

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 59/68

(11) 공개번호 10-2001-0020472
(43) 공개일자 2001년03월 15일

(21) 출원번호	10-1999-7012084	(87) 국제공개번호	WO 99/00353
(22) 출원일자	1999년 12월 21일	(87) 국제공개일자	1999년 01월 07일
번역문제출일자	1999년 12월 21일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP 98/04039		
(86) 국제출원출원일자	1998년 06월 26일		
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 사이프러스 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 가나 감비아 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리 아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 리히텐슈타인 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란 드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스 리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬 로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토 바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르		
(30) 우선권주장	9713739.2 1997년 06월 27일 영국(GB)		
(71) 출원인	카로 바이오 아베 오테스코그 페르 스웨덴, 휴딘게 에스-141 57, 노뵈 리아-린 스웨덴휴딘게 에스-14131칼브린크스바겐38씨 류예 스웨덴휴딘게 에스-14636스메드바겐23 헤드포스아사 스웨덴휴딘게 에스-14162도마르바겐3엔비 말름조한 스웨덴스코가스 에스-14240코르산가르바겐53 멜린샤를로타 스웨덴휴딘게 에스-14648보크바겐8 장민셴 미국뉴저지07059와렌슈르만테라스31		
(72) 발명자	리아-린		
(74) 대리인	서상욱		

심사청구 : 없음

(54) 새로운 타이로이드 수용체 리간드 및 방법

요약

화학식 1을 갖는 새로운 타이로이드 수용체 리간드, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 또한, 대사 장애와 관련된 질환 또는 T3 조절되는 유전자에 의존하는 질환(비만, 고콜레스테롤 혈증, 골다공증, 갑상선 기능 저하증 및 갑상선종과 같은)을 치료하는 방법도 제공된다.

[화학식 1]



여기에서, R₁은 1 내지 4 탄소의 알킬 또는 3 내지 7 탄소의 사이클로알킬이고; R₂ 및 R₃는 같거나 다르고, 수소, 할로겐, 1 내지 3 탄소의 알킬 또는 3 내지 5 탄소의 사이클로알킬로, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 수소가 아니고; n은 0 내지 4의 정수이고; R₄는 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 카르복실산 또는 이의 에스테르, 알케닐 카르복실산 또는 이의 에스테르, 히드록시, 할로겐, 시아노, 또는 포스포산 또는 이의 에스테르이다.

색인어

타이로이드, 갑상선 호르몬, 수용체, 리간드.

명세서

기술분야

본 발명은 타이로이드(thyroid) 수용체 리간드 및 바람직하게는 타이로이드 호르몬 수용체 β 에 선택적인 새로운 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법 및 이러한 화합물을 대사 조절 등에 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

인간의 대사 조절에 있어서 갑상선 호르몬의 역할은 잘 인식되어 있는 반면, 갑상선 기능 항진증 및 갑상선 기능 저하증의 치료를 개선하기 위한 새로운 특수 약물의 발견 및 개발은 지연되어 왔다. 이로서 고콜레스테롤 혈증, 비만 및 심장성 부정맥과 같은 다른 중요한 임상적 징후의 치료를 위한 갑상선 호르몬 효능제 및 길항제의 개발도 제한되고 있다.

갑상선 호르몬은 실제로 신체의 모든 세포의 대사에 영향을 미친다. 정상 농도에서, 이들 호르몬은 체중, 대사율, 체온, 기분을 유지하고 혈청 저밀도 리포단백질(LDL) 농도에 영향을 준다. 따라서, 갑상선 기능 저하증에서는 체중 증가, LDL 콜레스테롤 농도의 증가, 및 우울증 등이 있게 된다. 갑상선 기능 항진에서 이들 호르몬은 체중 감소, 대사 항진증, 혈청 LDL 농도의 저하, 심장성 부정맥, 심부전, 근육 약화, 폐경후 여성에서 골 소실, 및 불안 등을 야기한다.

갑상선 호르몬은 현재 갑상선 기능 저하증 환자를 위한 대체 요법으로서 주로 사용된다. L-타이록신(L-thyroxine) 치료는 대사 기능을 정상으로 되돌리고, 타이로이드-자극 호르몬(TSH), 타이록신(3,5,3',5'-테트라요오도-L-타이로닌, 또는 T4) 및 트리요오도타이로닌((3,5,3'-트리요오도-L-타이로닌, 또는 T3) 농도의 임상적 혈청 측정으로 쉽게 모니터링될 수 있다. 그러나, 대체 요법이 줄 수 있는 신속성은 어떤 상황, 특히 노인에서는 대체 요법이라 할지라도 갑상선 호르몬의 어떤 유해한 효과에 의하여 제한된다.

또한, 갑상선 호르몬의 어떤 효과는 부작용이 최소화 또는 제거될 수 있다면 비갑상선 질환에서 치료적으로 유용할 수도 있다. 이들 잠재적으로 유용한 작용에는 체중 감소, 혈청 LDL 농도의 감소, 우울증의 완화 및 골 형성 자극이 포함된다. 이들 질환을 약물학적으로 치료하기 위하여 갑상선 호르몬을 활용하려는 시도는 갑상선 기능 항진, 및 특히 심혈관 독성의 발현에 의하여 제한되어 왔다.

특이적 및 선택적 갑상선 호르몬 수용체 효능제의 개발은 천연 갑상선 호르몬의 심혈관 및 다른 독성을 피하면서 이들 통상의 질환을 특이적으로 치료하는 것으로 인도할 것이다. 조직-선택적 갑상선 호르몬 효능제는 선택적인 조직 회수 또는 구축, 국소적 또는 국지적 전달, 효능제에 부착된 다른 리간드를 통해 세포를 향해 표적을 두는 것 및 수용체 서브타입을 표적으로 하는 것에 의하여 얻어질 수 있다. 갑상선 호르몬 수용체의 β -형과 선택적으로 상호 작용하는 갑상선 호르몬 수용체 효능제는 심장 독성을 피하기 위한 특히 매력적인 방법을 제공한다.

갑상선 호르몬 수용체(TRs)는 다른 핵 수용체와 마찬가지로 단일 폴리펩티드 사슬이다. 여러 가지 수용체 형태는 두개의 다른 유전자 α , β 의 산물인 것으로 보인다. 이소폼(isoform) 차이는 분별적 RNA 처리로 각 유전자로부터 적어도 두개의 이소폼이 형성된다는 사실에 기인한다. TR α 1, TR β 1 및 TR β 2 이소폼은 갑상선 호르몬을 결합하고 리간드-조절되는 전사 인자로서 작용한다. 성인에서 TR β 1 이소폼은 대부분의 조직, 특히 간과 근육에서 가장 우세한 형태이다. TR α 2 이소폼은 뇌하수체와 중추신경계의 다른 부분에서 우세하고, 갑상선 호르몬을 결합하지 못하고 많은 연관 조직에서 전사 억제제로서 작용한다. TR α 1 이소폼은 또한, 비록 그 농도가 TR β 1 이소폼 보다 일반적으로 낮기는 하지만 널리 분포되어 있다. 이 이소폼이 특히 개발에 중요할 수 있다. TR β 유전자에서의 많은 돌연변이가 발견되고 갑상선 호르몬의 일반적인 저해 증상을 야기하지만, TR α 기능 손상을 일으키는 돌연변이는 발견되지 않았다.

심장에 대한, 특히 심장 박동수 및 리듬에 대한 갑상선 호르몬의 많은 (또는 대부분의) 작용이 TR α 1 이소폼의 α -형을 통하여 중개되는 반면, 간, 근육 및 다른 조직 등에 대한 호르몬의 대부분의 작용은 수용체의 β -형을 통하여 중개된다는 것을 제시하는 자료가 늘고 있다. 따라서, TR β -선택적 효능제는 호르몬의 리듬과 박동수에 대한 영향을 밝히지는 못하지만 호르몬의 다른 작용을 밝힐 것이다. 수용체의 α -형은 다음 이유로 심장 박동수에 대한 주된 구동원으로 믿어지고 있다:

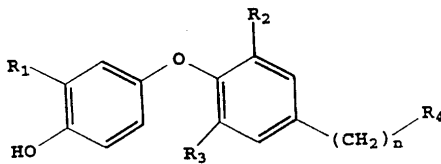
- 1) TR β -형 결함이 있고 T4 및 T3의 순환 농도가 높은 경우 갑상선 호르몬에 대한 일반적인 내성 증상에서 빈박(tachycardia)은 매우 통상적이다;
- 2) TR β 유전자의 이중 결실이 있는 환자에서만 빈박이 있다(Takeda et al., J. Clin. Endocrinol. & Metab. 1992, Vol. 74, p. 49);
- 3) 마우스에서 이중 녹아웃(knockout) TR α 유전자(β -유전자는 아닌)는 대조군 마우스 보다 낮은 맥박수를 갖는다; 그리고,
- 4) 인간 심근 TR의 웨스턴 블롯 분석은 TR α 1, TR α 2 및 TR β 2 단백질의 존재를 보여주지만 TR β 1은 아니다.

