



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년03월18일

(11) 등록번호 10-2089935

(24) 등록일자 2020년03월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 235/46 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) *C07C 237/28* (2006.01)
C07C 271/16 (2006.01) *C07C 311/16* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7032073
- (22) 출원일자(국제) 2013년04월05일
 심사청구일자 2018년04월05일
- (85) 번역문제출일자 2014년11월14일
- (65) 공개번호 10-2015-0014926
- (43) 공개일자 2015년02월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2013/000356
- (87) 국제공개번호 WO 2013/163675
 국제공개일자 2013년11월07일
- (30) 우선권주장
 61/641,814 2012년05월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2007120528 A2*
 WO2009066152 A2*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
 데오드할, 맨달
 오스트레일리아 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스
 포레스트 로드보로우 로드 20
 핀들레이, 알리슨, 도로시
 오스트레일리아 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스
 포레스트 로드보로우 로드 20
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 20 항

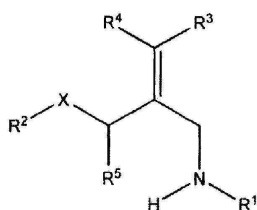
심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 SSAO의 치환된 3-할로알릴아민 억제제들 및 이들의 용도들

(57) 요약

본 발명은 본 명세서에서 정의되는 바와 같은 화학식 I의 구조를 갖는 SSAO/VAP-1 억제제들로서의 치환된 3-할로알릴아민 유도체들의 제조 및 이들 유도체의 약제학적 용도에 관한 것이다.

[화학식 1]



본 발명은 또한, 다양한 적응증들, 예를 들면, 염증성 질환들, 안질환들, 섬유성 질환들, 당뇨 유발 질환들 및 암의 치료를 위하여 화학식 I의 화합물들, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체들을 사용하는 방법들에 관한 것이다.

(72) 발명자

풋, 조나단, 스튜어트

오스트레일리아 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스
포레스트 로드보로우 로드 20

자로리맥, 울프강

오스트레일리아 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스
포레스트 로드보로우 로드 20

맥도날드, 이안, 알렉산더

오스트레일리아 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스
포레스트 로드보로우 로드 20

로버트슨, 앨런

오스트레일리아 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스
포레스트 로드보로우 로드 20

터너, 크레이그, 이반

오스트레일리아 2086 뉴 사우스 웨일즈 프렌치스
포레스트 로드보로우 로드 20

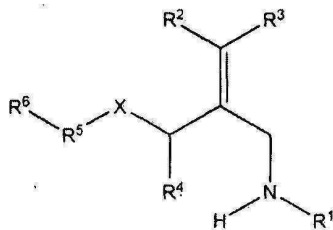
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체(stereoisomer), 약제학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt) 또는 용매화물(solvate):

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

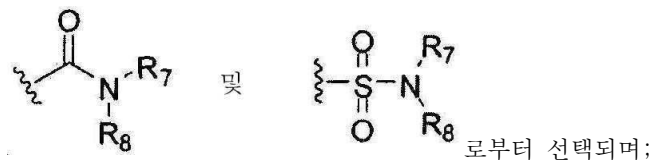
R^1 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬(alkyl)이고;

R^2 는 수소이고;

R^3 은 불소이고;

R^5 는 치환되지 않은 페닐렌 기이거나, 알킬, 할로, 알콕시 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기들로 치환된 페닐렌 기이고;

R^6 은



R^7 및 R^8 은 수소, 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬(cycloalkyl)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

X는 CH_2 , 산소 또는 황이고;

여기서 "알킬"이라는 용어는 1개 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 1가 선형 사슬 또는 분기 사슬 포화 탄화수소 라디칼들(hydrocarbon radicals)을 의미하고,

여기서 "할로"라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미하고,

여기서 "알콕시"라는 용어는 선형 또는 분기 알킬옥시(alkyloxy) 기들을 의미하며, 여기서 알킬은 앞서 정의한 바와 같고,

여기서 "선택적으로 치환"된다는 용어는, 이러한 용어의 언급이 치환되지 않을 수 있거나, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 하이드록시(C_{1-6}) 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $C(O)H$, $C(O)OH$, $NHC(O)H$, $NHC(O)C_{1-4}$ 알킬, $C(O)C_{1-4}$ 알킬, NH_2 , NHC_{1-4} 알킬, $N(C_{1-4} 알킬)_2$, NO_2 , OH 및 CN 으로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기들로 치환될 수 있는 기를 의미한다.

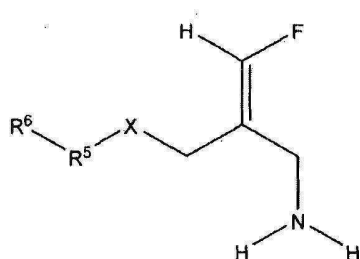
청구항 2

제 1 항에 있어서, R⁴가 수소인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 다음 화학식 II의 화합물인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 II]



상기 화학식 II에서,

R^5 및 R^6 은 제 1 항에 정의한 바와 같고,

X는 산소이다.

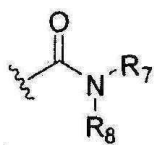
청구항 4

제 1 항 또는 제 3 항에 있어서, R⁵는 치환되지 않은 페닐렌 기이거나, 메틸, 불소, 염소, 브롬, OCH₃ 및 CF₃로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기들로 치환된 페닐렌 기인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

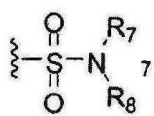
제 1 항 또는 제 3 항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 모두 수소이거나, R⁷ 및 R⁸은 모두 C₁₋₆ 알킬이거나, R⁷은 수소이고 R⁸은 C₁₋₆ 알킬인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.


청구항 6



제 1 항 또는 제 3 항에 있어서, R⁶은 **R₈** 이고, R⁷ 및 R⁸은 제 1 항에 정의한 바와 같거나, R⁷ 및 R⁸은 모두 수소이거나, R⁷ 및 R⁸은 모두 C₁₋₆ 알킬이거나, R⁷은 수소이고 R⁸은 C₁₋₆ 알킬인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

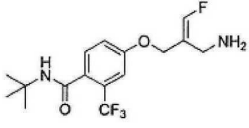
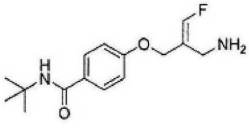
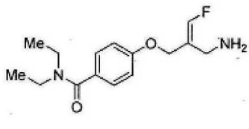
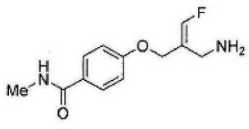
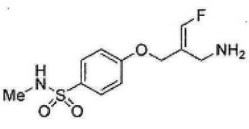
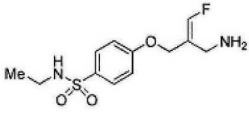
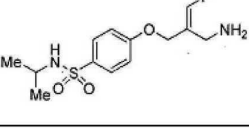
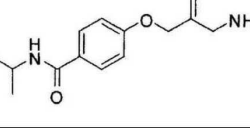


제 1 항 또는 제 3 항에 있어서, R^6 은  이고, R^7 및 R^8 은 제 1 항에 정의한 바와 같거나, R^7 및 R^8 은 모두 수소이거나, R^7 및 R^8 은 모두 C_{1-6} 알킬이거나, R^7 은 수소이고 R^8 은 C_{1-6} 알킬인, 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은, 다음에 열거하는 화합물들:

3		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)벤즈아미드
5		(E)-4-(3-(아미노메틸)-4-플루오로부트-3-엔-2-일옥시)-N-삼차-부틸벤즈아미드
11		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-벤젠술폰아미드
12		(E)-N-삼차-부틸-4-(3-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)알릴옥시)벤즈아미드
13		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤즈아미드
14		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드
17		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N-삼차-부틸벤젠술폰아미드
19		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N-삼차-부틸-3-플루오로벤즈아미드

21		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -삼차-부틸-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드
23		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -삼차-부틸벤즈아미드
24		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N,N</i> -디에틸벤즈아미드
25		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -메틸벤즈아미드
28		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -메틸벤젠설포나미드
30		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -에틸벤젠설포나미드
32		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -이소프로필벤젠설포나미드
39		(<i>E</i>)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -이소프로필벤즈아미드

로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-삼차-부틸벤즈아미드인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 10

제 1 항에 기재된 화합물의 프로드러그(prodrug)로서, R¹은 -C(O)알킬, -C(O)아릴, -C(O)-아릴알킬, C(O)헤테로아릴 또는 -C(O)-헤테로아릴알킬로부터 선택되는, 프로드러그.

청구항 11

제 1 항, 제 3 항, 제 8 항, 및 제 9 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 산부가염인, 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 산부가염이 염산염(hydrochloride), 브롬화수소산염(hydrobromide), 황산염(sulfate), 포름산염(formate), 아세트산염(acetate), 락트산염(lactate), 말산염(malate), 타르타르산염(tartrate), 시트르산염(citrate), 아스코르브산염(ascorbate), 숙신산염(succinate), 말레인산염(maleate), 낙산염(butyrate), 발레르산염(valerate) 및 푸마르산염(fumarate)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제 12 항에 있어서, 상기 산부가염이 염산염인, 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제 11 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 염이 (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-삼차-부틸벤즈아미드 염산염인, 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제 1 항 또는 제 3 항에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제(excipient), 담체(carrier) 또는 희석제(diluent)를 포함하는, 염증(inflammation), 섬유증(fibrosis), 당뇨 유발 질환(diabetes-induced disease), 신경염증성(neuroinflammatory) 질병 및 암(cancer)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 SSAO/VAP-1 단백질과 연관되거나 상기 단백질에 의해 조절되는 질병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 염증은 간 질환, 호흡기 질환, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 천식(asthma), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease) 또는 안질환(ocular disease)과 연관되는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제 16 항에 있어서, 상기 질병은, 당뇨병성 신장 질환(diabetic nephropathy), 사구체경화증(glomerulosclerosis), 당뇨 망막병증(diabetic retinopathy), 비알콜성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 및 맥락막 신생혈관형성(choroidal neovascularisation)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 당뇨 유발 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제 16 항에 있어서, 상기 질병은 낭포성 섬유증, 간 섬유증, 간경변증(liver cirrhosis), 신장 섬유증, 경피증(scleroderma), 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis) 및 방사선 유발 섬유증(radiation-induced fibrosis)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 섬유증인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 상기 질병은 비알콜성 지방간 질환, 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 간의 간경변(cirrhosis)을 야기하는 알코올 유발 섬유증인 것으로 특징지어지는, 약제학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 특정한 아민 옥시다아제(amine oxidase) 효소들을 억제할 수 있는 새로운 화합물들에 관한 것이다. 이들 화합물들은, 예를 들면, 인간 대상들에서 뿐만 아니라 애완동물들과 가축에서의 염증 및/또는 섬유증(fibrosis)의 증상들, 정신병들의 치료, 신경퇴행성(neurodegenerative) 질환들 등과 같은 다양한 적응증들의 치료에 유용하다. 또한, 본 발명은 이들 화합물들을 함유하는 약제학적 조성물들뿐만 아니라 이들의 다양한 용도들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1차 아민 옥시다아제(amine oxidase), 혈장 아민 옥시다아제 및 벤질아민(benzylamine) 옥시다아제로도 알려져 있는 세미카바자이드 민감성 아민 옥시다아제(semicarbazide-sensitive amine oxidase: SSAO)는 구조적으로 혈관 부착 단백질(vascular adhesion protein-1: VAP-1)과 동일하다. 다음의 논의에 있어서, SSAO/VAP-1은 이러한 단백질을 기술하는 데 사용된다. 염증성 질환들에서의 이러한 단백질의 역할이 고찰되었다(예를 들면, Smith D.J. 및 Vaino P.J.의 "Targeting Vascular Adhesion Protein-1 to Treat Autoimmune and Inflammatory Diseases"(Ann. N.Y. Acad. Sci.)(2007, 1110, 382-388); 및 McDonald I.A. 등의 "Semicarbazide Sensitive Amine Oxidase and Vascular Adhesion Protein-1: One Protein Being Validated as a Therapeutic Target for Inflammatory Diseases"(Annual Reports in Medicinal Chemistry)(2008, 43, 229-241) 참조).

[0003] 인간을 포함하는 대부분의 유기체들에 있어서, 포유류 아민 옥시다아제들의 두 패밀리는 내생적으로 생성되는 다양한 모노(mono)-, 디(di) 및 폴리아민들(polyamines)을 대사 작용하게 하거나, 외인성 소스들로부터 흡수한다. 이들은 대부분의 세포 형태들의 미토콘드리아 내에 존재하는 모노아민 옥시다아제들(MAO-A 및 MAO-B)을 포함하며, 보조인자로서 공유 결합으로 결합된 플라빈 아데닌 뉴클레오티드(flavin adenine dinucleotide: FAD)를 이용한다. 폴리아민 옥시다아제는 스페르민 및 스페르미딘을 산화하여 탈아미노화하는 다른 FAD-의존성 아민 옥시다아제이다. SSAO/VAP-1은 구리에 의존하고 산화된 티로신 잔기(tyrosine residue)(TPQ 또는 LTQ로 약칭됨)

와 같은 FAD와는 동떨어진 다른 보조인자들을 이용하는 두 번째 패밀리에 속한다. MAO 및 SSAO/VAP-1은 도파민, 티라민 및 벤질아민과 같은 모노아민들을 포함하는 일부 공통 기질을 산화하여 탈아미노화시킨다. SSAO/VAP-1은 또한 내생적인 메틸아민(methylamine) 및 아미노아세톤(aminoacetone)을 산화시킨다.

[0004] 이들 효소들의 일부는 이의 효소 활성을 억제하는 특정 화합물들의 능력에 의해 최초로 정의되었다. 예를 들면, MAO-A는 클로르질린(clorgyline)에 의해, MAO-B는 L-데프레닐(deprenyl)에 의해 선택적으로 억제되지만, 클로르질린이나 L-데프레닐은 SSAO/VAP-1의 아민 옥시다아제 활성을 억제할 수 없다. SSAO/VAP-1은 세미카바자이드 의해 억제될 수 있으며, 이에 따라 세미카바자이드 민감성 아민 옥시다아제로 호칭된다.

[0005] SSAO/VAP-1은 매우 짧은 세포질 꼬리, 단일 막관통 도메인 및 상기 아민 옥시다아제 활성을 위한 활성 중심을 함유하는 크고 높은 글리코실화 세포의 도메인을 포함하는 체외 효소이다. SSAO/VAP-1은 또한 일부 동물들의 혈장 내를 순환하는 가용성 형태 내에 존재한다. 이러한 형태가 막결합 SSAO/VAP-1의 분리된 생성물인 점이 입증되었다.

[0006] SSAO/VAP-1은 두 가지 생리적 기능들을 가지는 것으로 나타나며, 첫 번째는 전술한 상기 아민 옥시다아제 활성이고, 두 번째는 세포 부착 활성이다. 두 활성들은 감염 과정들과 연관된다. SSAO/VAP-1은 염증 부위들로부터의 감염성 세포들의 누출에 중요한 역할을 수행하는 것으로 나타났다(Salmi M. 및 Jalkanen S.의 "VAP-1: an adhesin and an enzyme"(Trends Immunol. 2001, 22, 211-216)). VAP-1 항체들은 생체 외의 및 생체 내의 녹아웃들의 증거의 실질적인 신체와 함께 SSAO/VAP-1 단백질의 부착 부위를 차단함에 의해 감염 과정들을 약화시키는 것으로 입증되었으며, SSAO/VAP-1이 염증의 중요한 세포 매개체인 점은 이제 분명하다. SSAO/VAP-1이 결핍된 형질전환 마우스들은 내피 세포들에 대한 백혈구들의 감소된 부착, 림프절들에 대한 감소된 림프구 귀환 및 복막염 모델에서 수반되는 약화된 감염 반응을 나타낸다. 이들 동물들은 그 이외에는 건강하였고, 정상적으로 성장하였으며, 생식력이 있었고, 다양한 기관들 및 조직들의 실험은 정상 표현형을 나타내었다. 더욱이, SSAO/VAP-1의 아민 옥시다아제 활성의 억제제들이 백혈구의 구름, 부착 및 누출을 방해하고, SSAO/VAP-1 항체들과 유사하게 항감염 특성들을 나타내는 것이 발견되었다.

[0007] 염증은 감염이나 자극에 대한 면역 체계의 첫 번째 반응이다. 순환으로부터 조직 내로의 백혈구의 이동은 이러한 과정에 대해 본질적이다. 부적절한 감염 반응들은 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis) 및 호흡기 질환들과 같은 장애들을 가져올 수 있는 그 이외의 건강한 조직의 국소적인 염증을 야기할 수 있다. 백혈구들은 이들이 혈관들의 벽들을 통과하는 과정을 시작할 수 있기 이전에 먼저 부착 분자들에 대한 결합을 거쳐 내피(endothelium)에 부착된다. 막결합 SSAO/VAP-1은 림프 기관들의 고 혈관 내피 세포(HVE)와 같은 혈관 내피 세포들 내에 풍부하게 발현되며, 또한 간조직 내 혈관 내피 세포들(HSEC), 평활근 세포들 및 지방세포들 내에 발현된다. 내피 세포들의 세포 표면상의 SSAO/VAP-1의 발현은 엄밀하게 조절되고, 염증 동안에 증가된다. SSAO/VAP-1 기질(벤질아민)의 존재에서, NFkB는 생체 외에서 다른 부착 분자들, E-selectin 및 케모카인(chemokine) CXCL8(IL-8)의 상향 조절과 함께 HSEC들 내에서 활성화된다. 최근의 연구는 E-선택틴 및 P-선택틴의 전사와 번역이 상기 SSAO/VAP-1의 효소 활성에 의해 유도되는 점을 나타냄에 의해(돌연변이 유발에 의해) 이러한 결과를 확인하였다. 이들 결과들은 감염 반응에서 상기 SSAO/VAP-1의 아민 옥시다아제 활성의 중요한 역할을 제시한다. 상기 SSAO/VAP-1의 옥시다아제 활성이 induces 내피의 E- 및 P-선택틴들과 백혈구 결합을 유도하는 점이 보고되었다(Jalkanen, S. 등의 "The oxidase activity of vascular adhesion protein-1(VAP-1) induces endothelial E- and P-selectins and leukocyte binding"(Blood 2007, 110, 1864-1870)).

[0008] 과도하고 만성인 염증성 반응들은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 천식(asthma) 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 같은 많은 만성 질환들의 증상들과 연관되어 있다. 아토피성 습진(atopic eczema) 또는 건선(모두 만성인 감염성 피부 질환들)으로 고통 받는 환자들은 건강한 조절들로부터의 피부에 비하여 이들의 피부내의 SSAO/VAP-1 양성 세포들의 보다 높은 레벨들을 가진다.

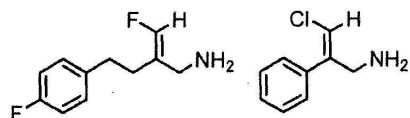
[0009] 천식은 기관지 수축 및 점액의 과도한 증강을 가져오는 기도들의 만성적인 염증으로부터 야기되는 질병으로 여겨질 수 있다. 많은 환자들은 기관지 확장제들(예를 들면, β_2 작용물질들, 류코트리엔(leukotriene) 작용물질들 및 흡입된 스테로이드들과 함께)로 적절하게 치료될 수 있다. 그러나, 약 20%까지의 환자들 중증 천식으로 고통 받고 있으며, 이들 치료들에 양호하게 반응하지 않는다. 이들 환자들의 하위 부류들은 흡입되는 스테로이드들에 저항성이 있으며, 이들의 허파 유동들에 높은 호중구를 나타낸다. SSAO/VAP-1은 이들의 허파들 내에 발현되고 호중구들의 수송에 역할을 한다.

[0010] 천식 환자들의 다른 하위 부류는 기도들의 바이러스 감염들에 크게 민감하며, 이러한 감염들은 아래의 염증을

악화시키고, 종종 천식 침입을 가져올 수 있다.

- [0011] 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)으로 고통 받는 환자들이 자주 만성 폐 감염과 독립적일 수 있는 지속적인 허파 염증으로 고통 받는 점이 최근에 인지되었다. 낭포성 섬유증 환자들 내의 조직 손상이 호중구들에 의해 방출되는 매개체들에 기인하는 점이 논의되었다. 세균성 감염을 제거하는 표준 항체 치료가 염증이 전적으로 감염으로 인하였던 경우에 아래의 염증을 해결할 것으로 기대되지만, 최근의 연구들로부터의 데이터는 이는 실제로 그렇지 않으며 상기 기도들이 세균성 감염p 대한 과도하고 연장된 감염 반응에 대해 준비된 호중구가 강제된 염증전 의 상태에 있는 점을 입증하고 있다. Rao S. 및 Grigg J.의 "New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis"(Arch Dis Child 2006, 91:786-788)를 참조하기 바란다.
- [0012] SSAO/VAP-1은 또한 인슐린의 존재에 독립적인 글루코오스 이송에 역할을 하는 지방세포들 내에 높게 발현된다. 혈장 SSAO/VAP-1의 레벨들이 당뇨병으로 고통 받는 환자들 내에서 증가되는 점이 관찰되었다. 혈장 SSAO/VAP-1의 상승된 레벨들이 울혈성 심부전(congestive heart failure) 및 간경변증(liver cirrhosis)과 같은 다른 질병들로 고통 받는 환자들 내에서 발견되었다. SSAO/VAP-1이 대부분이지만 모두는 아닌 면역 반응 또는 혈관들의 폐색 및 재관류와 같은 다른 사건들에 후속하여 반응하는 염증성 질환들과 연관되는 점이 제시되었다.
- [0013] 최근에 SSAO/VAP-1이 간 내의 정현과형 내피 세포들에서 발현되는 점과 이러한 단백질이 간장병, 특히 간 섬유증과 연관되는 것으로 여겨지는 점이 인식되었다(Weston C.J. 및 Adams D.H.의 "Hepatic consequences of vascular adhesion protein-1 expression"(J Neural Transm 2011; 118:1055-1064)). 더욱이, VAP-1 항체 및 작은 분자 억제제가 마우스들에서 사염화탄소 유도 섬유증을 악화시키는 것이 발견되었다. 따라서, SSAO/VAP-1 억제제들은 섬유성 질환을 치료하는 잠재성을 가진다(국제 공개 특허(WO) 제2011/029996호). 종양 괴사 인자(α)의 존재에서 SSAO/VAP-1에 의한 메틸아민의 산화가 간 혈관들 내에 MAdCAM-1의 발현을 유도하는 점과 이것이 염증성 장 질환(IBD)의 간 합병증과 연관되는 점이 최근에 보고되었다(Liaskou W. 등의 "Regulation of Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1 Expression in Human and Mice by Vascular Adhesion Protein 1 Amine Oxidase Activity"(Hepatology, 2011; 53, 661-672)).
- [0014] SSAO/VAP-1 억제제들이 신생혈관 생성 및 신생림프관 생성을 악화시킬 수 있는 점과 이들 억제제들이 황반 변성, 각막 신생혈관 생성, 백내장과 같은 안질환들 및 포도막염과 같은 감염 상태들을 치료하는 잠재성을 제공하는 점이 보고되었다(미국 공개 특허 제2009/0170770호; 국제 공개 특허(WO) 제2009/051223호; Noda K. 등의 "Inhibition of vascular adhesion protein-1 suppresses endotoxin-induced uveitis"(FASEB J. 2008, 22, 1094-1103)).
- [0015] SSAO/VAP-1의 증가된 레벨들은 간세포 암종으로 고통 받는 환자들의 혈청에서 관찰되었다. 마우스 흑색종 모델에서, 활성을 갖지 않는 VAP-1 항체들에 대조적으로 작은 분자 SSAO/VAP-1 억제제들이 종양 성장을 지연시키는 것으로 나타났다(Weston C.J. 및 Adams D.H.의 "Hepatic consequences of vascular adhesion protein-1 expression"(J Neural Transm, 2011, 118, 1055-1064)).
- [0016] SSAO/VAP-1이 암 생물학에서 중요한 역할을 수행하는 점이 보고되었다(Marttila-Ichihara F. 등의 "Small-Molecule Inhibitors of Vascular Adhesion Protein-1 Reduce the Accumulation of Myeloid Cells into Tumors and Attenuate Tumor Growth in Mice"(The Journal of Immunology, 2010, 184, 3164-3173)). SSAO/VAP-1의 작은 분자의 억제제들은 흑색종들 및 림프종들에서 혈관신생 유도 Gr-1+CD11b+ 골수성 세포들의 수를 감소시킨다.
- [0017] SSAO/VAP-1 아민 옥시다아제 촉매 사이클 동안에, 공유 결합으로 결합된 보조인자, TPQ가 먼저 감소되며, 이후에 구리의 존재에서 부산물로서 과산화수소의 발생과 함께 산소에 의해 재생산된다. 과잉의 과산화수소 농도들이 유해할 수 있고, 다양한 감염성 및 신경퇴행성 과정들의 병리에 기여할 수 있는 점이 추론되었다(Götz M.E. 등의 "Oxidative stress: Free radical production in neural degeneration"(Pharmacol Ther, 1994, 63, 37-122)).
- [0018] 염증은 파킨슨병, 알츠하이머병 및 다발성 경화증과 같은 신경퇴행성 질환들의 중요한 특징으로 여겨지며, 유사하게 뇌혈관 폐색/재관류 사건 후에 일어나는 병태 생리의 특성이다(Aktas, O. 등의 "Neuronal damage in brain inflammation"(Arch Neurol 2007, 64, 185-9)). 과도한 활성의 SSAO/VAP-1은 이러한 과정들에 독립적으로 연루되었다(Xu, H-L. 등의 "Vascular Adhesion Protein-1 plays an important role in postischemic inflammation and neuropathology in diabetic, estrogen-treated ovariectomized female rats subjected to transient forebrain ischemia"(Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 317, 19-26)).

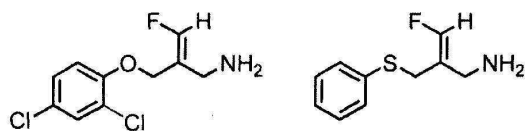
[0019] 일부 알려진 MAO 억제제들(예를 들면, 다음에 예시하는 MAO-B 억제제 모페질린(Mofegiline))도 SSAO/VAP-1을 억제한다. 모페질린은 실험적인 자가면역 뇌척수염(encephalomyelitis)을 억제하는 것으로 보고되었다(미국 공개특허 제2006/0025438(A1)호). 이러한 억제제는 MAO 억제제들의 할로알릴아민(haloallylamine) 패밀리의 일원이며, 모페질린 내의 할로겐은 불소이다. 플루오로알릴아민(fluoroallylamine) 억제제들은 미국 특허 제4,454,158호에 기재되어 있다. 클로로알릴아민(chloroallylamine), MDL72274(다음에 예시됨)가 MAO-A 및 MAO-B에 비하여 랫트(rat) SSAO/VAP-1을 선택적으로 억제하는 것으로 보고되었다.



[0020]

[0021] 모페질린(Mofegiline) MDL72274

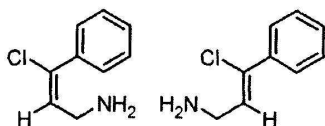
[0022] 추가적인 플루오로알릴아민 억제제들은 미국 특허 제4,699,928호에 기재되어 있으며, 다음에 예시하는 두 화합물들이 MAO-B의 선택적인 억제제들로 기재되어 있다.



[0023]

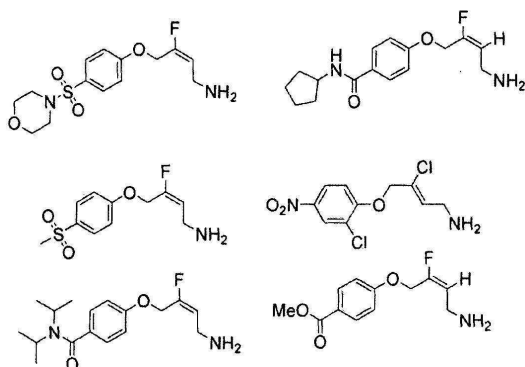
[0024] 모페질린과 구조적으로 관련된 다른 예들은 국제 공개 특허(WO) 제2007/120528호에서 찾아볼 수 있다.

[0025] 코어 구조에서 모페질린과 상이한 할로알릴아민 화합물들이 합성되었고, 많은 종들에서 구리 의존성 아민 옥시다제로부터 아민 옥시다제 활성을 억제하는 것으로 나타났다(Kim J. 등의 "Inactivation of bovine plasma amine oxidase by haloallylamines"(Bioorg Med Chem 2006, 14, 1444-1453) 참조). 이들 화합물들은 특허 출원(국제 공개특허(WO) 제2007/005737호)에 포함되어 있다.



[0026]

[0027] 국제 공개 특허(WO) 제2009/066152호에는 SSAO/VAP-1의 억제제들이며 염증성 질환을 포함하는 다양한 적응증들에 대한 치료로서 청구되는 3-치환(substituted) 3-할로알릴아민들의 패밀리가 기재되어 있다. 특히 다음의 화합물들이 기재되어 있다.



[0028]

[0029] 질병의 다양한 동물 모델들에서 SSAO/VAP-1 억제제들의 효과들에 대한 참조 사항들은 McDonald I.A. 등의 "Semicarbazide Sensitive Amine Oxidase and Vascular Adhesion Protein-1: One Protein Being Validated as a Therapeutic Target for Inflammatory Diseases"(Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 229-241)에 의한 고찰 출판물과 다음 출판물들인 O'Rourke A.M. 등의 "Anti-inflammatory effects of LJP 1586 [Z-3-fluoro-2-(4-methoxybenzyl)allylamine hydrochloride], an amine-based inhibitor of semicarbazide-sensitive amine oxidase activity"(J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008, 324, 867-875) 및 O'Rourke A.M. 등의

"Benefit of inhibiting SSAO in relapsing experimental encephalomyelitis"(J. Neural. Transm., 2007, 114, 845-849)에서 찾아볼 수 있다.

발명의 내용

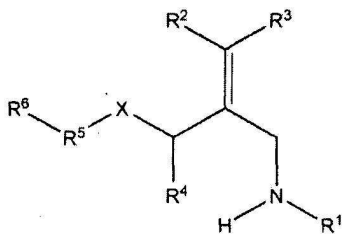
해결하려는 과제

[0030] 본 발명은 SSAO/VAP-1을 억제하는 치환된 할로알릴아민 화합물(haloallylamine compounds)을 제공한다. 놀랍게도, 앞서 기술한 2-치환된-3-할로알릴아민 구조들의 변형이 인간 SSAO/VAP-1 효소의 효력 있는 억제제들이고 훨씬 개선된 약리학적 및 안전성 특성들을 가지는 신규 화합물들의 개발을 성취했다. 이들 화합물들은 SSAO/VAP-1에 대해 매우 효력이 있으며, 놀랍게도 모노아민 옥시다아제 A, 모노아민 옥시다아제 B, 디아민 옥시다아제(diamine oxidase), 리실 옥시다아제(lysyl oxidase) 및 리실 유사 아민 옥시다아제들 LOX1-4와 같은 다른 패밀리 구성원들에 대한 매우 약한 억제제들이므로 밝혀졌다.

과제의 해결 수단

[0031] 본 발명의 제1 측면은 화학식(formula) I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체(stereoisomer), 약제학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt), 다형체 형태(polymorphic form), 용매화물(solvate) 또는 프로드러그(prodrug)를 제공한다.

[0032] [화학식 I]



[0033]

[0034] 상기 화학식 I에서,

[0035] R^1 및 R^4 는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬(alkyl)이고;

[0036] R^2 및 R^3 은 수소, 염소 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^2 및 R^3 이 동시에 수소는 아니며;

[0037] R^5 는 선택적으로 치환되는 아릴렌 기(arylene group)이고;

[0038] R^6 은,



[0039]

[0040]로부터 선택되며;

[0041] R^7 및 R^8 은 수소, 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬(cycloalkyl)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0042] X는 CH_2 , 산소, 황 또는 SO_2 이다.

[0043] 본 발명의 제2 측면은 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 그리고 약제학적으로 허용되는 부형제(excipient), 담체(carrier) 또는 희석제(diluent)를 포함하는 약제학적 조성물(pharmaceutical composition)을 제공한다.

- [0044] 본 발명의 제3 측면은, SSAO/VAP-1의 아민 옥시다아제(amine oxidase) 활성의 억제를 필요로 하는 대상에서, SSAO/VAP-1의 아민 옥시다아제(amine oxidase) 활성을 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상에게 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본 발명의 제2 측면에 따른 조성물을 유효량(effective amount)으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0045] 본 발명의 제4 측면은 SSAO/VAP-1 단백질과 연관되거나 이에 의해 조절되는 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 본 발명의 제2 측면에 따른 조성물을 치료 유효량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0046] 본 발명의 제5 측면은 SSAO/VAP-1과 연관되고 이에 의해 조절되는 질병을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본 발명의 제2 측면에 따른 조성물을 치료 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0047] 본 발명의 제6 측면은 SSAO/VAP-1 단백질과 연관되거나 이에 의해 조절되는 질병을 치료하기 위한 약제(medicament)의 제조를 위한 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0048] 본 발명의 제7 측면은 SSAO/VAP-1 단백질과 연관되거나 이에 의해 조절되는 질병의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.
- [0049] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 SSAO/VAP-1의 아민 옥시다아제 활성을 억제하는 화합물들의 합성 및 용도를 설명하며, 염증성 질환들로 고통 받는 환자들을 치료하는 이러한 억제제들의 용도를 기술한다.
- [0050] 본 발명의 화합물들은 인간 대상들에서만 아니라 애완동물들 및 가축에서의 염증(inflammation) 및/또는 섬유증(fibrosis)의 증상들의 치료에 유용하다. 본원에서 치료를 위해 고려되는 인간의 염증성 질환들은 관절염(arthritis), 크론병(Crohn's disease), 과민성 장 질환(irritable bowel disease), 건선(psoriasis), 호산구성 천식(eosinophilic asthma), 중증 천식(severe asthma), 바이러스성의 악화된 천식(virally exacerbated asthma), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic pulmonary obstructive disease), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 기관지 확장증(bronchiectasis), 죽상 동맥경화증(atherosclerosis), 당뇨병(diabetes)으로 인한 염증, 뇌졸중(stroke)에 수반되는 염증성 세포 매개 조직 파괴 등을 포함한다. 본원에서 치료를 위해 고려되는 인간의 섬유성 질환들 및 장애들은 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis) 또는 다른 간질성 폐 질환들(interstitial lung diseases), 간 섬유증, 신장 섬유증, 다른 기관들이나 조직들의 섬유증, 방사선 유발 섬유증(radiation induced fibrosis) 등을 포함한다.
- [0051] 본 발명의 화합물들은 또한 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)과 연관된 세균 유발 폐 염증의 치료에 유용하다. 치료는 예방적이고 치유적인 모두가 될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물들은 폐혈증(sepsis), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 급성 폐 손상(ALI), 수혈 유발 폐 손상(TRALI) 등과 같은 다른 세균 유발 폐 질환들의 치료에 유용하다.
- [0052] 본 발명의 화합물들은 또한 포도막염(uveitis) 및 황반변성(macular degeneration)과 같은 안질환들(ocular diseases)의 치료에 유용하다.
- [0053] 본 발명의 화합물들은 또한 암을 치료하기 위한 보조 요법으로서 유용하다. 표준 및 신규 항암화학요법제들(chemotherapeutic agents)과의 병용에 있어서, 본 발명의 화합물들은 암의 보다 우수한 억제력을 가져올 수 있으며, 전이성의 이차성 암들을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다.
- [0054] SSAO/VAP-1 작은 분자 억제제들이 폐 호중구증가증(lung neutrophilia)의 지질다당체(lipopolysaccharide: LPS) 마우스 모델 내의 호중구 레벨들을 적극적으로 약화시키기 때문에, 이러한 분자들은 인간 대상들 내의 스테로이드 내성 천식을 치료하는 잠재성을 가진다. 이에 따라, 본 발명의 일 측면에 따르면, 호중구 레벨들을 감소시키고 중증 천식의 증상들을 치료하기 위한 예방제 또는 치료제로서 SSAO/VAP-1의 억제제를 사용하여 환자들을 치료하는 방법들이 제공된다.
- [0055] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 진행 중인 질병을 치료하기 위한 예방제 또는 치료제로서 SSAO/VAP-1의 억제제를 사용하여 환자들을 치료하는 방법들이 제공된다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 기도 내의 호중구들의 농도를 조절하고 기도 염증으로 고통 받는 환자들에서의 염증의 기초 원인을 치료하기 위해 SSAO/VAP-1 억제제를 사용하는 방법들이 제공된다.

