



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0024696
 (43) 공개일자 2012년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07C 57/30 (2006.01) C07C 59/48 (2006.01)
 A61K 31/192 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7028778
 (22) 출원일자(국제) 2010년05월03일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년12월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/CA2010/000677
 (87) 국제공개번호 WO 2010/127440
 국제공개일자 2010년11월11일
 (30) 우선권주장
 61/175,235 2009년05월04일 미국(US)

(71) 출원인
프로메틱 바이오사이언시즈 인코포레이티드
 캐나다 퀘벡 에이치7브이 1비7 라발 에디피스 15
 블러바드 데스 프레리 531
 (72) 발명자
자차리 보올로스
 캐나다 퀘벡 에이치7피 5와이3 라발 호노레-드-발
 자크 3202
펜네이 크리스토퍼
 캐나다 퀘벡 에이치8제트 3케이7 피에레폰즈 조론
 12787
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
제일특허법인

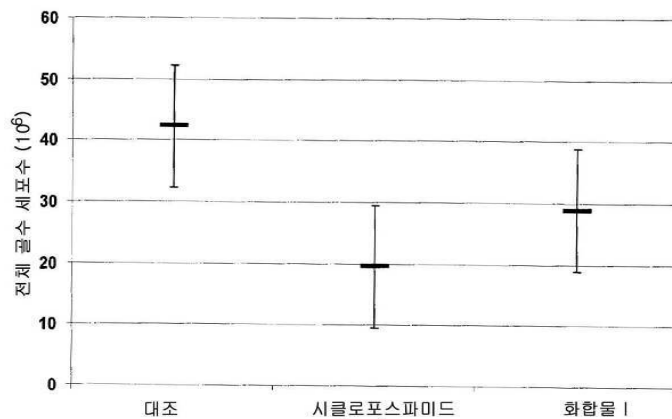
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 방향족 화합물 및 그의 약학적 용도**

(57) 요약

본 발명은 치환된 방향족 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적 용도에 관한 것이다. 본 발명의 특이적 양상은 (i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애, 신증 또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및/또는 (iv) 산화 스트레스 관련 장애의 예방 또는 치료를 포함하는, 대상에서의 다양한 질환 및 질병의 예방 및/또는 치료에서의 그러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

개그논 린

캐나다 퀘벡 에이치7엠 3이5 라발 드 라 빅토이레
1973

비엔베누 장-프랑소와

캐나다 퀘벡 지3에이 2더블유8 세인트-어거스틴-
드-데마우레스 뤼 두 베르거 3037

피론 발레리

캐나다 퀘벡 에이치7더블유 0비1 라발 에비뉴 100
이 1407

그로우익스 브리지테

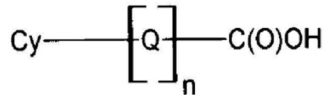
캐나다 퀘벡 에이치2제이 3더블유4 몬트리얼 뤼 파
브레 5078

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및 (iv) 산화 스트레스 관련 장애로 구성된 그룹으로부터 선택된 질병의 예방 및/또는 치료에서 사용되는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

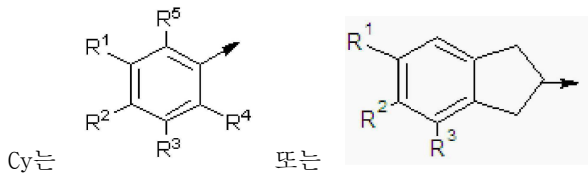
화학식 I



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고,

Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고,

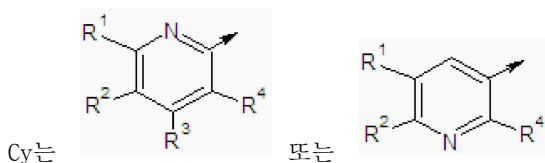


(여기서 R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁴는 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

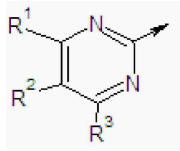
R⁵는 H 또는 OR^b이다)이거나,



(여기서 R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^c이고,

R⁴는 H이다)이거나,



Cy는

(여기서 R¹은 H이고,

R³이 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R²는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R³이 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R²는 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이다)이고,

상기 Cy 정의에서,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d이고,

R^a는 OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

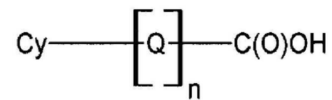
R^b는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고,

R^c 및 R^d는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

(i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및 (iv) 산화 스트레스 관련 장애로 구성된 그룹으로부터 선택된 질병의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에서 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도:

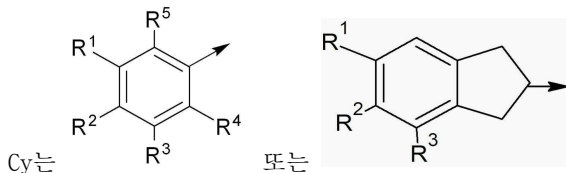
화학식 I



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고,

Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고,

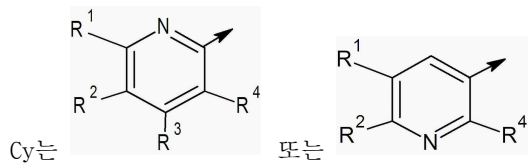


(여기서 R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁴는 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

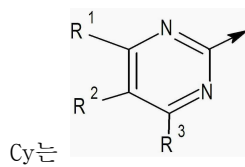
R^5 는 H 또는 OR^b 이다)이거나,



(여기서 R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^c 이고,

R^4 는 H이다)이거나,



(여기서 R^1 은 H이고,

R^3 이 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^3 이 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^2 는 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이다)이고,

상기 Cy 정의에서,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고,

R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고,

R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 3

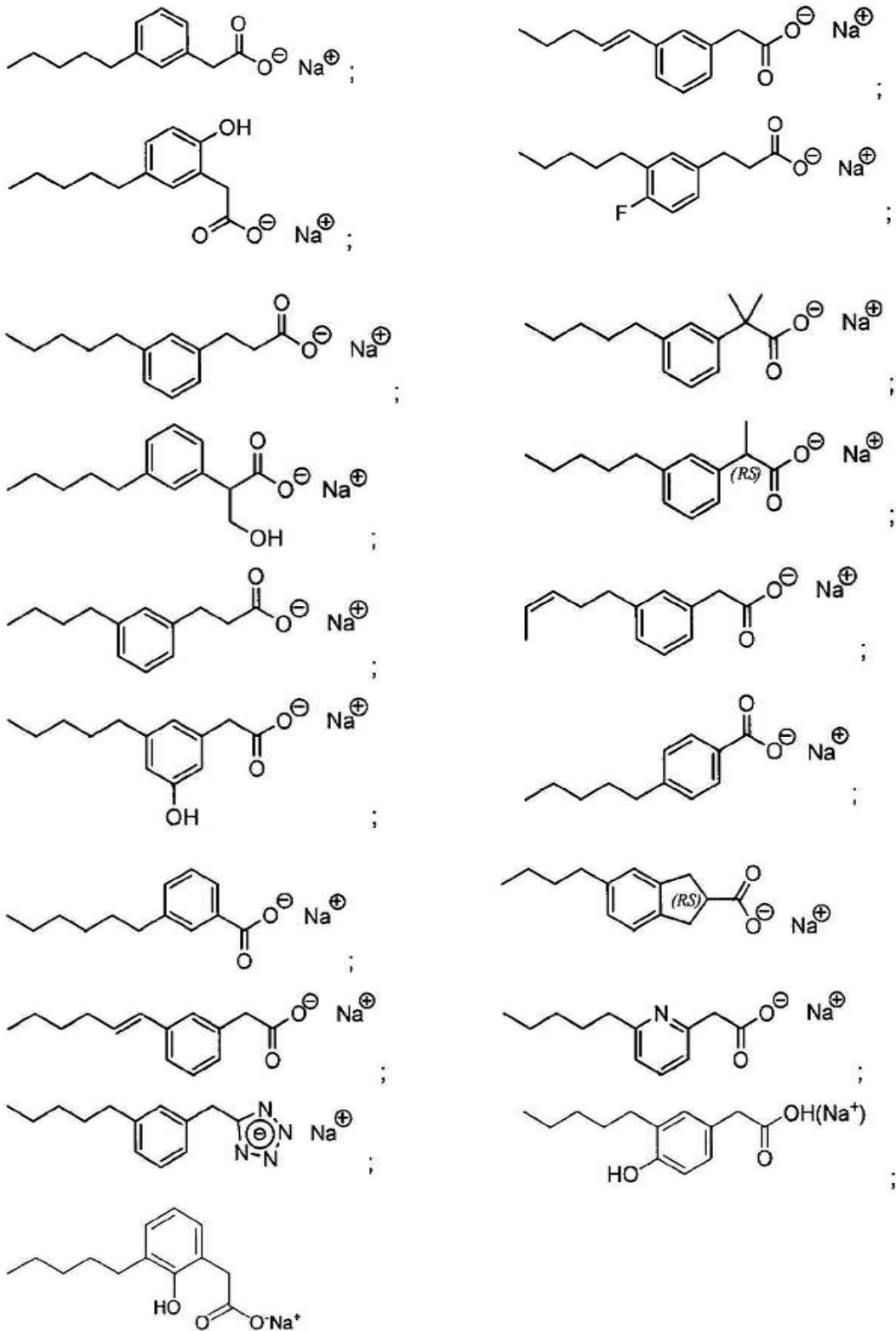
제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

염이 나트륨 염인 화합물 또는 용도.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

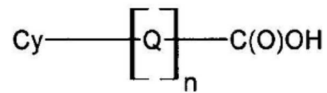
화합물이 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 용도:



청구항 5

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, (i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및 (iv) 산화 스트레스 관련 장애로 구성된 그룹으로부터 선택된 질병의 예방 및/또는 치료용 약학 조성물:

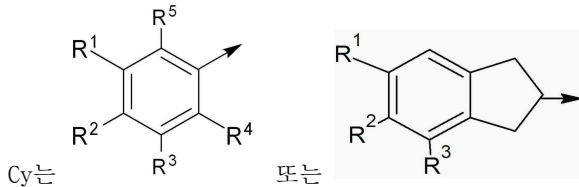
화학식 I



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고,

Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고,

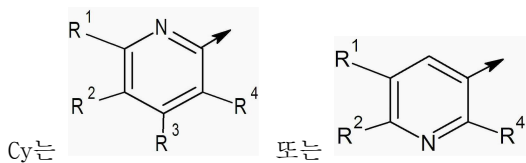


(여기서 R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁴는 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

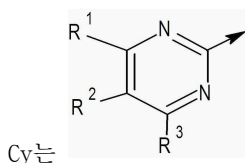
R⁵는 H 또는 OR^b이다)이거나,



(여기서 R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^c이고,

R⁴는 H이다)이거나,



(여기서 R¹은 H이고,

R³이 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R²는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R³이 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R²는 H, 할로젠, 할로

알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이다)이고,

상기 C_y 정의에서,

Y 는 O , S 또는 NR^cR^d 이고,

R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

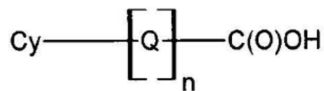
R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고,

R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 6

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 약리학적으로 유효한 양을 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, (i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및 (iv) 산화 스트레스 관련 장애로 구성된 그룹으로부터 선택된 질병의 예방 및/또는 치료 방법:

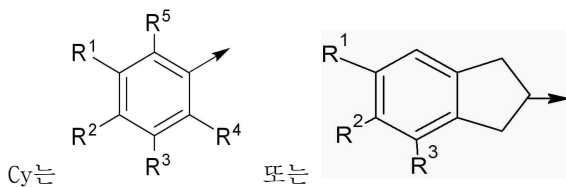
화학식 I



상기 식에서,

n 은 정수 0 또는 1이고,

Q 는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고,

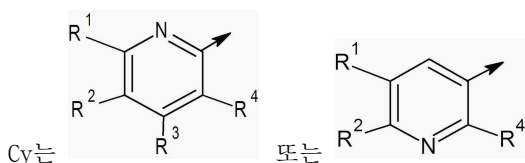


(여기서 R^2 가 H , 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬- Y -이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬- Y -일 때 R^1 은 H , 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^3 은 H , 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^4 는 H , 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^5 는 H 또는 OR^b 이다)이거나,

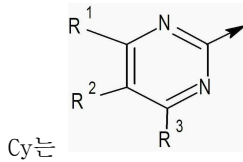


(여기서 R^2 가 H , 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는

C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^c이고,

R⁴는 H이다)이거나,



(여기서 R¹은 H이고,

R³이 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R²는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R³이 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R²는 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이다)이고,

상기 Cy 정의에서,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d이고,

R^a는 OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

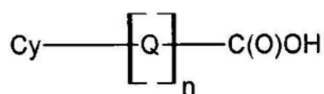
R^b는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고,

R^c 및 R^d는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 7

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

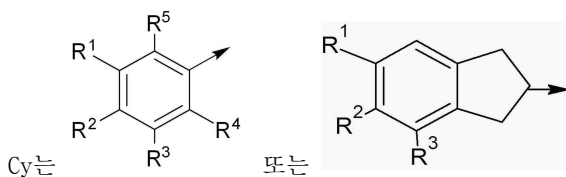
화학식 I



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고,

Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고,



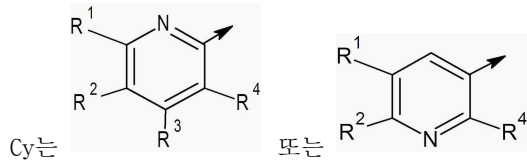
(여기서 R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H,

할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^4 는 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

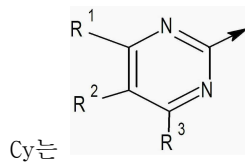
R^5 는 H 또는 OR^b 이다)이거나,



(여기서 R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^c 이고,

R^4 는 H이다)이거나,



(여기서 R^1 은 H이고,

R^3 이 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^2 는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^3 이 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^2 는 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이다)이고,

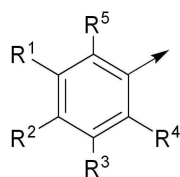
상기 Cy 정의에서,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고,

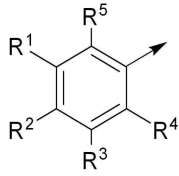
R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고,

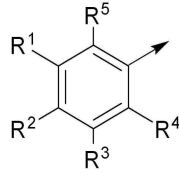
R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되며,



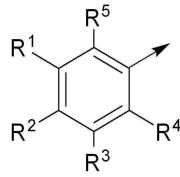
단 n이 0이고, Cy가 이고, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 가 모두 H이면, R^2 는 에틸, 프로필, n-부틸 또는 n-펜틸이 될 수 없고;



n이 0이고, Cy가 이고, R², R³, R⁴ 및 R⁵가 모두 H이면, R¹은 에틸, 프로필 또는 n-부틸이 될 수 없고;



n이 0이고, Cy가 이고, R¹이 n-부틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 모두 H이면, R³은 Cl, Br 또는 I가 될 수 없고;



n이 1이고, Q가 CH₂이고, Cy가 이고, R¹이 n-부틸이고, R², R⁴ 및 R⁵가 모두 H이면, R³은 Cl, Br 또는 I가 될 수 없다.

청구항 8

제 7 항에 있어서,
약학적으로 허용가능한 염이 염기 부가 염인 화합물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,
염기 부가 염이 나트륨, 마그네슘, 칼슘, 칼륨 및 리튬으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 금속 대이온(counterion)인 화합물.

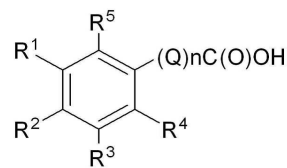
청구항 10

제 9 항에 있어서,
염기 부가 염이 나트륨인 화합물.

청구항 11

제 7 항에 있어서,
하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 화합물:

화학식 II



상기 식에서,
n은 정수 0 또는 1이고,

Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고,

R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁴는 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁵는 H 또는 OR^b이고,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d이고,

R^a는 OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R^b는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고,

R^c 및 R^d는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

n이 정수 0 또는 1이고,

Q가 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고,

R²가 H 또는 할로젠일 때 R¹이 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬일 때 R¹이 H이고,

R³이 H, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁴가 H, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁵가 H 또는 OR^b이고,

Y가 O, S 또는 NR^cR^d이고,

R^a가 OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R^b가 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고,

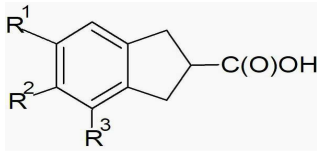
R^c 및 R^d가 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 13

제 7 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 화합물:

화학식 III



상기 식에서,

R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^4 는 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고,

R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고,

R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

R^2 가 H일 때 R^1 이 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 이 H이고,

R^3 이 H이고,

Y가 O, S 또는 NR^cR^d 이고,

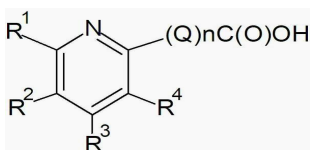
R^c 및 R^d 가 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 15

제 7 항에 있어서,

하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 화합물:

화학식 IV



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고,

Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고,

R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R⁴는 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d이고,

R^a는 OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R^b는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고,

R^c 및 R^d는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

n이 1이고,

Q가 C₁-C₄ 알킬이고,

R²가 H일 때 R¹이 C₁-C₆ 알킬이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬일 때 R¹이 H이고,

R³이 H이고,

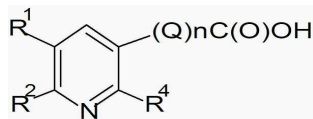
R⁴가 H인 화합물.

청구항 17

제 7 항에 있어서,

하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 화합물:

화학식 V



상기 식에서,

n은 정수 0 또는 1이고,

Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₈ 알킬이고,

R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고,

R^4 는 H이고,

Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고,

R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고,

R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고,

R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

n이 1이고,

Q가 C_1-C_4 알킬이고,

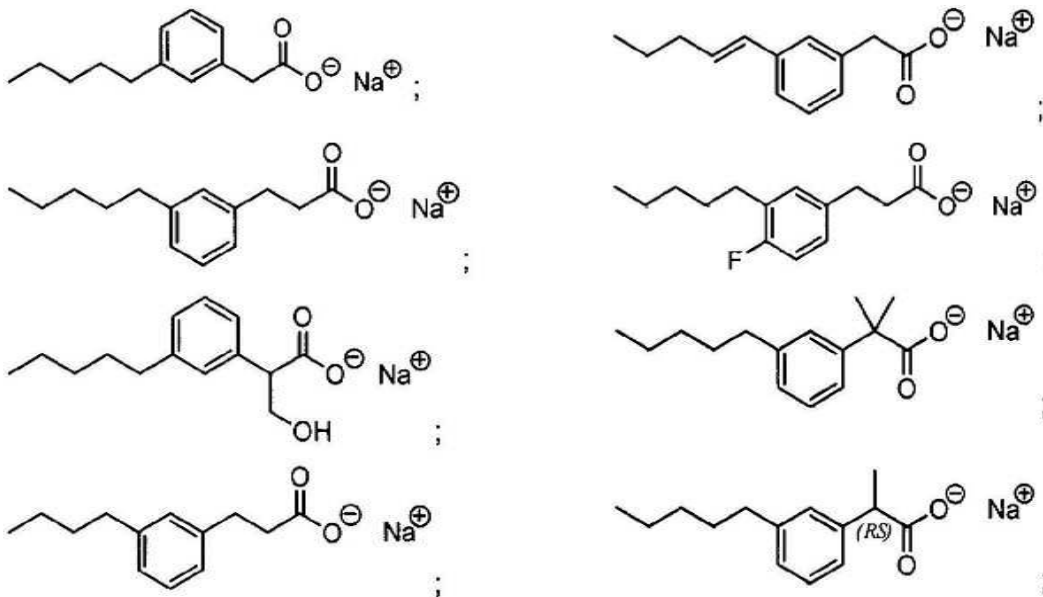
R^2 가 H일 때 R^1 이 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬일 때 R^1 이 H이고,

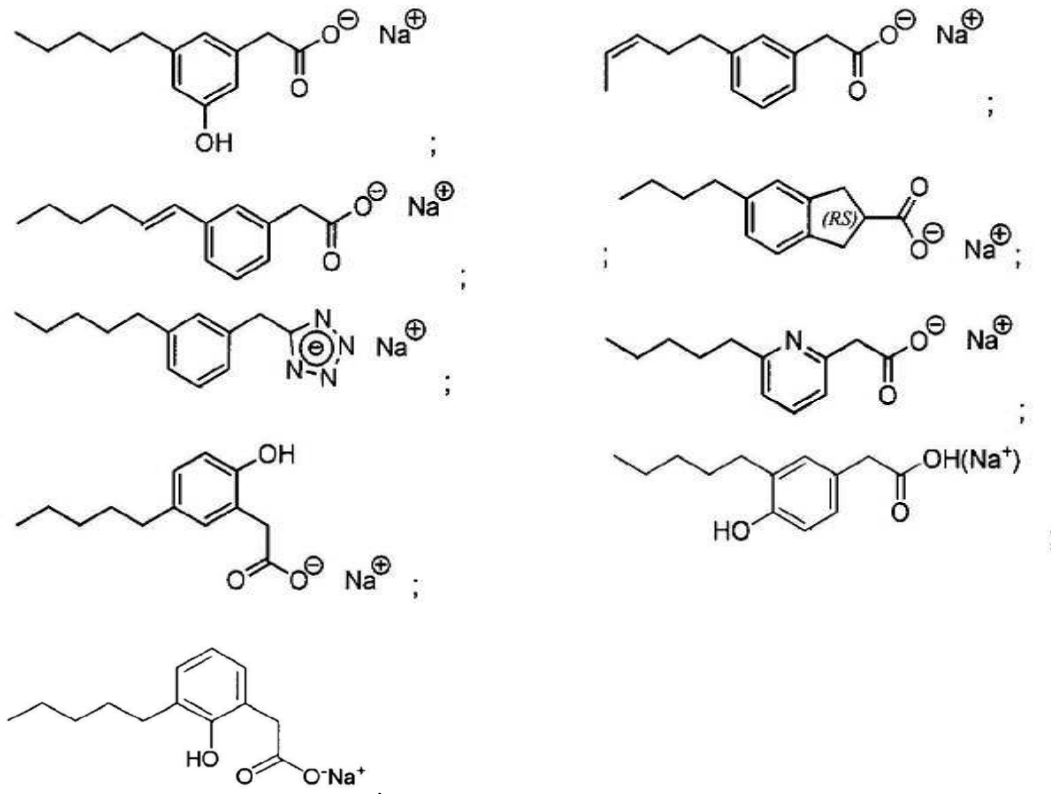
R^4 가 H인 화합물.

청구항 19

제 7 항에 있어서,

다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물:





청구항 20

제 5 항에 따른 약학 조성물의 유효 양을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상의 혈액 장애의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,
혈액 장애가 빈혈 또는 호중구감소증인 방법.

청구항 22

제 20 항 또는 제 21 항에 있어서,
화합물의 투여가 대상에서의 조혈 및/또는 적혈구생성을 자극하는 방법.

청구항 23

제 5 항에 따른 약학 조성물의 유효 양을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상의 신장 장애 및/또는 신장 장애 합병증의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서,
신장 장애가 신증인 방법.

