



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0034969
(43) 공개일자 2009년04월08일

(51) Int. Cl.

C07C 275/16 (2006.01) C07C 275/24 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7002824

(22) 출원일자 2009년02월11일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년02월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/057030

국제출원일자 2007년07월10일

(87) 국제공개번호 WO 2008/015081

국제공개일자 2008년02월07일

(30) 우선권주장

06118338.0 2006년08월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

시그마타우 인드스트리에 파르마슈티케 리우니테
에스.피.에이.

이탈리아 로마 00144 비알레 샤케스파아레 47

(72) 발명자

지아네쎬, 파비오

이탈리아 포메지아 아이-00040, 비아 베를린구어
7/비

타쎬니, 엠마누엘라

이탈리아 시암피노 아이-00043, 라르고 엔리코 페
르미 11/에프

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

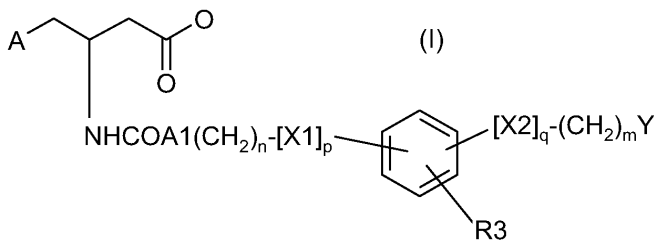
백남훈

전체 청구항 수 : 총 14 항

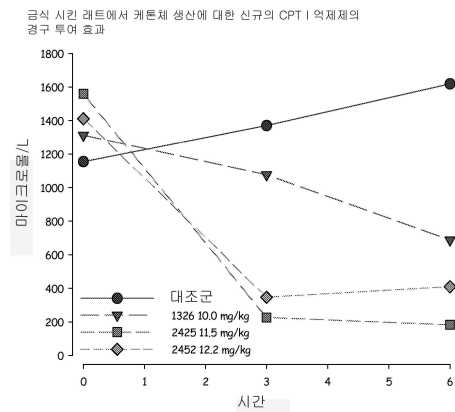
(54) 씨피티-억제제로서 4-트라이메틸암모늄-3-아미노부티레이트 및 4-트라이메틸포스포늄-3-아미노부티레이트의 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제(CPT)를 억제할 수 있는 새로운 부류의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 하나 이상의 신규 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 고혈당 상태, 예를 들어 당뇨병 및 상기 상태와 관련된 병리, 예를 들어 울혈성 심부전 및 비만의 치료에서 상기 화합물의 치료 용도에 관한 것이다.



대표도 - 도1



(72) 발명자

델루오모, 나탈리나

이탈리아 포메지아 아이-00040, 비아 베를린구어 7

콘티, 로베르토

이탈리아 로마 아이-00136, 비아 안젤로 에모 15/
에이

틴티, 마리아 오넬라

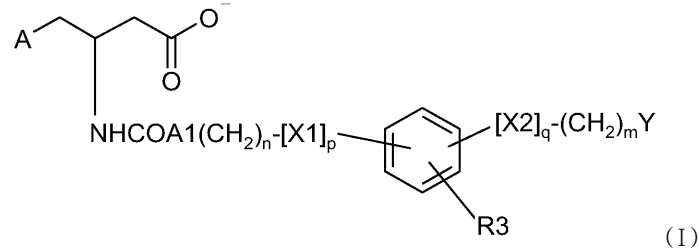
이탈리아 로마 아이-00128 비아 에네스토 바실 81

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

A는 $-N^+(RR_1R_2)$, $-P^+(RR_1R_2)$ 이고, 여기에서 R, R₁, R₂는 동일하거나 상이하며 (C₁-C₂)알킬, 페닐 및 페닐-(C₁-C₂)알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; A1은 0 또는 NH이거나 또는 존재하지 않으며;

n은 0 내지 20 범위의 정수이고;

p는 0 또는 1이고; q는 0 또는 1이고;

X1은 0 또는 S이고;

X2는 0 또는 S이고;

m은 1 내지 20 범위의 정수이고;

Y는 H, 페닐 및 페녹시 중에서 선택되고;

R3은 H, 할로겐, 선형 또는 분지된 (C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시 중에서 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R, R₁, 및 R₂가 모두 메틸인 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(3-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트

(R)-4-트라이메틸포스포늄-3-[[4-(3-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트;

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(헵틸옥시)-페닐]카바모일]-아미노-부티레이트;

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[2-(벤질옥시)-벤질]카바모일]-아미노-부티레이트;

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(2-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트;

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(3-헥실옥시)-페녹시]프로필]카바모일]-아미노-부티레이트; 및

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세틸]-아미노-부티레이트.

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세틸]-아미노-부티레이트.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,
 약제로서의 화합물.

청구항 5

4 ℃ 내지 용매의 환류 온도를 포함한 온도에서 1 내지 72 시간을 포함한 시간 동안 2극성 비양성자성 또는 양성자성 용매 중에서 아미노카르니틴 및 포스포아미노카르니틴을 상응하는 아이소시아네이트와 반응시킴을 포함하는, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물의 제조 방법.

청구항 6

고혈당 억제 활성을 갖는 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 7

비만, 고혈당증, 당뇨병 및 당뇨병 관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 8

제 7 항에 있어서,
 상기 당뇨병 관련 질환이 당뇨병 망막증, 당뇨병 신경병증 및 심혈관 질환인 용도.

청구항 9

심장 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 10

제 9 항에 있어서,
 상기 심장 질환이 울혈성 심부전인 용도.

청구항 11

활성 성분으로서 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 희석제를 함유하는 약학 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,
 제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물(들)을 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 희석제와 혼합함을 포함하는, 제 12 항 또는 제 13 항의 조성물의 제조 방법.

청구항 14

치료 유효량의 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물을 투여함을 포함하는, 제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 질환을 앓고 있는 포유동물의 치료 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제(CPT)를 억제할 수 있는 새로운 부류의 화합물을 개시하며; 본 발명은 또한 본 발명에 따른 하나 이상의 신규 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 고혈당 상태, 예를 들어 당뇨병

및 상기 상태와 관련된 병리, 예를 들어 울혈성 심부전 및 비만의 치료에서 상기 화합물의 치료 용도에 관한 것이다.

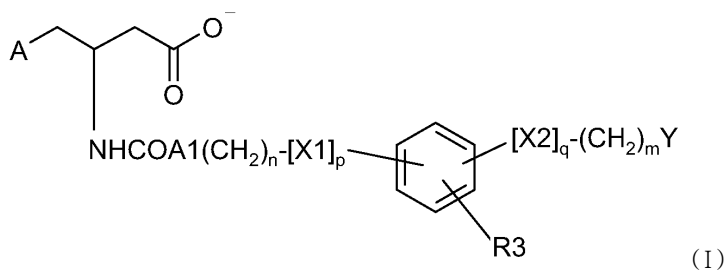
배경 기술

- <2> 공지된 혈당강하 치료는 상이한 작용 기전을 갖는 약물의 사용을 기본으로 한다(Arch. Intern. Med. 1997, 157, 1802-1817).
- <3> 보다 통상적인 치료는 인슐린 또는 그의 동족체를 기본으로 하며, 상기 호르몬의 직접적인 혈당강하 작용을 이용한다.
- <4> 다른 화합물들은 인슐린의 방출을 자극함으로써 간접적으로 작용한다(설폰닐 유레아). 상기 혈당강하 약물의 또 다른 표적은 장 글루코시다제의 억제제를 통한 글루코스의 장 흡수의 감소, 또는 인슐린 내성의 감소이다. 고혈당증은 또한 글루코스신생의 억제제, 예를 들어 바이구아나이드에 의해 치료된다.
- <5> 일부 저자들은 글루코스신생과 효소 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 간의 관계를 입증하였다.
- <6> 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제는 세포질 중에 카르니틴 및 팔미토일 조효소 A로부터 팔미토일 카르니틴(활성화된 지방산)의 형성을 촉진한다. 팔미토일 카르니틴은 미토콘드리아 막을 쉽게 가로지른다는 점에서 팔미트산과 다르다. 팔미토일 조효소 A는 상기 미토콘드리아 기질 내에서 자신을 재조성하여 카르니틴을 방출한다. 팔미토일 조효소 A는 아세틸-조효소 A로 산화되며, 이는 글루코스신생 경로의 중요 효소인 피루브산 카복실라제를 활성화한다.
- <7> 일부 저자들은 당뇨 환자가, 간에서 산화되어 아세틸조효소 A, ATP 및 NADH를 생산하는 지방산의 높은 혈액 수준을 가짐을 보고한다. 이들 물질의 높은 이용도는 글루코스신생의 과잉 조절을 유발하여, 후속적으로 혈당 수준을 증가시킨다. 이러한 상황에서, CPT의 억제는 상기 지방산의 산화를 억제하고, 이어서 결과적으로 글루코스신생 및 고혈당증을 억제할 것이다. CPT의 억제제는 문헌[J. Med. Chem., 1995, 38(18), p.3448-50] 및 관련된 유럽 특허 출원 EP-A-574355에 혈당강하 작용을 갖는 잠재적인 유도체로서 개시되어 있다.
- <8> 출원인 이름의 국제 특허 출원 W099/59957은 CPT에 대해 억제 작용을 나타낸 부티르산 유도체 부류를 개시하고 청구한다. 이러한 화합물의 예는 R-4-트라이메틸 암모늄-3-(테트라데실 카바모일)-아미노부티레이트(ST1326)이다.
- <9> 최근에 뇌실 내 억제제(icv)를 투여함으로써 실험적으로 생성된, 시상하부에서 CPT-1의 억제는 상기 효과의 정도 및 지속의 면에서, 음식물 섭취 및 글루코스신생을 의미있고 일관되게 감소시킬 수 있음이 입증되었다(Nature Medicine, 2003, 9(6), 756-761). 상기 성질은 또한 화합물 ST1326을 사용하여 입증되었다.
- <10> 연구자들의 목적은 항상, 특히 경구 경로에 의해 투여될 때 증가된 효능을 갖는 화합물을 발견하는 것이다.

