(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년02월26일
(11) 등록번호 10-1952457
(24) 등록일자 2019년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/64 (2006.01) *A61K 31/4174* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7009506
(22) 출원일자(국제) 2011년09월16일
심사청구일자 2016년09월07일
(85) 번역문제출일자 2013년04월15일
(65) 공개번호 10-2013-0105658
(43) 공개일자 2013년09월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/052004
(87) 국제공개번호 WO 2012/037499
국제공개일자 2012년03월22일
(30) 우선권주장
61/383,370 2010년09월16일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2010093930 A1*
WO2009089132 A1
WO2010091209 A1
WO2006036480 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(72) 발명자
차우, 켄
미합중국 캘리포니아주 92657, 뉴포트 코스트, 타이들 서프 20
디바스, 모하메드, 아이.
미합중국 캘리포니아주 92677, 라구나 니구엘, 니구엘 비스타 28871
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최경준

전체 청구항 수 : 총 4 항 심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 **[3-(1-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 화합물, [3-(1-(1H-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 이들을 제조하기 위한 방법, 이들을 내포하는 제약학적 조성물, 그리고 아드레날린성 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료에서 조제약으로서 이들의 용도에 관계한다.

(72) 발명자

도넬로, 존, 이.

미합중국 캘리포니아주 92629, 다나 포인트, 페퀴토 드라이브 34041

가스트, 마이클, 이.

미합중국 캘리포니아주 92660, 뉴포트 비치, 라케타 드라이브 2627

길, 다니엘, 더블유.

미합중국 캘리포니아주 92625, 코로나 델 마르, 포인트 델 마르 2541

왕, 리밍

미합중국 캘리포니아주 92612, 얼바인, 트리니티 16

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물:

*이*소-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

2,2-디메틸-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

아세트산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

벤조산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

2-아미노-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

2-(2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

2-(2-아미노-아세틸아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르; 그리고

2-아미노-3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르.

청구항 2

다음의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물:

*이*소-부티르산 3-[(*S*)-1-(1-*이*소-부티릴-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

2,2-디메틸-프로피온산 3-{(*S*)-1-[1-(2,2-디메틸-프로피오닐)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르;

아세트산 3-[(*S*)-1-(1-아세틸-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

벤조산 3-[(*S*)-1-(1-벤조일-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

3-메틸-부티르산 2-메틸-3-{(*S*)-1-[1-(3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-벤질 에스테르;

페닐-프로피온산 2-메틸-3-{(*S*)-1-[1-(3-페닐-프로피오닐)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-벤질 에스테르;

2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 3-{(*S*)-1-[1-(2-*tert*-부톡시 카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르;

2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-{(*S*)-1-[1-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르;

2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-아세틸아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르; 그리고

2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 알파 2A, 2B, 2C 활성화에 의해 경감되는 증상 또는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법에서

사용되고, 상기 증상 또는 질환은 녹내장, 상승된 안압, 허혈성 신경병증, 시신경병증, 통증, 내장통, 각막 통증, 두통성 통증, 편두통, 암성 통증, 요통, 과민성 대장 증후군 통증, 근육통과 당뇨병성 신경병증과 연관된 통증, 당뇨병성 망막증의 치료, 기타 망막 변성 질환, 뇌졸중, 인식 부족, 신경정신과적 질환, 약물 의존과 중독, 금단 증상, 강박 장애, 비만, 인슐린 저항, 스트레스-관련된 질환, 설사, 이뇨, 코막힘, 경직, 주의력 결핍 장애, 정신병, 불안, 우울증, 자가면역 질환, 크론병, 위염, 알츠하이머와 파킨슨 ALS, 기타 신경변성 질환, 피부과적 질환, 피부 홍반 (적열)과 염증, 여드름, 연령 관련 황반 변성, 젖은 황반 변성, 건성 황반 변성, 지리학상 위축, 당뇨병성 황반 부종, 종양, 상처 치유, 염증과 망막 정맥 폐색, 녹내장, 색소성 망막염과 다발성 경화증에 이차적인 신경염을 비롯한 질환으로 시력을 상실한 환자에서 시력 향상, 주사 (피부 바로 아래 혈관의 확장), 일광화상, 만성 일광 손상, 디스크릿 (discreet) 홍반, 건선, 주사성 여드름, 갱년기-연관된 일과성 열감, 고환절제 아토피성 피부염에 기인한 일과성 열감, 광피부노화, 지루성 피부염, 알레르기성 피부염, 피부의 적열 상태, 얼굴의 모세혈관확장증 (이미 존재하는 작은 혈관의 확장), 딸기코 (여포성 확장으로 코의 비대), 주부코, 여드름-유사 피부 발진 (삼출성이거나, 또는 부스럼 딱지가 앉을 수 있다), 얼굴의 작열감 또는 따끔한 느낌, 자극되고 충혈되고 축축한 눈, 피부의 홍반, 피부의 혈관의 확장으로 피부 과다활동, 중독성표피괴사증, 스티븐스-존슨 증후군, 경한 다형 홍반 및 심한 다형 홍반으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

삭제

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 통증은 내장통, 각막 통증, 두통성 통증, 편두통, 암성 통증, 요통, 과민성 대장 증후군 통증, 근육통과 당뇨병성 신경병증과 연관된 통증으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 발명자: Ken Chow, Liming Wang, Michael E. Garst, John E. Donello, Daniel W. Gil, 그리고 Mohammed I. Dibas

[0002] **관련된 출원**

[0003] 본 출원은 2010년 9월 16일자 제출된 U.S. 특허가출원 번호 61/383,370에 우선권을 주장하고, 이의 전체 내용은 본 발명에 참고문헌으로서 편입된다.

배 경 기 술

[0004] **발명의 배경**

[0005] 1. 발명의 분야

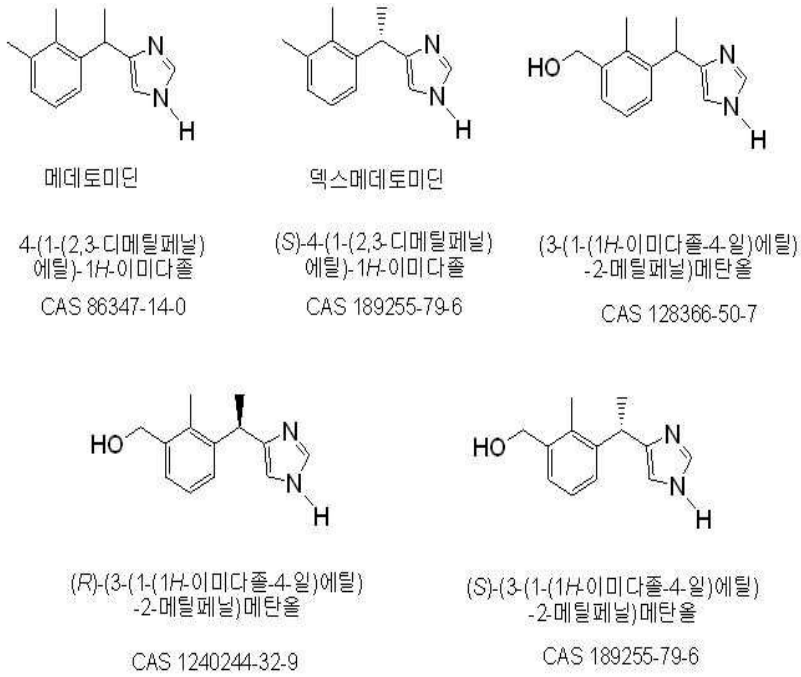
[0006] 본 발명은 제약학적 화합물, 특히 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 그리고 이의 거울상이성질체의 분야에 관계한다. 더 나아가, 본 발명은 이들 제약학적 화합물, 이들을 내포하는 조성물을 제조하기 위한 방법, 그리고 질환의 치료와 예방을 위한 이들의 용도에 관계한다.

