



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월25일
(11) 등록번호 10-1821646
(24) 등록일자 2018년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/192 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07C 217/84 (2006.01) C07C 229/18 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7013238
(22) 출원일자(국제) 2011년10월26일
심사청구일자 2016년10월26일
(85) 번역문제출일자 2013년05월24일
(65) 공개번호 10-2013-0132448
(43) 공개일자 2013년12월04일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2011/001179
(87) 국제공개번호 WO 2012/097427
국제공개일자 2012년07월26일
(30) 우선권주장
61/407,069 2010년10월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20050209334 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
프로메틱 파마 에스엠티 리미티드
영국 씨비23 7에이제이 캄브리지 콤버튼 바톤 로드 호라이즌 파크
(72) 발명자
가그논 린
캐나다 퀘벡 에이치7엠 3이5 라발 드 라 빅토이르 스트리트 1973
그로우익스 브리기에
캐나다 퀘벡 에이치2제이 3더블유4 몬트리올 파브르 스트리트 5078
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 10 항

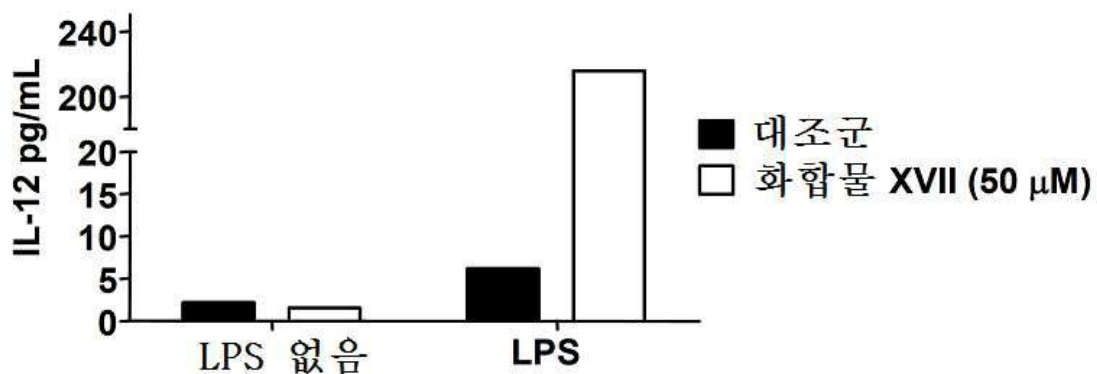
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 암을 치료하기 위한 화합물 및 조성물

(57) 요약

암을 치료하기 위한 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II의 페닐 케톤 카복실레이트 화합물 및 치환된 방향족 화합물 및 그들의 약학적으로 허용되는 염에 대한 신규한 용도가 기재된다. 이들 화합물의 2가지의 병용이 기재되며, 이들 화합물 중 하나와 항암제, 예컨대 데카바진, 독소루비신, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 부셀렉스, 부셀판, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포사이드, 토포테칸, 이리노테칸, 탁소테르, 탁솔, 5-플루오로유라실, 메토트렉세이트, 젬시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴 및 클로람부실의 병용이 기재된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

기르츠 릴리안느

캐나다 제이7티 2썸2 루트 드 라 시테-데-젠느
1857

라우린 피에르

캐나다 퀘벡 에이치3알 2와이6 빌 몽트-로얄 케민
선셋 2250

페니 크리스토퍼

캐나다 퀘벡 에이치8제트 3케이7 피에르퐁드 조론
스트리트 12787

자차리 보울로스

캐나다 퀘벡 에이치7피 5와이3 라발 호노르 드 발
자크 스트리트 3202

(56) 선행기술조사문헌

JP2005514357 A*

EP0268907 A2

US20100010002 A1

KR1020100101134 A

W02009055932 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

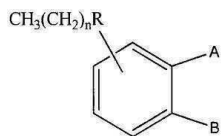
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 IC의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약학 조성물:

화학식 IC



상기 식에서,

n 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R 은 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, 0 또는 S 이고;

B 가 H 인 경우, A 는 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $W(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $Y\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ 이고;

A 가 H 인 경우, B 는 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $W(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $Y\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ 이거나;

A 및 B 는 공유 결합하여, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 기로 치환된 5-원 사이클로알킬을 형성하고;

W 는 0이고;

Y 는 0, S , NH 또는 CH_2 이고;

m 은 0, 1 또는 2이고;

p 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다.

청구항 2

[청구항 2은(는) 실정등록료 납부시 포기되었습니다.]

제1항에 있어서,

약학적으로 허용되는 염이 염기 부가염인, 약학 조성물.

청구항 3

[청구항 3은(는) 실정등록료 납부시 포기되었습니다.]

제2항에 있어서,

염기 부가염이 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 및 리튬으로부터 선택되는 금속 반대이온을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 4

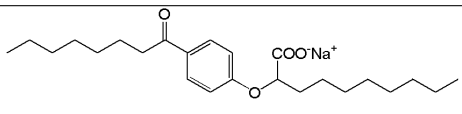
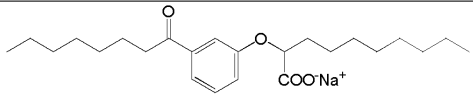
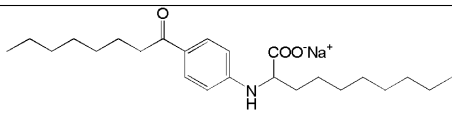
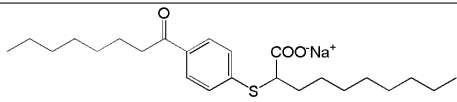
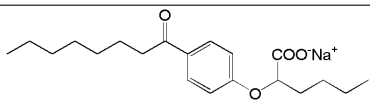
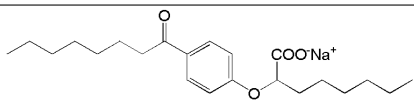
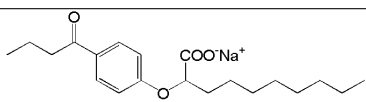
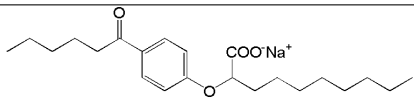
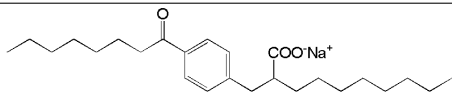
제3항에 있어서,

금속 반대이온이 나트륨인, 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

화합물이 하기 화합물 XVII, XX 내지 XXVII, XXIX, XXX, XXXII, XXXIV, XXXV 및 XXXVIII 내지 XL 중 어느 하나인, 약학 조성물:

	구조
화합물 XVII	
화합물 XX	
화합물 XXI	
화합물 XXII	
화합물 XXIII	
화합물 XXIV	
화합물 XXV	
화합물 XXVI	
화합물 XXVII	

	구조
화합물 XXIX	
화합물 XXX	
화합물 XXXII	
화합물 XXXIV	
화합물 XXXV	
화합물 XXXVIII	
화합물 XXXIX	
화합물 XL	

청구항 6

[청구항 6은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.]

제5항에 있어서,

화합물이 화합물 XVII 또는 XX인, 약학 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서,

화합물이 화합물 XVII인, 약학 조성물.

청구항 8

[청구항 8은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.]

제1항에 있어서,

인간에서의 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

암이 방광암, 유방암, 대장암, 신장암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 난소암, 췌장암, 전립선암 또는 자궁암인, 약학 조성물.

청구항 10

[청구항 10은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.]

제1항에 있어서,

암이 유방암, 대장암, 백혈병, 흑색종 또는 췌장암인, 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

화합물이 항암제와 병용되는, 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

항암제가 데카바진, 독소루비신, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 부설펙스, 부설펙판, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포사이드, 토포테칸, 이리노테칸, 탁소테르, 탁솔, 5-플루오로유라실, 메토트렉세이트, 젬시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴 또는 클로람부실인, 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

염증 병태 하에서의 IL-12 생성의 자극 또는 증진; 림프구 또는 NK 세포의 항종양 세포용해 활성의 자극; 정착된 종양 또는 원발성 고형 종양의 퇴행(regression)의 유도; TGF-유도 CTGF 생성의 억제; 또는 CTGF-매개된 활성의 억제 중 하나 이상의 생물학적 활성을 나타내는, 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

정착된 종양 또는 원발성 고형 종양의 퇴행을 유도하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서,

종양 세포 이동 및 전이의 정착을 억제하는 약학 조성물.

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

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학의 분야에 관한 것이다. 더욱 자세하게, 본 발명은 화합물, 약학 조성물 및 암을 치료하기 위한 그들의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 100가지를 초과하는 임상적으로 상이한 형태의 질환을 말한다. 신체의 거의 모든 조직에서 암이 발생할 수 있으며, 일부는 심지어 몇가지 유형의 암을 나타낼 수도 있다. 암은 원래의 조직을 침습할 수 있거나 다른 부위로 전파될 수 있는 세포의 비정상적인 성장을 특징으로 한다. 사실상, 특정 암의 중증도 또는 악성의 정도는 암 세포의 침습에 대한 경향과 전파 능력에 기초한다. 다시 말하면, 다양한 인간 암(예를 들어, 암종)은 원발성 부위 또는 종양으로부터 전파되고, 신체의 도처에 전이되는 그들의 능력이 상당히 상이하다. 실제로, 암 환자의 생존에 해로운 것은 종양 전이 과정이다. 외과의가 원발성 종양을 제거할 수는 있지만, 전이된 암은 종종 수술적인 치유를 가능하게 하기에는 너무 많은 위치에 도달한다. 성공적으로 전이되기 위해서는 암 세포가 반드시 그들의 원래의 위치로부터 분리되어, 혈관 또는 림프관을 침습하고, 순환계에서 새로운 부위로 이동하여 종양을 정착시켜야 한다.

[0003] 12가지의 주된 암은 전립선암, 유방암, 폐암, 대장암, 방광암, 비-호지킨 림프종, 자궁암, 흑색종, 신장암, 백혈병, 난소암 및 췌장암이다. 종종, 암은 화학치료제(세포독성 약물로도 지칭)로 보다 더욱 효과적으로, 또는 보다 덜 효과적으로 치료될 수 있다. 그러나 화학치료제는 2가지의 주요 제약을 갖는다. 첫째로, 화학치료제는 특히 고용량에서 암 세포에 대하여 특이적이지 않고, 그들은 정상의 빠르게 분열하는 세포에 대해 독성이다. 둘째로, 시간에 따라, 그리고 반복된 사용에 따라, 암 세포는 화학치료제에 대한 내성이 발생되어, 이에

의해 환자에게 추가의 이익을 제공하지 않는다. 이후에, 화학치료제의 사용에 의해 도입되는 제약을 다루기 위한 다른 치료 양식이 연구되어 왔다. 널리 연구된 대안적인 치료 옵션으로는 수술, 방사선 및 면역요법이 있다. 그러나, 이들 치료는 또한 특히 더욱 진행된 암에서 심각한 제약을 갖는다. 따라서, 예를 들어, 수술은 광범위한 전이를 완전하게 제거하는 능력에 의해 제약되며, 방사선은 방사선을 선택적으로 전달하고 암세포를 침투하는 능력에 의해 제약되며, 면역요법(예를 들어, 승인된 사이토카인의 이용)은 효능과 독성 간의 균형에 의해 제약된다. 이러한 이유로, 상대적으로 더 새로운 다른 치료 방법이 연구 중에 있다. 이들 방법은 단백질 키나제 억제제(선택적이지 않으며, 이에 따라 독성이고, 여전히 약물 내성이 되기 쉬움), 항혈관형성제(antiangiogenesis agent)(제한된 효능과 독성) 및 유전자 요법(현재까지 유의미한 성공이 없음)의 사용을 포함한다. 따라서, 암을 치료하기 위한, 효과적이며(예를 들어, 종양 크기 및/또는 전이의 전파를 줄이는) 독성이 감소된 신규한 화합물이 여전히 필요하다.

[0004] 본 발명은 암을 치료하기 위한 화합물, 약학 조성물 및 치료 방법의 요구를 다룬다. 본 발명의 추가의 특징은 본 명세서에서의 본 발명의 개시내용, 도면 및 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 방광암, 유방암, 대장암, 신장암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 난소암, 췌장암, 전립선암 및 자궁암을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 암을 치료하기 위한 화합물 및 그의 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0006] 본 발명의 특정 태양은 하기에 정의되는 바와 같은 치료적 유효량의 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II로 나타낸 치환된 방향족 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0007] 본 발명의 특정 태양은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II에 따른 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염의 약학 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 염기 부가염이다. 염기 부가염은 바람직하게는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 리튬인 금속 반대이온을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 바람직한 금속 반대이온은 나트륨이다.

[0008] 본 발명의 다른 관련 태양은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암의 치료에 사용하기 위한 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암을 치료하기 위한 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II로 나타낸 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 특정 예는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II로 나타낸 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 항암 조성물이다. 다른 특정 예는 표 1에서 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는 항암 조성물, 더욱 바람직하게는 화합물 I, II, XV, XVII 및/또는 XIX를 포함하는 항암 조성물이다.

[0009] 본 발명의 다른 태양은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II로 나타낸 화합물을 포함하며, 항암제를 추가로 포함하는 약학 조성물에 관한 것이며, 여기서, 항암제는 데카바진, 독소루비신, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 부선피스, 부선판, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포사이드, 토포테칸, 이리노테칸, 탁소테르, 탁솔, 5-플루오로유라실, 메토트렉세이트, 젬시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴 또는 클로람부실일 수 있다.

[0010] 관련 태양은 치료적 유효량의, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 약학 조성물을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서의 방광암, 유방암, 대장암, 신장암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 난소암, 췌장암, 전립선암 및/또는 자궁암의 치료 방법에 관한 것이다. 다른 관련 태양은 치료적 유효량의, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 약학 조성물을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서의 유방암, 대장암, 백혈병, 흑색종 및/또는 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0011] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물이 대상체에서 하기의 생물학적 활성 중 하나 이상을 나타내는 치료 방법에 관한 것이다: 염증 병태 하에서의 IL-12 생성의 자극 및/또는 증진; 림프구의 세포용해 활성 자극; NK 세포의 항종양 활성 자극; 정착된 종양 및/또는 원발성 고형 종양의 퇴행(regression)의 유도; TGF-유도된 CTGF 생성의 억제; CTGF-매개된 활성의 억제.

[0012] 본 발명은 추가로 대상체에서 다양한 암에 대하여 예방적으로 유효하고/거나 치료적으로 유효한 제제(agent)로서의 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II에 따른 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0013] 본 발명의 추가의 태양은 하기의 설명, 특허청구범위 및 그의 일반화로부터 당업자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 비염증 및 염증 병태 하에서의 시험관 내의(RAW.264 세포) IL-12 생성에 대한 화합물 XVII의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

도 2는 시험관 내에서 인간 혈관사이 세포(mesangial cell)에서 TGF-유도된 CTGF 생성의 억제에 대한 화합물 I의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

도 3은 마우스 내의 B16F10 원발성 종양에 대한 데칸산나트륨, 독소루비신 및 그들의 조합물의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 4는 마우스 내의 정위(orthotopic) Panc02 췌장암에 대한 화합물 XV와 함께 젬시타빈의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 5는 마우스 내의 DA-3 유방 종양에 대한 화합물 XV 및 사이클로포스파마이드의 경구 투여의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 6은 마우스 내의 원발성 종양 P815 세포에 대한 데칸산나트륨 및 아세틸살리실산(아스피린(상표명))(양성 대조군)의 경구 투여의 효과를 보여주는 선 그래프이다.

도 7은 마우스 내의 P815 원발성 종양 세포에 대한 데칸산나트륨, 화합물 XV 및 아세틸살리실산(아스피린(상표명))의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 8은 마우스 내의 P815 원발성 종양에 대한 데칸산나트륨, 화합물 I, 화합물 II 및 아세틸살리실산(아스피린(상표명))의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 9는 마우스 내의 P815 원발성 종양에 대한 데칸산나트륨 및 아세틸살리실산(아스피린(상표명))의 항전이 효능을 보여주는 막대 그래프이다.

도 10은 마우스 내의 P815 원발성 종양에 대한 화합물 XV 및 아세틸살리실산(아스피린(상표명))의 항전이 효능을 보여주는 막대 그래프이다.

도 11은 마우스 내의 LL/2 원발성 종양에 대한 데칸산나트륨, 젬시타빈 및 그들의 조합물의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 12는 마우스 내의 CT-26WT 원발성 종양에 대한 데칸산나트륨, 5-플루오로유라실 및 그들의 조합물의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 13은 마우스 내의 CT-26WT 원발성 종양에 대한 화합물 XV, 5-플루오로유라실 및 그들의 조합물의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 14는 마우스 내의 이종이식편 인간 전립선 PC-3 종양에 대한 데칸산나트륨, 사이클로포스파마이드 및 그들의 조합물의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 15는 마우스 내의 이종이식편 인간 전립선 PC-3 종양에 대한 사이클로포스파마이드(양성 대조군) 및 사이클로포스파마이드와 화합물 XV의 조합물의 경구 투여의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 16은 마우스 내의 췌장 Panc02 암에 대한 데칸산나트륨, 파클리탁셀 및 그들의 조합물의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 17은 마우스 내의 P815 원발성 종양에 대한 화합물 XVII 및 아세틸살리실산(아스피린(상표명))의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 18은 마우스 내의 P815 간 전이에 대한 화합물 XVII 및 아세틸살리실산(아스피린(상표명))의 항전이 효능을 보여주는 막대 그래프이다.

도 19는 마우스 내의 인간 췌장 MiaPaca-2 종양에 대한 데칸산나트륨, 아브락산(Abraxane)(상표명) 및 그들의 조합물의 항종양 효능을 보여주는 선 그래프이다.

도 20은 정상 HK-2 세포 및 TGF- β 유도된 EMT 세포 내의 E-카드헤린(E-cadherin)에 대한 화합물 XVII의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 인간 GAPDH 내인성 대조군에 대하여 정규화된 인간 E-카드헤린 택맨(TaqMan)(등록상표) 유전자 발현 검정을 사용한 리얼-타임 PCR이고; 참고물질은 24시간 TGF- β 처리된 세포이다(RQ=1). * 평균 $p<0.05$ 및 **평균 $p<0.01$ (t-검정).

도 21은 정상 HK-2 세포 및 TGF- β 유도된 EMT 세포 내의 CTGF에 대한 화합물 XVII의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 인간 GAPDH 내인성 대조군에 대하여 정규화된 인간 CTGF 택맨(등록상표) 유전자 발현 검정을 사용한 리얼-타임 PCR이고; 참고물질은 24시간 TGF- β 처리된 세포이다(RQ=1). * 평균 $p<0.05$ 및 **평균 $p<0.01$ (t-검정).

도 22는 정상 HK-2 세포 및 TGF- β 유도된 EMT 세포 내의 콜라겐 1에 대한 화합물 XVII의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 인간 GAPDH 내인성 대조군에 대하여 정규화된 인간 콜라겐 1 택맨(등록상표) 유전자 발현 검정을 사용한 리얼-타임 PCR이고; 참고물질은 24시간 TGF- β 처리된 세포이다(RQ=1). **평균 $p<0.01$ (t-검정).

도 23은 정상 HK-2 세포 및 TGF- β 유도된 EMT 세포 내의 CTGF 및 콜라겐 1 발현에 대한 데칸산나트륨의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 인간 GAPDH 내인성 대조군에 대하여 정규화된 인간 CTGF 택맨(등록상표) 유전자 발현 검정 및 인간 콜라겐 1 택맨(등록상표) 유전자 발현 검정을 사용한 리얼-타임 PCR이고; 참고물질은 24시간 TGF- β 처리된 세포이다(RQ=1). 데칸산나트륨을 0.5mM로 첨가하였다.

도 24는 정상 HK-2 세포 및 TGF- β 유도된 EMT 세포 내의 CTGF 및 콜라겐 1 발현에 대한 화합물 I의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 인간 GAPDH 내인성 대조군에 대하여 정규화된 인간 CTGF 택맨(등록상표) 유전자 발현 검정 및 인간 콜라겐 1 α 1 택맨(등록상표) 유전자 발현 검정을 사용한 리얼-타임 PCR이고; 참고물질은 24시간 TGF- β 처리된 세포이다(RQ=1). 화합물을 0.5mM로 첨가하였다.

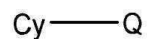
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II의 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 조성물을 개시한다. 본 발명에 따른 일부 화합물은 치환된 페닐(페녹시, 티오펜옥시, 아닐리노) 벤조산, 아세트산 또는 프로피온산으로 광범위하게 분류될 수 있다.

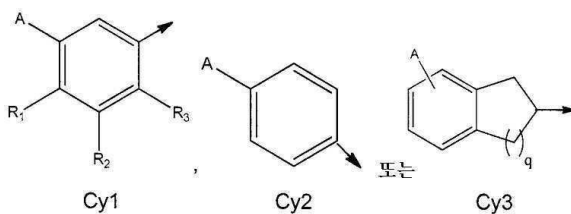
A) 본 발명의 화합물

일 태양에 따라, 본 발명은 화학식 I로 나타낸 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 암을 치료하기 위한 약학 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서,



Cy는 이고;

→ 는 Cy를 Q에 연결하는 공유 결합을 나타내며;

q는 1, 2 또는 3이고;

A는

1) C₁-C₈ 알킬,

- [0026] 2) C_2-C_6 알케닐,
- [0027] 3) C_1-C_7 알킬-Y-,
- [0028] 4) C_1-C_7 알킬-OC(O)-,
- [0029] 5) 페닐-O-페닐- CH_2 -Y, 또는
- [0030] 6) C_1-C_7 알킬-CH(OH)-이며;
- [0031] R_1 , R_2 및 R_3 은 H, F, Cl 또는 OH로부터 독립적으로 선택되고;
- [0032] Cy가 Cy1 및 Cy2이면, Q는
- [0033] 1) C(O)OH,
- [0034] 2) $C(CH_3)_2C(O)OH$,
- [0035] 3) $(CH_2)_m-C(O)OH$,
- [0036] 4) $ZCH(C(O)OH)C_1-C_8$ 알킬,
- [0037] 5) $Z(CH_2)_mC(O)OH$,
- [0038] 6) $CH(R^c)C(O)OH$,
- [0039] 7) $CH(\text{페닐})CH_2C(O)OH$,
- [0040] 8) $CH(R^c)CH_2C(O)OH$, 또는
- [0041] 9) $CH_2CH(C(O)OH)C_1-C_8$ 알킬이며;
- [0042] m은 1 또는 2이고;
- [0043] 페닐은 R^d 치환체에 의해 치환되며;
- [0044] Y는 O, S, NR^aR^b 또는 C(O)이고;
- [0045] Z는 O, S 또는 NR^aR^b 이며;
- [0046] Cy가 Cy3이면, Q는 C(O)OH이고;
- [0047] R^a 및 R^b 는
- [0048] 1) H, 또는
- [0049] 2) C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되며;
- [0050] R^c 는
- [0051] 1) H,
- [0052] 2) C_1-C_4 알킬,
- [0053] 3) C_2-C_4 알케닐, 또는
- [0054] 4) C_2-C_4 알키닐이고;
- [0055] R^d 는

[0056] 1) OR^c ,

[0057] 2) 할로젠,

[0058] 3) CF_3 , 또는

[0059] 4) 페닐이며;

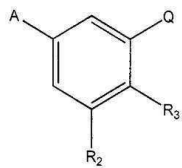
[0060] R^c 는

[0061] 1) H, 또는

[0062] 2) C_1-C_4 알킬이다.