발명의 상세한 설명

<11> 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는, 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제 I의 신규의 억제제에 관한 것이다:

화학식 I



- <12>
- <13> 상기 식에서,
- <14> A는 $-N^+(RR_1R_2)$, $-P^+(RR_1R_2)$ 이고, 여기에서 R, R₁, R₂는 동일하거나 상이하며 (C₁-C₂)알킬, 페닐 및 페닐-(C₁-C₂)알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되고; A1은 O 또는 NH이거나 또는 존재하지 않으며;

- <15> n은 0 내지 20 범위의 정수이고;
- <16> p는 0 또는 1이고; q는 0, 1이고;
- <17> X1은 0 또는 S이고;
- <18> X2는 0 또는 S이고;
- <19> m은 1 내지 20 범위의 정수이고;
- <20> Y는 H, 페닐 및 페녹시 중에서 선택되고;
- <21> R3은 H, 할로젠, 선형 또는 분지된 (C₁-C₄)알킬 및 (C₁-C₄)알콕시 중에서 선택된다.
- <22> 바람직하게는, R, R₁, 및 R₂는 모두 메틸이다. 바람직하게는 m은 1 내지 10, 보다 바람직하게는 4 내지 8 범위의 정수이다.
- <23> 본 발명의 목적을 위해서, 화학식 I의 생성물들은 각각 라세미 혼합물 R/S, 및 별도의 이성체 형태 R 및 S 모두로서 존재할 수 있다.
- <24> 본 발명은 또한 화학식 I 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 토오토머, 기하 이성체, 거울상 이성체, 부분입체이성체 및 라세메이트 형태로서 광학적으로 활성인 형태를 포함한다. 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물에 대한 모든 이러한 상이한 염화 가능성을 아울러 포함한다.
- <25> 화학식 I의 바람직한 약학적으로 허용 가능한 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트 또는 바이설페이트, 포스페이트 또는 수소 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말리에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 및 파라-톨루엔설포네이트 염과 같이 약학적으로 허용 가능한 산과 형성된 산 부가염이다.
- <26> 본 발명의 구성 내에서 상기 선형 또는 분지된 (C₁-C₄) 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 및 이들의 가능한 이성체, 예를 들어 아이소프로필, 아이소부틸 및 3급-부틸을 포함하는 것으로 이해된다.
- <27> 하기는 본 발명에 따른 가장 바람직한 화합물들의 일부이다:
- <28> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-[(3-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2425);
- <29> (R)-4-트라이메틸포스포늄-3-[[4-[(3-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2452);
- <30> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(헵틸옥시)-페닐]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2773);
- <31> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[2-(벤질옥시)-벤질]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2790);
- <32> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(벤질옥시)-3-메톡시]-벤질]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2816);
- <33> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-[(2-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST4005);
- <34> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(3-헥실옥시)-페녹시]프로필]카바모일]-아미노-부티레이트(ST4024); 및
- <35> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세틸]-아미노-부티레이트(ST4004).
- <36> 본 발명의 추가의 목적은 의학 분야에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이다.
- <37> 본 발명의 추가의 목적은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 희석제를 함유하는 약학 조성물이다.
- <38> 화학식 I의 화합물은 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제에 대해 억제 활성을 갖는다. 상기 활성은 상기 화합물을 비만, 고혈당증, 당뇨병 및 관련 질환, 예를 들어 당뇨병 망막증, 당뇨병 신경병증 및 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방에 사용할 수 있게 한다. 화학식 I의 화합물을 또한 울혈성 심부전과 같은 심장 질환의 예방 및 치료에 사용한다.
- <39> 화학식 I 화합물의 억제 활성은 주로 카르니틴 팔미토일 트랜스퍼라제의 동형 1(CPT-1) 및 특히 또한 시상하부에서 일어난다.
- <40> 본 발명의 추가의 목적은 비만, 고혈당증, 당뇨병 및 관련 질환, 예를 들어 당뇨병 망막증, 당뇨병 신경병증 및

심혈관 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물을 함유하는 약학 조성물이다. 화학식 I의 화합물을 또한 울혈성 심부전과 같은 심장 질환의 예방 및 치료에 사용한다.

- <41> 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 I의 화합물(들)을 적합한 부형제 및/또는 희석제와 혼합함을 포함하는, 상기 언급한 바와 같은 약학 조성물들 중 어느 하나의 제조 방법이다.
- <42> 본 발명의 추가의 목적은 비만, 고혈당증, 당뇨병 및 관련 질환, 예를 들어 당뇨병 망막증, 당뇨병 신경병증 및 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I 화합물의 용도이다. 화학식 I의 화합물을 또한 울혈성 심부전과 같은 심장 질환의 예방 및 치료에 사용한다.
- <43> 본 발명의 또 다른 목적은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 비만, 고혈당증, 당뇨병 및 관련 질환을 앓고 있는 포유동물의 치료 방법이다.
- <44> "치료 유효량"은 상기 치료되는 환자에서 의학적으로 바람직한 결과를 성취하기에 유효한 양이다. 상기 약학 조성물은 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체, 동물에게 투여하기에 적합한 생물학적으로 상용성인 비히클(예를 들어 생리 식염수)을 함유할 수 있으며 상기 활성 화합물들의, 약제로 사용될 수 있는 제제로의 가공을 촉진하는 보조제(예를 들어 부형제, 안정제 또는 희석제)를 임의로 포함할 수 있다.
- <45> 임의의 화합물의 경우, 상기 치료 유효 용량을 초기에 세포 배양물 분석에서 또는 동물 모델, 대개는 마우스, 래트, 기니 피그, 토끼, 개 또는 돼지에서 평가할 수 있다.
- <46> 상기 동물 모델을 또한 적합한 농도 범위 및 투여 경로를 측정하는데 사용할 수 있다. 이어서 상기와 같은 정보를 사용하여 인간에 투여하기에 유용한 용량 및 경로를 결정할 수 있다.
- <47> 상기 약학 조성물을 투여 방식의 요구를 만족시키는 임의의 허용 가능한 방식으로 제형화할 수 있다. 특정한 투여 방식을 확인하기 위한 상이한 기법 및 모델뿐만 아니라 약물 전달을 위한 생체 적합 물질 및 다른 중합체의 용도가 문헌에 개시되어 있다.
- <48> 혈액-뇌 장벽의 침투를 개선시키기 위한 본 발명 화합물의 변경이 또한 유용할 것이다.
- <49> 임의의 허용되는 투여 방식을 사용할 수 있으며 이는 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 투여를 다양한 비 경구 경로, 예를 들어 피하, 정맥 내, 피 내, 근육 내, 복강 내, 비 내, 경피, 경구 또는 구강 경로에 의해 수행할 수 있다.
- <50> 비 경구 투여는 일시 주사 또는 시간에 따른 점진적인 관류에 의해 수행될 수 있다. 비 경구 투여용 제제는 멸균 수성 또는 비 수성 용액, 현탁액, 및 유화액을 포함하며, 이들은 당해 분야에 공지된 보조제 또는 부형제를 함유할 수 있고 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 또한, 상기 활성 화합물의 현탁액을 적합한 유성 주사 현탁액으로서 투여할 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스터, 예를 들어 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스터, 예를 들어 에틸올리에이트 또는 트라이글리세라이드를 포함한다.
- <51> 상기 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있는 수성 주사 현탁액은 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 솔비톨, 및/또는 텍스트란을 포함한다. 임의로, 상기 현탁액은 또한 안정제를 함유할 수 있다.
- <52> 비 내 투여용 약학 조성물은 유리하게는 키토산을 함유할 수 있다.
- <53> 약학 조성물은 주사에 의한 투여에 적합한 용액을 포함하며, 부형제와 함께 약 0.01 내지 99%, 바람직하게는 약 20 내지 75%의 활성 화합물을 함유한다. 직장으로 투여될 수 있는 조성물은 좌약을 포함한다. 상기 투여되는 투여량은 수용자의 연령, 성별, 건강 및 체중, 동반 치료(존재하는 경우)의 종류, 치료 회수, 및 목적하는 효과의 성질에 따라 변할 것이다. 상기 투여량은 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되고 측정될 수 있는 바와 같이, 개인 환자에 맞게 조정될 것이다. 각각의 치료에 필요한 전체 용량을 수회 용량으로 또는 단일 용량으로 투여할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물을 단독으로 또는 상기 병에 관한, 또는 상기 병의 다른 증상에 관한 다른 치료제들과 함께 투여할 수 있다. 대개 활성 성분의 1일 투여량은 체중 킬로그램당 0.01 내지 100, 바람직하게는 0.05 내지 50 밀리그램이다.
- <54> 본 발명의 화합물을 상기 환자에게 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어 생리 식염수 중에서 정맥 내로 투여할 수 있다.
- <55> 펩타이드의 세포 내 전달을 위한 표준 방법, 예를 들어 리포솜을 통한 전달을 사용할 수 있다. 상기와 같은 방

