



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월24일

(11) 등록번호 10-1606184

(24) 등록일자 2016년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 209/12 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) C07D 209/18 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7000129

(22) 출원일자(국제) 2009년07월09일

심사청구일자 2014년05월01일

(85) 번역문제출일자 2011년01월04일

(65) 공개번호 10-2011-0110759

(43) 공개일자 2011년10월07일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2009/051372

(87) 국제공개번호 WO 2010/004221

국제공개일자 2010년01월14일

(30) 우선권주장

0854712 2008년07월10일 프랑스(FR)

(56) 선행기술조사문헌

FR2890071 A1

WO2005056522 A2

WO2003015780 A2

WO2008034974 A1

(73) 특허권자

앵방티바

프랑스 21121 데 뒤 드 디종 50

(72) 발명자

부비아, 베네이사

프랑스공화국 에프-21850 웨인 아폴리네르, 뒤 오 그랑드 주르노 5

반 블리에트, 베르나드 요사네스

네덜란드 엔엘-1216 에스젯 힐베르숨, 루드제루슬란 129

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 최승희

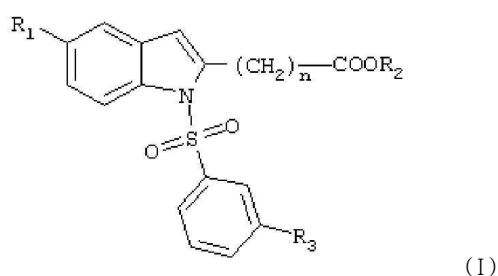
(54) 발명의 명칭 파킨슨병을 치료하기 위한 엔유알알-1 활성화자로서 인돌 유도체의 용도

(57) 요약

본 발명은 파킨슨 병의 치료 또는 예방을 위한 NURR-1 활성화자로서의 인돌 유도체의 새로운 용도에 관한 것이다.

본 발명은 특히 치료적으로 유용한 화합물인, 다음으로부터 선택되어 진 인돌로부터 유도된 화합물에 대한 것이다:

구조식 (I)의 화합물



여기서,

R₁은 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고,

R₂는 수소 원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기를 나타내고,

R₃은 이소프로필 (1-메틸에틸) 기 또는 a tert-부틸 (1,1-디메틸에틸)기를 나타내고, 그리고

n = 3 또는 4임,

및 상기 구조식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염.

(72) 발명자

덴 하르토호, 야코브, 안토니우스, 요셉

네델란드 엔엘-1382 티에이 베이습, 에. 뒤 페론스
트라트 7

매크리어리, 안드레

네델란드 엔엘-1312 에 알레르, 심포니에스트라트
29

타란디에르, 미레유

프랑스공화국 에프-21490 브레티니, 루트 드 끌나
이 18

반 돈젠, 마리아 요한나, 페트로벨라

네델란드 엔엘-1213 비더블유 힐베르습, 피터르 드
후그란

푸파르딘 올리비에, 올리비아

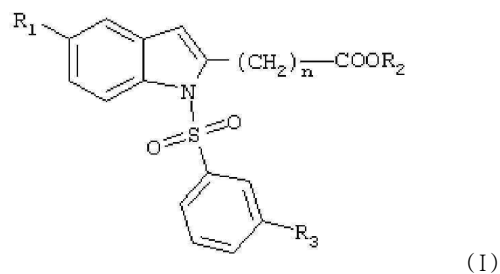
프랑스공화국 에프-21490 바루와 에 쉐뇨, 프롬나
드 뒤 포르 11

명세서

청구범위

청구항 1

i) 구조식 (I)의 화합물



여기서,

R_1 은 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고,

R_2 는 수소 원자 또는 C_1 - C_4 알킬 기를 나타내고,

R_3 은 이소프로필 (1-메틸에틸) 기 또는 *tert*-부틸 (1,1-디메틸에틸)기를 나타내고, 그리고

$n = 3$ 또는 4임,

및 ii) 상기 구조식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되어 지는 것을 특징으로 하는, 인
돌로부터 유래된 화합물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 구조식 (I)에서 R_3 은 이소프로필기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 구조식 (I)에서 R_3 은 *tert*-부틸기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조식 (I)에서 R_2 는 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

신경퇴화성 질병의 치료 및 예방을 위한 활성 기질로서 청구항 1 내지 3중 어느 하나에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용될 수 있는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 질병은 파킨슨 병임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

신경퇴화성 질병의 치료 및 예방을 위한 활성 기질로서 청구항 4에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용될 수 있는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 핵 수용체인 NURR-1을 포함하는 질병의 치료 및/또는 예방에 있어서 인돌 유도체의 새로운 치료적 용도에 관한 것이다. 보다 자세하게는, 본 발명은 파킨슨 병의 치료 및/또는 예방을 위한 치료제를 제조하기 위해 이들 화합물의 사용에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] 신경퇴화성 질병은 신경계의 진행성 기능이상에 의해 특징되어 지는 질병인 것으로 정의된다. 이들은 때로는 감염된 중추신경계 또는 말초신경계의 구조의 위축과 연계되어 진다. 이들은 다른 것 중에 알츠하이머 병, 크루이츠펔트-야콥 병, 헌팅톤 병, 파킨슨 병, 리소솜 질병, 진행성 핵상 마비, 다발성 경화증 및 근위축성측삭경화증과 같은 질병을 포함한다. 신경퇴화성 질병 중에, 파킨슨 질병은 전 세계적으로 대략 사백만 명 정도가 걸려 고통을 받고 있다. 비록 특정 나이에 이른 개인들이 고통을 당하지만, 이것은 나이 먹은 사람들에게 있어서 가장 흔하다(이 질병에 의해 감염된 65세 이상의 나이 먹은 사람은 인구의 2%로 됨). 이것은 흑색질의 도파민으로 활성화되는 뉴론의 퇴화로 특징되어 진다.

[0003] 도파민은 감정과 연계된 행동의 전개와 인지 기능에 있어서 자발적인 운동의 조절에서 중심적 부분의 역할을 하는 신경전달자이다.

[0004] 파킨슨 병의 치료를 위한 현재의 치료적인 전략은 L-DOPA와 같은 대사작용 전구물질의 투여를 통해 도파민 결핍을 보상함에 의해 증상을 희석하는 데 있다.

[0005] 현재로는, 이 병리의 발현 빈도의 증가는 신경의 분화와 생존에서 유익한 역할을 차지하는 새로운 치료적 체제를 개발하는 것을 필요하게 만들고 있다.

[0006] 이 개발은 파킨슨 질병의 병리학에 포함되어 진 핵상 수용체를 활성화하는 것을 가능하게 하는 화합물의 동정을 이끌어 왔다.

[0007] 뇌에서 아주 잘 발현되어 진, 오르판 핵상 수용체 슈퍼패밀리의 구성요소인 전사 인자 NURR-1은 중뇌의 도파민을 활성화하는 신경의 전개 및 유지에서 필수적인 역할을 것으로 동정되어 저 왔다 (Zetterstrom, Solomin and al. 1997, Science, 1997 Apr 11; 276(5310):248-50).

[0008] NURR-1 핵상 수용체는 도파민을 활성화하는(DA) 신경의 특정 유전자의 조절을 통해 도파민을 활성화하는 표현형의 유지를 방해한다. 이것은 또한 독소의 공격으로 부쳐 이것을 보호함에 의해 DA 신경의 생존에 우호적이다. 따라서 NURR-1 핵상 수용체는 도파민을 활성화하는 뉴론의 특정한 전사 인자로서 작용하여, 이것이 활성화 하여 파킨슨 병에서 도파민을 활성화하는 신경전달의 조절에 의해 제어하는 것을 가능하게 할 것이다.

[0009] 이 수용체는 핵상의 수용체 과의 많은 다른 하나의 구성분에 헤테로파트너인 핵상 수용체인 RXR (레티노이드 X 수용체)와 같이 모노머, 호모다이머 또는 헤테로다이머의 형태로 DNA에 결합한다. RXR은 지질 대사작용, 글루코스 대사작용, 전개 및 분화와 같은 많은 생리학적인 진행 과정을 방해한다. 따라서, NURR-1은 RXR의 알파와 감마 이성질체로 상호작용한다. RXR α의 발현은 도처에서 일어나지만, 반면 RXR γ는 주로 뇌에 집중되어 있고, 그리고 보다 자세하게는 기저핵, 시상하부 및 뇌하수체에 집중되어 있다.