청구항 25

제 23 항에 있어서,
약학 조성물이 화학요법제를 사용한 치료로부터 발생하는 독성 효과에 대한 신장 보호용으로 투여되는 방법.

청구항 26

제 23 항에 있어서,

투여 이후, 대상에서 크레아티닌의 청소율(clearance) 및/또는 요산의 청소율이 향상되는 방법.

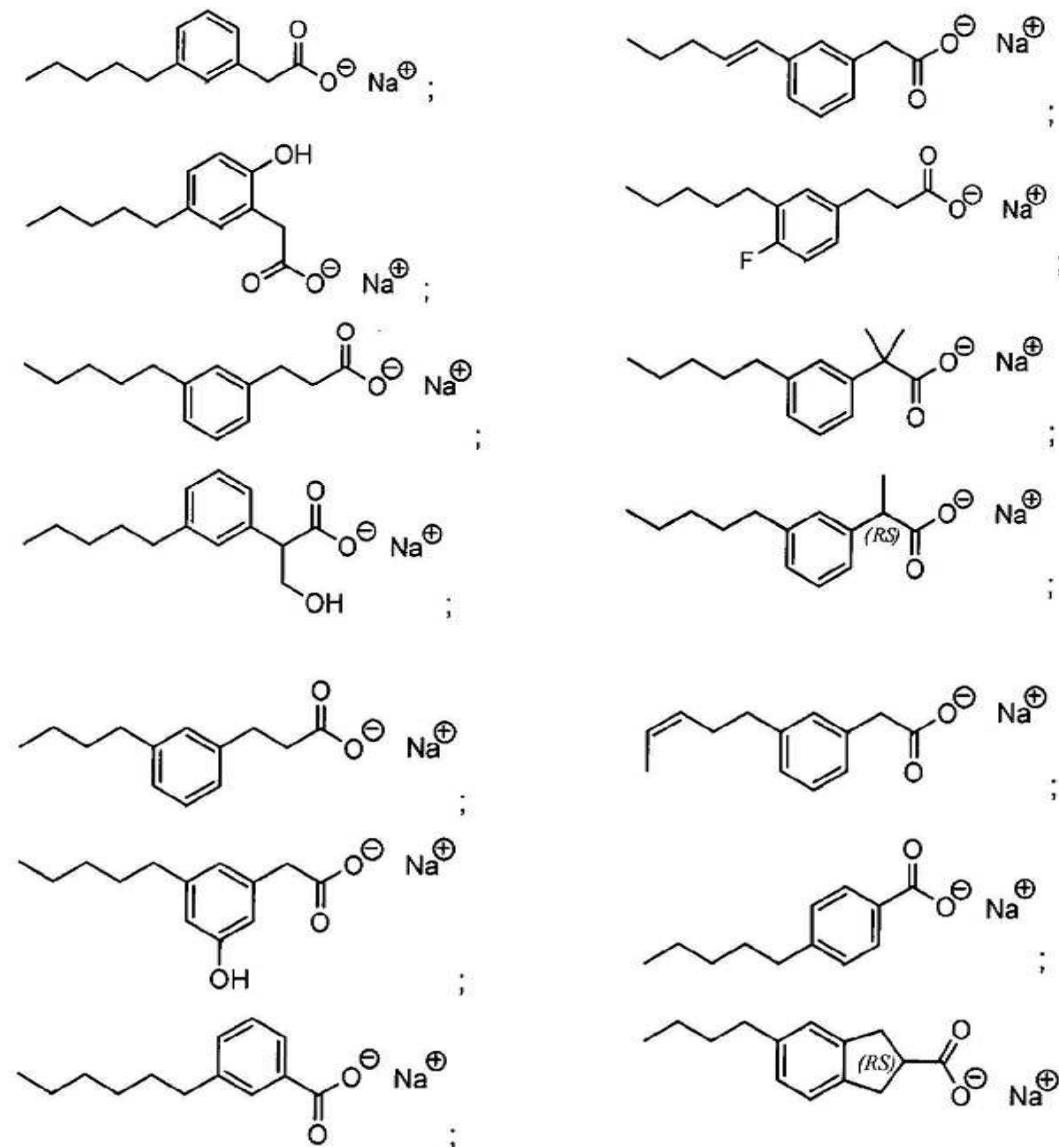
청구항 27

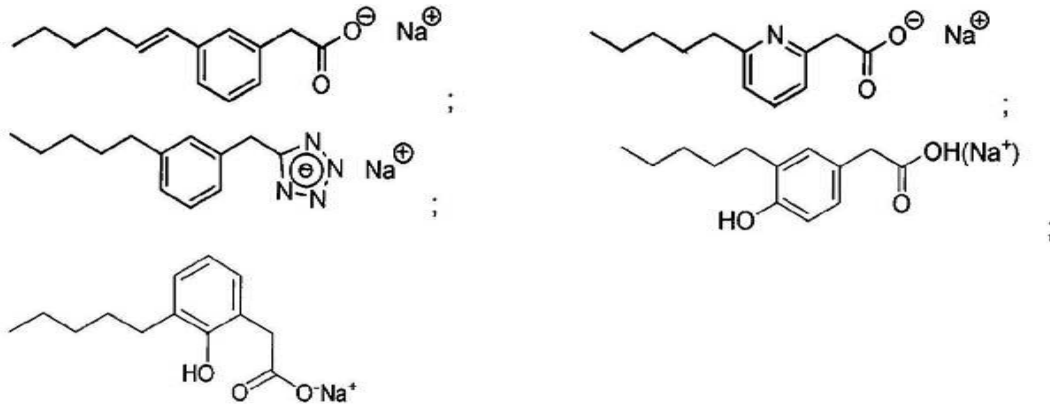
제 5 항에 따른 약학 조성물의 유효 양을 치료를 필요로 하는 인간 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상의 신장 기능 개선 방법.

청구항 28

제 20 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물이 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법:





청구항 29

제 5 항에 따른 약학 조성물의 유효 양을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상의 염증성-관련 질환의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

염증성-관련 질환이 면역 매개 염증성 질환 또는 자가면역 질환인 방법.

청구항 31

제 29 항에 있어서,

염증성-관련 질환이 관절염, 전신성 홍반성 루프스(SLE), ITP, 사구체신염, 혈관염, 건선 관절염, 건선, 크론병 (Crohn's disease), 염증성 장 질환, 강직성 척추염, 쇼그렌(Sjogren) 증후군, 스틸(Still) 병, 포도막염, 강 피증, 근염, 라이터(Reiter) 증후군 및 베그너(Wegener') 증후군으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 32

화학요법제를 사용한 치료 이전 및/또는 이후에 제 5 항에 따른 약학 조성물의 유효 양을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 화학요법제를 사용한 치료로부터 발생하는 독성 효과에 대한 신장 보호 방법.

청구항 33

제 5 항에 따른 약학 조성물의 유효 양을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상의 산화 스트레스 관련 장애의 예방 및/또는 치료 방법.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

산화 스트레스 관련 장애가 심혈관 질환, 암, 당뇨병, 관절염, 죽상동맥경화증, 파킨슨 질환, 심부전, 심근경색, 알츠하이머 질환, 만성 피로 증후군 및 자가면역 질환으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 화합물 및 그의 약학적 용도에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 치환된 방향족 화합물, 그의 제조 공정, 이를 포함하는 조성물 및 다양한 질환 및 질병 대상에서의 예방 또는 치료용 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0001]

- [0002] **혈액 장애**
- [0003] 조혈 (hema = 혈액)은 모든 타입의 혈액 세포의 형성, 성장 및 분화 공정을 말한다. 모든 세포성 혈액 성분은 백혈구 및 적혈구를 포함하는 조혈 줄기 세포로부터 유래한다. 백혈구 또는 백색 혈액 세포 (WBCs)는 전염성 질환 및 외래 물질 모두에 대해 신체를 방어하는 면역 시스템의 세포이다. 적혈구는 헤모글로빈을 포함하는 무핵, 양쪽 오목, 디스크형 세포이고, 이들 세포는 산소 운반에 필수적이다. 백색 혈액 세포수의 감소는 백혈구감소라고 불리우고, 빈혈은 적혈구 수, 헤모글로민 양, 혈액 내 충전 적색 혈액 세포의 부피가 정상보다 감소할 때 존재하는 질병을 말한다. 혈액 장애와 몇 종류의 백혈구감소 및 빈혈은 화학요법 (예를 들면 화학요법 유도된 빈혈) 및 암 (예를 들면 암 관련 빈혈)을 포함하는 다양한 근본적 원인에 의해 발생할 수 있다. 따라서, 조혈을 자극하고 화학요법 및 방사능 요법에 의해 유도된 골수억제라는 부작용에 대처하는 신규한 조성물 및 방법에 대한 필요성이 있다.
- [0004] **신장 질환**
- [0005] 신장은 여러 중요한 기능, 즉 대사 배설물의 배설, 체액과 염의 조절, 적절한 산 균형의 유지 및 다양한 호르몬과 국소호르몬의 분비를 수행하도록 진화된 구조적으로 복잡한 장기이다. 신장 질환은 그 구조만큼이나 복잡하지만, 그에 대한 연구는 네 개의 기본적 형태적 구성요소, 즉 사구체, 요세관, 간질, 및 혈관에 대한 효과에 의해 분류함으로써 편리하다. 불행히도, 어떤 장애는 하나 이상의 구조에 영향을 미치고, 신장내 구조들의 해부학적 상호의존성은 한 구조에 대한 손상은 거의 다른 구조에 대한 이차적인 영향을 의미한다. 따라서, 그 기원이 무엇이든, 모든 형태의 신장 질환은 궁극적으로 신장의 모든 네 가지 구성요소를 파괴하여, 만성 신부전에 이른다. 예를 들면, 당뇨병 같은 자가면역 질환에서, 신장은 조직 손상과 병변을 겪는 일차 표적이다. 신적출술, 또는 신장 제거는 신장암 (예를 들면 신장 세포 암종)에 걸린 환자에게 종종 행해지는 절차로서 남아 있는 신장의 신기능에 나쁜 영향을 미칠 수 있다. 화학요법 및 면역억제 요법은 신장에 나쁜 영향을 주는 원인이기도 하다. 따라서, 신장 질환 환자에 투여할 수 있는 우수한 안전성 프로필을 갖는 의약에 대한 필요성이 있다. 따라서, 신장 건강을 연장시키거나 또는 신장이 더 이상 기능하지 않을 때까지 악화하는 것으로부터 신장을 보호할 수 있는 약학적 화합물에 대한 필요성도 또한 있다.
- [0006] **염증**
- [0007] 면역 매개 염증성 질환 (IMID)은 명확한 병인이 결여된 질병 또는 질환의 군으로서, 염증을 유도하는 정상적 면역 반응의 조절이상에 의해 발생하거나 시작되는 공통적 염증 경로에 의해 특징지어진다. 자가면역 질환은 조직 손상이 신체 성분에 대한 체액 및/또는 세포-매개 면역 반응, 또는 넓은 의미에서는 자신에 대한 면역과 관련된 질환 또는 장애의 군이다. 자가면역 질환에 대한 현재의 치료는 넓게 두 개의 그룹: 자신에 대한 면역 반응을 완화시키거나 억제하는 의약품과, 만성 염증으로부터 야기되는 증상에 대처하는 의약품으로 분류된다. 좀 더 상세히 밀하면, 자가면역 질환 (예를 들면, 주로 관절염)에 대한 종래의 치료는 (1) 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 및 케토프로펜과 같은 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs); (2) 프레드니손 및 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드; (3) 메토티렉세이트, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 시클로스포린 A, Sandimmune™, Neoral™, 및 FK506 (타크롤리무스)와 같은 질환-조절 항-류마티스제(DMARDs); (4) 재조합 단백질인 Remicade™, Enbrel™ 및 Humira 같은 생물학적 물질이다. 다양한 치료법이 이용가능한 가운데, 종래의 치료는 통상 효과적이지 않다. 더욱 큰 문제는 수반하는 독성으로 인해 만성 질환에 필요한 장기 사용을 어렵게 한다는 것이다. 따라서, 만성 및 비-만성 자가면역 질환을 포함하는 염증성-관련 질환의 치료에 유용한 화합물이 필요하다.
- [0008] **산화 스트레스**
- [0009] 산화 스트레스는 활성 산소종의 생산과, 활성 중간체를 쉽게 해독하거나 이로 인한 손상을 쉽게 회복시키는 생물학적 시스템의 능력 사이의 불균형으로 인해 발생한다. 비록 반응성 산소종이 유익할 수도 있지만, 세포 신호 전달에서 사용되고 면역계에 의해 많은 질환에 관여된다. 따라서, 그러한 반응성 종의 독성 효과로 인해 야기될 수 있는 세포나 성분에 대한 손상을 방지하기 위해 반응성 산소종의 수준에서 적절한 균형을 도울 수 있는 화합물에 대한 필요성이 있다.
- [0010] 본 발명은 새로운 치료 방법, 화합물, 및 약학 조성물에 대한 이러한 필요성을 다룬다.
- [0011] 사실, 본 발명 이전에는 여기서 정의된 바와 같은 치환된 방향족 화합물이 (i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및/또는 (iv) 산화 스트레스 관련 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 치료적으로 유효한 약제일 수 있다는 것은 공지되지 않았다.

[0012] 본 발명의 부가적인 특징은 아래의 개시내용, 도면 및 설명의 검토로부터 명백하다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 대상에서의 다양한 질환 및 질병의 예방 및/또는 치료에 대한 화합물, 조성물 및 치료 계획에 관한 것이다.

[0014] 본 발명의 특이적 양상은 여기서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA의 어느 하나에 따른 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 상기 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 화합물은 화합물 I의 나트륨 염 또는 화합물 XI의 나트륨 염이다. 본 발명에 따른 화합물의 특이적 예시를 표 2에 나타낸다.

[0015] 본 발명의 하나의 특이적 양상은 (i) 혈액 장애 (예를 들면 빈혈, 호중구감소), (ii) 신장 장애 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환 (예를 들면 자가면역 질환), 및 (iv) 산화 스트레스의 예방 및/또는 치료에서의 용도를 위한 여기서 정의된 바와 같은 화학식 중 어느 하나에 의해 나타내어지는 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 관련 양상은 의약 및 약학 조성물의 제조를 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 중 어느 하나에 의해 나타내어지는 화합물의 용도에 관한 것이다. 하나의 특이적 예시는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 중 어느 하나에 의해 나타내어지는 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 신장 보호 조성물이다.

[0017] 본 발명 또한 (i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및/또는 (iv) 산화 스트레스의 예방 및/또는 치료 용도에 대한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA 중 어느 하나에 따른 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0018] 추가로, 본 발명은 (i) 혈액 장애 (예를 들면 빈혈, 호중구감소), (ii) 신장 장애 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환 (예를 들면 자가면역 질환), 및/또는 (iv) 산화 스트레스 포함하지만, 이에 제한되지 않는 다양한 질환 및 질병을 예방 및/또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 중 어느 하나에 의해 나타내어지는 화합물의 약리학적으로 유효 양을 치료를 필요로 하는 인간 환자에 투여하는 것을 포함한다.

[0019] 추가로, 본 발명은 대상에서의 다양한 질환 및 질병에 대해 예방적으로 유효한 및/또는 치료적으로 유효한 약제로서의, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA 중 어느 하나에 따른 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0020] 본 발명의 추가적 양상은 다음의 설명과 청구범위 및 그의 일반화로부터, 본업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백하다.

도면의 간단한 설명

[0021] 본 발명의 이해를 돕기 위해, 본 발명의 구체예를 첨부된 도면에서 예시적으로 설명된다.

도 1는 대조구 및 시클로포스파미드 처리된 마우스에서의 전체 골수 세포수에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 점선 그래프이다.

도 2는 대조구 및 면역억제된 마우스에서의 전체 골수 세포수에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 점선 그래프이다.

도 3은 래트에서의 LPS-유도된 염증에서 PGE₂ 생성에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 점선 그래프이다.

도 4는 LPS-인터페론 자극된 RAW264.7 세포에서 NO 생성에 대한 화합물 I, V 및 XIII의 효과를 나타내는 막대 그래프이다.

- 도 5는 5/6 신적출된 래트에서 GFR (creatinine clearance)에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 막대 그래프이다.
- 도 6는 190-일 치료 기간에서 5/6 신적출된 래트에서 GFR 향상 퍼센트에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 선 그래프이다.
- 도 7는 NX 래트에서 혈압에 대한 화합물 I의 심장보호 효과를 나타내는 선 그래프이다.
- 도 8는 마우스에서 독소루비신에 의해 유도된 혈청 알부민의 감소된 농도에 대한 화합물 I의 신장보호 효과를 나타내는 선 그래프이다.
- 도 9는 마우스에서 독소루비신에 의해 유도된 혈청 크레아티닌의 증가된 농도에 대한 화합물 I의 신장보호 효과를 나타내는 선 그래프이다.
- 도 10는 마우스에서 독소루비신에 의해 유도된 조직학적 신장 (요세관) 병변에 대한 화합물 I의 신장보호 효과를 나타내는 막대 그래프이다.
- 도 11는 독소루비신-유도된 신독성 모델에서 대조구 및 화합물 I-처리된 마우스의 조직학적 현미경사진 (40X)을 나타내는 사진이다.
- 도 12는 독소루비신-처리된 마우스로부터 신장에서의 CTGF mRNA 발현에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 오토라디오그램 사진이다.
- 도 13은 독소루비신-처리된 마우스로부터 신장에서의 TGF-β mRNA 발현에 대한 화합물 I의 효과를 나타내는 오토라디오그램 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

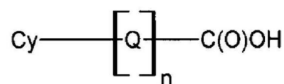
A) 본 발명의 일반적 개요

본 발명자들은 유익한 약학적 특성을 갖는 화합물, 및 이들 화합물이 혈액 세포 성장, 신장 보호, 염증성 질환, 고혈압 관련 질환에서 및 산화 스트레스-관련 장애에 대한 용도로서 유익할 수 있다는 것을 발견하였다.

B) 본 발명의 화합물

본 발명의 화합물은 화학식 I에 의해 나타내어지는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 Cy, Q, 및 n은 상기 및 이하에서 정의된 바와 같다:

[화학식 I]



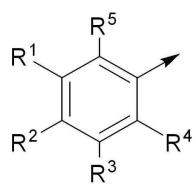
다음은 이하에서 기술되는 화학식 I에 따른 상기 화합물의 구체예, 기, 및 치환기이다.

화학식 I의 화합물의 하나의 서브세트에서, n은 1이다.

화학식 I의 화합물의 또 다른 서브세트에서, n은 0이다.

화학식 I의 화합물의 하나의 서브세트에서, Cy는 상기 및 이하에서 정의된 바와 같은 R¹, R², R³ 및 R⁴로 치환된 아틸이다.

화학식 I의 화합물의 또 다른 서브세트에서, Cy는 상기 및 이하에서 정의된 바와 같은 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵로 치환된 헥테로아틸이다.



하나의 예시에서, Cy는 이고, 여기서

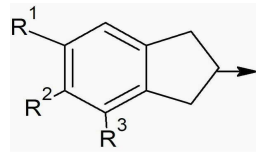
[0034] R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b , 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b , 또는 NR^cR^d 이고;

[0035] R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0036] R^4 는 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0037] R^5 는 H 또는 OR^b 이고,

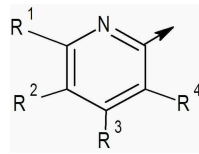
[0038] R^b , R^c 및 R^d 는 상기 및 이하에서 정의된 바와 같다.



[0039] 또 다른 예시에서, Cy는 이고, 여기서

[0040] R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0041] R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이다.

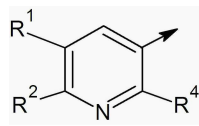


[0042] 하나의 택일적 예시에서, Cy는 이고, 여기서

[0043] R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_8 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0044] R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^c 이고;

[0045] R^4 는 H이다.

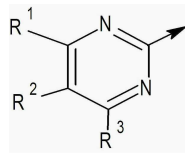


[0046] 또 다른 택일적 예시에서, Cy는 이고, 여기서

[0047] R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0048] R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^c 이고;

[0049] R⁴는 H이다.



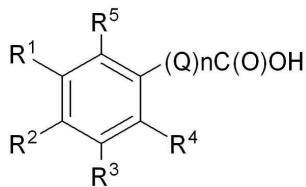
[0050] 또 다른 택일적 예시에서, Cy는 이고, 여기서

[0051] R²가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0052] R³은 H, 할로젠, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^c이다.

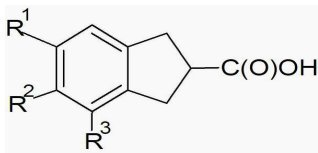
[0053] 따라서 화학식 I의 화합물은 화학식 II, III, IV 및 V의 화합물을 포함한다:

[0054] [화학식 II]



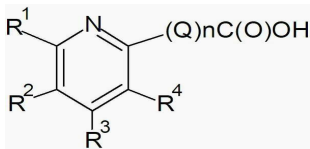
[0055]

[0056] [화학식 III]



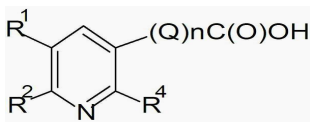
[0057]

[0058] [화학식 IV]



[0059]

[0060] [화학식 V]

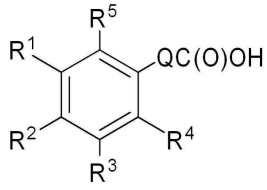


[0061]

[0062] 여기서 Q, n, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 및 이하에서 정의된 바와 같다.

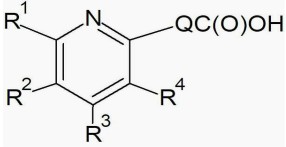
[0063] 따라서 n이 1일 때, 상기 화학식 I의 화합물의 하나의 서브세트는 화학식 I IA, IVA 및 VA의 화합물을 포함한다:

[0064] [화학식 IIA]



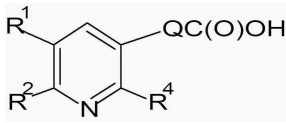
[0065]

[0066] [화학식 IVA]



[0067]

[0068] [화학식 VA]

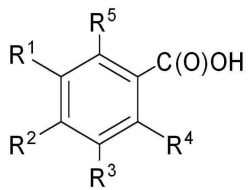


[0069]

[0070] 여기서 Q, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 및 이하에서 정의된 바와 같다.

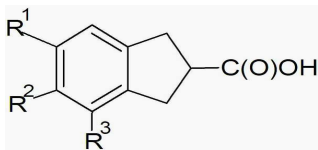
[0071] 따라서 n은 0일 때, 상기 화학식 I의 화합물의 택일적 서브세트는 화학식 IIB, III, IV 및 VB의 화합물을 포함한다:

[0072] [화학식 IIB]



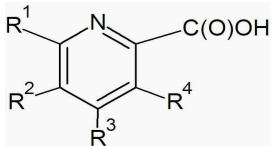
[0073]

[0074] [화학식 III]



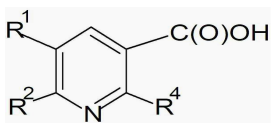
[0075]

[0076] [화학식 IVB]



[0077]

[0078] [화학식 VB]

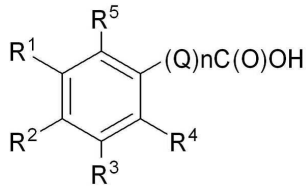


[0079]

[0080] 여기서 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기 및 이하에서 정의된 바와 같다.

