

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 31/00

(11) 공개번호 특2002 - 0033725
(43) 공개일자 2002년05월07일

(21) 출원번호 10 - 2002 - 7000280
(22) 출원일자 2002년01월08일
 번역문 제출일자 2002년01월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/18449
(86) 국제출원출원일자 2000년07월06일

(87) 국제공개번호 WO 2001/03684
(87) 국제공개일자 2001년01월18일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 필리핀,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑈, 적도기네,

(30) 우선권주장 09/349,853 1999년07월08일 미국(US)

(71) 출원인 엑소 - 셀, 인코포레이티드
미국, 펜실베이니아 19104, 필라델피아, 슈트 420, 마켓 스트리트 3508

(72) 발명자 코헨,마고
미국,펜실베이니아19104,필라델피아,슈트420,마켓스트리트3508

(74) 대리인 박경재

심사청구 : 없음

(54) 비 효소성 당화를 예방하고 당화 관련 병변의 치료에 사용될 수 있는 알부민 결합 화합물

요약

본 발명은 알부민의 비효소적 당화를 억제하는 조성물 및 당화 - 관련 병변을 치료하기 위한 알부민 당화를 억제하는 조성물의 사용방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 알부민에 대한 글루코오스의 비효소적 부착을 억제하여 당화된(glycated) 알부민의 형성을 방지하는 조성물의 발견에 관한 것이다. 이 화합물은 당화된 알부민의 유해한 작용에 기인하는 신장 및 다른 장기의 질병을 예방 및 치료하는데 유용하다.

배경기술

반응성 단백질 아미노기를 갖는 글루코오스의 축합에 의해 형성된 당화된 알부민은 모세관 기능, 구조 및 대사에 악영향을 미친다. 실험적 연구에서는 이 당화된 단백질이 비당화 상대자를 갖지 않는 현저한 생리학적 효과를 갖는 것으로 나타났다. 이러한 효과들로는 신장에서의 모세관 여과막을 거치는 용이한 이송 및 초여과, 신화질소 합성효소의 자극 및 산화질소 생성, 세포외 매트릭스 단백질의 합성 증가 및 신장 및 혈관조직에서 시토킨 및 성장인자계의 활성화를 포함한다. 당화된 알부민의 생리학적 효과들은 *Kidney International* 42:875 - 881, 1992 ; *Lab Investigation* 51 : 27 - 35, 1997 ; *Kidney International* 45 : 475 - 484, 1994 ; *Molecular & Cellular Biochemistry* 125 : 19 - 25, 1993 ; *Molecular & Cellular Biochemistry* 151 : 61 - 67, 1995 ; *Kidney International* 53:631 - 638, 1998 을 포함하는 많은 학술지에 기술되어 있다.

기술된 생리학적 활성은, 인간 피검자로부터의 임상적 표본에서 발견되는 당화된 알부민의 농도로 관찰되고, 효력있는 상승된 글루코오스 농도에 좌우되지 않는다. 인간에 있어서 알부민의 순환 발생은 17일이기 때문에, 형성된 후 당화된 단백질에 대한 혈관상의 장기간 노출이 있다.

혈관 병변을 경감시키기 위하여 당화된 알부민의 영향을 차단하는 제제를 사용하는 것이 몇몇 학술 논문에 게재되었다 (*Kidney International* 45:1673 - 1979, 1994 ; *Journal of clinical Investigation* 95:2338 - 2345, 1995 ; *Diabetologia* 39 : 270 - 274, 1996 ; *Journal of Diabetic Complications* 12 : 28 - 33, 1998). 그러한 제제로는 단일클론항체 및 당화된 알부민 상에 존재하지만 비당화된 알부민 상에 존재하지 않는 프럭트실리신(fructosyllysine) 잔기와 특이적으로 반응하는 다른 분자들일 수 있는데, 이들은 여기에 참고로 도입된 미국특허 제 5,223,392호 및 제 5,518,720호에 기술되어 있다. 그러한 방법들은 다른 효과들 중에서 신장 및 망막 미세혈관 질병의 구조적 및 기능적 변화 특성을 방지하는 것으로 나타났다. 따라서, 항 당화된 알부민 방법이 혈관 병변의 치료요법으로서 제안되었다.

당화된 알부민의 생물학적 효과에 관련된 병변을 방지하는 신규한 접근으로는 당화된 단백질의 형성을 감소시키고 순환시에 그 농도를 저하시키는 것이다. 이것은 알부민에 있는 특정 부위에 결합시켜 생리학적으로 중요한 라이신 아미노기에 글루코오스의 부착을 억제시킬 수 있는 화합물을 투여함으로써 달성될 수 있다. 이 화합물은 반응성 라이신 아미노기를 방해하고 및/또는 중요한 당화 가능 부위를 접근 불가능하게 하는 알부민 분자의 4차 구조에서 배위 이동을 야기함으로써 이러한 소정의 효과를 달성할 수 있다.

생리학적으로 중요한 부위에서 당화를 방지하는 화합물의 확인을 달성하기 어렵고 선행기술에 기술되어 있지 않다. 시험관내 당화는 생체내 당화와 현저하게 다르다. 글루코오스의 초과 농도 또는 탄수화물을 감소시키는 것이 사용되고 당화되는 부위의 수는 생체내에서 당화되는 부위에 비하여 매우 증가된다. 생리학적으로 중요한 부위들은 총 부위수의 단지 작은 부분일 뿐이며, 선행기술에 기술된 방법에 따른 시험관내 당화 후의 중요하지 않은 부위들과 구별되지 않는다.

알부민의 대한 결합은 알부민의 당화를 방지하기 위한 화합물에 대하여 필수적인 것으로서 다양한 구조적 등급의 많은 화합물들이 다양한 부위에서 알부민에 결합하는 것으로 나타났다. 예를 들면, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 B₆, 디클로페낙(diclofenac), 아세틸살리사이클릭산, 위어파린, 빌리루빈, 아이도벤조산, 디아제팜, 디지톡신, 클로피브레이트, 메토크세이트, 리튬, 페노바르비탈, 사이클로스포린 벤조디아제핀, 파라세타몰, 이부프로펜, 서프로펜, 아미노다론, 프로판올올, 그리세오폴반 등을 포함한다. 그러나, 알부민에 대한 결합은 항당화 활성에 충분하지 않다. 단지 몇 개의 화합물만이 시험관 내에서 반응성 단백질 아미노기를 갖는 탄수화물의 축합에 영향을 미치는 것으로 보고 되었으며, 어떤 것도 생체 내에서 생리학적으로 중요한 라이신 아미노기에 영향을 미치고 당화 관련 병변에 대하여 생체 내에 투여 되었을때 치료적 이점이 있는 것으로 나타나지 않았다 (Biochemical & Biophysical Research Communications 165:991 - 996, 1998 ; Life Sciences 43 : 1725 - 1731, 1988 ; Diabete & Metabolisme 14:40 - 42, 1988 ; Bioc hemica et Biophysica Acta 1120 : 201 - 204, 1992 ; Diabetes 41 : 167 - 173, 1992). 또한, 그러한 시험관내 연구에 사용된 조건들은 당화 정도, 환원 당 및 사용된 농도 및 시험된 화합물의 농도에 대하여 생체내 조건과 관련이 없다. 알부민에 대한 결합 및 시험관내 당화의 억제는 생리학적으로 중요한 부위에서 당화의 방지와 동일한 의미가 아니다.

많은 화합물이 알부민에 결합하고 중요하지 않은 부위에서 당화를 억제하지만 생리학적으로 중요한 부위에서 당화를 방지하지 않는다는 것이 본 발명의 발견이다.

또한, 알부민상의 프럭토실리신 잔기에 결합하고 그 때 당화된 알부민의 병리학적 효과를 방지하는 제제는 병리생리학적으로 중요한 당화된 부위의 형성을 방지함에 있어서 알부민 결합 리간드가 잠재적으로 중요하다는 것을 설명하기 위한 유용한 툴(tool)을 제공한다는 것이 본 발명의 발견이다.

본 발명은 당화될 때 혈관 병변을 야기하는 생리학적으로 중요한 부위의 비 효소성 당화를 차단하는 알부민 결합 화합물의 발견에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 당화 관련 병변의 치료를 위한 신규제제의 사용방법 및 이들 제제의 신규 합성 방법에 관한 것이다.

발명의 요약

본 발명은 생리학적 해당 부위에서 알부민의 비효소적 당화를 억제하는 신규화합물을 제공한다.

또한, 본 발명은 2 - 페닐아미노 - 페닐아세트산 유도체의 개선된 합성 방법을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 당화 유도 병변을 예방 및 치료하기 위한 신규 조성물을 제공한다.