이들 관찰이 정확하다면, TR β -선택적 효능제는 심자에 대한 보다 적은 효과를 가지면서 많은 갑상선 호르몬 작용을 모방하는데 사용될 수 있을 것이다. 이러한 화합물은 (1) 심혈관 합병증의 위험이 있는 갑상선 기능 저하증을 갖는 노인 환자에서의 대체 요법; (2) 심혈관 합병증의 위험이 있는 준임상적 갑상선 기능 저하증을 갖는 노인 환자에서의 대체 요법; (3) 비만증; (4) 혈장 LDL 농도의 상승에 기인한 고콜레스테롤 혈증; (5) 우울증; 및 (6) 골 흡수 저해와 합병된 골다공증에 사용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라 타이로이드 수용체 리간드이고 다음 화학식 1을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 모든 입체 이성체가 제공된다:

화학식 1



여기에서,

R₁은 1 내지 6 탄소의 알킬 또는 3 내지 7 탄소의 사이클로알킬이고;

R₂ 및 R₃는 같거나 다르고, 수소, 할로겐, 1 내지 4 탄소의 알킬 또는 3 내지 5 탄소의 사이클로알킬로, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

R₄는 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 카르복실산 또는 이의 에스테르, 알케닐 카르복실산 또는 이의 에스테르, 히드록시, 할로겐, 시아노, 또는 포스포산 또는 이의 에스테르이다.

또한, 본 발명에 따라, 화학식 1의 화합물을 치료적으로 유효한 양으로 투여하여, 대사 장애와 관련된 질환 또는 T3 조절되는 유전자의 발현에 의존하는 질환을 예방, 억제 또는 치료하는 방법이 제공된다. 화학식 1의 화합물은 바람직하게는 갑상선 호르몬 수용체-베타에 선택적인 바람직하게는 효능제이다. 대사 장애와 관련된 질환 또는 T3 조절 유전자의 발현에 의존하는 질환의 예는 이하에 기술되는데, 녹내장 및 우울혈성 심부전 뿐 아니라 비만, 고콜레스테롤 혈증, 아테롬성 동맥경화증, 심장성 부정맥, 우울증, 골다공증, 갑상선 기능 저하증, 갑상선종, 갑상선 종양이 포함된다.

다음 정의는 달리 특정 예에서 한정되지 않으면 본 명세서 전체에 사용되는 용어에 적용된다.

여기에 사용되는 "타이로이드(thyroid) 수용체 리간드"라는 용어는 타이로이드 수용체에 결합하는 모든 잔기를 포함하도록 의도된다. 리간드는 효능제, 길항제, 부분적 효능제 또는 부분적 길항제로서 작용할 수 있다.

여기에 사용되는 "지방족 탄화수소"라는 용어는 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 그룹을 포함하는, 비사이클릭 직쇄 또는 측쇄 그룹을 의미한다.

여기에 사용되는 "방향족 탄화수소"라는 용어는 여기에서 정의되는 바와 같이 아릴 그룹을 포함하는 그룹을 의미한다.

달리 지적되지 않는다면, 여기에서 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 채용되는 "저급 알킬", "알킬" 또는 "alk"라는 용어는 정규 사슬에 1 내지 12 탄소(알킬 또는 alk의 경우), 바람직하게는 1 내지 4 탄소를 포함하는 직쇄 및 측쇄 탄화수소 양자를 포함하는데, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 또는 이소부틸, 페닐, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실이 있다.

여기에서 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 채용되는 "아릴"이라는 용어는 한 부분에 6 내지 10 탄소를 포함하는 1환 및 2환 방향족 그룹(페닐 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함하는 나프틸과 같은)을 의미하고, 할로겐, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬닐, 히드록시, 니트로 또는 시아노로부터 선택되는 1, 2 또는 3 그룹으로 가능한 탄소 원자를 통해 임의로 치환될 수 있다.

달리 지시되지 않으면, 여기에서 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 사용되는 "저급 알케닐" 또는 "알케닐"이라는 용어는 정규 사슬에서 2 내지 12 탄소, 바람직하게는 2 내지 5 탄소의 직쇄 또는 측쇄 라디칼을 의미하는데, 여기에는 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐 등과 같이 정규 사슬에서 2 내지 6개의 이중 결합이 포함된다.

달리 지시되지 않으면, 여기에서 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 사용되는 "저급 알킬닐" 또는 "알킬닐"이라는 용어는 정규 사슬에서 2 내지 12 탄소, 바람직하게는 2 내지 8 탄소의 직쇄 또는 측쇄 라디칼을 의미하는데, 여기에는 2-프로필닐, 3-부틸닐, 2-부틸닐, 4-펜틸닐, 3-펜틸닐, 2-헥실닐, 3-헥실닐, 2-헵틸닐, 3-헵틸닐, 4-헵틸닐, 3-옥틸닐, 3-노닐닐, 4-데실닐, 3-운데실닐, 4-도데실닐 등과 같이 정규 사슬에서 1개의 삼중 결합이 포함된다.

달리 지시되지 않으면, 여기에서 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 채용되는 "사이클로알킬"이라는 용어는 하나의 환을 포함하고 환을 형성하는 총 3 내지 7 탄소, 바람직하게는 3 내지 5 탄소를 포함하는 포화된 사이클릭 탄화수소 그룹 또는 부분적으로 불포화된(1 또는 2 개의 이중 결합을 포함하는) 사이클릭 탄화수소 그룹을 포함하는데, 여기에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐이 포함된다.

여기에서 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 사용되는 "할로겐" 또는 "할로"라는 용어는 CF_3 뿐 아니라 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 의미하는데, 염소 또는 브롬이 바람직하다.

"포스포산"이라는 용어는 $-\text{P}(\text{OR}_5)_2$ 구조의 그룹을 포함하는 인(phosphorus)을 의미하는데, 여기에서 R_5 는 H 또는 저급 알킬이다.

화합식 1의 화합물은 염, 특히 약제학적으로 허용되는 염으로 존재할 수 있다. 화합식 1의 화합물이 예를 들어 적어도 하나의 염기성 중심을 갖는다면, 이들은 산 부가 염을 형성할 수 있다. 이들은, 예를 들어 황산, 인산 또는 할로겐화 수소산 등의 광산과 같은 강한 무기산; 예를 들어 아세트산과 같이 치환되지 않거나 또는 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 1 내지 4 탄소 원자의 알칸카르복실산, 예를 들어 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 프탈산 또는 테레프탈산과 같은 포화되거나 불포화된 디카르복실산, 아스코르빈산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산과 같은 히드록시카르복실산, 아미노산(예를 들어 아스파르트산 또는 글루탐산 또는 리진 또는 아르기닌), 또는 벤조산과 같은 강한 유기 카르복실산; 또는 예를 들어 메틸- 또는 p-톨루엔-설폰산과 같이 치환되지 않거나 또는 예를 들어 할로겐에 의하여 치환된 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬- 또는 아릴-설폰산과 같은 유기설폰산과 형성된다. 원한다면 부가적으로 존재하는 염기성 중심을 갖는 대응하는 산 부가 염도 형성될 수 있다. 적어도 하나의 산 그룹(예를 들어 COOH)을 갖는 화합식 1의 화합물도 염기와 함께 염을 형성할 수 있다. 적절한 염에는, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리토류 금속 염과 같은 금속 염, 또는 암모니아 또는 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘과 같은 유기 아민, 예를 들어 에틸-, tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디에틸-프로필아민과 같은 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민과 같은 모노-, 디- 또는 트리히드록시 저급 알킬아민과의 염이 있다. 대응하는 내부 염도 더욱 형성될 수 있다. 약제학적 용도로는 부적절하지만, 예를 들어 유기 화합물 1 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 분리 또는 정제를 위하여 채용될 수 있는 염도 포함된다.

염기성 그룹을 포함하는 화합식 1의 화합물의 바람직한 염에는 모노하이드로클로라이드, 하이드로겐설페이트, 메탄설포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트가 포함된다.

산 그룹을 포함하는 화합식 1의 화합물의 바람직한 염에는 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 염 및 약제학적으로 허용되는 유기 아민이 포함된다.

바람직한 본 발명의 화합식 1의 화합물은 R_1 이 이소프로필이고;

R_2 및 R_3 가 독립적으로 브로모 또는 클로로와 같은 할로겐이거나; 또는

R_2 및 R_3 가 각각 메틸이거나 또는 하나가 메틸이고 다른 하나가 에틸이거나;

또는 R_2 및 R_3 의 하나가 브로모 또는 클로로와 같은 할로겐이고, 다른 하나가 메틸과 같은 알킬 또는 수소이고;

n 이 0, 1 또는 2이고; 그리고

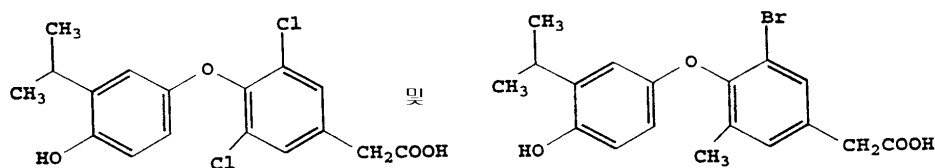
R_4 가 카르복실산(COOH) 또는 그의 에스테르, 알케닐 카르복실산 또는 그의 에스테르, OH, CN, 요오드와 같은 할로겐, 다음 식과 같은 포스포산 또는 그의 에스테르인 것이다.

