
	(19) 대한민국특허청(KR)	(45) 공고일자 2012년12월10일
	(12) 등록특허공보(B1)	(11) 등록번호 10-1210730
		(24) 등록일자 2012년12월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(73) 특허권자	
<i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>C07D 403/02</i> (2006.01)	코어셉트 쎄라퓨틱스, 잉크.	
<i>A61K 31/551</i> (2006.01) <i>A61P 25/24</i> (2006.01)	미국 캘리포니아주 94025 멘로 파크 커먼웰쓰 드 라이브 149	
(21) 출원번호 10-2007-7002664	(72) 발명자	
(22) 출원일자(국제) 2005년06월29일	클라크 로빈 디.	
심사청구일자 2010년06월25일	미국 하와이주 96765 라와이 쿠아 로드 4894	
(85) 번역문제출일자 2007년02월01일	레이 니콜라스 씨.	
(65) 공개번호 10-2007-0039579	영국 에섹스 씨엠19 5티알 하로우 플렉스 메도우 스파이어 그린센터 8/9	
(43) 공개일자 2007년04월12일	(뒷면에 계속)	
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/023675	(74) 대리인	
(87) 국제공개번호 WO 2006/014394	김성기, 김진희	
국제공개일자 2006년02월09일		
(30) 우선권주장 60/585,018 2004년07월02일 미국(US)		
(56) 선행기술조사문헌 JP2003017555 A	심사관 : 임혜준	
전체 청구항 수 : 총 2 항		
(54) 발명의 명칭 변형된 페리미딘 글루코코티코이드 수용체 조절제		

(57) 요 약

본 발명은 신규한 부류의 변형된 페리미딘 화합물 그리고 조성물 그리고 그 화합물을 글루코코티코이드 수용체 조절제로서 사용하는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

윌리엄스 카렌

영국 에섹스 씨엠19 5티알 하로우 플렉스 메도우
스파이어 그린센터 8/9

크락케트 피터 에이치.

영국 에섹스 씨엠19 5티알 하로우 플렉스 메도우
스파이어 그린센터 8/9

힉킨 그웬

영국 에섹스 씨엠19 5티알 하로우 플렉스 메도우
스파이어 그린센터 8/9

클라크 데이비드 에이.

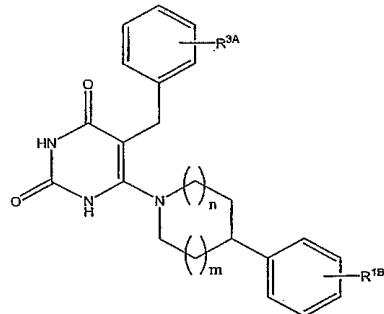
영국 에섹스 씨엠19 5티알 하로우 플렉스 메도우
스파이어 그린센터 8/9

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (II)을 갖는 화합물:

화학식 (II)



식 중,

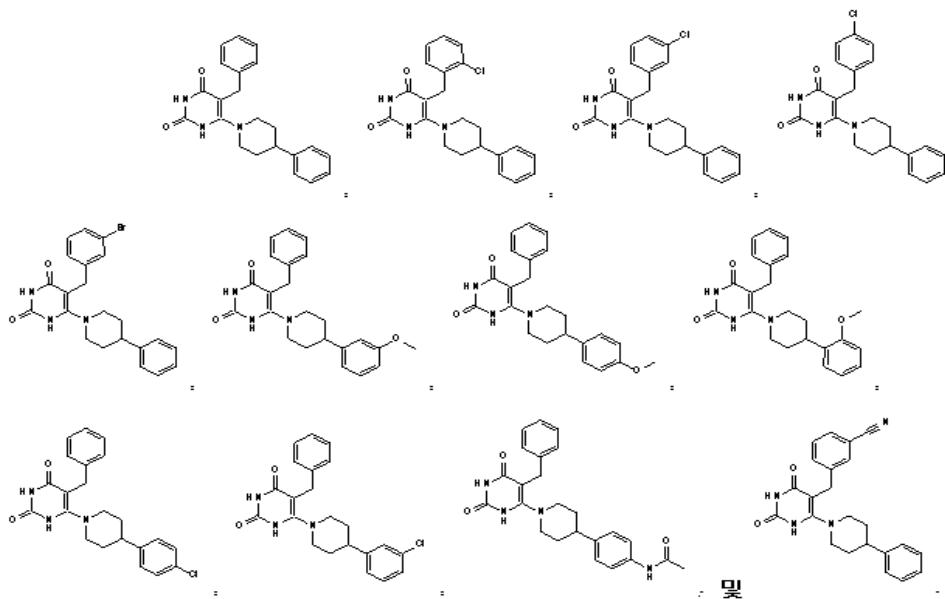
m은 0 내지 2에서 선택되는 정수이며;

n은 0 또는 1이고;

R^{3A}는 -Cl, -Br, 수소, -CN 및 -OCH₃에서 선택되는 것이며;R^{1B}는 -Cl, 수소, -OCH₃ 및 -NHC(O)CH₃에서 선택되는 것임.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물:



청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

명세서

기술분야

[0001]

관련 출원의 상호 참조

[0002]

본 출원은 2004년 7월 2일에 출원된 미국 가명세 특허 출원 번호 60/585,018의 우선권의 이익을 특허청구한 것으로, 그 전체 내용은 다목적으로 본 원에 참고 인되어 있다.

배경기술

[0003]

인간을 포함하는 대부분의 종에 있어서, 생리학적인 글루코코티코이드는 코티솔(하이드로코티손)이다. 글루코코티코이드는 ACTH (코티코트로핀)에 대한 반응으로 분비되며, 이는 스트레스와 음식에 대한 반응으로 일주기 (circadian) 리듬 편차와 상승을 모두 보인다. 코티솔 레벨은 외상(trauma), 수술, 운동, 불안 그리고 우울증을 포함하는 많은 신체적 스트레스와 심리학적 스트레스에 대해 수분 이내에 반응한다. 코티솔은 스테로이드이며 세포내 글루코코티코이드 수용체(GR)와 결합함으로써 작용한다. 인간에 있어서, 글루코코티코이드 수용체는 두 형태로 존재한다: 777개의 아미노산으로 된 리간드-결합 GR-알파; 그리고 마지막 15개의 아미노산 만이 상이한 GR-베타 이성체. 두 종류의 GR은 그들의 특이적 리간드에 대해 높은 친화력을 가지며, 동일한 변환 경로 (transduction pathway)를 통해 기능하는 것으로 여겨지고 있다.

[0004]

고코티솔혈증에 의해 유발되는 것을 포함하는 코티솔의 생물학적 효과는, 수용체 조절체, 예컨대 아고니시트 (agonist), 부분 아고니시트 그리고 안타고니스트(antagonist)를 사용하여 GR 레벨에서 조절될 수 있다. 몇 가지 상이한 부류의 시약은 GR-아고니시트 결합의 생리학적 효과를 차단할 수 있다. 이를 안타고니스트는, GR에 결합함으로써, GR에 효과적으로 결합하고/하거나 GR을 활성화시키는 아고니시트의 능력을 차단하는 조성물을 포함한다. 그렇게 알려진 하나의 GR 안타고니스트, 미페프리스톤은 인간에 대해 효과적인 항-글루코코티코이드제인 것으로 알려져 왔다 (Bertagna (1984) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59:25). 미페프리스톤은 해리 상수 (K_d) 10^{-9} M의 높은 친화력으로 GR에 결합한다 (Cadepond (1997) *Annu. Rev. Med.* 48:129).

[0005]

정신 질환의 일부 형태를 가지는 환자들은 코티솔의 레벨이 증가하는 것을 발견하였다 (Krishnan (1992) *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 16:913-920). 예컨대, 일부 우울증 개체들은 GR 안타고니스트를 투여함으로써 코티솔의 효과를 차단하는 치료에 반응할 수 있다 (Van Look (1995) *Human Reproduction Update* 1:19-34). 한 연구에서, 쿠싱 신드롬(Cushing's Syndrome) (부신피질기능항진증, hyperadrenocorticism)에 대한 부차적인 우울증을 가진 환자가 1400 mg/일 까지의 고용량의 GR 안타고니스트 미페프리스톤에 반응하였다

(Nieman (1985) *J. Clin Endocrinol. Metab.* 61:536). 미페프리스톤을 사용하여 쿠싱 신드롬을 치료하는 다른 연구에서는, 환자들의 정신적 상태를 포함하는, 그들의 증상이 향상되었음을 발견하였다 (Chrousos, pp 273-284, In: Baulieu, ed. *The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control*. Plenum Press, New York (1989), Sartor (1996) *Clin. Obstetrics and Gynecol.* 39:506-510).

[0006] 정신이상(psychosis)은 또한 쿠싱 신드롬을 수반하여 왔다 (Gerson (1985) *Can. J. Psychiatry* 30:223-224; Saad (1984) *Am. J. Med.* 76:759-766). 미페프리스톤은 쿠싱 신드롬에 부차적인 급성 정신 장애를 치료하는데 사용되어 왔다. 한 연구에서는 상대적으로 고용량의 미페프리스톤 (400 내지 800 mg/일)이 폐암으로부터 ACTH의 이소성 분비 및 부신암에 의한 심각한 쿠싱 신드롬의 환자에서 급성 정신이상을 신속하게 역전시키는데 유용하다는 것을 보여주었다 (Van der LeIy (1991) *Ann. Intern. Med.* 114:143; Van der LeIy (1993) *Pharmacy World & Science* 15:89-90; Sartor (1996) *supra*).

[0007] 정신이상 또는 질병의 정신이상적 구성, 예컨대 정신이상의 주요 우울증 (psychotic major depression)에 대한 치료는, 최근에 개발되어 왔다 (Schatzberg et al, 미국 특허출원. No. 6,150,349). 그 치료는 정신이상을 완화시키는데 효과적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트의 일정량을 투여하는 것을 포함한다. 정신이상은 또한 정신이상의 주요 우울증, 분열정동성 장애(schizoaffective disorder), 알츠하이머 질환 및 코카인 중독을 수반할 수 있다.

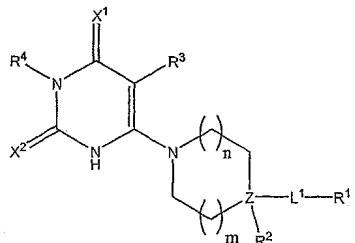
[0008] 따라서, 정신이상의 주요 우울증을 포함하는 글루코코티코이드 수용체와 관련된 질환과 증상에 대한 더 효과적이고 안전한 치료에 대한 상당한 필요성이 존재하게 되었다. 본 발명은 이러한 요구 및 다른 요구를 만족시킨다.

발명의 상세한 설명

[0009] 발명의 개요

[0010] 하나의 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 GR 조절제 화합물을 제공한다:

[0011] 화학식 (I)



[0012]

[0013] 화학식 (I)에서, m과 n은 독립적으로 0 내지 2로부터 선택되는 정수이다. X¹과 X²는 독립적으로 0와 S로부터 선택된다.

[0014] Z는 C와 N으로부터 선택된다. 만약 Z가 N이면, 다만, R²는 존재하지 않는다.

[0015] R¹은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0016] R²는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, -CN, -OR^{2A}, -L^{2A}-C(O)R^{2B}, 그리고 -L^{2B}-S(O)₂R^{2C}로부터 선택된다. L^{2A}와 L^{2B}는 독립적으로 결합과 -NH-로부터 선택된다.

[0017] R^{2A}는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된 멤버이다. R^{2B}와 R^{2C}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비

치환된 헤테로아릴, $-\text{NR}^{\text{2D}}\text{R}^{\text{2E}}$, 그리고 $-\text{OR}^{\text{2F}}$ 로부터 선택된다.

[0018] R^{2D} , R^{2E} , 그리고 R^{2F} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0019] R^{3} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다. 하나의 예시적 실시예에서, R^{3} 은 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0020] R^{4} 는 수소 그리고 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택된다. 하나의 예시적 실시예에서, R^{4} 가 메틸인 경우, $-\text{L}^{\text{1}}-\text{R}^{\text{1}}$ 은 벤질 또는 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 이 아니다. 다른 예시적 실시예에서, R^{4} 는 수소 그리고 치환 또는 비치환된 C_2-C_{20} 알킬로부터 선택된다. R^{4} 는 또한 수소 그리고 치환 또는 비치환된 고급 알킬로부터 선택될 수 있다.

[0021] L^{1} 은 결합, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^{\text{1A}}-$, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬렌으로부터 선택된다. R^{1A} 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

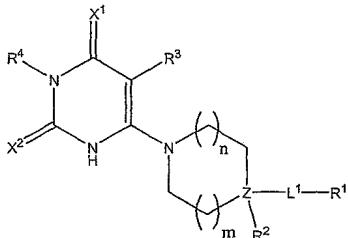
[0022] 다른 태양에서, 본 발명은 글루코코티코이드 수용체를 조절하는 것을 통해 질병 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 그 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0023] 다른 태양에서, 본 발명은 글루코코티코이드 수용체를 길항시키는 것을 통해 질병 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 그 방법은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0024] 다른 태양에서, 본 발명은, 글루코코티코이드 수용체를 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 단계 그리고 글루코코티코이드 수용체의 활성의 변화를 검출하는 단계를 포함하는, 글루코코티코이드 수용체를 조절하는 방법을 제공한다.

