



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0050708
 (43) 공개일자 2011년05월16일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 233/84</i> (2006.01) <i>C07D 233/68</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4164</i> (2006.01) <i>A61P 3/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7007534</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월03일
 심사청구일자 2011년04월15일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년03월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/055947</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/028189
 국제공개일자 2010년03월11일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/094,388 2008년09월04일 미국(US)
 61/180,110 2009년05월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 아디아 바이오사이언스즈 인크.
 미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 디렉터즈 플
 레이스 4939</p> <p>(72) 발명자
 구니 에스미어
 미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 캠퍼노 로드
 8952
 지라르데 장-뤽
 미국 캘리포니아주 92127 샌디에고 산타 코리나
 코트 16763
 페이즈너 데이비드 에이
 미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 주피터 1번
 가 118</p> <p>(74) 대리인
 김성기, 강승욱</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 37 항

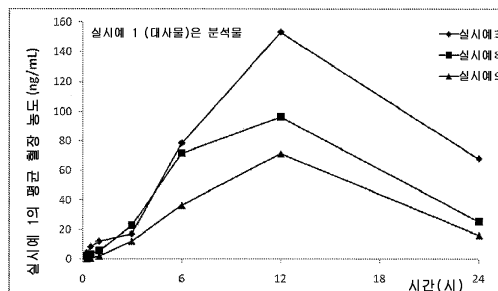
(54) 요산 수치를 조절하기 위한 화합물, 조성물 및 이들의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 혈중 요산 수치의 조절에 유용한 화합물, 이를 함유하는 조제물 및 이의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 요산의 비정상적인 수치와 관련된 장애의 치료 또는 예방에 사용된다.

대표도 - 도1

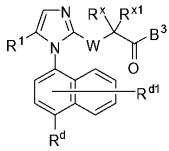
수컷 래트에 복강내 투약(3 mg/kg) 후 화합물 3, 8 및 9의 생체내 대사에 의하여 방출될 때, 투약 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(실시예 1)의 평균 혈장 농도의 그래프



특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조를 가진 화합물, 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그:



상기 식에서,

W는 O 또는 S이고;

R¹은 H, F, Cl, Br, I, -CH₂F, -CF₂H, -CF₃, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -CO₂-C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알켄일, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄S-알킬, C₃₋₆시클로알킬, 임의 치환 C₁₋₆헤테로시클로알킬, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 5원 또는 6원 헤테로아릴이며;

R^d는 F, Cl, Br, I, CF₃, 아릴, 헤테로아릴, CN, NO₂, NH₂, NHR', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, SO₃R', S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이고;

R^{d1}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R'' 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;

각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

각각의 R''은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

R^x 및 R^{x1}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이거나; 또는

R^x와 R^{x1}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 비방향족 3원 내지 7원 고리를 형성하고;

B³은 OB¹, NB², 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이며;

B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;

각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, W가 S인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, W가 O인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 OB¹인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, B¹이 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 NB²인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 아미노산 잔기 또는 이의 저급 알킬 에스테르인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^x 및 R^{x'}이 독립적으로 H, F, CF₃ 또는 메틸인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^x가 F이고, R^{x'}이 F인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂ 또는 CH₃인 화합물.

청구항 11

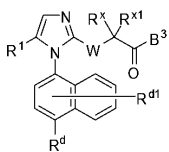
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 Br인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^d가 H, F, Cl, Br, I, CF₃ 또는 CN인 화합물.

청구항 13

하기 구조를 가진 화합물, 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이 성체 또는 프로드러그:



상기 식에서,
W는 O 또는 S이고;

R^1 은 H, F, Cl, Br, I, $-CH_2F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}알킬)$, $-N(C_{1-4}알킬)(C_{1-4}알킬)$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-CO_2-C_{1-4}알킬$, $C_{1-4}알킬$, $C_{1-4}알켄일$, $C_{1-4}알콕시$, $C_{1-4}S-알킬$, $C_{3-6}시클로알킬$, 임의 치환 C_{1-6} 헤테로시클로알킬, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 5원 또는 6원 헤테로아릴이며;

R^d 는 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NO_2 , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , SO_3R' , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$ 또는 $S(O)_2NR'R''$ 이고;

R^{d1} 은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$ 또는 $S(O)_2NR'R''$ 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;

각각의 R' 은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

각각의 R'' 은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

R' 과 R'' 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

R^x 는 F, Cl, Br, I 또는 C_1-C_3 플루오로알킬이고;

$R^{x'}$ 은 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$ 또는 $S(O)_2NR'R''$ 이며;

B^3 은 OB^1 , NB^2 , 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이고;

B^1 은 H, 임의 치환 C_{1-6} 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이며;

각각의 B^2 는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.

청구항 14

제13항에 있어서, W가 S인 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, W가 O인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, B^3 이 OB^1 인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, B^1 이 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 NB₂²인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 아미노산 잔기 또는 이의 저급 알킬 에스테르인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^x 및 R^{x'}이 독립적으로 H, F, 메틸 또는 CF₃인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^x가 F이고, R^{x'}이 F인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂ 또는 CH₃인 화합물.

청구항 23

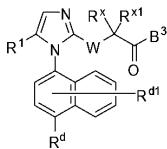
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 Br인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R^d가 F, Cl, Br, I, CF₃ 또는 CN인 화합물.

청구항 25

하기 구조를 가진 화합물, 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그:



상기 식에서,

W는 O 또는 S이고;

R¹은 할로 또는 할로알킬이며;

R^d는 H이고;

R^{d1}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R'' 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;

각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

각각의 R''은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

R^x 및 R^{x'}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R"이거나; 또는

R^x와 R^{x'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 비방향족 3원 내지 7원 고리를 형성하고;

B³은 OB¹, NB², 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이며;

B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;

각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.

청구항 26

제25항에 있어서, W가 S인 화합물.

청구항 27

제25항에 있어서, W가 O인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 OB¹인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, B¹이 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 NB²인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, B³이 아미노산 잔기 또는 이의 저급 알킬 에스테르인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^x 및 R^{x'}이 독립적으로 H, F, CF₃ 또는 메틸인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, R^x가 메틸이고, R^{x'}이 메틸인 화합물.

청구항 34

통풍 치료가 필요한 개체에 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 통풍의 치료 방법.

청구항 35

고요산혈증 치료가 필요한 개체에 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는

것을 포함하는, 개체의 고요산혈증의 치료 방법.

청구항 36

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물의 치료학적 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 화합물의 치료학적 유효량은 통풍을 치료하는 데 치료학적으로 유효한 양인 약학 조성물.

명세서

기술분야

상호 참조

본 출원은 2008년 9월 4일자로 출원된 미국 가출원 제61/094,388호 및 2009년 5월 20일자로 출원된 미국 가출원 제61/180,110호의 이익을 향유하며; 이들 각각은 그 전체를 참고로 포함된다.

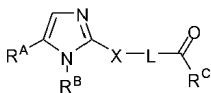
배경 기술

비정상적인 요산 수치는, 한정하는 것은 아니지만, 통풍, 통풍성 관절염, 염증성 관절염, 신장 질환, 신결석증(신장 결석), 관절염증, 관절내 요산염 결정의 침착, 요로결석증(요로내 결석의 형성), 신장 실질내 요산염 결정의 침착, 레쉬-니한(Lesch-Nyhan) 증후군 및 켈리-시그밀러(Kelley-Seegmiller) 증후군을 비롯한, 몇 가지 장애와 관련이 있다.

발명의 내용

발명의 개요

특정 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물이 본 발명에서 개시된다:

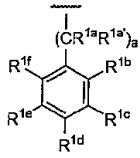


상기 식에서,

X는 O 또는 S이고;

L은 $-(CR^xR^{x'})_x-(CR^yR^{y'})_y-(CR^zR^{z'})_z-$ 이며; 여기서 x는 0 또는 1이고; y는 0 또는 1이며; z는 0 또는 1이고; R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^x 와 $R^{x'}$, 또는 R^y 와 $R^{y'}$, 또는 R^z 와 $R^{z'}$, 또는 R^x 와 R^y , 또는 R^y 와 R^z , 또는 R^x 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있고;

R^A 는 H, Cl, Br, I, NH_2 , 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 임의 치환 메틸, 임의 치환 에틸, 임의 치환 n-프로필, 임의 치환 i-프로필, CF_3 , CHF_2 또는 CH_2F 이며;

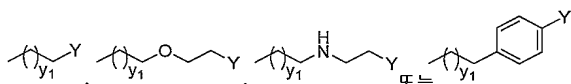


[0011]

R^B 는 이고, 여기서, a 는 0, 1 또는 2이며; R^{1a} 는 H 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이고; $R^{1a'}$ 은 H 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R^{1a} 와 $R^{1a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며; R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$, $S(O)_2NR'R''$, 아틸, 헤테로시클릴 또는 헤테로아틸이거나; 또는 R^{1b} 와 R^{1c} , 또는 R^{1c} 와 R^{1d} , 또는 R^{1d} 와 R^{1e} , 또는 R^{1e} 와 R^{1f} 는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있으며; 여기서, 상기 임의 치환기는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$, $S(O)_2NR'R''$, 아틸, 헤테로시클릴 또는 헤테로아틸이고; 여기서, R' 은 메틸, 에틸, n -프로필, i -프로필, n -부틸, i -부틸, s -부틸, t -부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며; R'' 은 메틸, 에틸, n -프로필, i -프로필, n -부틸, i -부틸, s -부틸, t -부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는 R' 과 R'' 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하고;

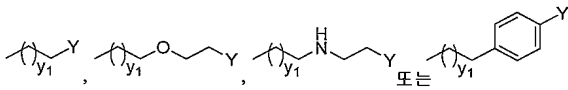
[0012]

R^C 는 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, OR^{2a} , SR^{3a} , $NR^{4a}R^{4b}$ 또는 이들의 조합이며, 여기서; R^{2a} 는 치환 C_{1-4} 알킬, 임의 치환 C_5-C_{10} 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아틸 또는 임의 치환 헤테로아틸이거나; 또는 R^{2a} 는 약학적으로 허용 가능한 양이온이거나; 또는 R^{2a} 는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_mR^{5c}$ 이고; R^{3a} 는 수소, 임의 치환 C_{1-10} 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아틸 또는 임의 치환 헤테로아틸이거나; 또는 R^{3a} 는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_mR^{5c}$ 이며; R^{4a} 는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이고; R^{4b} 는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이거나; 또는 R^{4b} 는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_mR^{5c}$ 이며, 여기서, R^{5a} 및 R^{5b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, $-L-OH$, $-L-SH$, $-L-NH_2$, 치환- $L-C_1-C_3$ 알킬, 임의 치환- $L-C_4-C_9$ 알킬, 임의 치환 $L-C_2-C_5$ 알켄일, 임의 치환 $L-C_2-C_5$ 알킨일, 임의 치환 $L-C_2-C_5$ 헤테로알킬, 임의 치환- $L-C_3-C_7$ 시클로알킬, 임의 치환- $L-C_3-C_7$ 시클로알켄일, 임의 치환- $L-C_3-C_7$ 헤테로시클로알킬, 임의 치환- $L-C_1-C_4$ 할로알킬, 임의 치환- $L-C_1-C_4$ 알콕시, 임의 치환- $L-C_1-C_4$ 알킬아민, 임의 치환-1-디- (C_1-C_4) 알킬아민, 임의 치환- $L-C_5-C_7$ 아틸, 임의 치환- $L-C_5-C_7$ 헤테로아틸,



이며; R^{5c} 는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, $-L-OH$, $-L-SH$, $-L-NH_2$, 치환- $L-C_1-C_3$ 알킬, 임의 치환- $L-C_4-C_9$ 알킬, 임의

치환 L-C₂-C₅ 알켄일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알킨일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 헤테로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알켄일, 임의 치환-L-C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 할로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알콕시, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알킬아민, 임의 치환-1-디-(C₁-C₄)알킬아민, 임의 치환-L-C₅-C₇ 아릴, 임의

치환-L-C₅-C₇ 헤테로아릴,  이고; 여기서, L은 결합, -C(O)-, -S(O) 또는 -SO₂-이며; y₁은 0, 1, 2 또는 3이고; Y는 OH, OMe, COOH, SO₃H, OSO₃H, OS(O)₂NH₂, P(O)(OH)₂, OP(O)(OH)₂, OP(O)(OH)(O-C₁₋₄ 알킬) 또는 NY²Y³Y⁴이며; 여기서, Y² 및 Y³은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나; 또는 Y²와 Y³은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 임의로 산소 원자 또는 제2 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성하고; Y⁴는 전자쌍 또는 산소 원자이며; m은 1, 2, 3, 4이고; n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

[0013]

일부 구체예에서, X는 0이다. 일부 구체예에서, X는 S이다. 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이다. 일부 구체예에서, X는 S이고, x는 1이며, y는 0이고, z는 0이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 H, F 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 H이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 F이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 메틸이다. 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이고, R^x는 H이며, R^{x'}은 H이다. 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이고, R^x는 F이며, R^{x'}은 F이다. 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이고, R^x는 메틸이며, R^{x'}은 메틸이다. 일부 구체예에서, X는 S이고, x는 1이며, y는 0이고, z는 0이며, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 H이거나 둘 다 F이다. 일부 구체예에서, R^x와 R^{x'}, 또는 R^y와 R^{y'}, 또는 R^z와 R^{z'}, 또는 R^x와 R^y, 또는 R^y와 R^z, 또는 R^x와 R^z는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 일부 구체예에서, R^x와 R^{x'}, 또는 R^y와 R^{y'}, 또는 R^z와 R^{z'}, 또는 R^x와 R^y, 또는 R^y와 R^z, 또는 R^x와 R^z는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^x와 R^{x'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^x와 R^y는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^a는 H이다. 일부 구체예에서, R^a는 Br이다. 일부 구체예에서, a는 0이다. 일부 구체예에서, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} 및 R^{1f}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}, 또는 R^{1c}와 R^{1d}, 또는 R^{1d}와 R^{1e}, 또는 R^{1e}와 R^{1f}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 6원 고리를 형성한다.

의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있으며; 여기서, 상기 임의 치환기는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서

[0023] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며;

[0024] R"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0025] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하고;

[0026] R^c는 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, OR^{2a}, SR^{3a}, NR^{4a}, R^{4b} 또는 이들의 조합이며, 여기서;

[0027] R^{2a}는 치환 수소, 임의 치환 C₁-C₁₀ 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이거나; 또는

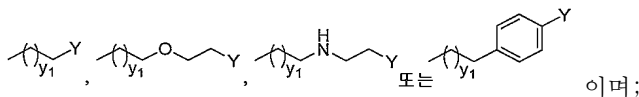
[0028] R^{2a}는 약학적으로 허용 가능한 양이온이거나; 또는 R^{2a}는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}$ 이고;

[0029] R^{3a}는 수소, 임의 치환 C₁-C₁₀ 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이거나; 또는 R^{3a}는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}$ 이며;

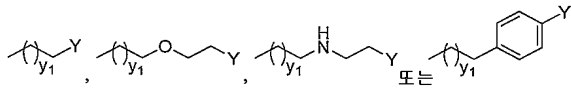
[0030] R^{4a}는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이고;

[0031] R^{4b}는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이거나; 또는 R^{4b}는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}$ 이고; 여기서

[0032] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, -L-OH, -L-SH, -L-NH₂, 치환-L-C₁-C₃ 알킬, 임의 치환-L-C₄-C₉ 알킬, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알켄일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알킨일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 헤테로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알켄일, 임의 치환-L-C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 할로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알콕시, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알킬아민, 임의 치환-1-디-(C₁-C₄)알킬아민, 임의 치환-L-C₅-C₇ 아릴, 임의 치환-L-C₅-C₇-헤테로아릴,



[0033] R^{5c}는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, -L-OH, -L-SH, -L-NH₂, 치환-L-C₁-C₃ 알킬, 임의 치환-L-C₄-C₉ 알킬, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알켄일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알킨일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 헤테로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알켄일, 임의 치환-L-C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 할로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알콕시, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알킬아민, 임의 치환-1-디-(C₁-C₄)알킬아민, 임의 치환-L-C₅-C₇ 아릴, 임의 치환-L-C₅-C₇ 헤테로아릴,



이고; 여기서

- [0034] L은 결합, -C(O)-, -S(O) 또는 -SO₂-이며;
- [0035] y₁은 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0036] Y는 OH, OMe, COOH, SO₃H, OSO₃H, OS(O)₂NH₂, P(O)(OH)₂, OP(O)(OH)₂, OP(O)(OH)(O-C₁₋₄ 알킬) 또는 NY²Y³Y⁴이며; 여기서, Y² 및 Y³은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나; 또는 Y²와 Y³은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 임의로 산소 원자 또는 제2 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성하고; Y⁴는 전자쌍 또는 산소 원자이며;
- [0037] m은 1, 2, 3, 4이고;
- [0038] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이며;
- [0039] R^D는 천연 또는 비천연 아미노산 잔기이다.
- [0040] 특정 구체예에서, URAT-1 수송인자를 억제하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 URAT-1 수송인자를 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그와 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0041] 특정 구체예에서, 요산 수치 감소가 필요한 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관 내 요산 수치를 감소시키는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에서 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 감소시키는 양을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 요산 수치 감소가 필요한 피험자는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관 내 요산 수치 함량이 비정상적으로 높은 것을 특징으로 하는 장애를 가진다. 일부 구체예에서, 상기 장애는 요산의 과생산, 요산의 저배출, 중앙 용해, 혈액 장애 또는 이들의 조합을 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 상기 혈액 장애는 다혈구증 또는 골수양 화생이다. 일부 구체예에서, 상기 요산 수치 감소가 필요한 피험자는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증을 앓고 있다. 일부 구체예에서, 상기 조직 또는 기관은 혈액이다. 일부 구체예에서, 상기 혈중 요산 수치는 약 1 mg/dL 이상 감소된다. 일부 구체예에서, 상기 혈중 요산 수치는 약 2 mg/dL 이상 감소된다. 일부 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 10% 이상 감소된다. 일부 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 25% 이상 감소된다. 일부 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 50% 이상 감소된다.
- [0042] 특정 구체예에서, 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관 내 요산 수치를 감소시키는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에서 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 감소시키는 양을 투여하는 것을 포함하고, 상기 요산 수치 감소는 고혈압 또는 심혈관 이벤트를 감소시킨다.
- [0043] 특정 구체예에서, 피험자에게서 요산 생성을 감소시키거나, 요산 배출을 증가시키거나, 또는 둘 다 행하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.
- [0044] 특정 구체예에서, 비정상적인 조직 또는 기관 내 요산 수치를 특징으로 하는 병태를 가진 피험자를 치료하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 병태는 낮은 조직내 요소 수치를 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 상기 병태는 높은 조직내 요소 수치를 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 상기 병태는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증 중에서 선택

된다. 일부 구체예에서, 상기 병태는 통풍이다. 일부 구체예에서, 상기 병태는 관절염증이다. 일부 구체예에서, 상기 관절염증은 관절 내 요산 결정의 침착에 의해 야기된다. 일부 구체예에서, 상기 요산 결정은 관절액(윤활액) 또는 관절막(윤활막) 내에 침착된다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 상기 병태의 치료에 효과적인 제제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 조직내 요산 수치를 감소시키는 데 효과적이다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 비스테로이드계 항염증 약물(NSAID), 콜히친, 코르티코스테로이드, 부신피질 자극 호르몬(ACTH), 프로베네시드, 설핀피라존 또는 알로푸린올이다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 알로푸린올이다.

[0045] 특정 구체예에서, 피험자에게서 과요산혈증을 치료 또는 예방하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0046] 특정 구체예에서, 비정상적인 조직 내 요산 수치를 특징으로 하는 병태가 발생할 위험이 큰 피험자에게서 상기 병태를 치료하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 병태는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증 중에서 선택된다.

[0047] 특정 구체예에서, 피험자에게서 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 질환, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증을 치료하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0048] 특정 구체예에서, 피험자에게서 통풍을 치료하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 통풍의 치료에 효과적인 제제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 알로푸린올이다.

[0049] 특정 구체예에서, 피험자에게서 통풍 결절(tophi/tophus)의 형성을 예방하거나, 이의 크기를 감소시키는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0050] 특정 구체예에서, 피험자에게서 히포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(HPRT) 결핍을 치료하는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0051] 특정 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그; 알로푸린올; 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본 발명에서 개시된다.

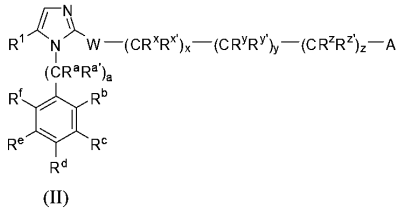
[0052] 특정 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그; 비스테로이드계 항염증 약물(NSAID), 이부프로펜, 나프록센, 콜히친, 프로베네시드 및 설핀피라존 중에서 선택되는 하나 이상의 제제; 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본 발명에서 개시된다.

[0053] 특정 구체예에서, 요산 수치를 또한 사전 처치 수치로 유지시키거나, 또는 요산 수치 감소를 유발하는 부종 및 고혈압의 치료에 유용하며, 하나 이상의 항고혈압제; 화학식 I의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 유지시키거나 저하시키는 양; 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본 발명에서 개시된다.

[0054] 특정 구체예에서, 요산 수치를 또한 사전 처치 수치로 유지시키거나, 또는 요산 수치 감소를 유발하는 암의 치료에 유용하며, 하나 이상의 항암제; 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 유지시키거나 저하시키는 양; 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본 발명에서 개시된다.

[0055] 특정 구체예에서, 암 환자에게서 화학요법의 부작용을 감소시키는 데 유용하며, 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 유지시키거나 저하시키는 양; 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물이 본 발명에서 개시된다.

