(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07C 59/215
A61P 5/14
A61K 31/085
A61K 31/33

(11) 공개번호 10-2004-0102080
(43) 공개일자 2004년12월03일

(21) 출원번호 10-2004-7016192
(22) 출원일자 2004년10월11일
번역문 제출일자 2004년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/001304
(87) 국제공개번호 WO 2003/084915
(86) 국제출원출원일자 2003년02월10일
(87) 국제공개일자 2003년10월16일

(30) 우선권주장 0208384.8 2002년04월11일 영국(GB)

(71) 출원인 카로 바이오 아베
스웨덴, 휴딘게 에스-141 57, 노붐

(72) 발명자 마흐무드라히미-가딤
스웨덴 스톡홀름 에스-117 69 5 티알 그론달스바 170

니라즈,가르그
스웨덴, 툼바 에스-147 52, 바르크바겐 15

조한,말름
스웨덴, 트랑선드 에스-142 66, 브리지바겐 9비

(74) 대리인 서봉석
윤복균

심사청구 : 없음

(54) 새로운 갑상선 수용체 리간드

요약

본 발명은 일반식에 따른 새로운 갑상선 수용체 리간드인 화합물에 관한 것으로, 특히 길항제, 부분 길항제 또는 부분 작용제 및 심장 부정맥, 갑상선 중독증, 무증상 갑상선 기능 항진증 및 간 질환 등의 심장 및 대사 질환의 치료에 있어서 이러한 화합물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

색인어

갑상선 수용체 리간드

명세서

기술분야

본 발명은 새로운 갑상선 수용체 리간드인 화합물에 관한 것으로, 특히 길항제에 관한 것이며, 또한 심장 부정맥, 갑상선 중독증, 무증상 갑상선 기능 항진증 및 간 질환 등의 심장 및 대사 질환의 치료에 있어서 이러한 화합물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

갑상선 호르몬 수용체를 비롯하여 핵의 호르몬 수용체는 세포 내의, 대부분 리간드에 의해 조절되는 전사 인자의 한 분류를 포함한다. 갑상선 호르몬은 포유류에서 성장, 발달 및 항상성에 중요한 영향을 미친다. 이들은 창자, 뼈 및 심장 근육, 간 및 중추 신경계의 중요한 유전자를 제어하며, 대사 속도, 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수치, 심장 박동 전반에 영향을 미치며, 또한 기분에도 영향을 미친다.

갑상선 호르몬 수용체에는 두 가지의 다른 유전자로부터 발현되는 TRα 및 TRβ의 두 가지 주요한 아유형(亞類型)이 있다. 각기 다른 RNA 프로세싱에 의해 각 유전자로부터 적어도 두 개의 아이소형(型)이 형성된다. TRα$_1$, TRβ$_1$ 및 TRβ$_2$ 아이소형은 갑상선 호르몬에 결합하며 리간드에 의해 조절되는 전사 인자로서의 역할을 한다. TRα$_2$ 아이소형은 하수체와 중추신경계의 다른 부분에서 우세하며, 갑상선 호르몬과 결합하지 않고, 많은 상황에 있어서 전사 억제제로서 작용한다. 성인에게는, TRβ$_1$ 아이소형이 대부분의 세포, 특히 간과 근육에 보급되어 있는 형태이다. TRβ$_1$ 아이소형보다는 대개 낮은 농도이긴 하지만, TRα$_1$ 아이소형 또한 널리 분포되어 있다. 성장 신체에 대한 자료에 의하면 간, 근육 및 다른 세포에 있어서의 호르몬의 작용은 수용체의 β-형태에 의해서 매개되는 반면, 심장, 특히 심박수와 리듬에 대한 갑상선 호르몬의 대부분의 효과는 TRα$_1$ 동형체의 α형태를 통해서 중재된다는 것이 나타나 있다. 수용체의 α-형태는 다음과 같은 이유로 심박수의 주요 구동력이 된다: (i) 빈맥은 TRβ-형태에 결함이 있고 T$_4$ 와 T$_3$ 의 높은 순환 농도가 있는 갑상선 호르몬에 일반적으로 내성이 있는 증상에 매우 흔하며, 필연적으로 유발한다; (ii) TRβ유전자의 이중 손실 환자에 있어서만 빈맥이 발생한다(Taketa et al, *J. Clin. Endrocrinol. amp; Metab.* 1992, 74, 49); (iii) 쥐에서의 TRα유전자의 이중 녹아웃(TRβ은 아님)은 대조군의 쥐보다 서맥 및 활동 전위의 지연을 가진다(쥐에서 갑상선 호르몬 수용체의 역할: D. Forrest 및 B. Vennstrom, *Thyroid 2000,* 10, 41-52); (iv) 인간 심근 TRs의 웨스턴 블럿 분석 결과 TRα$_1$, TR α$_2$ 및 TRβ$_2$ 단백질은 존재하나 TRβ$_1$ 은 존재하지 않음을 나타낸다.

이러한 사항들이 맞다면, 심장과 선택적으로 반응하는 α-선택적인 갑상선 호르몬 수용체 길항제는 심방 및 심실 부정맥과 같은, 심장에 관련된 질병의 치료를 위한 대안으로서 작용할 수 있을 것이다.

심방 세동(AF)은 1차 관리 실습에서 나타나는 지속적인 부정맥에 가장 흔한 타입이며 나이 든 환자에게는 더욱 흔하므로, 나이와 함께 AF 분계점의 감소를 나타낸다. AF의 약물 치료는 보간-윌리엄(Vaughan-Williams) 분류에 따른 다음의 항-부정맥 약을 포함한다: (i) 분류 I 의 디소피라미드(disopyramide) 및 플레카이니드(flecainide)(나트륨 채널 차단제); (ii) 분류III의 아미오다론(amiodarone)(칼륨 채널 차단제, 재분극의 연장); (iii) 분류IV의 베라파밀(verapamil) 및 딜티아젬(diltiazem)(칼슘 채널 차단제). 많은 환자들은 또한 심방 세동을 동율동(sinus rhythm)으로 전환하기 위하여 전기적 심율동전환(electric cardioversions)에 종속되어 있다. 현재 치료법은 프로-부정맥 위험과 관련이 있으며, 부작용 때문에 유효량이 제한되어 항-부정맥 약품이 종종 부분적으로 불충분한 효능을 나타낸다는 것을 염두에 두어야 한다.

심실 부정맥, 특히 지속적인 심실 빈맥(VT) 및 심실 세동(VF)은 심장 발작과 관련된 사망의 주요 원인이다. 역사상, 항부정맥 약품의 세가지 타입, 분류 I 약품, β-아드레날린 차단제(분류 II), 아미오다론 및 소탈올(sotalol)은 VT/VF의 발생을 예방하여 심장 질환 환자의 사망률을 낮춘 것으로 보인다.

CAST(Cardiac Arrhythmia Supression Trial, N. Engl. J Med., 321 (1989) 406-412)의 성과와 이의 후속인 SWORD(Survival With Oral D-sotatol trial, 1994)은 분류 I 약품 및 소타올의 가능성에 관한 많은 관심을 끌어모았다. 분류 I 약품은 급작 심장 질환의 위험에 있는 환자 그룹에서 사망률을 감소시키지 않았다. 일부 환자의 그룹에서는, 분류 I 약품은 심지어 사망률을 증가시키는 것으로 나타났다. SWORD 분쟁은 소타올이 위약(placebo)에 비해 환자에게 더 높은 사망률을 제공한다는 것이 밝혀진 때에 종식되었다. 이들 결과fh 이식할 수 있는 제세동기의 이용 및 외과 절제가 증가되었고, 산업 동향은 특이성이 높은 분류III 약품의 개발로 진행되어 졌다. 이들 채널 차단제 중의 일부는 프로 부정맥 효과 때문에 임상 개발에서 제외되었고 나머지는 격렬한 논쟁 중에 있다. 아미오다론은, 복잡한 약물동태, 활동 모드(아미오다론은 순수한 분류III의 약품이 아니다) 및 수많은 부작용에도 불구하고, 현재 많은 이들에게 심방 및 심실 부정맥을 제어하는 가장 효과적인 약품이라고 여겨지고 있다.