[0081] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0082] 화학식 II



[0083]

[0084] 상기 식에서,

[0085] n은 정수 0 또는 1이고;

[0086] Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

[0087] R²가 H, 할로겐, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-일 때 R¹은 H, 할로겐, 할로알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0088] R³은 H, 할로겐, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0089] R⁴는 H, 할로겐, 할로알킬, C₁-C₄ 알킬, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0090] R⁵는 H 또는 OR^b이고;

[0091] Y는 O, S 또는 NR^cR^d이고;

[0092] R^a는 OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0093] R^b는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0094] R^c 및 R^d는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0095] 하나의 예시에서, n은 정수 0 또는 1이다.

[0096] 하나의 예시에서 n이 1일 때,

[0097] Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

[0098] R²가 H 또는 할로젠일 때 R¹은 H이거나; 또는 R²가 C₁-C₆ 알킬일 때 R¹은 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₁-C₆ 알킬-Y-이고;

[0099] R³은 H, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0100] R⁴는 H, OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0101] R⁵는 H 또는 OR^b이고;

[0102] Y는 O, S 또는 NR^cR^d이고;

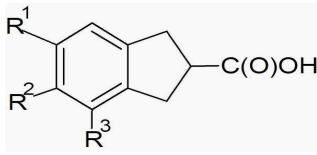
[0103] R^a는 OR^b, SR^b 또는 NR^cR^d이고;

[0104] R^b는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

[0105] R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0106] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0107] 화학식 III



[0108] 상기 식에서,
 [0109]

[0110] R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0111] R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0112] R^4 는 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0113] Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고;

[0114] R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0115] R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0116] R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0117] 하나의 예시에서, R^2 가 H일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H이고;

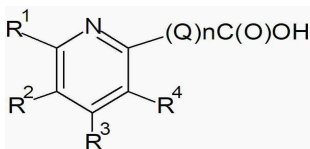
[0118] R^3 은 H이고;

[0119] Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고;

[0120] R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0121] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0122] 화학식 IV



[0123] 상기 식에서,
 [0124]

[0125] n은 정수 0 또는 1이고;

[0126] Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0127] R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0128] R^3 은 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0129] R^4 는 H, 할로젠, 할로알킬, C_1-C_4 알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0130] Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고;

[0131] R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0132] R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0133] R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0134] 하나의 예시에서 n은 1일 때, Q는 C_1-C_4 알킬이고;

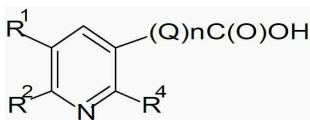
[0135] R^2 가 H일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬일 때 R^1 은 H이고;

[0136] R^3 은 H이고;

[0137] R^4 는 H이다.

[0138] 따라서, 본 발명의 화합물은 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0139] 화학식 V



[0140] 상기 식에서,
[0141] n은 정수 0 또는 1이고;

[0142] Q는 하나의 R^a 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이고;

[0143] R^2 가 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 일 때 R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-이거나; 또는 R^2 가 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐 또는 C_1-C_6 알킬-Y-일 때 R^1 은 H, 할로젠, 할로알킬, OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0144] R^4 는 H이고;

[0145] Y는 O, S 또는 NR^cR^d 이고;

[0146] R^a 는 OR^b , SR^b 또는 NR^cR^d 이고;

[0147] R^b 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0148] R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

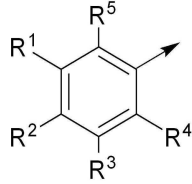
[0149] R^c 및 R^d 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0150] 하나의 예시에서 n이 1일 때, Q는 C₁-C₄ 알킬이고;

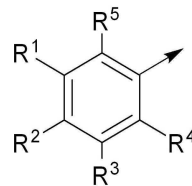
[0151] R¹이 C₁-C₆ 알킬일 때 R²는 H이거나; 또는 R¹이 H일 때 R²는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0152] R⁴는 H이다.

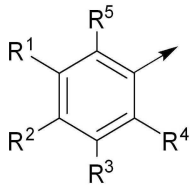
[0153] 어떤 구체예에서, 화학식 I에 따른 상기 화합물은 다음 화합물을 제외한다:



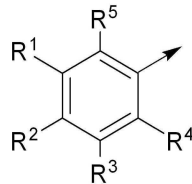
[0154] n은 0이고, Cy는 이고, R¹, R³, R⁴, 및 R⁵는 모두 H이면, R²는 에틸, 프로필, n-부틸 또는 n-펜틸이 될 수 없고;



[0155] n은 0이고, Cy는 이고, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 모두 H이면, R¹은 에틸, 프로필 또는 n-부틸이 될 수 없고;



[0156] n은 0이고, Cy는 이고, R¹은 n-부틸이고, R², R⁴ 및 R⁵는 모두 H이면, R³은 Cl, Br 또는 I가 될 수 없고; 및/또는



[0157] n은 1이고, Q는 CH₂이고, Cy는 이고, R¹은 n-부틸이고, R², R⁴ 및 R⁵는 모두 H이면, R³은 Cl, Br 또는 I가 될 수 없다.

[0158] 어떤 구체예에서, 화학식 I에 따른 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로 제한되고 상기 화합물의 산 형태는 본 발명의 범위로부터 제외된다.

[0159] 어떤 구체예에서, 표 2의 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로 제한되고 상기 화합물의 산 형태는 본 발명의 범위로부터 제외된다.

[0160] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, Cy와 함께 사용된 화살표 →는 n은 1일 때 Cy는 공유결합적으로 Q에 결합되거나 또는 n은 0일 때 공유결합적으로 C(O)OH에 결합된다는 것을 의미하는 의도이다.

[0161] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 분지 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기, 예를 들면, C₁-C₆ 알킬에서의 C₁-C₆은 선형 또는 분지 배열로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소를 포함하는 기로 정의되거나, 또는 예를 들면, C₁-C₄ 알킬에서의 C₁-C₄는 선형 또는 분지 배열 1, 2, 3 또는 4 탄소 원자를 포함하는 기로 정의되는 것을 포함하는 의도이다. 상기에서 정의된 알킬의 예시는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, 및 i-부틸을 포함한다.

[0162] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어, "알케닐"은 그 안에 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 불포화 직쇄 또는

분지쇄 탄화수소 기, 여기서 적어도 두 개의 탄소 원자는 이중 결합에 의해 서로 결합되고, E 또는 Z 위치화학 및 그의 조합을 가짐을 의미하는 의도이다. 예를 들면, C₂-C₆ 알케닐에서의 C₂-C₆은 선형 또는 분지 배열로 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소를 갖고, 적어도 두 개의 탄소 원자는 이중 결합에 의해 함께 결합되는 것을 포함하는 기로 정의된다. 알케닐의 예시는 화합물 II 및 XI에 의해 예시되는 에틸닐 (비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐 등을 포함한다.

[0163] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 그 안에 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 불포화, 직쇄 탄화수소 기, 여기서 적어도 두 개 탄소 원자는 함께 삼중 결합에 의해 결합됨,을 의미하는 의도이다. 예를 들면 C₂-C₆ 알키닐에서의 C₂-C₆은 사슬 내에 2, 3, 4, 5 또는 6 탄소 원자를 갖는 기를 포함하고, 적어도 두 개의 탄소 원자는 삼중 결합에 의해 함께 결합되는 것으로 정의된다. 그러한 알키닐의 예시는 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등을 포함한다.

[0164] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미하는 의도이다.

[0165] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로알킬"은 각각의 수소 원자가 계속하여 할로겐 원자로 치환될 수 있는 상기에서 정의된 알킬을 의미하는 의도이다. 할로알킬의 예시는 비제한적으로 CH₂F, CHF₂ 및 CF₃을 포함한다.

[0166] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독 또는 또 다른 라디칼과 조합될 수 있는 용어 "아릴"은 포화 또는 불포화 방향족일 수 있는 2차 5- 또는 6-원 탄소환식 기와 더욱 융합될 수 있는 6 탄소 원자를 포함하는 탄소환식 방향족 모노시클릭 기이다. 아릴은 비제한적으로, 페닐 및 인다닐을 포함한다.

[0167] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 6개까지의 원자의 방향족 모노시클릭 링 시스템을 의미하는 의도이고, O, N, 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있는 1 내지 4 헤테로 원자를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예시는 비제한적으로 피리디닐, 피리미디닐, 및 피롤릴을 포함한다.

[0168] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "하나의 치환기로 임의로 치환된"은 연이어 기술된 상황이 일어나거나 일어나지 않음을 의미하는 의도이고, 이러한 기술은 그러한 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함한다. 상기 정의는 0 내지 하나의 치환기를 의미한다.

[0169] 만약 치환기 자체가 본 발명의 합성법과 적합하지 않다면, 이 치환기는 이들 방법에서 사용된 반응 조건에 안정한 적절한 보호기로 보호될 수 있다. 보호기는 이 방법의 반응 순서 중 적절한 시점에서 제거되어 소정의 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 적절한 보호기 및 그러한 적절한 보호기를 사용한 서로다른 치환기의 보호 및 탈보호 방법은 본업계의 통상의 지식을 가진 자에게 널리 공지되어 있고, 그 예시는 본 명세서에 전체로서 참고로 포함되는 T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3.sup.rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)에서 발견할 수 있다. 어떤 경우, 치환기는 본 발명의 방법에서 사용된 반응 조건 하에서 반응성이 되도록 특이적으로 선택될 수 있다. 이러한 환경 하에서, 반응 조건은 선택된 치환기를 본 발명의 방법에서의 중간체 화합물에서 유용하거나 또는 표적 화합물 내의 소정의 치환기인 또 다른 치환기로 전환시킬 수 있다.

[0170] 상기 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 비대칭 중심, 카이랄 축 및 카이랄 평면을 포함할 수 있고 에난티오머, 디아스테레오머, 및 기타 입체이성체 형태를 만들 수 있고 절대 입체화학의 면에서, 아미노산에 대해 (R)-- 또는 (S)-- 또는, (D)- 또는 (L)- 와 같이 정의될 수 있다. 본 발명은 그러한 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라, 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 모두 포함하는 의도이다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)-- 및 (S)--, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 카이랄 신포논 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 역상 HPLC와 같은 종래의 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 라세미 혼합물을 제조하여 이후 개별 광학 이성질체로 분리하거나, 이들 광학 이성질체를 카이랄 합성에 의해 제조할 수 있다. 에난티오머는 디아스테레오머 염 형성과 같이 본업계의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 방법에 의해 분해되고, 이후 결정화, 기체-액체 또는 액상 크로마토그래피, 에난티오머 특이적 시약을 사용한 한 에난티오머의 선택적 반응에 의해 분리될 수 있다. 분리 기술에 의해 소정의 에난티오머를 다른 화학적 물질로 변환시킨 이후, 소정의 에난티오머 형태를 형성하기 위해서는 부가적인 단계가 필요하다는 것은 본업계의 통상의 지식을 가진 자가 이해할 수 있다. 택일적으로, 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하여 하나의 에난티오머를 다른 에난티오머로 비대칭 전환에 의해 변환시킴으로써 비대칭 합성에 의해 특정의 에난티오머를 합성할 수 있다.

[0171] 본 발명의 특정 화합물은 양쪽성 이온 형태로 존재할 수 있고 본 발명은 이들 화합물의 양쪽성이온 형태 및 이

들의 혼합물을 포함한다.

[0172]

염

[0173]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 염기 부가 염을 의미하는 의도이다.

[0174]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염기 부가 염"은 생물학적으로 또는 기타 바람직하지 않은 유리 산의 생물학적 유효성과 특성을 갖는 염을 의미하는 의도이다. 이들 염은 유리 산에 대해 무기 염기 또는 유기 염기를 부가함으로써 제조된다. 무기 염기로부터 유래한 산은 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 유기 염기로부터 유래한 염은 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로케인, 하이드라바민, 콜린, β인, 에틸에네디아민, 글루코자민, 메틸글루카민, 테오브롬, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 와 같은 1차, 2차, 및 3차 아민의 염, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 등을 비제한적으로 포함한다.

[0175]

약학적으로 허용가능한 염의 예는 또한, 예를 들면, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977)에 기술되어 있다.

[0176]

약학적으로 허용가능한 염은 산 부분을 포함하는 모 시약으로부터, 종래의 화학 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 염은 이들 시약의 유리 산 형태를 물 내 또는 유기 용매 내, 또는 이들의 혼합물 내의 적절한 염기의 화학양론적 양과 반응시킴으로써 제조된다. 염을 증석에서, 최종 정제 도중 또는 유리 산 형태의 본 발명의 정제된 화합물을 소정의 상응하는 염기와 별도로 반응시키고 그리하여 형성된 염을 분리함으로써 제조할 수 있다.

[0177]

기술된 상기 화합물의 모든 산, 염 및 기타 이온성 및 비-이온성 형태는 본 발명의 화합물에 포함된다. 예를 들면, 만약 화합물이 여기서 산으로서 표시되어 있으면, 그 화합물의 염 형태도 또한 포함된다. 유사하게, 화합물이 염으로서 표시되어 있으면 산 형태도 또한 포함된다.

[0178]

전구약물

[0179]

특정 구체예에서, 유리 카르복시산 형태로 존재하는 일반화된 화학식 I에 의해 나타내어지는 본 발명의 화합물은 모든 약학적으로 허용가능한 염, 테트라졸과 같은 비체적의 동등물 및 전구약물 형태를 또한 포함할 수 있다. 후자의 예시는 화학식 I로 정의된 유리 산과 함께 아미노산을 포함하는 알콜 또는 아민의 반응에 의해 얻어지는 약학적으로 허용가능한 에스테르 또는 아마이드를 포함한다.

[0180]

수화물

[0181]

또한, 상기 본 발명의 화합물은 또한 수화물 및 무수물 형태로서도 존재할 수 있다. 본 명세서에서 기술된 어떠한 형태의 수화물은 일수화물 또는 폴리수화물 형태로 존재할 수 있는 본 발명의 화합물로서 포함된다.

[0182]

C) 제조 방법

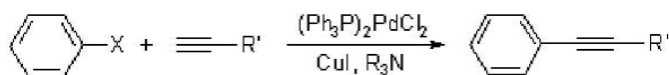
[0183]

일반적으로, 모든 본 발명의 화합물은 쉽게 구입가능한 및/또는 종래부터 제조가능한 출발물질, 시약 및 종래의 합성 절차를 사용하여, 어떠한 종래 방법에 의해 제조될 수 있다. 특히 관련되는 것은 Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* 2000, 12, pp. 1729-1731이다.

[0184]

본 발명자들은 변형된 소노가시라(Sonogashira) 커플링을 사용하여 본 발명의 화합물을 제조가능하다는 것을 발견하였다. 일반적으로, 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응은 다음과 같이 나타낼 수 있다:

[0185]



[0186]

전형적으로, 두 개의 촉매가 이 반응에 필요하다: 0 가 팔라듐 복합체 및 구리(I)의 할라이드 염. 팔라듐 복합체는 유기 할라이드를 활성화시키고 구리(I) 할라이드는 말단 알킨과 반응하고 구리(I) 아세틸라이드를 생성하고, 구리(I) 아세틸라이드는 커플링 반응에 대해 활성화중으로서 작용한다. 반응 매체는 이 커플링 반응의 부산물로서 생성되는 수소 할라이드를 중화시키기 위해 염기성이어야 하고, 따라서 트리에틸아민 및 디에틸아민 같은 알킬아민 화합물은 어떤 경우 용매로서 사용되지만 DMF 또는 에테르도 용매로서 사용될 수 있다.

- [0187] 이 변형 절차에서, 본 발명자들은 Pd(II)를 사용하였고 2차 촉매 (구리(I) 할라이드) 및 알킬 아민 (트리에틸아민)의 사용을 없앴다. 이 절차는 단순한 작업을 이용하여 이들 화합물의 대량 생산을 위한 실용적인 경로의 장점을 제공한다.
- [0188] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제"은 비제한적으로, 대상, 바람직하게는 사람에 대한 사용이 허용가능한 어떠한 보조제, 담체, 부형제, 유동촉진제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매, 유화제, 또는 리포솜, 시클로덱스트린, 캡슐화 중합체 송달 시스템 또는 폴리에틸렌글리콜 매트릭스와 같은 캡슐화제를 의미하는 의도이다.
- [0189] **D) 약학적 응용**
- [0190] 상기 및 이하에서 예시되는 바와 같이 본 발명의 화합물은 유용한 약학적 특성을 갖고, 이들 화합물은 대상에서의 다양한 질환 및 질병의 예방 및/또는 치료에서 유용한 약학적 응용성을 가지질 수 있다. 본 발명자가 생각해낸 의학 및 약학적 응용은 비제한적으로 혈액 장애, 신부전, 염증성-관련 질환 및 반응성 산소 종 관련된 장애를 포함한다.
- [0191] 용어 "대상"은 혈액 장애, 신부전, 염증성-관련 질환 및/또는 산화 스트레스-관련 장애가 일어날 수 있거나 그러한 질병에 예민한 생물체를 포함한다. 용어 "대상"은 포유류나 조류와 같은 동물을 포함한다. 바람직하게는, 대상은 포유류이다. 더욱 바람직하게는, 대상은 사람이다. 더욱 바람직하게는, 대상은 치료를 필요로 하는 인간 환자이다.
- [0192] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "예방하는" 또는 "예방"은 질환이나 장애를 얻을 위험성 (또는 감수성)의 확률의 적어도 감소(즉, 질환의 임상 증상 중 적어도 하나가, 질환의 증상을 경험하거나 보이지는 않지만 이 질환에 노출되거나 걸리기 쉬운 환자에서 발병시키지 않음)를 말하는 의도이다. 그러한 환자를 확인하기 위한 생물학적 및 물리학적 파라미터가 본 명세서에 제공되어 있고 의사에게 또한 널리 공지되어 있다.
- [0193] 대상의 "치료" 또는 "치료"이라는 용어는 질환이나 질병, 질환 또는 질병의 증상, 또는 질환이나 질병에 대한 위험(감수성)을 지연, 안정화, 치료, 회복, 경감, 완화, 변형, 치료, 악화 감소, 경감, 향상 또는 영향을 미치기 위해 본 발명의 화합물을 대상에게 적용 또는 투여 (또는 본 발명의 화합물을 대상으로부터의 세포 또는 조직에 적용 또는 투여)하는 것을 포함한다. 용어 "치료"은 경감; 완화; 악화 속도 감소; 병의 심각도 감소; 증상을 안정화, 소멸 또는 대상에 대한 손상, 병인 또는 질병을 더욱 건디기 쉽게 만들거나; 퇴행 또는 감퇴 속도를 감소시키거나; 퇴행의 최종점을 쇠약하게 하거나; 환자의 물리적, 심적 상태를 향상시키는 것과 같은 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는 손상, 병인 또는 질병의 치료 또는 경감에서의 성공을 나타내는 것을 의미하는 것이다. 어떠한 구체예에서, 용어 "치료"은 대상의 수명 예상치를 증가시키거나 부가적인 치료가 필요하기 전에 (예, 투석 또는 신장 이식) 지연시키는 것을 포함한다.
- [0194] **혈액 장애 및 조절**
- [0195] 혈액 장애의 처치는 본 발명에 의해 생각되는 의학적 및 약학적 응용 가운데 하나이다. 용어 "혈액 장애"는 적혈구, 백혈구 및/또는 혈소판의 정상적 생리학, 형성, 증식 및/또는 기능의 어떠한 변형을 말한다. 따라서, 한 양상에서 본 발명은 대상, 바람직하게는 치료를 필요로 하는 인간 환자에서 조절을 자극하는 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다.
- [0196] 따라서, 본 발명의 하나의 양상은 대상에서 백혈구 생성을 자극하거나 및/또는 백혈구 감소를 저해하기 위한 화합물의 용도에 관한 것이다. 관련된 양상은 대상의 면역계를 자극하고 대상의 감염 위험을 감소시키기 위한 이들 화합물의 용도를 포함한다. 어떤 구체예에서, 백혈구는 호중구 과립구이고, 장애는 호중구감소이다. 공지된 바와 같이, 낮은 백색 세포수는 화학요법, 방사능 요법, 백혈병, 골수선유증 및 재생불량성 빈혈과 종종 관련되어 있다. 또한, 많은 통상적인 의약은 백혈구감소를 유발할 수 있다 (예를 들면 미노시클렌(minocyclen), 통상 처방되는 항생제). 따라서, 본 발명은 특정 질환 및 질병에 대한 예방 및/또는 치료용의, 본 명세서에서 기술된 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0197] 본 발명 방법, 화합물 및/또는 조성물의 효과를 평가, 검사, 및/또는 확인하기 위해, 일련의 측정치를 결정할 수 있다. 혈액 세포수, 조절 및 적혈구생성의 정량적 평가는 본업계에 널리 공지되어 있다.
- [0198] 전형적으로 사람에서 정상적 전체 백색 혈액 세포수는 mm^3 (또는 mL) 당 4 300 내지 10 000 범위 이내, mm^3 당

평균 값 7 000이다. 사람 혈액에서 정상적 호중구수는 mm³ 당 1 800 내지 7 200 범위 이내이다. 따라서, 백혈구 감소는 혈액 백색 세포 또는 백혈구수가 mm³ 당 5 000 이하로 감소되는 질병을 말한다. 어떤 구체예에서, 상기 대상은 전체 백색 혈액 세포수가 mm³ 당 약 8 000 이하, 또는 mm³ 당 약 5 000 이하 또는 mm³ 당 약 4 000 이하, 또는 mm³ 당 3 000 이하를 갖는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 상기 대상은 전체 호중구 과립구수가 mm³ 당 약 5 000 이하, 또는 mm³ 당 약 4 000 이하, 또는 mm³ 당 약 3 000 이하, 또는 mm³ 당 약 2 000 이하, 또는 mm³ 당 약 1 000 이하를 갖는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법, 화합물 또는 조성물은 환자의 전체 백색 혈액 세포수 (및/또는 호중구 과립구수)을 mm³ 당 적어도 500, mm³ 당 적어도 1 000, 또는 mm³ 당 적어도 2 000 이상만큼 증가시키는데 효과적이다.

[0199] 본 발명의 또 다른 양상은 대상에서 적혈구의 생성 (즉 적혈구생성)을 자극하거나 및/또는 대상에서 적혈구 감소(즉 빈혈)를 저해시키기 위한 본 명세서에서 기술된 화합물의 용도에 관한 것이다. 관련 양상은 과도한 혈액 손실 (예를 들면 출혈 또는 저부피 손실을 통해 만성적으로), 과도한 혈액 세포 파괴(예를 들면 용혈) 또는 부족한 적색 혈액 세포 생성 (예를 들면 유효한 조혈에서)을 보상하기 위한 이들 화합물의 사용을 포함한다. 관련 양상은 적혈구 전구 세포로부터의 적혈구의 생성 자극을 포함하는, 혈액 세포 분화에 대한 이들 화합물의 사용을 포함한다.