- [0010] 형성된 NURR-1/RXR α 및 NURR-1/RXR γ 복합체는 RXR 리간드에 반응하여 전사를 조절할 수 있다. RXR는 따라서 NURR-1의 전사의 활성화를 위한 잠재력을 긍정적으로 조절한다.
- [0011] 따라서 NURR-1/RXR α 및 NURR-1/RXR γ 복합체의 활성화를 유도할 수 있는 화합물을 동정하는 것은 파킨슨 병의 치료에 이용되어 질 수 있게 되는 신규한 경로를 가능하게 한다.
- [0012] 문헌 W02003/015780호는 파킨슨 병의 치료에 활성인 헤테로사이클릭 화합물을 개시하고 있다.
- [0013] 더욱이, 문헌 W02004/072050, FR 2 903 105, FR 2 903 106 및 FR 2 903 107호는 NURR-1 수용체의 활성자인 화합물을 개시하고 있는, 반면 NGFI-B 패밀리(NURR-1이 구성서분인 것)의 수용체의 활성을 조절하는 헤테로사이클릭 화합물의 사용은 문헌 W02005/047268호에 개시되어 있다.
- [0014] 마지막으로, 문헌 W02005/056522호는 PPAR 핵산 수용체의 활성자인 인돌 유도체를 개시하고, 그리고 심혈관계의 질환의 치료에 대한 치료제의 활성 주재로서 적용을 밝혀냈다.
- [0015] 이러한 내용에서, 인돌로부터 유도되어 지고 그리고 문헌 W02005/056522호에 개시된 일반 구조식에 의해 나타나는 어떤 화합물들이 파킨슨 병에서 관찰되어 진 뉴론의 퇴화를 방해할 수 있는 선택적인 NURR-1/RXR α 및 NURR-1/RXR γ 어고니스트인 것 - 그리고 이것은 본 발명의 기초를 구성하기도 한다 - 이 밝혀졌다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0016] (특허문헌 0001) 특허문헌 : W02003/015780, W02004/072050, FR 2 903 105, FR 2 903 106 및 FR 2 903 107, W02005/056522

비특허문헌

- [0017] (비특허문헌 0001) Zetterstrom, Solomin and al. 1997, Science. 1997 Apr 11; 276(5310):248-50

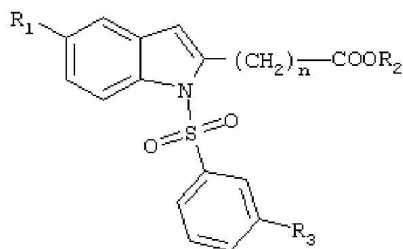
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0018] 따라서, 본 발명의 화합물, 더욱이는 이들의 PPAR 활성자 파위에 대해, 놀라운게도 NURR-1/RXR α 및 NURR-1/RXR γ 헤테로다이머들의 활성화를 위한 아주 높은 잠재력을 나타낸다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이들 화합물은 이들의 유일한 특성의 장점에 의해 NURR-1 수용체를 포함하는 질병, 특별하게는 신경퇴화성 질병 그리고 더욱 특히는 파킨슨 병의 치료 또는 예방에 있어서의 이들의 사용에 대해 특히 흥미를 끄는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0019] 따라서, 본 발명은 먼저 신규한 물질로서 다음으로부터 선택되어 진, 인돌로부터 유도된 화합물을 제공한다:
- [0020] i) 구조식 (I)의 화합물



(I)

여기서,

R₁은 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고,

R₂는 수소 원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기를 나타내고,

R₃은 이소프로필 (1-메틸에틸) 기 또는 a *tert*-부틸 (1,1-디메틸에틸)기를 나타내고, 그리고

n = 3 또는 4임,

및 ii) 상기 구조식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염.

다음의 것:

- 벤젠술포닐 기 상에서 메타 위치에 이소프로필 치환체 또는 *tert*-부틸 치환체; 및

- 인돌의 5 위치에 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기

의 동시적인 존재- 그리고 이것은 본 발명의 화합물의 근원적인 특징이다-는 본 발명의 화합물이 NURR-1 수용체에 대한 현저할 만큼 그리고 전적으로 기대되지 않은 활성을 가지는 것이 보여졌다.

본 발명의 화합물은 따라서, 비록 문헌 WO 2005/056522호에서 기술된 일반 구조식에 의해 일반적으로 커버되어 지지만, 이 기술 분야의 통상인이 파킨슨 병의 치료를 위해 의도된 화합물을 밝혀내는 것을 실행할 수 없는 선택의 결과로 되는 화합물 구조를 가진다.

본 발명은 이차적으로 약학적으로 활성이 기질로서 이들의 사용에 대한 상기 언급된 화합물, 그리고 또한 이들 을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

세 번째로, 본 발명은 NURR-1 수용체를 포함하는 질병, 특별하게는 신경퇴화성 질병, 더욱 특히는 파킨슨 병과 같은 질병의 치료 또는 예방을 위한 치료제의 제조에 있어서 활성 주재로서 적어도 하나의 구조식 (I)의 화합물 이나 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 하나의 용도를 제공한다.

발명의 효과

상기와 같이 구성되는 본 발명은 NURR-1 수용체를 포함하는 질병, 특별하게는 신경퇴화성 질병에 유용한 화합물 을 제공한다.

도면의 간단한 설명

도 1 내지 3은 본 발명의 실시예 2, 8 및 10에 따른 화합물들의 파킨슨 증상을 유발하는 독소인 MPTP의 작용을 감소하는 것을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 상세한 설명에 있어서, C₁-C₄ 알킬 기는 직쇄 또는 분지상으로, 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 치환된 하이드로 카본으로, 그리고 보다 특별하게는 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는

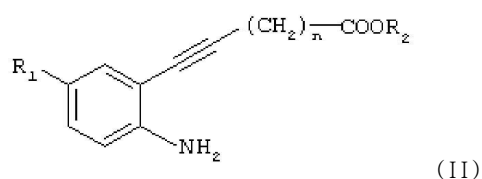
1,1-디메틸에틸 기이다.

[0038] 할로젠은 불소 또는 염소 원자이다.

[0039] R_2 은 수소 원자를 나타내는 구조식 (I)의 화합물은 카르복실 산으로, 유리 산의 형태 또는 염의 형태로 사용될 수 있으며, 상기 염은 산이 바람직하기로는 약학적으로 허용될 수 있는 것인 비-독성 유기 또는 무기 염과 조합함에 의해 얻어지는 것이다. 사용되어 질 수 있는 무기 염은, 예를 들어 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드 또는 칼슘 하이드록사이드를 포함한다. 사용되어 질 수 있는 유기 염은, 예를 들어 아민류, 아미노 알코올류, 라이신 또는 아르기닌과 같은 염기성 아미노산, 또는 그렇지 않으면 예를 들어 베타인이나 콜린과 같은 제사급 암모니움 관능기를 수반하는 화합물을 포함한다.

[0040] 본 발명에 따른 화합물들은 먼저 다음을 포함하는 공정에 의해 제조되어 질 수 있다:

[0041] a) 다음 구조식 (II)의 화합물



[0042]

여기서,

[0043]

R_1 은 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고,

[0044]

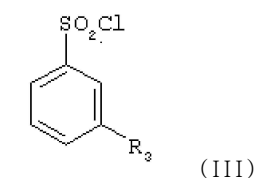
R_2 은 수소 원자 또는 C_1 - C_4 알킬 기를 나타내고, 그리고

[0045]

$n = 3$ 또는 4임,

[0046]

을 다음 구조식 (III)



[0048]

여기서,

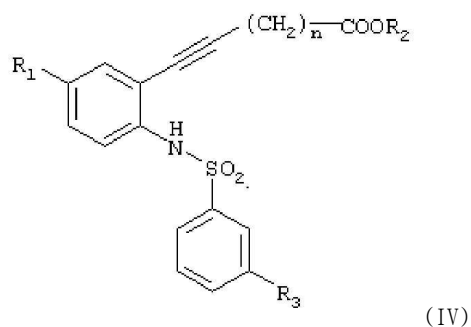
[0049]

R_3 은 이소프로필 또는 *tert*-부틸 기를 나타냄,

[0050]