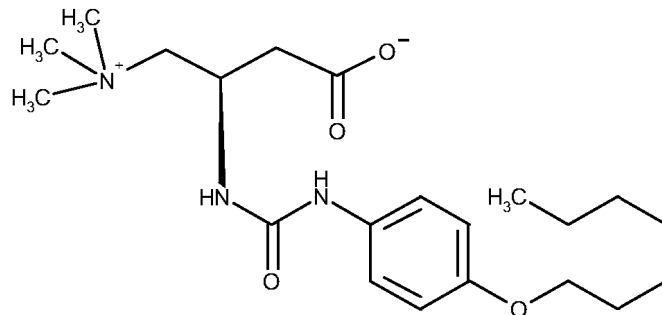
법은 당해 분야의 통상적인 숙련가에게 널리 공지되어 있다. 본 발명의 제형은 비 경구 투여, 예를 들어 정맥 내, 피하, 근육 내 및 복강 내 투여에 유용하다.

- <56> 의학 분야에 널리 공지된 바와 같이, 임의의 한 환자에 대한 투여량은 다수의 인자들, 예를 들어 환자의 크기, 체표면적, 연령, 투여되는 특정 화합물, 성별, 투여 시간 및 경로, 일반적인 건강, 및 동반 투여되는 다른 약물에 따라 변한다.
- <57> 본 발명의 추가의 실시태양은 화학식 I의 하나 이상의 화합물을 적합한 부형제, 안정제 및/또는 약학적으로 허용 가능한 희석제와 혼합함을 특징으로 하는 약학 조성물의 제조 방법이다.
- <58> 화학식 I의 화합물을 하기 일반적인 방법 및 과정을 사용하여, 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 실험 조건(즉 반응 온도, 시간, 시약의 몰수, 용매 등)이 제공되는 경우, 달리 나타내지 않는 한 다른 실험 조건들을 또한 사용할 수 있음을 알 것이다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 다양할 수 있으나, 상기와 같은 조건들은 당해 분야의 숙련가에 의해 통상적인 최적화 과정에 의해 결정될 수 있다.
- <59> 본 발명 화합물의 제조 방법은 4 °C 내지 용매의 환류 온도, 우선적으로는 25 내지 40 °C를 포함하는 온도에서 1 내지 72 시간, 우선적으로는 24 내지 48 시간을 포함하는 시간 동안 이극성 비양성자성 또는 양성자성 용매, 우선적으로는 예를 들어 THF 또는 MeOH 중에서 우선적으로는 아미노카르니틴 및 포스포아미노카르니틴을 상응하는 아이소시아네이트와 반응시킴을 포함한다. 상기 아이소시아네이트를 적합한 카복실산으로부터 출발하여 아실클로라이드 및 아실아지드로의 후속 변환을 통해서, 또는 다이페닐포스포릴아지드를 사용하여 동일 반응계에서 제조할 수 있다.
- <60> 이제 본 발명을 하기 도면을 참고로, 비 제한적인 실시예에 의해 보다 상세히 예시할 것이다.

실시예

<64> **실시예 1**

<65> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(헵틸옥시)페닐]-카바모일]-아미노-부티레이트(ST2773)의 제조



- <66>
- <67> 5 °C에서 무수 MeOH(3.2 ml) 중의 (R)-아미노카르니틴(149 mg, 0.93 밀리몰)의 용액에 4-(헵틸옥시)페닐 아이소시아네이트(500 mg, 2.14 밀리몰)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하고, 이어서 상기 고체를 여과하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 디에틸 에테르로 여러 번 연마하고 이어서 진공 하에서 건조시켜 목적하는 생성물 200 mg(55% 수율)을 제공하였다. TLC: 실리카겔, R_f = 0.49(42:7:28:10.5:10.5 CHCl₃/아이소프로판올/MeOH/CH₃COOH/H₂O);

$$[\alpha]_D^{20} = -$$

21.5° (c = 0.5%, MeOH); ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.32 (d, 2H), 6.92 (d,

<68> 2H), 4.68 (br s, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.83-3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 9H), 2.58 (t, 2H),

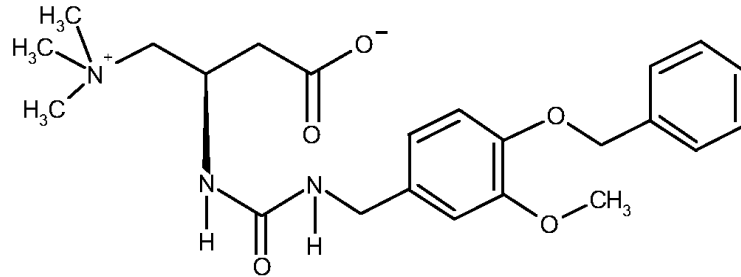
<69> 1.86-1.79 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 8H), 1.03-0.98 (m, 3H);

<70> ; HPLC: 컬럼 스페리소브(spherisorb) SCX(5μm-4.6 x 250 mm), 이동 상 KH₂PO₄ 50 mM/CH₃CN 70/30 v/v, pH 그대

로, 실온, 유속 0.75 ml/분, 검출기 UV 205 nm, 체류 시간 = 6.7 분; K.F. = 5.8% H₂O; A.E. C₂₁H₃₅N₃O₄와 일치.

<71> 실시예 2

<72> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-벤질옥시-3-메톡시]-벤질]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2816)의 제조



<73>

<74> 트라이에틸아민(357.3 μ l, 2.57 밀리몰)을 무수 THF 7 ml 중의 4-벤질옥시-3-메톡시페닐아세트산(700 mg, 2.75 밀리몰)의 용액에 가하고, 상기 용액을 실온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 다이페닐포스포릴아지드(554 μ l, 2.57 밀리몰)를 가하고 상기 용액을 6 시간 동안 환류시켰다. 상기 용액을 5 내지 10 $^{\circ}$ C로 냉각하고 무수 메탄올 3.5 ml 중의 (R)-아미노카르니틴(206 mg, 1.28 밀리몰)의 용액에 가하였다. 상기와 같이 수득된 용액을 실온에서 48 시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 CH₃OH/AcOEt 9/1에 의해 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체로서 생성물 390 mg(60.6% 수율)을 제공하였다. Mp 139-141 $^{\circ}$ C; TLC: 실리카겔, R_f = 0.47(42:7:28:10.5:10.5 CHCl₃/아이소프로판올/MeOH/CH₃COOH/H₂O);

<75>

$$[\alpha]_D^{20} = -16^{\circ} (c = 0.5\%, \text{MeOH});$$

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.5 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.0 (m, 2H), 6.85

<76>

(dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H),

<77>

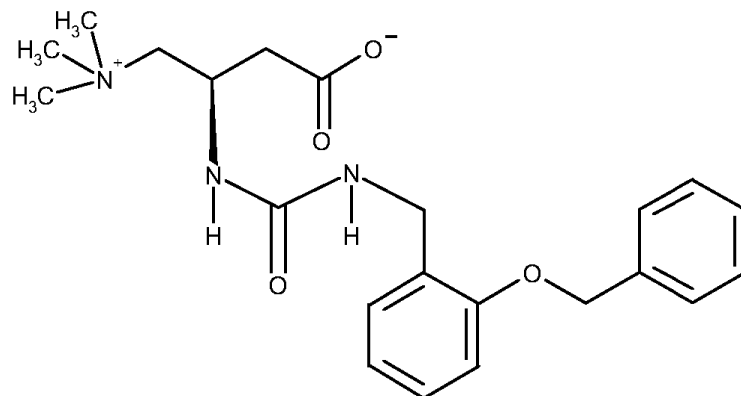
3.55 (dd, 1H), 3.25 (s, 9H), 2.51 (m, 2H);

<78>

; HPLC: 컬럼 스페리소브 S5 SCX(4.6 x 250 mm), 이동 상 CH₃CN/KH₂PO₄ 50 mM 30/70 v/v, pH 그대로, 실온, 유속 0.7 ml/분, 검출기 UV 205 nm, 체류 시간 = 7.4 분; K.F. = 1.15% H₂O; A.E. C₂₃H₃₁N₃O₅와 일치.