화합식 2



본 발명의 바람직한 화합물은 다음 구조를 갖는다.

화학식 3



화학식 1의 화합물은 다음 반응식에 기술된 예시적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 방법이 다음 및 실시예에 기술된다.

본발명의 화학식 1의 화합물은 하기의 반응식 1 내지 5에 요약되는 일련의 단계를 사용하여 제조될 수 있다.

반응식 1에서는, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중의 아니솔-유도된 요오도늄염 2와 동 브론즈를 실온에서 혼합한다. 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중의 적절한 페놀 에스테르 1과 트리에틸아민과 같은 염기를 혼합물에 첨가하는데, 일반적으로 2 몰 당량의 페놀과 염기, 그리고 3 몰 당량의 요오도늄염 2가 사용된다. 실온에서 하룻밤 교반한 후 반응 혼합물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 디아릴에테르 생산물 3을 얻는다. 디아릴에테르의 합성을 위한 다른 방법은 문헌에 나와 있는데, 예를 들어 두가지 참고 문헌이 갑상선 호르몬 유사체의 합성에 직접 적용된다: D. A. Evans et al., Tet. Letters, volume 39, 2937-2940 (1998) 및 G. M. Salamonczyk et al., Tet. Letters, volume 38, 6965-6968 (1997). 수성 수산화나트륨과 메탄올의 혼합물로 카르복실산 에스테르를 제거한다. 완결된 반응 혼합물의 산성화는 표준적인 후처리 및 재결정 또는 크로마토그래피에 의해 수행된다. 앞의 공정의 유리산 생산물을 0 °C에서 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에 보론 트리브로마이드와 같은 강산 4-6 몰 당량으로 처리하는 것에 의해 메틸에테르 기능기를 제거한다. 반응 혼합물을 표준적인 후처리 및 정제하여 최종 생산물 4(실시예 1, 3, 4, 5 및 11)를 얻는다. 1에 존재하는 카르복실산과 요오도늄염 2의 페놀성 히드록실을 위한 보호 그룹의 다른 조합이 채용될 수 있으며, 이들의 사용은 본 분야의 당업자에게 알려져 있다(보호 그룹 전략이 기술된 참고 문헌에는 예를 들어 "Protecting Groups in Organic Chemistry", J. F. W. McOmie, Plenum Press, London, New York, 1973, 및 "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, Wiley, New York, 1984 가 있다).

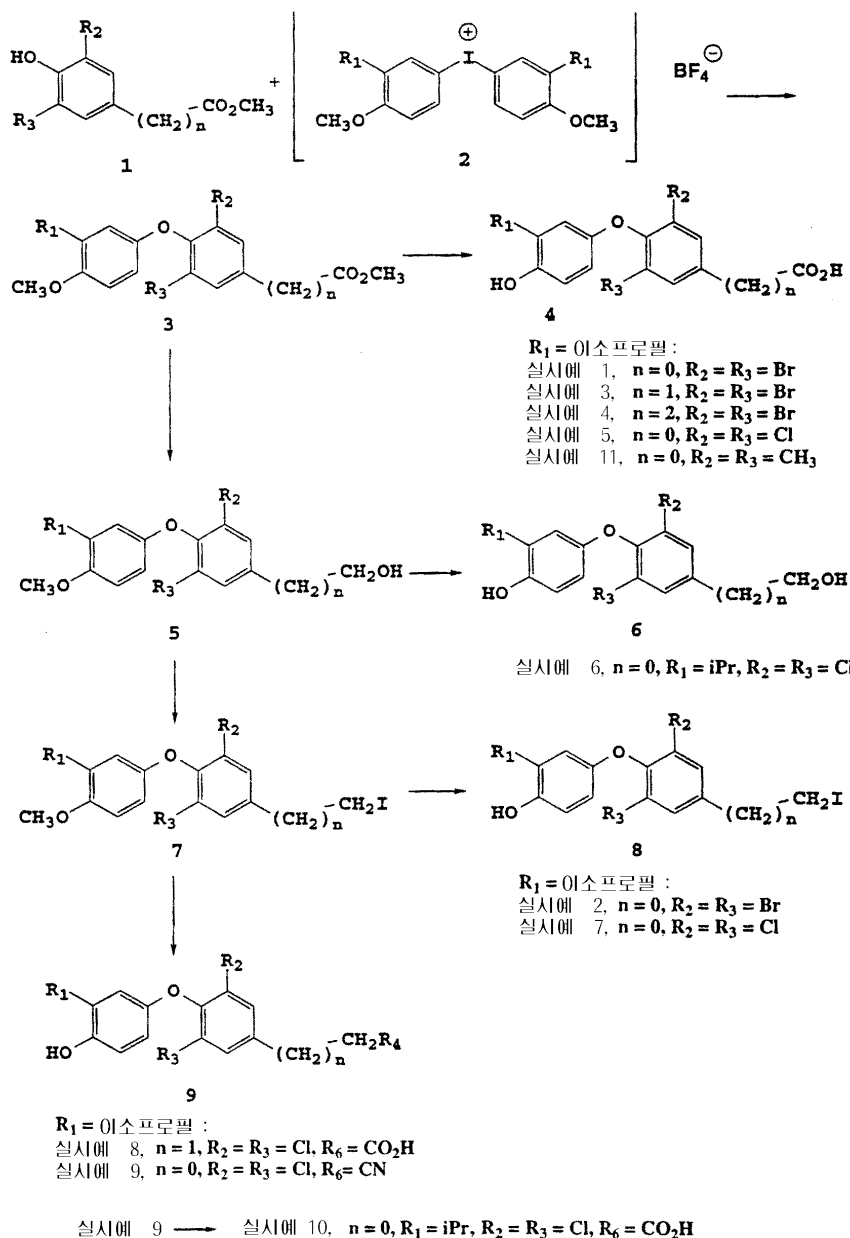
$R_4=OH$ 인 화학식 1의 화합물의 예는 반응식 1에 나타난 더 이상의 화학적 처리에 의해 제조될 수 있다. 중간체 에스테르 생산물 3은 0 °C에서 THF와 같은 불활성 용매 중에 디이소부틸알루미늄하이드라이드와 같은 적절한 환원제로 처리하여 환원시킬 수 있다. R_2 및 R_3 가 알킬이면 할로겐 치환체를 그 위치에서 제거하는 위험 없이 리튬알루미늄하이드라이드가 채용될 수 있다. 표준 후처리 및 정제로 원하는 알콜 생산물 5를 얻는다. 다른 환원제가 채용될 수 있고 본 분야의 당업자에게 알려져 있다. 상기와 같은 페놀 보호 그룹의 제거로 최종 생산물 알콜 6을 얻을 수 있는데, 이것은 $R_4=OH$ (실시예 6)인 화학식 1의 화합물이다.

반응식 1에서 중간체 5는 본 분야의 당업자에게 잘 알려진 많은 단계 중 어느 하나에 의해 $R_4=$ 할로겐인 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 2 몰 당량의 요오드화나트륨을 알콜 5, P_2O_5 및 H_3PO_4 의 혼합물에 첨가하고, 120 °C에서 15 분 동안 가열하여 중간체 요오다이드 7를 얻을 수 있다. 페놀 보호 그룹을 제거하면 통상적인 표준 후처리 및 정제 후에 $R_4=$ 요오다이드(실시예 2 및 7)인 최종 산물 8을 얻을 수 있다. 단순한 히드록실 그룹을 대응하는 알킬 할라이드로 전환하는 많은 다른 방법이 본 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다.

화학식 1의 여러 가지 연장된 카르복실산 화합물($R_4=COOH$)은 반응식 1에서 중간체 7로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 에틸 말로네이트의 음이온을 알킬 요오다이드 7과 함께, 요오다이드에 대한 음이온의 몰 비율을 2-3 대 1의 범위 내에서 채용하여, t-부탄올 또는 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매 중에서 환류로 하룻밤 교반시킬 수 있다. 이 반응의 알킬화된 디에스테르 산물의 가수분해 후, 디에시드(diacid)를 180 °C 부근의 온도에서 가열하는 것에 의해 대응하는 모노에시드(monoacid)를 얻는다. 상기와 같이 메틸에테르 보호 그룹을 제거하여 $R_4=COOH$ (실시예 8)인 원하는 생산물 9를 얻는다.