갑상선 중독증은 세포가 순환하는 갑상선 호르몬, 티록신(3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine, 또는 T$_4$) 및 트리요오드티로닌(3,5,3'-triiodo-L-thyronine, 또는 T$_3$)의 증가된 레벨에 노출된 경우에 발생하는 임상적인 증후군이다. 임상적으로, 이러한 상태는 체중 감소, 혈청 LDL 수준의 저하, 대사 증가, 심 장 부정맥, 심부전증, 근육 약화, 폐경기 여성의 골소실, 불안으로 연결된다. 많은 경우에, 갑상선 중독증은 갑상선기능항진증, 갑상선에 의해 갑상선 호르몬이

과잉생산되어 나타나는 장애의 잠복기 때문이다. 갑상선기능항진증의 이상적인 치료는 원인의 제거이다. 그러나 이것은 갑상선 과잉 분비에 의한 대부분의 질병에서는 가능하지 않다. 현재, 갑상선기능항진증의 치료는 갑상선 호르몬의 과잉 생산을 이들의 합성 저해 또는 유리에 의해, 또는 외과 또는 방사성 요오드에 의해 갑상선 세포를 제거하여 감소시키는 것이다.

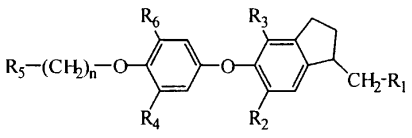
갑상선 호르몬 합성 저해, 유리, 또는 지엽적으로 T_4 를 T_3 로 전환하는 약은 항갑상선 약(티온아미드), 요오드, 요오드화된 대조 약품, 과염소산칼륨 및 글루코코티코이드를 포함한다. 메티마졸(MMI), 카비마졸, 및 프로필티오우라실(PTU)와 같은 항갑상선 약의 주요한 작용은 요오드의 유기화 및 요오드화 티로신의 커플링을 저해하는 것으로, 이로써 갑상선 호르몬의 합성을 차단한다. 이들이 요오드 이동을 저해하거나 저장된 갑상선 호르몬의 유리를 차단하는 것은 아니기 때문에, 갑상선기능항진증의 제어는 즉각적인 것이 아니라, 대부분의 경우 2주에서 6주의 시간을 필요로 한다. 갑상선기능정상성의 회복의 속도 결정 인자는 질병 활성, 순환하는 갑상선 호르몬의 초기 레벨, 및 내부 갑상선 호르몬 저장을 포함한다. 심각한 부작용은 항갑상선 약으로는 거의 일어나지 않는다. 과립구 감소증은 가장 무서운 문제이며 MMI 및 PTU 치료 모두에서 발견되었다. 나이 든 사람들은 이 부작용에 특히 예민하며, 드문 일이나 과립구 감소증은 모든 연령대에서 발생할 수 있다.

약리학적 복용량의 무기 요오드는(루골(Lugol)의 용액으로서 또는 요오드 칼륨의 포화 용액으로서, SSKI) 갑상선으로의 이들의 이동을 감소시키며, 따라서 요오드 유기화를 저해하고(Wolff-Chaikoff 효과), 갑상선으로부터 T_4 및 T_3 의 유리를 급속하게 차단한다. 그러나, 며칠 혹은 몇 주 후에는, 이들의 항갑상선 효과는 소실되고, 갑상선 중독증이 재발하거나 악화된다. 짧은 기간의 요오드 치료는 보통 티오아미드 약과 함께 외과 수술을 위한 환자를 위해 이용되어 왔다. 요오드는 또한 심각한 갑상선 중독증(갑상선폭풍)의 관리를 위하여 이용되는데, 이는 갑상선 호르몬 유리를 빠르게 저해하는 능력 때문이다. 과염소산염은 갑상선에 의하여 요오드가 축적되는 것을 저해한다. 위 자극 및 중독성 반응은 갑상선기능항진증의 관리를 위하여 과염소산염을 장기간 이용하는 것을 제한한다. 글루코코티코이드를 다량 복용하는 것은 지엽적으로 T_4 의 T_3 로 전환을 저해한다. 그레이브(Graves)의 갑상선기능항진증에서, 글루코코티코이드는 갑상선에 의한 T_4 의 분비를 감소시키나, 이 효과의 효능이나 지속 시간은 알려져 있지 않다. 갑상선기능항진증의 외과 치료 또는 방사성 요오드 치료의 목적은 갑상선 세포의 제거 또는 파괴에 의해 갑상선 호르몬의 초과 분비를 감소시키는 것이다. 소계 또는 총합에 가까운 갑상선 적출은 갑상선 중독증(Graves' disease) 및 중독성 갑상선종에서 수행되었다. 외과 수술 전에 갑상선기능정상성의 회복은 필수적이다. 전통적인 접근은 갑상선기능정 상성의 회복 및 유지를 위하여 티온아미드 치료 과정과 갑상선의 퇴축을 유도하기 위하여 수술 전 약 10일 동안 요오드를 투여하는 것을 함께 진행하는 것이다. 프로프라놀롤 및 다른 베타-아드레날린 길항제 약은 심박 급속증 및 다른 교감신경 활성화에 따른 증상의 제어에 유용하다.

ThR 길항제의 높은 친화도는 이들이 ThR 수용체와 경쟁관계에 있다는 것을 고려할 때, 대체로 갑상선기능정상성을 상기의 다른 약품보다 빨리 회복시키는 능력이 있다는 것을 알 수 있다. 이러한 약품은 단독으로 또는 상기의 다른 약들과 혼합하여 이용될 수 있고, 대안으로서 절제 치료 전에 이용될 수 있다. 이것은 또한 항갑상선 약에 대한 안전한 치환체일 수 있는데, 특히 과립구 감소증의 높은 위험에 있는 나이 든 환자의 경우에 그렇다. 더욱이, 갑상선 기능 항진증은 잠복중인 심장 질환을 악화시킬 수 있고 또한 심방 세동(AF), 울혈성심부전, 또는 협심증을 악화시킬수 있다. 나이 든 환자의 경우, 종종 플라스마 갑상선 호르몬이 약하기는 하나 지속적으로 증가, 심부전의 증상 및 신호, 및 합병된 AF는 병상 사진을 점령할 것이며 보다 전통적인 질병의 내분비 징조가 나타날 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따른, 갑상선 수용체 리간드인 화합물은 다음의 일반식을 가진다:



또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로서,

상기 R_1 은 카르복실산(-CO_2H); 아인산(-$PO(OH)_2$); 포스파믹산(-$PO(OH)NH_2$); 술폰산(-SO_2OH); 히드록삼산(-CONHOH); 옥삼산(-$NHCOCO_2H$); 및 말로나민산(-$NHCOCH_2CO_2H$), 또는 상기 그룹의 다른 가능한 생물학적 이퀴발런트; 로부터 독립적으로 선택되며;

상기 R_2 및 R_3 는 같거나 다르며, 염소; 브롬; 요오드화물; 및 C_{1-4} 알킬, 상기 알킬, 또는 같거나 다를 수 있는 0, 1, 2 또는 3 R^a 그룹으로 선택적으로 치환된 생물학적 이퀴발런트; 로부터 독립적으로 선택되고;

상기 R_4 는 R_6 는 같거나 다르며, 수소; 할로겐; C_{1-4} 알킬; 또는 같거나 다를 수 있는 0, 1, 2 또는 3 R^a 그룹으로 선택적으로 치환된 생물학적 이퀴발런트; 로부터 독립적으로 선택되며;

상기 R_5 는 C_{6-10} 아릴; C_{1-9} 헤테로아릴, 상기 아릴; 및 같거나 다를 수 있는 0, 1, 2, 또는 3 R^b 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 로부터 선택되고;

상기 R^a 는 불소 또는 염소이며;

상기 R^b 는 -CN; $-CO_2H$; -CHO; $-NH_2$; C_{1-4} 알킬; C_{2-4} 알케닐; C_{2-4} 알키닐; C_{1-4} 알콕시; C_{2-4} 알케녹시; C_{2-4} 알키녹시; C_{1-4} 알킬티오; C_{2-4} 알케닐티오; C_{2-4} 알키닐티 오; C_6 아릴; C_{1-5} 헤테로아릴; C_{3-6} 사이클로알킬; $-NH(C_{1-4})$; $-N(C_{1-4})_2$; $-NH(C_6$ 아릴); $-N(C_6$ 아릴$)_2$; $-NH(C_{1-5}$ 헤테로아릴); 및 $-N(C_{1-5}$ 헤테로아릴$)_2$ 또는 생물학적 이퀴발런트; 의 그룹으로부터 선택되고;

상기 n은 1,2 또는 3의 정수이며;

상기의 변수들에 대해, 모든 가능한 이들의 입성 이성질체; 이들의 프로드러그 에스테르 형태; 및 이들의 방사성 형태; 를 포함한다.