[0007] 2. 관련된 배경 기술의 요약

[0008] 3가지 알파-1 및 3가지 알파-2 아드레날린성 수용체는 분자 및 약리학적 방법에 의해 특성화되었다. 이들 알파 수용체의 활성화는 유용한 치료적 적용에서 생리학적 반응을 유발한다.

[0009] 메데토미딘 (medetomidine)으로 총칭되는 화합물, 4-[1-(2,3-디메틸페닐)에틸]-3*H*-이미다졸은 동물의 진정에서 이용을 위한 알파 2 아드레날린성 효현제이다. 덱스메데토미딘으로 총칭되는 메데토미딘의 (*S*) 거울상이성질체의 염산염, (*S*) 4-[1-(2,3-디메틸페닐)에틸]-3*H*-이미다졸 역시 고양이와 개에서 진정제 또는 진통제로서 이용을 위해 지시된다.

[0010] 덱스메데토미딘의 대사물질은 라세미 혼합물, 화합물 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올과 함께 (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올이고, Hui, Y.-H 등에 의한 기존 문헌 *Journal of Chromatography*, (1997), 762(1 + 2), 281-291에서 기술된다.



[0011]

[0012] [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐]메탄올은 Stoilov 등에 의한 "Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4′ (5′)-imidazolylmethyl groups", *Journal of Heterocyclic Chemistry (1993), 30(6), (1645-1651)*에서 기술된다.

[0013] Kavanagh 등은 "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane", *Journal of Chemical Research, Synopses* (1993), (4), 152-3에서 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐]메탄올을 기술한다.

[0014] [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐)메탄올]은 "Biotransformation of Medetomidine in the Rat",

Xenobiotica (1990), 20(5), 471-80에서 Salonen 등에 의해 기술된다.

[0015] PCT 국제 출원 WO 2010093930 A1에서는 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐]메탄올 및 이의 (*S*)와 (*R*) 거울상이성질체를 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] **관련된 배경 기술의 요약**

[0017] 본 발명에서는 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 이들을 제조하기 위한 방법, 이들을 내포하는 제약학적 조성물, 그리고 조제약으로서 이들의 용도를 제시한다. 에스테르 기능성의 가수분해적 및/또는 효소적 분열 직후에, 부모 화합물 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올은 방출되고 알파 2 아드레날린성 수용체의 선별적 조절자로서 기능한다.

[0018] 다른 양상에서, 본 발명에서는 (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 이들을 제조하기 위한 방법, 이들을 내포하는 제약학적 조성물, 그리고 조제약으로서 이들의 용도를 제시한다. 에스테르 기능성의 가수분해적 및/또는 효소적 분열 직후에, 부모 화합물, 활성 대사산물, (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올은 방출되고 알파 2 아드레날린성 수용체의 선별적 조절자로서 기능한다.

[0019] 다른 양상에서, 본 발명에서는 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 이들을 제조하기 위한 방법, 이들을 내포하는 제약학적 조성물, 그리고 조제약으로서 이들의 용도를 제시한다. 에스테르 기능성의 가수분해적 및/또는 효소적 분열 직후에, 부모 화합물 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올은 방출되고 알파 2 아드레날린성 수용체의 선별적 조절자로서 기능한다.

[0020] 이들 신규한 화합물은 녹내장, 상승된 안압, 허혈성 신경병증, 시신경병증, 통증, 내장통, 각막 통증, 두통성 통증, 편두통, 암성 통증, 요통, 과민성 대장 증후군 통증, 근육통과 당뇨병성 신경병증과 연관된 통증, 당뇨병성 망막증의 치료, 기타 망막 변성 질환, 뇌졸중, 인식 부족, 신경정신과적 질환, 약물 의존과 중독, 금단 증상, 강박 장애, 비만, 인슐린 저항, 스트레스-관련된 질환, 설사, 이뇨, 코막힘, 경직, 주의력 결핍 장애, 정신병, 불안, 우울증, 자가면역 질환, 크론병, 위염, 알츠하이머와 파킨슨 ALS, 기타 신경변성 질환, 피부과적 질환, 피부 홍반 (적열)과 염증, 여드름, 연령 관련 황반 변성, 젖은 황반 변성, 건성 황반 변성, 지리학상 위축, 당뇨병성 황반 부종, 종양, 상처 치유, 염증과 망막 정맥 폐색, 녹내장, 색소성 망막염과 다발성 경화증에 이차적인 신경염을 비롯한 질환으로 시력을 상실한 환자에서 시력 향상, 주사 (피부 바로 아래 혈관의 확장), 일광화상, 만성 일광 손상, 디스크릿 (discreet) 홍반, 건선, 주사성 여드름, 갱년기-연관된 일과성 열감, 고환 절제 아토피성 피부염에 기인한 일과성 열감, 광피부노화, 지루성 피부염, 알레르기성 피부염, 피부의 적열 상태, 얼굴의 모세혈관확장증 (이미 존재하는 작은 혈관의 확장), 딸기코 (여포성 확장으로 코의 비대), 주부코, 여드름-유사 피부 발진 (삼출성이거나, 또는 부스럼 딱지가 앉을 수 있다), 얼굴의 작열감 또는 따끔한 느낌, 자극되고 충혈되고 축축한 눈, 피부의 홍반, 피부의 혈관의 확장으로 피부 과다활동, 중독성표피괴사증, 스티븐스-존슨 증후군, 경한 다형 홍반, 심한 다형 홍반 및 기타 염증성 피부 질환의 치료 또는 예방이 포함되지만 이들에 국한되지 않는, 알파 2A, 2B, 2C 활성화에 의해 경감되는 넓은 범위의 장애와 질환에서 인간을 비롯한 포유동물의 치료 또는 예방에 유용하다.

과제의 해결 수단

[0021] **발명의 상세한 설명**

[0022] 본 발명은 치료적 유용성을 갖는 알파-2 효현제로서 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올, (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 및 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그인 신규한 화합물에 관계한다.

[0023] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 치료적 유용성을 갖는 알파-2 효현제로서 (*S*)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그에 관계한다. 에스테르 기능성의 가수분해적 또는 효소적 분열 직후에, 부모 화합물, 활성 대사산물, (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올은 방출되고 알파 2 아드레날린성 수용체의 선별적 조절자로서 기능한다.

[0024] 한 양상에서, 본 발명은 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 또는 이들

의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 수화물, 용매화합물, 결정 형태와 개별 이성질체, 호변체 또는 제약학적으로 허용되는 염의 치료 효과량을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성되는 제약학적 조성물에 관계한다.