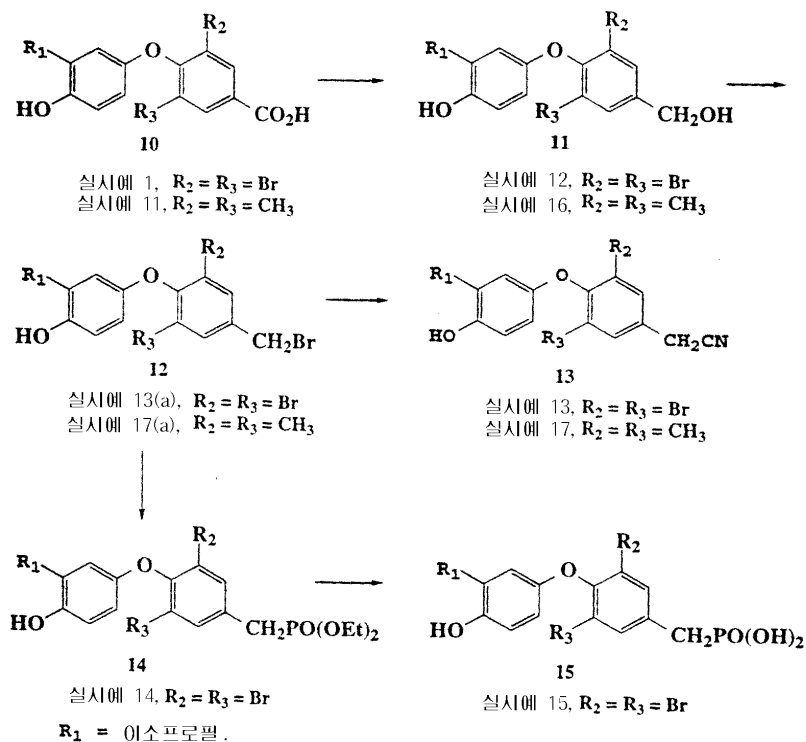
$R_4=CN$ 인 화학식 1의 화합물은 반응식 1에서 중간체 7과 시안화나트륨을 극성 용매 또는 물:에탄올 (1:3)과 같은 용매 혼합물 중에서 반응시키는 것에 의하여 얻어질 수 있다. 반응은 환류로 교반될 수 있고 채용된 시안화나트륨의 양은 요오다이드 7에 대하여 적어도 5 배 몰 과량으로 하여 반응을 완결시킬 수 있다. 생성물을 표준 수단에 의해 후처리 및 정제하여 원하는 니트릴 생산물을 얻는다. 상기 방법에 의한 메틸에테르 그룹의 제거로 $R_4=CN$ (실시예 9)인 최종 생산물 10을 얻는다. 니트릴 최종 생산물은 또한 동일 용량의 아세트산, 황산 및 물을 포함하는 혼합물 중 100 °C 부근에서 가열하는 등의 표준적인 가수분해 과정에 의해 대응하는 카르복실산으로 전환될 수 있다. 표준적인 후처리 및 정제로 대응하는 카르복실산 생산물(실시예 10)을 얻는다.

반응식 1



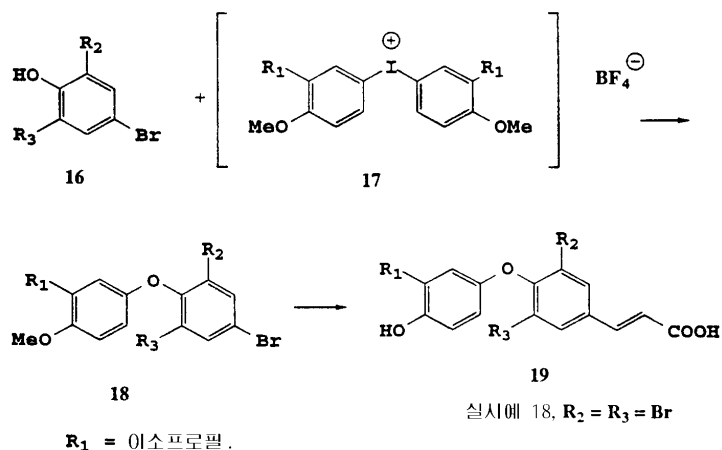
반응식 2에서 기술되는 과정은 화학식 1의 화합물의 합성을 위한 방법을 더욱 예시한다. 예를 들어, 반응식 2에서 비보호된 페놀, 카르복실산 중간체 10은, 디클로로메탄:THF:물(5:2:2)로 구성된 용매 혼합물 중에서 3 몰 당량의 테트라부틸암모늄 보로네이트와 4 몰 당량의 에틸브로마이드와 반응시키는 것과 같은, 본 분야에서 알려진 표준적인 수단에 의해 환원될 수 있다. 표준 수단에 의한 후처리 및 정제에 의해 $R_4=OH$ (실시예 12 및 16)인 화학식 1의 화합물인 생산물 11을 얻는다. 알콜 생산물 11을 실온에서 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중 0.5 몰 당량의 PBr_3 와 반응시킬 수 있다. 반응 혼합물을 후처리 및 정제하여 대응하는 브로마이드 12(실시예 13a 및 17a)를 얻는다. 이들 알킬 브로마이드는 극성 용매 또는 물:DMF(1:9)와 같은 용매 혼합물 중에서 시안화나트륨과 반응시키고 50 °C로 가열하는 것에 의해 $R_4=CN$ 인 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있다. 반응 혼합물을 후처리 및 크로마토그래피하여 벤질시아나이드 생산물 13(실시예 13 및 17)을 얻는다. 또한, 브로마이드 중간체 13은 표준 아르부소프(Arbusov) 반응 조건 하에서 트리알킬포스파이트와 반응시키는 것에 의하여 $R_4=포스폰산$ 디에스테르인 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 실시예 13a와 과량(브로마이드 12에 대하여 10-12 몰 당량)의 트리에틸포스파이트를 톨루엔 중에서 환류로 적어도 2 일 동안 반응시키면 대응하는 디알킬포스페이트 에스테르, 즉 반응식 2에서 화합물 14(실시예 14)를 얻는다. 뜨거운 염산과 같은 수성 산 용매 중에서 이 생산물을 단순히 가수분해시키면 후처리 및 정제 후에 대응하는 포스폰산 15(실시예 15)를 얻는다.

반응식 2



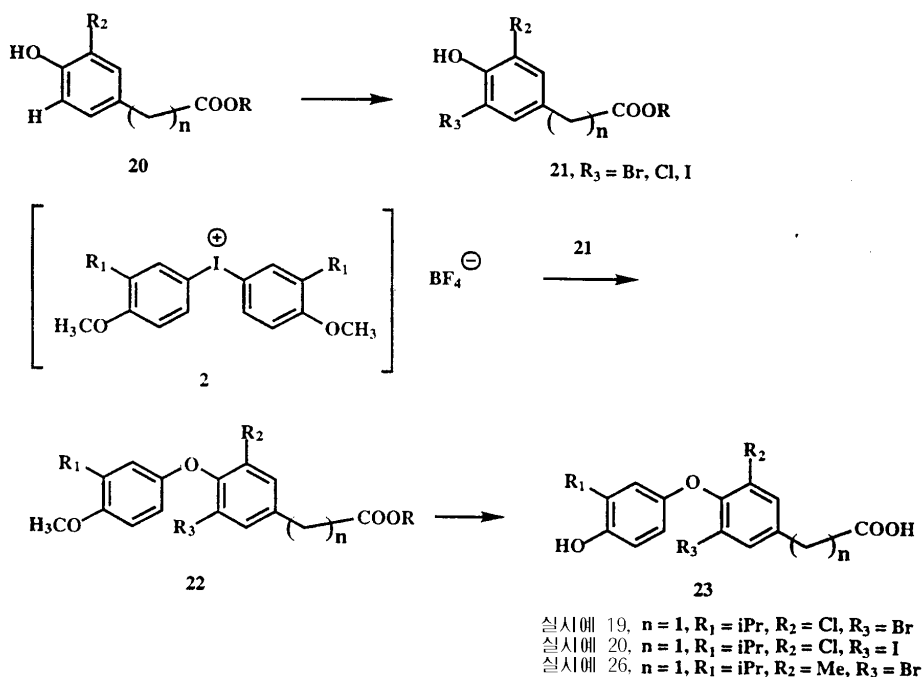
반응식 3은 $R_4 = \text{COOH}$ 이고 중간의 이중 결합에 의해 방향족 환에 연결되는(알케닐카르복실산) 화학식 1의 화합물의 합성을 보여준다. 일반 구조식 16의 브로모페놀을 상기와 동일한 방법으로 요오도늄염 17에 커플링하여 디아릴 에테르 생산물 18을 얻는다. 디아릴 에테르 18과 에틸아크릴레이트와 같은 아크릴레이트 에스테르를 아세트니트릴과 같은 용매 중에서 팔라듐아세테이트, 트리페닐포스핀 및 트리에틸아민을 사용하여 상승된 온도에서 가열하여 반응시켜 신나메이트 에스테르 생산물을 얻고, 상기와 같이 에스테르 및 메틸에테르를 제거하여 알케닐카르복실산 생산물 19(실시예 18)를 얻는다.

반응식 3



R_2 가 R_3 와 다른 화학식 1의 화합물의 예는 반응식 4에 나타난 방법에 의하여 합성될 수 있다. 트리-치환된 페놀 에스테르 중간체 20을 R_3 가 할로겐이고 R_2 와 다른 생산물 21로 전환시키기 위한 표준적인 할로겐화 조건은 본 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 요오드화는 암소에서 빙초산 중의 요오드를 사용하는 것에 의해 달성될 수 있다. 유사하게, 브롬화는 동일 반응 조건 하에서 브롬으로 치환시키는 것에 의해 달성될 수 있다. 페놀 생산물 21은 다음에 요오도늄염 2와 커플링시켜 디아릴 에테르 생산물 22를 얻는다. 에스테르 그룹 R 및 메틸에테르 보호 그룹을 이미 상기에서 언급한 방법에 의하여 제거하여 R_3 가 할로겐이고 R_2 와 다른 최종 생산물 23(실시예 19, 20 및 26)을 얻는다.