다음의 정의는 다르게 한정되지 않는 한 본 명세서에 있어서 사용되는 용어의 정의이다. '갑상선 수용체 리간드'는 갑상선 수용체에 결합하는 모든 종류의 화학적인 물질을 모두 포함하고자 한다. 리간드는 길항제, 작용약, 부분 길항제, 또는 부분 작용약으로서 사용될 수 있다.

단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 '알킬'은 비환식의 직쇄 또는 측쇄 라디칼로, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소를 가지며, 예를 들면 노르말 사슬 라디칼에 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸이다. 알킬은 또한 1, 2 또는 3개의 수소가 이용 가능한 탄소를 통해 수소로 치환될 수 있는 라디칼이다. R_2 및 R_3 가 알킬에서 선택되고 불소로 치환될 때, 바람직한 그룹 라디칼은 $-CF_3$, $-CHF_2$ 이다.

단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 '알케닐'은 2, 3 또는 4개의 탄소 및 적 어도 하나 이상의 탄소 이중 결합을 하는 탄소를 가지는 직쇄 또는 측쇄 라디칼을 나타낸다. 바람직하게는 탄소 이중 결합을 하는 하나의 탄소가 있다. 사슬 라디칼의 예로는 에테닐, 프로페닐, 2-메틸프로페닐, 부테닐 등이 있다. '알킬'에서 기술한 바와 같이, 알케닐 그룹의 직쇄 또는 측쇄 부분은 할로겐으로 치환될 수 있다.

단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 '알키닐'은 2 내지 4개의 탄소 및 적어도 하나 이상의 탄소 삼중 결합을 하는 탄소를 가지는 직쇄 또는 측쇄 라디칼을 나타낸다. 바람직하게는 탄소 삼중 결합을 하는 하나의 탄소가 있다. 사슬 라디칼의 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐이 있다. 상기 '알킬'에서 기술한 바와 같이, 알케닐 그룹의 직쇄 또는 측쇄 부분은 치환된 알키닐 그룹이 제공될 때 할로겐으로 치환될 수 있다.

단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 '사이클로알킬'은 탄소 이중 결합을 하는 1 내지 2개의 탄소 또는 탄소 삼중 결합을 하는 탄소를 독립적으로 포함하는, 포화된 환식 탄화수소 그룹 또는 부분적으로 비포화된 환식 탄화수소 그룹을 나타낸다. 환식 탄화수소는 용해된 고리를 포함하여, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소를 포함한다. 바람직한 사이클로알킬 그룹은, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실과 같이, 5 또는 6개의 탄소를 포함한다. 또한 본 발명은 고리에 1 또는 2개의 탄소를 -O-, -S- 또는 -N-으로 치환하여 포화되거나 부분적으로 포화된 헤테로사이클을 형성하는 사이클로알킬 링을 또한 포함한다는 것을 알 수 있다. 이러한 고리의 예로는, 피페리딘, 피페라진, 몰포린, 티오몰포린, 피롤리딘, 옥사졸리딘, 티아졸리딘, 테트라히드로퓨란, 테트라히드로티오펜 등이 있다. 바람직한 헤테로사이클릭 링은 5- 또는 6-원소이며, 이는 '아릴' 및 '헤테로아릴'의 경우와 같이 이용 가능한 탄소를 통해 선택적으로 치환될 수 있다.

단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 '아릴'은 단환 또는 이중환 방향족 그룹으로, 고리 부분이 6, 7, 8, 9 또는 10개의 탄소로 구성되어 있으며, 인대닐 또는 테트라히드로나프틸과 같은 부분적으로 포화된 고리를 포함한다. 바람직한 아릴 그룹은 R^b 로부터 선택된 서로 같거나 다를 수 있는 0, 1, 2 또는 3개의 그룹으로 치환될 수 있는 페닐 및 나프탈렌이다. R^b 가 C_6 아릴로부터 선택될 때, 페닐이 바람직한 그룹이다.

'할로겐'은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 가르킨다. 할로겐이 R_2 및 R_3 로부터 선택될 때, 바람직한 할로겐 그룹은 브롬 또는 염소이다.

'알콕시', '알케녹시' 및 '알키녹시'는 산소를 통하여 연결된 직쇄 또는 측쇄 배열의 지정된 탄소 길이를 말하며, 두 개 이상의 탄소가 있는 경우에는 하나의 이중 결합이나 삼중 결합을 포함한다. 이러한 알콕시 그룹의 예로는 메톡시, 에톡 시, 프로폭시, 알릴록시, 프로파지록시, 부톡시, 삼 부톡시 등이 있다. 알콕시는 또한 이용 가능한 탄소에서 1, 2 또는 3개의 수소가 불소로 치환될 수 있는 라디칼을 말한다. 알콕시로부터 선택되고 할로겐으로 치환되는 경우, 바람직

한 그룹 라디칼은 -OCF $_3$, -OCHF $_2$ 및 -OCH $_2$F이다.

단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 '티오', 예를 들면 '알킬티오',는 탄소-술퍼-탄소 결합을 말하며, 두 개 이상의 탄소가 있는 경우에는 하나의 이중 결합이나 삼중 결합을 포함할 수 있다. '티오'는 또한 설폭사이드 -SO- 및 술폰 -SO $_2$- 과 같은 술퍼의 높은 산화 상태를 포함한다. '알킬티오' 또한 이용 가능한 탄소를 통해 1 내지 3 개의 수소가 할로겐으로 치환될 수 있는 라디칼을 말한다. 알킬티오가 할로겐으로 치환되는 경우, 바람직한 그룹 라디칼은 -SCF $_3$, -SCHF $_2$ 및 -SCH $_2$F이다.

단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 '헤테로아릴' 또는 '헤테로방향족'은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 함유하는 그룹으로, 방향 고리가 질소, 산소 또는 황과 같은 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 이러한 고리는 다른 아릴이나 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있고, 가능한 질소 산화물을 포함한다. R $_5$가 헤테로아릴 그룹으로부터 선택되는 경우, 같거나 다를 수 있는 그룹인 R ^{b}의 1 내지 3개의 치환기를 가지는 이용 가능한 탄소로 선택적으로 치환될 수 있다.

'아인산' 및 '포스파믹산'은 구조 내에 인을 함유하는 그룹을 가르킨다.


그리고

여기서, R 및 R'은 각각 수소 및 C $_{1-4}$ 알킬, C $_{2-4}$ 알케닐 또는 C $_{2-4}$ 알키닐로부터 독립적으로 선택된다.

라디칼 '-N(C $_{1-4}$) $_2$' 및 '-NH(C $_{1-4}$)'는 'C'가 측쇄 또는 노르말 직쇄에 1, 2, 3 또는 4개의 탄소인 제 2 또는 제 3 아민를 뜻한다. 상기의 정의에 의한 라디칼은 -N(C $_{1-4}$ 알킬) $_2$, -NH(C $_{1-4}$ 알킬), -N(C $_{2-4}$ 알케닐) $_2$, -NH(C $_{2-4}$ 알케닐), -N(C $_{2-4}$ 알키닐) $_2$, -NH(C $_{2-4}$ 알키닐), -N(C $_{1-4}$ 알킬)(C $_{2-4}$ 알케닐), -N(C $_{2-4}$ 알킬)(C $_{2-4}$ 알키닐), 및 -N(C $_{2-4}$ 알케닐)(C $_{2-4}$ 알키닐)이다.