[0056] 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 제공한다:



[0057]

[0058] 상기 식에서,

[0059] W는 O, S, S(O), S(O)₂, NH, N(임의 치환 알킬), CH₂, CH₂O, CH₂S 또는 CH₂NH이고;

[0060] R¹은 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CF₂H, CF₃, CN, OH, NO₂, NH₂, NH(알킬) 또는 N(알킬)(알킬), SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, CO₂-알킬, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알콕시, 임의 치환 S-알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이며;

[0061] a는 0, 1 또는 2이고;

[0062] R^a는 H 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이며;

[0063] R^{a'}은 H 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이거나; 또는

[0064] R^a와 R^{a'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0065] R^b, R^c, R^d, R^e 및 R^f는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며; 여기서

[0066] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

[0067] R"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

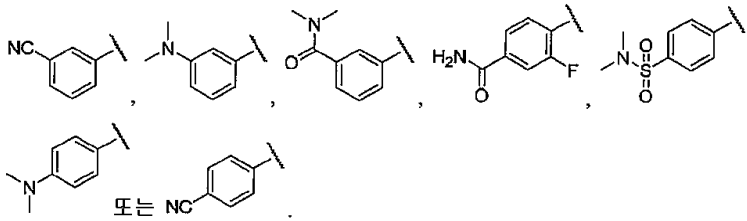
[0068] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하며; 또는

[0069] R^b와 R^c, 또는 R^c와 R^d, 또는 R^d와 R^e, 또는 R^e와 R^f는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있고; 여기서 상기 임의의 치환기는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며;

[0070] x는 0 또는 1이고;

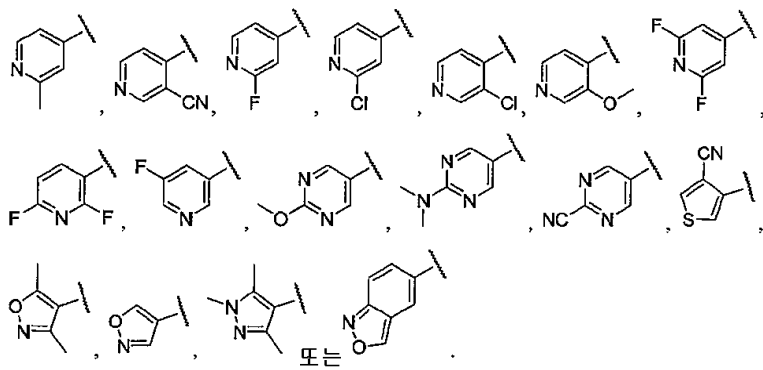
- [0071] y 는 0 또는 1이며;
- [0072] z 는 0 또는 1이고;
- [0073] R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이거나; 또는
- [0074] R^x 와 $R^{x'}$, 또는 R^y 와 $R^{y'}$, 또는 R^z 와 $R^{z'}$, 또는 R^x 와 R^y , 또는 R^y 와 R^z , 또는 R^x 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있고;
- [0075] A는 H, $C(O)O-B^1$ 또는 $C(O)NH-B^2$ 이며; 여기서
- [0076] B^1 은 H, 임의 치환 C_{1-6} 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;
- [0077] B^2 는 H 또는 임의 치환 C_{1-6} 알킬이며; 여기서
- [0078] 모든 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 더 임의 치환될 수 있다.
- [0079] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물을 제공한다.
- [0080] 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 다형체를 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 에스테르를 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 호변이성체를 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 제공한다.
- [0081] 일부 구체예에서, W는 CH_2 , CH_2O , CH_2S 또는 CH_2NH 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 CH_2 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 CH_2O 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 CH_2S 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 CH_2NH 이다. 다른 구체예에서, W는 O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, NH, N(임의 치환 알킬)이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 O, S 또는 NH이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 S, $S(O)$, $S(O)_2$ 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 O이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 S이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 NH이다.
- [0082] 일부 구체예에서, R^1 은 H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CF_2H , CF_3 , CN, OH, NO_2 , NH_2 , NH(알킬) 또는 N(알킬)(알킬), SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 또는 CO_2 -알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 H이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 Cl 또는 Br이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 Br이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 CH_2F , CF_2H 또는 CF_3 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 CN, OH 또는 NO_2 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 NH_2 , NH(알킬) 또는 N(알킬)(알킬)이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 SO_2CH_3 , SO_2NH_2 또는 SO_2NHCH_3 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 COOH 또는 CO_2 -알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 알킬 또는 알켄일이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 알콕시 또는 임의 치환 S-알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 시클로알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 복소환이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 페닐이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 나프틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 임의 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 치환 알킬 또는 알켄일이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^1 은 치환 알킬이다. 다른 또는 추가

의 구체예에서, R¹은 치환 알콕시 또는 치환 S-알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 치환 시클로알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 치환 복소환이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 치환 아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 치환 페닐이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 치환 나프틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂, 임의 치환 알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂, 임의 치환 알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂, CH₃, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 하기이다:



[0083]

다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 임의 치환 피리딜, 임의 치환 피리미딘일, 임의 치환 티아졸일, 임의 치환 푸란일, 임의 치환 티오펜일, 임의 치환 피라졸일, 임의 치환 옥사졸일, 임의 치환 이소옥사졸일, 임의 치환 인돌일, 임의 치환 이오신돌일, 임의 치환 피라진일, 임의 치환 벤조푸란일, 임의 치환 벤조티오펜일, 임의 치환 인다졸일, 임의 치환 벤즈티아졸일, 임의 치환 푸린일, 임의 치환 퀴놀린일 또는 임의 치환 벤즈이소옥사졸일이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 하기이다:



[0085]

일부 구체예에서, W는 S이고, R¹은 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 O이고; R¹은 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 S이고; R¹은 Br이다.

일부 구체예에서, a는 0이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, a는 1이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, a는 2이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, a는 0 또는 1이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, a는 1이고, R^a는 H이며, R^{a'}은 H이다.

다른 또는 추가의 구체예에서, R^a와 R^{a'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a와 R^{a'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리

를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 3원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 3원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 미치환 3원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 4원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 4원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 미치환 4원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 5원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 5원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 미치환 5원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 미치환 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 1 개의 산소 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 1 개의 질소 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 1 개의 황 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 0, N 및 S 중에서 선택되는 2 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성한다.

[0089] 일부 구체예에서, W는 S이고, R^1 은 H, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H , CF_3 , NH_2 , 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이며, a는 0이다. 일부 구체예에서, W는 O이고, R^1 은 H, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H , CF_3 , NH_2 , 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이며, a는 0이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 S이고, R^1 은 H, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H , CF_3 , NH_2 , 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이며, a는 1이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 S이고, R^1 은 H, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H , CF_3 , NH_2 , 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 헤테로아릴이며, a는 1이고, R^a 는 H이며, $R^{a'}$ 은 H이다.

[0090] 일부 구체예에서, A는 H이다. 일부 구체예에서, A는 $C(O)O-B^1$ 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)OH$ 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)O$ -임의 치환 C_{1-6} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)O$ -임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)O$ -임의 치환 C_{1-2} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)O$ -치환 C_{1-2} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)O-C_{1-2}$ 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 약학적으로 허용 가능한 양이온과 회합되는 카르복실레이트 음이온이다. 일부 구체예에서, A는 $C(O)NH-O-B^2$ 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)NH_2$ 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)NH$ -임의 치환 C_{1-6} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)NH$ -임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)NH$ -임의 치환 C_{1-2} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)NH$ -치환 C_{1-2} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A는 $C(O)NH-C_{1-2}$ 알킬이다.

[0091] 일부 구체예에서, x는 0이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, x는 1이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y는 0이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y는 1이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, z는 0이다. 다른 또는 추가의 구

체에서, z 는 1이다. 일부 구체예에서, x 는 0이고, y 는 0이며, z 는 0이다. 일부 구체예에서, x 는 1이고, y 는 0이며, z 는 0이다. 일부 구체예에서, x 는 1이고, y 는 1이며, z 는 0이다. 일부 구체예에서, x 는 1이고, y 는 1이며, z 는 1이다.

[0092] 다른 또는 추가의 구체예에서, z 는 0이고, A 는 $C(O)O-B^1$ 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, z 는 0이고, A 는 $C(O)O-B^1$ 이며, B^1 은 H 또는 임의 치환 C_{1-6} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y 는 0이고, z 는 0이며, A 는 $C(O)O-B^1$ 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y 는 0이고, z 는 0이며, A 는 $C(O)O-B^1$ 이고, B^1 은 H 또는 임의 치환 C_{1-6} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, x 는 1이고, R^x 는 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A 는 $C(O)O-B^1$ 이고, R^x 는 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, x 는 1이고, R^x 및 $R^{x'}$ 은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A 는 $C(O)O-B^1$ 이고, x 는 1이며, R^x 및 $R^{x'}$ 은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, x 는 1이고, R^x 는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A 는 $C(O)O-B^1$ 이고, x 는 1이며, R^x 는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, x 는 1이고, R^x 및 $R^{x'}$ 은 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A 는 $C(O)O-B^1$ 이고, x 는 1이며, R^x 및 $R^{x'}$ 은 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, x 는 1이고, R^x 는 메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A 는 $C(O)O-B^1$ 이고, x 는 1이며, R^x 는 메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, x 는 1이고, R^x 및 $R^{x'}$ 은 메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, A 는 $C(O)O-B^1$ 이고, x 는 1이며, R^x 및 $R^{x'}$ 은 메틸이다.

[0093] 일부 구체예에서, z 는 0이고, A 는 H이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y 는 0이고, z 는 0이며, A 는 H이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 및 $R^{x'}$ 은 H가 아니다.

[0094] 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 및 $R^{x'}$ 은 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y 는 0이고, z 는 0이며, A 는 H이고, R^x 는 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y 는 0이고, z 는 0이며, A 는 H이고, R^x 및 $R^{x'}$ 은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y 는 0이고, z 는 0이며, A 는 H이고, R^x 는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, y 는 0이고, z 는 0이며, A 는 H이고, R^x 및 $R^{x'}$ 은 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 일부 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 은 각각 독립적으로 H이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 둘 이상은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 임의 치환 메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 치환 메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 임의 치환 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 임의 치환 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 중 하나 이상은 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 임의 치환 메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 치환 메틸이다. 다른 또는 추가의

구체예에서, R^x 는 메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 임의 치환 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 치환 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 는 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 및 $R^{x'}$ 은 임의 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 및 $R^{x'}$ 은 치환 C_{1-3} 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 및 $R^{x'}$ 은 치환 C_{1-3} 알킬이다. 일부 구체예에서, x , y 및 z 는 각각 1이고, R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 은 각각 H이다.

[0095]

일부 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$, 또는 R^y 와 $R^{y'}$, 또는 R^z 와 $R^{z'}$, 또는 R^x 와 R^y , 또는 R^y 와 R^z , 또는 R^x 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^y 와 $R^{y'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^z 와 $R^{z'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 R^y 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^y 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다.

[0096]

일부 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$, 또는 R^y 와 $R^{y'}$, 또는 R^z 와 $R^{z'}$, 또는 R^x 와 R^y , 또는 R^y 와 R^z , 또는 R^x 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 3원 고리이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 4원 고리이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 5원 고리이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 6원 고리이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 7원 고리이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 어떠한 이중 원자도 포함하지 않는다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 1 개의 이중 원자를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 1 개의 산소 원자를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 1 개의 황 원자를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 1 개의 질소 원자를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 2 개의 이중 원자를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 미치환이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 하나 이상의 치환기를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 둘 이상의 치환기를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 셋 이상의 치환기를 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 셋 이상의 치환기를 포함한다.

서, 상기 고리는 비방향족이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 고리는 방향족이다.

[0097] 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 3 내지 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 3원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 4원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 5원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 $R^{x'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^y 와 $R^{y'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 3 내지 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^y 와 $R^{y'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 3원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^y 와 $R^{y'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 4원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^y 와 $R^{y'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 5원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^y 와 $R^{y'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 R^y 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 3 내지 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 R^y 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 3원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 R^y 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 4원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 R^y 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 5원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^x 와 R^y 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 비방향족 6원 고리를 형성한다.

[0098] 일부 구체예에서, R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$, $S(O)_2NR'R''$, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서, R' 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 또는 시클로프로필메틸이며; R'' 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 또는 시클로프로필메틸이거나; 또는 R' 과 R'' 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 중 하나 이상은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 중 둘은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 중 셋은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 중 하나 이상은 H이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 중 하나 이상은 H이고, 하나 이상은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 각각 독립적으로 H, Cl, CF_3 , 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OR' 또는 CO_2H 이다.

[0099] 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 알킬, 시클로알킬 또는 시클로프로필메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 메틸 또는 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 시클로알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0100] 일부 구체예에서, R^b 와 R^c , 또는 R^c 와 R^d , 또는 R^d 와 R^e , 또는 R^e 와 R^f 는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임

의로 축합될 수 있고; 여기서 상기 임의 치환기는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다.

[0101] 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있고; 여기서 상기 임의 치환기는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다.

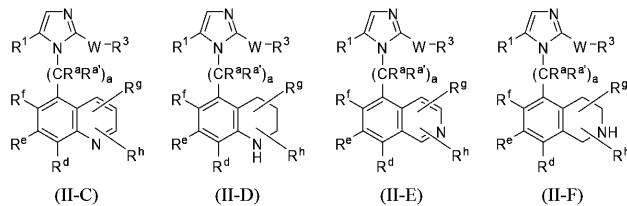
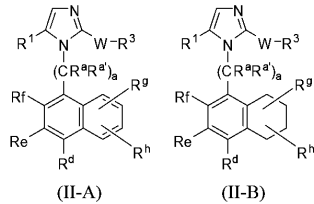
[0102] 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다.

[0103] 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 방향족 5원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 방향족 6원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 방향족 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 비방향족 5원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 비방향족 6원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 치환 비방향족 7원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택되는 1 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 1 개의 산소 원자를 함유하는 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 1 개의 황 원자를 함유하는 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 1 개의 질소 원자를 함유하는 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, O, N 및 S 중에서 선택되는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의

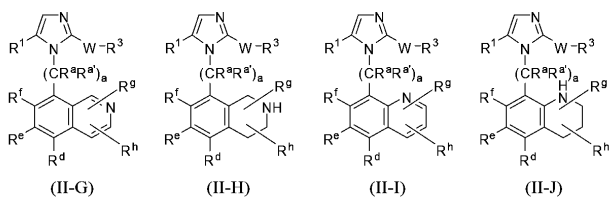
로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의로 1 개의 질소 원자를 함유하는 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^b와 R^c는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의로 1 개의 질소 원자를 함유하는 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^c와 R^d는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있고; 여기서 상기 임의 치환기는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다.

[0104] 다른 또는 추가의 구체예에서, R^c와 R^d는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^c와 R^d는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 6원 고리를 형성한다.

[0105] 본 발명의 다른 양태는 하기 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 제공한다:



[0106]



[0107]

[0108] 상기 식에서,

[0109] W는 0, S, S(O), S(O)₂, NH, N(임의 치환 알킬), CH₂, CH₂O, CH₂S 또는 CH₂NH이고;

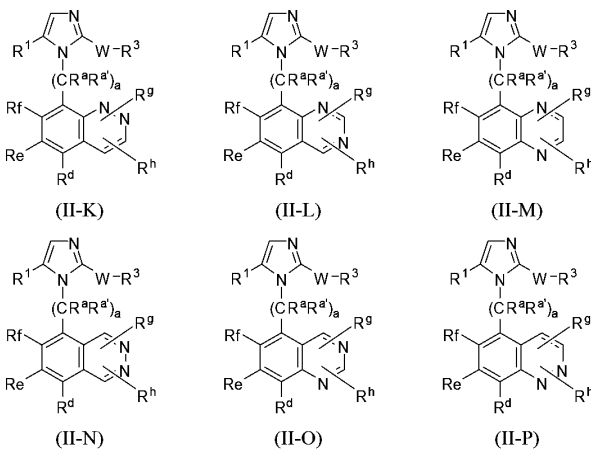
- [0110] R^1 은 H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CF_2H , CF_3 , CN, OH, NO_2 , NH_2 , NH(알킬) 또는 N(알킬)(알킬), SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , CO_2 -알킬, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알콕시, 임의 치환 S-알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이며;
- [0111] a는 0, 1 또는 2이고;
- [0112] R^a 는 H 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이며;
- [0113] $R^{a'}$ 은 H 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이거나; 또는
- [0114] R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;
- [0115] R^d , R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$, $S(O)_2NR'R''$, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며; 여기서
- [0116] R' 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;
- [0117] R'' 은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는
- [0118] R' 과 R'' 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하며;
- [0119] R^3 은 $-(CR^xR^{x'})_x-(CR^yR^{y'})_y-(CR^zR^{z'})_z-A$ 이고; 여기서
- [0120] x는 0 또는 1이며;
- [0121] y는 0 또는 1이고;
- [0122] z는 0 또는 1이며;
- [0123] R^x , $R^{x'}$, R^y , $R^{y'}$, R^z 및 $R^{z'}$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이거나; 또는
- [0124] R^x 와 $R^{x'}$, 또는 R^y 와 $R^{y'}$, 또는 R^z 와 $R^{z'}$, 또는 R^x 와 R^y , 또는 R^y 와 R^z , 또는 R^x 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있으며;
- [0125] A는 H, $C(O)O-B^1$ 또는 $C(O)NH-B^2$ 이고; 여기서
- [0126] B^1 은 H, 임의 치환 C_{1-6} 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이며;
- [0127] B^2 는 H 또는 임의 치환 C_{1-6} 알킬이고; 여기서
- [0128] 모든 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 더 임의 치환될 수 있다.
- [0129] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물을 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물의 대사물을 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I

또는 II-J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 다형체를 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 에스테르를 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 호변이성체를 제공한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 제공한다.

[0130] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-A의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-B의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-C의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-D의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-E의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-F의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-G의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-H의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-I의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-J의 화합물을 제공한다.

[0131] 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d , R^e , R^f , R^g 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, Cl, CF_3 , 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OR' 또는 CO_2H 이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d , R^e , R^f , R^g 및 R^h 중 하나 이상은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d , R^e , R^f , R^g 및 R^h 중 둘은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d , R^e , R^f , R^g 및 R^h 중 셋은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d , R^e , R^f , R^g 및 R^h 중 하나 이상은 H이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d , R^e , R^f , R^g 및 R^h 중 하나 이상은 H이고, 하나 이상은 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 H가 아니다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 임의 치환 알킬, 시클로알킬 또는 시클로프로필메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 치환 알킬, 시클로알킬 또는 시클로프로필메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 알킬, 시클로알킬 또는 시클로프로필메틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 메틸 또는 에틸이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 시클로알킬이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R^d 는 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸이다.

[0132] 본 발명의 다른 양태는 하기 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 제공한다:



[0133]

[0134] 상기 식에서,

[0135] R^e 및 R^h 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$,

S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서

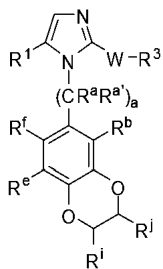
[0136] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며;

[0137] R"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0138] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성한다.

[0139] 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물의 대사물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 다형체를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 에스테르를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 호변이성체를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-K의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-1의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-M의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-N의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-O의 화합물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 화학식 II-P의 화합물을 제공한다.

[0140] 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 II-Q의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 제공한다:



(II-Q)

[0141]

상기 식에서,

[0143] Rⁱ 및 R^j는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서

[0144] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며;

[0145] R"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0146] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성한다.

[0147] 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 O 또는 S이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, W는 S이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂, CH₃ 또는 임의 치환 페닐이다. 다른 또는 추가의 구체예

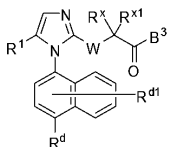
에서, a는 0이다.

- [0148] 본 발명의 다른 양태는 요산 수치 감소가 필요한 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관 내 요산 수치를 감소시키는 방법이 본 발명에서 개시되며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에서 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 감소시키는 양을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 피험자는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관 내 요산 수치 함량이 비정상적으로 높은 것을 특징으로 하는 장애를 가진다.
- [0149] 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 장애는 요산의 과생산, 요산의 저배출, 중앙 용해, 혈액 장애 또는 이들의 조합을 특징으로 한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 혈액 장애는 다혈구증 또는 골수양 화생이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 혈청 요산 수치 감소가 필요한 피험자는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증을 앓고 있다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 1% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 2% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 5% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 10% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 12% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 15% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 20% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 25% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 30% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 40% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 50% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 60% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 70% 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 수치는 상기 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관에서 약 75% 이상 감소된다.
- [0150] 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 조직 또는 기관은 혈액이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 혈중 요산 수치는 약 0.5 mg/dL 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 혈중 요산 수치는 약 1 mg/dL 이상 감소된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 혈중 요산 수치는 약 2 mg/dL 이상 감소된다.
- [0151] 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 하나 이상의 대사물이 투여된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염이 투여된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 투여된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 다형체가 투여된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 에스테르가 투여된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 호변이성체가 투여된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 프로드러그가 투여된다.
- [0152] 본 발명의 또 다른 양태는 피험자에게서 요산 생성을 감소시키거나, 요산 배출을 증가시키거나, 또는 둘 다 행하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 투여하는 것을 포함한다.
- [0153] 본 발명의 다른 양태는 피험자에게서 고요산혈증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량 투여하는 것을 포함하고, 상기 양은 요산 수치를 낮추는 데 효과적이다.
- [0154] 본 발명의 다른 양태는 비정상적인 조직 또는 기관 내 요산 수치를 특징으로 하는 병태를 가진 피험자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

일부 구체예에서, 상기 병태는 낮은 조직내 요소 수치를 특징으로 한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 병태는 높은 조직내 요소 수치를 특징으로 한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 병태는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증 중에서 선택된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 병태는 통풍이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 병태는 관절염증이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 관절염증은 관절 내 요산 결정의 침착에 의해 야기된다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 요산 결정은 관절액(윤활액) 또는 관절막(윤활막) 내에 침착된다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 상기 병태의 치료에 효과적인 제제를 투여하는 것을 더 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 제제는 조직내 요소 수치를 감소시키는 데 효과적이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 제제는 비스테로이드계 항염증 약물(NSAID), 콜히친, 코르티코스테로이드, 부신피질 자극 호르몬(ACTH), 프로베네시드, 설핀피라존 또는 알로푸린올이다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 제제는 알로푸린올이다.