본 발명의 이러한 목적 및 다른 목적들은 생체 내에서 비효소성 당화에 쉽게 영향을 받는 인간 알부민에 있는 도메인(들)과 반응하고; 알부민의 구조체에 있는 부위에 결합하여 글루코오스에 대한 부착으로부터 단백질을 보호하는 화합물의 발견에 따라 달성된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 당화 관련 병변이 알부민상의 특정 당화된 부위에 결합하는 리간드 화합물에 의해 개선될 수 있다는 발견으로부터 유도되었다. 본 발명의 신규한 발견은 이 리간드들이 생체 내에서 선택적으로 당화되고, 당화될 때 해당 조직에서 유해한 생물학적 효과를 야기하는 알부민 분자에서 병리생리학적으로 중요한 부위의 당화를 방지하는 다른 화합물을 확인하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 이들 화합물들이 알부민에 결합할 때 당화 관련 병변에 포함되는 것으로 알려진 프럭토실라이신 잔기에 대하여 선택적인 부위인 단일클론항체에 의해 인식되는 당화된 알부민에서 프럭토실라

이신 에피토프의 형성을 방지하는 능력에 의해 확인될 수 있다는 것을 발견한다.

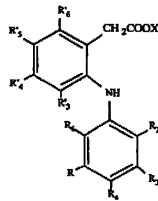
또한, 화합물들이 인간 알부민에 결합하여 병리생리학적으로 중요한 부위에서의 비효소적 당화로부터 단백질을 보호함으로써 당화 관련 병변의 치료에 유용하다는 것이 확인되었다는 것이 본 발명의 발견이다.

본 발명의 화합물은 생체 내에서 비효소성 당화의 우선 부위인 라이신 잔기를 함유하며 및/또는 단백질의 4차 구조에서의 배위 이동을 야기하는 알부민의 알차구조에 있는 부위에 결합할 수 있어서 글루코오스 부착에 접근할 수 없는 당화 가능한 부위를 제공한다.

잠재적으로 유용한 화합물로는 알부민을 결합할 수 있는 것들인데 제한되지는 않지만 비타민 C, 비타민 E, 비타민 B₆, 디클로페낙, 아세틸살리사이클릭산, 위어파린, 빌리루빈, 아이도벤조산, 디아제팜, 디지톡신, 클로피브레이트, 메토크세이트, 리튬, 페노바르비탈, 사이클로스포린 벤조디아제핀, 파라세타몰, 이부프로펜, 서프로펜, 아미노다론, 프로판올올, 그리세올폴반 등을 포함한다.

치료적으로 유용한 화합물의 일부는 알부민상의 프릭토실 - 라이신 잔기에 결합하고, 그 때 혈관 병변에 대한 당화된 알부민의 영향을 차단하는 단일클론항체 A717로 확인될 수 있다. A717에 의해 인식된 당화된 부위의 형성을 방지하는 화합물이 치료적으로 유용하다.

이러한 활성을 갖는 본 발명의 화합물은 하기의 구조식을 갖는다 :



여기에서, X는 수소, 소듐, 리튬 또는 포타슘이며, R'₃, R'₄, R'₅, R'₆, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆는 같거나 다른데 수소, 염소, 브롬, 불소, 요오드, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 부틸옥시, 펜틸옥시, 시아노, 티오, 메톡시, 에톡시, 하이드록시, 포스페이트, 설페이트, 나이트레이트 또는 아미노이다.

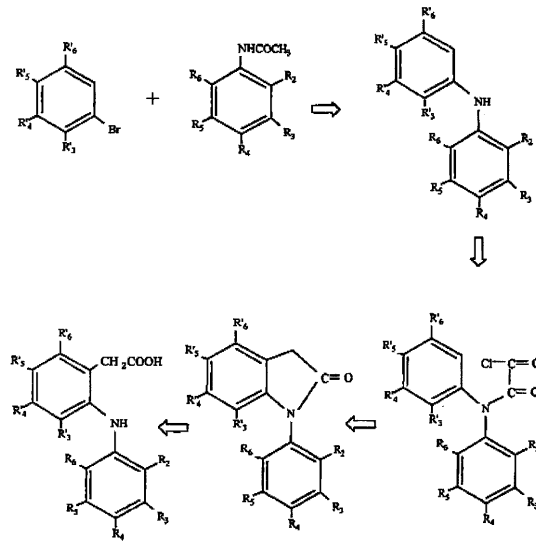
본 발명의 화합물은 저 사이클로 - 옥시제나제 억제활성 및 고 항당화 활성에 대하여 시험되어 선택되는데 이는 이러한 구조적 등급의 화합물 일부가 사이클로 - 옥시제나제 억제 활성과 관련되었기 때문이다. 이러한 특성은 알부민 당화의 잠재적 억제 및 생체내 투여시 사이클로 - 옥시제나제 억제의 유해한 부작용을 낮춤으로써 치료적 이점을 제공한다는 것이 본 발명의 발견이다.

본 발명의 화합물은 순환시에 존재하는 당화된 알부민에 의해 진전되는 세포 및 조직 손상을 방지할 수 있다. 본 발명의 치료 농도는 사이클로 - 옥시제나제 억제활성에 대한 항당화의 높은 IC₅₀ (50% 억제를 제공하는 농도) 비율로 당화된 알부민의 형성을 억제할 수 있기 때문에 본 발명은 당화 관련 병변을 치료하기 위한 신규하고 개선된 방법을 제공한다.

이러한 구조적 등급의 화합물(2 - (페닐아미노)페닐아세트산)은 하기 구성 1 - 6에 요약된 방법에 따라 제조될 수 있다. 구성1은 치환된 디페닐아민을 합성하고 후속하여 클로르아세틸 클로라이드를 환류시키면서 적절한 디페닐아민을 축합시켜 치환된 2 - 클로로 - N - 페닐아세타닐리드를 제조하는 것을 기술하고 있다. 순환은 AlCl₃를 갖는 용융물에서 160 °C로 가열함으로써 이루어진다. 환류하는 에탄올 용액에 있는 NaOH로 치환된 N - 아록신들을 가수분해하고 산성화시

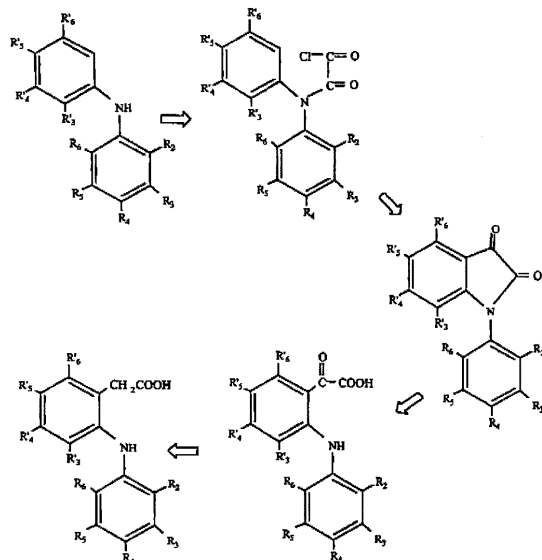
킴으로써 2 - (페닐아미노)페닐아세트산을 제공한다.

구성 1



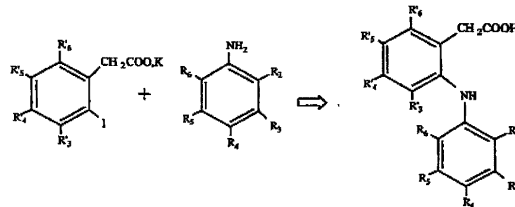
알킬이동 및 알콕시기의 스플릿이 상기 순환반응 중에 발생할 수 있기 때문에 구성 2는 특정의 경우에 유용하다. 이러한 구성에서 치환된 디페닐아민은 벤젠에 있는 옥살릴 클로라이드로 처리되고 테트라클로로에탄에 있는 AlCl₃와 N - 페닐록사믹산 클로라이드가 순환되어 N - 아릴리사틴을 생성한다. 가수분해 및 산성화는 환원되어 2 - (페닐아미노)페닐아세트산을 생성하도록 산성화되는 상응하는 페닐글리옥실릭산을 제공한다.

구성 2



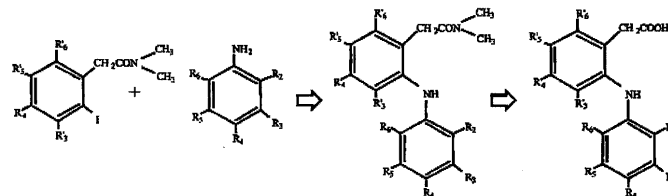
구성 1 및 2는 디페닐아민의 하나의 페닐고리의 두 오르쏘(ortho) 위치가 중간체 옥신돌 및 이사틴의 위치적 이성질체의 형성을 피하기 위해 차지될 경우의 2 - (페닐아미노)페닐아세트산으로의 일반적인 경로이다. 구성 3 및 4는 이성질체의 형성을 피하는 합성경로이다. 구성3에서 포타슘 2 - 아이오도페닐아세테이트는 고온의 N - 메틸 - 2 - 피롤리돈에 있는 활성화 구리분말 및 포타슘 카보네이트의 존재하에서 치환된 아닐린과 반응한다. 산성화 및 결정화는 2 - (페닐아미노)페닐아세트산을 생성한다.