의 벤젠술폰닐 클로라이드와, 대략적으로 15시간 동안 대류 온도에서, 예를 들어 피리딘과 같은 염기와 용매의 존재하에서의 조건에서 반응시켜 다음의 구조식의 화합물;

[0051]



[0052]

여기서,

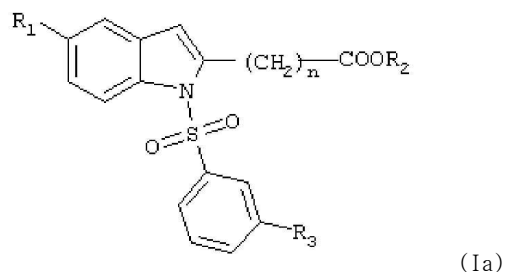
[0053]

R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

[0054]

[0055] 을 얻음;

[0056] b) 대략적으로 15시간 동안, 용매의 환류 온도에 근접한 온도에서, 예를 들어 1,2-디클로로에탄과 같은 용매에서, 예를 들어 쿠퍼(II) 아세테이트의 작용(예를 들어, J. Org. Chem., 2004, **69** (4), 1126-1136 참고)에 의해 구조식(IV)의 화합물의 고리화 반응을 수행하여 다음 구조식

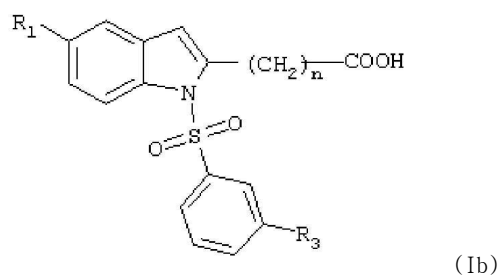


[0058] 여기서,

[0059] R₁, R₂, R₃ 및 n은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

[0060] 의 화합물을 얻음;

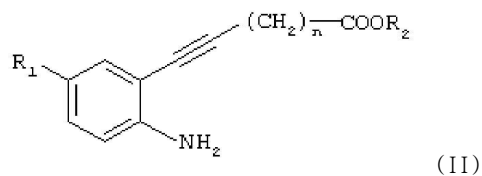
[0061] c) 만일 필요하다면, 예를 들어 이 기술 분야의 통상인에게 잘 알려진 절차에 따라 리튬 하이드록사이드와 같은 무기 염의 작용에 의해 구조식 (Ia)의 화합물의 에스테르 관능기를 가수분해하여, 산 처리 후, 그의 유리 산의 형태;



[0062] 로 구조식 (I)의 화합물을 얻는다.

[0064] 제일 변형 형태에 있어서, 구조식 (I)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해 얻어질 수 있다:

[0065] a) 다음 구조식의 화합물:



[0067] 여기서,

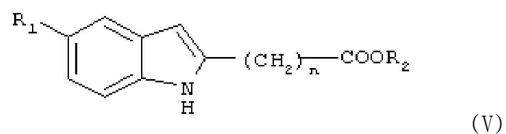
[0068] R₁은 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고,

[0069] R₂는 수소 원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기를 나타내고, 그리고

[0070] n = 3 또는 4임,

[0071] 을 상기 일반적인 절차의 단계 b)를 수행하기 위해 기술된 것에 유사한 조건 하에서 가수분해하여 다음 구조식

의 인돌 화합물;

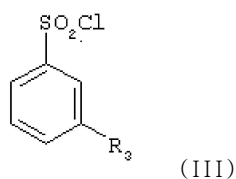


여기서,

R_1 , R_2 및 n 은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

을 얻음.

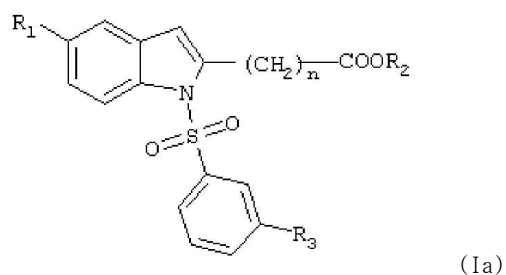
b) 구조식 (V)의 화합물을 다음 구조식 (III);



여기서,

R_3 은 이소프로필 또는 *tert*-부틸 기를 나타냄,

의 벤젠술폰닐 클로라이드와, 대략 3시간 동안 대류 온도 하에서, 예를 들어 디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 용매에서 반응하여, 소듐 하이드록사이드로 구조식 (V)의 인돌 화합물의 활성화 후에, 다음 구조식 (Ia);

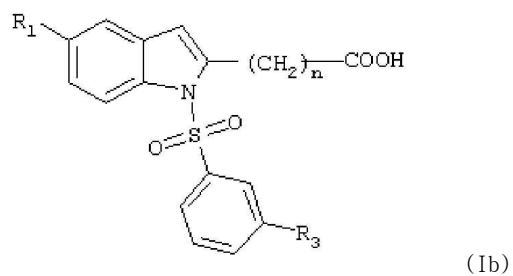


여기서,

R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

의 화합물을 얻음;

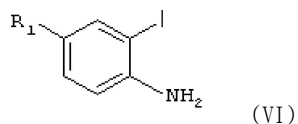
c) 만일 필요하다면, 예를 들어 이 기술 분야의 통상인에게 잘 알려진 절차에 따라 디클로로메탄과 같은 용매에서, 트리플루오로아세트산과 같은 유기 산의 작용(*tert*-부틸 에스테르의 경우에 있어)에 의해 구조식 (Ia)의 화합물의 에스테르 관능기를 가수분해하여, 그의 유리 산의 형태;



[0087] 로 구조식 (I)의 화합물을 얻는다.

[0088] 제이 변형 형태에 있어서, 구조식 (I)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해 얻어질 수 있다:

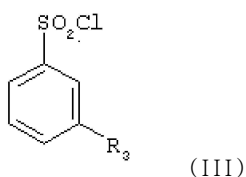
[0089] a) 다음 구조식 (VI);



[0091] 여기서,

[0092] R₁은 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기를 나타냄,

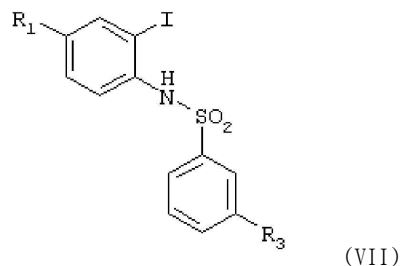
[0093] 의 화합물을 다음 구조식 (III)



[0095] 여기서,

[0096] R₃은 이소프로필 또는 *tert*-부틸 기를 나타냄,

[0097] 의 벤젠술폰닐 클로라이드와 4시간 동안 대류 온도에서, 예를 들어 피리딘과 같은 용매에서 반응하여 다음 구조식 (VII);

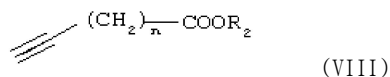


[0099] 여기서,

[0100] R₁, 및 R₃은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

[0101] 의 화합물을 얻음;

[0102] b) 구조식 (VII)의 화합물을 다음 구조식;



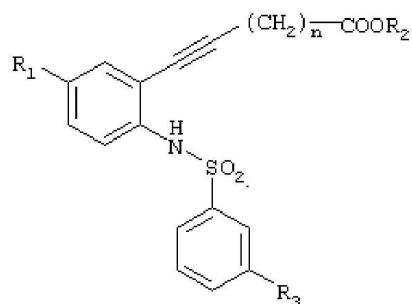
[0104] 여기서,

[0105] R₂은 수소 원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기를 나타내고,

[0106] n = 3 또는 4임;

[0107] 의 아세틸렌 유도체와, 12시간 동안 대기온도와 80℃ 사이의 온도에서 예를 들어 디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 용매에서, 쿠퍼로우스 요오다이드, 예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐과 같은 팔라듐-기재 촉매 및 예를

들어 트리에틸아민과 같은 유기성 염기의 존재하에서 반응하여 다음 구조식



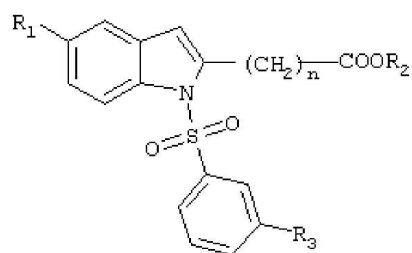
(IV)

