

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 69/76

(11) 공개번호 특2001-0013999

(43) 공개일자 2001년02월26일

(21) 출원번호	10-1999-7012027	(87) 국제공개번호	WO 1998/57919
(22) 출원일자	1999년 12월 18일	(87) 국제공개일자	1998년 12월 23일
번역문제출일자	1999년 12월 18일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/11758		
(86) 국제출원출원일자	1998년 06월 08일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 북한 대한민국		
(30) 우선권주장	08/877,792 1997년 06월 18일 미국(US)		
(71) 출원인	더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아 린다 에스. 스티븐슨 미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린 스트리트 1111 12층		
(72) 발명자	스칸랜토마스에스. 미국캘리포니아주94122샌프란시스코모라가스트리트2525 첼리니그라지아 미국캘리포니아주94122샌프란시스코1444-8애비뉴 요시하라히까리 미국캘리포니아주94117샌프란시스코칼스트리트104 아프릴레티제임스 미국캘리포니아주94702버클리버지니아가든스11 박스터존디. 미국캘리포니아주94127샌프란시스코샌파블로애비뉴131 리베이로랄프씨.제이. 미국캘리포니아주94116샌프란시스코2459-37애비뉴		
(74) 대리인	박해선, 조영원		

심사청구 : 없음

(54) 선택적 감상선 호르몬 유사체

요약

높은 결합 친화성을 갖는 TR β 하위 유형에 대하여 매우 선택적인, 선택적 감상선 호르몬 아고니스트가 개시된다. 이러한 아고니스트를 사용하는 방법 및 이들을 함유한 약학 조성물도 개시되어 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 선택적 감상선 호르몬 아고니스트(agonist), 이 화합물을 사용하는 방법, 및 이것을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

핵 수용체는, 호르몬이나 비타민 등의 생리적으로 관련되는 소형 분자에 특이적으로 결합하는 단백질의 상과(superfamily)를 나타낸다. 분자가 핵 수용체에 결합한 결과로서, 전사에 독립적인 작용을 함에도, DNA의 전사를 변조시키는 예와 같이 핵 수용체는 세포가 DNA를 전사하는 능력을 변화시킨다. 복합 핵 수용체 및 막 관련 수용체와는 달리, 핵 수용체는 세포질 또는 전핵 세포의 핵에 체류한다. 따라서, 핵 수용체는 세포간의 가용성 리간드-조정 전사 인자(intracellular, soluble ligand-regulated transcription factors)의 한 부류를 이룬다.

핵 수용체는 감상선 호르몬에 대한 수용체를 포함한다. 감상선 호르몬은 포유동물에서 정상적인 성장 및 발달을 촉진하고 예외적인 수의 조정 기능을 조절한다. 이것은 태아의 성장, 콜레스테롤 대사, 비만 수준, 자유 라디칼 형성, 내장 및 심혈관 기능, 그리고 뼈 및 칼슘 대사를 조절한다. 현 의료 실

무에서, 갑상선 호르몬은 갑상선 기능이 저하된 사람의 대체 치료법으로, 그리고 갑상선 소결절 또는 암에 걸린 환자에서 갑상선의 점액선 자극을 억제하기 위하여 대부분 사용된다. 그러나, 이들 호르몬은 주로 심장에 중대한 부작용을 가져오므로, 많은 양이 투여될 수 없다.

갑상선 호르몬 수용체에는 두 개의 주된 하위 유형(subtype), TR α 및 TR β 가 있고, 이들은 두 개의 상이한 유전자로 발현된다. 예비 실험에서는 α 및 β 하위 유형이 다양한 조직에서 상이하게 발현되는 것이 제시되었다. 관찰을 통해 수용체의 α -형태가 실질적인 방법으로 심장 자극 부작용에 기여하고 β -선택적 아고니스트는 이러한 부작용을 덜 가져오는 것이 제시되었다.

심장 자극 부작용이 없는 갑상선 호르몬 아고니스트를 제조하는 것이 매우 바람직하다. 예를 들어, 그러면 이들은 상기 언급된 목적을 위하여, 특히 혈중 콜레스테롤치를 낮추고, 체중 감소를 촉진하고, 골다공증 및 우울과의 예와 같은 갑상선 호르몬 불균형과 관련된 질병을 치료하고, 그리고 심장 부정맥을 치료하기 위하여 많은 양으로 사용될 수 있다. 또한, 좋지 않은 부작용의 원인이 된다고 믿어지는 할로겐, 특히 자연 발생한 갑상선 호르몬에서 발견되는 요오드가 없는 화합물을 발견하는 것이 바람직하다.

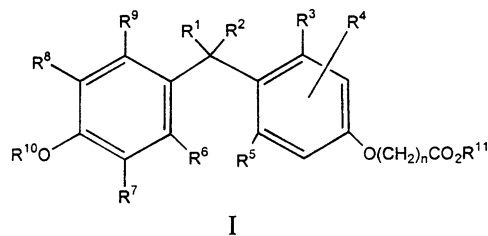
예기치 않게, 무할로겐 갑상선 호르몬 아고니스트가 발견되었고, 이들은 높은 결합 친화성을 TR β 하위 유형에 매우 선택적이다.

선행하는 흥미로운 발표가 1995년 12월 13일에 출원된 미국 특허 출원 08/764,870이고, 이것의 모든 개시 내용은 본 명세서에서 참고문헌으로 인용된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



[식에서, n은 1, 2 또는 3; R¹ 및 R²는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는 R¹ 및 R²가 부착된 탄소와 함께 취급될 때 CHOH, -C=O 또는 -C=S이고; R³ 및 R⁵는 메틸이며; R⁴는 수소, 저급 알킬 또는 시클로알킬이고; R⁶ 및 R⁹는 수소 또는 저급 알킬이며; R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 벤질 또는 헤테로아릴이고; R⁷ 및 R⁸은 모두 수소일 수 없으며; R¹⁰은 수소, 저급 알킬, 시클로알킬 또는 아실이고; 그리고 R¹¹은 수소, 저급 알킬 또는 시클로알킬이며; 이들의 약학적으로 허용되는 염이다].

두 번째 측면에서, 본 발명은 선택적 갑상선 호르몬으로 치료될 수 있는 질병을 가진 포유동물의 치료방법에 관한 것으로, 치료적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것으로 이루어진다.

세 번째 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 치료적으로 유효한 양의 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

네 번째 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

정의

본원에서 사용되는:

"알킬";은 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, n-헥실, n-옥틸과 같이, 1 내지 8 개의 탄소 원자를 함유한 직쇄형 또는 비직쇄형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 뜻한다.

"저급 알킬";은 다른 지시가 없다면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 부틸, n-헥실과 같이, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한 직쇄형 또는 비직쇄형 포화 1가 탄화수소 라디칼을 뜻한다.

"시클로알킬";은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸과 같이, 3 내지 8 개의 탄소 원자를 함유한 포화 1가 1고리형 탄화수소 라디칼을 뜻한다.

"저급 알콕시";는 -O-(저급 알킬) 기(저급 알킬이란 상기 정의된 바와 같음)를 뜻한다.

"할로"; 또는 "할로겐";은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드를 뜻한다.

"아릴";이란 용어는 1고리(예컨대, 페닐) 또는 2고리(예컨대, 나프틸 또는 비페닐)를 갖는 1가 불포화 방향족 카르복실 라디칼(이는 OH, COOH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸 및/또는 시아노로써 독립적으로, 임의에 따라 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있다)를 말한다.

"헤테로아릴";이란 용어는 1고리(예컨대, 피리딜, 이미다졸일, 티아졸일, 피리미딘, 옥사졸일 등) 내에

1-3 개의 헤테로 원자를 갖는 1가 방향족 카르복실 라디칼(이는 OH, COOH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸 및/또는 시아노로써 독립적으로, 임의에 따라 모노-, 디- 또는 트리-치환될 수 있다)을 말한다.

"헤테로 원자";이란 용어는 그외의 것이 특정되지 않았다면 산소, 황 및 질소를 말한다.

"아실";이란 용어는 -C(O)R기를 말하는데, R은 예를 들어 아세틸, 프로피오닐, 시클로프로피오닐, 부타노일 등의 저급 알킬 또는 시클로알킬을 말한다.

"임의적"; 또는 "임의에 따라";는 바로 뒤에 설명된 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있고, 그 설명이 상기 사건이나 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 뜻한다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 페닐은 비치환 페닐이나, 또는 OH, COOH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸 및/또는 시아노로써 독립적으로, 임의에 따라 모노-, 디- 또는 트리-치환된 페닐을 지칭한다

본원에서 사용된 ";불활성 유기 용매"; 또는 ";불활성 용매";라는 용어는 그와 관련하여 설명된 반응의 조건하에서 불활성인 용매를 의미한다[예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란 ("THF"), 디메틸포름아미드 ("DMF"), 클로로포름 ("CHCl₃"), 메틸렌 클로라이드 (또는 디클로로메탄 또는 CH₂Cl₂), 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 아세테이트, 메틸에틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, tert-부탄올, 디옥산, 피리딘 등을 포함]. 그 반대로 특정되어 있지 않다면, 본 발명의 반응에서 사용되는 용매는 불활성 용매이다.

"약학적으로 허용되는 염";은 화학식 I의 생물학적 활성 및 성질을 유지하고 있는 염을 뜻한다. 이러한 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생한 치환 아민을 포함하는 치환 아민, 그리고 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 트로메타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, N-알킬글루카민, 테오브로민(theobromine), 퓨린, 피페라진, 피페리딘, 및 N-에틸피페리딘을 포함하는 고리형 아민의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예컨대 카르복사이드, 저급 알킬 카르복사이드, 디(저급 알킬)카르복사이드 등을 포함한 카르복실산 아미드와 같은 기타 카르복실산 유도체가 본 발명의 실행에서 사용될 수 있다는 것을 알아야 한다.

도시된 화학식 I 은 그 명확성을 위하여 단지 하나의 에난시오머(enantiomers)만이 나타나 있지만, 화학식 I 의 화합물의 각각의 에난시오머 및 비라세믹(non-racemic) 혼합물 뿐만 아니라, 라세믹 형태(racemic form)를 나타내려한 것이다. 기재되고 청구된 본 발명의 범위는 화학식 I 의 화합물의 각각의 에난시오머 및 비라세믹 혼합물 뿐만 아니라, 라세믹 형태를 포함한다.

본원에서 사용된 ";치료";라는 용어는 포유동물, 특히 인간의 질병의 치료법을 포괄하고, 하기를 포함한다:

(i) 질병에 걸리기 쉬운 소질이나 아직 그것을 갖는 것으로 진단되지 않은 주체에서 질병이 발생하는 것을 예방;

(ii) 예컨대 그 발달을 정지시키는 것과 같이 질병을 억제;

(iii) 예컨대 질병의 퇴행을 유발하는 것과 같이 질병을 경감.