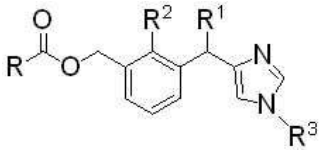
[0025] 다른 양상에서, 본 발명은 (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 또는 이들의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 수화물, 용매화합물, 결정 형태와 개별 이성질체, 호변체 또는 제약학적으로 허용되는 염의 치료 효과량을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성되는 제약학적 조성물에 관계한다.

[0026] 다른 양상에서, 본 발명은 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그, 또는 이들의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 수화물, 용매화합물, 결정 형태와 개별 이성질체, 호변체 또는 제약학적으로 허용되는 염의 치료 효과량을 포함하거나, 이것으로 본질적으로 구성되거나, 또는 이것으로 구성되는 제약학적 조성물에 관계한다.

[0027] "프로드러그"는 용어 "대사적으로 분열가능한 유도체"에 의해 빈번하게 언급되는데, 이것은 예로써, 혈액에서 가수분해에 의해, 본 발명에 따른 부모 화합물로 급속하게 생체내 변환되는 화합물 형태를 지칭한다. 따라서 프로드러그는 그들의 약리학적 작용을 나타내기에 앞서, 생체내변화 (biotransformation)에 의해 제거되는 기를 보유하는 화합물이다. 이런 기에는 생체내에서, 이것을 보유하는 화합물로부터 쉽게 분열되는 모이어티가 포함되고, 상기 화합물은 분열후, 약리학적 활성 상태를 유지하거나 약리학적으로 활성화된다. 이런 대사적으로 분열가능한 기는 당업자에게 널리 공지된 부류를 형성한다. 이들에는 알카노일 (즉, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 등), 치환되지 않은 및 치환된 탄소환식 아로일 (가령, 벤조일, 치환된 벤조일 및 1-과 2-나프토일), 알콕시카르보닐 (가령, 에톡시카르보닐), 트리알킬실릴 (가령, 트리메틸-과 트리에틸실릴), 디카르복실산 (가령, 숙시닐)으로 형성된 모노에스테르, 인산염, 황산염, 술폰산염, 술포닐, 술피닐 등과 같은 기가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 대사적으로 분열가능한 기를 보유하는 화합물은 그들이 대사적으로 분열가능한 기의 존재에 의하여, 부모 화합물에 부여된 증강된 용해성 및/또는 흡수 속도의 결과로서 개선된 생물학적 이용효율을 나타낼 수 있다는 이점을 갖는다. (T. Higuchi and V. *S*tella, "Pro-drugs as Novel Delivery *S*ystem", Vol. 14 of the A.C.*S*. *S*ymposium *S*eries; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

[0028] 이런 이유로, 한 양상에서, 본 발명에서는 화학식 I를 갖는 화합물, 이의 개별 거울상이성질체, 이의 개별 부분입체이성질체, 이의 개별 수화물, 이의 개별 용매화합물, 이의 개별 결정 형태, 이의 개별 이성질체, 이의 개별 호변체 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 제시한다:

[0029] [화학식 I]

[0030] 

[0031] 여기서

[0032] R^1은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

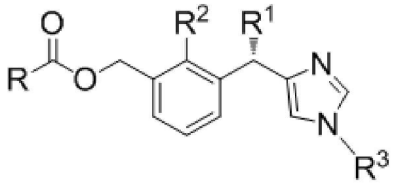
[0033] R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0034] R^3은 H, C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이고; 그리고

[0035] R은 C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이다.

[0036] 이런 이유로, 바람직한 양상에서, 본 발명에서는 화학식 II를 갖는 화합물, 이의 개별 거울상이성질체, 이의 개별 부분입체이성질체, 이의 개별 수화물, 이의 개별 용매화합물, 이의 개별 결정 형태, 이의 개별 이성질체, 이의 개별 호변체 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 제시한다:

[0037] [화학식 II]

[0038] 

[0039] 여기서

[0040] R^1은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

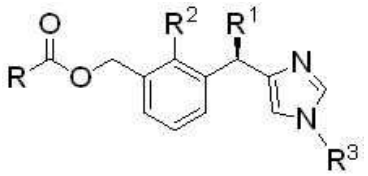
[0041] R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0042] R^3은 H, C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이고; 그리고

[0043] R은 C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이다.

[0044] 이런 이유로, 다른 양상에서, 본 발명에서는 화학식 III를 갖는 화합물, 이의 개별 이성질체, 이의 개별 부분입체이성질체, 이의 개별 수화물, 이의 개별 용매화합물, 이의 개별 결정 형태, 이의 개별 이성질체, 이의 개별 호변체 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염을 제시한다:

[0045] [화학식 III]

[0046] 

[0047] 여기서

[0048] R^1은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0049] R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0050] R^3은 H, C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이고; 그리고

[0051] R은 C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이다.

[0052] 하기 단락에서는 본 발명의 화합물을 구성하는 다양한 화학적 모이어티의 정의를 제공하고, 이들 정의는 달리 명시되지 않으면, 본 명세서 및 특허청구범위 전역에서 동일하게 적용되는 것으로 의도된다.

[0053] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 직선형 또는 가지형 알칸 모이어티 또는 이들의 조합을 갖고 1-10개의 탄소 원자, 바람직하게는 1-8개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 내포하는 포화된 일가 알칸 모이어티를 포함하는 것으로 정의된다. 알킬 모이어티는 아미노 기, 아릴 기, 할로겐 등에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 메틸렌 ($-CH_2-$)은 카르보닐, -NH-, 카르복실, 아미드, 황 또는 산소에 의해 대체될 수 있다. 실례에는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, *sec*-부틸, 펜틸, *이*소-펜틸, *neo*-펜틸, 헥실, *이*소-헥실, 3-메틸-부틸, 2-아미노-N-이소부틸 아세트아미드, *이*소-부틸, *tert*-부틸, *이*소-프로필, 에틸페닐, 메틸페닐, 2-아미노-3-메틸-부탄아미드-N-2-메틸-1-프로필, 1-아미노-2-메틸-프로프-1-일이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0054] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "헤테로환"은 탄소환식 고리 구조에 끼어들어가는, O 또는 N 또는 S 또는 이들의 조합에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 내포하는 방향족 또는 비-방향족 5 내지 10원 단일환

식 또는 이중환식 고리로서 정의된다. 헤테로환은 C_{1-6} 알킬, 아미노, 할로겐, -O(C_{1-6} 알킬), -OC(O)(C_{1-6} 알킬), -C(O)O(C_{1-6} 알킬), -NHC(O)(C_{1-6} 알킬), -C(O)NH(C_{1-6} 알킬), -S(C_{1-6} 알킬) 기 등에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 실례에는 푸릴, 피릴, 피리딜, 피리미딜, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조티에닐, 이소벤조푸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 인소인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 푸리닐, 카르바졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이속사졸릴, 퀴나졸리닐, 피리다지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 산티닐, 히폭산티닐, 프테리디닐, 5-아자시티디닐, 5-아자우라실릴, 트리아졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 및 피페라지닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0055] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 1개 수소 원자의 제거에 의해, 6-10개의 탄소 원자를 내포하는 단일환식 또는 이중환식 고리로 구성되는 방향족 탄화수소로부터 유래되는 유기 모이어티를 포함하는 것으로 정의되고, 실례는 페닐 또는 나프틸이다. 아릴 기는 C_{1-6} 알킬, 아미노, 할로겐, -O(C_{1-6} 알킬), -OC(O)(C_{1-6} 알킬), -C(O)O(C_{1-6} 알킬), -NHC(O)(C_{1-6} 알킬), -C(O)NH(C_{1-6} 알킬), -S(C_{1-6} 알킬) 기 등에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 실례에는 페닐, 나프틸이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0056] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "H"는 수소 원자를 지칭한다.