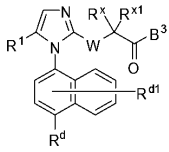
- [0155] 본 발명의 또 다른 양태는 비정상적인 조직 내 요소 수치를 특징으로 하는 병태가 발생할 위험이 큰 피험자에게서 상기 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 병태는 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증 중에서 선택된다.
- [0156] 본 발명의 다른 양태는 피험자에게서 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍성 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 질환, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0157] 본 발명의 다른 양태는 피험자에게서 통풍을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 통풍의 치료에 효과적인 제제를 투여하는 것을 더 포함한다. 다른 또는 추가의 구체예에서, 상기 제제는 알로푸린올이다.
- [0158] 본 발명의 다른 양태는 피험자에게서 통풍 결절(tophi/tophus)의 형성을 예방하거나, 이의 크기를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0159] 본 발명의 다른 양태는 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관 내 요소 수치를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에서 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요소 수치를 감소시키는 양을 투여하는 것을 포함하고, 상기 요소 수치 감소는 고혈압 또는 심혈관 이벤트를 감소시킨다.
- [0160] 본 발명의 다른 양태는 피험자에게서 히포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(HPR1) 결핍을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0161] 본 발명의 다른 양태는:
- [0162] i) 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요소 수치를 감소시키기에 충분한 양; 및
- [0163] ii) 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체
- [0164] 를 포함하는, 요소 수치를 감소시키는 데 유용한 약학 조성물을 제공한다.
- [0165] 본 발명의 다른 양태는:
- [0166] i) 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 요소 수치를 감소시키기에 충분한 양; 및

- [0167] ii) 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체
- [0168] 를 포함하는, 고혈압 또는 심혈관 이벤트를 감소시키는 데 유용한 약학 조성물을 제공한다.
- [0169] 본 발명의 다른 양태는:
- [0170] i) 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변 이성체 또는 프로드러그:
- [0171] ii) 알로푸린올; 및
- [0172] iii) 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체
- [0173] 를 포함하는, 약학 조성물을 제공한다.
- [0174] 본 발명의 다른 양태는:
- [0175] i) 항고혈압제;
- [0176] ii) 화학식 II의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변 이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 유지시키거나, 또는 저하시키는 양; 및
- [0177] iii) 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체
- [0178] 를 포함하는, 요산 수치를 사전 처치 수치로 유지시키거나, 또는 요산 수치 감소를 유발하는 부종 및 고혈압의 치료에 유용하다.
- [0179] 본 발명의 다른 양태는:
- [0180] i) 항암제;
- [0181] ii) 화학식 II의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변 이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 유지시키거나, 또는 저하시키는 양; 및
- [0182] iii) 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체
- [0183] 를 포함하는, 요산 수치를 사전 처치 수치로 유지시키거나, 또는 요산 수치 감소를 유발하는 암의 치료에 유용하다.
- [0184] 본 발명의 다른 양태는:
- [0185] i) 화학식 II의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변 이성체 또는 프로드러그의 요산 수치를 유지시키거나, 또는 저하시키는 양; 및
- [0186] ii) 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체
- [0187] 를 포함하는, 암 환자에게서 화학요법의 부작용을 감소시키는 데 유용한 약학 조성물을 제공하며,
- [0188] 상기 부작용은 높은 요산 수치와 관련되어 있다.
- [0189] 본 발명은 피험자에게 본 발명에 개시된 화합물의 유효 함량 조절량을 투여하는 것을 포함하는, 피험자에게서 요산의 함량을 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 통풍, 통풍성 관절염, 염증성 관절염, 신장 질환, 신결석증(신장 결석), 관절염증, 관절내 요산염 결정의 침착, 요로결석증(요로내 결석의 형성), 신장 실질내 요산염 결정의 침착, 레쉬-니한 증후군 및 켈리-시그밀러 증후군과 같은, 피험자에게서 요산 대사의 장애 및 이에 따른 고통을 치료하는 약학 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0190] 특정 구체예에서, 하기 구조를 가진 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변 이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



[0191]

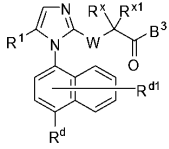
- [0192] 상기 식에서,
- [0193] W는 O 또는 S이고;
- [0194] R¹은 H, F, Cl, Br, I, -CH₂F, -CF₂H, -CF₃, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -CO₂-C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알켄일, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄S-알킬, C₃₋₆시클로알킬, 임의 치환 C₁₋₆헤테로시클로알킬, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 5원 또는 6원 헤테로아틸이며;
- [0195] R^d는 F, Cl, Br, I, CF₃, 아틸, 헤테로아틸, CN, NO₂, NH₂, NHR', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, SO₃R', S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이고;
- [0196] R^{dl}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 시클로알킨일, 임의 치환 아틸, 임의 치환 헤테로아틸, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R'' 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;
- [0197] 각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;
- [0198] 각각의 R''은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는
- [0199] R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;
- [0200] R^x 및 R^{x'}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아틸, 임의 치환 헤테로아틸, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이거나; 또는
- [0201] R^x와 R^{x'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 비방향족 3원 내지 7원 고리를 형성하고;
- [0202] B³은 OB¹, NB², 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이며;
- [0203] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;
- [0204] 각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.
- [0205] 일부 구체예에서, W는 S이다. 일부 구체예에서, W는 O이다. 일부 구체예에서, B³은 OB¹이다. 일부 구체예에서, B¹은 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온이다. 일부 구체예에서, B³은 NB²이다. 상기 중 어느 한 화합물은 B³가 아미노산 잔기 또는 이의 저급 알킬 에스테르인 것이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 독립적으로 H, F, CF₃ 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^x는 F이고, R^{x'}은 F이다. 일부 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂ 또는 CH₃이다. 일부 구체예에서, R¹은 Br이다. 일부 구체예에서, R^d는 H, F, Cl, Br, I, CF₃ 또는 CN이다.
- [0206] 특정 구체예에서, 하기 구조를 가진 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



- [0207]
- [0208] 상기 식에서,
- [0209] W는 O 또는 S이고;
- [0210] R¹은 H, F, Cl, Br, I, -CH₂F, -CF₂H, -CF₃, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -CO₂-C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알켄일, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄S-알킬, C₃₋₆시클로알킬, 임의 치환 C₁₋₆헤테로시클로알킬, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 5원 또는 6원 헤테로아릴이며;
- [0211] R^d는 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NO₂, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, SO₃R', S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R"이고;
- [0212] R^{d1}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R" 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;
- [0213] 각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;
- [0214] 각각의 R"은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는
- [0215] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;
- [0216] R^x는 F, Cl, Br, I 또는 C₁-C₃ 플루오로알킬이고;
- [0217] R^{x'}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R"이며;
- [0218] B³은 OB¹, NB²₂, 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이고;
- [0219] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이며;
- [0220] 각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.
- [0221] 일부 구체예에서, W는 S이다. 일부 구체예에서, W는 O이다. 일부 구체예에서, B³은 OB¹이다. 일부 구체예에서, B¹은 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온이다. 일부 구체예에서, B³은 NB²₂이다. 상기 중 어느 한 화합물은 B³가 아미노산 잔기 또는 이의 저급 알킬 에스테르인 것이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 독립적으로 H, F, 메틸 또는 CF₃이다. 일부 구체예에서, R^x는 F이고, R^{x1}은 F이다. 일부 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br,

CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂ 또는 CH₃이다. 일부 구체예에서, R¹은 Br이다. 일부 구체예에서, R^d는 F, Cl, Br, I, CF₃ 또는 CN이다.

[0222] 특정 구체예에서, 하기 구조를 가진 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



[0223]

상기 식에서,

[0225] W는 O 또는 S이고;

[0226] R¹은 할로 또는 할로알킬이며;

[0227] R^d는 H이고;

[0228] R^{d1}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R'' 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;

[0229] 각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

[0230] 각각의 R''은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0231] R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

[0232] R^x 및 R^{x1}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이거나; 또는

[0233] R^x와 R^{x1}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 비방향족 3원 내지 7원 고리를 형성하고;

[0234] B³은 OB¹, NB², 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이며;

[0235] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;

[0236] 각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.

[0237] 일부 구체예에서, W는 S이다. 일부 구체예에서, W는 O이다. 일부 구체예에서, B³은 OB¹이다. 일부 구체예에서, B¹은 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온이다. 일부 구체예에서, B³은 NB²이다. 일부 구체예에서, B³은 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x1}은 독립적으로 H, F, CF₃ 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^x는 메틸이고, R^{x1}은 메틸이다.

- [0238] 특정 구체예에서, 통풍 치료가 필요한 개체에게 본 발명에 개시된 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 통풍 치료 방법이 본 발명에 개시되어 있다.
- [0239] 특정 구체예에서, 고요산혈증 치료가 필요한 개체에게 본 발명에 개시된 화합물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체의 고요산혈증 치료 방법이 본 발명에 개시되어 있다.
- [0240] 특정 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 치료학적 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본 발명에 개시되어 있다. 일부 구체예에서, 화합물의 치료학적 유효량은 통풍을 치료하는 데 치료학적으로 유효한 양이다.
- [0241] 본 발명에 기재된 임의의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 베네타민, 클레미졸, 디에틸리우닌, 피페라진, 트로메타민, 바륨 및 비스무트 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 임의의 화합물의 B1은 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 베네타민, 클레미졸, 디에틸리우닌, 피페라진, 트로메타민, 바륨 또는 비스무트 양이온을 포함한다.
- [0242] **도면의 간단한 설명**
- [0243] 본 발명의 신규한 특징은 특히 첨부된 특허 청구의 범위에 설명되어 있다. 본 발명의 특징과 이점은 본 발명의 원리를 이용한 예시적인 구체예를 설명하는 하기 상세한 설명 및 첨부 도면을 참고로 더 잘 이해할 수 있을 것이다:
- [0244] 도 1은 수컷 래트에 복강내 투약(3 mg/kg) 후 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트산(실시예 3), (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산(실시예 8) 및 (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸부탄산(실시예 9)의 생체 내 대사에 의하여 방출될 때, 투약 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(실시예 1)의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.
- [0245] 도 2는 수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트산(실시예 3) 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.
- [0246] 도 3은 수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산(실시예 8) 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.
- [0247] 도 4는 수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸부탄산(실시예 9) 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.
- [0248] **발명의 상세한 설명**
- [0249] 본 발명의 신규한 특징은 특히 첨부된 특허 청구의 범위에 설명되어 있다. 본 발명의 특징과 이점은 본 발명의 원리를 이용한 예시적인 구체예를 설명하는 하기 상세한 설명을 참고로 더 잘 이해할 수 있을 것이다.
- [0250] 본 발명의 바람직한 구체예를 본 명세서에 나타내고 설명하였지만, 그러한 구체예는 단지 예로서 제공될 뿐이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 구체예의 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 수 있다. 하기 청구의 범위는 본 발명의 범주를 정의하고, 이들 청구의 범위 내의 방법 및 구조와 그 균등물이 이에 의해 포함되는 것으로 한다.
- [0251] 본 명세서에 사용된 섹션 제목은 관리상의 목적이며, 본 명세서에 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다. 본 출원에서 인용된 모든 문헌 또는 문헌의 일부, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 특허, 특허 출원,

기사, 책, 매뉴얼 및 논문은 본 명세서에서 언급되는 목적을 위한 참고 문헌으로서 명확히 본 명세서에 포함된다.

[0252] **방법: 비정상적인 요산 수치**

[0253] 또한, 본 발명은 질환 또는 비정상적인 요산 수치와 관련된 질환에 유용한 방법을 제공한다. 상기 방법은 비정상적인 요산 수치를 가진 피험자에게 본 발명에 기재된 조성물의 유효량을 투여하여 요산 수치를 허용 가능한 수치 또는 정상 수치로 복구하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 요산 수치 감소가 필요한 피험자의 하나 이상의 조직 또는 기관 내 요산 수치를 감소시키는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 요산 수치를 감소시키는 양을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 피험자에게서 요산 생성을 감소시키거나, 요산 배출을 증가시키거나, 또는 둘 다에 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 피험자에게서 고요산혈증을 치료 또는 예방하는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 비정상적인 조직 또는 기관 내 요산 수치를 특징으로 하는 병태를 가진 피험자를 치료하는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증을 가진 피험자를 치료하는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 비정상적인 조직 내 요산 수치를 특징으로 하는 병태가 발생할 위험이 큰 피험자에게서 상기 병태를 예방하는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 피험자에게서 통풍, 재발성 통풍 발작, 통풍 관절염, 고요산혈증, 고혈압, 심혈관 질환, 심장동맥 심장병, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 신장 질환, 신장 결석, 신부전, 관절염증, 관절염, 요로결석증, 납중독, 부갑상선 항진증, 건선 또는 유육종증을 치료하는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 피험자에게서 통풍을 치료하는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 피험자에게서 통풍 결절의 형성을 예방하거나, 그 크기를 감소시키는 데 유용한 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 피험자에게 본 발명에 기재된 바와 같은 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0254] **특정한 화학 용어**

[0255] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구된 주제가 속하는 분야의 숙련자가 통상적으로 이해하고 있는 바와 동일한 의미를 가진다. 본 발명의 용어에 대한 복수의 정의가 존재하는 경우, 이 섹션의 것이 앞선다. URL이나, 식별자 또는 주소를 참조하는 경우, 그러한 식별자는 변경될 수 있고, 인터넷 상의 특정한 정보가 등재되거나 삭제될 수 있지만, 인터넷이나, 또는 다른 적절한 참조 소스를 검색함으로써 상응하는 정보를 찾을 수 있음을 이해해야 한다. 이에 대한 참조는 그러한 정보의 이용 가능성 및 대중 보급의 증거가 된다.

[0256] 전술한 일반 설명과 하기 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명하기 위한 것일 뿐, 청구된 임의의 주제를 제한하려는 것은 아님을 이해해야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 특별히 언급하지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 특허 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태의 관사 및 정관사는 그 문맥에서 분명하게 달리 설명하지 않는 한 복수의 대상을 포함함을 유념해야 한다. 또한, "또는"의 사용은 달리 설명하지 않는 한 "및/또는"을 의미함을 유념해야 한다. 더욱이, 용어 "포함하는", 뿐만 아니라 "포함하다", "포함한다" 및 "포함되는"과 같은 다른 용어도 제한적이지 않다.

[0257] 표준 화학 용어의 정의는 문헌(Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)을 비롯한 참고 문헌에서 찾아볼 수 있다. 달리 설명하지 않는 한, 질량 분광계, NMR, HPLC, IR 및 UV/Vis 분광계 및 약리학의 통상적인 방법을 사용한다.

[0258] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 쓰여진 통상의 화학식으로 특정된 경우, 이는 그 구조식이 오른쪽에서 왼쪽으로 쓰여질 수 있는 화학적으로 동일한 치환기를 똑같이 포함한다. 비한정적인 예로서, -CH₂O-는 -OCH₂-와 같다.

[0259] 달리 언급하지 않는 한, 일반 화학 용어의 사용, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, "알킬", "아민", "아릴"은 이

들의 임의 치환 형태와 동등하다. 예를 들면, 본 명세서에 사용된 "알킬"은 임의 치환 알킬을 포함한다.

- [0260] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 입체 중심을 가진다. 일부 구체예에서, 각각의 중심은 R 배열, S 배열 또는 이들의 조합으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 일부 구체예에서, 각각의 이중 결합은 E(trans) 또는 Z(cis) 배열, 또는 이들의 조합으로 존재한다. 하나의 특정한 입체 이성질체, 위치 이성질체, 부분 입체 이성질체, 거울상 입체 이성질체 또는 에피머의 존재는 가능한 모든 입체 이성질체, 위치 이성질체, 부분 입체 이성질체, 거울상 입체 이성질체 또는 에피머 및 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 본 발명에서 제공되는 화합물은 모든 개별 구조적 입체 이성질체, 위치 이성질체, 부분 입체 이성질체, 거울상 입체 이성질체 및 에피머 형태, 뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 특정한 입체 중심을 반전시키거나 또는 무변 상태로 남기는 기술, 그리고 입체 이성질체의 혼합물을 분해하는 기술은, 예를 들면 문헌(Furniss *et al.* (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128)에서 찾아볼 수 있다.
- [0261] 본 명세서에서 사용되는 용어 "부분", "화학 부분", "기" 및 "화학기"는 분자의 특정한 분절 또는 작용기를 의미한다. 화학 부분은 분자에 삽입되거나 부착되는 흔히 인식되고 있는 화학적 실체이다.
- [0262] 본 명세서에서 사용되는 용어 "반응물"은 공유 결합을 생성하는 데 사용되는 친핵체 또는 친전자체이다.
- [0263] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 두 개의 원자, 또는 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위 구조의 일부인 것으로 간주되는 경우 두 개의 부분 간의 화학 결합을 의미한다.
- [0264] 용어 "임의" 또는 "임의로"는 후술되는 이벤트 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있으며, 상기 기체가 그 이벤트 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "임의 치환 알킬"은 "알킬 또는 "치환 알킬"을 의미한다. 또한, 임의 치환 기는 미치환(예컨대, $-CH_2CH_3$), 완전 치환(예컨대, $-CF_2CF_3$), 단치환(예컨대, $-CH_2CH_2F$) 또는 완전 치환과 단치환 사이의 어떤 레벨의 치환(예컨대, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CFHCHF_2$ 등)을 의미한다. 하나 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기에 관하여 그러한 기는 입체적으로 실행 불가능하고/하거나 합성적으로 실현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴 도입(예컨대, 치환 알킬은 임의 치환 시클로알킬기를 포함하고, 순차적으로 임의 치환 알킬기를 무한정 포함하는 것으로 정의됨)을 의도하지 않는다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 최대 분자량이 약 1,000 돌턴, 보다 통상적으로 약 500 돌턴인 것으로 이해해야 한다(거대 분자 치환기, 예컨대 폴리펩티드, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, DNA, RNA 등이 분명히 의도되는 경우는 제외함). "치환된" 기는, 비한정적인 예로서, 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 시클로알킬, 시클로알켄일, 헤테로시클릴, 아릴, 알킬헤테로아릴, 알킬시클로알킬, 알킬시클로알켄일, 알킬헤테로시클릴, 알킬아릴, 시클로알킬알킬, 시클로알켄일알킬, 헤테로시클릴알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로알킬헤테로시클릴, 헤테로알킬아릴, 시클로헤테로알킬헤테로알킬, 시클로알켄일헤테로알킬, 헤테로시클릴헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 할로, CN, NO₂, NR₂, OR, SR, C(O)R, CO₂R, CONR₂, SO₃R, S(O)₂R, S(O)₂NR₂ 등으로 임의 치환되며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 시클로알킬, 시클로알켄일, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 등이거나, 또는 동일 원자 상의 두 개의 R 기가 함께 3 내지 10원 복소환 고리를 형성한다.
- [0265] 본 명세서에서 사용되는 C₁-C_x는 C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x를 포함한다. 단지 예를 들자면, "C₁-C₄"로 표시되는 기는 그 부분에 1 내지 4 개의 탄소 원자가 있다는 것, 즉 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자 또는 4 개의 탄소 원자, 뿐만 아니라 C₁-C₂ 및 C₁-C₃ 범위를 함유하는 기를 의미한다. 따라서, 단지 예를 들자면, "C₁-C₄ 알킬"은 알킬기 내에 1 내지 4 개의 탄소 원자가 있는 것을 의미하는데, 즉 상기 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 t-부틸 중에서 선택된다. 수치 범위가 보일 때마다, 예컨대 "1 내지 10"은 소정 범위 내의 각각의 정수를 의미하는데, 예를 들면 "1 내지 10 탄소 원자"는 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자, 4 개의 탄소 원자, 5 개의 탄소 원자, 6 개의 탄소 원자, 7 개의 탄소 원자, 8 개의 탄소 원자, 9 개의 탄소 원자 또는 10 개의 탄소 원자를 의미한다.
- [0266] 알킬, 알켄일 또는 알킨일과 같은 용어와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "저급"(즉, "저급 알킬", "저급 알켄일" 또는 "저급 알킨일")은 1 내지 약 6 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 가진 임의 치환 직쇄 또는 임의 치환 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아

니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sect-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실이 있다.

[0267] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "탄화수소"는 탄소와 수소 원자만을 함유하는 화합물 또는 화학기를 의미한다.

[0268] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "이종 원자" 또는 "헤테로"는 탄소 또는 수소 이외의 원자를 의미한다. 이종 원자는, 한정하는 것은 아니지만, 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석을 포함하지만, 이들 원자로 한정되는 것은 아니다. 두 개 이상의 이종 원자가 존재하는 경우, 일부 구체예에서, 이 두 개 이상의 이종 원자는 서로 동일하다. 두 개 이상의 이종 원자가 존재하는 경우, 일부 구체예에서, 이 두 개 이상의 이종 원자는 서로 상이하다.

[0269] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 약 10 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가진 임의 치환 직쇄 또는 임의 치환 분지쇄 포화 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, sect-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert-아밀 및 헥실, 그리고 장쇄 알킬기, 예컨대 헵틸, 옥틸 등이 있다. 본 명세서에서 언급될 때마다, "C₁-C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆ 알킬"과 같은 수치 범위는: 일부 구체예에서, 그 알킬기가 1 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 2 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 3 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 4 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 5 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 6 개의 탄소 원자로 구성된 것임을 의미한다. 또한, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우도 포함한다. 특정예에서, 본 발명에 기재된 "알킬"기는 직쇄 및 분지쇄 알킬기, 포화 및 불포화 알킬기, 그리고 고리 및 비고리 알킬기를 포함한다.

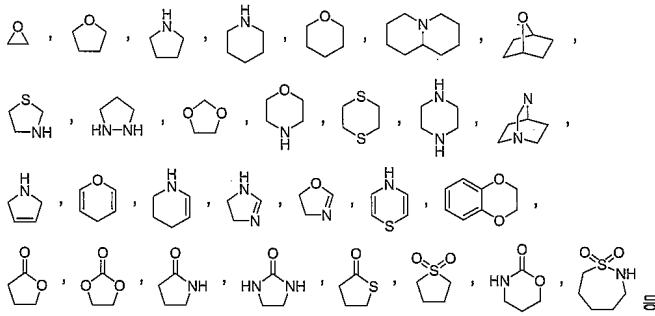
[0270] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 상기 정의된 모노라디칼, 알킬 중에서 유도되는 디라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), 프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 이소프로필(-CH(CH₃)CH₂-) 등이 있다.

[0271] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 2 내지 약 10 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 가진 임의 치환 직쇄 또는 임의 치환 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 이 기는 이중 결합(들)에 대하여 시스 또는 트랜스 구조를 포함하며, 두 이성질체를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 에틸일(-CH=CH₂), 1-프로펜일(-CH₂CH=CH₂), 이소프로펜일[-C(CH₃)=CH₂], 부틸일, 1,3-부타디엔일 등이 있다. 본 명세서에서 언급될 때마다, "C₂-C₆ 알켄일" 또는 "C₂₋₆ 알켄일"과 같은 수치 범위는: 일부 구체예에서, 그 알켄일기가 2 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 3 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 4 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 5 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 6 개의 탄소 원자로 구성된 것임을 의미한다. 또한, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알켄일"의 경우도 포함한다.

[0272] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일렌"은 상기 정의된 모노라디칼, 알켄일 중에서 유도되는 디라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 에틸일렌(-CH=CH-), 프로펜일렌 이성질체(예컨대, -CH₂CH=CH- 및 -C(CH₃)=CH-) 등이 있다.

[0273] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지며, 2 내지 약 10 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 6 개의 탄소 원자를 가진 임의 치환 직쇄 또는 임의 치환 분지쇄 탄화수소 모노라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 에틴일, 2-프로핀일, 2-부틴일, 1,3-부타디엔일 등이 있다. 본 명세서에서 언급될 때마다, "C₂-C₆ 알킨일" 또는 "C₂₋₆ 알킨일"과 같은 수치 범위는: 일부 구체예에서, 그 알킨일기가 2 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 3 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 4 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 5 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 6 개의 탄소 원자로 구성된 것임을 의미한다. 또한, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킨일"의 경우도 포함한다.

- [0274] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일렌"은 상기 정의된 모노라디칼, 알킨일 중에서 유도되는 디라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 에틴일렌(-C≡C-), 프로파르길렌(-CH₂-C≡C-) 등이 있다.
- [0275] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "지방족"은 임의 치환 직쇄 또는 분지쇄, 비고리, 포화, 특히 불포화 또는 완전 불포화 비방향족 탄화수소를 의미한다. 따라서, 상기 용어는 총체적으로 알킬, 알켄일 및 알킨일기를 포함한다.
- [0276] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로알킬", "헤테로알켄일" 및 "헤테로알킨일"은 주쇄 탄소 원자 중 하나 이상(및 필요에 따라서, 임의의 관련 수소 원자)이 각각 독립적으로 이중 원자(즉, 탄소 이외에, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 산소, 질소, 황, 규소, 인, 주석 및 이들의 조합) 또는 이중 원자단, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -S-O-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NH-, P(O)₂-, O-P(O)₂-, P(O)₂-O-, -S(O)-, S(O)₂-, SnH₂-등으로 대체된, 전술한 바와 같이, 각각 임의 치환 알킬, 알켄일 및 알킨일 구조를 의미한다.
- [0277] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로알킬", "할로알켄일" 및 "할로알킨일"은 하나 이상의 수소 원자가 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자 또는 이들의 조합으로 대체된, 각각 상기 정의된 바와 같은 임의 치환 알킬, 알켄일 및 알킨일기를 의미한다. 일부 구체예에서, 둘 이상의 수소 원자는 서로 동일한 할로겐 원자로 대체되며(예컨대, 디플루오로메틸); 다른 구체예에서, 둘 이상의 수소 원자는 모두 서로 동일하지 않은 할로겐 원자로 대체된다(예컨대, 1-클로로-1-플루오로-1-요오도에틸). 할로알킬기의 비한정적인 예는 플루오로메틸 및 브로모에틸이다. 할로알켄일의 비한정적인 예는 브로모에텐일이다. 할로알킨일의 비한정적인 예는 클로로에틴일이다.
- [0278] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "퍼할로"는 모든 수소 원자가 플루오르, 염소, 브롬, 요오드 또는 이들의 조합으로 대체된 기를 의미한다. 따라서, 용어 "퍼할로알킬"은 모든 H 원자가 플루오르, 염소, 브롬, 요오드 또는 이들의 조합으로 대체된, 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 퍼할로알킬기의 비한정적인 예는 브로모, 클로로, 플루오로메틸이다. 퍼할로알켄일의 비한정적인 예는 트리클로로에텐일이다. 퍼할로알킨일의 비한정적인 예는 트리브로모프로핀일이다.
- [0279] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "탄소쇄"는 직쇄, 고리 또는 이들의 조합인 임의의 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일 또는 헤테로알킨일기를 의미한다. 상기 쇠가 링커의 일부이고, 그 링커가 중심 골격의 일부로서 하나 이상의 고리를 포함한다면, 쇠 길이를 계산하기 위하여, "쇄"는 소정 고리의 하부 또는 상부(둘 다는 아님)를 구성하는 탄소 원자만을 포함하고, 상기 고리(들)의 상부 또는 하부가 길이에 해당하지 않는 경우, 더 짧은 길이가 쇠 길이를 결정하는 데 사용되어야 한다. 상기 쇠가 골격의 일부로서 이중 원자를 함유하는 경우, 그 원자는 탄소쇄 길이의 일부로서 계산하지 않는다.
- [0280] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "환", "시클릭", "고리" 및 "원 고리"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 지환족, 복소환, 방향족, 헤테로방향족 및 다환 축합 또는 비축합 고리 시스템을 비롯한, 임의의 공유적으로 닫힌 구조를 의미한다. 일부 구체예에서, 고리는 임의 치환된다. 일부 구체예에서, 고리는 축합 고리계의 일부를 형성한다. 용어 "원(membered)"은 고리를 구성하는 골격 원자의 수를 나타내는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들자면, 시클로헥산, 피리딘, 피란 및 피리미딘은 6원 고리이고, 시클로펜탄, 피롤, 테트라히드로푸란 및 티오펜은 5원 고리이다.
- [0281] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "축합"은 둘 이상의 고리가 하나 이상의 결합을 공유하는 고리 구조를 의미한다.
- [0282] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "시클로알킬"은 3 내지 약 15 개의 고리 탄소 원자 또는 3 내지 약 10 개의 고리 탄소 원자를 함유하는, 임의 치환, 포화, 탄화수소 모노라디칼 고리를 의미한다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 치환기로서 추가의 비고리 탄소 원자를 포함한다(예컨대, 메틸시클로프로필). 본 명세서에서 언급될 때마다, "C₃-C₆ 시클로알킬" 또는 "C₃₋₆ 시클로알킬"과 같은 수치 범위는: 일부 구체예에서, 그 시클로알킬기가 3 개의 탄소 원자(예컨대, 시클로프로필); 일부 구체예에서, 4 개의 탄소 원자(예컨대, 시클로부틸); 일부 구체예에서, 5 개의 탄소 원자(예컨대, 시클로펜틸); 일부 구체예에서, 6 개의 탄소 원자(예컨대, 시클로헥틸)로 구성된 것임을 의미한다. 또한, 본 정의는 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "시클로알킬"의 경우도 포함한다. 또한, 상기 용어는 축합, 비축합, 다리결합 및 스피로 라디칼을 포함한다. 축합 시클로알킬은 2



[0288]

[0289]

[0290]

[0291]

[0292]

[0293]

또한, 상기 용어는, 한정하는 것은 아니지만, 단당류, 이당류 및 올리고당류를 비롯하여 모든 고리 형태의 탄소 화물을 포함한다.