여기서,

R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

의 화합물을 얻음.

c) 상기 구조식 (IV)의 화합물을, 상기한 일반적인 절차의 단계 (b)를 수행하기 위해 기술한 것에 유사한 조건 하에서 고리화 반응하여, 다음 구조식;



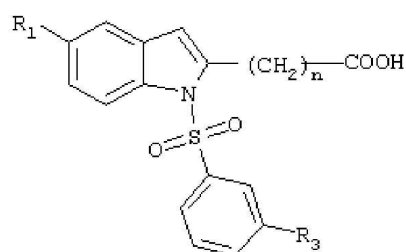
(Ia)

여기서,

R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

의 인돌 화합물을 얻음;

d) 만일 필요하다면, 예를 들어 이 기술 분야의 통상인에게 잘 알려진 절차에 따라 디클로로메탄과 같은 용매에서, 트리플루오로아세트산과 같은 유기 산의 작용(*tert*-부틸 에스테르의 경우에 있어)에 의해 구조식 (Ia)의 화합물의 에스테르 관능기를 가수분해하여, 그의 유리 산의 형태;



(Ib)

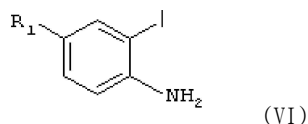
여기서,

R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 출발 화합물에서와 같은 의미를 보유함,

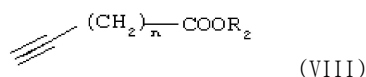
[0121] 의 구조식 (I)의 화합물을 얻음.

[0122] 어떤 조건에서, 이 과정의 단계 b) 및 c)는 유익하기로는 단일 조작(소위, 원 포트 프로세스)으로 수행되어 질 수 있다는 것이 인지되어야 한다.

[0123] R_1 은 할로젠 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고, R_2 은 C_1 - C_4 알킬 기를 나타내고, 그리고 n은 3 또는 4를 나타내는 구조식 (II)의 화합물은 다음 구조식;



[0125] 의 오르토-인도아닐린을 다음 구조식;



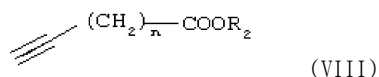
[0127] 여기서,

[0128] R_2 은 C_1 - C_4 알킬 기를 나타내고 그리고

[0129] $n = 3$ 또는 4임;

[0130] 의 알키노익(alkynoic) 에스테르와, 1 내지 12시간 동안 대기온도와 80°C 사이의 온도에서 예를 들어 디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 용매에서, 쿠퍼로우스 요오다이드, 예를 들어 비스(트리페닐포스핀)팔라듐과 같은 팔라듐-기재 촉매 및 예를 들어 트리에틸아민과 같은 유기성 염기의 존재하에서 반응하여 얻어질 수 있다.

[0131] 다음 구조식;



[0133] 여기서,

[0134] R_2 은 C_1 - C_4 알킬 기를 나타내고 그리고

[0135] $n = 3$ 또는 4임;

[0136] 의 알키노익 에스테르는 상응하는 알키노익 산으로부터 출발하여 옥살릴 클로라이드(oxalyl chloride)와 그런 다음 구조식 R_2OM 의 금속 알콕사이드, 여기서 M은, 예를 들어 소디움이나 포타슘과 같은 알칼리 금속을 나타내는 것과의 연속적인 반응에 의해 얻어질 수 있다.

[0137] 유기성 또는 무기성 염을 갖는 구조식 (Ib)의 산의 염의 형태의 본 발명의 화합물은, 예를 들어 화학양론적인 양의 구조식 (Ib)의 산과 염기를, 예를 들어 물이나 수성-알코올성 혼합물과 같은 용매에서 혼합하고, 그런 다음 얻어진 용액을 동결건조함에 의하는 것과 같은, 이 기술 분야의 통상인에게 잘 알려진 방법을 사용하는, 통상적인 방식으로 얻어질 수 있다.

[0138] 상기 기술된 몇몇 반응의 단계에 있어서, 유익하기로는 이 타입의 반응에 적절한 반응자를 사용하여 마이크로웨이브 가열에 의한 전통적인 가열 방법을 대체하는 것이 가능하다. 이 경우에 있어서, 이 기술분야의 통상인은 가열 시간은 종래의 가열의 경우에 요구되어 지는 시간과 비교하여 상당히 감소되어 질 수 있다는 것을 이해할 것이다.

- [0139] 구조식 (I)에 따른 화합물의 제조의 다음의 실시예는 본 발명을 보다 잘 이해하게 할 것이다.
- [0140] 본 발명의 범주를 결코 한정하기 위한 것이 아닌 이들 실시예에 있어서, "조제예"로 붙여진 예는 중간체의 합성을 기술하는 예이고, "실시예"로 붙여진 예는 본 발명에 따른 구조식 (I)의 화합물을 기술하는 것이다.
- [0141] 다음의 약어가 사용되었다:
- [0142] - mM: 밀리몰(s)
- [0143] - THF: 테트라하이드로퓨란
- [0144] - DMF: 디메틸포름아미드
- [0145] - DCM: 디클로로메탄.
- [0146] 용융점은 코플러 플레이트(Kofler plate) 상에서 측정되어 졌고 그리고 핵자기 공명 스펙트럼 값은 신호와 연결된 프로톤의 수 및 신호의 형상에 의해, TMS(테트라메틸실란)에 대해 계산된 화학적 전이로 특징되어 졌다(s는 싱글렛, d는 더블렛, t는 트리플렛, q는 쿼드러플렛, m은 멀티플렛). 조작 주파수 및 사용된 용매는 각 화합물에 대해 나타나 있다.
- [0147] 대기 온도는 20℃ ± 5℃이다.
- [0148] **조제예 1**
- [0149] **6-[2-(((3-(1-메틸에틸)페닐)술포닐)아미노)-5-(트리플루오로-메틸)페닐]-5-헥시노익 산, 메틸 에스테르**
- [0150] 500 mL의 피리딘 내의 6-[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]-5-헥시노익 산의 메틸 에스테르 42.90 g (150.39 mM)의 용액이 제조되어 지고 그리고 3-(1-메틸에틸)벤젠술포닐 클로라이드 37.90 g (173.29 mM)이 부가되어 졌다. 혼합물은 15시간 동안 대기 온도에서 교반되어 지고, 그런 다음 얼음과 염산의 혼합물에 부어진다. 얻어진 산성 혼합물은 에틸 아세테이트로 삼 회 추출되어 졌다. 조합된 유기 상은 마그네슘 설페이트 상에서 건조되어 지고 그리고 감압 하에서 농축되었다. 잔여 오일은 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 (9/1 ; v/v)로 용리하면서 크로마토그래피에 의해 정제되어 졌다. 이것에 의해 29.09 g의 기대된 화합물을 황토색의 오일의 형태로 얻었다(수율 = 41%).
- [0151] ¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ =1.12 (d, J=6.9, 6H), 1.76 (q, J=7.0, 2H), 2.40 (t, J=7.0, 2H), 2.44 (t, J=7.0, 2H), 2.92 (q, J=6.9, 1H), 3.62 (s, 3H), 7.47-7.51 (m, 4H), 7.62-7.66 (m, 3H), 9.68 (s, 1H).
- [0152] **실시예 1**
- [0153] **1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-부타노익 산, 메틸 에스테르**
- [0154] 250 mL의 1,2-디클로로메탄 내에 제조예 1에 따라 얻어진 에스테르 28.12 g (60.15 mM)의 용액이 제조되어 지고, 그리고 12.49 g (62.55 mM)의 (큐퍼릭) 쿠퍼 아세테이트 모노하이드레이트가 부가되어 졌다. 혼합물은 질소 하에서 놓여 지고 그리고 대략적으로 15시간 동안 교반하면서 환류되어 진다. 반응 혼합물은 여과되어 지고 그리고 고체의 여과 잔사가 DCM으로 필터 상에서 수세되어 진다. 조합된 여액은 감압하에서 농축되어 진다. 이것으로 27.70 g의 기대 산물을 베이지 색 결정의 형태로 얻는다 (수율 = 99%).
- [0155] m.p. = 115℃.
- [0156] **실시예 2**
- [0157] **1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1H-인돌-2-부타노익 산**
- [0158] 실시예 1에 따라 얻어진 27.50 g (58.82 mM)의 에스테르가 450 mL의 THF와 혼합되어 지고, 그리고 100 mL의 물 내에 4.23 g (176.47 mM)의 리튬 하이드록사이드가 부가되어 진다. 혼합물은 대략 15시간 동안 대기 온도에서 교반되어 지고, 그리고 그런 다음 0℃로 냉각되어 진다. 그런 다음 점진적으로 180 mL의 N 염산이 전반적

으로 교반을 하면서 부가되어 진다. 유기상은 분리되어 지고 그리고 용매의 절반은 가열 없이 감압하에서 증류되어 진다. 증류 잔사는 디클로로메탄으로 삼 회 추출되어 진다. 조합된 유기 상은 마그네슘 설페이트 상에서 건조되고, 여과되고 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 이렇게 하여 26.22 g의 기대산물이 백색 분말의 형태로 얻어진다 (수율 = 98%).