[0063] 다른 태양에 따라, 본 발명은 화학식 I.1로 나타낸 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 암을 치료하기 위한 약학 용도에 관한 것이다:

[0064] [화학식 I.1]



[0065]

[0066] 상기 식에서,

[0067] A는

[0068] 1) C_1-C_8 알킬, 또는

[0069] 2) C_2-C_6 알케닐이고;

[0070] R_2 및 R_3 은 H, F, Cl 또는 OH로부터 독립적으로 선택되며;

[0071] Q는

[0072] 1) $C(O)OH$,

[0073] 2) $C(CH_3)_2C(O)OH$,

[0074] 3) $(CH_2)_m-C(O)OH$, 또는

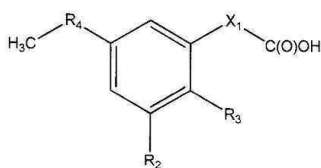
[0075] 4) $CH(R^c)C(O)OH$ 이고;

[0076] m은 1이며;

[0077] R^c 는 C_1-C_4 알킬이다.

[0078] 다른 태양에 따라, 본 발명은 화학식 IA로 나타낸 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 암을 치료하기 위한 약학 용도에 관한 것이다:

[0079] [화학식 IA]



[0080]

[0081] 상기 식에서,

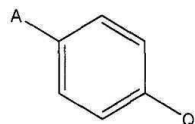
[0082] R_2 및 R_3 은 H, OH, F 또는 Cl로부터 독립적으로 선택되며;

[0083] X_1 은 $CH(CH_3)$, $C(CH_3)_2$ 또는 $(CH_2)_n$ 이고, n 은 0, 1 또는 2이며;

[0084] R_4 는 $(CH_2)_{m1}$, $(CH_2)_{q1}CH=CH$ 또는 $CH=CH(CH_2)$ 이고, $m1$ 은 3, 4, 5 또는 6이며, $q1$ 은 1, 2 또는 3이다.

[0085] 다른 태양에 따라, 본 발명은 화학식 I.2로 나타낸 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 암을 치료하기 위한 약학 용도에 관한 것이다:

[0086] [화학식 I.2]



[0087]

[0088] 상기 식에서,

[0089] Y 는 O, S 또는 NR^aR^b 이고;

[0090] A 는

[0091] 1) C_1-C_8 알킬,

[0092] 2) C_2-C_6 알케닐,

[0093] 3) C_1-C_7 알킬- Y -, 또는

[0094] 4) 페닐-O-페닐- CH_2 - Y 이며;

[0095] Q 는

[0096] 1) $CH(\text{페닐})CH_2C(O)OH$, 또는

[0097] 2) $CH(R^c)CH_2C(O)OH$ 이고;

[0098] 페닐은 R^d 치환체로 치환되며;

[0099] R^a 및 R^b 는

[0100] 1) H, 또는

[0101] 2) C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0102] R^c 는

[0103] 1) H,

[0104] 2) C_1-C_4 알킬,

[0105] 3) C_2-C_4 알케닐, 또는

[0106] 4) C_2-C_4 알키닐이며;

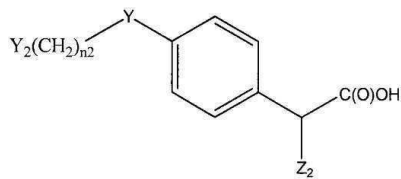
[0107] R^d 는

[0108] 1) OR^e ,



[0109] 2) 할로젠,

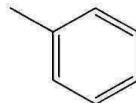

- [0110] 3) CF_3 , 또는
- [0111] 4) 페닐이고;
- [0112] R^e 는
- [0113] 1) H, 또는
- [0114] 2) $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다.
- [0115] 다른 태양에 따라, 본 발명은 화학식 IB로 나타낸 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 암을 치료하기 위한 약학 용도에 관한 것이다:


[0116] [화학식 IB]



- [0117]
- [0118] 상기 식에서,
- [0119] n_2 는 0, 1 또는 2이고;
- [0120] Y는 O, NH, $\text{NC}_1\text{-C}_3$ 알킬 또는 S이며;
- [0121] Y_2 는 CH_3 또는 R_d 로 치환된 페닐이고;

Y_2 가  인 경우에, Z_2 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알키닐 또는  이거나;

Y_2 가 분지쇄 또는 직쇄 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬인 경우에, Z_2 는  또는  이거나;

Y_2 가 CH_3 인 경우에, Z_2 는  이고;

R_d 는 OH, F, Cl, Br, CF_3 , $\text{OC}_1\text{-C}_4$ 알킬 또는 페닐이고;

A_2 는 OH, F, Cl, Br, CF_3 , 페닐 또는 $\text{OC}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

B_2 는 F, Cl, Br, CF_3 또는 페닐이다.

- [0122] 다른 태양에 따라, 본 발명은 화학식 IC로 나타낸 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 암을 치료하기 위한 약학 용도에 관한 것이다:

[0123] 삭제

[0124] 삭제

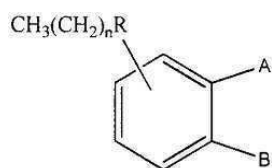
[0125] 삭제

[0126] 삭제

[0127] 삭제

[0128] 삭제

[0129] [화학식 IC]



[0130]

[0131] 상기 식에서,

[0132] n 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0133] R 은 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, NH , NC_1-C_3 알킬, O , S 또는 CH_2 이며;

[0134] B 가 H 인 경우, A 는 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{W}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $\text{YCH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ 이고;

[0135] A 가 H 인 경우, B 는 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{W}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 또는 $\text{YCH}(\text{C}(\text{O})\text{OH})(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ 이거나;

[0136] A 및 B 는 공유 결합하여, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 기로 치환된 5-, 6- 또는 7-원 사이클로알킬을 형성하며;

[0137] W 는 O , S 또는 NH 이고;

[0138] Y 는 O , S , NH 또는 CH_2 이며;

[0139] m 은 0, 1 또는 2이고;

[0140] p 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다.

[0141] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 특정 탄소 원자 개수를 가진 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소기를 모두 포함하고자 하며, 예를 들어, C_1-C_8 알킬에서 C_1-C_8 은 선형 또는 분지형 배열에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 탄소를 가진 기를 포함하는 것으로 정의되거나; C_1-C_7 알킬에서 C_1-C_7 은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개 탄소를 가진 기를 포함하는 것으로 정의되거나; C_1-C_6 알킬에서 C_1-C_6 은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 탄소를 가진 기를 포함하는 것으로 정의되거나; 예를 들어, C_1-C_4 알킬에서 C_1-C_4 은 선형 또는 분지형 배열에서 1, 2, 3 또는 4개 탄소 원자를 가진 기를 포함하는 것으로 정의되거나; C_1-C_3 알킬에서 C_1-C_3 은 1, 2 또는 3개 탄소 원자를 가진 기를 포함하는 것으로 정의된다. 상기에서 정의된 알킬의 예에는 메틸, 에틸, n -프로필, i -프로필, n -뷰틸, t -뷰틸, i -뷰틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸이 포함되지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0142] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알케닐"은 특정 탄소 원자 개수를 가진 불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 의미하고자 하며, 여기서 적어도 2개의 탄소 원자는 서로 이중 결합에 의해 결합되고, E 또는 Z 위치화학(regiochemistry) 중 어느 하나 및 그들의 조합을 가진다. 예를 들어, C_2-C_6 알케닐에서 C_2-C_6 은 선형 또는 분지형 배열로서 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소를 가지며 적어도 2개의 탄소 원자는 이중 결합에 의해 함께 결합되는 기를 포함하는 것으로 정의되거나, C_2-C_4 알케닐에서 C_2-C_4 은 선형 또는 분지형 배열로서 2, 3 또는 4개의 탄소를 가지며 적어도 2개의 탄소 원자는 이중 결합에 의해 함께 결합되는 기를 포함하는 것으로 정의된다. 알케닐의 예에는 에테닐(비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐 및 1-부테닐이 포함된다.

[0143] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬닐"은 특정 개수의 탄소 원자를 가진 불포화 직쇄 탄화수소기를 의미하고자 하며, 여기서 적어도 2개의 탄소 원자는 삼중 결합에 의해 함께 결합된다. 예를 들어, C₂-C₄ 알킬닐에서 C₂-C₄는 쇠 중에 2, 3 또는 4개의 탄소를 가지며 적어도 2개의 탄소 원자는 삼중 결합에 의해 함께 결합되는 기를 포함하는 것으로 정의된다. 이러한 알킬닐의 예에는 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등이 포함된다.

[0144] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로젠"은 플루오르, 염소 또는 브롬을 의미하는 것으로 의도된다.

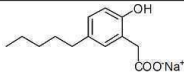
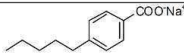
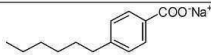
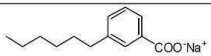
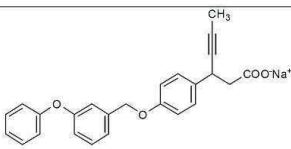
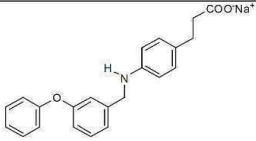
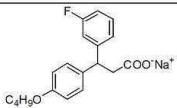
[0145] 화학식 I의 화합물의 예에는 하기의 표 1에 열거된 화합물 I 내지 XLI이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 화학식 IA의 화합물의 특정 예에는 화합물 I 내지 XLII이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 화학식 IB의 화합물의 특정 예에는 화합물 XIV 내지 XVI이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 화학식 IC의 화합물의 특정 예에는 화합물 XVII 내지 XLI이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

표 1

화학식 I의 화합물들의 예

	구조
화합물 I	
화합물 II	
화합물 III	
화합물 IV	
화합물 V	
화합물 VI	
화합물 VII	
화합물 VIII	
화합물 IX	

[0146]

	구조
화합물 X	
화합물 XI	
화합물 XII	
화합물 XIII	
화합물 XIV	
화합물 XV	
화합물 XVI	

[0147]

	구조
화합물 XVII	
화합물 XVIII	
화합물 XIX	
화합물 XX	
화합물 XXI	
화합물 XXII	
화합물 XXIII	
화합물 XXIV	
화합물 XXV	

[0148]

	구조
화합물 XXVI	
화합물 XXVII	
화합물 XXVIII	
화합물 XXIX	
화합물 XXX	
화합물 XXXI	
화합물 XXXII	
화합물 XXXIII	
화합물 XXXIV	
화합물 XXXV	

[0149]

	구조
화합물 XXXVI	
화합물 XXXVII	
화합물 XXXVIII	
화합물 XXXIX	
화합물 XL	
화합물 XLI	

[0150]

[0151]

출원인들은 구조가 본 발명의 화합물의 일부의 구조와 관련이 있는 그 밖의 화합물을 기재하였다. 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참고로 포함되는 국제 PCT 출원 제PCT/CA2010/000677호(출원일: 2010년 5월 3일, 발명의 명칭: "Substituted aromatic compounds and pharmaceutical uses thereof")의 표 2에 개시된 화합물에 대하여 참조가 이루어진다. 따라서, 특정 실시형태에서, 제PCT/CA2010/000677호의 표 2에 개시된 화합물 I 내지 XV 및 XVIII의 어느 하나 또는 모두는 본 발명의 범주로부터 배제된다. 다른 특정 실시형태에서, 본 출원의 표 1에 개시된 화합물 I 내지 XIII의 어느 하나 또는 모두의 신장암을 치료하기 위한 및/또는 신장 세포 암종을 치료하기 위한 용도는 본 발명의 범주로부터 배제된다. 유사하게, 특정 실시형태에서, 신장암을 치료하기 위한 및/또

는 신장 세포 암증을 치료하기 위한 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB의 화합물 및/또는 화학식 IC의 화합물의 용도는 본 발명의 범주로부터 배제된다.

[0152] 상기에서 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB 및 화학식 IC로 기재된 화합물에 더하여, 본 발명의 추가의 태양은 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다:

[0153] [화학식 II]

[0154] $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$

[0155] 바람직한 실시형태에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 IIA로 나타낸 금속 데칸산염이다:

[0156] [화학식 IIA]

[0157] $(\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-)_n\text{M}^+$

[0158] 상기 식에서,

[0159] M이 Na^+ 또는 K^+ 인 경우, n은 1이며, M이 Ca^{++} 또는 Mg^{++} 인 경우, n은 2이다.

[0160] 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 금속 데칸산염의 특정 예에는 $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^- \text{Na}^+$; $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^- \text{K}^+$; $(\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-)_2\text{Ca}^{++}$ 및 $(\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^-)_2\text{Mg}^{++}$ 이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0161] 특정 실시형태에서, 췌장암을 치료하기 위한 화학식 II 또는 화학식 IIA의 화합물의 용도는 본 발명의 범주로부터 배제된다. 특정 실시형태에서, 화학식 II 또는 화학식 IIA의 화합물(예를 들어, $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^- \text{Na}^+$)은 단독으로 암 단일요법에 사용하기 위한 것이다. 특정 실시형태에서, 다른 화학치료제(예를 들어, 젬시타빈)와 병용하는 화학식 II 또는 화학식 IIA의 화합물(예를 들어, $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^- \text{Na}^+$)의 용도는 본 발명의 범주로부터 배제된다. 특정 실시형태에서, 췌장암을 치료하기 위한 데칸산나트륨($\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{COO}^- \text{Na}^+$)의 용도는 본 발명의 범주로부터 배제된다.

[0162] 염

[0163] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 염기 부가염을 의미하는 것으로 의도된다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 또한 문헌[Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977)]에도 기재되어 있다. 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의하여 산성 부분(moiety)을 함유하는 모(parent) 제제로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 제제의 유리 산 형태를 수 중의 또는 유기 용매 중의 또는 둘의 혼합물 중의 화학량론적 양의 적절한 염기와 반응시킴으로써 제조된다. 염은 유리 산 형태의 본 발명의 정제된 화합물을 원하는 해당하는 염기와 개별적으로 반응시키고, 이에 따라 형성된 염을 분리함으로써, 또는 제제의 최종 분리 또는 정제 동안 동소에서 제조될 수 있다.

[0164] 일 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 리튬의 염기 부가염이다. 바람직한 실시형태에서, 염기 부가염은 나트륨이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 상기에서 표 1에 열거된 나트륨 염이다. 바람직하게는 화합물은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 I, II, VIII, XIII, XV, XVII, XVIII, XIX 및 XX으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 화합물은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 I, II, XV, XVII 및 XIX이다.

[0165] 기재된 화합물의 모든 산, 염 및 다른 이온성 형태 및 비이온성 형태는 본 발명의 화합물로 포함된다. 예를 들어, 화합물이 본 명세서에서 산으로 나타나 있다면, 화합물의 염 형태도 또한 포함된다. 마찬가지로, 화합물이 염으로 나타나 있다면, 산 형태도 또한 포함된다.

[0166] 전구약물

[0167] 특정 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II로 나타낸 바와 같은 본 발명의 화합물(상기 화합물은 유리 카복실산 형태로 존재함)은 또한 그의 모든 약학적으로 허용되는 염, 등전자 등가물, 예컨대 테트라졸 및 전구약물 형태를 포함할 수 있다. 후자의 예에는 아미노산을

비롯한 아민 또는 알코올과 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II로 정의된 유리산의 반응시에 수득되는 약학적으로 허용되는 에스터 또는 아마이드가 포함된다.

[0168]

키랄성

[0169]

본 발명의 화합물, 그들의 약학적으로 허용되는 염 또는 그들의 전구약물은 하나 이상의 비대칭 중심, 키랄 축 및 키랄 면을 포함할 수 있고, 따라서, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 다른 입체 이성질체를 초래할 수 있으며, 절대 입체화학적 용어로서, 예컨대 (R)- 또는 (S)-, 또는 아미노산에 대해 (D)- 또는 (L)-과 같이 정의될 수 있다. 본 발명은 그러한 모든 가능한 이성질체 뿐만 아니라, 그들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신포(chiral synthon) 또는 키랄제(chiral agent)를 사용하여 제조될 수 있거나, 역상 HPLC와 같은 종래 기술을 사용하여 분리할 수 있다. 라세미 혼합물을 제조한 후 개개의 광학 이성질체로 분리하거나, 이들 광학 이성질체를 키랄 합성에 의해 제조할 수 있다. 거울상 이성질체는 당업계에서 공지되어 있는 방법, 예를 들어, 이후에 결정화, 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피, 하나의 거울상 이성질체와 거울상 이성질체 특이적 시약의 선택적 반응에 의해 분리할 수 있는 부분입체 이성질체 염의 형성에 의해 분리될 수 있다. 또한, 원하는 거울상 이성질체를 분리 기술에 의해 다른 화학 물질로 전환하는 경우, 원하는 거울상 이성질체를 형성하기 위해 추가적인 단계가 필요하다는 것은 당업자라면 인식하고 있을 것이다. 대안적으로, 광학 활성 시약, 기질, 촉매, 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 비대칭 변환에 의해 하나의 거울상 이성질체를 다른 거울상 이성질체로 전환시킴으로써, 특정 거울상 이성질체를 합성할 수 있다.

[0170]

본 발명의 특정 화합물은 쌍극성 이온(Zwitterionic) 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 이들 쌍극성 이온 형태의 화합물과 그들의 혼합물을 포함한다.

[0171]

수화물

[0172]

아울러, 본 발명의 화합물은 또한 수화 형태 및 무수 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 화학식의 수화물은 1수화물 또는 폴리하이드레이트(polyhydrate)의 형태로 존재할 수 있는 본 발명의 화합물로 포함된다.

[0173]

B) 제조 방법

[0174]

일반적으로, 본 발명의 모든 화합물은 용이하게 입수할 수 있고/거나 종래부터 제조가능한 출발 물질, 시약 및 종래의 합성 절차를 사용하여, 임의의 종래 방법에 의해 제조될 수 있다. 특히 관련되는 것은 문헌 [Hundertmark, T.; Littke, A.F.; Buchwald, S.L.; Fu, G.C. *Org. Lett.* **12**, 1729-1731 (2000)]의 연구이다.

[0175]

이후의 예시 부문은 화합물 I, II, IV, V, VII, VIII, X, XI, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX 및 XX의 합성을 위한 일반적인 반응식 및 특이적이나 비제한적인 예를 제공한다.

[0176]

C) 약학적 응용

[0177]

본 명세서에 나타내고 예시된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 유익한 약학적 특성을 가지며, 이들 화합물은 대상체에서 유용한 약학적 응용을 가질 수 있다. 본 발명자들에 의해 고려되는 의학적 및 약학적 응용은 다양한 암의 예방 및/또는 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일 실시형태에서, 암은 방광암, 유방암, 대장암, 신장암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 백혈병, 난소암, 췌장암, 전립선암 및 자궁암으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 암은 유방암, 대장암, 백혈병, 흑색종 및 췌장암으로부터 선택된다.

[0178]

용어 "대상체"는 암이 발생할 수 있거나 이러한 질환에 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 포함한다. 용어 "대상체"는 동물, 예컨대 포유류 또는 조류를 포함한다. 바람직하게는 대상체는 포유류이다. 더욱 바람직하게는, 대상체는 인간이다. 가장 바람직하게는, 대상체는 치료를 필요로 하는 인간 환자이다.

[0179]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, "예방하는" 또는 "예방"은 적어도 질환이나 장애를 얻는 위험(또는 이에 대한 감수성) 확률의 감소(즉, 질환의 임상 징후 중 적어도 하나가, 질환의 징후를 경험하거나 보이지는 않지만 이 질환에 노출되거나 걸리기 쉬운 환자에서 발병되지 않게 함)를 말하는 것으로 의도된다. 그러한 환자를 확인하기 위한 생물학적 및 생리학적 파라미터가 본 명세서에 제공되어 있고 전문의에게 또한 널리 공지되어 있다.

[0180]

대상체의 "치료" 또는 "치료하는"이라는 용어는 질환이나 병태, 질환 또는 병태의 징후, 또는 질환 또는 병태의 위험(이에 대한 감수성)을 지연, 안정화, 치유, 회복, 경감, 완화, 변경, 치료, 악화 감소, 경감, 향상시키거나 그에 영향을 미치기 위해 본 발명의 화합물을 대상체에게 적용 또는 투여(또는 본 발명의 화합물을 대상체로부

터의 세포 또는 조직에 적용 또는 투여)하는 것을 포함한다. 용어 "치료하는"은 경감; 완화; 악화 속도 감소; 질환의 중증도 감소; 징후의 안정화, 소멸 또는 대상체가 손상, 병인 또는 병태를 더욱 건디기 쉽게 함; 퇴행 또는 감퇴 속도를 늦춤; 퇴행의 최종점을 보다 적게 쇠약하게 함; 또는 환자의 물리적, 심적 상태를 향상시킴과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는 손상, 병인 또는 병태의 치료 또는 경감에서의 성공의 어떠한 표시를 말한다. 일부 실시형태에서, 용어 "치료하는"은 대상체의 기대 수명을 증가시키고/거나 추가의 치료가 필요하기 전에(예를 들어, 신장암 환자의 경우, 투석 또는 신장 이식) 지연시키는 것을 포함할 수 있다.