[0025] 다른 태양에서, 본 발명은 약학 조성물을 제공한다. 그 약학 조성물은 약학적 허용가능한 부형제 및 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물을 포함한다:

[0026] 화학식 (I)



[0027]

[0028] 약학 조성물이 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 경우, n , m , Z , X^{1} , X^{2} , L^{1} , R^{1} , R^{2} , 그리고 R^{4} 는 앞서 정의한 바와 같다. R^{3} 은 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0029] 발명의 상세한 설명

- [0030] 약어 및 정의
- [0031] 본원에 사용한 약어는 화학과 생물학 분야 내에서 그들의 통상의 의미를 가진다.
- [0032] 모이어티(moiety)가 그들의 통상적인 화학식에 의해 특정되는 경우, 왼쪽으로부터 오른쪽으로 쓴 것은, 오른쪽으로부터 왼쪽으로의 구조를 쓰는 것으로부터 유래된 것과 화학적으로 동일한 모이어티를 균등하게 포함한다, 예컨대, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는 $-\text{OCH}_2-$ 와 동일하다.
- [0033] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 다른 언급이 없다면, 선형 (즉 가지가 없는 사슬) 또는 분지형, 또는 고리형 탄화수소 라디칼, 또는 그들의 조합을 의미하며, 이들은 완전 포화, 단일불포화 또는 다중불포화될 수 있으며 그리고 2가 라디칼과 다가 라디칼을 포함할 수 있으며, 표시된 탄소 원자 수를 가진다 (즉 $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다). 포화 탄화수소 라디칼의 예는 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 사이클로헥실, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 동족체(homologs) 그리고 이성체, 예컨대, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸기 등을 포함하지만 이들 기만으로 한정하는 것은 아니다. 불포화 알킬기는 하나 또는 그 이상의 이중결합 또는 삼중결합을 가지는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로펜일, 크로틸, 2-이소펜텐일, 2-(부타디엔일), 2,4-펜타디엔일, 3-(1,4-펜타디엔일), 에틴일, 1-과 3-프로핀일, 3-부틴일, 그리고 고급 동족체와 이성체를 포함하지만 이들 만으로 한정하는 것은 아니다.
- [0034] 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 알킬로부터 유래한 2가 라디칼을 의미하며, 예시하자면, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이지만 이것 만으로 한정되는 것은 아니다. 통상, 알킬기 (또는 알킬렌기)는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가지며, 이들 기는 10 또는 그 이하의 탄소 원자를 포함한다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 단쇄 알킬기 또는 알킬렌기이며, 일반적으로 8 또는 그 이하의 탄소 원자를 가진다.
- [0035] 용어 "알콕시", "알킬아미노" 그리고 "알킬티오" (또는 티오알콕시)는 그들의 통상적인 의미로 쓰여지며, 그리고 그들의 알킬기는 각각 산소 원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 인접한 것을 의미한다.
- [0036] 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 다른 언급이 없다면, 안정한 선형 또는 분지형, 또는 고리형 탄화수소 라디칼, 또는 그들의 조합을 의미하며, 표시된 수의 탄소 원자와 O, N, P, Si 그리고 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 헤테로원자로 구성되며, 그리고 여기서 질소와 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며 그리고 질소 헤테로원자는 선택적으로 4급화될 수 있다. 헤테로원자 O, N, P와 S 그리고 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 또는 분자의 나머지 부분에 알킬기가 인접하는 위치에 위치할 수 있다. 예컨대, $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{O--CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH--CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--N}(\text{CH}_3)\text{--CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{--S--CH}_2\text{--CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{--CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{--CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--S}(\text{O})_2\text{--CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH--O--CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{--CH}=\text{N--OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH--N}(\text{CH}_3)\text{--CH}_3$, 0--CH_3 , $-\text{O--CH}_2\text{--CH}_3$, 그리고 $-\text{CN}$ 을 포함하지만, 이것 만으로 한정되는 것은 아니다. 2개의 헤테로원자 까지는 연속적, 예컨대, $-\text{CH}_2\text{--NH--OCH}_3$ 그리고 $-\text{CH}_2\text{--O--Si}(\text{CH}_3)_3$ 일 수 있다. 유사하게는, 용어 "헤테로알킬렌" 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 헤테로알킬로부터 유래한 2가 라디칼을 의미하며, 예컨대, $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--S--CH}_2\text{--CH}_2-$ 그리고 $-\text{CH}_2\text{--S--CH}_2\text{--CH}_2\text{--NH--CH}_2-$ 이지만, 이것 만으로 한정되는 것은 아니다. 헤테로알킬렌기의 경우, 헤테로원자는 또한 체인 말단 중 하나 또는 두 말단을 채울 수 있다 (예컨대, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 알킬렌과 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 방위(orientation)가 없는 것은 연결기의 화학식이 표시된 방향을 의미한다. 예컨대, 화학식 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 은 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 와 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 를 다 의미한다. 전술한 바와 같이, 본원에서 사용한 헤테로알킬기는, 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 인접한 그들 기, 예컨대 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, 및/또는 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 를 포함한다. "헤테로알킬"이 인용되고, 이어서 특정 헤테로알킬기가 인용되는 경우, 예컨대 $-\text{NR}'\text{R}''$ 등, 용어 헤테로알킬과 $-\text{NR}'\text{R}''$ 는 중복이 아니거나 또는 상호 배타적이라는 것으로 이해된다. 또한, 명확성을 더하기 위해 특정 헤테로알킬기가 인용되기도 한다. 따라서, 용어 "헤테로알킬"은 본원에서 특정 헤테로알킬기, 예컨대 $-\text{NR}'\text{R}''$ 등을 제외하는 것으로서 설명하는 것은 아니다.
- [0037] 용어 "사이클로알킬"과 "헤테로사이클로알킬"은, 그들 자체로 또는 또는 다른 용어와 조합하여, 다른 언급이 없다면, 각각 "알킬"과 "헤테로알킬"의 고리형 버전을 의미한다. 추가적으로, 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분에 인접하는 그 위치를 채울 수 있다. 사이클로알킬의 예는, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥센일, 3-사이클로헥센일, 사이클로헵틸 등을 포함하지만 이것 만으로 한

정되는 것은 아니다. 헤테로사이클로알킬의 예는, 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-피페리딘일, 2-피페리딘일, 3-피페리딘일, 4-모폴린일, 3-모폴린일, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-피페라진일, 2-피페라진일 등을 포함하지만 이것 만으로 한정되는 것은 아니다.

[0038] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그들 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 다른 언급이 없다면, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬과 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예컨대, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미하지만 이것 만으로 한정되는 것은 아니다.

[0039] 용어 "아릴"은, 다른 언급이 없다면, 다중불포화, 방향족, 탄화수소 치환기를 의미하며 단일 고리 또는 서로 융합되거나 또는 공유결합된 다중 고리 (바람직하게는 1 내지 3개의 고리)일 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 그리고 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 아릴기 (또는 고리)를 의미하며, 여기서 질소와 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있으며, 그리고 질소 원자는 선택적으로 4급화되기도 한다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 인접할 수 있다. 아릴기와 헤테로아릴기의 제한하지 않는 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤일, 2-피롤일, 3-피라졸일, 2-이미다졸일, 4-이미다졸일, 2-페닐-4-옥사졸일, 5-옥사졸일, 3-이소옥사졸일, 4-이소옥사졸일, 5-이소옥사졸일, 2-티아졸일, 4-티아졸일, 5-티아졸일, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티엔일, 3-티엔일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸일, 푸린일, 2-벤즈이미다졸일, 5-인돌일, 1-이소퀴놀일, 5-이소퀴놀일, 2-퀴녹살린일, 5-퀴녹살린일, 3-퀴놀일, 그리고 6-퀴놀일을 포함한다. 전술한 아릴과 헤테로아릴 고리 시스템의 각각에 대한 치환기 모이어티는 후술하는 허용가능한 치환기 모이어티의 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0040] 간략하게, 용어 "아릴"은 다른 용어와 조합하여 사용되는 경우 (예컨대, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬) 전술한 아릴 고리와 헤테로아릴 고리를 다 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 아릴기가 알킬기에 인접한 그들 라디칼을 포함하는 것을 의미하며 (예컨대, 벤질, 펜에틸, 피리딜메틸 등), 그들 알킬기의 탄소 원자가 (예컨대, 메틸렌기), 예컨대, 산소 원자로 대체된 것을 포함한다 (예컨대, 펜옥시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등).

[0041] 본원에 사용한 용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

[0042] 각각의 전술한 용어들 (예컨대, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 그리고 "헤테로아릴")은 표시된 라디칼의 치환형과 비치환된 형을 다 포함하는 것을 의미한다. 각 유형의 라디칼에 대한 바람직한 치환기 모이어티는 후술한다.

[0043] (알킬렌, 알케닐, 헤테로알케닐, 헤테로알케닐렌, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 그리고 헤테로사이클로알케닐로서 자주 언급되는 그들 기를 포함한) 알킬과 헤테로알킬 라디칼에 대한 치환기 모이어티는 -OR', =O, =NR', =N-OR', =NR'R", -SR', -할로겐, -SiR'R"R'', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR"C(O)R"R', -NR-C(NR'R"R'')=NR'', -NR-C(NR'R")=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)NR'R", -NRSO₂R', -CN 그리고 -NO₂(이것 만으로 한정되는 것은 아님)으로부터, 0 내지 (2m' + 1) 범위의 수로 선택되는 하나 또는 그 이상의 다양한 기 일 수 있으며, 여기서 m'는 그러한 라디칼에서 탄소 원자의 총 갯수이다. R', R", R''' 그리고 R'''는 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 (예컨대, 1-3개의 할로겐으로 치환된 아릴), 치환 또는 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기, 또는 아릴알킬기를 의미한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R 기를 포함하는 경우, 예컨대, 각각의 R 기는 독립적으로, 이들 기 중 하나 이상이 존재하는 경우 각각의 R', R", R''' 그리고 R''' 기로서 선택된다. R'와 R"가 동일한 질소 원자에 인접하는 경우, 그들은 질소 원자와 조합되어 4-, 5-, 6-, 또는 7-원고리를 형성할 수 있다. 예컨대, -NR'R"은 1-피롤리딘일과 4-모폴린일을 포함하는 것을 의미하지만 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 전술한 치환기 모이어티의 설명으로부터, 본 기술 분야의 당업자는, 용어 "알킬"이 수소기가 아닌 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예컨대 할로알킬 (예컨대, -CF₃ 그리고 -CH₂CF₃) 그리고 아실 (예컨대, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ 등)을 포함한다는 것을 이해하게 된다.

[0044] 알킬 라디칼에 대해 설명한 치환기 모이어티와 유사하게, 아릴기와 헤테로아릴기에 대한 치환기 모이어티는 다

양하며, 예컨대: 할로겐, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -할로겐, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, -CN 그리고 $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시, 그리고 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 방향족 고리 시스템 상에 0부터 오픈 원자가(open valences)의 총 갯수까지의 범위의 수로 선택될 수 있으며; 그리고 여기서 R' , R'' , R''' 그리고 R'''' 는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴 그리고 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R 기를 포함하는 경우, 예컨대, 각각의 R 기는 독립적으로, 이들 기 중 하나 이상이 존재하는 경우 각각의 R' , R'' , R''' 그리고 R'''' 기로서 선택된다.

[0045]

아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자 상의 치환기 모이어티 중 2개는 선택적으로 화학식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 의 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 T와 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ 또는 단일 결합이고, 그리고 q는 0부터 3까지의 정수이다. 대안으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자 상의 치환기 모이어티 중 2개는 선택적으로 화학식 $-A-(CH_2)_r-B-$ 의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 A와 B는 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, 그리고 r은 1부터 4까지의 정수이다. 그렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자 상의 치환기 모이어티 중 2개는 선택적으로 화학식 $-(CRR')_s-X'-(C''R'')_d-$ 의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 s와 d는 독립적으로 0부터 3까지의 정수이고, 그리고 X'는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다. 치환기 모이어티 R, R' , R'' 그리고 R'''' 는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0046]

본원에서 사용한, 용어 "헤테로원자" 또는 "고리 헤�테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S), 인 (P), 그리고 규소 (Si)를 포함하는 것을 의미한다.

[0047]

용어 "약학적 허용가능한 염"은 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미하며, 이는 본원에 설명한 화합물 상에서 발견되는 특별한 치환기 모이어티에 좌우되어 상대적으로 비독성의 산 또는 염기로 제조한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성 기능기를 포함하는 경우, 순수하거나 또는 적절하게 불활성인 용매 중에서, 그런 화합물의 중성 형과 충분한 양의 목적하는 염기를 접촉시킴으로써 염기 부가 염을 얻을 수 있다. 약학적 허용가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성 기능기를 포함하는 경우, 순수하거나 또는 적절하게 불활성인 용매 중에서, 그런 화합물의 중성 형과 충분한 양의 목적하는 산을 접촉시킴으로써 산 부가 염을 얻을 수 있다. 약학적 허용가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래한 것, 더불어 상대적으로 비독성 유기산으로부터 유래하는 염 예컨대 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설론산, p-톨일설론산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설론산 등을 포함한다. 또한 아미노산 예컨대 아르기네이트 등의 염, 그리고 유기산의 염 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등을 포함한다 (예컨대, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참조). 임의의 특정 본 발명의 화합물은 그 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환되는 것을 허용하도록 염기성과 산성의 기능기를 모두 포함한다.

[0048]

화합물의 중성형은 바람직하게는 염과 염기 또는 산을 접촉시킴으로써 그리고 통상의 방식으로 모체 화합물을 분리함으로써 재생시킨다. 화합물의 모체(aren) 형태는 다양한 염 형태로 인해 임의의 물리적 특성, 예컨대 극성 용매 중에서의 용해도가 상이하다.

[0049]

염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드럭 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 설명하는 화합물의 프로드럭은 생리적 조건 하에서 용이하게 화학적 변화를 수행하여 본 발명의 화합물을 제공하게 되는 것이다. 부가적으로, 프로드럭은 생체 밖 환경에서도 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예컨대, 프로드럭은 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피용 패치 저장체 중에 위치하는 경우 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0050]

본 발명의 임의의 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐 아니라 수화 형태를 포함하는 용매화 형태로 존재할 수 있

다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하며 그리고 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 임의의 화합물은 결정 다형 또는 무정형으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 의도하는 용도에 대해 동등하며 그리고 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 여겨진다.

[0051] 본 발명의 임의의 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합; 라세메이트, 부분입체이성체, 호변 이성체(tautomers), 기하이성체를 포함하며 그리고 개별 이성체들은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물들은 합성하고/하거나 분리하는 것이 너무나 불안정한 것으로 본 기술 분야에 알려진 그런 것을 포함하지 않는다.

[0052] 본 발명의 화합물들은 또한, 그런 화합물들을 구성하는 원자 중 하나 또는 그 이상에 동위원소 원자의 비자연적인 부분을 포함할 수 있다. 예컨대, 화합물들은 방사성 동위원소 예컨대 트리튬 (^3H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C)로 방사선표지시킬 수 있다. 본 발명의 화합물들의 모든 동위원소 변이형은, 방사성 활성이거나 또는 아닌 것인든, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0053] 2개의 기가 "선택적으로 함께 연결되어 고리를 형성"하는 경우, 2개의 기는 2개의 기가 연결되는 원자 또는 원자들과 함께 공유 결합하여 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하게 된다.

[0054] 본원에서 사용한 용어 "아릴알킬", "헤테로아릴알킬", "사이클로알킬-알킬", 그리고 "헤테로사이클로알킬"은, 분자의 나머지 부분에 알킬렌기를 통해 인접한 각각 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 그리고 헤테로사이클로알킬을 의미한다. "아릴알킬", "헤테로아릴알킬", "사이클로알킬-알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬- 알킬"이 치환된 경우, 하나 또는 그 이상의 치환기 모이어티는 알킬렌 모이어티 및/또는 각각 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 그리고 헤�테로사이클로알킬 모이어티에 공유 결합될 수 있다. " $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ " 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬-알킬, 또는 헤�테로사이클로알킬-알킬은, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬렌이 각각 아릴, 헤테로아릴, $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬, 그리고 4 내지 8원 헤테로사이클로알킬을 분자의 나머지 부분에 연결한 모이어티이다. " $\text{C}_1\text{-C}_8$ " 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬-알킬, 또는 헤�테로사이클로알킬-알킬은, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬렌이 각각 아릴, 헤�테로아릴, $\text{C}_5\text{-C}_7$ 사이클로알킬, 그리고 5 내지 7원 헤�테로사이클로알킬을 분자의 나머지 부분에 연결한 모이어티이다.

[0055] 본원에서 사용한 "치환기"는 이하의 모이어티로부터 선택된 기를 의미한다:

[0056] (A) $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 옥시, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 그리고

[0057] (B) 이하로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 그리고 헤테로아릴:

[0058] (i) 옥시, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 그리고

[0059] (ii) 이하로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 알킬, 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴, 그리고 헤�테로아릴:

[0060] (a) 옥시, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤�테로아릴, 그리고

[0061] (b) 옥시, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, 할로겐, 비치환된 알킬, 비치환된 헤�테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 그리고 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 알킬, 헤�테로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴.

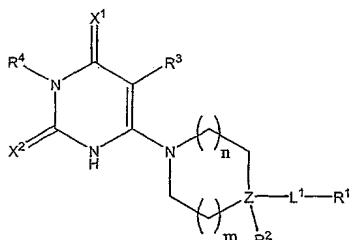
[0062] 본원에서 사용한 "크기-제한 치환기" 또는 "크기-제한 치환기 그룹"은 "치환기 그룹"에 대해 전술한 모든 치환기로부터 선택된 기를 의미하며, 여기서 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 20 멤버의 헤�테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 사이클로알킬이고, 그리고 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 4 내지 8 멤버의 헤�테로사이클로알킬이다.