- [0057] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 간 섬유증으로 고통 받는 환자들을 SSAO/VAP-1 억제제로 치료하는 방법들이 제공된다.
- [0058] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 안질환들로 고통 받는 환자들을 상기 질환의 증상들을 치료하기 위해 SSAO/VAP-1 억제제로 치료하는 방법들이 제공된다.
- [0059] SSAO/VAP-1이 다양한 암 유형들 내에 발현되기 때문에, 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, SSAO/VAP-1을 발현시키는 암들로 고통 받는 환자들을 치료하기 위한 보조 요법으로서 SSAO/VAP-1 억제제들을 사용하는 것이 고려된다.
- [0060] 본 발명의 방법들 및 용도들의 일 실시예에 있어서, 상기 질병은 염증이다. 다른 실시예에 있어서, 상기 염증은 간 질환과 연관된다. 또 다른 실시예에 있어서, 상기 염증 호흡기 질환과 연관된다. 또 다른 실시예에 있어서, 상기 염증은 낭포성 섬유증과 연관된다. 다른 실시예에 있어서, 상기 염증은 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환과 연관된다. 또 다른 실시예에 있어서, 상기 염증은 안질환들과 연관된다.
- [0061] 본 발명의 방법들 및 용도들의 일 실시예에 있어서, 상기 질병은 당뇨병성 신장 질환(diabetic nephropathy), 사구체경화증(glomerulosclerosis), 당뇨병망막병증(diabetic retinopathy), 비알콜성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 및 맥락막 신생혈관형성(choroidal neovascularisation)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 당뇨 유발 질환(diabetes-induced disease)이다.
- [0062] 본 발명의 방법들 및 용도들의 다른 실시예에 있어서, 상기 질병은 신경염증성(neuroinflammatory) 질병이다. 본 발명의 방법들 및 용도들의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 질병은 간 섬유증, 간경변증(liver cirrhosis), 신장 섬유증, 특발성 폐섬유화증(idiopathic pulmonary fibrosis) 그리고 방사선 유발 섬유증(radiation-induced fibrosis)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 방법들 및 용도들의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 질병은 암이다.
- [0063] **용어의 정의**
- [0064] 다음은 본 발명의 설명을 이해하는 데 도움이 될 수 있는 일부 정의들이다. 이들은 일반적인 정의들로 의도된 것이고, 이들 용어들만으로 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니며, 다음의 설명을 보다 잘 이해하기 위해 개시되는 것이다.
- [0065] 본문에서 다르게 요구하거나 특별히 대조적으로 기술되지 않는 한, 단수 정수들, 단계들 및 요소들로 본원에서 언급되는 본 발명의 정수들, 단계들 및 요소들은 언급된 정수들, 단계들 및 요소들의 단수 및 복수의 형태들을 명백하게 모두 포괄한다.
- [0066] 본 명세서 전체에 걸쳐, 본문에서 다르게 요구하지 않는 한, "포함하다"라는 표현, 또는 "구비하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형들은 기술된 단계나 요소 또는 정수 또는 단계나 요소들 또는 정수들의 그룹들의 포함을 의미하지만, 임의의 다른 단계나 요소 또는 정수 또는 요소들이나 정수들의 그룹을 배제하지는 않는 것으로 이해된다. 따라서, 본 명세서의 내용에 있어서, "포함하는"이라는 표현은 "주로 포함하지만, 필수적으로 전적이지는 않은" 것을 의미한다.
- [0067] 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 여기에 개시되는 본 발명이 상세하게 기술된 바들 이외에 변형들 및 변경들이 허용될 수 있는 점이 이해할 수 있을 것이다. 본 발명이 모든 이러한 변형들과 변경들을 포함하는 점이 이해될 것이다. 본 발명은 또한 개별적으로 또는 총괄적으로 본 명세서에서 언급되거나 나타난 모든 단계들, 특징들, 조성물들 및 화합물들과 모든 조합들 또는 이러한 단계들이나 특징들의 임의의 둘 또는 그 이상을 포괄한다.
- [0068] 본원에 사용되는, "알킬(alkyl)"이라는 용어는 그 의미 내에서 1개 내지 6개의 탄소 원자들, 예를 들면, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 탄소 원자들(구체적으로 한정하지 않는 한)을 갖는 1가("알킬") 및 2가("알킬렌(alkylene)") 선형 사슬 또는 분기 사슬 포화 탄화수소 라디칼들(hydrocarbon radicals)을 포함한다. 상기 선형 사슬 또는 분기 알킬 기는 안정한 화합물을 생성하도록 임의의 유용한 위치에 부착된다. 많은 실시예들에 있어서, 저급 알킬은 1 내지 6개, 1 내지 4개 또는 1 내지 2개의 탄소 원자들을 함유하는 선형 또는 분기 알킬 기이다. 예를 들면, 알킬이라는 용어는, 이에 한정되는 것은 아니지만, 메틸(methyl), 에틸(ethyl), 1-프로필(propyl), 이소프로필(isopropyl), 1-부틸(butyl), 2-부틸, 이소부틸(isobutyl), 삼차 부틸(tert-butyl), 아밀(amy), 1,2-디메틸프로필(dimethylpropyl), 1,1-디메틸프로필, 펜틸(pentyl), 이소펜틸(isopentyl), 헥실

(hexyl), 4-메틸펜틸((methylpentyl), 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸(dimethylbutyl), 3,3-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 1,2,2-트리메틸부틸(trimethylpropyl), 1,1,2-트리메틸부틸 등을 포함한다.

[0069] 본원에서 사용되는 "알콕시(alkoxy)"라는 용어는 선형 또는 분기 알킬록시(alkyloxy)(즉, O-알킬) 기들을 언급하며, 여기서 알킬은 앞서 정의한 바와 같다. 알콕시 기들의 예들은 메톡시(methoxy), 에톡시(ethoxy), n-프로폭시(propoxy) 및 이소프로폭시(isopropoxy)를 포함한다.

[0070] 본원에서 사용되는 "시클로알킬(cycloalkyl)"이라는 용어는 그 의미 내에서 1가("시클로알킬") 및 2가("시클로알킬렌(cycloalkylene)")의 포화된, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 폴리사이클릭 또는 융합 유사체들을 포함한다. 본 발명의 내용에서, 시클로알킬 기는 3개 내지 10개 또는 3개 내지 7개의 탄소 원자들을 가질 수 있다. 시클로알킬의 융합 유사체는 부착의 위치가 비 방향족 부위 상에 있는 아릴(aryl) 또는 헤테로아릴(heteroaryl) 기에 융합된 모노사이클릭 링을 의미한다. 시클로알킬 및 이의 융합 유사체의 예들은 시클로프로필(cyclopropyl), 시클로부틸(cyclobutyl), 시클로펜틸(cyclopentyl), 시클로헥실(cyclohexyl), 시클로헵틸(cycloheptyl), 테트라하이드로나프틸(tetrahydronaphthyl), 데카하이드로나프틸(decahydronaphthyl), 인다닐(indanyl) 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0071] 본원에서 사용되는 "아릴(aryl)"이라는 용어 또는 "아릴렌(arylene)"과 같은 변형들은 6개 내지 10개의 탄소 원자들을 갖는 1가("아릴") 및 2가("아릴렌")의 단일, 다핵의 공액 및 융합 유사체들을 언급한다. 아릴의 융합 유사체는 부착의 위치가 방향족 부위 상에 있는 모노사이클릭 시클로알킬 또는 모노사이클릭 헤테로시클릴(heterocyclyl) 기에 융합된 아릴 기를 의미한다. 아릴 및 이의 융합 유사체들의 예들은 페닐(phenyl), 나프탈(naphthyl), 인다닐(indanyl), 인데닐(indenyl), 테트라하이드로나프탈(tetrahydronaphthyl), 2,3-디하이드로벤조푸라닐(dihydrobenzofuranyl), 디하이드로벤조피라닐(dihydrobenzopyranyl), 1,4-벤조디옥사닐(benzodioxanyl) 등을 포함한다. 아릴렌의 예들은 페닐렌(phenylene) 및 나프틸렌(naphthylene)을 포함한다. "치환된 아릴(substituted aryl)"은 안정한 화합물을 생성하도록 임의의 유용한 원자에 부착되는 하나 이상, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 치환기들(substituents)로 독립적으로 치환되는 아릴이다. "치환된 아릴렌(substituted arylen)"은 안정한 화합물을 형성하도록 임의의 유용한 원자들에 부착되는 하나 이상, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 치환기들로 독립적으로 치환되는 아릴렌이다.

[0072] 본원에서 사용되는 "알킬아릴(alkylaryl)"이라는 용어는 그 의미 내에서 2가의 포화 선형 또는 분기 사슬 알킬렌 라디칼들에 부착되는 1가("아릴") 및 2가("아릴렌")의 단일, 다핵의 공액 및 융합 방향족 탄화수소 라디칼들을 포함한다. 알킬아릴 기들의 예들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 벤질(benzyl)을 포함한다.

[0073] "헤테로아릴(heteroaryl)"이라는 용어는 5개 또는 6개의 고리 원자들을 함유하는 모노사이클릭 방향족 고리 구조를 언급하며, 여기서 헤테로아릴은 O, S 및 N으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 이종 원자들을 함유한다. 헤테로아릴은 또한 술피닐(sulfinyl), 술포닐(sulfonyl) 및 3차 고리 질소의 N-산화물과 같이 산화된 S 또는 N을 포함하는 것으로 의도된다. 탄소 또는 질소 원자가 상기 헤테로아릴 고리 구조의 부속 위치이므로 안정한 화합물이 생성된다. 헤테로아릴 기들의 예들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 피리디닐(pyridinyl), (피리다지닐(pyridazinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 퀴나옥살릴(quinaoxalyl), 인돌리지닐(indoliziny), 벤조(benzo)[b]티에닐(thienyl), 퀴나졸리닐(quinazolinyl), 푸리닐(purinyl), 인돌릴(indolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피르롤릴(pyrrolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 티에닐(thienyl), 이소자졸릴(isoxazolyl), 옥사티아디아졸릴(oxathiadiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 트리아지닐(triazinyl), 퓨라닐(furanyl), 벤조푸릴(benzofuryl) 그리고 인돌릴(indolyl)을 포함한다. "질소를 함유하는 헤테로아릴"은 임의의 이종 원자들이 N인 헤테로아릴을 언급한다. "치환된 헤테로아릴"은 안정한 화합물을 생성하도록 임의의 유용한 원자들에 부착되는 하나 이상, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 치환기들로 독립적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0074] "헤테로아릴렌(heteroarylene)"은 5개 또는 6개의 고리 원자들을 함유하는 2가의 모노사이클릭 방향족 고리 구조를 언급하며, 여기서 헤테로아릴렌은 O, S 및 N으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 이종 원자들을 함유한다. 헤테로아릴렌은 또한 술피닐, 술포닐 및 3차 고리 질소의 N-산화물과 같은 산화된 S 또는 N을 포함하도록 의도된다. 탄소 또는 질소 원자는 치환기들이 그 상부에 부착되는 상기 헤테로아릴렌 고리 구조의 부속 지점이므로, 안정한 화합물이 생성된다. 헤테로아릴 기들의 예들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 피리디닐렌(pyridinylene), 피리다지닐렌(pyridazinylene), 피라지닐렌(pyrazinylene), 퀴나옥살릴렌(quinaoxalylene), 인돌리지닐렌(indolizinylene), 벤조(benzo)[b]티에닐렌(thienylene), 퀴나졸리닐렌(quinazolinylene),

(quinazolinylene), 푸리닐렌(purinylene), 인돌릴렌(indolylene), 퀴놀리닐렌(quinolinylene), 피리미디닐렌(pyrimidinylene), 피르롤릴렌(pyrrolylene), 옥사졸릴렌(oxazolylene), 티아졸릴렌(thiazolylene), 티에닐렌(thienylene), 이소옥사졸릴렌(isoxazolylene), 옥사티아디아졸릴렌(oxathiadiazolylene), 이소티아졸릴렌(isothiazolylene), 테트라졸릴렌(tetrazolylene), 이미다졸릴렌(imidazolylene), 트리아지닐렌(triazinylene), 푸라닐렌(furanylene), 벤조푸릴렌(benzofurylene) 그리고 인돌릴렌(indolylene)을 포함한다. "질소를 함유하는 헤테로아릴렌" 임의의 이중 원자들이 N인 헤테로아릴렌을 언급한다. "치환된 헤테로아릴렌"은 안정한 화합물을 생성하도록 임의의 유용한 원자에 부착되는 하나 이상, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 치환기들로 독립적으로 치환된 헤테로아릴렌이다.

[0075]

본원에서 사용되는 "헤테로시클릴(heterocyclyl)"이라는 용어 및 "헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl)"과 같은 변형들은, 그 의미에서 3개 내지 10개의 고리 원자들을 갖는 1가("헤테로시클릴") 및 2가("헤테로시클릴렌(heterocyclylene)")의 포화된 모노사이클릭, 바이사이클릭, 폴리사이클릭 또는 융합된 탄화수소 라디칼들을 포함하며, 여기서 1개 내지 5개 또는 1개 내지 3개의 고리 원자들은 부착의 지점이 탄소 또는 질소가 될 수 있는 O, N, NH, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 이중 원자들이다. 헤테로시클릴의 융합 유사체는 부착의 지점이 비방향족 부위 상인 아릴 또는 헤테로아릴 기에 융합된 모노사이클릭 헤테로시클을 의미한다. 상기 헤테로시클릴 기는 C₃₋₈ 헤테로시클릴이 될 수 있다. 상기 헤테로시클로알킬 기는 C₃₋₆ 헤테로시클릴이 될 수 있다. 상기 헤테로시클릴 기는 C₃₋₅ 헤테로시클릴이 될 수 있다. 헤테로시클릴 기들 및 이의 융합 유사체들의 예들은 아지리딘(aziridinyl), 피르롤리딘(pyrrolidinyl), 티아졸리딘(thiazolidinyl), 피페리딘(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 이미다졸리딘(imidazolidinyl), 2,3-디하이드로푸로(dihydrofuro)(2,3-b)피리딜(pyridyl), 벤조사지닐(benzoxazinyl), 테트라하이드로퀴놀리닐(tetrahydroquinolinyl), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinolinyl), 디하이드로인돌릴(dihydroindolyl), 퀴누클리딘(quinuclidinyl), 아제티딘(azetidyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 테트라하이드로티오펜(tetrahydrothiophenyl), 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl) 등을 포함한다. 상기 용어는 또한 질소 또는 N-포화 우라실들(uracils)을 통해 부착되는 2- 또는 4-피리돈들(pyridones)과 같은 방향족이 아닌 부분적으로 포화되지 않은 모노사이클릭 고리들을 포함한다.

[0076]

본원에서 사용되는 "할로젠(halogen)"이라는 용어 또는 "할라이드(halide)" 또는 "할로(halo)"와 같은 변형들은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 언급한다.

[0077]

본원에서 사용되는 "이중 원자(heteroatom)"라는 용어 또는 "헤테로(hetero)-" 또는 "헤테로기(heterogroup)"와 같은 변형들은 O, N, NH 및 S를 언급한다.

[0078]

일반적으로, "치환된(substituted)"은 내부에 포함되는 수소 원자에 대한 하나 이상의 결합들이 비수소 또는 비탄소 원자들에 대한 결합으로 대체되는 여기에 정의되는 바와 같은 유기 기(organic group)(예를 들면, 알킬기)를 언급한다. 치환된 기들은 또한 탄소(들) 또는 수소(들) 원자에 대한 하나 이상의 결합들이 이중 결합이나 삼중 결합들을 포함하는 이중 원자에 대한 하나 이상의 결합들로 대체되는 기들을 포함한다. 따라서, 치환된 기는, 다르게 특정하지 않는 한, 하나 이상의 치환기들로 치환될 것이다. 일부 실시예들에 있어서, 치환된 기는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 치환기들로 치환된다.

[0079]

본원에서 사용되는 "선택적으로 치환된(optionally substituted)"이라는 용어는, 이러한 용어의 언급이 치환되지 않을 수 있거나, 알킬(alkyl), 알케닐(alkenyl), 알키닐(alkynyl), 시클로알킬(cycloalkyl), 시클로알케닐(cycloalkenyl), 헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl), 할로(halo), 할로알킬(haloalkyl), 할로알키닐(haloalkynyl), 히드록실(hydroxyl), 히드록실알킬(hydroxyalkyl), 알콕시(alkoxy), 티오알콕시(thioalkoxy), 알케닐록시(alkenyloxy), 할로알콕시(haloalkoxy), 할로알케닐록시(haloalkenyloxy), NO₂, NH(알킬), N(알킬)₂, 니트로알킬(nitroalkyl), 니트로알케닐(nitroalkenyl), 니트로알키닐(nitroalkynyl), 니트로헤테로시클릴(nitroheterocyclyl), 알킬아미노(alkylamino), 디알킬아미노(dialkylamino), 알케닐아민(alkenylamine), 알키닐아민(alkynylamine), 아실(acyl), 알케노일(alkenoyl), 알키노일(alkynoyl), 아실아미노(acylamino), 디아실아미노(diacylamino), 아실록시(acyloxy), 알킬술포닐록시(alkylsulfonyloxy), 헤테로시클록시(heterocycloxy), 헤테로시클로아미노(heterocycloamino), 할로헤테로시클로알킬(haloheterocycloalkyl), 알킬술포닐(alkylsulfenyl), 알킬카르보닐록시(alkylcarbonyloxy), 알킬티오(alkylthio), 아실티오(acylthio), 포스포노(phosphono) 및 포스피닐(phosphinyl)과 같은 인을 함유하는 기들, 아릴(aryl), 헤테로아릴(heteroaryl), 알킬아릴(alkylaryl), 아랄킬(aralkyl), 알킬헤테로아릴(alkylheteroaryl), 시아노(cyano), 시아네이트(cyanate), 이소시아네이트(isocyanate), CO₂H, CO₂ 알킬, C(O)NH₂, -C(O)NH(알킬), 그리고 -C(O)N(알

킬)₂로 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기들로 치환될 수 있는 기를 의미한다. 바람직한 치환기들은 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, 하이드록시(C₁₋₆) 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, C(O)H, C(O)OH, NHC(O)H, NHC(O)C₁₋₄ 알킬, C(O)C₁₋₄ 알킬, NH₂, NHC₁₋₄ 알킬, N(C₁₋₄ 알킬)₂, NO₂, OH 그리고 CN을 포함한다. 특히 바람직한 치환기들은 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, 할로젠, OH, 하이드록시(C₁₋₃) 알킬(예를 들면, CH₂OH), C(O)C₁₋₄ 알킬(예를 들면, C(O)CH₃) 그리고 C₁₋₃ 할로알킬(예를 들면, CF₃, CH₂CF₃)을 포함한다.

[0080] 본 발명은 그 범위 내에서 모든 부분 이성질체들, 라세미체들(racemates), 거울상 이성질체들 및 이들의 혼합물들을 포함하는 본원에 기재되는 화합물들의 모든 입체 이성질체 및 이성질체의 형태를 포함한다. 본 발명의 화합물들은 비대칭적인 중심들을 가질 수 있으며, 입체 이성질체들의 혼합물들로서 또는 개별적인 부분 이성질체들 또는 거울상 이성질체들로서 구체적으로 논의되는 때를 제외하면, 본 발명에 포함되는 모든 이성질체의 형태들로 생성될 수 있다. 또한, 화학식 I로 기술되는 화합물들이 시스(cis) 및 트랜스(trans) 이성질체들로 알려진 E 및 Z 이성질체들로 존재할 수 있는 점이 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은, 예를 들면, 각 경우에 적절한 바와 같이 상기 화합물들의 E, Z, 시스(cis), 트랜스(trans), (R), (S), (L), (D), (+) 및/또는 (-) 형태들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 구조가 지시된 구체적인 입체이성질 현상(stereoisomerism)을 가지지 않을 경우, 임의의 및 모든 가능한 이성질체들이 포괄되는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 화합물들은 모든 형태 이성질체들을 포괄한다. 본 발명의 화합물들은 또한 단일 호변 이성질체들(tautomers) 및 호변 이성질체들의 혼합물들을 모두 포함하는 하나 이상의 호변이성(tautomeric) 형태들로 존재할 수 있다. 또한, 본 발명의 범위에 포함되는 것은 모든 다형체들(polymorphs) 및 본원에 기재되는 화합물들의 결정 형태들이다.

[0081] 본 발명은 그 범위 내에서 상이한 원자들의 동위 원소들을 포함한다. 특정한 동위 원소로서 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 이러한 원자의 임의의 안정한 동위 원소를 나타내는 것으로 의미된다. 따라서, 본 발명은 수소의 중수소 및 삼중 수소 동위 원소들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0082] 본 출원에 언급되는 모든 참조 문헌들은 그 개시 사항들이 특히 상호 참조로 포함된다. 임의의 이러한 문헌들에 대한 참조가 상기 문헌들이 통상적인 일반 지식이나 종래 기술의 일부를 형성하는 것을 허용하는 것으로 간주되지 않는다는 것이다.

[0083] 본 명세서의 본문에 있어서, "투여하는(administering)"이라는 용어와 "관리자(administer)" 및 "투여(administration)"를 포함하는 이러한 용어의 변형들은 임의의 적절한 수단에 의해 본 발명의 화합물 또는 조성물을 조직 또는 표면에 접촉, 적용, 전달 또는 제공하는 것을 포함한다. 본 명세서의 본문에 있어서, "치료(treatment)"라는 용어는 질병 병태 또는 증상들을 치료하고, 질병의 정착을 방지하거나, 그렇지 않으면 어떤 방식으로든 무엇이든지 질병이나 다른 원하지 않는 증상들의 진전을 예방하거나, 방해하거나, 지연시키거나 반전시키는 임의의 및 모든 사용들을 언급한다.

[0084] 본 명세서의 내용에 있어서, "유효량(effective amount)"이라는 용어는 그 의미 내에서 원하는 효과를 제공하도록 본 발명의 화합물 또는 조성물의 충분하지만 무독성인 양을 포함한다. 따라서, "치료 유효량(therapeutically effective amount)"이라는 용어는 그 의미 내에서 원하는 치료 효과를 제공하도록 본 발명의 화합물 또는 조성물의 충분하지만 무독성인 양을 포함한다. 요구되는 정확한 양은 치료되는 종들, 대상의 성별, 연령 및 일반적인 병태, 치료되는 병태의 경증도, 투여되는 특정한 제제, 투여 방식 등과 같은 인자들에 따라 대상에 따라 변화될 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 명시하는 것은 가능하지 않다. 그러나, 임의의 주어진 경우에 대하여, 적절한 "유효량"이 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 관례적인 실험만을 이용하여 결정될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0085] 도 1a 내지 도 1e는 투여 후 24시간에서 결정된 활성으로 단일 경구 복용 후의 랫트들의 다양한 조직들 내에서 SSAO/VAP-1 효소를 억제하는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 2a 내지 도 2e는 투여 후의 다양한 시점들에서 결정된 활성으로 단일 경구 복용 후의 랫트들의 다양한 조직들 내에서 SSAO/VAP-1 효소를 억제하는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 3a 내지 도 3e는 최종 복용의 투여 후 24시간에서 결정된 활성으로 매일 경구 복용이 4일간 반복된 후의 랫트들의 다양한 조직들 내에서 SSAO/VAP-1 효소를 억제하는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 4a 내지 도 4d는 마우스 모델의 염증이 있는 에어 파우치 내로의 백혈구 이동을 감소시키는 화합물 23의 능

력을 나타낸다.

도 5a 및 도 5b는 마우스 거고근 미소순환 내의 백혈구 이동을 감소시키는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 6a 및 도 6b는 전신 염증의 마우스 모델 내의 허파 내로의 백혈구 이동을 감소시키고(도 6a) 사망률에 대해 보호하는(도 6b) 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 7a 내지 도 7f는 신경퇴행의 마우스 모델 내에서 호중구 이동 및 미세아교세포 활성화를 감소시키는 화합물 9의 능력을 나타낸다.

도 8a 내지 도 8c는 급성 폐 염증의 마우스 모델 내에서 호중구 이동 및 활성화를 감소시키는 화합물 9의 능력을 나타낸다.

도 9a 및 도 9b는 알레르기 천식의 마우스 모델 내의 허파 내로의 호중구 이동(도 9a) 및 기도 과민 반응(도 9b)을 감소시키는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 10a 및 도 10b는 세균성 폐 감염의 마우스 모델에서 허파 내로의 백혈구 이동을 감소시키고(도 10a) 사망률에 대해 보호하는(도 10b) 화합물 9의 능력을 나타낸다.

도 11은 COPD의 마우스 모델 내의 가용성 콜라겐의 양을 감소시키는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 12a 내지 도 12e는 간 섬유증의 랫트 모델 내의 간 기능을 증진시키고(도 12a 및 도 12b), 섬유증을 감소시키며(도 12c 및 도 12e) 염증을 감소시키는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

도 13a 내지 도 13d는 지방간 질환의 마우스 모델 내의 염증 및 섬유증을 감소시키는 화합물 23의 능력을 나타낸다.

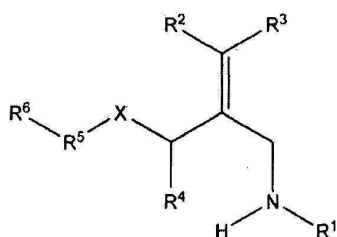
도 14a 및 도 14b는 포도막염의 마우스 모델 내의 호산구 이동을 감소시키고(도 14b), 임상 수치를 감소시키는(도 14a) 화합물 23의 능력을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0086] 본 발명은 SSAO/VAP-1을 억제할 수 있는 치환된 할로알릴아민 화합물들에 관한 것이다.

[0087] 본 발명에 따르면, 다음의 구조(화학식 I)를 가지는 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염, 다형체 형태, 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.

[0088] [화학식 I]



[0089]

[0090] 상기 화학식 I에서,

[0091] R¹ 및 R⁴는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환되는 C₁₋₆ 알킬이고,

[0092] R² 및 R³은 수소, 염소 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 단 R² 및 R³이 동시에 수소는 아니며,

[0093] R⁵는 선택적으로 치환되는 아릴렌 기이고,

[0094] R^6 은,



[0095]

[0096]로부터 선택되며,

[0097] R^7 및 R^8 은 수소, 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0098] X는 CH_2 , 산소, 황 또는 SO_2 이다.

[0099] 본 발명의 화합물들의 일 실시예에 있어서, R^1 및 R^4 는 모두 수소이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^1 은 수소이며 R^4 는 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬이며 R^4 는 수소이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^1 은 수소이며 R^4 메틸이다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^1 은 메틸이며 R^4 는 수소이다.

[0100] 본 발명의 화합물들의 일 실시예에 있어서, R^2 및 R^3 은 수소, 염소 및 불소로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 단, R^2 및 R^3 이 동시에 수소는 아니다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 불소이고, 단, R^2 및 R^3 이 동시에 수소는 아니다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^2 및 R^3 은 모두 불소이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^2 는 수소이며 R^3 은 불소이다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^2 는 불소이며 R^3 은 수소이다.

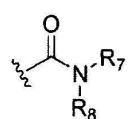
[0101] 본 발명의 화합물들의 일 실시예에 있어서, R^5 는 선택적으로 치환되는 아릴렌 기이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^5 는 치환되지 않은 아릴렌 기이다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^5 는 선택적으로 치환되는 페닐렌 기(phenylene group)이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^5 는 치환되지 않은 페닐렌 기이다. 본 발명의 화합물들의 일 실시예에 있어서, R^5 는 알킬, 할로, 알콕시 및 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기들로 선택적으로 치환되는 페닐렌 기이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^5 는 메틸, 불소, 염소, 브롬, OCH_3 및 CF_3 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기들로 선택적으로 치환되는 페닐렌 기이다.

[0102] 본 발명의 화합물들의 일 실시예에 있어서, R^6 은,



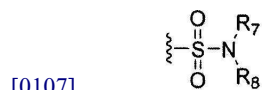
[0103]

[0104]로부터 선택된다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^6 은



[0105]

[0106] 이다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^6 은



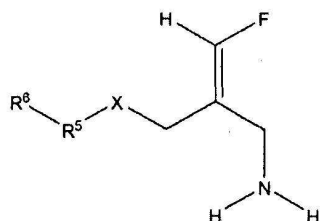
[0108] 이다.

[0109] 본 발명의 화합물들의 일 실시예에 있어서, R^7 및 R^8 은 수소, 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^7 및 R^8 은 수소 및 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^7 및 R^8 은 모두 수소이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, R^7 및 R^8 은 모두 C_{1-6} 알킬이다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, R^7 은 수소이며 R^8 은 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 실시예에 있어서, R^7 및 R^8 은 수소, 삼차 부틸, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 2-부틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0110] 본 발명의 화합물들의 일 실시예에 있어서, X는 CH_2 , 산소, 황 또는 SO_2 이다. 본 발명의 화합물들의 다른 실시예에 있어서, X는 CH_2 , 산소 또는 황이다. 본 발명의 화합물들의 또 다른 실시예에 있어서, X는 산소이다.

[0111] 본 발명의 화합물들의 특정 실시예에 있어서, 다음과 같은 구조(화학식 II)를 가지는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 다형체 형태 또는 프로드러그가 제공된다.

[0112] [화학식 II]



[0113]

[0114] 상기 화학식 II에서,

[0115] R^5 는 선택적으로 치환되는 아릴렌 기이고,

[0116] R^6 은,



[0117]

[0118]로부터 선택되며,

[0119] R^7 및 R^8 은 수소, 선택적으로 치환되는 C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환되는 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

[0120] X는 CH_2 , 산소, 황 또는 SO_2 이다.

[0121] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 현재의 바람직한 화합물들은 화학식 I 및 화학식 II의 화합물들을 포함하며, 여기서 R^3 은 불소이고, X는 산소이다.

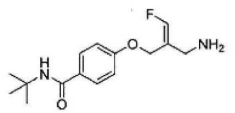
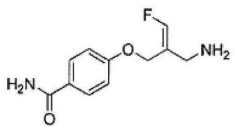
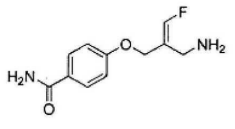
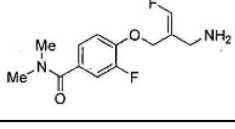
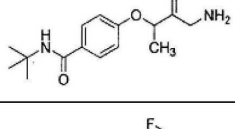
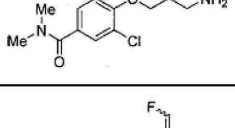
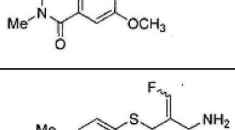
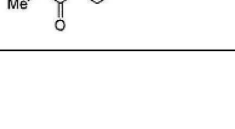
[0122] 화학식 I 또는 화학식 II로 기술되는 화합물들이 프로드러그 형태로 투여될 수 있고, 여기서 상기 치환기 R^1 은

-C(O)알킬, -C(O)아릴, -C(O)-아릴알킬, C(O)헤테로아릴, -C(O)-헤테로아릴알킬 등과 같은 작용기들(functional group)로부터 선택될 수 있는 점이 이해될 것이다.

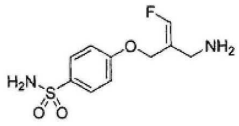
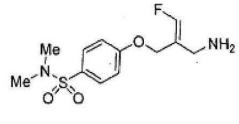
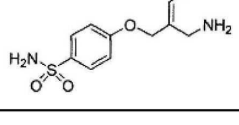
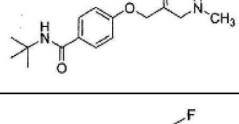
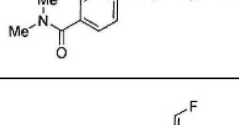
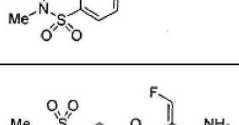
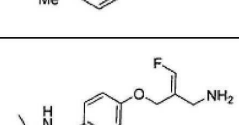
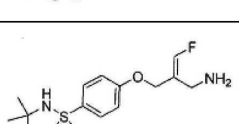

[0123] 화학식 I로 기술되는 화합물들은 염기성 아미노기가 존재할 때 산부가염들(acid addition salts)로서 존재할 수 있거나, 산성 기가 존재할 때 금속염들로서 존재할 수 있다.

[0124] 본 발명에 따른 예시적인 화합물들은 다음 표 1에 기재된 화합물들, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 용매화물을 포함한다:

표 1

1		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N-삼차(<i>tert</i>)-부틸벤즈아미드
2		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)벤즈아미드
3		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)벤즈아미드
4		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-플루오로-N,N-디메틸벤즈아미드
5		(E)-4-(3-(아미노메틸)-4-플루오로부트-3-엔-2-일옥시)-N-삼차-부틸벤즈아미드
6		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-클로로-N,N-디메틸벤즈아미드
7		4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-메톡시-N,N-디메틸벤즈아미드
8		4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴티오)-N,N-디메틸벤즈아미드

[0125]

9		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-벤젠술폰아미드
10		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드
11		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-벤젠술폰아미드
12		(E)-N-삼차-부틸-4-(3-플루오로-2-((메틸아미노)메틸)알릴옥시)벤즈아미드
13		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤즈아미드
14		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드
15		(Z)-3-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤젠술폰아미드
16		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N-삼차-부틸벤젠술폰아미드
17		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N-삼차-부틸벤젠술폰아미드

18		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N,N</i> -디메틸벤즈아미드
19		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -삼차-부틸-3-플루오로벤즈아미드
20		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-브로모- <i>N,N</i> -디메틸벤즈아미드
21		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -삼차-부틸-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드
22		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-클로로알릴옥시)- <i>N</i> -삼차-부틸벤즈아미드
23		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -삼차-부틸벤즈아미드
24		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N,N</i> -디에틸벤즈아미드
25		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -메틸벤즈아미드

26		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- N,N,2-트리메틸벤즈아미드
27		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-클로로알릴옥시)-N- 삼차부틸벤즈아미드
28		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- N-메틸벤젠설포나미드
29		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- N-메틸벤젠설포나미드
30		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- N-에틸벤젠설포나미드
31		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- N-에틸벤젠설포나미드
32		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- N-이소프로필벤젠설포나미드
33		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- N-이소프로필벤젠설포나미드

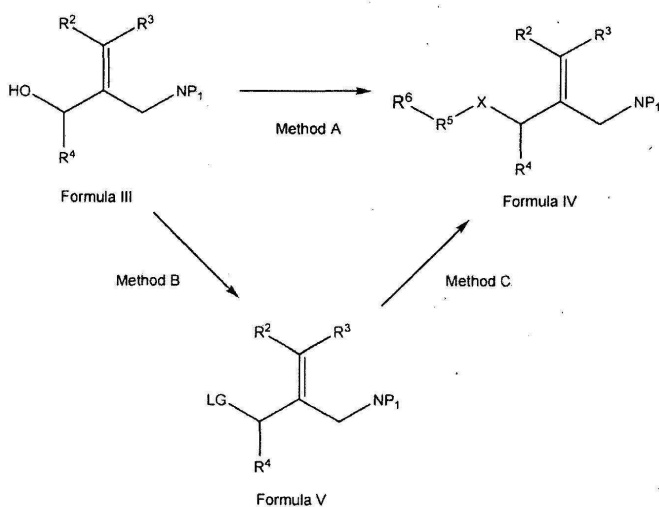
34		(Z)-4-(3-(아미노메틸)-4-플루오로부트-3-에닐)- <i>N</i> -삼차-부틸벤즈아미드
35		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -에틸- <i>N</i> -메틸벤즈아미드
36		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -이차-부틸- <i>N</i> -메틸벤즈아미드
37		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -삼차-부틸- <i>N</i> -메틸벤젠설포나미드
38		(Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -이소프로필- <i>N</i> -메틸벤젠설포나미드
39		(E)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)- <i>N</i> -이소프로필벤즈아미드

[0126] **화학식 1의 화합물들의 제조**

[0127] 본 발명의 화합물들은, 예를 들면, 미국 특허 제4,454,158호, 미국 특허 제4,699,928호 및 미국 특허 제4,650,907호에 기재된 과정들과 같은 다양한 방식으로 제조될 수 있다.