[0181] 본 발명에서 치료에 대한 언급은 예방뿐 아니라 정착된 암의 치료법까지 확대 해석된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 원발성 종양의 수술 제거 후에, 수술 전에, 또는 공격적 화학요법 전에 또는 후에 사용될 수 있거나, 심지어 환자가 완화 중에 있는 경우에도 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 표준 암 치료법에 비하여 상대적으로 독성이 결여되어, 이에 의해 표준 치료법으로 권해질 것보다 더욱 자유로운 예방적 이용을 가능하게 할 것으로 예상된다.

[0182] 더욱이, 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 암의 치료를 위해 사용되는 단일요법에 대한 것이다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 이미 승인된 항암제, 예컨대 화학치료제, 사이토카인, 방사선 치료제 등과 병용으로 사용된다. 본 발명의 화합물과 병용으로 사용될 수 있는 항암제의 예에는 데카바진, 독소루비신, 다우노루비신, 사이클로포스파마이드, 부설팅스, 부설팅판, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포사이드, 토포테칸, 이리노테칸, 탁소테르, 탁솔, 5-플루오로유라실, 메토크세이트, 켄시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴 및 클로람부실 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0183] 따라서, 본 발명에 따른 치료 방법은 또한 다른 치료적으로 유효한 제제의 투여와 함께 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 공동-투여를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 태양은 유효량의 제1제제 및 제2제제를 치료적 처치를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체의 동시의 치료적 처치 방법에 관한 것이며, 여기서 제1제제는 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II에 정의된 바와 같고, 제2제제는 상기에서 정의된 바와 같은 장애 또는 질환 중 임의의 것의 예방 또는 치료를 위한 것이다. 어구 "동시의 치료적 처치" 또는 "~와 동시에"에서 사용되는 바와 같은 본 명세서에서 사용되는 용어 "동시의" 또는 "동시에"는 제2제제의 존재 하에서 제1제제를 투여하는 것을 포함한다. 동시의 치료적 처치 방법은 제1, 제2, 제3 또는 추가의 제제가 공동-투여되는 방법을 포함한다. 동시의 치료적 처치 방법은 또한 제1 또는 추가의 제제가 제2 또는 추가의 제제의 존재 하에 투여되는 방법을 포함하며, 여기서, 예를 들어, 제2 또는 추가의 제제는 이전에 투여된 것일 수 있다. 동시의 치료적 처치 방법은 상이한 실행자에 의해 단계적으로 시행될 수 있다. 예를 들어, 1명의 실행자가 제1제제를 대상체에게 투여할 수 있으며, 제2실행자가 제2제제를 대상체에게 투여할 수 있고, 투여 단계는 제1제제(및/또는 추가의 제제)가 제2제제(및/또는 추가의 제제)의 존재하에 투여되는 한 동시에, 거의 동시에 또는 떨어진 시간에 시행될 수 있다. 실행자 및 대상체는 동일한 실체(예를 들면, 사람)일 수 있다.

[0184] 따라서, 본 발명은 또한 상기 언급된 질환 또는 병태 중 임의의 것의 징후 또는 합병증을 예방하거나 줄이거나 제거하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 제1 약학 조성물 및 하나 이상의 추가의 활성 성분을 포함하는 제2 약학 조성물을 치료할 질환 또는 병태의 하나 이상의 징후 또는 합병증을 억제하거나, 줄이거나, 제거하는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서, 모든 활성 성분은 치료할 질환 또는 병태의 하나 이상의 징후 또는 합병증을 억제하거나, 줄이거나, 제거하는 데 충분한 양으로 투여된다. 일 태양에서, 제1 및 제2 약학 조성물의 투여는 일시적으로 적어도 약 2분만큼 떨어진 간격이 있다. 바람직하게는 제1제제는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 나트륨 염이다. 제2제제는 상기에 제공된 화합물의 목록으로부터 선택될 수 있다.

[0185] IL-12 및 염증

[0186] 만성 염증이 암의 발생을 증진시키며, 종종 전사 인자 NF κ B 경로의 활성화의 결과로서 2가지 과정이 함께 발생함이 당업계에 널리 알려져 있으며; 예를 들어, 문헌[M. Philip *et al.* in *Seminars in Cancer Biology* 14, 433-439 (2004)]을 참조한다. 본 발명에 기재된 화합물은 염증 과정, 예컨대 암 하에서 IL-12를 증가시킨다. 이는 LPS-처리된 대식 세포주(RAW264.7)에서의 IL-12의 생성의 증가에 의해 증명되었다. IL-12는 T 헬퍼(Th1/Th2) 균형의 주요 조절자이며, 이는 몇몇 감염, 자가면역, 아토피 및 종양에서 어느 쪽으로든 매우 편향되어 있다(문헌[I.J. Elenkov *et al.* in *Ann. NY Acad. Sci.* 917, 94-105 (2000)]). 동소 또는 전신 전달된 IL-12의 투여와 함께 관찰되는 종양 억제와 반대로, 낮은 수준의 IL-12는 종양 성장과 관련이 있다(문헌[M.P.

Colombo *et al.* in *Cancer Res.* 56, 2531-2534 (1996)]). 추가로, IL-12는 암 환자로부터의 림프구의 세포용해 활성(문헌[R.J. Soiffer *et al.* in *Blood* 82, 2790-2796 (1993)]) 및 NK 세포의 항종양 활성을 증강시킬 수 있다. IL-12는 흑색종, 육종, 콩팥, 난소, 신장, 폐, 결장 및 유방의 무린(murine) 모델에서 강력한 항종양 효과를 갖는 것으로 나타났다(문헌[M.J. Robertson *et al.* in *The Oncologist* 1, 88-97 (1996)]). 현재의 데이터에 의해, CD4 T 세포, CD8 T 세포, NK 세포 및 인터페론 γ (IFN- γ)가 IL-12 치료법의 항종양 효과에 기여할 수 있는 것으로 나타났다. 전임상 연구의 결과에 의해, 암 치료법에서 IL-12의 이용을 위한 몇몇 가능성 있는 전략이 제안되었다. IL-12는 정착된 부피가 큰 무린 종양의 퇴행을 유도할 수 있으나, 대부분의 전임상 모델에서, IL-12는 종양 부하(tumor burden)가 더 작은 동물에서 더 효율적이다. 따라서, 암이 진행된 환자를 수반하는 IL-12 치료법의 안전성이 확인되어야 하지만, IL-12는 최소 잔류 질환(minimal residual disease)의 면에서 더욱 효율적인 것으로 입증될 수 있다. 원발성 고형 종양의 수술적 절제 후에 질환 재발 위험이 높은 환자 또는 유도 화학요법 후에 완전한 차도 중에 있는 악성 환자 또는 자가 및 동종 말초 혈액 줄기 세포 이식 후에 최소 잔류 질환이 있는 환자는 IL-12를 사용한 치료에 대한 적절한 후보자일 수 있다. 이는 또한 면역보강제(immunoadjuvant)로서 사용될 수도 있다. 그러나, 전신 IL-12의 투여에 의해, 용량-제한 독성이 나타났다. 국소 염증 과정, 예컨대 종양에서 IL-12의 생성을 증가시키는 본 발명의 화합물은 IL-12의 이용과 동시에 독성을 제한함으로써, IL-12의 전신 투여를 넘어서는 중요한 이점을 갖는다.

[0187] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 (i) 염증 병태, 예를 들어, 암 하의 IL-12 생성의 자극 및/또는 증진; (ii) 림프구 및/또는 NK 세포의 세포용해 항종양 활성 자극; 및/또는 (iii) 정착된 종양 및/또는 원발성 고형 종양의 퇴행의 유도에 유용하다.

[0188] CTGF 및 암의 진행

[0189] 연결 조직 성장 인자(CTGF)는 암에서 치료적 개입을 위한 가치있는 표적이다. CTGF는 즉시형 초기(immediate early) 유전자에 의해 암호화되는 분비된, 기질-관련 단백질의 CCN 패밀리의 구성원이다. CTGF는 혈관신생 및 종양 성장에서 다양한 역할을 수행한다. CTGF 발현은 종양 발생 및 진행과 관련이 있는 것으로 나타났다. 예를 들어, CTGF 발현 수준은 유방암에서의 골전이(문헌[Y. Kang *et al.* in *Cancer Cell.* 3, 537-549 (2003)]), 교모세포종 성장(문헌[L.H. Pan *et al.* in *Neurol. Res.* 24, 677-6583 (2002)]), 식도 선암종(esophageal adenocarcinoma)에서의 불량한 예후(문헌[A. Koliopanos *et al.* in *World J. Surg.* 26, 420-427 (2002)]), 췌장암 세포의 공격적 거동(문헌[C. Wenger *et al.* in *Oncogene* 18, 1073-1080 (1999)]) 및 침습적 흑색종(문헌[M. Jubo *et al.* in *Br. J. Dermatol.* 139, 192-197 (1998)])과 정적 상호관련이 있다. CTGF는 매우 다양한 생물학적 또는 병리학적 과정, 예컨대 혈관신생, 골형성, 신질환, 피부 장애 및 종양 발생에 수반되는 다기능성 신호전달 조절자인 것으로 여겨진다. CTGF를 발현하는 적어도 21개의 상이한 인간 종양 또는 암이 존재하며, 이는 암의 생물학 및 예후에 대한 그의 영향을 나타낸다. CTGF가 급성 림프구성 백혈병, 유방암 세포, 자궁경부암, 연골육종, 피부 섬유조직구성 종양 및 혈관 종양, 식도암, 위암, 교모세포종 및 신경교종, 간세포 암종, 후두 편평상피 세포 암종, 비-소-세포 폐암, 흑색종, 근섬유아세포 종양, 구강 SSC, 난소암, 췌장암, 전립선암, 횡문근육종 및 빌름스 종양을 비롯한 인간 종양 세포 또는 주위의 간질 세포에서 발현된다는 사실이 특히 흥미롭다(문헌[C.-Y. Chu *et al.* in *J. Biomed. Sci.* 15, 675-685 (2008)]).

[0190] 하기에 실시예에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 NHDF에서 TGF-유도된 CTGF 생성을 억제할 수 있다. 이들 결과에 의해, CTGF의 생성 및 발현의 억제를 통해 항종양 효과를 발휘하는 본 발명의 화합물의 능력이 제시되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 CTGF-매개된 활성의 억제를 통해 종양 성장 및 전이에 대하여 강력한 다면적인 공격을 제공할 수 있다.

[0191] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 (i) TGF-유도된 CTGF 생성의 억제; (ii) 혈관신생의 억제 및 상피로부터 중간엽으로의 전이(EMT)의 억제를 포함하나 이에 한정되지 않는 대상체에서 CTGF-매개된 활성의 억제; 및/또는 (iii) 종양 세포 이동 및 이후의 이차 종양 또는 전이의 개시 및 정착의 억제에 유용하다.

[0192] 본 발명의 추가의 태양은 항암 활성의 신규한 메카니즘, 예를 들어, 인터류킨-12(IL-12)의 유도 및/또는 연결 조직 성장 인자(CTGF)의 억제를 갖는 약물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물/약물은 이후에 예시된 바와 같은 암의 치료에 대한 독성의 감소를 나타낸다. 본 발명은 또한 의사가 현재 상용화된 표준 화학치료제의 작용 메카니즘과 상이하거나, 표준 화학치료제와 병용되는 경우 상승 활성을 제공하도록 선택되는 적절한 항암 활성을 갖는 화합물의 조합 및 화합물을 신중하게 판단하는 치료 방법을 포함한다. 이러한 방법을 사용하여, 소정의 암을 치료하기 위한 신규하고, 더욱 오래 지속되며(예를 들어, 약물 내성에 대한 감수성이 더 적은), 독성이 더 낮은 소정의 암의 치료법을 제공하는 것이 가능해진다. 더욱이, IL-12의 내재적 증가 및/또는 CTGF의 억제는

정상 세포 기능에 유해하지 않으며, 본 발명의 화합물을 사용한 이러한 암 치료법은 특히, 표준 화학치료제와 비교하여, 상대적으로 비독성인 것으로 예상된다.

[0193] **D) 약학 조성물 및 제형**

[0194] 본 발명의 관련 태양은 치료적 유효량의 하나 이상의 본 명세서에 기재된 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II의 화합물)을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 전술된 바와 같이, 본 발명의 약학 조성물은 다양한 암의 예방 및/또는 치료; 염증 병태, 예컨대 암 하에서의 IL-12 생성의 자극 및/또는 증진; 림프구 및/또는 NK 세포의 세포용해 항종양 활성 자극; 정착된 종양 및/또는 원발성 고형 종양의 퇴행의 유도; 및/또는 TGF-유도된 CTGF 생성의 억제 및 이후의 대상체에서의 CTGF-매개된 활성의 억제에 유용할 수 있다.

[0195] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 특정 장애, 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 위해 대상체에 투여되는 경우, 그 장애, 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 달성하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 추가로, 대상체에서 염증 병태, 예컨대 암 하에서 IL-12 생성을 자극하고/거나 증진하고/거나; 림프구 및/또는 NK 세포의 세포용해 항종양 활성을 자극하고/거나; 정착된 종양 및/또는 원발성 고형 종양의 퇴행을 유도하고/거나; TGF-유도된 CTGF 생성을 억제하고/거나; CTGF-매개된 활성을 억제하는 화합물의 양을 의미한다. 용량 및 치료적 유효량은 예를 들면 사용되는 특정 제제의 활성, 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 및 임의의 약물 조합, 적용가능하다면 의사가 대상체에 대해 화합물이 가지길 바라는 효과(예를 들면, 종양 부하 및/또는 종양 크기의 감소 뿐만 아니라 독성이 더 큰 표준 항암제를 사용한 치료의 양 및/또는 기간의 감소와 관련된 생존 시간 및/또는 삶의 질의 증가를 포함하는 인자에 의해 증명되는 바와 같은 전체 또는 부분 반응), 화합물의 특성(예를 들어, 생체이용률, 안정성, 효능, 독성, 등) 및 대상체가 앓고 있는 특정 장애를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료적 유효량은 대상체의 혈액 파라미터(예를 들어, 지질 프로필, 인슐린 수준, 혈당), 병태의 중증도, 장기 기능, 또는 근본적 질환 또는 합병증에 따라 달라질 수 있다. 그러한 적절한 용량은 본 명세서에서 기재된 검정법을 포함하는 임의의 이용가능한 검정법을 사용하여 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물 중 하나 이상이 인간에게 투여되는 경우, 내과적 예를 들어 처음에는 상대적으로 낮은 용량을 처방하고, 이후에 적절한 반응이 수득될 때까지 용량을 증가시킬 수 있다. 투여할 용량은 궁극적으로 종양학자의 재량일 것이다. 그러나, 일반적으로, 용량은 경구 투여시 약 1 내지 약 100mg/kg/일의 범위; 및 정맥내 또는 피하 투여시 약 0.01 내지 약 10mg/kg/일의 범위일 것이다.

[0196] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학 조성물"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II에 따른 본 발명의 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제의 존재를 말한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체", "약학적으로 허용되는 희석제" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 대상체, 바람직하게는 인간에게 사용이 허용될 수 있는, 임의의 애드juvant(adjuvant), 담체, 부형제, 활택제(glidant), 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 강화제, 계면활성제, 습윤화제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매, 유화제, 또는 리포솜, 사이클로덱스트린, 캡슐화 폴리머 전달체 또는 폴리에틸렌글리콜 매트릭스와 같은 캡슐화제를 의미하는 것으로 의도되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 이것은 바람직하게는, 동물에게서, 더욱 특히 인간에게서 사용하는 것으로 연방 또는 주 정부의 관리기관에 의해서 승인되거나 승인될 수 있거나, 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 열거된 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 비히클은 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적절한 혼합물 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 약학적으로 허용되는 비히클의 추가의 예에는 주사용수(USP); 수성 비히클, 예를 들어, 비제한적으로 염화나트륨 주사, 링거 주사, 텍스트로스 주사, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사, 및 락테이트 링거 주사; 수혼화성 비히클, 예를 들어, 비제한적으로 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예를 들어, 비제한적으로 옥수수유, 면실유, 낙화생유, 참깨유, 에틸 올레에이트, 아이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트가 포함되나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 미생물 작용의 예방은 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 예를 들어, 당류, 염화나트륨, 또는 만니톨 및 소르비톨과 같은 폴리알코올 같은 등장화제가 조성물 내에 포함된다. 예를 들어, 흡수 지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 조성물 내에 포함함으로써 주사 가능한 조성물의 흡수 연장을 도모할 수 있다.

[0197] 본 발명의 조성물은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식

IB, 화학식 IC 또는 화학식 II의 하나 이상의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 유도체, 염, 전구약물, 유사체 및 이성질체 또는 거울상 이성질체를 포함할 수 있다. 활성 화합물의 제형은 장내, 점막(설하, 폐 및 직장을 포함), 비경구(근육내, 피내, 피하, 및 정맥내를 포함) 또는 국소(연고, 크림 또는 로션을 포함) 투여에 적절한 형태의 약학 조성물을 제공하도록 제조될 수 있다. 제형은 적절한 경우에, 편리하게는 분리된 투여 단위로 존재할 수 있으며, 약학 제형의 기술분야에서 잘 알려진 방법 중의 임의의 것에 의해서 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 약학 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 필요에 따라 둘 다와 합하는 단계를 포함한다. 상술된 제형은 적절한 경우, 활성 약학 성분의 지속적인 방출을 제공하도록 변형될 수 있다. 본 기술분야에서 잘 알려진 지속 방출 제형에는 볼루스 주사, 연속 주입, 생체적합성 폴리머 또는 리포솜의 사용이 포함된다.

E) 키트

본 발명 화합물은 용기(예를 들어, 포장, 박스, 바이알(vial) 등)을 임의로 포함하는 키트의 일부로서 포장될 수 있다. 키트는 본 명세서에서 기술된 방법에 따라 상업적으로 사용될 수 있고 본 발명의 방법에서의 사용에 대한 설명서를 포함할 수 있다. 추가의 키트 성분은 산, 염기, 완충제, 무기 염, 용매, 항산화제, 보존제, 또는 금속 킬레이터를 포함할 수 있다. 추가의 키트 성분은 순수 조성물, 또는 하나 이상의 추가의 키트 성분을 혼합하는 수용액 또는 유기 용액으로서 존재한다. 임의의 또는 모든 키트 성분은 임의로 완충제를 추가로 포함한다.

본 발명의 화합물은 동시에 또는 동일한 투여 경로로 환자에게 투여할 수도 아닐 수도 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 의료 종사자가 사용할 때, 적절한 양의 2개 이상의 활성 성분을 환자에게 쉽게 투여할 수 있는 키트를 포함한다.

본 발명의 전형적인 키트는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 II로 정의된 바와 같은 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 단위 투여 형태, 및 적어도 하나의 추가의 활성 성분의 단위 투여 형태를 포함한다. 본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 추가의 활성 성분의 예에는 본 발명의 화합물과 병용으로 사용될 수 있는 진술된 임의의 항암제가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

본 발명 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는데 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성해야만 하는 고체 형태로 제공된다면, 키트는 활성 성분을 용해하여 비경구 투여에 적합한 무-입자 멸균 용액을 형성할 수 있는 적절한 비히클의 밀봉 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 비히클의 예는 상기에서 제공되어 있다.

실시예

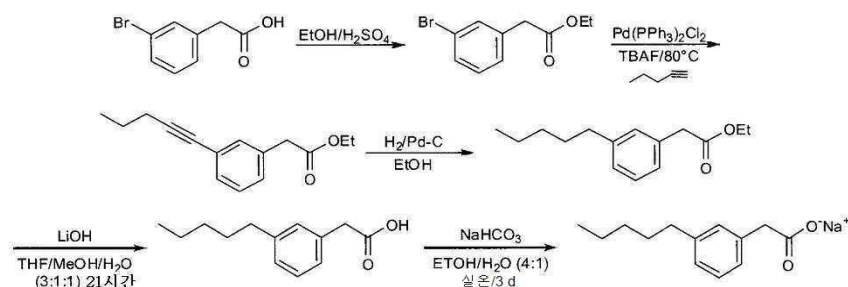
하기의 실시예는 본 발명의 실시를 추가로 예시하나 그를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

장치:

모든 HPLC 크로마토그램 및 질량 스펙트럼은 용리액으로서 0.01% TFA를 2mL/분의 흐름으로 사용하여 15 내지 99% CH₃CN-H₂O의 5분에 걸친 구배로 분석 C18 컬럼(250×4.6 mm, 5 μm)을 사용하여 HP 1100 LC-MS 아질런트(Agilent) 장치 상에 기록하였다.

실시예 1: 치환된 페닐아세트산 화합물의 제조.

화합물 I: 소노가시라(Sonogashira)의 변형 절차를 사용한 (3-펜틸페닐)아세트산의 나트륨 염의 합성:



단계 1: 실온에서 에탄올(100mL) 중의 3-브로모페닐아세트산(5.02g, 23.33 mmol)의 용액/현탁액에 진한

황산(1ml)을 첨가하였다. 이어서, 무색의 용액을 80℃에서 하룻밤 교반시켰다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(25ml), 물(25ml)로 희석하고, 2개의 층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트(2×25ml) 및 염수(20ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaHCO₃ 포화 용액(2×25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 후에, 용액을 건조시까지 증발시켰다. 이에 의해, 연황색 오일(5.4g, 95%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 및 14.3 Hz, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H).

[0211] 단계 2: 에틸(3-브로모페닐)아세테이트(0.3g, 1.24 mmol) 및 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드 수화물(0.97g, 3.72 mmol)의 혼합물을 밀봉 튜브 내에서 PdCl₂(PPh₃)₂(26mg, 0.037 mmol; 3 몰%) 및 1-펜틴(367μl, 3.72 mmol)으로 처리하였다. 튜브를 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 처리하고, 다이에틸 에터로 추출하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 미정제 생성물을 제공하였다. 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 2:98로 용리시키는 바이오티지(Biotage)(상표명) 25M 컬럼(실리카) 상의 정제에 의해, 에틸 (3-(펜틴-1-일)페닐)아세테이트를 연황색 오일(0.23g, 79%)로 얻었다.