본원에서 사용된 ";갑상선 호르몬 아고니스트로 치료하여 경감되는 질병상태라는 용어는 보통의 갑상선 호르몬 아고니스트로 유용하게 치료되는 것으로 본 분야에서 일반적으로 인정되고, 본 발명의 화학식 I의 화합물인 특이적 갑상선 호르몬 아고니스트로 유용하게 치료되는 것으로 발견된 모든 질병 상태를 포괄하려는 것이다. 이러한 질병 상태는 콜레스테롤과잉혈증, 갑상선 기능 저하, 위태로운 심장 기능, 동맥 경화증, 및 갑상선 소결절 또는 암이 있는 환자의 갑상선의 점액선 자극을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

"치료적으로 유효한 양";이란 용어는 상기 정의된 치료의 필요에서 포유동물에 투여했을 때, 치료를 달성하는데 충분한 양을 말한다. 치료적으로 유효한 양은 치료되는 주체 및 질병, 고통의 정도 및 투여 요령에 따라서 변화하는데, 본 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

부록 I 은 참고문헌을 부가한 것이다.

치료방법

화학식 I의 화합물은 의학 치료에서 사용될 수 있고, 하기 시험에 의해 입증될 수 있는 생물학적 활성을 나타낸다:

(i) 미토콘드리아 α -글리세로포스페이트 디하이드로게나제의 유도(GPDH:EC 1. 1.99.5). 예컨대 간, 콩팥 및 심장과 같은 응답성 조직에서 밀접히 관련된 요령으로 갑상선 호르몬 및 갑상선 유사물에 의해 특이적으로 유도되기 때문에, 이 검정은 쥐와 같은 종들에서 특히 유용하다[Westerfield, W.W., Richert, D.A. and Ruegamer, W.R., Endocrinology, 1965, 77, 802]. 이 검정은 화합물의 갑상선 유사 효과의 등급을 직접 측정할 수 있고, 특히 심장에서의 직접적인 갑상선 호르몬 유사 효과를 측정할 수 있다;

(ii) 체내 산소 소비 증가로써 측정된 기저 대사율의 상승;

(iii) 갑상선 유사물을 이전에 복용한 동물로부터 분리된 심방의 고동 속도의 자극;

(iv) 콜레스테롤 옥시다제 키트를 사용하여 측정된 총 플라즈마 콜레스테롤치의 변화 (예를 들어, the Merck CHOD 요오드 색상계 키트);

(v) 초원심분리에 의해 분리된 지방 단백질 단편에서의 LDL (저밀도 지방 단백질, low density lipoprotein) 및 HDL (고밀도 지방 단백질, high density lipoprotein) 콜레스테롤의 측정; 및 (vi) 예컨대 Merck System GPO-PAP과 같은 효소 착색 시험을 사용하여 측정된 총 플라즈마 트리글리세리드 수치에서의 변화.

화학식 I의 화합물은 이들 시험에서 선택적 감상선 유사물 활성을 보이는 것이 발견될 수 있다.

(a) 시험 동물의 대사를 증가시키고, 심장 GPDH 수치를 유의적으로 바꾸지 않는 복용량으로 간 GPDH 수치를 올리는 것에 의하여.

(b) 간 GPDH 수치를 유의적으로 바꾸지 않는 복용량으로 플라즈마 콜레스테롤 및 트리글리세리드 수치, 그리고 HDL 콜레스테롤에 대한 LDL의 비를 낮추는 것에 의하여.

화학식 I의 화합물은 심장에 대한 직접적인 감상선 유사 효과가 없거나 거의 없이 일정한 조직에 감상선 호르몬 효과를 선택적으로 모사하는 화합물에 의하여 경감될 수 있는 조건의 치료에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 심장 GPDH 수치를 유의적으로 바꾸지 않는 복용량으로 간 GPDH 수치 및 대사를 올리는 화학식 I의 화합물이 비만 치료에 제시된다.

심장 GPDH 수치를 유의적으로 바꾸지 않는 복용량으로 총 플라즈마 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤에 대한 LDL-콜레스테롤의 비, 및 트리글리세리드 수치를 낮추는 화학식 I의 화합물이, 예컨대 상승된 플라즈마 지질(콜레스테롤 및 트리글리세리드) 수치를 갖는 환자의 치료 등에서, 일반적인 항-과지질혈증(항-과지질 단백질혈증) 약제로서 사용되도록 제시된다. 또한, 이러한 플라즈마 콜레스테롤 및 트리글리세리드에 대한 효과의 관점에서, 특이적인 항-과콜레스테롤혈증 및 항-과트리글리세리드혈증 약제로서 사용되도록 제시된다.

상승된 플라즈마 지질 수치를 갖는 환자들은 높은 플라즈마 콜레스테롤 및/또는 트리글리세리드 농도의 결과로 관상 심장 질환이 발전하거나 동맥경화가 나타날 위험이 있다고 생각된다. 또한, LDL-콜레스테롤은 동맥경화를 유도하는 지질단백질이라고 믿어지고, HDL-콜레스테롤은 혈관벽으로부터 간에 콜레스테롤을 운반하여 동맥경화판의 형성을 막는 것으로 알려져 있기 때문에, HDL 콜레스테롤에 대한 LDL-콜레스테롤의 비를 낮추는 항-과지질혈증 약제가 항-동맥경화 약제로서 제시되고, 본원에서는 미국특허 4,826,876 및 5,466,861을 참고문헌으로서 인용한다.

또한, 화학식 I의 화합물은 위태로운 심장 기능을 가진 환자에서 감상선 호르몬 대체 치료제로 제시될 수 있다.

치료 용도에서 본 발명의 화합물은 대개 표준적인 약학 조성물로 투여된다.

그러므로 본 발명의 화합물은 추가적 측면에서 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 경구, 비경구 또는 직장 투여에 적합한 것들을 포함한다.

약학 조성물

경구적으로 주어졌을 때 활성인 화학식 I의 화합물 및 그 약학적으로 허용되는 염이 예컨대 시럽, 현탁액 또는 유화액, 정제, 캡슐 및 로젠지와 같은 액체로서 제형화될 수 있다.

액체 조성물은 일반적으로, 현탁제, 방부제, 계면활성제, 보습제, 향취제 또는 착색제가 포함된 예컨대 에탄올, 그리세린, 소르비톨, 그리고 폴리에틸렌 글리콜, 오일 및 물과 같은 비수용성 용매 등의 적합한 액체 담체 중에서 본 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염의 현탁액 또는 용액으로 이루어지게 된다. 대안적으로, 액체 제형물은 복원가능한 분말로부터 제조될 수 있다.

예를 들어 활성 화합물, 현탁제, 자당 및 감미제를 함유한 분말이 물을 이용하여 현탁액으로 복원될 수 있다; 그리고 시럽이 활성 성분, 자당 및 감미제를 함유한 분말로부터 제조될 수 있다.

정제 형태의 조성물은 고체 조성물을 제조하는데 사용되는 통상적인 임의의 적합한 약학 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 담체들의 예는 마그네슘 스테아레이트, 전분, 유당, 자당, 미결정 셀룰로오스 및 결합제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 정제에는 색상 필름 피복이 도입되거나, 담체의 일부로서 색상이 포함될 수 있다. 또한 활성 화합물은 친수성 또는 소수성 매트릭스를 포함하는 정제로서 조절된 방출 제형으로 제형화될 수 있다.

캡슐 형태의 조성물은 보통의 캡슐화 과정을 사용하여, 예를 들면 활성 성분 및 부형제를 경질 젤라틴 캡슐에 도입하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 활성 화합물 및 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 반고체 매트릭스가 제조되어 경질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있고; 또는 폴리에틸렌 글리콜 중의 활성 화합물 용액이나 예컨대 액체 파라핀이나 코코넛유 등의 식용 오일 중의 현탁액이 제조되어 연질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있다. 경구적으로 이용될 때 활성인 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염들은 근육내 또는 정맥내 투약을 위해 제형화될 수 있다.

근육내 투여용의 통상적인 조성물은 아라키스 오일 또는 참깨 오일 등의 오일 중의 활성성분 현탁액 또는 용액으로 이루어진다. 정맥내 투여용의 통상적인 조성물은 예컨대 활성 성분, 덱스트로스, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등의 공용매, 및 선택적으로 예컨대 에틸렌 디아민 테트라아세트산 등의 킬레이트제와 예컨대 메타비스ulf이트 나트륨 등의 산화방지제를 함유하는 살균 등 수용액으로 이루어지게 된다. 대안적으로 수용액은 동결 건조되고나서 투여 직전에 적당한 용매로 복원될 수 있다.

직장 투여시 활성인 화학식 I의 화합물 및 그 약학적으로 허용되는 염은 좌약으로 제형화될 수 있다. 통상적인 좌약 제형은 젤라틴 또는 코코아 버터 또는 기타 저융점 식물성 또는 합성 왁스 또는 지방 등의 윤활제 및/또는 결합제와 함께 활성성분으로 이루어지게 된다.

국소 투여시 활성인 화학식 I의 화합물 및 그 약학적으로 허용되는 염은 경피성 조성물(transdermal composition)로 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어, 보강제(backing), 활성 화합물 저장

소(active compound reservoir), 조절막(control membrane), 이층제(liner) 및 접착 접착제를 포함한다.

화학식 I 의 화합물의 통상적인 1일 복용량은 개인의 필요, 처리되는 조건 및 투여의 경로에 따라서 변화한다. 적합한 복용량은 1일당 0.001 내지 10 mg / kg (수용자 체중)의 일반적 범위내이다.

이러한 일반적 복용량 범위내에서, 화학식 I 의 화합물이 심장에 영향을 전혀 또는 거의 주지 않으면서 플라즈마 콜레스테롤 수치를 낮추고 심장에 영향을 전혀 또는 거의 주지 않는 복용량이 선택될 수 있다. 전적으로는 아니지만 대개, 이러한 복용량은 0.5 내지 10 mg / kg의 범위가 된다.

또한, 일반적 복용량 범위내에서, 화학식 I 의 화합물이 대사율을 높이지 않으면서 플라즈마 콜레스테롤 수치를 낮추고 심장에 영향을 전혀 또는 거의 주지 않는 복용량이 선택될 수 있다. 전적으로는 아니지만 대개, 이러한 복용량은 0.001 내지 0.5 mg / kg의 범위가 된다.

상기 두 가지의 하위 범위는 서로 배타적이지 않으며, 각각의 복용량에서 나타나는 특정 활성은 사용되는 화합물 I 의 화합물의 성질에 좌우된다.

바람직하게, 환자가 스스로 1회분을 투약할 수 있기 위해서는 화합물 I 의 화합물이 정제나 캡슐 등의 단위 제형이다. 일반적으로, 단위 제형은 화합물 I 의 화합물을 0.05 내지 10 mg 함유한다.

활성 성분은 하루에 1 내지 6 회 투여될 수 있다. 따라서, 1일 복용량은 보통 0.05 내지 600 mg이 범위에 있다. 바람직하게, 1일 복용량은 0.05 내지 100 mg의 범위에 있다. 하루에 0.05 내지 5 mg 이 가장 바람직하다.