- [0063] 본원에서 사용한 "저급 치환기" 또는 "저급 치환기 그룹"은 "치환기 그룹"에 대해 전술한 모든 치환기로부터 선택된 기를 의미하며, 여기서 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 8 멤버의 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₅-C₇ 사이클로알킬이고, 그리고 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 5 내지 7 멤버의 헤�테로사이클로알킬이다.
- [0064] 용어 "코티솔"은 하이드로코티손으로서 또한 언급되는 조성물의 패밀리, 그리고 그들의 임의의 합성 또는 천연 유사물을 의미한다.
- [0065] 용어 "글루코코티코이드 수용체" ("GR")는 코티솔 수용체로서 또한 언급되는 세포내 수용체의 패밀리를 의미하며, 이들은 특이적으로 코티솔 및/또는 코티솔 유사물 (예컨대 텍사메타손)에 결합한다. 용어는 GR의 이성체, 재조합 GR 그리고 돌연변이 GR을 포함한다.
- [0066] 용어 "글루코코티코이드 수용체 안타고니스트"는, 글루코코티코이드 수용체 (GR) 아고니스트, 예컨대 코티솔, 또는 합성 또는 천연 코티솔 유사물이 GR에 결합하는 것을 일부 또는 완전히 억제(길항)하는 임의의 조성물 또는 화합물을 의미한다. "특이적 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트"는, GR이 아고니스트에 결합하는 것과 관련된 임의의 생물학적 반응을 억제하는 임의의 조성물 또는 화합물을 의미한다. "특이적으로" 본 발명자들은 다른 핵 수용체, 예컨대 미네랄로코티코이드 수용체 (MR) 또는 프로게스테론 수용체 (PR)가 아닌 GR에 우선적으로 결합하는 약물을 의도하였다.
- [0067] "달리 글루코코티코이드 수용체 조절제의 치료"가 필요한 환자는 글루코코티코이드 수용체 조절제로 효과적으로 치료할 수 있는 것으로 본 기술 분야에 알려진 증상으로부터 고통받지 않는 환자이다. 글루코코티코이드 수용체 조절제로 효과적으로 치료할 수 있는 것으로 본 기술 분야에 알려진 증상은 당뇨, 쿠싱 질환, 약물 금단 (withdrawal), 정신이상, 치매, 스트레스 이상, 정신이상의 주요 우울증, 뿐 아니라 이하에 설명하는 것을 포함한다.
- [0068] 용어 "치료(treating)"는 부상, 병리 또는 증상(condition)의 치료 또는 경감에 성공적인 임의의 징후(indicia)를 의미하는 것으로서, 임의의 객관적이거나 또는 주관적인 파라미터 예컨대 감소(abatement); 진정 (remission); 증후(symptoms)의 점강(diminishing) 또는 환자로 하여금 부상, 병리 또는 증상을 더 참을 수 있게 만드는 것; 변성(degeneration) 또는 하락(decline)의 속도를 느리게 하는 것; 변성의 최종 지점을 덜 약화시키게 만드는 것; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙을 향상시키는 것을 포함한다. 증후의 치료 또는 경감은, 신체 검사, 신경정신병 검사, 및/또는 정신 감정의 결과를 포함하는 객관적이거나 또는 주관적인 파라미터에 기초할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 방법은 의식 또는 인지에서의 동요의 발생을 감소시킴으로써 환자의 섬망 (delirium)을 성공적으로 치료한다.
- [0069] 용어 "고급 알킬"은 6개 이상의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다. 용어 "저급 알킬"은 1부터 5개 까지의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다.
- [0070] 양태에 관한 상세한 설명
- [0071] 1. 글루코코티코이드 수용체 조절제
- [0072] 변형시킨 피리미딘 화합물이 글루코코티코이드 수용체 ("GR")의 강력한 조절제라는 것을 이제 발견하였다. GR 조절제 (본원에서는 또한 본 발명의 화합물로서 언급함)는 통상적으로 GR의 아고니스트, 부분 아고니스트 또는 안타고니스트로서 작용하며 그럼으로써 세포의 기능, 생리학적인 기능 그리고 질병 상태에 광범위하게 영향을 미치게 된다.
- [0073] 코티솔은 세포내의 글루코코티코이드 수용체에 결합함으로써 작용한다. 인간에게 있어서, 글루코코티코이드 수용체는 두 형태로 존재한다: 777개의 아미노산으로 된 리간드-결합 GR-알파; 그리고 마지막 15개의 아미노산 만이 상이한 GR-베타 이성체. 두 종류의 GR은 그들의 특이적 리간드에 대해 높은 친화력을 가지며, 동일한 전환 경로를 통해 기능하는 것으로 고려되고 있다.
- [0074] GR 조절제는 전형적으로, 중요한 세포의 기능과 생리학적 기능, 예컨대 탄수화물, 단백질 그리고 지방 대사; 전해질과 물의 균형; 그리고 심혈관계, 신장, 중추신경계, 면역계, 골격근계 그리고 기타 장기와 조직계의 기능에 효과적인 시약이다. GR 조절제는 또한 광범위한 질병 상태, 예컨대 비만, 당뇨, 심혈관 질환, 고혈압, 신드롬 X, 우울증, 불안, 녹내장, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS), 신경퇴화 (예컨

대 알츠하이머 질환과 파킨슨 질환), 인지 상승, 쿠싱 신드롬, 애디슨 질환, 골다공증, 연약(frailty), 염증성 질환 (예컨대, 골관절염, 류머티즘성 관절염, 천식 그리고 비염), 부신 기능-관련 질환, 바이러스 감염, 면역결핍, 면역변조, 자가면역 질환, 알러지, 상처 회복, 강박 행동, 다중-약물 내성, 중독, 우울증을 수반하는 정신 이상, 식욕부진, 악액질(cachexia), 외상후 스트레스 증후군, 수술후 골절, 의료적 이화(catabolism), 그리고 근무력증에 영향을 미칠 수 있다.

[0075] 하나의 태양에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 GR 조절제 화합물을 제공한다:

[0076] 화학식 (I)



[0077]

[0078] 화학식 (I)에서, m과 n은 독립적으로 0 내지 2로부터 선택되는 정수이다. X¹과 X²는 독립적으로 O와 S로부터 선택된다.

[0079] Z는 C와 N으로부터 선택된다. 만약 Z가 N이라면, 다만, R²는 존재하지 않는다.

[0080] R¹은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0081] R²는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, -CN, -OR^{2A}, -L^{2A}-C(O)R^{2B}, 그리고 -L^{2B}-S(O)R^{2C}로부터 선택된다. L^{2A}와 L^{2B}는 독립적으로 결합과 -NH-로부터 선택된다.

[0082] R^{2A}는 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된 멤버이다. R^{2B}와 R^{2C}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴, -NR^{2D}R^{2E}, 그리고 -OR^{2F}로부터 선택된다.

[0083] R^{2D}, R^{2E}, 그리고 R^{2F}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0084] R³은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다. 예시적 구체예에서, R³은 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0085] R⁴는 수소 그리고 치환 또는 비치환된 알킬로부터 선택된다. 예시적 구체예에서, R⁴가 메틸인 경우, -L¹-R¹은 벤질 또는 -C(O)-O-CH₂-CH₃이 아니다. 다른 예시적 구체예에서, R⁴는 수소 그리고 치환 또는 비치환된 C₂-C₂₀ 알킬로부터 선택된다. R⁴는 또한 수소 그리고 치환 또는 비치환된 고급 알킬로부터 선택될 수 있다.

[0086] L^1 은 결합, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)N-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-NR^{1A}$, 치환 또는 비치환된 알킬렌, 그리고 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌으로부터 선택된다. R^{1A} 은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0087] 예시적 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물에서 전술한 각각의 치환기는 하나 이상의 치환기 그룹으로 치환된다. 본원에서 사용한 용어 "치환기 그룹"은, 상기 "약어 그리고 정의" 섹션에서 상세히 정의하였다. 더 구체적으로, 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물에서 전술한 각각의 치환된 알킬, 치환된 헤�테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤�테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤�테로알킬렌, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬, 치환된 사이클로알킬-알킬, 및/또는 치환된 헤�테로사이클로알킬-알킬은 하나 이상의 치환기 그룹으로 치환된다. 다른 구체예에서, 이를 그룹 중 하나 이상 또는 모두가 하나 이상의 크기-제한 그룹으로 치환된다. 대안으로, 이를 그룹 중 하나 이상 또는 모두가 하나 이상의 저급 치환기 그룹으로 치환된다. 크기-제한 그룹과 저급 치환기 그룹은 둘 다 상기 "약어 및 정의" 섹션에서 상세히 정의하였다.

[0088] 다른 예시적 구체예에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 20 멤버의 헤�테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C_4-C_8 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 4 내지 8 멤버의 헤�테로사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 20 멤버의 헤�테로알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 아릴알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤�테로아릴알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬-알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 사이클로알킬-알킬이며, 그리고/또는 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬-알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_{20} 헤�테로사이클로알킬-알킬이다.

[0089] 대안으로, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 8 멤버의 헤�테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C_5-C_7 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 5 내지 7 멤버의 헤�테로사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 8 멤버의 헤�테로알킬렌이고, 각각의 치환 또는 비치환된 아릴알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 아릴알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤�테로아릴알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬-알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 사이클로알킬-알킬이며, 그리고/또는 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬-알킬은 치환 또는 비치환된 C_1-C_8 헤�테로사이클로알킬-알킬이다.

[0090] 일부 구체예에서, n 은 0이며 그리고 m 은 2이다. 대안으로, m 과 n 은 모두 1이며 그리고 Z 가 N이다. X^1 과 X^2 는 모두 0일 수 있다. 일부 구체예에서, Z 가 N인 경우, L^1 은 0 또는 S가 아니다.

[0091] R^1 은 비치환된 아릴, 그리고 저급 치환기로 치환된 아릴로부터 선택될 수 있다. R^1 은 또한 비치환된 페닐, 그리고 저급 치환기로 치환된 페닐로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, R^1 은 비치환된 아릴이다. 대안으로, R^1 은 비치환된 페닐이다.

[0092] R^2 는 수소, $-CN$, $-OH$, 비치환된 C_1-C_{20} 알킬, 그리고 비치환된 2 내지 20 멤버의 헤�테로알킬로부터 선택될 수 있다. R^2 는 수소, $-CN$, $-OH$, 비치환된 C_1-C_8 알킬, 그리고 비치환된 2 내지 8 멤버의 헤�테로알킬로부터 선택될 수 있다.

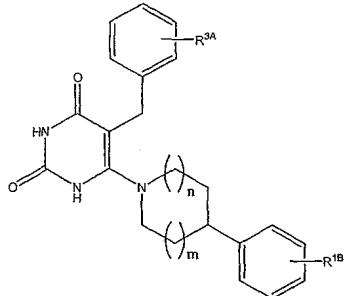
[0093] R^3 은 비치환된 C_5 ~ C_7 사이클로알킬, 비치환된 5 내지 7 멤버의 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 저급 치환기로 치환된 C_5 ~ C_7 사이클로알킬, 저급 치환기로 치환된 5 내지 7 멤버의 헤테로사이클로알킬, 저급 치환기로 치환된 아릴, 그리고 저급 치환기로 치환된 헤�테로아릴로부터 선택될 수 있다. R^3 은 또한 비치환된 아릴로부터 선택된 치환기로 치환된 C_1 ~ C_5 알킬 그리고 비치환된 아릴로부터 선택된 치환기로 치환된 2 내지 5 멤버의 헤�테로알킬; 그리고 저급 치환기로 치환된 아릴로부터 선택될 수 있다. 대안으로, R^3 은 비치환된 벤질 그리고 저급 치환기로 치환된 벤질로부터 선택된다.

[0094] R^4 는 수소, 비치환된 C_1 ~ C_5 알킬, 그리고 저급 치환기로 치환된 C_1 ~ C_5 알킬로부터 선택될 수 있다. R^4 는 또한 수소, 그리고 비치환된 C_1 ~ C_5 알킬로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, R^4 는 수소이다.

[0095] 예시적 구체예에서, L^1 은 결합, $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)N-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, 비치환된 C_1 ~ C_{20} 알킬렌, 그리고 비치환된 2 내지 20 멤버의 헤테로알킬렌으로부터 선택된다.

[0096] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (II)을 가진다:

[0097] 화학식 (II)



[0098]

[0099] 화학식 (II)에서, R^{3A} 와 R^{1B} 는 독립적으로 할로겐, 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴, $-CN$, $-CF_3$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-NR^7R^8$, $-L^3-C(O)R^9$, 그리고 $-L^4-S(O)_2R^{10}$ 으로부터 선택된다. L^3 과 L^4 는 독립적으로 결합 그리고 $-NH-$ 로부터 선택된다.

[0100] R^5 , R^6 , R^7 , 그리고 R^8 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다. R^7 과 R^8 은 선택적으로 연결되어 그들이 인접한 질소와 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0101] R^9 와 R^{10} 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴, 그리고 $-NR^{11}R^{12}$ 로부터 선택된다. R^{11} 과 R^{12} 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴로부터 선택된다.

[0102] 예시적 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물에서 전술한 각각의 치환된 그룹은 하나 이상의 치환기 그룹으로 치환된다. 더 구체적으로, 일부 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물에서 전술한 각각의 치환된 알킬, 치환된 헤�테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤�테로아릴, 치환된 알킬렌, 및/또는 치환된 헤�테로알킬렌은 하나 이상의 치환기 그룹으로 치환되며, 다른 구체예에서, 이들 그룹 중 하나 이상 또는 모두가 하나 이상의 크기-제한 그룹으로 치환된다. 대안으로, 이들 그룹 중 하나 이상 또는 모두가 하나 이상의 저급 치환기 그룹으로 치환된다.

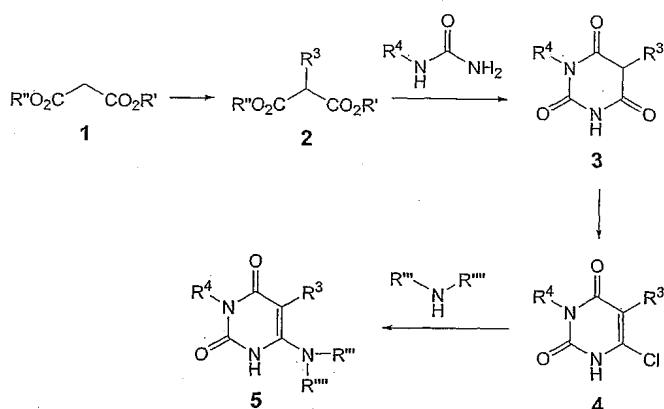
[0103] 화학식 (II)의 화합물의 다른 예시적 구체예에서, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 20 멤버의 헤테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₄-C₈ 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 4 내지 8 멤버의 헤�테로사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C₁-C₂₀ 알킬렌이며, 그리고/또는 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 20 멤버의 헤�테로알킬렌이다.

[0104] 대안으로, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬은 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환 또는 비치환된 2 내지 8 멤버의 헤�테로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 C₅-C₇ 사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬은 치환 또는 비치환된 5 내지 7 멤버의 헤�테로사이클로알킬이고, 각각의 치환 또는 비치환된 알킬렌은 치환 또는 비치환된 C₁-C₈ 알킬렌이며, 그리고/또는 각각의 치환 또는 비치환된 헤�테로알킬렌은 치환 또는 비치환된 2 내지 8 멤버의 헤�테로알킬렌이다.