[0057] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "O"는 산소 원자를 지칭한다.

[0058] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "S"는 황 원자를 지칭한다.

[0059] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "N"은 질소 원자를 지칭한다.

[0060] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 화학식 $-NH_2$의 기를 지칭한다.

[0061] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "아미드"는 화학식 -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-의 기를 지칭한다.

[0062] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "할로겐"은 염소, 브롬, 요오드 또는 플루오르의 원자를 지칭한다.

[0063] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "카르보닐"은 화학식 -C=O의 기를 지칭한다.

[0064] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "카르복실"은 화학식 -C(O)O- 또는 -OC(O)-의 기를 지칭한다.

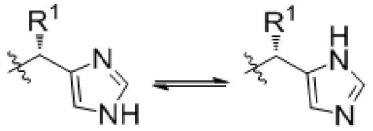
[0065] 일반적으로, R^1은 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 바람직한 R^1은 C_{1-3} 알킬이다. 가장 바람직한 R^1은 메틸이다.

[0066] 일반적으로, R^2는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다. 바람직한 R^2는 C_{1-3} 알킬이다. 가장 바람직한 R^2는 메틸이다.

[0067] 일반적으로, R^3은 H, C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이다. 바람직한 R^3은 H, 페닐 또는 C_{1-10} 알킬이다. 가장 바람직한 R^3은 H이다.

[0068] 일반적으로, R은 C_{1-10} 알킬, 헤테로환 또는 아릴이다. 바람직한 R은 메틸, *이*소-부틸, *tert*-부틸, *이*소-프로필, 에틸페닐, 페닐, 2-아미노-1-페닐에틸, 2-(2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-2-메틸-프로프-1-일, 1-아미노-2-메틸-프로프-1-일, 2-(2-아미노-아세틸아미노)-2-메틸-프로프-1-일이다. 가장 바람직한 R 기는 *tert*-부틸, *이*소-프로필이다.

[0069] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "호변체"는 인접한 단일 결합과 이중 결합 사이에 양성자의 이동을 지칭한다. 호변화 과정은 가역성이다. 본 명세서에서 기술된 화합물은 화합물의 물리적 특징 내에서 임의의 가능한 호변화를 겪을 수 있다. 하기는 본 명세서에서 기술된 화합물에서 일어날 수 있는 호변화 실례이다:

[0070] 

[0071] 본 발명의 화합물은 하기와 같다:

[0072] *이*소-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0073] 2,2-디메틸-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0074] 아세트산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0075] 벤조산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0076] 3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0077] 3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0078] 2-아미노-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0079] 2-(2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0080] 2-(2-아미노-아세틸아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0081] 2-아미노-3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르.

[0082] 본 발명의 중간물질은 하기와 같다:

[0083] *이*소-부티르산 3-[(*S*)-1-(1-*이*소-부티릴-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0084] 2,2-디메틸-프로피온산 3-{(*S*)-1-[1-(2,2-디메틸-프로피오닐)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르;

[0085] 아세트산 3-[(*S*)-1-(1-아세틸-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0086] 벤조산 3-[(*S*)-1-(1-벤조일-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0087] 3-메틸-부티르산 2-메틸-3-{(*S*)-1-[1-(3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-벤질 에스테르;

[0088] 페닐-프로피온산 2-메틸-3-{(*S*)-1-[1-(3-페닐-프로피오닐)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-벤질 에스테르;

[0089] 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 3-{(*S*)-1-[1-(2-*tert*-부톡시 카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르;

[0090] 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0091] 2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-{(*S*)-1-[1-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르;

[0092] 2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0093] 2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-아세틸아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르;

[0094] 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르.

[0095] 화학식 I, 화학식 II와 화학식 III의 일부 화합물 및 이들의 일부 중간물질은 구조 내에 적어도 하나의 입체 중심 (stereogenic center)을 갖는다. 이러한 입체 중심은 (*R*) 또는 (*S*) 입체배열에서 존재할 수 있고, 상기 (*R*)과 (*S*) 표기는 Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13에서 기술된 규칙에 따라서 이용된다.

[0096] 본 발명에 따른 화합물은 상이한 다형성 형태 (polymorphic form)로 존재할 수도 있다. 비록 상기 화학식에서 명백하게 지시되진 않았지만, 이런 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0097] 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물 및 이들의 염은 용매화합물의 형태일 수 있는데, 이것은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 이런 용매화합물에는 예로써, 수화물, 알코올레이트 등이 포함된다.

[0098] 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 앞서 확인된 화합물의 원하는 생물학적 활성을 유지하고 원치 않는 독성 효과를 거의 또는 전혀 나타내지 않는 염 또는 복합체를 지칭한다. 본 발명에 따른 "제약학적으로 허용되는 염"은 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성의 비-독성 염기성 또는 산성 염 형태를 포함한다.

[0099] 유리 형태에서 염기로서 발생하는 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물의 산 부가염 형태는 유리 염

기를 적절한 산, 예를 들면, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 무기 산; 또는 구연산, 아세트산, 옥살산, 주석산, 숙신산, 말산, 푸마르산, 아스코르브산, 벤조산, 타닌산, 파모익산, 알긴산, 폴리글루타민산, 나프탈렌-술폰산, 나프탈렌디술폰산, 그리고 폴리갈락투론산이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 유기 산으로 처리함으로써 획득될 수 있고, 또한 염기 부가염은 예로써, 알칼리-와 알칼리 토류 금속, 예를 들면, 나트륨, 칼륨과 칼슘 등으로 형성된다 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahal& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zurich, 2002, 329-345).

[0100] 이들 화합물은 또한, 당업자에게 공지된 제약학적으로 허용되는 4가 염으로서 투여될 수 있는데, 여기에는 구체적으로, 화학식 $-NY^{+}Z^{-}$의 4가 암모늄 염이 포함되지만 이에 국한되지 않고, 여기서 Y는 수소, 알킬, 또는 벤질이고, 그리고 Z는 염화물, 브롬화물, 요오드화물, -O-알킬, 톨루엔술폰산염, 메틸술폰산염, 술폰산염, 인산염, 또는 카르복실산염(가령, 푸마르산염, 벤조산염, 숙신산염, 아세트산염, 글리콜산염, 말레인산염, 말산염, 푸마르산염, 구연산염, 주석산염, 아스코르브산염, 벤조산염, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트, 그리고 디페닐아세트산염)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 반대이온이다.