[0128] X=O 또는 S인 화학식 I로 기술되는 화합물들을 제조하기 위한 선택적인 경로는 다음의 반응 도식(scheme) 1에 기술된 합성 프로토콜을 채용한다. 이는 국제 공개 특허(WO) 제2007/120528호에 기재된 과정들과 유사하다.

[0129] **반응 도식 1**



[0130]

[0131] 여기서, R^2 , R^3 , X 및 R^5 는 본원에 정의된 바와 같고, P_1 은 질소 작용성을 보호하도록 사용되는 작용기이며, LG는 이탈기(leaving group)이다. P_1 의 예들은 삼차 부틸록시카르보닐(*tert*-butyloxycarbonyl)(BOC), 9-플루오로에닐메틸록시(fluorenylmethoxy)-카르보닐(carbonyl)(Fmoc) 그리고 벤질록시카르보닐

(benzyloxycarbonyl)(CBZ) 기들과 같은 카보네이트들(carbonates)이며, LG의 예들은 브로모(bromo), 클로로(chloro), 아이오도(iodo), 트리플레이트들(triflates), 토실레이트들(tosylates), 메실레이트들(mesylates) 그리고 에스테르(ester) 기들이다.

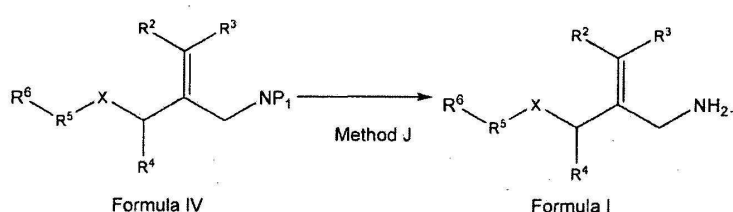
[0132] 화학식 III으로 나타낸 화합물은 화학식 IV로 나타낸 화합물을 산출하도록 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction)과 같은 치환 반응에 직접적으로 사용되거나(방법 A), 당해 기술 분야에서 잘 알려진 과정들에 의해 브롬화물, 염화물 또는 요오드화물과 같은 이탈기(LG)를 함유하는 화학식 V로 나타낸 화합물로 먼저 전환된다(방법 B). 선택적으로는, 알코올이 토실(tosyl) 보호기/활성화 기로 직접 활성화될 수 있다(반응 도식 2에서 P₂=토실, 화학식 VIII; 하기 참조). 화학식 V로 기술되는 활성화된 화합물은 이후에 화학식 IV로 나타낸 화합물을 제공하도록 친핵성 시약(nucleophilic reagent)으로 처리된다(방법 C).

[0133] 상기 미츠노부 반응 조건들은 과학 및 특허 문헌들(웹 사이트 en.wikipedia.org/wiki/Mitsunobu_reaction로부터 입수 가능, 및 미츠노부, 오((Mitsunobu, O)의 "The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products"(*Synthesis* 1981, 1-28))에 잘 기술되어 있으며, 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran: THF) 또는 CH₂Cl₂(CH₂Cl₂)와 같은 유기 용매 내의 디알킬 아조디카르복실레이트(dialkyl azodicarboxylate) 및 트리페닐포스핀(triphenylphosphine)의 존재하에 적절하게 치환된 페놀기 또는 트리페놀기, 또는 치환된 프탈리미드(phthalimide)와 알코올을 접촉시켜 진행된다.

[0134] 화학식 III의 알코올기의 대응되는 브롬화물, 염화물 또는 요오드화물로의 전환은 톨루엔(toluene) 내의 PBr₃ 또는 CH₂Cl₂와 같은 유기 용매 내의 CBr₄ 및 트리페닐포스핀으로의 처리를 포함하여 임의의 수의 공통적으로 이용되는 과정들에 의해 구현된다(예를 들면, March J.의 "*Advanced Organic Synthesis*"(John Wiley & Sons, Third Edition 1985) 참조). 생성된 할로겐화물은 화학식 IV로 나타낸 화합물을 제공하도록 치환된 알코올들, 페놀, 아민들 또는 티올들로 처리될 수 있다.

[0135] 화학식 I로 나타낸 본 발명의 화합물들에 대한 화학식 IV로 기술되는 화합물들의 탈보호를 위하여 잘 확립된 많은 화학적 과정들이 존재한다(방법 J; 반응 도식 2 참조). 예를 들면, P₁이 BOC 보호기일 경우, 화학식 IV로 기술되는 화합물들은 염산염(hydrochloride salt)으로서 화학식 I로 기술되는 화합물들을 제공하도록 디에틸에테르(diethylether)와 같은 용매 내의 무수 염화수소와 같은 산성 물질로 처리될 수 있다. 일반적으로, 유리 아미노 화합물들은 취급의 용이성과 향상된 화학적 안정성을 위해 산부가염들로 전환된다. 산부가염들의 예들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 염산염, 브롬화수소산염(hydrobromide) 및 메탄술폰산염(methanesulfonate)을 포함한다.

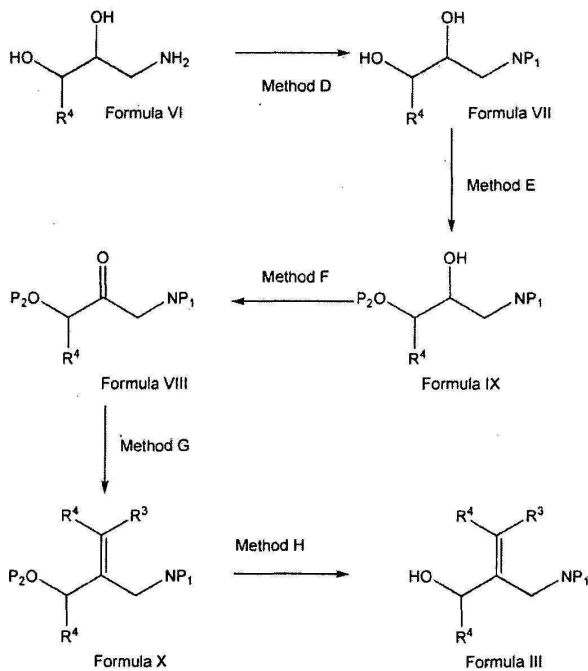
[0136] **반응 도식 2**



[0137]

[0138] 화학식 III으로 기술되는 화합물들의 제조는 상업적으로 입수 가능하거나 손쉽게 접근 가능한 화학식 VI로 예시되는 아미노디올(aminodiol)로부터 간단하게 수행된다(반응 도식 3 참조).

[0139] 반응 도식 3



[0140]

[0141]

첫 번째 단계는, 화학식 IX로 기술되는 원하는 알코올을 제공하도록 일차 알코올의 선택적 보호에 수반하여, 바람직하게는 삼차 부틸 카바메이트(*tert*-butyl carbamate: BOC)(화학식 VII에서 $\text{P}_1 = \text{BOC}$)로서 상기 일차 아민의 선택적 보호이다. 선택적인 보호 방법들(방법 E)은 합성 화학 분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들면, 상기 일차 알코올은 삼차 부틸디메틸실릴(*tert*-butyldimethylsilyl) 보호된 알코올(화학식 VII)을 제공하도록 이미다졸(imidazole)의 존재에서 삼차 부틸-(클로로)디메틸실란(dimethylsilane)과 선택적으로 반응할 수 있다. 이차 알코올의 산화는 스웬(Swern) 산화 조건들 하에서 가장 잘 이루어지며(방법 F), 화학식 VIII로 기술되는 케톤(ketone)을 생성한다. 화학식 X의 할로알켄 작용기는 위티그(Wittig) 또는 호너-워즈워스-엠몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응에 의해 도입된다. R^2 및 R^3 이 화학식 I로 나타낸 구조 내의 F 및 H일 때, 나트륨트리스(트리메틸실릴)아미드(trimethylsilyl)아미드(amide)와 같은 강한 염기의 존재에서 플루오로메틸(fluoromethyl)(트리페닐(triphenyl))포스포늄(phosphonium) 테트라플루오로보레이트(tetrafluoroborate)와 화학식 VIII로 기술되는 케톤의 반응은 E 및 Z 이성질체들의 혼합물로서 플루오로알켄(fluoroalkene)(화학식 X로 나타낸)을 제공한다. 이들 이성질체들은 개개의 E 및 Z 이성질체들을 제공하도록 크로마토그래피 과정들에 의해 분리될 수 있다. 화학식 X로 기술되는 화합물들 내의 보호기의 제거는 쉽게 이루어질 수 있다(방법 H). 탈보호 시약의 선택은 상기 보호기들 P_1 및 P_2 의 특성에 의해 결정된다. P_2 가 삼차 부틸디메틸실릴이고 P_1 이 BOC 기일 때, 화학식 III로 기술되는 알코올을 산출하도록 P_2 의 선택적 제거는 TBAF로 이루어진다.

[0142]

치료 용도들 및 제형들

[0143]

본 발명은 막결합(membrane-bound) SSAO/VAP-1 및 가용성 SSAO/VAP-1을 억제하기 위한 화학식 I 및 화학식 II로 기술되는 화합물들의 사용 방법들을 제공한다. 상기 화합물들의 상대적인 억제 효력은 다양한 방식들로, 예를 들면, 재조합 인간 단백질로 또는 재조합 비인간 효소로 생성체 외의 분석으로, 통상 설치류 효소를 발현시키는 세포 분석들로, 인간 단백질로 감염된 세포 분석들로, 설치류나 다른 포유류 종들에서의 생체 내 테스트 등으로 SSAO/VAP-1의 아민 옥시다아제 활성을 억제하기 위해 필요한 양에 의해 결정될 수 있다.

[0144]

본 발명은 또한 염증성 질환으로 고통 받는 환자들에서 SSAO/VAP-1을 억제하도록 화학식 I 및 화학식 II로 기술되는 화합물들을 사용하는 방법들 및 염증성 질환들을 치료하는 방법들 개시한다. 인간의 염증성 질환들은 관절염(arthritis), 크론병(Crohn's disease), 과민성 장 질환(irritable bowel disease), 건선(psoriasis), 천식(asthma), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic pulmonary obstructive disease), 기관지 확장증(bronchiectasis), 죽상 동맥경화증(atherosclerosis), 당뇨병(diabetes)으로 인한 염증, 그리고 뇌졸중에 수반하는 감염성 세포 파

괴를 포함한다.

- [0145] 따라서, 일 측면에 있어서, 본 발명은 아민 옥시다아제 효소 억제를 필요로 하는 대상에서 아민 옥시다아제 효소를 억제하는 방법들에 관한 것이며, 상기 방법들은 상기 대상에 호전적인(positive) 치료 반응을 가져오도록 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 유효량으로 투입하는 단계를 포함한다.
- [0146] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 아민 옥시다아제 효소와 연관된 질병을 치료하는 방법들에 관한 것이며, 상기 방법들은 상기 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0147] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 SSAO/VAP-1에 의해 조절되는 질병을 치료하는 방법들에 관한 것이며, 상기 방법들은 상기 치료를 필요로 하는 대상에게 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 치료 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0148] 전술한 방법들은 상기 질병이 염증인 경우에 적용 가능하다. 여기에 적용되는 바에 있어서, "염증(inflammation)"은 관절염(소아 류마티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis)을 포함하여), 크론병, 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 염증성 장 질환들(예를 들면, 과민성 장 질환), 건선, 천식, 폐 염증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 기관지 확장증, 피부 염증, 안질환, 접촉성 피부염(contact dermatitis), 간 염증, 간 자가면역 질환들(liver autoimmune diseases), 자가면역성 간염(autoimmune hepatitis), 원발성 담즙성 간경화(primary biliary cirrhosis), 경화성 담관염(sclerosing cholangitis), 자가면역성 담관염(autoimmune cholangitis), 알코올성 간 질환, 동맥 경화(atherosclerosis), 만성 심부전(chronic heart failure), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 허혈성 질환들(ischemic diseases), 뇌졸중 및 이의 합병증, 심근 경색증(myocardial infarction) 및 이의 합병증, 뇌졸중에 수반되는 감염성 세포 파괴, 건막염(synovitis), 전신 염증 증 폐혈증(systemic inflammatory sepsis) 등을 포함하는 다양한 적응증들을 포괄한다.
- [0149] 전술한 방법들은 또한 상기 질병이 I형 당뇨병 및 이의 합병증, II형 당뇨병 및 이의 합병증 등에 적용 가능하다.
- [0150] 상술한 방법들은 또한 상기 질병이 황반 변성(macular degeneration)이나 다른 안질환일 경우에 적용 가능하다.
- [0151] 상술한 방법들은 또한 상기 질병이 섬유증일 경우에 적용 가능하다. 여기에 적용되는 바에 있어서, "섬유증(fibrosis)"은 낭포성 섬유증, 특발성 폐섬유화증, 비알코올성 지방간염(NASH)과 같은 비알콜성 지방간 질환들 및 간의 간경변(cirrhosis)을 야기하는 알코올 유발 섬유증을 포함하는 간 섬유증, 신장 섬유증, 경피증(scleroderma), 방사선 유발 섬유증 그리고 과도한 섬유증이 질병 병리의 원인이 되는 다른 질병들과 같은 질환들을 포함한다.
- [0152] 전술한 방법들은 또한 상기 질병이 신경염증성 질환인 경우에 적용 가능하다. 여기에 적용되는 바에서, "신경염증성 질환들(neuroinflammatory diseases)"은 뇌졸중(stroke), 파킨슨병(Parkinson's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 혈관성 치매(vascular dementia), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 만성 다발성 경화증 등을 포함하는 다양한 적응증들을 포괄한다.
- [0153] 전술한 방법들은 또한 상기 질병이 암인 경우에 적용 가능하다. 일 실시예에 있어서, 상기 암은 폐암; 유방암; 대장암; 항문암; 췌장암; 전립선암; 난소 암종; 간 및 쓸개관 암종; 식도 암종; 비호지킨(non-Hodgkin's) 림프종; 방광 암종; 자궁의 암종; 신경교종, 교모세포종, 수질아세포종 및 다른 뇌의 종양들; 신장암; 손과 목의 암; 위의 암; 다발성 골수종; 고환암; 생식 세포종; 신경내분비 종양; 자궁경부암; 위장관, 유방 및 다른 기관들의 유암종들; 인환 세포암; 그리고 육종, 섬유육종, 혈관종, 혈관종증, 혈관외피세포종, 의사혈관종 기질 과형성, 근섬유형성종, 섬유종증, 감염성 근섬유모세포성 종양, 지방종, 혈관지방종, 파립상 세포 종양, 신경섬유종, 신경초종, 혈관육종, 지방육종, 횡문근육종, 골육종, 평활근종 또는 평활근육종을 포함하는 간엽세포 종양들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0154] **약제학적 및/또는 치료용 제형들**
- [0155] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 그리고 이에 대한 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물들이 제공된다. 화학식 I의 화합물들은 또한 약제학적으로 허용되는 염들을 포함하는 적합한 염들로서 존재할 수 있다.

- [0156] "약제학적으로 허용되는 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"라는 표현은 투여의 특정한 모드를 위해 적합한 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 임의의 담체를 언급한다. 또한, 상기 화합물들은 상기 조성물 내의 단일의 약제학적으로 활성인 성분으로 제형화될 수 있거나, 다음 활성 성분들과 병용될 수 있다.
- [0157] "약제학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt)"이라는 표현은 약제학적 응용에의 사용을 위해 적절한 임의의 염 제제를 언급한다. 약제학적으로 허용되는 염으로서, 이들 염들이 음향 치료 판단의 범위 내에서 지나친 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간들 및 하급 동물들의 조직들과 접촉되는 사용을 위해 적절하며, 합당한 이익/위험 비율로 부합되는 것을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염들은 당해 기술 분야에 알려져 있으며, 산부가염 및 염기성 염들을 포함한다. 산들 및 염기들의 헤미염들(hemisalts)도 형성될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염들은, 무기산들의 아민 염들(예를 들면, 염산염들, 브롬화수소산염들, 술폰산염들 및 이와 유사한 것들); 및 유기산들의 아민 염들(예를 들면, 포름산염들, 아세트산염들, 락트산염들, 말산염들, 타르타르산염들, 시트르산염들, 아스코르브산염들, 숙신산염들, 말레인산염들, 낙산염들, 발레르산염들, 푸마르산염들 등)을 포함한다.
- [0158] 염기성 부위를 갖는 화학식 I의 화합물을 위해, 적합한 약제학적으로 허용되는 염들은 산부가염들일 수 있다. 예를 들면, 이러한 화합물들의 적합한 약제학적으로 허용되는 염들은 염산, 황산, 메탄술폰산(methanesulfonic acid), 숙신산, 푸마르산, 말레인산, 벤조산, 인산, 아세트산, 옥살산, 탄산, 타르타르산 또는 시트르산과 같은 약제학적으로 허용되는 산을 본 발명의 화합물들과 혼합하여 제조될 수 있다.
- [0159] S. M. Berge 등은 "*J. Pharmaceutical Sciences*"(1977, 66:1-19)에서 약제학적으로 허용되는 염들을 상세하게 기술하고 있다. 상기 염들은 본 발명의 화합물들의 최종 격리 및 정제 동안에 *in situ*로 제조될 수 있거나, 유리 염기 작용기를 적합한 유기산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산부가염들은, 아세트산염(acetate), 아디핀산염(adipate), 알긴산염(alginate), 아스코르브산염(ascorbate), 아스파르트산염(aspartate), 벤젠술폰산염(benzenesulfonate), 벤조산염(benzoate), 중황산염(bisulfate), 붕산염(borate), 낙산염(butyrate), 장뇌산염(camphorate), 캄포르술폰산염(camphorsulfonate), 시트르산염(citrate), 디글루콘산염(digluconate), 시클로펜탄프로피온산염(cyclopentanepropionate), 도데실황산염(dodecylsulfate), 에탄술폰산염(ethanesulfonate), 푸마르산염(fumarate), 글루코헵톤산염(glucoheptonate), 글리세로인산염(glycerophosphate), 헤미황산염(hemisulfate), 헵톤산염(heptonate), 헥사논산염(hexanoate), 브롬화수소산염(hydrobromide), 염산염(hydrochloride), 요오드화수소산염(hydroiodide), 2-하이드록시-에탄술폰산염, 락토비오네이트(lactobionate), 락트산염(lactate), 라우린산염(laurate), 로릴 황산염(lauryl sulfate), 말산염(malate), 말레인산염(maleate), 말론산염(malonate), 메탄술폰산염(methanesulfonate), 2-나프탈렌술폰산염(naphthalenesulfonate), 니코티네이트(nicotinate), 질산염(nitrate), 올레산염(oleate), 옥살산염(oxalate), 팔미틴산염(palmitate), 파모에이트(pamoate), 펙티네이트(pectinate), 과황산염(persulfate), 3-페닐프로피온산염(phenylpropionate), 인산염(phosphate), 피크르산염(picrate), 피발레이트(pivalate), 프로피온산염(propionate), 스테아르산염(stearate), 숙신산염(succinate), 황산염(sulfate), 타르타르산염(tartrate), 티오시안산염(thiocyanate), 톨루엔술폰산염(toluenesulfonate), 언데카노에이트(undecanoate), 발레르산염들(valerate salts) 등을 포함한다. 적합한 염기성염들은 비독성의 염들을 형성하는 염기들로부터 형성된다. 예들은 알루미늄, 아르기닌(arginine), 벤자틴(benzathine), 칼슘, 콜린(choline), 디에틸아민(diethylamine), 디올아민(diolamine), 글리신(glycine), 리신(lysine), 마그네슘, 메글루민(meglumine), 올라민(olamine), 칼륨, 나트륨, 트로메타민(tromethamine) 및 아연 염들을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염들은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등 뿐만 아니라, 이에 한정되는 것은 아니지만, 암모늄, 테트라메틸암모늄(tetramethylammonium), 테트라에틸암모늄(tetraethylammonium), 메틸아민(methylamine), 디메틸아민(dimethylamine), 트림에틸아민(trimethylamine), 트리에틸아민(triethylamine), 에틸아민(ethylamine), 트리에탄올아민(triethanolamine) 등을 포함하는 비독성 암모늄, 4차 아민 및 아민 양이온들을 포함한다.
- [0160] 화학식 I의 화합물들의 약제학적으로 허용되는 염들은, 예를 들면, 다음을 포함하는 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 방법들로 제조될 수 있다.
- [0161] (i) 화학식 I의 화합물을 원하는 산이나 염기와 반응시킴에 의하는 것;
- [0162] (ii) 화학식 I의 화합물의 적합한 전구체로부터 산- 또는 염기-불안정 보호기를 제거함에 의하거나, 원하는 산이나 염기를 이용하여 적합한 환형 전구체, 예를 들면 락톤(lactone) 또는 락탐(lactam)의 고리를 개방함에 의하는 것; 또는

- [0163] (iii) 적절한 산이나 염기와의 반응에 의하거나 적합한 이온 교환 칼럼에 의하여 화학식 I의 화합물의 하나의 염을 다른 것으로 전환시킴에 의하는 것.
- [0164] 상기 반응들 (i)-(iii)은 통상적으로 용액 내에서 수행된다. 생성된 염은 침전되어 여과에 의해 수집될 수 있거나, 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 상기 생성된 염에서 이온화의 정도는 완전히 이온화된 것으로부터 거의 이온화되지 않은 것까지 변화될 수 있다.
- [0165] 이에 따라, 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물들의 적절한 약제학적으로 허용되는 염들은 염산, 황산, 메탄술폰산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 벤조산, 인산, 아세트산, 옥살산, 탄산, 타르타르산 또는 시트르산과 같은 약제학적으로 허용되는 산을 본 발명의 화합물들과 혼합하여 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물들의 적합한 약제학적으로 허용되는 염들은 이에 따라 산부가염들을 포함한다.
- [0166] 본 발명의 화합물들은 용매화되지 않거나 용매화된 형태들 모두로 존재할 수 있다. '용매화물(solvate)'이라는 용어는 여기에 사용되는 바에서 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매 분자들, 예를 들면, 에탄올의 화학양론적 양을 포함하는 분자 복합체를 기술하는 것이다. '수화물(hydrate)'이라는 용어는 상기 용매가 물일 때 적용된다.
- [0167] 일 실시예에 있어서, 화학식 I의 화합물들은 "프로드러그(prodrug)"의 형태로 투여될 수 있다. "프로드러그"라는 표현은 생체 내의 투여에 따라 하나 이상의 단계들이나 과정들에 의해 대사 작용을 하거나, 그렇지 않으면 상기 화합물의 생물학적으로, 약제학적으로 또는 치료적으로 활성인 형태로 전환되는 화합물을 언급한다. 프로드러그들은 상기 화합물 내에 존재하는 작용기들을, 변형이 통상의 조작으로 또는 생체 내에서 본원에 기재된 화합물로 개월되는 방식으로, 변형시켜 제조될 수 있다. 예를 들면, 프로드러그들은 히드록시, 아미노 또는 설프히드릴(sulfhydryl) 기가 포유류 대상에게 투여될 때에 각기 유리 히드록시, 유리 아미노 또는 유리 설프히드릴 기로 개월될 수 있는 임의의 기에 결합되는 본 발명의 화합물들을 포함한다. 대표적인 프로드러그들은, 예를 들면, 아마이드들(amides), 에스테르들(esters), 에놀 에테르들(enol ethers), 에놀 에스테르들(enol esters), 아세트산염들, 포름산염들, 벤조산염 유도체들, 그리고 알코올의 유도체들 및 본 발명의 화합물들 아민 작용기들을 포함한다. 약력학적 과정들 및 생체 내의 약물 대사 작용의 지식으로 인해, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 약제학적으로 활성이 화합물이 알려지면 상기 화합물의 프로드러그를 설계할 수 있다(예를 들면, Nogrady의 "*Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*"(1985, Oxford University Press, New York, 페이지 388-392) 참조).
- [0168] 본원의 조성물들은 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물들을 포함한다. 상기 화합물들은 일 실시예에서 경구 투여를 위해 용액제들, 현탁제들(suspensions), 정제들, 분산 가능한 정제들, 환제들, 캡슐제, 분말들, 서방형 제제들 또는 엘릭서제들(elixirs)과 같은 적합한 약제학적 제제들로 제형화되거나, 비경구 투여뿐만 아니라 경피(transdermal) 패치 제제 및 건조 분말 흡입기들을 위해 멸균 용액들이나 현탁액들로 제형화된다. 일 실시예에 있어서, 전술한 화합물들은 당해 기술 분야에서 잘 알려진 기술들과 과정들을 이용하여 약제학적 조성물들로 제형화된다(예를 들면, Ansel의 "*Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*"(Fourth Edition 1985, 126) 참조).
- [0169] 상기 조성물들에 있어서, 하나 이상의 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체들이 유효 농도들로 적합한 약제학적 담체와 혼합된다. 상기 화합물들은 제형화 이전에 전술한 바와 같은 대응되는 염들, 에스테르들, 에놀 에테르들이나 에스테르들, 아세탈들(acetals), 케탈들(ketals), 오르소에스테르들(orthoesters), 헤미아세탈들(hemiacetals), 헤미케탈들(hemiketals), 산들, 염기들, 용매화물들, 수화물들 또는 프로드러그들로서 유도체화될 수 있다. 상기 조성물들 내의 상기 화합물들의 농도들은 투여에 따라 치료되는 질병들이나 질환들의 증상들 중 하나 이상을 치료하거나, 예방하거나, 완화시키는 양의 전달을 위해 효과적이다.
- [0170] 일 실시예에 있어서, 상기 조성물들은 단일 투여 복용을 위해 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위하여, 중량 분율의 화합물이 유효 농도로 선택된 담체 내에 용해되거나, 현탁되거나, 분산되거나, 그렇지 않으면 혼합되어, 치료되는 상태가 완화되거나, 예방되거나, 하나 이상의 증상들이 완화된다.
- [0171] 상기 활성 화합물은 치료되는 환자에 원치 않는 부작용들이 없이 치료적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 상기 약제학적으로 허용되는 담체 내에 포함된다. 상기 치료적으로 효과적인 농도는 본원 및 PCT 공보 제WO 04/018997호에 기재된 생체 외 및 생체 내의 상기 화합물들의 테스트에 의해 경험적으로 결정될 수 있으며, 이후에 인간들에 대한 투여를 위하여 이로부터 추론될 수 있다.
- [0172] 상기 약제학적 조성물 내의 활성 화합물의 농도는 상기 활성 화합물의 흡수, 비활성화 및 배출 속도들, 상기 화

합물의 물리화학적 특성들, 투여 계획, 그리고 투여량뿐만 아니라 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 다른 인자들에 의존할 것이다.

- [0173] 일 실시예에 있어서, 치료적으로 효과적인 투여량은 약 0.1mg/mL 내지 약 50-100 μ g/mL의 활성 성분의 혈청 농도를 생성하여야 한다. 상기 약제학적 조성물들은, 다른 실시예에서, 1일당 신체 중량의 킬로그램 당 약 0.001mg 내지 약 2,000mg의 화합물의 투여량을 제공하여야 한다. 약제학적 투여 단위 형태들은 투여 단위 형태 당 약 0.01mg, 0.1mg 또는 1mg 내지 약 500mg, 1000mg 또는 2000mg의 및 일 실시예에서는 약 10mg 내지 약 500mg의 활성 성분 또는 필수 성분들의 병용물을 제공하도록 제조된다.
- [0174] 투여는, 분, 시간, 일, 주, 달 또는 년의 간격으로 또는 이들 주기들 중 어느 하나에 걸쳐 지속적으로 일어날 수 있다. 적합한 투여들은 투여 당 kg의 신체 중량 당 약 0.1mg 내지 kg의 신체 중량 당 1g의 범위 내에 놓인다. 상기 투여는 투여 당 kg의 신체 중량 당 1mg 내지 1g의 범위와 같이 바람직하게는 투여 당 kg의 신체 중량당 1 μ g 내지 1g의 범위이다. 적절하게는, 상기 투여는 투여 당 kg의 신체 중량 당 1 μ g 내지 200mg 또는 투여 당 kg의 신체 중량 당 1 μ g 내지 100mg와 같이 투여 당 kg의 신체 중량 당 1 μ g 내지 500 μ g의 범위이다. 다른 적절한 투여들은 투여 당 kg의 신체 중량 당 1mg 내지 10mg, 20mg, 50mg 또는 100mg 또는 투여 당 kg의 신체 중량 당 10 μ g 내지 100mg를 포함하여 kg의 신체 중량 당 1mg 내지 250mg의 범위 내에 있을 수 있다.
- [0175] 적절한 투여량 및 투여 요법들은 내과 의사의 참여에 의해 결정될 수 있으며, 치료되는 특정한 병태, 병태의 심각성뿐만 아니라 대상의 일반적인 건강, 연령 및 체중에 의존할 수 있다.
- [0176] 상기 활성 성분은 한 번에 투여될 수 있거나, 시간 간격을 두고 투여되는 다수의 보다 작은 용량들로 나누어질 수 있다. 정확한 투여와 치료의 지속이 치료되는 질병의 함수이며, 알려진 시험 프로토콜들을 이용하거나 생체 내 또는 생체 외의 테스트 데이터로부터 경험적으로 결정될 수 있는 점이 이해될 것이다. 농도 및 투여량 값들도 완하시킬 병태의 중증도에 따라 변화될 수 있는 점에 유의한다. 또한, 어떤 특정한 대상에 대하여, 개별적인 필요와 상기 조성물들의 투여를 관리하고 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라서 시간 경과에 따라 특정한 투여 요법이 조절되어야 하는 점과 본원에 기재된 상기 농도 범위들은 단지 예시적이며 청구된 조성물들의 범위와 실시를 제한하려는 의도는 아닌 점이 이해될 것이다.
- [0177] 상기 화합물들이 불충분한 용해도를 나타내는 예들에 있어서, 화합물들을 가용성으로 하기 위한 방법들이 이용될 수 있다. 이러한 방법들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있으며, 이에 한정되는 것은 아니지만, 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide: DMSO)와 같은 조용매들(co-solvents)을 사용하는 단계, 트윈[®](TWEEN[®])과 같은 계면 활성제들을 사용하는 단계, 수성 중탄산나트륨 내의 용해, 관심의 대상인 화합물을 나노입자들로써 제형화하는 단계 등을 포함한다. 상기 화합물들의 프로드러그들과 같은 상기 화합물들의 유도체들도 효과적인 약제학적 조성물들을 제형화하는 데 사용될 수 있다.
- [0178] 상기 화합물(들)의 혼합이나 첨가시, 생성되는 혼합물은 용액, 현탁액, 유액(emulsion) 등이 될 수 있다. 생성되는 혼합물의 형태는 의도되는 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클(vehicle) 내의 상기 화합물의 용해도를 포함하는 많은 인자들에 의존한다. 유효 농도는 치료되는 질병, 장애 또는 병태의 증상들을 완화시키는 데 충분한 것이며, 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0179] 상기 약제학적 조성물들은 정제들, 캡슐제들, 환제들, 산제들, 과립제들, 멸균 비경구 용액제들 또는 현탁액제들 및 경구 용액제들 또는 현탁액제들, 그리고 적합한 양들의 상기 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체들을 함유하는 오일-물 유액들과 같은 단위 투여형들로 사람들과 동물들에 대한 투여를 위해 제공된다. 상기 약제학적으로 치료적인 활성 화합물들 및 이의 유도체들은, 일 실시예에서, 단위 투여형들 또는 다중 투여형들로 제형화되어 투여된다. 본원에서 사용되는 단위 투여형들은 인간 및 동물 대상들에 대해 적합하고 당해 기술 분야에서 알려진 바와 같이 개별적으로 포장되는 물리적으로 분리된 단위들을 언급한다. 각 단위 투여량은 요구되는 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 연관되어 원하는 치료 효과를 발생시키도록 충분한 치료적으로 활성인 화합물의 소정의 양을 함유한다. 단위 투여형들의 예들은 앰플들(ampoules) 및 시린지들 및 개별적으로 포장되는 정제들 또는 캡슐제들을 포함한다. 단일 투여형들은 이의 분획들로 또는 다수로 투여될 수 있다. 다중 투여형은, 분리된 단일 투여형으로 투여될, 동일한 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위 투여형들이다. 다중 투여형들의 예들은, 바이알들(vials), 정제들 또는 캡슐제들의 병들 또는 파인트(pint) 또는 갤런(gallon)의 병들을 포함한다. 따라서, 다중 투여형은 포장 내에서 분리되지 않는 단일 투여형들의 다수이다.
- [0180] 이러한 투여형들을 제조하는 실제 방법들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있거나, 명백할 것이며, 예를 들면, Remington의 "Pharmaceutical Sciences"(Mack Publishing Company, Easton, Pa.,

15th Edition, 1975)을 참조하기 바란다.

[0181] 0.005%(wt%) 내지 100%(wt%)의 범위의 활성 성분과 비독성 담체로부터 구성되는 잔량을 함유하는 투여형들 또는 조성물들이 제조될 수 있다. 이들 조성물들의 제조를 위한 방법들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있다. 고려되는 조성물들은 활성 성분을 0.001% 내지 100%(wt%) 함유할 수 있으며, 일 실시예에서는 활성 성분을 0.1 내지 95%(wt%) 함유할 수 있고, 다른 실시예에서는 활성 성분을 75 내지 85%(wt%) 함유할 수 있다.

[0182] 투여 방식들

[0183] 간편한 투여 방식들은 주사(피하, 정맥 내로 등), 경구 투여, 흡입, 경피(transdermal) 적용, 국소 크림들 또는 젤들 또는 분말들, 질(vaginal) 투여 또는 직장 투여를 포함한다. 투여 경로에 따라, 상기 제형 및/또는 화합물은 상기 화합물의 치료 활성을 비활성화시킬 수 있는 효소들, 산들 및 다른 자연 조건들의 작용으로부터 상기 화합물을 보호하기 위한 물질로 코팅될 수 있다. 상기 화합물은 또한 비경구 투여 또는 복강 내 투여될 수 있다.

[0184] 경구 투여를 위한 조성물들

[0185] 경구용 약제학적 투여형들은 고체, 겔 또는 액체이다. 고체 투여형들은 정제들, 캡슐제들, 과립제들 및 벌크 분말들이다. 경구 정제들의 유형들은 장용으로 코팅될 수 있거나, 당으로 코팅될 수 있거나, 필름으로 코팅될 수 있는 압축되고 씹어 먹는 로젠지들(lozenges) 및 정제들을 포함한다. 캡슐제들이 경질이나 연질의 젤라틴 캡슐들이 될 수 있는 한편, 과립제들과 분말들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 다른 성분들과 결합되어 비발포성 또는 발포성 형태로 제공될 수 있다.