<79> 실시예 3

<80> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[2-(벤질옥시)-벤질]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2790)의 제조



<81>

<82> 무수 THF 10 ml 중의 2-벤질옥시페닐아세트산(900 mg, 3.71 밀리몰)의 용액을 트라이에틸아민(516 μ l, 3.71 밀리몰)에 가하고 실온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 다이페닐포스포릴아지드(796 μ l, 3.71 밀리몰)를 가하고 상기 용액을 6 시간 동안 환류시켰다. 상기 용액을 5 내지 10 $^{\circ}$ C로 냉각시키고 무수 메탄올 5 ml 중의 (R)-아

미노카르니틴(297 mg, 1.85 밀리몰)의 용액에 가하였다. 상기와 같이 수득된 용액을 실온에서 48 시간 동안 교반하고, 이어서 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 CH₃OH/AcOEt 9/1에 의해 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체로서 생성물 420 mg(56.7% 수율)을 제공하였다. Mp 150-152 °C; TLC: 실리카겔, R_f = 0.54(42:7:28:10.5:10.5 CHCl₃/아이소프로판올/MeOH/CH₃COOH/H₂O);

[α]_D²⁰ = -20.5° (c = 0.5%, MeOH);

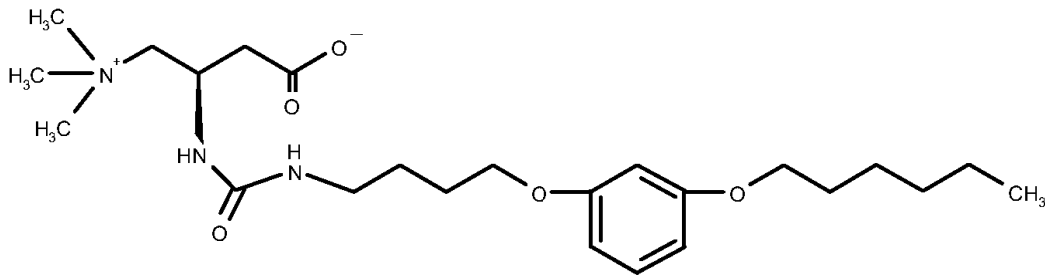
¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7.50-7.20 (m, 7H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (t, 1H),

<83> 5.16 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (dd, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.15 (s, 9H), 2.45

<84> (m, 2H); HPLC: 컬럼 스페리소브 SCX(5μm-4.6 x 250 mm), 이동 상 CH₃CN/KH₂PO₄ 50 mM 30/70 v/v, pH 그대로, 실온, 유속 0.7 ml/분, 검출기 UV 205 nm, 체류 시간 = 8.3 분; K.F. = 1.81% H₂O; A.E. C₂₂H₂₉N₃O₄와 일치.

<85> **실시예 4**

<86> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-[(3-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2425)의 제조



<87>

<88> 중간체 3-헥실옥시페놀의 제조

<89> 표제 화합물을 무수 DMF 및 NaH(0.87 g, 36.3 밀리몰) 230 ml 중의 레소르시놀(4.00 g, 36.3 밀리몰)로부터 출발하여 제조하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20 분간 자기 교반 하에 방치하고, 이어서 1-브로모헥산(5.99 g, 36.3 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 72 시간 동안 방치하고 이어서 H₂O(약 1L)에 붓고 AcOEt(3 x 250 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시키고 수득된 잔사(6.50 g, 97% 수율)를 추가의 정제 없이 사용하였다;

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.10 (brm, 1H), 6.50 (m, 3H),

<90> 3.98 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 6H), 0.90 (m, 3H).

<91> 중간체 메틸-5-[(3-헥실옥시)페녹시]펜타노에이트의 제조

<92> 표제 화합물을 무수 DMF(14.4 ml) 및 NaH 80%(61.5 mg, 2.03 밀리몰) 중의 3-헥실옥시페놀(상술한 바와 같이 제조됨)(360 mg, 1.85 밀리몰)로부터 출발하여 제조하였다. 1 시간 후에, 메틸 5-브로모발레레이트(361 mg, 1.85 밀리몰)를 가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 18 시간 동안 자기 교반 하에 방치시키고, 이어서 H₂O(100 ml)를 가하고 상기 혼합물을 AcOEt(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 먼저 헥산/AcOEt 97/3, 두 번째로 CH₂Cl₂/헥산 80/20 및 85/15를 사용하여 실리카겔 상에서 2 회의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 유질 생성물 408 mg(70% 수율)을 제공하였다;

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.10 (t, 1H), 6.50 (m, 3H),

3.98 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (brt, 2H), 1.98 (m, 6H), 1.40 (m, 6H), 0.90 (m,

<93> 3H).

<94> 중간체 산 5-[(3-헥실옥시)페녹시]펜탄산의 제조

<95> CH₃OH 216 ml 중의 메틸 5-[3-(헥실옥시)페녹시]펜타노에이트(3.4 g, 11.02 밀리몰)의 용액에 NaOH 2N(11.05 ml) 및 H₂O(59 ml)을 가하고 상기 반응 혼합물을 3 시간 동안 50 °C까지 가온하고 이어서 추가로 18 시간 동안 실온에서 방치하였다. 이어서 상기 용액을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 H₂O로 희석하고 AcOEt로 추출하였다. 염기성 수성 상을 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, AcOEt(3 x 250 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 이어서 진공 하에서 증발시켜 생성물 2.7 g(수율 83%)을 제공하고 이를 추가의 정제 없이 사용하였다;

¹H NMR (CDCl₃, 300

MHz), δ 7.20 (t, 1H), 6.50 (m, 3H), 3.98 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 1.85 (m, 6H),

1.40 (m, 6H), 0.95 (m, 3H).

<96>

<97> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(3-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2425)의 제조

<98> CH₂Cl₂(6.5 ml) 중의 산 5-[(3-헥실옥시)페녹시]펜탄(1.3 g, 4.41 밀리몰)의 용액에 CO₂Cl₂(3.4 g, 26.4 밀리몰)를 0 °C에서 가하고 반응물을 10 °C에서 2 시간 동안 자기 교반 하에 방치하였다. 이어서 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 무수 다이에틸 에테르로 3 회 세척하였다. 유질 잔사를 추가의 정제 없이 사용하였다. NaN₃(488 mg, 7.50 밀리몰)을 H₂O(1.7 ml)에 용해시키고 상기와 같이 수득한 용액을 8 내지 15 °C로 냉각시켰다: 상기 용액에 아세톤 1.7 ml에 용해된 상기 제조된 산 클로라이드를 가하였다. 상기 반응물을 상기 범위의 온도에서 10 분간 및 실온에서 추가로 1 시간 동안 방치시켰다. 이 시간 후에 상기 반응물을 톨루엔(5.5 ml)이 있는 플라스크에 붓고 상기 용액을 자기 교반 하에 70 °C에서 가열하였다. 유기층을 진공 하에서 증발시키고 수득된 잔사를 추가의 정제 없이 사용하였다.