[0200] 발명자가 특히 관심을 갖는 것은 암 치료에서의 화학요법 또는 방사선요법의 사용과 관련된 빈혈을 치료하는 것이다. 특히 관심을 갖는 것은 규칙적 투석이나 생존을 위한 신장 이식이 필요한 환자의 경우와 같이 말기 신장 질환과 관련된 빈혈이다. 따라서, 본 발명의 어떤 양상은 예를 들면 화학요법 및/또는 방사선요법의 골수억제 효과와, 비제한적으로 빈혈과 같이 조혈계의 자극이 치료가 될 수 있는 기타 상황을 치료하기 위한 조혈계의 자극을 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 부가적인 양상은 인간 환자에서의 화학요법 및/또는 방사능 요법의 유효성을 증가시키는데 유효한 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법, 화합물 및 조성물은 부작용 감소를 회피하면서, 더 나은 치료적 유용성을 이루는데 필요한 화학요법 조성물의 용량을 증가시키는데 유용할 수 있다. 부가적인 양상은 인간에서의 화학요법-유도 빈혈을 감소 또는 제거하기 위한 본 발명에 따른 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

[0201] 전형적으로, 정상적 성인에서, 여성 및 남성 (기준 수준에서)에 대해 적색 혈액 세포수 (millions/mm³), 헤모글로빈 (g/100 mL) 및 헤마토크리트 또는 충전 적혈구 세포 (mL/100 mL) 평균 값은 각각 4.8 +/- 0.6 및 5.4 +/- 0.9, 14.0 +/- 2.0 및 16.0 +/- 2.0 및 52.0 +/- 5.0 및 47.0 +/- 5.0이다. 빈혈은 적혈구 수, 헤모글로빈 양, 헤마토크리트의 결정에 의해 특징지워지는 혈액 내 충전 적색 혈액 세포의 부피가 정상보다 감소할 때 존재하는 질병을 말한다. 어떤 구체예에서, 대상은 40과 30 사이, 또는 약 40 이하의 헤마토크리트를 갖는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법, 화합물 또는 조성물은 환자의 전체 적색 혈액 세포수 및/또는 헤마토크리트의 감소를 늦추거나 유지시키는데 효과적이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법, 화합물 또는 조성물은 환자의 헤마토크리트를 안정화시키거나 및/또는 헤마토크리트를 약 5까지, 또는 약 10 또는 정상 수치를 달성하는데 필요한 어떠한 수치로 증가시키는데 효과적이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법, 화합물 또는 조성물은 수혈에 대한 필요성을 감소시키는데 효과적이다.

[0202] 신장 보호

[0203] 어떠한 양상에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상에서 신장 장애 예방 및/또는 치료용 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 용어 "신장 장애", "신장 질환" 또는 "신장 질환"은 신장의 정상적 생리학 및 기능의 변형을 의미한다. 이는 예를 들면 신적출술, 화학요법, 고혈압, 당뇨병, 울혈성심부전, 루프스, 겸상 세포 빈혈 및 다양한 염증성, 전염성 및 자가면역 질환, HIV-관련 신증 등과 같은 물리적, 화학적 또는 생물학적 손상, 발작, 외상 또는 질환을 포함하는 넓은 범위의 급성 및 만성 질병 및 이벤트로부터 발생할 수 있다. 이 용어는 비제한적으로 신장 이식, 신증; 만성 신장 질환 (CKD); 사구체신염; 다낭성 신장 질환과 같은 유전성 질환; 신비대증 (하나 또는 두 신장의 극한 비대증) 네프로제 증후군; 말기 신장 질환 (ESRD); 급성 및 만성 신부전; 간질성 질환; 신염; 예를 들면, 질환 또는 손상으로 인한 염증을 포함하는 원인으로 인한 조직 및/또는 혈관 경화증 또는 경화; 신장 섬유증 및 반흔; 신장-관련 증식성 장애; 및 기타 1차 또는 2차 병리학적 질병과 같은 질환 및 질병을 포함한다. 신부전 및 카테터 설치 이후의 투석 관련 섬유증, 예를 들면, 복막 및 혈관 접근 섬유증도 또한 포함된다. 어떤 구체예에서 본 발명은 더욱 특히 신장 보호용 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "신장 보호"는 신장에서의 질환 진행 속도가 지연 또는 중지되어 신장이 결국 보호되

는 과정을 말한다. 바람직한 구체예에서 (예를 들면 약물-유도된 신독성), 상기 화학식 I의 화합물은 세포독성 약제 또는 항-염증성 또는 면역억제 약물의 투여 이전에, 도중 또는 이후에 투여된다. "세포독성 약제"은 매우 증식성인 세포: 예를 들면, 종양 세포, 바이러스에 감염된 세포, 또는 조혈 세포를 죽이는 약제를 말한다. 세포 독성 약제의 예시는 비제한적으로 시클로포스파미드, 독소루비신, 다우노루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 토포테칸, 이리노테칸, 탁소텔, 탁솔, 5-플루오로우라실, 메토타렉세이트, 켈시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴, 또는 클로람부실, 및 상기 화합물 중 어느 하나의 작동약을 포함한다. 세포독성 약제는 또한 항바이러스성 약제: 예를 들면, AZT (즉, 3'-아지도-3'-데옥시티미딘) 또는 3TC/라미부딘 (즉, 3-티아시티딘)일 수 있다. 그러한 약물은 인간 환자를 포함하는 포유류에서 빈혈을 유도할 수 있다. 어떤 구체예에서, 신장 보호는 화학요법제를 사용한 포유류 치료로 인한 독성 효과로부터의 보호를 포유류에 제공하는 것을 말한다. 예를 들면, 상기 화학식 I의 화합물은 화학요법제 치료로 인한 독성 효과로부터 포유류를 보호하거나 회복을 촉진하는데 사용될 수 있다.

[0204] 어떤 구체예에서, 신장 장애 또는 신장 질환은 일반적으로 "신증" 또는 "신증들"으로 정의될 수 있다. 용어 "신증" 또는 "신증들"은 신장 섬유증 및/또는 사구체 질환 (예를 들면 사구체경화증, 사구체신염) 및/또는 만성 신장 기능부전을 유발할 수 있는 신장에서의 모든 임상-병리학적 변화를 포함하고, 말기 신장 질환 및/또는 신부전을 야기할 수 있다. 본 발명의 어떠한 양상은 고혈압성 신증, 당뇨병 신증, 및 진통성 신증, 면역-매개 사구체증 (예를 들면 IgA 신증 또는 Berger' 질환, 루프스 신염), 허혈성 신증, HIV-관련 신증, 막성 신증, 사구체신염, 사구체경화증, 방사선콘트라스트 매체-유도된 신증, 독성 신증, 진통제-유도된 신독성, 시스플라틴 신증, 이식 신증, 및 기타 형태의 사구체 이상 또는 손상; 사구체 모세혈관 손상 (요세관 섬유증)와 같은 기타 타입의 신증 예방 및/또는 치료용 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다. 어떤 구체예에서, 용어 "신증" 또는 "신증들"은 구체적으로 대상의 뇨 내에 단백질 (즉 단백질)이 존재하거나 신장 기능부전이 존재하는 장애나 질환을 말한다.

[0205] 본 발명은 더욱 신장 장애 합병증 예방 및/또는 치료용 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 용어 "신장 장애 합병증"은 증중도를 악화시킬 수 있는 신 장애 중 발생하는 신장 장애, 건강 이상, 외상, 또는 음성 반응과 관련된 2차 질병을 말한다. "신장 장애 합병증"은 증상이나 병리학적 변화를 겪는 대상에서 신장 질환의 증중도를 증가시키는 것과 보통 관련되어 있고, 몸 전체를 통해 널리 퍼지거나 다른 장기 시스템에 영향을 미칠 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "신장 장애 합병증"은 비제한적으로 혈관 질환 (예를 들면, 거대혈관 합병증, 마이크로혈관 합병증, 등.), 심혈관 질환 (예를 들면 동맥경화증, 죽상동맥경화증, 관상 동맥 질환, 울혈성심부전, 뇌졸중, 협심증, 허혈성 심장 질환, 심근경색, 등), 당뇨병 지질이상증, 지질이상증 (예를 들면 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 고지단백혈증), 대사성 증후군, 비만, 빈혈, 부종, 체장염, 뼈 약화, 영양 부족 건강 및 신경 손상을 포함한다.

[0206] 어떤 구체예에 따르면, 본 발명은 사구체경화증, 신장 혈관 구조 변경, 및 요세관간질성 질환을 포함하는 특징적 양상 또는 명백한 신증의 예방 또는 치료용 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서 생각되는 신증의 특징적 양상은 신장 세포 아포토시스, 섬유증, 경화증, 및/또는 요세관 영역 단백질 축적의 예방이다. 따라서, 어떤 양상에서 본 발명은 신장 세포 아포토시스, 섬유증, 경화증, 및/또는 요세관 영역 단백질 축적 예방 방법에 관한 것이다. 관련 양상은 신장 세포에서 CTGF mRNA 발현 및/또는 TGF- β mRNA 발현을 감소시키기 위한, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 상기 화합물 및 약학 조성물 용도에 관한 것이다.

[0207] 어떤 구체예에서, 대상은 예를 들면, 당뇨병, 진행성 신장 질환, 및 섬유성 신장 질환과 같은 장애 및/또는 본 명세서에서 기술된 어떠한 신장 질환, 신장 장애 또는 신장 장애 합병증을 겪을 수 있다. 어떤 구체예에서, 대상은 사구체 여과 문제 및/또는 신부전을 겪거나 겪을 우려가 있는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 대상은 화학요법 또는 방사선요법 치료를 받을 예정이거나 받은 인간 환자이다. 따라서, 관련 양상은 독소루비신, 다우노루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 탁솔, 5-플루오로우라실, 메토타렉세이트, 켈시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴 및 클로람부실을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 화학요법제에 대해 신장을 보호하기 위해 본 명세서에서 정의된 바와 같은 상기 화합물 또는 약학 조성물을 사용하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 약학 조성물의 예방적- 또는 치료적으로-유효한 양을 대상, 예를 들면, 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0208] 본 발명 방법, 화합물 및/또는 조성물의 효과를 평가, 검사, 및/또는 확인하기 위해, 일련의 측정치를 결정할 수 있다. 신장 기능의 정량적 평가 및 신장 기능이상 파라미터는 본업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들면, Levey (Am J Kidney Dis. 1993, 22(1):207-214)에서 발견할 수 있다. 신기능/기능이상 결정 시험의 예시는: 혈청 크레아티닌 수준; 크레아티닌 청소율 속도; 시스타틴 C 청소율 속도, 24-시간 뇨 크레아티닌 청소율, 24-시

간 뇨 단백질 분비; 사구체 여과 속도 (GFR); 뇨 알부민 크레아티닌 비 (ACR); 알부민 배설 속도 (AER); 및 신장 조직검사이다. 따라서, 어떠한 양상에서, 본 발명은 크레아티닌 청소율을 증가시키는 방법, 인슐린 분비를 증가시키는 및/또는 인슐린 감수성을 증가시키는 방법, 치료를 필요로 하는 대상에 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 인슐린 저항성을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0209] 어떤 구체예에서, 대상은 신증의 위험이 있거나 진단을 받았다. 전형적으로 정상적 사구체 여과 속도 (GFR)는 사람에서 약 100 내지 약 140 ml/min이다. 어떤 구체예에서, 대상은 진행성 신증 (즉 GFR 이하의 75 ml/min)을 겪는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 대상은 ESRD (즉 10 ml/min 이하 GFR)을 겪는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법, 화합물 또는 조성물은 환자의 GFR 값을 적어도 1, 5, 10, 15, 20 또는 25 ml/min 이상 증가시키는데 유효하다.

[0210] 어떤 구체예에서, 대상은 신장 질환의 위험이 있거나 진단을 받았다. 다양한 구체예에서, 대상은 단계 I 신장 질환, 단계 II 신장 질환, 단계 III 신장 질환, 단계 IV 신장 질환 또는 단계 V 신장 질환을 겪거나 진행하는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법, 화합물 또는 조성물은 환자의 신장 질환 ((예를 들면 단계 V 부터 단계 IV, 또는 단계 IV부터 단계 III, 또는 단계 III부터 단계 II, 또는 단계 II부터 단계 I)의 안정화 또는 개선에 유효하다.

[0211] 신증의 제 1 임상 적응증의 하나는 알부민뇨증 또는 단백뇨의 존재이다. 소변 중 알부민 양이 < 300 mg/일 이하 일 때 마이크로알부민뇨증, 소변 중 알부민 총량이 1 g/일인 경우 단백뇨증이라고 말한다. 어떠한 양상에 따르면, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상에 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 단백뇨를 예방 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. 어떤 구체예에서, 대상은 단백뇨의 위험이 있거나 진단을 받았다. 어떤 구체예에서, 대상은 소변 중 약 300 mg/일 이하의 단백질을 생성하는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 대상은 소변 중 약 1 g/일 이상의 단백질을 생성하는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 대상은 마이크로알부민뇨증을 겪는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 대상은 소변 중 200 µg/min 초과인 알부민 양을 갖는 인간 환자이다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법, 화합물 또는 조성물은 환자의 알부민뇨증을 적어도 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200 µg/min 이상 낮추는데 유효하다.

[0212] 본 발명의 방법, 화합물 및 조성물의 유효성은 바람직하지 않은 증상의 감소에 의해 평가될 수 있다. 그러한 감소는 예를 들면 치료 이전 기능과 비교하여 신장 기능의 향상에 의해 결정될 수 있다. 그러한 치료는 신부전 발병 (투석 또는 이식을 포함하는) 지연 또는 예를 들면 단백뇨 증가 속도 지연, 혈청 크레아티닌 증가 속도 지연 또는 크레아티닌 청소율 또는 GFR 파라미터 감소, 또는 입원 속도 또는 사망을 감소에 의해 결정되는 신 기능의 악화 속도 감소에 의해 입증될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 화합물은 화합물 I 또는 화합물 XI, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0213] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 신증과 같은 신장 장애, 또는 관련 장애 또는 합병증의 예방 또는 치료 용으로 현재 사용 중이거나 개발 중인 적어도 하나의 부가적 공지 화합물과 조합하여 사용된다. 그러한 공지 화합물의 예시는 비제한적으로: ACE 저해제 약물 (예를 들면 캡토프릴 (Capoten?, 에날라프릴 (Innovace?, 포시노프릴 (Staril?, 리시노프릴 (Zestril?, 페린도프릴 (Coversyl?, 퀴나프릴 (Accupro?, 트란다날로프릴 (Gopten?, 로텐신, 모엑시프릴, 라미프릴); RAS 봉쇄제; 안지오텐신 수용체 봉쇄제 (ARBs) (예를 들면 올메사탄, 이르베사탄, 로사탄, 발사탄, 칸데사탄, 에프로사탄, 텔미사탄, 등); 단백질 키나제 C (PKC) 저해제 (예를 들면 루복시스타우린); AGE-의존성 경로 저해제 (예를 들면 아미노구아니딘, ALT-946, 피로독스아민 (피로도도린), OPB-9295, 알라제브리움); 항-염증성 약제 (예를 들면 시클로옥시게나제-2 저해제, 미코페놀레이트 모페틸, 미조리빈, 펜톡시필린), GAG (예를 들면 술도텍시드 (US 5,496,807)); 피리독스아민 (US 7,030,146); 엔도텔린 길항제 (예를 들면 SPP 301), COX-2 저해제, PPAR-γ 길항제 및 아미포스틴 (시스플라틴 신증에 사용되는), 캡토프릴 (당뇨성 신증에 사용되는), 시클로포스파미드 (특발성 막성 신증에 사용되는), 나트륨 티오실레이트 (시스플라틴 신증에 사용되는), 트라닐라스트 같은 기타 화합물 등을 포함한다.

[0214] 염증

[0215] 본 발명의 또 다른 양상은 염증성-관련 질환 예방 및/또는 치료용 본 발명의 화합물 용도에 관한 것이다. 용어 "염증성-관련 질환"은 면역 매개 염증성 질환 (IMID) 및 자가면역 질환 관절염, ITP, 사구체신염, 혈관염, 건선 관절염, 전신성 홍반성 루프스 (SLE), 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 건선, 크론병(Crohn' disease), 염증성 장 질환, 강직성 척수염, 쇼그렌(Sjogren') 증후군, 스틸(Still') 병 (마크로파지 활성화 증후군), 포도막염, 강피증, 근염, 라이터(Reiter') 증후군, 및 베그너(Wegener') 증후군을 포함하는 이에 제한되지 않는 만성 및 급성 염증성 질환을 포함하는 어떠한 또한 모든 염증을 말한다. 일반적으로, 예방적 및 치료적 용도는 본

명세서에서 기술된 화합물을 대상, 바람직하게는 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 상기 본 발명의 화합물은 종래의 어떠한 치료법, 특히 배경기술부분에서 정의된 현재의 치료법과 함께 투여될 수 있다. 본 발명 방법, 화합물 및/또는 조성물의 효과를 평가, 검사, 및/또는 확인하기 위해, 일련의 측정치를 결정할 수 있다. 염증 평가를 위한 정량적 방법 및 기술은 본업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들면 예시 부분에서 제공된 방법들과 유사한 방법들을 포함한다.

[0216] 부가적으로, 또는 택일적으로, 본 발명의 화합물은 PGE2을 포함하는 이에 제한되지는 않는 프로스타글란딘 생성 저해를 저해할 수 있고, 따라서 열, 통증, 강직감 및 부종 감소에 유용할 수 있다.

[0217] 산화 스트레스

[0218] 본 발명의 또 다른 양상은 산화 스트레스 관련 장애의 예방 및/또는 치료용 본 발명의 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 용어 "산화 스트레스 관련 장애"는 활성 산소종의 생산과, 활성 중간체를 쉽게 해독하거나 이로 인한 손상을 쉽게 회복시키는 생물학적 시스템의 능력 사이의 불균형을 말한다. 그러한 질환의 예시는 비제한적으로 심혈관 질환, 암, 당뇨병, 관절염, 동맥경화증, 파킨슨 질환, 심부전, 심근경색, 알츠하이머 질환, 만성 피로 증후군 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0219] 일반적으로, 예방적 및 치료적 용도는 본 명세서에서 기술된 화합물을 대상, 바람직하게는 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 어떤 구체예에서, 대상은 상기에서 정의된 바와 같은 산화 스트레스 관련 장애의 위험이 있거나 진단을 받았다.

[0220] 본 발명의 관련 양상은 세포 또는 그 성분에 대한 손상을 방지하기 위해 반응성 산소 종, 특히 산화질소(NO) 수준의 적절한 균형을 유지하기 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 부가적 관련 양상은 반응성 산소 종, 특히 산화질소(NO)에 야기될 수 있는 세포 또는 그 성분(단백질, 지질 및 DNA을 포함하는 이에 제한되지는 않는)에 대한 손상 방지용 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양상은 NO 생성 저해와 및/또는 효소인 산화질소 합성효소 저해용의 본 발명에 따른 방법, 화합물 및 조성물 용도에 관한 것이다. 이들 방법은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화합물 및/또는 조성물을 세포, 성분 또는 효소와 접촉시키는 것을 포함한다. 시험관내 및 생체내에서의 반응성 산소 종 수준의 평가를 위한 정량적 방법 및 기술은 본업계에 널리 공지되어 있다.

[0221] 일반적으로, 예방적 및 치료적 용도는 본 명세서에서 기술된 화합물을 대상, 바람직하게는 치료를 필요로 하는 인간 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 상기 본 발명의 화합물은 금속 킬레이터/스캐빈저 (예를 들면 데스페리옥스아민 [Desferal[®], Fe³⁺ 및 기타 금속 이온을 청소할 수 있는 저 분자량 물질); $\bullet\text{OH}_2^-$ (superoxide), $\bullet\text{OH}$ (hydroxyl) 또는 NO (nitric oxide) 라디칼의 작은 스캐빈저 (예를 들면 아세틸 살리실산, $\bullet\text{O}_2^-$ 스캐빈저; 만니톨 또는 캡토프릴, $\bullet\text{OH}$ 스캐빈저; 아르기닌 유도체, NO를 생성하는 산화질소 합성효소 저해제); 반응성 산소 종에 대한 보호 작용을 돕는 단백질 또는 그의 단편 (예를 들면 $\bullet\text{O}_2^-$ 를 분해하는 슈퍼옥사이드 디스뮤타제; 과산화수소를 제거할 수 있는 NO, 카탈라제, 또는 글루타치온 퍼옥시다제를 트랩하는 헤모글로빈)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 다양한 항산화제와 함께 투여될 수 있다.

[0222] **E) 약학 조성물 및 제형**

[0223] 본 발명의 관련 양상은 하나 이상의 본 명세서에서 기술된 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물은: (i) 혈액 장애 (예를 들면 조혈 자극에 의해) 예방 및/또는 치료, (ii) 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증 예방, 및/또는 치료, (iii) 염증성-관련 질환 (예를 들면 자가면역 질환) 예방 및/또는 치료, 및/또는 (iv) 산화 스트레스 관련 장애 예방 및/또는 치료에 유용할 수 있다.

[0224] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적으로 유효한 양"은 특정 장애, 질환 또는 질병 치료 또는 예방용으로 대상에게 투여된 때, 그 장애, 질환 또는 질병을 치료 또는 예방하는데 충분한 화합물의 양을 의미한다. 투여량 및 치료적으로 유효한 양은 예를 들면 사용된 특이적 약물의 활성, 체중, 전반적 건강, 성별, 대상의 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 및 어떠한 약물 조합, 해당사항이 있는 경우 대상에 대해 화합물이 가지길 바라는 효과 및 화합물의 특성 (예를 들면 생물학적이용률, 안정성, 효능, 독성, 등), 및 대상이 겪고 있는 특이적 장애를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료적으로 유효한 양은 대상의 혈액 파라미터 (예를 들면 지질 프로필, 인슐린 수준, 혈당), 질환 상태 중증도, 장기 기능, 또는 근본적 질환 또는 합병

증에 따라 달라질 수 있다. 그러한 적절한 투여량은 본 명세서에서 기술된 분석을 포함하는 어떠한 이용가능한 분석에 의해 결정될 수 있다. 하나 이상의 상기 본 발명의 화합물을 사람에게 투여할 때, 의사는 예를 들면, 처음에는 비교적 저용량을 처방하고, 이후 적절한 반응이 얻어질 때까지 투여량을 증가시킬 수 있다.