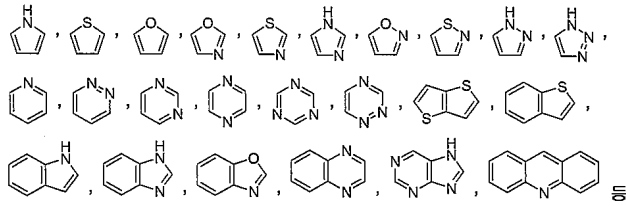
본 명세서에서 사용되는 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 전자(여기서, n 은 정수이다)를 함유하는 비편재화 π 전자 시스템을 가진 평면의 환 또는 다환 고리 부분을 의미한다. 일부 구체예에서, 방향족 고리는 5 개의 원자; 일부 구체예에서, 6 개의 원자; 일부 구체예에서, 7 개의 원자; 일부 구체예에서, 8 개의 원자; 일부 구체예에서, 9 개의 원자; 일부 구체예에서, 9 개 이상의 원자에 의해 형성된다. 방향족은 임의 치환되며, 단환 또는 축합 고리 다환이다. 용어 방향족은 탄소만을 함유하는 고리(예컨대, 페닐)와 하나 이상의 이종 원자를 함유하는 고리(예컨대, 피리딘) 둘 다 포함한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 6 내지 약 20 개의 고리 탄소 원자를 가진 임의 치환 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하며, 축합 및 비축합 아릴 고리를 포함한다. 축합 아릴 고리 라디칼은 2 내지 4 개의 축합 고리를 함유하는데, 여기서 결합 고리는 아릴 고리이고, 나머지 개별 고리는 알리시클릭, 복소환, 방향족, 헤테로방향족 또는 이들의 임의의 조합이다. 또한, 용어 아릴은 6 내지 약 12 개의 고리 탄소 원자를 함유하는 축합 및 비축합 고리, 뿐만 아니라 6 내지 약 10 개의 고리 탄소 원자를 함유하는 것들을 포함한다. 단일 고리 아릴기의 비한정적인 예로는 페닐이 있으며, 축합 고리 아릴기는 나프틸, 페난트렌일, 안트라센일, 아졸렌일을 포함하고, 비축합 비아릴기는 비페닐을 포함한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴렌"은 상기 정의된 모노라디칼, 아릴 중에서 유도되는 디라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 1,2-페닐렌, 1,3-페닐렌, 1,4-페닐렌, 1,2-나프틸렌 등이 있다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 약 5 내지 약 20 개의 골격 고리 원자를 함유하는 임의 치환 방향족 모노라디칼을 의미하는데, 여기서 상기 고리 원자 중 하나 이상은 독립적으로 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석 중에서 선택되는 이종 원자이나, 이들 원자로 한정되는 것은 아니고, 단 상기 기의 고리는 두 개의 인접 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 둘 이상의 이종 원자가 존재하는 경우, 일부 구체예에서, 둘 이상의 이종 원자는 서로 동일하거나, 또는 둘 이상의 이종 원자 중 일부 또는 전부가 각각 서로 상이하다. 용어 헤테로아릴은 하나 이상의 이종 원자를 가진, 임의 치환 축합 및 비축합 라디칼을 포함한다. 또한, 용어 헤테로아릴은 5 내지 약 12 개의 골격 고리 원자, 뿐만 아니라 5 내지 약 10 개의 골격 고리 원자를 가진 축합 및 비축합 헤테로아릴을 포함한다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴기에 대한 결합은 탄소 원자를 통하여; 일부 구체예에서는 이종 원자를 통하여. 따라서, 비한정적인 예로서, 이미다졸기는 그 탄소 원자 중 어느 하나를 통하여(이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일) 또는 그 질소 원자를 통하여(이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일) 모체 분자에 결합한다. 또한, 일부 구체예에서, 헤테로아릴기는 탄소 원자 중 어떤 것 또는 그 전부 및/또는 이종 원자 중 어떤 것 또는 그 전부를 통하여 치환된다. 융합 헤테로아릴 라디칼은 2 내지 4 개의 축합 고리를 함유하는데, 결합 고리는 헤테로방향족 고리이다. 일부 구체예에서, 다른 개별 고리는 알리시클릭, 복소환, 방향족, 헤테로방향족 또는 이들의 임의의 조합이다. 단일 고리 헤테로아릴기의 비한정적인 예로는 피리딜이 있으며, 축합 고리 헤테로아릴기는 벤즈이미다졸일, 퀴놀린일, 아크리딘일을 포함하고, 비축합 비헤테로아릴기는 비피리딘일을 포함한다. 헤테로아릴의 추가 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 푸란일, 티에닐, 옥사졸일, 아크리딘일, 페나진일, 벤즈이미다졸일, 벤조푸란일, 벤조옥사졸일, 벤조티아졸일, 벤조티아디아졸일, 벤조티오펜일, 벤조옥사디아졸일, 벤조트리아졸일, 이미다졸일, 인돌일, 이소옥사졸일, 이소퀴놀린일, 인돌리진일, 이소티아졸일, 이소인돌일옥사디아졸일, 인다졸일, 피리딜, 피리다질, 필미딜, 피라진일, 피롤일, 피라진일, 피라졸일, 푸린일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퀴놀린일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 트리아졸일, 테트라졸일, 티아졸일, 트리아진일, 티아디아졸일 등 및 이들의 산화물, 예컨대 피리딜-N-옥시드가 있

다. 헤테로아릴기의 예시적인 예로는 다음 부분이 있다:



[0294]

[0295]

[0296]

[0297]

[0298]

[0299]

[0300]

[0301]

[0302]

[0303]

[0304]

[0305]

[0306]

[0307]

[0308]

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴렌"은 상기 정의된 모노라디칼, 헤테로아릴 중에서 유도되는 디라디칼을 의미한다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 피리딘일 및 피리미딘일이 있다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로시클릴"은 총체적으로 헤테로알리시클릴 및 헤테로아릴기를 의미한다. 여기서, 복소환 내 탄소 원자의 수가 지정될 때마다(예컨대, C₁-C₆ 복소환), 하나 이상의 비탄소 원자(이종 원자)가 고리에 존재해야 한다. "C₁-C₆ 복소환"과 같은 표시는 고리 내 탄소 원자의 수만을 의미하는 것이고, 고리 내 원자의 총 수를 의미하는 것은 아니다. "4 내지 6원 복소환"과 같은 표시는 고리에 함유된 원자의 총 수를 의미한다(즉, 하나 이상의 원자가 탄소 원자이고, 하나 이상의 원자가 이종 원자이며, 나머지 2 내지 4 개의 원자가 탄소 원자이거나 이종 원자인 4원, 5원 또는 6원 고리). 둘 이상의 이종 원자를 가진 복소환의 경우, 일부 구체예에서, 이들 둘 이상의 이종 원자는 동일하고; 일부 구체예에서, 이들은 서로 상이하다. 일부 구체예에서, 복소환은 치환된다. 비방향족 복소환기는 고리 내에 단지 세 개의 원자를 가진 기도 포함하지만, 방향족 복소환기는 고리 내에 5 개 이상의 원자를 가져야 한다. 일부 구체예에서, 결합(즉, 모체 분자에 대한 결합 또는 추가의 치환)은 이종 원자를 통하여; 일부 구체예에서는 탄소 원자를 통하여.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "카르보시클릴"은 총체적으로 알리시클릴 및 아릴기, 즉 모든 탄소의 공유적으로 닫힌 고리 구조를 의미한다. 일부 구체예에서, 카르보시클릴은 포화, 부분 불포화, 완전 불포화 또는 방향족이다. 일부 구체예에서, 탄소환 고리는 3 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 4 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 5 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 6 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 7 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 8 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 9 개의 탄소 원자; 일부 구체예에서, 9 개 이상의 탄소 원자에 의해 형성된다. 탄소환은 임의 치환된다. 상기 용어는 탄소환을 고리 골격이 탄소가 아닌 하나 이상의 원자를 함유하는 복소환 고리와 구별하는 것이다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로젠", "할로" 또는 "할로겐화물"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "히드록시"는 모노라디칼 -OH를 의미한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "시아노"는 모노라디칼 -CN을 의미한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "시아노메틸"은 모노라디칼 -CH₂CN을 의미한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "니트로"는 모노라디칼 -NO₂를 의미한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "옥시"는 디라디칼 -O-를 의미한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "옥소"는 디라디칼 =O를 의미한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "카르보닐"은 디라디칼 -C(=O)-를 의미하며, -C(O)-로도 기재한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 부분 -C(O)OH를 의미하며, 대안으로 -COOH로도 기재한다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 -O-지방족 및 -O-카르보시클릴기를 비롯하여 알킬 에테르 라디칼, -O-알킬을 의미하며, 여기서 상기 알킬, 지방족 및 카르보시클릴기는 임의 치환되고, 용어 알킬, 지방족 및 카르보시클릴은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 알콕시 라디칼의 비한정적인 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등이 있다.

단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "술피닐"은 디라디칼 -S(=O)-를 의미한다.

- [0309] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "술포닐"은 디라디칼 $-S(=O)_2-$ 를 의미한다.
- [0310] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "술포아미드", "술포아미도" 및 "술포아미딜"은 디라디칼기 $-S(=O)_2-NH-$ 및 $-NH-S(=O)_2-$ 를 의미한다.
- [0311] 단독으로 또는 조합하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "술포아미드", "술포아미도" 및 "술포아미딜"은 디라디칼기 $-NH-S(=O)_2-NH-$ 를 의미한다.
- [0312] 둘 이상의 라디칼이 구조에 결합되는 치환기를 정의하는 데 연속적으로 사용되는 경우, 첫 번째 명명된 라디칼이 말단으로 간주되고, 마지막으로 명명된 라디칼이 당해 구조에 결합되는 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 따라서, 예를 들면, 라디칼 아릴알킬은 알킬기에 의해 당해 구조에 결합된다.
- [0313] **특정한 약학 용어**
- [0314] 본 명세서에서 사용되는 용어 "피험자", "환자" 또는 "개체"는 질환을 앓고 있는 개체에 관한 것이며, 포유류 및 비포유를 포함한다. 포유류는 포유류 부류의 임의의 구성원이며, 한정하는 것은 아니지만, 사람, 비사람 영장류, 예컨대 침팬지 및 기타 유인원 및 원숭이 중; 농장 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 실험실 동물, 예컨대 설치류, 예를 들면 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함한다. 비포유류의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 조류, 어류 등이 있다. 본 발명에서 제공되는 방법 및 조성물의 일부 구체예에서, 피험자는 포유류이다. 바람직한 구체예에서, 상기 개체는 사람이다. 상기 용어들은 감독 또는 의료 직업(예컨대, 의사, 간호사, 의료 보조원, 병원 잡역부, 호스피스 직원 등)을 요하는 것으로 해석해서는 안된다.
- [0315] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 기타 문법상 등가어는 질환 또는 병태 징후의 완화, 경감 또는 개선, 추가 징후의 방지, 징후의 근본적인 대사 원인의 개선 또는 방지, 질환 또는 병태의 억제, 예컨대 질환 또는 병태의 발생의 저지, 질환 또는 병태의 약화, 질환 또는 병태의 퇴행 유발, 질환 또는 병태에 의해 유발되는 병태의 약화, 또는 질환 또는 병태의 징후의 정지를 포함하며, 예방을 포함하는 것으로 한다. 상기 용어는 치료 이점 및/또는 예방 이점 달성을 더 포함한다. 치료 이점이란, 치료하고자 하는 근본적인 질환의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료 이점은, 일부 구체예에서, 피험자가 근본적인 질환으로 여전히 고통을 겪고 있다 하더라도, 개선이 상기 개체에서 관찰되도록 근본적인 질환과 연관된 생리학적 징후 중 하나 이상의 근절 또는 개선으로 달성된다. 예방 이점을 위하여, 특정 질환이 발병할 위험에 처한 환자 또는 질환의 진단이 이루어지지 않더라도 그 질환의 생리학적 징후 중 하나 이상이 보고되는 환자에게 본 조성물을 투여한다.
- [0316] 본 명세서에서 사용되는 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 생물학적 작용의 소정 부위에 화합물 또는 조성물의 전달을 가능하게 하는 데 사용되는 방법을 의미한다. 이러한 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(예컨대, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입), 국소 및 장내 투여를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 경구 투여된다.
- [0317] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량", "치료 유효량" 또는 "약학적 유효량"은 치료하고자 하는 질환 또는 병태의 징후 중 하나 이상을 어느 정도 경감시키는, 투여하고자 하는 하나 이상의 제제 또는 화합물의 충분량을 의미한다. 일부 구체예에서, 그 결과는 질환의 증상, 징후 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 소정의 변경이다. 예를 들면, 치료 용도에 대한 "유효량"은 임상적으로 유의적인 질환 감소를 제공하는 데 요구되는, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 일부 구체예에서, "유효"량은 개체마다 상이하다. 일부 구체예에서, 적절한 "유효"량은 임의의 적절한 기술(예컨대, 약물 에스칼레이션 연구)을 사용하여 결정된다.
- [0318] 조제물, 조성물 또는 성분과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "허용 가능한"은 치료하고자 하는 피험자의 일반 건강에 대해 지속적인 유해 효과를 갖지 않는 것을 의미한다.
- [0319] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 본 발명에 개시된 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 없애지 않고, 상대적으로 비독성인 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 의미한다(즉, 상기 물질을 개체에게 투여할 때, 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 조성물에 함유된 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호 작용하지 않는다).
- [0320] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 피험자에게 투여 및 이어서 흡수 후, 대사 경로에 의한 전환과 같

은 어떤 과정을 경유하여 활성이거나 또는 보다 활성인 종으로 전환되는 약물 전구체를 의미한다. 따라서, 상기 용어는 수용자에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 활성 대사물 또는 잔류물을 직간접적으로 제공할 수 있는 화합물의 임의의 유도체를 포함한다. 일부 프로드러그는 이것이 덜 활성이 되게 하고/하거나 약물에 가용성 또는 어떤 다른 성질을 부여하는, 프로드러그 상에 존재하는 화학기를 가진다. 화학기가 프로드러그로부터 개열 및/또는 변성되면, 활성 약물이 생성된다. 특히 바람직한 유도체 또는 프로드러그는 그러한 화합물이 환자에게 투여될 때 본 발명의 화합물의 생체이용률을 증가시키는 것(예컨대, 경구 투여된 화합물이 혈액으로 보다 빨리 흡수될 수 있게 함으로써) 또는 모체 화합물의 생물학적 격벽(예컨대, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 향상시키는 것이다.

[0321] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 명시된 화합물의 유리 산 또는 염기의 생물학적 유효성을 유지하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 의미한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 가지며, 따라서 다수의 무기 또는 유기 염기, 그리고 무기 및 유기 산 중 임의의 것과 반응하여 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다. 일부 구체예에서, 이러한 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 중에, 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적절한 유기산 또는 무기산과 개별적으로 반응시키고, 이와 같이 형성된 염을 단리시킴으로써 계내 제조될 수 있다.

[0322] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학 조성물"은, 한정하는 것은 아니지만, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 농후제, 부형제 등과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 화학 성분과 임의로 혼합되는 생물학적 활성 화합물을 의미한다.

[0323] 본 명세서에서 사용되는 용어 "담체"는 화합물을 세포 또는 조직으로 도입되는 것을 촉진하는, 비교적 무독성의 화학 화합물을 의미한다.

[0324] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학 조합", "추가 요법제 투여", "추가 치료제 투여" 등은 하나 이상의 활성 성분의 혼합 또는 배합으로 얻어지는 약학 요법을 의미하며, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물의 고정 및 비고정 조합 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합"이란, 본 발명에 개시된 화합물 하나 이상과 하나 이상의 조제를 단일 실체 또는 제형으로 환자에게 동시에 투여하는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합"이란, 본 발명에 개시된 화합물 하나 이상과 하나 이상의 조제를 개별 실체로서 동시에, 함께 또는 가변적인 간격의 시한으로 연속적으로 환자에게 투여하는 것을 의미하며, 그러한 투여는 환자의 체내에 둘 이상의 화합물의 유효 수준을 제공한다. 이것은 또한 각테일 요법, 예컨대 셋 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.

[0325] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공투여", "병용 투여" 및 이의 문법적 동등어 등은 선택된 치료제의 단일 환자로의 투여를 포함하는 것을 의미하며, 제제가 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해, 또는 동일 또는 상이한 시점에서 투여되는 치료 섭생을 포함하는 것으로 한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 다른 제제와 공투여된다. 이러한 용어는 둘 이상의 제제를 동물에게 투여하여 두 제제 및/또는 그 대사물이 동시에 동물에게 존재하도록 하는 것을 포함한다. 이것은 개별 조성물의 동시 투여, 개별 조성물의 상이한 시점에서의 투여 및/또는 두 제제가 존재하는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물과 다른 제제(들)는 단일 조성물로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물과 다른 제제(들)는 조성물 중에서 혼합된다.

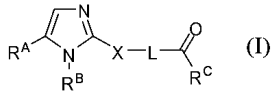
[0326] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대사물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체를 의미한다.

[0327] 본 명세서에서 사용되는 용어 "활성 대사물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 의미한다.

[0328] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대사되다"는 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매화되는 반응)의 총합을 의미한다. 일부 구체예에서, 효소는 화합물에 대한 구조 변형을 생성한다. 예를 들면, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매화하는 한편, 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자의 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 술포드릴기로의 전이를 촉매화한다. 대사에 대한 추가 정보는 문헌(*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996))에서 찾아볼 수 있다.

[0329] **화합물**

[0330] 특정 구체예에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



[0331]

[0332]

[0333]

[0334]

[0335]

[0336]

[0337]

[0338]

[0339]

[0340]

[0341]

[0342]

[0343]

[0344]

[0345]

[0346]

[0347]

[0348]

상기 식에서,

X는 O 또는 S이고;

L은 $-(CR^xR^{x'})_x-(CR^yR^{y'})_y-(CR^zR^{z'})_z-$ 이며; 여기서

x는 0 또는 1이고;

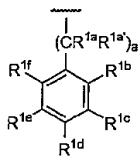
y는 0 또는 1이며;

z는 0 또는 1이고;

$R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 및 $R^{z'}$ 은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이거나; 또는

R^x 와 $R^{x'}$, 또는 R^y 와 $R^{y'}$, 또는 R^z 와 $R^{z'}$, 또는 R^x 와 R^y , 또는 R^y 와 R^z , 또는 R^x 와 R^z 는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있으며;

R^A 는 H, Cl, Br, I, NH_2 , 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 임의 치환 메틸, 임의 치환 에틸, 임의 치환 n-프로필, 임의 치환 i-프로필, CF_3 , CHF_2 또는 CH_2F 이고;



R^B 는 이며;

a는 0, 1 또는 2이고;

R^{1a} 는 H 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이며;

$R^{1a'}$ 은 H 또는 임의 치환 C_{1-3} 알킬이거나; 또는

R^{1a} 와 $R^{1a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

$R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}$ 및 R^{1f} 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHR'$, $S(O)_2NR'R''$, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는

R^{1b} 와 R^{1c} , 또는 R^{1c} 와 R^{1d} , 또는 R^{1d} 와 R^{1e} , 또는 R^{1e} 와 R^{1f} 는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있으며;

여기서, 상기 임의 치환기는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH_2 , NHR' , $NR'R''$, OH, OR' , SH, SR' , $C(O)R'$, CO_2H , $COOR'$, $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'R''$, SO_3H , $S(O)_2R'$, $S(O)_2NH_2$,

S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0349] 여기서,

[0350] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며;

[0351] R"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0352] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하고;

[0353] R^C는 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, OR^{2a}, SR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} 또는 이들의 조합이며, 여기서;

[0354] R^{2a}는 치환 C₁-C₄ 알킬, 임의 치환 C₅-C₁₀ 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이거나; 또는

[0355] R^{2a}는 약학적으로 허용 가능한 양이온이거나; 또는

[0356] R^{2a}는 -[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}이고;

[0357] R^{3a}는 수소, 임의 치환 C₁-C₁₀ 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이거나; 또는

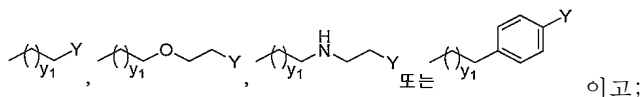
[0358] R^{3a}는 -[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}이며;

[0359] R^{4a}는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이고;

[0360] R^{4b}는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이거나; 또는

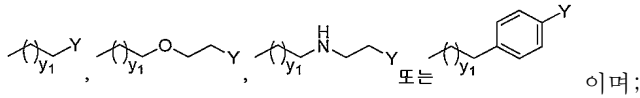
[0361] R^{4b}는 -[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}이며; 여기서

[0362] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, -L-OH, -L-SH, -L-NH₂, 치환-L-C₁-C₃ 알킬, 임의 치환-L-C₄-C₉ 알킬, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알켄일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알킨일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 헤테로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알켄일, 임의 치환-L-C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 할로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알콕시, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알킬아민, 임의 치환-1-디-(C₁-C₄)알킬아민, 임의 치환-L-C₅-C₇ 아릴, 임의 치환-L-C₅-C₇-헤테로아릴,



[0363] R^{5c}는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, -L-OH, -L-SH, -L-NH₂, 치환-L-C₁-C₃ 알킬, 임의 치환-L-C₄-C₉ 알킬, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알켄일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알킨일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 헤테로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알켄일, 임의 치환-L-C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 할로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알콕시, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알킬아민, 임의 치환-1-

다-(C₁-C₄)알킬아민, 임의 치환-L-C₅-C₇ 아릴, 임의 치환-L-C₅-C₇ 헤테로아릴,

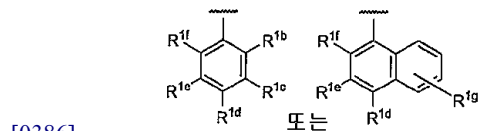


- [0364] 여기서, L은 결합, -C(O)-, -S(O) 또는 -SO₂-이고;
- [0365] y₁은 0, 1, 2 또는 3이며;
- [0366] Y는 OH, OMe, COOH, SO₃H, OSO₃H, OS(O)₂NH₂, P(O)(OH)₂, OP(O)(OH)₂, OP(O)(OH)(O-C₁₋₄ 알킬) 또는 NY²Y³Y⁴이고; 여기서
- [0367] Y² 및 Y³은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나; 또는
- [0368] Y²와 Y³은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 임의로 산소 원자 또는 제2 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성하며;
- [0369] Y⁴는 전자쌍 또는 산소 원자이고;
- [0370] m은 1, 2, 3, 4이며;
- [0371] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.
- [0372] 일부 구체예에서, X는 0이다. 일부 구체예에서, X는 S이다.
- [0373] 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이다.
- [0374] 일부 구체예에서, X는 S이고, x는 1이며, y는 0이고, z는 0이다.
- [0375] 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 H, F 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 H이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 F이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 메틸이다.
- [0376] 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이고, R^x는 H이며, R^{x'}은 H이다.
- [0377] 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이고, R^x는 F이며, R^{x'}은 F이다.
- [0378] 일부 구체예에서, x는 1이고, y는 0이며, z는 0이고, R^x는 메틸이며, R^{x'}은 메틸이다.
- [0379] 일부 구체예에서, X는 S이고, x는 1이며, y는 0이고, z는 0이며, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 H이거나 둘 다 F이다.
- [0380] 일부 구체예에서, R^x와 R^{x'}, 또는 R^y와 R^{y'}, 또는 R^z와 R^{z'}, 또는 R^x와 R^y, 또는 R^y와 R^z, 또는 R^x와 R^z는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하며, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 일부 구체예에서, R^x와 R^{x'}, 또는 R^y와 R^{y'}, 또는 R^z와 R^{z'}, 또는 R^x와 R^y, 또는 R^y와 R^z, 또는 R^x와 R^z는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^x와 R^{x'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^x와 R^y는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성한다.
- [0381] 일부 구체예에서, R^A는 H이다. 일부 구체예에서, R^A는 Br이다.
- [0382] 일부 구체예에서, a는 0이다.
- [0383] 일부 구체예에서, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} 및 R^{1f}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시

클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다.