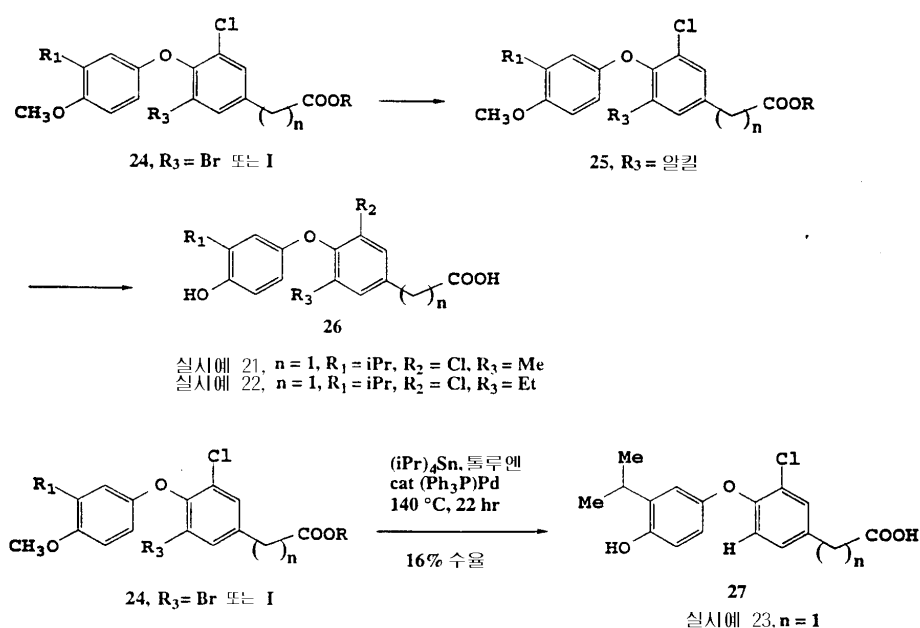
반응식 4



$R_2=Cl$ 이고 R_3 =알킬인 화학식 1의 화합물은 반응식 5에 나타난 방법에 의하여 제조될 수 있다. $R_2=Cl$ 이고 R_3 가 Br 또는 I인 중간체 24는 표준 스틸(Stille) 조건 하에, 톨루엔과 같은 용매 내에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐의 존재 중에 테트라메틸주석 $[(Me)_4Sn]$ 또는 테트라에틸주석 $[(Et)_4Sn]$ 을 사용하는 것과 같이 하여 알킬화될 수 있다. 이 혼합물을 암소 중 불활성 대기 하에서 가열하는 것에 의해, 정상적인 후처리 및 정제 후에 $R_2=Cl$ 이고 R_3 =알킬인 생산물 25를 얻는다. 본 분야의 당업자에게 잘 알려진 표준 조건 하에서 메틸에테르 및 에스테르 보호 그룹을 제거하여 최종 생산물 26(실시예 21 및 22)을 얻는다.

반응 생산물 27(실시예 23)은 반응식 5에서 기술된 반응 조건 하에서 얻는다.

반응식 5



상기 반응 조건에 있어서, 비록 여러 가지 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 n 잔기가 특별히 정의되지만, 달리 지시되지 않으면 R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 이에 의하여 포괄되는 그룹의 어느 하나일 수 있고 n 은 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있음이 이해될 것이다.

본 발명의 화합물은 효능제로, 바람직하게는 갑상선 호르몬 수용체 베타에 대하여 선택적이고, 단독으로 또는 HMG CoA 리덕타제 저해제와 같은 콜레스테롤 저하 약물과 조합하여 혈청 LDL 농도를 저하시키는 것에 의한 비만, 고콜레스테롤 혈증 및 아테롬성 동맥경화증의 치료, 단독으로 또는 항우울제와 조합하여 우울증의 경감, 및 알렌드로네이트 나트륨(alendronate sodium)과 같은 어떠한 공지의 골 흡수 저해제와 조합하여 골다공증을 치료하기 위한 골 형성 자극에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 심장혈관 합병증의 위험이 있는 갑상선 기능 저하증 또는 준임상적 갑상선 기능 저하증을 갖는 노인 환자에게서 대체 요법으로서, 및 비독성 갑상선종의 치료; 유선성 또는 여포성 갑상선 종양의 처리(단독으로 또는 T4와 함께); 건선과 같은 피부 장애, 녹내장의 치료, 아테롬성 동맥경화증 및 울혈성 심부전과 같은 심장 혈관 질환의 예방 또는 치료에 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은, 예를 들어 인간, 고양이, 개 등과 같이 이러한 질병에 걸리는 것으로 알려진 여러 가지 포유 동물 종에게, 1 일 용량 약 0.1 내지 약 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 50 mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 25 mg/kg (또는 약 1 내지 약 2500 mg, 바람직하게는 약 5 내지 약 2000 mg)의 용량 범위 내의 유효량을 1 회 또는 2 내지 4 회로 나누어서, 경구적으로, 또는 비점막 적용, 향문 또는 설하 뿐 아니라 피하 주사나 정맥 주사와 같이 비경구적으로 투여될 수 있다.

본 활성 물질은 정제, 캡슐, 용액이나 현탁액과 같은 조성물에서, 또는 경피용 장치, 이온전기도입 장치(iontophoretic device), 직장용 좌제, 흡입용 장치 등과 같은 다른 형태의 캐리어에서 활용될 수 있다. 조성물 또는 캐리어는 화학식 1의 화합물 단위 용량 당 약 5 내지 약 500 mg을 포함할 것이다. 이들은 허용되는 약제학적 용도에서 생리적으로 허용 가능한 비히클 또는 캐리어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정제, 방향제 등과 함께 통상의 방법으로 혼합될 수 있다.

다음 실시예들은 본 발명의 바람직한 태양을 나타낸다.

실시예

실시예 1

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산

(a) 디클로로메탄(150 mL) 중의 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(Yokayama et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, 695-707의 방법에 의해 제조)(37 g) 및 동 브론즈(6.1 g)의 현탁액에 디클로로메탄(100 mL) 중 메틸 3,5-디브로모-4-히드록시벤조에이트(15 g) 및 트리에틸아민(5.4 g)의 용액을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 나서 셀라이트를 통하여 여과하였다. 농축후 생성된 잔사를 짤 실리카겔 컬럼을 통해 에틸아세테이트/경질 석유에테르(5/95)로 용출시켰다. 순수한 분액을 모으고 증발 건조시켰다. 잔사를 메탄올로 재결정하여 메틸 3,5-디브로모-4-(4'-메톡시-3'-이소프로필페녹시)벤조에이트 19.5 g(89 %)를 얻었다.

(b) 상기 에스테르(6.5 g)를 1 M 수산화나트륨 수용액(60 mL)와 메탄올(150 mL)로 가수분해시켜 3,5-디브로모-4-(4'-메톡시-3'-이소프로필페녹시)벤조산(6.3 g, 99 %)을 얻었다.

(c) 상기 에스테르(2 g)를 메틸렌클로라이드 중 보론트리브로마이드(1 M, 26 mL)로 0 °C에서 탈메틸화시켰다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 물/얼음 혼합물로 적셨다. 층을 분리시키고 수층을 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기 추출액을 모아 건조, 여과 및 농축하였다. 생성된 잔사를 재결정하여 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산(1.85 g, 98 %)을 얻었다.

실시예 2

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질요오다이드

(a) 메틸 3,5-디브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤조에이트(실시예 1a)(4.6 g)을 0 °C에서 THF(40 mL) 중 디이소부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL)의 1 M 용액으로 처리하고 나서 실온까지 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙(ice-cold) 1 M HCl 용액에 따르고 에틸아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 세척(브롬수)하고 건조, 여과 및 증발 건조하여 3,5-디브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜(4.15 g, 96 %)을 오일로써 얻었으며, 이 오일은 정치후에 백색 고체로 되었다.

(b) 상기 알콜(215 mg)을 P_2O_5 (36 mg)과 H_3PO_4 (490 mg)의 혼합물에 넣고 요오드화나트륨(150 mg)을 가하였다. 혼합물을 120 °C에서 15 분 동안 교반하고 나서 물과 에틸아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기층을 $Na_2S_2O_3$ 와 브롬수로 세척하고 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 석유에테르로 재결정하여 3,5-디브로모-4-(4'-메톡시-3'-이소프로필페녹시)벤질요오다이드(170 mg, 63 %)를 얻었다.

(c) 상기 요오다이드(300 mg)를 보론 트리브로마이드 탈메틸화시켜 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질요오다이드(220 mg, 75 %)를 얻었다.

실시예 3

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

(a) H_2O (500 mL) 중 메틸 4-히드록시-페닐아세테이트(16.6 g)의 현탁액에 브롬(35.2 g)을 적가하였다. 1 일 동안 교반한 후 혼합물을 H_2O 와 에틸아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기층을 수성 티오설파이트나 트롬으로 세척하고 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 메탄올로 재결정하여 메틸 3,5-디브로모-4-히드록시-페닐아세테이트 16 g(49 %)을 담황색 고체로써 얻었다.