[0186] 경구 투여를 위한 고체 조성물들

[0187] 특정한 실시예들에 있어서, 상기 제형들은 고체 투여형들이고, 일 실시예에서는 캡슐제들 또는 정제들이다. 상기 정제들, 환제들, 캡슐제들, 트로키제(troches) 등은 다음의 성분들 또는 유사한 성질을 갖는 화합물들 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 결합제; 윤활제; 희석제; 활택제(glidant); 분해제(disintegrating agent); 착색제; 감미제; 향미제(flavouring agent); 습윤제; 구토제(emetic) 코팅; 및 필름 코팅. 결합제들의 예들은 미세 결정 글루코오스(cellulose), 검 트라가칸스(gum tragacanth), 글루코오스 용액, 아카시아 점액, 젤라틴 용액, 당밀들, 폴리비닐피롤리딘(polvinylpyrrolidone), 포비돈(povidone), 크로스포비돈들(crospovidones), 수크로오스(sucrose) 및 전분 페이스트를 포함한다. 윤활제들은 탈크(talc), 전분, 스테아르산 마그네슘이나 칼슘, 리코포디움(lycopodium) 및 스테아르산을 포함한다. 희석제들은, 예를 들면, 락토오스(lactose), 수크로오스, 전분, 카올린(kaolin), 염, 만니톨(mannitol) 및 제2 인산 칼슘을 포함한다. 활택제들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 콜로이드성 이산화실리콘을 포함한다. 분해제들은 크로스카멜로오스 소듐(crosscarmellose sodium), 전분 글리콜산 나트륨(sodium starch glycolate), 알긴산(alginic acid), 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트(bentonite), 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 한천 및 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose)를 포함한다. 착색제들은, 예를 들면, 승인되고 공인된 물에 녹는 FD 및 C 염료들의 임의의 것, 이들의 혼합물들 그리고 알루미늄 수화물 상에 현탁된 물에 녹지 않는 FD 및 C 염료들을 포함한다. 감미제들은 수크로오스, 락토오스, 만니톨 및 사카린과 같은 인공 감미제들 그리고 임의의 수의 분무 건조된 풍미제들을 포함한다. 향미제들은 과일들과 같은 식물들로부터 추출된 천연 풍미제들과 이에 한정되는 것은 아니지만, 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트(methyl salicylate)와 같은 유쾌한 느낌을 야기하는 화합물들의 합성 혼합물들을 포함한다. 습윤제들은 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트(propylene glycol monostearate), 소르비탄 모노올리에이트(sorbitan monooleate), 디에틸렌 글리콜 모노로레이트(diethylene glycol monolaurate) 및 폴리옥시에틸렌 로렐 에테르(polyoxyethylene laural ether)를 포함한다. 구토제 코팅들은 지방산들, 지방들, 왁스들, 셸락(shellac), 암모니아화 셸락 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트들(cellulose acetate phthalates)을 포함한다. 필름 코팅제들은 하이드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethylcellulose), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(sodium carboxymethylcellulose), 폴리옥시에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate)를 포함한다.

[0188] 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체들은 위의 산성 환경으로부터 이를 보호하는 조성물 내에 제공될 수 있다. 예를 들면, 상기 조성물은 위내에서 이의 온전함을 유지하며 장 내에서 상기 활성 화합물을 방출하는 장용 코팅 내에 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 또한 제산제(antacid) 또는 다른 이러한 성분과 배합되어 제조될 수 있다.

- [0189] 상기 투여 단위 형태가 캡슐제일 때, 이는 전술한 유형들의 물질들 이외에도 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위 형태들은 상기 투여 단위의 물리적 형태를 변경하는 다양한 다른 물질들, 예를 들면, 당 및 다른 장용 제제들(enteric agents)의 코팅들을 함유할 수 있다. 상기 화합물은 또한 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼, 스프링클(sprinkle), 추잉 검(chewing gum) 등의 구성 요소로서 투여될 수 있다. 시럽은 상기 활성 화합물들 이외에도 감미제로서 수크로오스와 특정한 보존제들, 염료들 그리고 착색제들 및 풍미제들을 함유할 수 있다.
- [0190] 상기 활성 물질들은 또한 원하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질들 또는 제산제들, H₂ 차단제들 및 이뇨제들(diuretics)과 같은 원하는 작용을 보충하는 물질들과 혼합될 수 있다. 상기 활성 성분은 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체이다. 상기 활성 성분의 약 98중량%까지의 보다 높은 농도들로 포함될 수 있다.
- [0191] 모든 실시예들에 있어서, 정제 및 캡슐제 제형들은 상기 활성 성분의 용해를 변경하거나 지속시키기 위하여 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 알려진 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 이들은 페닐살리실레이트(phenylsalicylate), 왁스들 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트와 같은 종래의 장에서 소화될 수 있는 코팅으로 코팅될 수 있다.
- [0192] **경구 투여를 위한 액체 조성물들**
- [0193] 액체 경구 투여형들은 수성의 용액들, 유액들, 현탁액들, 비발포성 과립들로부터 재구성되는 용액들 및/또는 현탁액들 그리고 발포성 과립들로부터 재구성되는 발포성 제제들을 포함한다. 수성 용액들은, 예를 들면, 엘릭서제들 및 시럽제들을 포함한다. 유액들은 수중유(oil-in-water) 또는 유중수이다.
- [0194] 액상의 약제학적으로 투여 가능한 조성물들은, 예를 들면, 용액 또는 현탁액을 형성하도록 앞서 정의한 바와 같은 담체 내에 활성 화합물과 예를 들면, 물, 식염수, 수성 텍스트로스(dextrose), 글리세롤, 글리콜들, 에탄올 및 유사한 것들과 같은 선택적인 약제학적 보조제(adjuncts)를 용해, 분산 또는 그 이외에 혼합시켜 제조될 수 있다. 원할 경우, 상기 투여되는 약제학적 조성물은 또한 습윤제들(wetting agents), 유화제들(emulsifying agents), 가용화제들(solubilizing agents), pH 완충제들(buffering agents) 등, 및, 예를 들면, 아세트산염, 시트르산 나트륨, 시클로덱스트린(cyclodextrine) 유도체들, 소르비탄 모노로레이트(sorbitan monolaurate), 트리에탄올아민 아세트산나트륨(triethanolamine sodium acetate), 트리에탄올아민 올레산염 및 기타 이러한 제제들과 같은 비독성의 보조 물질들을 미소한 양으로 함유할 수 있다.
- [0195] 엘릭서제들은 깨끗하고 감미로운 수성 알코올성 제제들이다. 엘릭서제들에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체들은 용매들을 포함한다. 시럽들은, 당, 예를 들면 수크로오스의 농축된 수성 용액들이며, 방부제를 함유할 수 있다. 유액은 하나의 액체가 다른 액체에 전체적으로 작은 소구체들의 형태로 분산되는 이상분계이다. 유액들에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체들은 비수성 액체들, 유화제들 및 방부제들이다. 현탁액들은 약제학적으로 허용되는 현탁화제들(suspending agents) 및 방부제들을 사용한다. 액체 경구 제형으로 재구성되는 비발포성 과립들에 사용되는 약제학적으로 허용되는 물질들은 희석제들, 감미제들 및 습윤제들을 포함한다. 액체 경구 제형으로 재구성되는 발포성 과립들에 사용되는 약제학적으로 허용되는 물질들은 유기산들과 이산화탄소의 소스를 포함한다. 착색 및 풍미제들은 상기 제형들 모두에 사용된다.
- [0196] 용매들은 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 방부제들의 예들은 글리세린, 메틸 및 프로필 파라벤(propylparaben), 벤조산, 벤조산 나트륨 및 알코올을 포함한다. 유액들에 활용되는 비수성 액체들의 예들은 광유 및 면실유를 포함한다. 유화제들의 예들은 젤라틴, 아카시아, 트래거캔스, 벤토나이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(polyoxyethylene sorbitan monooleate)와 같은 계면 활성제들을 포함한다. 현탁화제들은 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose), 펙틴(pectin), 트래거캔스, 비이검(Veegum) 및 아카시아를 포함한다. 감미제들은 수크로오스, 시럽들, 글리세린 및 사카린과 같은 인공 감미제를 포함한다. 습윤제들은 프로필렌글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌글리콜 모노로레이트 및 폴리옥시에틸렌 로릴 에테르(polyoxyethylene lauryl ether)를 포함한다. 유기산들은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 소스들은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다. 착색제들은 승인되고 공인된 물에 녹는 FD 및 C 염료들의 임의의 것 및 이들의 혼합물들을 포함한다. 풍미제들은 과일들과 같은 식물들로부터 추출된 천연 풍미제들 및 유쾌한 미감을 야기하는 화합물들의 합성 혼합물들을 포함한다.
- [0197] 고체 투여형을 위하여, 예를 들면, 프로필렌 카보네이트, 식물유들 또는 트리글리세라이드들(triglycerides) 중의 상기 용액 또는 현탁액은, 일 실시예에서는 젤라틴 캡슐로 캡슐화된다. 이러한 용액, 및 이의 제조 및 캡슐

화는 미국 특허 제4,328,245호; 제4,409,239호 및 제4,410,545호에 기재되어 있다. 액체 투여형을 위하여, 예를 들면, 폴리에틸렌글리콜 중의 상기 용액은, 투여를 위해 용이하게 계량되도록, 충분한 양의 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들면, 물로 희석될 수 있다.

[0198] 또는, 액체 또는 반고체의 경구 제형들이, 상기 활성 화합물 또는 염을 식물유들, 글리콜들, 트리글리세라이드들, 프로필렌글리콜 에스테르들(예를 들면, 프로필렌 카보네이트) 및 다른 이러한 담체들 내에 용해시키거나 분산시키고, 이들 용액을 또는 현탁액을 경질 또는 연질의 젤라틴 캡슐 쉘들 내에 캡슐화시켜 제조될 수 있다. 다른 유용한 제형들은 미국 특허 제RE28,819호 및 미국 특허 제4,358,603호에 개시된 것들을 포함한다. 간단하게는, 이러한 제형들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 디알킬화(dialkylated) 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 이에 한정되는 것은 아니지만, 1,2-디메톡시메탄(dimethoxymethane), 디글림(diglyme), 트리글림(triglyme), 테트라글림(tetraglyme), 350, 550 및 750이 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 언급하는 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르, 그리고 부틸 하이드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene: BHT), 부틸 하이드록시아니솔(butylated hydroxyanisole: BHA), 프로필 갈레이트(propyl gallate), 비타민 E, 하이드로퀴논(hydroquinone), 하이드록시코우마린들(hydroxycoumarins), 에탄올아민(ethanolamine), 레시틴(lecithin), 세팔린(cephalin), 아스코르브산, 말레산, 소르비톨, 인산, 티오디프로피온산(thiodipropionic acid) 및 이의 에스테르들, 그리고 디티오카바메이트들(dithiocarbamates)과 같은 하나 이상의 항산화제들을 포함하는 본원에 제공되는 화합물을 함유하는 것들을 포함한다.

[0199] 다른 제형들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 아세탈(acetal)을 포함하는 수성 알코올 용액들을 포함한다. 이들 제형들에 사용되는 알코올들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함하는 하나 이상의 히드록실기들을 갖는 임의의 약제학적으로 허용되는 수산화성의 용매들이다. 아세탈들은, 이에 한정되는 것은 아니지만, 아세트알데히드 디에틸 아세탈(acetaldehyde diethyl acetal)과 같은 저급 알킬 알데히드들의 디(저급 알킬) 아세탈들을 포함한다.

[0200] 주사 가능한 물질들, 용액들 및 유액들

[0201] 일 실시예에서 피하로, 근육 내로 또는 정맥 내로 주사에 의해 특징지어지는 비경구 투여도 본원에서는 고려된다. 주사 가능한 물질들은 액상 용액들 또는 현탁액들, 주사 이전에 액체 내의 용액이나 현탁액을 위해 적합한 고체 형태들, 또는 유액들로서 종래의 형태들로 제조될 수 있다. 상기 주사 가능한 물질들, 용액들 및 유액들은 또한 하나 이상의 부형제들을 함유할 수 있다. 적합한 부형제들은, 예를 들면, 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 원하는 경우, 투여되는 상기 약제학적 조성물들은 또한 습윤제 또는 유화제들, pH 완충제들, 안정화제들, 용해도 증진제들 등과 같은 비독성 보조 물질들, 및 예를 들면, 아세트산 나트륨, 소르비탄 모노로레이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 시클로덱스트린들과 같은 다른 이러한 제제들의 미소한 양을 함유할 수 있다.

[0202] 투여량의 일정한 레벨이 유지되는 서방형 또는 지속 방출형 시스템의 주입(예를 들면, 미국 특허 제3,710,795호 참조)도 본원에서 고려된다. 간단하게는, 본원에서 제공되는 화합물은 고체 내부 매트릭스, 예를 들면, 폴리메틸메타크릴레이트(polymethylmethacrylate), 폴리부틸메타크릴레이트(polybutylmethacrylate), 가소화되거나 가소화되지 않은 폴리비닐클로라이드(polyvinylchloride), 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트(polyethyleneterephthalate), 천연 고무, 폴리이소프렌(polyisoprene), 폴리이소부틸렌(polyisobutylene), 폴리부타디엔(polybutadiene), 폴리에틸렌, 에틸렌(ethylene)-비닐아세테이트(vinylacetate) 공중합체들, 실리콘 고무들, 폴리디메틸실록산들(polydimethylsiloxanes), 실리콘 카보네이트(silicone carbonate) 공중합체들, 아크릴 및 메타크릴산의 에스테르들의 히드로겔들(hydrogels)과 같은 친수성 중합체들, 콜라겐, 외측 중합체 막에 의해 둘러싸인 가교 결합된 폴리비닐알코올(polyvinylalcohol) 및 가교 결합되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트(polyvinyl acetate), 예를 들면, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체들, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체들, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체들, 실리콘 고무들, 폴리디메틸 실록산들, 네오프렌(neoprene) 고무, 염소 처리된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드(polyvinylchloride), 비닐 아세테이트를 갖는 비닐클로라이드 공중합체들, 비닐리덴 클로라이드(vinylidene chloride), 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머(ionomer) 폴리에틸렌테레프탈레이트, 부틸 고무, 에피클로히드린(epichlorohydrin) 고무들, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 알코올 터폴리머(terpolymer), 그리고 체액 내에서 불용성인 에틸렌/비닐록시 에탄올(vinyl oxyethanol) 공중합체 내에 분산된다. 상기 화합물은 방출 속도 조절 단계에서 외측 중합체 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물들에 함유되는 활성 화합물의 퍼센티지는 이의 특정 성질뿐만 아니라 상기

화합물의 활성 및 대상에의 필요성에 매우 의존한다.

- [0203] 상기 조성물들의 비경구 투여는 정맥 내의, 피하의 및 근육 내의 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 제제들은 주사를 위해 준비된 멸균 용액들, 피하 주사 정제들을 포함하는 사용 직전에 용매와 배합되도록 준비된 동결 건조된 분말들과 같은 멸균한 건조 가용성 생성물들, 주사를 위해 준비된 멸균 현탁액들, 사용 직전에 비히클과 배합하도록 준비된 멸균된 건조 불용성 생성물들 그리고 멸균 유액들을 포함한다. 상기 용액들은 수성이거나 비수성일 수 있다.
- [0204] 정맥 내로 투여될 경우, 적합한 담체들은 생리적 식염수 또는 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline: PBS) 그리고 글루코오스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol) 및 이들의 혼합물들과 같은 증점제 및 가용화제들을 함유하는 용액들을 포함한다.
- [0205] 비경구 제제들에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체들은, 수성 비히클들, 비수성 비히클들, 항균제들, 등장제들(isotonic agents), 완충제들, 항산화제들, 국부 마취제들, 현탁화제 및 분산제들, 유화제들, 봉쇄제 또는 킬레이트제들(chelating agents) 그리고 다른 약제학적으로 허용되는 물질들을 포함한다.
- [0206] 수성 비히클들의 예들은 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장 텍스트로스 주사, 멸균수 주사, 텍스트로스 및 락트산 링거 주사를 포함한다. 비수성 비경구 비히클들은 야채 유래의 고정유들, 면실유, 옥수수 오일, 참깨 오일 및 땅콩 오일을 포함한다. 정균 또는 균발육저지 농도들에서 항균제들은 페놀 또는 크레졸들(cresols), 마큐리얼들(mercurials), 벤질 알코올(benzyl alcohol), 클로로부탄올(chlorobutanol), 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조산 에스테르들(hydroxybenzoic acid esters), 티메로살(thimerosal), 벤잘코니움 클로라이드(benzalkonium chloride) 및 벤제토니움 클로라이드(benzethonium chloride)를 포함하는 다중 복용 용기들 내에 포장되는 비경구 제제들에 첨가되어야 한다. 등장제들은 염화나트륨 및 텍스트로스를 포함한다. 완충제들은 인산염 및 시트르산염을 포함한다. 항산화제들은 황산수소나트륨을 포함한다. 국부 마취제들은 염산 프로카인(procaine hydrochloride)을 포함한다. 현탁액화 및 분산제들은 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제들은 폴리소르베이트(Polysorbate)80(트윈®(TWEEN®) 80)을 포함한다. 금속 이온들의 봉쇄제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약제학적 담체들은 또한 수산화성 비히클들을 위한 에틸알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 프로필렌글리콜 그리고 pH 조절을 위한 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.
- [0207] 상기 약제학적으로 활성인 화합물의 농도는 주사가 원하는 약제학적 효과를 생성하는 유효량을 제공하도록 조절된다. 정확한 용량은 당해 기술 분야에서 알려진 바와 같이 환자나 동물의 연령, 체중 및 상태에 따른다.
- [0208] 단위 투여량 비경구 제제들은 앰플, 바이알 또는 바늘을 갖는 시린지 내에 포장된다. 비경구 투여를 위한 모든 제제들은 당해 기술 분야에서 알려지고 실시되는 바와 같이 멸균되어야 한다.
- [0209] 예시적으로, 활성 화합물을 함유하는 멸균된 수성 용액의 정맥 내로 또는 동맥 내로의 투입은 투여의 효과적인 방식이다. 다른 실시예에는 원하는 약제학적 효과를 발생시키는 데 필수적인 활성 물질을 함유하는 멸균 용액 또는 유성 용액 또는 현탁액이다.
- [0210] 주사 가능한 물질들은 국소 및 전신 투여를 위해 디자인된다. 일 실시예에 있어서, 치료적으로 유효한 투여량은 적어도 약 0.1%w/w까지 내지 약 90%w/w 또는 그 이상까지의 농도, 특정 실시예들에서는 치료되는 조직(들)에 대해 1%w/w 이상의 활성 화합물을 함유하도록 제형화된다.
- [0211] 상기 화합물은 미분화된 형태로 또는 다른 적합한 형태로 현탁될 수 있거나, 보다 가용성인 활성 제품을 생성하거나 프로드러그를 생성하도록 유도체화될 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체나 비히클 내의 상기 화합물의 용해도를 포함하는 많은 인자들에 의존한다. 유효 농도는 병태의 증상들을 완화시키는 데 충분한 것이며, 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0212] **동결 건조된 분말들**
- [0213] 또한, 본원에서 관심의 대상이 되는 바는 동결 건조된 분말들이며, 이들은 용액들, 유액들 및 다른 혼합물들로서 투여를 위해 재구성될 수 있다. 이들은 또한 고체들이나 겔들로 재구성될 수 있고 제형화될 수 있다.
- [0214] 멸균된 동결 건조된 분말은 본원에서 제공되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 적합한 용매 내에 용해시켜 제조된다. 상기 용매는 상기 분말이나 상기 분말로부터 제조되고 재구성된 용액의 안정성 또는 다른 약제학적 구성 요소를 향상시키는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제들은, 이에 한정되는

것은 아니지만, 텍스트로오스, 소르비톨, 프룩토오스(fructose), 옥수수 시럽, 자일리톨(xylitol), 글리세린, 글루코오스, 수크로오스 또는 다른 적합한 제제를 포함한다. 상기 용제는 또한 시트르산염, 인산 나트륨이나 칼륨 또는 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있는 다른 이러한 완충제와 같은 완충제를, 일 실시예에서는 대략 중성의 pH로 함유할 수 있다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 표준 조건들 하에서의 동결 건조에 수반하여 상기 용액의 후속하는 멸균 여과는 원하는 제형을 제공한다. 일 실시예에 있어서, 생성된 용액은 동결 건조를 위해 바이알들 내로 분배될 것이다. 각각의 바이알은 상기 화합물의 단일 투여량 또는 다중 투여량을 포함할 것이다. 상기 동결 건조된 분말은 약 4℃ 내지 실온과 같은 적절한 조건들 하에서 저장될 수 있다.

[0215] 주사를 위한 물에 의한 이러한 동결 건조된 분말의 재구성능은 비경구 투여에의 사용을 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위하여, 상기 동결 건조된 분말은 멸균수 또는 다른 적합한 담체에 첨가된다. 정확한 양은 선택된 화합물에 따른다. 이와 같은 양은 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0216] 국소 투여

[0217] 국소 혼합물들은 국부 및 전신 투여를 위해 진술한 바와 같이 제조된다. 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 유액들 등이 될 수 있으며, 크림들, 젤들, 연고들, 유액들, 용액들, 엘릭서제들, 로션들, 현탁액들, 팅크제들(tinctures), 페이스트들, 폼들, 에어로졸들, 세정들(irrigations), 스프레이들, 좌약들, 봉대들, 피부 패치들 또는 국소 투여를 위한 임의의 다른 제제들로 제형화된다.

[0218] 상기 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체들은 흡입과 같은 국소 적용을 위한 에어로졸들로서 제형화될 수 있다(예를 들면, 염증성 질환들, 특히 천식의 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸들이 기재된 미국 특허 제4,044,126호, 제4,414,209호 및 제4,364,923호 참조). 호흡기에 대한 투여를 위한 이들 제제들은 분무기를 위한 에어로졸이나 용액으로서, 또는 흡입제를 위한 미세 분말로서, 단독으로 또는 락토오스와 같은 불활성 담체들과 배합되는 형태가 될 수 있다. 이러한 경우에 있어서, 상기 제형의 입자들은 일 실시예에서는 50미크론 보다 작은, 일 실시예에서는 10미크론 보다 작은 직경들을 가질 것이다.

[0219] 상기 화합물들은 젤들, 크림들 및 로션들의 형태로 피부 및 눈 속과 같은 점막들에의 국소 적용 그리고 눈에 대한 적용을 위한 로션들 또는 망막 내 또는 척수 내 적용을 위한 것과 같은 국부 또는 국소 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여는 경피 전달을 위하여 및 눈이나 점막에 대한 투여를 위하여 또는 흡입 치료들을 위하여 고려된다. 상기 활성 화합물 단독 또는 다른 약제학적으로 허용되는 부형제들과 배합된 비액(nasal solution)도 투여될 수 있다.

[0220] 이들 용액들, 특히 안과용 사용을 위해 의도된 것들은 적절한 염들로 pH 약 5 내지 7의 0.01% 내지 10%(vol%) 등장액들로 제형화될 수 있다.

[0221] 다른 투여 경로들을 위한 조성물들

[0222] 이온영동 및 전기영동 장치들을 포함하여 경피 패치들과 같은 다른 투여 경로들도 본원에서 고려된다.

[0223] 이온영동 및 전기영동 장치들을 포함하여 경피 패치들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 예를 들면, 이러한 패치들은 미국 특허 제6,267,983호, 미국 특허 제6,261,595호, 미국 특허 제6,256,533호, 미국 특허 제6,167,301호, 미국 특허 제6,024,975호, 미국 특허 제6,010,715호, 미국 특허 제5,985,317호, 미국 특허 제5,983,134호, 미국 특허 제5,948,433호 및 미국 특허 제5,860,957호에 개시되어 있다.

[0224] 예를 들면, 직장 투여를 위한 약제학적 투여형들은 전신 효과를 위한 직장용 좌약들, 캡슐제들 및 정제들이다. 직장용 좌약들은 체온에서 용융되거나 연화되어 본원에서 사용되는 하나 이상의 약제학적으로 또는 치료적으로 활성인 성분들을 방출하는 직장 내로의 투입을 위한 고체 몸체들을 의미한다. 직장용 좌약들에 활용되는 약제학적으로 허용되는 물질들은 용점을 상승시키는 기재들이나 비히클들 및 제제들이다. 기재들의 예들은 코코아 버터(테오브로마유), 글리세린-젤라틴, 카보왁스(폴리에틸렌글리콜) 그리고 지방산들의 모노-, 디- 및 트리글리세라이드들(triglycerides)의 적절한 혼합물들을 포함한다. 다양한 기재들의 조합들이 사용될 수 있다. 좌약들의 용점을 상승시키는 제제들은 경랍(spermaceti) 및 왁스를 포함한다. 직장용 좌약들은 압축 방법에 의하거나 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장용 좌약의 중량은, 일 실시예에서, 약 2그램 내지 3그램이다.

[0225] 직장 투여를 위한 정제들과 캡슐제들은 경구 투여를 위한 제형들에 대한 바와 동일한 약제학적으로 허용되는 물질을 사용하여 동일한 방법들에 의해 제조된다.

[0226] **표적화된 제형들**

[0227] 본원에서 제공되는 화합물들 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체들은 또한 특정한 조직, 수용기 또는 치료되는 대상의 신체의 다른 영역에 표적화되도록 제형화될 수 있다. 많은 이러한 표적화 방법들이 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 모든 이러한 표적화 방법들이 본원 발명의 조성물들에의 사용을 위해 본원에서 고려된다. 표적화하는 방법들의 제한적이지 않은 예들에 대하여, 예를 들면, 미국 특허 제 6,316,652호, 미국 특허 제 6,274,552호, 미국 특허 제 6,271,359호, 미국 특허 제 6,253,872호, 미국 특허 제 6,139,865호, 미국 특허 제 6,131,570호, 미국 특허 제 6,120,751호, 미국 특허 제 6,071,495호, 미국 특허 제 6,060,082호, 미국 특허 제 6,048,736호, 미국 특허 제 6,039,975호, 미국 특허 제 6,004,534호, 미국 특허 제 5,985,307호, 미국 특허 제 5,972,366호, 미국 특허 제 5,900,252호, 미국 특허 제 5,840,674호, 미국 특허 제 5,759,542호 및 미국 특허 제 5,709,874호를 참조하기 바란다.

[0228] 일 실시예에 있어서, 종양 표적화된 리포솜들(liposomes)과 같은 조직 표적화된 리포솜들을 포함하는 리포솜 현탁액들도 약제학적으로 허용되는 담체들로서 적합할 수 있다. 이들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 방법들에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면, 리포솜 제제들은 미국 특허 제 4,522,811호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 간단하게는, 다중층 베시클(multilamellar vesicle: MLV)들과 같은 리포솜들은 플라스크의 내부에서 달걀의 포스파티딜 콜린(phosphatidyl choline)과 뇌의 포스파티딜 세린(phosphatidyl serine)(7:3의 몰비)을 말려서 형성될 수 있다. 2가 이온들이 결합된 인산 완충 식염수(PBS) 내의 본원에서 제공되는 화합물의 용액이 첨가되고, 지질막이 분산될 때까지 상기 플라스크를 진탕시킨다. 생성된 베시클들은 캡슐화되지 않은 화합물들을 제거하도록 세척되고, 원심 분리에 의해 펠릿(pellet)으로 되며, 이후에 PBS 내에 재현탁된다.

[0229] **다른 약물과의 공동 투여**

[0230] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 본원에 기술된 화합물들이 이를 필요로 하는 대상에게, 관심의 대상이 되는 병태의 치료의 현재 표준이 되는 것으로 당업자에 의해 간주되는 의약과 병용하여 투여될 수 있는 점이 고려된다. 이러한 병용은, 상기 대상에게 하나 이상의 이점들, 예를 들면, 유사한 이익을 성취하기 위해 감소된 투여량이 요구되는 것, 보다 짧은 시간에 목적하는 경감 효과를 얻는 것 등을 제공한다.

[0231] 본 발명에 따른 화합물들은 다른 약물들과 함께 치료 요법으로 일부로서 투여될 수 있다. 예를 들면, 특정한 질병이나 병태를 치료하는 목적을 위하여 활성 화합물들의 병용물을 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이에 따라, 약제학적 조성물들 중의 적어도 하나가 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 함유하는 둘 이상의 약제학적 조성물들이 상기 조성물들의 공동 투여에 적합한 키트(kit)의 형태로 조합될 수 있는 것이 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0232] 본 발명의 방법들의 일 실시예에 있어서, 화학식 I의 화합물은 제2의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 상기 제2의 치료제는 항암제, 소염제, 항고혈압제, 항섬유화제, 항신생혈관계, 항당뇨제 및 면역억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0233] 둘 이상의 활성 성분들이 공동 투여될 때, 상기 활성 성분들은 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 화학식 I의 화합물은 제2의 치료제와 동시에 공동 투여된다. 다른 실시예에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 제2의 치료제는 순차적으로 투여된다. 또 다른 실시예에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 제2의 치료제는 별도로 투여된다.

[0234] 이하, 본 발명을 다음의 제한적이지 않은 실시예들을 참조하여 보다 상세하게 기술한다. 이러한 실시예들은 본 발명을 예시하는 역할을 하도록 의도되며, 본원 명세서 전체에 걸쳐 개시된 기재의 일반론을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

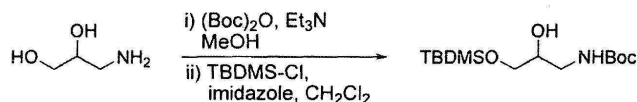
[0235] **실시예 1**

[0236] 신티온들(synthons) (Z)-삼차(*tert*) 부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트 및 (E)-삼차 부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트의 제조



[0237]

[0238] 삼차 부틸 3-(삼차 부틸디메틸실릴옥시)-2-하이드록시프로필카바메이트의 제조



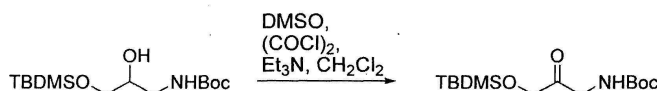
[0239]

[0240]

실온에서 교반된 MeOH(200mL) 내의 3-아미노-1,2-프로판디올(propanediol)(10.0g, 0.11mol) 및 트리에틸아민(23mL, 0.17mol)의 용액에 디(di)-삼차 부틸 디카보네이트(dicarbonate)(26.4g, 0.12mol)가 첨가되었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반되도록 두었다. 반응 혼합물은 감소된 압력 하에서 농축되었고, 이후에 모든 MeOH가 제거되도록 톨루엔(toluene)과 함께 증발되었다. 잔여물(crude residue)이 CH₂Cl₂ 내에서 흡수되었고, 0℃로 냉각된 후에, 이미다졸(imidazole) 및 삼차 부틸-(클로로)디메틸실란이 연속하여 첨가되었다. 생성된 혼합물을 이러한 온도에서 2시간 동안 교반되도록 두었다. 상기 반응 혼합물이 물(100mL)과 CH₂Cl₂(70mL) 사이에서 분배되었으며, 수성층(aqueous layer)은 다른 CH₂Cl₂(2×70mL)로 추출되었다. 합한 유기물들은 Na₂SO₄ 상에서 건조되었고 진공 중에서 농축되었다. 무색의 오일로서 삼차 부틸 3-(삼차 부틸디메틸실릴옥시)-2-하이드록시프로필카바메이트(32.6g, 97.3%)을 생성하도록 잔여물은 *n*-헥산(hexane)으로 용리되는 실리카 겔 상에서와 후속하여 헥산 내의 10% 에틸 아세테이트(ethyl acetate)로 정제되었다. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.09(6H, s), 0.91(9H, s), 1.46(9H, s), 2.86(1H, br d, *J* 4.2Hz), 3.13(1H, ddd, *J* 14.1, 6.7, 5.3Hz), 3.30-3.43(1H, m), 3.54(1H, dd, *J* 10.1, 6.2Hz), 3.66(1H, dd, *J* 10.1, 4.5 Hz), 3.70-3.80(1H, m), 4.98(1H, br s).

[0241]

삼차 부틸 3-(삼차 부틸디메틸실릴옥시)-2-옥소프로필카바메이트의 제조



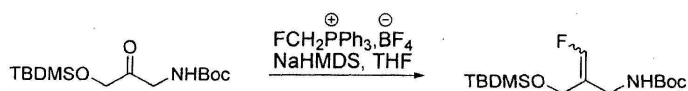
[0242]

[0243]

-78℃에서의 N₂ 하에서 건조 CH₂Cl₂(150mL) 내의 교반되는 옥살릴 클로라이드(oxalyl chloride)(13.6mL, 0.16mol)의 교반되는 용액에 DMSO(15.2mL, 0.21mol)가 30분 이상 방울씩 첨가되었다. 첨가가 완료된 후, 생성된 용액은 -78℃에서 1시간 동안 교반되었다. CH₂Cl₂(50mL) 내의 삼차 부틸 3-(삼차 부틸디메틸-실릴옥시)-2-하이드록시프로필카바메이트(32.6g, 0.11mol)의 용액이 이후에 20분 이상 방울씩 첨가되었다. 교반은 트리에틸아민(triethylamine)(59.6mL, 0.43mol)이 첨가되었던 시간인 1시간 동안 더 계속되었다. 냉각 배스가 제거되었고, 반응 혼합물은 실온에서 데워지게 되었다. 상기 반응 혼합물은 물(100mL)과 CH₂Cl₂(70mL) 사이에서 분배되었고, 수성층은 다른 CH₂Cl₂(2×70mL)로 추출되었으며, 합한 유기물들은 Na₂SO₄ a상에서 건조되었고 질소 기체의 스트림 하에서 농축되었다. 잔여물은 옅은 황색의 오일로서 삼차 부틸 3-(삼차부틸디메틸실릴옥시)-2-옥소프로필카바메이트(29.8g, 92%)을 생성하도록 *n*-헥산 내의 5%의 에틸아세테이트(ethylacetate)로 용리되는 실리카 겔 상에서 정제되었다. ¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δ ppm: 0.11(6H, s), 0.94(9H, s), 1.47(9H, s), 3.92(2H, s), 4.26(2H, d, *J* 4.6Hz), 5.22(1H, br s).

[0244]

삼차 부틸 2-((삼차 부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트의 제조



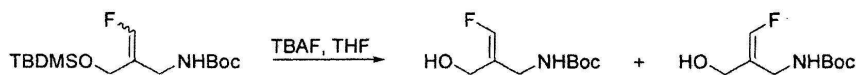
[0245]

[0246]

-20℃에서의 N₂ 하에서 건조 THF(190mL) 내의 플루오로메틸(fluoromethyl)(트리페닐(triphenyl))-포스포니움(phosphonium) 테트라플루오로보레이트(tetrafluoroborate)(18.9g, 49.4mmol)의 격렬하게 교반되는 현탁액에 나트륨 비스(bis)(트리메틸실릴)아미드(THF 내의 1.0M; 49.4mL, 49.4mmol)이 10분 이상 서서히 첨가되었다. 생성된 질은 오렌지색 용액을 이러한 온도에서 15분 동안 교반되도록 두었다. THF(10mL) 내의 삼차 부틸 3-(삼차 부틸디메틸실릴옥시)-2-옥소프로필카바메이트(10.0g, 33.0mmol)의 용액이 이후에 10분 이상 서서히 첨가되었다. 첨가가 완료된 후, 교반은 반응이 실온까지 서서히 데워지는 시간 동안인 1시간 동안 더 계속되었다. 반응은 물(5mL)의 첨가로 급속 냉각되었고, 반응 혼합물은 진공 중에서 농축되었다. 잔류물은 물(100mL)과 디에틸에테르(diethyl ether)(100mL) 사이에서 분배되었으며, 수성층은 다른 디에틸에테르(2×100ml)로 추출되었다. 합한 유

기물은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고, 감소된 압력 하에서 농축되었다. E/Z 이중 결합 이성질체들의 혼합물($E/Z=1:1$; 9.9g, 94%)로서 삼차 부틸 2-((삼차 부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트를 형성하도록 잔여물은 n -헥산으로 용리되는 실리카 겔 상에서 정제되었고 후속하여 n -헥산 내의 6%의 에틸아세테이트로 정제되었다. 상기 이성질체들은 이러한 단계에서 분리되지 않았다.