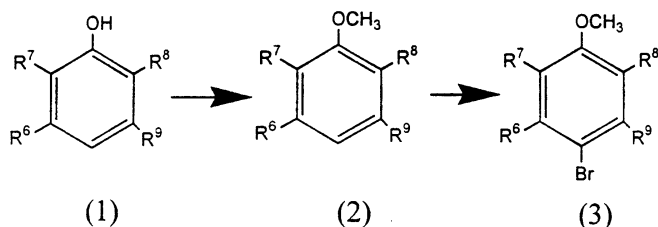
제조방법

화학식 I 의 화합물이 화학식 (3) 및 (6)의 중간체로부터 제조되는데, 하기에 실시된다.

화학식 (3) 의 화합물의 제조

화학식 (3) 의 화합물은 하기 반응 개요 I에 실시된 바와 같이 제조된다.

반응 개요 I



화학식 (1) 의 화합물은 시판되고, 또는 당업계에 주지된 수단에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 화학식 (1) 의 페놀은 예컨대, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 등의 극성 용매에서 탄산 칼륨 등의 염기의 존재하에 요오드화 메탄(methyl iodide)으로써 (1)을 반응시킴에 의하여, 먼저 메톡시 유도체로 전환함으로써 보호한다. 반응이 실질적으로 완료된 때, 화학식 (2) 의 보호된 페놀을 종래 수단, 바람직하게 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)로 분리 및 정제한다.

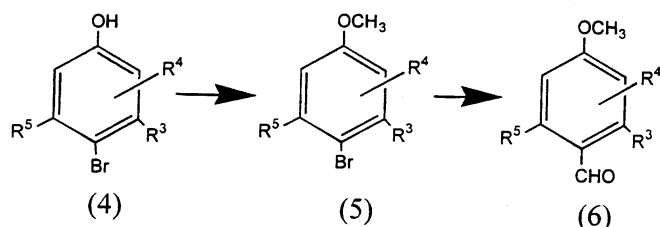
명백하게, 메톡시를 대신하여 기타 종래의 페놀 보호기, 예컨대 t-부틸디메틸실릴옥시 등의 실릴 보호기가 사용될 수 있다.

그리고 나서, 화학식 (2) 의 화합물은 18-크라운-6 등의 크라운 에테르, 3-클로로퍼옥시 벤조산 등의 산 화제의 존재하에서 브롬화 칼륨을 사용하여 브롬화된다. 반응은 메틸렌 클로라이드와 같은 불활성 용매에서 이루어진다. 반응이 실질적으로 종료된 때, 화학식 (3)의 4-브롬화 유도체는 종래 수단, 바람직하게 플래쉬 크로마토그래피로 분리 및 정제된다.

화학식 (6) 의 화합물의 제조

화학식 (6) 의 화합물은 하기 반응 개요 II에 실시된 바와 같이 제조된다.

반응 개요 II



화학식 (4) 의 화합물은 시판되고, 또는 당업계에 주지된 수단에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 화학식 (4) 의 페놀은 상기 반응 개요 I에 개시된 것과 같이 메톡시 유도체 또는 기타 종래 페놀 보호기로 전환함으로써 보호하여, 화합물 (5) 의 p-브롬화 화합물을 산출한다.

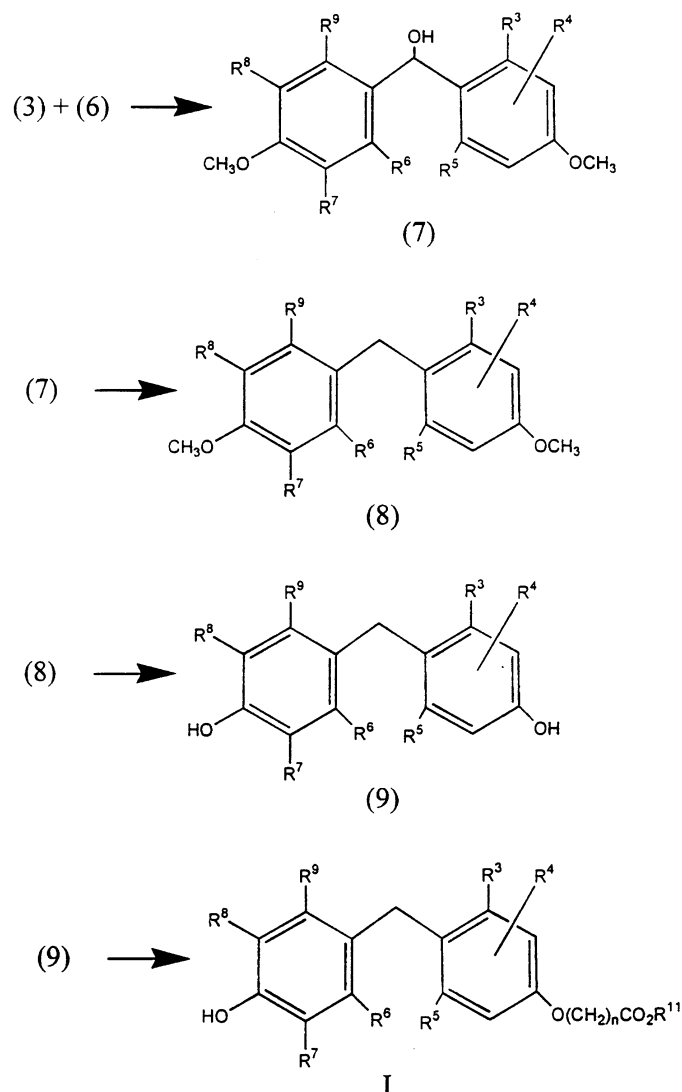
그리고 나서, 화학식 (5) 의 화합물의 브롬 부분이 포르밀기로 전환된다. 반응은 바람직하게 테트라히드로퓨란 등의 약 -78 °C에서 불활성인 용매의 용액에 t-부틸리튬을 첨가하고, 냉각 용액에 DMF를 첨가하는 종래방법을 통해 이루어진다. 냉각 상태에서 교반한 이후에, 혼합물은 실온으로 가온시킨다. 반응이 실질적으로 완료된 때, 화학식 (6) 의 4-포르밀 유도체를 종래 수단, 바람직하게 플래쉬 크로마토

그래피로 분리 및 정제한다.

화학식 I 의 화합물의 제조

화학식 I 의 화합물은 하기 반응 개요 III에 실시된 바와 같이 (3) 및 (6)으로부터 제조된다.

반응 개요 III



화합물 (7) 의 화합물은 (3) 및 (6)의 반응으로 제조된다. 일반적으로, 화학식 (3)의 p-브롬화 화합물은 바람직하게 테트라히드로 퓨란인 약 -78°C 로 냉각된 불활성 용매에 용해되고, t-부틸 리튬이 첨가된다. 약 100 분간 교반한 이후에, 화학식 (6)의 화합물이 첨가된다. 냉각 교반한 이후에, 혼합물은 실온으로 가온된다. 반응이 실질적으로 완료된 때, 화학식 (7)의 카르비놀 유도체를 종래 수단, 바람직하게 플래쉬 크로마토그래피로 분리 및 정제한다.

그리고 나서, 화학식 (7)의 화합물은 수소화하여 히드록시기를 제거한다. 일반적으로, 백금 또는 팔라듐, 바람직하게는 탄소에 부착된 팔라듐(palladium carbon) 촉매가 사용된다. 반응은 바람직하게는 에탄올 중의 아세트산인 산성 매질과 실온 및 실압의 수소 분위기하에서 이루어진다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화합물 (8)의 화합물은 종래 수단에 의해 분리되고, 바람직하게 추가의 정제 없이 사용된다.

그리고 나서, 화학식 (8)의 디메톡시 유도체는 탈메틸화된다. 반응은 메틸렌 클로라이드 중의 삼브롬화 붕소를 사용하여 종래 방법으로 이루어진다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 (9)의 디히드록시 유도체를 종래 수단, 바람직하게 플래쉬 크로마토그래피로 분리 및 정제한다.

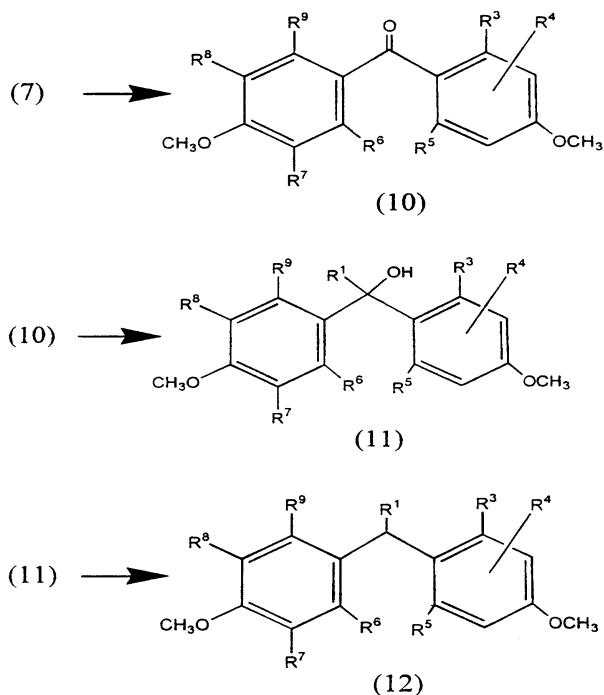
I의 제조

이후, 화학식 (9)의 화합물이 화학식 I의 화합물[식에서, R¹⁰은 식 $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 의 에스테르와의 반응에 의한 수소이고, X는 염소, 브롬 또는 요오드이며, n은 1, 2 또는 3이고, R¹¹은 저급 알킬, 예컨대 t-부틸이다.]로 전환된다. 화학식 (9)의 화합물은 불활성 용매, 예컨대 테트라히드로 퓨란 중에 용해되고, 약 -25°C 로 냉각되며, 탄산 세슘을 첨가 후, 할로 에스테르를 첨가한다. 이 화합물을 약 1 시간 동안 냉각 교반하고 나서, 실온으로 가온한다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 I의 화합물의 에스테르 유도체가 종래 수단, 바람직하게 플래쉬 크로마토그래피로 분리 및 정제된다. 이 에스테르는 양성자성 용매, 바람직하게 메탄올에서 용해되고, 염기, 바람직하게 수산화나트륨으로 가수분해된다.

산성화 이후에, 화학식 I 의 화합물은 종래 수단에 의해 분리 및 정제된다.

하기 반응 개요 IV 에 실시되었듯이, R^1 이 수소가 아닌 화학식 I 의 화합물이 화학식 (7) 의 화합물로부터 제조된다.

반응 개요 IV



화학식 (10)의 케톤은 화학식 (7) 의 카르비놀로부터 산화에 의해 제조된다. 대개, 화학식 (7) 의 카르비놀은 불활성 용매, 바람직하게 메틸렌 클로라이드에 용해되고, 약 0 °C로 냉각되며, 산화제, 바람직하게 피리디늄 디크로메이트가 첨가된다. 약 4 시간 동안 교반한 이후에, 화학식 (10) 의 케톤은 종래의 수단, 바람직하게 플래쉬 크로마토그래피로 분리 및 정제된다.