- [0225] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA 중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 비히클이 존재하는 것을 말한다. 대표적인 본 발명의 화합물의 예시는 **표 2**의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0226] "약학적으로 허용가능한 비히클"은 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 담체를 말한다. 용어 "약학적으로 허용가능한"은 합리적인 이익/위험 비에 적합하면서 과도한 독성, 배합금지, 불안정성, 자극, 알레르기 반응, 등이 없이 인간이나 하등 동물의 조직과의 접촉 사용에 적합한 약물, 약제, 불활성 성분 등을 말한다. 바람직하게는 동물 특히 사람에서의 사용에 대한 연방 또는 주 정부의 규제 당국에 의해 승인되었거나 승인 가능하거나, 미국 약전이나 일반적으로 인정되는 다른 약전에 열거된 화합물 또는 조성물을 말한다. 약학적으로 허용가능한 비히클은 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 그의 적절한 혼합물, 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산 매체일 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 추가적인 예시는 비제한적으로 다음을 포함한다: 미국약전(USP) 주사용 물; 염화나트륨 주사, 링거 주사, 텍스트로스 주사, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사, 및 젯산화 링거 주사와 같지만 이에 제한되는 않는 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜과 같지만 이에 제한되는 않는 수-혼화성 비히클; 및 옥수수 오일, 면실유, 땅콩 오일, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트와 같지만 이에 제한되는 않는 비-수성 비히클. 미생물 작용의 예방은 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살, 등 항박테리아제 및 항진균 약제의 부가에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 예를 들면, 당류, 염화나트륨, 또는 만니톨 및 솔비톨 같은 폴리알콜 같은 등장 약제가 조성물 내에 포함된다. 예를 들면, 알부미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴 같은 흡수 지연 물질을 조성물 내에 포함함으로써 주사가능한 조성물의 흡수 연장을 도모할 수 있다.
- [0227] 어떤 구체예에서, 본 발명 조성물은 유효 양의 본 명세서에서 기술된 화학식 I의 화합물, 더욱 바람직하게는, 화학식 II 화합물을 포함한다. 특히 바람직한 것은 화합물 I, II, IV, VII, X, XI, 및 XIII이다. 더욱 바람직한 것은 3-펜틸페닐아세트산, 3-히드록시-5-펜틸페닐아세트산 및 3-헥실벤조산의 나트륨 염이다.
- [0228] 어떤 구체예에서 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA의 화합물을 포함하는 혈액 장애 예방 및/또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0229] 어떤 구체예에서 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA의 화합물을 포함하는 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증 예방 및/또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0230] 어떤 구체예에서 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA의 화합물을 포함하는 염증-관련 질환 예방 및/또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0231] 어떤 구체예에서 본 발명은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA의 화합물을 포함하는 산화 스트레스 관련 장애 예방, 지연 및/또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0232] 상기 본 발명의 화합물은 이용가능한 기술과 절차를 사용하여 약학 조성물로 투여 이전에 제제화될 수 있다. 예를 들면, 약학 조성물은 경구, 정맥내, 근육내, 근육-데포, 피하, 피하-데포, 설하, 비강내, 수강내, 외용 또는 직장내 경로에 의해 투여에 적합한 방법으로 제제화될 수 있다.
- [0233] 바람직하게는, 본 발명 화합물은 경구 투여될 수 있다. 본제형은 제약 업계에서 널리 공지된 어떠한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 제형이나 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용가능한 비히클 (예를 들면 불활성 희석제 또는 흡수가능한 식용 담체) 및, 임의로, 하나 이상의 부수적 성분과 조합시키는 것을 포함한다. 일반적으로, 본 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체, 또는 미세하게 분쇄된 고체 담체, 또는 둘다와 균일하고 치밀하게 조합시키고, 이후 필요한 경우 생성물을 성형하는 것에 제조된다. 그러한 치료적으로 유용한 조성물 내의 치료제의 양은 적절한 투여량이 얻어지는 정도이다.

- [0234] 경구 투여에 적절한 본 발명 제형은 캡셀제 (예를 들면 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡셀), 카세제, 환제, 정제, 로렌지제, 산제, 과립제, 펠렛제, 당의정, 예를 들면, 코팅된 (예를 들면, 장용 코팅) 또는 비코팅된, 또는 수성 또는 비-수성 액체 내 용액 또는 현탁액, 또는 오일-인-물 또는 물-인-오일 액체 에멀전, 또는 엘릭서 또는 시럽, 또는 트로키제 또는 구강 세척제 등의 형태일 수 있고, 활성 성분으로서 미리 설정된 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 볼루스(bolus), 연약(electuary) 또는 페이스트(paste)로서, 또는 대상 식이에 직접 혼합하여 투여될 수 있다. 또한, 특정 구체예에서 이들 펠렛은 (a) 약물 순간방출 또는 속방출 (즉, 코팅 없음); (b) 예를 들면, 장시간에 걸쳐 서방출을 제공하도록 코팅되거나; 또는 (c) 위장관 내약성 향상을 위해 장용성 코팅으로 코팅되도록 제제화될 수 있다. 본 발명 화합물이 원하는 위치 근처에서 또는 원하는 작용을 연장하여 다양한 시간에서 방출되도록, 전형적으로는 pH 또는 시간-의존성 코팅을 사용한 종래의 방법에 의해 코팅을 수행할 수 있다. 그러한 투여 제형은 전형적으로 비제한적으로 하나 이상의 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 왁스, 및 셀락을 포함한다.
- [0235] 경구 투여용 고체 투여 형태에서, 본 발명의 화합물은 구연산 나트륨 또는 이칼슘 포스페이트, 또는 다음과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합될 수 있다: 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 또는 아카시아와 같은 결합제; 글리세롤과 같은 보습제; 아가-아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 나트륨 카보네이트와 같은 붕해제; 파라핀과 같은 용해 지연제; 4차암 모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; 예를 들면, 세틸알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; 카올린 및 벤토나이트 클레이와 같은 흡수제; 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 그의 혼합물과 같은 활택제; 및 착색제. 캡셀제, 정제 및 환제의 경우, 약학 조성물은 또한 완충제를 포함한다. 유사한 타입의 고체 조성물은 락토스 또는 우유 당류와 같은 부형제와 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 또는 경질-충진 젤라틴 캡셀제 내에 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0236] 경구 조성물은 전형적으로 액체 용액, 에멀전, 현탁액, 등을 포함한다. 그러한 조성물 제조에 적절한 약학적으로 허용가능한 비히클은 분업계에 널리 공지되어 있다. 시럽, 엘릭서, 에멀전 및 현탁액용 담체의 대표적 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로스, 솔비톨 및 물을 포함한다. 현탁액에 대해, 전형적인 현탁화제는 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 트라카간트, 및 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 및 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기에서 개시된 감미제, 풍미제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분을 포함한다.
- [0237] 주사가능한 용도에 적절한 약학 조성물은 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수성 용액 (수용성인 경우) 또는 분산제 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우, 조성물은 멸균되어야 하고 쉽게 시린지에 넣을 수 있을 정도로 액상이어야 한다. 제조와 저장 조건 하에서 안정하여야만 하고 박테리아나 곰팡이 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야만 한다. 멸균 주사가능한 용액은 상기한 성분의 하나 이상의 조합과 함께 적절한 용매 내에서 필요한 양의 치료제를 투입하고, 이후 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본적인 분산 매체와 상기한 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 치료제를 투입함으로써 제조될 수 있다. 멸균 주사가능한 용액의 제조용 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 진공 건조 및 동결건조하여 활성 성분(즉, 치료제)의 분말과 이전 멸균-여과 용액으로부터의 추가적인 소량의 성분을 얻는 것이다.
- [0238] 또한 에어로졸과 같이 흡입에 의한 투여에 적합한 약학적 제형이 제공된다. 이들 제형은 본 명세서에서의 어떠한 화학식의 원하는 화합물의 용액 또는 현탁액 또는 그러한 화합물의 다수 고체 입자를 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물의 금속 염은 이들 화합물의 유리 산 형태가 아닌, 흡입 투여용 활성 약학적 성분 (API)의 미세 입자 제조에 적합한 물리적 화학적 특성을 가지고 있는 것으로 기대된다. 이 바람직한 제형은 소형 체임버 내에 배치하여 분무될 수 있다. 약제나 그 염을 포함하는 다수의 액적 또는 고체 입자를 형성하는 압축 공기 또는 초음파 에너지에 의해 분무를 수행할 수 있다. 액적 또는 고체 입자는 약 0.5 내지 약 5 마이크로미터 범위의 입자 크기를 가져야만 한다. 고체 입자는 미크론화와 같은 업계에 공지된 적절한 방법으로 본 명세서에 개시된 화학식의 고체 약제를 가공하여 얻어질 수 있다. 고체 입자 또는 액적의 크기는 예를 들면, 약 1 내지 약 2 마이크로미터일 수 있다. 이 양상에서, 이 목적을 이루기 위해 시판되는 분무기가 사용가능하다. 에어로졸로서의 투여에 적합한 약학적 제형은 액체 형태일 수 있고, 이 제형은 물을 포함하는 담체 내에, 본 명세서에 개시된 화학식의 수용성 약제 또는 그의 염을 포함한다. 분무시 제형의 표면 장력을 낮추어 소정의 크기 범위 이내의 충분한 액적 형성을 유발하는 계면활성제가 존재할 수 있다.

- [0239] 본 발명의 조성물은 예를 들면 대상의 표피 또는 상피 조직 상에 조성물을 직접 놓거나 펼침으로써, 또는 "패치"를 통해 경피적으로 대상에게 외용적으로도 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 예를 들면, 로션, 크림, 용액, 젤 및 고체를 포함한다. 이러한 외용 조성물은 본 발명의 화합물을 유효량, 통상 적어도 약 0.1%, 또는 약 1% 내지 약 5% 포함할 수 있다. 외용 투여용의 적절한 담체는 연속 필름과 같이 피부 상에 위치하여 남아 있고, 땀이나 물에 담금에 저항한다. 일반적으로, 담체는 자연적으로는 유기물이고 그 안에 치료제를 분사하거나 용해시켜 포함할 수 있다. 담체는 약학적으로 허용가능한 피부연화제, 유화제, 농후화제, 용매 등을 포함할 수 있다.
- [0240] 대상 약물의 전신 송달을 이루는데 유용한 기타 조성물은 설하, 구강 및 비강 투여 형태를 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 전형적으로는 수크로스, 솔비톨 및 만니톨과 같은 하나 이상의 가용성 충전제 물질; 및 아카시아, 미결정성 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 결합제를 포함한다. 상기에서 개시된 활택제, 감미제, 착색제, 향산화제 및 풍미제도 또한 포함될 수 있다.
- [0241] 본 발명 화합물은 또한 비경구, 복강내, 척수내 또는 뇌내에 투여될 수 있다. 그러한 조성물에 대해, 본 발명의 화합물은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 혼합물 내에, 및 오일 내에서 제조될 수 있다. 통상의 저장 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 미생물 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유할 수 있다.
- [0242] 본 발명의 치료 방법은 또한 (i) 혈액 장애, (ii) 신장 장애, 신증 및/또는 신장 장애 합병증, (iii) 염증성-관련 질환, 및/또는 (iv) 산화 스트레스 관련 장애의 예방 및/또는 치료에 대한 또 다른 치료적으로 유효한 약제와 함께 적어도 하나의 본 발명에 따른 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 공동 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 부가적 양상은 치료를 필요로 하는 대상에 대해 유효 양의 제 1 약제 및 제 2 약제를 투여하는 것을 포함하는, 대상의 병용 치료 방법에 관한 것으로서, 여기서 제 1 약제는 화학식 I에서 정의된 바와 같고, 및 제 2 약제는 상기한 (i) 내지 (v) 장애 또는 질환 중 어느 하나의 예방 또는 치료용이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "병용하는" 또는 "병용으로"은 제 2 약제의 존재 하에 제 1 약제를 투여하는 것을 포함한다. 병용하는 치료적 치료 방법은 제 1, 제 2, 제 3 또는 부가적 약제를 공동투여하는 방법을 포함한다. 병용하는 치료적 치료 방법은 제 2 또는 부가적 약제 존재 하에서 제 2 또는 부가적 약제를 투여하는 방법을 포함하는데, 여기서 제 2 또는 부가적 약제는 예를 들면 미리 투여하여 둘 수 있다. 병용하는 치료적 치료 방법은 또한 서로 다른 실행자에 의해 단계적으로 수행될 수 있다. 예를 들면, 한 실행자는 대상에게 제 1 약제를 투여하고 제 2 실행자는 대상에게 제 2 약제를 투여하고 이들 투여 단계는 제 2 약제 (및/또는 부가적 약제) 존재 하에 제 1 약제 (및/또는 부가적 약제)가 투여되는 한 동시에 수행될 수 있고, 또는 거의 동시에, 또는 별도 시간에 수행될 수 있다. 실행자 및 대상은 동일 개체일 수 있다 (예를 들면 사람).
- [0243] 따라서, 본 발명은 또한 상기한 질환 또는 질병 중의 하나의 증상 또는 합병증을 방지, 감소 또는 제거하기 위한 방법에 관한 것이다. 본 방법은 치료를 필요로 하는 대상에 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함하는 제 1 약학 조성물 및 하나 이상의 부가적 활성 성분을 포함하는 제 2 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 모든 활성 성분은 치료되는 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상 또는 합병증을 저해, 감소 또는 제거하는데 충분한 양으로 투여된다. 하나의 양상에서, 제 1 및 제 2 약학 조성물의 투여는 적어도 약 2분 정도 시간적으로 떨어져 있다. 바람직하게는 제 1 약제는 본 명세서에서 정의된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V, 화학식 VA의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들면 나트륨 염이다. 제 2 약제는 상기한 화합물의 리스트로부터 선택될 수 있다.
- [0244] **F) 키트**
- [0245] 본 발명 화합물은 용기 (예를 들면 포장, 박스, 바이알, 등)를 임의로 포함하는 키트의 일부로서 포장될 수 있다. 키트는 본 명세서에서 기술된 방법에 따라 상업적으로 사용될 수 있고 본 발명의 방법에서의 사용에 대한 설명서를 포함할 수 있다. 부가적인 키트 성분은 산, 염기, 완충 약제, 무기 염, 용매, 향산화제, 보존제, 또는 금속 킬레이터를 포함할 수 있다. 부가적 키트 성분은 하나 이상의 부가적 키트 성분을 포함하는 순수 조성물, 또는 수성 또는 유기 용액으로서 존재한다. 어떠한 또는 모든 키트 성분은 임의로 완충제를 더욱 포함한다.
- [0246] 본 발명 화합물은 동시에 또는 동일한 투여 경로로 환자에게 투여할 수도 아닐수도 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 의료 종사자에 의해 사용될 때, 두 개 이상의 활성 성분의 적절한 양을 환자에게 쉽게 투여할 수 있는 키트를 포함한다.
- [0247] 본 발명의 전형적인 키트는 적어도 하나의 본 발명에 따른 화합물, 예를 들면, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 IIA, 화학식 IIB, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 IVA, 화학식 IVB, 화학식 V,

화학식 VA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 단위 투여 형태, 및 적어도 하나의 부가적 활성 성분의 단위 투여 형태를 포함한다. 본 발명에 따른 화합물과 관련하여 사용할 수 있는 부가적 활성 성분의 예시는 상기한 바와 같이 본 발명 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 어떠한 화합물을 비제한적으로 포함한다.

[0248] 본 발명의 키트는 활성 성분을 투여하는데 사용되는 장치를 더욱 포함한다. 그러한 장치의 예시는 비제한적으로 시린지, 드립 백, 패치, 흡입기, 관장기 및 좌제 투여용 디스펜서를 포함한다.

[0249] 본 발명 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하는데 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 비히클을 더욱 포함한다. 예를 들면, 활성 성분이 비경구 투여용으로 재구성해야만 하는 고체 형태로 제공된다면, 이 키트는 활성 성분을 용해할 수 있는 적절한 비히클의 밀봉 용기를 포함하여, 비경구 투여에 적합한 무-입자 멸균 용액을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 예시는 상기에서 제공되어 있다.

[0250] 제목(Headings)은 참고로서 특정 부분을 찾는 데 도움을 주기 위해 본 명세서에 포함되어 있다. 이들 제목은 그 부분에 기술되어 있는 개념의 범위를 제한하기 위한 것이 아니고, 이들 개념은 명세서 전체를 통해 다른 부분에도 적용가능하다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에서 나타난 구체예로 제한되는 의도가 아니고, 본 명세서에 기술된 원칙과 신규한 특징과 일치하는 가능한 최대한 넓은 범위에 따르는 것이다.

[0251] 단수 형태는 문맥상 명백히 달리 표시하고 있지 않는 한 상응하는 복수의 언급을 포함한다.

[0252] 달리 표시되어 있지 않는 한, 명세서와 청구범위에 사용된 성분의 사용량, 반응 조건, 농도, 특성 등은 용어 "약"에 의해 모든 경우 변경될 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 적어도, 각 수치적 파라미터는 보고된 유의한 자릿수의 숫자의 면에서, 통상의 반올림 기술을 적용하여 적어도 간주되어야만 한다. 따라서, 반대로 표시되어 있지 않는 한, 본 명세서와 첨부된 청구범위에 규정된 숫자 파라미터는 언고자 하는 특성에 따라 변화할 수 있는 근사값이다. 구체예의 가장 넓은 범위를 규정하는 수치 범위와 파라미터가 근사값임에도 불구하고, 특정 실시예에서 규정된 수치는 가능한 정확하게 보고되어 있다. 그렇지만, 모든 수치는 실험, 시험 측정값, 통계 분석 등의 편차로 인해 자연적으로 어떠한 오차를 포함한다.

[0253] 당업자는 통상의 실험, 본 명세서에 기술된 특정 절차, 구체예, 청구범위, 실시예에 대한 수많은 동등물을 이용하여 인지하거나 특정할 수 있다. 그러한 동등물은 본 발명의 범위 이내이고 첨부된 청구범위 내에 포함된다고 생각된다. 본 발명은 다음 실시예에 의해 더욱 예시하는 바, 실시예는 추가적 한정으로서 간주되어서는 안된다.

[0254] **실시예**

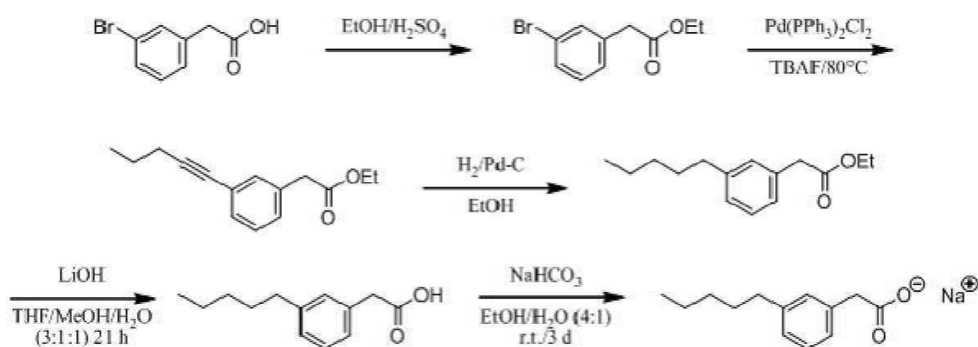
[0255] 이하에 규정된 실시예는 일반식 I에 포함되는 특정 대표적인 화합물의 제조에 대한 예시적 방법을 제공한다. 어떤 실시예는 본 발명의 특정 대표적인 화합물의 예시적 용도를 제공한다. 또한 시험관내 및 생체내 효능에 대한 본 발명의 화합물을 분석하기 위한 예시적 방법을 제공한다.

[0256] **실시예 1: 3-펜틸페닐아세트산의 나트륨 염 (이하 화합물 I) 제조를 위한 상세한 실험 절차**

[0257] **장치:**

[0258] 모든 HPLC 크로마토그램 및 질량 스펙트럼은 용리제로서 0.01% TFA을 2 mL/min의 흐름으로 사용하여 15-99% CH₃CN/H₂O의 5분에 걸친 구배로 분석 C18 칼럼 (250 x 4.6 mm, 5 마이크론)을 사용하여 HP 1100 LCMS Agilent 장치 상에 기록하였다.

[0259] **화합물 I: 소노가시라(Sonogashira)의 변형 절차를 사용한 합성:**



[0260] **단계 1:**

[0262] 에탄올 (100 mL) 내 3-브로모페닐아세트산 (5.02g, 23.33 mmol)의 용액/현탁액에 실온에서 농축 황산 (1mL)을 부가하였다. 무색 고체를 이후 밤새 80° C에서 교반시켰다. 용액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (25 mL), 물 (25 mL)로 희석하고 두 층을 분리시켰다. 수층을 2 x 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 식염수 (20 mL)로 추출시켰다. 조합시킨 유기층을 NaHCO₃ (25 mL) 2 x 포화 용액, 식염수 (25 mL)로 세척하고 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다. 여과 후 용액을 건조시키까지 증발시켰다. 이에 의해 얻은 황색 오일을 얻었다 (5.4 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 및 14.3 Hz, 2H), 7.177.26 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.56 Hz, 1H).

[0263] **단계 2:**

[0264] 에틸 (3-브로모페닐)아세테이트 (0.3 g, 1.24 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물 (0.97 g, 3.72 mmol)의 혼합물을, 밀봉 튜브 내에서 PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 0.037 mmol; 3 mole %) 및 1펜틴 (367 μl, 3.72 mmol)로 처리시켰다. 튜브를 80° C에서 2 시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 물로 처리시키고, 디에틸 에테르로 추출시켰다. 유기 추출물을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜 크루드 생성물을 얻었다. 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 2:98로 용리시키는 Biotage™ 25M 칼럼 (실리카) 상에서 정제시켜, 에틸 (3-펜틴(1일)페닐)아세테이트를 얻은 황색 오일 (0.23 g, 79%)로서 얻었다.

[0265] **단계 3:**

[0266] 에탄올 (5 mL) 내 에틸-3-펜틴-1-일페닐아세테이트 (0.23 g, 0.98 mmol)에 질소 분위기 하에서 탄소 상의 Pd (10%, 25 mg, 10%w/w)를 부가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에서 실온에서 밤새 강하게 교반시켰다. 용액을 여과시키고 팔라듐/탄소를 에탄올 (20 mL)로 세척시켰다. 여액을 실리카 겔로 농축시켰다. 크루드 생성물을 10 % 헥산/에틸 아세테이트 혼합물을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 투명한 오일을 얻었다 (0.21 g, 90%).

[0267] **단계 4:**

[0268] 테트라하이드로푸란 (5 mL), 메탄올 (1.5 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 에스테르 (0.2 g, 0.9 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 (0.09 g, 3.6 mmol)를 0° C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 불용물을 여과시키고 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 이후 2M HCl로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켰다. 크루드 물질을 에틸 아세테이트/헥산 (0:10 내지 4:6)을 용리제로서 사용하여 40 L Biotage 칼럼 (실리카) 상에서 정제시켰다. 이에 의해 순수 (3-펜틸페닐)아세트산 (0.19 g, 99%)을 백색 점착성 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.61 (qt, *J* = 7.6 Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.20 (m, 1H); LRMS (ESI): *m/z* 207 (MH⁺); HPLC: 4.3분.

[0269] **단계 5:**

[0270] 에탄올 (4 mL) 및 물 (1 mL) 내 산 (0.19 g, 0.82 mmol)의 교반시킨 용액에 나트륨 비카보네이트 (0.07 g, 0.82 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 증발시키고 백색 점착성 고체를 물 내에 용해시키고 용액을 동결건조시켰다. 이에 의해 (3-펜틸페닐)아세트산 (0.17 g, 92%)의 순수 나트륨 염을 백색 고체로서 얻었다. mp 110-112° C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.60 (qt, *J* = 7.4 Hz, 15.0 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.12 (m, 3H); LRMS (ESI): *m/z* 207 ((MH⁺)); HPLC: 4.3분.