[0247] (E)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴카바메이트 및 (Z)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴카바메이트의 제조

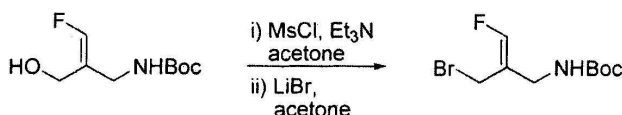


[0249] 실온에서 THF(30mL) 내의 삼차 부틸 2-((삼차 부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트($E/Z=1:1$; 12.0g, 37.6mmol)의 교반되는 용액에 TBAF(THF 내의 1.0M; 45.1mL, 45.1mmol)가 첨가되었다. 생성된 용액을 30분 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물은 물(70mL)과 에틸 아세테이트(50mL) 사이에서 나누어졌다. 수성층은 에틸 아세테이트(50mL)로 추출되었고, 합한 유기물들은 포화 수성 NH_4Cl (70mL)로, 후속하여 브라인(brine)(70mL)으로 세척되었다. Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 상기 유기물들은 진공 중에서 농축되었다. n -헥산 내의 20%의 에틸 아세테이트 및 5%의 THF로 용리되는 실리카 겔 상의 잔여 물질의 정제로 (Z)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(하이드록시메틸)-알릴카바메이트(0.5g, 6.5%), (E)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴카바메이트(1.2g, 15.6%) 및 E/Z 이성질체들의 혼합물(5.5g, 71.4%)을 형성하였다.

[0250] (Z)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴카바메이트: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.46(9H, s), 3.41(1H, br s), 3.74(2H, dd, J 6.5, 3.1Hz), 4.28(2H, dd, J 6.0, 2.3Hz), 4.87(1H, br s), 6.53(1H, dd, J 83.5Hz).

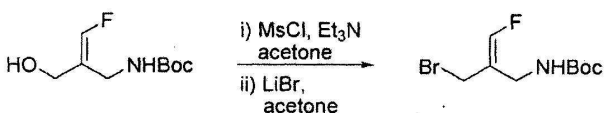
[0251] (E)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(하이드록시메틸)알릴카바메이트: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.47(9H, s), 3.78(1H, t, J 6.4Hz), 3.93–4.02(4H, m), 4.94(1H, br s), 6.63(1H, d, J 83.6Hz).

[0252] (Z)-삼차 부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트의 제조



[0254] 0°C 에서의 N_2 하에서 아세톤(15mL) 내의 (Z)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(하이드록시메틸)-알릴카바메이트(0.50g, 2.44mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸 아민(0.51mL, 3.65mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드(methanesulfonyl chloride)(0.23mL, 2.92mmol)가 계속하여 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 이러한 온도에서 30분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 침전된 염들을 제거하도록 여과되었고, 필터 케이크는 아세톤(10mL)으로 더 세척되었다. 여과물은 브롬화리튬(1.06g, 12.18mmol)으로 하전되었고, 생성된 현탁액은 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 물(25mL)과 에틸 아세테이트(25mL) 사이에서 분배되었고, 수성층은 다른 에틸 아세테이트(25mL)로 추출되었다. 합한 유기물들은 브라인(25mL)으로 세척되었고, Na_2SO_4 상에서 건조되었으며, 진공 중에서 농축되어 엷은 황색의 오일로서 (Z)-삼차 부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(0.63g, 96%)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CDCl_3) δ ppm: 1.47(9H, s), 3.80(2H, br s), 4.09(2H, d, J 2.6Hz), 4.75(1H, br s), 6.65(1H, d, J 81.9Hz).

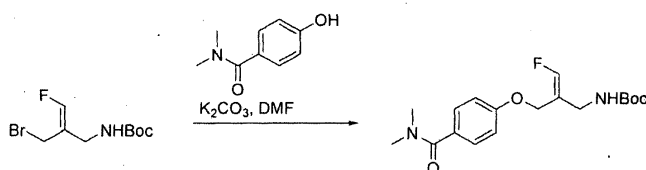
[0255] (E)-삼차 부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트의 제조



[0257] 0℃에서의 N₂ 하에서 아세톤(20mL) 내의 (E)-삼차 부틸 3-플루오로-2-(히드록시메틸)-알릴카바메이트(1.20g, 5.85mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸 아민(1.22mL, 8.77mmol) 및 메탄술폰일 클로라이드(0.54mL, 7.02mmol)가 연속하여 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 이러한 온도에서 30분 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 침전된 염들을 제거하도록 여과되었고, 필터 케이크는 다른 아세톤(10mL)으로 세척되었다. 여과물은 브롬화 리튬(2.54g, 29.24mmol)으로 대전되었고, 생성된 현탁액은 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 물(25mL)과 에틸 아세테이트(25mL) 사이에서 분배되었고, 수성층은 다른 에틸 아세테이트(25mL)로 추출되었다. 합한 유기물들은 브라인(25mL)으로 세척되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었으며, 진공 중에서 농축되어 옅은 황색의 오일로서 (E)-삼차-부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(1.46g, 93%)를 수득하였다. ¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 3.97(2H, dd, *J* 3.5, 0.7Hz), 4.02(2H, br d, *J* 6.1Hz), 4.78(1H, br s), 6.79 (1H, d, *J* 81.1Hz).

[0258] 실시예 2

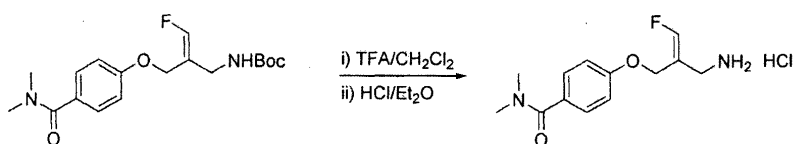
[0259] 과정 A: (Z)-삼차 부틸 2-((4-(디메틸카르보닐)페녹시)-메틸)-3-플루오로알릴카바메이트의 제조



[0260]

[0261] 실온에서의 N₂ 하에서 건조 DMF(2.0mL) 내의 (Z)-삼차 부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(430.0mg, 1.60mmol) 및 탄산칼륨(332.5mg, 2.41mmol)의 격렬하게 교반되는 용액에 4-하이드록시-N,N-디메틸벤즈아미드(291.4mg, 1.76mmol)가 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 밤새 교반되었다. 반응 혼합물은 물(40mL)과 에틸 아세테이트(20mL) 사이에서 분배되었고, 수성층은 다른 에틸 아세테이트(2×20mL)로 추출되었다. 합한 유기물들은 포화 수성 NH₄Cl(40mL), 브라인(40mL)으로 세척되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었으며 감소된 압력 하에서 농축되었다. n-헥산 내의 60%의 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카 겔 상 및 후속하는 n-헥산 내의 75%의 에틸 아세테이트로의 잔여 물질의 정제로 무색의 오일로서 (Z)-삼차 부틸 2-((4-(디메틸카바모일)페녹시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(520.0mg, 92%)를 얻었다. ¹H-NMR(300MHz; CDCl₃) δ ppm: 1.44(9H, s), 3.07(6H, br s), 3.78(2H, br s), 4.74(2H, dd, *J* 2.7, 0.8Hz), 4.80(1H, br s), 6.75(1H, d, *J* 82.7Hz), 6.95(2H, d, *J* 8.9Hz), 7.42(2H, d, *J* 8.8Hz).

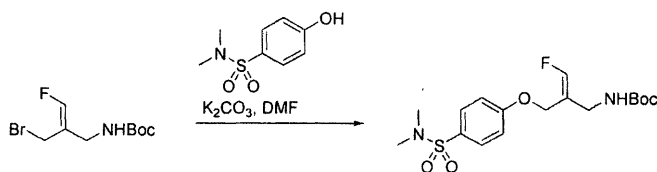
[0262] 과정 B: (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 18)의 제조



[0263]

[0264] 실온에서 CH₂Cl₂(8.0mL) 내의 (Z)-삼차-부틸 2-((4-(디메틸카바모일)-페녹시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(520.0mg, 1.48 mmol)의 교반되는 용액에 트리플루오로아세트산(2.0mL)이 첨가되었다. 결과적인 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반되었다. 모든 휘발 성분들은 진공 중에서 제거되었고, 잔류물은 트리플루오로아세트산을 제거하도록 CH₂Cl₂(2×20mL)와 함께 증발되었다. 결과적인 오일은 에틸 아세테이트(3.0mL) 내에서 흡수되었고, 이후에 에테르의 HCl(디에틸에테르 내의 2.0M; 1.0mL, 2.0mmol)이 첨가되었다. 형성된 침전물은 분리되었고 감소된 압력 하에서 건조되어 옅은 황색의 고체로서 (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(301mg, 71%)를 생성하였다; m.p. = 135–137℃; ¹H-NMR(300MHz; MeOD) δ ppm: 3.06(3H, br s), 3.10(3H, br s), 3.71(2H, d, *J* 3.0Hz), 4.88(2H, dd, *J* 2.8, 0.8Hz), 7.11(2H, d, *J* 8.9Hz), 7.13(1H, d, *J* 80.8Hz), 7.45(2H, d, *J* 8.9Hz).

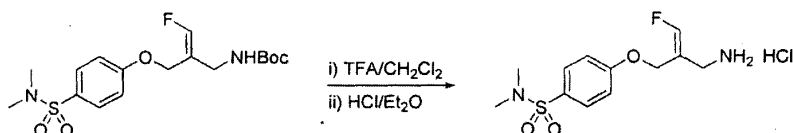
[0265] 과정 C: (Z)-삼차 부틸 2-((4-(N,N-디메틸술포아미드)페녹시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트의 제조



[0266]

[0267] N_2 하의 실온에서 DMF(2.0mL) 내의 (Z)-삼차 부틸 2-(브로모메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(232.0mg, 0.87mmol)의 격렬하게 교반되는 용액에 탄산칼륨(300.0mg, 2.16mmol) 및 4-하이드록시-N,N-디메틸벤즈아미드(174.0mg, 0.87mmol)가 연속하여 첨가되었다. 생성된 현탁액을 실온에서 2 시간 동안 교반되도록 두었다. 반응 혼합물은 포화 수성 NH_4Cl (40mL)과 에틸 아세테이트(20mL) 사이에서 나누어졌고, 수성층은 다른 에틸 아세테이트(20mL)로 추출되었다. 합한 유기물들은 Na_2SO_4 상에서 건조되었고 감소된 압력 하에서 농축되었다. *n*-헥산 내의 50%의 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카 겔 상에서 잔여물의 정제로 무색의 오일로서 (Z)-삼차 부틸 2-((4-(N,N-디메틸술포아미드)페녹시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(279.0mg, 83%)를 얻었다. 1H -NMR(300MHz; $CDCl_3$) δ ppm: 1.42(9H, s), 2.69(6H, s), 3.79(2H, br s), 4.76(2H, d, *J* 2.7Hz), 4.81(1H, br s), 6.76(1H, d, *J* 82.6Hz), 7.04(2H, d, *J* 8.9Hz), 7.72(2H, d, *J* 9.0Hz).

[0268] 과정 D: (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸-벤젠술포아미드 하이드로클로라이드(화합물 10)의 제조



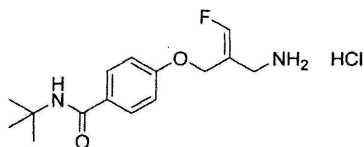
[0269]

[0270] 실온에서 CH_2Cl_2 (4.0mL) 내의 (Z)-삼차 부틸 2-((4-(N,N-디메틸술포아미드)페녹시)메틸)-3-플루오로알릴카바메이트(279.0mg, 0.72mmol)의 교반되는 용액에 트리플루오로아세트산(1.0mL)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반되었다. 모든 휘발 성분들은 진공 중에서 제거되었고 잔류물은 CH_2Cl_2 (2×20mL)와 함께 증발되었다. 생성된 오일은 에틸 아세테이트/MeOH(5:1; 3.0mL) 내에서 흡수되었고, 이후에 에테르의 HCl(디에틸에테르 내의 2.0M; 0.5mL, 1.0mmol)이 첨가되었다. 형성된 침전물은 분리되었고, 감소된 압력 하에서 건조되어 백색의 고체로서 (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N,N-디메틸벤젠술포아미드 하이드로클로라이드(196.0mg, 84%)를 생성하였다; m.p. 185–187°C; 1H -NMR(300MHz; d_6 -DMSO) δ ppm: 3.39(6H, br s), 3.54(2H, br s), 4.81(2H, d, *J* 2.3Hz), 7.16(2H, d, *J* 9.0Hz), 7.24(1H, d, *J* 82.3Hz), 7.25(2H, br s), 7.77(2H, d, *J* 9.0Hz).

[0271] 실시예 3

[0272] 다음의 화합물들은 실시예 2에서 기재된 과정 A 및 과정 B에 따라 제조되었다.

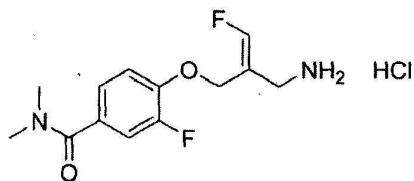
[0273] (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-N-삼차-부틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 1):



[0274]

[0275] 베이지색 고체; m.p. 180–184°C; 1H -NMR(300MHz; CD_3OD) δ ppm: 1.45(9H, s), 3.70(2H, d, *J* 2.2Hz), 4.86(2H, dd, *J* 2.9, 0.7Hz), 7.06(2H, d, *J* 9.0Hz), 7.13(1H, d, *J* 80.9Hz), 7.76(2H, d, *J* 8.9Hz).

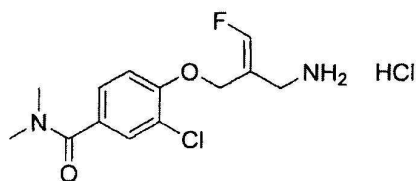
[0276] (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-플루오로-N,N-디메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 4):



[0277]

[0278] 갈색 고체; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ ppm: 3.04(3H, br s), 3.09(3H, br s), 3.73(2H, d, J 2.4Hz), 4.93(2H, dd, J 2.9, 0.8Hz), 7.16(1H, d J 90.0Hz), 7.25–7.29(2H, m)

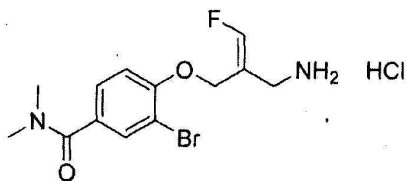
[0279] (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-클로로-N,N-디메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 6):



[0280]

[0281] 갈색 고체; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ ppm: 3.04(3H, br s), 3.09(3H, br s), 3.76(2H, d, J 2.3Hz), 4.96(2H, dd, J 2.8, 0.9Hz), 7.16(1H, d, 80.6Hz), 7.26(1H, d, J 8.6Hz), 7.43(1H, dd, J 8.5, 2.1Hz), 7.55(1H, d, J 2.0Hz)

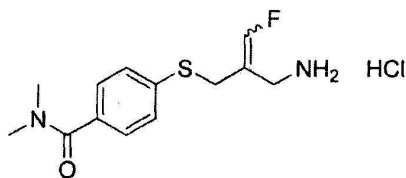
[0282] (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-브로모-N,N-디메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 20):



[0283]

[0284] 베이지색의 고체; m.p. 54–57°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ ppm: 3.04(3H, br s), 3.09(3H, br s), 3.78(2H, d, J 2.4Hz), 4.95(2H, dd, J 2.9, 0.9Hz), 7.15(1H, d, J 80.5Hz), 7.22(1H, d, J 8.5Hz), 7.47(1H, dd, J 8.5, 2.1Hz), 7.71 (1H, d, J 2.0Hz)

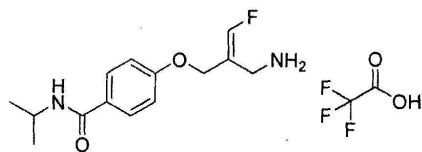
[0285] E 및 Z 이성질체들의 혼합물로서 4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴티오)-N,N-디메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 8E 및 화합물 8Z):



[0286]

[0287] 무색 고체; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ ppm: 2.99(3H, br s), 3.00(3H, br s), 3.10(6H, br s), 3.64(2H, d, J 3.0 Hz), 3.71(2H, dd, J 3.1, 1.1Hz), 3.77(2H, d, J 1.0Hz), 3.87(2H, dd, J 2.1, 0.8Hz), 6.82(1H, d, J 82.1 Hz), 6.93(1H, d, J 81.6Hz), 7.38(2H, d, J 8.6Hz), 7.41(2H, d, J 8.6Hz), 7.48(2H, d, J 8.6Hz), 7.49(2H, d, J 8.3Hz).

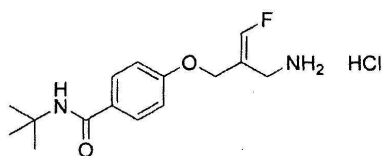
[0288] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-이소프로필벤즈아미드 트리플루오로아세트레이트(화합물 39):



[0289]

[0290] 황색 검; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.13(6H, d, J 6.9Hz), 3.58(2H, d, J 5.1Hz), 4.05(1H, septet, J 6.6Hz), 4.65(2H, d, J 3.6Hz), 7.02(2H, d, J 6.9Hz), 7.32(1H, d, J 81.9Hz), 7.82(2H, d, J 6.9Hz), 8.07(1H, d, J 7.5Hz), 8.18(3H, br s).

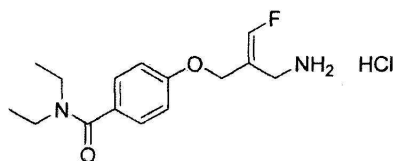
[0291] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-삼차-부틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 23):



[0292]

[0293] 무색 분말; m.p. 140–142°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1.37(9H, s), 3.60(2H, d, J 3.9Hz), 4.68(2H, d, J 3.6Hz), 7.02(2H, d, J 6.9Hz), 7.34(1H, d, J 82.5Hz), 7.61(1H, s), 7.81(2H, d, J 6.9Hz), 8.28(3H, br s).

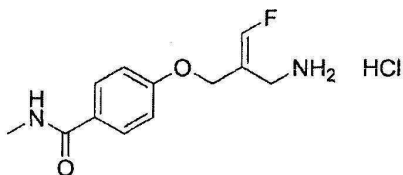
[0294] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N,N*-디에틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 24):



[0295]

[0296] 갈색 고체; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ ppm: 1.18(3H, br s), 1.25(3H, br s), 3.37(2H, br s), 3.56(2H, br s), 3.83(2H, s), 4.68(2H, d, J 3.5Hz), 7.12(2H, d, J 8.6Hz), 7.40(2H, d, J 8.7Hz).

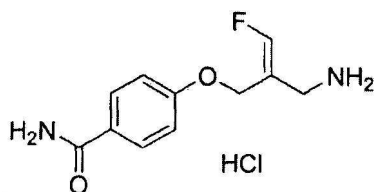
[0297] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 25):



[0298]

[0299] 무색 고체; m.p. 203–205°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; CD_3OD) δ ppm: 2.90(3H, s), 3.83(2H, d, J 1.8Hz), 4.67(2H, dd, J 3.7, 0.8Hz), 7.07(2H, d, J 9.0Hz), 7.24(1H, d, J 81.2Hz), 7.81(2H, d, J 9.0Hz).

[0300] (*Z*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 2):

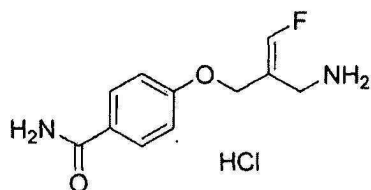


[0301]

[0302] 무색 고체; m.p. 195–198°C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; MeOD) δ ppm: 3.72(2H, d, J 2.2Hz), 4.90(2H, dd, J 2.9, 0.8

Hz), 7.11(2H, d, J 9.0Hz), 7.14(1H, d, J 80.8Hz), 7.90(2H, d, J 9.0Hz).

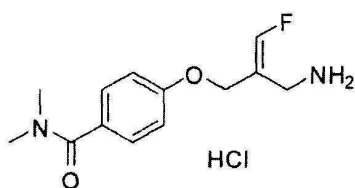
[0303] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 3):



[0304]

[0305] 무색 고체; m.p. 225–228°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; MeOD) δ ppm: 3.85(2H, s), 4.70(2H, dd, J 3.6, 1.0Hz), 7.10(2H, d, J 9.0Hz), 7.26(1H, d, J 81.2Hz), 7.90(2H, d, J 9.0Hz).

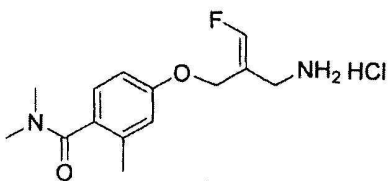
[0306] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N,N*-디메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 13):



[0307]

[0308] m.p. 185–187°C; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 2.95(6H, s), 3.60(2H, d (br), J 4.2Hz), 4.67(2H, d, J 3.6 Hz), 7.03(2H, d, J 8.7Hz), 7.33(1H, d, J 82.2Hz), 7.40(2H, d, J 8.7Hz), 8.29(3H, br s).

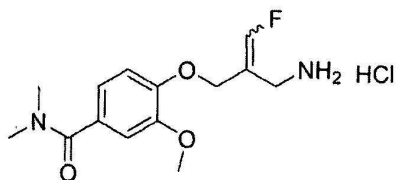
[0309] (*Z*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N,N*,2-트리메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 26):



[0310]

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; DMSO) δ ppm: 2.17(3H, s), 2.75(3H, s), 2.98(3H, s), 3.54(2H, m(br)), 4.72(2H, d, J 2.4Hz), 6.85(1H, dd, J 2.4, 8.4Hz), 6.89(1H, d, J 2.4Hz), 7.10(1H, d, J 8.4Hz), 7.21(1H, d, J 82.2Hz), 8.15(3H, s).

[0312] *E* 및 *Z* 이성질체들의 혼합물로서 4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-3-메톡시-*N,N*-디메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드(화합물 7E 및 화합물 7Z):



[0313]

[0314] *E*-이성질체

[0315] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; DMSO) δ ppm: 2.95(6H, s), 3.52(2H, m(br)), 3.79(3H, s), 4.65(2H, d, J 3.3Hz), 6.95–7.09(3H, m), 7.24(1H, d, J 82.0Hz), 8.25(3H, s).

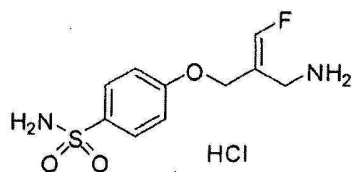
[0316] *Z*-이성질체

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz; DMSO) δ ppm: 2.95(6H, s), 3.59(2H, m(br)), 3.79(3H, s), 4.77(2H, d, J 2.1Hz), 6.95–7.09(3H, m), 7.29(1H, d, J 82.0Hz), 8.25(3H, s).

[0318] **실시예 4**

[0319] 다음의 화합물들은 실시예 2에 기재된 과정 C 및 과정 D에 따라 제조되었다.

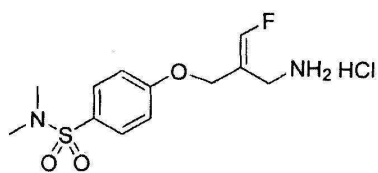
[0320] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)벤젠술폰아미드하이드로클로라이드(화합물 11):



[0321]

[0322] 무색 고체; m.p. 107–110°C; ¹H-NMR(300MHz; MeOD) δ ppm: 3.85(2H, d, *J* 2.0Hz), 4.71(2H, dd, *J* 3.6, 0.8Hz), 7.16(2H, d, *J* 9.0Hz), 7.27(1H, d, *J* 81.5Hz), 7.88(2H, d, *J* 9.0Hz).

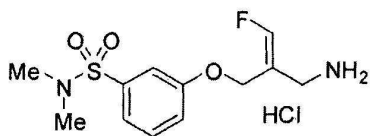
[0323] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N,N*-디메틸벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 14):



[0324]

[0325] m.p. 178–180°C; ¹H-NMR(300MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 2.57(6H, s), 3.61(2H, d (br), *J* 2.1Hz), 4.73(2H, d, *J* 3.3 Hz), 7.22(2H, d, *J* 8.7Hz), 7.36(1H, d, *J* 82.2Hz), 7.71(2H, d, *J* 8.7Hz), 8.29(3H, brs).

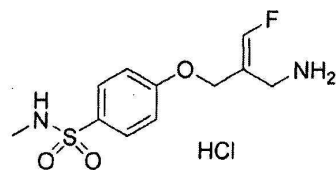
[0326] (*Z*)-3-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N,N*-디메틸벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 15):



[0327]

[0328] 회백색 고체; m.p. 140–142°C; ¹H-NMR(300MHz; CD₃OD) δ ppm: 2.70(6H, s), 3.71(2H, d, *J* 2.3Hz), 4.90(2H, dd, *J* 2.9, 0.8Hz), 7.14(1H, d, *J* 80.8Hz), 7.31–7.62(4H, m).

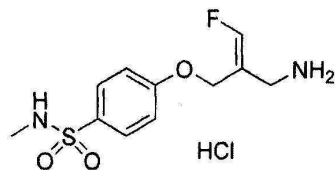
[0329] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-메틸벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 28):



[0330]

[0331] 베이지색 고체; m.p. 143–146°C; ¹H-NMR(300MHz; MeOD) δ ppm: 2.51(3H, s), 3.85(2H, s), 4.73(2H, d, *J* 3.3 Hz), 7.19(2H, d, *J* 8.8Hz), 7.27(1H, d, *J* 81.0Hz), 7.80(2H, d, *J* 8.7Hz).

[0332] (*Z*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-메틸벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 29):

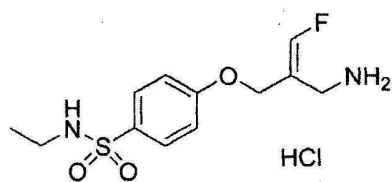


[0333]

[0334] 무색 고체; m.p. 178–180°C; ¹H-NMR(300MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 2.38(3H, d, *J* 5.0Hz), 3.55(2H, br s), 4.81(2H, d, *J* 2.3Hz), 7.20(2H, d, *J* 8.9Hz), 7.25(1H, d, *J* 82.0Hz), 7.34(1H, q, *J* 5.1Hz), 7.73(2H, d, *J*

8.9Hz), 8.15(3H, br s).

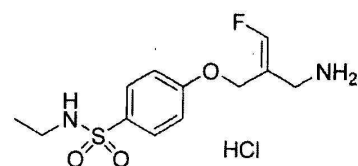
[0335] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-에틸벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 30):



[0336]

[0337] 무색 고체; m.p. 80–85°C; ¹H-NMR(300 MHz; MeOD) δ ppm: 1.06(3H, t, *J* 7.3Hz), 2.88(2H, q, *J* 7.2Hz), 3.85(2H, d, *J* 2.0Hz), 4.72(2H, dd, *J* 3.6, 0.8Hz), 7.18(2H, d, *J* 9.0Hz), 7.27(1H, d, *J* 81.0Hz), 7.82(2H, d, *J* 9.0Hz).

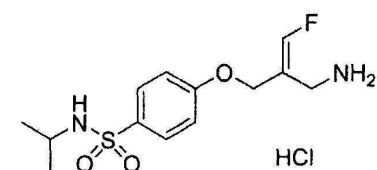
[0338] (*Z*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-에틸벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 31):



[0339]

[0340] 백색 고체; m.p. 65–67°C; ¹H-NMR(300MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 0.96(3H, t, *J* 7.2Hz), 2.74(2H, dq, *J* 7.0, 7.2 Hz), 3.55(2H, br s), 4.80(2H, br s), 7.19(2H, d, *J* 8.8Hz), 7.25(1H, d, *J* 81.9Hz), 7.44(1H, t, *J* 5.5 Hz), 7.74(2H, d, *J* 8.7Hz), 8.16(3H, br s).

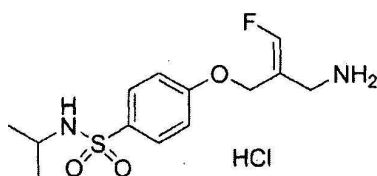
[0341] (*E*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-이소프로필벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 32):



[0342]

[0343] 무색 고체; m.p. 151–153°C; ¹H-NMR(300MHz; MeOD) δ ppm: 1.03(6H, d, *J* 6.6Hz), 3.33(1H, m), 3.85(2H, s), 4.72(2H, d, *J* 3.8Hz), 7.17(2H, d, *J* 9.0Hz), 7.27(1H, d, *J* 80.9Hz), 7.83(2H, d, *J* 8.9Hz).

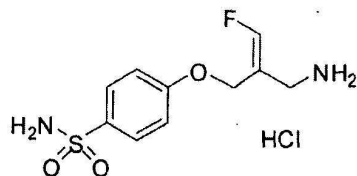
[0344] (*Z*)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)-*N*-이소프로필벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 33):



[0345]

[0346] 백색 고체; m.p. 50–52°C; ¹H-NMR(300MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 0.94(6H, d, *J* 6.5Hz), 3.18(1H, m), 3.56(2H, br s), 4.81(2H, br s), 7.18(2H, d, *J* 8.9Hz), 7.25(1H, d, *J* 81.9Hz), 7.46(1H, d, *J* 7.1Hz), 7.76(2H, d, *J* 8.9Hz), 8.09(3H, br s).

[0347] (Z)-4-(2-(아미노메틸)-3-플루오로알릴옥시)벤젠술폰아미드 하이드로클로라이드(화합물 9):



[0348]

[0349] m.p. 227-230°C; ¹H-NMR(300MHz; d₆-DMSO) δ ppm: 3.54(2H, br), 4.80(2H, s), 7.24(1H, d, J 82.2Hz), 7.15(2H, d, J 8.7Hz), 7.26(2H, s), 7.77(2H, d, J 8.7Hz), 8.14(3H, br s).

[0350] 실시예 5

[0351] 인간 재조합 SSAO/VAP-1을 억제하는 화학식 I의 화합물들의 능력을 결정하는 방법

[0352] 화학식 I의 모든 화합물들의 억제 효과들이 모노아민 옥시다아제, 구리를 함유하는 아민 옥시다아제들 및 관련 효소들에 대해 기재된 바와 같은 결합 비색법(coupled colorimetric method)을 이용하여 인간 재조합 SSAO/VAP-1에 대해 테스트되었다(Holt A. 및 Palcic M.의 "A peroxidase-coupled continuous absorbance plate-reader assay for flavin monoamine oxidases, copper-containing amine oxidases and related enzymes"(Nat. Protoc. 2006, 1, 2498-2505)). 간단하게는, 인간 SSAO/VAP-1의 잔기 34-763에 대응되고, 마우스 Ig 카파(κ) 신호 서열, N-말단 플래그 항원결정부위 태그(Flag epitope tag) 및 담배 식각 바이러스(TEV) 분절 부위를 포함하는 클론 cDNA 템플레이트가 제니아트(Geneart) AG에 의해 포유류의 발현 벡터 pLO-CMV 내에 조립되었다. 인간 SSAO/VAP-1 잔기들을 포함하는 이러한 벡터는 CHO-K1 돌연변이 세포주, Lec 8 내로 세포 감염되었다. 클론을 안정적으로 발현시키는 인간 SSAO/VAP-1이 분리되었고, 대규모로 배양되었다. 활성의 인간 SSAO/VAP-1이 정제되었고, 면역친화 크로마토그래피(immunoaffinity chromatography)를 이용하여 회수되었다. 이는 SSAO/VAP-1 활성을 위한 소스로 이용되었다. 높은 처리율의 비색 분석(colorimetric assay)이 96웰(well) 또는 384웰 포맷을 이용하여 전개되었다. 간단하게는, 표준 96웰 플레이트 분석에서, 0.1M의 NaPO₄ 완충액(pH 7.4) 내의 50mL의 정제된 인간 SSAO/VAP-1(0.25mg/mL)이 각 웰에 첨가되었다. 테스트 화합물들은 DMSO 내에 용해되었고, 37°C에서 30분 동안의 인간 SSAO/VAP-1의 배양 후에 통상적으로 마이크로몰 또는 나노몰 범위에서 4-9 데이터 포인트들을 갖는 농도 반응 곡선(Concentration Response Curve: CRC)으로 테스트되었다. 30분의 배양 후, 0.1M NaPO₄ 완충액(pH 7.4) 내에 제조된 60 μM의 벤질아민(시그마 알드리치(Sigma Aldrich)), 120 μM의 암플렉스 레드(Amplex Red)(시그마 알드리치) 및 1.5U/mL의 호스래디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase)(시그마 알드리치)를 함유하는 50 μL의 반응 혼합물이 대응되는 웰에 첨가되었다. 형광 단위(fluorescence unit: RFU)는 37°C의 여기 565nm 및 방출 590(옵티마(Optima); BMG 랩테크(labtech))에서 30분 동안 매 2.5분 마다 판독되었다. 각 셀에 대한 운동들의 기울기는 MARS 데이터 분석 소프트웨어(BMG 랩테크)를 이용하여 계산되었고, 이러한 값은 IC₅₀ 값(도트매틱스(Dotmatics))을 유추하는 데 이용되었다. 결과들을 표 2에 나타낸다.