(b) 상기 페놀(5 g)을 실시예 1a에서와 같이 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(9.5 g)로 커플링시켰다. 컬럼 크로마토그래피와 메탄올로 재결정하여 메틸 3,5-디브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세테이트 7.3 g(83 %)을 얻었다.

(c) 상기 에스테르(2.4 g)를 실시예 2c에서와 같이 보론 트리브로마이드 탈메틸화시켰다. 조생성물을 디클로로메탄과 경질 석유에테르로 재결정하여 3,5-디브로모-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필페녹시)페닐아세트산 1.37 g(62 %)을 얻었다.

실시예 4

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피온산

(a) 메틸 4-히드록시-페닐프로피오네이트(9b)를 실시예 3a의 방법을 사용하여 브롬화시켜 3,5-디브로모-4-히드록시-페닐프로피오네이트 15.8 g(93.5 %)을 담황색 고체로 얻었다.

(b) 상기 페놀(3.5 g)을 실시예 1a의 방법을 사용하여 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(7.7 g)으로 커플링시켜 메틸 3,5-디브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피오네이트 2.8 g(60 %)을 얻었다.

(c) 상기 에스테르(2.4 g)를 실시예 1c의 방법을 사용하여 보론 트리브로마이드로 탈메틸화시켰다. 조생성물을 디클로로메탄과 경질 석유에테르로 재결정하여 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피온산 1.37 g(62 %)을 얻었다.

실시예 5

3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산

(a) 메틸 3,5-디클로로-4-히드록시벤조에이트(10 g)를 실시예 1a의 방법을 사용하여 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(35 g)로 커플링시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 95:5 경질 석유에테르/에틸아세테이트)로 정제하고 메탄올로 재결정하여 메틸 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤조에이트 8.42 g(51 %)을 얻었다.

(b) 상기 메톡시 화합물(100 mg)을 실시예 1c의 방법을 사용하여 탈메틸화 및 가수분해하여 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산 65 mg(71 %)을 얻었다.

실시예 6

3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜

(a) 메틸 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤조에이트(실시예 5a)(3.0 g)을 0 °C에서 THF(32.5 mL) 중 디이소부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL)의 1 M 용액으로 처리하고 나서 실온까지 가온하고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 빙(ice-cold) 1 M HCl 용액에 따르고 에틸아세테이트로 3 회 추출하였다. 유기층을 세척(브롬수)하고 건조, 여과 및 증발 건조하여 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜(3.21 g, 100 %)을 오일로서 얻었다.

(b) 상기 알콜(200 mg)을 실시예 1c의 방법을 사용하여 탈메틸화하여 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜 104 mg(59 %)을 얻었다.

실시예 7

3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질요오다이드

(a) 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜(3.21 g)(실시예 6a)를 P₂O₅ (576 mg)과 H₃PO₄(5.5 mL)의 혼합물에 넣고 요오드화나트륨(2.43 g)을 가하였다. 혼합물을 120 °C에서 15 분 동안 교반하고 나서 물과 에틸아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기층을 Na₂S₂O₃ 수용액과 브롬수로 세척하고 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 석유에테르로 재결정하여 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤질요오다이드 2.9 g(79 %)을 얻었다.

(b) 상기 요오다이드(130 mg)를 실시예 1c의 방법을 사용하여 탈메틸화시켜 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질요오다이드 76 mg(60 %)을 얻었다.

실시예 8

3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피온산

(a) 나트륨(46 mg)을 작은 조각으로 하여 t-부탄올을 함유하는 건조시킨 플라스크에 가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 또는 나트륨이 완전히 용해될 때까지 환류시켰다. 에틸말로네이트(320 mg)를 가하고 반응 혼합물을 90 °C에서 1 시간 동안 가온하고 요오다이드(실시예 7a, 451 mg)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 3 시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를 수산화칼륨과 물(1:1)과 함께 환류 하에서 하룻밤 교반하였다. 생성된 잔사를 에틸아세테이트와 농 HCl 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조, 여과 및 농축하여 백색 고체를 얻어 이것을 작은 플라스크로 옮겨 180 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 생성된 잔사를 실리카겔 상에서 메탄올/클로로포름(1/9)으로 용출시켜 크로마토그래피하였다. 순수한 분획을 모아서 농축하여 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피온산 (152 mg, 20 %)을 얻었다.

(b) 상기 산(116 mg)을 보론 트리플루오라이드 디메틸설파이드 복합체로 탈메틸화시켜 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피온산(33 mg, 30 %)을 얻었다.

실시예 9

3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트니트릴

(a) 물(1 mL) 중 시안화나트륨(400 mg)의 용액에 무수 에탄올(3 mL) 중 상기 요오다이드(실시예 7a, 900 mg)를 가하였다. 반응 혼합물은 가열 후 균질하게 되고 환류 하에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음으로 붓고 물과 에틸아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조, 여과 및 농축하고 잔사를 실리카겔 상에서 에틸아세테이트/석유에테르(1/8)로 용출시켜 크로마토그래피하였다. 순수한 분획을 모아서 농축하여 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세토니트릴(440 mg, 63 %)을 얻었다.

(b) 상기 메톡시니트릴(170 mg)을 실시예 1c의 방법을 사용하여 탈메틸화시켜 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세토니트릴(147 mg, 90 %)을 얻었다.

실시예 10

3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

아세트산(10 mL)에 용해된 니트릴 9b(760 mg)의 용액에 농황산(10 mL)과 물(10 mL)의 혼합물을 적가하였다. 반응 혼합물을 105 °C에서 3 시간 동안 가열하고 얼음물과 에틸아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조, 여과 및 농축하여 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산(638 mg, 77 %)을 얻었다.

실시예 11

3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산

(a) 메틸 3,5-디메틸-4-히드록시벤조에이트(5.2 g)를 실시예 1a의 방법을 사용하여 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(22.1 g)로 커플링시켰다. 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 97:3 경질 석유에테르/에틸아세테이트)로 정제하여 메틸 3,5-디클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤조에이트 8.3 g(87 %)을 얻었다.

(b) 상기 메톡시 화합물(5 g)을 실시예 1c의 방법을 사용하여 탈메틸화 및 가수분해하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 98:2:0.3 클로로포름/메탄올/아세트산)하여 표제의 화합물 1.22 g(27 %)을 얻었다.

실시예 12

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜

25 mL의 CH_2Cl_2 과 10 mL의 테트라하이드로푸란 중 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산(실시예 1c)(1.0 g, 3.3 mmol), 테트라부틸암모늄 보로네이트(2.6 g, 9.9 mmol) 및 에틸브로마이드(1.0 mL, 13.2 mmol) 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 처리하고 EtOAc로 수회 추출하였다. 유기상을 모아 물로 1 회, 이어서 NaCl의 포화 용액으로 세척하였다. MgSO_4 로 건조, 여과 및 증발시킨 후 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 7:3 석유에테르/EtOAc)로 정제하였다. 이에 의해 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜 0.922 g(98 %)을 얻었다.

실시예 13

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질시아나이드

(a) 5 mL의 CH_2Cl_2 중 PBr_3 (125 mg, 0.463 mmol)의 용액을 20 mL의 CH_2Cl_2 중 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜(실시예 12)(385 mg, 0.925 mmol)의 교반시킨 용액에 0 °C, 질소 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 방치한 다음 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 유기상을 물로 세척하고 MgSO_4 로 건조한 후 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 75:25 석유에테르 /EtOAc)로 정제하여 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질브로마이드 160 mg(36 %)을 얻었다.

(b) DMF 0.85 mL와 물 0.09 mL 중에 상기 브로마이드(135 mg, 0.282 mmol)를 교반시킨 용액에 NaCN(17 mg, 0.352 mmol)을 50 °C에서 가하였다. 30 분 후에 반응 혼합물을 농축하고 물로 처리한 다음 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기상을 모아 MgSO_4 로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 8:2 석유에테르/EtOAc)로 정제하여 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질시아나이드 80 mg(67 %)을 얻었다.

실시예 14

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질포스폰산 디에틸에스테르

20 mL의 톨루엔 중 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질브로마이드(실시예 13a)(491 mg, 1.03 mmol), 트리에틸포스파이트(3.98 g, 12 mmol)의 혼합물을 48 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고 잔사를 석유에테르와 EtOAc의 혼합물(8:2)으로 침전시켜 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질포스폰산 디에틸에스테르 308 mg(0.577 mmol, 56 %)을 백색 고체로 얻었다.

실시예 15

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질포스폰산

2 mL의 6 M HCl 중 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질포스폰산 디에틸에스테르(21 mg, 0.0392 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고 잔사를 EtOH/물로 재결정하여 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질포스폰산 10 mg(0.021 mmol, 53 %)을 백색 결정으로 얻었다.