[0212] 단계 3: 에탄올(5ml) 중의 에틸[3-(펜틴-1-일)페닐]-아세테이트(0.23g, 0.98 mmol)에 질소 대기 하에서 탄소 상 Pd(10%, 25mg, 10%w/w)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 대기 하에서 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반시켰다. 용액을 여과하고 팔라듐/탄소를 에탄올(20ml)로 세척하였다. 여액을 실리카 겔로 농축시켰다. 미정제 생성물을 10% 헥산/에틸 아세테이트의 혼합물을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 투명한 오일을 얻었다(0.21g, 90%).

[0213] 단계 4: 테트라하이드로퓨란(5ml), 메탄올(1.5ml) 및 물(1.5ml) 중의 에스터(0.2g, 0.9 mmol)의 용액에 수산화리튬(0.09g, 3.6 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반시켰다. 불용물을 여과하고 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 2M HCl로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 미정제 물질을 에틸 아세테이트/헥산(0:10 내지 4:6)을 용리액으로서 사용하여 40ℓ 바이오티지(상표명) 컬럼(실리카) 상에서 정제하였다. 이에 의해 순수 (3-펜틸페닐)아세트산(0.19g, 99%)을 백색 고무질 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.61 (qt, *J* = 7.6 Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.20 (m, 1H); LRMS (ESI): *m/z* 207 (MH⁺); HPLC: 4.3분.

[0214] 단계 5: 에탄올(4ml) 및 물(1ml) 중의 산(0.19g, 0.82 mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(0.07g, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 증발시키고 백색 고무질 고체를 수 중에 용해시키고 용액을 동결건조시켰다. 이에 의해 (3-펜틸페닐)아세트산(0.17g, 92%)의 순수 나트륨 염을 백색 고체로서 얻었다. 융점 124 내지 126℃; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.60 (qt, *J* = 7.4 Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.12 (m, 3H); LRMS (ESI): *m/z* 207 ((MH)⁺); HPLC: 4.3분.

[0215] 화합물 II, 3-(3-펜틸페닐)프로피온산의 나트륨 염.

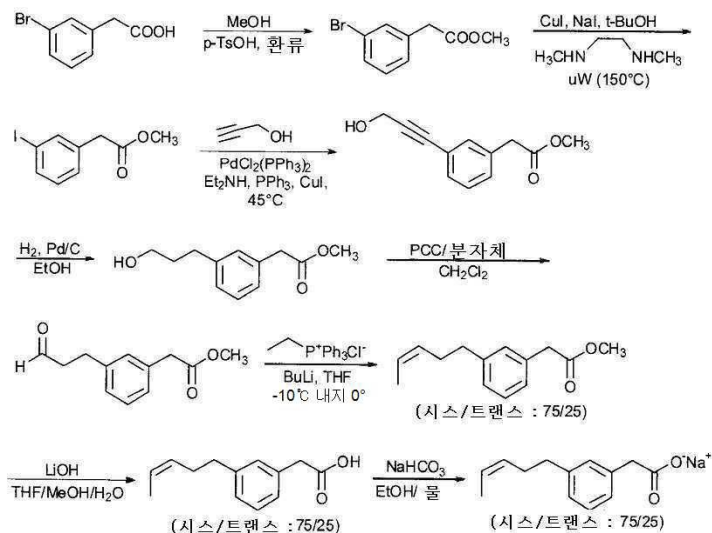
[0216] 상기 화합물을 3-옥소-3-브로모페닐프로피온산 에틸 에스터로 출발하여 화합물 I에 대해서와 같이 제조하였다. 케톤기와 이중 결합을 수소 압력 하에서 에탄올 중의 팔라듐/탄소를 사용하여 동시에 환원시켰다. 백색 고체; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.10 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.3, 141.2, 140.8, 126.7, 126.4, 124.0, 123.8, 38.6, 34.2, 31.2, 29.9, 29.8, 20.9, 11.7; LRMS (ESI): *m/z* 203 (MH⁺-CO-NaOH); HPLC: 4.5분.

[0217] 화합물 IV, E-(3-펜트-1-에닐-페닐)아세트산의 나트륨 염.

[0218] 상기 화합물을 E-(3-펜트-1-에닐-페닐)아세트산 메틸 에스터로 출발하여 화합물 I에 대해서와 같이 제조하였다. 후자는 스즈키(Suzuki) 조건 하에서 3-브로모페닐 아세트산 메틸 에스터를 트랜스-1-펜트-1-에닐보론산 피나콜 에스터와 반응시켜 제조하였다. 백색 고체; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.32 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H),

6.35 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.20-6.27 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): $\delta = 179.26, 138.25, 137.92, 130.32, 130.04, 128.06, 127.59, 126.60, 123.52, 45.21, 35.06, 22.52, 12.89$; LRMS (ESI): m/z 205 (MH^+); HPLC: 4.1분.

[0219] 화합물 V, *E/Z*-(3-펜트-3-에닐페닐)아세트산의 나트륨 염.



[0220]

[0221]

단계 1: 메탄올(150ml) 중의 (3-브로모페닐)아세트산(12.2g, 56.8 mmol)의 용액에 *p*-톨루엔설폰산(5.4g, 28.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/물(3:2)의 혼합물 중에 용해시켰다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(9:1)의 혼합물로 용리하는 실리카 패드를 사용하여 정제하였다. 이에 의해, (3-브로모페닐)아세트산 메틸 에스터를 무색의 오일(11.7g, 90%)로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.46$ (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); LRMS (ESI): $m/z = 229$ (MH^+); HPLC: 3.8분.

[0222]

단계 2: *t*-부탄올(24ml) 중의 에스터(6.0g, 26.2 mmol)의 용액에 질소 하에서 요오드화나트륨(7.8g, 52.4 mmol), *N,N'*-다이메틸에틸렌디아민(0.3ml, 2.6 mmol) 및 요오드화구리(0.3g, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 장치에서 145°C에서 1시간 동안 가열하였다. 물(100ml)을 첨가하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트(8:2)의 혼합물을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 3-요오도페닐아세트산 메틸 에스터를 무색의 오일(6.6g, 86%)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63$ (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H); LRMS (ESI): $m/z = 277$ (MH^+).

[0223]

단계 3: 요오도에스터(6.2g, 22.5 mmol)를 질소 하에서 염화팔라듐(0.16g, 0.22 mmol), 트라이페닐포스핀(59.0mg, 0.22 mmol) 및 다이에틸아민(60ml)과 혼합하였다. 이러한 혼합물에 요오드화구리(I)(43mg, 0.22 mmol) 및 프로판-2-올(1.57g, 28.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 45°C에서 하룻밤 교반시켰다. 다이에틸아민을 감압 하에 제거하고, 100ml의 물을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30ml)로 추출하고, 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산(30%)의 혼합물을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 [3-(3-하이드록시프로프-1-에닐)페닐]아세트산 메틸 에스터를 갈색을 띄는 오일(3.8g, 84%)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.33$ -7.37 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 4.49 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H); LRMS (ESI): $m/z = 227$ (MNa^+); HPLC: 2.7분.

[0224]

단계 4: 질소 하에서 에탄올(70ml) 중의 메틸 에스터(3.8g, 18.7 mmol)에, 10% 팔라듐/탄소(0.30g)를 첨가하였다. 대기를 수소로 교체하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반시켰다. 용액을 여과하고, 팔라듐/탄소를 에탄올(50ml)로 세척하였다. 여액을 농축시키고, 미정제 생성물을 헥산/에틸 아세테이트(3:2)의 혼합물을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 3-(3-하이드록시프로필)페닐]

아세트산 메틸 에스터를 무색의 오일(3.20g, 82%)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H); LRMS (ESI): m/z = 209 (MH^+); HPLC: 2.6분.

[0225]

단계 5: 질소 하에 0°C에서, 피리디늄 클로로크로메이트(1.44g, 6.70 mmol) 및 분자체를 무수 다이클로로메탄(20 mL) 중의 메틸 에스터(0.9g, 4.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분간 0°C에서, 그리고 3시간 동안 실온에서 교반시켰다. 에터(20mL)를 첨가하고 침전물을 여과하고 에터(40mL)로 세척하였다. 여액을 증발시켜, [3-(3-옥소프로필)페닐]아세트산 메틸 에스터를 갈색을 띄는 오일(0.9g, 97%)로 얻었다. 알데하이드를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.82 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[0226]

단계 6: 알데하이드(0.9g, 4.3 mmol)를 테트라하이드로퓨란(9mL) 중에 용해시켰다. 무수 테트라하이드로퓨란(17 mL) 중의 (에틸)트라이페닐포스포늄 브로마이드(2.1g, 5.6 mmol)의 용액을 함유하는 별개의 플라스크에 -10°C에서 2.3 M n-부틸리튬(1.94mL, 5.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 주황색 용액을 이 온도에서 20분, 그리고 0°C에서 40분 교반시켰다. 이 용액에 알데하이드를 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 0°C에서, 그리고 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 물(30mL)을 첨가하고 유기층을 에터(3×30mL)로 추출하였다. 합한 에터 층을 염수로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 용리액으로서 석유 에터/에틸 아세테이트(95%)의 혼합물을 사용하여 정제하였다. 이에 의해 순수 E/Z-(3-펜트-3-에닐-페닐)아세트산 메틸 에스터를 무색 오일(0.25g, 27%)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.13-7.18 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 3H), 5.31-5.44 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 3.3, 1.4 Hz, 3H).

[0227]

단계 7: 테트라하이드로퓨란(3mL), 메탄올(1.5mL) 및 물(1.5mL) 중의 올레핀(0.13g, 0.60 mmol)의 용액에 수산화리튬(73mg, 3.1 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반시켰다. 용매를 농축하고, 2M 염산으로 산성화시키고 에틸 아세테이트(3×15mL)로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 고진공 하에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산(20%)을 사용하여 실리카 패드 상에서 정제하였다. 이에 의해 순수 E/Z-(3-펜트-3-에닐페닐) 아세트산(0.12g, 100%)을 무색 오일로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.70-11.50 (br s, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 5.44-5.53 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 3H).

[0228]

단계 8: 에탄올(3mL) 및 물(2mL) 중의 산(0.12g, 0.6 mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨(50mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 농축시키고 잔류물을 물(70mL) 중에 희석하고 용액을 동결건조시켰다. 이에 의해 E/Z-(3-펜트-3-에닐페닐)아세트산의 순수 나트륨 염을 백색 고체(0.14g, 90%)로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, D_2O): (주(major), E-이성질체) δ = 7.12 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.35-1.44 (m, 3H).

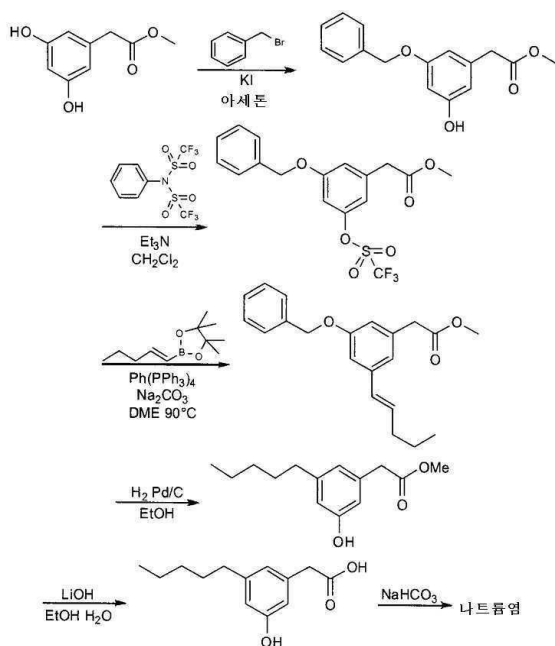
[0229]

화합물 VII, 3-(4-플루오로-3-펜틸페닐)프로피온산의 나트륨 염.

[0230]

상기 화합물을 E-메틸 3-(3-브로모-4-플루오로페닐)아크릴레이트로 출발하여 화합물 I에 대해서와 같이 제조하였다. 후자를 실온에서 무수 다이클로로메탄 중의 3-브로모-4-플루오로벤즈알데하이드 및 에톡시카보닐메틸렌 트라이페닐포스포란의 용액을 혼합함으로써 제조하였다. 백색 고체; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.67-6.74 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.99-1.06 (m, 4H), 0.61 (t, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ = 182.38, 160.69, 158.28, 137.37, 130.34, 129.58, 126.84, 114.99, 39.68, 31.51, 29.92, 28.90, 22.31, 16.66; LRMS (ESI): m/z 221 ($\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$); HPLC: 4.5분.

[0231] 화합물 VIII, [3-하이드록시-5-펜틸페닐]아세트산의 나트륨 염.



[0232]

[0233] 단계 1: 아세톤(100ml) 중의 메틸 [3,5-다이하이드록시페닐]아세테이트(2.1g, 11.5 mmol)의 용액을 탄산칼륨(2.4g, 17.4 mmol), 요오드화칼륨(0.38g, 2.31 mmol) 및 브롬화벤질(1.5 mL, 12.7 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 생성물을 물로 희석하고, 다이클로로메탄($\times 3$)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키는 바이오티지(상표명) 40M 컬럼(실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-벤질옥시-5-하이드록시페닐]아세테이트(1.0g, 33%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.42 (m, 5H), 6.48 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.38-6.39 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 2H).

[0234]

단계 2: 0°C 에서 다이클로로메탄(15ml) 중의 벤질 에터(1.04g, 3.8 mmol)의 용액을 *N*-페닐-비스(트라이플루오로메탄설포닐)이미드(1.40g, 3.9 mmol)로 처리한 다음, 트라이에틸아민(0.6ml, 4.1 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 생성물을 0°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석한 다음, 다이에틸에터($\times 2$)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1M 수성 수산화나트륨, 물($\times 2$) 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 이어서 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 1:4로 용리시키는 바이오티지(상표명) 40M 컬럼(실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-벤질옥시-5-트라이플루오로메탄설포닐옥시페닐]아세테이트(1.2g, 79%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.46 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H).

[0235]

단계 3: 다이메톡시에탄(5ml) 중의 *E*-1-펜텐-1-일보론산 피나콜 에스터(0.8g, 3.9 mmol)의 용액을 다이메톡시에탄(5ml) 중의 트리플레이트(1.2g, 3.0 mmol)의 용액으로 처리하였다. 용액을 팔라듐 제로(0.7g, 0.6 mmol) 및 2M 수성 탄산나트륨(1.3ml, 2.6 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 90°C 에서 3 일 가열하였다. 반응 생성물을 실온까지 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 증발시키고, 미정제 물질을 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 5:95로 용리시키는 바이오티지(상표명) 25M 컬럼(실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-벤질옥시-5-[펜텐-1-에닐]페닐]아세테이트(0.4g, 40%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.47 (m, 5H), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.24 (dt, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.20 (td, $J = 7.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.51 (dt, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0236]

단계 4: 에탄올(13ml) 중의 알켄(0.4g, 1.2 mmol)의 용액을 1% 탄소 상 팔라듐(40mg)으로 처리하였다. 혼합물을 1 기압의 수소 하에서 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 생성물을 여과하고, 진공에서 증발시키고, 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 15:85로 용리시키는 바이오티지(상표명) 25S 컬럼(실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-하

이드록시-5-펜틸페닐]아세테이트(0.3g, 93%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (s, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[0237]

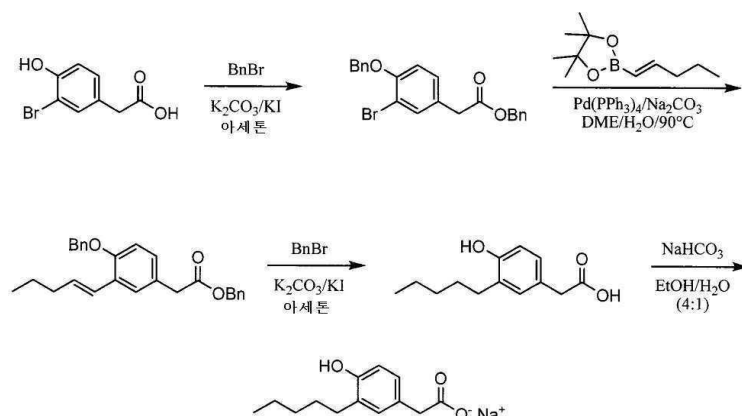
단계 5: 에탄올(12mL) 중의 에스터(0.3g, 1.3 mmol)의 용액을 물(3mL) 및 수산화리튬(155mg, 6.4 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 격렬하게 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석하고; 다이클로로메탄으로 세척하고; 이후 1M 염산으로 pH 1까지 산성화시키고 다이클로로메탄($\times 3$)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다(0.3g, 95%). 이 물질을 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (s, 1H), 6.58-6.59 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H).

[0238]

단계 6: 에탄올(6mL) 및 물(6mL) 중의 산(0.27g, 1.23 mmol)의 용액을 중탄산나트륨(0.1g, 1.2 mmol)으로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 몇 시간 교반시켰다. 용매를 진공에서 농축시키고, 용액을 물로 희석하고, 여과하고(0.2 μm), 동결건조시켜 나트륨 [3-하이드록시-5-펜틸페닐]아세테이트를 백색 고체(0.3g, 95%)로서 얻었다. 융점 263 내지 266°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 177.79, 155.31, 142.36, 137.62, 119.08, 111.66, 111.18, 43.70, 34.17, 29.95, 29.56, 20.87, 11.64; LRMS (ESI): m/z 445.2 ($2\text{M} - 2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+$), m/z 223 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3.5분.

[0239]

화합물 IX, 나트륨 2-[4-하이드록시-3-펜틸페닐]아세테이트



[0240]

[0241]

아세톤(25mL) 중의 2-[3-브로모-4-하이드록시페닐]아세트산(2.0g, 8.7 mmol), 탄산칼륨(3.7g, 26.7 mmol) 및 요오드화칼륨(577mg, 3.5 mmol)의 혼합물을 브롬화벤질(2.6mL, 22.0 mmol)로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100mL)와 1M 염산(100mL) 사이에 분배하였으며; 이어서, 유기 상을 포화 나트륨 염산(50mL)으로 세척하고; 황산나트륨 상에서 건조시키고; 여과하고 진공에서 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 바이오티지(상표명) SP1 시스템(40M 실리카; 25CV에 걸쳐 0 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리) 상에서의 정제에 의해, 벤질 2-[4-벤질옥시-3-브로모페닐]아세테이트(3.4g, 94%)를 무색의 오일로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47-7.52 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 8H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H). 표준 프로토콜에 따른 벤질 2-[4-벤질옥시-3-브로모페닐]아세테이트(3.1g, 7.5 mmol)의 스킵 커플링에 의해, 벤질 (E)-2-[4-벤질옥시-3-펜트-1-엔일]페닐]아세테이트(2.2g, 72%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.47 (m, 11H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.23 (dt, J = 16.0, 7.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.21 (tdd, J = 7.2, 7.2, 1.4 Hz, 2H), 1.50 (qt, J = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). 이어서, 에틸 아세테이트(20mL) 중의 에스터(2.2g, 5.4 mmol)의 용액을 탄소 상 팔라듐(10% w/w Pd; 215mg)으로 처리하였다. 혼합물을 진공에서 수소 하에 완전히 탈기시켰다. 반응 생성물을 1 기압의 수소 하에 17시간 동안 주위 온도에서 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고 진공에서 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 바이오티지(상표명) SP1 시스템(25M 실리카 카트리지; 30CV에 걸쳐 0 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리) 상에서 정제하여, 2-[4-하이드록시-3-펜틸페닐]아세트산(1.1g, 91%)을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.31-1.37 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 178.60, 153.19, 131.34, 129.40, 127.98, 125.32, 115.61, 40.55, 32.01, 30.17, 29.64, 22.80, 14.29. 이어서, 생성된 산(1.1g, 5.1 mmol)을 표준 프로토콜에 의해 나트륨 염으로 전환시켜, 나트륨 2-[4-하이드록시-3-펜틸페닐]아세테이트(1.3g, 정량적 수율)를 백색 고체로 얻었다. 융점 193 내지 197°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 180.18, 153.17, 130.54, 128.83, 128.74, 127.08, 114.45, 44.44, 31.83, 30.08, 29.72, 22.51, 13.28; LRMS (ESI): m/z 445.6 ($2\text{M} - 2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+$), 223.2 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$), 177.2 (트로필리움(tropylium) 이온); HPLC: 2.2분.

[0242] 화합물 X, (2-하이드록시-5-펜틸페닐)아세트산의 나트륨 염.

[0243] 상기 화합물을 5-브로모-2-메톡시페닐아세트산 메틸 에스테르로 출발하여 화합물 I에 대해서와 같이 제조하였다. 메톡시 기의 탈메틸화는 -78°C에서 1시간 동안에 이어서 0°C에서 20분 동안 보론 트라이브로마이드($1\text{M}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)의 용액을 사용하여 행하였다. 백색 고체; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.88 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ = 180.08, 154.04, 134.03, 130.26, 127.36, 124.15, 116.57, 42.48, 34.91, 31.60, 31.42, 22.45, 13.24; LRMS (ESI): m/z 177 ($\text{MH}^+ - \text{CO} - \text{NaOH}$); HPLC: 3.7분.

[0244] 화합물 XI, 4-펜틸벤조산의 나트륨 염.

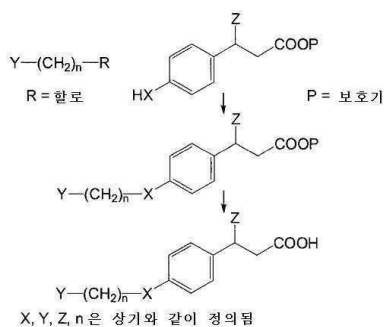
[0245] 상기 화합물을 4-펜틸벤조산으로 출발하여 화합물 I에 대해서와 같이 제조하였다. 백색 고체; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.04-1.15 (m, 4H), 0.65 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ 175.79, 147.29, 133.55, 129.15, 128.47, 35.07, 30.81, 30.45, 22.00, 13.42; LRMS (ESI): m/z 193 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 4.3분.