구성 3



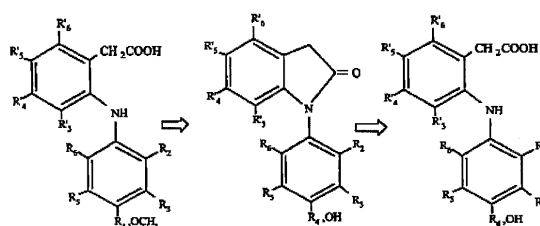
구성4는 치환된 N,N - 디메틸 - 2 - (페닐아미노)페닐아세트아미드를 제공하도록 환류 톨루엔에 있는 무수 포타슘 카보네이트, 구리 및 제1 구리 아이오다이드의 존재하에서 N,N - 디메틸 - 2 - 아이오도페닐아세트아미드 및 아닐린의 축합을 포함한다. 환류에탄올에 있는 KOH로의 가수분해 및 이어지는 산성화는 2 - (페닐아미노)페닐아세트산을 생성한다.

구성 4



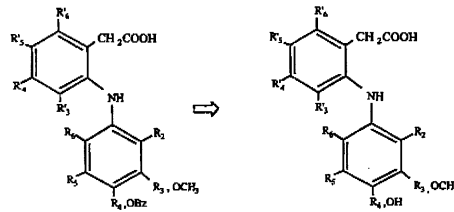
하이드록실화된 2 - (페닐아미노)페닐아세트산은 적절하게 치환된 메톡시 - 2 - (페닐아미노)페닐아세트산(구성 2 및 4에 의해 제조된)으로부터 합성된다. 구성 5에서, 메톡시 유도체들은 170°C에서 피리딘 하이드로클로라이드와 반응하여 하이드록시 치환된 N - 페닐록신돌을 제공한다. 환류 N - 부탄올에서 NaOH로의 가수분해는 이 합성을 완료시킨다.

구성 5

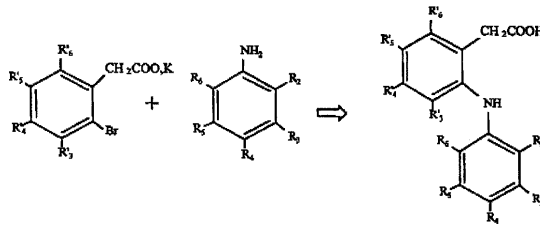


추가적인 메톡시기를 갖는 하이드록실화 화합물은 테트라하이드로푸란 및 1, 2 - 디클로로벤젠에 있는 Pd - C로 반응하는 벤질록시 동족체를 수소첨가함으로써 제조된다(구성 6).

구성 6



구성 7



본 발명은 2 - (페닐아미노)페닐아세트산의 개선된 합성 방법을 제공한다. 구성 3 및 4와 마찬가지로 구성 7은 아닐린과 페닐아세트산의 직접축합으로부터 2 - (페닐아미노)페닐아세트산을 생성한다. 이러한 구성에서는 페닐아세트산이 반응성 브롬을 함유하고, 아닐린의 양이 감소되며, 반응시간이 감소되고, 포타슘 카보네이트가 감소되어 반응생성물의 산화를 방지하며, N - 메틸피롤리돈이 감소되어 2분자 반응을 촉진시키고, 감소된 양의 새롭게 제조된 활성화 구리가 사용된다. 이러한 방법은 원하는 생성물의 수율을 개선시키면서 옥신돌 또는 산화생성물의 형성을 거의 없앤다.

본 발명은 또한 상기한 화합물을 포함하는 치료 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 알부민 글리케이션을 억제할 수 있는 상기 화합물과 약제학적으로 수용가능한 캐리어로 이루어진 치료 조성물을 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는 질병치료방법을 제공한다.

본 발명은 또한 비경구 주입, 고체 또는 액체형태의 경구투여 직장 또는 국소투여 등을 위한, 여기에서 캐리어가 총칭되는, 하나이상의 비독성의 생리학적으로 수용가능한 캐리어, 보조제 또는 운반체와 함께 조성물로 제형화된, 하나 이상의 상기 화합물을 포함한다. 이 조성물은 경구적으로, 직장적으로, 비경구적으로 (정맥내, 근육내, 피하에), 지방막하조내에 질내에, 복강내에, 방광내에, 국소적으로 (분말, 연고 또는 드롭스) 또는 구강 또는 비강 스프레이로 인간에게 투여될 수 있다.

비경구 투여에 적합한 조성물은 생리학적으로 무균의 투여가능한 용액 또는 분산제로의 재구성을 위해 수용 가능한 무균의 수성 또는 비수성 용액, 분산제, 부유제 또는 에멀전 및 무균의 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 이동체, 희석제, 용매 또는 부형제의 예들은 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 이들의 적절한 혼합물, 식물성 오일(올리브 오일과 같은) 및 에틸 올리에이트와 같은 투여 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 적절한 유동성은 레시틴과 같은 코팅제의 사용, 분산제의 경우 필요한 입자 크기의 유지 및 표면활성제의 사용으로 유지될 수 있다.

또한 이러한 조성물들은 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 미생물 활성의 예방은 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산 등과 같은 다양한 항박테리아 및 항균제에 의해 확실해 질 수 있다. 예를 들어, 설탕, 염화나트륨 등과 같은 등장용액을 포함하는 것도 바람직할 수 있다. 투여 가능한 약학적 형태의 연장된 흡수는 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 사용에 의해 달성될 수 있다.

경구 투여를 위한 고형제의 투약 형태는 캡슐, 정제, 필, 분말 및 과립(granule)을 포함한다. 이러한 고형제 투약 형태에서, 활성 화합물은 구연산 나트륨 또는 인산 이칼슘과 같은 적어도 하나의 불활성의 통상적인, 약학적으로 수용 가능한, 부형제(excipient)(또는 이동체) 또는 a) 예를 들어, 전분, 락토스, 슈크로즈, 글루코오스, 만니톨 및 실리산과 같은 충전제 또는 확장제, b) 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈 및 아카시아와 같은 결합제, c) 예를 들어, 글리세롤과 같은 습윤제(humectant), d) 예를 들어, 우무(agar-agar), 칼슘 카보네이트, 포테이토 또는 타피오카 전분, 알기닌산, 특정 복합체 실리케이트 및 소듐 카보네이트와 같은 분리제, e) 예를 들어, 파라핀과 같은 용액 억제제(retarder), f) 예를 들어, 4기 암모니움 화합물과 같은 흡수 가속제, g) 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 예를 들어, 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡수제, i) 예를 들어, 탈(talc), 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트 또는 그들의 혼합물과 같은 윤활제와 혼합된다. 캡슐, 정제 및 필의 경우에, 투여 형태는 완충제도 포함할 수 있다.

또한, 유사한 형태의 고형 조성물은 고분자 폴리에틸렌글리콜 등 뿐만 아니라 락토스 또는 밀크 슈가와 같은 부형제를 이용하는 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐에서의 충전제처럼 사용될 수 있다. 정제, 캡슐, 필 및 과립과 같은 고형 투약 형태는 에테르 코팅물 또는 본 기술에서 잘 알려진 다른 것들의 코팅물 및 셸(shell)로 제조될 수 있다. 그것들은 부전도제를 포함할 수 있고, 그것들은 지연된 방법으로 장 통로의 특정 부분에서 활성 화합물 또는 화합물들을 풀어주는 조성물이 될 수 있다. 사용될 수 있는 조성물을 임베딩(embedding)하는 예들은 고분자성 물질 및 왁스이다.

또한, 활성 화합물은 적절하다면, 하나 이상의 상기 언급된 부형제를 지닌 미세캡슐 형태로 존재할 수 있다.

경구 투약을 위한 액상 투약 형태는 약학적으로 수용가능한 에멀전, 용액, 부유물, 시럽 및 엘릭시르제(elixir)를 포함한다. 활성 화합물에 더해, 액상 투여 형태는 물 또는 다른 용매, 용해제, 예를 들어, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아마이드, 오일, 특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수씨눈 오일, 올리브 오일, 비버 오일 및 참기름, 글리세롤, 테트라하이드로피루일 알콜, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 패티산 에스테르 또는 이러한 물질들의 혼합물 등과 같은 유화제 등이 본 기술에서 일반적으로 사용되는 비활성 희석제를 포함할 수 있다.

그러한 불활성 희석제에서, 조성물은 습윤제, 유화제 및 부유제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수도 있다.