실시예 16

3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜

25 mL의 CH_2Cl_2 와 10 mL의 테트라하이드로푸란 중 상기 산(실시예 11b, 1.0 g), 테트라부틸암모늄 보로네이트(2.6 g, 9.9 mmol) 및 에틸브로마이드(1.0 mL, 13.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl로 처리하고 EtOAc로 수 회 추출하였다. 유기상을 모아 물로 1 회, 이어서 NaCl의 포화 용액으로 세척하였다. MgSO_4 로 건조, 여과 및 증발시킨 후 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 7:3 석유에테르/EtOAc)로 정제하였다. 이에 의해 표제의 화합물 0.922 g(98 %)을 얻었다.

실시예 17

3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세토니트릴

(a) 10 mL의 CH_2Cl_2 중 PBr_3 (401 mg, 1.48 mmol)의 용액을 20 mL의 CH_2Cl_2 중에 상기 알콜(실시예 16, 850 mg)을 교반시킨 용액에 0 °C, 질소 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 방치한 다음 CH_2Cl_2 로 희석하였다. 유기상을 물로 세척하고 MgSO_4 로 건조한 후 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 9:1 석유에테르/EtOAc)로 정제하여 3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질브로마이드 465 mg을 얻었다.

(b) DMF 2.0 mL와 물 2.0 mL 중에 상기 니트릴(325 mg)을 환류 교반시킨 용액에 NaCN(42 mg)을 가하였다. 2 시간 후에 반응 혼합물을 농축하고 물로 처리한 다음 EtOAc로 2 회 추출하였다. 유기상을 모아 MgSO_4 로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 8:2 석유에테르/EtOAc)로 정제하여 표제의 화합물 171 mg(85 %)을 얻었다.

실시예 18

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)신남산

(a) 2,4,6-트리브로모페놀(3.15 g)을 실시예 1a의 방법을 사용하여 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(7.7 g)로 커플링시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 메탄올로 재결정하여 메틸 1,3,5-트리브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)벤젠 4.5 g(94 %)을 얻었다.

(b) 아세토니트릴 중 상기 트리브로모벤젠(2.9 g), 에틸아크릴레이트(0.9), 팔라듐아세테이트(23 mg), 트리에틸아민(0.6 g), 트리페닐포스핀(30 mg)의 혼합물을 120 °C에서 5 일 동안 교반하였다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 메탄올로 재결정하여 메틸 3,5-디브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)신나메이트 300 mg(12 %)을 얻었다.

(c) 상기 에스테르(2.4 g)을 실시예 2c의 방법을 사용하여 보론 트리브로마이드로 탈메틸화시켰다. 조생성물을 디클로로메탄과 경질 석유에테르로 재결정하여 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)신남산 1.37 g(62 %)을 얻었다. KB 131 109

실시예 19

3-브로모-5-클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

(a) 빙초산(35 mL) 중 3-클로로-4-히드록시페닐아세트산(2.5 g)의 용액에 0.8 mL의 순수 브롬을 주의하여 교반하면서 가하였다. 혼합물을 암소에서 주위 온도로 51 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 추출한 후 진공에서 건조 및 농축하여 3-브로모-5-클로로-4-히드록시페닐아세트산을 얻었다. 이 조생성물을 메탄올(15 mL)에 용해시키고 농황산(1 mL)으로 주의하여 처리한 다음 18 시간 동안 환류로 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 물로 주의하여 희석한 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 실리카겔 상에서 에틸아세테이트/헥산(0-50 % 농도 구배 용출액)으로 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 3-브로모-5-클로로-4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르(2.5 g, 68 %)를 얻었다.

(b) 3-브로모-5-클로로-4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르(1.1 g)을 실시예 1a의 방법을 사용하여 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(2.9 g)로 커플링시켜 3-브로모-5-클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(1.1 g, 67 %)를 얻었다.

(c) 디클로로메탄(2 mL) 중 상기 생산물(32 mg)의 용액을 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 1 mL)로 처리하고 주위 온도에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 원하는 3-브로모-5-클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 역상 예비(preparative) HPLC를 사용하여 메탄올/물 (30-90 %)로 용출시켜 정제하였다(15 mg, 50 %).

실시예 20

3-클로로-5-요오도-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

(a) 빙초산(20 mL) 중 3-클로로-4-히드록시페닐아세트산(1.25 g)의 용액에 2.0 g의 요오드 결정을 교반하면서 가하였다. 혼합물을 암소에서 주위 온도로 2 일 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 추출한 후 진공에서 건조 및 농축하여 3-클로로-5-요오도-4-히드록시페닐아세트산을 얻었다. 이 조생성물을 메탄올(30 mL)에 용해시키고 농황산(2 mL)으로 주의하여 처리한 다음 20 시간 동안 환류로 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 물로 희석한 다음 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 실리카겔 상에서 에틸아세테이트/헥산(0-50 % 농도 구배 용출액)으로 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 3-클로로-5-요오도-4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르(90 mg, 4 %)를 얻었다.

(b) 3-클로로-5-요오도-4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르(90 mg)을 실시예 1a의 방법을 사용하여 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(310 mg)으로 커플링시켜 3-클로로-5-요

오도-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(70 mg, 54 %)를 얻었다.

(c) 디클로로메탄(2 mL) 중 상기 생산물(30 mg)의 용액을 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 1 mL)로 처리하고 주위 온도에서 22 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 원하는 3-클로로-5-요오도-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 역상 예비(preparative) HPLC를 사용하여 메탄올 / 물(30-90 %)로 용출시켜 정제하였다(18 mg, 64 %).

실시예 21

3-클로로-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

(a) 톨루엔(2 mL) 중 3-브로모-5-클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(50 mg)의 용액을 압력 튜브에서 질소로 탈기시키고, 주위 온도에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(47 mg)과 테트라메틸주석(0.3 mL)으로 차례로 처리하였다. 압력 튜브를 밀봉하고 알루미늄 포일로 감쌌다. 반응 혼합물을 암소에서 140 °C로 22 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 실리카겔 상에서 에틸아세테이트/헥산(0-25 % 농도 구배 용출액)으로 크로마토그래피하여 3-클로로-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(36 mg, 85 %)를 얻었다.

(b) 디클로로메탄(2 mL) 중 상기 생산물(36 mg)의 용액을 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 1 mL)로 처리하고 주위 온도에서 29 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 원하는 3-클로로-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 역상 예비 HPLC를 사용하여 메탄올/물(30-90 %)로 용출시켜 정제하였다(16 mg, 48 %).

실시예 22

3-클로로-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

(a) 톨루엔(2 mL) 중 3-브로모-5-클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(50 mg)의 용액을 압력 튜브에서 질소로 탈기시키고, 주위 온도에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(25 mg)과 테트라메틸주석(0.3 mL)으로 차례로 처리하였다. 압력 튜브를 밀봉하고 알루미늄 포일로 감쌌다. 반응 혼합물을 암소에서 140 °C로 17 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 실리카겔 상에서 에틸아세테이트/헥산(0-25 % 농도 구배 용출액)으로 크로마토그래피하여 3-클로로-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(40 mg, 90 %)를 얻었다.

(b) 디클로로메탄(2 mL) 중 상기 생산물(40 mg)의 용액을 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 1 mL)로 처리하고 주위 온도에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 원하는 3-클로로-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 역상 예비 HPLC를 사용하여 메탄올/물(30-90 %)로 용출시켜 정제하였다(5 mg, 13 %).

실시예 23

3-클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

톨루엔(2 mL) 중 3-브로모-5-클로로-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(100 mg)의 용액을 압력 튜브에서 질소로 탈기시키고, 주위 온도에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(54 mg)과 테트라이소프로필주석(0.5 mL)으로 차례로 처리하였다. 압력 튜브를 밀봉하고 알루미늄 포일로 감쌌다. 반응 혼합물을 암소에서 140 °C로 22 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 실리카겔 상에서 에틸아세테이트/헥산(0-25 % 농도 구배 용출액)으로 크로마토그래피하여 3-클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(40 mg, 90 %)를 얻었다. 디클로로메탄(2 mL) 중 이 생산물(40 mg)의 용액을 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 1 mL)로 처리하고 주위 온도에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 잔사를 THF:MeOH:H₂O (3:1:1.2 mL)에 용해시키고 LiOH(20 mg)로 한번에 처리한 다음 주위 온도에서 19 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하였다. 3-클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 역상 예비 HPLC를 사용하여 메탄올/물(30-90 %)로 용출시켜 정제하였다(12 mg, 16 %).

실시예 24

3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

디메틸포름알데하이드(1 mL) 중 3,5-디브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산(25 mg)의 용액을 압력 튜브에서 질소로 탈기시키고, 주위 온도에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(12 mg)과 테트라메틸주석(0.3 mL)으로 차례로 처리하였다. 압력 튜브를 밀봉하고 알루미늄 포일로 감쌌다. 반응 혼합물을 암소에서 140 °C로 23 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 에틸아세테이트로 세척하였다. 여액을 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하고, 건조 및 농축하였다. 역상 예비 HPLC를 사용하여 메탄올/ 물(30-90 %)로 용출시켜 3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 얻었다(9 mg, 50 %).