[0384] 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}, 또는 R^{1c}와 R^{1d}, 또는 R^{1d}와 R^{1e}, 또는 R^{1e}와 R^{1f}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있다. 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성한다. 일부 구체예에서, R^{1b}와 R^{1c}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께 임의 치환 방향족 6원 고리를 형성한다.

[0385] 일부 구체예에서, R^B는 하기이다.



[0387] 상기 식에서,

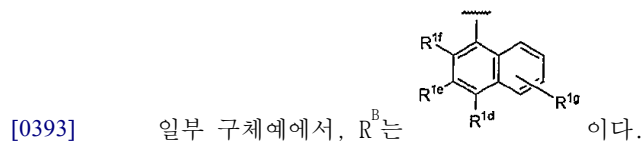
[0388] R^{1g}는 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0389] 여기서,

[0390] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며;

[0391] R"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

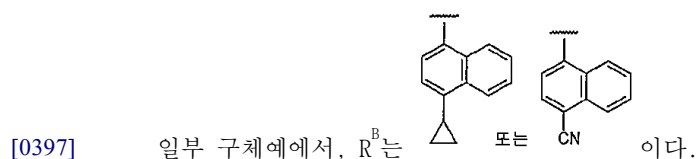
[0392] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성한다.



[0394] 일부 구체예에서, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 H이다.

[0395] 일부 구체예에서, R^{1d}는 CN, 알킬 또는 시클로알킬이다.

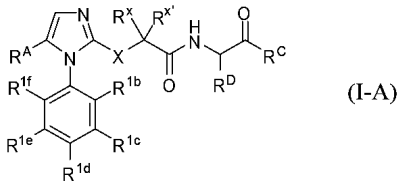
[0396] 일부 구체예에서, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 H이고, R^{1d}는 CN, 알킬 또는 시클로알킬이다. 일부 구체예에서, R^{1e}, R^{1f} 및 R^{1g}는 H이고, R^{1d}는 CN 또는 시클로프로필이다.



[0398] 일부 구체예에서, X는 S이고, x는 1이며, y는 0이고, z는 0이며, R^x 및 R^{x'}은 둘 다 H이거나 둘 다 F이다.

[0399] 일부 구체예에서, R^C는 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드이다. 일부 구체예에서, R^C는 아미노산 또는 디펩티드이다. 일부 구체예에서, R^C는 글리신, 알라닌 또는 발린이다. 일부 구체예에서, R^C는 글리신, 알라닌 또는 발린을 포함하는 디펩티드이다.

[0400] 특정 구체예에서, 하기 화학식 I-A의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



[0401]

[0402] 상기 식에서,

[0403] X는 O 또는 S이고;

[0404] R^A는 H, Cl, Br, I, NH₂, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 임의 치환 메틸, 임의 치환 에틸, 임의 치환 n-프로필, 임의 치환 i-프로필, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F이며;

[0405] R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} 및 R^{1f}는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는

[0406] R^{1b}와 R^{1c}, 또는 R^{1c}와 R^{1d}, 또는 R^{1d}와 R^{1e}, 또는 R^{1e}와 R^{1f}는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있고;

[0407] 여기서, 상기 임의 치환기는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며;

[0408] 여기서,

[0409] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

[0410] R''은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0411] R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하며;

[0412] R^C는 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, OR^{2a}, SR^{3a}, NR^{4a}R^{4b} 또는 이들의 조합이고, 여기서;

[0413] R^{2a}는 치환 수소, 임의 치환 C₁-C₁₀ 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이거나; 또는

[0414] R^{2a}는 약학적으로 허용 가능한 양이온이거나; 또는

[0415] R^{2a}는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}$ 이며;

[0416] R^{3a}는 수소, 임의 치환 C₁-C₁₀ 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클로알킬, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이거나; 또는

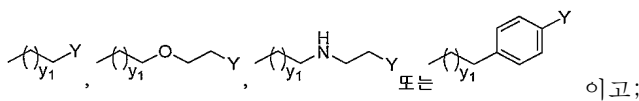
[0417] R^{3a}는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}$ 이고;

[0418] R^{4a}는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이며;

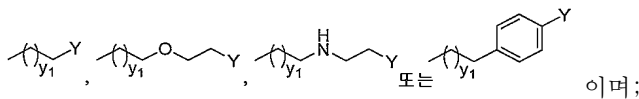
[0419] R^{4b}는 수소, 임의 치환 알킬, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 시클로알킬 또는 임의 치환 헤테로시클로알킬이거나; 또는

[0420] R^{4b}는 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}$ 이고; 여기서

[0421] R^{5a} 및 R^{5b}는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, -L-OH, -L-SH, -L-NH₂, 치환-L-C₁-C₃ 알킬, 임의 치환-L-C₄-C₉ 알킬, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알켄일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알킨일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 헤테로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알켄일, 임의 치환-L-C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 할로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알콕시, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알킬아민, 임의 치환-1-디-(C₁-C₄)알킬아민, 임의 치환-L-C₅-C₇ 아릴, 임의 치환-L-C₅-C₇-헤테로아릴,



[0422] R^{5c}는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 폴리펩티드, 지질, 인지질, 글리코시드, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리에틸렌 글리콜, -L-OH, -L-SH, -L-NH₂, 치환-L-C₁-C₃ 알킬, 임의 치환-L-C₄-C₉ 알킬, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알켄일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 알킨일, 임의 치환 L-C₂-C₅ 헤테로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알킬, 임의 치환-L-C₃-C₇ 시클로알켄일, 임의 치환-L-C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 할로알킬, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알콕시, 임의 치환-L-C₁-C₄ 알킬아민, 임의 치환-1-디-(C₁-C₄)알킬아민, 임의 치환-L-C₅-C₇ 아릴, 임의 치환-L-C₅-C₇ 헤테로아릴,



[0423] 여기서, L은 결합, -C(O)-, -S(O) 또는 -SO₂-이고;

[0424] y₁은 0, 1, 2 또는 3이며;

[0425] Y는 OH, OMe, COOH, SO₃H, OSO₃H, OS(O)₂NH₂, P(O)(OH)₂, OP(O)(OH)₂, OP(O)(OH)(O-C₁₋₄ 알킬) 또는 NY²Y³Y⁴이고; 여기서

[0426] Y² 및 Y³는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이거나; 또는

[0427] Y²와 Y³는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 임의로 산소 원자 또는 제2 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

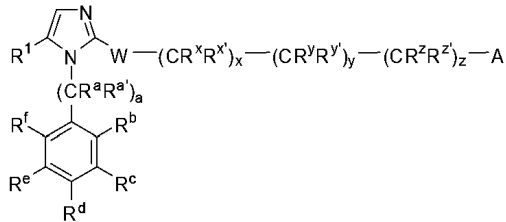
[0428] Y^4 는 전자쌍 또는 산소 원자이고;

[0429] m은 1, 2, 3, 4이며;

[0430] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고;

[0431] R^D 는 천연 또는 비천연 아미노산 잔기이다.

[0432] 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시되어 있다:



(II)

[0433]

[0434] 상기 식에서,

[0435] W는 O, S, S(O), S(O)₂, NH, N(임의 치환 알킬), CH₂, CH₂O, CH₂S 또는 CH₂NH이고;

[0436] R^1 은 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CF₂H, CF₃, CN, OH, NO₂, NH₂, NH(알킬) 또는 N(알킬)(알킬), SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, CO₂-알킬, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알콕시, 임의 치환 S-알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이며;

[0437] a는 0, 1 또는 2이고;

[0438] R^a 는 H 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이며;

[0439] $R^{a'}$ 은 H 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이거나; 또는

[0440] R^a 와 $R^{a'}$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;

[0441] R^b , R^c , R^d , R^e 및 R^f 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며; 여기서

[0442] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

[0443] R''은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0444] R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하며; 또는

[0445] R^b 와 R^c , 또는 R^c 와 R^d , 또는 R^d 와 R^e , 또는 R^e 와 R^f 는 이들이 결합되어 있는 두 개의 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있고;

[0446] 여기서 상기 임의의 치환기는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며;

[0447] x는 0 또는 1이고;

[0448] y는 0 또는 1이며;

[0449] z는 0 또는 1이고;

[0450] R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z 및 R^{z'}은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이거나; 또는

[0451] R^x와 R^{x'}, 또는 R^y와 R^{y'}, 또는 R^z와 R^{z'}, 또는 R^x와 R^y, 또는 R^y와 R^z, 또는 R^x와 R^z는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 0, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있으며;

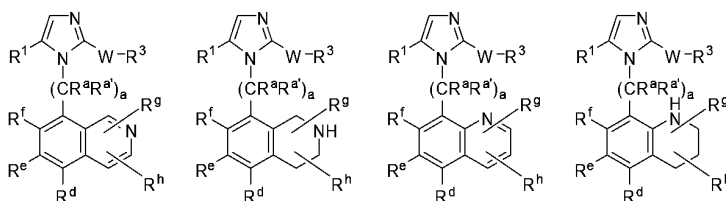
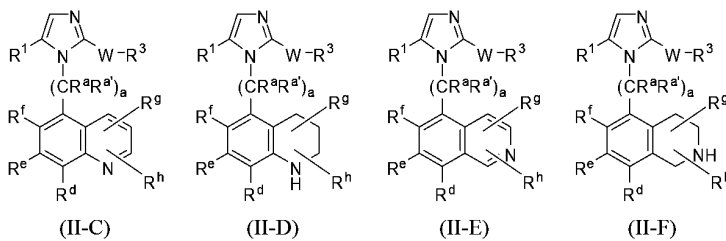
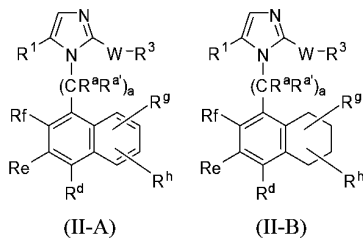
[0452] A는 H, C(O)O-B¹ 또는 C(O)NH-B²이고; 여기서

[0453] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이며;

[0454] B²는 H 또는 임의 치환 C₁₋₆ 알킬이고; 여기서

[0455] 모든 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 더 임의 치환될 수 있다.

[0456] 본 발명의 다른 양태는 하기 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, II-E, II-F, II-G, II-H, II-I 또는 II-J의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 제공한다:

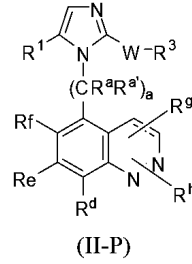
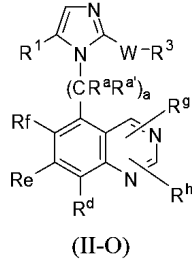
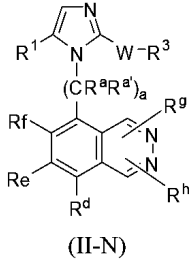
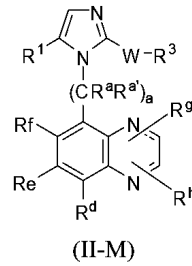
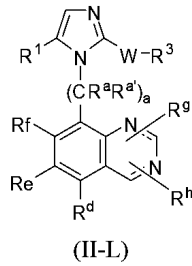
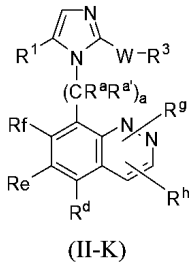


[0457]

[0458]

- [0459] 상기 식에서,
- [0460] W는 O, S, S(O), S(O)₂, NH, N(임의 치환 알킬), CH₂, CH₂O, CH₂S 또는 CH₂NH이고;
- [0461] R¹은 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CF₂H, CF₃, CN, OH, NO₂, NH₂, NH(알킬) 또는 N(알킬)(알킬), SO₂CH₃, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, CO₂-알킬, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알콕시, 임의 치환 S-알킬, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴이며;
- [0462] a는 0, 1 또는 2이고;
- [0463] R^a는 H 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이며;
- [0464] R^{a'}은 H 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이거나; 또는
- [0465] R^a와 R^{a'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 3원, 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하고;
- [0466] R^d, R^e, R^f, R^g 및 R^h는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R", 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며; 여기서
- [0467] R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;
- [0468] R"은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는
- [0469] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성하고;
- [0470] R³은 -(CR^xR^{x'})_x-(CR^yR^{y'})_y-(CR^zR^{z'})_z-A이고; 여기서
- [0471] x는 0 또는 1이고;
- [0472] y는 0 또는 1이며;
- [0473] z는 0 또는 1이고;
- [0474] R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z 및 R^{z'}은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 임의 치환 C₁₋₃ 알킬이거나; 또는
- [0475] R^x와 R^{x'}, 또는 R^y와 R^{y'}, 또는 R^z와 R^{z'}, 또는 R^x와 R^y, 또는 R^y와 R^z, 또는 R^x와 R^z는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 임의 치환 방향족 또는 비방향족 3 내지 7원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 포함하는, 1 또는 2 개의 추가의 임의 치환 방향족 또는 비방향족 5원, 6원 또는 7원 고리에 임의로 축합될 수 있으며;
- [0476] A는 H, C(O)O-B¹ 또는 C(O)NH-B²이고; 여기서
- [0477] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이며;
- [0478] B²는 H 또는 임의 치환 C₁₋₆ 알킬이고; 여기서
- [0479] 모든 알킬, 알킬렌, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 더 임의 치환될 수 있다.
- [0480] 본 발명의 다른 양태는 하기 화학식 II-K, II-L, II-M, II-N, II-O 또는 II-P의 화합물 또는 이의 대사물, 약

학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 제공한다:



[0481]

[0482]

상기 식에서,

[0483]

R^g 및 R^h는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서

[0484]

R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며;

[0485]

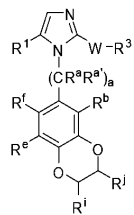
R''은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0486]

R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성한다.

[0487]

다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 II-Q의 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 제공한다:



[0488]

(II-Q)

[0489]

상기 식에서,

[0490]

Rⁱ 및 R^j는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, 알킬, 시클로알킬, 시클로프로필메틸, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR', S(O)₂NR'R'', 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서

[0491]

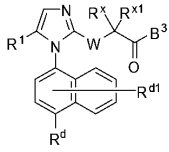
R'은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이며;

[0492]

R''은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0493] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 복소환 고리를 형성한다.

[0494] 특정 구체예에서, 하기 구조를 가진 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



[0495]

[0496] 상기 식에서,

[0497] W는 O 또는 S이고;

[0498] R¹은 H, F, Cl, Br, I, -CH₂F, -CF₂H, -CF₃, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -CO₂-C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알켄일, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄S-알킬, C₃₋₆시클로알킬, 임의 치환 C₁₋₆헤테로시클로알킬, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 5원 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0499] R^d는 F, Cl, Br, I, CF₃, 아릴, 헤테로아릴, CN, NO₂, NH₂, NHR', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, SO₃R', S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R"이고;

[0500] R^{d1}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R" 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;

[0501] 각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

[0502] 각각의 R"은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0503] R'과 R"은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

[0504] R^x 및 R^{x'}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R", OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R", SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R"이거나; 또는

[0505] R^x와 R^{x'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이중 원자를 함유하는, 임의 치환 비방향족 3원 내지 7원 고리를 형성하고;

[0506] B³은 OB¹, NB²₂, 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이며;

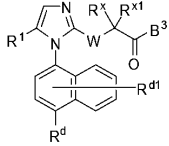
[0507] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;

[0508] 각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.

[0509] 일부 구체예에서, W는 S이다. 일부 구체예에서, W는 O이다. 일부 구체예에서, B³은 OB¹이다. 일부 구체예에서, B¹은 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온이다. 일부 구체예에서, B³은 NB²₂이다. 상기 중 어느 한 화

합물은 B³가 아미노산 잔기 또는 이의 저급 알킬 에스테르인 것이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 독립적으로 H, F, CF₃ 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^x는 F이고, R^{x1}은 F이다. 일부 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂ 또는 CH₃이다. 일부 구체예에서, R¹은 Br이다. 일부 구체예에서, R^d는 H, F, Cl, Br, I, CF₃ 또는 CN이다.

[0510] 특정 구체예에서, 하기 구조를 가진 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



[0511]

상기 식에서,

[0513] W는 O 또는 S이고;

[0514] R¹은 H, F, Cl, Br, I, -CH₂F, -CF₂H, -CF₃, -CN, -OH, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₄알킬), -N(C₁₋₄알킬)(C₁₋₄알킬), -SO₂CH₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -CO₂-C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알켄일, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄S-알킬, C₃₋₆시클로알킬, 임의 치환 C₁₋₆헤테로시클로알킬, 임의 치환 페닐 또는 임의 치환 5원 또는 6원 헤테로아릴이며;

[0515] R^d는 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NO₂, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, SO₃R', S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이고;

[0516] R^{d1}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R'' 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;

[0517] 각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

[0518] 각각의 R''은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0519] R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

[0520] R^x는 F, Cl, Br, I 또는 C₁-C₃ 플루오로알킬이고;

[0521] R^{x'}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이며;

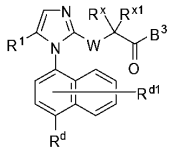
[0522] B³은 OB¹, NB², 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이며;

[0523] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;

[0524] 각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.

[0525] 일부 구체예에서, W는 S이다. 일부 구체예에서, W는 O이다. 일부 구체예에서, B³은 OB¹이다. 일부 구체예에서, B¹은 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온이다. 일부 구체예에서, B³은 NB²이다. 상기 중 어느 한 화합물은 B³가 아미노산 잔기 또는 이의 저급 알킬 에스테르인 것이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x'}은 독립적으로 H, F, 메틸 또는 CF₃이다. 일부 구체예에서, R^x는 F이고, R^{x'}은 F이다. 일부 구체예에서, R¹은 H, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H, CF₃, NH₂ 또는 CH₃이다. 일부 구체예에서, R¹은 Br이다. 일부 구체예에서, R^d는 F, Cl, Br, I, CF₃ 또는 CN이다.

[0526] 특정 구체예에서, 하기 구조를 가진 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그가 본 발명에서 개시된다:



[0527]

[0528] 상기 식에서,

[0529] W는 O 또는 S이고;

[0530] R¹은 할로 또는 할로알킬이며;

[0531] R^d는 H이고;

[0532] R^{d1}은 독립적으로 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R'' 중에서 선택되는 0 내지 4 개의 치환기이며;

[0533] 각각의 R'은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이고;

[0534] 각각의 R''은 독립적으로 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필메틸 또는 페닐이거나; 또는

[0535] R'과 R''은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 임의 치환 포화 또는 불포화 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하며;

[0536] R^x 및 R^{x'}은 각각 독립적으로 H, 임의 치환 알킬, 임의 치환 알켄일, 임의 치환 알킨일, 임의 치환 헤테로알킬, 임의 치환 헤테로알켄일, 임의 치환 헤테로알킨일, 임의 치환 시클로알킬, 임의 치환 시클로알켄일, 임의 치환 헤테로시클릴, 임의 치환 아릴, 임의 치환 헤테로아릴, 할로, CN, NH₂, NHR', NR'R'', OH, OR', SH, SR', C(O)R', CO₂H, COOR', CONH₂, CONHR', CONR'R'', SO₃H, S(O)₂R', S(O)₂NH₂, S(O)₂NHR' 또는 S(O)₂NR'R''이거나; 또는

[0537] R^x와 R^{x'}은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께, 임의로 O, N 및 S 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 이종 원자를 함유하는, 임의 치환 비방향족 3원 내지 7원 고리를 형성하고;

[0538] B³은 OB¹, NB², 또는 아미노산 잔기 또는 이의 알킬 에스테르이며;

[0539] B¹은 H, 임의 치환 C₁₋₆ 알킬 또는 약학적으로 허용 가능한 양이온이고;

- [0540] 각각의 B²는 독립적으로 H 또는 임의 치환 알킬이다.
- [0541] 일부 구체예에서, W는 S이다. 일부 구체예에서, W는 O이다. 일부 구체예에서, B³은 OB¹이다. 일부 구체예에서, B¹은 알칼리 금속 양이온 또는 알칼리토 금속 양이온이다. 일부 구체예에서, B³은 NB²₂이다. 일부 구체예에서, B³은 아미노산 잔기 또는 임의 알킬 에스테르이다. 일부 구체예에서, R^x 및 R^{x1}은 독립적으로 H, F, CF₃ 또는 메틸이다. 일부 구체예에서, R^x는 메틸이고, R^{x1}은 메틸이다.
- [0542] **합성 절차**
- [0543] 다른 양태에서, 본 발명에 개시된 화합물의 합성 방법이 제공된다. 본 발명에 개시된 화합물은 후술되는 방법 중 임의의 것에 의해 제조된다. 하기 절차 및 실시예는 그러한 방법을 예시하는 것으로 의도한다. 상기 절차나 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명을 한정하는 것으로 해석해서는 안된다. 본 발명에 개시된 화합물은 또한, 표준 합성 기술을 사용하거나, 또는 그러한 방법을 본 명세서에 기재된 방법과 조합하여 사용하여 합성된다.
- [0544] 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질은 시중 공급처, 예컨대 Aldrich Chemical Co.(미국 위스콘신주 밀워키 소재), Sigma Chemical Co.(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 구입하였다. 일부 구체예에서, 출발 물질을 합성하였다.
- [0545] 본 발명에 개시된 화합물 및 상이한 치환기를 가진 다른 관련 화합물은, 예를 들면 문헌(March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 및 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999))(상기 문헌 모두 그 개시 내용을 참고 인용함)에 기재된 임의의 적절한 기술을 사용하여 합성하였다. 본 발명에서 제공되는 바와 같은 화학식에서 보이는 다양한 부분들은 임의의 적절한 방법을 사용하여 얻는다. 하기 합성 방법은 본 발명에 개시된 화합물을 합성하기 위한 지침으로서 제공된다.
- [0546] 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유 결합의 형성
- [0547] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 새로운 작용기 또는 치환기를 형성하는 데 다양한 친전자체 또는 친핵체를 사용하여 변성시킬 수 있다. 제목이 "공유 결합 및 임의 전구체의 예"인 하기 표는 공유 결합 및 전구체 작용기의 선택된 예를 열거한다. 전구체 작용기는 친전자성 기와 친핵성 기로서 나타낸다.