라디칼 -NH(C $_6$ 아릴), -N(C $_6$ 아릴) $_2$, -NH(C $_{1-5}$ 헤테로아릴), 및 -N(C $_{1-5}$ 헤테로아릴) $_2$ 는, 'C'가 방향족 또는 헤테로방향족 고리에 주어진 수의 탄소인 제 2 또는 제 3 아민을 뜻한다. '헤테로방향족 고리'는 상기와 같이 정의된다.

'생물학적 이퀴발런트'는 거의 동일한 분자 모형 및 부피, 거의 유사한 전자 분포를 갖고, 비슷한 물리학적 및 생물학적 성질을 나타내는 것을 말한다. 이러한 이퀴발런트의 예를 들어 보면, (ⅰ)불소와 수소, (ⅱ)옥소와 치아(thia), (iii) 하이드록실과 아미드, (iv)카보닐과 옥심, (ⅴ)카르본산 염과 테트라 졸이 있다. 이러한 생물학적등가성 치환은 다음의 문헌과 예에서 알 수 있다: (ⅰ) Burger A, *Relation of chemical structure and biological activity* , in Medical Chemistry Third ed., Burger A, ed; Wiley-Interscience: New York, 1970, 64-80; (ⅱ) Burger A.; 'Isosterism and bioisosterism in drug design'; *Prog. Drug Res* . 1991, 37, 287-371; (iii) Burger A, 'Isosterism and bioanalogy in drug design', *Med. Chem. Res.* 1994, 4, 89-92; (iv) Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, 'Bioisosterism and molecular diversity', *Perspect. Drug Discovery Des.* 1998,9/10/11,213-224; (v) Koyanagi T, Haga T, 'Bioisosterism in argochemicals', *ACS Symp.Ser* .1995, *584* , 15-24; (vi) Kubinyi H, 'Molecular similarities. Part 1. Chemical structure and biological activity', *Pham. Unserer Zeit* 1998, 27, 92-106; (vii) Lipinski CA.; 'Bioisosterism in grug design'; *Annu. Rep. Med. Chem.* 1986, 21, 283-91; (viii) Patani Ga, LaVoie EJ, 'Bioisosterism: A rational approach in drug design', *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 1996, 96, 3147-3176; (ix) Soskic V, Joksimovic J, 'Biioisosteric approach in the design of new dopaminergic/serotonergic ligands', *Curr. Med. Chem.* 1998, 5, 493-512; (ⅹ) Thornber C W, 'Isosterism and molecular modification in drug design', *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 563-80.

구조식 I 의 화합물은 염, 특히 '약학적으로 허용가능한 염'으로 제공될 수 있다. 적어도 하나 이상의 산 그룹(예를 들면 -COOH)을 가지는 화합물은 염기와 함께 염을 형성할 수 있다. 염기와 함께 적당한 염은, 예를 들면, 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 금속과 같은 금속 염; 나트륨, 인산염 또는 마그네슘염; 모르포린, 티오모르포린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노, 디, 또는 트리로우어 알킬아민과 같은 유기 아민 또는 암모니아를 갖는 염; 에틸, 터트부틸, 디에틸, 디이소프로필, 트리에틸, 트리부틸 또는 디메틸-프로필아민, 또는 모노, 디 또는 트리하이드록시 로우어 알킬아민; 모노, 디, 트리에탄올아민이다. 내부 염에 맞추어 더 형성될 수 있다. 예를 들면 구조식 I 의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능항 염의 분리나 정제를 위하여 사용될 수 있는 약학적으로 적당하지 않은 염도 또한 포함된다. 바람직하게는 구조식 I 화합물의 염은 나트륨, 칼륨 및 마그네슘염 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민을 포함하는 산 그룹을 포함한다.

적어도 하나 이상의 염기 중심(예를 들어 피페리딘의 -NH-)을 갖는 구조식 I 의 화합물은 산이 추가된 염을 형성할 수 있다. 이들은 예를 들면, 미네랄 산, 황산, 인산 또는 하이드로할릭(hydrohalic) 산과 같은 강한 무기산으로 결합되

거나, 예를 들면 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 포화 또는 불포화의 알칸카르복실산과 같은 강한 유기 카르복실산, 할로겐, 아세틱산, 포화 또는 불포화 다이카르복실산, 옥살릭, 말로닉, 호박산의, 말레, 퓨마릭, 프탈릭, 또는 테레프탈릭산, 하이드록시카르복실산, 아스코르빅, 글리콜릭, 락틱, 말릭, 타르타릭 또는 구연산, 아미노 산(예를 들면, 아스파틱, 글루타믹, 리신 또는 알지닌), 또는 안식향산, (C_1-C_4)알킬 또는 치환 또는 비치환 아릴술폰산과 같은 유기 술폰산으로 결합되거나, 메틸- 또는 ρ-톨루엔 술폰산으로 결합된다. 대응하는 산 추가 염은 바람직하게는 추가 염기 중심을 가지는 것으로 형성된다. 예를 들면 구조식 I 의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능항 염의 분리나 정제를 위하여 사용될 수 있는 약학적으로 적당하지 않은 염도 또한 포함된다. 염기 그룹을 포함하는 구조식 I 의 화합물의 염은 모노하이드로클로라이드, 하이드로젠설페이트(hydrogensulfate), 메탄설포네이트, 포스페이트 또는 질산염을 포함한다.

구조식 I 의 산 중심(예를 들면, R_1 이 -COOH) 부분은 이 분야에서 잘 알려진 피발로일옥시메틸(pivaloyloxymethyl) 또는 다이옥소레닐메틸과 같은 '프로 드러그 에스테르'를 형성할 수 있다. 이러한 프로드러그 에스테르는 Camille G. Wermuth et al. 의 'The Practice of Medicinal Chemistry', ed. C.G.Wermuth, Academic Press, 1996 의 31장에 잘 나타나 있다(여기에 기재된 참고 문헌 포함).

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 갖는 '광학적 이성질체'일 수 있고, 라세미 화합물, 단독 이성질체, 부분입체이성질체, 모든 가능한 이소머, 이들의 혼합물의 형태로 존재할 수 있는데, 이들 모두는 본 발명의 범위 내이다.

본 발명의 일 실시예에서, 구조식 I에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R_5 는 카르복실산기(-CO_2H)이다.

본 발명의 다른 실시예에서, 구조식 I과 상기에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R_2 및 R_3 는 브롬 또는 염소이다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 구조식 I에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R_4 는 이소프로필이며 R_6 는 수소이다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 구조식 I에 따른 화합물이 제공되며, 여기서 R_1 은 카르복실산기(-CO_2H), R_4 는 이소프로필이며 R_6 는 수소이고, R_2 및 R_3 는 브롬이다.

본 발명의 특히 바람직한 실시예에서, 구조식 I에 따른 화합물이 공급되며, 상기 화합물은:

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(나프탈렌-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[4-(4-플로로벤질록시)-3-이소프로필페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-메틸이속사졸-3-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(피리딘-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일}- 아세트산;

4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

4-[4-(4,6-디브로모-1-카르복시메틸-인단-5-일록시)-2-이소프로필페녹시메틸]-벤조산;

(4,6-디브로모-5-4-[2-(1H-인돌-2-일)에톡시]-3-이소프로필페녹시}인단-1-일)아세트산;

(4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-메톡시)-페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{5-[4-(4-아미노-6-페닐아미노[1,3,5]트리아진-2-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-4,6-디브로모인단-1-일}아세트산;

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필]-4-(5-메틸-2-페닐옥사졸-4-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-인단-1-일}-아세트산; 및

이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 입체 이성질체인 화합물이다.