이후, 화학식 (10)의 화합물은 유기 세륨 복합체와 반응하여 화학식 (11)의 화합물을 산출한다. 일반적으로, 무수 세륨 클로라이드가 불활성 분위기, 실온에서 불활성 용매, 바람직하게 테트라히드로퓨란에서 약 2 시간 동안 교반된다. 결과물인 현탁액은 약 -78 °C로 냉각되고, 식 R^1Li 의 유기리튬 복합체가 첨가되며, 30 분간 교반된다. 그후 불활성 용매, 바람직하게 테트라히드로퓨란 중의 화학식 (10) 의 화합물이 첨가된다. 혼합물은 -78 °C에서 약 3 시간 동안 교반된다. 반응이 실질적으로 완료된 때, 화합물 (11) 의 화합물은 종래의 수단에 의해 분리되고, 바람직하게 칼럼 크로마토그래피(column chromatography)로 정제된다.

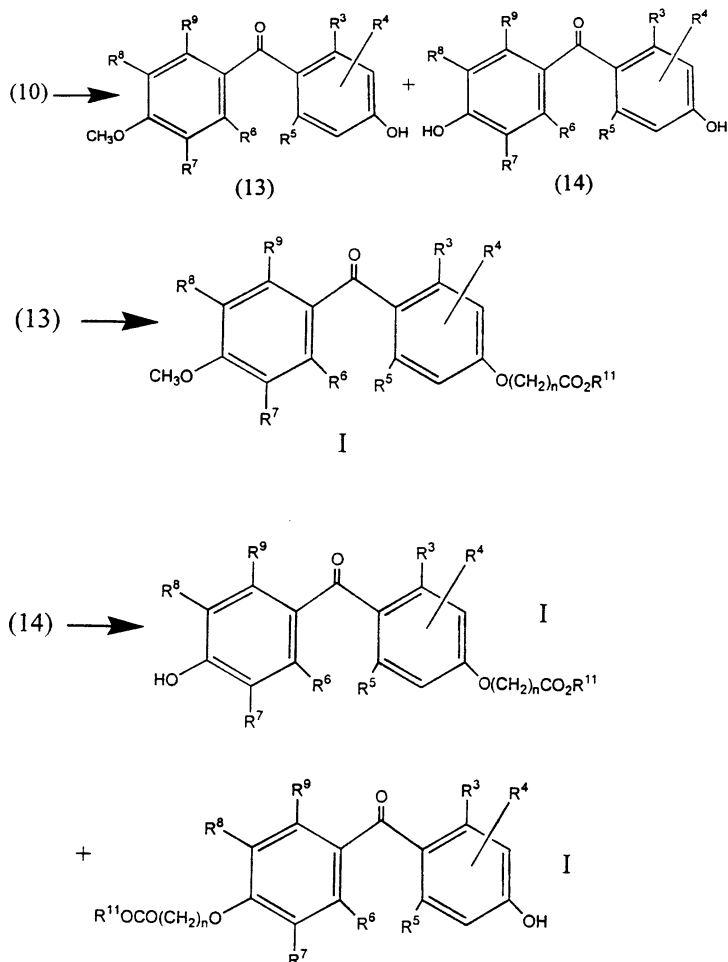
이후 화학식 (11) 의 화합물은 상기 (7)이 (8)로 전환될 때 실시된 것과 같은 요령으로 수소화되어, 화학식 (12)의 화합물이 된다.

화학식 (12) 의 화합물은 상기 (8)이 (9)로 전환될 때 실시된 것과 같이 삼브롬화 붕소로 처리하여 4,4'-디히드록시 유도체를 산출하고, 이는 상기 (9)가 화학식 I 의 화합물[식에서, R^{10} 은 식 $X-(CH_2)_n-CO_2R^{11}$ 의 에스테르와의 반응에 의한 수소]로 전환되는 될 때 실시된 것과 같이 화합물 I 의 화합물로 전환된다.

화학식 I 의 화합물의 제조

부가된 탄소와 함께 취급되는 R^1 및 R^2 이 $-C=O$ 를 나타내는 화학식 I 의 화합물은 하기 반응 개요 V에 실시되듯이 화학식 (10) 의 화합물로부터 제조된다.

반응 개요 V



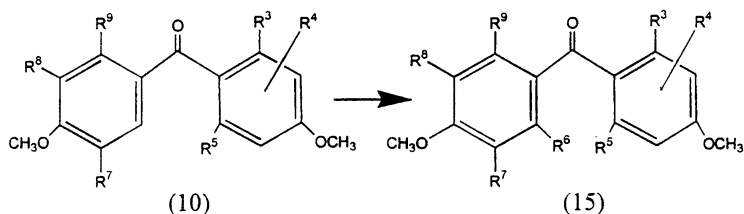
상기에 실시된 바에 따라 제조된 화학식 (10)의 케톤은, 상기 실시된 (8)의 (9)로의 전환에 대하여 실시된 것과 동일한 요령으로 삼브롬화 붕소로써 처리된다. 4,4'-디히드록시 화합물 (14) 및 4-히드록시-4'-메톡시 유도체 (13)의 혼합물이 수득된다.

이후, 4-히드록시-4'-메톡시 유도체 (13)이 화학식 I [식에서, R^{10} 은 (9)의 화학식 I 로의 전환에 대하여 상기 실시된 것과 같은 요령으로, 식 $X-(CH_2)_n-CO_2R$ 의 에스테르와의 반응에 의한 메틴이다.]의 화합물로 전환된다. 동일한 조건에 처해졌을 때, 4,4'-디히드록시 화합물은 두 개의 화합물, 화학식 I의 4'-히드록시-4'-옥시알칸산 및 화학식 I의 4-히드록시-4'-옥시알칸산의 혼합물을 산출한다.

화학식 I의 화합물의 제조

부착된 탄소와 함께 취급되는 R^1 및 R^2 가 $-C=O$ 를 나타내고, R^6 이 화학식 (10)의 화합물로부터 제조된 저급 알킬인 화학식 I의 화합물이 하기 반응 개요 VI에 실시된 바와 같이 화학식 (10)의 화합물로부터 제조된다.

반응 개요 VI



무수 염화 세륨이 바람직하게 테트라히드로푸란인 불활성 용매내, 실온에서 푸란 n-부틸리튬 등의 알킬리튬과 반응하여, 리튬 세륨 복합체가 수득된다. 수득된 현탁액은 약 -78°C 로 냉각되고, 상기에 따라 제조된 화학식 (10)의 케톤이 첨가된다. 이 온도에서 약 3 시간 유지한 이후에, 0°C 에서 2 시간을 유지하고, 화학식 (15)의 화합물을 종래 수단에 의해 분리하고, 바람직하게 플래시 크로마토그래피로 정제한다.

그리고 나서, 화학식 (15)의 화합물은 상기 (8)의 (9)로의 전환에서 실시된 것과 같은 요령으로 삼브롬화붕소로 처리되어, 4,4'-디히드록시 화합물을 산출하고, 이는 상기 (9)의 화학식 I의 화합물로의 전환에서 실시된 것과 같은 요령으로 화학식 I [식에서, R^6 은 식 $X-(CH_2)_n-CO_2R$ 의 에스테르와의 반응에 의한 저급 알킬]의 화합물로 전환되어, 세 가지 화합물(화학식 I의 4'-히드록시-4'-옥시알칸산, 화학식 I의

4-히드록시-4'-옥시알칸산, 및 a 화학식 I 의 4,4'-비스(옥시알칸산))의 혼합물을 산출한다.

화합물의 분리 및 정제

요구된다면, 본원에 기재된 화합물 및 중간체의 분리 및 정제가 임의의 적합한 분리 및 정제 과정, 예컨대 여과, 추출, 결정화, 칼럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 후막(厚膜) 크로마토그래피, 예비저압 또는 고압 액체 크로마토그래피 또는 이들 과정의 조합에 의해서, 실행될 수 있다. 적합한 분리 과정의 예는 하기 실시예를 참조할 수 있다. 그러나, 기타 동등한 분리 과정도 물론 사용될 수 있다.

에난시오머의 분리

요구된다면, 본원에서 설명된 화합물 및 중간체의 에난시오머가, 화학식 I의 라세믹 화합물과 광학적으로 활성인 염기와 반응에 의해 형성된 다이아스테레오머 염을 분리(예컨대, 분별 결정화)하는 등의 종래 분할 수단에 의해 실행될 수 있다.

화학식 I 의 화합물의 염

화학식 I 의 화합물[식에서, R^{11} 은 수소]이 종래의 수단에 의해 무기 및 유기 염기로부터 해당하는 염기 첨가 염으로 전환될 수 있다. 보통, 화합물 I 의 유리 산(free acid)는 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 에탄올 또는 메탄올 등의 불활성 유기 용매에서 용해되고, 염기가 유사한 용매에 첨가된다. 온도는 0-50 °C로 유지되나, 산출되는 염은 자발적으로 석출되고, 또는 덜 극성인 용매로써 용액으로부터 추출될 수 있다.

하기 제조에 및 실시예는 본 발명의 실례를 드는 것이지만, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

화학식 (2)의 화합물의 제조

R^7 이 이소프로필이고, R^6 , R^8 및 R^9 는 수소인 (2)의 제조

2-이소프로필페놀 (1) (12.0 g, 88.1 mmol), 요오드화 메틸 (25.0 g, 176.2 mmol), 및 탄산 칼륨 (24.3 g, 176.2 mmol)의 혼합물을 실온, DMF 44 ml 에서 20 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 에테르 300 ml 로 희석되고, 물 250 ml 및 소금물 5x100 ml 로 세척한다. 유기물 부분은 건조($MgSO_4$), 여과 및 증발되어 오일을 산출하고, 이것은 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 90 : 10 헥산/에틸아세테이트)로 정제되어 2-이소프로필아니솔 (2) (12.5 g, 82.1 mmol, 93 %)가 산출된다; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2(d, 6H), 3.3 (heptet, 1H), 3.8(s, 3H), 6.8(d, 1H), 6.88(t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.2 (t, 1H).

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 를 변화시킨 (2) 의 제조

유사한 요령으로, 2-이소프로필페놀을 화학식 (1) 의 다른 화합물로 대체하여 상기 실시예 1에 기재된 과정을 따르고, 다른 화학식 (2) 의 화합물이 제조된다.

실시예 2

화학식 (3) 의 화합물의 제조

R^7 이 이소프로필이고 R^6 , R^8 , 및 R^9 가 수소인 (3) 의 제조

0 °C 의 메틸렌 클로라이드 400ml 중의 브롬화 칼륨 (18.8 g, 157.7 mmol) 현탁액에 18-크라운-6 (2.08 g, 7.88 mmol), 3-클로로퍼옥시벤조산 (27.2 g, 157.7 mmol) 및 2-이소프로필아니솔 (12.0 g, 78.8 mmol)을 첨가하였다. 0 °C에서 3 시간 동안 교반한 이후에, 반응 혼합물을 얼음물 (500 ml)에 붓고, 30 분간 교반하였다. 유기층을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (400 ml) 으로 세척하고, 물 (300 ml)로 세척하고, 건조하였다($MgSO_4$). 용매를 증발시켜 오일을 산출하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 98 : 2 헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 13 g (56.7 mmol, 72%)의 4-브로모-2-이소프로필아니솔 (3)을 오일상으로 산출하였다; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 (d, 6H), 3.3 (heptet, 1H), 6.7(d, 1H), 6.84(d, 1 H), 7.29 (s, 1H).