공유 결합 및 이의 전구체의 예		
공유 결합 생성물	친전자체	친핵체
카르복시아미드	활성화 에스테르	아민/아닐린
카르복시아미드	아실 아지드	아민/아닐린
카르복시아미드	아실 아지드	아민/아닐린
에스테르	아실 아지드	알코올/페놀
에스테르	아실 아지드	알코올/페놀
카르복시아미드	아실 아지드	아민/아닐린
이미드	알데히드	아민/아닐린
히드라존	알데히드 또는 케톤	히드라진
옥심	알데히드 또는 케톤	히드록실아민
알킬 아미드	알킬 할라이드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할라이드	카르복실산
티오에테르	알킬 할라이드	티올
에테르	알킬 할라이드	알코올/페놀
티오에테르	알킬 술포네이트	티올
에스테르	알킬 술포네이트	카르복실산
에테르	알킬 술포네이트	알코올/페놀
에스테르	무수물	알코올/페놀
카르복시아미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할라이드	티올
아릴 아민	아릴 할라이드	아민
티오에테르	아지리딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카르복시아미드	카르복실산	아민/아닐린
에스테르	카르복실산	알코올
히드라진	히드라진	카르복실산
N-아실우레아 또는 무수물	카르보디이미드	카르복실산
에스테르	디아조알칸	카르복실산
티오에테르	에폭사이드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아진일 에테르	할로트리아진	알코올/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알코올/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스파이트 에스테르	포스포아미다이트	알코올
실릴 에테르	실릴 할라이드	알코올
알킬 아민	술포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	술포네이트 에스테르	티올
에스테르	술포네이트 에스테르	카르복실산
에테르	술포네이트 에스테르	알코올
술포아미드	술포닐 할라이드	아민/아닐린
술포네이트 에스테르	술포닐 할라이드	페놀/알코올

[0548]

[0549]

보호기의 사용

[0550]

일부 구체예에서, 반응성 작용기, 예를 들면 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시기는 이들이 최종 생성물에 요망되는 경우, 반응에서 이들의 원치않는 참여를 피하기 위하여 이들을 보호하는 것이 필요하다. 보호기는 일부 또는 모든 반응성 부분을 차단하는 데 사용되며, 보호기가 제거될 때까지 그러한 기가 화학 반응에 참여하는 것을 방지한다. 각각의 보호기는 상이한 수단에 의해 제거 가능한 것이 바람직하다. 전체적으로 이질적인 반응 조건 하에서 개열되는 보호기는 차등적인 제거의 요건을 충족시킨다. 일부 구체예에서, 보호기는 산, 염기, 가수소분해 또는 이들의 조합에 의해 제거된다. 일부 구체예에서, 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 기들은 산 불안정성이고, 일부 구체예에서, 가수소분해에 의해 제거될 수 있는 Cbz 기 및 염기 불안정성인 Fmoc 기의 존재 하에 카르복시 및 히드록시 반응성 부분을 보호하는 데 사용된다. 일부 구체예에서, 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 t-부틸 카르바메이트와 같은 산 불안정성 기 또는 산과 염기에 안정하지만, 가수분해적으로 제거될 수 있는 카르바메이트로 차단된 아민의 존재 하에, 한정하는 것은 아니지만, 메틸, 에틸 및 아세틸과 같은 염기 불안정성 기로 차단된다.

[0551]

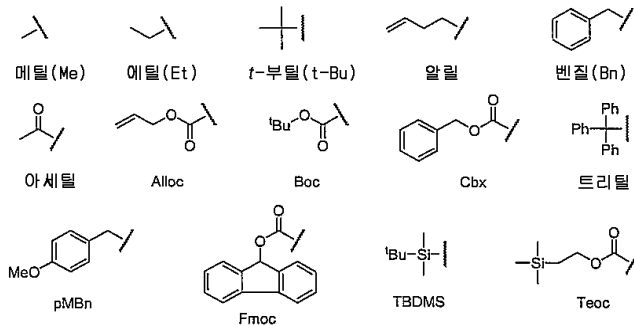
일부 구체예에서, 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 가수분해적으로 제거될 수 있는 보호기, 예컨대 벤질 기로 차단된다. 일부 구체예에서, 산과 수소 결합을 할 수 있는 아민기는 염기 불안정성 기, 예컨대 Fmoc로 차단된다. 일부 구체예에서, 카르복실산 반응성 부분은 본 명세서에서 예시된 바와 같은 간단한 에스테르 화합물로 전환시킴으로써 보호된다. 일부 구체예에서, 카르복실산 반응성 부분은 2,4-디메톡시벤질과 같은 산화적으로

제거 가능한 보호기로 차단하는 한편, 공존하는 아미노기를 플루오르화물 불안정성 실릴 카르바메이트로 차단한다.

[0552] 일부 구체예에서, 알릴 차단기는 산 및 염기 보호기의 존재 하에서 사용되는데, 전자가 안정하기 때문이다. 일부 구체예에서, 알릴 차단기는 후에 금속 또는 파이 산 촉매에 의해 제거된다. 예를 들면, 알릴 차단된 카르복실산은 산 불안정성 t-부틸 카르바메이트 또는 염기 불안정성 아세테이트 아민 보호기의 존재 하에 Pd 촉매화 반응으로 탈보호된다.

[0553] 일부 구체예에서, 보호기는 화합물 또는 중간체가 결합되는 수지이다. 특정예에서, 잔기가 수지에 결합되어 있는 한, 그 작용기는 차단되어 반응할 수 없다. 수지로부터 떨어지면, 작용기는 반응을 할 수 있다.

[0554] 일부 구체예에서, 보호기는 다음과 같다:



[0555] 다른 보호기 및 보호기의 생성과 그 제거에 적용할 수 있는 기술의 상세한 설명은 문헌(Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994)에 기재되어 있으며, 그 개시 내용을 참고 인용한다.

[0557] **추가 형태**

[0558] 이성질체

[0559] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 기하학적 이성질체로서 존재한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 하나 이상의 이중 결합을 가진다. 본 발명에서 제공되는 화합물은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게젠(E) 및 주잠멘(Z) 이성질체, 뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다.

[0560] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 호변이성체로서 존재한다. 본 발명에 개시된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 내에서 모든 가능한 호변이성체를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가진다. 일부 구체예에서, 각각의 중심은 R 배열, S 배열로 존재한다. 본 발명에 개시된 화합물은 모든 부분 입체 이성질체, 거울상 입체 이성질체 및 에피머 형태, 뿐만 아니라 이들의 상응하는 혼합물을 포함한다. 본 발명에서 제공되는 화합물 및 방법의 추가 구체예에서, 단일 제조 단계, 조합 또는 상호 전환으로부터 생기는 거울상 입체 이성질체 및/또는 부분 입체 이성질체는 본 명세서에 기재된 응용 분야에 유용하다.

[0561] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분해제와 반응시켜서 한 쌍의 부분 입체 이성질체 혼합물을 형성하고, 상기 부분 입체 이성질체를 분리하며, 광학적으로 순수한 거울상 입체 이성질체를 회수함으로써 개별 입체 이성질체로서 제조한다. 일부 구체예에서, 거울상 입체 이성질체의 분해는 본 발명에 개시된 화합물의 공유 부분 입체 이성질체 유도체를 사용하여 수행된다. 일부 구체예에서, 거울상 입체 이성질체의 분해는 해리 가능한 착체(예를 들면, 결정 부분 입체 이성질체 염)를 사용하여 수행된다. 특정예에서, 부분 입체 이성질체는 구별되는 물리적 성질(예컨대, 용점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 가진다. 일부 구체예에서, 부분 입체 이성질체는 이러한 부동성의 이점을 취하여 분리된다. 일부 구체예에서, 부분 입체 이성질체는 키랄 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는 용해도차에 기초한 분리/분해 기술에 의해 분리한다. 그 다음, 광학적으로 순수한 거울상 입체 이성질체를 라세미화를 초래하지 않는 임의의 실시 수단에 의해 분해제와 함께 회수한다.

[0562] 표지된 화합물

[0563] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 동위 원소 표지된 형태로 존재한다. 본 발명은 그러한 동위 원소 표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 그러한 동위 원소 표지된 화합물을

약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 더 제공한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 또한, 본 명세서에서 설명한 것과 동일하지만, 사실은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자로 대체된 동위 원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명에 개시된 방법 또는 화합물과 함께 사용되는 동위 원소는, 한정하는 것은 아니지만, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오르 및 염소의 동위 원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 전술한 동위 원소 및/또는 다른 원자의 동위 원소를 함유하는 본 발명에 개시된 화합물 및 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범주 내에 있다. 특정한 동위 원소 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위 원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 도입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 삼중수소화, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위 원소가 제조 및 검출의 용이성에 특히 바람직하다. 일부 구체예에서, 중동위원소(예컨대, 중수소, 즉, ^2H)와의 치환은 본 발명에 개시된 방법 또는 화합물로 이용된다. 특정예에서, 중동위 원소는 더 큰 대사 안정성, 예를 들면 생체내 반감기 증가 또는 투약 요건 감소를 가져오는 일정한 치료 이점을 산출한다. 일부 구체예에서, 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명에 개시된 임의의 절차로 동위원소 표지되지 않은 용이하게 이용 가능한 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써 동위원소 표지된다.

[0564] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은, 한정하는 것은 아니지만, 발색단 또는 형광 부분, 생발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 비롯한 다른 수단에 의해 표지된다.

[0565] 대사물

[0566] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 대사물로서 존재한다. 본 발명은 그러한 대사물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 그러한 대사물을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 더 제공한다.

[0567] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 다양한 대사 메커니즘, 예컨대 가수분해, 산화, 당분해, 인산화, 알킬화, 탈할로젠화 또는 이들의 조합에 의해 대사된다.

[0568] 약학적으로 허용 가능한 염

[0569] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다. 본 발명은 그러한 약학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 그러한 약학적으로 허용 가능한 염을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 더 제공한다.

[0570] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 산 기 또는 염기 기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 가지며, 따라서 다수의 무기 또는 유기 염기, 그리고 무기 및 유기 산 중 임의의 것과 반응하여 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다. 일부 구체예에서, 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 중에, 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적절한 산 또는 염기와 개별적으로 반응시키고, 이와 같이 형성된 염을 단리시킴으로써 계내 제조될 수 있다.

[0571] 본 발명에 개시된 화합물을 광산, 유기산 또는 무기염기, 예컨대 아세트이트, 아크릴레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 비스퀴나이트, 브로마이드, 부티레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 카프로에이트, 카프릴레이트, 클로로벤조에이트, 클로라이드, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 데카노에이트, 디글루코네이트, 디히드로젠포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술포네이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 히드록시벤조에이트, γ -히드록시부티레이트, 염산, 브롬산, 요오드산, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이소부티레이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로젠포스페이트, 1-나프탈렌술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 피루베이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로술포네이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐부티레이트, 프로판술포네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포에이트, 술포아이드, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 운데코네이트 및 크실렌술포네이트와 반응시킴으로써 제조된 염들을 포함한다.

[0572] 또한, 본 발명에 개시된 화합물은 임의로 화합물의 유리 염기 형태를 약학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기

산, 예를 들어 한정하는 것은 아니지만, 무기산, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 질산, 이난, 마테인산 등; 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, Q-톨루엔술포산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 아릴술포산, 메탄술포산, 에탄술포산, 1,2-에탄디술포산, 2-히드록시에탄술포산, 벤젠술포산, 2-나프탈렌술포산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 실리실산, 스테이라산 및 무콘산과 반응시킴으로써 형성되는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제조한다. 그 자체로는 약학적으로 허용 가능하지 않은 다른 산, 예컨대 옥살산은 임의로 본 발명의 화합물과 이의 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 얻는 데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용된다.

[0573] 일부 구체예에서, 유리 산 기를 포함하는 본 발명에 개시된 화합물은 적절한 염기, 예컨대, 약학적으로 허용 가능한 금속 이온의 수산화물, 탄산염, 중탄산염 또는 약학적으로 허용 가능한 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킨다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기의 예시적인 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨, $N^+(C_{1-4}알킬)_4$ 등을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다. 본 발명에 개시된 화합물은 또한 이것이 함유하는 임의의 염기성 질소 함유기의 4차화를 포함함을 이해해야 한다. 일부 구체예에서, 수용성 또는 지용성 또는 분산성 생성물은 그러한 4차화에 의하여 얻을 수 있다. 본 발명에 개시된 화합물은 임의로 모체 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들면 알칼리 금속 이온, 알칼리토 금속 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 유기 염기와 배위 결합하는 경우에 형성되는 약학적으로 허용 가능한 염으로 제조된다. 일부 구체예에서, 염기 부가 염은 또한, 본 발명에 개시된 화합물의 유리 산 형태를 약학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기, 예를 들어, 한정하는 것은 아니지만, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와, 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등과 같은 무기 염기와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 개시된 화합물의 염 형태는 임의로 출발 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조된다.

[0574] 용매화물

[0575] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 그러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 그러한 용매화물을 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 더 제공한다.

[0576] 특정예에서, 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 함유한다. 일부 구체예에서, 용매화물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매를 사용하여 결정화 공정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되며, 또는 알코올화물은 용매가 알코올일 때 형성된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 용매화물은 본 명세서에 기재된 공정 동안 제조되거나 형성된다. 단지 예를 들자면, 본 발명에 개시된 화합물의 수화물은 유기 용매, 예를 들어, 한정하는 것은 아니지만, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 사용하여 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화함으로써 용이하게 제조된다. 일부 구체예에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 용매화 형태뿐만 아니라, 비용매화 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 방법을 위한 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주한다.

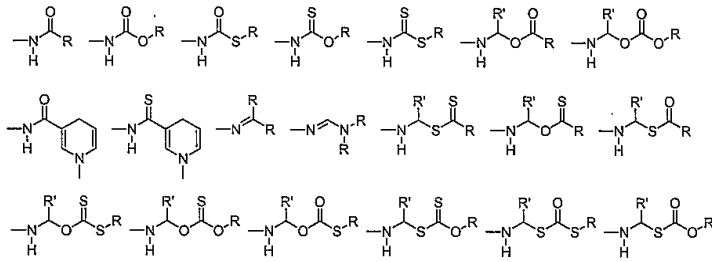
[0577] 다형체

[0578] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 다형체로서 존재한다. 본 발명은 그러한 다형체를 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 그러한 다형체를 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 더 제공한다.

[0579] 따라서, 본 발명에 개시된 화합물은 다형체로 알려진 모든 결정 형태를 포함한다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 패킹 배열을 포함한다. 특정예에서, 다형체는 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형태, 광학 및 전기 특성, 안정성 및 용해도를 가진다. 특정예에서, 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 또는 이들의 조합이 변경되면, 단일 결정 형태가 우세해지게 된다.

[0580] 프로드러그

- [0581] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 프로드러그로서 존재한다. 본 발명은 그러한 프로드러그를 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 그러한 프로드러그를 약학 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 더 제공한다.
- [0582] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 피험자에게 투여 및 이어서 흡수 후, 대사 경로에 의한 전환과 같은 어떤 과정을 경유하여 활성이거나 또는 보다 활성인 종으로 전환되는 약물 전구체를 의미한다. 일부 프로드러그는 이것이 덜 활성이 되게 하고/하거나 약물에 가용성 또는 어떤 다른 성질을 부여하는, 프로드러그 상에 존재하는 화학기를 가진다. 화학기가 프로드러그로부터 개별 및/또는 변성되면, 활성 약물이 생성된다.
- [0583] 특정예에서, 프로드러그는 이들이 모체 약물보다 더 용이하게 투여되기 때문에 유용하다. 특정예에서, 프로드러그는 경구 투여에 의해 생체 이용 가능하게 될 수 있는 반면에, 모체는 그렇지 않다. 일부 구체예에서, 프로드러그는 모체 약물에 비하여 약학 조성물에서 개선된 용해도를 가진다. 한정하는 것은 아니지만, 프로드러그의 일례는 수용성이 이동성에 불리한 세포막을 가로지르는 투과를 촉진하기 위하여 에스테르("프로드러그")로서 투여되지만, 그 후 수용성이 유리한 세포 안에 들어가면 활성체인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해되는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물이다. 프로드러그의 또 다른 예는 산기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)인데, 이 경우 펩티드는 대사되어 그 활성 부분을 드러낸다.
- [0584] 다양한 형태의 프로드러그는, 예를 들면, 문헌(Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs" in *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191, 본 명세서에서 참고 인용함)에서 찾아볼 수 있는 것들을 포함한다.
- [0585] 일부 구체예에서, 프로드러그는 부위 특이적인 조직으로의 약물 전달을 향상시키기 위한 개질제로서 사용하기 위하여 가역적 약물 유도체로서 설계된다. 지금까지의 프로드러그의 설계는 물이 주로 용매인 영역으로 표적화하기 위한 치료 화합물의 효과적인 수용성을 증가시키는 것이었다.
- [0586] 또한, 본 발명에 개시된 화합물의 프로드러그 유도체는 문헌(Saulnier *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985)에 기재된 것과 같은 방법에 의해 제조된다. 단지 예를 들자면, 적절한 프로드러그는 비유도체화 화합물을 적절한 카르바미late, 에컨대 한정하는 것은 아니지만, 1,1-아실옥시알킬카르바노클로리데이트, 파라-니트로페닐 카르보네이트 등과 반응시킴으로써 제조된다. 프로드러그가 생체내에서 대사되어 전술한 바와 같은 유도체를 형성하는 본 발명에 개시된 화합물의 프로드러그 형태는 본 발명의 청구 범위 내에 포함된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 일부는 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 프로드러그이다.
- [0587] 일부 구체예에서, 프로드러그는 아미노산 잔기 또는 2 이상(예컨대, 2, 3 또는 4)의 아미노산 잔기의 폴리펩티드 사슬이 아마이드 또는 에스테르 결합을 통하여 본 발명의 화합물의 아미노, 히드록시 또는 카르복실산 기에 공유 결합된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는, 한정하는 것은 아니지만, 20 가지 천연 아미노산을 포함하며, 또한 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시르톨린, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 포함한다. 다른 구체예에서, 프로드러그는 핵산 잔기 또는 2 이상(예컨대, 2, 3 또는 4)의 핵산 잔기의 올리고뉴클레오타이드가 본 발명의 화합물에 공유 결합된 화합물을 포함한다.
- [0588] 또한, 본 발명에 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 프로드러그는, 한정하는 것은 아니지만, 에스테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히 염기, 쉬프 염기, 아미노산 컨쥬게이트, 인산 에스테르, 금속 염 및 술폰산 에스테르를 포함한다. 일부 구체예에서, 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실기를 가진 화합물은 프로드러그로 전환된다. 예를 들면, 유리 카르복실산은 아마이드 또는 알킬 에스테르로서 유도체화된다. 일부 구체예에서, 프로드러그 부분은, 한정하는 것은 아니지만, 에테르, 아민 및 카르복실산 작용기를 비롯한 기를 포함한다.
- [0589] 히드록시 프로드러그는 에스테르, 에컨대 한정하는 것은 아니지만, 아크릴옥시알킬(예컨대, 아크릴옥시메틸, 아크릴옥시에틸) 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 인산 에스테르, 술폰산 에스테르, 황산 에스테르 및 디술폰드 함유 에스테르; 에테르, 아마이드, 카르바메이트, 헤미숙시네이트, 디메틸아미노아세테이트 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 포함하며, 문헌(*Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115)에 개략 설명되어 있다.
- [0590] 아민 유도체화 프로드러그는, 한정하는 것은 아니지만, 하기 기들 및 기들의 조합, 뿐만 아니라 술폰아미드 및 포스포아미드를 포함한다:



[0591]

[0592]

특정예에서, 임의의 방향족 고리 부분 상의 부위는 다양한 대사 반응을 받기 쉽다. 일부 구체예에서, 방향족 고리 구조 상에 적절한 치환기를 도입하면, 이 대사 경로가 감소, 최소화 또는 제거된다.

[0593]

약동학

[0594]

일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 10 시간의 생체내 반감기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 9 시간의 생체내 반감기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 8 시간의 생체내 반감기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 7 시간의 생체내 반감기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 생체내 반감기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 5 시간의 생체내 반감기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 4 시간의 생체내 반감기를 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간 내지 약 3 시간의 생체내 반감기를 가진다.

[0595]

일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 24 시간, 약 2 일, 약 3 일, 약 4 일, 약 5 일, 약 6 일 또는 약 7 일의 생체내 반감기를 가진다.

[0596]

일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약 2.1 시간, 약 2.2 시간, 약 2.3 시간, 약 2.4 시간, 약 2.5 시간, 약 2.6 시간, 약 2.7 시간, 약 2.8 시간, 약 2.9 시간, 약 3.1 시간, 약 3.2 시간, 약 3.3 시간, 약 3.4 시간, 약 3.5 시간, 약 3.6 시간, 약 3.7 시간, 약 3.8 시간, 약 3.9 시간의 생체내 반감기를 가진다.

[0597]

약학 조성물

[0598]

약학 조성물을 본 명세서에서 설명한다. 또한, 비정상적인 조직 내 요산 수치와 관련된 장애의 치료를 위한 의 약의 제조에서의 본 발명에 개시된 화합물의 용도가 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 N-옥시드, 약학적으로 허용 가능한 대사물, 약학적으로 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물의 유효량을 포함한다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 대사물, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그의 유효량 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0599]

일부 구체예에서, 약학 조성물은 본 발명에 개시된 질환의 치료를 위한 것이다.

[0600]

일부 구체예에서, 약학 조성물은 포유류의 질환의 치료를 위한 것이다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 사람의 질환의 치료를 위한 것이다.

[0601]

조제물

[0602]

본 발명에 기재된 화합물 또는 조성물은 단독으로, 또는 표준 제약 실시예에 따라서 약학 조성물로 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여된다. 본 발명에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 실행될 수 있다. 이러한 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 소화관 경로(예컨대, 경구, 위 또는 십이지장 급식관, 장내 좌제 및 장내 관장), 비경구 경로(주사 또는 주입, 예컨대 동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 골수내, 근육내, 골내, 복강내, 경막내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막외 및 피하), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국소(예컨대, 피외, 피부, 관장, 점안, 점막, 비내, 질내) 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 가장 적절한 경로는 수용자의 병태 및 질환에 따른다. 단지 예를 들자면, 본 발명에 개시된 화합물은 수술, 국소 도포(예컨대, 크림 또는 연고), 주사(예컨대, 질환이 있는 조직 또는 기관의 부위로 직접), 카테터 또는 이식에 의해 치료가 필요한 부위로 국소 투여된다.