II. 예시 합성

[0106] 본 발명의 화합물은 일반적으로 잘 알려진 합성 방법을 적절히 조합함으로써 합성된다. 본 발명의 화합물을 합성하는데 유용한 기술들은 용이하게 명백하며 그리고 관련 기술 분야에서 당업자가 접근하기 용이한 것이다. 이하의 논의는 본 발명의 화합물들을 어셈블리하는데 사용하기 위해 가능한 다양한 방법들 중 임의의 것을 설명하기 위해 제공된다. 그렇지만, 그 논의는 본 발명의 화합물들을 제조하는데 유용한 반응들 또는 반응 서열의 범위를 한정하는 것으로 의도되지는 않는다.

반응식 I



[0108]

[0109] 반응식 I에서, R¹, R², R³, 그리고 R⁴는 본 발명의 화합물의 논의에서 전술한 것이다. R' 그리고 R''는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다. R''' 그리고 R'''는 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴이거나, 또는 그들이 인접하고 있는 질소와 연결되어 치환 또는 비치환된 고리(예컨대 치환 또는 비치환된 피페리딘일 또는 치환 또는 비치환된 피페리진일)를 형성할 수 있다.

[0110]

화합물 2는 화합물 1(반응식 I)로부터 적절한 알킬화제(예컨대 알킬할라이드 또는 벤질할라이드)로 염기(예컨대 비-양성자성 용매 중의 수소화나트륨, 예컨대 THF)의 존재 하에, 온도 0 °C 그리고 용매의 비점에서 알킬화시킴으로써 제조할 수 있다. 대안으로, R³이 아릴기인 경우, 화합물 2는 말로네이트 에스테르로 적절한 아릴할라이드의 팔라듐-촉매 커플링 반응을 통해 제조할 수 있다(Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 541- 555). 추가로, 화합물 2는 공지된 것이며 그리고 본 기술 분야에서 당업자에게 친근한 다양한 방법으로부터 제조할 수 있다.

[0111]

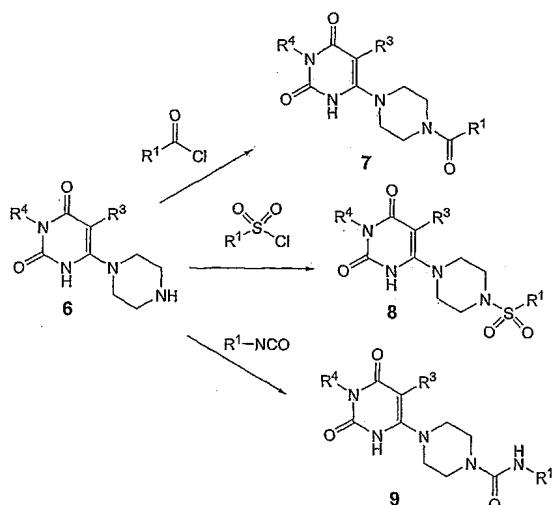
화합물 3은 화합물 2로부터 적절하게 단일치환된 우레아와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 일반적으로 극성 용매(예컨대 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 디메틸포름아미드) 중에서 그리고 선택적으로 염기(예컨대 금속 알콕사이드, 예컨대 소듐 메톡사이드)의 존재 하에서 수행한다. 이 반응은 일반

적으로 상온과 용매의 환류 온도 사이에서, 바람직하게는 환류 온도에서 수행한다.

화합물 4는 화합물 3으로부터 적절한 염소화제 (예컨대 적절한 산화 상태에서의 인 또는 황 할라이드 예컨대 티오틸 클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 또는 바람직하게는 포스포러스 옥시클로라이드)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응을 포스포러스 옥시클로라이드로 수행하는 경우, 인산 (H_3PO_4) 또는 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (BTEAC)를 첨가하는 것이 유익할 수 있다.

화합물 5는 화합물 4로부터 적절하게 치환된 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 용매 예컨대 디메틸포름아미드, 또는 알콜 (예컨대 1-부탄올)의 존재 하에서, 염기 (예컨대 소듐 아세테이트 또는 3급 아민 염기, 예컨대 디이소프로필에틸아민)의 존재 하에서 수행한다. 이 반응은 일반적으로 용매의 환류 온도에서 수행한다. 추가로, 이 반응을 대기압에서 용매의 비점보다 높은 온도에서 수행할 수 있는 경우 (예컨대, 1-부탄올에 대해 160 °C 그리고 디메틸포름아미드인 경우 200 °C), 이 반응은 밀봉 용기에서 전자파 조건 하에서 수행할 수 있다. 아민 $\text{NH}(\text{R}')(\text{R}'')$ 은 일반적으로 공지 화합물이며 그리고 본 기술 분야에서 당업자에게 친근한 공지의 방법에 따라 화합물들로부터 제조할 수 있다.

반응식 II



반응식 II에서, R^1 , R^3 , 그리고 R^4 는 본 발명의 화합물의 논의에서 전술한 것이다.

화합물 7, 8 그리고 9는 화합물 6으로부터 적절한 친전자체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다 (반응식 II). 따라서, 화합물 6과 산 클로라이드와의 반응은, 선택적으로 염기 (예컨대 이소프로필에틸아민)의 존재 하에서 불활성 용매 (예컨대 디클로로메탄) 중에서, 아미드 7을 수득하게 한다. 유사한 경향으로, 화합물 6을 설포닐라이드 (예컨대 설포닐 클로라이드)와 반응시키면 선택적으로 염기 (예컨대 3급 아민 예컨대 디이소프로필에틸아민)의 존재 하에서, 불활성 용매 예컨대 디클로로메탄 중에서, 설폰아미드 8을 수득하게 한다. 화합물 6과 이소시아네이트의 반응은 반응시약에 불활성인 적절한 용매 중에서, 화학식 9의 우레아를 제공한다.

III. 글루코코티코이드 수용체 활성의 조절에 대한 분석과 조절방법

본 발명의 화합물들은 그들의 항-글루코코티코이드 특성을 테스트할 수 있다. 글루코코티코이드 수용체 활성을 조절할 수 있는 화합물을 분석하는 방법을 본원에 제공하였다. 통상적으로, 본 발명의 화합물들은 GR에 선택적으로 결합하거나 또는 GR 리간드로 하여금 GR에 결합하는 것을 억제함으로써 글루코코티코이드 수용체 활성을 조절할 수 있다. 일부 구체예에서, 이 화합물들은 세포독성 효과를 거의 나타내지 않거나 또는 세포독성 효과가 없다. 따라서, 본원에 개시한 예시적 분석은, (1) GR에 단단하게 결합하고/하거나; (2) GR에 선택적으로 결합하고/하거나; (3) GR 리간드로 하여금 GR에 결합하는 것을 억제하고/하거나; (4) 세포 시스템에서 GR의 활성을 조절하고/하거나; (5) 비-세포독성 효과를 나타내는 화합물들의 능력을 테스트할 수 있다.

A. 결합 분석

일부 구체예에서, GR 조절체는 GR의 리간드, 예컨대 텍사메타손과 경쟁하는 분자를 스크리닝함으로써 확인한다. 본 기술 분야에서 덤덤자는, 경쟁성이 결합 분석을 수행하는 다수의 방식이 있다는 것을 인식하고 있다. 일부

구체예에서, GR을 라벨링시킨 GR 리간드와 사전-항온처리(pre-incubation)시키며 그리고 이후 테스트 화합물과 접촉시킨다. 이 유형의 경쟁적 결합 분석은 또한 본원에서 결합 대체 분석으로 언급할 수 있다. GR에 결합한 리간드의 양의 변화 (예컨대, 감소)는 그 분자가 잠재적인 GR 조절제라는 것을 의미한다. 대안으로, GR에 대한 테스트 화합물의 결합은 라벨링시킨 테스트 화합물로 직접 측정할 수 있다. 이 후자 유형의 분석을 직접 결합 분석이라고 한다.

[0122] 직접 결합 분석과 경쟁적 결합 분석 모두를 다양한 상이한 포맷으로 사용할 수 있다. 이 포맷들은 면역분석 그리고 수용체 결합 분석에서 사용하는 것들과 유사할 수 있다. 결합 분석에 대한 상이한 포맷의 설명에 대해서는, 경쟁적 결합 분석과 직접 결합 분석을 포함하여, *Basic and Clinical Immunology* 7th Edition (D. Stites and A. Terr ed.) 1991; *Enzyme Immunoassay*, E.T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Raton, Florida (1980); 그리고 "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays," P. Tijssen, *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Elsevier Science Publishers B. V. Amsterdam (1985), 이들 각각이 본원에서 참고문현으로 인용된 것을 참조한다.

[0123] 고체상 경쟁적 결합 분석에서, 예컨대, 시료 화합물은 특이적 결합 위치에 대해 고체 표면에 결합된 결합제 상에서 라벨링시킨 분석물과 경쟁할 수 있다. 이 유형의 포맷에서, 라벨링시킨 분석물은 GR 리간드일 수 있으며 그리고 결합제는 고체상에 결합된 GR일 수 있다. 대안으로, 라벨링시킨 분석물을 라벨링시킨 GR일 수 있으며 그리고 결합제는 고체상 GR 리간드일 수 있다. 포획제(capture agent)에 결합한 라벨링시킨 분석물의 농도는 결합 분석에서 경쟁하는 테스트 화합물의 능력과 반비례이다.

[0124] 대안으로, 경쟁적 결합 분석은 액상에서 수행할 수 있으며, 그리고 결합하지 않은 라벨링시킨 단백질로부터 결합한 라벨링시킨 단백질을 분리하는데 있어 본 기술 분야에서 다양한 임의의 공지의 기술을 사용할 수 있다. 예컨대, 결합한 리간드와 과량의 결합한 리간드 사이 또는 결합한 테스트 화합물과 과량의 결합하지 않은 테스트 화합물 사이를 인식하기 위해 몇가지 과정이 개발되었다. 이들은 수크로즈 구배(gradient), 젤 전기영동, 또는 젤 등전 집속에서의 침강에 의한 결합 컴플렉스의 확인; 프로타민 세페이트로의 수용체-리간드 컴플렉스의 침전 또는 하이드록실아파타이트 상에서의 흡착; 그리고 텍스트란-코팅 착콜 (DCC) 상에서의 흡착에 의한 결합하지 않은 화합물 또는 리간드의 제거 또는 고정 항체에 대한 결합을 포함한다. 분리 이후, 결합한 리간드 또는 테스트 화합물의 양을 결정한다.

[0125] 대안으로, 분리 단계가 필요하지 않은 경우에는 동종 결합 분석을 수행할 수 있다. 예컨대, GR 상에서의 라벨을 그것의 리간드 또는 테스트 화합물에 대해 GR을 결합시킴으로써 변화시킬 수 있다. 라벨링시킨 GR에 대한 이런 변화는 라벨에 의해 방출되는 시그널의 감소 또는 증가를 초래하며, 따라서 결합 분석의 말기에 그 라벨을 측정하면 결합한 상태에서의 GR의 검출 또는 정량화를 가능하게 한다. 다양한 범위의 라벨을 사용할 수 있다. 그 성분들을 몇가지 방법 중 임의의 하나로 라벨링시킬 수 있다. 유용한 방사선활성 라벨은 ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C , 또는 ^{32}P 를 도입한 것을 포함한다. 유용한 비-방사선활성 라벨은 형광체(fluorophores), 화학발광체, 인광체, 전기화학발광체 등을 도입한 것을 포함한다. 형광체는 특히 단백질 구조 상에서의 변화를 검출하는데 사용하는 분석적 기술 예컨대 형광 비등방성 및/또는 형광 편광에서 유용하다. 라벨의 선택은 요구되는 민감도, 화합물과의 용이한 컨쥬게이션, 안정도 요구, 그리고 사용할 수 있는 장비에 좌우한다. 사용할 수 있는 다양한 라벨링 또는 시그널 생성 시스템에 대한 검토를 위해, 미국 특허 No. 4,391,904을 참조하며, 이는 그것의 전문이 모든 목적으로 본원에 참고문현으로 인용되어 있다. 본 기술 분야에서 공지의 방법에 따라 분석의 목적하는 성분에 직접 또는 간접으로 라벨을 커플링시킬 수 있다.

[0126] 경쟁적 결합 분석의 경우, 본원에 개시한 기술을 사용하여 억제량을 측정할 수 있다. 테스트 화합물에 의한 리간드 결합의 억제량은 분석 조건 그리고 사용한 리간드, 라벨링시킨 분석물, 그리고 테스트 화합물의 농도에 좌우한다. 예시적 구체예에서, 경쟁적 결합 분석에서, 만약 실시예 5에서 제공하는 분석 조건을 사용하여 억제 상수 (K_i)가 $5\text{ }\mu\text{M}$ 이하라면, 그 화합물은 GR에 대한 GR 리간드의 결합을 억제할 수 있다고 한다. 다른 예시적 구체예에서, 만약 실시예 5에서 제공하는 분석 조건을 사용하여 억제 상수 (K_i)가 $1\text{ }\mu\text{M}$ 이하라면, 그 화합물은 GR에 대한 GR 리간드의 결합을 억제할 수 있다고 한다. 다른 예시적 구체예에서, 만약 실시예 5에서 제공하는 분석 조건을 사용하여 억제 상수 (K_i)가 100 nM 이하라면, 그 화합물은 GR에 대한 GR 리간드의 결합을 억제할 수 있다고 한다. 다른 예시적 구체예에서, 만약 실시예 5에서 제공하는 분석 조건을 사용하여 억제 상수 (K_i)가 10 nM 이하라면, 그 화합물은 GR에 대한 GR 리간드의 결합을 억제할 수 있다고 한다. 다른 예시적 구체예에서, 만약 실시예 5에서 제공하는 분석 조건을 사용하여 억제 상수 (K_i)가 1 nM 이하라면, 그 화합물은 GR에 대

한 GR 리간드의 결합을 억제할 수 있다고 한다. 다른 예시적 구체예에서, 만약 실시예 5에서 제공하는 분석 조건을 사용하여 억제 상수 (K_i)가 100 pM 이하라면, 그 화합물은 GR에 대한 GR 리간드의 결합을 억제할 수 있다고 한다. 다른 예시적 구체예에서, 만약 실시예 5에서 제공하는 분석 조건을 사용하여 억제 상수 (K_i)가 10 pM 이하라면, 그 화합물은 GR에 대한 GR 리간드의 결합을 억제할 수 있다고 한다.

[0127] 다수의 잠재적 조절제 화합물을 분석하는데 있어 고-처리량(hight-throughput) 스크리닝 방법을 사용할 수 있다. 이후 그런 "화합물 라이브러리"를 본원에 설명한 하나 또는 그 이상의 분석으로 스크리닝하여, 목적하는 특징적 활성을 나타내는 그들 라이브러리 멤버 (특정 화학 종 또는 하위 부류)를 확인하게 된다. 화학 라이브러리를 제조하고 스크리닝하는 것은 본 기술 분야에서 당업자에게 공지되어 있다. 화학 라이브러리를 제조하기 위한 장치는 상업상 구입할 수 있다 (예컨대, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433 A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA 참조).