[0159] m.p. = 160°C.

[0160] 실시예 2a

[0161] 1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-부타노익 산, 소듐 염

[0162] 4 mL의 테트라하이드로퓨란 내에 용액으로 실시예 2에 따라 얻어진 산 68 mg (0.15 mM)이 3 mL의 물 내에서 용액으로 6 mg (0.15 mM)의 수산화나트륨과 혼합되어 진다. 혼합물은 6시간 동안 대기 온도에서 교반되어 지고, 그런 다음 감압하에서 농축되어 진다. 이렇게 하여 65 mg의 기대된 염이 백색의 결정성 분말의 형태로 얻어진다 (수율 = 91%).

[0163] m.p. = 231°C.

[0164] 실시예 2b

[0165] 1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-부타노익 산, 피페라진 염

[0166] 실시예 2에 따라 얻어진 산 400 mg (0.88 mM)이 10 mL의 테트라하이드로퓨란에 부가되고 그리고 76 mg (0.88 mM)의 피페라진이 부가되어 진다. 반응 혼합물은 대기 온도에서 밤새도록 교반되어 지고, 그런 다음 감압하에서 농축되어 진다. 이렇게 하여 400 mg의 기대된 염이 백색의 결정성 분말의 형태로 얻어진다 (수율 = 46%).

[0167] m.p. = 147°C.

[0168] 실시예 2c

[0169] 1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-부타노익 산, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염

[0170] 실시예 2에 따라 얻어진 산 400 mg (0.88 mM)이 10 mL의 테트라하이드로퓨란 내에 용해되어 지고, 그리고 106.85 mg (0.88 mM)의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄이 부가되어 진다. 3 mL의 물이 부가되어 용액으로 되어 진다. 반응 혼합물은 대기 온도에서 밤새도록 교반되어 지고, 그런 다음 감압하에서 농축되어 진다. 잔사는 메탄올로 삼 회 취하여 지고, 용매는 감압하에서 연속적으로 제거되어 진다. 이렇게 하여 480 mg의 기대된 염이 백색의 결정성 분말의 형태로 얻어진다 (수율 = 95%).

[0171] m.p. = 126°C.

[0172] 제조예 2

[0173] 6-[5-클로로-2-[[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]아미노]페닐]-5-헥시노익 산, 메틸 에스테르

[0174] 6-(2-아미노-5-클로로페닐)-5-헥시노익 산의 메틸 에스테르로부터 출발하여, 제조예 1에서와 같은 방법으로 진행하여, 기대된 화합물이 브라운 오일의 형태로 얻어진다 (수율 = 96%).

[0175] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ = 1.13 (d, J=6.9, 6H), 1.71 (q, J=7.1, 2H), 2.33 (t, J=7.1, 2H), 2.42 (t, J=7.4, 2H), 2.91 (q, J=6.9, 1H), 3.61 (s, 3H), 7.26 (d, J=7.3, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 9.68 (s, 1H).

[0176] 실시예 3

- [0177] 1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-클로로-1H-인돌-2-부타노익 산, 메틸 에스테르
- [0178] 13 mL의 1,2-디클로로메탄 내에 제조예 2에 따라 얻어진 에스테르 0.3 g (0.69 mM)이 제조되어 지고, 그리고 0.21 g (1.05 mM)의 큐프릭 아세테이트 모노하이드레이트가 부가되어 진다. 반응 혼합물은 15분 동안 120℃에서 마이크로 오픈 내에서 조사되어 지고, 그런 다음 냉각되고 그리고 여과되어 진다. 필터 상의 잔사는 DCM으로 수세되어 지고 그런 다음 여액은 감압하에서 농축되어 진다. 조 산물은 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 (9/1 ; v/v)로 용리하면서 크로마토그래피에 의해 정제되어 졌다. 이렇게 하여 0.23 g의 기대 화합물이 베이지색 고체의 형태로 얻어진다 (수율 = 77%).
- [0179] m.p. = 94 ~ 97℃.
- [0180] ¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ = 1.11 (d, J=6.9, 6H), 1.95 (q, J=7.4, 2H), 2.42 (t, J=7.4, 2H), 2.94 (q, J=7.4, 1H), 3.02 (t, J=7.4, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.32 (dd, J=2.2 및 8.9, 1H), 7.47 (t, J=7.9, 1H), 7.56-7.63 (m, 4H), 8.06 (d, J=8.9, 1H).
- [0181] 실시예 4
- [0182] 1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-클로로-1H-인돌-2-부타노익 산
- [0183] 실시예 3에 따라 얻어진 화합물로부터 출발하여, 실시예 2의 것에 유사한 방법으로 진행하여, 기대된 화합물이 어두운 베이지 고체의 형태로 얻어진다 (수율 = 93%).
- [0184] m.p. = 128℃.
- [0185] 조제예 3
- [0186] 6-헵티노익 산, 1,1-디메틸에틸 에스테르
- [0187] 8.00 g (63.41 mM)의 6-헵티노익 산이 137 mL의 무수 디클로로메탄 및 0.70 mL의 무수 디메틸포름아미드의 혼합물에 용해되어 진다. 16.10 g (126.83 mM)의 옥살릴 클로라이드가 방울로 부가되어 진다. 반응 혼합물은 질소 분위기 하에서 1시간 동안 대기 온도에서 교반되어 지고, 그런 다음 질소 분위기 하에서 증류되어 진다. 잔사 물질은 137 mL의 테트라하이드로퓨란에 취해진다. 혼합물은 0℃로 냉각되어 지고 14.23 g (126.83 mM)의 포타슘 tert-부톡사이드로 부분적으로 혼합되어 진다. 반응 혼합물은 한 시간 동안 교반하면서 대기 온도에서 유지되어 진다. 그런 다음 200 g의 얼음과 200 mL의 물이 부가되어 진다. 혼합물은 200 mL의 에테르로 삼회 추출되어 지고, 그런 다음 조합된 유기 상은 마그네슘 설페이트 상에서 건조되고 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 이렇게 하여 7.46 g의 기대된 화합물이 갈색 오일의 형태로 얻어진다 (수율 = 65%).
- [0188] ¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ = 1.40 (s, 9H), 1.40-1.45 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 4H), 2.75 (t, J=2.7, 1H).
- [0189] 조제예 4
- [0190] 7-[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]-6-헵티노익 산, 1,1-디메틸에틸 에스테르
- [0191] 136 mL의 트리에틸아민 내에 제조예 3에 따라 얻어진 6-헵티노익 산의 에스테르 7.45 g (40.89 mM) 그리고 2-요오도-4-(트리플루오로메틸)아닐린 9.78 g (34.07 mM)의 용액이 제조되어 진다. 1.20 g (1.70 mM)의 디클로로비스(트리페닐-포스핀)팔라듐과 0.3 g (1.70 mM)의 큐퍼로스 요오다이드가 부가되어 진다. 반응 혼합물은 교반되어 지고 그리고 3시간 동안 질소 분위기 하에서 환류하면서 교반되어 지고 가열되어 지고, 그리고 그런 다음 감압하에서 농축되어 진다. 증류 잔사는 에틸 아세테이트에 취해지고 그리고 소디움 하이드로겐카보네이트 용액(대략적으로 물 내에서 1 M)으로 수세되고, 그런 다음 1 N 염산으로 그리고 마지막으로 증류수로 수세되어 진다. 유기상은 마그네슘 설페이트 상에서 건조되고, 여과되고 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 이렇게 하여 12.38 g의 기대 화합물이 브라운 오일의 형태로 얻어진다 (수율 = 71%).
- [0192] ¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ = 1.40 (s, 9H), 1.53-1.68 (m, 4H), 2.24 (t, J=8.4, 2H), 2.48 (t, J=8.1, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.78 (d, J=10.2, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H).