- [0603] 일부 구체예에서, 경구 투여에 적절한 조제물은 각각 소정량의 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물을 함유하는 캡슐, 사쇄, 로젠지 또는 정제와 같은 개별 유니트로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 또는 유중수 에멀션으로서 제공된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공된다.
- [0604] 경구 투여용 약학 제제는 정제, 젤라틴으로 된 푸시 핏 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴과 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 된 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 일부 구체예에서, 염료 또는 안료는 식별을 위하여, 또는 상이한 투약을 특징화하기 위하여 경구 제형으로 첨가된다.
- [0605] 일부 구체예에서, 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분으로 압축 또는 성형함으로써 제조된다. 일부 구체예에서, 압축 정제는 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물을 임의로 결합제, 비활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립으로 적절한 기계로 압축시킴으로써 제조할 수 있다. 일부 구체예에서, 성형 정제는 비활성 액상 희석제로 습윤시킨 분말 화합물의 혼합물을 적절한 기계로 성형함으로써 제조된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 정제는 코팅되거나, 스코어링된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 정제는, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물의 서방 또는 제어 방출을 제공하도록 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 정제는 부형제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 정제는 비활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립제 및 봉해제, 예컨대 미정질 셀룰로스, 나트륨 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들면 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탬크를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물을 포함하는 조성물은 감미제, 향미제, 착색제 또는 보존제를 더 포함한다.
- [0606] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 경질 젤라틴 캡슐로서 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 비활성 고풍 희석제, 예를 들면 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된다.
- [0607] 일부 구체예에서, 푸시 핏 캡슐은 충전제(예를 들면 락토스, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탬크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제 및 임의로 안정화제)와 혼합하여 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물을 함유할 수 있다.
- [0608] 일부 구체예에서, 연질 캡슐은 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물을 적절한 액체, 예컨대 지방 오일, 유동 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 현탁시켜서 포함한다. 일부 구체예에서, 안정화제가 첨가된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 수용성 담체, 예컨대 폴리에틸렌글리콜 또는 오일 매질, 예를 들면 낙화생유, 유동 파라핀 또는 올리브유와 혼합된다.
- [0609] 일부 구체예에서, 당의정 코어는 적절한 코팅으로 제공된다. 일부 구체예에서, 농축 당 용액이 사용된다. 일부 구체예에서, 당 용액은 아라비아 검, 탬크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함한다.
- [0610] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 수성 현탁액으로서 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 현탁제, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 또는 분산 또는 습윤제, 예컨대, 천연 포스파티드, 예를 들면 레시틴 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들면 헵타데카에틸렌 옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들면 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 보존제, 예를 들면 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 착색제; 향미제; 감미제, 예컨대 수크로스, 사카린 또는 아스파르탐; 또는 이들의 조합을 더 포함한다.
- [0611] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 유성 현탁액으로서 조제된다. 일부 구체예에서, 유성 현탁액은 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물을 식물유, 예를 들면 낙화생유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유, 또는 광유, 예컨대 유동 파라핀에 현탁시킴으로써 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 조성물 또는 화합물은 농후제, 예를 들면 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 조성물 또는 화합물은 감미제, 향미제 또는 이들의 조합을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에

개시된 조성물 또는 화합물은 감미제, 향미제 또는 이들의 조합을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 조성물 또는 화합물은 부틸화 히드록시아니솔 또는 알파-토코페롤과 같은 항산화제를 더 포함한다.

- [0612] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 수중유 에멀션으로서 조제된다. 일부 구체예에서, 유상은 식물유, 예를 들면 올리브유 또는 낙화생유, 또는 광유, 예를 들면 유동 파라핀 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구체예에서, 수중유 에멀션은 유화제를 포함한다. 일부 구체예에서, 유화제는 천연 포스포티드, 예컨대 대두 레시틴, 지방산과 핵시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들면 소르비탄 모노올레에이트 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트이다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 조성물은 감미제, 향미제, 보존제 또는 항산화제를 더 포함한다.
- [0613] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 조성물 또는 화합물은 시럽 또는 엘릭서로서 조제된다. 일부 구체예에서, 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예를 들면 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 시럽 또는 엘릭서는 보호제, 보존제, 향미제, 착색제 및 항산화제 또는 이들의 조합을 더 포함한다.
- [0614] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 비경구 투여용(예컨대, 볼루스 주사 또는 연속 주입)으로 조제된다. 일부 구체예에서, 비경구 투여를 위한 조제물은 현탁제(지방 오일, 예컨대 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드 또는 리포솜), 농후제(예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란), 안정화제, 분산제 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 비경구 투여용 조제물은 항산화제, 버터, 향균제, 조제물에 혈액과의 등장성을 부여하는 용질 또는 이들의 조합을 더 포함한다. 일부 구체예에서, 주사용 조제물은 보존제를 더 포함한다.
- [0615] 일부 구체예에서, 비경구 투여용 조제물은 수용액이다. 일부 구체예에서, 비경구 투여용 조제물은 물, 링거 용액 또는 등장성 염화나트륨 용액을 포함한다.
- [0616] 일부 구체예에서, 비경구 투여용 조제물은 수중유 마이크로에멀션 형태인데, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 유상에 용해되어 있다. 일부 구체예에서, 유상은 대두유와 레시틴의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 유상을 물과 글리세롤 혼합물에 도입하고, 가공하여 마이크로에멀션을 형성한다.
- [0617] 일부 구체예에서, 비경구 투여용 조제물은 국소 볼루스 주사에 의해 환자의 혈류로 투여된다. 일부 구체예에서, 연속 정맥내 전달 장치가 사용된다. 그러한 장치의 예는 Deltec CADD-PLUS™ 모델 5400 정맥내 펌프이다.
- [0618] 일부 구체예에서, 비경구 투여용 조제물은 단위 투약 또는 다중 투약 용기, 예를 들면 밀봉 앰플 및 바이알로 제공된다. 일부 구체예에서, 비경구 투여용 조제물은, 사용 전에 단지 멸균 액상 담체, 예를 들면 염수 또는 멸균 피로젠 무함유 물만을 요하는 분말 형태 또는 냉동 건조(동결 건조) 상태로 저장된다. 일부 구체예에서, 비경구 투여 즉석 주사 용액 및 현탁액은 전술한 유형의 멸균 분말, 파립 및 정제로부터 제조된다.
- [0619] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 데포 제제로서 조제된다. 일부 구체예에서, 데포 제제는 이식(예컨대, 피하 또는 근육내)에 의하거나 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 임의의 적절한 중합체 또는 소수성 물질(예컨대, 허용 가능한 오일 중의 에멀션), 이온 교환 수지로 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 난용성 유도체로서, 예를 들면 난용성 염으로서 조제된다.
- [0620] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 협착 또는 설하 투여용으로 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 정제, 로젠지, 패스틸(pastille) 또는 겔로서 제공된다. 일부 구체예에서, 협착 또는 설하 투여용 조제물은 향미제(예컨대, 수크로스, 아카시아 또는 트라가칸트)를 더 포함한다.
- [0621] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 장내 투여용(예컨대, 좌제 또는 정제 관장제로서)으로 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 좌제로서 조제된다. 일부 구체예에서, 장용 조제물은, 상온에서는 고체이지만, 장내 온도에서는 액체인, 비자극성 부형제를 포함한다. 일부 구체예에서, 장용 조제물은 코코아 버터, 글리세린화 젤라틴, 수소화 식물유, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르의 혼합물을 포함한다.
- [0622] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 국소 투여, 즉 비전신 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 표피 또는 구강으로 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 젤, 도찰제, 로션, 크림, 연고, 페이스트 또는 용액으로서(예컨대, 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적절한 점적제로서) 조제된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 약 0.001% 내지 10% w/w의

국소 조제물을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 약 1 중량% 내지 2 중량%의 국소 조제물을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 약 10% w/w의 국소 조제물; 바람직하게는 5% w/w 미만; 보다 바람직하게는 0.1% 내지 1% w/w를 포함한다.

[0623] 일부 구체예에서, 흡입 투여를 위한 약학 조제물은 흡입기, 분무기 가압 팩 또는 에어로솔 스프레이를 전달하는 다른 수단으로부터 용이하게 전달된다. 일부 구체예에서, 가압 팩은 적절한 추진제(예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 또는 이산화탄소)를 포함한다. 일부 구체예에서, 흡입 가능한 조제물을 투여하기 위한 장치는 미터를 포함한다. 일부 구체예에서, 흡입 투여용 약학 조제물은 건조 분말 조성물 형태, 예를 들면 화합물과 적절한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스 형태이다. 일부 구체예에서, 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들면 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 분말이 흡입기 또는 취입기의 도움으로 투여되는 블리스터 팩으로 제공된다.

[0624] 구체적으로 전술한 성분 이외에, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 당해 조제물의 유형에 관하여, 예를 들면 향미제를 포함할 수도 있는, 경구 투여에 적절한 것들을 비롯한, 당업계에 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0625] **투여량**

[0626] 특정 구체예에서, 조직내 비정상적인 요산 수치를 특징으로 하는 장애의 치료 방법이 본 발명에 개시되어 있다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 발명에 개시된 화합물 또는 조제물의 유효량 투여를 수반한다. 일부 구체예에서, 본 방법은 본 발명에 개시된 화합물 또는 조제물의 유효량 투여를 수반한다.

[0627] 본 발명에 개시된 화합물, 조성물 또는 조제물의 유효량은 우선 치료하고자 하는 포유류에 따를 것이다. 본 발명에 개시된 화합물, 조성물 또는 조제물을 사람에게 투여하는 경우, 1일 투여량은, 일반적으로 환자의 연령, 성별, 식이요법, 체중, 일반 건강 및 반응, 환자의 징후의 중증도, 치료하고자 하는 정확한 징후 또는 병태, 치료하고자 하는 징후 또는 병태의 중증도, 투여 시간, 투여 경로, 조성물의 성향, 분비 속도, 약물 조합 및 처방 의의 판단에 따라 보통 달라지는 투여량으로, 처방의가 결정할 것이다. 일부 구체예에서, 치료는 최적량보다 적은 소량으로 시작하고; 그 후, 그 환경 하에서 최적의 효과에 도달할 때까지 투여량을 소량씩 증가시킨다. 일부 구체예에서, 총 1일 투여량을 분할하여 일부씩 투여한다. 본 발명에 개시된 화합물, 조성물 또는 조제물과, 적용할 수 있다면 다른 치료제 및/또는 요법의 양과 빈도는 담당의의 판단에 따라서 조절될 것이다.

[0628] 일부 구체예에서, 투여량은 1일 약 0.001 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중(단일 또는 분할 투여량으로 투여됨), 보다 바람직하게는 1일 약 0.1 mg/kg 체중 이상이다. 일부 구체예에서, 투여량은 약 0.01 mg/kg 체중/일 내지 약 7000 mg/kg 체중/일의 화합물이고, 바람직하게는, 예를 들면 약 0.05 mg/kg 체중/일 내지 약 2500 mg/kg 체중/일을 포함한다. 일부 구체예에서, 투여량은 특정 분야에 따라서 약 0.1 mg/kg 체중/일 내지 1000 mg/kg 체중/일, 약 1 mg/kg 체중/일 내지 약 500 mg/kg 체중/일, 약 1 mg/kg 체중/일 내지 약 250 mg/kg 체중/일, 약 1 mg/kg 체중/일 내지 약 100 mg/kg 체중/일, 약 1 mg/kg 체중/일 내지 약 50 mg/kg 체중/일, 약 1 mg/kg 체중/일 내지 약 20 mg/kg 체중/일, 약 1 mg/kg 체중/일 내지 약 10 mg/kg 체중/일이다. 일부 구체예에서, 투여량은 약 1 mg/kg 체중 내지 약 5 mg/kg 체중이다. 일부 구체예에서, 투여량은 약 2 mg/kg 체중 내지 약 4 mg/kg 체중이다. 일부 구체예에서, 투여량은 약 3 mg/kg 체중이다. 일부 경우에서, 전술한 범위의 하한 아래의 투여량 수준이 적절할 수도 있는 반면에, 다른 경우에서, 훨씬 더 많은 투여량이 어떤 해로운 부작용을 유발하지 않으면서, 예를 들면 그러한 다량을 당일에 걸쳐 투여하기 위하여 여러 회의 소량의 투여량으로 분할함으로써 사용할 수 있다. 투여되는 양은 사용되는 화합물의 특정한 IC₅₀ 값에 따라 달라질 것이다. 화합물이 단독 요법이 아닌 조합된 용도에서, 더 적은 양의 화합물을 투여하면서도 치료 또는 예방 효과를 갖도록 하는 것이 가능할 수 있다.

[0629] 특정 구체예에서, 비정상적인 요산 수치를 나타내는 개체의 혈액/혈청 내 요산 수치를 감소시키는 데 효과적인 본 발명에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물)의 투여량은 본 발명에 개시된 화합물 100 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 200 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 300 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 400 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 500 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 600 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 700 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 800 mg 이상, 본 발명에 개시된 화합물 900 mg 이상 또는 본 발명에 개시된 화합물 1 g 이상이다.

[0630] 특정 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물의 투여량은 이것이 필요한 개체에게 담당의의 판단에 기초하여 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 또는 임의의 다른 빈도로 투여된다. 일부 구체예에서, 투약은 식사 전에 투여

된다. 일부 경우에서, 투약은 식사 후에 투여된다. 일부 구체예에서, 투약은 음식물 없이 투여된다.

[0631] 개체의 병태가 개선되지 않은 경우, 의사의 재량에 따라서 본 발명에 개시된 화합물은 임의로, 개체의 질환 또는 병태의 징후를 경감하거나, 아니면 제어 또는 제한하기 위하여 개체의 수명 전체를 포함하여, 만성적으로, 즉 장기간 동안 투여된다.

[0632] 개체의 상태가 개선된 경우, 의사의 재량에 따라서, 본 발명에 개시된 화합물은 임의로, 연속적으로 제공되고; 대안으로는, 투여하고자 하는 약물의 투여량을 일시적으로 감소시키거나, 또는 특정 시간 동안 일시적으로 중단시킨다(즉, "휴약기(drug holiday)"). 휴약기의 기간은, 임의로 2 일 내지 1년, 단지 예를 들자면, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 또는 365 일이다. 휴약기 동안 투여량 감소는 10% 내지 100%를 포함하며, 단지 예를 들자면 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%이다.

[0633] 개체의 질환 개선이 일어나면, 필요에 따라서 유지 투여량을 투여한다. 그 후, 투여량 또는 투여 빈도 또는 그 둘다를, 징후의 함수로서 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소시킨다. 일부 구체예에서, 환자는 징후의 재발에 대한 장기간 기준으로 간헐적인 치료를 요한다.

[0634] **병용 요법**

[0635] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 단독 요법으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 단독 요법으로서 투여된다.

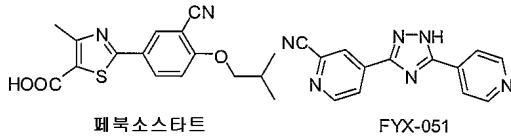
[0636] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 치료 효과는 보조제의 투여에 의해 향상된다. 일부 구체예에서, 개체가 경험하는 이점은 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물을 다른 치료제와 함께 투여함으로써 증가된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물의 치료 효과는 물리요법, 심리요법, 방사선요법, 환부 찜질 적용, 휴식, 변형 다이어트 등의 적용으로 향상된다.

[0637] 단지 예를 들자면, 통풍 치료에서 본 발명에 개시된 화합물의 치료 효과는 또한 환자에게 통풍에 대한 다른 치료제를 제공함으로써 증가된다. 또는, 단지 예를 들자면, 본 발명에 개시된 화합물 중 하나를 수용할 때 환자가 겪는 부작용 중 하나가 오심인 경우, 본 화합물과 병용하여 항오심제를 투여한다.

[0638] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 추가의 치료제와 동일한 약학 조성물로 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 추가의 치료제와 상이한 경로로 투여된다. 예를 들면, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물은 경구 투여되는 반면에, 추가의 치료제는 정맥내 투여된다.

[0639] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물 또는 조성물과 추가의 치료제(또는 추가 요법)는 함께(예를 들면, 동시에, 실질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서), 연속적으로 또는 개별적으로 투여된다.

[0640] 화합물 및 다른 치료제의 특정한 선택은 담당의의 진단과 개체의 병태 판단 및 적절한 프로토콜에 따를 것이다. 일부 구체예에서, 추가 제제는 URAT 1 억제제, 크산틴 옥시다제 억제제, 크산틴 데히드로게나제, 크산틴 옥시도리덕타제 억제제, 푸린 뉴클레오시드 포스포릴라제(PNP) 억제제, 요산 운반체 억제제, 글루코스 운반체 억제제, GLUT-9 억제제, 용질 캐리어 패밀리에 속한 글루코스 운반체(예를 들면, GLUT), 멤버 9(SLC2A9) 억제제, 유기 음이온 운반체(OAT) 억제제, OAT-4 억제제 또는 이들의 조합이다. 특정예에서, URAT 1은 요산염 전달을 매개하는 이온 교환체이다. 특정예에서, URAT I은 근위 세뇨관 내 요산염 전달을 매개한다. 특정예에서, URAT I은 근위 세뇨관 내 요산염을 락트산염과 니코틴산염으로 교환한다. 특정예에서, 크산틴 옥시다제는 히포 크산틴을 크산틴으로 산화시키고, 요산으로 더 산화시킨다. 특정예에서, 크산틴 데히드로게나제는 크산틴, NAD⁺ 및 H₂O의 요산염, NADH 및 H⁺로의 전환을 촉매한다. 일부 구체예에서, 추가의 제제는 알로푸린올, 페복소스타트(2-(3-시아노-4-이소부톡시페닐)-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실산), FYX-051(4-(5-피리딘-4-일-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)피리딘-2-카르보닐트릴), 프로베네시드, 술폰피라존, 벤즈브로마론, 아세타미노펜, 스테로이드, 비스테로이드계 항염증 약물(NSAID), 부신 피질 자극 호르몬(ACTH), 콜키신, 글루코코르티코이드, 아드로겐, 콕스-2 억제제, PPAR 작동제, 나프록센, 세벨라머, 시부트마인, 트로글리타존, 프로글리타존, 다른 요산 저하제, 로사르탄, 피브르산, 벤지오다론, 실리실레이트, 안로디핀, 비타민 C 또는 이들의 조합이다.



[0641]

[0642] **질환**

[0643] 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 가진 개체의 질환을 치료하는 방법이 본 발명에 기재되어 있다.

[0644] 또한, 본 발명에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 에스테르, 호변이성체 또는 프로드러그를 포함하는 조성물의, 상기 질환의 개시를 방지하거나 지연시키는 데 효과적인 양을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환 발생의 위험을 가진 개체의 질환 개시를 방지 또는 지연시키는 방법이 본 발명에 기재되어 있다.

[0645] 또한, 한정하는 것은 아니지만, 사람 또는 다른 포유류에게서 고요산혈증, 통풍, 통풍 관절염, 염증성 관절염, 신장 질환, 신석증(신장 결석), 관절 염증, 관절 내 요산 결정의 침착, 요로 결석(요로 내 결석의 형성), 신장 실질 내 요산 결정의 침착, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 통풍 발작, 결절 통풍, 신부전 또는 이들의 조합을 비롯하여, 비정상적인 수치의 요산이 역할을 담당하는 임의의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 방법이 본 발명에 기재되어 있다. 본 발명에 개시된 방법은 그러한 용도 및 그러한 질환 또는 장애 치료용 약제의 제조를 위한 화합물의 용도로 연장된다. 또한, 본 발명에 개시된 방법은 임의의 그러한 질환 또는 장애의 치료를 위해 본 발명에 개시된 화합물의 유효량을 사람에게 투여하는 것으로 연장된다.

[0646] 본 발명의 방법에 따라서, 본 발명에 기재된 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 프로드러그, 용매화물, 수화물 또는 유도체로 치료될 수 있는 개체는, 예를 들면 통풍, 통풍 관절염, 염증성 관절염, 신장 질환, 신석증(신장 결석), 관절 염증, 관절 내 요산 결정의 침착, 요로 결석(요로 내 결석의 형성), 신장 실질 내 요산 결정의 침착, 레쉬-니한 증후군, 켈리-시그밀러 증후군, 통풍 발작, 결절 통풍, 신부전 또는 이들의 조합을 가진 것으로 진단된 개체를 포함한다.

[0647] 일부 구체예에서, 비정상적인 요산 수치를 가진 개체에게 비정상적인 요산 수치를 조절하기에(예컨대, 의학적으로 허용 가능한 수치로) 충분한 본 발명에 개시된 하나 이상의 화합물의 양을 투여한다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 혈중 요산 수치가 의학적으로 허용 가능한 범위를 초과하는 비정상적인 요산 수치(즉, 고요산혈증)를 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 혈중 요산 수치가 여성 개체의 경우 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) 또는 남성 개체의 경우 400 $\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL)를 초과하는 비정상적인 요산 수치를 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 뇨중 요산 수치가 의학적으로 허용 가능한 범위를 초과하는 비정상적인 요산 수치(즉, 고요산혈증)를 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 뇨중 요산 수치가 800 mg/일(남성 개체의 경우) 및 750 mg/일(여성 개체의 경우) 이상을 초과하는 비정상적인 요산 수치를 나타낸다.

[0648] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 심혈관 질환을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 동맥류; 협심증; 죽상 경화증; 졸증; 뇌혈관 질환; 울혈성 심부전; 관상 동맥 질환; 및/또는 심근 경색을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) (a) 약 3.0 mg/L 이상의 c-반응성 단백질(CRP) 수치; (b) 약 15.9 mmol/L 이상의 호모시스테인 수치; (c) 약 160 mg/dL 이상의 LDL 수치; (d) 약 40 mg/dL 이하의 HDL 수치; 및/또는 (e) 약 1.5 mg/dL 이상의 혈청 크레아틴 수치를 나타낸다.

[0649] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 당뇨병 질환을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) I형 당뇨병을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) II형 당뇨병을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 췌장 내 랭게르한스섬의 베타 세포 손실을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 인슐린 저항 및/또는 감소된 인슐린 감수성을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된

화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) (a) 공복시 혈장 글루코스 수치 ≥ 126 mg/dL; (b) 내당능 테스트 2 시간 후 혈장 글루코스 수치 ≥ 200 mg/dL; (c) 고혈당증 징후 및 임의 혈장 글루코스 수치 ≥ 200 mg/dL(11.1 mmol/l)를 나타낸다.