[0246] 화합물 XIII, 3-헥실벤조에이트의 나트륨 염

[0247] 3-헥실벤조산을 표준 절차에 의해 나트륨 염으로 전환시켰다. 융점 197 내지 199°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.0, 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.0 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 7.6, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (tt, J = 7.5, 7.0 Hz, 2H), 1.27-1.38 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 174.64, 142.29, 137.65, 130.28, 129.13, 127.47, 126.50, 35.73, 31.74, 31.55, 28.89, 22.52, 13.28; LRMS (ESI): m/z 207.2 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3.0.

[0248] 실시예 2: 치환된 페닐프로피온산 화합물의 제조

[0249] 일반 반응식:

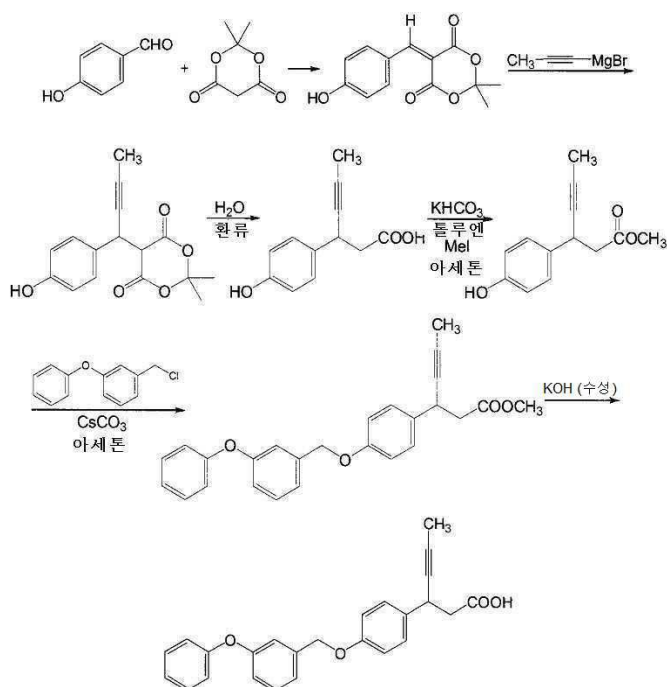


[0250]

[0251] 화합물 XIV, (±)3-(4-[4-메톡시페닐]메톡시]페닐)-헥스-4-이노산.

[0252]

대표적인 절차에서 n은 1이고, Z는 $-C=C-CH_3$ 이며, X는 O이고, Y는 $3-O-CH_2-C_6H_5-O-C_6H_5$ 이다.



[0253]

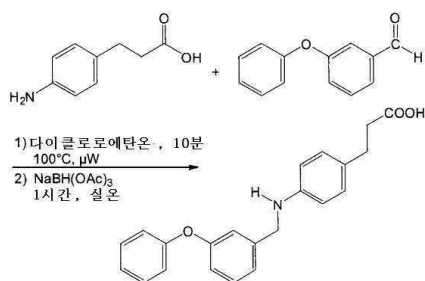
[0254]

2 L 플라스크에 4-하이드록시벤즈알데하이드(50g, 409 mmol)와 물(400ml)을 넣었다. 반응 온도를 75℃로 유지하고, 멜드럼 산(Meldrum's acid)(62g, 430 mmol)을 물(400ml) 중의 슬러리로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 냉조에서 2시간 동안 냉각시켰다. 생성물을 여과하고, 냉수로 행구고, 진공 하에서 건조시켰다. 이에 의해, 5-(4-하이드록시벤질리덴)-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥산-4,6-다이온(95g, 94%)을 황색 고체로 얻었다. 1H NMR (500 MHz) (DMSO- d_6) δ 9.75 (br, s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.24 (d, 2H, J = 10 Hz); 6.98 (d, 2H, J = 10 Hz); 1.76 (s, 6H). MS ESI m/e : 519 (2M+Na). 이 화합물을 무수 테트라하이드로퓨란(350ml) 중에 용해시키고, 테트라하이드로퓨란 중의 1-프로필마그네슘 브로마이드의 용액(0.5N, 600ml)에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 황색 현탁액으로 변화하였으며, 이를 15분 동안 교반시켰다. 이를 수성 염화암모늄(0.6N, 750ml)으로 켄칭하고(quenched), 헥산(800ml)으로 희석하였다. 이어서, 수층을 포화 황산수소칼륨을 사용하여 pH 2로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(2×400ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, (±)-5-[1-(4-하이드록시페닐)부트-2-이닐]-2,2-다이메틸-[1,3]다이옥산-4,6-다이온(37.0g, 91%)을 연황색 고체로 얻었다. 1H NMR (500 MHz) (아세톤- d_6) δ 8.26 (s, 1H); 7.39 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 6.76 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 4.73 (br, s, 1H); 4.46 (d, 1H, J = 2.4 Hz); 1.82 (s, 3H); 1.81 (s, 3H); 1.64 (s, 3H). MS ESI m/e : 599 (2M+Na). 페놀 유도체(37g)를 다이에틸 케톤(160ml) 및 물(80ml)의 혼합물 중에 현탁화시킨 다음, 48시간 동안 환류 하에 가열하였다. 수층을 염화나트륨으로 포화시키고, 분리하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 연갈색 오일로 농축시키고, 이를

고온 에틸 아세테이트:헥산(1:2)으로부터 결정화시켰다. 이에 의해, (±)3-(4-하이드록시페닐)-헥스-4-이노산 (20.0g, 77%)을 백색 분말로 얻었다. ^1H NMR (500 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.2 (s, 1H); 9.27 (s, 1H); 7.12 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 6.67 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz); 3.87 (m, 1H); 2.54 (m, 2H); 1.82 (d, 3H, $J = 2.4$ Hz); MS ESI m/e : 205 (M+H); 227 (M+Na). 산(23.5g, 115 mmol)을 아세톤(230ml) 중에 용해시키고, 중탄산칼륨(11.5g, 115 mmol)으로 처리하였다. 15분 후에, 요오드화메틸(5ml, 80 mmol)을 첨가하고, 반응 생성물을 40°C에서 하룻밤 교반시켰다. 추가의 부분의 요오드화메틸(3ml, 48 mmol)을 첨가하고, 24시간 동안 가열을 계속하였다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 아세톤으로 행구었다. 여액을 오일로 농축시키고, 이를 용리액으로서 다이클로로메탄 중의 2.5% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하였다. 이에 의해, 3-(4-하이드록시페닐)-헥스-4-이노산 메틸 에스터(21.5g, 85%)를 연황색 오일로 얻었다. ^1H NMR (500 MHz) (아세톤- d_6) δ 8.2 (br, s, 1H); 7.20 (d, 2H, $J = 9.5$ Hz); 6.77 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz); 3.98 (m, 1H); 3.60 (s, 3H); 2.65 (m, 2H); 1.78 (d, 3H, $J = 2.5$ Hz). MS ESI m/e : 219.1 (M+H); 241 (M+Na). 페놀(0.96g, 4.4 mmol) 및 4-메톡시벤질 클로라이드 (0.72ml, 5.3 mmol)를 아세톤(9ml) 중에 용해시키고, 탄산세슘(1.45g, 4.4 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 불용물을 여과하고, 용액을 감압 하에 증발시켰다. 이에 의해, 3-[4-(4-메톡시벤질옥시)-페닐]-헥스-4-이노산 메틸 에스터(1.67g, 95%)를 백색 분말로 얻었으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. 메탄올(30ml) 중의 에스터의 용액(1.7g, 4.25 mmol)에, 2N 수산화칼륨(수성, 3.2ml)을 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 수용액을 1N HCl(수성)을 사용하여 pH 2로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이에 의해, 회백색 고체를 얻었다. 에탄올로부터의 재결정화에 의해, 순수 (±)3-(4-[4-메톡시페닐]메톡시)-페닐)-헥스-4-이노산 (1.2g, 73%)을 백색 분말로 얻었다. ^1H NMR (500 MHz) (D_2O) δ 7.34-7.18 (m, 6H); 6.95 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz); 5.05 (s, 2H); 3.88 (m, 1H); 2.47 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz); 2.28 (s, 3H); 1.72 (d, 3H, $J = 2.5$ Hz). MS ESI m/e : 309.1 (M+H); 331.0 (M+Na).

[0255] 화합물 XV, 3-(4-(3-페녹시-벤질아미노)페닐) 프로피온산.

[0256] 대표적인 절차에서, n은 1이고, Z는 H이며, X는 NH이고, Y는 3-C₆H₅-O-C₆H₅이다.

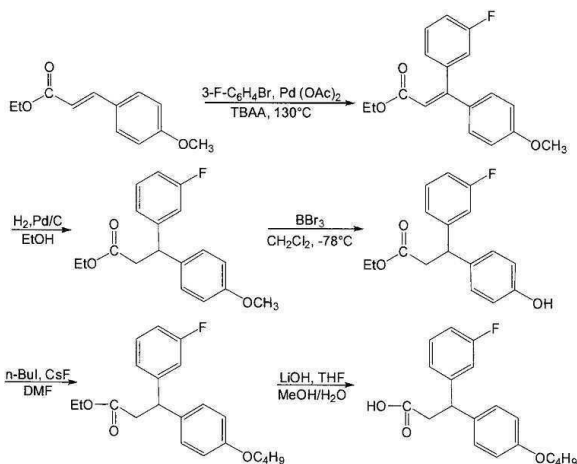


[0257]

[0258] 다이클로로에탄(60ml) 중의 3-페녹시벤즈알데하이드의 용액(3.2ml, 18.5 mmol)에, 3-(4-아미노페닐)프로피온산 (3.0g, 18.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 초음파처리하고, 마이크로파 바이얼(20ml)에 옮겼다. 반응 생성물을 100°C에서 10분 동안 마이크로파 조사하였다. 용액을 500ml 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 나트륨 트라이아세톡시 보로하이드라이드(7.8g, 36.9 mmol)를 조금씩 혼합물에 첨가하였다. 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 생성된 슬러리에 물(100ml)을 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 후자를 물(100ml)로 2회 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이어서, 용매를 제거하고, 미정제 생성물을 미량의 아세트산과 함께 헥산:에틸아세테이트(1:1)를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 3-(4-(3-페녹시-벤질아미노)페닐) 프로피온산(5.5g, 86%)을 저융점 고체로 얻었다. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (t, 2H); 2.63 (t, 2H); 4.21 (s, 2H); 6.09 (bs, 1H); 6.44-6.47 (m, 2H); 6.81-6.83 (m, 1H); 6.87-6.89 (m, 2H); 6.94-6.97 (m, 2H); 7.07 (bs, 1H); 7.11-7.18 (m, 2H); 7.29-7.33 (m, 1H); 7.35-7.38 (m, 2H); 12.09 (bs, 1H); MS m/z = 348 (M+H)⁺.

[0259] 화합물 XVI, 3-(4-부톡시페닐)-3-(3-플루오로페닐)-프로피온산.

[0260] 대표적인 절차에서, n은 4이고, Z는 3-F-C₆H₅이며, X는 0이고, Y는 0이다.



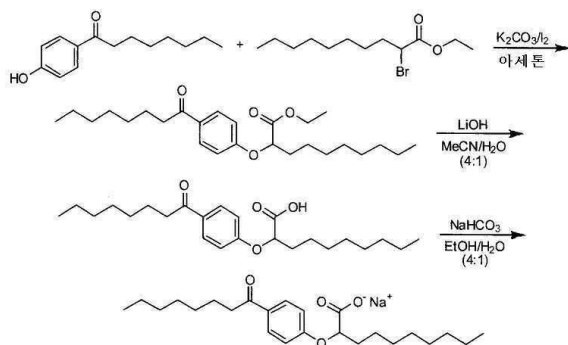
[0261]

[0262]

테트라뷰틸 암모늄 브로마이드(1.6g)를 135℃에서 용융시켰다. 에틸-4-메톡시신나메이트(0.6g, 3.0 mmol), 1-브로모-3-플루오로벤젠(0.8g, 4.5 mmol), 팔라듐 아세테이트(20mg, 0.1 mmol) 및 이어서 테트라뷰틸 암모늄 아세테이트(2.3g, 7.5 mmol)를 암모늄 염에 첨가하였다. 반응 혼합물을 135℃에서 30시간 동안 교반시켰다. 물을 냉각된 혼합물에 첨가하고, 이를 헥산으로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 물과 염수로 2회 세척한 다음 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 미정제 생성물을 용리액으로서 10:1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 라세미 3-(3-플루오로페닐)-3-(4-메톡시페닐)아크릴산 에틸 에스터(0.8g, 88%)를 얻었다. 이 화합물을 Pd/C(10% w/w, 450mg)와 함께 에탄올(50ml) 중에 용해시킨 다음, 파르 셰이커(parr shaker)에서 수소 하에서 하룻밤 진탕하였다. 불용물을 여과하고, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 용리액으로서 20:1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 3-(3-플루오로페닐)-3-(4-메톡시페닐)-프로피온산 에틸 에스터(0.4g, 46%)를 무색의 오일로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 1H); 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.92-6.84 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 4.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 4.04 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) m/z 325 (M+Na⁺). 메틸 에터(160mg, 다이클로로메탄(6ml) 중에 0.53 mmol)를 -78℃에서 보론 트라이브로마이드(다이클로로메탄 중의 1.0M, 0.8ml, 0.8 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안에 이어서, 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 포화 중탄산나트륨을 냉각된 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 물과 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시켰다. 이어서, 용매를 감압 하에 증발시키고, 미정제 생성물을 4:1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 3-(3-플루오로페닐)-3-(4-하이드록시페닐)프로피온산 에틸 에스터(132mg, 87%)를 무색의 오일로 얻었다. DMF(0.6ml) 중의 이 화합물(22mg, 0.07 mmol)을 플루오르화세슘(30 mg, 0.2 mmol) 및 n-부틸 요오다이드(15mg, 0.08 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 이어서, 미정제 물질을 용리액으로서 20:1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 3-(4-부톡시페닐)-3-(3-플루오로페닐)프로피온산 에틸 에스터(18mg, 78%)를 무색의 오일로 얻었다. 테트라하이드로퓨란/메탄올/물(4:1:1 v/v/v, 6ml) 중의 부톡시 에터(46mg, 0.12 mmol)의 용액을 수산화리튬(1ml, 1 mmol, 1N)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 1N 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 미정제 물질을 용리액으로서 20:1 염화메틸렌/메탄올을 사용하는 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해, 순수 3-(4-부톡시페닐)-3-(3-플루오로페닐)-프로피온산(25mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 1H); 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.90-6.83 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 4.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 3.92 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H); 1.52-1.40 (m, 2H), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ES) m/z 339 (M+Na⁺).

[0263] **실시예 3: 치환된 옥타노일 페닐 화합물의 제조.**

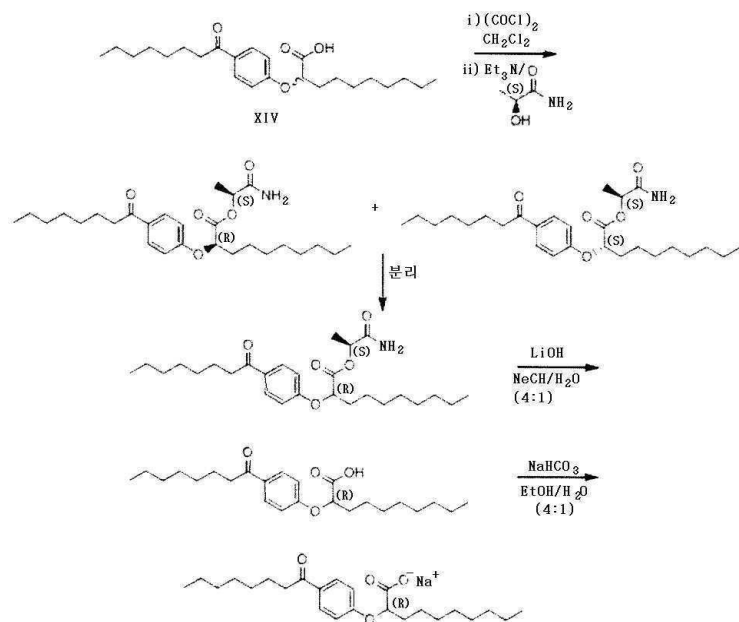
[0264] **화합물 XVII.** 나트륨 (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]데카노에이트.



[0265]

[0266] 아세톤(100ml) 중의 1-[4-하이드록시페닐]옥탄-1-온(10.0g, 45.4 mmol), K_2CO_3 (9.4g, 68.1 mmol) 및 요오드(1.5g, 9.1 mmol)의 혼합물을 에틸 2-브로모데카노에이트(13.9g, 49.9 mmol)로 처리하고, 반응 생성물을 질소 하에서 하룻밤 실온에서 교반시켰다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 5% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하여 실리카 겔 패드 상에서 정제하여, 에틸 (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]데카노에이트(11.9g, 62%)를 무색의 오일로 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 18H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85-0.89 (m, 6H). 테트라하이드로퓨란(360ml), 메탄올(90ml) 및 물(90ml)의 혼합물 중의 에틸 에스테르(11.9g, 28.3 mmol)의 용액을 수산화리튬 1수화물(5.9g, 141.5 mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 두번째 부분의 수산화리튬 1수화물(2.3g, 54.8 mmol)을 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 추가 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기상을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카 겔 패드 상에서의 정제; 및 헥산으로부터의 재결정화에 의해, (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]데칸산(9.46g, 86%)을 백색 고체로 얻었다. 융점 45 내지 47°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 6.8, 5.7 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 18H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H). 에탄올(200ml) 중의 산(9.4g, 24.1 mmol)의 용액을 물(50ml) 중의 중탄산나트륨의 용액(2.0g, 24.1 mmol)으로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 5시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 농축시키고, 용액을 물(950ml)로 희석하고, 여과하고(0.2 μ m), 동결건조시켜, 나트륨 (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]데카노에이트를 백색 고체(8.8g, 88%)로 얻었다. 융점 275 내지 280°C; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 6.2, 5.9 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 18H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 200.72, 177.83, 163.37, 130.20, 129.61, 114.70, 79.55, 37.94, 33.19, 31.87, 31.76, 29.45, 29.38, 29.24, 29.22, 29.16, 25.74, 24.85, 22.57, 22.52, 13.29, 13.28; LRMS (ESI): m/z 391 ($M - Na^+ + 2H^+$); HPLC: 6분.

[0267] 화합물 I의 거울상 이성질체의 분할



동일한 절차가 (S)이성질체에 대해서 반복되었다.

[0268]

[0269] (R)- 및 (S)-2-[4-옥타노일페녹시]테카노에이트의 나트륨 염

[0270]

1) (S)-락타마이드 에스터의 형성 및 분리: 다이클로로메탄(20ml) 중의 (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]테칸산의 용액(0.9g, 2.4ml)에 염화옥살릴(0.26ml, 3.1 mmol)을 적가하여 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 트라이에틸아민(0.51ml, 3.7 mmol)에 이어서 (S)-락타마이드(0.5g, 6.1 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트(100ml)로 희석하고, 1M 수성 HCl(100 ml), 물(100ml) 및 포화 수성 염화나트륨(50ml)으로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 2가지 부분입체 이성질체를 바이오티지(상표명) 40 L 컬럼(실리카) 상에서 분리하고, 다이에틸 에터/헥산 1:4 내지 1:1에 이어서 에틸 아세테이트/헥산 1:4 내지 1:1로 용리하였다. 이에 의해, 개별 순수 부분입체 이성질체를 얻었다.

[0271]

백색 왁스질 고체로서의 제1 부분입체 이성질체(0.51g, 45%):

[0272]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.68 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.22 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.69, (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.47, (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23-1.38 (m, 18H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 199.15, 172.34, 170.09, 161.35, 131.47, 130.82, 114.56, 76.70, 71.16, 38.59, 32.90, 32.00, 31.93, 29.57, 29.52, 29.35 (3C), 25.26, 24.68, 22.84 (2C), 17.85, 14.29 (2C).

[0273]

무색의 점성 오일로서의 제2 부분입체 이성질체(0.5g, 42%):

[0274]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.25 (br s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.20 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 6.6, 5.9 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.68, (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.39, (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, 18H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 199.43, 172.71, 170.29, 161.52, 131.31, 130.60, 114.84, 76.48, 71.13, 38.59, 32.80, 32.00, 31.93, 29.58, 29.53, 29.36 (3C), 25.36, 24.76, 22.84, 17.69, 14.29 (2C).

[0275]

2) 부분입체 이성질체로부터 상응하는 나트륨 염으로의 전환:

[0276]

일반 절차:

[0277] 아세트오니트릴(72ml) 중의 부분입체 이성질체 에스터(1.7g, 3.7 mmol)의 용액을 물(18ml) 중의 수산화리튬(0.5g, 18.7 mmol)의 용액으로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 17시간 동안 교반시켰다. 반응 생성물을 1M 수성 HCl(150ml)의 첨가에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트(2×100ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 물(150ml) 및 포화 염화나트륨(150ml)으로 세척한 다음; 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 미정제 산을 얻었다.

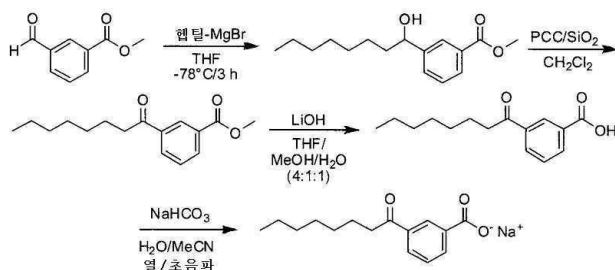
[0278] 제1 거울상 이성질체(보다 높은 R_f, 실리카 겔):

[0279] 에틸 아세테이트/헥산 1:9 내지 7:3으로 용리하는 바이오티지(상표명) 40 L 컬럼(실리카) 상에서의 정제에 의해, 정제된 산 거울상 이성질체를 백색 고체(1.3g, 87%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.50 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, *J* = 6.4, 5.9 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.69, (tt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.21-1.38 (m, 18H), 0.862 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.859 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 200.20, 176.59, 161.76, 131.00, 130.77, 114.83, 76.15, 38.59, 32.80, 32.03, 31.93, 29.59, 29.53, 29.39, 29.37 (2C), 25.38, 24.91, 22.89 (2C), 14.30 (2C). 에탄올(20ml) 중의 산(1.3g, 3.2 mmol)의 용액을 물(5ml) 중의 중탄산나트륨(0.3g, 3.2 mmol)의 용액으로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 증발시켜, 미정제 염을 백색 왁스질 고체로 얻었다. 이 물질을 물(130ml) 중에 용해시키고, 여과하고 (0.2 μm; 나일론), 동결건조시켜, 순수 거울상 이성질체를 백색 고체(1.1g, 97%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.66, (tt, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 18H), 0.890 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.882 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 200.66, 177.83, 163.37, 130.24, 129.64, 114.73, 79.59, 37.96, 33.20, 31.87, 31.76, 29.46, 29.40, 29.26, 29.22, 29.16, 25.75, 24.86, 22.57, 22.53, 13.32, 13.29; 다른 데이터는 수집될 것임.