본 발명의 화합물은 길항제, 부분 길항제 또는 부분 작용제, 바람직하게는 α-셀렉티브(selective)이다. 이들은 의학 치료에 있어서도 유용하다. 또한, 이들 은 T_3 조절 유전자의 발현에 의존하거나 대사 기능 장애와 관련된 질병의 예방, 저해 또는 치료에 있어서 유용하다. 이러한 질병의 예로는 심장에 관련된 장애로서, 심장부정맥(심방 및 심실 부정

맥), 특히 심방 세동 및 심실 빈맥과 세동이다. 본 발명에 따른 화합물은 또한 갑상선 중독증, 특히 나이 든 환자에 있어서, 무증상 갑상선 기능 항진증, 및 갑상선 호르몬과 관련된 내분비 장애의 치료에 유용하다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 선택적인 간장 활성을 가진 T_3 길항제일 수 있고, 알코올성 간질환, 바이러스(Hepatis A, B, C, D, E) 간염 및 면역학 간염과 같은 다양한 간 질환의 임상학 경로 개선을 위한 의학적 치료용으로 이용될 수 있다. T_3 길항제는 간 이외의 부분에서는 최소 활성을 가지면서 간에서만 활성을 가지며, 따라서 선택적인 간 활성을 가지므로, 치료와 관련된 부작용을 감소시킨다. 순환 갑상선 호르몬의 수치가 비정상적으로 낮은 상태(갑상선기능저하증)의 유도는 간 경변증/섬유증과 같은 간 질환의 치료에 대한 보상이다. 그럼에도 불구하고, 갑상선기능저하증의 유도는 간질환의 치료로 인정되지 않는다. 주요한 원인은 갑상선기능저하증을 유도하기 위하여 현재 허용 가능한 방법은 갑상선 분비의 T_4 의 생산을 차단시켜 불가결하게 갑상선기능저하 상태가 발생되게 하는 것이다. 일반적으로, 전신의 갑상선기능저하증은 점액수종, 우울증, 변비 등 허용되지 않는 임상학적 증상을 많이 유발한다. 또한, 치료의 시작에서부터 갑상선기능저하증이 확인될 때까 지 걸리는 시간이 꽤 길며, 일반적으로 여러 달이 걸린다. T_3-수용체 길항제는 또한 다른 표준 치료법보다 훨씬 빨리 갑상선기능저하증을 유도한다. 간에 주로 축적된 T_3-수용체 길항제는 일반적인 갑상선기능저하증의 유독한 충격으로부터 몸을 보호한다. 본 발명에 따른 화합물은 따라서 만성 알코올 중독, 급성 간염, 간경변에 의한 간염C, 및 간 섬유증과 같은 간 질환을 치료하는데 이용될 수 있다.

본 발명의 화합물은, 켈로이드, 거친 피부, 편평 태선, 어린선, 좌창, 건선, Dernier's 질환, 습진, 아토피성 피부염, 급성 염소성 여드름, 비강진, 다모증 및 피부 흉터 등의 피부 질환이나 장애 치료에 사용될 수 있다. 상기와 같은 피부 질환이나 장애 치료에 있어서, 본 발명에 따른 화합물은 레티노익산 또는 비타민D 전구체와 함께 이용할 수 있다.

본 발명의 실시는 상기 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 중에 어느 것으로 구성된 약학적 조성물이다. 또한 본 발명의 실시는 상기에 기제된 화합물 중 어느 것과 약학적으로 허용 가능한 담체의 결합에 의한 약학적 조성물이다. 본 발명의 실시는 상기에서 기재된 화합물 중 어느 것과 약학적으로 허용 가능한 담체를 결합한 약학적 조성물을 만드는 방법을 포함한다.

본 발명의 다른 실시예는, 상기에서 기재된 약학적 조성물이나 화합물의 치 료상 유효한 양을 이들을 필요로 하는 포유류에 투여하여 T_3 조절 유전자의 발현에 의존하거나 대사기능 장애와 관련있는 질병을 치료, 저해, 또는 예방하는 방법이다. 상기 질병은 심장부정맥(심방 및 심실 부정맥), 특히 심방 세동 및 심실 빈맥과 세동, 특히 나이 든 환자에 있어서, 무증상 갑상선 기능 항진증, 및 갑상선 호르몬과 관련된 내분비 장애와 같은 심장과 관련된 것이다.

본 발명의 또 다른 실시예는, 켈로이드, 거친 피부, 편평 태선, 어린선, 좌창, 건선, Dernier's 질환, 습진, 아토피성 피부염, 급성 염소성 여드름, 비강진, 다모증 및 피부 흉터 등의 피부 질환이나 장애를 치료, 저해 또는 예방하는 방법이다. 상기와 같은 피부 질환이나 장애 치료에 있어서, 레티노익산 또는 비타민D 전구체와 함께 이용할 수 있다.

본 발명의 또 다른 실시예는, T_3 조절 유전자의 발현에 의존하거나 대사기능 장애와 관련있는 질병을 치료, 저해, 또는 예방하기 위한 약을 마련하는데 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 실시예는, 상기 질병은 심장부정맥(심방 및 심실 부정맥), 특히 심방 세동 및 심실 빈맥과 세동, 특히 나이 든 환자에 있어서, 무증상 갑상선 기능 항진증, 및 갑상선 호르몬과 관련된 내분비 장애와 같은 심장과 관련된 질병을 치료, 저해, 또는 예방하기 위한 약을 마련하는데 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 실시예는, 켈로이드, 거친 피부, 편평 태선, 어린선, 좌창, 건선, Dernier's 질환, 습진, 아토피성 피부염, 급성 염소성 여드름, 비강진, 다모증 및 피부 흉터 등의 피부 질환이나 장애를 치료, 저해 또는 예방하기 위한 약을 마련하는데 있어서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기와 같은 피부 질환이나 장애 치료에 있어서, 레티노익산 또는 비타민D 전구체와 함께 이용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 타블렛, 캡슐(각각은 지속적인 분비 또는 일정 시간 후의 분비 제형이다), 알약, 분말, 미립자, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽 및 유상액의 형태로 구강 투여될 수 있다. 마찬가지로, 이들은 또한 정맥(환약 또는 주입), 복강내, 국부(예를 들면, 안약), 피하, 근육내, 또는 경피(예를 들면, 패치) 형태 등의 약학 분야의 당업자에게 잘 알려진 형태로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물을 이용하는 처방 복용량은 타입, 종, 나이, 몸무게, 성별, 및 환자의 건강 상태 등의 다양한 인자, 치료되어야 할 상태의 심각성, 투여 경로, 환자의 신장 또는 간장의 기능, 및 이용되는 화합물 또는 이들의 염을 고려하여 선택된다. 보통의 의사, 수의사 또는 임상의는 쉽게 상태의 진전을 막거나 대항, 예방하기 위하여 요구되는 약의 약학적 유효량을 결정하여 처방할 수 있을 것이다.

지시된 효과를 위하여 이용되는 본 발명의 경구 복용량은, 하루에 몸무게 1kg 당 약 0.01 mg (mg/kg/day) 에서 약 100mg(mg/kg/day) 사이이며, 바람직하게는 하루에 몸무게 1kg 당 약 0.01 mg (mg/kg/day) 에서 약 10 mg (mg/kg/day) 사이이며, 더욱 바람직하게는 0.1 에서 약 5.0 mg/kg/day이 좋다. 경구 투여를 위하여, 조성물은 치료되어야 할

환자에 대해 증상에 따른 복용량 조정을 위하여 활성 인자를 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 및 500 mg 함유하는 타블렛 형태로 제공되는 것이 바람직하다. 약은 전형적으로 활성 인자를 약 0.01 mg 에서 약 500 mg 함유하며, 바람직하게는 약 1 mg 에서 약 100 mg의 활성 인자를 포함한다. 정맥 주사로는, 가장 바람직한 복용량은 지속적인 속도의 주입 동안에 0.1 에서 10 mg/kg/min 이다. 유리하게, 본 발명의 화합물은 하루에 한번 복용될 수 있고, 또는 하루에 두 번, 세 번 또는 네 번으로 나누어 하루 복용량을 투여할 수 있다. 또한, 바람직하게는 본 발명의 화합물은 적당한 비강 운반체를 이용하여 국부를 통해 비강 형태로 투여될 수 있고, 또는 당업자에게 잘 알려져 있는 경피성 피부 패치 형태를 이용하여 경피성 경로로 투여될 수 있다. 경피성 운반 시스템의 형태로 투여되기 위하여는, 복용량 투여는 당연히 복용량 처방을 통해 간헐적인 것보다 지속될 것이다.