활성 화합물에 더해 부유물은 예를 들어, 에톡시레이트된 이소스테아일 알콜, 폴리에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 마이크로크리스탈 셀룰로오스, 알루미늄 메타이드라사이드, 벤토나이트, 우무 및 트래거캔스(tragacanth), 또는 이들의 혼합물 등과 같은 부유제를 포함할 수 있다.

직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 좌약 왁스와 같은 일상의 온도에서 고형이지만 인체 온도에서 액상형으로 직장 또는 질 공동(cavity)에서 녹아 활성 물질을 풀어주는 적절한 비-자극 부형제 또는 이동제로 본 발명의 화합물들을 혼합하여 제조될 수 있는 좌약들이다.

본 발명의 화합물의 국부 투여를 위한 투약 형태는 연고, 분말, 스프레이 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 살균 상태에서 생리학적으로 수용가능한 이동제 및 어떠한 보존제, 완충제 또는 필요할 수 있는 추진제(propellant)와 혼합될 수 있다. 또한, 안약 형태, 눈 연고, 분말 및 용액은 본 발명의 범위내에서 존재할 것으로 생각된다.

본 발명의 조성물에서 활성 성분들의 실제적인 투약 레벨은 특정 조성물 및 투약 방법에 있어서의 소정의 치료적 반응을 수득하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득할 만큼 다양할 수 있다. 선택된 투약 레벨은 투여 경로, 소정의 치료 기간 및 다른 요인에 따른 소정의 치료적 영향에 좌우된다.

단일 또는 분할된 양의 호스트로 투여된 본 발명의 화합물의 일일 총량은 예를 들어, 체중 1킬로그램당 약 1 나노몰에서 약 100미크론몰의 양일 수 있다. 투약 단위 조성물은 일일 양을 조절하는데 사용될 수 있는 그러한 양 또는 약수(submultiple)를 포함할 수 있다. 그러나, 어떤 환자를 위한 특정 양 레벨은 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투여 시간 및 경로, 흡수 및 배설량, 다른 약물과의 조합 및 치료된 특정 질병의 심각성(severity)을 포함하는 다양한 요인들에 의해 좌우된다. 또한, 투약 레벨은 투여 후에 적절한 간격 순환으로 당화된 알부민의 농도 측정에 의해 결정되는 것처럼 환자 반응에 좌우될 수 있다.

일반적으로, 상기 기술은 본 발명을 설명한다. 보다 완전한 이해는 여기서 단지 예시 목적으로 제공되는 하기의 특정 실시예들을 참고로 수득될 수 있고 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

실시예

실시예 1. 생체 내에서 당화되는 생리학적으로 중요한 사이트의 당화를 예방하는 화합물의 확인

인체 알부민(10mg/ml)을 테스트 화합물(1~1000 μ M)과 또는 없이, 0 또는 50 mM 글루코오스의 존재하의 완충된 살린에서 4일 동안 배양했다. 글루코오스 및 화합물을 제거하도록 투석 후에, 형성된 당화된 알부민의 양을 당화된 알부민의 아마도리 - 글루코오스 부가생성물과 특별히 반응하고 여기서 참고로 도입한, 비당화된 단백질(ATCC HB 9596; 미국 특허 제5,223,392호)와 비반응성인 것으로 알려진 단일클론(monoclonal) 항체를 사용하는 효소 - 연결형 면역흡수제 분석으로 결정했다. 또한, 이러한 항 - 당화 알부민 항체의 생체내 투여는 당화된 알부민의 반 생물학적 효과를 방지하지 하는 것으로 알려져 있다. 한 쌍의 배양의 수행은 제어(0mM 글루코오스), 자극된(40mM 글루코오스) 및 억제된(테스트 화합물에 글루코오스를 더한) 조건 하에서 형성된 당화된 알부민 양의 비교하였다. 이러한 데이터들로부터, 화합물은 생체 내의 당화가 되고, 당화된 알부민의 생물학적 활성에 있어 중요한 라이신 아미노 사이트의 알부민에서 프렉토실리신 에피토펙스의 형성을 억제하는 것으로 알려졌다. 다른 구조적 종류들로부터 테스트화합물의 대표적인 예들은 표 1에서 나타난다.

[표 1]

생리학적으로 명백한 사이트에서 알부민 당화의 예방		
화합물	종류	알부민 당화에 있어서의 IC50(μM)
2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]-벤젠 아세트산	헤테로아릴 아세트산	18
1-메틸-5-[p-톨루오일]피롤-2-아세트산	헤테로아릴 아세트산	11.5×10^4
4-하이드록시-2-메틸-3-피리드-[2-일-카바모일]1H-1,2벤자티아진 1,1-디옥사이드	에놀린산	$> 10^6$
2-[(2,6-디클로로-3-메틸-페닐)-아미노]벤조산	안트라닐린산	$> 10^6$
α-메틸-4-[2-메틸-(1-프로필)]-벤젠 아세트산	아릴 프로피오닌산	7.8×10^4
1-[p-클로로벤조일]-페톡시-2-메틸인돌-3-아세트산	인돌 아세트산	2.7×10^4
[Z]-5-플루오로-2-메틸-1-[p-(메틸sul피닐)페닐]-(메틸렌-1H-인덴-3-아세트산	인돌 아세트산	2.2×10^4

이러한 화합물 중에서, 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐아세트산은 비효소성 당화의 결과로서 생체 내에서 형성된 플럭토실리산 잔류물과 반응성인 특정-사이트 항체에 의해 인식되는 생리학적으로 중요한 사이트의 당화를 예방하는 가장 큰 능력을 보였다.

실시에 2. 2-(페닐아미노)페닐아세트산의 개선된 합성

1 몰당 등가의 브로모페닐아세트산 또는 그것의 양이온 염, 2 등가의 적절히 치환된 아닐린, 및 2 등가의 안하이드로스 포타슘 카보네이트를 N-메틸 피롤리딘의 3ml와 혼합하고 이 혼합물에 신선하게 제조된 활성 구리의 7몰%를 첨가했다. 반응 혼합물은 4시간 동안 115~120°C에서 가열했다. 결과적인 약간 회색인 혼합물을 셀라이트(Celite) 층에 고온 여과시키고 셀라이트를 물(200ml) 및 헥산(200ml)으로 세정하였다. 여과물은 분리된 깔대기로 전송시키고 헥산으로 추출하였다. 수성층을 5°C로 냉각시키고 또한 5°C로 유지하는 회색된 하이드로클로린산(1:3)으로 중화시켰다. 침전된 생성물을 여과시키고, 철저히 물로 세정하여, 유인 통풍(suction: 브로모페닐아세트산에 기초하여 30% 수율) 하에 건조시켰다.

소정의 화합물의 성공적인 합성을 위한 프로토콜은 기술된 과정으로부터 떨어져있고 치환된 아닐린의 합성을 위한 개선된 방법을 제공한다. 본 기술분야에서 기술된 프로토콜은 1 등가의 브로모페닐아세트산, 5 등가의 아닐린, 4 등가의 안하이드로스 포타슘 카보네이트, 및 1 등가의 구미 분말을 사용하고, 120°C에서 20 시간 동안 30ml의 메틸 피롤리딘에서 혼합하고 환류시켰으며, 아닐리노페닐아세트산의 포타슘 염을 침전시키도록 고온수 및 클로로폼으로 처리했다. 종래 기술의 방법의 적용은 어떠한 침전물을 형성하는데 실패했고, 여러 화합물을 함유하였으며, 단지 소량의 소정의 화합물만을 보인 지연된 반응 생성물을 낳았다. 합성의 개선된 방법은 a) 4시간 까지 반응 시간을 감소시키고; b) 115~120°C 사이의 반응 온도를 유지하고; c) 브로모페닐아세트산의 등가 당 아닐린의 양을 2 등가까지 감소시키고; d) 과량의 포타슘 카보네이트가 반응 생성물의 촉매-계 산화를 야기했기 때문에, 포타슘 카보네이트를 2 등가(1은 브롬산을 중화시키기 위해, 다른 1은 반응에서 생성된 하이드로브롬산을 중화시키기 위해)까지 감소시키고; e) 2분자 반응을 가속시키고 최종 생성물의 고립을 가능하게 하기 위해 N-메틸 피롤리딘의 양을 10 폴드로 감소시키고; f) 구리 분말 대신에 신선하게 활성화된 구리를 사용하여, 사용된 브로모페닐아세트산의 7mole%까지 양을 감소시킨다.