[0101] 본 발명의 다른 구체예에서, 제약학적으로 허용되는 담체에서 본 발명의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물이 제시된다. 관용구 "제약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제제의 다른 성분과 융화성이어야 하고, 그리고 이의 수용자에게 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0102] 본 발명의 제약학적 조성물은 고체, 용액, 유화액, 분산액, 패치, 교질입자, 리포좀 등의 형태로 이용될 수 있는데, 여기서 결과의 조성물은 경장 또는 비경구 적용에 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와 혼합으로, 하나 또는 그 이상의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 내포한다. 본 발명의 화합물은 예로써, 정제, 펠릿, 캡슐, 좌약, 용액, 유화액, 현탁액, 그리고 이용하기 적합한 임의의 다른 형태를 위한 통상적인 비-독성의 제약학적으로 허용되는 담체와 합동될 수 있다. 이용될 수 있는 담체에는 글루코오스, 락토오스, 검 아카시아, 젤라틴, 만니톨, 녹말풀, 마그네슘 트리실리케이트, 활석, 옥수수 전분, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 전분, 요소, 중간 사슬 길이 트리글리세리드, 덱스트란, 그리고 고체, 반고체, 또는 액체 형태에서 제조물을 제조하는데 이용하기 적합한 기타 담체가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이에 더하여, 보조제, 안정제, 농후제와 착색제 및 방향제가 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 공정 또는 질환 상태에 대한 원하는 효과를 산출하는데 충분한 양으로 제약학적 조성물 내에 포함된다.

[0103] 본 발명의 화합물을 내포하는 제약학적 조성물은 예로써, 정제, 트로키, 마름모꼴정제, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유화액, 경성 또는 연성 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르로서 경구 이용에 적합한 형태일 수 있다. 경구 이용에 의도되는 조성물은 제약학적 조성물의 제조를 위한 당분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 그리고 이런 조성물은 제약학적으로 세련되고 맛있는 제조물을 제공하기 위해, 감미료, 예를 들면, 수크로오스, 락토오스, 또는 사카린, 풍미제, 예를 들면, 페퍼민트, 노루발풀 또는 체리의 오일, 착색제 및 보존제로 구성된 군에서 선택되는 하나 또는 그 이상의 작용제를 내포할 수 있다. 비-독성의 제약학적으로 허용되는 부형제와 혼합으로 본 발명의 화합물을 내포하는 정제 역시 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이용된 부형제는 예로써, (1) 비활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; (2) 과립화제와 붕해제, 예를 들면, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 알긴산; (3) 접합제, 예를 들면, 검 트래거캔스, 옥수수 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 그리고 (4) 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 위장관에서 붕괴와 흡수를 지연시키고, 따라서 더욱 긴 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 가령, 시간 지연 물질 (time delay material), 예를 들면, 글리세릴 모노스테아르산염 또는 글리세릴 디스테아르산염이 이용될 수 있다. 일부 경우에, 경구 이용을 위한 제제는 경성 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있는데, 여기서 본 발명의 화합물은 비활성 고형 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된다. 이들은 또한, 연성 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있는데, 여기서 본 발명의 화합물은 물 또는 오일 매체, 예를 들면, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된다.

[0104] 제약학적 조성물은 무균 주사가능 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 공지된 방법에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가능 제조물은 또한, 비-독성 비경구-허용되는 희석제 또는 용매에서 무균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올에서 용액일 수 있다. 무균 고정유는 용매 또는 현탁 매체로서 편의하게 이용된다. 이를 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드, 지방산(올레산 포함), 자연 발생 식물성 오일, 예를 들면, 참깨 오일, 코코넛 오일, 땅콩 오일, 목화씨 오일 등, 또는 합성 지방 운반제, 예를 들면, 에틸 올레산염 등을 비롯한 임의의 혼합 고정유가 이용될 수 있다. 완충제, 보존제,

항산화제 등이 필요에 따라 함입될 수 있다.

[0105] 본 발명은 또한, 치료적 적용을 위한 약제를 제조하기 위한, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물, 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염의 용도에 관계한다. 본 발명은 또한, 치료적 적용에 의도되는 약제를 제조하기 위한 방법에 관계하고, 여기서 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III을 갖는 화합물, 또는 이의 제약학적 활성 유도체 또는 염이 이용된다.

[0106] 개별 개체가 증상의 심각도에서 상당한 편차를 나타낼 수 있고, 그리고 각 약물이 독특한 치료적 특징을 갖기 때문에, 각 개체에 대해 이용되는 정확한 투여 양식과 용량은 의사의 판단에 따른다. 환자는 상기 화합물이 임의의 허용되는 형태, 예를 들면, 정제, 액체, 캡슐, 분말 등으로 경구 투여되거나, 또는 특히, 환자가 메스꺼움을 앓으면, 다른 루트가 바람직하거나 필요할 지도 모른다. 이런 다른 루트에는 예외 없이, 경피, 비경구, 피하, 코내, 이식 스텐트 경유, 척수내, 유리체내, 눈에 국소, 눈 뒤, 근육내, 정맥내, 그리고 직장내 전달 양식이 포함될 수 있다. 소정의 경우에 투여되는 화합물의 실제량은 관련된 상황, 예를 들면, 질환의 심각도, 환자의 연령과 체중, 환자의 전반적인 신체 상태, 질환의 원인, 그리고 투여 루트를 고려하여, 의사에 의해 결정될 것이다. 따라서 제제는 소정의 기간에 걸쳐 활성 화합물의 방출이 지연되거나, 또는 치료 과정 동안 소정의 시점에서 방출되는 약물의 양이 조심스럽게 제어되도록 설계될 수 있다.

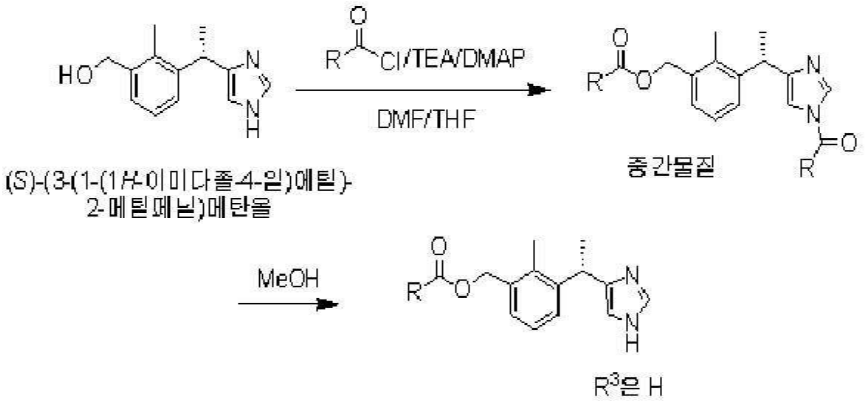
[0107] [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올, (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 또는 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그 및 이들의 제약학적으로-허용되는 염은 국소 점안약, 직접 주사, 눈의 뒷면에서 적용, 또는 긴 작용 기간을 더욱 증강시킬 수 있는 제제, 예를 들면, 느린 방출 펠릿, 현탁액, 겔, 또는 지속된 전달 장치, 예를 들면, 당분야에 공지된 임의의 적절한 약물 전달 시스템 (DDS)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 상이한 루트를 통해 투여될 수 있다. 국소 투여가 선호되긴 하지만, 이러한 화합물은 본 발명에 참고문헌으로서 편입되는 U.S. 특허 7,931,909에서 기술된 바와 같은 안구내 이식물에 이용될 수도 있다. 이런 생물적합성 안구내 이식물은 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올, (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 또는 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그 및 연장된 기간 동안 눈내로 이들의 방출을 촉진하기 위해 [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올, (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 또는 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그와 결합된 중합체를 포함한다.