[0280] 제2 거울상 이성질체(보다 낮은 R_f, 실리카 겔):

[0281] 에틸 아세테이트/헥산 1:9로부터 7:3으로 용리하는 바이오티지(상표명) 40L 컬럼(실리카) 상에서의 정제에 의해, 정제된 산 거울상 이성질체를 백색 고체(1.1g, 87%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.51 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, *J* = 6.6, 5.9 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.69, (tt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.21-1.37 (m, 18H), 0.862 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.858 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 200.16, 176.47, 161.77, 131.03, 130.76, 114.84, 76.18, 38.58, 32.79, 32.02, 31.93, 29.58, 29.52, 29.37, 29.36 (2C), 25.36, 24.91, 22.84 (2C), 14.35, 14.28. 에탄올(16ml) 중의 산(1.1g, 2.7 mmol)의 용액을 물(4ml) 중의 중탄산나트륨(0.2g, 2.7 mmol)의 용액으로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공에서 증발시켜, 미정제 염을 투명한 무색의 시럽으로 얻었다. 이 물질을 물(100ml) 중에 용해시키고, 여과하고(0.2 μm; 나일론), 동결건조시켜, 순수 거울상 이성질체를 백색 고체(1.1g, 99%)로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.66, (tt, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.24-1.39 (m, 18H), 0.890 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.881 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 200.65, 177.82, 163.37, 130.20, 129.65, 114.74, 79.58, 37.96, 33.19, 31.87, 31.76, 29.46, 29.40, 29.26, 29.22, 29.16, 25.75, 24.86, 22.57, 22.53, 13.32, 13.29.

[0282] 화합물 XVIII. 나트륨 3-옥타노일벤조에이트.

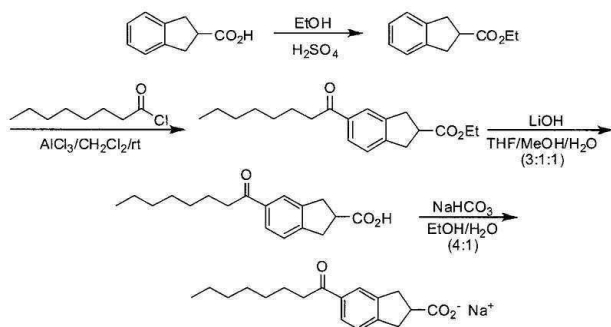


[0283]

[0284]

테트라하이드로퓨란(40ml) 중의 메틸 3-포르밀벤조에이트(2.0g, 12.2 mmol)의 용액을 질소 하에서 -78℃로 냉각시켰다. 테트라하이드로퓨란(1M; 12.2ml, 12.2 mmol) 중의 *n*-헵틸마그네슘 브로마이드의 용액을 30분에 걸쳐 적가하고, 반응 생성물을 -78℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 생성물을 수성 염산(1M)의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(×3). 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 10% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 바이오티지(상표명) 40 M 컬럼(실리카) 상에서 정제하여, 메틸 (*RS*)-3-[1-하이드록시옥틸]벤조에이트(2.2g, 69%)를 무색의 오일로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.65-4.71 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.18-1.41 (m, 10H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H). 다이클로로메탄(50ml) 중의 이차 알코올(2.0g, 7.5 mmol)의 용액을 실리카 겔(16g) 및 피리디늄 클로로크로메이트(3.2g, 15.0 mmol)로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 실리카 겔을 통해 여과하고, 잔류물을 다이클로로메탄으로 세척하였다. 합한 여액 및 세척액을 진공에서 증발시켜, 메틸 3-옥타노일벤조에이트(9.5g, 86%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58-8.59 (m, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.74 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.24-1.40 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H). 테트라하이드로퓨란(30ml) 중의 메틸 에스테르(1.0g, 3.8 mmol)의 용액을 물(7ml) 중의 수산화리튬 1수화물(800mg, 19.1 mmol)의 용액으로 처리하였다. 이어서, 메탄올(7ml)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 pH가 5 미만인 될 때까지 수성 HCl(1M)로 처리한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다(×3). 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 3-옥타노일벤조산(919mg, 97%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 (dd, J = 1.7, 1.2 Hz, 1H), 8.18-8.24 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 7.8, 7.8, 0.4 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.71 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.27-1.41 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H). 산(919mg, 3.7 mmol) 및 중탄산나트륨(311mg, 3.7 mmol)의 혼합물을 물(20ml)로 처리하고, 반응 생성물을 초음파처리로 가열하고, 대부분의 고체가 용해될 때까지 교반시켰다. 아세트니트릴을 첨가하고, 혼합물을 여과하고(0.45 μm), 동결건조시켜, 나트륨 3-옥타노일벤조에이트를 백색 고체(1.0g, 100%)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8.14 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.33 (tt, J = 7.0, 7.0 Hz, 2H), 0.88-1.03 (m, 8H), 0.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ 203.93, 173.62, 137.25, 136.27, 133.92, 130.27, 128.59, 128.48, 38.58, 31.41, 28.82, 28.79, 24.25, 22.32, 13.60; LRMS (ESI): m/z 249 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 4분.

[0285] 화합물 XIX. 나트륨 (RS)-5-옥타노일인단-2-카복실레이트.



[0286]

[0287] 무수 에탄올 중의 인단-2-카복실산(504mg, 3.1 mmol) 및 황산(2ml)의 용액을 3일 동안 75℃로 가열하였다. 용액을 진공에서 농축시킨 다음, 다이클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 수층의 pH를 수성 수산화나트륨(5M)을 사용하여 13 내지 14로 조정하고, 층을 분리하였다. 수상을 포화 염화나트륨으로 희석하고, 다이클로로메탄으로 추출하였다(2×). 합한 유기 추출물을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 3% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 바이오티지(상표명) 25S 컬럼(실리카) 상에서의 정제에 의하여, 에틸 인단-2-카복실레이트(526mg, 96%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.26 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19-3.39 (m, 5H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H). 다이클로로메탄(4ml) 중의 에틸 인단-2-카복실레이트(100mg, 0.5 mmol) 및 염화알루미늄(164mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 염화옥타노일(0.1ml, 0.5 mmol)로 처리하고, 반응 생성물을 주위 온도에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 얼음 및 수성 염산(1M)의 혼합물에 붓고, 다이클로로메탄으로 추출하였다(3×). 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켰다. 미정제 물질을 5% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 바이오티지(상표명) 컬럼(실리카) 상에서 정제하여, 에틸 (RS)-5-옥타노일-인단-2-카복실레이트(110mg, 65%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69-7.77 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 3.15-3.36 (m, 5H), 2.84-2.90 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.19-1.34 (m, 8H), 0.80-0.87 (m, 3H). 테트라하이드로퓨란(3ml), 메탄올(1ml) 및 물(1ml)의 혼합물 중의 에틸 에스테르(82mg, 0.3 mmol)의 현탁액을 수산화리튬(43mg, 1.8 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 물로 희석하였다. pH를 수성 HCl(1M)을 사용하여 pH 4로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3×). 합한 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 증발시켜, 미정제 생성물을 얻었다. 2% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 바이오티지(상표명) 12 M 컬럼(실리카) 상에서의 정제에 의해, (RS)-5-옥타노일-인단-2-카복실산(60mg, 80%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.80 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.36 (tt, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.67 (tt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.26-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H). 에탄올(4ml) 및 물(1ml) 중의 산(60mg, 0.2 mmol)의 용액을 중탄산나트륨(18mg, 0.2 mmol)으로 처리하고, 반응 생성물을 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 용매를 진공에서 농축시키고, 용액을 물로 희석하고, 여과하고(20 μm), 동결건조시켜, 나트륨 (RS)-5-옥타노일-인단-2-카복실레이트를 백색 고체(54mg, 87%)로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.16-3.25 (m, 5H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.68 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.28-1.40 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LRMS (ESI): m/z 289 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 5분.

[0288] 화합물 XXIV. 나트륨 (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]옥타노에이트

[0289] 1-[4-하이드록시페닐]-1-옥탄올(440mg, 2.0 mmol) 및 에틸 (RS)-2-브로모옥타노에이트(552mg, 2.2 mmol)를 화합물 I의 제조를 위해 사용되는 절차에 따라 반응시켜, 에틸 (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]옥타노에이트(605mg, 78%)를 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 5.1, 7.4 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H), 1.70 (tt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.41-1.56 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 14H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2

Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 199.41, 171.48, 161.81, 131.01, 130.54 (2C), 114.77 (2C), 76.75, 61.62, 38.56, 32.90, 31.94, 31.78, 29.60, 29.38, 29.07, 25.33, 24.80, 22.85, 22.75, 14.39, 14.31, 14.26. 생성된 에스터(605mg, 1.6 mmol)를 화합물 I의 제조를 위해 사용된 절차에 따라 수산화리튬(186mg, 7.8 mmol)으로 비누화시켜, (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]옥탄산(487mg, 87%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.70 (br s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.69 (dd, $J = 5.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.67 (tt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 1.43-1.58 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 14H), 0.851 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.849 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 200.38, 176.08, 161.84, 130.85, 130.78 (2C), 114.83 (2C), 76.20, 38.56, 32.79, 31.93, 31.76, 29.57, 29.35, 29.05, 25.34, 24.92, 22.84, 22.74, 14.29, 14.23. 이어서, 산(500mg, 1.4 mmol)을 화합물 I의 제조를 위해 사용된 절차에 따라 나트륨 염으로 전환시켜, 나트륨 (RS)-2-[4-옥타노일페녹시]옥타노에이트(404mg, 76%)를 백색 고체로 얻었다. 융점 165 내지 170°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.58 (dd, $J = 6.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 14H), 0.87-0.90 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 200.50, 176.40, 162.96, 130.28 (2C), 129.94, 114.71 (2C), 78.38, 38.00, 32.98, 31.79, 31.74, 29.27, 29.20, 29.05, 25.50, 24.79, 22.56, 22.51, 13.36, 13.34; LRMS (ESI): m/z 769 (M_2H^+), 748 ($2\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$), 363 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3분.

[0290] 화합물 XXV: 나트륨 (RS)-2-[4-부틸페녹시]데카노에이트

[0291] 1-[4-하이드록시페닐]-1-부탄온(328mg, 2.0 mmol) 및 에틸 (RS)-2-브로모데카노에이트(614mg, 2.2 mmol)를 화합물 I의 제조를 위해 사용된 절차에 따라 반응시켜, 에틸 (RS)-2-[4-부틸페녹시]데카노에이트(616mg, 85%)를 투명한 무색의 오일로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.64 (dd, $J = 5.7, 6.8$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.85-1.99 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.22-1.34 (m, 10H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 199.04, 171.39, 161.80, 130.98, 130.48 (2C), 114.74 (2C), 76.68, 61.55, 40.37, 32.85, 32.01, 29.53, 29.37 (2C), 25.33, 22.84, 18.11, 14.34, 14.29, 14.10. 생성된 에스터(616mg, 1.70 mmol)를 화합물 I의 제조를 위해 사용된 절차에 따라 수산화리튬(203mg, 8.5 mmol)으로 비누화시켜, (RS)-2-[4-부틸페녹시]데칸산(166mg, 29%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.06 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J = 5.9, 6.4$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.24-1.37 (m, 10H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 199.95, 176.56, 161.74, 131.03, 130.73 (2C), 114.82 (2C), 76.16, 40.47, 32.79, 32.03, 29.53, 29.39, 29.37, 25.38, 22.86, 18.26, 14.31, 14.12. 이어서, 산(166mg, 0.5 mmol)을 화합물 I의 제조를 위해 사용되는 절차에 따라 나트륨 염으로 전환시켜, 나트륨 (RS)-2-[4-부틸페녹시]데카노에이트(149mg, 85%)를 백색 고체로 얻었다. 융점 262 내지 278°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J = 6.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.67 (tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.41-1.57 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 10H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 201.82, 178.07, 163.36, 130.53 (2C), 129.54, 114.83 (2C), 79.46, 39.99, 33.11, 31.80, 29.40, 29.27, 29.15, 25.72, 22.54, 18.30, 14.46, 14.15; LRMS (ESI): m/z 713 (M_2H^+), 669 ($2\text{M} - 2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+$), 335 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3분.

[0292] 화합물 XXVI: 나트륨 (RS)-2-[4-헥사노일페녹시]데카노에이트

[0293] 1-[4-하이드록시페닐]-1-헥산온(384mg, 2.0 mmol) 및 에틸 (RS)-2-브로모데카노에이트(614mg, 2.2 mmol)를 화합물 I의 제조를 위해 사용되는 절차에 따라 반응시켜, 에틸 (RS)-2-[4-헥사노일페녹시]데카노에이트(628mg, 80%)를

얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 14H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78-0.87 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 199.17, 171.36, 161.78, 130.95, 130.46 (2C), 114.72 (2C), 76.66, 61.51, 38.41, 32.84, 32.00, 31.76, 29.52, 29.35 (2C), 25.31, 24.41, 22.83, 22.74, 14.33, 14.26, 14.14. 생성된 에스터(628mg, 1.6 mmol)를 화합물 I의 제조를 위해 사용되는 절차에 따라 수산화리튬(193mg, 8.0 mmol)으로 비누화시켜, (RS)-2-[4-헥사노일페녹시]데칸산(468mg, 80%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.77 (br s, 1H), 4.70 (dd, J = 5.8, 6.6 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 2H), 1.23-1.37 (m, 14H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 199.76, 176.29, 161.56, 131.20, 130.70 (2C), 114.81 (2C), 76.12, 38.56, 32.78, 32.03, 31.80, 29.53, 29.40, 29.36, 25.36, 24.51, 22.87, 22.76, 14.33, 14.20. 이어서, 산(468mg, 1.3 mmol)을 화합물 I의 제조를 위해 사용된 절차에 따라 나트륨 염으로 전환시켜, 나트륨 (RS)-2-[4-헥사노일페녹시]데카노에이트(459mg, 93%)를 백색 고체로 얻었다. 융점 275 내지 280°C; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.44-4.48 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 2H), 1.24-1.38 (m, 14H), 0.84-0.93 (m, 6H); ^{13}C NMR (101MHz, CD_3OD): δ 200.89, 177.86, 163.36, 130.27 (2C), 129.60, 114.75 (2C), 79.54, 37.94, 33.18, 31.86, 31.49, 29.44, 29.38, 29.21, 25.73, 24.55, 22.58, 22.45, 13.36, 13.23; LRMS (ESI): m/z 769.8 (M_2H^+), 747.8 ($2\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$), 363.2 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3분.

[0294] 화합물 XLI: 나트륨 (RS)-4-옥타노일인단-2-카복실레이트

[0295] 메틸 (RS)-4-옥타노일-2-카복실레이트(71mg, 4%)를 그의 이성질체, 메틸 (RS)-5-옥타노일-2-카복실레이트의 제조 동안 부산물로 분리하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (ABX의 A, J = 18.0, 9.4 Hz, 1H), 3.48 (ABX의 B, J = 18.1, 7.3 Hz, 1H), 3.13-3.34 (m, 3H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.68 (tt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.24-1.38 (m, 8H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 203.01, 176.79, 144.82, 143.67, 134.73, 129.30, 128.35, 127.83, 52.91, 44.06, 40.82, 38.71, 36.44, 32.73, 30.34, 30.19, 25.36, 23.64, 15.10. 메틸 에스터(71.0mg, 0.24 mmol)를 표준 프로토콜에 따라 비누화시켜, (RS)-4-옥타노일-2-카복실산(66.0mg, 96%)을 회백색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.67 (ABX의 A, J = 18.0, 9.0 Hz, 1H), 3.56 (ABX의 B, J = 18.0, 6.9 Hz, 1H), 3.19-3.39 (m, 3H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.24-1.38 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H). 이어서, 생성된 산(66.0mg, 0.23 mmol)을 표준 프로토콜에 따라 나트륨 염으로 전환시켜, 나트륨 (RS)-4-옥타노일-2-카복실레이트(70.0mg, 99%)를 회백색 고체로 얻었다. 융점 106 내지 110°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 3.37-3.56 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 3H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.66 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.26-1.39 (m, 8H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 203.56, 182.93, 145.34, 143.96, 133.93, 128.26, 126.97, 126.42, 47.62, 39.89, 38.69, 36.70, 31.76, 29.21, 29.17, 24.55, 22.52, 13.28; LRMS (ESI): m/z 577 ($2\text{M} - 2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+$), 289 ($\text{M} - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3.0분.

[0296] 실시예 4: LPS-자극된 RAW264.7에서 IL-12의 시험관 내 생성에 대한 화합물의 효과

[0297] IL-12 생성에 대한 선택된 화합물의 효과를 RAW264.7(대식구-유사) 세포에서 시행하였다. RAW264.7 세포를 37°C에서 95% 공기-5% 이산화탄소의 가습 대기에서 21시간 동안 화합물의 존재 또는 부재 하에 100 ng/ml의 LPS와 함께 배양하였다. 배양 배지 중의 IL-12 농도를 제조처(비디 바이오사이언시즈(BD Biosciences))의 권고에 따

라 IL-12 ELISA를 사용하여 측정하였다.

[0298] 표 2는 LPS의 존재 하에(염증 병태) IL-12 생성에 대한 대표적인 화합물(달리 언급되지 않는 한 0.5 mM)의 효과를 보여준다. 모든 화합물은 염증 병태 하에서 IL-12 생성의 유의미한 증가를 유도한다. 화합물은 LPS의 부재 하에서 IL-12 생성에 대한 효과를 갖지 않는다.

표 2

LPS의 존재 하에서의 IL-12 생성에 대한 대표적인 화합물들의 효과

	IL-12 (pg/ml)	구조
대조군(LPS 무첨가)	≤ 2	
대조군(+ LPS)	≤ 10	
데칸산나트륨	50	$\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_9\text{COO}^-\text{Na}^+$
화합물 I	54	
화합물 II	351	
화합물 III	62	
화합물 IV	19	
화합물 VI	53	
화합물 VII	59(0.25mM 에서)	
화합물 VIII	17	

[0299]

	IL-12 (pg/ml)	구조
화합물 IX	20	
화합물 XI	78	
화합물 XIII	18(0.125mM 에서)	
화합물 XV	37	
화합물 XVII	209(0.05mM 에서)	
화합물 XVIII	1099	
화합물 XIX	53(0.05mM 에서)	
화합물 XXIV	12(0.02mM 에서)	

[0300]

	IL-12 (pg/ml)	구조
화합물 XXV	73(0.04 mM 에서)	
화합물 XXVI	54(0.02 mM 에서)	
화합물 XLI	25(0.1 mM 에서)	

[0301]

[0302]

[0303]

추가적 예에서, 비-염증 및 염증 병태 하에서의 IL-12 생성에 대한 화합물 XVII의 효과를 도 1에 나타내었다.

이들 결과에 의해, 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II의 화합물이 LPS(염증 병태)의 존재 하에서, IL-12의 생성을 유도하는 것이 입증되었다. IL-12의 생성을 자극하는 능력이란, 본 발명의 화합물이 암을 치료하는데 유용할 수 있음을 의미하는데, 이는 생성된 IL-12가 i) 유의미한 직접적인 항종양 활성을 나타낼 수 있으며 ii) 세포용해성 면역 세포 하위집단의 자극에 의해 유의미한 간접적인 항종양 활성을 나타낼 수 있기 때문이다. 이는 상기 참고문헌에 의해 뒷받침된다(부문 C - IL-12 및 염증 참고).

[0304]

실시예 5: TGF-β 자극된 NHDF 또는 혈관사이 세포 내의 CTGF 생성의 시험관 내 억제.

[0305]

CTGF 생성에 대한 선택된 화합물의 효과를 정상 인간 피부 섬유아세포(NHDF) 또는 인간 혈관사이 세포에서 시험하였다. 세포를 37℃에서 95% 공기-5% 이산화탄소의 가습 대기에서 48시간 동안 10 ng/ml의 TGF-β와 함께 또는 이것 없이 DMEM(0.5% FBS)에서 배양하였다. 배양 배지 중의 CTGF를 제조처(프레포테크(Preprotech)) 권고에

따라 CTGF ELISA를 사용하여 측정하였다. 결과는 표 3에 나타나 있다.

표 3

NHDF에서의 TGF-유도 CTGF 생성의 억제에 대한 선택된 대표적인 화합물들의 효과

	농도(μ M)	CTGF 억제(%)
데칸산나트륨	500	51
화합물 I	200	54
화합물 II	100	38
화합물 III	500	46
화합물 IV	500	34
화합물 VIII	200	47
화합물 XI	500	28
화합물 XIII	125	29
화합물 XV	20	22
화합물 XVII	7.5	40
화합물 XVIII	200	49
화합물 XIX	63	45

[0306]

[0307]

인간 혈관사이 세포 내의 TGF-유도된 CTGF 생성의 억제에 대한 화합물 I의 다른 예가 도 2에서 입증되어 있다. 화합물 I은 CTGF 생성의 유의미한($p < 0.05$) 억제를 유도한다.

[0308]

이들 결과에 의해, 화학식 I, 화학식 I.1, 화학식 I.2, 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 및 화학식 II의 화합물이 CTGF의 생성을 억제하는 것이 증명된다. CTGF의 생성을 억제하는 능력이란, 본 발명의 화합물이 암을 치료하는데 유용할 수 있음을 의미하는데, 이는 감소된 CTGF의 생성이 혈관신생과 상피로부터 중간엽으로의 전이(EMT)를 억제하고/거나 종양 세포 이동 및 이후의 이차 종양 또는 전이의 개시 및 정착을 억제할 수 있기 때문이다. 이는 상기를 참조로 뒷받침된다(부문 C - CTGF 및 암의 진행 참조).