실시에 3. 2-[(페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

2-브로모페닐아세트산(25mmol)을 120°C에서 50mmol의 아닐린, 50mmol의 안하이드로스 포타슘 카보네이트, (7%) mmol의 활성화된 구리 분말, 및 3ml의 N-메틸피롤리딘의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 4 시간동안 120°C를 유지하였다. 결과적인 약간 회색의 혼합물을 셀라이트 층에 고온 여과시키고 셀라이트를 물(200ml) 및 헥산(200ml)으로 세정하였다. 여과물을 분리된 깔대기로 전송시키고 헥산으로 추출하여 실온으로 냉각하였다. 수성층을 5°C

로 냉각시키고 또한 5°C로 유지하는 희석된 하이드로클로린산(1:3)으로 중화시켰다. 침전된 2 - [(페닐)아미노]페닐아세트산을 여과로 모아서, 철저하게 물로 세정하여, 유인 통풍하에 건조시켰다.

실시예 4. 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 5. 2 - [(3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 3 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

NMR(DM 50 - d₆): 3.7ppm에서 CH₂ 싱글렛; 적절한 화학적 쉬프트를 지닌 적절한 방향성 양자; 13ppm에서 산 양자

기초적인 분석: C₁₄ H₁₂ ClNO₂ (산); C₁₄ H₁₁ ClNO₂ Na(염)

TLC: 싱글렛 스팟(spot)

용융점: 102~103°C

실시예 6. 2 - [(4 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(4 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 4 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 7. 2 - [(2,3 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,3 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,3 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 8. 2 - [(2,4 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,4 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,4 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 9. 2 - [(2,5 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,5 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,5 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 10. 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,6 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 11. 2 - [(3,4 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(3,4 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 3,4 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 12. 2 - [(3,5 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(3,5 - 디클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 3,5 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시예 13. 2 - [(2,6 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,6 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,6 - 디메틸아닐린으로 농축시켰다.

실시예 14. 2 - [(2,3 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,3 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,3 - 디메틸아닐린으로 농축시켰다.

실시예 15. 2 - [(2,4 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,4 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,4 - 디메틸아닐린으로 농축시켰다.

실시예 16. 2 - [(2,5 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,5 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,5 - 디메틸아닐린으로 농축시켰다.

실시예 17. 2 - [(3,4 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(3,4 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 3,4 - 디메틸아닐린으로 농축시켰다.

실시예 18. 2 - [(3,5 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(3,5 - 디메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 3,5 - 디메틸아닐린으로 농축시켰다.

실시예 19. 2 - [(2 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 o - 톨루디엔으로 농축시켰다.

실시예 20. 2 - [(3 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(3 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 m - 톨루디엔으로 농축시켰다.

실시예 21. 2 - [(4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 p - 톨루디엔으로 농축시켰다.

실시에 22. 2 - [(2,4,6 - 트리클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,4,6 - 트리클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,4,6 - 트리클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시에 23. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

옥살릴 클로라이드(0.5mol)을 5°C에서 375ml 벤젠의 2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시디페닐아민(0.25mol)의 용액에 한방울씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 증발시켰다. 잔류물을 400ml의 벤젠에 용해시키고 용액을 N - (2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐) 옥사닐오일 클로라이드를 수득하기 위해 다시 증발시켜 건조시켰다. 이 중간물을 테트라클로로에탄의 600ML에 용해시켰다. $AlCl_3$ (40g)을 천천히 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 20 시간동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 800g을 포함하는 2N HCl의 200ml 이상 따라부었다. 유기 층을 물, 2N $KHCO_3$ 으로 세정하고 다시 물로 세정하여 증발시켰다. 에테르로부터 결정화는 1 - (2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)이사틴을 생성했다. 이 중간물을 1 N NaOH의 215ml 및 에탄올 2100ml에 용해시켰고 10분 동안 환류하여 가열시켰다. 침전물을 에테르로 추출했다. 유기 추출은 물로 세정한 후에, 에테르로 증발 및 결정화하여 생성물 2 - [2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]글리옥실린산을 수득하였다. 이러한 중간물(0.22mol)은 2 - 메톡시에탄올 900ml에 용해시켰다. 하이드라진 하이드레이트(1mol)를 첨가하여 혼합물의 온도를 60°C까지 증가시켰다. $NaOCH_3$ (2.3mol)을 느리게 첨가하고 혼합물을 150°C까지 느리게 가열하여, 메탄올, 물, 하이드라진, 및 일부 용매를 증발시켰다. 혼합물을 1시간 동안 150°C에서 유지하고 수집하여 8kg의 얼음 조각을 넣었다. 수성층을 에테르 800ml로 추출하고 0°C에서 농축된 HCl로 산성화시켰다. 침전된 오일을 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을 물로 세정하고 증발시켰다. 잔류물을 에테르 - 페트로륨 에테르로부터 결정화하여 2 - [2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하였다.

실시에 24. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 23으로부터 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산 (0.1mol)을 170°C에서 피리딘 하이드록클로라이드(1.75mol) 용융물 200g에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 180°C에서 가열시키고 고온에서 얼음물의 2000ml를 따라부었다. 침전된 생성물을 여과시키고 물로 세정하여 1000ml 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기 층을 물(2*100ml)에서 1N HCl 200ml로 세정하고 증발시켜 N - (2,6 - 디클로로 - 4 - 하이드록시페닐)옥신들을 수득하였다. n - 부탄올 200ml의 N - (2,6 - 디클로로 - 4 - 하이드록시페닐)옥신들 8g의 용액에 NaOH 7g 및 KOH 1g을 첨가하고, 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시켜 진공상태에서 증발시켰다. 잔류물을 물 700ml에 용해시키고 수성 층을 에테르(2*200ml)로 추출하여, 0°C로 냉각하고, 농축된 HCl로 산성화시켰다. 침전물을 에테르 300ml로 추출하였다. 유기 층을 물 30ml, 0.5N $NaHCO_3$ (5*80ml), 및 2N $KHCO_3$ 용액 80ml로 세정하고 침전물을 에테르, 200ml로 용해하였다. 유기 층을 물 30ml로 세정하고 증발시켜 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산을 수득하였다.

실시에 25. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 23에 기술된 방법으로, 2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시페닐아민을 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하도록 사용하였다.

실시에 26. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 24에 기술된 방법으로, 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환시켰다.

실시에 27. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

2,6 - 디클로로 - 3 - 메틸디페닐아민(0.17mol) 및 클로로아세틸 클로라이드(0.5mol)의 혼합물을 16시간 동안 환류시키고 냉각하여 증발시켰다. 잔류물을 클로로폼 - 에테르(1:2) 500ml에 용해시켰다. 유기 층을 2N KHCO_3 100ml 및 물 100ml에 세정하고 증발시켰다. 잔류물을 MEOH로부터 결정화하여 2 - 클로로 - N - (2',6' - 디클로로 - 3' - 메틸페닐) - N - 페닐아세트아마이드를 수득하였다. 중간물(0.1mol) 및 AlCl_3 30g을 혼합하고, 혼합물을 2시간(용융이 100°C에 일어난다) 동안 160°C에서 가열하였다. 용융된 물질을 교반하면서 냉각하고 얼음 조각 300g을 넣었다. 침전된 오일을 클로로폼 300ml에 용해시켰다. 유기 층을 2N KOH 50ml 및 물 50ml로 세정하고 증발시켰다. MEOH로부터 재결정화하여 1 - (2,6 - 디클로로 - 3 - 메틸페닐)옥산들을 수득하였다. 이 중간물 18.6g, 및 EtOH 66ml의 용액을 4시간 동안 환류시켰다. 맑은 용액을 4시간 동안 얼음조에서 냉각시켰다. 친전된 결정들을 여과시키고 물 80ml로부터 재결정화하여 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 수득하였다.

실시에 28. 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]5' - 메톡시페닐아세트산의 합성

실시에 23에 기술된 방법으로, 4' - 메톡시 - 2,6 - 디클로로디페닐아민을 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]5' - 메톡시페닐아세트산을 생성하도록 사용하였다.

실시에 29. 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]5' - 하이드록시페닐아세트산의 합성

실시에 24에 기술된 방법으로, 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]5' - 메톡시페닐아세트산을 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]5' - 하이드록시페닐아세트산으로 전환시켰다.

실시에 30. 2 - [(2 - 메틸 - 3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2 - 메틸 - 3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2 - 메틸 - 3 - 클로로아닐린으로 농축시켰다.

실시에 31. 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]6' - 브로모페닐아세트산의 합성

실시에 27에 기술된 방법으로, 5 - 브로모 - 2',6' - 디클로로페닐아민을 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]6' - 브로모페닐아세트산을 생성하기 위해 사용하였다.

실시에 32. 2 - [(2 - 클로로 - 3 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2 - 클로로 - 3 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2 - 클로로 - 3 - 메틸아닐린으로 농축시켰다.

실시에 33. 2 - [(2 - 클로로 - 6 - 플루오로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 27에 기술된 방법으로, 2 - 클로로 - 6 - 플루오로디페닐아민을 2 - [(2 - 클로로 - 6 - 플루오로)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 사용하였다.