B. 세포에 기초한 분석

[0129] 세포에 기초한 분석(Cell-based assay)은, 본 발명의 화합물에 의한 GR의 결합 또는 활성의 조절에 대해 분석하기 위해 GR을 함유하는 전체 세포 또는 세포 분획을 포함한다. 본 발명의 방법에 따라 사용할 수 있는 예시적 세포 유형은, 예컨대, 임의의 포유동물 세포로서 백혈구 예컨대 호중구(neutrophils), 단핵세포(monocytes), 대식세포(macrophages), 호산구(eosinophils), 호염기구(basophils), 비만세포(mast cells), 그리고 림프구(lymphocytes), 예컨대 T 세포 그리고 B 세포, 백혈병(leukemias), 버켓 림프종(Burkitt's lymphomas), 종양세포 (마우스 유선종양바이러스 세포 포함), 내피세포, 섬유아세포(fibroblasts), 심장세포, 근육세포, 유방종양세포, 난소암 암종(carcinomas), 경부 암종, 신경교아세포종(glioblastomas), 간세포, 신장세포, 그리고 신경세포 뿐 아니라 효모를 포함하는 진균 세포를 포함한다. 세포는 1차(primary) 세포 또는 종양 세포 또는 다른 유형의 불멸 세포주일 수 있다. 물론, GR의 내인성 버전을 발현하지 않는 세포에서 GR을 발현시킬 수 있다.

[0130] 일부 경우에서, GR의 단편, 뿐 아니라 단백질 융합을 스크리닝에 사용할 수 있다. GR 리간드와 결합하기 위해 경쟁하는 문자가 필요한 경우, 사용하는 GR 단편은 리간드 (예컨대, 텍사메타손)와 결합할 수 있는 단편이다. 대안으로, GR과 결합하는 문자를 확인하기 위한 타겟으로서 임의의 GR의 단편을 사용할 수 있다. GR 단편은, 예컨대, 적어도 20, 30, 40, 50개의 아미노산으로부터 GR의 하나의 아미노산을 제외한 모두를 포함하는 단백질의 임의의 단편을 포함할 수 있다. 통상적으로, 리간드-결합 단편은 멤브레인 관통 영역 및/또는 GR의 세포외 도메인의 대부분 또는 전부를 포함한다.

[0131] 일부 구체예에서, GR 조절제를 확인하기 위해 GR 활성화에 의해 촉발되는 시그널링을 사용한다. GR의 시그널링 활성은 많은 방식으로 측정할 수 있다. 예컨대, 시그널링 활성을 측정하기 위해 다운스트림 문자 이벤트를 모니터링할 수 있다. 다운스트림 이벤트는 GR 수용체의 자극의 결과로서 발생하는 그런 활성 또는 소견(manifestation)을 포함한다. 불변의 세포에서 전사 활성화와 길항작용의 기능적 평가에 유용한 예시적 다운스트림 이벤트는 다수의 글루코코티코이드 반응 성분 (GRE)-의존 유전자 (PEPCK, 타이로신 아미노 트랜스퍼라제, 아로마타제)를 상향조절하는 것을 포함한다. 추가적으로, GR 활성화에 민감한 특정 세포 유형, 예컨대 글루코코티코이드에 하향조절되는 조골세포에서의 오스테오칼신(osteocalcin) 발현; 글루코코티코이드 매개 PEPCK와 글루코스-6-포스페이트 (G-6-Pase)의 상향조절을 나타내는 1차적 간세포(primary hepatocytes)를 사용할 수 있다. GRE-매개 유전자 발현은 또한 공지의 GRE-조절 서열 (예컨대 리포터 유전자 컨스트럭트의 마우스 유선종양바이러스 프로모터 (MMTV) 형질감염 업스트림)을 사용하는 형질감염 세포주에서 나타난다. 유용한 리포터 유전자 컨스트럭트의 예는 루시퍼라제 (luc), 알칼리 포스파타제 (ALP) 그리고 클로람페니콜 아세틸 트랜스퍼라제 (CAT)를 포함한다. 전사 억제의 기능적 조절은 세포주 예컨대 단핵세포 또는 인간 피부 섬유아세포에서 수행할 수 있다. 유용한 기능 분석은 IL-1 베타 자극 IL-6 발현; 콜라제나제의 하향 조절, 사이클로옥시게나제-2 그리고 다양한 케모카인 (MCP-1, RANTES); 또는 형질감염된 세포주에서 NFkB 또는 AP-1 전사 인자에 의해 조절되는 유전자의 발현을 측정하는 것을 포함한다. 유전자 전사를 측정하는 세포에 기초하는 분석의 예는 실시예 6에 설명하고 있다.

[0132] 통상적으로, 전체-세포 분석에서 테스트되는 화합물들은 또한 세포독성 분석에서도 테스트된다. 세포독성 분석은 비-GR 결합 세포적 영향에 의한 인식된 조절 효과의 정도를 측정하는데 사용한다. 예시적 구체예에서, 세포독성 분석은 활성 세포와 테스트 화합물을 구성적으로 접촉시키는 것을 포함한다. 세포 활성의 임의의 감소는 세포독성 효과를 의미한다. 예시적 세포독성 분석은 실시예 8에 설명하고 있다.

[0133] **C. 특이성**

[0134] 본 발명의 화합물에 대해 특이성 분석을 할 수 있다 (본원에서는 또한 선택성 분석이라고도 함). 통상적으로, 특이성 분석은 비-GR 단백질에 결합하는 정도에 대해 시험관내에서 또는 세포에 기초한 분석에서 화합물이 GR에 결합하는 것을 테스트하는 것을 포함한다. 선택성 분석은, 전술한 바와 같이 시험관 내에서 또는 세포에 기초하는 시스템에서 수행할 수 있다. GR 결합은 항체, 수용체, 효소 등을 포함하는 임의의 적절한 비-GR 단백질에 대해 테스트할 수 있다. 예시적 구체예에서, 비-GR 결합 단백질은 세포-표면 수용체 또는 핵 수용체이다. 다른 예시적 구체예에서, 비-GR 단백질은 스테로이드 수용체, 예컨대 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 안드로겐 수용체, 또는 미네랄로코티코이드 수용체이다. 예시적 특이성 분석은 실시예 7에 설명하고 있다.

[0135] **D. GR 활성을 조절하는 방법**

[0136] 다른 태양에서, 본 발명은 전술한 기술을 사용하여 글루코코티코이드 수용체 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 예시적 구체예에서, 그 방법은 GR을 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 (I)의 화합물과 접촉시키는 단계, 그리고 GR 활성의 변화를 검출하는 단계를 포함한다.

[0137] 예시적 구체예에서, GR 조절제는 GR 활성의 안타고니스트이다 (본원에서는 또한 "글루코코티코이드 수용체 안타고니스트"라고도 함). 본원에서 사용한 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는, 글루코코티코이드 수용체 (GR) 아고니스트 (예컨대 코티솔 그리고 합성 또는 천연 코티솔 유사체)가 GR에 결합하는 것을 부분적으로 또는 완전히 억제(길항)하고 그럼으로써 아고니스트에 대한 GR의 결합과 관련된 임의의 생물학적 반응을 억제하게 되는 임의의 조성물 또는 화합물을 의미한다.

[0138] 관련 구체예에서, GR 조절제는 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트이다. 본원에서 사용한, 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는 다른 핵 수용체 (NR)와 달리 GR에 대해 우선적으로 결합함으로써 아고니스트에 대한 GR의 결합과 관련된 임의의 생물학적 반응을 억제하는 임의의 조성물 또는 화합물을 의미한다. 일부 구체예에서, 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는 미네랄로코티코이드 수용체 (MR) 또는 프로게스테론 수용체 (PR)가 아닌 GR에 우선적으로 결합한다. 예시적 구체예에서, 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는 미네랄로코티코이드 수용체 (MR)가 아닌 GR에 우선적으로 결합한다. 다른 예시적 구체예에서, 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는 프로게스테론 수용체 (PR)가 아닌 GR에 우선적으로 결합한다.

[0139] 관련 구체예에서, 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는 NR에 대한 결합상수 (K_d)보다 적어도 10 배 적은 GR에 대한 K_d 로 결합한다. 다른 구체예에서, 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는 NR에 대한 결합상수 (K_d)보다 적어도 100 배 적은 GR에 대한 K_d 로 결합한다. 다른 구체예에서, 특이적인 글루코코티코이드 수용체 안타고니스트는 NR에 대한 결합상수 (K_d)보다 적어도 1000 배 적은 GR에 대한 K_d 로 결합한다.

[0140] 예시적 구체예에서, 본 발명은 질병 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 그 방법은 본 발명의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여함으로써 글루코코티코이드 수용체를 조절하는 것을 포함한다.

[0141] 또한 글루코코티코이드 수용체를 질항하는 것을 통해 질병 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 그 방법은 본 발명의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

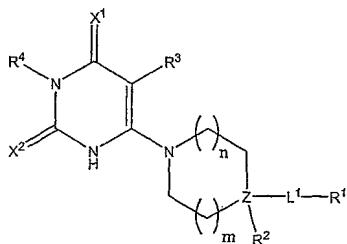
[0142] 다른 구체예에서, 글루코코티코이드 수용체를 조절하는 방법을 제공한다. 그 방법은 글루코코티코이드 수용체와 본 발명의 화합물을 접촉시키는 단계 그리고 글루코코티코이드 수용체의 활성의 변화를 검출하는 단계를 포함한다.

[0143] **IV. 글루코코티코이드 수용체 조절제의 약학 조성물**

[0144] 다른 태양에서, 본 발명은 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 약학적 허용가능한 부형제와 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물을 포함한다:

[0145]

화학식 (I)



[0146]

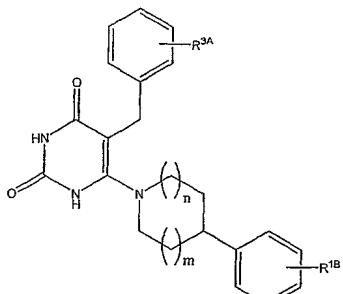
[0147] 약학 조성물이 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 경우, n , m , Z , X^1 , X^2 , L^1 , R^1 , R^2 , 그리고 R^4 는 본 발명의 화합물의 논의에서 앞서 정의한 바와 같다. R^3 은 또한 전술하였으며, 다만 예외적으로 R^3 는 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬-알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤�테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 그리고 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택한다.

[0148]

예시적 구체예에서, 약학 조성물은 약학적 허용가능한 부형제와 하기 화학식 (II)을 갖는 화합물을 포함한다:

[0149]

화학식 (II)



[0150]

[0151]

화학식 (II)에서, n , m , R^{3A} , 그리고 R^{1B} 는 본 발명의 화합물의 논의에서 앞서 정의한 바와 같다.

[0152]

본원에 기재한 약학 조성물은 통상적으로 글루코코티코이드 수용체를 조절하는 치료가 필요한 대상에게 글루코코티코이드 수용체를 조절하는 것을 통해 이상 또는 증상을 치료하는데 사용한다.

[0153]

예시적 구체예에서, 약학 조성물은 1 내지 2000 밀리그램의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 함유한다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 1 내지 1500 밀리그램의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 함유한다. 다른 구체예에서, 약학 조성물은 1 내지 1000 밀리그램의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 함유한다.

[0154]

본 발명의 화합물을 제조할 수 있으며 그리고 광범위하게 경구, 비경구(parenteral) 그리고 외용 제형으로 투여 할 수 있다. 경구 제제는 환자가 섭취하기에 적절한 정제, 환제(환제), 분말제, 당의정(dragees), 캡슐, 액제, 로젠지(lozenges), 젤제, 시럽제, 슬러리제, 혼탁제 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 주사로, 즉, 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내로 투여할 수 있다. 또한, 본원에 기재한 화합물을 흡입으로, 예컨대, 비강내로 투여할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물을 경피로 투여할 수 있다. 본 발명의 GR 조절제를 또한 안구내, 질내, 그리고 콧제, 인서플레이션(insufflation), 분말 그리고 에어로졸 제제를 포함하여 직장내 경로로 투여할 수 있다 (예컨대 스텝로이드 흡입기, Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75: 107-111, 1995 참조). 따라서, 본원에 기재한 약학 조성물은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 정제의 형태이다. 게다가, 본 발명은 약학적 허용가능한 담체 또는 부형제 그리고 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물, 또는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 약학적 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성을 제공한다.

[0155]

본 발명의 화합물로부터 약학 조성을 제조하기 위해, 약학적 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 케이세(cachets), 콧제, 그리고 분산형 과립을 포함한다. 고체 담체는 하나 또는 그 이상의 성분일 수 있으며, 또한 이는 희석제, 감미제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는

캡슐화 물질로서 작용할 수 있다. 제제와 투여에 관한 상세한 기술은 과학 문헌과 특허 문헌에 잘 기재되어 있다; 예컨대, 최종판의 Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's") 참조.

[0156] 분말에서, 담체는 미세하게 분리된 고체이며, 이는 미세하게 분리된 활성 성분과 함께 혼합물 중에 있다. 정제에서, 알맞은 결합 특성을 갖는 담체와 함께 활성 성분을 적절한 비율로 혼합하며 그리고 목적하는 형상과 크기로 압착한다.

[0157] 분말과 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적절한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 설탕, 락토즈, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로즈, 소듐 카복시메틸셀룰로즈, 저용점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 활성 화합물과 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질의 제제를 포함하는 것으로 여겨지며, 여기서 다른 담체를 가지거나 또는 갖지 않는 활성 성분은 담체에 의해, 따라서 그것과 연결되어 둘러싸이게 된다. 유사하게, 케이세와 로젠지도 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 케이세, 그리고 로젠지는 경구 투여에 적절한 고체 제형으로서 사용할 수 있다.

[0158] 적절한 고체 부형제는 탄수화물 또는 단백질 충진제이며, 설탕, 예컨대 락토즈, 수크로즈, 만니톨, 또는 소비톨; 옥수수, 밀, 벼, 감자 또는 다른 식물로부터의 전분; 셀룰로즈 예컨대 메틸 셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸-셀룰로즈, 또는 소듐 카복시메틸셀룰로즈; 그리고 아라비아 검과 트라가칸트 검; 뿐 아니라 단백질 예컨대 젤라틴 그리고 콜라겐을 포함하며, 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 만약 목적한다면, 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 가교 폴리비닐피롤리돈, 아가(agar), 알긴산, 또는 그들의 염, 예컨대 소듐 알기네이트를 첨가할 수 있다.

[0159] 당의정 코어는 적절한 코팅, 예컨대 농축 설탕 용액을 제공하며, 이는 또한 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 타이타늄 디옥사이드, 라커 용액, 그리고 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 제품 식별을 위해 또는 활성 화합물의 양 (즉, 투약량)을 구별하기 위해 염료 또는 색소를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다. 본 발명의 약학적 제제는 또한 경구 용도, 예컨대, 젤라틴으로 만든 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 뿐 아니라 젤라틴으로 만든 연질, 밀봉 캡슐 그리고 코팅 예컨대 글리세롤 또는 소비톨 코팅으로 사용할 수 있다. 푸쉬-핏 캡슐은 충진제 또는 결합제 예컨대 락토즈 또는 전분, 윤활제 예컨대 활석 또는 마그네슘 스테아레이트, 그리고, 선택적으로, 안정화제와 혼합된 GR 조절제를 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, GR 조절제 화합물은 적절한 액체, 예컨대 지방산 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에서, 안정화제를 함유하거나 또는 안정화제 없이 용해되거나 또는 혼탁될 수 있다.

[0160] 좌제를 제조하기 위해서는, 저용점 왁스, 예컨대 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터를 먼저 용융시키고, 그리고 교반시킴으로써 그 안에 활성 성분을 균질하게 분산시킨다. 용융된 균질 혼합물을 이후 편리한 크기의 몰드에 붓고, 냉각시키고, 그리고 그림으로써 고체화시킨다.

[0161] 액체 형태 제제는 용액, 혼탁액, 그리고 유제, 예컨대, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사용으로, 액체 제제를 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중에서 용액으로 제제화시킬 수 있다.