[0108] 약물 산물의 안과 제제는 당분야에 널리 공지되어 있고, 예로써 U.S. 특허 출원 공개 번호 20050059583과 20050277584; U.S. 특허 번호 7,297,679와 20070015691; 그리고 U.S. 특허 번호 5,474,979와 6,582,718에서 기술되고, 이들 모두의 내용은 본 발명에 참고문헌으로서 편입된다. [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올, (*S*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 또는 (*R*) [3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그는 본 발명에서 전체로서 참고문헌으로 편입되는 U.S. 특허 번호 7,491,383 B2에서 개시된 바와 같은 효능 증강 성분으로 조제될 수 있다.

[0109] 본 발명에 대하여, 화합물 또는 화합물들에 대한 언급은 특정한 이성질체 형태가 구체적으로 언급되지 않으면, 가능한 이성질체 형태 및 이들의 혼합물 각각에서 상기 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0110] 본 발명은 또한, 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III을 갖는 화합물을 제조하기 위한 방법에 관계한다. 하기에 설명된 합성 반응식 (synthetic scheme)은 본 발명에 따른 화합물이 어떻게 만들어질 수 있는 지를 예시한다. 당업자는 화학식 I, 화학식 II 또는 화학식 III에 의해 커버되는 본 발명의 임의의 화합물을 합성하기 위해 하기 반응식을 일과적으로 변형 및/또는 개조할 수 있을 것이다.

[0111] (S)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올의 에스테르 프로드러그를 합성하기 위한 반응식



[0112]

[0113] 첫 번째 단계에서, (*S*)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 (CAS 189255-79-6)은 *N,N*-디메틸 포름아미드 (DMF), 테트라히드로푸란 (THF), 트리에틸아민 (TEA) 및 4-디메틸 아미노피리딘 (DMAP)의 존재에서 원하는 아실 염화물과 반응할 수 있다. 추출에 의한 전형적인 워크-업 (work-up) 이후, 잔류물은 중간 압력 액체 크로마토그래피 (MPLC) (헥산에서 0% 내지 40% 에틸 아세트산염)에 의해 정제되어 중간물질 화합물이 고체로서 산출될 수 있다.

[0114] 두 번째 단계에서, 첫 번째 반응에서 획득된 중간물질은 메탄올 (MeOH)과 반응할 수 있다. 잔류물은 MPLC (헥산에서 50% 에틸 아세트산염, 이후 5% 7N 암모니아/ 메탄올 /디클로로메탄)에 의해 정제되어 원하는 화합물이 고체로서 산출될 수 있다.

[0115] 상기 일반적 설명 및 하기 상세한 설명 둘 모두 예시와 설명에 불과하고 청구되는 발명을 한정하지 않는 것으로 이해된다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 단수의 이용은 달리 특정되지 않으면, 복수를 포함한다.

[0116] 본 발명은 모든 제약학적으로 허용되는 동위원소 농축 화합물을 포함한다. 본 발명의 임의의 화합물은 농축되거나 자연 비율과 상이한 하나 또는 그 이상의 동위원소 원자, 예를 들면, 프로튬 ^{1}H (또는 H) 대신에 중수소 ^{2}H (또는 D), 또는 ^{12}C와 기타 유사한 것 대신에 ^{13}C 농축된 물질을 내포할 수 있다. 유사한 치환이 N, O와 S에 대해 이용될 수 있다. 동위원소의 이용은 본 발명의 분석적 및 치료적 양상을 지원할 수 있다. 가령, 중수소의 이용은 본 발명의 화합물의 대사(속도)를 변경함으로써 생체내 반감기 (*in vivo* half-life)를 증가시킬 수 있다. 이들 화합물은 동위원소 농축 시약의 이용에 의해, 기술된 제조물에 합치하게 제조될 수 있다.

[0117] 하기 실시예는 단지 예시를 목적으로 하고 본 발명을 한정하는 것으로 의도되지도 간주되지도 않는다. 당업자는 본 발명의 기술적 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 하기 실시예의 개변이 만들어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0118] 실시예에서 언급된 화합물의 IUPAC 명칭은 ACD 버전 8로 산출되었다.

[0119] 실시예에서 달리 특정되지 않으면, 화합물의 특성화는 하기 방법에 따라 수행된다:

[0120] NMR 스펙트럼은 300 MHz Varian에서 기록되고 실온에서 획득된다. 화학적 이동 (chemical shift)은 내부 TMS 또는 잔여 용매 신호 (residual solvent signal)에 기준하여 ppm으로 제공된다.

[0121] 합성이 설명되지 않은 모든 시약, 용매, 촉매는 Sigma Aldrich, Fluka, Lancaster와 같은 화학 업체로부터 구입되지만, CAS 등록 번호가 언급되는 일부 공지된 반응 중간물질은 공지된 절차에 따라 사내 제조되었다.

[0122] 통상적으로, 본 발명의 화합물은 플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0123] 실시예에서 하기 약어가 이용된다:

[0124] DCM 디클로로메탄

[0125] MeOH 메탄올

[0126] CD_3OD 중수소화 메탄올

[0127] NH_3 암모니아

[0128] Na_2SO_4 황산나트륨

[0129] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0130] $MgSO_4$ 황산마그네슘

[0131] EtOAc 에틸아세트산염

[0132] *i*-PrOH *이*소-프로판올

[0133] $CDCl_3$ 중수소화 클로로포름

[0134] MPLC 중간 압력 액체 크로마토그래피

[0135] DMF 디메틸포름아미드

[0136] TEA 트리에틸아민

[0137] THF 테트라히드로푸란

[0138] DMAP 4-디메틸아미노피리딘

[0139] RT 실온

[0140] Boc-L-발린 N-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-발린

[0141] Boc-글리신 N-(*tert*-부톡시카르보닐)글리신

[0142] Boc-L-페닐알라닌 N-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-페닐알라닌

[0143] HCl 염화수소산

[0144] H_2O 물

[0145] EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드

[0146] $NaHCO_3$ 중탄산나트륨

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0147] **실시예 1**

[0148] **중간물질 1**

[0149] ***이*소-부티르산 3-[(S)-1-(1-이소부티릴-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르**

[0150] DMF (8ml)와 THF (50ml)에서 (S)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 (1.34g, 6.2mmol)의 용액에 TEA (3.5ml, 24.8mmol), DMAP (780mg, 6.2mmol) 및 *이*소-부티릴 염화물 (2.18g, 20.5mmol)이 첨가되었다. 결과의 혼합물은 RT에서 16시간 동안 교반되고, H_2O로 진정되고, 그리고 에틸 아세트산염으로 추출되었다. 모아진 유기 층은 염수로 세척되고, Na_2SO_4에서 건조되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 MPLC (헥산에서 0% 내지 40% 에틸 아세트산염)에 의해 정제되어 **중간물질 1**이 고체로서 산출되었다.

[0151] ^{1}H-NMR (CD_3OD, δ ppm): 1.15 (d, J=7.03Hz, 6H), 1.26 (d, 6H, J=6.74Hz), 1.56 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (hept, J=7.03Hz, 1H), 3.34(hept, J=7.74Hz, 1H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

[0152] **중간물질 2-6**은 (*S*)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올을 출발 물질로 하여, **실시예 1**에서 기

술된 방법과 유사한 방식으로 제조되었다. 각 경우에 이용된 아실 염화물 및 결과는 하기 표 1에 요약된다.