표 2

[0353] 본 발명의 화합물들의 실시예들 및 비교 화합물들의 SSAO/VAP-1, MAO-B 및 DAO 억제 활성들

화합물	인간 MAO-B 활성 IC ₅₀ (마이크로몰)	HMEC 세포들에서 발현된 인간 SSAO/VAP-1 활성 IC ₅₀ (나노몰)	랫트 지방 내의 내인성 SSAO/VAP-1 활성 IC ₅₀ (나노몰)	인간 디아민 옥시다아제 활성 IC ₅₀ (마이크로몰)
1	<1	<100	<100	<1
2	>1	<100	<100	<0.1
3	>10	<100	<100	>1
4	>0.1	<100	<100	<1
6	>1	<100	NT	<1
7	>10	<100	NT	<1
8	>1	<100	NT	NT

9	> 10	< 100	< 100	< 1
10	> 10	< 100	< 100	> 1
11	> 10	< 100	< 100	> 10
13	> 0.1	< 100	< 100	> 1
14	> 10	< 100	< 100	> 10
15	> 100	< 100	< 100	NT
18	> 0.1	< 100	< 100	< 0.1
20	> 1	< 100	NT	< 1
23	> 1	< 100	< 100	> 10
24	> 1	< 100	< 100	> 10
25	> 1	< 100	< 100	< 1
26	> 1	< 100	NT	< 1
28	> 10	< 100	< 100	> 10
29	> 10	< 100	< 100	> 1
30	> 10	< 100	< 100	> 10
31	> 1	< 100	< 100	< 1
32	> 10	< 100	< 100	> 10
33	> 10	< 100	< 100	< 1
모페질린	5nM	19	6	> 10

[0354] 실시예 6

[0355] HMEC 세포들에서 발현된 인간 재조합 SSAO/VAP-1을 억제하는 화학식 I의 화합물들의 능력을 결정하는 방법

[0356] SSAO/VAP-1 활성은 인간 SSAO/VAP-1의 소스를 제외하면 실시예 5에 기재된 바와 유사한 방법을 이용하여 결정되었다. pcDNA-DEST40-hSSAO/VAP-1은 리포펙타민(lipofectamine)(인비트로젠사(Invitrogen Ltd))을 이용하여 HMEC 세포들 내로 세포 감염되었다. 클론을 안정하게 발현시키는 인간 SSAO/VAP-1이 선택되었고, 세포 용해물(cell lysate)이 비색 분석을 위해 요구되었을 때까지 액체 질소 내에 저장되었다. 간단하게는, HMEC 세포 발현 인간 SSAO/VAP-1은 몇 10cm 페트리 접시들(petri dishes) 내에서 성장되었고, 상기 세포들이 100%의 포화도(confluency)에 도달하면, 세포들이 거두어졌으며 세포분쇄액(homogenates)이 제조되었다. 세포들은 5mL의 냉각된 HES 완충액(20mM HEPES, 1mM EDTA, 250mM 수크로오스, pH 7.4)으로 2회 세척되었다. 1x 프로티아제(protease) 억제제(시그마 알드리치)를 함유하는 HES 완충액이 첨가되었고, 세포들은 3분 동안 얼음 상에서 배양되었다. 완충액들은 제거되었고, 세포들은 버려졌으며 원심 분리 튜브 내로 이송되었다. 세포 용해물들은 27G 니들을 10회 통과한 후에 23G 니들을 10회 통과하여 제조되었다. 선택적으로는, 상기 세포 용해물들은 매 10mL의 세포 현탁액들에 대해 3분 동안 IKA 울트라-툴락스(Ultra-Turrax) T 10 균질기(homogenizer)를 이용하여 제조되었다. 세포들은 이후에 5분 동안 300xg에서 회전되었다. 깨끗한 상청액은 새로운 원심 분리 튜브로 이송되었고, 비색 분석이 수행되었을 때까지 -80℃에서 저장되었다. 분석 이전에, 임의의 잔류물 MAO 활성들을 억제하기 위해 0.5mM의 파르질린(pargyline)이 첨가되었다. 상기 분석은 실시예 5에 기재된 바와 같이 수행되었다. 간단하게는, 50mL의 세포 용해물이 테스트 화합물들과 함께 37℃에서 30분 동안 배양되었다. 반응 혼합물들이 첨가되었고 실시예 5에 상세하게 기술한 바와 같이 운동이 기록되었다. 표 2는 화학식 I의 몇몇 화합물들의 데이터를 보여준다.

[0357] 실시예 7

[0358] 마우스 및 랫트 지방 세포분쇄액에서 SSAO/VAP-1을 억제하는 화학식 I의 화합물들의 능력을 결정하는 방법

[0359] SSAO/VAP-1로 농후화된 조직들인 BALB/c 마우스들, 위스타(Wistar) 또는 스프라그 도일리(Sprague Dawley) 랫트들로부터의 복부 지방이 외과적으로 제거되었다. 동물의 복부 지방 조직의 매그램에 대하여, 1mL의 0.1M NaPO₄ 완충액(pH 7.4)이 첨가되었다. 조직들은 IKA 울트라-툴락스(Ultra-Turrax) T 10 균질기를 이용하여 3분 동안 균질화되었고, 세포분쇄액은 3000xg에서 15분 동안 원심 분리되었다. 중간층(깨끗한 상청액)은 상부층(높은 지방 함량)을 방해하지 않거나 튜브의 바닥 상의 잔해 없이 제거되었다. SSAO/VAP-1 활성은 형광 신호를 점검하여 결정되었다. K_m/V_{max} 값들이 결정되었고 and the 지방 세포분쇄액이 부분 표본으로 되었고 분석들이 수행되었을 때까지 -80℃에서 저장되었다. 마우스 지방 세포분쇄액 및 랫트 지방 세포분쇄액을 위한 기질(벤질아민) 농도들이 각기 80 μM 및 30 μM 인 점을 제외하면, 분석은 인간 SSAO/VAP-1(실시예 5)에 대한 바와 유사한 방식으로 수행되었다. 결과들을 표 2에 나타낸다.

[0360] **실시예 8**

[0361] 인간 재조합 MAO-B를 억제하는 화학식 I의 화합물들의 능력을 결정하는 방법

[0362] 본 발명의 특이성이 생체 외에서 MAO-B 활성들을 억제하는 이들의 능력을 결정함에 의해 테스트되었다. 재조합 인간 MAO-B(0.06mg/mL; 시그마 알드리치)이 MAO-B 효소 활성들의 소스로서 사용되었다. 기질인 벤질아민이 100 μ M로 사용된 점을 제외하면, 분석은 인간 SSAO/VAP-1에 대한 바(실시예 5)와 유사한 방식으로 수행되었다. 표 2는 화학식 I의 몇몇 화합물들의 데이터를 나타낸다.

[0363] **실시예 9**

[0364] 인간 재조합 디아민 옥시다아제를 억제하는 화학식 I의 화합물들의 능력을 결정하는 방법

[0365] 3개의 인간 유전자들이 구리를 함유하는 아민 옥시다아제를 암호화하는 것으로 발견되었다. 디아민 옥시다아제(DAO)는 AOC1 유전자에 의해 생성되는 효소들의 하나이며, 디아민에 대한 이의 기질 선호도로 인해 명명되었다. 화학식 I의 화합물들의 특이성은 생체 외에서 DAO 활성들을 억제하는 이들의 능력을 판단함에 의해 테스트되었다. 재조합 인간 DAO(2.4 μ g/mL)가 DAO 효소 활성들의 소스로서 사용되었다. 사용된 기질이 200 μ M 푸트레신(putrescine)이었고, 대조군 웰들이 모페질린 대신에 10 μ M의 아미노구아니딘(aminoguanidine)을 함유하여던 점을 제외하면, 분석은 인간 SSAO/VAP-1에 대한 방법에서 기술한 바(실시예 5)와 같이 수행되었다. 표 2는 화학식 I의 몇몇 화합물들에 대한 데이터를 보여준다.

[0366] **실시예 10**

[0367] 리실 옥시다아제를 억제하는 화학식 I의 화합물들의 능력을 결정하는 방법

[0368] 리실 옥시다아제(lysyl oxidase: LOX)는 펩티딜 알파-아미노아디픽-델타-세미알데히드들(peptidyl alpha amino adipic-delta-semialdehydes)을 생성하도록 콜라겐 내의 펩티딜 리신(peptidyl lysine) 잔기와 하이드록실리신(hydroxylysine) 잔기 및 엘라스틴 내의 리신 잔기를 산화시키는 세포 외의 구리 의존성 효소이다. 이러한 촉매 반응은 LOX의 활성 부위에 결합하는 β -아미노프로피오니트릴(aminopropionitrile: β APN)에 의해 비가역적으로 억제될 수 있다(Tang S.S., Trackman P.C. 및 Kagan H.M.의 "Reaction of aortic lysyl oxidase with beta-aminopropionitrile"(J. Biol. Chem. 1983, 258, 4331-4338)). 다섯 개의 LOX 패밀리 효소들이 존재하며, LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 및 LOXL4가 있다. 상기 화학식 I의 화합물들의 특이성은 생체 외에서 LOX 패밀리의 다른 소스들을 억제하는 이들의 능력을 판단하여 테스트되었다.

[0369] 농후화된 LOX의 두 소스들은 (1) 정상 인간 폐 섬유아세포(normal human lung fibroblast: NHLF)로부터의 상청액 및 (2) 랫트 피부로부터의 세포분쇄액을 이용하여 제조되었다. 간단하게는, NHLF는 60% 내지 80%의 포화도까지 T175 플라스크 내의 5%의 FBS로 싱글쿼트(SingleQuot) 보충물들을 함유하는 완전 배지(론자 오스트레일리아 Pty사(Lonza Australia Pty Ltd)) 및 FGM-2 배지(론자 오스트레일리아 Pty사)에서 배양되었다. 최적의 포화도에 도달하였을 경우, 세포들은 인산 완충 식염수를 사용하여 2회 세척되었고, 0.1%의 FBS를 함유하는 배지 및 FGM-2 배지로 대체되었다. 2일 내지 4일 후에, 상청액이 수집되었고 300xg에서 5분 동안 원심 분리되었다. 세포 잔해들은 제거되었고, LOX 단백질들은 10kDa 컷-오프(cut-off)를 구비하는 아미콘®(Amicon®) 울트라(Ultra)-4 원심 분리 필터 유닛들(밀리포어사(Millipore Ltd))을 이용하여 더 농후화되었다. 간단하게는, 샘플들이 칼럼들에 첨가되었고, 1mL의 최종 부피가 얻어질 때까지 4°C의 4000xg에서 원심 분리되었다. 상기 원심 분리 과정 동안, 완충액은 붕산염 완충액(1.2M 요소(Urea); 0.05M의 붕산염; pH 8.2)을 사용하여 교환되었다. 다른 기질들은 상기 농후화된 LOX 상청액 상에서 테스트되었고, 비색 분석을 이용하여 형광 신호들이 측정되었다. 기질 특이성 및 상기 농후화된 상청액의 약리 특성들은 출판된 문헌들에 제공되어 있다. 상기 농후화된 상청액은 부분 표본으로 되었고 -80°C에서 저장되었다.

[0370] LOX 단백질들은 피부 상에서 높게 발현되는 것으로 발견되었고(Rucker 등, 1995), 이에 따라 랫트 피부 세포분쇄액이 LOX 효소 활성들을 결정하기 위한 제2 소스로 사용되었다. 간단하게는, 미세하게 다진 랫트 피부 조직의 매 그래프에 3mL의 인산 완충 식염수가 첨가되었다. 조직들은 이후에 IKA 울트라-툴락스 T10 균질기를 이용하여 3분 동안 균질화되었다. 이들 및 다음의 모든 균질화들은 얼음 상에서 수행되었다. 상기 세포 분쇄액은 4°C에서 원심 분리되었고(20817xg, 30분), 상기 상청액은 폐기되었다. 조직들은 4.2M의 요소-붕산염 완충액을 사용하여 재현탁되었고, 대략 3분(2.5mL 완충액/g) 동안 균질화되었다. 세포분쇄액은 4°C에서 밤새 배양되었다. 샘플은 회전되었고(20817xg, 30분), 상청액들이 수집되었다. 균질화의 2두 사이클을 겪은 세포 펠릿 및 각 과정으로부터의 상청액이 수집되었다. 모든 상청액들이 모아졌으며, 랫트 피부 세포분쇄액 내의 LOX 단백질들은 10kDa의

컷-오프를 갖는 아미콘®(Amicon®) 울트라-4 원심 분리 필터 유닛들을 이용하여 농후화되었다. 샘플들은 1.2M의 요소의 농도가 달성될 때까지 완충액 교환을 겪었다. 다른 기질들이 농후화된 LOX 피부 세포분쇄액 상에서 테스트되었고, 형광 신호들은 비색 분석을 이용하여 측정되었다. 기질 특이성 및 약리 특성들이 결정되었다. 상기 농후화된 피부 세포분쇄액은 부분 표본으로 되었고 -80℃에서 저장되었다.

[0371] 화학식 I의 화합물들의 특이성은 정상 인간 폐 섬유아세포(NHLE)로부터의 LOX 상청액 및 팻트 피부로부터의 세포분쇄액의 두 가지 다른 소스들을 사용하여 테스트되었다. 분석들은 인간 SSAO/VAP-1에 대한 방법에서 기술한 바(실시예 5, 이들 두 소스들이 파르길린(pargyline)(0.5mM)으로 테스트된 점을 제외)와 동일하게 수행되었으며, 사용된 기질은 10mM의 푸트레신이었고, 대조군 웰들은 모페질린 대신에 10 μM의 β APN을 함유하였으며, 45℃dpt 판독되었다. 표 2는 화학식 I의 몇몇 화합물들에 대한 데이터들 나타낸다.

[0372] 실시예 11

[0373] 마우스들 및 랫트들에 투여된 때에 SSAO/VAP-1을 억제하는 화학식 I의 화합물들의 능력을 결정하는 방법

[0374] 마우스들과 랫트들에 0.1mg/kg 내지 100mg/kg 범위의 다양한 농도들로 본 발명의 화합물들이 경구(p.o.) 또는 정맥 내로(i.v.) 투여되었다. 대조군에는 p.o. 또는 i.v.로 동일한 부피의 비히클이 투여되었다. 복부 지방들, 혈장 및 폐, 간 및 대동맥 조직이 0시간 내지 96시간 범위의 다양한 시점들에서 수집되었다.

[0375] 각각의 조직은 1x 인산염 억제제(시그마 알드리치) 및 1x 프로테아제 억제제(랫트들에 대해 5mL/g 및 마우스들에 대해 20mL/g)를 구비하는 HES 완충액 내에서 균질화되었다. 상기 마우스들 및 랫트들의 세포분쇄액이 각기 1:5 및 1:20의 비율로 0.1M의 NaPO₄ 완충액(pH 7.4)을 사용하여 더 희석되었던 점을 제외하면, 세포분쇄액은 인간 SSAO/VAP-1에 대해 설명한 것(실시예 5)과 같이 SSAO 활성을 측정하는 데 이용되었다. 마우스 지방 세포분쇄액 및 랫트 지방 세포분쇄액을 위해 사용된 기질(벤질아민) 농도들은 각기 80 μM 및 30 μM이었다. 각각의 웰에 대한 운동들의 기울기는 MARS 데이터 분석 소프트웨어를 이용하여 계산되었다. 반응 퍼센티지는 치료된 정상화된 동물 조직으로부터 대조군 동물들까지의 SSAO 활성을 이용하여 계산되었다. 그래프들은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어를 이용하여 도시되었다. Yu, P.H. 등의 "Involvement of SSAO-mediated deamination in adipose glucose transport and weight gain in obese diabetic KK mice"(*Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 286: E634-E64)에서 설명되는 방법이 혈장에서의 SSAO/VAP-1 억제의 정도를 결정하는 데 이용되었다. 도 1a 내지 도 1e, 도 2a 내지 도 2e 및 도 3a 내지 도 3e는 다양한 투여 프로토콜들을 채용하는 모든 조직들 내의 화합물 23에 대한 용량 반응 프로파일을 나타낸다.

[0376] 실시예 12

[0377] 카라기난 유발 랫트 발 부종의 억제

[0378] 카라기난 유발 발 부종(carrageenan-induced paw edema)은 다양한 치료제들의 항염증 활성을 결정하는 데 넓게 이용되며, 급성 염증을 완화시키는 화합물들의 효능을 분석하기 위한 유용한 실험 시스템이다. 염증은 기재된 바와 같이 20 μL의 카라기난 현탁액(식염수 내에 1%)의 족부를 통한 주사에 의해 유도된다(Roussin, A. 등의 "Neutrophil-associated inflammatory responses in rats are inhibited by phenylarsine oxide"(*Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 322, 91-96) 및 Wise, L.E. 등의 "Evaluation of fatty acid amides in the carrageenan-induced paw edema model"(*Neuropharmacology*, 2008, 54, 181-188) 참조). 테스트 화합물(0.1-100mg/kg)이 카라기난의 투여 이전에 1시간 동안 주어진다. 대조군 동물들에 비하여 50% 이상의 부종의 억제를 입증하도록 하기 위해, 발두께를 카라기난 주사 이전에 그리고 카라기난 주사 후 1시간, 3시간, 5시간, 6시간 및 24시간에서 전자 디지털 캘리퍼스로 측정되었다.

[0379] 실시예 13

[0380] 전신 염증의 모델에서의 효능

[0381] 본 발명의 화합물들의 효능의 평가는 리포폴리사카리스드(lipopolysaccharide: LPS)의 높은 투여량(5mg/kg)의 복강 내 주사로 구성되는 내독소혈증의 모델 내에서 수행되었다(Schabbauer, G. 등의 "PI3K-Akt pathway suppresses coagulation and inflammation in endotoxemic mice"(*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 1963-1969) 및 Lentsch, A.B. 등의 "STAT4 and STAT6 regulate systemic inflammation and protect against lethal endotoxemia"(*J. Clin. Invest.*, 2001, 108, 1475-1482) 참조). 혈액 샘플들(50mL)은 LPS 주사 후 0시간, 1시간, 2시간, 4시간 및 8시간에서 수집되었고, 혈액 스미어들(smears) 및 시토카인(cytokine) 평가를 위해 사용되었다. 화합물(0.1-100mg/kg)로 치료된 마우스들 내의 TNF-α, IL-6, MCP-1 및 KC의 혈장 농도

들은 ELISA로 측정할 때에 20 내지 80% 사이로 감소되었다. 동물 생존 비율들은 다음 3일 동안 기록되었으며, 화합물로 치료된 마우스들은 20% 이상의 생존율을 보인다.

[0382] **실시예 14**

[0383] 마우스 내에서의 에어 파우치 감염의 억제

[0384] 카라기난 주사는 염증을 유발하고, 파우치는 세포들의 저장소 및 국소적으로 축적되는 유체 내에서 용이하게 측정될 수 있는 매개체들로서 기능한다.

[0385] 동물들은 마취되었고, 기재된 바와 같이 6ml의 멸균된 공기가 피하로 주사되었다(Romano, M. 등의 "Carrageenan-induced acute inflammation in the mouse air pouch synovial model. Role of tumour necrosis factor"(*Mediators Inflamm*, 1997. 6, 32-38) 참조). 3일 후에, 상기 파우치들에 3ml의 멸균된 공기가 재주사되었다. 6일째에, 대조군들 1ml의 비히클을 투여받았고, 치료된 대조군들은 10mg/kg의 덱사메타손(dexamethasone)을 투여받았으며, 화합물 23의 군은 2mg/kg를 수용하였다. 치료 후 1시간에서, 마우스들에게 1ml의 카라기난 용액이 에어 파우치 내로 주사되었다. 카라기난 주사 후 4시간에서, 상기 동물들은 안락사되었고, 상기 파우치들은 식염수로 세척되었다. 삼출액들(exudates)이 세포 수뿐만 아니라 시토카인 측정을 위해 사용되었다. 화합물 23으로 치료된 마우스들은 삼출액 부피 및 호중구 침입에서의 상당한 감소뿐만 아니라 상당히 감소된 TNF- α 및 IL-6 생성으로 감소된 염증을 나타내었다(도 4).

[0386] **실시예 15**

[0387] 거고근 미소순환 내의 백혈구 이동의 억제

[0388] 마우스 거고근(cremaster) 제도가 기재된 바와 같이 미소순환 및 인접하는 연결 조직에 대한 백혈구 이동의 억제제를 연구하는 데 사용되었다(Pinho, V. 등의 "Tissue- and Stimulus-Dependent Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase Isoforms for Neutrophil Recruitment Induced by Chemoattractants In Vivo"(*J Immunol* 2007; 179: 7891-7898) 및 Nanhekhan, L.V.의 "Microcirculatory hemodynamics of the rat cremaster muscle flap in reduced blood flow states"(*Ann Plast Surg*. 2003 Aug; 51(2): 182-8) 참조).

[0389] 간단하게는, 이후에 연관 근육으로부터 세심하게 제거되는 좌측 거고근 근육을 노출시키도록 음낭 피부에 절제가 이루어졌다. 길이 방향의 절제가 소작(cautery)을 이용하여 거고근 근육의 복부 표면상에 수행되었다. 고환 및 부고환이 아래의 근육으로부터 분리되었고, 복부 강으로부터 제거되었다. 상기 근육은 이후에 고아학적으로 선명하게 보이는 페데스탈(pedestal) 상부로 펼쳐졌고, 봉합으로 에지들을 따라 고정되었다. 노출된 조직에 따뜻한 중탄산-완충 식염수가 부어졌다. 단일의 분지되지 않은 거고근 세정맥들(25-40 μ m의 직경)이 선택되었고, 변산도를 최소화하도록, 동일한 부분의 거고근 세정맥이 실험 전체를 통해 관찰되었다. KC 또는 LPS 자극에 따라 구르고(rolling), 부착되며 이동하는 백혈구들의 수는 비디오 재생 분석 동안에 오프라인으로 결정되었다. 백혈구들의 그룹은 주어진 용기 내에서 적혈구들의 경우 보다 낮은 속도로 이동하는 이들 세포들로서 정의되었다. 구르는 세포들의 흐름은 분당 세정맥 내의 주어진 지점을 지나는 구르는 세포들의 수로 측정되었다. 백혈구는 이가 적어도 30초 동안 정지하여 남아 있을 경우에 부착된 것으로 간주되었고, 전체 백혈구 부착은 100 μ m 길이의 세정맥 내의 부착된 세포들로서 수량화되었다. 화합물 23(6mg/kg)이 자극의 투여 1시간 전에 주어졌다. 화합물 23은 대조군과 비교할 때에 그룹 및 부착의 >50%의 억제를 나타내었다(도 5).

[0390] **실시예 16**

[0391] 감염성 맹장 결찰 및 천공(CLP) 발작의 유도 억제

[0392] CLP 과정은 기재된 바와 같이 개복술 및 회맹관(ileocecal valve)의 원위측에서 맹장의 결찰을 수반한다(Martin, E. 등의 "Phosphoinositide-3 Kinase γ Activity Contributes to Sepsis and Organ Damage by Altering Neutrophil Recruitment"(*Am. J. Respir. Crit. Care Med*. September, 2010 182(6) 762-773) 및 Lutterloh, E.C.의 "Inhibition of the RAGE products increases survival in experimental models of severe sepsis and systemic infection"(*Crit Care*. 2007; 11(6): R122) 참조).

[0393] 맹장은 완화된 폐혈증을 유도하도록 니들로 천공되었고, 상기 천공에 수반하여 작은 양의 배설 물질이 각각의 천공으로부터 추출되었다. 샴(Sham) 동물들에는 맹장에 대한 조작 없이 개복술이 수행되었다. 화합물 23이 천공 6시간 전에 투여되었다. 결찰 및 천공에 수반하여, 맹장은 복부로 되돌려졌고, 복막 벽 및 피부 절제들은 봉합되었으며, 상기 동물들을 회복하게 두었다. CLP/샴 수술 18시간 후에, 소정의 비율의 동물들이 각 그룹으로부터 희생되었고 폐들이 세척되었다. 상기 세척물은 다른 세포 분석을 위해 감염성 세포들을 분리하도록 원심 분

리되었지만, 분리된 부분 표본은 해모사이토미터(hemocytometer) 및 광 현미경을 이용하여 전체 살아있는 세포를 계수하는 데 사용되었다. 생존은 7일 이상 모니터링되었다. 50%의 치사율 발생을 보였던 비히클-치료된 그룹에 비하여, 화합물-치료된 마우스들은 7일에서 90%의 마우스들이 통계적으로 치사율의 상당한 감소를 가져왔다(도 6b). 또한, 질병의 감염 요소에 대한 화합물의 억제 효과는 BALF 내의 감소된 전체 백혈구에 의해 알 수 있었다(도 6a).

[0394] **실시예 17**

[0395] 화학적으로 유발된 대장염의 억제

[0396] 본 과정은 TNBS-유발 대장염 모델을 조절하는 것과 비교하여 대장염의 진전을 억제하는 화합물들에 대해 확인하는 데 이용되었다(Maslowski, K.M. 등의 "Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43"(Nature, 2009. 461, 1282-1286) 참조). 간단하게는, 마우스들은 건갑골들 사이의 면도된 피부 상에 TNBS(50:50, 전체)와 함께 아세톤/올리브 오일(50:50)의 혼합물을 적용함에 의해 민감하게 되었다. 칠일 후에, 마우스들에는 항문연으로부터 3.5cm에 50% 에탄올과 함께 2.5mg의 TNBS가 직장으로 투여되었다. 마우스들은 직장의 투여 전에 밤새 절식되었고, 음료수에 5%의 텍스트로스가 주어졌다. 마우스들은 TNBS 투여 후의 3일에서 분석되었다.

[0397] 대장염은 또한 기재된 바와 같이 텍스트란(dextran) 황산염 나트륨(DSS)에 의해 유발된다(Vieira, A.T. 등의 "Treatment with a novel chemokine-binding protein or eosinophil lineage-ablation protects mice from experimental colitis"(Am. J. Pathol, 2009. 175. 2382-2891) 참조). 마우스들에게 7일 동안에 이들의 음료수에 리티툼(libitum) 첨가의 4%(w/v)의 DSS가 주어졌고, 이후에 오토클레이브된 음료수로 전환되었다. 화합물들은 실험 주기 전체로 0.1 내지 100mg/kg으로 주어졌다. 마우스들은 7일째에 희생되었고, 콜론이 분석되었다. 생존 연구를 위하여, DSS의 치료 개시 후의 25일 동안 마우스들이 계속되었다. 화합물들은 보다 적은 체중 손실(20%)로 평가되는 바와 같이 질병 진전을 억제하며, 임상적인 증상들을 감소시킨다. 이들은 또한 대변 내의 혈액의 존재와 단단함의 손실을 지연시킨다. 클론 부분들의 역사적인 분석은 >30%의 보다 적은 염증을 입증한다. 시토카인 측정은 IL5, IL6 및 TNF α 생성의 70%까지의 억제를 나타낸다.

[0398] **실시예 18**

[0399] 마우스들에서의 ConA 유발 간 손상의 억제

[0400] 자가면역 간 질환은 급성 및 만성 염증성 간 질환과 구별되고, 호스트 항원에 대한 면역 반응이 주요한 병리적 메커니즘으로 발견되었던 자가면역성 간염(AIH)을 포함한다. AIH는 간경변증과 같은 심각한 간 질환을 야기할 수 있다. 마우스에서 ConA-유발 특이적 간 손상은 실험적인 동물 모델이며, 이는 간 손상의 병리학에서 긴밀하게 연구되었다. T 세포 매개 면역 및 후속하는 TNF- α 의 방출은 이러한 질병에 중요한 역할을 수행하는 것으로 간주된다.

[0401] 콘카나발린(concanavalin A: ConA) 10mg/kg이 식염수 내에서 정맥 내로 투여되었다. 대조군 마우스들에는 식염수가 주사되었다. 혈액 및 간 내의 트랜스아미나아제(transaminase) 및 알카라인 포스페타아제(alkaline phosphatase)가 0.1 내지 100 mg/kg의 화합물에 의해 >40% 감소되었다. IL-6, TNF- α 및 IL-5와 같은 시토카인들이 상당히 감소되었고, 대조군과 비교할 때에 75%까지의 감소를 나타내었다. 간 조직 병리학은 화합물 치료된 그룹 내에서 감소된 염증 및 조직 손상을 입증하였다(Hu, X.D. 등의 "Preventive effects of 1,25-(OH)₂D₃ against ConA-induced mouse hepatitis through promoting vitamin D receptor gene expression"(Acta Pharmacol. Sin, 2010, 31, 703-708); Zhang, X.L. 등의 "Protective effects of cyclosporine A on T-cell dependent ConA-induced liver injury in Kunming mice"(World J. Gastroenterol., 2001, 7, 569-571); Erhardt, A. 등의 "IL-10, regulatory T cells, and Kupffer cells mediate tolerance in concanavalin A-induced liver injury in mice"(Hepatology, 2007, 475-485) 참조).

[0402] **실시예 19**

[0403] 랫트들에서의 파킨슨병 병리의 억제

[0404] 모델 A: 신경퇴화를 증진시키는 LPS에 대한 전신 노출

[0405] 파킨슨병은 도파민 작동성 뉴런들의 특이적 및 진행성의 퇴화로 특징지어지는 병리학적으로 노화와 연관되는 신경퇴행성 질환이다. 설치류에서 염증의 잠재적 유발자인 LPS에 대한 주변 노출은 파킨슨병에서 관찰되는 경우와 유사하게 신경감염, 지속적인 미세아교세포 활성화, 흑질(substantia nigra) 내의 지연되고 진행성의 도파민 뉴런

들의 손실을 가져오는 것으로 나타났다. 최근의 증거는 신경 약리학적인 도파민 작동성 뉴런들의 신경퇴화에 연관된 염증을 가지며, LPS는 이를 증진시키는 것으로 나타났다(Qin, L. 등의 "Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration"(2007 *Glia*, 453-462) 참조).

[0406] 롱 에반스(Long Evans) 랫트들에게 LPS 주사의 제1 시간(0시간) 및 제3 시간(24시간) 1시간 전에 복강 내로(ip) 2mg/kg의 화합물 9 또는 비히클을 투여하였다. 0시간에서, 상기 동물들에게 10mg/kg의 LPS의 투여량이 주사되었다. 6시간 및 24시간에서, 상기 동물들에게 3mg/kg의 LPS 용액이 ip로 주사되었다. 제1 LPS 주사후 30시간에, 상기 동물들에게 ip로 레타바브(lethabarb)의 주사가 주입되었고, 400ml의 4% 파라포름알데히드(paraformaldehyde: PFA)에 이어 4℃에서 400ml의 PBS가 경심관류로 관류되었다. 뇌들은 24시간 동안 20%의 수크로오스 용액에 이어 4℃에서 4%의 PFA 내에 밤새 고정되었다. 30 μm의 부분들이 수집되었고 면역형광, 면역조직화학 및 웨스턴 블롯(western blot) 분석을 위해 착색되었다. 화합물 9로 치료된 그룹은 등측부 선조체(dorso-lateral striatum) 및 해마(hippocampus) 내에서 감소된 호중구 침입과 흑질 및 등측부 선조체 내의 미세아교세포 점증 및 활성화(가지돌기들의 길이, 표면 및 부피)의 감소를 나타내었다(도 7).

[0407] 모델 B: 신경퇴화를 증진시키는 LPS에 대한 국소 노출

[0408] 뇌의 선택된 영역으로의 LPS의 직접적인 주사는 뇌 속의 국소화된 감염 반응을 유발하기 위하여 수행될 수 있다. 상기 도파민 작동성 뉴런들은 염증 기반의 신경 독성에 보다 취약하며, 흑질 및 선조체와 같은 적절한 영역 내의 국소 LPS 주사가 파킨슨병을 위한 모델로서 사용되었다(Liu, M., 및 Bing, G.의 "Lipopolysaccharide animal models for Parkinson's disease"(2011, 327089); Choi, D.-Y. 등의 "Striatal neuroinflammation promotes Parkinsonism in rats"(*PloS one*, 2009, 4(5), e5482) 참조). LPS는 또한 흑질 도파민 작동성 뉴런의 퇴화를 증진시키는 것으로 나타났다(Machado, A. 등의 "Inflammatory animal model for Parkinson's Disease: The intranigral injection of LPS induced the inflammatory process along with the selective degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons"(*ISRN Neurology*, 2011, 1-16) 참조).

[0409] 2 μL의 1mg/mL의 LPS를 함유하는 용액이 이전에 마취된 암컷 랫트들의 좌측 흑질에 주사되었다. 동물들은 0.1 내지 100mg/kg의 화합물로 치료되었고, 결과들은 대조군 동물들에 비해 미세아교세포의 보다 적은 활성화로 80%까지의 염증의 감소를 나타냈다. 비히클로 치료된 동물들은 상기 화합물에 의해 상당히 억제되는 효과들인 도파민 작동성 뉴런들의 손실 및 도파민(DA)의 세포간 함량의 감소를 수반하였다. 상기 비히클 치료된 그룹들에서 도파민 작동성 시스템의 평균적인 손실은 약 35%인 반면, 상기 화합물로 치료된 그룹에서는 이는 <20%이다.

[0410] 실시예 20

[0411] 마우스들에서의 뇌졸중 연관 감염의 억제

[0412] 뇌졸중에서 뇌조직 손상의 발생은 즉각적인 요소, 그리고 이에 뒤이은 재관류(reperfusion) 이후의 이차적인 조직 손상과 함께 염증성 반응으로 구성된다. 허혈/재관류 모델은 상기 조직 손상뿐만 아니라 염증성 요소를 모방한다(Hase, Y. 등의 "Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, prevents no-reflow and haemorrhage in mice with focal cerebral ischemia"(*Exp. Neurol.*, 2012, 233(1), 523) 참조). 마우스들은 오른쪽 온몸 동맥(common carotid artery; CCA)으로 나일론 단일 필라멘트를 도입함으로써, 중대뇌동맥(middle cerebral artery) 폐색/재관류 수술을 받는다. 이는 목동맥 분기(carotid artery bifurcation)로부터 11mm까지 세심하게 진출되었고, 상기 오른쪽 중대뇌동맥의 근위측 폐색이 확립되었다. 90분의 폐색 이후에, 상기 필라멘트가 후퇴되어, 다른 22.5시간 동안 재관류가 허용되었다. 동물들은 화합물 0.1 내지 100mg/kg로 치료되었고, 미세 혈관 내에서 백혈구 플러깅(leukocyte plugging) 및 혈소판 응집(platelet aggregation)이 50%까지 감소됨을 보여준다. 치료는 동물 생존의 >80% 확률과 함께, 사망률을 상당히 감소시킨다.

[0413] 실시예 21

[0414] LPS 주도의 모델에서 급성 폐 염증의 억제

[0415] 염증은 기관 수술 공격법(tracheal surgery challenge method)을 사용하는 마우스들의 폐들로 LPS의 점적주입(instillation)에 의해서 유도되었다("Innate immune responses to LPS in mouse lung are suppressed and reversed by neutralization of GM-CSF via repression of TLR-4"(*Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2004, L877-85); 그리고 Harrod, K.S., A.D. Mounday 및 J.A. Whitsett의 "Adenoviral E3-14.7K protein in LPS-induced lung inflammation"(*Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2000, 278, L631-9) 참조). 간단하게는, 10 mg/kg의 덱사메타손(Dexamethasone) 또는 2mg/kg의 화합물 9로 치료하고 1시간 이후에, 마우스들은 마취되었고, 중간선 절제(midline incision)가 목에 만들어졌고, 근육층들은 비절개 박리(blunt

dissection)에 의해서 분리되었으며, 1ml/kg의 LPS(20mg/kg) 또는 비히클이 기관으로 주입되었다. 상기 절개는 상처 클립(wound clip)으로 봉합되었고, 상기 마우스들은 우리로 돌아갔다.

[0416] LPS/식염수를 주사하고 6시간 이후에, 상기 마우스들은 마취되었고, 상기 상처 클립들은 제거되었으며, 상기 기관은 23G 무딘 바늘(blunt needle)로 배관 삽입(cannulated)되었고, 상기 폐는 0.5ml의 헤파린침가 식염수로 8회 세척되었다. 상기 세척액은 모아졌고, 부드럽게 반전되었고, 표본이 백혈구(WBC) 차등 분석(differential analysis)을 위해서 유지되었다. 상기 세척액의 나머지들은 원심 분리되었고, 상청액은 사이토킨 분석에 사용되었다. 화합물 9는 대조군과 비교하여, 호중구 침입의 상당한 감소와 IL-6 및 TNF- α 레벨의 감소를 보여주었다.

[0417] 실시예 22

[0418] 바이러스 감염된 마우스들의 폐 알레르기성 염증의 억제

[0419] 어린-시절(early-life) 호흡기 바이러스 감염들은, 특히 흡기세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus; RSV), 유아 천식의 후속 발달의 위험을 증가시킨다. RSV와 동일한 과(*Paramyxoviridae*) 및 동일한 속(*Pneumovirus*)에 속하는, 마우스들의 폐렴 바이러스(pneumonia virus)의 감염은 RSV 질환의 모델을 제공한다(Rosenberg, H.F. 등의 "The pneumonia virus of mice infection model for severe respiratory syncytial virus infection: identifying novel targets for the therapeutic intervention"(Pharmacol. Ther., 2005, 105, 1-6) 참조). 호산구들의 점증(recruitment)을 포함하는 알레르기성 기도(airway) 염증은 PVM으로 신생아로 감염되었고, 이후 OVA 항체로 공격받은 동물들에서 두드러진다(Siegle, J.S. 등의 "Early-life viral infection and allergen exposure interact to induce an asthmatic phenotype in mice"(Respir. Res., 2010, 11,14) 참조).