[0271] **화합물 II,의 나트륨 염 E-(3-펜트-1-에닐페닐)아세트산**

[0272] 상기 화합물을 화합물 I에 관해 E-(3-펜트-1-에닐페닐)아세트산 메틸 에스테르로부터 시작하여 제조하였다. 후자는 Suzuki 조건 하에서 3-브로모페닐 아세트산 메틸 에스테르를 트랜스-1-펜트에닐보론산 피나콜 에스테르와 반응시켜 제조하였다. 백색 고체; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.32 (s, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 6.35 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.20-6.27 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.45-1.54 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ = 179.26, 138.25, 137.92, 130.32, 130.04, 128.06, 127.59, 126.60,

123.52, 45.21, 35.06, 22.52, 12.89; LRMS (ESI): m/z 205 (MH^+); HPLC: 4.1분.

[0273] **화합물 III, (2-히드록시-5-펜틸페닐)아세트산의 나트륨 염**

[0274] 상기 화합물을 5-브로모-2-메톡시페닐아세트산 메틸 에스테르로부터 시작하여 화합물 I에 관해 제조하였다. 메톡시 기 탈메틸화는 보론 트리브로마이드 ($1M/CH_2Cl_2$) 용액을 사용하여 $78^\circ C$ 에서 1 시간 동안, 이후 $0^\circ C$ 에서 20분 간 수행되었다. 백색 고체; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.88 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.291.38 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ = 180.08, 154.04, 134.03, 130.26, 127.36, 124.15, 116.57, 42.48, 34.91, 31.60, 31.42, 22.45, 13.24; LRMS (ESI): m/z 177 ($MH^+CONaOH$); HPLC: 3.7분.

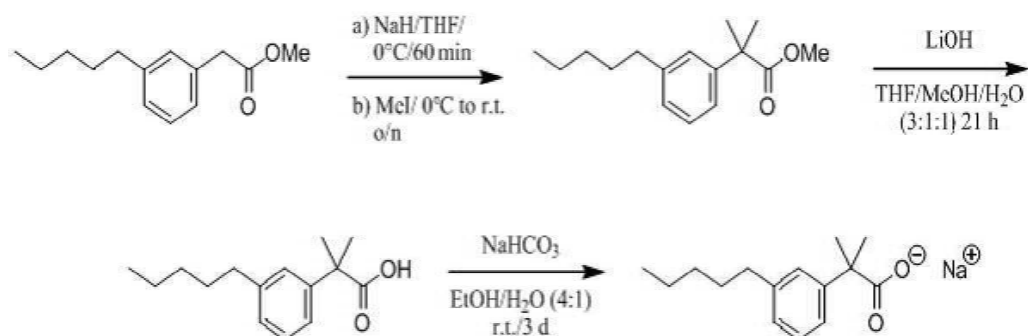
[0275] **화합물 IV, 3-(4-플루오로-3-펜틸페닐)프로피온산의 나트륨 염**

[0276] 상기 화합물을 화합물 I에 관해 *E*-메틸-3-(3-브로모-4-플루오로페닐)아크릴레이트로부터 시작하여 제조하였다. 후자는 건조 디클로로메탄 내 3-브로모-4-플루오로벤즈알데히드 및 에톡시탄소일메틸렌 트리페닐포스포란 용액을 실온에서 혼합함으로써 제조하였다. 백색 고체; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 6.67-6.74 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.99-1.06 (m, 4H), 0.61 (t, J = 6.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ = 182.38, 160.69, 158.28, 137.37, 130.34, 129.58, 126.84, 114.99, 39.68, 31.51, 29.92, 28.90, 22.31, 16.66; LRMS (ESI): m/z 221 (MH^+H_2O); HPLC: 4.5분.

[0277] **화합물 V, 3-(3-펜틸페닐)프로피온산의 나트륨 염**

[0278] 상기 화합물을 화합물 I에 관해 3-옥소-3-브로모페닐프로피온산 에틸 에스테르로부터 시작하여 제조하였다. 케톤 기 및 이중 결합을 에탄올 내 팔라듐/탄소를 사용하여 수소 압력 하 동시에 감소시켰다. 백색 고체; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14-7.10 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 4H), 0.90 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 179.3, 141.2, 140.8, 126.7, 126.4, 124.0, 123.8, 38.6, 34.2, 31.2, 29.9, 29.8, 20.9, 11.7; LRMS (ESI): m/z 203 ($MH^+CONaOH$); HPLC: 4.5분.

[0279] **화합물 VI, 2-메틸-2-(3-펜틸페닐) 프로피온산의 나트륨 염**



[0280]

[0281] **단계 1:**

[0282] 무수 THF (8 mL) 내 나트륨 하이드라이드 (60% w/w 미네랄 오일 내; 0.5 g, 13.6 mmol)의 현탁액을 $0^\circ C$ 까지 냉각시키고, 무수 THF (4 mL) 내 메틸 [3-펜틸페닐]아세테이트 (1.0 g, 4.5 mmol) 용액으로 처리시켰다. 반응물을 $0^\circ C$ 에서 60분동안 교반시키고, 이후 메틸 아이오다이드 (0.7 mL, 11.3 mmol)로 처리하였다. 반응물을 천천히 실온까지 데워지게 두고, 이 온도에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드 (10 mL)의 부가에 의해 급냉시키고, 혼합물을 에테르 (3 x 20 mL)로 추출시켰다. 조합시킨 추출물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 에틸 아세테이트/헥산 1:99 이후 2:98로 용리시키는 실리카 패드

상에서 정제시켜, 메틸 2-메틸-2-(3-펜틸페닐) 프로피오네이트를 무색 오일 (0.68 g, 60%)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.18-7.22 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H); HPLC: 5.5 분.

[0283] **단계 2:**

[0284] THF (8 mL), 메탄올 (2 mL) 및 물 (2 mL) 내 에스테르의 용액을 리튬 히드록사이드 (0.2 g, 8.2 mmol)로 처리시키고, 반응물을 실온에서 밤새, 이후 50° C에서 2 일 동안, 및 실온에서 10 일 동안 교반시켰다. 반응물을 여과시키고 깔때기를 메탄올 (2 x 20 mL)로 세척시켰다. 조합시킨 여액 및 세척액을 2M HCl (7 mL)로 처리하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출시켰다. 조합시킨 추출물을 물 (2 x 30 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜, 2-메틸-2-(3-펜틸페닐) 프로피온산을 얻은 황색 시럽 (0.64 g, 99%)으로서 얻었다. 이 물질을 추가 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.27 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 2.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H); LRMS (ESI): m/z 257 (MNa⁺); HPLC: 4.7분.

[0285] **단계 3:**

[0286] 에탄올 (16 mL) 내 산의 용액을 물 (4 mL) 및 나트륨 비카보네이트 (0.2 g, 2.7 mmol)로 처리시키고, 반응물을 실온에서 3 일 교반시켰다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔사를 물 내에 용해시키고, 여과시키고 동결건조시켜 나트륨 2-메틸-2-[3-펜틸페닐]프로피오네이트를 백색 고체로서 (0.7 g, 96%) 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.19-7.23 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 2.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.28-1.39 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 184.35, 148.62, 142.13, 127.51, 126.14, 125.32, 123.16, 36.01, 31.57, 31.40, 27.45, 22.44, 13.22; LRMS (ESI): m/z 235; (MNa⁺ + 2H⁺); HPLC: 4.6분.

[0287] **화합물 VII, 3-히드록시-2-(3-펜틸페닐)프로피온산의 나트륨 염**

[0288] 상기 화합물을 나트륨 하이드라이드를 디이소프로필아민/n-부틸리튬로 대체하고 메틸 아이오다이드를 히드록시 메틸-1H-벤조트리아졸로 대체한 것을 제외하고 화합물 VI에 관해 제조하였다. 백색 고체; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.14 (m, 3H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz); ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD): δ 179.7, 142.7, 139.8, 128.4, 127.9, 126.3, 125.6, 65.2, 57.5, 35.8, 31.5, 31.3, 22.4, 13.2; LRMS (ESI): m/z 473 (2M⁺ 2Na⁺ + 3H⁺); HPLC: 3.5분.

[0289] **화합물 VIII, 2-(3-펜틸페닐)프로피온산의 나트륨 염**

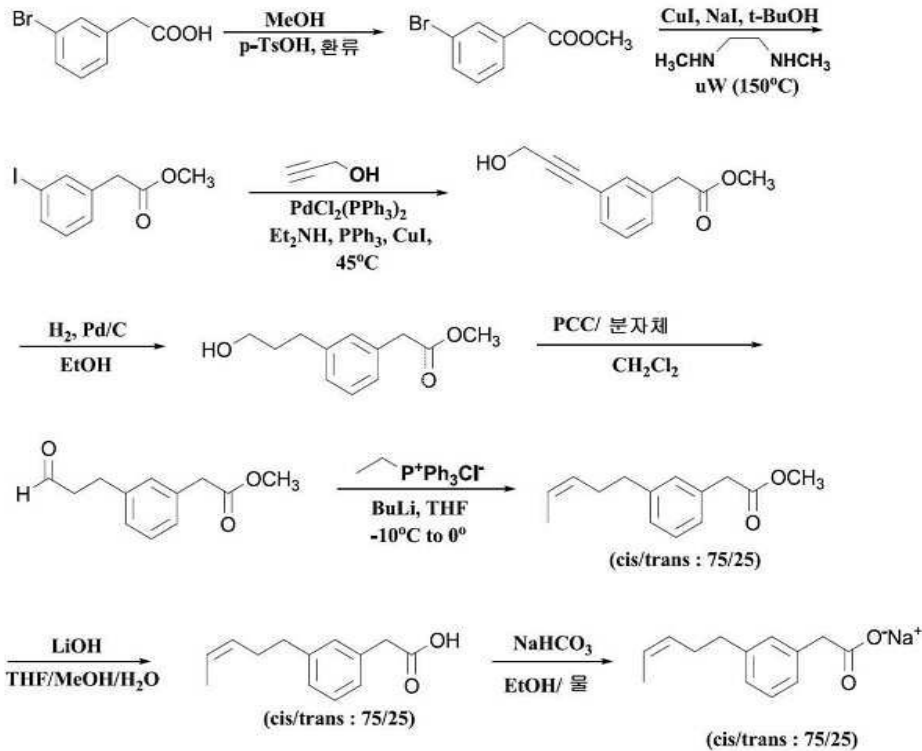
[0290] 상기 화합물을 화합물 I에 관해 2-메틸-2-(3-펜틸페닐)말론산 디에틸 에스테르로부터 시작하여 제조하였다. 후자는 2-(3-브로모페닐)말론산 디에틸 에스테르를 메틸 아이오다이드 반응시키고 이후 트랜스-1-펜트에닐-1-보론산 피나콜 에스테르를 사용하여 Suzuki 커플링하고 이후 수소화에 의해 이중 결합을 감소시켜 제조하였다. 백색 고체; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.19-6.95 (m, 4H), 3.54 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37-1.20 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 182.2, 144.4, 142.5, 127.8, 127.6, 125.8, 124.7, 49.2, 35.9, 31.5, 31.3, 22.4, 19.0, 13.2; LRMS (ESI): m/z 221(M⁺ Na⁺ + 2H⁺); HPLC: 4.5분.

[0291] **화합물 IX, 3-(3-부틸페닐)프로피온산의 나트륨 염**

[0292] 상기 화합물을 화합물 IV에 관해 E-메틸-3-(3-부트-1-에닐페닐)아크릴레이트로부터 시작하여 제조하였다. 후자는 이소프탈데히드를 카르보메톡시메틸렌 트리페닐포스포란과 반응시키고 이후 n-부틸트리페닐포스포늄 브로마

이드를 사용하여 Wittig 반응에 의해 제조하였다. 백색 고체; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.68 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 2.43 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.29 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 1.40 (m, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.14 (m, 2H, $J = 7.4$ Hz), 0.72 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (101MHz, CD_3OD): δ 142.7; 142.4; 128.2; 128.0; 125.6; 125.4; 125.3; 40.1; 35.5; 33.9; 32.7; 22.2; 13.1; LRMS (ESI): m/z 209 (MH^+); HPLC: 4.1분.

[0293] **화합물 X, E/Z-(3-펜트-3-에닐페닐)아세트산의 나트륨 염**



[0294]

[0295] **단계 1:**

[0296] 메탄올 (150 mL) 내 (3-브로모페닐)아세트산 (12.2 g, 56.8 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 (5.4 g, 28.4 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 환류에서 3 시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트/물 (3:2)의 혼합물 내에 용해시켰다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트 (9:1)의 혼합물로 용리시키는 실리카 패드를 사용하여 정제시켰다. 이에 의해 (3-브로모페닐)아세트산 메틸 에스테르를 무색 오일로서(11.7 g, 90%) 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.46$ (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 2H); LRMS (ESI): $m/z = 229$ (MH^+); HPLC: 3.8분.

[0297] **단계 2:**

[0298] tert-부탄올 (24 mL) 내 에스테르 (6.0 g, 26.2 mmol)의 용액에, 질소 분위기 하에서, 나트륨 아이오다이드 (7.8 g, 52.4 mmol), N,N'-디메틸에틸에데디아민 (0.3 mL, 2.6 mmol) 및 구리 아이오다이드 (0.3 g, 1.3 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 145°C에서 1시간 동안 마이크로파 장치 내에서 가열시켰다. 물 (100 mL)를 추가시키고 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출시켰다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 헥산/에틸 아세테이트 (8:2)의 혼합물을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해 3아이오도페닐아세트산 메틸 에스테르를 무색 오일로서(6.6 g, 86%) 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63$ (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H); LRMS (ESI): $m/z = 277$ (MH^+).

[0299] **단계 3:**

[0300] 아이오도에스테르 (6.2 g, 22.5 mmol)를 팔라듐 클로라이드 (0.16 g, 0.22 mmol), 트리페닐포스핀 (59.0 mg, 0.22 mmol) 및 디에틸아민 (60 mL)과 질소 분위기 하에서 혼합시켰다. 이 혼합물에 구리(I) 아이오다이드 (43 mg, 0.22 mmol) 및 프로파길 알콜 (1.57 g, 28.1 mmol)을 부가하고 반응 혼합물을 밤새 45° C에서 교반시켰다. 디에틸아민을 감압 하에서 제거하고 100 mL 물을 부가하였다. 혼합물을 이후 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출시키고 크루드 생성물을 에틸 아세테이트/헥산 (30%)의 혼합물을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해 순수 [3-(3-히드록시프로프-1-이닐)페닐]아세트산 메틸 에스테르를 갈색 오일로서 (3.8 g, 84%) 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.37 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 4.49 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.68 (t, J = 6.3 Hz, 1H); LRMS (ESI): m/z = 227 (MNa⁺); HPLC: 2.7분.

[0301] **단계 4:**

[0302] 에탄올 (70 mL) 내 메틸 에스테르 (3.8 g, 18.7 mmol)에 질소 분위기 하에서 10% 팔라듐/탄소 (0.30 g)를 부가하였다. 분위기를 수소로 바꾸었다. 혼합물을 강하게 실온에서 밤새 교반시켰다. 용액을 여과시키고 팔라듐/탄소를 에탄올 (50 mL)로 세척시켰다. 여액을 농축시키고 크루드 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 (3:2)의 혼합물을 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해 순수 3(3히드록시프로필)페닐]아세트산 메틸 에스테르를 무색 오일로서(3.20 g, 82%) 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H); LRMS (ESI): m/z = 209 (MH⁺); HPLC: 2.6분.

[0303] **단계 5:**

[0304] 0° C에서, 질소 분위기 하에서, 피리디늄 클로로크로메이트 (1.44 g, 6.70 mmol) 및 분자체를 건조 디클로로메탄 (20 mL) 내 메틸 에스테르 (0.9 g, 4.4 mmol)의 용액에 부가시켰다. 반응 혼합물을 20분간 0° C에서 및 3 시간 실온에서 교반시켰다. 에테르 (20 mL)를 부가시키고 침전물을 여과시키고 에테르 (40 mL)로 세척시켰다. 여액을 증발시켜 [3-(3-옥스포필)페닐]아세트산 메틸 에스테르를 갈색 오일로서 (0.9 g, 97%) 얻었다. 알데히드를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.82 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

[0305] **단계 6:**

[0306] 알데히드 (0.9 g, 4.3 mmol)를 테트라하이드로푸란 (9 mL) 내에 용해시켰다. 건조 테트라하이드로푸란 (17 mL) 내 (에틸)트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.1 g, 5.6 mmol) 용액을 함유하는 별도의 플라스크 내에 -10° C에서 2.3 M n-부틸리튬 (1.94 mL, 5.8 mmol) 용액을 부가하였다. 오렌지색 용액을 이 온도에서 20분 및 0° C에서 40분 교반시켰다. 이 용액에 상기 알데히드를 부가하고 이 혼합물을 1 시간 동안 0° C에서 및 실온에서 밤새 교반시켰다. 물 (30 mL)을 이후 부가시키고 및 유기층을 에테르 (3 x 30 mL)로 추출시켰다. 조합시킨 에테르 층을 식염수로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를 용리제로서 페트롤레움 에테르/에틸 아세테이트 (95%)의 혼합물을 사용하여 정제시켰다. 이에 의해 순수 E/Z-(3-헨트-3-에닐페닐)아세트산 메틸 에스테르를 무색 오일로서(0.25 g, 27%) 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13-7.18 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 3H), 5.31-5.44 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.25-2.31 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 3.3, 1.4 Hz, 3H).

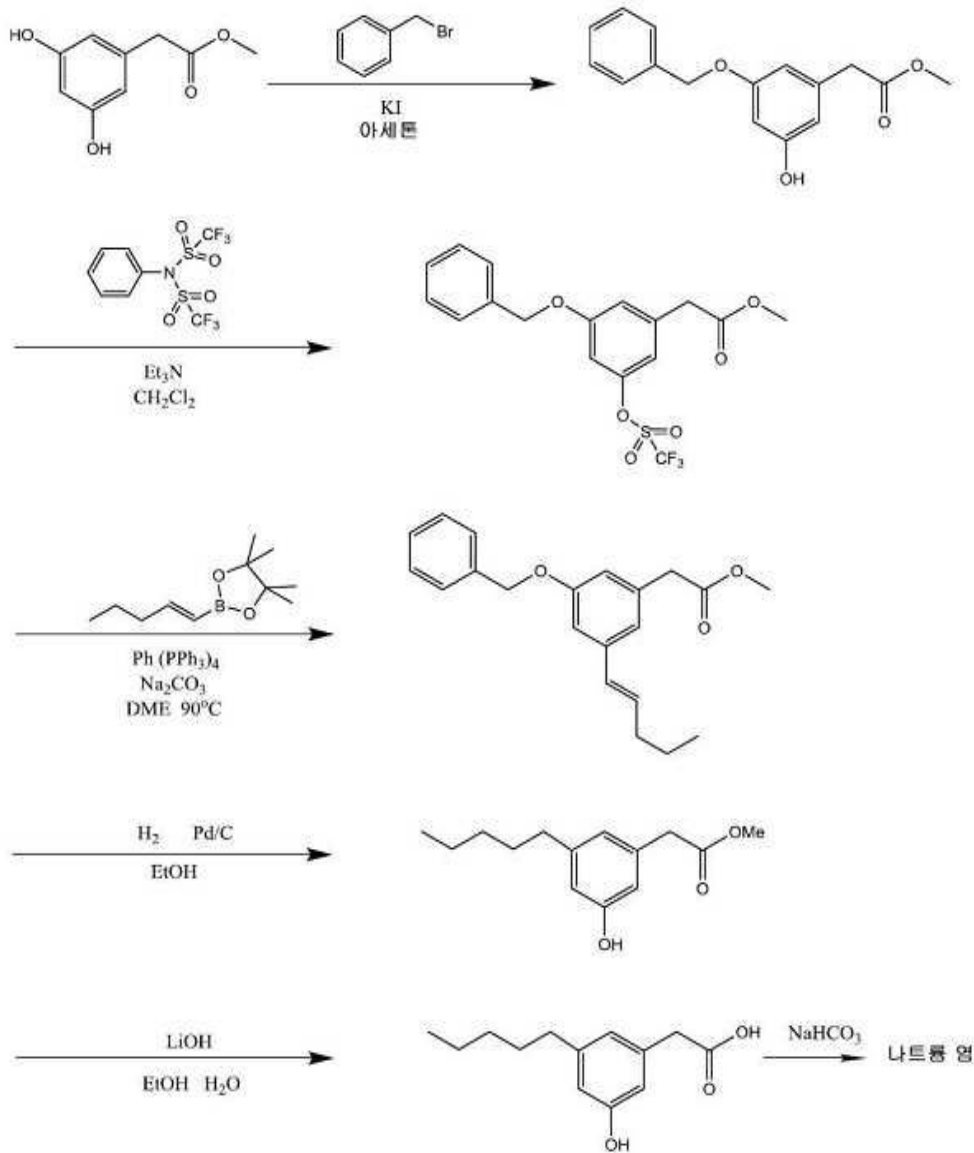
[0307] **단계 7:**

[0308] 테트라하이드로푸란 (3 mL), 메탄올 (1.5 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 올레핀 (0.13 g, 0.60 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 (73 mg, 3.1 mmol)를 0° C에서 부가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 용매를 농축시키고, 2M HCl로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출시켰다. 유기 상을 건조시키고 높은 진공 하에서 증발시켰다. 크루드 생성물을 에틸 아세테이트/헥산 (20%)을 사용하여 실리카 패드 상에서 정제시켰다. 이에 의해 순수 E/Z-(3-헨트-3-에닐페닐) 아세트산 (0.12 g, 100%)을 무색 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.70-11.50 (br s, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 5.44-5.53 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 3H).

[0309] 단계 8:

[0310] 에탄올 (3 mL) 및 물 (2 mL) 내 산 (0.12 g, 0.6 mmol)의 교반시킨 용액에 나트륨 비카보네이트 (50 mg, 0.6 mmol)를 추가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 농축시키고 잔사를 물 (70 mL) 내에 희석시키고 용액을 동결건조시켰다. 이에 의해 *E/Z*-(3-펜트-3-에닐페닐)아세트산의 순수 나트륨 염을 백색 고체로서 (0.14 g, 90%) 얻었다. ¹HNMR (400 MHz, D₂O): (major, *E*이성질체) δ = 7.12 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.35-1.44 (m, 3H).

[0311] 화합물 XI, [3-히드록시-5-펜틸페닐]아세트산의 나트륨 염



[0312]

[0313] 단계 1:

[0314] 아세톤 (100 mL) 내 메틸 [3,5-디히드록시페닐]아세테이트 (2.1 g, 11.5 mmol)의 용액을 칼륨 카보네이트 (2.4 g, 17.4 mmol), 칼륨 이오다이드 (0.38 g, 2.31 mmol) 및 벤질 브로마이드 (1.5 mL, 12.7 mmol)로 처리시키고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 물로 희석하고, 디클로로메탄 (x 3)으로 추출시켰다. 조합시킨 유기 추출물을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 크루드 물질을 40 % 에틸 아세테이트/헥산로 용리시키는 Biotage™40M 칼럼 (실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-벤질옥시-5-히드록시페닐]아세테이트 (1.0 g, 33%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.42 (m, 5H), 6.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.38-6.39 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (s, 2H).