[0162] 경구 용도에 적절한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시킴으로써 그리고 목적하는 대로 적절한 착색제, 방향제, 안정화제, 그리고 농후제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 용도에 적절한 수성 혼탁액은 미세하게 분리된 활성 성분을, 점성 물질, 예컨대 천연검 또는 합성검, 수지, 메틸셀룰로즈, 소듐 카복시메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 그리고 검 아카시아, 그리고 분산제 또는 습윤제 예컨대 천연생성 포스파티드 (예컨대, 레시틴), 알킬렌옥사이드와 지방산의 중합 생성물 (예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알콜의 중합 생성물 (예컨대, 헵타데카에틸렌 옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산으로부터 유도된 부분 에스테르 그리고 헥시톨의 중합 생성물 (예컨대, 폴리옥시에틸렌 소비톨 모노-올레아이트), 또는 에틸렌 옥사이드 지방산으로부터 유도된 부분 에스테르 그리고 헥시톨 무수물의 중합 생성물 (예컨대, 폴리옥시에틸렌 소비탄 모노-올레아이트)과 함께 물 중에서 분산시킴으로써 제조할 수 있다. 수성 혼탁액은 또한 하나 또는 그 이상의 보존제 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-하이드록시벤조아이트, 하나 또는 그 이상의 착색제, 하나 또는 그 이상의 풍미제 그리고 하나 또는 그 이상의 감미제, 예컨대 수크로즈, 아스파탐 또는 사카린을 함유할 수 있다. 제제는 삼투성을 조절할 수 있다.

[0163] 또한 고체 형태 제제를 포함하며, 이는 사용 전에 재빨리 경우 투여용 액체 형태 제제로 전환되는 것이어야 한다. 그런 액체 형태는 용액, 혼탁액, 그리고 유제를 포함한다. 이들 제제는 활성 성분에 추가로, 착색제, 방향제, 안정화제, 완충제, 인공 감미료와 천연 감미료, 분산제, 농후제, 가용화제 등을 포함할 수 있다.

[0164]

오일 혼탁액은 GR 조절제를 식물유, 예컨대 아라키스(arachis)유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유 중에서, 또는 광물유 예컨대 액체 파라핀; 또는 이들의 혼합물 중에서 혼탁시킴으로써 제제화시킬 수 있다. 오일 혼탁액은 농후제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸알콜을 포함할 수 있다. 감미제, 예컨대 글리세롤, 소비톨 또는 수크로즈를 첨가하여 먹기좋은 경구 제제를 얻을 수 있다. 이들 제제는 항산화제 예컨대 아스코르브산을 첨가함으로써 보존시킬 수 있다. 주사용 오일 비히클의 예로서는, 문현[Minto, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997]을 참조한다. 본 발명의 약학적 제제는 또한 수중유(oil-in-water) 유제의 형태일 수 있다. 오일상은 전술한 식물유 또는 광물유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제는 천연-생성 겸, 예컨대 겸 아카시아 그리고 겸 트라가칸트, 천연 생성 포스파타이드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산으로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르 그리고 헥시톨 무수물, 예컨대 소비탄 모노-올레아이트, 그리고 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소비탄 모노-올레아이트의 중합 생성물을 포함한다. 유제는 또한 시럽 제제와 엘리서에서와 같이 감미제와 방향제를 함유할 수 있다. 그런 제제는 또한 통증완화제(demulcent), 보존제, 또는 착색제를 포함할 수 있다.

[0165]

본 발명의 GR 조절제는, 어플리케이터 스틱, 용액, 혼탁액, 유제, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 그리고 에어로졸로 제제화시켜, 경피로, 외용 경로로 운반시킬 수 있다.

[0166]

본 발명의 GR 조절제는 또한 생체에서 느리게 방출되도록 마이크로스피어로서 운반시킬 수 있다. 예컨대, 약물-함유 마이크로스피어를 피내 주사함으로써 마이크로스피어를 투여할 수 있으며, (Rao, J. *Biotnater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995 참조; 생분해성 그리고 주사용 젤 제제로서 (예컨대, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); 또는, 경구용 마이크로스피어로서 (예컨대, Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997), 이는 피하로 천천히 방출된다. 경피 또는 피내 경로는 수주 또는 수개월 동안 지속적인 운반을 수행한다.

[0167]

본 발명의 GR 조절제 약학적 제제는 염으로서 제공할 수 있으며 그리고 많은 산으로 형성할 수 있으며, 이는 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 숙신산, 등을 포함하지만 이것 만으로 한정하는 것은 아니다. 염들은 대응하는 자유 염기 형태의 수성 또는 다른 양성자성 용매 중에서 더 용해되게 한다. 다른 경우, 제제는 1 mM - 50 mM 히스티딘, 0.1% - 2% 수크로즈, 2% - 7% 만니톨 중에서, pH 범위 4.5 내지 5.5에서, 사용하기 전에 완충제와 조합시키는 동결건조 분말일 수 있다.

[0168]

다른 구체예에서, 본 발명의 GR 조절제 제제는 경구외 투여, 예컨대 정맥내 (IV) 투여 또는 체내 캐비티(cavity) 또는 기관의 루멘(lumen) 내 투여에 유용하다. 투여용 제제는 통상적으로 약학적 허용가능한 담체 중에 용해된 GR 조절제의 용액을 함유한다. 허용하는 비히클과 용매 중에서 사용할 수 있는 것은 물과 링거 용액(Ringer's solution), 등장 염화나트륨이다. 추가로, 무균 고정유(fixed oils)를 용매 또는 혼탁 매질로서 통상 사용할 수 있다. 이런 목적으로 임의의 저자극성 고정유를 사용할 수 있으며, 이는 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한다. 추가로, 지방산 예컨대 올레산을 주사용 제제에 마찬가지로 사용할 수 있다. 이들 용액은 무균이며 그리고 일반적으로 목적하지 않는 성분을 제거한 것이다. 이들 제제는 통상적이고, 주지된 무균 기술에 의해 무균화시킬 수 있다. 제제는 대략적인 생리학적인 조건에 맞추기 위해 약학적 허용가능한 보조 성분들, 예컨대 pH 조절과 완충제, 독성 조절제, 예컨대, 소듐 아세테이트, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 소듐 락테이트 등을 함유할 수 있다. 이들 제제 중의 GR 조절제의 농도는 다양할 수 있으며, 그리고 우선적으로 선택한 투여의 특정 모드 그리고 환자의 요구에 따라 체액 부피, 점도, 체중 등에 기초하여 선택한다. IV 투여의 경우, 제제는 무균 주사용 제제, 예컨대 무균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액일 수 있다. 이 혼탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 그리고 혼탁제를 사용하여 분 기술 분야에 따라 제제화할 수 있다. 무균 주사용 제제는 또한 무균 주사용 용액 또는 비독성 경구외-허용 희석제 또는 용매의 혼탁액, 예컨대 1,3-부탄디올의 용액일 수 있다.

[0169]

다른 구체예에서, 본 발명의 GR 조절제 제제는 세포 맴브레인과 융합되거나 또는 엔도사이토시스된(endocytosed) 리포좀을 사용함으로써, 즉, 세포의 표면 맴브레인 단백질 수용체에 결합하여 엔도사이토시스를 유발하는 것인, 리포좀에 연결되거나 또는 올리고뉴클레오타이드에 직접 연결된 리간드를 사용함으로써 운반될 수 있다. 리포좀을 사용함으로써, 특별히 리포좀 표면이 타겟 세포에 특이적인 리간드를 운반하거나, 또는 그렇지않으면 특이적 기관을 우선적으로 지향하는 경우, GR 조절제를 생체내 타겟 세포 내로 운반하는 것에 촛점을 맞출 수 있다. (예컨대, Al-Muhammed, J. *Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989 참조).

[0170]

약학적 제제는 바람직하게는 단위 제형이다. 그런 형태에서 제제는 활성 성분의 적절한 정량을 함유하는 단위 투여량으로 분할된다. 단위 제형은 패키징된 제제일 수 있으며, 패키지, 예컨대 패킷화된 정제, 캡슐, 그리고

바이알 또는 앰플 중의 분말은 제제의 개별 정량을 함유하고 있다. 또한, 단위 제형은 캡슐, 정제, 케이세, 또는 로젠지 그 자체일 수 있으며, 또는 패키징된 형태 중에 적절한 수의 임의의 이들일 수 있다.

[0171] 단위 투여 제제 중의 활성 성분의 정량은 다양할 수 있으며 또는 특별한 응용과 활성 성분의 강도에 따라 0.1 mg 내지 10000 mg, 더 통상적으로 1.0 mg 내지 1000 mg, 더 더욱 통상적으로 10 mg 내지 500 mg에 맞춘다. 조성물은, 만약 목적한다면, 또한 다른 양립하는 치료제를 함유한다.

V. 글루코코티코이드 수용체에 의해 조절되는 질환을 치료하는 방법

[0173] 더 다른 태양에서, 본 발명은 글루코코티코이드 수용체의 조절을 통해 이상 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법에서, 그런 치료가 필요한 대상은 앞서 제공된 화학식 중 하나를 갖는 화합물의 유효량을 투여받는다. 그 양은 글루코코티코이드 수용체를 조절하는데 효과적이다.

[0174] 글루코코티코이드 수용체 조절제로 광범위한 질환 상태를 치료할 수 있다. 예시적인 질환 상태는 정신 이상의 주요 우울증, 경도 인지 손상 (mild cognitive impairment), 정신이상, 치매, 고혈당증, 스트레스 이상, 향정신 병제 유도 체중 증가, 섬망, 우울증 환자의 인지 손상, 다운 증후군 개체의 인지 악화, 인터페론-알파 치료와 관련된 정신이상, 만성 통증 (예컨대 위식도 역류 질환과 관련된 통증), 산후 정신이상, 산후 우울증, 조산아의 신경 이상, 편두통, 비만, 당뇨, 심혈관계 질환, 고혈압, 신드롬 X, 우울증, 불안, 녹내장, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS), 신경퇴화 (예컨대 알츠하이머 질환과 파킨슨 질환), 인지 상승, 쿠싱 신드롬, 애디슨 질환, 골다공증, 연약, 염증성 질환 (예컨대, 골관절염, 류마티즘성 관절염, 천식 그리고 비염), 부신 기능-관련 질환, 바이러스 감염, 면역결핍, 면역변조, 자가면역 질환, 알러지, 상처 회복, 강박 행동, 다중-약물 내성, 중독, 정신이상, 식욕부진, 악액질, 외상후 스트레스 증후군, 수술후 골절, 의료적 이화, 그리고 근무력증을 포함한다. 이 치료 방법은 그런 치료가 필요한 환자에게 화학식 (I) 또는 (II)에 따른 화합물, 또는 그들의 약학적 허용가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0175] 따라서, 예시적 구체예에서, 본 발명은 GR을 조절하는 것을 통해 질병 또는 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 그 방법은 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 유효량을 그런 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0176] GR을 조절하는 것을 통해 질환을 치료하는데 적절한 GR 조절제의 양을 "치료적 유효 투여량"으로 정의한다. 이 용도에 효과적인 투약 스케줄과 양, 즉, "투약 요법"은 다양한 인자들에 좌우되며, 이는 질환 또는 증상의 스테이지, 질환 또는 증상의 심각성, 환자의 건강의 일반적인 상태, 환자의 물리적 상태, 연령 등을 포함한다. 환자에 대해 투약 요법을 산출하는 경우, 투여 방식을 또한 고려하여야 한다.

[0177] 투약 요법은 또한 본 기술 분야에서 공지된 약동학적 파라미터들, 즉, 흡수율, 생체이용률, 대사, 클리어런스 등을 고려하여야 한다 (예컨대, Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617; Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341; Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69; Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146; Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613; Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108; Remington's 최종본 참조). 본 기술 분야에서는 임상자로 하여금 각 개별 환자, GR 조절제 그리고 치료되는 질환 또는 증상에 대한 투약 요법을 결정하는 것을 허용하도록 설명하고 있다.

[0178] 환자에 의해 요구되며 그리고 수용되는 투약량과 빈도에 좌우하여 GR 조절제 제제를 단일 투여 또는 다중 투여로 투여할 수 있다. 제제는 활성제의 충분한 양을 제공하여 질병 상태를 효과적으로 치료하게 된다. 따라서, 하나의 구체예에서, GR 조절제의 경구 투여용 약학적 제제는 체중 킬로그램당 약 0.5 내지 약 20 mg/일 사이의 일일 용량이다. 대안의 구체예에서, 투약량은 환자의 체중 킬로그램당 약 1 mg 내지 약 4 mg/일을 사용한다. 특별히 약을 해부학상으로 예정된 위치, 경구로 투여하는 것과는 대조적으로, 혈류내, 신체 강내 또는 기관의 루멘 내, 예컨대 뇌척수액 (CSF) 공간에 투여하는 경우, 낮은 투약량을 사용할 수 있다. 외용 투여시 실질적으로 고용량을 사용할 수 있다. 경구외로 투여할 수 있는 GR 조절제 제제를 제조하는 실질적인 방법은 공지되어 있거나 또는 본 기술 분야의 당업자에게 자명하며 그리고 Remington의 상기 문헌과 같은 그런 출판물에 더 상세히 기재하고 있다. 또한 문헌[Nieman, "Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, et al, eds., De Gruyter, New York (1987)]을 참조할 수 있다.

[0179] 본 발명의 GR 조절제를 함유하는 약학 조성물을 허용하는 담체 중에서 제제화시킨 이후, 적절한 용기 중에 위치시킬 수 있으며 그리고 지시하는 증상의 치료에 대한 라벨을 부착시킨다. GR 조절제를 투여하기 위해, 그런 라벨링은, 예컨대, 투여량, 투여빈도 그리고 투여 방법과 관련된 지시사항을 포함하여야 한다. 하나의 구체예에서, 본 발명은 인간에서 섬망을 치료하기 위한 키트를 제공하며, 이는 GR 조절제 그리고 지시 사항, 투약량 그

리고 GR 조절제의 투여 스케줄을 교시하는 지시 물질을 포함한다.

[0180] 본원에 사용하였던 용어와 표현들은 설명을 목적으로 사용하였으며 그리고 제한하려는 것이 아니며, 그리고 그런 용어와 표현을 사용하는 것에 있어, 보여지며 그리고 기재되거나, 또는 그들의 일부의 특징의 균등물을 배제하려는 어떤 의도도 없으며, 청구항에 청구된 본 발명의 범위 내에서 다양한 변형이 가능한 것으로 여겨진다. 게다가, 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고도, 본 발명의 임의의 구체예 중 임의의 하나 또는 그 이상의 특징을 본 발명의 임의의 다른 구체예의 임의의 하나 또는 그 이상의 다른 특징과 조합시킬 수 있다. 예컨대, GR 조절제 화합물의 특징들은 본원에 기재한 질병 상태를 치료하는 방법에 균등하게 적용할 수 있다. 본원에 인용한 모든 출판물, 특히, 그리고 특허출원은 본원에서 모든 목적에 대해 그들의 전문을 참고문헌으로 인용하였다.

실시예

VI. 실시예

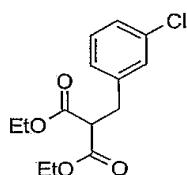
[0182] 본원에 기재한 바와 같이, 이하의 실시예는 본 발명을 설명하기 위해서만 제공하는 것이며 그리고 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

[0183] 유지 시간 (RT)과 연관 질량 이온을 측정하기 위해, 이하의 방법 중 하나를 사용하여 고압 액체 크로마토그래피 - 질량 스펙트로메트리 (LCMS) 실험을 수행하였다. 용매 A는 물이고 용매 B는 아세토나이트릴이다.