R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 를 변화시킨 (3)의 제조

유사한 요령으로, 2-이소프로필아니솔을 화학식 (2) 의 다른 화합물로 대체하여 상기 실시예 2 에 기재된 과정을 따르고, 화학식 (3) 의 화합물을 제조한다.

실시예 3

화학식 (5) 의 화합물의 제조

R^4 가 수소이고 R^3 및 R^5 가 메틸인 (5)의 제조

62.5 ml 의 DMF 중의 4-브로모-3,5-디메틸페놀 (4) (25.0 g, 124.3 mmol), 요오드화 메틸 (35.3 g, 248.6 mmol) 및 탄산 칼륨 (34.4 g, 248.6 mmol) 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 300 ml 의 에테르로 희석하고, 250 ml 의 물 및 5x100 ml 의 소금물로 세척한다. 유기물 부분을 건조($MgSO_4$), 여과, 및 증발하여 오일을 산출하고, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 90 : 10 헥산 / 에틸아세테이트)로 정제하여 4-브로모-3,5-디메틸아니솔 (5) (26 g, 120.8 mmol, 97%)를 산출한다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.39 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 6.67 (s, 2H).

R^3 , R^4 , 및 R^5 를 변화시킨 (5) 의 제조

유사한 요령으로, 4-브로모-3,5-디메틸페놀을 화학식 (4) 의 다른 화합물로 대체하고 상기 실시예 3 에 기재된 과정을 따라서, 화학식 (5) 의 다른 화합물을 제조하였다.

실시예 4

화학식 (6) 의 화합물의 제조

R^4 가 수소이고 R^3 및 R^5 이 메틸인 (6)의 제조

-78°C 의 테트라히드로퓨란 500 mL 중의 4-브로모-3,5-디메틸아니솔 (20 g, 93.0 mmol) 에 120 mL 의 tert-부틸리튬 (펜탄 중의 1.7 M) 을 첨가한다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 30 분간 교반하고 DMF (136.0 g, 186.0 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 1 시간 동안, 그리고 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 300 mL 의 에테르로 희석 및 300 mL 의 물로 세척하고, 1 N HCl 및 5x100 mL 의 소금물로 산성화하였다. 유기물 부분을 건조(MgSO_4), 여과, 및 증발시켜 오일을 산출하고, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 90 : 10 헥산 / 에틸아세테이트)로 정제하여 흰색 고체인 2,6-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 (6) (9.50 g, 57.8 mmol, 62%)를 산출하였다 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 2.61 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 6.6 (s, 2H), 10.5 (s, 1H).

R^5 변화시킨 (6) 의 제조

유사한 요령으로, 4-브로모-3,5-디메틸아니솔을 화학식 (5) 의 다른 화합물로 대체하고 상기 실시예 4 에 기재된 과정을 따라 화학식 (6) 의 다른 화합물을 제조하였다.

실시예 5

화학식 (7)의 화합물의 제조

R^4 , R^6 , R^7 및 R^9 가 수소이고 R^3 및 R^5 가 메틸이고 R^8 이 이소프로필인 (7) 의 제조

-78°C 의 테트라히드로퓨란 300 mL 중의 4-브로모-2-이소프로필아니솔 (3) (12 g, 52.4 mmol) 에 68 mL 의 tert-부틸리튬 (펜탄 중의 1.7 M) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 10 분간 교반하고, 이후 2,6-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 (6) (8.6 g, 52.4 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물 -78°C 에서 1 분간, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 150 mL 의 에테르로 희석 및 150 mL 의 물로 세척하고, 1 N HCl 로 산성화 및 5x50 mL 의 소금물로 세척한다. 유기물 부분을 건조(MgSO_4), 여과, 및 증발시켜 생성물을 산출하고, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 95 : 5 헥산 / 에틸아세테이트)로 정제하여 오일상의 3,5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질히드록시) 아니솔 (7) (12 g, 38.2 mmol, 73 %); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.2 (dd, 6H), 2.27 (s, 6H), 3.30 (heptet, 1H), 3.80 (s, 6H), 6.26 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.24 (s, 1H).

R^4 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 를 변화시킨 (7) 의 제조

유사한 요령으로, 임의에 따라 4-브로모-2-이소프로필아니솔을 화학식 (3) 의 다른 화합물로 대체하고, 그리고 임의에 따라 2,6-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드를 화학식 (6) 의 다른 화합물로 대체하고, 상기 실시예 5 에 기재된 과정에 따라, 화학식 (7) 의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 6

화학식 (8) 의 화합물의 제조

R^4 , R^6 , R^7 및 R^9 가 수소이고, R^3 및 R^5 가 메틸이고, R^8 이 이소프로필인 (8)의 제조

10 % 의 Pd/C (200 mg) 를 함유한 에탄올 내의 9% (v/v) 아세트산 22 mL 중의 3,5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질히드록시) 아니솔 (7) (2.0 g, 6.36 mmol) 용액을 실온, 1 atm에서 수소화하였다. 수소의 부가가 완료되면 (12 시간), 촉매를 걸러내고 거른액을 200 mL 의 에테르로 희석 및 포화 NaHCO_3 용액(3x50mL), 물 (150 mL) 및 소금물 (3x50 mL)로 세척하였다. 용매를 증발시켜 1.5 g (5.03 mmol, 79%) 의 오일상 3,5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질) 아니솔 (8) 을 산출하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용한다; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.2 (d, 6H), 2.23 (s, 6H), 3.27 (heptet, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.97 (s, 1H).

R^4 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 를 변화시킨 (8) 의 제조

유사한 요령으로, 3, 5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질히드록시) 아니솔을 화학식 (7) 의 화합물로 대체하고, 상기 실시예 8 에 기재된 과정을 따라서 화학식 (8) 의 화합물을 제조한다.

실시예 7

화학식 (9) 의 화합물의 제조

R^4 , R^6 , R^7 및 R^9 가 수소, R^3 및 R^5 가 메틸, R^8 이 이소프로필인 (9) 의 제조

-78°C 의 메틸렌 클로라이드 75 mL 중의 3,5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질) 아니솔 (8) (1.3

g, 4.35 mmol) 에 44 mL 의 삼브롬화 붕소 (메틸렌 클로라이드 중의 1.0 M)를 첨가한다. 반응 혼합물은 -78 °C에서 30 분간, 실온에서 10 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물은 물 (2x100mL)로 세척, 건조 (MgSO₄) 및 증발시켜 생성물 (1.5g)을 산출한다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 80:20 헥산 / 에틸아세테이트)를 사용한 정제는 3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질) 페놀 (9) (812 mg, 3.00 mmol, 69%)를 산출한다; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.2 (d, 6H), 2.23 (s, 6H), 3.15 (heptet, 1H), 3.87 (s, 2H), 6.58 (m, 4H), 6.92 (s, 1H).

R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹가 변화하는 (9)의 제조

유사한 요령으로, 3,5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질) 아니솔을 화학식 (8) 의 다른 화합물로 대체하고 상기 실시예 7 에 기재된 과정을 따라, 화학식 (9) 의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 8

화학식 I 의 화합물의 제조

n 이 1, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹ 및 R¹⁰ 이 수소, R³ 및 R⁵ 가 메틸, 그리고 R⁸ 이 이소프로필인 I 의 제조

테트라히드로퓨란 중의 37% (v/v) DMF 37.5 mL (-25 °C)중의 탄산 세슘 (3.01 g, 9.24 mmol) 및 3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질) 페놀 (9) (500 mg, 1.85 mmol) 에 tert-부틸클로로아세테이트 (278.6 mg, 1.85 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -25 °C 에서 1 시간 동안 및 실온에서 30 분 동안 교반하고, 차가운 1 N HCl 100 mL 에 부은 다음, 에틸 아세테이트 (3x150mL) 로 추출한다. 유기물 부분을 건조 (MgSO₄), 증발시켜 700 mg 생성물을 산출하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 90 : 10 헥산 / 에틸아세테이트)를 사용, 정제하여 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시] 아세트산의 t-부틸 에스테르 (250 mg)를 수득함으로써 직접 이후의 반응에 사용한다; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.2 (d, 6H), 1.5 (s, 9H), 2.23 (s, 6H), 3.15 (heptet, 1H), 3.9 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.58 (m, 4H), 6.92 (s, 1H).

4 mL 의 메탄올 중의 상기 에스테르 (200 mg, 0.520 mmol) 에 2.6 mL 의 1 N NaOH 를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 3 mL 의 2N HCl 로 산성화하고, 에틸아세테이트 (2x25 mL) 로 추출한다. 유기물 부분을 건조 (MgSO₄) 및 증발시켜 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시] 아세트산 (10) (170 mg, 0.518 mmol, 28%)을 수득하였다; ¹HNMR (CD₃OD) δ 1.2 (d, 6H), 2.23 (s, 6H), 3.19 (heptet, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.83 (s, 1H).

n, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰을 변화시킨 I의 제조

유사한 요령으로, 3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질) 페놀을 화학식 (9) 의 다른 화합물로 대체하고, 상기 실시예 8 에 기재된 과정을 따라, 화학식 I 의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 9

화학식 (10) 의 화합물의 제조

R⁴, R⁶, R⁷ 및 R⁹ 가 수소, R³ 및 R⁵ 가 메틸, 그리고 R⁸ 이 이소프로필인 (10) 의 제조

0 °C 메틸렌 클로라이드 150 mL 중의 3,5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질히드록시) 아니솔 (7) (10 g, 31.80 mmol) 에 피리딘 디크로메이트 (23.93 g, 63.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 4 시간 동안 교반하고 셀라이트(celite)를 통해 여과시킨다. 거른액을 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 95 : 5 헥산 / 에틸아세테이트) 로 정제하여 (2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(3-이소프로필-4-메톡시페닐) 메탄올 (10) (6 g, 19.23 mmol, 60%)을 산출하였다; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.20 (d, 6H), 2.27 (s, 6H), 3.30 (heptet, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.58 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.85 (s, 1H).

R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰를 변화시킨 (10) 의 제조

유사한 요령으로, 3,5-디메틸-4-(3'-이소프로필-4'-메톡시벤질히드록시)아니솔을 화학식 (7) 의 화합물로 대체하고, 상기 실시예 9 에 기재된 과정을 따라, 화학식 (10) 의 다른 화합물을 제조하였다.