<99> 상기 수득된 아이소시아네이트를 5 °C에서 무수 CH₃OH(53 ml)에 용해된 (R)-아미노카르니틴(706 mg, 4.41 밀리몰)에 가하고 상기 반응물을 실온에서 자기 교반 하에 18 시간 동안 방치하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 용출체로서 CH₃OH/CHCl₃을 7/3에서부터 8/2로 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체 370 mg(18.6%, 수율)을 제공하였다. TLC: 실리카겔, R_f = 0.59, 용출제 42:28:7:10.5:10.5 CHCl₃:MeOH:아이소프로판올:CH₃COOH:H₂O);

42:28:7:10.5:10.5; ¹H NMR

(MeOH-d₄, 300 MHz) δ 7.10 (t, 1H), 6.45 (m, 3H), 4.50 (brm, 1H), 3.90 (q, 4H),

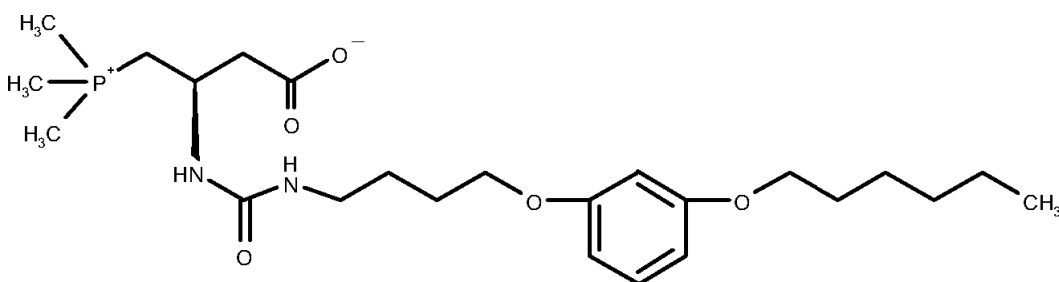
3.50 (m, 2H), 3.20 (s, 9H), 2.40 (m, 2H), 1.75 (m, 6H), 1.45 (m, 6H), , 1.20 (m,

2H), 0.90 (t, 3H); HPLC: 컬럼 시메트리(Symmetry)-C18(5μm) 150 x 4.6 mm, 이동 상 CH₃CN/NH₄H₂PO₄ 50

mM(40/60 v/v), pH 그대로, 실온, 유속 1.0 ml/분, 검출기 UV 205 nm, 체류 시간 = 5.8 분; [α]_D²⁰ = -15°, (c=0.2% MeOH); K.F. = 3.2% H₂O; A.E. C₂₄H₄₁N₃O₅와 일치.

<102> 실시예 5

<103> (R)-4-트라이메틸포스포늄-3-[[4-[(3-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST2452)의 제조



<104>

<105> CH₃OH(20 ml)에 용해되고 5 °C로 냉각된, 실시예 4에 개시된 바와 같이 수득된 4-[(3-헥실옥시)페녹시]부틸]아 이소시아네이트(ST2425)에 CH₃OH(38 ml)에 용해된 (R)-포스포아미노카르니틴(781 mg, 4.41 밀리몰)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 72 시간 동안 자기 교반 하에 방치하고 이어서 상기 용매를 증발시키고 잔사를 CHCl₃/CH₃OH 로 7/3에서부터 8/2로 용출시키면서 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물 600 mg(23% 수율)을 제공 하였다; TLC: 실리카겔

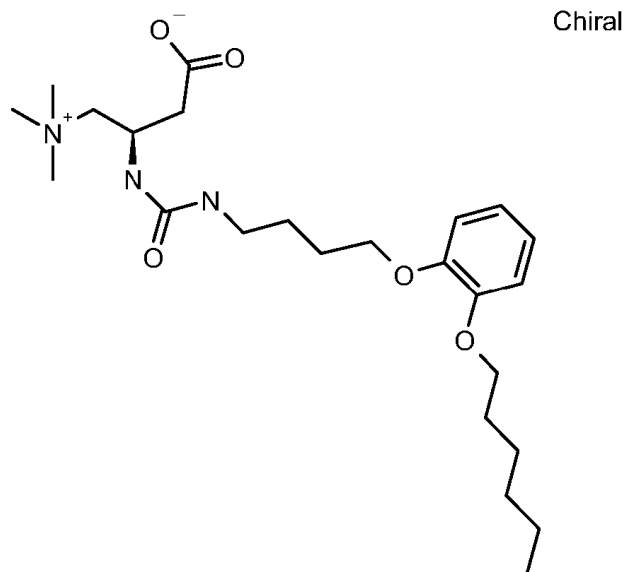
<106> $R_f = 0.55, CHCl_3: iPrOH: MeOH: H_2O:$
 CH₃COOH (42: 7: 28: 10.5: 10.5);

<107> $[\alpha]_D^{20} = -14.4^\circ, c = 0.5\% MeOH; ^1H NMR (MeOH d_4, 300 MHz): \delta 7.15 (t, 1H),$
 6.45 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 3.95 (q, 4H), 3.20 (t, 2H), 2.70-2.40 (m, 4H), 1.90-
 <108> 1.30 (m, 21H), 0.90 (t, 3H);

<109> ; HPLC: 컬럼 시메트리 C18(5 μ m) 150 x 4.6 mm, T = 30°C, 이동 상 CH₃CN/NH₄H₂PO₄ 50 mM(35/65 v/v), pH 그대로, 유속 1.0 ml/분, 검출기 = RI, UV 205 nm, 체류 시간 = 10.1 분; K.F. = 2.2% H₂O; A.E. C₂₄H₄₁N₂O₅P와 일치.

<110> 실시예 6

<111> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(2-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST4005)의 제조



<112>
 <113> 중간체 메틸-5-[(2-헥실옥시)페녹시]부티레이트의 제조

<114> 표제 화합물을 무수 CH₃CN(60 ml) 및 KOH(256 mg, 4.58 밀리몰) 중의 2-헥실옥시페놀(3-헥실옥시페놀에 대해 실시예 4에 개시된 바와 같이 제조된 것)로부터 출발하여 제조하였다. 1 시간 후에, 메틸 5-브로모발레레이트 (0.745 mg, 3.82 밀리몰)를 가하고, 반응 혼합물을 자기 교반 하에 60 °C에서 48 시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 증발시키고, 이어서 H₂O(100 ml)를 가하고 상기 혼합물을 AcOEt(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켜 오일 생성물 705 mg(수율 60%)을 제공하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 6.9 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.40 (m, 4H), 1.90 (m, 8H), 0.90 (m, 3H).

<115>

중간체 산 5-[(2-헥실옥시)페녹시]부티르산의 제조

<116>

CH₃OH 100 ml 중의 메틸 5-[2-(헥실옥시)페녹시]부티레이트(1.8 g, 5.79 밀리몰) 용액에 2N NaOH(22 ml) 및 H₂O(29 ml)를 가하고 상기 반응 혼합물을 50 °C까지 3 시간 동안 가온하였다. 이어서 상기 용액을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 H₂O로 희석하고 AcOEt로 추출하였다. 염기성 수성상을 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, AcOEt(3 x 250 ml)로 추출하였다. 합한 유기상들을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 이어서 진공 하에서 증발시켜 생성물 940 mg(수율 55%)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다;

<117>

¹H

NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 6.90 (m, 4H), 4.00 (m, 4H), 2.5 (t, 2H), 1.90 (m, 6H), 1.20 (m, 6H) 0.95 (m, 3H).

<118>

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(2-헥실옥시)-페녹시]부틸]카바모일]-아미노-부티레이트(ST4005)의 제조

<119>

무수 THF(8.7 ml) 중의 산 5-[(2-헥실옥시)페녹시]부탄산(500 mg, 1.68 밀리몰)의 용액에, TEA(170 mg, 1.68 밀리몰), 다이페닐 포스포릴 아지드(463 mg, 1.68 밀리몰)를 0 °C에서 가하고 상기 반응물을 자기 교반 하에 80 °C에서 18 시간 동안 방치하였다.

<120>

상기 시간 후에 무수 MeOH(12.4 ml)에 5 내지 10 °C로 용해시킨 R-아미노카르니틴(240 mg, 1.5 밀리몰)을 가하고, 이어서 반응 혼합물을 실온에서 자기 교반 하에 18 시간 동안 방치하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 용출제로서 CH₃OH/AcOEt를 사용하여 7/3에서부터 8/2로 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체 310 mg(48%, 수율)을 제공하였다. TLC: 실리카겔 R_f = 0.56, 용출제 CHCl₃:MeOH:아이소프로판올:CH₃COOH:H₂O 42:28:7:10.5:10.5;

<121>

¹H NMR (MeOH_{d4}, 300 MHz) δ

6.90 (m, 4H), 4.50 (brm, 1H), 4.00 (q, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.20 (m, 11H), 2.40 (m, 2H), 1.85 (m, 6H), 1.45 (m, 6H), 0.90 (t, 3H); ESI-MS [M+H⁺] 452.2; [M+Na⁺]