실시에 34. 2 - [(2,3,5,6 - 테트라메틸페닐)아미노]5' - 클로로페닐아세트산의 합성

실시에 23에 기술된 방법으로, 4 - 클로로 - 2',3',5',6' - 테트라메틸디페닐아민을 2 - [(2,3,5,6 - 테트라메틸페닐)아미노]5' - 클로로페닐아세트산을 생성하도록 사용하였다.

실시에 35. 2 - [(2,6 - 디에틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,6 - 디에틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,6 - 디에틸아닐린으로 농축시켰다.

실시에 36. 2 - [(2,4 - 디플루오로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,4 - 디플루오로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,4 - 디플루오로아닐린으로 농축시켰다.

실시에 37. 2 - [(2,6 - 디플루오로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 3에서 기술된 방법으로, 2 - 브로모페닐아세트산을 2 - [(2,6 - 디플루오로페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하기 위해 2,6 - 디플루오로아닐린으로 농축시켰다.

실시에 38. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시 - 4 - 벤질옥시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 23에 기술된 방법으로, 2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시 - 4 - 벤질옥시페닐아민을 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시 - 4 - 벤질옥시페닐)아미노]페닐아세트산을 생성하도록 사용하였다.

실시에 39. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시에 38로부터 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산(10g)을 실온에서 25 분 동안 일반 압력하에 테트라하이드로퓨란(100ml) 및 1,2 - 디클로로벤젠(10ml)에서 Pd - C(1g, 5%)으로 수소화시켰다. 촉매를 여과하여 제거하고 여과물을 증발시켜 최종 생성물 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 메톡시 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산을 수득하였다.

실시에40. 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]6' - 메톡시페닐아세트 산의 합성.

실시에23에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]6' - 메톡시페닐아세트 산을 생산하기 위해 5 - 메톡시 - 2',6' - 디클로로디페닐아민이 사용되었다.

실시에41. 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]6' - 하이드록시페닐아세트 산의 합성.

실시에24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]6' - 메톡시페닐아세트 산이 2 - [(2,6 - 디클로로페닐)아미노]6' - 하이드록시페닐아세트 산으로 전환되었다.

실시에42. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 벤질옥시 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산의 합성.

실시에23에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 벤질옥시 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산을 생산하기 위해 2,6 - 디클로로 - 3 - 벤질옥시 - 4 - 메톡시디페닐아민이 사용되었다.

실시에43. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 하이드록시 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산의 합성.

실시에39에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 벤질옥시 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산이 2 - [(2,6 - 디클로로 - 3 - 하이드록시 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산로 전환되었다.

실시에44. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]5' - 메톡시페닐아세트 산의 합성.

실시에23에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]5' - 메톡시페닐아세트 산을 생산하기 위해 4 - 메톡시 - 2',6' - 디클로로 - 4' - 메톡시디페닐아민이 사용된다.

실시에45. 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]5' - 하이드록시페닐아세트 산의 합성.

실시에24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]5' - 메톡시페닐아세트 산이 2 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]5' - 하이드록시페닐아세트 산로 전환되었다.

실시예46. 2 - [(2 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산의 합성.

실시예3에 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 o - 아니시딘과 축합(condense)된다.

실시예47. 2 - [(3 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트 산이 m - 아니시딘과 축합된다.

실시예48. 2 - [(4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트 산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트 산이 p - 아니시딘과 축합된다.

실시예49. 2 - [(2 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트 산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(2 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예50. 2 - [(3 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(3 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예51. 2 - [(4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예52. 2 - [(3 - 클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 클로로 - 4 - 메톡시아닐린과 축합된다.

실시예53. 2 - [(3 - 클로로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 클로로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(3 - 클로로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예54. 2 - [(2 - 메톡시 - 5 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 5 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 메톡시 - 5 - 클로로아닐린과 축합된다.

실시예55. 2 - [(2 - 하이드록시 - 5 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 5 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(2 - 하이드록시 - 5 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예56. 2 - [(3 - 메톡시 - 6 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메톡시 - 6 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 메톡시 - 6 - 클로로아닐린과 축합된다.

실시예57. 2 - [(3 - 하이드록시 - 6 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메톡시 - 6 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(3 - 하이드록시 - 6 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예58. 2 - [(2 - 메톡시 - 3 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 3 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 메톡시 - 3 - 플루오르아닐린과 축합된다.

실시예59. 2 - [(2 - 하이드록시 - 3 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 3 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(2 - 하이드록시 - 3 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예60. 2 - [(3 - 플루오르 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 플루오르 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 플루오르 - 4 - 메톡시아닐린과 중합된다.

실시예61. 2 - [(3 - 플루오르 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 플루오르 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(3 - 플루오르 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예62. 2 - [(2 - 메톡시 - 4 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 4 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 메톡시 - 4 - 니트로아닐린과 축합된다.

실시예63. 2 - [(2 - 하이드록시 - 4 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 4 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(2 - 하이드록시 - 4 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예64. 2 - [(2 - 메톡시 - 5 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 5 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 메톡시 - 5 - 니트로아닐린과 축합된다.

실시예65. 2 - [(2 - 하이드록시 - 5 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 메톡시 - 5 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(2 - 하이드록시 - 5 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예66. 2 - [(2 - 니트로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 니트로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 니트로 - 4 - 메톡시아닐린과 축합된다.

실시예67. 2 - [(2 - 니트로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 니트로 - 4 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(2 - 니트로 - 4 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예68. 2 - [(2 - 니트로 - 4 - 에톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 니트로 - 4 - 에톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 니트로 - 4 - 에톡시아닐린과 축합된다.

실시예69. 2 - [(3 - 메톡시 - 5 - (트리플루오르메틸)페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메톡시 - 5 - (트리플루오르메틸)페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 메톡시 - 5 - (트리플루오르메틸)페닐아미노]페닐아세트산과 축합된다.

실시예70. 2 - [(3 - 하이드록시 - 5 - (트리플루오르메틸)페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메톡시 - 5 - (트리플루오르메틸)페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(3 - 하이드록시 - 5 - (트리플루오르메틸)페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예71. 2 - [(2 - 에틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 에틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 에틸아닐린과 축합된다.

실시예72. 2 - [(3 - 에틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 에틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 에틸아닐린과 축합된다.

실시예73. 2 - [(4 - 에틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 에틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 에틸아닐린과 축합된다.

실시예74. 2 - [(2 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 브로모아닐린과 축합된다.

실시예75. 2 - [(3 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 브로모아닐린과 축합된다.

실시예76. 2 - [(4 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 브로모아닐린과 축합된다.

실시예77. 2 - [(2 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 플루오르아닐린과 축합된다.

실시예78. 2 - [(3 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 플루오르아닐린과 축합된다.

실시예79. 2 - [(4 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 플루오르아닐린과 축합된다.

실시예80. 2 - [(2 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 아이오도아닐린과 축합된다.

실시예81. 2 - [(3 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 아이오도아닐린과 축합된다.

실시예82. 2 - [(4 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 아이오도아닐린과 축합된다.

실시예83. 2 - [(2 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 니트로아닐린과 축합된다.

실시예84. 2 - [(3 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 니트로아닐린과 축합된다.

실시예85. 2 - [(4 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 니트로아닐린과 축합된다.

실시예86. 2 - [(3,4 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3,4 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3,4 - 디플루오르아닐린과 축합된다.

실시예87. 2 - [(3,5 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3,5 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 3,5 - 디플루오르아닐린과 축합된다.

실시예88. 2 - [(2,5 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,5 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,5 - 디플루오르아닐린과 축합된다.

실시예89. 2 - [(2,3 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,3 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,3 - 디플루오르아닐린과 축합된다.

실시예90. 2 - [(2,4 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,4 - 디플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,4 - 디브로모아닐린과 축합된다.

실시예91. 2 - [(2,5 - 디브로모페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,5 - 디브로모페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,5 - 디브로모아닐린과 축합된다.

실시예92. 2 - [(2,6디브로모페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,6디브로모페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,6 - 디브로모아닐린과 축합된다.

실시예93. 2 - [(3 - 클로로 - 4 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 클로로 - 4 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 클로로 - 4 - 플루오르아닐린과 축합된다.

실시예94. 2 - [(2 - 플루오르 - 4 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 플루오르 - 4 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 플루오르 - 4 - 클로로아닐린과 축합된다.

실시예95. 2 - [(3 - 니트로 - 4 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 니트로 - 4 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 니트로 - 4 - 클로로아닐린과 축합된다.

실시예96. 2 - [(2 - 플루오르 - 5 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 플루오르 - 5 - 니트로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 플루오르 - 5 - 니트로아닐린과 축합된다.

실시예97. 2 - [(3 - 니트로 - 4 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 니트로 - 4 - 플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 니트로 - 4 - 플루오르아닐린과 축합된다.