실시예 10

화학식 (11) 의 화합물의 제조

R⁵ 이 메틸, R⁴, R⁶, R⁷ 및 R⁹ 가 수소, R³ 및 R⁵ 가 메틸, 그리고 R⁸ 이 이소프로필인 (11)의 제조

무수 세륨 클로라이드 (1.185 g, 4.80 mmol)에 건조 테트라히드로퓨란 (15 mL)을 아르곤 분위기 하에서 교반하며 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 결과물인 현탁액을 -78 °C 로 냉각시키고, 3.43 mL 의 메틸리튬 (디에틸에테르 중의 1.4 M)을 교반하면서 첨가하면, 현탁액의 색이 백색에서 황색으로 바뀐다. 30 분간 온도를 유지한 이후에, 테트라히드로퓨란 (5 mL) 중의 (2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(3-이소프로필-4-메톡시페닐) 메탄올 (10) (1 g, 3.20 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78 °C에서 3 시간 동안, 0 °C 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 포화 NH₄Cl 용액으로 처리하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출물을 건조하고(Na₂SO₄), 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 97 : 3 헥산 / 에틸아세테이트)로 정제하여 1-(2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-1-(3-이소프로필-4-메톡시페닐) 에탄올 (12) (450 mg, 1.37 mmol, 43%)를 산출하였다; ¹HNMR

(CDCl₃) δ 1.20 (dd, 6H), 1.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.30 (heptet, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.06 (d, 1H).

R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰을 변화시킨 (11)의 제조

유사한 요령으로, 임의에 따라 메틸리튬을 다른 알킬리튬으로 대체하고, 임의에 따라 (2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)에탄올을 화학식 (10)의 다른 화합물로 대체하고, 그리고 상기 실시예 10에 기재된 과정을 따라, 화학식 (11)의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 11

화학식 (12)의 화합물의 제조

R¹이 메틸, R⁴, R⁶, R⁷ 및 R⁹가 수소, R³ 및 R⁵가 메틸, 그리고 R⁸이 이소프로필인 (12)의 제조

10% Pd/C (40 mg)를 함유한 에탄올 중의 9% (v/v) 아세트산 4.4 mL 중의 1-(2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-1-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)에탄올 (400 mg, 1.218 mmol) 용액을 1 atm, 실온에서 수소화하였다. 수소의 부가가 완료되면 (12 시간), 촉매를 걸러내고, 거른액을 50 mL의 에테르로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (3x10 mL), 물 (30 mL) 및 소금물 (3x10 mL)로 세척하였다. 용매를 증발시키고 300 mg (0.96 mmol, 79%)의 1-(2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-1-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)에탄올을 오일상으로 수득하였다. 추가적 정제 없이 이 물질을 다음 단계에서 사용하였다; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.16 (dd, 6H), 1.63 (d, 3H), 2.12 (s, 6H), 3.27 (heptet, 1H), 3.81 (s, 6H), 4.54 (q, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (s, 1H).

R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰을 변화시킨 (12)의 제조

유사한 요령으로, 1-(2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-1-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)에탄올을 화학식 (11)의 다른 화합물로 대체하고, 상기 실시예 11에 기재된 과정을 따라, 화학식 (12)의 다른 화합물을 제조하였다.

실시예 12

화학식 I의 화합물의 제조

n이 1, R¹이 수소, R²가 메틸, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹ 및 R¹⁰이 수소, R³ 및 R⁵가 메틸, 그리고 R⁸이 이소프로필인 I의 제조

A. -78 °C의 메틸렌 클로라이드 15 mL 중의 1-(2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-1-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)에탄 (250 mg, 0.8 mmol)에 8 mL의 삼브롬화 붕소 (메틸렌 클로라이드 중의 1.0 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물 -78 °C에서 30 분, 실온에서 20 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2x25 mL)로 세척, 건조 (MgSO₄) 및 증발시켜 생성물 (300 mg)을 산출하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 90 : 10 헥산 / 에틸아세테이트)를 사용, 정제하여 1-(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)-1-(4-히드록시-3-이소프로필페닐)에탄 (160 mg, 0.562 mmol, 70%)를 산출하였다; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.20 (dd, 6H), 1.60 (d, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.20 (heptet, 1H), 4.45 (q, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (d, 1H).

B. -25 °C의 테트라히드로퓨란 37% (v/v) 10 mL 중의 탄산 세슘 (801.5 mg, 2.46 mmol) 및 1-(4-히드록시-2,6-디메틸페닐)-1-(4-히드록시-3-이소프로필페닐)에탄 (140 mg, 0.492 mmol)에 tert-부틸클로로아세테이트 (74.1 mg, 0.492 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물 -25 °C에서 1 시간 동안, 실온에서 30 분간 교반하고, 30 mL의 찬 1 N HCl로 붓어, 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출한다. 유기물 부분을 건조 (MgSO₄) 및 증발시켜 200 mg의 생성물을 수득하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (90 : 10, 헥산 / 에틸아세테이트)를 사용하여 3,5-디메틸-4-[(4'-히드록시-3'-이소프로필페닐)에탄]페녹시)아세트산 t-부틸 에스테르 (80 mg)를 산출하고, 다음 단계에서 사용한다; ¹HNMR (CDCl₃) δ 1.20 (dd, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.67 (d, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 3.15 (heptet, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.60 (q, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.11 (d, 1H).

C. 1.4 mL의 에탄올 중의 상기 에스테르 (70 mg, 0.176 mmol)에 0.90 mL의 1 N NaOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 1 mL의 2N HCl로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2x15 mL)로 추출하였다. 유기물 부분을 건조 (MgSO₄) 및 증발시켜 {3,5-디메틸-4-[(4'-히드록시-3'-이소프로필페닐)에탄]페녹시}아세트산 (50 mg, 0.146 mmol, 30%); ¹HNMR (CD₃OD) δ 1.13 (dd, 6H), 1.60 (d, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.20 (heptet, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.71 (q, 1H), 6.6 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 6.97 (s, 1H).

n, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰을 변화시킨 I의 제조

유사한 요령으로, 1-(2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-1-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)에탄을 화학식 (12)의 화합물로 대체하고, 상기 실시예 12에 기재된 과정, 상기 A, B 및 C 단계를 따라, 화학식 I의 화합물을 제조한다.

실시예 13

화학식 I의 화합물의 제조

n 이 1, 부착된 탄소와 함께 취급되는 R^1 및 R^2 이 $-C=O$ 를 나타내고, R^4 , R^6 , R^7 및 R^9 가 수소. R^{10} 이 메틸, R^3 및 R^5 가 메틸, 그리고 R^8 이 이소프로필인 I 의 제조

-78 °C 의 메틸렌 클로라이드 60 mL 중의 (2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)메타논 (10) (1 g, 3.20 mmol) 에 32 mL 의 삼브롬화 붕소 (메틸렌 클로라이드 중의 1.0M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C 에서 30 분간, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2x125 mL)로 세척, 건조 ($MgSO_4$) 및 증발시켜 생성물 (900 mg)을 산출하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 90 : 10 헥산 / 에틸아세테이트)를 사용하여 정제함으로써 3,5-디메틸-4-(4'-메톡시-3'-이소프로필벤조일)페놀 (13) (300 mg, .31 %) 및 3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤조일)페놀 (14) (450 mg, 49 %)을 산출하였다.

실시예 8 에 기재된 과정을 사용하여:

1. 화학식 (13) 의 화합물이 [3,5-디메틸-4-(4'-메톡시-3'-이소프로필벤조일)페녹시]아세트산 (100 mg, 49 %)로 전환되었다; 1H NMR (CD_3OD) δ 1.18 (d, 6H), 2.05 (s, 6H), 3.20 (heptet, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.81 (s, 1H).

2. 화학식 (14) 의 화합물이 크로마토그래피에 의해 분리된 두 가지 화합물의 혼합물로 전환되었다;

[3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤조일)페녹시]아세트산 (100 mg, 27 %); 1H NMR (CD_3OD) δ 1.2 (d, 6H), 2.07 (s, 6H), 3.36 (heptet, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.73 (s, 1 H); 및

[2-이소프로필-4-(4'-히드록시-2',6'-디메틸벤조일)페녹시]아세트산; 1H NMR (CD_3OD) δ 1.18(d, 6H), 1.94 (s, 6H), 3.46 (heptet, 1H), 4.56(s, 2H), 6.51 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.76 (s, 1H).

R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 를 변화시킨 I 의 제조

유사한 요령으로, (2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(3-이소프로필-4-메톡시페닐) 메타논을 화학식 (10) 의 다른 화합물로 대체하고, 상기 실시예 13에 기재된 과정을 따라, 화학식 I 의 다른 화합물을 제조한다.

실시예 14

화학식 I 의 화합물의 제조

n 이 1, 부착된 탄소와 함께 취급되는 R^1 및 R^2 가 $-C=O$ 이고. R^4 , R^7 및 R^9 가 수소, R^6 이 n -부틸, R^{10} 이 메틸, R^3 및 R^5 가 메틸, 그리고 R^8 이 이소프로필인 I 의 제조

무수 세륨 클로라이드 (3.16 g, 12.8 mmol) 에 건조 테트라히드로퓨란 (50 mL)을 아르곤 분위기 하에서 교반하며 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반을 유지한다. 결과물인 현탁액을 -78 °C 로 냉각시키고, 6.4 mL 의 n -부틸리튬 (펜탄 중의 2.0 M)을 교반하면서 첨가하여, 현탁액의 색상이 백색에서 황색으로 바뀐다. 30 분간 유지한 이후에, 테트라히드로퓨란 (5 mL) 중의

(2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(3-이소프로필-4-메톡시페닐) 메타논 (10) (1 g, 3.20 mmol)를 첨가하고 혼합물을 -78 °C에서 3 시간, 그리고 0 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액으로 처리, 셀라이트(Celite)를 통해 여과 및 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물은 건조 (Na_2SO_4) 및 증발하고, 잔여물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 95 : 5 헥산 / 에틸아세테이트)로 정제하여 (2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(6- n -부틸-3-이소프로필-4-메톡시페닐) 메타논 (15) (500 mg, 43 %)를 산출한다; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98 (t, 3H), 1.03 (d, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 3.05 (t, 2H), 3.14 (heptet, 1H), 3.86 (d, 6H), 6.52 (d, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.22 (s, 1H).

실시예 12 에 기재된 과정을 사용하여, 화합물 (15) 가 (2,6-디메틸-4-히드록시페닐)-(6- n -부틸-3-이소프로필-4-히드록시페닐)메타논으로 전환되었다; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.93 (t, 3H), 1.08 (d, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.98 (t, 2H), 3.07 (heptet, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.24 (s, 1H).

실시예 8 에 기재된 과정을 사용하여, 상기 디히드록시 화합물이, 크로마토그래피에 의해 분리된 세 가지 화합물의 혼합물로 전환된다;

1. [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필-6- n -부틸벤조일)페녹시]아세트산 (25 mg, 14%); 1H NMR (CD_3OD) δ 0.98 (t,3H), 1.01 (d, 6H), 1.43 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.98 (t, 2H), 3.13 (heptet, 1H), 4.22 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.84 (s, 1H);

2. [2-이소프로필-4-(4'-히드록시-2',6'-디메틸벤조일)-6- n -부틸페녹시]아세트산 (20 mg, 11 %); 1H NMR (CD_3OD) δ 0.94(t,3H), 1.05 (d, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 2.98 (t, 2H), 3.29 (heptet, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.25 (s, 1H); 및

3. [3,5-디메틸-4-(4'-옥시아세트-3'-이소프로필-6'- n -부틸벤조일)페녹시]아세트산 (30 mg, 15 %); 1H NMR (CD_3OD) δ 0.97 (t,3H), 1.02 (d, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 3.04 (t, 2H), 3.32 (heptet, 1H), 4.51 (s, 4H), 6.68 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.24 (s, 1H).

n , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 을 변화시킨 I 의 제조

유사한 요령으로, (2,6-디메틸-4-메톡시페닐)-(3-이소프로필-4-메톡시페닐) 메타논을 화합물 (10) 의 다른 화합물로 대체하고, 상기 실시예 14 에 기재된 다른 화합물을 제조한다.