표 1

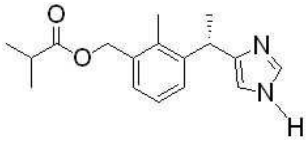
[0153]

중간물질 번호	IUPAC 명칭	아실 염화물	^{1}NMR (용매; δ ppm)
2	2,2-디메틸-프로피온산 3-{(*S*)-1-[1-(2,2-디메틸-프로피오닐)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르	피바로일 염화물	(CD_3OD): 1.19 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.56 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).
3	아세트산 3-[(*S*)-1-(1-아세틸-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르	아세틸 염화물	(CD_3OD): 1.55 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.39(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).
4	벤조산 3-[(*S*)-1-(1-벤조일-1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르:	벤조일 염화물	(CD_3OD): 1.58 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.46(q, J=7.03Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.79 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.00 (d, J=7.33Hz, 2H), 8/09 (s, 1H).
5	3-메틸-부티르산 2-메틸-3-{(*S*)-1-[1-(3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-벤질 에스테르	메틸부타노일 염화물	(CD_3OD): 0.91 (d, J=6.44Hz, 6H), 1.01 (d, J=6.44Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (hept, J=6.44Hz, 1H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.81 (d, J=7.03Hz, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 7.07-7.19 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).
6	3-페닐-프로피온산 2-메틸-3-{(*S*)-1-[1-(3-페닐-프로피오닐)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-벤질 에스테르	페닐프로파노일 염화물	(CD_3OD): 1.52 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.61Hz, 2H), 2.90 (t, J=7.61Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.61Hz, 2H),3.24 (t, J=7.61Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.08-7.248 (m, 14H), 8.25 (s, 1H).

[0154] 실시예 2

[0155] 화합물 1

[0156] *이*소-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르

[0157] 

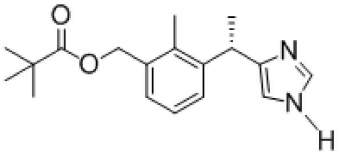
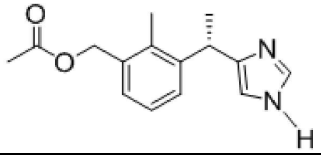
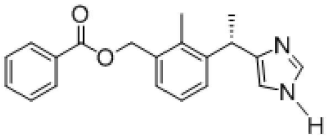
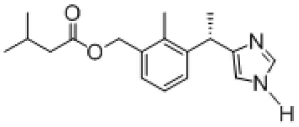
[0158] **중간물질** 1은 MeOH (50ml)에 용해되고, 그리고 혼합물은 RT에서 24시간 동안 교반되고, 이후 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 MPLC (헥산에서 50% 에틸 아세트산염, 이후 5% 7N NH_3/ MeOH /DCM)에 의해 정제되어 **화합물** 1이 고체로서 산출되었다.

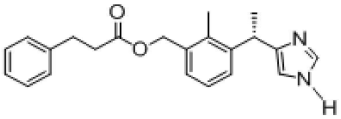
[0159] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 1.15 (d, J=7.03Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.56 (hept, J=7.03Hz, 1H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0160] 본 발명의 **화합물** 2-6은 상응하는 중간물질을 메탄올과 반응시킴으로써, **실시예** 2에서 기술된 절차에 따라 제조되었다. 결과는 하기 **표** 2에 요약된다.

표 2

[0161]

화합물 번호	IUPAC 명칭	중간물질 번호	^{1}NMR (용매, δ ppm)
2	2,2-디메틸-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르 	2	(CD_3OD): 1.19 (s, 9H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).
3	아세트산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르 	3	(CD_3OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).
4	벤조산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르 	4	(CD_3OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 8.0 (d, J=7.33Hz, 2H).
5	3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르 	5	(CD_3OD): 0.93 (d, J=7.03Hz, 6H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.07 (hept, J=7.03Hz, 1H), 2.21 (d, J=7.03Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

6	3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르 	6	(CD_3OD): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.61Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.61Hz, 2H), 4.40 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 8H), 7.55 (s, 1H).

[0162] 실시예 3

[0163] 중간물질 7

[0164] 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 3-{(*S*)-1-[1-(2-*tert*-부톡시 카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르

[0165] DMF (2ml)와 THF (12ml)에서 (*S*)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 (216mg, 1.0mmol)의 용액에 EDCI (671mg, 3.5mmol), DMAP (427mg, 3.5mmol) 및 Boc-L-발린 (651mg, 3.0mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 RT에서 16시간 동안 교반되고, H_2O로 진정되고, 그리고 에틸 아세트산염으로 추출되었다. 모아진 유기 층은 H_2O, 염수로 세척되고, Na_2SO_4에서 건조되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피 (헥산에서 30% 에틸 아세트산염)에 의해 정제되어 **중간물질 7**이 백색 고체로서 산출되었다.

[0166] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.85-1.01 (m, 12H), 1.20-1.48 (m, 18H), 1.56 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.01-2.20(m, 2H), 2.35 (s, 3H), 4.03(m, 1H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 5.15-5.29 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

[0167] 실시예 4

[0168] 중간물질 8

[0169] 2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르

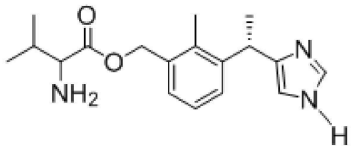
[0170] 표제 화합물은 **실시예 2**에서 기술된 절차에 따라, 30ml의 MeOH에서 **중간물질 7** (600mg, 0.98mmol)로부터 제조되었다.

[0171] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.85-0.95 (m, 6H), 1.42 (m, 9H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.00 (d, J=6.15Hz, 1H), 4.40 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.15-5.28 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0172] 실시예 5

[0173] 화합물 7

[0174] 2-아미노-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르

[0175] 

[0176] **중간물질 8** (390mg, 0.94mmol)에 디옥산 (8ml)에서 4N HCl이 첨가되었다. 결과의 용액은 RT에서 4시간 동안 교반되고, 이후 H_2O로 진정되고, 수성 포화된 $NaHCO_3$으로 중화되고 클로로포름에서 25% 이소프로필 알코올로 추출되었다. 모아진 유기 층은 Na_2SO_4에서 건조되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피 (DCM에서 5% 7N NH_3/MeOH)에 의해 정제되어 **화합물 7**이 백색 고체로서 산출되었다.

[0177] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.85 (d, J=6.74Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.74Hz, 3H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 1.96 (hept, J=6.74Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.28 (d, J=6.74Hz, 2H), 4.42 (q, J=7.03Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H),

6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0178] 실시예 6

[0179] 중간물질 9

[0180] 2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-{(*S*)-1-[1-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴)-1*H*-이미다졸-4-일]-에틸}-2-메틸-벤질 에스테르

[0181] 표제 화합물은 **실시예** 3에서 기술된 절차에 따라, **화합물** 7 (490mg, 1.55mmol), Boc-L-발린 (1.01g, 4.67mmol), EDCI (1.04g, 5.42mmol) 및 DMAP (671mg, 5.5mmol)로부터 제조되었다.