실시예98. 2 - [(2 - 플루오르 - 4 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 플루오르 - 4 - 아이오도페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 플루오르 - 4 - 아이오도아닐린과 축합된다.

실시예99. 2 - [(3,5 - 디니트로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3,5 - 디니트로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3,5 - 디니트로아닐린과 축합된다.

실시예100. 2 - [(2 - 플루오르 - 4 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2 - 플루오르 - 4 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2 - 플루오르 - 4 - 브로모아닐린과 축합된다.

실시예101. 2 - [(2,3,4 - 트리플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,3,4 - 트리플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,3,4 - 트리플루오르아닐린과 축합된다.

실시예102. 2 - [(2,3,4 - 트리클로로페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,3,4 - 트리클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3,4,5 - 트리클로로아닐린과 축합된다.

실시예103. 2 - [(2,3,4 - 트리플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,3,4 - 트리플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,4,5 - 트리플루오르아닐린과 축합된다.

실시예104. 2 - [(2,3,4,6 - 테트라플루오르페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(2,3,4,6 - 테트라플루오르페닐)아미노]페닐아세트산을 합성하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 2,3,4,6 - 테트라플루오르아닐린과 축합된다.

실시예105. 2 - [(3 - 메틸 - 4 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메틸 - 4 - 브로모페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 메틸 - 4 - 브로모아닐린과 축합된다.

실시예106. 2 - [(3 - 브로모 - 4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 브로모 - 4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 브로모 - 4 - 메틸아닐린과 축합된다.

실시예107. 2 - [(3 - 플루오르 - 4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 플루오르 - 4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 플루오르 - 4 - 메틸아닐린과 축합된다.

실시예108. 2 - [(3 - 메틸말캅토페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 메틸말캅토페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 메틸말캅토포아닐린과 축합된다.

실시예109. 2 - [(4 - 메틸말캅토페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 메틸말캅토페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 메틸말캅토포아닐린과 축합된다.

실시예110. 2 - [(3 - 니트로 - 4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3 - 니트로 - 4 - 메틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3 - 니트로 - 4 - 메틸아닐린과 축합된다.

실시예111. 2 - [(3,5 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(3,5 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3,5 - 메톡시아닐린과 축합된다.

실시예112. 2 - [(3,5 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(3,5 - 메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(3,5 - 하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예113. 2 - [(4 - 프로필페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 프로필페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 프로필아닐린과 축합된다.

실시예114. 2 - [(4 - 이소프로필페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 이소프로필페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 이소프로필아닐린과 축합된다.

실시예115. 2 - [(3,4,5 - 트리메톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명에서 방식으로, 2 - [(3,4,5 - 트리메톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 3,4,5 - 트리메톡시아닐린과 축합된다.

실시예116. 2 - [(3,4,5 - 트리하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예24에서 설명된 방식으로, 2 - [(3,4,5 - 트리메톡시페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(3,4,5 - 트리하이드록시페닐)아미노]페닐아세트산으로 전환된다.

실시예117. 2 - [(4 - 부틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 부틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 부틸아닐린과 축합된다.

실시예118. 2 - [(4 - 부톡시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 부톡시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 부톡시아닐린과 축합된다.

실시예119. 2 - [(4 - 펜틸페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 펜틸페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 펜틸아닐린과 축합된다.

실시예120. 2 - [(4 - 펜틸옥시페닐)아미노]페닐아세트산의 합성.

실시예3에서 설명된 방식으로, 2 - [(4 - 펜틸옥시페닐)아미노]페닐아세트산을 생산하기 위해 2 - 브로모페닐아세트산이 4 - 펜틸옥시아닐린과 축합된다.

실시예121. 2 - (페닐아미노)페닐아세트산의 항 - 당화(glycation)활성.

사람 알부민(10mg/ml)이 가변 농도(1 - 1000 μ M)의 테스트 화합물 없이 또는 이것과 함께, 완충된 쉼라인(saline)내의 0 - 50 mM 글루코오스(glucose)의 존재하에 37°C에서 48 - 144 시간 동안 배양되었다. 유리 글루코오스 및 화합물을 제거하기 위한 투석 후에, 당화된 알부민내의 아마도리 - 글루코오스(Amadori - glucose) 부가 생성물과 특이적으로 반응하고 비당화된 단백질과 비반응하는 것으로 알려진 단일클론항체를 사용하는 효소결합 면역흡수 분석법(enzyme - linked immunosorbent assay)을 사용하여 당화된 알부민의 형성된 양을 측정하였다. 배양기내의 글루코오스의 존재는 알부민의 비효소적 당화를 촉진하고, 짝을 이룬 배양의 실시는 대조군(0 글루코오스), 촉진된(25 - 50mM 글루코오스) 및 억제된(화합물에 글루코오스를 더함) 조건하에서의 당화된 알부민의 형성된 양의 비교를 가능하게 한다. 이들 데이터로부터, 당화 억제를 위한 IC₅₀ (50%의 억제를 위해 필요한 농도)가 계산되었다. 2 - (페닐아미노)페닐아세트산 화합물의 대표적인 샘플에 의한 당화 억제를 위한 IC₅₀ (μ M)은 표2에 나타나 있다.

[표 2]

2 - (페닐아미노)페닐아세트산에 의한 알부민 당화의 억제	
예#	당화 억제IC ₅₀ (μM)
3	155
4	10
5	50
6	11
8	63
10	6.3
11	2.5
13	112

실시예122. 2 - (페닐아미노)페닐아세트산의 사이클로 - 옥시게나제 억제 활성.

소 정량의 세포 균질화액이 아라키돈산과 함께 배양되었고 프로스타글란딘의 생성이 모니터되었다. 아라키돈산의 프로스타글란딘 E₂로의 전환에 대한 테스트 화합물의 효과가, 공동인자 헤마틴 및 페놀을 포함하는 완충액에서 1 - 30분간 배양 후에 측정되었다. 화합물은 가변 농도(1 - 1000 μM)에서 테스트되었고, 데이터는 사이클로 - 옥시게나제 억제에 대한 IC₅₀을 계산하는데 사용되었다. 대표적인 2 - (페닐아미노)페닐아세트산의 사이클로 - 옥시게나제 억제 활성은 표 3에 나타나 있다.

[표 3]

2 - (페닐아미노)페닐아세트산의 COX 억제 활성	
예#	COX 억제IC ₅₀ (μM)
3	288
4	42
5	60
6	98
8	71
10	1
11	141
13	6

실시예123. 상대적 항 - 당화 활성 대 사이클로 - 옥시게나제 억제활성

2 - (2,6 - 디클로로페닐아민노)페닐아세트산의 사이클로 - 옥시게나제 억제 활성에 대한 당화 IC₅₀이 6.3인 것으로부터, 항 - 당화: 사이클로 - 옥사게나제 억제 IC₅₀가 2보다 작으면, 항 - 당화 활성에 도달하기에 충분한 치료 농도가 사이클로 - 옥시게나제 억제활성에는 불충분한, 바람직한 치료상의 프로파일을 제공할 것이라는 것이 결정되었다. 항 - 당화: 대표적인 2 - (2,6 - 디클로로페닐아민노)페닐아세트산의 사이클로 - 옥시게나제 억제 비가 표4에 나타나 있다.

[표 4]

예#	당화IC ₅₀ 대COX 억제IC ₅₀ ₅₀
3	0.54
4	0.24
5	0.80
6	0.11
8	0.90
10	6.3
11	0.02
13	19.0

실시예124. 2 - (페닐아미노)페닐아세트산의 투여에 의한 생체내에서의 알부민 당화의 억제.

마우스들에게 5일간, 2 - (2 - 클로로페닐아미노)페닐아세트산, 2 - (3 - 클로로페닐아미노)페닐아세트산 또는 2 - (2,6 - 디클로로페닐아미노)페닐아세트산의 3 - 10 mg/kg을 나누어서 복강내 투여하였다. 채혈은 처치의 시작 전에 그리고 처치의 종결의 마지막 투여 후 4시간 후에 행하였다. 적혈구로부터 혈장을 분리하기 위한 원심분리 후에, 실시예1에서 설명된 단일클론항체를 사용하는 효소결합 면역흡수 분석법으로 당화된 알부민의 혈장농도를 측정하였다. 아래에 나타낸 바와 같이, 테스트된 모든 2 - (페닐아미노)페닐아세트산은 당화된 알부민의 혈장농도에서 용량 - 관련 감소를 나타내었다.

[표 5]

용량 변화	당화된 알부민 (μg/ml)		
	처치 - 전	처치 - 후	비율
2 - (3 - 클로로페닐아미노)페닐아세트산 5 mg/kg/day 10 mg/kg/day	854647	697352	- 18.4 - 45.6
2 - (2 - 클로로페닐아미노)페닐아세트산 5 mg/kg/day 10 mg/kg/day	741815	500426	- 32.5 - 47.7
2 - (2,6 - 디클로로페닐아미노)페닐아세트산 3 mg/kg/day 6 mg/kg/day	841946	760690	- 9.6 - 27.1

실시예125. 2 - (페닐아미노)페닐아세트산 화합물로 당화된 알부민의 감소시킴은 당화와 관련된 질병을 개선한다.