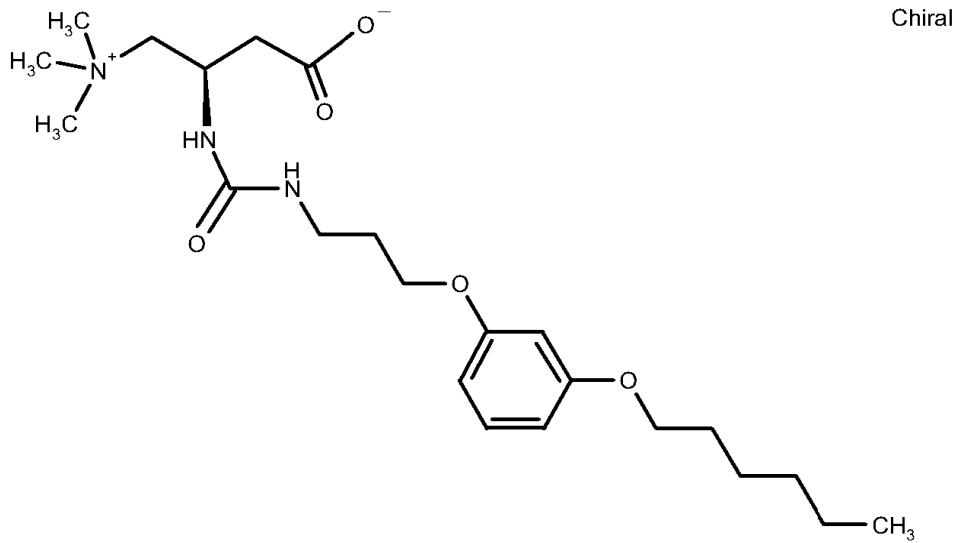
<122>

474.2

<123>

실시예 7

<124> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(3-헥실옥시)-페녹시]프로필]카바모일]-아미노-부티레이트(ST4024)의 제조



<125>

<126> 중간체 메틸-5-[(3-헥실옥시)페녹시]부티레이트의 제조

<127> 표제 화합물을 무수 CH₃CN(80 ml) 및 K₂CO₃(856 mg, 6.17 밀리몰) 중의 3-헥실옥시페놀(실시예 4에 개시된 바와 같이 제조됨)(1 g, 5.47 밀리몰)로부터 출발하여 제조하였다. 1 시간 후에, 메틸 4-브로모부타노에이트(1.8 g, 10.3 밀리몰)를 가하고, 반응 혼합물을 자기 교반 하에 60 °C에서 18 시간 동안 방치하고, 이어서 H₂O(100 ml)를 가하고 상기 혼합물을 AcOEt(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 먼저 헥산/AcOEt 98/2를 사용하여 실리카겔 상에서 2 회의 크로마토그래피에 의해 정제시켜 오일 생성물 1.35 g(수율 66%)을 제공하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.20

(t, 1H), 6.50 (m, 3H), 3.98 (dt, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.90

(m, 2H), 1.4 (m, 6H), 0.95 (t, 3H).

<128>

<129> 중간체 산 5-[(3-헥실옥시)페녹시]부티르산의 제조

<130> CH₃OH 80 ml 중의 메틸 4-[3-(헥실옥시)페녹시]부티레이트(1.35 g, 4.58 밀리몰) 용액에 2N NaOH(17 ml) 및 H₂O(23 ml)를 가하고 상기 반응 혼합물을 50 °C까지 3 시간 동안 가온하였다. 이어서 상기 용액을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 H₂O로 희석하고 AcOEt로 추출하였다. 염기성 수성상을 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, AcOEt(3 x 250 ml)로 추출하였다. 합한 유기상들을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 이어서 진공 하에서 증발시켜 백색 고체로서 생성물 1.2 g(수율 92%)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다;

<131>

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.20 (t, 1H), 6.50 (m, 3H), 3.98 (dt,

<132>

4H), 2.60 (t, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.4 (m, 6H), 0.95 (t, 3H).

<133>

(R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[4-(3-헥실옥시)-페녹시]프로필]카바모일]-아미노-부티레이트(ST4024)의 제조

<134>

무수 THF(18.3 ml) 중의 산 5-[(3-헥실옥시)페녹시]부티르산(1 g, 3.55 밀리몰)의 용액에, TEA(0.359 mg, 3.55 밀리몰), 다이페닐 포스포릴 아지드(976 mg, 3.55 밀리몰)를 0 °C에서 가하고 상기 반응물을 자기 교반 하에 80 °C에서 18 시간 동안 방치하였다.

<135>

상기 시간 후에 무수 MeOH(12.4 ml)에 5 내지 10 °C로 용해시킨 R-아미노카르니틴(506 mg, 3.16 밀리몰)을 가하고, 이어서 반응 혼합물을 실온에서 자기 교반 하에 18 시간 동안 방치하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 진

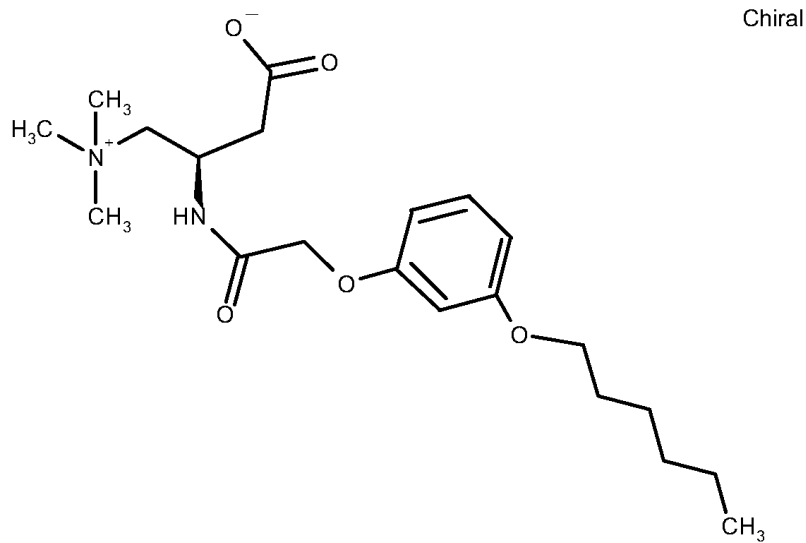
공 하에서 증발시키고 잔사를 용출제로서 CH₃OH/AcOEt를 사용하여 7/3에서부터 8/2로 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 백색 고체 635 mg(46%, 수율)을 제공하였다. TLC: 실리카겔 R_f = 0.57, 용출제 CHCl₃:MeOH:아이소프로판올:CH₃COOH:H₂O 42:28:7:10.5:10.5;

¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ

7.10 (t, 1H), 6.45 (m, 3H), 4.50 (brm, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (s, 9H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ESI-MS [M+Na⁺] 460.

<136>
<137> **실시예 8**

<138> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세틸]-아미노-부티레이트(ST4004)의 제조



<139>
<140> 중간체 에틸-2-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세테이트의 제조

<141> 표제 화합물을 무수 CH₃CN(80 ml) 및 K₂CO₃(853 mg, 6.1 밀리몰) 중의 3-헥실옥시페놀(실시예 4에 개시된 바와 같이 제조됨)로부터 출발하여 제조하였다. 1 시간 후에, 에틸 2-브로모아세테이트(1.14 ml, 1.7 g, 10.3 밀리몰)를 가하고, 반응 혼합물을 자기 교반 하에 60 °C에서 18 시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 여과 후에 진공 하에서 증발시켜 오일 화합물 1.4 g을 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.20 (t, 1H), 6.50 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.3 (m, 7H), 0.95 (m, 3H).

<142>
<143> 중간체 산 2-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세트산의 제조

<144> 에탄올 78 ml 중의 에틸 2-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세테이트(1.25 g, 4.46 밀리몰) 용액에 2N NaOH(15 ml) 및 H₂O(22 ml)를 가하고 상기 반응 혼합물을 50 °C까지 3 시간 동안 가온하였다. 이어서 상기 용액을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 H₂O로 희석하고 AcOEt로 추출하였다. 염기성 수성상을 2N HCl로 pH 2로 산성화하고, AcOEt(3 x 250 ml)로 추출하였다. 합한 유기상들을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 이어서 진공 하에서 증발시켜 생성물 1 g(수율 89%)을 제공하였으며, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다;

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7.20 (t, 1H), 6.50 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.3 (m, 4H), 0.95 (m, 3H).