[0182] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.85-0.92 (m, 12H), 1.43 (s, 9H), 1.55 (d, J=7.03Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (hept, J=6.60Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.88 (d, J=7.30Hz, 1H), 4.35 (d, J=6.90Hz, 1H), 4.42(d, J=7.03Hz, 1H), 5.18-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7/17-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0183] 실시예 7

[0184] 중간물질 10

[0185] 2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르

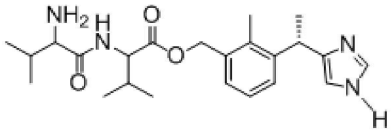
[0186] 표제 화합물은 **실시예** 2에서 기술된 절차에 따라, 30ml의 MeOH에서 **중간물질** 9 (750mg, 1.05mmol)로부터 제조되었다.

[0187] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.89 (d,d, J=7.03Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.54 (d, J=7.33Hz, 3H), 2.14 (hept, J=6.74Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.35-4.55 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.56 (s, 1H).

[0188] 실시예 8

[0189] 화합물 8

[0190] 2-(2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르

[0191] 

[0192] 표제 화합물은 **실시예** 5에서 기술된 절차에 따라, 8ml의 4N HCl/디옥산에서 **중간물질** 10 (450mg, 0.87mmol)으로부터 제조되었다.

[0193] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.85 (d, J=7.03Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.74Hz, 3H), 0.92 (d, J=7.3Hz. 3H), 1.14 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 1.94 (hept, J=5.2Hz, 1H), 2.14 (hept, J=6.2Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.18 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.34 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.21-5.26 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0194] 실시예 9

[0195] 중간물질 11

[0196] 2-(2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-아세틸아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르

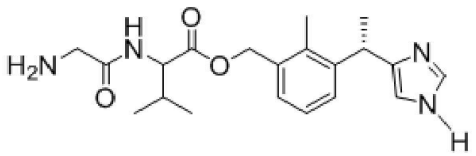
[0197] 표제 화합물은 **실시예** 3에서 기술된 절차에 따라, **화합물** 8 (405mg, 1.28mmol), Boc-글리신(675mg, 3.86mmol), EDCI(859mg, 4.48mmol) 및 DMAP(547mg, 4.48mmol)로부터 제조되었다. 표제 화합물은 DCM에서 5% 7N NH_3/MeOH를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0198] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.89 (d, J=6.74Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.74Hz, 3H), 1.55 (d, J=7.30Hz, 3H), 2.14 (hept, J=6.74Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.37 (d, J=5.90Hz, 1H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0199] **실시예 10**

[0200] **화합물 9**

[0201] **2-(2-아미노-아세틸아미노)-3-메틸-부티르산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르**

[0202] 

[0203] 표제 화합물은 **실시예 5**에서 기술된 절차에 따라, 10ml의 4N HCl/디옥산으로 **중간물질 11** (320mg, 0.68mmol)로부터 제조되었다.

[0204] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 0.89 (d, J=6.74Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.74Hz, 3H), 2.14 (hept, J=6.74Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 4.37 (d, J=5.90Hz, 1H), 4.42(q, J=7.03Hz, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

[0205] **실시예 11**

[0206] **중간물질 12**

[0207] **2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르**

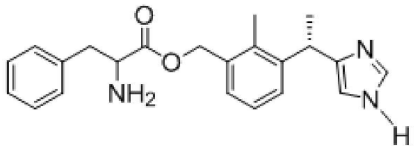
[0208] 표제 화합물은 **실시예 3**에서 기술된 절차에 따라, (*S*)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올(216mg, 1.0mmol), Boc-L-페닐알라닌(795mg, 3.0mmol), EDCI(671mg, 3.5mmol) 및 DMAP(427mg, 3.5mmol)로부터 제조되었다. **중간물질 12**는 헥산에서 35-100% 에틸 아세트산염을 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0209] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 1.36 (s, 9H), 1.55 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.05-3.11(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.40(q, J=7.03Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.08-7.24 (m, 8H), 7.55 (s, 1H).

[0210] **실시예 12**

[0211] **화합물 10**

[0212] **2-아미노-3-페닐-프로피온산 3-[(*S*)-1-(1*H*-이미다졸-4-일)-에틸]-2-메틸-벤질 에스테르**

[0213] 

[0214] 표제 화합물은 **실시예 5**에 기술된 절차에 따라, 8ml의 4N HCl/디옥산으로 **중간물질 12** (240mg, 0.52mmol)로부터 제조되었다.

[0215] ^{1}H-NMR (CD_3OD; δ ppm): 1.54 (d, J=7.03Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.73 (t, J=6.40Hz, 1H), 4.40(q, J=7.03Hz, 1H), 5.13-5.18(m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.08-7.12 (m, 5H), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.55 (s, 1H).

[0216] 본 발명에 따른 화합물의 효능과 선별성을 증명하기 위해 하기 분석평가가 이용되었다.

[0217] **실시예 13**

[0218] FLIPR Ca^{+2} 유입 분석평가

[0219] 소 α_{1A} 수용체, 인간 알파 2A 수용체 및 키메라 G 단백질 G_{qi5}를 안정적으로 발현하는 HEK 293 세포는 웰당 20,000 - 40,000개 세포로 폴리-D-리신 코팅된 384-웰 평판에 도말되고, 그리고 10% 소 태아 혈청으로 보충된 DMEM에서 하룻밤동안 성장된다. FLIPR (형광측정 이미지 평판 판독기, fluorometric image plate reader) 평가를 위하여, 세포는 Fluo-4-AM (4 uM Fluo-4-AM, HBSS/HEPES 완충액에서 0.04% 플루론산), 칼슘-민감성 염료의 첨가에 앞서, HBSS/HEPES 완충액 (1X Hanks 완충된 염 용액, 20 mM HEPES, pH 7.4)로 2회 세척된다. 세포는 37 ℃에서 40분 동안 염료로 적하되고, 이후 HBSS/HEPES 완충액으로 4회 세척된다. 효현제와 길항제 분석평가 둘 모두의 경우에, 검사 화합물은 0.64 nM - 10,000 nM에서 시험된다.

[0220] 효현제 분석평가를 위하여, 반응은 화합물의 적절한 희석액의 첨가에 의해 시작되고, 그리고 일시적 칼슘 신호가 포착된다. 칼슘 곡선의 피크 높이가 측정되고, 그리고 ActivityBase를 이용한 EC_{50}과 효능의 계산을 위해 이용된다. 노르에피네프린은 알파-1과 알파-2 수용체 활성을 평가하는데 이용되는 표준 완전 효현제이다.

[0221] 길항제 분석평가의 경우에, 상기 약물의 첨가는 일시적 칼슘 신호를 유도하지 못한다. 하지만, 상기 길항제는 용량-의존성 방식으로 표준 효현제 노르에피네프린의 일시적 칼슘 신호를 차단한다. 잔여 노르에피네프린 피크 높이는 길항 %의 결정을 위해 비-길항된 노르에피네프린 피크 높이와 비교된다.

표 3

[0222] **아드레날린성 수용체 아류형에서 (*S*)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올 및 이의 프로드러그의 시험관내 약리학**

입력	화합물 번호	FLIPR 분석평가	
		a1A	a2A
1	브리모니딘	600-2400 (0.3)	5 (0.95)
2	(*S*)-[3-(1-(1*H*-이미다졸-4-일)에틸)-2-메틸페닐] 메탄올	340-2400 (0.7)	25 (0.9)
3	화합물 1	n/a	n/a
4	화합물 2	n/a	n/a

[0223] EC50 (효능) nM. n/a: 활성 없음