[0420] 삶(life)의 1일과 2일 모두에서, 마우스들은 외비공(external nares) 상에서 5 μ L의 인산 완충 식염수(PBS) 내의 2pfu(PVM J3666 strain $\sim 1 \times 10^5$ pfu/mL)을 비강으로 점종받았다. 대조군 동물들은 PBS만으로 샘-감염(sham-infected)된다. OVA에 대한 비강내의 민감화(intranasal sensitisation)는 각기 5 μ g의 OVA/5 μ L의 PBS 또는 100 μ g/40 μ L으로, 생의 1일 및 2일 또는 28일 및 29일에 수행된다. 마우스들은 오브알부민(ovalbumin)(질량 농도 약 3 mg/m³의 오브알부민을 4주간 매주 3일, 하루에 30분 동안)으로 낮은-수준 에어로졸 공격을 받는다. 이에 뒤이어, 단일 중간-수준 공격(30분 동안, 약 30 mg/m³)이 급성 악화(acute exacerbation)의 변화를 유도한다. 이 연구의 목적은, 어린-시절의 감염 때문에 천식의 현상의 발전의 성향이 있는 마우스들에서 화합물(0.1 내지 100mg/kg) 항염증 효과를 평가하는 것이다.

[0421] 기관지 폐포세척(bronchoalveolar lavage; BAL)이 기도 관강 세포들(airway luminal cells)의 회복을 위해서 수행된다. 이러한 절차는 800 μ L의 PBS/마우스의 기관내 점적주입에 의해서 달성된다. 백혈구의 전체 개수는 혈구계(haemocytometer)를 이용하여 검사되었다. 세포 원심 분리기(cytospin) 슬라이드가 BAL액으로부터 제조되었고, 이후 백혈구 백분율 산정(differential cell count)을 위해서, 라이트-짐자(Wright-Giemsa) 염료로 염색되었다. 세포들은 표준 형태분류(morphologic criteria)에 따라 단핵 세포들, 호산구들, 호중구들 및 림프구들로 분류되었고, 광학 현미경 아래에서 슬라이드 당 적어도 200개의 세포들이 계수(count)되었다. 폐 조직학에 대해서, 면역조직학 분석 이전에, 폐들은 관류되었고, 부풀려졌으며, 10% 완충된 포르말린에 고정되었다. 백혈구 침윤물(infiltrate)의 정도는 최소 또는 염증이 없을 때 0; 경미한 염증, 혈관주위(perivascular) 또는 세기관지주위(peribronchiolar)에만 1; 중증 염증, 일부 실질(parenchymal) 조직과 연관될 때 2; 현저한 염증, 널리 퍼진 실질(parenchymal) 조직과 연관될 때 3; 앞서 설명한 바와 같이 중증 염증에 4로 점수를 매긴다. 화합물들은 0.1mg/kg 내지 100mg/kg으로 투여되었고, 호중구 침윤에서 40 내지 80%의 감소, 동물들은 대조군들과 비교하여 IL-6 및 TNF α 의 30%까지의 감소를 보여준다.

[0422] 실시예 23

[0423] HDM 유발 천식 모델에서 악화의 억제

[0424] 천식을 가진 사람들에서, 주로 라이노바이러스에 의해서 야기되는 호흡기 감염은 기도 염증을 악화시키고, 추가적으로 질병 부하(burden) 및 건강관리 비용에 기여한다. 라이노바이러스 악화된(rhinovirus exacerbated) 집먼지 진드기(house dust mite; HDM)는 알레르기성 천식 모델에서 화합물 23의 효과를 연구하는 것에 사용되었다(Collison, A. 등의 "The E3 ubiquitin ligase midline 1 promotes allergen and rhinovirus-induced asthma

by inhibiting protein phosphatase 2A activity"(Nat. Med. 2013, 19(2): 232-7)).

[0425] 마우스들은 민감화되었고, 원 HDM 추출물(crude HDM extract)(0일, 1일 및 2일에, 날마다 50 µg, 이후 14일 내지 17일에 50 µl의 멸균 식염수 내에서 전달되는 5 µg HDM를 매일 4회 노출)에 비강으로 노출함으로써 상기 마우스들은 공격 받았다. 동물들은 50 µl의 전염성 있는 또는 자외선(UV)-비활성화된 RV1B41(2.5×10^6 중간값 조직 배양(tissue culture) 감염량)을 이용하여 비강으로 감염되었다(18일, 마지막 HDM 추출물 공격(challenge), 1시간 이후). 화합물들은 라이노 바이러스 공격의 1시간 이전에, 0.1 내지 100mg/kg로 투약되었다. 마우스들은 마지막 알레르기 유발 항원 또는 라이노 바이러스 공격, 24시간 이후에 사망시켰다. 세포원심분리기 슬라이드들은 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage fluid)으로부터 제조되었고, 이후 백혈구 백분율 산정(differential cell count)을 위해서, 라이트-김자(Wright-Giemsa) 염료로 염색되었다. 세포들은 표준 형태분류(morphologic criteria)에 따라 단핵 세포들, 호산구들, 호중구들 및 림프구들로 분류되었고, 광학 현미경 아래에서 슬라이드 당 적어도 200개의 세포들이 검사(count)되었다. 6mg/kg의 화합물 23으로 치료된 동물들은 BALF(도 9a) 내에서 호중구 침윤에서 상당한 감소, 그리고 대조군(도 9b)과 비교하여 메타폴린 공격에 대한 반응에서 감소된 기도 과민 반응을 보여주었다.

[0426] 실시예 24

[0427] 건선의 SCID 마우스 모델에서 피부 염증의 억제

[0428] 건선은 일반적인 염증성 피부 질환이고, 비정상적 상피 분화(abnormal epithelial differentiation), 유두 진피(papillary dermis)에서 확장성 혈관 형성, T 림프구들, NK 림프구들 및 과립구(granulocyte)를 포함하는 염증성 백혈구의 축적으로 특징지어 진다. 면역손상된(immunocompromised) 마우스들(중증복합형 면역결핍(SCID) 마우스들)로 인간 피부의 이식은 건선을 연구하기 위한 모델을 제공한다. 이러한 접근법을 사용하여, 표피의 비후(epidermal thickening), 확장성 상피 돌기(reticulated) 형성, 그리고 염증성 세포들의 존재가 상기 이식된 피부에서 확장된 기간 동안 유지된다(Zeigler, M. 등의 "Anti-CD11a ameliorates disease in the human psoriatic skin-SCID mouse transplant model: comparison of antibody to CD11a with Cyclosporin A and clobetasol propionate"(Lab. Invest, 2001, 81, 1253-1261) 및 Nickoloff, B.J. 등의 "Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model"(Am. J. Pathol., 1995, 146, 580-588) 참조).

[0429] SCID 마우스들(6 내지 8주)은 정위적(orthotopic) 피부 이종이식편(xenograft)을 위해서 준비되었다. 인간 피부 이종이식편(1.5 x 1.5 x 0.05 cm를 측정함)은 흡수성 텍슨 봉합사(absorbable Dexon suture)와 함께 각각의 SCID 마우스의 옆구리 영역에 봉합되었다. 드레싱(dressing)들은 2일마다 교체되었고, 동물들은 연구가 진행되는 동안 병원체가 없는 환경에서 유지되었다. 인간 피부/SCID 마우스 키메라(chimera)들은 이종이식편 이식을 하고, 4주 또는 6주 후에(이러한 기간이 적절한 수용 및 회복을 보장하기 때문에) 희생되었다. 이종이식편 생체 검사들은 사이토킨 ELISA뿐만 아니라 조직병리학 분석에 대해서 수행되었다. 이식 이후에, 화합물 치료된 그룹(0.1 내지 100mg/kg)은, 비히클-치료된 그룹과 비교하여, 진피와 표피에서 염증의 20 내지 50% 감소를 보여준다. 추가적으로, IL-6 및 TNF α 과 같은 사이토킨들은 화합물 치료에 의해서 80%까지 억제된다.

[0430] 실시예 25

[0431] 항균성 활성 - 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*) 감염

[0432] 화합물들의 효과가 그룹-음성 세균(gram-negative bacterium) 폐렴간균에 의해서 야기되는 폐 감염의 모델에서 조사되었다. 결과물은 마우스들의 폐 감염 이후에, 화합물과 대조군 사이에서 치사율, 세균수 및 염증 지수들(inflammatory indices)의 차이였다(see Soares, A.C. 등의 Dual function of the long pentraxin PTX3 in resistance against pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae* in transgenic mice. *Microbes Infect.*, 2006, 8, 1321-1329.).

[0433] BALB/c 마우스들(8주)은 3개 그룹들로 나누어졌고, 2개 그룹들은 감염되었고, 1개 그룹은 감염되지 않았다. 감염된 그룹들: 그룹 A, 비히클이 동물들에게 경구 투여되었고; 그룹 B, 2mg/kg의 화합물이 동물들에게 경구 투여 되었으며; 그리고 그룹 C 동물들은 감염되지 않았다. 기관지 폐포세척액(BALF)은 전체 백혈구들의 개수를 결정하기 위해서 수집되었다. 세포원심분리기 슬라이드들이 기관지 폐포세척액 으로부터 제조되었고, 이후 감별 세포 계수(differential cell count)를 위해서, 라이트-김자 염료로 염색되었다. 세포들은 표준 형태 분류(morphologic criteria)에 따라 단핵 세포들, 호산구들, 호중구들 및 림프구들로 분류되었고, 광학 현미경 아래에서 슬라이드 당 적어도 200개의 세포들이 계수되었다. 세균수 검사를 위해서, 폐는 균질화되었고, 연속적으로

희석되었으며, 맥콘키 배지판(MacConkey agar plate)에 놓여졌다. 콜로니(colony) 형성 유닛들이, 37℃에서 24 시간 동안 배양한 끝에 계수되었다. 동물 생존율은 다음 10일 동안 기록되었다.

[0434] 45%의 치사율을 보여준 비히클-치료된 그룹과 비교하여, 화합물 23 치료된 마우스들은 이후 8일에 100%의 마우스들 생존($p=0.0597$)과 함께, 통계학적으로 치사율의 상당한 감소를 보여준다(도 10a). 또한, 질환의 염증성 요소에 대한 화합물 23의 억제 효과는 BALF로 감소된 백혈구 침윤에서 보인다(도 10b).

[0435] **실시예 26**

[0436] 만성 폐쇄성 폐질환의 억제

[0437] 만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)은 폐를 쇠약하게 하는 장애이다. 상기 질환은 만성 기도 염증, 점액 분비 과다(mucus hypersecretion), 기도 재형성(remodeling) 및 폐기종으로 특징지어 지고, 이는 감소된 폐 기능과 호흡 곤란을 야기한다. 기류 장애(airflow limitation)는 일반적으로, 독성 가스들 및 입자들에 대해서 폐들의 비정상적인 염증성 반응과 연관되고, 또한 이에 의해서 진행된다. 흡연은 반복적인 염증성 손상을 일으키고, 이것은 단백분해효소와 같은 매개체들의 활동들을 통해서 폐의 구조적 및 기능성 변화를 야기하는 것으로 믿어진다. 더욱이, COPD를 가진 환자들은 기도 감염들에 보다 민감하다(Beckett, E.L.의 "A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis"(*J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar; 131(3):752-762.e7); Guerassimov, A.의 "The Development of Emphysema in Cigarette Smoke-exposed Mice Is Strain Dependent"(*Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Nov, 2004(170) 974-980) 및 Morris, A.의 "Comparison of Cigarette Smoke-Induced Acute Inflammation in Multiple Strains of Mice and the Effect of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor on These Responses"(*JPET* December 2008(327) 851-862) 참조).

[0438] BALB/c 마우스들은, 연기 및 층류 후드(laminar flow hood)에 내장된 맞춤-설계되고, 특별히 만들어진 코 부분(nose-only), 방향성-흐름 흡입(directed-flow inhalation) 및 연기-노출 시스템(CH Technologies, Westwood, NJ)을 사용하여, 동시에 담배 연기에 노출되었다(12개의 3R4F 기준 담배들[University of Kentucky, Lexington, Ky], 1 내지 12주 동안, 주당 5회, 일당 2회). 각각의 노출은 75분 동안 지속되었다. 코 부분(nose-only) 노출은, 담배 연기와 일반 공기를 동물들의 코로 직접적으로 전달하는 특별한 봉쇄 튜브를 사용함으로써 달성되었다. 이러한 프로토콜은 전신 노출 시스템보다 담배 연기의 집중적인 전달을 가능하게 했다. 첫 2일 동안, 마우스들은 적응을 위해서, 각각의 담배로부터 12 퍼프(puffs)와 함께 흡연의 1 부분에 노출되었다. 담배 연기들은 퍼프에서 2초간 전달되었고, 각각의 퍼프 사이에 일반 공기가 30초간 전달되었다. 2일 이후, 마우스들은 2세션들(아침과 점심, 회복 기간에 의해서 분리됨)을 수행했고, 이때 마우스들은 12개의 담배로부터의 담배 연기에 노출되었다. 화합물 23은 실험 절차의 6주에서부터 2mg/kg으로 주어졌고, 폐 콜라겐 함량을 상당히 억제했다(도 11).

[0439] **실시예 27**

[0440] CCl₄ 유발 간 섬유증의 억제

[0441] 염증성/섬유성 질환들을 치료하기 위한, VAP-1/SSAO 억제제들의 사용에 대한 분석이 CCl₄ 유발 간 섬유증 모델의 사용을 통해서 수행되었다. 간 손상은 간세포의 재생 효능 때문에, 자주 완벽한 실질 재생(parenchymal regeneration)이 뒤이어 나타난다. 하지만, 지방-저장 세포들의 부수적 활성화(concomitant activation)는 재발 간세포 괴사(recurrent hepatocyte necrosis), 염증 및 재생 프로세스들을 동반하는 세포외 기질 축적(extracellular matrix accumulation)을 야기하고, 간 섬유증 및 그 결과 간경변증을 야기한다.(Natsume, M. 등의 "Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice"(*J. Leukoc. Biol.*, 1999, 66, 601-608) 참조).

[0442] 수컷 스프래그-다워리(Sprague Dawley; SD) 랫트들에서 간 섬유증은 CCl₄의 경구 투여(application)에 의해서 유도된다(2.5 μL/g의 CCl₄ 올리브 용액, 주당 3회). 비히클(PBS) 및 양성조절 이매티닙 메실산염(positive control imatinib mesylate)(2.5mg/kg)이 1일부터 28일까지 상기 랫트들에 주어졌고, 화합물 23(6mg/kg)이 14일부터 28일까지 상기 랫트들에 주어졌다. 화합물 23은 천량성 적색 착색(sirius red staining)의 감소로 표현된 바와 같이(도 12c), 섬유증 조직의 감소된 수준들의 명확한 경향성을 보여주었다. 더욱이, 화합물 23은 간 기능 보호 효과, 혈청 ALT 및 AST의 상당히 감소된 수준에 의해서 증명된(도 12a 및 도 12b) 염증의 감소, 그리

고 CC1₄만의 그룹들과 비교할 때, 염증 수치(inflammatory score)의 감소(도 12d)를 보여주었다.

실시예 28

비알코올성 지방간염(NASH)에 의해서 유도된 간 섬유증의 억제

염증/섬유성 질환들을 치료하기 위한 VAP-1/SSAO 억제제의 사용에 대한 분석은 비알코올성 지방간염(NASH)에 의해서 유도된 간 섬유증의 사용을 통해서 수행되었다. 생후 2일에 스트렙토조토신(streptozotocin) 용액을 단일 피하주사(subcutaneous injection)하고, 4주령 후부터 10주령까지 고지방 식사(HFD, 57Kcal% 지방)를 공급하여, NASH의 STAM 모델을 30마리의 수컷 마우스들에서 유도하였다. 7주령의 마우스들에게 일일 투여량의 비히클(PBS), 화합물 23(6mg/kg) 또는 양성 조절 텔미사르탄(positive control telmisartan)(10mg/kg)을 3주간 경구로 투여했다. 화합물 23은 임상 검사에 따라, 천량성 적색-양성 영역(Sirius red-positive area)(도 13c) 이 또한 감소되는 것으로 증명된 바와 같이, 염증 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 수치(도 13a 및 도 13b) 모두를 감소시켰다.

실시예 29

포도막염의 억제

이 절차는 본 발명에 따른 화합물(들)에 의한 포도막염의 억제를 측정하는 것이다. 포도막염은 실명을 야기할 수 있는 복합 염증성 눈 질환이다. 그것은 상피 눈의 임의의 부분에 영향을 미칠 수 있고, 안구 조직 내에서 백혈구들의 축적에 의해서 특징지어 진다. 포도막염에 대한 현재 치료법은 염증을 감소시키는 화학 치료제 및 로코티코스테로이드(corticosteroids)를 포함한다. 하지만, 안압 상승 또는 세포 독성과 같은 이들 약들의 심각한 부작용들(side effects)은 이들의 사용을 제한한다(Moorthy, R.S. 등의 "Glaucoma associated with uveitis"(Surv. Ophthalmol., 1997, 41, 361-394) 및 Lightman, S.의 "New therapeutic options in uveitis"(Eye 1997, 11, 222-226) 참조).

30마리의 루이스 알비노(Lewis albino) 랫트들은 4개의 그룹들로 나누어졌다. 4개 중에서 3개의 그룹들에 대해서, 안구 염증이 1mg/kg의 지질다당체(*Salmonella Typhimurium*로부터의 LPS)가 단일 발바닥 주사(footpad injection)에 의해서 유도되었다. 화합물 23(2mg/kg) 및 비히클이 유도(induction) 1시간 전에 경구 급식(oral gavage)(1ml/kg)을 통해서 투여되었다. 기준 아이템(텍사메타손, 2mg/kg)이, 유도(induction) 직후에, 정맥내 주사(2.5ml/kg)를 통해서 투여되었다. 안구 염증은 임상 검사, 유도 24시간 후에, 안방수(aqueous humor) 내의 호중구들, 호산구들 및 단백질들의 수량화에 의해서 평가되었다.

염증의 임상 검사: 동물들은 기저선에서 분리 램프(slit-lamp)로 검사되었고(-1일), 이후 24시간 후에 유도되었다(1 일). 각각의 동물의 염증은(Devos A. 등의 "Systemic antitumor necrosis factor antibody treatment exacerbates Endotoxin Induced Uveitis in the rat"(Exp. Eye. Res. 1995; 61: 667-675))에서 설명된 수치 시스템을 사용하여 등급이 구분되었다. 홍염(flare), 축동(miosis) 및 앞방고름(hypopion)은 없음(0) 또는 있음(1)으로 구분되었고, 홍채 출혈(iris hyperemia) 및 전안방(anterior chamber) 내의 세포들은, 없음(1), 경중(1) 또는 중중(2) 준재로 구분된다. 최고 수치(5개 파라미터 스코어들의 합)는 7이다. 화합물 23으로 치료된 그룹에서, 비히클 그룹에서 관찰된 수치와 비교하여, 안구 염증의 중증도의 33%감소가, 유도 24시간 이후, 그리고 경구 투여 25시간 이후에 발견되었다(도 14a).

임상 평가(clinical evaluation)의 종료 때(유도하고, 24시간 이후), 동물들은 롬퐀®(Rompun®(xylazine) 및 이말젠®(Imalgene®) 1000(ketamine)의 혼합 용액의 근육 내 주사에 의해서 마취되었고, 과량의 펜토바르비탈(overdosed pentobarbital)의 심장 주사에 의해서 안락사 되었다. 안방수(aqueous humor)는 즉시 각각의 눈에서 수집되었다.

안방수에서 세포 침입의 수치화: 침윤된 호중구들 및 호산구들은, 김자염색법(Giemsa staining) 전에, PBS로 10배 희석된 안방수의 세포학적 표본(cytological preparation) 내에서 수동으로 계수했다. 비히클로 치료된 그룹과 비교하여, 호산구들의 상당한 감소(mean \pm SEM: 8.9 \pm 1.7 cells/ μ L, n=20)가 화합물 23으로 치료된 그룹에서 관찰되었다(p=0.033)(도 14b).

실시예 30

황반 변성의 억제

노화관련 황반 변성(AMD)은 실명의 주된 원인이고, 2가지 주요한 형태로 일어난다. 그 첫 번째는 지도모양위축

(geographic atrophy)('건조') 형태이고, 이는 광수용기들의 변성 및 황반 근처의 망막 색소상피(retinal pigmented epithelium; RPE), 라이포푸신의 축적(A2E) 및 드루젠(drusen)의 형성으로 정의된다. 그 두 번째는 '젖은' 형태이고, 이는 맥락막 혈관신생과 관련된다(see Randazzo, J. 등의 "Orally active multi-functional antioxidants are neuroprotective in a rat model of light-induced retinal damage"(PLoS One, 2011, 6 e21926) 및 Davis, S.J. 등의 "The Effect of Nicotine on Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in a Mouse Model of Neovascular Age-Related Macular Degeneration"(Retina, 2011) 참조).

[0456] 모델 A: 광 모델(light model)

[0457] 2주 간의 암순응(dark adaptation) 이후에, 각 그룹으로부터의 랫트는 백색 형광등의 1000lx까지의 손상광(damaging light)에 3시간 동안 노출되었다. 각 그룹에서 대조군 랫트들은 또한 라이트 박스 기구(light box apparatus)에 배치되었으나, 광에 노출되지 않았다(비-광-손실 랫트(non-light-damaged rats; NLD)). 산화 스트레스 마커(Oxidative stress marker)는 광노출 이후에 즉시 평가되었다. 0.1-100mg/kg의 화합물 치료된 동물들은 산화 스트레스에서 >20%의 감소를 보여주고, 신경 망막(neural retinas)의 평가에 의해서 보인 바와 같으며, 이는 안락사 후에, 탈핵된 눈(enucleated eye)으로부터 해부되었다. 기능적 및 형태학적 평가에 대해서, 랫트들은 노출된 이후에 어두운 환경으로 돌아갔고, 망막 기능은 ERG에 의해서 5일 내지 7일 이후에 평가되었다. 이후 ERG 분석에서, 상기 랫트들은 안락사되었고, 상기 탈핵된 눈들은 정량적 형태를 위해서 증각적으로 처리되었다. 화합물 치료된 그룹들은, 대조군 동물들과 비교하여, 상기 눈들의 형태학적 변화의 감소에 의해서 보여진 바와 같이, 질환의 중증도의 감소를 보여준다.

[0458] 모델 B: 레이저 모델

[0459] CNV는 아르곤 레이저(스팟 크기, 50mm; 지속 시간, 0.05 seconds; 파워, 260 mW)로 마우스들에서 레이저 광응고법(photocoagulation)에 의해서 유도되었다. 3개의 레이저 스팟들이 시신경 근처의 각각의 눈에 배치되었다. 레이저 시 기화 거품의 생성은 BM의 파열을 확정한다. 각각의 그룹으로부터 동물들은 레이저 후 1일, 3일, 5일 및 7일에 희생되었다. 대조군과 비교하여, 화합물-치료된 마우스들(0.1 내지 100 mg/kg)은, 현미경에 의해서 측정된 바와 같이, 상당한 감소를 크기(20% 감소) 및 CNV의 발생(>40% 감소)에서 보여준다.

[0460] 실시예 31

[0461] 암 진전의 억제

[0462] B16F10 흑색종 세포들(4×10^5 세포들/동물)이 Marttila-Ichihara, F. 등의 "Small-Molecule Inhibitors of Vascular Adhesion Protein-1 Reduce the Accumulation of Myeloid Cells into Tumors and Attenuate Tumor Growth in Mice"(The Journal of Immunology, 2010, 184, 3164-3173)에 기재된 바와 같이 동물의 면도된 복부 영역에 주사되었다. 종양의 성장은 전자 캘리퍼스를 이용하는 치수 측정을 수반하였다. 종양의 진행은 대조군과 비교할 때에, 화합물로 치료된 동물들(0.1 내지 100mg/kg)에서 25%까지의 보다 적은 종양 성장에 의해 감소되었다. 화합물로 치료된 그룹들은 >40%의 보다 적은 세포 침입을 보여 종양에서 감쇠된 골수 세포를 나타내며, 또한 치료된 마우스들은 억제된 신생신경혈관 생성을 입증한다.

[0463] 본 명세서에서 언급되는 모든 특허들과 다른 참조 문헌들은 본 발명이 속하는 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자의 기술 수준을 나타내며, 각 참조 문헌들이 이들의 개별적으로 전체 개시 사항이 인용에 의해 포함되는 경우와 같이 동일한 정도까지 임의의 도표들 및 도면들을 포함하여 이들이 전체적으로 인용에 의해 포함된다.

[0464] 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 언급된 목적들과 이점들뿐만 아니라 본원에서 교유한 경우들을 얻기에 매우 적합한 점을 용이하게 인식할 수 있을 것이다. 이전의 바람직한 실시예들을 나타내는 바와 같이 여기에 기술되는 방법들, 변형들 및 본원에서의 조성물들은 예시적인 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려고 의도된 것은 아니다. 본 발명의 사상 내에 포괄되고 특허 청구 범위의 범위에 의해 정의되는 본원에서의 시도들과 다른 용도들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게도 일어날 수 있을 것이다.

[0465] 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 변화 가능한 대체들과 변형들이 본 발명의 사상과 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있는 점이 용이하게 이해될 것이다. 예를 들면, 변형들이 화학식 I의 추가적인 화합물들을 제공하도록 구성될 수 있거나 및/또는 투여의 다양한 방법들이 이용될 수 있다. 이에 따라, 이러한 추가적인 실시예들은 본 발명과 다음의 특허 청구 범위의 범위에 속한다.

[0466] 여기에 예시적으로 기술되는 본 발명은 본원에서 구체적으로 언급하지 않은 임의의 요소나 요소들, 제한이나 제한들의 부존재에서 적절하게 실행될 수 있다. 채용되었던 상기 용어들과 표현들은 한정의 의미가 아니라 서술의 관점들로 사용되었고, 도시되고 서술된 특징들 또는 이의 일부들의 임의의 균등물들을 배제하여 이러한 용어들과 표현들의 사용하려는 의도는 없으며, 청구된 본 발명의 범위 내에서 다양한 변형들이 가능한 점을 인식할 수 있을 것이다. 이에 따라, 본 발명이 바람직한 실시예들과 선택적인 특징들에 의해 구체적으로 개시되었지만, 여기에 개시된 본 발명의 개념들의 변형과 변경이 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 재분류될 수 있고, 이러한 변형들 및 변경들이 첨부된 특허 청구 범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위 이내에 속하는 것으로 간주되는 점이 이해될 것이다.

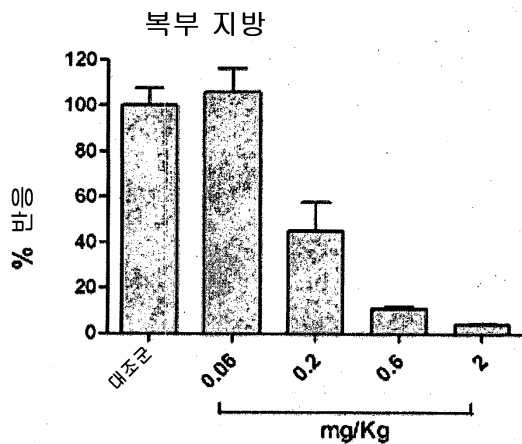
[0467] 또한, 본 발명의 특징들과 측면들이 마쿠쉬(Markush) 그룹들 또는 다른 선택적인 그룹화로 기술되는 경우, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명이 또한 이에 따라 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별적인 부재나 부재들의 하위 그룹 또는 다른 그룹으로 기술될 수 있는 점을 인지할 수 있을 것이다.

[0468] 또한, 실시예들에 대한 다양한 수치 값들이 제공되는 경우에 다르게 나타내지 않는 한, 추가적인 실시예들은 범위의 종점들로서 임의의 두 가지 다른 값들을 취하는 것으로 기술된다. 이러한 범위들도 설명된 본 발명의 범위에 속한다.

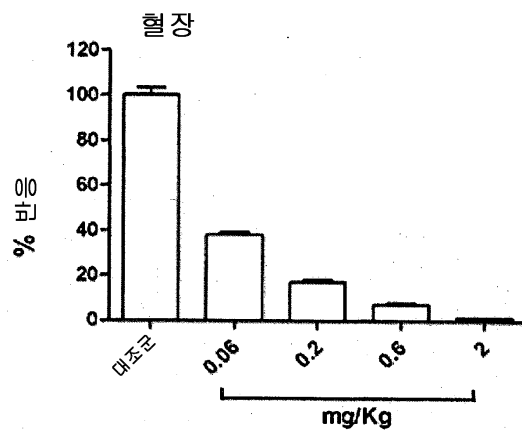
[0469] 따라서, 추가적인 실시예들은 본 발명의 범위 및 다음 특허 청구 범위에 속한다.