- <146> (R)-4-트라이메틸암모늄-3-[[3-(헥실옥시)페녹시]아세틸]-아미노-부티레이트(ST4004)의 제조
- <147> 무수 CH₂Cl₂(6 ml) 중의 산 2-[(3-헥실옥시)페녹시]아세트산(400 mg, 1.58 밀리몰)의 용액에, 1-클로로-2-N,N-트라이메틸-1-프로페닐아민(255 mg, 1.9 밀리몰)을 0 °C에서 가하고 상기 반응물을 자기 교반 하에 실온에서 3 시간 동안 방치하였다. 이어서 유기 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 무수 다이에틸 에테르로 3 회 세척하였다. 상기 화합물을 추가의 정제 없이 사용하고 무수 CH₂Cl₂(1 ml)에 용해시키고 무수 MeOH(8 ml) 중의 R-4-트라이메틸암모늄-3-아미노-부티레이트(203 mg, 1.27 밀리몰)에 적가하였다. 상기 반응물을 실온에서 자기 교반 하에 18 시간 동안 방치하였다.
- <148> 이어서 상기 반응 혼합물을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 용출제로서 CH₃OH/AcOEt를 사용하여 7/3에서부터 9/1로 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 106 mg(22%, 수율)을 제공하였다. TLC: 실리카겔 R_f = 0.54, 용출제 CHCl₃:MeOH:아이소프로판올:CH₃COOH:H₂O 42:28:7:10.5:10.5; ¹H NMR (MeOH-d₄, 300 MHz) δ 7.10 (t, 1H), 6.60 (m, 3H), 4.80 (brm, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (s, 9H), 2.50 (dq, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 0.90 (t, 3H); ESI-MS [M + Na⁺] 417.
- <149> 생물학적 연구
- <151> CPT I의 시험관 내 억제
- <152> CPT의 억제를 통상적으로 사육한 피셔(Fischer) 래트의 간 또는 심장으로부터 획득한 신선한 미토콘드리아 제제 상에서 평가하였으며; 상기 간 또는 심장으로부터 취한 미토콘드리아를 75 mM 슈크로스 완충액, 1 mM EGTA, pH 7.5 중에 현탁시킨다. 50 μM의 [¹⁴C] 팔미토일-CoA(spec.act. 10000 dpm/몰) 및 10 mM의 L-카르니틴을 함유하는, 미토콘드리아 현탁액 100 μl를 37 °C에서 계단식 농도(0-3 mM)의 시험 하의 생성물의 존재 하에서 배양한다.
- <153> 체류 시간: 1 분.
- <154> 이어서 IC₅₀을 측정한다. 결과를 표 1에 보고한다.

표 1

래트 미토콘드리아에서 CPT1의 억제 곡선의 IC₅₀

화합물	구조	IC ₅₀ (심장)	IC ₅₀ (간)	비율
ST1326		48.8 μM	0.36 μM	135
ST2425		31.6 μM	0.27 μM	117
ST2452		57.3 μM	0.12 μM	478

- <155>
- <156> ST1326과 비교된 ST2425 및 ST2452에 의한 생체 내 케톤체 생산의 억제

<157> ST2425 및 ST2452에 의해 작용된 CPT 및 결과적으로 β-하이드록시부티레이트 생산의 억제를, 비교 화합물로서 사용된 ST1326 10 mg/kg과 동물 용량으로, 17 시간 동안 금식시킨 래트에서 생체 내 평가하였다. β-하이드록시부티레이트 수준을 단일 경구 처리로부터 3 및 6 시간째에 측정하였다. ST2425 및 ST2452에 대해 도 1에 나타낸 바와 같이, β-하이드록시부티레이트 수준의 감소가 ST1326에 비해 보다 높고 빨랐으며, 3 시간 후에 최소 값에 도달하였고 이는 추가로 3 시간 동안 안정하게 유지되었다.

<158> 화합물 ST2425의 경우, 케톤체 생산의 억제를 또한 단일 경구 처리 후 9 시간 동안 β-하이드록시부티레이트의 감소에 이어서, 16 시간 동안 금식시킨 래트에서 0, 1, 3, 7, 10 mg/kg의 용량으로 평가하였다. 0 내지 9 시간째의 AUC를 근거로 계산된 ED₅₀ 값은 3.7 mg/kg과 같았으며, 이는 ST1326에 대해 발견된 경우(ED₅₀ = 14.5 mg/kg)보다 더 낮았다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 보다 빠른 작용의 개시가 또한 관찰되었다.

<159> **db/db 마우스에서 ST2425 및 ST2452의 고혈당 억제 활성**

<160> ST2425 및 ST2452를 비교 화합물로서 보다 고 용량(80 mg/kg/일)의 ST1326을 사용하여, 30 mg/kg/일로 12일간 db/db 마우스에 투여하였다. 상기 처리의 끝에서, 혈청 글루코스 수준을 금식 16 시간 후 및 최종 투여로부터 2 시간째에 평가하였다. 결과를 표 2에 나타내며, 상기 표는 ST2425가 글루코스 수준의 41% 감소를 유도하고 ST2452는 30% 감소를 유도한 반면, ST1326의 경우 거의 3 배 더 많은 투여량에도 불구하고 26%의 감소가 관찰되었다.

표 2

<161>

고혈당 억제 활성		
화합물	투여량	글루코스(mg/dL)
대조군	비히클	709 ± 79
ST1326	80 mg/kg	521* ± 131
ST2425	30 mg/kg	418* ± 114
ST2452	30 mg/kg	492* ± 108

평균 ± SD(n=7); * = p<0.05 대 대조군, 스튜던츠 t 시험

<162> **ST2425의 반복된 녀실 내 투여의 음식물 섭취 및 체중에 대한 효과**

<163> 8 마리의 C57BL/6J 마우스 2 개 그룹에 각각(ST2425 및 대조군)을 4일간(0일째에 출발하여) RPMI 1640(비히클)에 용해된 ST2425 250 pmole(0.113 μg)과 함께 icv(3 μl) 주입하였다. 상기 동물들을 아이소플루오란 마취에 의해 가볍게 혼란시켰다. 머리를, 피부의 개방 없이 "가상의 대천문"을 드러내게 하는데 사용되는 장치에 위치시켰다. 주사기를 사용하여 3.5 mm 깊이로, 대천문으로부터의 하기 좌표, 즉 중시상면 봉합선의 좌측 1 mm 및 후부(측녀실) 3 mm를 사용하여 주사하였다. 상기 동물들을 5:00 p.m.에 처리하고 음식물 섭취를 그 다음날 8:00 a.m.에 모니터링하였다. 상기 첫 번째 처리 후 당일에 출발하여, 음식물을 8:00 a.m.에서부터 5:00 p.m.까지 제거하였다.

<164> 투 웨이 반복 측정 ANOVA에 이어서 사후 분석으로서 스튜던트, 뉴만, 쿨즈 시험을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다.

<165> 상기 결과를 표 3 및 4에 보고하며 이는 ST2425가 상기 실험에 걸쳐 대조군에 대해 음식물 소비(-25%) 및 마우스 중량(-7%)을 감소시켰음을 보인다. 음식물 섭취의 통계학적 유의수준의 감소가 3일 및 4일째에 관찰되었으며(약 30%), 마우스 체중의 감소는 2일(-5%), 3 및 4일(-10%)째에 관찰되었다.

표 3

<166>

C57BL6/J 마우스의 음식물 섭취에 대한 ST2425의 반복된 녀실 내 투여의 효과			
중/균주/수/성별	실험 일	24 시간 음식물 섭취(g) 평균 ± S.D.	
		대조군	ST2425

마우스/C57BL6J/8/수컷	0	-	-
	1	3.67±0.49	3.15±0.61
	2	3.93±0.45	3.31±0.70
	3	5.13±0.46	3.35±0.73*
	4	5.14±0.46	3.55±0.63*

<167> 각 그룹에 대해 8 마리의 동물.

<168> 투 웨이 반복 측정 ANOVA, 그룹, $F_{(1,14)} = 41.4, p < 0.001$; 시간, $F_{(3,42)} = 14.9, p < 0.001$; 그룹 x 시간, $F_{(3,63)} = 7.32, p < 0.001$. 사후 분석, 인자 처리에 대한 비교: * = $p < 0.05$ 대 대조군.

표 4

<169>

종/균주/수/성별	실험 일	마우스 중량(g) 평균±S.D.	
		대조군	ST2425
마우스/C57BL6J/8/수컷	0	21.7±1.23	22.2±0.91
	1	21.7±0.95	21.2±0.96
	2	21.7±0.72	20.5±1.14*
	3	22.4±0.75	20.0±0.69*
	4	22.6±0.66	20.1±0.64*

<170> 각 그룹에 대해 8 마리의 동물.

<171> 투 웨이 반복 측정 ANOVA, 그룹, $F_{(1,14)} = 22.1, p < 0.001$; 시간, $F_{(3,42)} = 1.8, ns$; 그룹 x 시간, $F_{(3,63)} = 12.6, p < 0.001$. 사후 분석, 인자 처리에 대한 비교: * = $p < 0.05$ 대 대조군.

<172> 정상 래트에서 ST2425의 비 내 투여의 음식물 섭취에 대한 효과

<173> 비 내 투여 후 본 발명 화합물의 음식물 소비에 대한 활성을 시험하기 위해서, ST2425를 암 주기 전 2 시간째에 통상적으로 사육한 스프래그 다우리 래트(320 µg/40 µl/래트, 시트레이트 완충액 10 밀리몰/L 중에서 pH 5.0, 2 개의 콧구멍에 균등하게 분할하였다)에게 제공하였다. 상기 화합물을 3일간(0일째에 시작하여) 투여하고 음식물 소비를 다음 24 시간 동안 매시간 측정하였다. 각 그룹에 대해 5 마리의 래트를 고려하였다.