[0315] 단계 2:

[0316] CH_2Cl_2 (15 mL) 내 벤질 에테르 (1.04 g, 3.8 mmol)의 용액을 0° C에서, *N*-페닐비스(트리플루오로설포닐)이미드 (1.40 g, 3.9 mmol)로 처리시키고, 이후 트리에틸아민 (0.6 mL, 4.1 mmol)를 천천히 부가하였다. 반응물을 0° C에서 1 시간 동안, 및 이후 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 이후 디에틸에테르 (x 2)로 추출시켰다. 조합시킨 유기 추출물을 1M 수성 나트륨 히드록사이드, 물 (x 2) 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 이후 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 증발시켜, 크루드 생성물을 얻었다. 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 1:4로 용리시키는 Biotage™40M 칼럼 (실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-벤질옥시-5-트리플루오로메탄설포닐옥시페닐]아세테이트 (1.2 g, 79%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.46 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H).

[0317] 단계 3:

[0318] 디메톡시에탄 (5 mL) 내 *E*-1-펜텐-1-일보론산 피나콜 에스테르 (0.8 g, 3.9 mmol)의 용액을 디메톡시에탄 (5 mL) 내 트리플레이트 (1.2 g, 3.0 mmol)의 용액으로 처리시켰다. 용액을 팔라듐 제로 (0.7 g, 0.6 mmol) 및 2M 수성 나트륨 카보네이트 (1.3 mL, 2.6 mmol)로 처리시켰다. 혼합물을 이후 90° C에서 3 일 가열시켰다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 및 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여액을 진공에서 증발시키고, 크루드 물질을 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 5:95로 용리시키는 Biotage™25M 칼럼 (실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-벤질옥시-5-펜텐-1-에닐]페닐]아세테이트 (0.4 g, 40%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.47 (m, 5H), 6.90-6.92 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.24 (dt, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.20 (td, $J = 7.4, 6.8$ Hz, 2H), 1.51 (dt, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0319] 단계 4:

[0320] 에탄올 (13 mL) 내 알켄 (0.4 g, 1.2 mmol)의 용액을 탄소 상의 1% 팔라듐 (40 mg)으로 처리시켰다. 혼합물을 1 atm 수소 하에서 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 여과시키고, 진공에서 증발시키고, 에틸 아세테이트/헥산 0:1 내지 15:85로 용리시키는 Biotage™25S 칼럼 (실리카) 상에서 정제시켜, 메틸 [3-히드록시-5-펜틸페닐]아세테이트 (0.3 g, 93%)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64 (s, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 4H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[0321] 단계 5:

[0322] 에탄올 (12 mL) 내 에스테르 (0.3 g, 1.3 mmol)의 용액을 물 (3 mL) 및 리튬 히드록사이드 (155 mg, 6.4 mmol)로 처리시키고, 혼합물을 강하게 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고; 디클로로메탄으로 세척시키고; 이후 1M 수성 HCl로 pH 1까지 산성화시키고 디클로로메탄 (x 3)으로 추출시켰다. 조합시킨 유기 추출물을 나트륨 설페이트 상에서 건조시켰다 (0.3 g, 95%). 이 물질을 추가 정제없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.66 (s, 1H), 6.58-6.59 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H).

[0323] 단계 6:

[0324] 에탄올 (6 mL) 및 물 (6 mL) 내 산 (0.27 g, 1.23 mmol)의 용액을 나트륨 비카보네이트 (0.1 g, 1.2 mmol)로 처리시키고, 반응물을 실온에서 몇 시간 교반시켰다. 용매를 진공에서 농축시키고, 용액을 물로 희석하고, 여과시키고 (0.2 μm), 및 동결건조시켜 나트륨 [3-히드록시-5-펜틸페닐]아세테이트를 백색 고체로서 (0.3 g, 95%) 얻었다. mp 63-66° C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6.63 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 177.79, 155.31, 142.36, 137.62, 119.08, 111.66, 111.18, 43.70, 34.17, 29.95, 29.56, 20.87, 11.64; LRMS (ESI): m/z 445.2 (2M $2\text{Na}^+ + 3\text{H}^+$), m/z 223 (M $\text{Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3.5분.

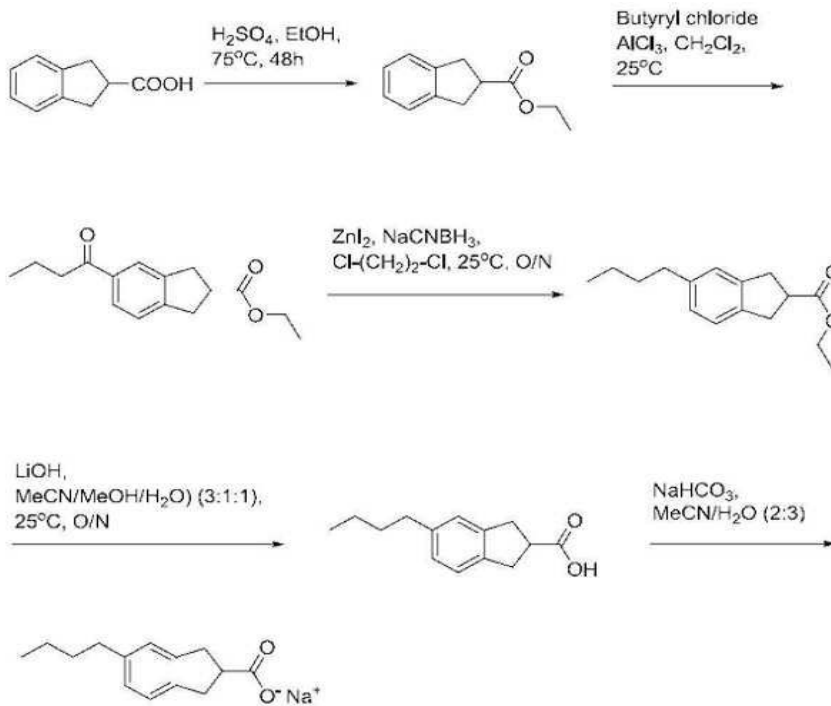
[0325] **화합물 XII, 4-펜틸벤조산의 나트륨 염**

[0326] 상기 화합물을 화합물 I에 관해 4-펜틸벤조산으로부터 시작하여 제조하였다. 백색 고체; ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.04-1.15 (m, 4H), 0.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ 175.79, 147.29, 133.55, 129.15, 128.47, 35.07, 30.81, 30.45, 22.00, 13.42; LRMS (ESI): m/z 193 ($\text{M Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 4.3분.

[0327] **화합물 XIII, 3-헥실벤조산의 나트륨 염**

[0328] 상기 화합물을 화합물 IX에 관해 3-[헥스-1-에닐]벤조에이트로부터 시작하여 제조하였다. 후자는 펜틸트리페닐포스포늄 브로마이드를 메틸 3-헥사일벤조에이트와 반응시켜 제조하였다. 백색 고체; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74-7.79 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.28-1.36 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD): δ 174.64, 142.29, 137.65, 130.28, 129.13, 127.47, 126.50, 35.73, 31.74, 31.55, 28.89, 22.52, 13.28; LRMS (ESI): m/z 207 ($\text{M Na}^+ + 2\text{H}^+$); HPLC: 3.0분.

[0329] **화합물 XIV, 5-부틸인단-2-카르복실산의 나트륨 염**



[0330]

[0331] **단계 1:**

[0332] 에탄올 (77 mL) 내 인단-2-카르복시산 (2.50 g)의 용액에 25° C에서 농축 H_2SO_4 (9 mL)를 추가하였다. 무색 용액을 75° C에서 48 시간에 걸쳐 교반시켰다. 용매를 감압 하에서 제거시키고 및 잔사를 디클로로메탄 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 용액 pH를 1에서 14로 만들었다. 두 층을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 추출시켰다. 유기층을 조합시키고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 높은 진공 하에서 농축시켰다. 얻어진 고체를 Biotage™ 40M 칼럼 (실리카, 헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 97:3) 상에서 정제시켜 인단-2-카르복시산 에틸 에스테르를 얻었다. 회백색 오일; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.14 (m, 4H), 4.19 (q, $J = 7.04$ Hz, 4H), 3.36-3.10 (m, 5H), 1.29 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H); LRMS (ESI): m/z 190 (MH^+); HPLC: 4.3분.

[0333] **단계 2:**

[0334] 염화 부티릴 (0.8 mL, 7.9 mmol)을 디클로로메탄 (20 mL) 내 에틸 에스테르 및 AlCl₃ (2.5 g, 18.5 mmol)의 혼합물에 부가하였다. 실온에서 5 시간 교반 후, 반응물을 얼음 및 1N HCl 혼합물에 부었다. 수상을 디클로로메탄 (30 mL)로 추출시켰다. 조합시킨 유기 추출물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에서 증발시켰다. 크루드 잔사를 Biotage™ 40 L 칼럼 (실리카, 헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 8:2) 상에서 정제시켜 5-부틸인단-2-카르복시산 에틸 에스테르를 무색 오일로서 (1.0 g, 50%) 얻었다; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.04 Hz, 4H), 3.36-3.10 (m, 5H), 2.91 (t, *J* = 7.24 Hz, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.04 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.24 Hz, 3H); LRMS (ESI): *m/z* 261 (MH⁺); HPLC: 4.5분.

[0335] **단계 3:**

[0336] 1,2-디클로로에탄 (11 mL) 내 케톤 (0.56 g, 2.17 mmol)의 교반시킨 용액에 실온에서 아연 아이오다이드 (1.04 g, 3.25 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (1.0 g, 16.3 mmol)를 부가하였다. 반응 혼합물을 25° C 에서 20 시간 교반시켰다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 크루드 잔사를 Biotage™ 25M 칼럼 (실리카, 헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 8:2) 상에서 정제시켜 5-부틸인단-2-카르복시산 에틸 에스테르 (0.4 g, 77 %)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.11 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.24 Hz, 2H), 3.37-3.14 (m, 5H), 2.57 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.40-1.27 (m, 5H), 0.93 (t, *J* = 7.24 Hz, 3H); HPLC: 5.5분.

[0337] **단계 4:**

[0338] 아세트니트릴/메탄올/물 (5 mL, 3:1:1)의 혼합물 내 에스테르 (0.4 g, 1.65 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 (0.3 g, 10.7 mmol)를 부가하였다. 반응물을 25° C 에서 15 시간 교반시켰다. 용매 증발후, 잔사를 디클로로메탄 (30 mL)으로 추출시켰다. 수상을 1N HCl로 pH = 4까지 산성화시키고 이후 디클로로메탄 (2x25 mL)으로 추출시켰다. 유기 추출물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에서 증발시켰다. 크루드 잔사를 Biotage™ 12M 칼럼 (실리카, 헥산/에틸 아세테이트 1:0 내지 7:3) 상에서 정제시켜 5-부틸인단-2-카르복시산 (0.3 g, 90%)을 얻었다. HPLC: 4.3분. 아세트니트릴/물 (5 mL, 2:3)의 혼합물 내 산 (0.32 g, 1.49 mmol)의 용액에, 나트륨 비카보네이트를 부가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 아세트니트릴 증발 후, 잔사를 물 (4 mL)로 희석하였다. 용액을 0.45 μM 필터를 통해 여과시키고 동결건조시켰다. 이에 의해 5-부틸인단-2-카르복시산의 순수 나트륨 염을 얻었다. 백색 고체; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.02 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.63 Hz, 1H), 3.18-3.04 (m, 5H), 2.54 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.24 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz CD₃OD): δ 183.2, 143.1, 140.7, 140.2, 126.2, 123.9, 123.6, 37.2, 36.9, 35.4, 34.1, 22.1, 13.1; LRMS (ESI): *m/z* 201 (MH⁺NaOH); HPLC: 4.3분.

[0339] **실시예 2: 화학보호 연구**

[0340] 6 내지 8 주령 암컷 C57BL/6 마우스를 0일에 정맥내 투여되는 200 mg/kg 시클로포스파미드로 처리하여 면역억제시켰다. 화합물 I의 면역보호 효과를 검사하기 위해, 마우스를 -3, -2 및 -1 일에 경구로 상기 화합물로 전처리시켰다. +5 일에 마우스를 심장천자 및 경추탈구에 의해 희생시켰다. 이후, 대퇴골(골수 세포의 공급원으로서)의 전체 병리학적 관찰을 기록하였다. 희생 후, 조직을 PBS 완충제 내에서 분쇄하고 세포를 혈구계 상에서 계층하였다.

[0341] 시클로포스파미드 처리된 마우스에서 화합물 I로 경구로 미리 처리된 경우 전체 골수 세포수에서 상당한 증가가 관찰되었다 (도 1). 또한, 시클로포스파미드 면역억제된 마우스에서 화합물 I로 경구로 미리 처리된 경우 백색 골수 세포수에서 증가가 관찰되었다 (도 2).

[0342] 또한, 시클로포스파미드 면역억제된 마우스에서 화합물 I로 경구로 미리 처리된 경우 적색 골수 세포수에서 증가가 관찰되었다 (표 1). 또한, 화합물 I은 순환하는 적색 혈액 세포를 증가시켰다.

표 1

[0343]

적색 골수 세포수 및 적색 혈액 세포에 대한 화합물 I의 효과

	적색 골수 세포수 (10^6)	적색 혈액 세포 (10^9)
대조	20.3	7.1
시클로포스파미드	8.1	5.7
화합물 I	11.5	7.0

[0344]

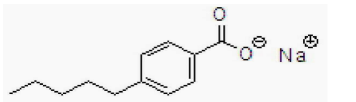
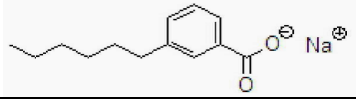
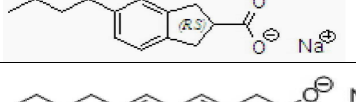
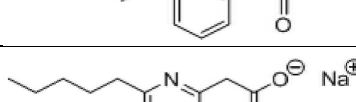
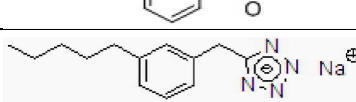
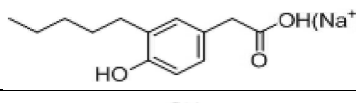
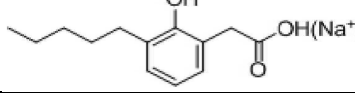
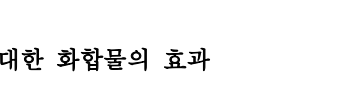
화합물 I과 관련된 추가적인 화합물을 또한 제조하고 생물학적 활성에 대해 시험하였다. 표 2는 이러한 추가적 화합물의 활성을 요약한다. 이 표에서의 결과는 화합물 I의 활성과 비교한 조혈/적혈구생성에 대한 활성 정도에 따라 나타내는 바, 여기서: +++는 화합물 I의 활성보다 더 크다는 것을 나타내고, ++는 화합물 I 활성의 70 내지 100%인 것을 나타내고 ++는 화합물 I 활성의 40-70%인 것을 나타내고, +는 화합물 I 활성의 5-40%인 것을 나타내고 "n/a"은 상기 화합물이 시험되지 않았음을 나타낸다.

표 2

[0345]

조혈/적혈구생성에 대한 선택된 화합물의 효과

화합물 #	구조	생체내 결과
I		+++
II		+++
III		+
IV		+++
V		++
VI		++
VII		+++
VIII		++
IX		++
X		+++
XI		++++

XII		++
XIII		+++
XIV		++
XV		++
XVI		++
XVII		++
XVIII		n/a
XIX		n/a

[0346] **실시예 3: 염증 에어파우치 모델에 대한 화합물의 효과**

[0347] 래트 에어파우치 모델 내 LPS유도된 염증은 관절염과 같은 관절 질환에서 발생하는 병리학적 공정과 유사하다고 생각된다. 이는 에어 파우치를 따라 형성된 결합 조직이 만성 관절 질환에서 발견되는 결합 조직과 유사하기 때문이다. LPS유도된 염증 및 만성 관절 질환은 현저히 증가된 PGE₂, 호중구 침윤, 사이토카인 형성, 및 조직 손상을 포함하는 다른 특징도 공유한다.

[0348] 수컷 루이스 래트 (175-200 g)의 등의 낭내로 20 ml 살균 공기를 피하 주입하여 6 일에 공기 공간을 만들었다. 이 공간 내로 3일에 추가적인 10 ml 공기를 주입하여 이 공간을 개방된 상태로 유지하였다. 0일에, 화합물을 정맥내 투여하고 1시간 후 리포다당류 (LPS: 2.5 ml, 2 µg/ml 내 PBS)를 파우치 내로 주입하여 염증 반응을 생성하였다. LPS로 처치 2시간 후, CO₂ 질식에 의해 동물을 안락사시키고, 5 ml PBS/헤파린 (10 U/ml)/인도메타신 (36 µg/ml)을 파우치 내로 주입하였다. 파우치 액을 수집하고 PGE₂를 ELISA에 의해 파우치 삼출액에서 결정하였다.

[0349] 도 3에 나타난 바와 같이, 화합물 I의 경구 투여는 LPS 투여 2 시간 후 PGE₂의 상당한 저해를 유도한다. 화합물 I에 의해 이루어지는 저해는 양성 대조구 인도메타신으로부터 얻어지는 것과 유사하였다.

[0350] **실시예 4: RAW264.7 세포에 대한 산화질소 생성에 대한 화합물의 효과**

[0351] 산화 스트레스 및 염증은 심혈관 질환, 암, 당뇨병, 관절염, 알츠하이머 질환 및 자가면역 질환을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 몇가지 만성 질환과 관련되어 있다. 산화질소 합성효소에 의해 생성되는 산화질소 (NO)는 염증 및 패혈증에 관련되는 중요한 분자로서 확인되었다. 유도가능한 산화질소 합성효소 (iNOS)는 정상적 상태에서는 발현하지 않는다. 그러나, 내부적 및 외부적 자극물질에 노출된 이후, 마크로파지, 평활근 세포 및 간세포와 같은 다양한 세포에서 유도되어 염증 등의 몇가지 좋지 않은 세포 반응을 유발할 수 있다. 따라서, iNOS 수준은 염증 정도를 반영하여, 염증 과정에 대한 약물의 효과의 평가를 가능하게 할 수 있다.

[0352] NO 생성에 대한 선택된 화합물의 효과를 RAW264.7 (마크로파지형) 세포에서 수행하였다. RAW264.7 세포를 화합물의 존재 또는 부존재 하에서 1 µg/ml LPS 및 0.5 ng/ml 인터페론과 함께 16 시간 동안 95% 공기5% 이산화탄소의 습윤분위기와 37° C에서 배양하였다. 배양 배지 내 산화질소 측정은 실온에서 30분간 배양 후 Griess 시약을 사용하여 측정하였다. 548 nm 에서의 흡광도를 관독하고 NaNO₂ 표준 용액과 비교하였다. 50 µl MTT 부가에 의해 세포 생존율을 측정하였다. 4시간 배양 후, 배지를 제거하고 150 µl DMSO를 부가하여 결정을 용해시켰다.

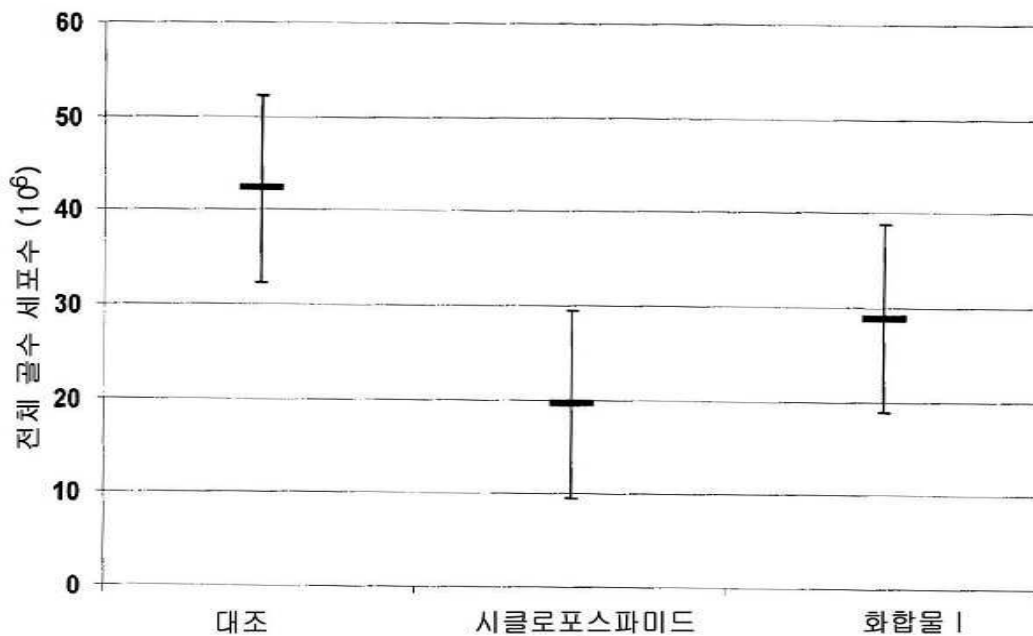
각 샘플의 공학 밀도를 세포없는 웰로부터 제조한 블랭크와 대해 570 nm에서 판독하였다.