본 발명에 따른 방법에서는, 여기에서 상세히 기술된 화합물이 활성 인자 형태가 될 수 있고, 구강 타블렛, 캡슐, 엘릭시르, 시럽 등의 투여 형태에 대하여 적절히 선택된 약학적으로 적합한 희석제, 엑시피언트 또는 담체들(여기서는 공통적으로 '담체' 물질로 불린다)과 혼합하여 전형적인 약학 기술에 의해 투여된다.

예를 들면, 타블렛 또는 캡슐 형태의 경구 투여를 위하여는, 활성 약 성분은 경구의, 비독성의, 약학적으로 허용 가능한, 젖당, 전분, 수크로오스, 포도당, 메틸 셀룰로오스, 스테아르산 마그네슘, 제2인산 칼슘, 황산 칼슘, 만니톨, 소비톨, 등의 비활성 담체와 함께 화합시킬 수 있고; 액체 형태의 경구 투여를 위하여는, 활성 약 성분은 경구의, 비독성의, 약학적으로 허용 가능한, 에탄올, 글리세롤, 물, 등의 비활성 담체와 함께 화합시킬 수 있다. 게다가, 필요한 경우에는, 적합한 결합제, 윤활제, 분산제 및 착색제 또한 혼합액에 넣을 수 있다. 적합한 결합제로는, 전분, 젤라틴, 포도당 또는 베타-젖당과 같은 천연 설탕, 옥수수 감미료, 아카시아, 트래거캔스 또는 알긴산 나트륨과 같은 천연 및 합성 고무, 카복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 등을 포함한다. 이들 복용 형태에서 이용되는 윤활제는 올레산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 스테아르산 마그네슘, 안식향산 나트륨, 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 등을 포함한다. 분산제는 제한 없이 전분, 메틸셀룰로오스, 아가, 벤토나이트, 크산 고무, 등을 말한다.

본 발명의 화합물은 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다층 소포와 같은 리포솜 운반 시스템을 통하여 투여될 수 있다. 리포솜은 예를 들면 1,2-디팔미토일포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민(세팔린), 또는 포스파티딜콜린(레시틴)으로부터 형성될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물의 프로드러그 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다. 일반적으로, 이러한 프로드러그는 생체 내에서 즉시 요구되는 화합물로 전환될 수 있는 본 발명의 화합물의 기능적 유도체일 수 있다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, 용어 '투여'는 특별히 개시된 화합물 또는 특별히 개시되지 않은 화합물에 기재된 다양한 조건의 치료를 포함하나, 환자에게 투여된 후에는 생체 내에서 특정 화합물로 전환된다. 적합한 프로드러그 유도체의 선택 및 준비를 위한 전통적인 과정이, 예를 들면 '프로드러그 디자인'(ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)에 기재되어 있고, 그 전체를 여기에서 참고 문헌으로 한다. 화합물의 대사 산물은 본 발명의 화합물을 생물학적 환경에 도입하면 생산되는 활성 종류를 포함한다.

실시예

다음의 실시예는 본 발명의 바람직한 실시예를 나타낸다. 그러나, 이들은 어느 방식으로도 본 발명을 한정하는 것으로 해석되어서는 아니된다. ^{1}H NMR(Nuclear Magnetic Resonance) 스펙트라는 본 실시예에 모든 해당된 구조와 일치한다.

실시예 1: {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(나프탈렌-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산

(a) 5-히드록시-1-인다논(5.6g, 38mmol), 아세트산(260mL) 및 물 4-5 방울의 혼합물에, 아세트산(60mL)에 브롬(13.3g, 83mmol) 한 방울씩과 나트륨 아세트산 (7.0g, 83mmol)을 차례로 첨가한다. 상기 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 결과물인 침전물은 걸려지고, 건조되며, 모아진다. 이것은 더이상의 여과없이 다음 단계에 직접 사용되는 고체 덩어리로 4,6-디브로마-5-히드록시-1-인다논 8.4g(72%)이 주어진다.

(b) 비스-(3-이소프로필-4-메톡시페닐)아이오도니움 테트라플로로보레이트(6.25g, 12.2mmol), 청동(1.02g) 및 디클로로-메탄(25mL)로 이루어진 니트로겐하의 교반된 현탁액에, 실온에서 디클로로메탄(25mL)의 4,6-디브로모-5-히드록시-1-인다논(2.50g, 8,17mmol)과 트리에틸래민(1.00g, 8.99mmol)의 용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 48시간 동안 암실에서 교반한다. 반응 혼합물은 셀라이트 패드로 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔기는 컬럼(실리카 겔, n-헵탄/에틸 아세테이드, 94% n-헵탄으로부터 균배용출)으로 여과한다. 이는 3,5-디브로모-4-(3-이소프로필-4-메톡시페녹시)-1-인다논이 된다.

(c) 건조 톨루엔(35mL)에 용해된 3,5-디브로마-4-(3-이소프로필-4-메톡시페녹시)-1-인단논(2.00mg, 4.4mmol) 용액에, 에틸브로모 아세테이트(0.50g, 2.9mmol)의 징크파우더(0.40g)를 첨가한다. 반응 혼합액은 130℃로 가열하

고, 20분 후에 두번째 징크파우더(0.40g, 5.9mmol)와 에틸브로모 아세테이트(0.50g, 2.9mmol)를 첨가한다. 세번째 징크파우더(0.40g, 5.9mmol)와 에틸브로모 아세테이트(0.50g, 2.9mmol)를 15분 후에 첨가한다. 10분 후에 반응 혼합액을 0℃로 냉각시키고, 염산(75mL, 1N)과 물(75mL)을 차례로 첨가한다. 수용층은 에틸아세테이트와 함께 추출되고 수집된 유기층은 3번 물로 세척된다. 유기층은 황산 마그네슘으로 건조, 농축 되며, 컬럼(실리카 겔, n-헵탄/에틸 아세테이드, 80% n-헵탄으로부터 균배 용출)으로 여과한다. 이는 에틸[4,6-디브로모-1-히드록시-5-(3-이소프로필-4-메톡시페녹시)인단-1-일]아세테이트 1.4(72%)가 된다.

(d) 에틸[4,6-디브로모-1-히드록시-5-(3-이소프로필-4-메톡시페녹시)인단-1-일](2.0g, 3.7mmol)에, 트리플로로아세트산(40mL)와 트리에틸시레인(1.7g, 15mmol)를 차례로 첨가한다. 이 반응 혼합액은 5시간 동안 니트로겐 분위기의 실온에서 교반한다. 이 반응 혼합액은 농축되며 컬럼(실리카 겔, n-헵탄/에틸 아세테이트, 100-92% n-헵탄으로부터 균배 용출)으로 여과되어, 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-메톡시페녹시)인단-1-일]아세테이트 1.6g(82%)가 된다.

(e) 디클로로메탄(150mL)의 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-메톡시페녹시)인단-1-일]아세테이트(2.0g, 3.8mmol) 용액에 트리플로라이드화 붕소 디메틸 황화물 복합체(23mL)를 0℃에서 첨가한다. 이 결과물인 반응 혼합액은 니크로겐 분위기 하의 실온에서 교반된다. 16시간 후, 이 반응 혼합액은 브라인으로 두번 세척되고, 황화 마그네슘 상에 건조되며, 농축되어 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트 1.62g(83%)이 된다.

(f) 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol), 탄산칼륨(11mg, 0.080mmol) 및 아세토니트릴(0.75mL)의 혼합액을 30분 동안 실온에서 교반한다. 아세토니트릴(0.25mL)에 2-브로모메틸나프탈렌(18mg, 0.081mmol)을 첨가하고 이 반응 혼합액을 16시간 동안 80℃에서 교반한다. 이 반응 혼합액을 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 65:35)으로 여과하고, 여과물을 농축하며, 그 결과물인 잔기를 16시간 동안 실온에서 테크라히드로퓨란(0.50mL) 및 수산화리튬(0.5mL, 1N)과 교반한다. 이 반응 혼합액을 SCX-칼럼(높은 양이온 교환기: 용리액으로 벤젠술폰산 실란, 1g/3 mL, 메탄올)으로 여과하고, 그 여과물을 농축한다. 그 잔기는 디클로로메탄의 가능한 가장 적은 양에 용해되며, 두 개의 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 9:1, 및 디클로로-메탄/메탄올 9:1)으로 여과된다. 이는 {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(나프탈렌-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일]아세트산 4.2mg (17%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 623(M-1)

실시예 2: {4,6-디브로모-5-[4-(4-플로로벤질록시)-3-이소프로필페녹시]인단-1-일}-아세트산

4-브롬화 플로로벤질(15mg, 0.080mmol)이 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol)와 결합하며 실시예1에 기재된 과정으로 연달아 일어난다. 이는 {4,6-디브로모-5-[4-(4-플로로벤질록시)-3-이소프로필페녹시]인단-1-일}아세트산 5.3mg(23%)가 된다.