[0309]

실시예 6: 원발성 B16F10 흑색종 종양에 대한 화합물의 항종양 효과.

[0310]

암컷 6 내지 8주령 C57BL/6 마우스에, ATCC로부터의 3.75×10^4 개의 생존가능한 B16F10 흑색종 세포 50μ l를 0일에 피하 주사하였다(세포 배양의 공급처, 아이 제이 피들러(I.J. Fidler) 박사). 14일에, 종양은 80 mm에 도달하였으며, 동물을 처치를 위하여 무작위화하였다. 이어서, 동물을 4일에 염수(음성 대조군) 또는 데칸산나트륨(100mg/kg) 또는 5mg/kg의 독소루비신(Dox, 양성 대조군)의 경구 투여로 매일 처리하였다. 마우스를 12일에 희생시켰다. 순차적인 종양 부피를 식 $0.4(a \times b^2)$ 을 사용하여 캘리퍼(caliper)를 사용하는 2차원 직경 측정에 의해 측정하였으며, 여기서 "a"는 종양의 긴 지름이며, "b"는 짧은 지름이다.

[0311]

도 3은 원발성 종양 B16F10 세포에 대한 데칸산나트륨, 하위 치료 용량의 독소루비신 및 둘 모두의 화합물의 병용의 효과를 보여준다. 데칸산나트륨 및 독소루비신(하위 치료 용량)은 원발성 종양의 약한(약 25%) 감소를 유도한다. 데칸산나트륨과 독소루비신의 병용은 대조군에 비하여 종양 부피의 추가의 감소(약 50%)를 나타낸다. 데칸산나트륨은 흑색종 종양 성장을 감소시키고, 하위 치료 용량의 독소루비신과 함께 상승 작용한다.

[0312]

실시예 7: Panc02 마우스 췌장암 모델에서 췌스타틴과 병용하는 화합물 XV의 항종양 효능 검증.

[0313]

동계(syngeneic) Panc02는 NCI(0507232)로부터 수득되는 췌장 선암종 종양 세포주이다. Panc02 세포는 Ki-

Ras, p53, HerNEU 및 CDK에 대하여 양성이다. Panc02는 10% 우태아혈청을 함유하는 RPMI-1640에서 성장시켰다. 0일에, 5×10^5 개의 생존가능한 Panc02 세포 $50\mu\text{l}$ 를 6 내지 8주령 C57BL/6 마우스 내의 췌장 말단에 주사하였다. 이어서, 마우스를 매일 비히클(염수, 음성 대조군) 또는 화합물 XV의 경구 투여 및 8일에 시작하여 1주에 1회 젠시타빈(50mg/kg)의 복강내 주사로 처리하였다.

[0314] 도 4는 췌장 Panc02 암에서의, 젠시타빈과 병용한 화합물 XV(200mg/kg) 및 단독의 젠시타빈(복강내, 50mg/kg)의 경구 투여의 항종양 효능을 나타낸다. 젠시타빈은 대조군(50일)에 비하여, 68.5일의 생존 중앙값을 갖는 유의미한 생존의 증가($p < 0.05$)를 유도한다. 병용 요법은 12일 동안 30%까지 생존을 연장하며, 생존 중앙값을 77일로 증가시킨다.

[0315] 도 16은 국소화된 종양을 생성하기 위하여 피하 주사된 췌장 Panc02 암에서의, 파클리탁셀과 병용한 데칸산나트륨 대 단독의 파클리탁셀(복강내, 10mg/kg)의 경구 투여의 항종양 효능을 나타낸다. 데칸산나트륨은 종양 성장을 유의미하게 감소시키며($p < 0.05$), 처리군/대조군(T/C)은 34일로부터 39일에 60 내지 70%이다. 파클리탁셀은 종양 성장의 유의미한 감소($p < 0.05$)를 유도하며, T/C는 29일로부터 49일에 40 내지 55%이다. 데칸산나트륨과 파클리탁셀의 병용에 의해 종양 성장의 유의미한 감소($p < 0.05$)가 유도되며, T/C는 23일로부터 49일에 40% 미만이다.

[0316] **실시예 8: 원발성 DA-3 유방 종양에 대한 화합물의 항종양 효과.**

[0317] 동계 종양 DMBA3(DA-3, 종양 암종 모델)은 암컷 BALB/c 마우스에서 7,12-다이메틸벤즈안트라센으로 처리한 전종양성(preneoplastic) 병변으로부터 발생한다. DA-3 세포는 플라스틱 플라스크 내에서 0.1 mM 비필수 아미노산, 0.1 mM 피루브산나트륨, 2 mM L-글루타민을 함유하는 RPMI-1640 내에서 단층 배양물로서 성장시켰다. 이에 $50\mu\text{M}$ 2-머캅토에탄올 및 10% 우태아혈청을 추가로 보충하였다. DA-3 종양을 $50\mu\text{l}(1 \times 10^5)$ 의 생존가능한 종양 세포의 피하 주입에 의해 생체 내에서 연속 계대하여, 6 내지 8주령 BALB/c 마우스 내에 국소화된 종양을 생성하였다. 이어서, 동물을 종양의 증거에 대하여 손으로의 촉진(manual palpation)에 의해 연속 모니터링하였다. 마우스를 11일 및 18일에 사이클로포스파마이드(100mg/kg , 복강내 주사)로, 또는 화합물 XV(50mg/kg)의 매일 경구 처리에 의해 처리하였다. 마우스를 22일에 희생시켰다. 순차적인 종양 부피를 식 $0.4(a \times b^2)$ 을 사용하여 캘리퍼를 사용하는 2차원 직경 측정에 의해 측정하였으며, 여기서 "a"는 종양의 긴 지름이며, "b"는 짧은 지름이다. 종양은 일반적으로 주입 후 7 내지 10일에 손으로 만져질 수 있었다.

[0318] 도 5는 화합물 XV의 경구 투여(50mg/kg) 및 사이클로포스파마이드(100mg/kg , 복강내)의 항종양 효능을 보여준다. 화합물 XV는 종양 부피의 유의미한($p < 0.03$) 억제($p < 0.03$)를 유도하며, 처리군/대조군(T/C)은 43%로부터 74%이다.

[0319] **실시예 9: 원발성 P815 비만세포종 종양에 대한 화합물의 항종양 효과.**

[0320] 동계 종양 P815는 ATCC(TIB64)로부터 수득된 DBA/2 ($H-2^d$)-유래의 비만세포종이다. P815 세포를 10% 우태아혈청을 함유하는 DMEM에서 성장시켰다. 0일에, 5×10^5 개의 생존가능한 P815 세포 $50\mu\text{l}$ 를 피하 주사하여, 6 내지 8주령 DBA/2 마우스 내에 국소화된 종양을 생성하였다. 이어서, 동물을 종양의 증거에 대하여 손으로의 촉진에 의해 연속적으로 모니터링하였다. 이어서, 마우스를 비히클(음성 대조군), 아세틸살리실산(양성 대조군, 50mg/kg) 또는 데칸산나트륨(40 내지 200mg/kg)의 경구 투여로 매일 처리하였다. 마우스를 약 23일에 희생시켰다(실험에 따라). 순차적인 종양 부피를 식 $0.4(a \times b^2)$ 을 사용하여 캘리퍼를 사용하는 2차원 직경 측정에 의해 측정하였으며, 여기서 "a"는 종양의 긴 지름이며, "b"는 짧은 지름이다. 종양은 일반적으로 주입 후 3 내지 5일에 손으로 만져질 수 있다.

[0321] 도 6은 원발성 종양 P815 세포에 대한 데칸산나트륨 및 아세틸살리실산(양성 대조군)의 경구 투여의 효과를 보여준다. 데칸산나트륨은 P815(비만세포종) 종양 성장의 유의미한 감소($p < 0.05$)를 유도한다. 추가로, 이들 용량에서의 활성은 신뢰성있는(gold) 표준 화합물, 용해성 아세틸살리실산보다 더욱 강력하였다.

[0322] 다른 실험을 200mg/kg 의 데칸산나트륨 및 화합물 XV(도 7); 및 데칸산나트륨, 화합물 I 및 II(도 8)의 경구 투여를 사용하여 행하였다. 모든 화합물(200mg/kg)은 신뢰성있는 표준 화합물, 용해성 아세틸살리실산과 유사한 효능을 보이며, 종양 성장의 유의미한 감소($p < 0.05$)를 유도한다. 화합물 XVII은 신뢰성있는 표준 화합물, 용해성 아세틸살리실산에 대하여 더 나은 효능을 보이며, 종양 성장의 유의미한 감소($p < 0.05$)를 유도한다(도 17).

- [0323] P815 세포가 간으로의 전이능을 갖는 것으로 알려져 있다. 도 9는 데칸산나트륨(200mg/kg)의 경구 투여시 간 전이를 갖는 마우스의 유의미한($p < 0.05$) 감소(50%)를 보여준다. 화합물 XV(200mg/kg)는 또한 간 전이를 갖는 마우스의 유의미한($p < 0.05$) 감소(50%)를 나타낸다(도 10). 다른 실험에서, 화합물 XVII(50mg/kg)은 간 전이를 갖는 마우스의 마리수를 약 20% 감소시킨다(도 18).
- [0324] **실시예 10: LL/2 폐 종양에 대한 화합물의 항종양 효과.**
- [0325] 동계 종양 LL/2는 ATCC(CRL-1642)로부터 수득된 폐 종양 세포주이다. LL/2 세포는 10% 우태아혈청을 함유하는 DMEM에서 성장시켰다. 0일에, 3×10^5 개의 생존가능한 LL/2 세포 $50\mu\text{l}$ 를 피하 주사하여, 6 내지 8주령 마우스 내에 국소화된 종양을 생성하였다. 이어서, 동물을 종양의 증거에 대하여 손으로의 촉진에 의해 연속적으로 모니터링하였다. 이어서, 마우스를 매일 비히클(음성 대조군) 또는 데칸산나트륨(200mg/kg)의 경구 투여 및 1, 8, 15 및 22일에 젠시타빈(50mg/kg)의 복강내 주사로 매일 처치하였다. 마우스를 26일에 희생시켰다. 순차적인 종양 부피를 식 $0.4(a \times b^2)$ 을 사용하여 캘리퍼를 사용하는 2차원 직경 측정에 의해 수득하였으며, 여기서 "a"는 종양의 긴 지름이며, "b"는 짧은 지름이다. 종양은 일반적으로 주입 후 3 내지 5일에 손으로 만져질 수 있다.
- [0326] 도 11은 원발성 종양 LL/2 세포에 대한 데칸산나트륨 및 젠시타빈(양성 대조군)의 경구 투여의 효과를 보여준다. 둘 모두의 화합물은 약한 효능을 나타낸다. 그러나, 데칸산나트륨과 젠시타빈을 병용으로 사용하는 경우, 16일 내지 26일에 종양 성장의 유의미한 감소(T/C 약 40%)가 유도된다.
- [0327] **실시예 11: 원발성 결장 CT-26WT 종양에 대한 화합물의 항종양 효과.**
- [0328] 동계 종양 CT-26WT(CT-26)는 ATCC(CRL-2638)로부터 수득된 결장 종양 세포주이다. CT-26 세포를 10% 우태아혈청을 함유하는 RPMI에서 성장시켰다. 0일에, 5×10^6 개의 생존가능한 CT-26 세포 $50\mu\text{l}$ 를 피하 주사하여, 6 내지 8주령 마우스 내에 국소화된 종양을 생성하였다. 이어서, 동물을 종양의 증거에 대하여 손으로의 촉진에 의해 연속적으로 모니터링하였다. 이어서, 마우스를 매일 비히클(염수, 음성 대조군) 또는 데칸산나트륨(200mg/kg)의 경구 투여 및 6, 13 및 20일에 5-플루오로유라실(40mg/kg)의 복강내 주사 또는 둘 모두의 화합물의 병용으로 처치하였다. 마우스를 25일에 희생시켰다. 순차적인 종양 부피를 식 $0.4(a \times b^2)$ 을 사용하여 캘리퍼를 사용하는 2차원 직경 측정에 의해 수득하였으며, 여기서 "a"는 종양의 긴 지름이며, "b"는 짧은 지름이다. 종양은 일반적으로 주입 후 3 내지 5일에 손으로 만져질 수 있다.
- [0329] 도 12는 원발성 종양 CT-26 세포에 대한 데칸산나트륨 및 5-플루오로유라실(양성 대조군)의 경구 투여의 효과를 보여준다. 둘 모두의 화합물은 약한 효능을 갖는다. 그러나, 데칸산나트륨과 5-플루오로유라실을 병용으로 사용하는 경우, 16일 내지 26일에 종양 성장의 유의미한 감소(T/C 약 40%)가 유도된다.
- [0330] 도 13은 원발성 종양 CT-26 세포에 대한 화합물 XV, 5-플루오로유라실(양성 대조군) 및 둘 모두의 화합물의 병용의 경구 투여의 효과를 보여준다. 화합물 XV는 약한 효능($T/C = 52\%$ 내지 73%)을 갖는다. 5-플루오로유라실은 유의미한 감소($p \leq 0.02$, $T/C = 52\%$ 내지 73%)를 유도한다. 그러나, 화합물 XV 및 5-플루오로유라실을 병용으로 사용하는 경우, 16 내지 26일에 종양 성장의 유의미한($p \leq 0.01$) 감소(4%로부터 31%의 T/C)가 유도된다.
- [0331] **실시예 12: 이종이식편 인간 전립선 PC-3 종양에 대한 화합물의 항종양 효과.**
- [0332] 이종이식편 인간 전립선 종양 PC-3을 ATCC(CRL1435)로부터 수득하였다. PC-3 세포를 10% 우태아혈청을 함유하는 RPMI-1640에서 성장시켰다. 0일에, 생존가능한 PC-3 세포(1.5 내지 2×10^6 개) $50\mu\text{l}$ 를 피하 주사하여, 6 내지 8주령 수컷 CD1 nu/nu 마우스 내에 국소화된 종양을 생성하였다. 이어서, 동물을 종양의 증거에 대하여 손으로의 촉진에 의해 연속적으로 모니터링하였다. 종양이 만족할만한 부피에 도달하는 경우, 마우스를 무작위화한 다음, 염수(음성 대조군), 사이클로포스파마이드(양성 대조군, 100mg/kg) 또는 데칸산나트륨(200mg/kg)의 경구 투여로 매일 처치하였다. 마우스를 56일에 희생시켰다. 순차적인 종양 부피를 식 $0.4(a \times b^2)$ 을 사용하여 캘리퍼를 사용하는 2차원 직경 측정에 의해 수득하였으며, 여기서 "a"는 종양의 긴 지름이며, "b"는 짧은 지름이다.
- [0333] 도 14는 이종이식편 인간 전립선 PC-3 종양에 대한 데칸산나트륨, 사이클로포스파마이드 및 병용의 효과를 나타낸다. 데칸산나트륨은 종양 성장의 유의미한 감소($p < 0.05\%$, 21일 내지 56일에 $T/C < 40\%$)를 유도한다. 사이클로포스파마이드는 종양 성장의 유의미한 감소($p < 0.05\%$, 35일 내지 56일에 $T/C < 40\%$)를 유도한다. 데칸산

나트륨과 사이클로포스파마이드의 병용은 종양의 퇴행을 유도한다(상승 효과; $p < 0.05\%$, 21일 내지 56일에 T/C $< 40\%$). 데칸산나트륨은 이중이식편 인간 전립선 PC-3 암에서 사이클로포스파마이드와 상승 작용한다(종양 퇴행).

[0334] 도 15는 이중이식편 PC-3 종양에 대한 사이클로포스파마이드(양성 대조군) 및 사이클로포스파마이드와 화합물 XV의 병용의 경구 투여의 효과를 보여준다. 사이클로포스파마이드는 유의미한 감소($p \leq 0.05$, T/C = 42 내지 78%)를 유도한다. 그러나, 화합물 XV 및 사이클로포스파마이드는 병용으로 사용하는 경우 26일 내지 56일에 종양 성장의 유의미한($p \leq 0.04$) 감소(27%로부터 56%로의 T/C)가 유도된다.

[0335] **실시예 13: 이중이식편 인간 췌장 암종 MiaPaca-2 종양에 대한 화합물의 항종양 효과.**

[0336] MiaPaca-2 세포를 10% 우태아혈청을 함유하는 DMEM에서 성장시켰다. 0일에, 생존가능한 MiaPaca-2 세포(2×10^6 개) $50\mu\text{l}$ 를 피하 주사하여, 6 내지 7주령 암컷 NCR 누드(nude)/동형접합체 마우스 내에 국소화된 종양을 생성하였다. 이어서, 동물을 종양의 증거에 대하여 손으로의 촉진에 의해 연속적으로 모니터링하였다. 종양이 만족할만한 부피에 도달하는 경우, 마우스를 무작위화한 다음, 데칸산나트륨(400mg/kg), 아브락산(abraxane)(상표명)(양성 대조군, 10 내지 50mg/kg 의 복강내 투여) 또는 아브락산(상표명) 및 데칸산나트륨의 병용으로 매일 치치하였다. 마우스를 95일에 희생시켰다. 순차적인 종양 부피를 식 $0.4(a \times b^2)$ 을 사용하여 캘리퍼를 사용하는 2차원 직경 측정에 의해 측정하였으며, 여기서 "a"는 종양의 긴 지름이며, "b"는 짧은 지름이다.

[0337] 도 19는 아브락산(상표명) 및 데칸산나트륨의 병용의 효과가 인간 췌장 암종 MiaPaca-2의 종양 성장을 감소시키는 것을 보여준다.

[0338] **실시예 14: 상피로부터 중간엽으로의 전이**

[0339] 증거에 의해, 암 세포가 상피로부터 중간엽으로의 전이(EMT)를 겪어, 이동되고 조직을 침투시킬 수 있음(전이)이 제안되었다.

[0340] 추가의 분석을 행하여, EMT에 대한 화합물의 효과를 결정하였다. TGF- β 유도된 EMT에 대한 화합물 XVII의 효과를 인간 상피 암 세포(HK-2)에 대하여 분석하였다. EMT의 진행을 평가하기 위하여, 전-상피 마커 E-카드헤린 및 간엽성/전섬유성 마커 CTGF 및 콜라겐 1을 정량적 실시간 PCR에 의해 분석하였다. TGF- β 유도된 EMT의 억제에서의 화합물 XVII의 효능을 결정하기 위하여, HK-2 세포에서 EMT를 유도하는 TGF- β 의 능력을 입증하였다. 도 20, 도 21 및 도 22에 나타난 바와 같이, EMT는 E-카드헤린의 하향조절과 CTGF 및 콜라겐 1 전사체 발현의 상향조절에 의해 결정된 바와 같이 TGF- β 에 의해 유도되었다. 추가로, TGF- β 유도된 EMT는 E-카드헤린의 상향조절과 CTGF 및 콜라겐 1의 하향조절에 의해 증명된 바와 같이, 둘 모두의 세포에서 화합물 XVII에 의해 유의미하게 억제되었다. 추가로, 단독의 화합물 XVII은 CTGF 및 콜라겐 1의 기저 발현을 하향조절시킬 수 있었다. 이들 결과는 도 20, 도 21 및 도 22에 나타나 있다.

[0341] 다른 실험에서, 데칸산나트륨 및 화합물 I은 기저 발현 및 TGF- β -자극된 CTGF 및 콜라겐 1 발현의 감소에 의해 입증되는 바와 같이 HK-2 세포에서 EMT의 유의미한 억제를 유도하였다(도 23 및 도 24).

[0342] 머릿글은 참조로서 특정 부분을 찾는 것을 돕기 위해 포함된다. 이들 머릿글은 머릿글에 기재된 내용의 범위를 제한하고자 하는 의도가 아니고 이들의 개념은 명세서 전체를 통하여 다른 부분에도 적용가능하다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에서 나타난 실시형태에 한정되는 것이 아니라 본 명세서에서 개시된 원리와 신규한 특징과 일치하는 가장 넓은 범위에 따르는 것으로 의도된다.

[0343] 단수 용어는 문맥상 명백히 달리 표시되어 있지 않는 한 복수의 의미를 포함한다.

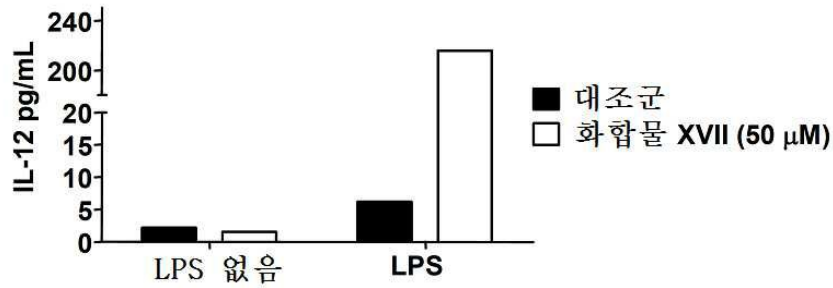
[0344] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서와 청구범위에서 사용된 성분의 양, 반응 조건, 농도, 특성 등을 표현하는 모든 수치는 "약"이라는 용어에 의해 모든 경우 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 최소한, 각 수치 파라미터는 보고된 유효 자리수의 수치 면에서 통상의 반올림 기술을 적용하여 적어도 해석되어야만 한다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서와 첨부된 특허청구범위에 규정된 수치 파라미터는 얻고자 하는 특성에 따라 변경할 수 있는 근사치이다. 실시형태의 넓은 범위를 규정하는 수치 범위와 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에서 기재된 수치는 가능한 정확하게 보고되어 있다. 그렇지만, 임의의 수치는 실험, 시험 측정법, 통계 분석 등에서의 편차로 인해 생기는 고유한 특성의 오차를 포함한다.