[0193] **제조예 5**

[0194] **5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-펜타노익 산, 1,1-디메틸에틸 에스테르**

[0195] 44.70 mL의 1,2-디클로로메탄 내에 7-[2-아미노-5-(트리플루오로메틸)페닐]-6-헵티노익 산의 *tert*-부틸 에스테르 7.63 g (22.35 mM)의 용액이 제조되어 지고, 그리고 6.69 g (33.52 mM)의 큐퍼릭 아세테이트 모노하이드레이트가 추가되어 진다. 혼합물이 48시간 동안 교반으로 환류되어 졌다. 반응 혼합물은 나이론 필터 상에서 여과되어 졌고, 그리고 나서 여액은 감압하에서 농축되어 진다. 조 산물은 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 (9/1 ; v/v)로 용리하면서 크로마토그래피에 의해 정제되어 졌다. 이렇게 하여 3.42 g의 기대 화합물이 황색 분말의 형태로 얻어졌다 (수율 = 45%).

[0196] ¹H NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ = 1.38 (s, 9H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 2.23 (t, J=8.4, 2H), 2.75 (t, J=8.7, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.28 (dd, J=2.1 and 10.2, 1H), 7.44 (d, J=10.2, 1H), 7.79 (s, 1H).

[0197] **실시예 5**

[0198] **1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-펜타노익 산, 1,1-디메틸에틸 에스테르**

[0199] 46.87 mg (1.17 mM)의 소듐 하이드라이드 (오일 내에서 60%)가 0.5 mL의 DMF 내에서 제조예 5에 따라 얻어진 에스테르 200.00 mg (0.59 mM)의 용액에 0℃에서 추가되어 졌다. 이 혼합물은 5분 동안 교반되어 졌고, 그리고 여전히 0℃에서, 0.5 mL의 DMF 내에서 3-(1-메틸에틸)벤젠술포닐 클로라이드 192.20 mg (0.88 mM)이 용액이 추가되어 졌다. 이 혼합물은 3시간 동안 대기 온도에서 교반되어 지고, 그런 다음 소듐 하이드라이드의 흔적을 중화하기 위해 암모니움 클로라이드 용액이 추가되어 졌다. 이 혼합물은 디클로로메탄으로 추출되어 졌다. 유기상은 감압하에서 농축되어 지고, 그런 다음 얻어진 반응 혼합물은 정제 없이 다음 단계에서 반응되어 졌다.

[0200] **실시예 6**

[0201] **1-[[3-(1-메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-펜타노익 산**

[0202] 1 mL의 DCM 내에 실시예 5에 따라 얻어진 에스테르 200.00 mg (0.38 mM)의 용액이 제조되어 지고, 그리고 1 mL의 트리플루오로아세트 산이 추가되어 졌다. 반응 혼합물은 대기 온도에서 3시간 동안 교반되어 지고, 그런 다음 DCM에 취하여 지고 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 조 산물은 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 (6/4 ; v/v)로 용리하면서 크로마토그래피에 의해 정제되어 졌다. 이렇게 하여 50.00 mg의 기대 화합물이 탈백색 분말의 형태로 얻어졌다 (수율 = 26%).

[0203] m.p. = 119℃.

[0204] **제조예 6**

[0205] **3-(1,1-디메틸에틸)-*N*-[2-iodo-4-(트리플루오로메틸)페닐]벤젠-술포아미드**

[0206] 5 mL의 피리딘 내에 2-요오도-4-(트리플루오로메틸)아닐린 1.03 g (3.59 mM)의 용액이 제조되어 지고 그리고 1.00 g (4.31 mM)의 3-(1,1-디메틸에틸)벤젠-술포닐 클로라이드가 추가되어 졌다. 반응 혼합물은 4시간 동안 대기 온도에서 연속적으로 교반되어 졌다. 이 반응 혼합물은 1N 염산으로 수세되어 지고, 그리고 에틸 아세테이트로 두 차례 추출되어 졌다. 유기 상은 마그네슘 설페이트 상에서 건조되고 그런 다음 여과되고 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 조 산물은 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 (기울기 100/0으로부터 90/10으로; v/v)로 용리하면서 크로마토그래피에 의해 정제되어 졌다. 이렇게 하여 730 mg의 기대화합물이 백색 결정성 분말의 형태로 얻어진다 (수율 = 42%).

[0207] m.p. = 111℃.

[0208]

실시예 7

[0209]

1-[[3-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-부타노익 산, 메틸 에스테르

[0210]

질소 하에서 조제예 6에 따라 얻어진 화합물 250 mg (0.52 mM), 큐퍼로우스 요오다이드 4.93 mg (0.03 mM), 비스(트리페닐포스핀)디클로로팔라듐 9.08 mg (0.01 mM) 그리고 3 mL의 트리에틸아민의 혼합물이 제조되어 졌다. 반응 혼합물은 10분 동안 대기 온도에서 교반되어 졌다. 3 mL의 디메틸포름아미드 내에 용액으로 120.31 mg (0.95 mM)의 5-헥시노익 산의 메틸 에스테르가 추가되어 졌다. 반응 혼합물은 3시간 동안 환류하면서 가열되어 졌고, 그런 다음 물로 수세되어 졌으며, 그리고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기 상은 마그네슘 설페이트 상에서 건조되고 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 조 산물은 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 (95/5 ; v/v)로 용리하면서 크로마토그래피에 의해 정제되어 졌다. 이렇게 하여 115 mg의 기대 산물이 베이지색의 결정성 분말의 형태로 얻어졌다 (수율 = 46%).

[0211]

m.p. = 84°C.

[0212]

실시예 8

[0213]

1-[[3-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-부타노익 산

[0214]

실시예 7에 따라 얻어진 화합물로부터 출발하여, 실시예 2에서와 같은 방법으로 진행하여, 기대된 화합물이 백색 분말의 형태로 얻어진다 (수율 = 27%).

[0215]

m.p. = 135 ~ 141°C.

[0216]

실시예 9

[0217]

1-[[3-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-펜타노익 산, 메틸 에스테르

[0218]

질소 하에서 조제예 6에 따라 얻어진 화합물 57.93 g (119.87 mM), 350 mL의 디메틸포름아미드의 혼합물이 제조되어 지고 그리고 산물이 완전히 용해되어 질 때까지 교반되어 졌다. 그런 다음, 연속하여 4-펜티노익 산의 메틸 에스테르 21.84 g (155.83 mM), 큐퍼로우스 요오다이드 1.14 g (5.99 mM) 그리고 비스(트리페닐포스핀)디클로로팔라듐 1.68 g (2.40 mM)이 추가되어 졌다. 이 혼합물은 15분 동안 대기 온도에서 교반되어 지고, 그런 다음 174 mL의 트리에틸아민이 방울 방울로 부가 혼합되어 졌다. 반응 혼합물은 14시간 동안 80°C로 가열되어 지고, 냉각되고, 그런 다음 1 L의 물로 가수분해되어 지고 그리고 에틸 아세테이트로 추출되어 진다. 유기 상은 마그네슘 설페이트 상에서 건조되고, 여과되고 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 얻어진 오일성 산물은 40°C에서 이소프로필 에테르에서 용해되어 진다. 얻어진 용액은 여과되어 지고, 그리고 감압하에서 농축되어 진다. 얻어진 산물은 140 mL의 이소프로필 및 60 mL의 물의 혼합물에서 재결정화되어 진다. 이렇게 하여 46.51 g의 기대 산물이 회백색의 고체의 형태로 얻어진다 (수율 = 78%).

[0219]

m.p. = 77°C.

[0220]

실시예 10

[0221]

1-[[3-(1,1-디메틸에틸)페닐]술포닐]-5-(트리플루오로메틸)-1*H*-인돌-2-펜타노익 산

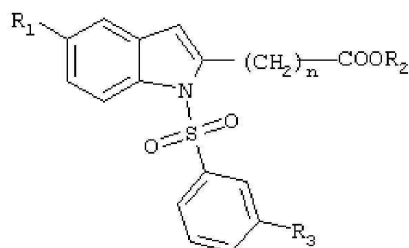
[0222]

실시예 9에 따라 얻어진 화합물로부터 출발하여, 실시예 2에서와 같은 방법으로 진행하여, 기대된 산물이 회백색의 고체의 형태로 얻어진다 (수율 = 94%).