[0184] 방법 A: 양이온과 음이온 전자분무(electrospray) 그리고 ELS/다이오드 어레이 검출기가 부착된 마이크로매스 플랫폼 (Micromass Platform) LC 스펙트로메터 상에서 피노메넥스 루나 (Phenomenex Luna) C18(2) 30 × 4.6mm 칼럼과 그리고 2 mL / 분 유속을 사용하여 실험을 수행하였다. 처음 0.50 분 동안에 용매 시스템은 95% 용매 A 그리고 5% 용매 B이고 이어서 다음 4 분에 걸쳐 5% 용매 A 그리고 95% 용매 B까지 구배시켰다. 최종 용매 시스템은 추가 0.50 분 동안 일정하게 유지하였다.

[0185] 방법 B: 양이온 전자분무와 단일 파장 UV 254nm 검출기가 부착된 마이크로매스 플랫폼 LCT 스펙트로메터 상에서 히긴즈 클리페우스 (Higgins Clipeus) C18 5 μm 100 × 3.0mm 칼럼과 2 mL / 분 유속을 사용하여 실험을 수행하였다. 처음 1분 동안의 초기 용매 시스템은 0.1% 포름산을 함유하는 95% 물 (용매 A) 그리고 0.1% 포름산을 함유하는 5% 아세토나이트릴 (용매 B)이고 이어서 다음 14분에 걸쳐 5% 용매 A 그리고 95% 용매 B까지 구배시켰다. 최종 용매 시스템은 추가 2 분 동안 일정하게 유지하였다.

[0186] 실시예 1. 2-(3-클로로벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 3-클로로벤질)



[0187]

[0188] THF 중 수소화나트륨 95.24g, 0.131mmol의 60% (광물유 중) 분산의 혼탁액에 0 °C에서 디에틸 말로네이트 (20.0g; 0.125mmol)를 적가하였다. 내용물을 상온으로 가온시키며 그리고 3-클로로벤질 클로라이드 (21.1g, 0.131mmol)를 첨가하였다. 내용물을 18시간 동안 환류로 가열하고, 냉각시키며 그리고 진공에서 농축시켰다. 결과적으로 얻어진 고체 잔류물을 물에 용해시키며 그리고 디에틸 에테르로 추출하고, 유기물을 식염액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄) 그리고 농축시켜 무색 오일을 얻었다. 실리카 젤 상에서 사이클로헥산 중 5% 디에틸 에테르를 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 무색 오일로 된 생성물 20.0g을 얻었다. LC-MS: 3.78분, 285 (M+H)⁺.

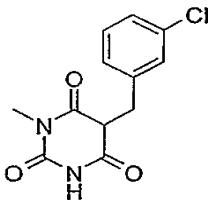
[0189] 이하의 화합물들을 이 방법으로 또한 제조하였다:

[0190] 2-펜에틸말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 펜에틸)

[0191] 2-페리딘-4-일메틸말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 4-페리딜메틸)

[0192] 2-(3-메톡시벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R 그리고 R" = Et, R³ = 3-메톡시벤질)

- [0193] 2-(3-브로모벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 3-브로모벤질)
- [0194] 2-(4-클로로벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 4-클로로벤질)
- [0195] 2-(2-클로로벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 2-클로로벤질)
- [0196] 2-(3-시아노벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 3-시아노벤질)
- [0197] 2-(4-시아노벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 4-시아노벤질)
- [0198] 2-(2-시아노벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 2-시아노벤질)
- [0199] 2-(3-메톡시벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 3-메톡시벤질)
- [0200] 2-(3-나이트로벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 3-나이트로벤질)
- [0201] 2-(2-나이트로벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 2-나이트로벤질)
- [0202] 2-(4-나이트로벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 4-나이트로벤질)
- [0203] 2-(4-메톡시벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 4-메톡시벤질)
- [0204] 2-(2-메톡시벤질)말론산 디에틸 에스테르 (화합물 2; R' 그리고 R" = Et, R³ = 2-메톡시벤질).
- [0205] 실시예 2. 5-(3-클로로벤질)-1-메틸피리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3; R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = 메틸)



- [0206]
- [0207] 메틸우레아 (1.18g, 16.0mmol) 그리고 방금 제조한 소듐 메톡사이드 (1.04g, 19.2mmol)을 디메틸포름아미드 (15mL) 중에서 조합시키며 그리고 디메틸포름아미드 (5mL) 중의 2-(3-클로로벤질)말론산 디에틸 에스테르 (2.85g, 10.0mmol)를 첨가하였다. 반응 온도를 2시간 동안 130 °C까지 상승시키며 그리고 이후 상온으로 냉각시키고 이후 물을 첨가하며 그리고 용액을 2N HCl_{aq}로 산성화시킨다. 얻어진 고체를 여과하고 이후 물로 세척하며 그리고 건조시켜 백색 고체로 된 생성물 840 mg을 수득하였다. LC-MS: RT = 2.87분, 267 (M+H)⁺ 265 (M-H)⁻.
- [0208] 이하의 화합물들을 이 방법으로 또한 제조하였다:
- [0209] 1-메틸-5-펜에틸피리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 펜에틸, R⁴ = 메틸). LC-MS: RT = 2.82분 247 (M+H)⁺, 245 (M-H)⁻
- [0210] 5-이소부틸-1-메틸피리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 이소부틸, R⁴ = 메틸). LC-MS: RT = 2.44분 199 (M+H)⁺, 197 (M-H)⁻
- [0211] 1-벤질-5-(3-클로로벤질)피리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = 벤질). LC-MS: RT = 3.61분 341 (M-H)⁻
- [0212] 5-(3-클로로벤질)-1-이소부틸피리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = 이소부틸). LC-MS:

RT = 3.55분 307 (M-H)⁻

[0213] 5-(3-클로로벤질)-1-페닐파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = 페닐). LC-MS: RT = 3.30분 327 (M-H)⁻, 329 (M+H)⁺

[0214] 5-벤질파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = H, R⁴ = H). LC-MS: RT = 1.99분 219 (M+H)⁺

[0215] 5-(3-클로로벤질)-1-에틸파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = 에틸). ¹H NMR (D6-DMSO) 7.56-7.02 (4H, m, 방향족 CH), 4.11 (2H, q, CH₂-CH₃), 4.04 (1H, t, CH₂-CH₂), 3.19 (2H, d, CH₂-CH), 1.45 (3H, t, CH₂-CH₃).

[0216] 5-(3-클로로벤질)-1-페닐파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = 페닐). LC-MS: RT = 3.30분 327 (M-H)⁻, 329 (M+H)⁺

[0217] 5-(2-클로로벤질)-1-메틸파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 2-클로로벤질, R⁴ = 메틸). ¹H NMR (D6-DMSO) 7.48-6.87 (4H, m, 방향족 CH), 4.09 (1H, t, CH₂-CH₂), 3.26 (2H, d, CH₂-CH), 3.05 (3H, s, N-CH₃).

[0218] 5-(2-클로로벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 2-클로로벤질, R⁴ = H). ¹H NMR (D6-DMSO) 7.52-6.94 (4H, m, 방향족 CH), 4.06 (1H, t, CH₂-CH₂), 3.25 (2H, d, CH₂-CH).

[0219] 5-(3-클로로벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = H). ¹H NMR (CDCl₃) 7.31-7.08 (4H, m, 방향족 CH), 3.71 (1H, t, CH₂-CH₂), 3.48 (2H, d, CH₂-CH).

[0220] 5-(4-클로로벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 4-클로로벤질, R⁴ = H). LC-MS: RT = 2.48분 251 (M-H)⁻

[0221] 5-(3-브로모벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-브로모벤질, R⁴ = H). LC-MS: RT = 2.51분 297 (M+H)⁺

[0222] 5-(3-메톡시벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-메톡시벤질, R⁴ = H). LC-MS: RT = 2.17분 249 (M+H)⁺, 247 (M-H)⁻

[0223] 5-벤질-1-메틸파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 벤질, R⁴ = 메틸). LC-MS: RT = 2.51분, 231 (M-H)⁻

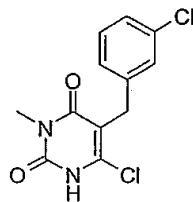
[0224] 5-(3-시아노벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-시아노벤질, R⁴ = H). LC-MS: RT = 2.26분, 242 (M-H)⁻

[0225] 5-(3-나이트로벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 3-나이트로벤질, R⁴ = H). LC-MS: RT = 2.42분, 262 (M-H)⁻

[0226] 5-(4-메톡시벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 4-메톡시벤질, R⁴ = H). LC-MS: RT = 2.26분, 분자이온 검출 안됨.

[0227] 5-(2-메톡시벤질)파리미딘-2,4,6-트리온 (화합물 3, R³ = 2-메톡시벤질, R⁴ = H). LC-MS: RT = 2.42분, 분자이온 검출 안됨.

[0228] 실시예 3. 6-클로로-5-(3-클로로벤질)-3-메틸-1H-파리미딘-2,4-디온. (화합물 4, R³ = 3-클로로벤질, R⁴ = 메틸)



[0229]

[0230] 5-(3-클로로벤질)-1-메틸피리미딘-2,4,6-트리온 (760mg, 2.85mmol)을 POCl_3 에 용해시키며 그리고 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드 (5.70mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 10 분 후 반응을 상온으로 가온시키며 그리고 2시간 동안 70 °C로 가열하였다. 내용물을 엘음조에서 냉각시키며 그리고 물을 조심스럽게 첨가하였다. 형성된 침전물을 여과로 제거하고, 물로 세척하며 그리고 건조시켜 노랑색 고체로 된 생성물 160mg을 얻었다. LC-MS:

$$\text{RT} = 3.14 \text{분 } 283 (\text{M}-\text{H})^-$$

[0231]

이하의 화합물들을 이 방법으로 또한 제조하였다:

[0232] 6-클로로-3-메틸-5-페닐-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = \text{페닐}$, $\text{R}^4 = \text{메틸}$). LC-MS: RT = 2.55분 235 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0233] 6-클로로-3-메틸-5-펜에틸-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = \text{펜에틸}$, $\text{R}^4 = \text{메틸}$). LC-MS: RT = 3.05분 263 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0234] 3-벤질-6-클로로-5-(3-클로로벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 3\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{벤질}$). LC-MS: RT = 3.79분 359 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0235] 6-클로로-5-이소부틸-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = \text{이소부틸}$, $\text{R}^4 = \text{메틸}$). LC-MS: RT = 2.76분 215 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0236] 6-클로로-5-(3-클로로벤질)-3-페닐-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 3\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{페닐}$). LC-MS: RT = 3.44분 345 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0237] 6-클로로-5-(3-클로로벤질)-3-이소부틸-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 3\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{이소부틸}$). LC-MS: RT = 3.73분 325 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0238] 6-클로로-5-(3-클로로벤질)-3-에틸-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 3\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{에틸}$). LC-MS: RT = 3.35분 297 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0239] 6-클로로-5-(2-클로로벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 2\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{H}$). LC-MS: RT = 2.76분 269 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0240] 6-클로로-5-(2-클로로벤질)-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 2\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{메틸}$). LC-MS: RT = 3.08분 283 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0241] 6-클로로-5-(3-클로로벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 3\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{H}$). LC-MS: RT = 2.80분 269 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0242] 6-클로로-5-(4-클로로벤질)-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 4\text{-클로로벤질}$, $\text{R}^4 = \text{H}$). LC-MS: RT = 2.83분 269 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

[0243] 5-(3-브로모벤질)-6-클로로-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $\text{R}^3 = 3\text{-브로모벤질}$, $\text{R}^4 = \text{H}$). LC-MS: RT = 2.83

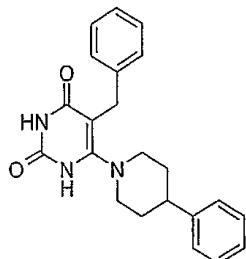
분 269 ($M-H$)⁻

[0244] 5-벤질-6-클로로-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $R^3 =$ 벤질, $R^4 = H$). LC-MS: RT = 2.56분 237 ($M+H$)⁺, 235 ($M-H$)⁻

[0245] 5-벤질-6-클로로-3-메틸-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $R^3 =$ 벤질, $R^4 =$ 메틸). LC-MS: RT = 2.83분 249 ($M-H$)⁻

[0246] 5-(3-메톡시벤질)-6-클로로-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 4, $R^3 =$ 3-메톡시벤질, $R^4 = H$). LC-MS: RT 2.54분 266.8 ($M-H$)⁺

[0247] 실시예 4. 5-벤질-6-(4-페닐피페리딘-1-일)-1H-피리미딘-2,4-디온. (화합물 5, $R^3 =$ 벤질 $R^4 = H$. $NR'''R''' = 4-$ 페닐피페리딘-1일)



[0248]

[0249] 5-벤질-6-클로로-1H-피리미딘-2,4-디온 (39mg, 0.166mmol), 4-페닐피페리딘 (32.2mg, 0.20mmol) 그리고 디이소프로필에틸아민 (35 μ l, 0.20mmol)을 DMF (0.5mL)에 용해시키며 그리고 200 °C에서 1 시간 동안 전자파를 조사시켰다. 내용물을 냉각시키고, 물로 희석시키고 이후 2N HCl로 산성화시키며 그리고 디클로로메탄으로 추출하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 2.5% MeOH를 용출액으로 사용하는 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 51mg의 표제 화합물을 노랑색 오일로 얻었으며, 다음 단계를 위해 고체화시켰다. LC-MS: RT = 3.38분 362 ($M+H$)⁺.

[0250] 또한 이하의 표 1의 다음 화합물들을 유사한 방법으로 제조하였다,

표 1

R^3	R^4	$-N(R''')(R''''')$	LC-MS(실온, 질량(■) 실측치)
3-ClBn	Bn		4.38분 484 ($M-H$) ⁻
Bn	Me		2.16분 391 ($M+H$) ⁺
Bn	Me		3.67분 376 ($M+H$) ⁺
Ph	Me		3.74분 376 ($M+H$) ⁺

[0251]

R ³	R ⁴	-N(R ^{'''})(R ^{''''})	LC-MS(실온, 질량(들) 실측치)
Bn	H		3.59분 376 (M+H) ⁺
Bn	Me		3.22분 406 (M+H) ⁺
Bn	Me		3.42분 377 (M+H) ⁺
Bn	Me		3.04분 467 (M+H) ⁺
Bn	H		2.02분 377 (M+H) ⁺
Bn	Me		3.43분 404 (M+H) ⁺
3-ClBn	Bn		4.60분 498 (M+H) ⁺
3-ClBn	Ph		4.30분 486 (M+H) ⁺
3-ClBn	i-Bu		4.59분 466 (M+H) ⁺
3-ClBn	i-Bu		4.41분 438 (M+H) ⁺
3-ClBn	Bn		4.38분 486 (M+H) ⁺

[0252]

R ³	R ⁴	-N(R ^m)(R ^m)	LC-MS(실온, 질량(들) 실측치)
PhCH ₂ CH ₂	Me		3.83분 390 (M+H) ⁺
3-ClBn	Et		4.27분 438 (M+H) ⁺
3-ClBn	Et		4.05분 424 (M+H) ⁺
Bn	Me		4.05분 404 (M+H) ⁺
2-ClBn	H		3.55분 396 (M+H) ⁺
2-ClBn	Me		3.85분 410 (M+H) ⁺
3-ClBn	H		3.57분 396 (M+H) ⁺
4-ClBn	H		3.60분 396 (M+H) ⁺
Bn	Me		3.61분 392 (M+H) ⁺
3-BrBn	H		3.60분 440 (M+H) ⁺
Bn	H		3.31분 392 (M+H) ⁺
3-OMeBn	H		3.35분 392 (M+H) ⁺
Bn	H		3.29분 392 (M+H) ⁺
Bn	H		3.42분 392 (M+H) ⁺

[0253]

R^3	R^4	$-N(R''')(R''''')$	LC-MS(실온, 질량(들) 실측치)
Bn	H		3.19분 401 ($M+H$) ⁺
Bn	H		1.81분 363 ($M+H$) ⁺
Bn	H		2.74분 419 ($M+H$) ⁺
Bn	H		2.66분 419 ($M+H$) ⁺
3-CN ^{Bn}	H		3.24분 387 ($M+H$) ⁺
4-CN ^{Bn}	H		3.24분 387 ($M+H$) ⁺
Bn	H		3.11분 348 ($M+H$) ⁺
Bn	H		3.37분 362 ($M+H$) ⁺
Bn	H		12.67분 395 ($M+H$) ⁺
Bn	H		12.52분 395 ($M+H$) ⁺

[0254]

실시예 5. 글루코코티코이드 수용체 결합 분석

[0256]

다음은 인간 재조합 글루코코티코이드 수용체의 텍사메타손 결합의 억제를 측정하기 위한 분석을 설명한 것이다:

[0257]

결합 프로토콜: 화합물들을 인간 재조합 글루코코티코이드 수용체와 리간드로서 3H-텍사메타손을 사용하는 결합 대체 분석에 대해 테스트하였다. 수용체의 기원은 재조합 배콜로바이러스-감염 곤충 세포이다. 이 GR은 열-충격(heat-shock)단백질과 다른 내인성 단백질과 관련이 있을 것 같은 전장(full-length) 스테로이드 호르몬 수용체이다.