<174> 도 3에 나타난 바와 같이, ST2425에 의한 두 번째 처리 후 당일에 시작하여, 대조군에 대해 음식물 소비의 현저한 감소가 관찰되었다.

도면의 간단한 설명

<61> 도 1은 금식시킨 래트에서 케톤체에 대한 신규의 화학식 I의 CPT I 억제제의 경우 투여 효과를 나타낸다. 상기 화합물을 ST1326(비교 화합물로서 사용됨) 10 mg/kg과 동물 용량으로, 17 시간 금식시킨 후(n=5) 9:00에 경구 투여하였다.

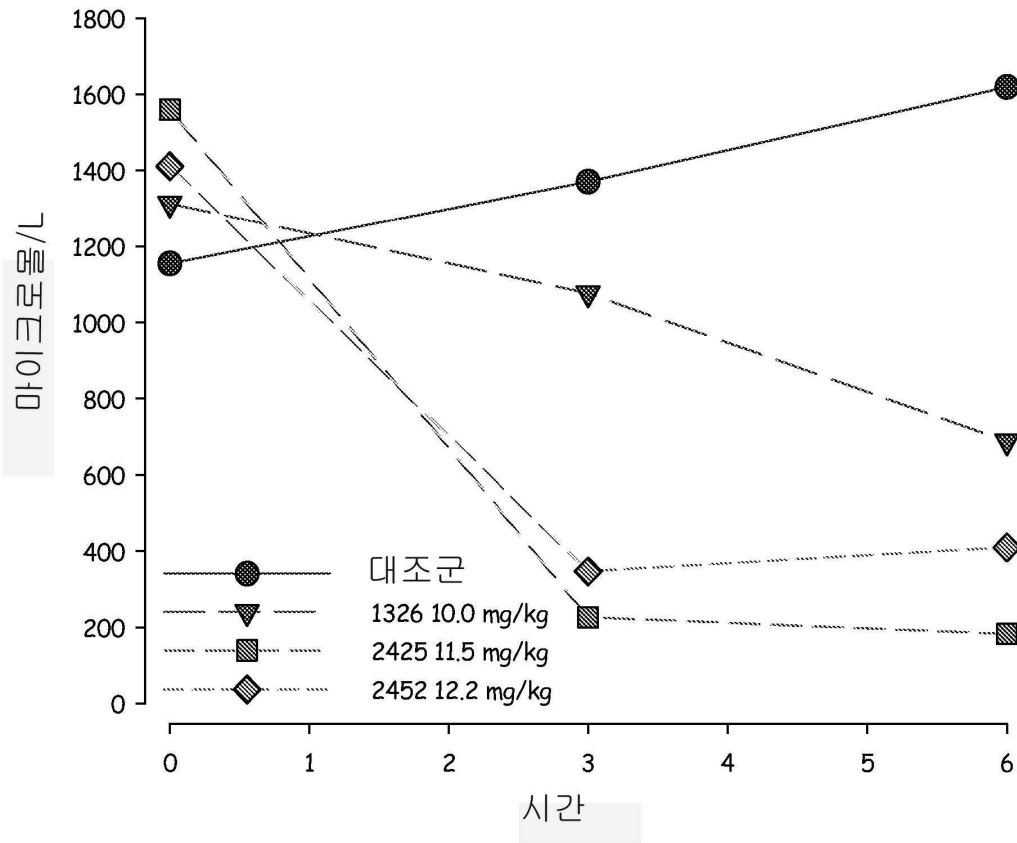
<62> 도 2는 금식시킨 래트에서 케톤체 수준에 대한 화합물 ST2425의 용량 관련된 효과를 보고한다. 상기 화합물의 경우 보다 빠른 작용 개시가 또한 관찰되었다.

<63> 도 3은 2 개의 콧구멍에 균등하게 분할하여 ST2425(320 µg/40 µl/래트)를 3일간 비 내 처리한, 스프래그 다우리 래트에서 음식물 섭취(g/kg b.w.로서 나타냄)를 보고한다(평균±S.D.(n=5)). 일방 ANOVA 사후(post-hoc) 시험 SNK * $p \leq 0.05$ 대 대조군).

도면

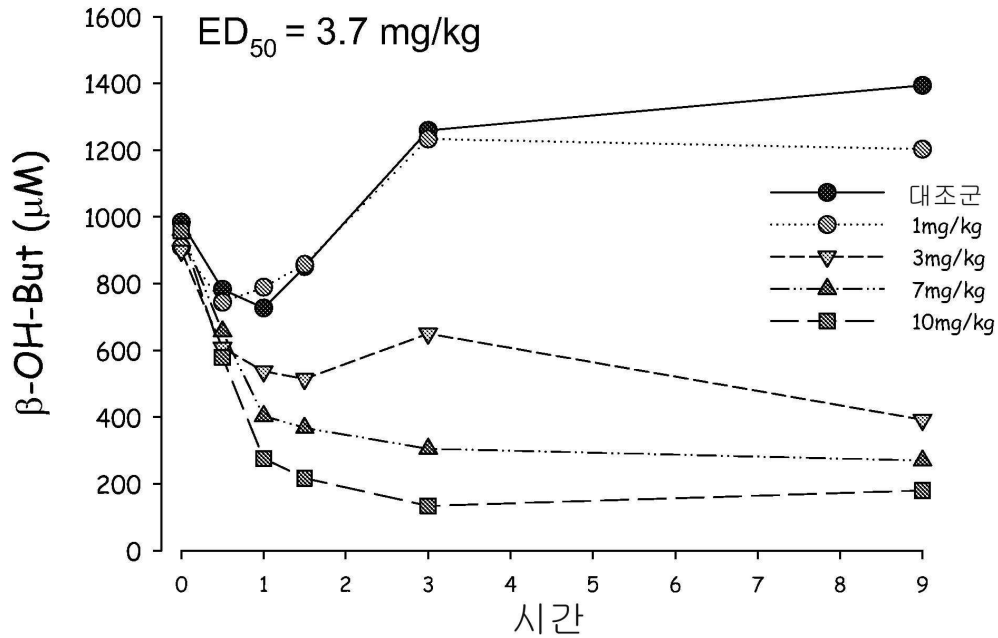
도면1

금식 시킨 래트에서 케톤체 생산에 대한 신규의 CPT I 억제제의 경구 투여 효과



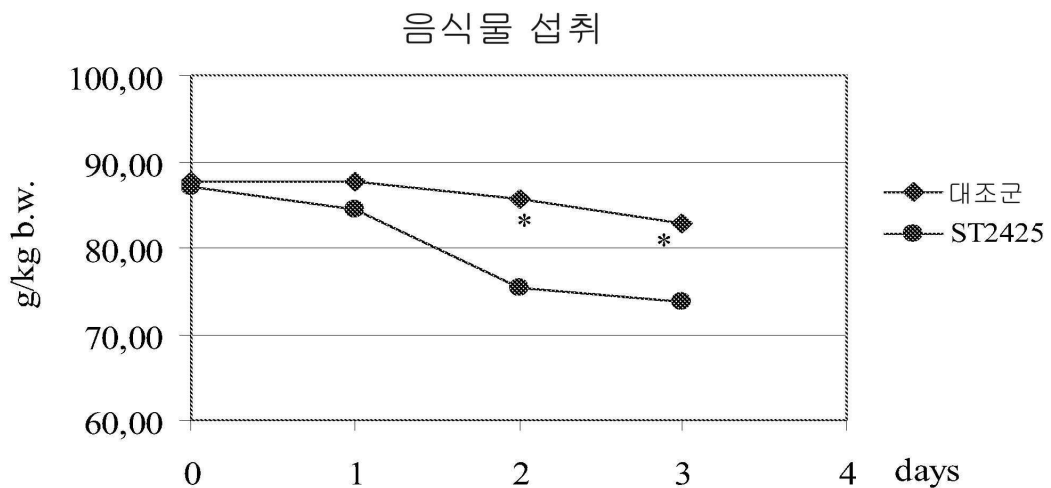
도면2

금식시킨 래트에서 케톤체 수준에 대한 ST2425의 용량 관련된 효과



도면3

2 개의 콧구멍에 균등하게 분할하여 ST2425(320 μg/40 μl/래트)를 3일간 비 내 처리한, 스프래그 다우리 래트에서 음식물 섭취



(평균±S.D.(n=5). 일방 ANOVA 사후 시험 SNK *p≤0.05 대 대조군)