도면

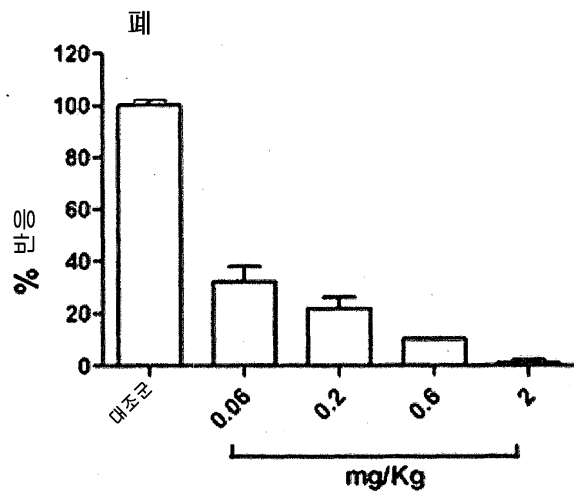
도면1a



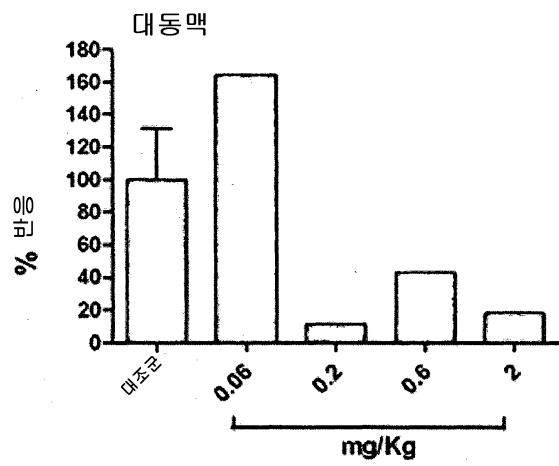
도면1b



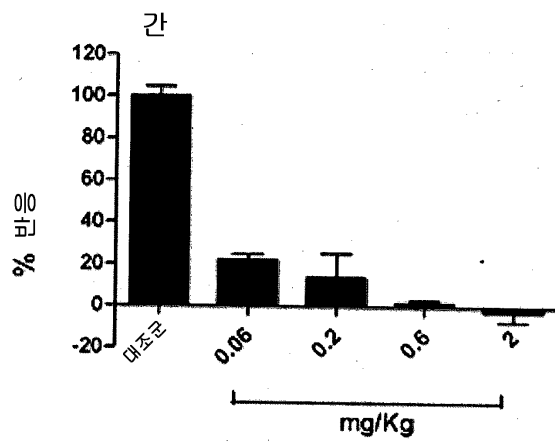
도면1c



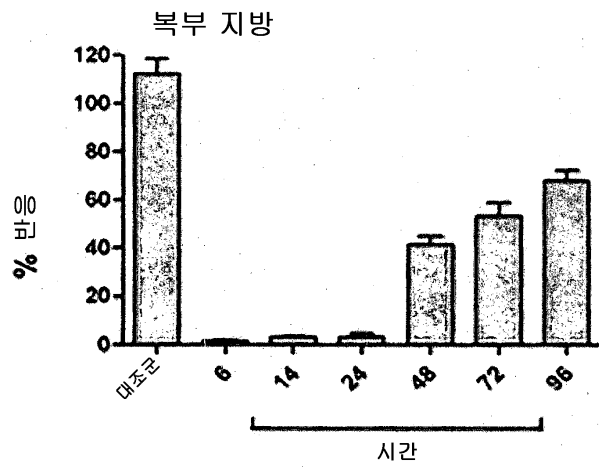
도면1d



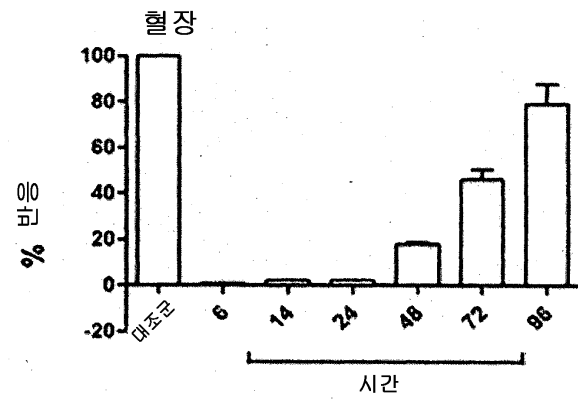
도면1e



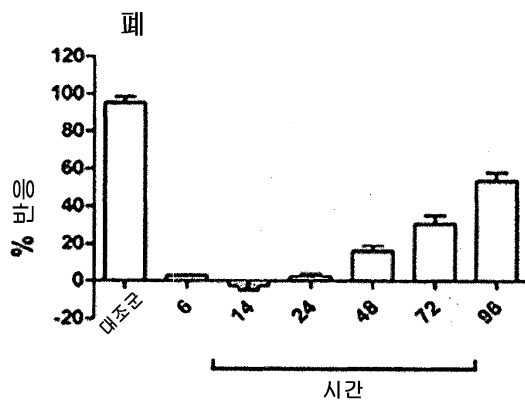
도면2a



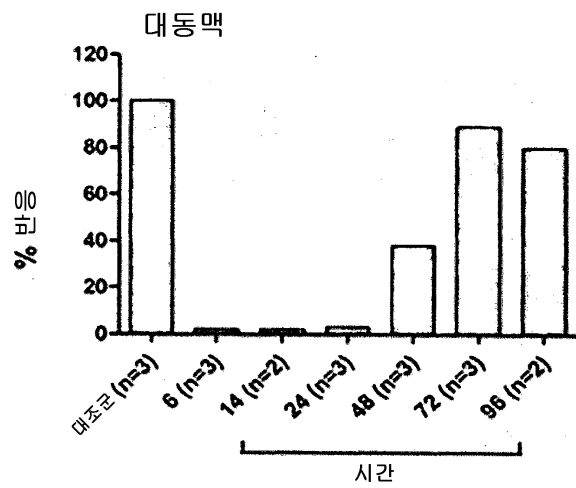
도면2b



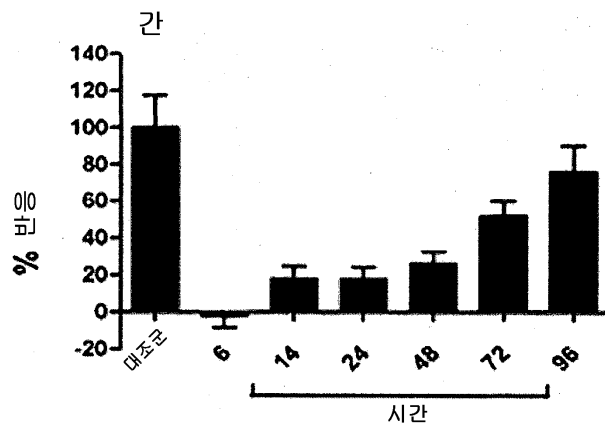
도면2c



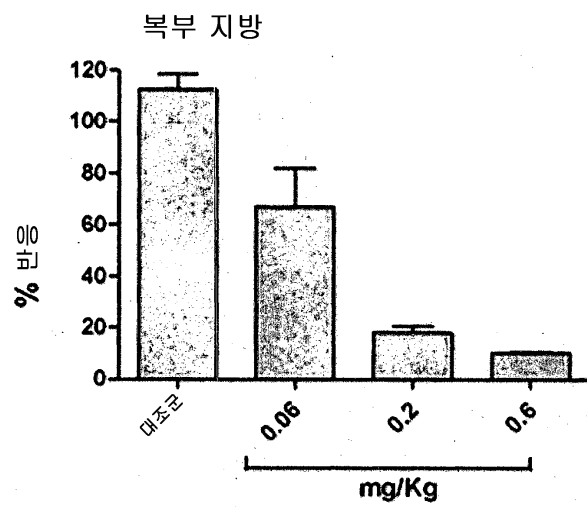
도면2d



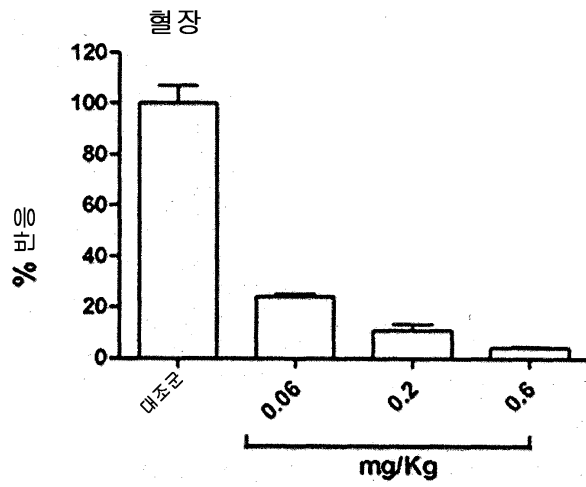
도면2e



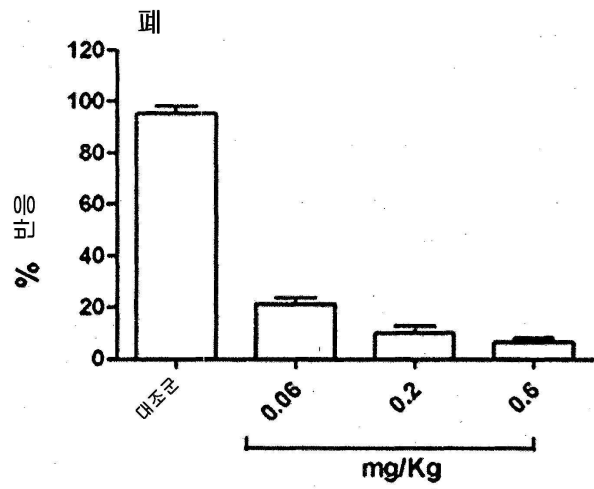
도면3a



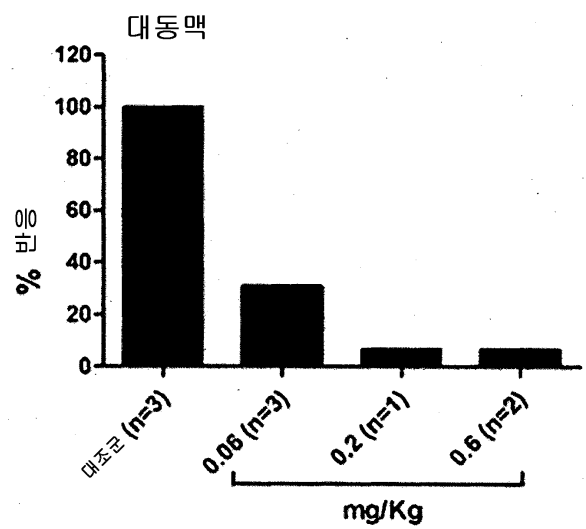
도면3b



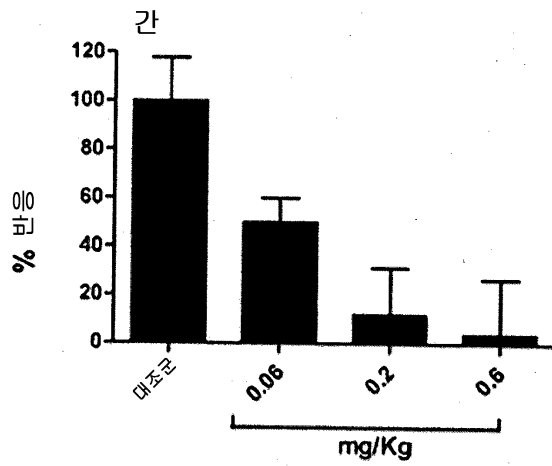
도면3c



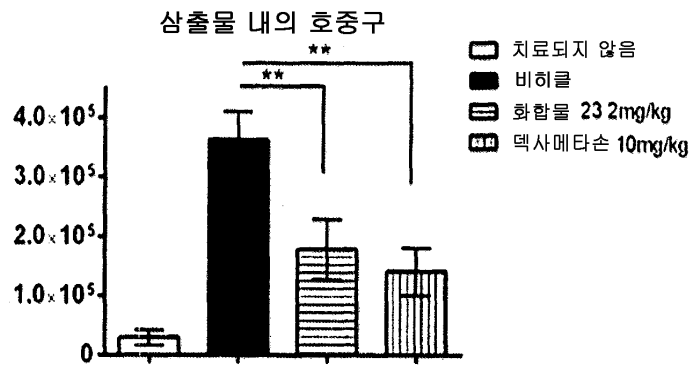
도면3d



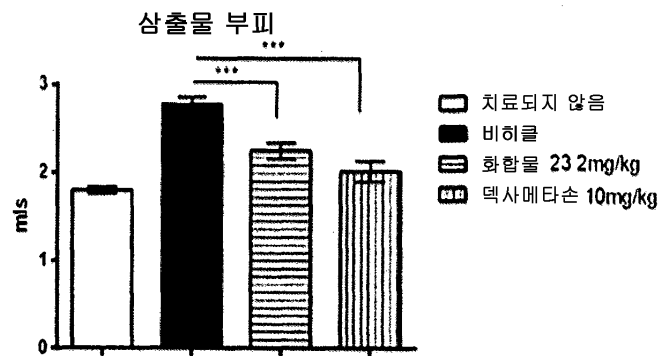
도면3e



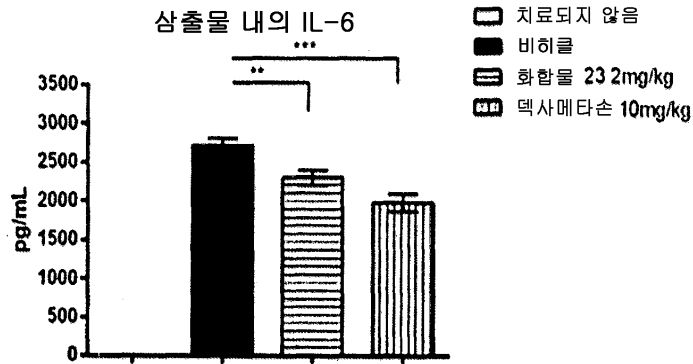
도면4a



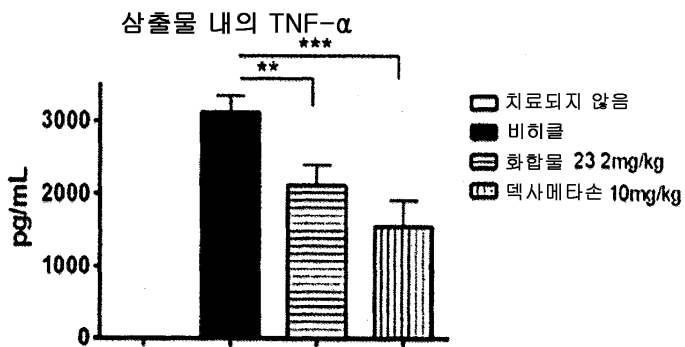
도면4b



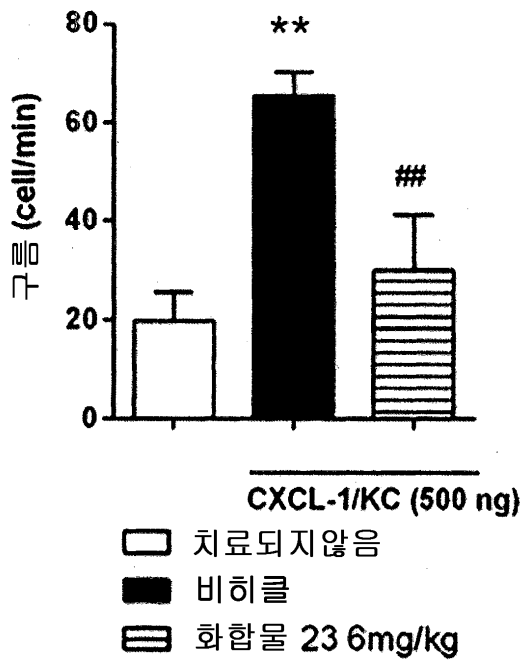
도면4c



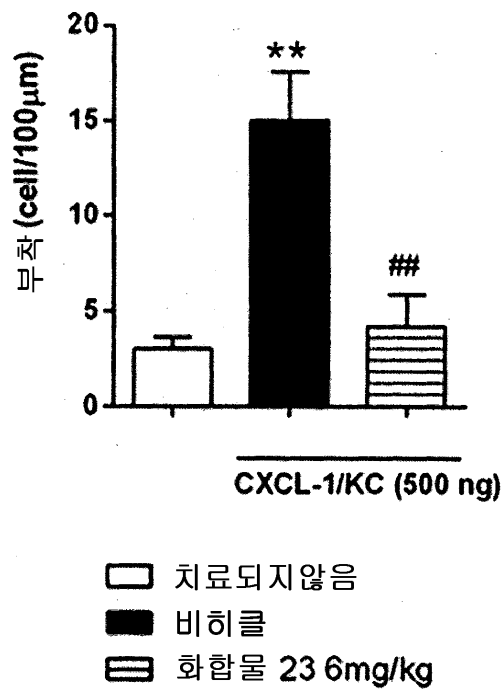
도면4d



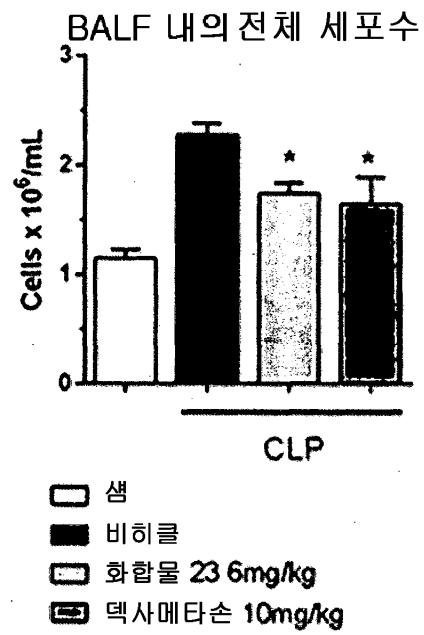
도면5a



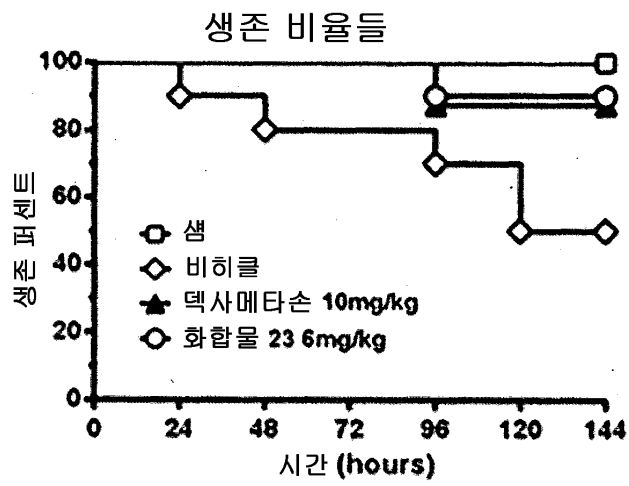
도면5b



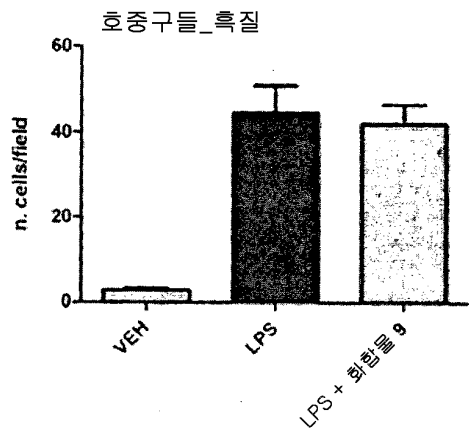
도면6a



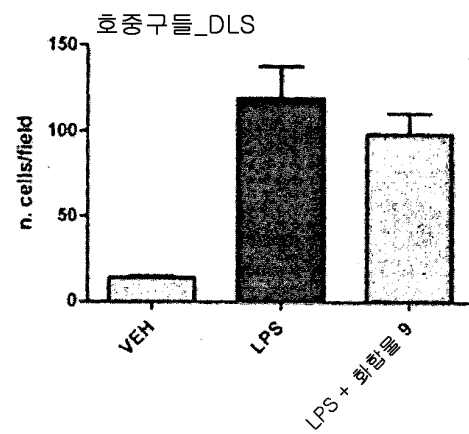
도면6b



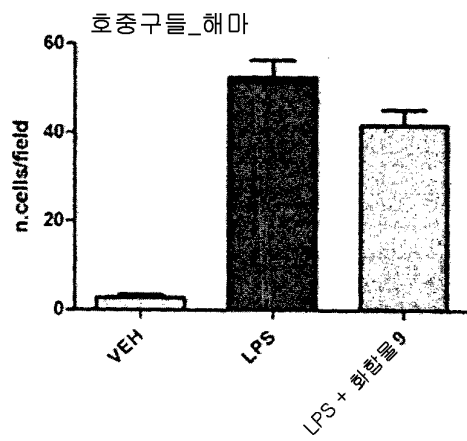
도면7a



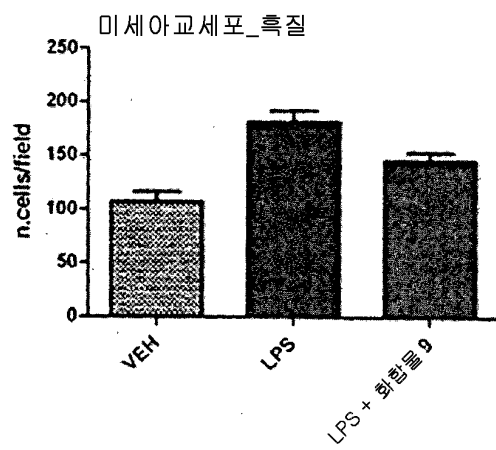
도면7b



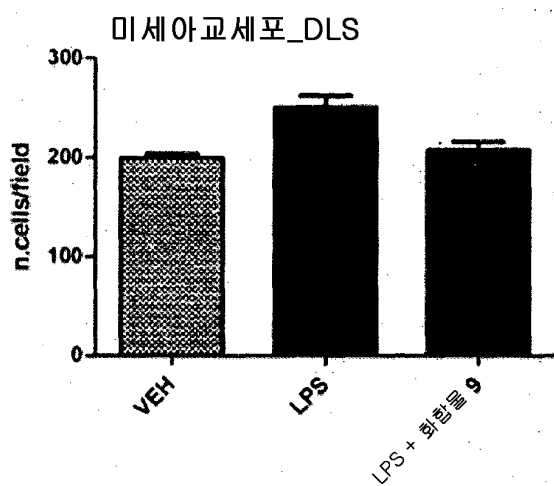
도면7c



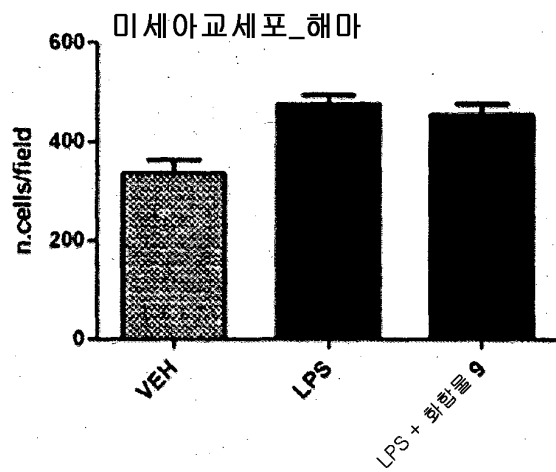
도면7d



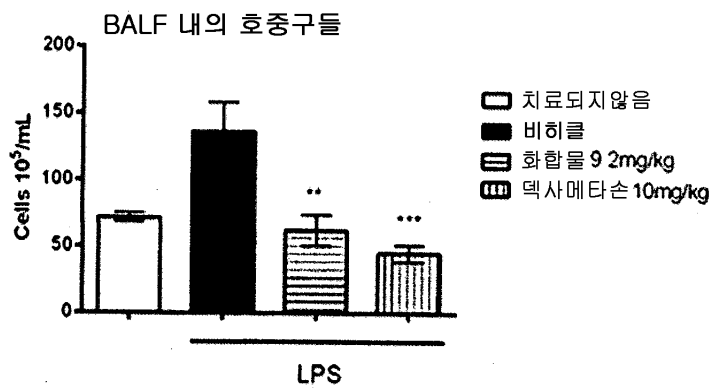
도면7e



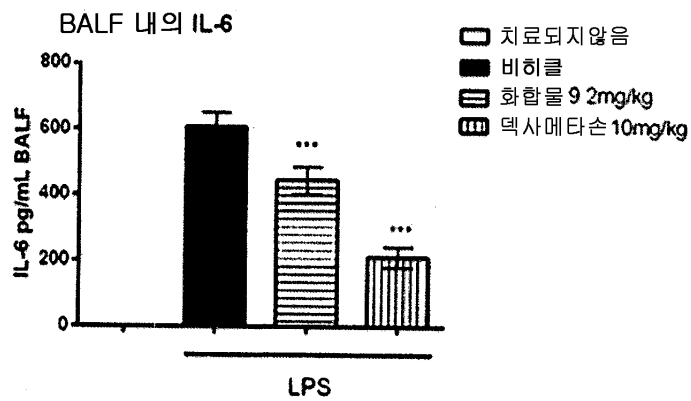
도면7f



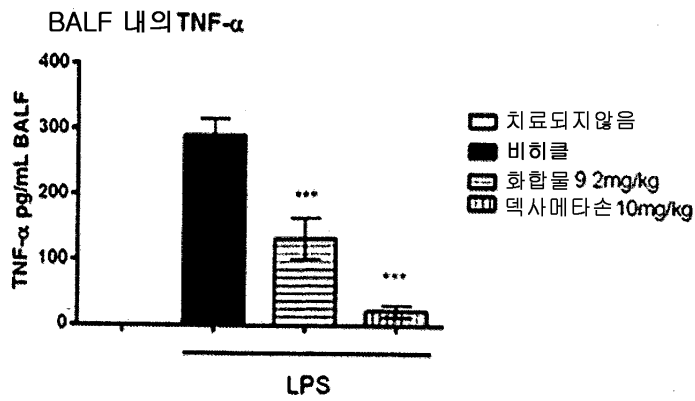
도면8a



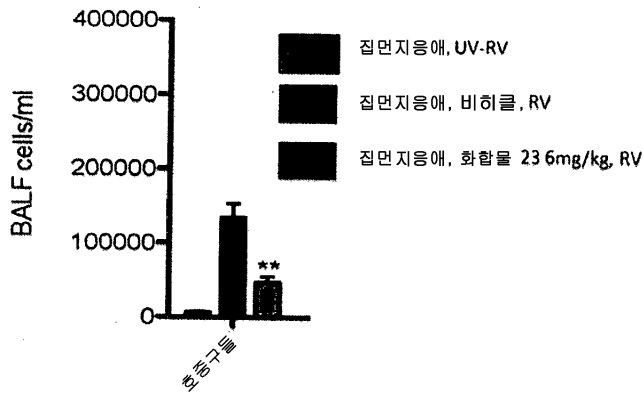
도면8b



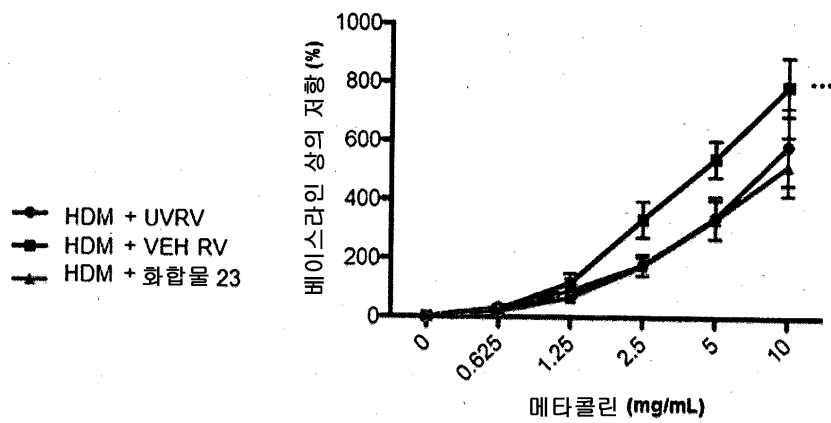
도면8c



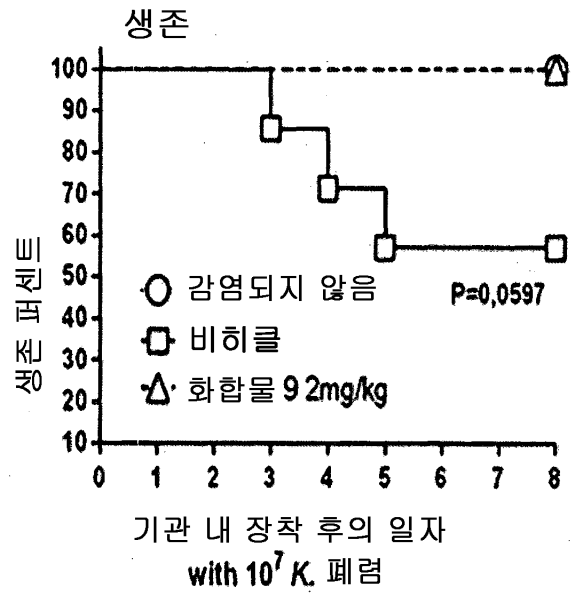
도면9a



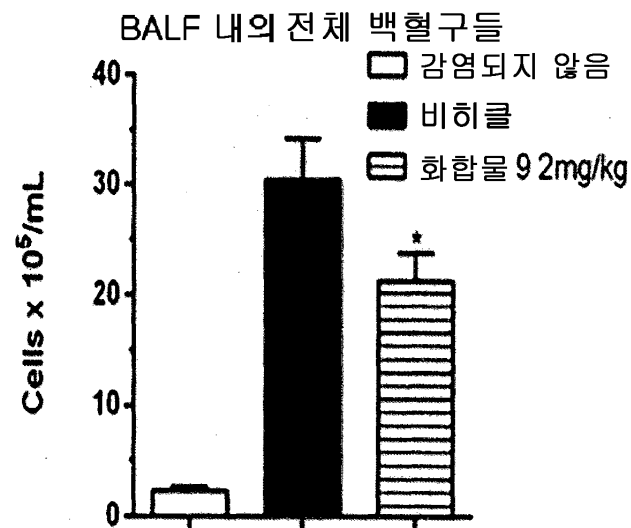
도면9b



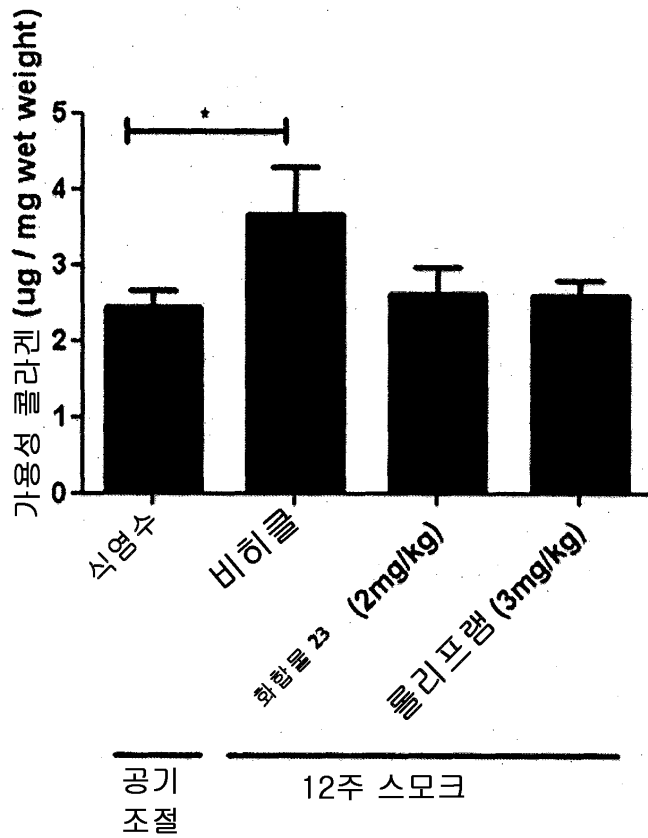
도면10a



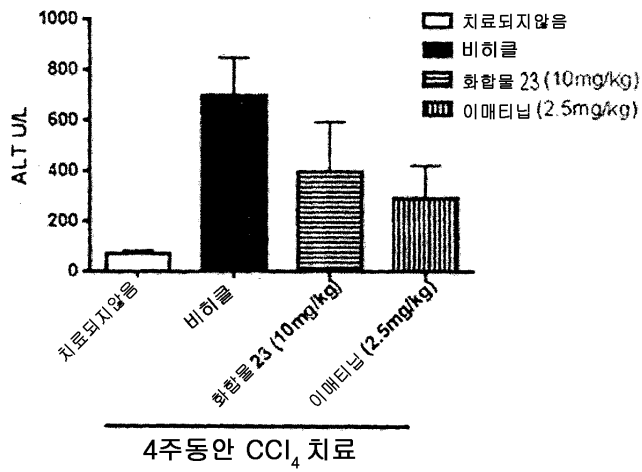
도면10b



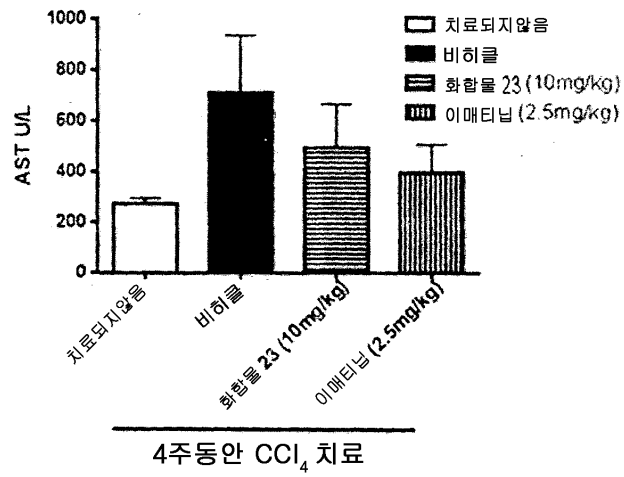
도면11



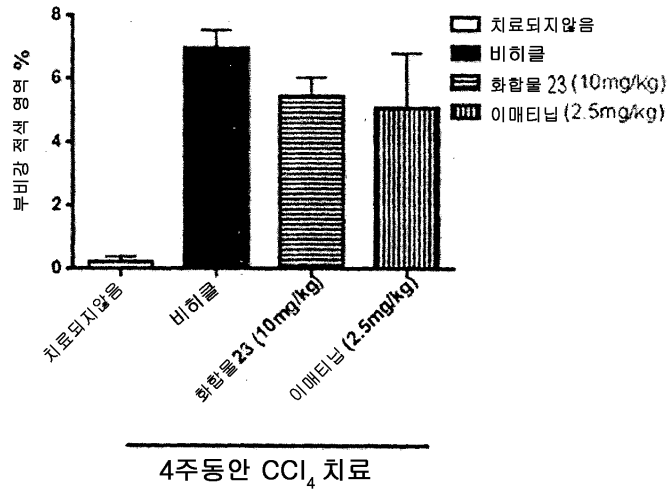
도면12a



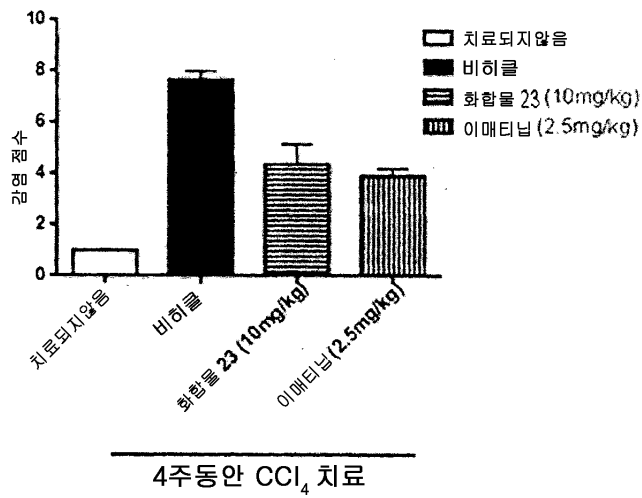
도면12b



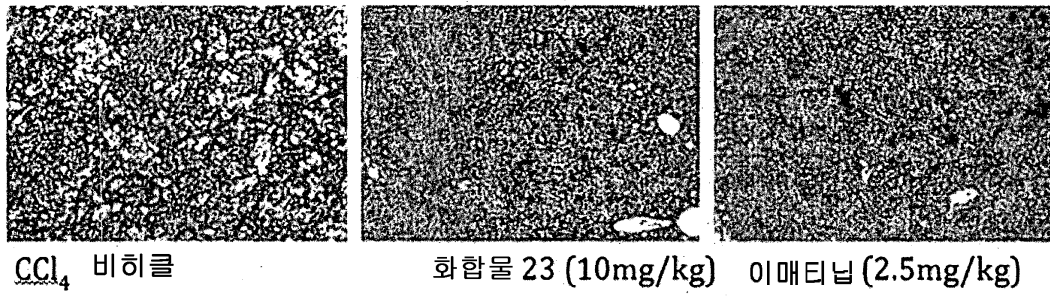
도면12c



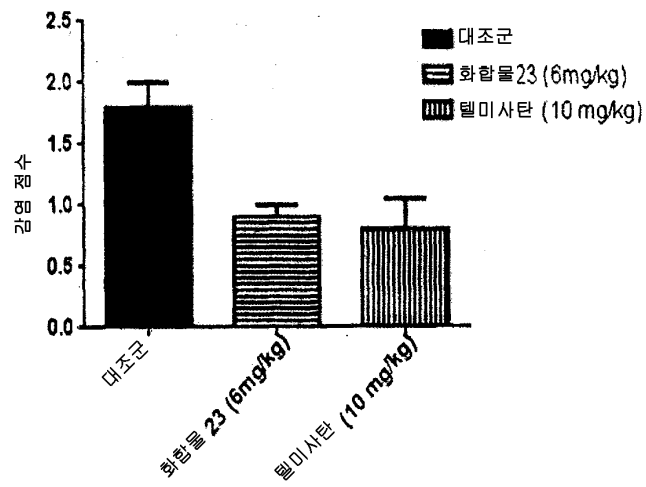
도면12d



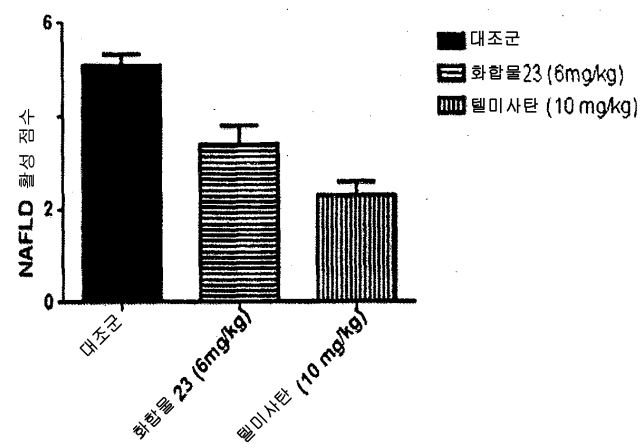
도면12e



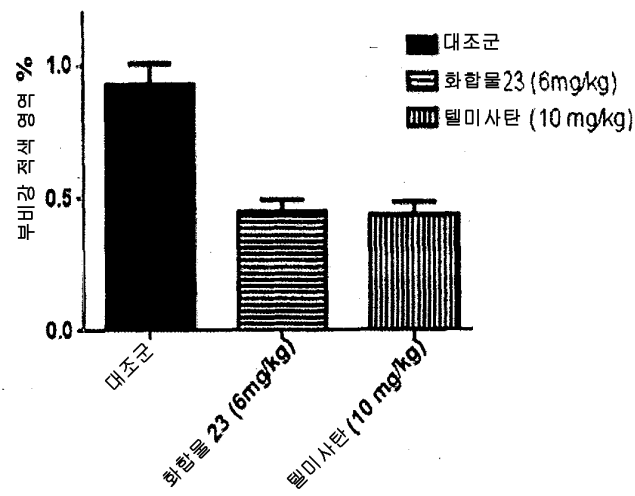
도면13a



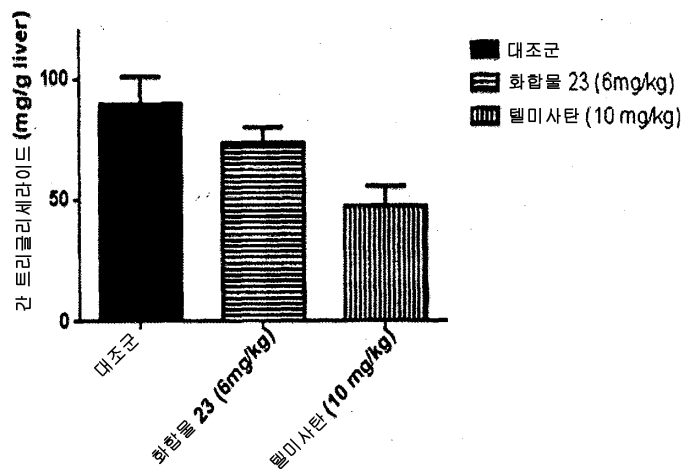
도면13b



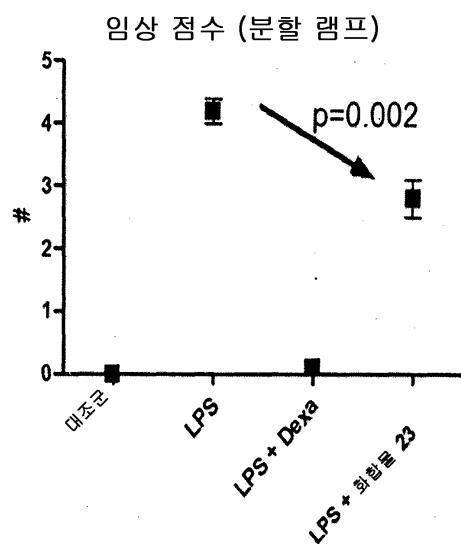
도면13c



도면13d



도면14a



도면14b