[0258]

테스트 화합물, 테스트 화합물 비히클 (완전 결합을 위해) 또는 과량의 텍사메타손 (20 μM , 비-특이적 결합을 측정하기 위함)의 존재 하에 적절한 부피의 분석 버퍼 중에서, v-형 바닥의 96-웰 폴리프로필렌 플레이트 중에서 0.5nM GR 용액, 2.5nM 3H-텍사메타손 (Amersham TRK 645)을 포함하여 최종 부피 200 μl 로 분석을 수행하였다.

[0259]

1차 스크리닝을 위해, 테스트 화합물들을 1 μM 에서 2회 중복하여 테스트하였다. 이들 화합물들을 100% DMSO 중의 10mM 스타크으로부터 희석하였다. 희석 후 100 μM , 5 μl 을 245 μl 분석 버퍼에 첨가하여 2 μM 화합물과 2% DMSO를 얻었다.

[0260]

IC_{50} 측정을 위해, 테스트 화합물들을 6개의 농도에서 2회 중복하여 테스트하였다 (농도 범위는 1차 스크리닝에서 얻어졌던 결합 억제 %에 좌우한다). 테스트 화합물들을 100% DMSO 중의 10mM 스타크으로부터 희석하였다. 테스트한 용액들을 2% DMSO/분석 버퍼 중에서 2× 최종 분석 농도로 제조하였다.

[0261]

시약을 첨가하는 동안 모든 시약과 분석 플레이트는 얼음 상에 유지시켰다. 시약들을 v-형 바닥의 폴리프로필렌 플레이트의 웰에 이하의 순서로 첨가하였다: 50 μl 의 10nM 3H-텍사메타손 용액, 100 μl 의 TB/NSB/화합물

용액 그리고 $50\mu\text{l}$ 의 2nM GR 용액. 첨가 후, 항온 혼합물을 혼합시키며 그리고 2.5 시간 동안 4°C 에서 항온처리시켰다.

[0262] 2.5 시간 항온처리 후, 결합하지 않은 카운트를 텍스트란 코팅 차콜 (DCC)로 다음과 같이 제거하였다: $25\mu\text{l}$ 의 DCC 용액 (분석 버퍼 중 10% DCC)을 모든 웰에 첨가하며 그리고 혼합하였다 (총 부피 $225\mu\text{l}$). 플레이트를 4000rpm 에서 10분 동안 4°C 에서 원심분리시켰다. $75\mu\text{l}$ 의 상청액 (즉 총 부피의 $1/3$)을 조심스럽게 옵티플레이트(optiplate) 내로 피펫팅하였다. $200\mu\text{l}$ 의 신틸레이션 칵테일 (scintillation cocktail)을 첨가하였다 (Microscint-40, Packard Bioscience, B. V.). 플레이트를 대략 10 분 동안 격렬하게 진동시키며 그리고 탑카운트를 카운팅하였다.

[0263] IC_{50} 측정을 위해, 결과를 % 억제 $[^3\text{H}]\text{-텍사메타손}$ 결합으로 산출하며 그리고 S상 커브(sigmoidal curves)로 펫팅하여 (100과 0에 고정) IC_{50} 값을 얻었다 (결합 카운트의 50%를 대체하는 화합물의 농도). 청-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식을 사용하여 IC_{50} 값을 K_i (억제 상수)로 전환시켰다. 본 발명의 선택된 화합물들에 대한 테스트 결과를 표 2에 소개하였다. K_i 값 $< 10\text{ nM}$ 인 화합물을 ***로 표시하였으며; K_i 값 $10\text{-}100\text{ nM}$ 인 화합물을 **로 표시하였고; K_i 값 $> 100\text{ nM}$ 인 화합물을 *으로 표시하였다.

[0264] 시약: 분석 버퍼: 10mM 인산칼륨 버퍼 pH 7.6 5mM DTT, 10mM 소듐 몰리브데이트, $100\mu\text{M}$ EDTA 그리고 0.1% BSA 함유.

표 2

번호	화합물	K_i
1		*
2		*
3		*
4		**

[0265]

화합물		Ki
5		**
6		**
7		**
8		*
9		*

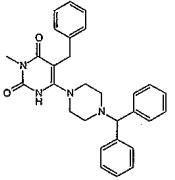
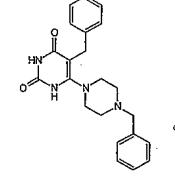
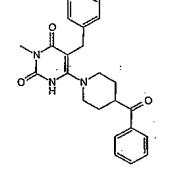
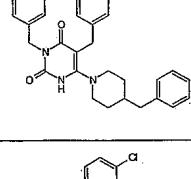
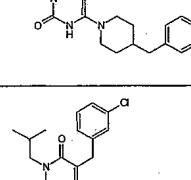
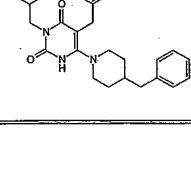
[0266]

번호	화합물	Ki
10		**
11		*
12		**
13		*
14		*

[0267]

번호	화합물	Ki
15		**
16		*
17		**
18		**
19		*
20		*

[0268]

번호	화합물	Ki
21		*
22		*
23		*
24		**
25		*
26		*

[0269]

번호	화합물	Ki
27		*
28		*
29		*
30		*
31		***
32		*

[0270]

번호	화합물	Ki
33		***
34		**
35		***
36		**
37		**
38		**

[0271]

번호	화합물	Ki
39		***
40		**
41		***
42		**
43		***
44		*

[0272]

번호	화합물	Ki
45		***
46		**
47		**
48		**

[0273]

실시예 7. SW1353/MMTV-5 세포를 사용한 GR 기능 분석

[0275]

SW1353/MMTV-5는 유착성의 인간 연골육종(chondrosarcoma) 세포주이며 내인성 글루코코티코이드 수용체를 함유한다. 이것을, 바이러스 프로모터 (마우스 유선 종양 바이러스의 장말단 반복 (long terminal repeat) 부분)로부터 유래하는 글루코코티코이드-반응 성분 (GRE)의 뒷편에 위치하는 개똥벌레 루시퍼라제(*firefly luciferase*)를 암호화하는 플라스미드 (pMAMneo-Luc)로 형질감염시켰다. 안정한 세포주 SW1353/MMTV-5를 제네티신 (geneticin)으로 선택하였으며, 이는 이 플라스미드를 유지하는데 필요한 것이다. 따라서 이 세포주는 루시퍼라제의 발현을 이끌어내는 글루코코티코이드 (덱사메타손)에 민감하였다 (EC_{50}^{dex} 10nM). 이 덱사메타손-유도 반응은 시간이 지남에 따라 점진적으로 손상되었으며, 그리고 더 초기의 경로(passage)로부터 3개월마다 새로운 컬처(culture)를 출발시켰다 (크라이오(cryo)-저장 분취량).

[0276]

GR-안타고니스트를 테스트하기 위해, SW1353/MMTV-5 세포를 $5 \times EC_{50}^{dex}$ (50nM)의 존재 하에서 화합물들을 몇차례 희석시켜 항온처리하였으며, 그리고 루미네센스(luminescence)를 이용하여 탑카운터(Topcounter, LucLite kit from Perkin Elmer)에서 유도 루시퍼라제 발현의 억제를 측정하였다. 테스트한 각 화합물의 IC_{50} 으로부터 K_i 를 산출하는데 필요한 EC_{50}^{dex} 를 결정하기 위해, 각 분석에 대해, 덱사메타손에 대한 투여량-반응 곡선을 도시하였다. 본 발명의 선택된 화합물에 대한 테스트 결과를 표 3에 도시하였다. K_i 값 10-100 nM인 화합물을 **로 표시하였고; $K_i > 100$ nM인 화합물을 *으로 표시하였다. 화합물 번호는 상기 표 2에 제공한 화학 구조를 의미한다.

[0277]

SW1353/MMTV-5 세포를 96-웰 플레이트에 분주하며 그리고 24시간 동안 배지(제네티신 없이)에서 항온처리시켰다 (CO_2 없이). 배지 + 50nM 덱사메타손 중에 화합물의 희석물을 첨가하였으며 그리고 추가 24시간 동안 플레이트를 추가 항온처리시켰으며 이후에 루시퍼라제 발현을 측정하였다.

표 3

화합물	Ki
31	**
33	**
34	*
35	**
36	*
38	**
43	*
45	**

[0278]

[0279] 실시예 8. SW1353/Luc-4 세포를 사용한 세포독성 분석

화합물들이 그들의 세포독성에 의해 또는 그들의 직접 루시퍼라제 억제에 의해 텍사메타손-유도 루시퍼라제 반응 (GR-안타고니스트)을 억제하는 가능성을 배제하기 위해, SW1353 세포주로 하여금 플라스미드 pcDNA3.1-Luc로 형질감염시키고, 그리고 제네티신으로 선택함으로써 개똥벌레 루시퍼라제를 구성적으로 발현하도록 개발하였다. 구성적으로 루시퍼라제를 발현하는 이 세포주 SW1353/Luc-4를 분리하였다.

[0281]

SW1353/Luc-4 세포를 96-웰 플레이트에 분주하며 그리고 24시간 동안 (CO_2 없이) 항온처리시키고, 이후 화합물 희석물 (텍사메타손 없이)을 첨가하였다. 추가 24시간 항온처리 이후, "LucLite" 분석을 사용하여 루시퍼라제 발현을 측정하였다.

[0282]

[0282] 실시예 9. T47D/MMTV-5 세포를 사용하는 MR 그리고 PR 기능 분석

T47D/MMTV-5는 내인성 미네랄로코티코이드- (MR) 그리고 프로게스테론 (PR) 수용체를 함유하는 유착성의 인간 유방 칼시노마 세포주이다. SW1353 세포주에서와 같이, T47D 세포를 동일한 pMAMneo-Luc 플라스미드로 형질감염시키고, 그리고 제네티신으로 안정한 세포주를 선택하였다. 세포주 T47D/MMTV-5를 분리하였으며 이는 알도스테론 ($\text{EC}_{50}^{\text{ald}}$ 100nM), 그리고 프로게스테론 ($\text{EC}_{50}^{\text{prog}}$ 10nM)에 반응하며, 루시퍼라제의 발현을 유발한다.

[0284]

MR- 또는 PR-안타고니스트에 대한 테스트용 GR 분석에서와 같이, T47D/MMTV-5 세포를 각각 $5 \times \text{EC}_{50}$ 의 아고니스트 알도스테론 ($\text{EC}_{50}^{\text{ald}}$ 100nM) 또는 프로게스테론 ($\text{EC}_{50}^{\text{prog}}$ 10nM)의 존재 하에서 화합물들의 몇차례 희석물과 함께 항온처리시켰다. 각 분석에 대해, 알도스테론 그리고 프로게스테론에 대한 투여량 반응 곡선을 도시하였다.

[0285]

T47D/MMTV-5 세포를 RPMI1640 배지 + 10% 차콜 스트리핑 FCS 중에 96-웰 플레이트 ($100 \mu\text{l}$)에 분주하였다. 이 세포를 24시간 동안 CO_2 -오븐에서 항온처리시켰다. 배지 + 아고니시트 (500nM 알도스트; 50nM 프로게스트) 중에 부피 $100 \mu\text{l}$ 의 화합물 희석물을 첨가하였으며, 그리고 추가 24시간 동안 플레이트를 추가 항온처리시키고 이후 루시퍼라제 발현을 측정하였다.

[0286]

[0286] 실시예 10. 선택성 결합 분석

인간 에스트로겐 (ER_a), 프로게스테론 (PR), 안드로겐 (AR) 그리고 미네랄로코티코이드 (MR) 수용체에 대해 선택성 결합 분석을 수행하였다. GR 결합 분석에서와 동일한 분석 버퍼와 부피에서 선택성 분석을 실시하였으며 그리고 결합한 라벨로부터 결합하지 않은 것을 분리하는데 DCC를 사용하였다.

[0288]

미네랄로코티코이드 결합 분석: MR을 함유하는 재조합 배콜로바이러스로 감염된 Sf9 세포로부터 MR을 얻었으며, 그리고 Binart 등의 방법에 따라 MR을 분리하였다 (Binart, N.; Lombes, M.; Rafestin-Oblin, M. E.; Baulieu, E. E. Characterisation of human mineralocorticoid receptor expressed in the baculovirus

system. *PNAS US*, 1991, 55, 10681-10685). 2.4nM의 [³H] 알도스테론 (Perkin Elmer NET419)으로 MR (수용체의 각 배치에 대해 측정)의 적절한 희석물에 대해 화합물을 테스트하였으며 그리고 60분 동안 실온에서 항온처리시켰다.

[0289] 에스트로겐 결합 분석: 0.5nM ER α (PanVera 26467A로부터 얻음)에 결합한 0.56nM [³H]-에스트라디올 (Perkin Elmer NET517)을 대체하는 것에 대해 화합물을 테스트하였으며, 실온에서 90분 동안의 항온처리 기간이 이어졌다.

[0290] 프로게스테론 결합 분석: 1nM PR (PanVera 24900으로부터 얻음)에 결합한 3nM [³H]-프로게스테론 (Perkin Elmer NET381)을 대체하는 것에 대해 화합물을 테스트하였다. 이 분석을 120분 동안 4 °C에서 항온처리시켰다.

[0291] 안드로겐 결합 분석: 3nM PR (PanVera 24938로부터 얻음)에 결합한 6nM [³H]-디하이드로테스토스테론 (Perkin Elmer NET453)을 대체하는 것에 대해 화합물을 테스트하였다. 이 분석을 밤새 4 °C에서 항온처리시켰다.

[0292] 표 2에서 선택된 화합물들을 MR, ER, PR, 그리고 AR 수용체에 대해 테스트하였다. 테스트한 모든 화합물은 MR, ER, PR, 및/또는 AR 수용체에 대한 K_i 가 100nM 이상을 나타내었다.