[0345] 명세서에서 개시된 실시예와 실시형태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 기초한 다양한 변형이나 변화가

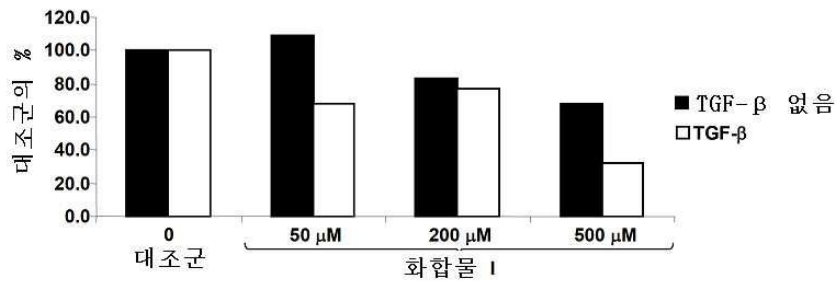
업계의 숙련가에게 시사되고 본 발명과 첨부된 특허청구범위 내에 포함된다.

도면

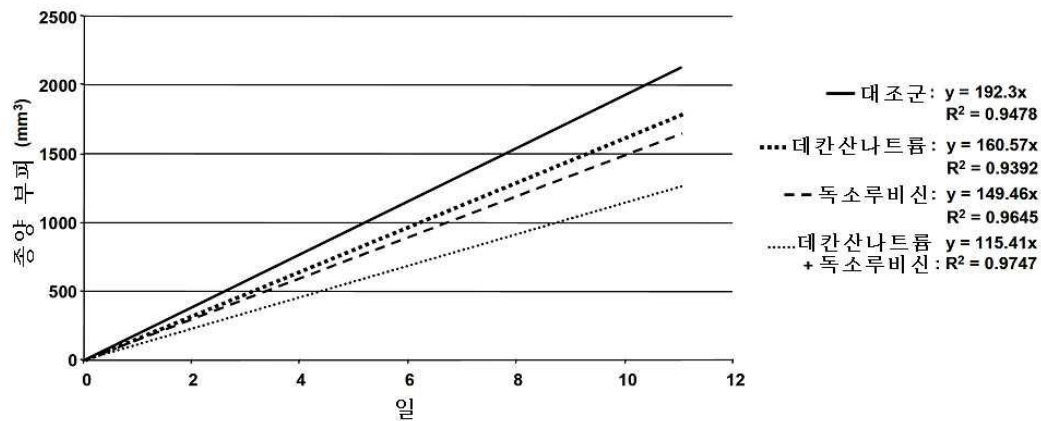
도면1



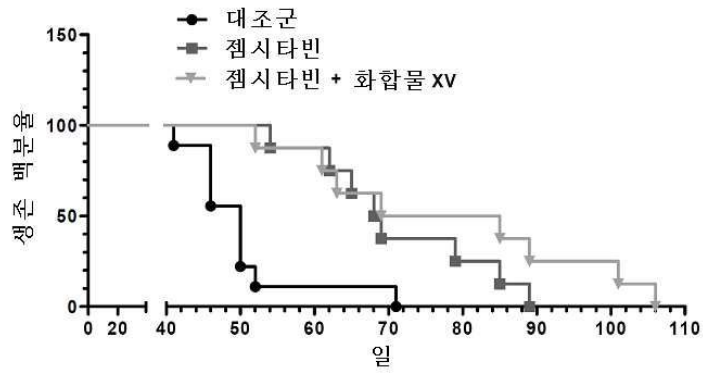
도면2



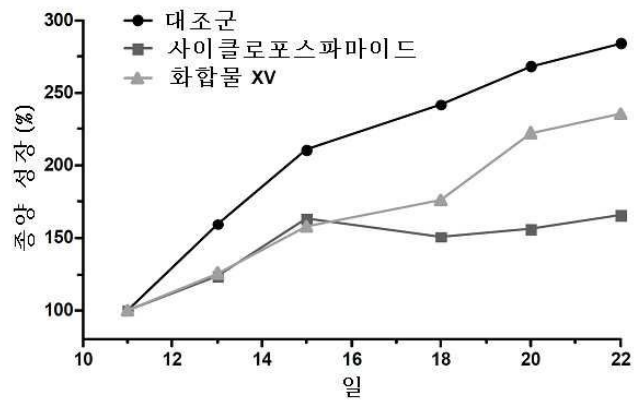
도면3



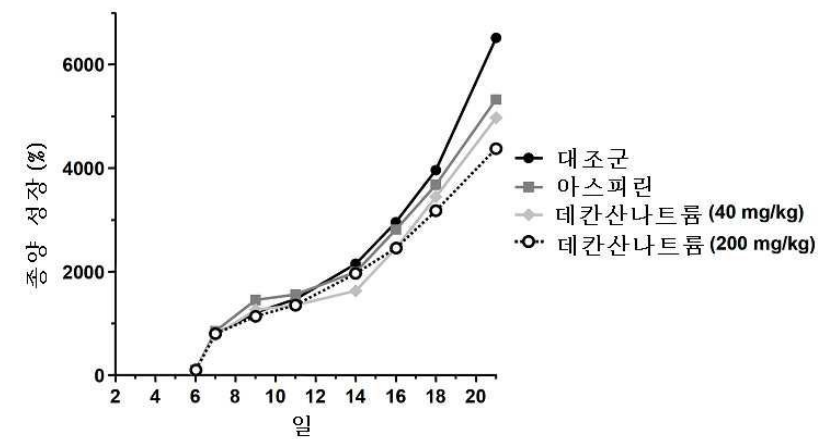
도면4



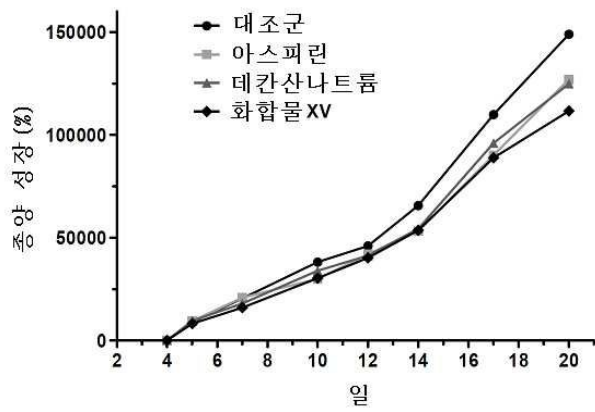
도면5



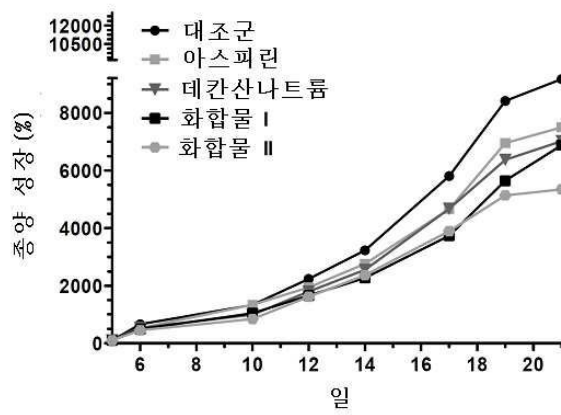
도면6



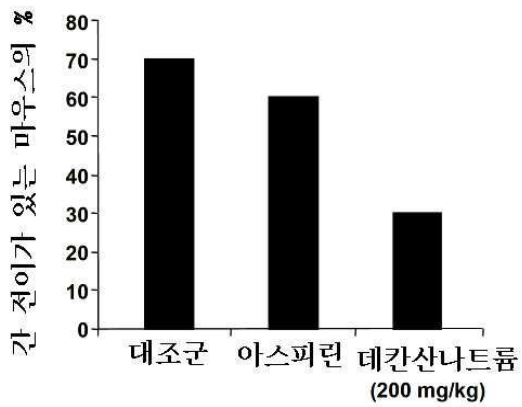
도면7



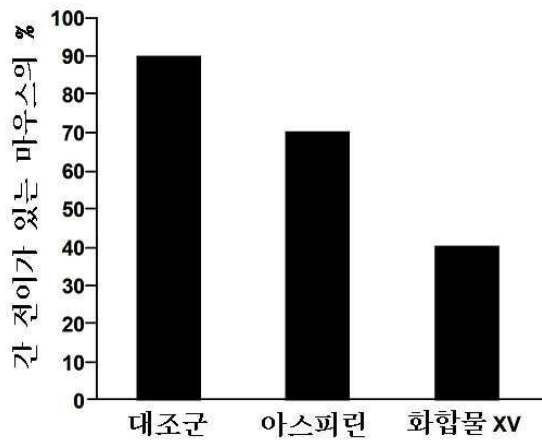
도면8



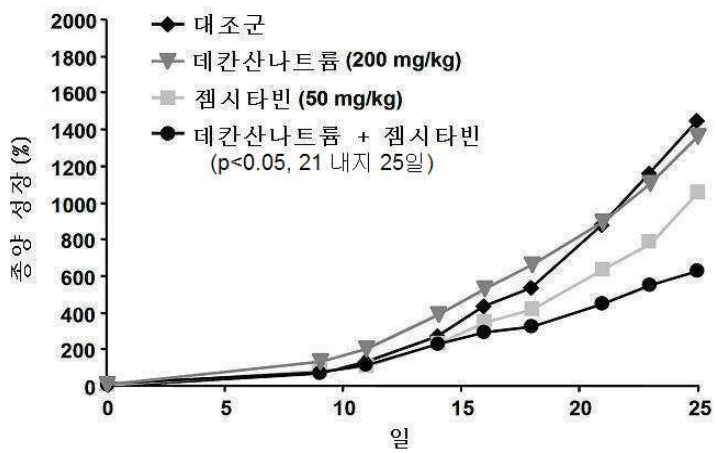
도면9



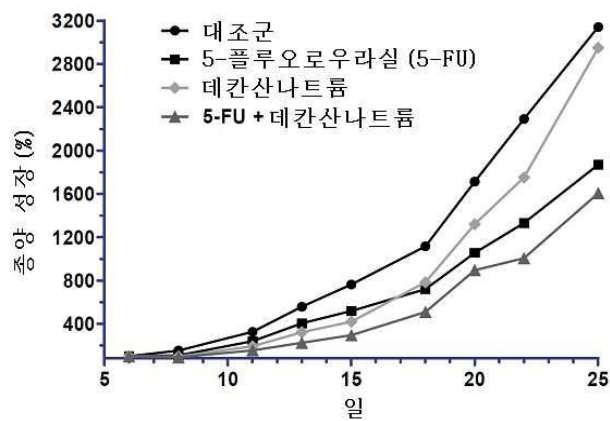
도면10



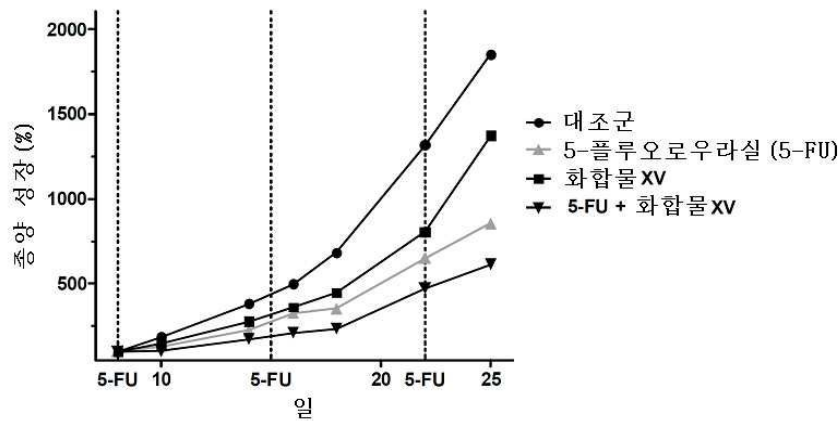
도면11



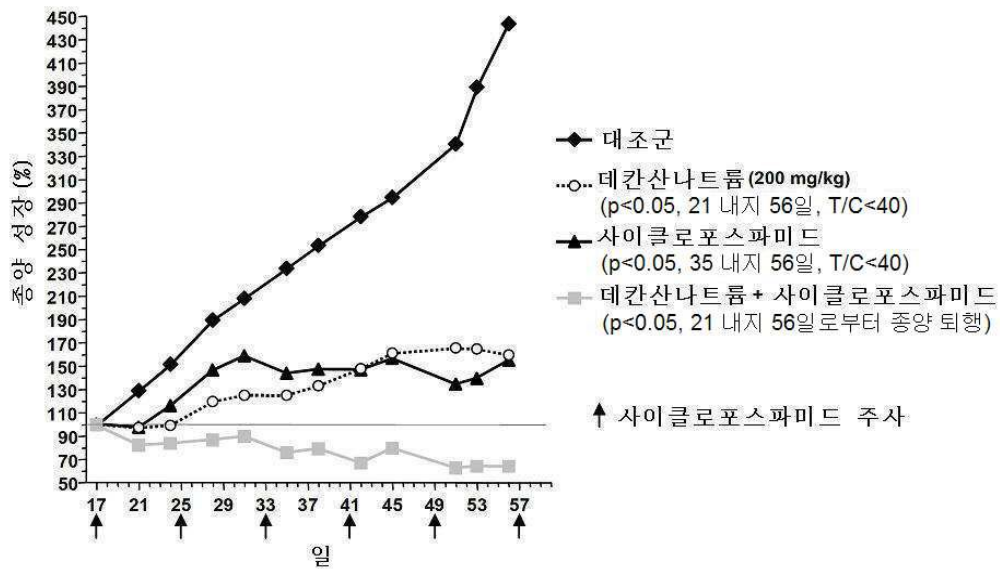
도면12



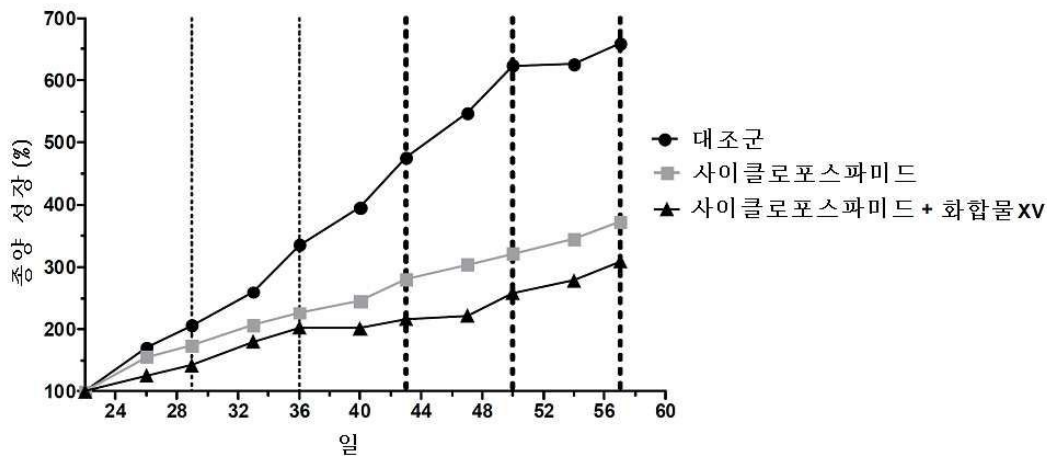
도면13



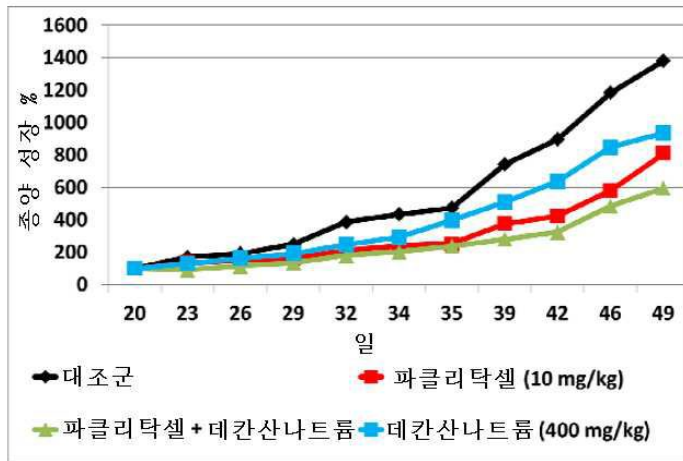
도면14



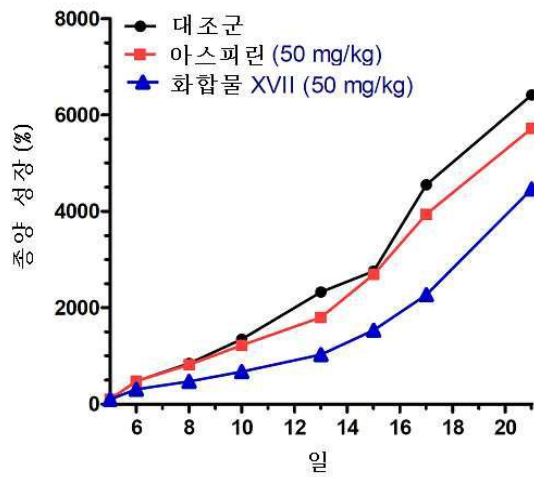
도면15



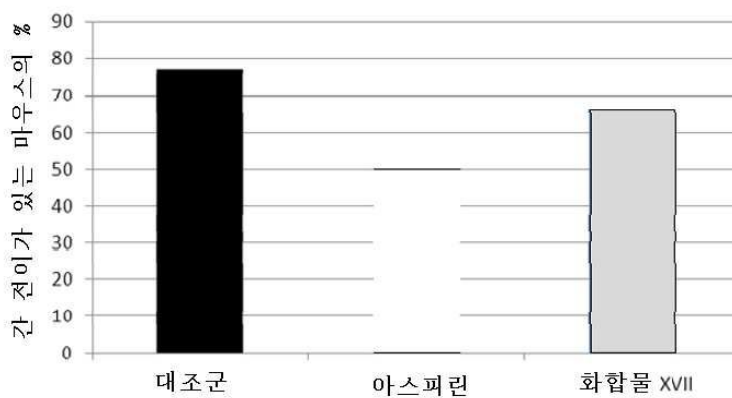
도면16



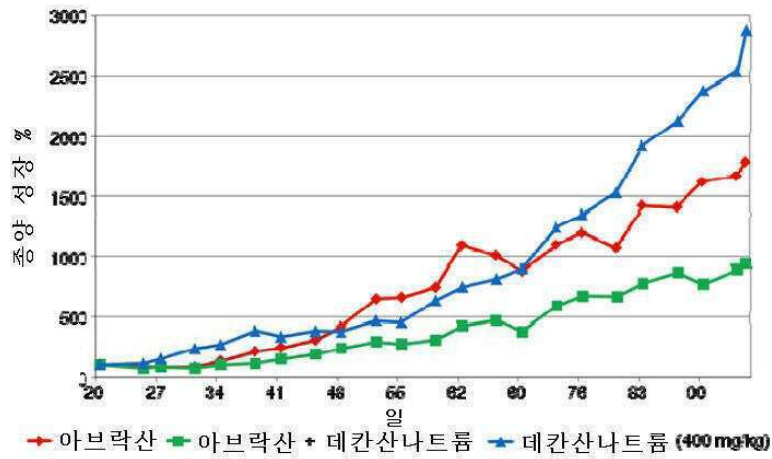
도면17



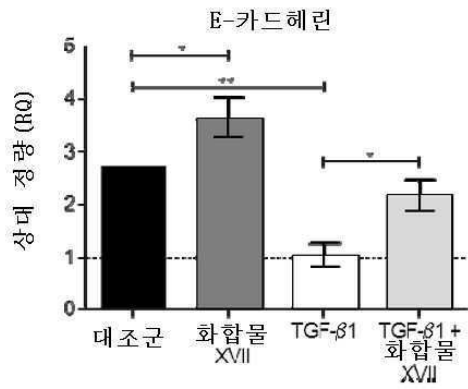
도면18



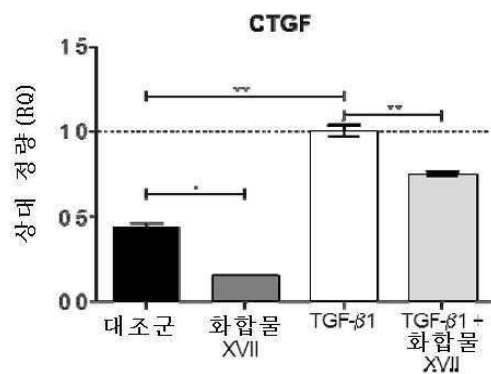
도면19



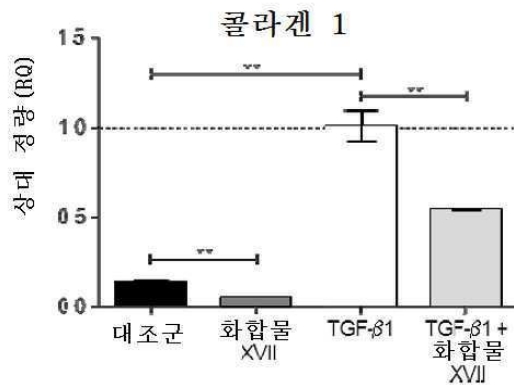
도면20



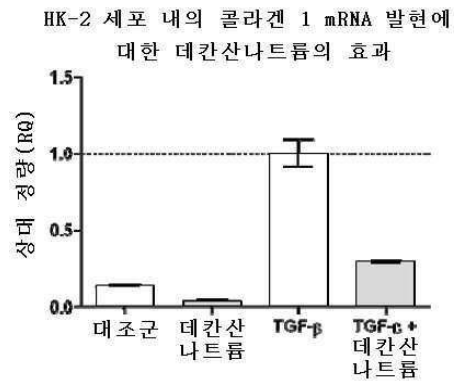
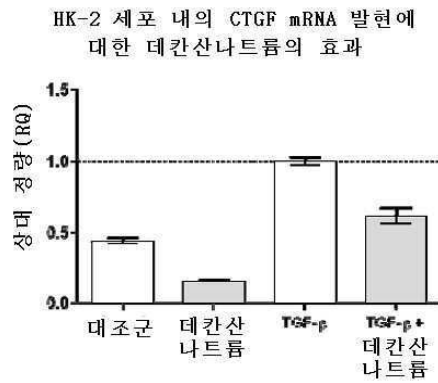
도면21



도면22



도면23



도면24