[0223]

m.p. = 135°C.

[0224] 상기에 기술된 본 발명에 따른 화합물은 아래 표에 제시되어 졌다:



[0225]

표 1

[0226]

Ex.	R ₁	n	R ₂	R ₃
1	5-CF ₃	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
2	5-CF ₃	3	H	CH(CH ₃) ₂
3	5-Cl	3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
4	5-Cl	3	H	CH(CH ₃) ₂
5	5-CF ₃	4	C(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂
6	5-CF ₃	4	H	CH(CH ₃) ₂
7	5-CF ₃	3	CH ₃	C(CH ₃) ₃
8	5-CF ₃	3	H	C(CH ₃) ₃
9	5-CF ₃	4	CH ₃	C(CH ₃) ₃
10	5-CF ₃	4	H	C(CH ₃) ₃

[0227] **약학적 활성**

[0228] 본 발명의 화합물은 신경퇴화성 병리를 치료하거나 또는 예방하기 위한 이들의 잠재능력을 평가하기 위한 생물학적 테스트를 받았다.

[0229] 먼저, 생체 외 분석을 사용하여, NURR-1 핵산 리셉터 및 RXR 핵산 리셉터에 의해 형성된 헤테로다имер의 활성으로서 행동하는 본 발명에 따른 화합물의 능력이 평가되어 졌다.

[0230] 트랜스액티베이션 어세이가 일차적인 스크리닝 테스트로서 사용되었다. Cos-7 세포가 인간 리셉터 NURR-1-Gal4의 키메라를 발현하는 플라스미드, RXR 인간 리셉터 (RXR α 또는 RXR γ 리셉터)를 발현하는 플라스미드 및 리셉터 플라스미드 5Gal4pGL3-TK-Luc과 함께 형질도입되어 진다. 형질전환은 화학적 제제(Jet PEI)를 사용하여 실행되어 진다.

[0231] 형질전환된 세포는 384-웰 플레이트에 분산되어 지고 그리고 24시간 동안 정치되어 진다.

[0232] 24시간 후에, 배양 배지는 변경되어 졌다. 테스트 산물이 배양 배지에 부가되어 진다(최종 농도 10⁻⁴ 내지 3.10⁻¹⁰ M 사이). 밤 세워 배양 후, 루시페라제의 발현은 제조사(Promega)의 지시에 따라 "스테이디글로(SteadyGlo)" 부가 후 측정되어 졌다.

[0233] 4-[[6-메틸-2-페닐-5-(2-프로페닐)-4-피리미디닐]아미노]벤조 산(소위, XCT0135908로 지칭)이 2×10⁻⁵ M (RXR 어고니스트)의 농도로 레퍼런스로서 사용되어 졌다.

[0234] 주입의 수준은 각각의 헤테로다имер의 기저 활성에 관하여 계산되어 졌다. 이 결과는 레퍼런스로서 얻어진 배양의 수준에 대하여 유도 수준의 백분위로서 표현되어 졌다(레퍼런스의 유도의 준위는 대수적으로 100%에 상당하는 것임).

[0235] 본 발명에 따른 화합물은 104% (NURR1/RXR α) 및 88% (NURR1/RXR γ)까지의 유도의 수준을 나타냈고, 그리고 EC₅₀ 값은 26 nM (NURR1/RXR α) 및 20 nM (NURR1/RXR γ)까지 낮추었다.

[0236] 본 발명에 따른 몇몇 화합물들은 특별하게는 NURR-1/RXR α 헤테로다이머에 대해서는 100 nM 보다 낮은 EC₅₀의 값을 가진다.

[0237] 예를 들어, 본 발명에 따른 화합물들 중에서, 레퍼런스 NURR-1/RXR 활성화 화합물 (XCT0135908)에 대한 백분율로서 표현된 아래와 같은 비교 결과가 얻어 졌다:

표 2

화합물	hNurr1_RXR γ FL		hNurr1_RXR α FL	
	EC ₅₀ (nM)	Eff (%)	EC ₅₀ (nM)	Eff (%)
실시예 2	113	79	73	86
실시예 8	20	70	26	100
실시예 10	77	88	55	104
비교 실시예*	1108	74	571	75

[0239] *: 특허출원 WO 2007/026097호의 실시예 76

[0240] Eff : 레퍼런스 XCT0135908에 대한 %로서의 효율성

[0241] 비교로서, 또한 본 발명에 따른 화합물의 것에 상대적으로 밀접한 구조를 가지는, 특허출원 WO 2007/026097로 의 실시예 76으로 연구를 진행하였으며, 그 결과는 화합물이 최대 효율성의 절반(EC₅₀)을 나타내는 농도가 본 발명에서 기술된 화합물의 것보다 적어도 10배 이상 크다는 것을 나타냈다.

[0242] 생체 내의 테스트의 첫 번째 것은 다수의 본 발명에 따른 화합물로, 수컷 C57B16 마우스에서 이들의 뇌의 그리고 플라즈마 약리동력학적 프로필을 결정하고 그리고 따라서 화합물이 혈액-뇌 간의 배리어를 통과하는 것을 입증하는 목적으로 수행되어 졌다.

[0243] 사용된 프로토콜은 다음과 같다:

[0244] 수컷 C57B16 마우스 (25-30 g)가 "Janvier, Le Genest-St-Isle, 프랑스"로부터 이 연구를 위해 사용되어 졌다 (복용량 당 12 마우스).

[0245] 동물은 스탠다드 로덴트 식(standard rodent feed) (Purina Mills, St. Louis, MO)이 공급되었으며, 그리고 우리에게 간혀지고 그리고 12h/12h의 밝음/어둠의 주기와 22±2℃로 유지되는 실내에 온도와 55±10%의 습도 수준을 유지하도록 하였다.

[0246] 마우스는 투여 전에는 절식되지 않았다. 물은 연구 전반을 통하여 그대로 공급되었다.

[0247] 시험 화합물은 경구로 10 mg/kg로 투여되었다.

[0248] 10 mg/kg로의 경구 투여를 위해, 동물은 1% 메틸셀룰로스 400 cp 내에 제조된 시험 화합물의 현탁액 10 mL/kg이 부가로 위장을 통한 영양 보급(gavage)로 급식되어 졌다.

[0249] 동물은 위장을 통한 강제사육 후 시간 15분, 30 분, 1 h, 3 h, 6 h 및 8 h 후에 마취 하에서 희생되었다.

[0250] 각각의 시간에, 그리고 각각의 희생된 동물에 대해, 혈액이 채혈되고 그리고 뇌가 제거되었다.

[0251] 20 μ L의 증류된 항응고제(소듐 헤파리네이트 1000 UI/mL의 용액)를 포함하는 1.5 mL 튜브 내에 수집된 1 mL의 혈액이 3분 동안 4500 g에서 원심분리되어 대략적으로 400 μ L의 플라즈마를 얻었다. 이 플라즈마는 200 μ L의 두 개의 동량으로 분할되어 지고, 단백질을 침전에 의한 추출과, 이에 따르는 시험 화합물의 정량을 위한 탠덤 매스 스펙트로메트리(tandem mass spectrometry; LC-MS/MS)와 연계된 액체 크로마토그래피에 의한 분석을 할 때까지 -20℃에서 보관되어 진다.

[0252] 이들의 제거 바로 후에, 뇌는 액화 질소에 넣어 지고 그런 다음 분석을 위해 약 -20℃에서 저장되어 진다. 뇌는

균질화를 하기 위해 수성/유기성 용매 혼합물의 존재 하에서 연속적으로 마쇄되어 진다. 이들 균질물들은 연속적으로 원심분리되어 지고, 그리고 테스트 화합물이 얻어진 상등액으로부터, 액체-액체 추출법에 의해 추출되어 지고 그런 다음 LC-MS/MS에 의하여 정량되어 졌다.

[0253] 약동학 변수는 액셀에서 논-컴파르트먼탈 어프로치(non-compartmental approach)의 기초 상에서 결정되어 졌다. 곡선 하의 영역 (AUC_{0-t})은 선형의 사다리꼴 방법에 의해 결정되었다.