실시예 3: {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-메틸이속사졸-3-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산

에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol), 탄산칼륨(11mg, 0.080mmol) 및 아세토니트릴(0.75mL)의 혼합액 을 30분 동안 실온에서 교반한다. 아세토니트릴(0.25mL)에 3-클로로메틸-5-메틸이속사졸(10.5mg, 0.080mmol) 및 촉매로 요오드화 칼륨을 첨가하고, 이 반응 혼합액을 80℃에서 교반한다. 16시간 후, 이 반응 혼합액을 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 65:35)으로 여과하고, 여과물을 농축하며, 그 결과물인 잔기를 16시간 동안 실온에서 테크라히드로퓨란(0.50mL) 및 수산화리튬(0.5mL, 1N)과 교반한다. 이 반응 혼합액을 SCX-칼럼(높은 양이온 교환기: 용리액으로 벤젠술폰산 실란, 1g/3 mL, 메탄올)으로 여과하고, 그 여과물을 농축한다. 그 잔기는 디클로로메탄의 가능한 가장 적은 양에 용해되며 두 개의 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 9:1, 및 디클로로메탄/메탄올 9:1)으로 여과된다. 이는 {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-메틸이속사졸-3-일메톡시)-페녹시]인단-1-일}아세트산 7.0mg (31%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 578(M-1)

실시예 4: {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(피리딘-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산

2-피콜릴 클로라이드(picolyl chloride)(10.2mg, 0.080mmol)가 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol)와 결합하며 실시예3에 기재된 과정으로 연달아 일어난다. 이는 {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(피리딘-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일}아세트산 5.0mg(22%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 574(M-1)

실시예 5: {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산

3-클로로메틸-5-페닐[1,2,4]옥사디아졸(15.6mg, 0.080mmol)가 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트와 결합하며 실시예3에 기재된 과정으로 연달아 일어난다. 이는 {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-페닐[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메톡시)페녹시]인단-1-일}아세트산 11mg(44%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 641(M-1)

실시예 6: 4-[4-(4,6-디브로모-1-카르복시메틸-인단-5-일록시)-2-이소프로필페녹시메틸]-벤조산

에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol), 탄산칼륨(11mg, 0.080mmol) 및 아세토니트릴(0.75mL)의 혼합액을 30분 동안 실온에서 교반한다. 아세토니트릴(0.25mL)에 메틸-4-(브로모메틸)벤조에이트(20mg, 0.080mmol)를 첨가하고, 이 반응 혼합액을 48시간 동안 80℃에서 교반한다. 이 반응 혼합액을 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 65:35)으로 여과하고, 여과물을 농축하며, 그 결과물인 잔기를 16시간 동안 실온에서 테크라히드로퓨란(0.50mL) 및 수산화리튬(0.5mL, 1N)과 교반한다. 이 반응 혼합액을 SCX-칼럼(높은 양이온 교환기: 벤젠술폰산 실란, 1g/3 mL, 0-50% 메탄올에서 메탄올/물 균배)으로 여과하고, 그 여과물을 농축한다. 그 잔기는 디클로로메탄에 용해되며 두 개의 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 9:1, 및 디클로로메탄/메탄올 9:1)으로 여과된다. 이는 4-[4-(4,6-디브로모-1-카르복시-메틸인단-5-일록시)-2-이소프로필페녹시메틸]벤조산 8.0mg (33%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 617(M-1)

실시예 7: (4,6-디브로모-5-{4-[2-(1H-인돌-2-일)에톡시]-3-이소프로필페녹시}인단-1-일)아세트산

3-(2-브로모에틸)인돌-1-카르복시산 테르트(tert)-부틸 에스테르(0.080mmol)가 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol)와 결합하며 실시예6에 기재된 과정으로 연달아 일어난다. 이는 (4,6-디브로모-5-{4-[2-(1H-인돌-2-일)에톡시]-3-이소프로필페녹시}인단-1-일)아세트산 11mg(45%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 626(M-1)

실시예 8: (4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-메톡시)-페녹시]인단-1-일}아세트산

에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol), 탄산칼륨(20mg, 0.14mmol) 및 아세토니트릴(0.75mL)의 혼합액을 30분 동안 실온에서 교반한다. 아세토니트릴(0.25mL)에 3-클로로메틸-5-티오펜-3-일-[1,2,4]-옥사디아졸(16mg, 0.080mmol) 및 촉매로 요오드화 칼륨을 첨가하고, 이 반응 혼합액을 80℃에서 교반한다. 16시간 후, 이 반응 혼합액을 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 65:35)으로 여과하고, 여과물을 농 축하며, 그 결과물인 잔기를 16시간 동안 실온에서 테크라히드로퓨란(0.50mL) 및 수산화리튬(0.5mL, 1N)과 교반한다. 이 반응 혼합액을 SCX-칼럼(높은 양이온 교환기: 용리액으로 벤젠술폰산 실란, 1g/3 mL, 메탄올)으로 여과하고, 그 여과물을 농축한다. 그 잔기는 hplc(ZorBox SBC8, 아세토니트릴/물/포름산, 5:95:0.1에서 시작하여 100:0:0.1로 끝마치도록 15분 동안 균배 용출, λ=254nm)로 여과하여, (4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-메톡시)-페녹시]인단-1-일}아세트산 0.8mg (3.2%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 647(M-1)

실시예 9: {5-[4-(4-아미노-6-페닐아미노[1,3,5]트리아진-2-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-4,6-디브로모인단-1-일}아세트산

6-클로로메틸-N-페닐[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(19mg, 0.080mmol)가 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg,0.039mmol)와 결합하며 실시예8에 기재된 과정으로 연달아 일어난다. 이는 {5-[4-(4-아미노-6-페닐아미노[1,3,5]트리아진-2-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-4,6-디브로모인단-1-일}아세트산 13mg(50%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 682(M-1)

실시예 10: {4,6-디브로모-5-[3-이소프로필]-4-(5-메틸-2-페닐옥사졸-4-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산

에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg, 0.039mmol), 탄산칼륨(20mg, 0.14mmol) 및 아세토니트릴(0.75mL)의 혼합액 을 30분 동안 실온에서 교반한다. 아세토니트릴(0.25mL)에 4-클로로메틸-5-메틸-2-페닐옥사졸(16mg, 0.080mmol) 및 촉매로 요오드화 칼륨을 첨가하고, 이 반응 혼합액을 실온에서 60시간 동안 교반한다. 이 반응 혼합액을 짧은 칼럼(SPE-실리카, 1g/6mL, n-헵탄/에틸 아세테이트 65:35)으로 여과하고, 여과물을 농축하며, 그 결과물인 잔기를 16시간 동안 실온에서 테크라히드로퓨란(0.50mL) 및 수산화리튬(0.5mL, 1N)과 교반한다. 이 반응 혼합액을 SCX-칼럼(높은 양이온 교환기: 용리액으로 벤젠술폰산 실란, 1g/3 mL, 메탄올)으로 여과하고, 그 여과물을 농축한다. 그 잔기는 hplc(ZorBox SBC8, 아세토니트릴/물/포름산, 5:95:0.1에서 시작하여 100:0:0.1로 끝마치도록 15분 동안 균배 용출, λ=254nm)로 여과하여, (4,6-디브로모-5-[3-이소프로필]-4-(5-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-메톡시)-페녹시]-인단-1-일}아세트산 18mg (70%)가 된다. LC-M