마우스들에게 8주간 2 - (2,6 - 디클로로페닐아미노)페닐아세트산의 6 mg/kg/day을 나눠서 투여하였다. 노 샘플을 당화 - 관련 병변과 관련된 혈관 기능장애를 측정하는 단백질 배설 검사를 위한 처치의 시작 및 종결시점에서 채취하였다. 아래에서 나타낸 바와 같이, 당화된 알부민의 감소는 노 단백질 배설 감소와 관련되었다.

[표 6]

	노 단백질 μg/24시간
시작종결	7.62.7

실시예126. 치료상 조성물/처치

A. 정제

전형적인 정제는 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산(100 mg), 프리젤라틴화된(pregelatinized) 전분 USP(82 mg), 미정질 셀룰로오스(82 mg) 및 스테아르산 마그네슘(1mg)을 포함한다. 유사한 방식으로, 예를 들면, 2 - [(3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산이 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 대신하여 제형될 수 있다.

B. 액제

전형적인 액상제제는 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산(50 mg), 이가 인산 나트륨(sodium phosphate dibasic)(50mg), 에틸알콜(0.5ml), 물(5ml) 및 가당제 및/또는 착향제를 포함한다. 유사하게, 예를 들면, 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 2 - [(3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산으로 치환에 의한 다른 제형들이 제조될 수 있다.

C. 주사

전형적인 주사가능한 제형은 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산(25 mg), 이가 인산 나트륨(sodium phosphate dibasic)(11.4 mg), 벤질알콜(0.01 ml), 및 주사를 위한 물(1 ml)을 포함한다. 유사하게, 이 제형은 예를 들면, 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 대신하여 2 - [(3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 사용함으로써 제조될 수 있다.

D. 좌약

전형적인 좌약 제형은 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산(50 mg), 부틸화 하이드록시아니솔(0.1 - 1.0 mg), 디소듐 칼슘 에디테이트(disodium calcium edetate)(0.25 mg - 0.50 mg) 및 폴리에틸렌글리콜(775 - 1600 mg)을 포함할 수 있다. 다른 좌약 제형들이, 예를 들면, 2 - [(2 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산을 2 - [(3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산으로 치환함으로써, 그리고, 예를 들면, 디소듐 칼슘 에디테이트를 부틸화 하이드록시톨루엔(0.04 - 0.08 mg)으로, 폴리에틸 글리콜을 수포시르 L(Suppocire L), 웹코비 에프에스(Wecobee FS), 웹코비 엠(Wecobee M), 화이트솔(Witepsols) 등과 같은 수소화 식물성유지로 치환함으로써 제조될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

알부민 상에 글루코오스 부가 생성물의 형성을 억제하는 화합물.

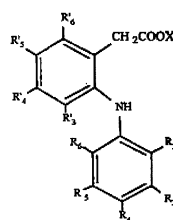
청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 화합물이 ATCC HB9596 세포주에 의해 생산된 단일클론항체로 정의되는 알부민의 1이상의 잔류물 상에 글루코오스 부가 생성물의 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

하기 구조를 가진 것들로부터 선택된 화합물.



상기에서, $R'_3, R'_4, R'_5, R'_6, R_2, R_3, R_4, R_5$, 및 R_6 은 동일하거나 또는 상이하고, 수소, 염소, 브롬, 불소, 요오드, 메틸, 에톡시, 메톡시, 하이드록시, 포스페이트, 설페이트, 나이트레이트, 아미노 또는 에틸이며; X 는 하이드로젠, 소듐, 포타슘 또는 리튬이다.

청구항 4.

제3항에 있어서,

상기 화합물이 알부민 상에 글루코오스 부가 생성물의 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제3항에 있어서,

상기 화합물이 ATCC HB9596 세포주에 의해 생산된 단일클론항체로 정의되는 알부민의 1이상의 잔류물 상에 글루코오스 부가 생성물의 형성을 억제하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제3항에 있어서,

상기 화합물이 2 - [(3 - 클로로페닐)아미노]페닐아세트산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제1항의 화합물 및 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 치료 조성물.

청구항 8.

제2항의 화합물 및 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 치료 조성물.

청구항 9.

제3항의 화합물 및 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 치료 조성물.

청구항 10.

제4항의 화합물 및 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 치료 조성물.

청구항 11.

제5항의 화합물 및 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 치료 조성물.

청구항 12.

제6항의 화합물 및 약제학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 치료 조성물.

청구항 13.

제7항의 치료 조성물의 유효량을 환자에 투여하는 단계를 포함하는 환자의 당화 - 관련 병변을 치료하기 위한 조성물의 용도.

청구항 14.

제8항의 치료 조성물의 유효량을 환자에 투여하는 단계를 포함하는 환자의 당화 - 관련 병변을 치료하기 위한 조성물의 용도.

청구항 15.

제9항의 치료 조성물의 유효량을 환자에 투여하는 단계를 포함하는 환자의 당화 - 관련 병변을 치료하기 위한 조성물의 용도.

청구항 16.

제10항의 치료 조성물의 유효량을 환자에 투여하는 단계를 포함하는 환자의 당화 - 관련 병변을 치료하기 위한 조성물의 용도.

청구항 17.

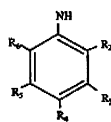
제11항의 치료 조성물의 유효량을 환자에 투여하는 단계를 포함하는 환자의 당화 - 관련 병변을 치료하기 위한 조성물의 용도.

청구항 18.

제12항의 치료 조성물의 유효량을 환자에 투여하는 단계를 포함하는 환자의 당화 - 관련 병변을 치료하기 위한 조성물의 용도.

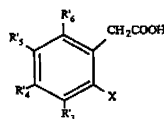
청구항 19.

하기식의 페닐아민



(여기에서 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호기를 포함한다)

을 중화제 및 구리촉매의 존재 하에서 하기식의 페닐아세트산

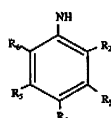


(여기에서 R'_3 , R'_4 , R'_5 , 및 R'_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호를 포함하고, X가 염소, 브롬, 요오드 또는 설포닐옥시 유도체이다)

과 반응시키고, 필요한 경우 보호기를 제거시켜 소정의 생성물을 형성하고, 원할 경우 통상적인 수단으로 이들의 염을 제조하는 단계를 포함하는 제3항의 화합물을 제조하기 위한 방법.

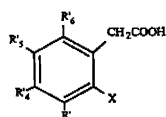
청구항 20.

하기식의 페닐아민



(여기에서 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호기를 포함한다)

을 중화제 및 구리촉매의 존재 하에서 하기식의 페닐아세트산과

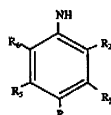


(여기에서 R'_3 , R'_4 , R'_5 , 및 R'_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호를 포함하고, X가 염소, 브롬, 요오드 또는 설포닐옥시 유도체이다)

반응시키고, 필요한 경우 보호기를 제거시켜 소정의 생성물을 형성하고, 원할 경우 통상적인 수단으로 이들의 염을 제조하는 단계를 포함하는 제4항의 화합물을 제조하기 위한 방법.

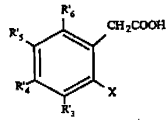
청구항 21.

하기식의 페닐아민



(여기에서 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호를 포함한다)

을 중화제 및 구리촉매의 존재 하에서 하기식의 페닐아세트산



(여기에서 R'_3 , R'_4 , R'_5 , 및 R'_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호를 포함하고, X가 염소, 브롬, 요오드 또는 설포닐옥시 유도체이다)

과 반응시키고, 필요한 경우 보호기를 제거시켜 소정의 생성물을 형성하고, 원할 경우 통상적인 수단으로 이들의 염을 제조하는 단계를 포함하는 제5항의 화합물을 제조하기 위한 방법.

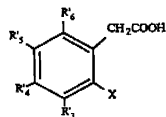
청구항 22.

하기식의 페닐아민



(여기에서 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호기를 포함한다)

을 중화제 및 구리촉매의 존재 하에서 하기식의 페닐아세트산



(여기에서 R'_3 , R'_4 , R'_5 , 및 R'_6 은 어떤 반응기의 적당한 보호를 포함하고, X가 염소, 브롬, 요오드 또는 설포닐옥시 유도체이다)

과 반응시키고, 필요한 경우 보호기를 제거시켜 소정의 생성물을 형성하고, 원할 경우 통상적인 수단으로 이들의 염을 제조하는 단계를 포함하는 제6항의 화합물을 제조하기 위한 방법.