[0254] 일 예로서, 실시예 2, 8 및 10의 화합물로 얻어진 결과는 다음과 같다:

표 3

[0255]

화합물	경구 투여 후의 PK 데이터: 마우스에 10 mg/kg	
	AUC_{brain}	비율 $AUC_{\text{brain}}/AUC_{\text{plasma}}$
실시예 2	3318	0.67
실시예 8	2371	0.87
실시예 10	1689	0.80

[0256] 일련의 생체 내에서의 제 1의 테스트는, 본 발명에 따른 분자가 기대된 신경퇴화성 효과를 가지는 것을 입증하기 위한 목적으로, 본 발명에 따른 화합물로 수행되었다.

[0257] 실시예 2의 화합물이 그의 잠재적 활성을 확인하기 위해 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 (MPTP)으로 처리된 마우스 모델 상에서 시험되어 졌다. MPTP는 뇌의 일부 흑색질(substantia nigra)에서 어떤 뉴론의 파괴에 의해 파킨슨 병의 연구적인 증상을 일으키는 신경 독소이다.

[0258] 연구 시작 시점에서 10 내지 12 주령의 숫컷 C57BL6/J 마우스가 8마리의 군으로 분할되었다. 화합물은 경구로 그리고 전체 11일 동안 매일 이 회씩 투여되어 졌다. 투여는 MPTP 독소로 20 또는 25 mg/kg으로 처리하기 3일 전에 시행되어 졌다. MPTP는 5일 동안 복강 내의 주사에 의해 1일 1 회씩 투여되어 졌다. 테스트 화합물의 투여는 MPTP로 처리 후 3일 동안 지속되어 졌다. 일 군의 마우스는 단지 담체(0.5% 메틸셀룰로오스 용액) 만이 투여되어 졌다. 동물들은 최종 위장관 강제 급식 투여 후 희생되어 지고 그리고 흑질이 제거되어 졌다. 도파민이 흑질로부터 추출되어 지고, 그리고 도파민(DA)의 양이, 흑질의 g 당으로 표현(평균 $\pm$ SEM)되어 저, 전기화학적 검출을 갖춘 고수행성 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정되어 졌다.

[0259] 얻어진 결과는 첨부된 도 1 내지 3에 나타내어 졌다.

[0260] 이들 결과는 MPTP의 투여는 뇌 흑질에서 도파민의 준위에 있어서의 특징적인 감소를 일으켰다는 것과, 그리고 실시예 2, 8 및 10에 따른 화합물들이 복용량-의존의 방식으로, 파킨슨 증상을 유발하는 독소인 MPTP의 작용을 감소한다는 것을 보여준다.

[0261] 따라서, 유의성 있는 효과가 10 및 30 mg /kg의 복용량에서 관찰되었다: 경구적으로 투여되어 진, 본 발명의 화합물들은 뇌 내에서 MPTP에 의하여 저해되어 진 도파민으로 활성화되는 뉴론의 활성을 다시 복원할 수 있게 한다.

[0262] 혈액-뇌 배리어를 가로지르고 그리고 뉴론들 간의 커뮤니케이션에 우호적인 효과를 가지는 이러한 종류의 화합물들은 유익하기로는 파킨슨 병의 치료를 위한 치료제에 있어서 활성 주제로서 사용되어 질 수 있을 것이다.

[0263] 생체 외에서 및 생체 내에서의 이들의 결과들은 본 발명의 화합물들이 어떤 동물 및 세포 모델에 있어서의 질병의 메커니즘을 수정하도록 할 수 있고, 그리고 도파민으로 활성화되는 뉴론의 세포 사에 대처하는 신경보호 제제를 일으킴에 의해 퇴화적인 진행을 중지할 수 있다는 것을 보여준다. 따라서 이 결과는 신경퇴화성 질병, 그리고 보다 특별하게는 파킨슨 병의 예방 또는 치료를 위한 치료제의 활성 주제로서 이들의 용도에 대한 이들 화합물의 흥미를 확인한다.

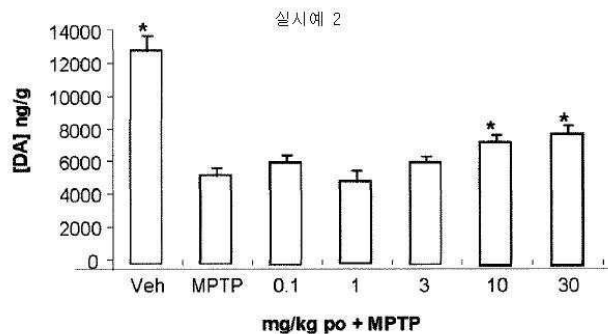
[0264] 마찬가지로, 본 발명은 활성 주제로서 적어도 하나의 구조식 (I)의 화합물이나, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 하나를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0265] 다른 측면에 있어서, 본 출원은 NURR-1 리셉터를 포함하는 질병, 특히는 신경퇴화성 질병, 그리고 보다 특별하게는 파킨슨 병의 예방 또는 치료를 위해 이러한 종류의 약학적 조성물의 사용을 포괄하기 위한 것이다.

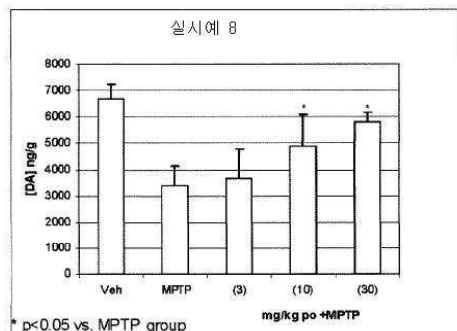
- [0266] 이들 약리학적 조성물은 복강 내로, 또는 바람직하기로는 예를 들어 타블렛이나 캡슐과 같은 경구로 투여할 수 있는 형태를 제공하기 위해 약학적으로 허용될 수 있는 부형제를 사용하여 통상적으로 제조되어 질 수 있다.
- [0267] 주사 가능한 형태로의 경우에 있어서는, 유익하기로는 수성 배지에서 가용성인 염의 형태로의 구조식 (I)의 화합물을 사용하는 것이다. 상기에서 지시된 바와 같이, 염은 바람직하기로는 구조식 (Ib)의 화합물 (산) 그리고 약리학적으로 허용될 수 있는 비-독성의 염기 사이에서 형성되어 진다. 제형은 수용성 부형제의 존재하에서 등장성 수성 배지에서의 화합물 뿐 아니라 희석 용액이 바로 부가되어 질 수 있는 화합물의 동결건조물일 수 있다. 이들 제형은 환자의 요구에 의존하여 확산 형태 또는 볼러스로서 주입되어 질 수 있다.
- [0268] 실용적인 관점에서, 비경구적으로 화합물의 투여의 경우에 있어서는, 인체 내에 매일의 복용량은 바람직하기로는 2 내지 250 mg 사이이다.
- [0269] 경구적으로 투여되어 질 수 있는 제형은 바람직하기로는 미세하게 갈거나 또는 보다 바람직하기로는, 마이크로화된 본 발명의 화합물이 이 분야의 통상인에게 잘 알려진 부형제, 예를 들어 락토스, 미리 젤라틴화된 전분 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합되어 포함되는 캡슐이나 타블렛의 형태로 될 수 있다.
- [0270] 예를 들어, 미세하게 분쇄된 실시예 2의 화합물 500 g, 미리 젤라틴화된 전분 500 g, 락토스 1250 g, 소듐라우릴 설페이트 15 g 및 폴리비닐피롤리돈 235 g으로 구성된 혼합물이 그레놀화되어 질 수 있다. 이 그레놀화된 혼합물은 연속적으로, 20 g의 마그네슘 스테아레이트 및 80 g의 미세결정성 셀룰로스에 부가되어 지고, 그리고 얻어진 혼합물은 마쇄하고 그리고 스크리닝 한 후 260 mg 캡슐로 분배되어 진다. 이렇게 하여 캡슐 각각은 50 mg의 활성 주제를 포함한다.
- [0271] 실용적인 관점에서, 경구적으로 화합물의 투여의 경우에 있어서는, 인체 내에 매일의 복용량은 바람직하기로는 5 내지 500 mg 사이이다.

도면

도면1



도면2



도면3