S(ES)m/z 654(M-1)

실시예 11: {4,6-디브로모-5-[4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-인단-1-일}-아세트산

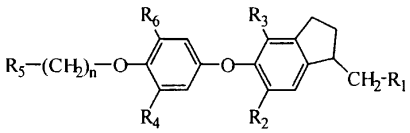
4-클로로메틸-3,5-디메틸이속사졸(12mg, 0.080mmol)이 에틸[4,6-디브로모-5-(3-이소프로필-4-히드록시페녹시)인단-1-일]아세테이트(20mg,0.039mmol)와 결합하며 실시예10에 기재된 과정으로 연달아 일어난다. 이는 {5-[4-(4-아미노-6-페닐아미노[1,3,5]트리아진-2-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-4,6-디브로모인단-1-일}아세트산 14mg(60%)가 된다. LC-MS(ES)m/z 592(M-1)

본 발명의 화합물은 100 내지 500nM의 범위에서 ThRα수용체에 결합친화도 (binding affinities)를 억제한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음의 일반식을 가지는 화합물:



또는 이들의 약학적으로 허용되는 염으로서,

상기 R_1은 카르복실산(-CO_2H); 아인산(-$PO(OH)_2$); 포스파믹산(-$PO(OH)NH_2$); 술폰산(-SO_2OH); 히드록삼산(-CONHOH); 옥삼산(-$NHCOCO_2H$); 및 말로나민산(-$NHCOCH_2CO_2H$), 또는 상기 그룹의 다른 가능한 생물학적 이퀴발런트; 로부터 독립적으로 선택되며;

상기 R_2 및 R_3는 같거나 다르며, 염소; 브롬; 요오드화물; 및 C_{1-4} 알킬, 상기 알킬, 또는 같거나 다를 수 있는 0, 1, 2 또는 3 R^a 그룹으로 선택적으로 치환된 생물학적 이퀴발런트; 로부터 독립적으로 선택되고;

상기 R_4는 R_6는 같거나 다르며, 수소; 할로겐; C_{1-4} 알킬; 또는 같거나 다를 수 있는 0, 1, 2 또는 3 R^a 그룹으로 선택적으로 치환된 생물학적 이퀴발런트; 로부터 독립적으로 선택되며;

상기 R_5는 C_{6-10} 아릴; C_{1-9} 헤테로아릴, 상기 아릴; 및 같거나 다를 수 있는 0, 1, 2, 또는 3 R^b 그룹으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 로부터 선택되고;

상기 R^a는 불소 또는 염소이며;

상기 R^b는 -CN; -CO_2H; -CHO; -NH_2; C_{1-4} 알킬; C_{2-4} 알케닐; C_{2-4} 알키닐; C_{1-4} 알콕시; C_{2-4} 알케녹시; C_{2-4} 알키녹시; C_{1-4} 알킬티오; C_{2-4} 알케닐티오; C_{2-4} 알키닐티오; C_6 아릴; C_{1-5} 헤테로아릴; C_{3-6} 사이클로알킬; -$NH(C_{1-4})$; -$N(C_{1-4})_2$; -$NH(C_6$ 아릴); -$N(C_6$ 아릴)$_2$; -$NH(C_{1-5}$ 헤테로아릴); 및 -$N(C_{1-5}$ 헤테로아릴)$_2$ 또는 생물학적 이퀴발런트; 의 그룹으로부터 선택되고;

상기 n은 1,2 또는 3의 정수이며;

상기의 변수들에 대해, 모든 가능한 이들의 입성 이성질체; 이들의 프로드러그 에스테르 형태; 및 이들의 방사성 형태; 를 포함한다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 R_1은 카르복실산기(-CO_2H)인 화합물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 R_2 및 R_3 는 브롬 또는 염소인 화합물.

청구항 4.
제 1 항 내지 제 2 항의 어느 한 항에 있어서,

상기 R_4 는 이소프로필기이며 R_6 는 수소인 화합물.

청구항 5.
제 1 항, 제 2 항 또는 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_2 및 R_3 는 브롬인 화합물.

청구항 6.
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은,

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(나프탈렌-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[4-(4-플로로벤질록시)-3-이소프로필페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-메틸이속사졸-3-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(피리딘-2-일-메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

4-[4-(4,6-디브로모-1-카르복시메틸-인단-5-일록시)-2-이소프로필페녹시메틸]-벤조산;

(4,6-디브로모-5-{4-[2-(1H-인돌-2-일)에톡시]-3-이소프로필페녹시}인단-1-일)아세트산;

(4,6-디브로모-5-[3-이소프로필-4-(5-티오펜-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일-메톡시)-페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{5-[4-(4-아미노-6-페닐아미노[1,3,5]트리아진-2-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-4,6-디브로모인단-1-일}아세트산;

{4,6-디브로모-5-[3-이소프로필]-4-(5-메틸-2-페닐옥사졸-4-일메톡시)페녹시]인단-1-일}-아세트산;

{4,6-디브로모-5-[4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일메톡시)-3-이소프로필페녹시]-인단-1-일}-아세트산; 및

이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 입체 이성질체인 화합물.

청구항 7.
제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은, 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심을 가지며, 모든 가능한 이성질체를 가지며, 개개의 부분입체이성질체로서, 라세미화합물, 단수 또는 복수의 거울상이성질체, 이들의 혼합물 형태로 존재할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.
제 1 항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 의약적 치료용으로 이용되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.
약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제 1 항 내지 제 7 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량, 또는 그들의 약학적으로 유효한 염을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10.
제 1 항 내지 제 7 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 치료상 유효량을 이들을 필요로 하는 환자에게 투여하여 T_3 조절 유전자의 발현에 의존하거나 대사기능 장애와 관련있는 질병을 치료, 저해, 또는 예방하는 방법.

청구항 11.
제 10 항에 있어서,

상기 질병은 심장부정맥, 갑상선 중독증, 무증상 갑상선 기능 항진증, 특정 피부 질환 및 특정 간질환인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.
제 11 항에 있어서,

상기 질병은 피부 질환 또는 피부 장애인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.
제 12 항에 있어서,

상기 피부 질환 또는 피부 장애는, 켈로이드, 편평 태선, 어린선, 좌창, 건선, Dernier's 질환, 습진, 아토피성 피부염, 급성 염소성 여드름, 비강진 및 다모 증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14.
제 11 항에 있어서,

상기 질병은 간 질환이나 간 장애인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.
제 14 항에 있어서,

상기 간 질환이나 간 장애는, 만성 알코올 중독, 급성 간염, 만성 간염, 간경변에 의해 유도된 C형 간염, 및 간 섬유증 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.
제 1 항 내지 제 7 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물과 레티노익산 또는 비타민D 전구체를 함께 조합하여 이용하는 피부 질환 또는 피부 장애의 치료 방법.

청구항 17.
T_3 조절 유전자의 발현에 의존하는 질병을 치료하기 위한 약을 마련하는데 있어서, 제 1 항 내지 제 7 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 18.
제 17 항에 있어서,

상기 질병은 심장 혈관 장애, 갑상선 중독증, 무증상 갑상선 기능 항진증, 특정 피부 장애 및 특정 간질환인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 19.
제 17 항에 있어서,

상기 질병 또는 장애는 심방 세동, 심실 빈맥 및 심실 세동 중에 선택된 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 20.
제 17 항에 있어서,

상기 질환 또는 장애는, 갑상선 중독증, 무증상 갑상선 기능 항진증 및 갑상선 호르몬과 관련된 다른 관련된 내분비 장애 중에서 선택된 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 21.
제 17 항에 있어서,

상기 질병은 간 질환이나 간 장애인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22.
제 21 항에 있어서,

상기 간 질환 또는 간 장애는, 만성 알코올 중독, 급성 간염, 만성 간염, 간경변에 의해 유도된 C형 간염, 및 간 섬유증 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 23.
산소 결핍으로 인한 세포 손상의 치료를 위한 약의 마련에 있어서 제 1 항 내지 제 13 항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 24.
진단 시약으로서의 제 1 항 내지 제 7 항 중의 어느 한 항에 따른 라벨링 된 화합물의 용도.