실시예 15

본 실시예는 화학식 I 의 화합물, 예컨대 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시]아세트산을 함유하는 대표적인 경구 투여용 약학 제형의 제조에이다.

성분 정제당 분량(mgs)

활성 화합물 200

유당, 분사건조된 것(spray-dried) 148

마그네슘 스테아레이트 2

상기 성분들을 혼합하여, 경질 젤라틴 캡슐에 투입한다.

본 실시예의 경구 투여용 제형의 제조에서 화합물 I 의 다른 화합물이 활성 화합물로서 사용될 수 있다.

실시예 16

본 실시예는 화학식 I 의 화합물, 예컨대 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시]아세트산을 함유한 또다른 대표적 경구 투여용 약학 제형의 제조에이다.

성분 정제당 분량(mgs)

활성 화합물 400

옥수수 전분 50

유당 145

마그네슘 스테아레이트 5

상기 성분들을 충분히 혼합하고, 가압하여 20 개의 정제로 만든다.

본 실시예의 경구 투여용 제형의 제조에서 화합물 I 의 다른 혼합물을 활성 화합물로 사용할 수 있다.

실시예 17

본 실시예는 화학식 I 의 화합물, 예컨대 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시]아세트산을 함유한 대표적 약학 제형의 제조에이다.

하기 조성물을 함유한 경구용 현탁액이 제조된다.

성분

활성 화합물 1.0 g

푸마르산 0.5 g

염화 나트륨 2.0 g

메틸 파라벤(paraben) 0.1 g

과립 설탕 25.5 g

솔비톨(70 % 용액) 12.85 g

Veegum K (Vanderbilt Co.) 1.0 g

감미제 0.035 mL

착색제 0.5 mg

증류수 100 mL까지 잔부

본 실시예의 경구 투여용 제형의 제조에서 화학식 I 의 다른 화합물이 활성 화합물로서 사용될 수 있다.

실시예 18

본 실시예는 화학식 I 의 화합물, 예컨대 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시]아세트산을 함유한 대표적 경구 투여용 약학 제형의 제조에이다.

하기 조성을 갖는 pH 4 로 완충된 주사 제제가 제조된다.

성분

활성 화합물 0.2 g

아세트산 나트륨 완충 용액(0.4M) 50 mL

HCl (1 N) pH 4 까지 잔부

물(증류, 살균) 20 mL 까지 잔부

본 실시예의 주사용 제형의 제조에서 화합물 I 의 다른 혼합물을 활성 화합물로 사용할 수 있다.

실시예 19

본 실시예는 화학식 I 의 화합물, 예컨대 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시]아세트산을 함유한 대표적 국소용 약학 제형의 제조에이다.

하기 조성물을 함유한 경구용 현탁액이 제조된다.

성분	그램
활성 화합물	0.2-10
Span 60	2
Tween 60	2
미네랄 오일	5
페트로라툼(Petrolatum)	10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA (부틸화 히드록시 아니솔)	0.01
물	100 까지 잔부

물을 제외한 상기 모든 성분을 혼합하고, 교반하면서 60 °C 로 가열한다. 60 °C에서 충분한 양의 물을 격렬한 교반과 함께 첨가하여 성분들을 유화시키고, 이후 100 g 까지의 잔부의 물을 첨가한다.

본 실시예의 국소용 제형의 제조에서 화학식 I 의 다른 화합물이 활성 화합물로서 사용될 수 있다.

실시예 20

본 실시예는 화학식 I 의 화합물, 예컨대, [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시] 아세트산을 함유한 대표적 약학 조성물의 제조에이다.

좌약으로서, 하기 조성을 갖는 총 2.5 g 이 제조되었다.

성분	
활성 화합물	500 mg
Witepsol H-15*	잔부

(* 식물성 포화 지방산의 트리글리세리드; Riches-Nelson, Inc., New York, N.Y. 제품)

화학식 I 의 다른 화합물이 본 실시예의 좌약 제형의 제조에서 활성 화합물로 사용될 수 있다.

실시예 21

TR 리간드의 수용체 결합 검정

갑상선 수용체 (thyroid receptor, TR) 에 결합하는 합성 TR 리간드의 능력을 시험하기 위하여, TR 에 대한 TR 리간드의 결합 친화성을, 본원에서 참고문헌으로 인용된 Apriletti et al., Protein Expression and Purification, 6:363-370(1995), 및 Apriletti et al., J. Biol. Chem. (1988)에 기재된 방법을 사용한 E Coli 및 ^{125}I T₃ 로 표현된 TR을 사용하여 검정한다. TR 결합 실험은 검정되는 시료의 존재하에 재조합 TR, 즉 0.21 ml 부피의 버퍼 E (400 mM KCl, 200 mM 인산화 칼륨, pH 8.0, 0.5 mM EDTA, 1 mM MgCl₂, 10% 글리세롤, 1 mM DTT) 중의 1 nM [^{125}I]T₃ 및 50 µg/ml 의 코어 히스티딘(core hitidine)을 사용하여 이루어진다. 4 °C에서 밤새 배양한 후, 0.2 ml 의 배양 혼합물을 버퍼 E로 평형화된 Quick-Sep Sephadex G-25 칼럼 (2.7 x 0.9 cm, 1.7 ml 베드 부피) 에 채운다. 단백질을 결합된 의 단독 피크를 1 ml 의 버퍼 E 로 용출하고, 시험관에 수집하여 계산한다. 총결합에서 비특이적 결합을 빼서 특이적 T₃ 결합을 계산한다. IC₅₀ 수치는 TR로부터 [^{125}I]T₃의 50 % 를 대체하기 위하여 요구되는 시험 리간드의 농도이다.

	IC ₅₀ T ₃ [nM]	IC ₅₀ GC1 [nM]
	TR β ₁ TR α ₁	TR β ₁ TR α ₁
	2.8 1.5	2.5 20

T₃ 는 (3,5,3'-삼요오드화-L-티로닌(thyronine)) 이다.

GC1 은 [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시] 아세트산이다.

실시예 22

TR 리간드의 세포 전사 검정

세포 배양, 트랜스펙션(transfection) 및 발광효소(luciferase) 검정

세포 트랜스액티베이션(transactivation) 검정이 Ribeiro R.C. et al. (1996) J. Biol. Chem 271, 17147-17151 의 과정에 따라서 이행되었다. 간략하게, HeLa 세포가 DME H-21, 10 % 우태아 혈청(newborn bovine serum) 과의 4.5 g/L 글루코스, 2 mM 글루타민, 50 단위 / ml 페니실린, 및 50 µg / ml 스트렙토미신 중의 15 cm 디쉬에서 성장되었다.

트랜스펙션을 위하여, 세포를 트립신 분해하고, 버퍼 (PBS, 0.1 % 글루코스)에 재현탁하고, 리포터 유전자 및 적당한 감상선 수용체 (TR) 발현 벡터 (CMV TR β_1 , CMV TR α_1)와 혼합하였다. 리포터 유전자는, 루시퍼라제 코딩 서열에 링크된 최소(-32/+45) 티미딘 키나제의 바로 상류의 pUC19 폴리링커(polylinker)의 HindIII 부위에 클로닝된 네 개의 뉴클레오티드 (AGGTCA-caggAGGTCA)에 의해 분리된 직접 반복의 2 개 사본을 함유한 합성 TR 응답 요소 (DR-4) 로 구성되어 있다.

0.5 ml 의 버퍼 (8+/-2 백만 세포) 중의 세포를 Bio-Rad 유전자 펄서(pulser)를 0.35 kvolts 및 960 microfarads 에서 사용하여 일렉트로포레이션(electroporation) 하였다. 이후, 세포를 성장 배지 (DME H-21 with 10% charcoal-treated)되고, 호르몬 스트리핑(hormone stripped)된 우태아 혈청)에 담그고, 6-웰 디쉬에 배치하고, 매질 (에탄올), 호르몬 (T_3), 또는 T_3 유사체 (GC_1)로 처리하였다. T_3 및 GC_1 을 증가하는 농도, 각각 10^{-10} M 내지 10^{-7} M, 및 10^{-11} M 내지 10^{-5} M 에서 사용하였다. 37 °C 에서 24 시간 동안 배양한 이후에, 배양 배지를 버리고, 세포를 1 ml 의 칼슘/마그네슘이 없는 PBS, 1 mM EDTA 로 분리하고, 37 °C에서 예열하고, 1.5 ml Eppendorf 관으로 옮긴다. 세포들을 실온에서 1 분간 마이크로퓨지(microfuge)로 원심분리하여 펠렛화하였다. 상청액(supernatants)를 아스피레이션하고(aspirate), 120 µl 의 트리스-Cl 0.25 M pH 7.6. 0.1% 트리톤을 첨가하여 펠렛을 용해하였다. 5-10 초 동안 볼텍싱하여 재현탁한 이후에, 리세이트(lysates)를 실온에서 5 분간 마이크로퓨지로 원심분리하여 펠렛화하였다. 각 Eppendorf 관 리세이트 중 100 µl를 300 µl 의 25 mM 글리실글리신(glycylglycine) pH 7.8, 15 mM $MgSO_4$, 4 mM EGTA, 15 mM 인산화 칼륨 pH 7.8, 1 mM DTT, 2 mM ATP 및 0.2 mM 루시퍼라제에 첨가하였다. 광출력을 발광계 (Analytical Luminescence Laboratory, 상표명 MONOLIGHT 1500)로 10 초 동안 실온에서 측정하였다.

루시퍼라제 활성 (EC_{50}) 의 반최대 유도(half-maximal induction)를 요구하는 T_3 또는 GC_1 의 농도는 커브 피팅 프로그램(curvne fitting program)을 사용하여 계산되었다..

시험결과

실험	EC_{50}	EC_{50}
	T_3 [nM]	GC_1 [nM]
TR β_1 , TR α_1 TR β_1 , TR α_1		
1	1.34	0.25 5.02 22.99
2	1.42	0.33 12.68 36.79
3	0.80	0.44 2.14 16.97

본 발명이 특정한 구현예를 통해 기재되어 있다 하더라도, 본 발명의 진정한 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고도 당분야에서 숙련된 자에 의해 다양한 변경이 이루어질 수 있고, 균등물이 치환될 수 있다는 것을 유의하여야 한다. 또한, 특정 환경, 물질, 조성, 방법, 단계를 본 발명의 객관적인 사상 및 범위에 맞게 개조하기 위하여 많은 개선예가 만들어 질 수 있다. 이러한 모든 개선예들은 첨부도니 청구의 범위의 범위내에 있게 된다.

부록 I

Andrea, T.A., et al. J Mea Chem 22, 221-232 (1979).

Andrews et al, U.S. Patent No. 4,741,897, issued May 3, 1989.