실시예 25

3-메틸-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

톨루엔(2 mL) 중 3,5-디브로모-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산(37 mg)의 용액을 압력 튜브에서 질소로 탈기시키고, 주위 온도에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(17 mg)과 테트라메틸주석(0.1 mL) 및 테트라메틸주석(0.1 mL)으로 차례로 처리하였다. 압력 튜브를 밀봉하고 알루미늄 포일로 감쌌다. 반응 혼합물을 암소에서 140 °C로 22 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 실리카겔 상에서

에틸아세테이트/헥산(0-25 % 농도 구배 용출액)으로 크로마토그래피하여 생산물의 혼합물을 얻었다. 디클로로메탄(2 mL) 중 이 생산물(40 mg)의 용액을 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 1 mL)로 처리하고 주위 온도에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 원하는 3-에틸-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 역상 예비 HPLC를 사용하여 메탄올/물(30-90 %)로 용출시켜 정제하였다(4 mg, 15 %).

실시예 26

3-브로모-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산

(a) 빙초산(7 mL) 중 4-메톡시-3-메틸페닐아세트산(0.43 g)의 용액에 0.2 mL의 순수 브롬을 주의하여 교반하면서 가하였다. 혼합물을 암소에서 주위 온도로 27 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 브롬수로 희석하고 에틸아세테이트로 추출한 후 진공에서 건조 및 농축하여 3-브로모-5-메틸-4-메톡시페닐아세트산을 얻었다. 이 조생성물을 메탄올(30 mL)에 용해시키고 농황산(1 mL)으로 주의하여 처리한 다음 16 시간 동안 환류로 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 브롬수로 희석한 다음 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 진공에서 건조 및 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄(10 mL)에 용해하고 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 2 mL)로 처리하고 주위 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 실리카겔 상에서 에틸아세테이트/헥산 (0-50 % 농도 구배 용출액)으로 플래시 컬럼 크로마토그래피하여 3-브로모-5-메틸-4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르(0.21 g, 34 %)를 얻었다.

(b) 3-브로모-5-메틸-4-히드록시페닐아세트산 메틸에스테르(0.2 g)을 실시예 1a의 방법을 사용하여 비스(3-이소프로필-4-메톡시페닐)요오도늄 테트라플루오로보레이트(0.7 g)으로 커플링시켜 3-브로모-5-메틸-4-(4-메톡시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산 메틸에스테르(0.15 g, 48 %)를 얻었다.

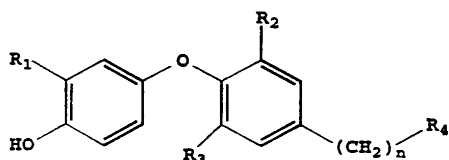
(c) 디클로로메탄(3 mL) 중 상기 생산물(84 mg)의 용액을 질소 하에서 보론 트리브로마이드(1 M, 2 mL)로 처리하고 주위 온도에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 교반중인 물에 붓고 1 N HCl로부터 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 건조 및 농축하였다. 원하는 3-브로모-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산을 역상 예비 HPLC를 사용하여 메탄올/물(30-90 %)로 용출시켜 정제하였다(25 mg, 32 %).

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 1을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 모든 입체 이성체.

[화학식 1]



여기에서,

R₁은 1 내지 4 탄소의 알킬 또는 3 내지 7 탄소의 사이클로알킬이고;

R₂ 및 R₃는 같거나 다르고, 수소, 할로겐, 1 내지 3 탄소의 알킬 또는 3 내지 5 탄소의 사이클로알킬로, R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 수소가 아니고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

R₄는 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 카르복실산 또는 이의 에스테르, 알케닐 카르복실산 또는 이의 에스테르, 히드록시, 할로겐, 시아노, 또는 포스포산 또는 이의 에스테르이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, n이 0 또는 1 또는 2인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R₂ 및 R₃가 각각 독립적으로 할로겐인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, R₂ 및 R₃가 각각 독립적으로 알킬 그룹인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R₂ 및 R₃ 중 하나가 할로겐이고 다른 하나가 알킬 그룹인 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, R_2 및 R_3 중 하나가 할로겐이고 다른 하나가 수소인 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, R_2 및 R_3 중 하나가 알킬이고 다른 하나가 수소인 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, R_2 및 R_3 가 독립적으로 Cl, Br, 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, R_1 이 이소프로필인 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, R_4 가 카르복실, 할로겐, 히드록시, 시아노, 알케노산 잔기, 또는 포스폰산인 화합물.

청구항 11

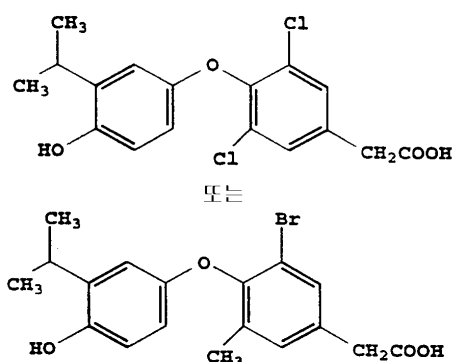
제 1 항에 있어서,

3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질요오다이드,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피온산,
 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산,
 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜,
 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질요오다이드,
 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐프로피온산,
 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세토니트릴,
 3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤조산,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질시아나이드,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질포스폰산, 디에틸에스테르,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질포스폰산,
 3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)벤질알콜,
 3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세토니트릴,
 3,5-디브로모-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)신남산,
 3-브로모-5-클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3-클로로-5-요오도-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3-클로로-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3-클로로-5-에틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3-클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3-에틸-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 3-브로모-5-메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산,
 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 다음 구조를 갖는 화합물.

[화학식 3]



청구항 13

제 1 항에서 정의된 화합물의 치료적으로 유효한 양을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 장애와 관련된 질환 또는 T3 조절되는 유전자의 발현에 의존하는 질환의 예방, 억제 또는 치료 방법.

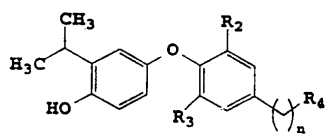
청구항 14

제 13 항에 있어서, 대사 장애와 관련된 질환 또는 T3 조절되는 유전자의 발현에 의존하는 질환이 비만, 고콜레스테롤 혈증, 아테롬성 동맥경화증, 우울증, 골다공증, 갑상선 기능 저하증, 갑상선종, 갑상선 종양, 녹내장, 심장성 부정맥, 또는 울혈성 심부전인 방법.

청구항 15

다음 구조식에 따른 타이로이드 수용체 리간드

화학식 4



여기에서, R_2 및 R_3 는 같거나 다르고, 수소, 할로겐 또는 1 내지 3 탄소의 알킬이고, n 은 0 내지 4 의 정수이고, 그리고 R_4 는 지방족 탄화수소 및 방향족 탄화수소, 카르복실산 또는 이의 에스테르, 알케닐 카르복실산 또는 이의 에스테르, 히드록시, 할로겐, 시아노 및 $PO(OR')_2$ (여기에서 R' 는 H 또는 저급 알킬)와 같은 포스폰산 또는 이의 에스테르로부터 선택된다.

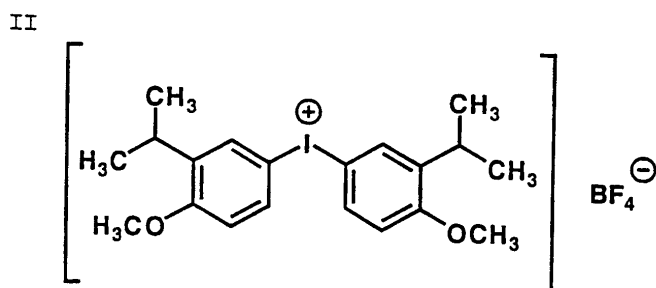
청구항 16

제 15 항에 있어서, R_2 및 R_3 는 같거나 다르고, 염소, 브롬 또는 메틸인 타이로이드 수용체 리간드.

청구항 17

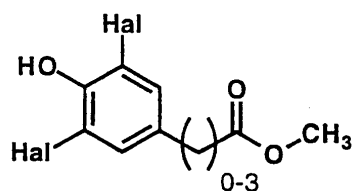
하기 화학식 5의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 반응시키고, 반응 생성물을 탈메틸화시켜 리간드를 생산하는 것을 포함하는, 제 15 항에 따른 타이로이드 수용체 리간드의 제조 방법.

화학식 5



화학식 6

III



여기에서 Hal은 할로겐이다.

청구항 18

T3 조절되는 유전자의 발현에 의존하는 질환 또는 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서의 제 1 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 질환 또는 질병이 갑상선 기능 저하증, 고콜레스테롤 혈증, 비만, 피부 질환, 녹내장, 심혈관 질환, 유허성 심부전 및 갑상선 호르몬에 관련된 다른 내분비계 질환인 용도.

청구항 20

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 유효한 염의 유효량을 약제학적으로 허용되는 캐리어와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제 1 항에 따른 화합물의 치료적으로 유효한 양을 치료가 필요한 환자에 투여하는 것을 포함하는, T3 조절되는 유전자 질환 또는 질병의 치료 방법.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 질환 또는 질병이 갑상선 기능 저하증, 고콜레스테롤 혈증, 비만, 피부 질환, 녹내장, 심혈관 질환, 유허성 심부전 및 갑상선 호르몬에 관련된 다른 내분비계 질환인 방법.