- [0353] **도 4**는 NO 생성에 대한 선택된 대표적인 화합물의 효과를 나타낸다. 모든 화합물은 용량 의존적으로 NO 생성의 상당한 저해를 유도한다.
- [0354] **실시예 5: 5/6 신적출된 래트 모델에서 신장 보호에 대한 화합물 I의 생체내 효과.**
- [0355] 신장 조직에 대한 화합물 I의 생체내 보호 효과의 입증은 다음 절차를 사용하여 5/6 신적출된 (Nx) 래트 모델에서 수행하였다. 수컷 6 주령 Wistar 래트에 대해 5/6 신적출술 또는 삼 수술을 수행하였다. 후로텐(fluothane) 마취 하에서, 왼쪽 신장의 2/3를 제거하고, 이후 7일 후 오른쪽 일방향 신적출술을 수행하여 신장 절제를 수행하였다. 삼 래트에 대해서는 신장 노출과 신장 주위 지방의 제거를 수행하였다. 첫번째 수술로부터 21 일 후, 래트를 신장 기능이상을 나타내는 크레아티닌의 사구체 여과 속도 (GFR) 감소에 의한 연구에서 무작위화시켰다. 삼 수술을 겪은 동물은 비히클(식염수)를 투여하고 대조구로서 사용하였다. Nx 동물을 비히클 또는 화합물 I을 투여하는 그룹으로 분리하였다. 식염수 또는 화합물 I을 하루에 한번 위내 강제투여에 의해 희생시까지 투여하였다. 이 말기 신장병 모델의 중증도를 평가하기 위해 GFR을 매3주마다 측정하였다. 래트를 190일째에 희생시켰다.
- [0356] **도 5**는 삼 동물과 비교하여 Nx 및 화합물 I처리된 Nx 래트에서의 GFR (크레아티닌 청소율)을 나타낸다. 화합물 I은 190일째에 GFR를 두 배로 향상시킨다.
- [0357] **도 6**은 초기 GFR (치료 전)와 비교하여 치료 기간에 걸쳐 Nx 및 화합물 I처리된 Nx 래트에서의 21 일째에서의 GFR 향상을 나타낸다. Nx 래트 (대조구)에서의 GFR 50% 악화와 비교하여, 화합물 I처리된 Nx 래트 GFR의 50% 향상이 관찰되었다.
- [0358] **실시예 6: 5/6 신적출된 래트 심장 보호에 대한 화합물 I의 생체내 효과.**
- [0359] 화합물 I의 생체내 심장 보호 효과를 실시예 1에서 기술된 절차를 사용하여 5/6 신적출된 (Nx) 래트 모델에서 수행하였다. 간략히, 5/6 신적출된 래트에서의 심장 압력을 RTBP 2000™ 장치(Kent Scientific)를 사용하여 심장 압력을 기록하여 심각하게 결린 5/6 신적출된 래트에서 심장에 대해 화합물 I이 보호 효과를 나타낸다는 것을 입증하였다. 화합물 I처리된 Nx 래트에서 상당한 혈압 감소가 관찰되었다 (**도 7**).
- [0360] **실시예 7: 독소루비신유도된 신독성 모델에서 신장 보호에 대한 화합물 I의 생체내 효과.**
- [0361] 화합물 I 경구 투여의 생체내 보호 효과의 입증은 다음 절차를 사용하여 독소루비신유도된 신독성 모델에서 수행하였다. C57B1/6 마우스 (6-10 주령)를 -3 일 내지 10 일에 예방적으로, 1일 내지 10일에 치료적으로 화합물 I로 처리하였다. 10 mg/kg 독소루비신을 0일에 정맥 주사하여 신독성을 유도하였다. 4, 7, 9 및 11 일에 혈청 알부민 및 크레아티닌을 모니터링하였다.
- [0362] 화합물 I을 사용한 예방적 처리는 독소루비신에 의해 유도된 혈청 알부민의 감소를 저해한다. 화합물 I을 사용한 치료적 처리는 독소루비신에 의해 유도된 혈청 알부민 수준에 아무런 영향이 없다. (**도 8**).
- [0363] 화합물 I을 사용한 예방적 처리는 독소루비신에 의해 유도된 혈청 크레아티닌의 증가를 저해한다. 화합물 I을 사용한 치료적 처리는 독소루비신에 의해 유도된 혈청 크레아티닌 수준의 증가를 저해한다. (**도 9**).
- [0364] 독소루비신은 신 및 심독성을 유도하는 것으로 널리 공지되어 있다. **도 10** 은 독소루비신유도된 신독성 모델에서 조직화학에 의해 결정된 조직학적 신장 병변 점수를 나타낸다. **도 9**에 나타난 바와 같이, 독소루비신은 7 및 11 일 상당한 신장 병변을 유도한다. 화합물 I을 사용한 예방적 (독소루비신 투여전) 및 치료적 (독소루비신 투여후) 처리는 독소루비신에 의해 유도된 요세관 수준에서의 신장 병변을 유도한다.
- [0365] 독소루비신은 주로 요세관 영역에서 조기 병변을 유도한다. 독성은 사구체로 더욱 확장된다 (독소루비신 투여 후 대략 11일). **도 11**은 대조구 및 화합물 I처리된 (예방적 치료) 마우스에서 독소루비신유도된 병변의 조직학적 마이크로그래프를 나타낸다. 독소루비신은 신장 세포 아포토시스, 섬유증, 동맥경화증 및 병에 결린 요세관 영역에서의 단백질 축적을 유도한다. 화합물 I을 사용한 예방적 또는 치료적 치료는 독소루비신 독성에 대해 신장을 보호한다.
- [0366] 화합물 I의 메커니즘은 화합물 I로 처리된 신장 CTGF 발현의 상당한 저해에 의해 입증되는 바와 같이 섬유증 저해를 수반하는 독소루비신유도된 신독성에 대한 보호로 보인다. **도 12**는 CTGF의 mRNA 발현을 나타낸다. 독소루비신은 신장에서 CTGF mRNA 발현을 24.1% 증가시킨다. 화합물 I의 전처리하는 CTGF 발현의 상당한 감소를 유도하여 화합물 I의 항섬유성 활성을 나타낸다.

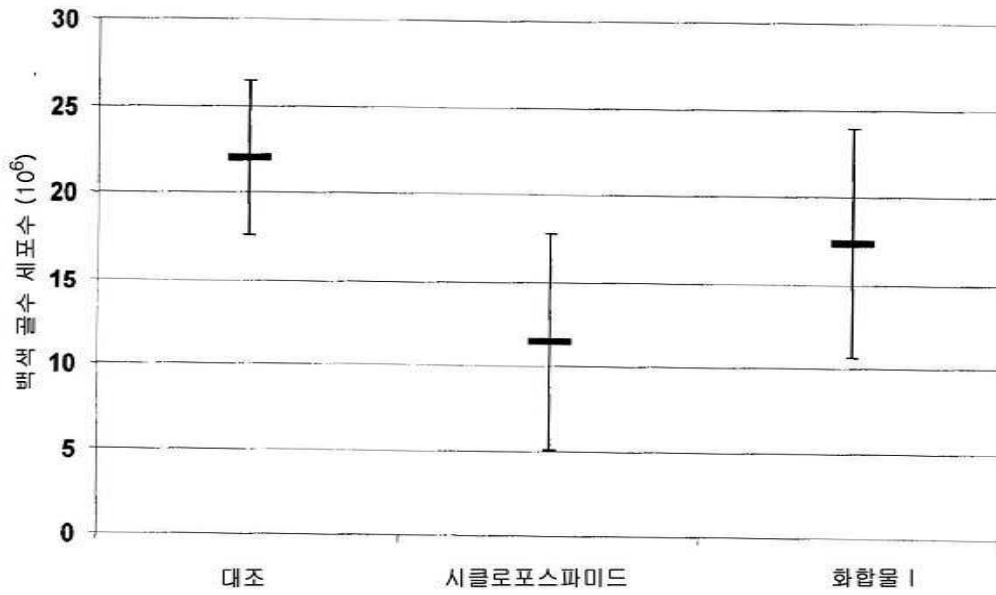
- [0367] CTGF는 또한 TGF- β 에 의해 조절된다. 도 13은 신장 내 TGF mRNA 발현을 나타낸다. 독소루비신은 신장 내 TGF- β mRNA 발현을 73% 증가시킨다. 화합물 I의 전처리 는 TGF 발현의 26% 감소를 유도한다.
- [0368] 헤딩은 참조로서 특정 부분을 찾는 것을 돕기 위해 포함된다. 이들 헤딩들은 헤딩 내의 내용의 범위를 제한하고자 하는 의도가 아니고 이들의 개념은 명세서 전체를 통하여 다른 부분에도 적용가능하다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에서 나타낸 구체예에 한정되는 것이 아니라 본 명세서에서 개시된 원리와 신규한 특징과 일치하는 가장 넓은 범위에 따르는 것을 의도하는 것이다.
- [0369] 본 명세서와 특허 청구범위에서 사용된, 단수 형태는 문맥상 명백히 달리 표시되어 있지 않는 한 복수의 의미를 포함한다. 따라서, 예를 들면 "화합물"은 하나 또는 그 이상의 그러한 화합물을 포함하고, "방법"이란 말은 동등한 단계 및 본 명세서에 기술된 방법에 대해 변조 또는 치환될 수 있는 본 업계의 숙련자에게 공지된 방법도 포함한다.
- [0370] 달리 표시되어 있지 않는 한, 본 명세서와 청구범위에서 사용된 성분의 양, 반응 조건, 농도 특성 등을 표현하는 모든 수치는 "약"이라는 용어에 의해 모든 경우 변조되는 것으로 이해되어야 한다. 최소한, 각 수치 파라미터는 보고된 유효 자리수의 수치 면에서 통상의 반올림 기술을 적용하여 적어도 해석되어야만 한다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서와 첨부된 청구범위에 규정된 수치 파라미터는 얻고자 하는 특성에 따라 변경할 수 있는 근사치이다. 구체예의 넓은 범위를 규정하는 수치 범위와 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에서 규정된 수치는 가능한 정확하게 보고되어 있다. 그렇지만, 모든 수치는 실험, 시험 측정법, 통계 분석 등에서의 편차로 인해 생기는 고유한 특성의 오차를 포함한다.
- [0371] 본 명세서에서 개시된 실시예와 구체예는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 기초한 다양한 변조나 변형이 업계의 숙련자에게 시사되고 본 발명과 첨부된 특허청구범위 내에 포함된다.

도면

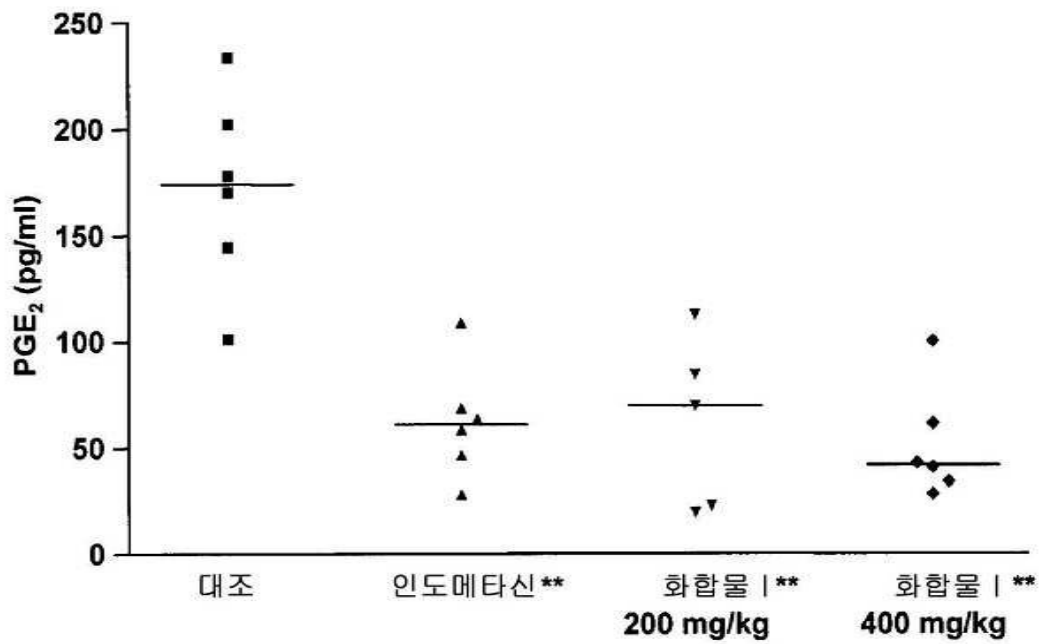
도면1



도면2

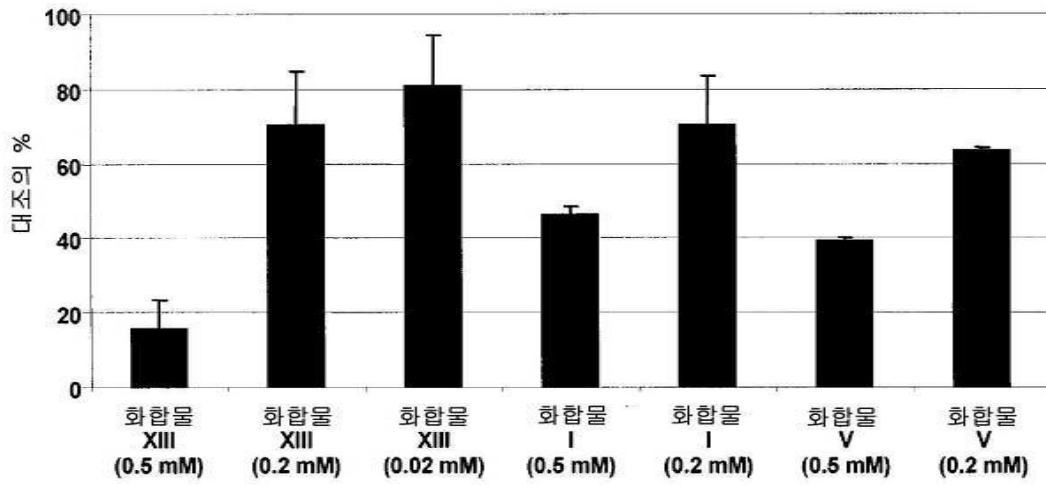


도면3

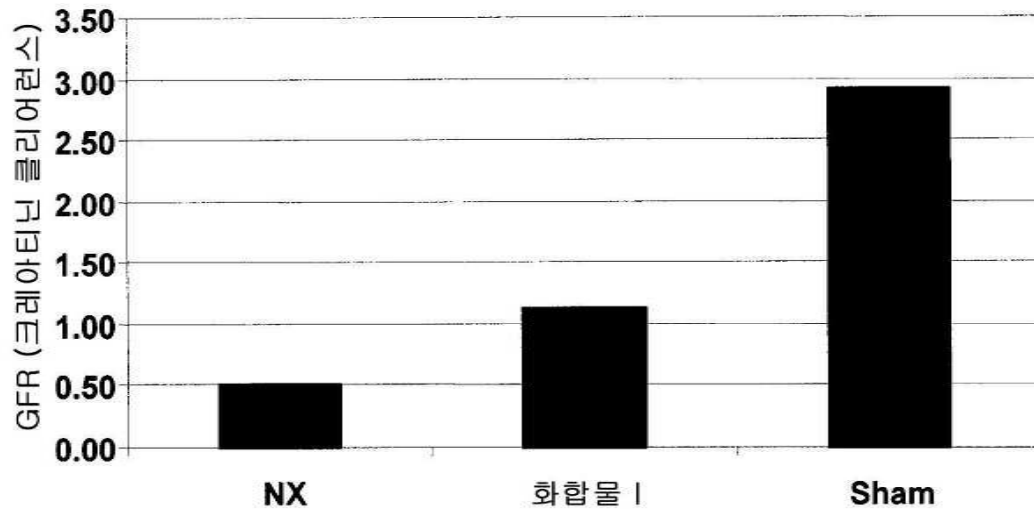


** 대조로부터 상당한 차이가 있음 p<0.05

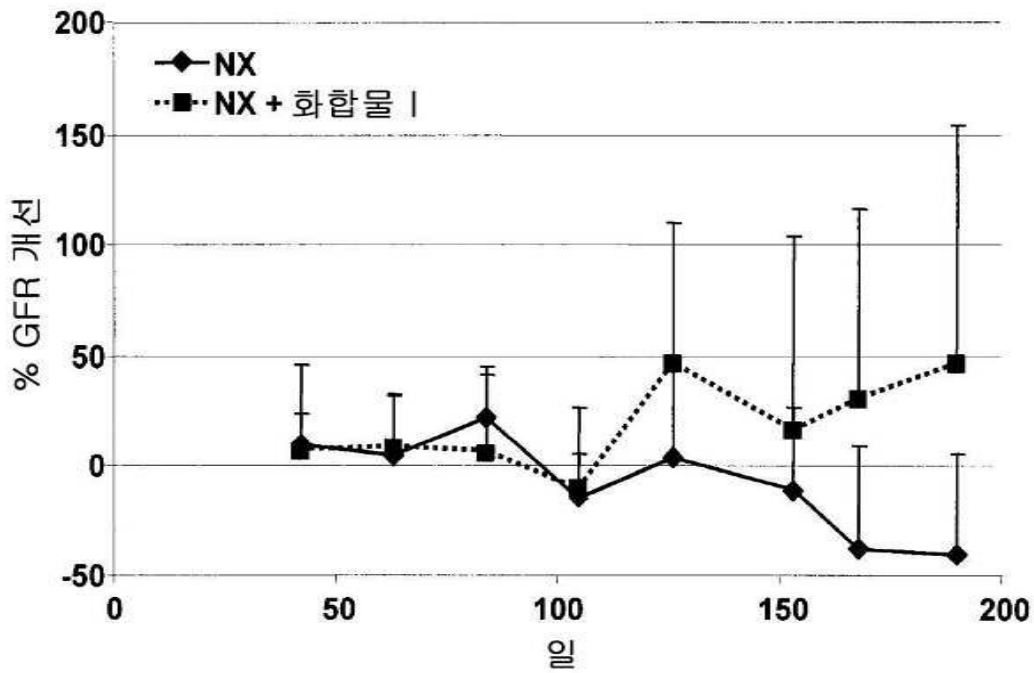
도면4



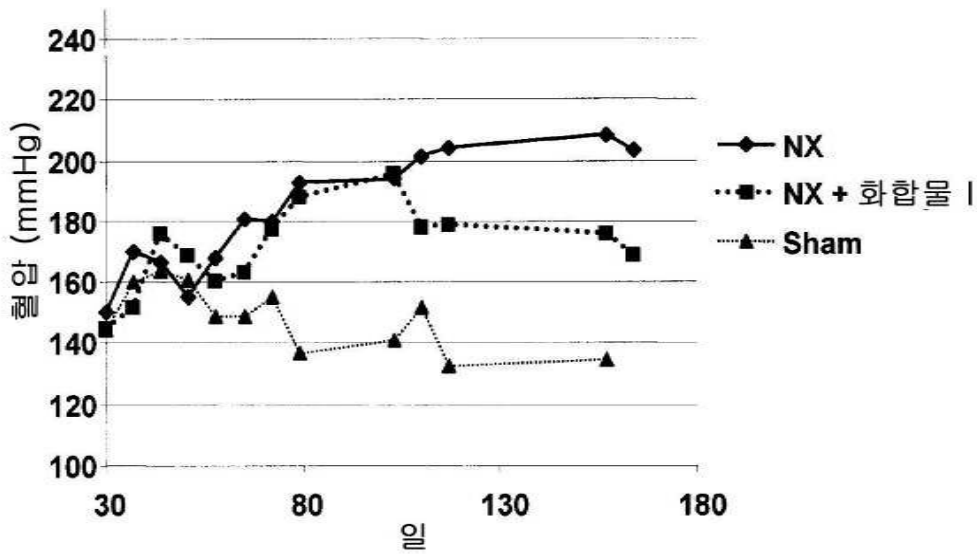
도면5



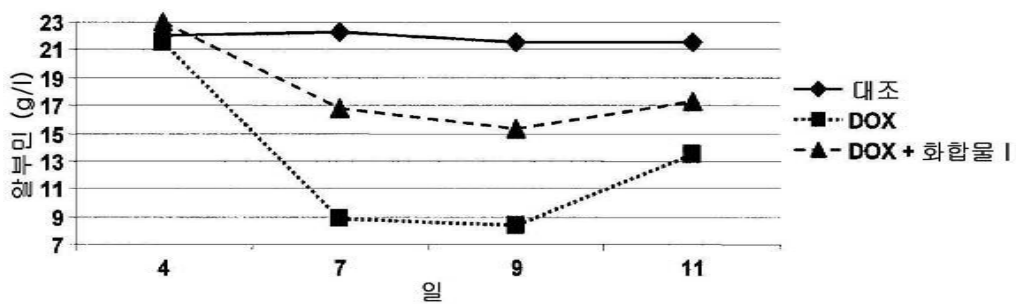
도면6



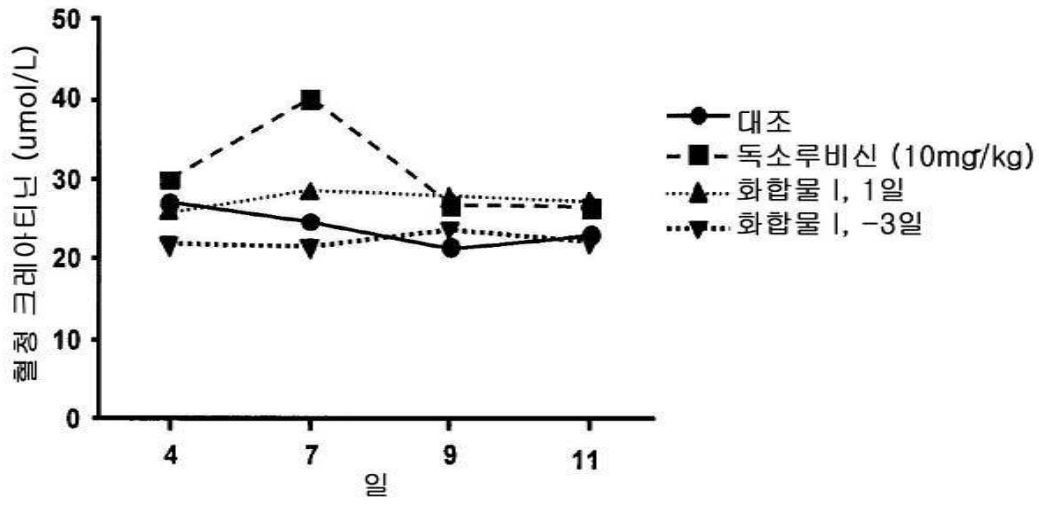
도면7



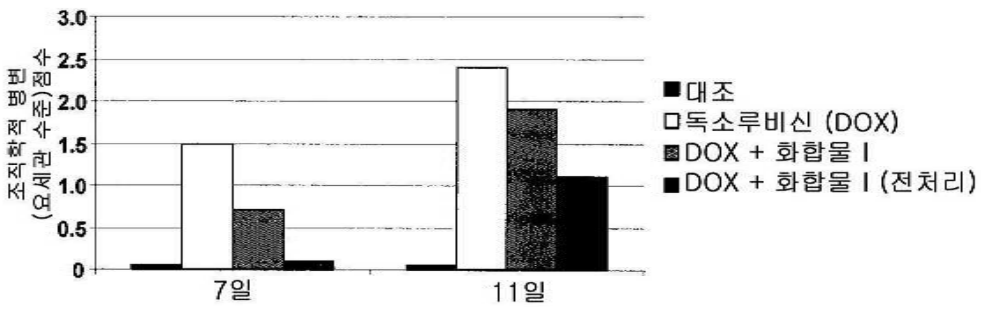
도면8



도면9



도면10



도면11

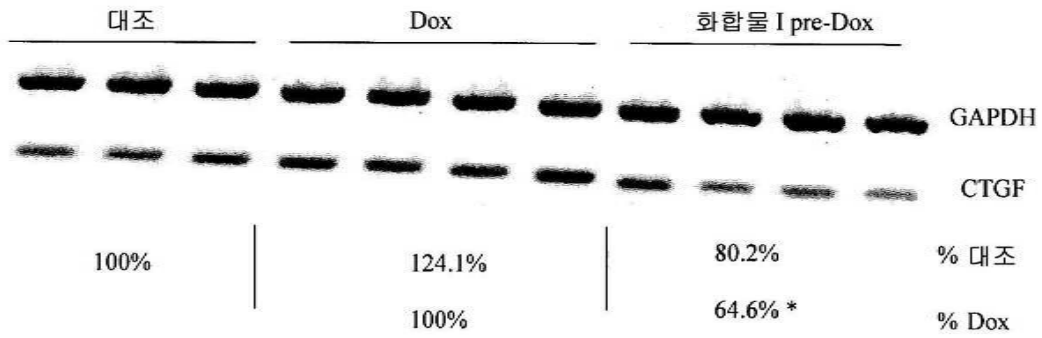


대조



화합물 I

도면12



* Dox와 상당한 차이가 있음 p=0.0005

도면13