Apriletti, J.W., Baxter, J.D., Lau, K.H & West, B.L. Protein Expression and Purification 6, 363-370 (1995).

Apriletti, J.W., Baxter, J.D. & Lavin, T.N. J Biol Chem. 263, 9409-9417 (1988).

Au-Fliegner, M., Helmer, E., Casanova, J., Raaka, B.M. & Samuels, H.H. Mol Cell Biol 13, 5725-5737 (1993).

Baniahmad, A., et al Mol Cell Biol 15, 76-86 (1995).

Barettino, D., Vivanco Ruiz, M.M. & Stunnenberg, H.G. Emho J 13, 3039-3049 (1994).

Beck-Peccoz, P., et al J Clin Endocrinol Metab 78, 990-993 (1994).

Bhat. M.K., McPhie, P. & Cheng, S.Y. Biochem Biophys Res Commun 210,464-471 (1995).

Blake, C.C. & Oatley, S.J. Nature 268, 115-120 (1977).

Blake, C.C., Geisow, M.J., Oatley, S.J., Rerat, B. & Rerat, C. J Mol Biol 121, 339-356 (1978).

Bourquet, W., Ruff, M., Chambon, P., Gronemeyer, H. & Moras, D. Nature 375, 377-382 (1995).

- Brent, G.A. *N Engl J Med* 331, 847-853 (1994).
- Brunger, A.T., Kuriyan, J. & Karplus, M. *Science* 235, 458-460 (1987).
- Casanova, J., et al. *Mol Cell Biol* 14, 5756-5765 (1994).
- Cavaillès, V., et al *Embo J* 14, 3741-3751 (1995).
- Chin et al, U.S. Patent No. 5,284,999, issued February 8, 1994.
- Collaborative Computational Project, N.4. *Acta Crystallogr.* D50, 760-763 (1994).
- Collingwood, T.N., Adams, M., Tone, Y & Chatterjee, V.K. *Mol Endocrinol* 8, 1262-1277 (1994).
- Cowtan, K. Joint CCP4 및 ESF-EACBM Newsletter on Protein Crystallography 31, 34-38 (1994).
- Damm, K. & Evans, R.M. *Proc Natl Acad Sci USA* 90, 10668-10672 (1993).
- Danielian, P.S., White, R., Lees, J.A. & Parker, M.G. *Embo J* 11, 1025-1033 (1992).
- Davies et al, U.S. Patent No. 5,322,933, issued June 21, 1994.
- DeGroot et al, U.S. Patent No. 5,438,126, issued August 1, 1995.
- Dietrich, S.W., Bolger, M.B., Kollman, P.A. & Jorgensen, E.C. *J Med Chem* 20, 863-880 (1977).
- Durand, B., et al *Embo J* 13, 5370-5382 (1994).
- Ellis et al, U.S. Patent No. 4,766,121, issued August 23, 1988.
- Ellis et al, U.S. Patent No. 4,910,305, issued March 20, 1990.
- Emmett et al, U.S. Patent No. 5,061,798, issued October 29, 1991.
- Evans, R.M. *Science* 240, 889-895 (1988).
- Evans et al, U.S. Patent No. 5,171,671, issued December 15, 1992.
- Evans et al, U.S. Patent No. 5,312,732, issued May 17, 1994.
- Fawell, S.E., Lees, J.A., White, R. & Parker, M.G. *Cell* 60, 953-962 (1990).
- Forman, B.M. & Samuels, H.H. *Mol Endocrinol.* 4, 1293-1301 (1990).
- Gewirth, D.T. & Sigler, P.B. *Nature Structural Biology* 2, 386-394 (1995).
- Glass, C.K. *Endocr Rev* 15, 391-407 (1994).
- Hayashi, Y. Sunthornthepvarakul, T. & Refetoff, S. *J Clin Invest* 94, 607-615 (1994).
- Jones, T.A., Zou, J.Y., Cowan, S.W. & Kjeldgaard. *Acta Crystallogr A* 47, 110-119 (1991).
- Jorgensen, E.C., *J Med Chem* 17, 434-439 (1974).
- Kabsch, W. *J. Appl. Crystallogr.* 26, 795-800 (1993).
- Kabsch, W. & Sander, C. *Biopolymers* 22, 2577-2637 (1983).
- Kollman, P.A., *JACS* 95:26, 8518-8525 (1973).
- Laskowski, R.A., Macarthur, M.W., Moss, D.S. & Thornton, J.M. *J Appl Crystallogr.* 26, 283-291 (1993).
- Latham, K.R., Apriletti, J.W., Eberhardt, N.L. & Baxter, J.D. *J Biol Chem* 256, 12088-12093 (1981).
- Laudet, V., Hanni, C., Coll, J., Catzeflis, F. & Stehelin, D. *Embo J* 11, 1003-1013 (1992).
- LeDouarin, B., et al *Embo J* 14, 2020-2033 (1995).
- Lee, J.W., Ryan, F., Swaffield, J.C., Johnston, S.A. & Moore, D.D. *Nature* 374, 91-94 (1995).
- Lee, J.W., Choi, H.S., Gyuris, J., Brent, R. & Moore, D.D. *Molec. Endocrinol* 9, 243-254 (1995).
- Leeson, P.D., Emmett, J.C., Shah, V.P., Showell, G.A., Novelli, R., Prain, H.D., Benson, M.G., Ellis, D., Pearce, N.J. & Underwood, A.H. *J. Med. Chem.* 32, 320-336 (1989).
- Leeson, P.D., Ellis, D., Emmett, J.D., Shah, V.P., Showell, G.A. & Underwood, A.H. *J Leng*, X, et al *Mol Cell Biol* 15, 255-263 (1995).
- Leng, X., Tsai, S.Y., O'Malley, B.W. & Tsai, M.J. *J Steroid Biochem Mol Biol* 46, 643-661 (1993).
- Lin, K.H., Parkison, C., McPhie, P. & Cheng, S.Y. *Mol Endocrinol* 5, 485-492 (1991).
- Luisi, B.F., et al. *Nature* 352, 497-505 (1991).
- McGrath, M.E., et al. *J Mol Biol* 237, 236-239 (1994).

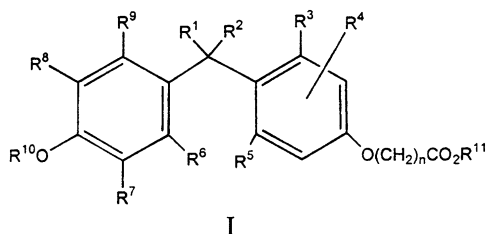
- Meier, C.A., et al. Mol. Endocrinol. 6, 248-258 (1992).
- Miura et al, U.S. Patent No. 5,116,828, issued May 26, 1992.
- Monaco, H.L., Rizzi, M. & Coda, A. Science 268, 1039-1041 (1995).
- Nicholls, A., Sharp, K.A. & Honig, B. Proteins 11, 281-296 (1991).
- O'Donnell, A.L., Rosen, E.D., Darling, D.S. & Koenig, R.J. Mol Endocrinol. 5, 94-99 (1991).
- Ozato, U.S. Patent No. 5,403,925, issued April 4, 1995.
- Rastinejad, R., Perlmann, T., Evans, R.M. & Sigler, P.B. Nature 375, 203-211 (1995).
- Refetoff, S., Weiss, R.E. & Usala, S.J. Endocr. Rev. 14, 348-399 (1993).
- Ribeiro, R.C.J., Kushner, P.J. & Baxter, J.D. Annu. Rev. Med 46, 443-453 (1995).
- Ribeiro, R.C.J., et al Ann. N. Y Acad Sci. 758, 366-389 (1995).
- Ribeiro, R.C., Kushner, P.J., Apriletti, J.W., West, B.L. & Baxter, J.D. Mol. Endocrinol. 6, 1142-1152 (1992).
- Saatcioglu, F., Bartunek, P., Deng, T., Zenke, M. & Karin, M. Mol Cell Biol. 13, 3675-3685 (1993).
- Schwabe, J.W., Chapman, L., Finch, J.T. & Rhodes, D. Cell 75, 567-578 (1993).
- Selmi, S. & Samuels, H.H. J. Biol. Chem. 266, 11589-11593 (1991).
- Swaffield, J.C., Melcher, K. & Johnston, S.A. Nature 374, 88-91 (1995).
- Toney, J.H. et al Biochemistry 32, 2-6 (1993).
- Tsai, M.J. & O'Malley, B.W. Annu. Rev. Biochem. 63, 451-486 (1994).
- tripp, S.L. et al., J. Med. Chem., 16, 60-64.
- Witte, E-C, et al, Canadian Patent Application 2,169,187.
- Zenke, M., Munoz, A., Sap, J., Vennstrom, B. & Beug, H. Cell 61, 1035-1049 (1990)

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



[식에서, n은 1, 2 또는 3;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는

R^1 및 R^2 가 부착된 탄소와 함께 취급될 때 $-CHOH$, $-C=O$ 또는 $-C=S$ 를 나타내고;

R^3 및 R^5 는 메틸;

R^4 는 수소, 저급 알킬 또는 시클로알킬;

R^6 및 R^9 는 수소 또는 저급 알킬;

R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 임의 치환된 페닐, 임의 치환된 벤질 또는 헤테로아릴이고;

R^7 및 R^8 은 모두 수소일 수는 없으며;

R^{10} 은 수소, 저급 알킬, 시클로알킬 또는 아실; 그리고

R^{11} 은 수소, 저급 알킬 또는 시클로알킬이다].

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^4 , R^6 , R^7 및 R^9 모두가 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R^{10} 및 R^{11} 이 수소이고, n 이 1 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R^8 이 저급 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R^8 이 이소프로필인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R^1 및 R^2 모두가 수소일 때, [3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시]아세트산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, R^1 이 수소이고 R^2 가 메틸일 때, {3,5-디메틸-4-[(4'-히드록시-3'-이소프로필페닐)에탄]페톡시}아세트산인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 5 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 부착된 탄소와 함께 취급될 때 $-C=O$ 를 나타내는 것을 특징으로 하는, 즉 [GC3]인 화합물.

청구항 9

갑상선 호르몬 아고니스트로 치료함으로써 경감될 수 있는 질병 상태를 갖는 포유동물에 투여하기 위한 약학 조성물에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 치료적으로 유효한 양의 제 1 항의 화합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 10

갑상선 호르몬 아고니스트로 치료함으로써 경감될 수 있는 질병 상태를 갖는 포유동물의 치료방법에 있어서, 필요로 하는 포유동물에 치료적으로 유효한 양의 제 1 항의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 질병 상태가 콜레스테롤과잉혈증인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 질병 상태가 동맥경화증인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 13

제 10 항에 있어서, 질병 상태가 비만인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 14

제 10 항에 있어서, 질병 상태가 심장 부정맥인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 15

제 10 항에 있어서, 질병 상태가 갑상선 기능저하인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 16

제 10 항에 있어서, 질병 상태가 골다공증인 것을 특징으로 하는 치료방법.

청구항 17

제 10 항에 있어서, 질병 상태가 우울증인 것을 특징으로 하는 치료방법.