[0650] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 대사 증후군을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) (a) 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및/또는 인슐린 저항, (b) (i) 혈압: $\geq 149/90$ mmHg; (ii) 이상지질혈증: 트리글리세리드(TG): ≥ 1.695 mmol/L 및 고밀도 지단백질 콜레스테롤(HDL-C) ≤ 0.9 mmol/L(남성), ≤ 1.0 mmol/L(여성); (iii) 복부 비만: 허리:엉덩이 비율 >0.90 (남성); >0.85 (여성) 및/또는 체질량 지수 >30 kg/m²; 및 (iv) 미세단백뇨; 뇨 단백 배출 비율 ≥ 20 mg/min 또는 알부민:크레아티닌 비율 ≥ 30 mg/g 중 둘 이상을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 인슐린 저항(즉, 비당뇨병 개체 중에서 공복 인슐린 값의 최상 25%) 및 (b) (i) 복부 비만: 허리 둘레 ≥ 94 cm(남성), ≥ 80 cm(여성); (ii) 이상지질혈증: TG ≥ 2.0 mmol/L 및/또는 HDL-C <1.0 mmol/L 또는 이상지질혈증에 대해 치료됨; (iii) 고혈압: 혈압 $\geq 140/90$ mmHg 또는 항고혈압 약물; 및 (iv) 공복 혈장 글루코스 ≥ 6.1 mmol/L 중 둘 이상을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) (a) 높은 허리 둘레: 남성 ≥ 40 인치(남성) 및 ≥ 35 인치(여성); (b) 높은 트리글리세리드: ≥ 150 mg/dL; (c) 감소된 HDL: <40 mg/dL(남성) 및 <50 mg/dL(여성); (d) 높은 혈압: $\geq 130/85$ mmHg 또는 고혈압 약물의 사용; 및 (e) 높은 공복 글루코스: ≥ 100 mg/dL(5.6 mmol/L) 또는 고혈당증 약물의 사용 중 셋 이상을 나타낸다.

[0651] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 신장 질환 또는 신부전을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 췌뇨증(감소된 소변 생성)을 가지고 있다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물로 치료되는 개체는 (1) 비정상적인 요산 수치를 나타내고, (2) 400 mL/일의 소변을 생성하거나(성인), 0.5 mL/kg/h 미만의 소변을 생성하거나(소아), 또는 1 mL/kg/h 미만의 소변을 생성한다(유아).

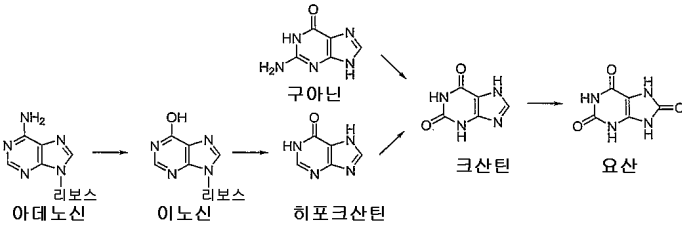
[0652] 요산

[0653] 특정 구체예에서, 요산 수치 감소가 필요한 개체의 조직 내 요산 수치를 감소시키는 방법이 본 발명에 개시되어 있다.

[0654] 일부 구체예에서, 상기 방법은 요산 수치 감소가 필요한 개체의 혈액/혈청 중 요산 수치를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 요산 수치 감소가 필요한 개체에게서 화합물의 투여 전 개체의 혈액/혈청 중 요산 수치로부터 약 110 $\mu\text{mol/L}$ 내지 약 140 $\mu\text{mol/L}$ 만큼 요산 수치를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 요산 수치 감소가 필요한 개체에게서 화합물의 투여 전 개체의 혈액/혈청 중 요산 수치로부터 약 120 $\mu\text{mol/L}$ 내지 약 130 $\mu\text{mol/L}$ 만큼 요산 수치를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 요산 수치 감소가 필요한 개체에게서 화합물의 투여 전 개체의 혈액/혈청 중 요산 수치로부터 약 125 $\mu\text{mol/L}$ 내지 약 135 $\mu\text{mol/L}$ 만큼 요산 수치를 감소시킨다.

[0655] 일부 구체예에서, 상기 방법은 요산 수치 감소가 필요한 개체의 혈액/혈청 중 요산 수치를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 화합물은 요산 수치 감소가 필요한 개체에게서 화합물의 투여 전 개체의 혈액/혈청 중 요산 수치와 비교하여 약 25 $\mu\text{mol/L}$, 약 30 $\mu\text{mol/L}$, 약 40 $\mu\text{mol/L}$, 약 50 $\mu\text{mol/L}$, 약 60 $\mu\text{mol/L}$, 약 70 $\mu\text{mol/L}$, 약 75 $\mu\text{mol/L}$, 약 80 $\mu\text{mol/L}$, 약 85 $\mu\text{mol/L}$, 약 90 $\mu\text{mol/L}$, 약 95 $\mu\text{mol/L}$, 약 100 $\mu\text{mol/L}$, 약 105 $\mu\text{mol/L}$, 약 110 $\mu\text{mol/L}$, 약 115 $\mu\text{mol/L}$, 약 120 $\mu\text{mol/L}$, 약 125 $\mu\text{mol/L}$, 약 130 $\mu\text{mol/L}$, 약 135 $\mu\text{mol/L}$, 약 140 $\mu\text{mol/L}$, 약 145 $\mu\text{mol/L}$, 약 150 $\mu\text{mol/L}$, 약 155 $\mu\text{mol/L}$, 약 160 $\mu\text{mol/L}$, 약 165 $\mu\text{mol/L}$, 약 170 $\mu\text{mol/L}$, 약 175 $\mu\text{mol/L}$, 약 180 $\mu\text{mol/L}$, 약 185 $\mu\text{mol/L}$, 약 190 $\mu\text{mol/L}$, 약 195 $\mu\text{mol/L}$, 약 200 $\mu\text{mol/L}$, 약 205 $\mu\text{mol/L}$, 약 210 $\mu\text{mol/L}$, 약 215 $\mu\text{mol/L}$, 약 220 $\mu\text{mol/L}$, 약 225 $\mu\text{mol/L}$, 약 230 $\mu\text{mol/L}$, 약 235 $\mu\text{mol/L}$, 약 240 $\mu\text{mol/L}$, 약 245 $\mu\text{mol/L}$ 또는 약 250 $\mu\text{mol/L}$ 만큼 요산 수치를 감소시킨다.

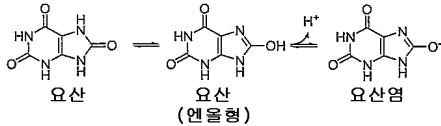
[0656] 특정예에서, 음식 또는 조직 전환물(세포질 뉴클레오티드가 연속적인 전환을 수행함)로부터 유도된 푸린(즉, 아데닌, 구아닌)은 사람에게서 최종 산화 산물인 요산으로 이화 작용한다. 특정예에서, 구아닌은 크산틴으로 산화되고, 이것은 순차적으로 크산틴 옥시다제의 작용에 의해 요산으로 더 산화되며; 아데노신은 이노신으로 전환되고, 이것은 히포크산틴으로 더 산화된다. 특정예에서, 크산틴 옥시다제는 히포크산틴을 크산틴으로 산화시키고, 요산으로 더 산화시킨다. 특정예에서, 가역 과정의 일부로서, 효소 히포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(HGPRT)는 구아닌과 히포크산틴을 회복시킨다.



[0657]

[0658]

특정예에서, 요산의 케토 형태는 생리학적 pH에서 양성자를 잃고 요산염을 형성하는 엔올 형태와 평형을 이룬다. 특정예에서, (예를 들면, 혈청 조건(pH 7.40, 37°C) 하에서), 요산의 약 98%는 요산일나트륨 염으로서 이온화된다. 특정예에서, 요산염은 강한 환원제이자 강력한 항산화제이다. 사람에게서, 혈장의 항산화능의 약 절반은 요산으로부터 유래한다.



[0659]

[0660]

특정예에서, 대부분의 요산은 혈액에 용해되어 신장을 통과하는데, 여기서 이것은 사구체 여과와 세뇨관 분비에 의해 배출된다. 특정예에서, 실질적인 분율의 요산은 신장 세뇨관에 의해 재흡수된다. 요산 전달 시스템의 특유한 특성 중 하나는, 세뇨관 기능의 순 활성이 요산의 재흡수이다라도, 그 분자는 네프론을 통과하는 동안 분비되기도 하고 재흡수되기도 한다는 것이다. 특정예에서, 재흡수는 근위 세뇨관의 S1 및 S3 세그먼트에서 우세하고, 분비는 S2 세그먼트에서 우세하다. 특정예에서, 양방향 전달은 요산 배출을 증가시키기 보다는 감소시켜서 그 치료 유용성을 위태롭게 하는, 요산 전달을 억제하는 약물을 초래한다. 특정예에서, 사람 성인에게서 정상적인 요산 수치(5.1 +/- 0.93 mg/dL)는 요산 용해도(37°C에서 ~7 mg/dL)의 한계에 근접하는데, 이는 정교한 생리학적 요산 균형을 생성한다. 특정예에서, 여성의 정상적인 요산 범위는 남성 범위보다 대략 1 mg/dL 아래이다.

[0661]

고요산혈증

[0662]

특정예에서, 고요산혈증은 장기간에 걸쳐서 지속된, 요산의 정상 혈중 수치보다 더 높은 것을 특징으로 한다. 특정예에서, 혈중 요산 수치 증가는 요산 생성 증가(~10-20%) 및/또는 요산의 신장 배출 감소(~80-90%)에 기인할 수 있다. 특정예에서, 고요산혈증의 원인은 다음을 포함할 수 있다:

[0663]

- 비만/체중 증가

[0664]

- 과음

[0665]

- 과도한 식이 퓨린 섭취(조개류, 어란, 가리비, 렌즈콩, 콩류 및 붉은 고기, 특히 내장-뇌, 신장, 양, 간과 같은 음식)

[0666]

- 특정 의약, 예컨대 저투여량 아스피린, 이노제, 니아신, 시클로스포린, 피라진아미드, 에탐부톨, 일부 고혈압 약물 및 일부 암 화학요법제, 면역억제제 및 세포독성제

[0667]

- 특정 질환 상태, 특히 고 세포 전환율과 연관된 상태(예컨대, 악성 종양, 백혈병, 림프종 또는 건선) 및 또한 고혈압, 헤모글로빈 질환, 용혈성 빈혈, 낫세포 빈혈, 다양한 신장병증, 골수 증식 및 림프 증식 질환, 부갑상선 항진증, 신장 질환, 인슐린 저항 및 당뇨병과 연관된 상태, 그리고 이식 수용자에게서, 그리고 가능하게는 심장 질환을 비롯한 상태

[0668]

- 유전성 효소 결핍증

[0669]

- 신장 기능 이상(예컨대, ATP 전환 증가, 사구체 요산 여과 감소)

[0670]

- 납 노출(납중독 또는 "납중독 통풍")

[0671]

특정예에서, 고요산혈증은 무증상일 수 있지만, 하기 병태: 통풍, 통풍성 관절염, 요로 내 요산 결석(요로 결석), 연조직 내 요산의 침착(통풍 결절), 신장 내 요산의 침착(요산 신장병증) 및 신장 기능 부전과 연관되며, 가능하게는 만성 및 급성 신부전을 초래한다.

[0672]

통풍

[0673] **유병률**

[0674] 통풍의 발병률은 지난 20년에 걸쳐서 증가하고 있으며, 미국에서는 20세 이상의 인구의 2.7% 정도로 총 510만명의 미국 성인이 걸려 있다. 통풍은 여성보다는 남성에게 더 흔하며(3.8% 또는 340만 남성 대 1.6% 또는 170만 여성), 전형적으로 40대 및 50대 남성에게 일어난다(통풍 발작은 요산 수치 감소를 보이는 사춘기 이후에서 나타날 수도 있다). 1990년 내지 1999년 기간에서 1000명 당 2.9 명에서 5.2 명으로 통풍 유병률 증가가 관찰되었으며, 대부분은 65 세 이상의 연령에게서 증가되었다. 통풍 발작은 폐경후 여성에게서 보다 흔하다. 특정예에서, 통풍은 모든 관절염 케이스의 대략 5%를 차지하는, 관절염의 가장 흔한 형태 중 하나이다. 특정예에서, 신부전 및 요로결석증은 통풍을 가진 개체의 10 내지 18%에서 일어나며, 이 질병으로부터의 이환율 및 사망률의 통상적인 근원이다.

[0675] **주요 원인**

[0676] 대부분의 경우에서, 통풍은 고요산혈증과 관련있다. 특정예에서, 통풍을 앓고 있는 개체는 임의의 소정 혈장 요산 농도에 대하여 비통풍 개체보다 대략 40% 미만의 요산을 배출한다. 특정예에서, 요산 수치는 포화점에 도달할 때까지 증가한다. 특정예에서, 요산 결정의 침전은 포화점에 도달할 때 일어난다. 특정예에서, 이러한 경화되고 결정화된 침착물(통풍 결절)이 관절 및 피부에 형성되어 관절 염증(관절염)을 유발한다. 특정예에서, 침착물은 관절액(윤활액) 또는 관절막(윤활막) 내에서 이루어진다. 이러한 침착물에 대한 통상적인 영역은 엄지 발가락, 발, 발목 및 손이다(덜 통상적인 영역은 눈 및 귀를 포함한다). 특정예에서, 환부 관절 주변의 피부는 붉고 반들거리게 되어 환부가 닿으면 쓰라리고 통증이 있다. 특정예에서, 통풍 발작은 빈도가 증가한다. 특정예에서, 미치료된 급성 통풍 발작은 영구 관절 손상 및 장애를 초래한다. 특정예에서, 요산의 조직 침착은 급성 염증 관절염, 만성 관절염, 신장 실질 내 요산 결정의 침착 및 요로결석증을 초래한다. 특정예에서, 통풍 관절염의 발병률은 혈청 요산 수치가 7 내지 8.9 mg/dL인 개체에게서 5 배, 그리고 수치가 >9 mg/dL(530 μmol/L인 개체에게서 50 배까지 증가한다. 특정예에서, 통풍을 가진 개체는 신장 기능 부족 및 말기 신장 질환(즉, "통풍 신장병증")으로 발달한다. 특정예에서, 통풍 신장병증은 만성 간질성 신장병증을 특징으로 하며, 요산일나트륨의 골수 침착에 의해 촉진된다.

[0677] 특정예에서, 통풍은 급성, 단관절, 염증성 관절염의 통증이 심한 발작, 관절 내 요산 결정의 침착, 신장 실질 내 요산 결정의 침착, 요로결석증(요로 내 결석의 형성) 및 신석증(신장 결석의 형성)을 포함한다. 특정예에서, 2차 통풍은 암, 특히 백혈병을 가진 개체 및 다른 혈액 질환(예컨대, 다혈구증, 골수양 화생 등)를 가진 개체에게서 일어난다.

[0678] **징후**

[0679] 특정예에서, 통풍의 발작은 야간에 매우 빨리 자주 1차 발작을 일으킨다. 특정예에서, 징후는 갑작스럽고 심한 관절 통증과 관절 부위에서 극도의 쓰라림, 관절 붓기 및 관절 주위에 매끄럽고 붉은 또는 자주색의 피부를 포함한다. 특정예에서, 발작은 드물게 5 내지 10 일 지속되며, 에피소드 간에는 무증상이다. 특정예에서, 발작은 보다 자주 생기고, 상기 질환이 제어되지 않는다면 더 길게 지속될 것이다. 특정예에서, 에피소드는 환부 관절(들)을 손상시켜서 뻣뻣함, 붓기, 제한된 움직임 및/또는 영구적인 경도 내지 중등도 통증을 초래한다.

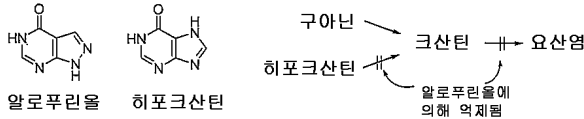
[0680] **치료**

[0681] 특정예에서, 통풍은 요산의 생성을 저하시킴으로써 치료된다. 특정예에서, 통풍은 요산의 분비를 증가시킴으로써 치료된다. 특정예에서, 통풍은 URAT 1, 크산틴 옥시다제, 크산틴 데히드로게나제, 크산틴 옥시도리덕타제, 푸린 뉴클레오시드 포스포릴라제(PNP) 억제제, 요산 트랜스포터 억제제, 글루코스 트랜스포터(GLUT) 억제제, GLUT-9 억제제, 용질 캐리어 패밀리 2(촉진된 글루코스 트랜스포터), 멤버 9(SLC2A9) 억제제, 유기 음이온 트랜스포터(OAT) 억제제, OAT-4 억제제 또는 이들의 조합에 의해 치료된다. 일반적으로, 통풍 치료의 목표는 i) 통증, 붓기 및 급성 발작의 기간 감소 및 ii) 앞으로의 발작 및 관절 손상의 방지이다. 특정예에서, 통풍 발작은 치료 조합을 사용하여 성공적으로 치료된다. 특정예에서, 통풍은 관절염의 가장 치료 가능한 형태 중 하나이다.

[0682] *i) 통풍 발작의 치료.* 특정예에서, 통풍의 급성 발작과 연관된 통증 및 붓기는 아세트아미노펜, 스테로이드, 비스테로이드계 항염증 약물(NSAID), 부신 피질 자극 호르몬(ACTH) 또는 콜키신과 같은 약물로 다룰 수 있다. 특정예에서, 적절한 약물은 12 내지 24 시간 내에 통풍을 조절할 수 있으며, 치료는 수 일 후에 중지한다. 특정예에서, 약물은 휴식, 액체 섭취 증가, 아이스팩, 환부(들)의 올림/또는 보호와 연관하여 사용된다. 특정예에서, 진술한 치료는 재발성 발작을 방지하고, 이는 비정상적인 요산 대사의 근원적인 질환이 발병하지 않게 한다.

[0683] *ii) 앞으로의 발작의 방지.* 특정예에서, 포화 수치 아래로의 혈청 요산 수치 감소는 앞으로의 통풍 발작을 방지하기 위한 목표이다. 일부 경우에서, 이는 요산 생성 감소(예컨대, 알로푸린올) 또는 요산 배설 촉진제(예컨대, 프로베네시드, 숄핀피라존, 벤즈브로마론)를 이용한 요산 배설 증가에 의해 달성된다.

[0684] 특정예에서, 알로푸린올은 요산 형성을 억제하여, 혈청 및 뇨 요산 수치를 둘 다 감소시키고, 2 내지 3 개월 후에 완전히 효과적이게 된다.



[0685] 특정예에서, 알로푸린올은 히포크산틴의 구조 유사체(7번 및 8번 위치의 탄소 및 질소 원자의 전위만이 상이함)인데, 이는 히포크산틴에서 크산틴으로, 그리고 크산틴에서 요산으로의 전환에 책임이 있는 효소인 크산틴 옥시다제의 작용을 억제한다. 특정예에서, 이는 상응하는 크산틴 유사체인 알로크산틴(옥시푸리놀)로 대사되는데, 이 또한 크산틴 옥시다제의 억제제이다. 특정예에서, 알로크산틴은 크산틴 옥시다제를 억제하는 데 보다 강력하지만, 낮은 경구 생체이용률로 인하여 약학적으로 덜 허용 가능하다. 특정예에서, 고감응성, 골수 억제, 간염 및 혈관염으로 인한 치명적인 반응이 알로푸린올에 관하여 보고되어 있다. 특정예에서, 부작용의 발병률은 약물로 치료하고자 하는 모든 개체의 총 20%일 수 있다. 요산 대사의 질환을 위한 치료는 알로푸린올의 도입 이래로 다음 20 년 동안 상당히 발전하지 못하였다.

[0687] 특정예에서, 요산 배설 촉진제(예컨대, 프로베네시드, 숄핀피라존 및 벤즈브로마론)는 요산 배출을 증가시킨다. 특정예에서, 프로베네시드는 신장 세뇨관에 의한 요산 분비 증가를 유발하며, 만성적으로 사용할 때 요산이 체내 저장소에 집결한다. 특정예에서, 프로베네시드로 치료된 개체의 25 내지 50%는 혈청 요산 수치를 <6 mg/dL로 감소시키는 데 실패하였다. 특정예에서, 프로베네시드에 대한 비감응성은 약물 불내성, 수반되는 살리실레이트 섭취 및 신장 손상을 초래한다. 특정예에서, 개체의 3분의 1은 프로베네시드에 대한 불내성이 생긴다. 특정예에서, 요산 배설 촉진제의 투여는 또한 요결석, 위장관 폐색, 황달 및 빈혈을 초래한다.

[0688] 납중독 또는 "납 통풍"

[0689] 특정예에서, 과도한 납 노출(납 중독 또는 연독)은 세뇨관 요산 전달의 억제를 초래함으로써 요산의 신장 배출 감소를 야기시키는 납 유도 고요산혈증인 "납 통풍"을 초래한다. 특정예에서, 납 신장염증을 겪는 개체의 50% 이상은 통풍을 가지고 있다. 특정예에서, 납 통풍의 급성 발작은 엄지 발가락에서보다 무릎에서 더 빈번하게 일어난다. 특정예에서, 신장 질환은 1차 통풍에서보다 납 통풍에서 보다 빈번하고 보다 심하다. 특정예에서, 치료는 개체에게서 더 이상의 납 노출을 배제시키고, 납을 제거하기 위한 킬레이트제를 사용하며, 급성 통풍 관절염 및 고요산혈증을 제어하는 것으로 구성된다. 특정예에서, 납 통풍은 1차 통풍보다 덜 빈번한 발작을 특징으로 한다. 특정예에서, 납 관련 통풍은 폐경전 여성에게서 일어나며, 드물게는 납이 관련되지 않는 통풍도 발생한다.

[0690] 레쉬-니한 증후군

[0691] 특정예에서, 레쉬-니한 증후군(LNS 또는 니한 증후군)은 100,000 정상 출산 중 약 1명에게서 일어난다. 특정예에서, LNS는 효소 히포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(HGPRT)의 유전자 결함에 의해 야기된다. 특정예에서, LNS는 X 결함 열성 질환이다. 특정예에서, LNS는 출생시 남아에게 존재한다. 특정예에서, 상기 질환은 중증 통풍, 약한 근육 통제 및 중증도의 정신 지체를 초래하는데, 1세 연령에서 나타난다. 특정예에서, 상기 질환은 또한 2세 연령에서 시작되는 자기 절단 거동(예컨대, 입술 및 손가락 물기, 머리 흔듦)을 가져온다. 특정예에서, 상기 질환은 또한 관절의 통풍과 유사한 붓기 및 중증 신장 문제를 가져온다. 특정예에서, 상기 질환은 신경학적 증후군을 초래하는데, 얼굴 찡그림, 불수의 연동 및 헌팅턴 병에서 보이는 것과 유사한 팔과 다리의 반복적 운동을 포함한다. LNS를 가진 개체의 예후는 빈약하다. 특정예에서, LNS를 가진 미치료 개체의 예상 수명은 약 5 세 미만이다. 특정예에서, LNS를 가진 치료 개체의 예상 수명은 약 40 세 이상이다.

[0692] 고요산혈증 및 기타 질환

[0693] 특정예에서, 고요산혈증은 심혈관 질환(CVD) 및/또는 신장 질환을 가진 개체에게서 발견된다. 특정예에서, 고요산혈증은 전기고혈압, 고혈압, 근위 나트륨 재흡수 증가, 미세알부민뇨증, 단백뇨증, 신장 질환, 비만, 고중성 지방혈증, 낮은 고밀도 지단백질 콜레스테롤, 고인슐린혈증, 고렙틴혈증, 저아디포넥틴혈증, 말초, 경동맥 및 관상 동맥 질환, 죽상 경화증, 울혈성 심부전, 졸중, 중앙 용해 증후군, 혈관벽 기능 이상, 산화성 스트레스,

높은 레닌 수치, 높은 엔도텔린 수치 및/또는 높은 C-반응성 단백질 수치를 가진 개체에게서 발견된다. 특정예에서, 고요산혈증은 비만(예컨대, 복부 비만), 고혈압, 고지질혈증 및/또는 공복시 혈당 부족을 가진 개체에게서 발견된다. 특정예에서, 고요산혈증은 대사 증후군을 가진 개체에게서 발견된다. 특정예에서, 통풍 관절염은 급성 심근 경색의 위험 증가의 징후이다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물을 개체에게 투여하는 것은 고요산혈증, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 전기고혈압, 고혈압, 근위 나트륨 재흡수 증가, 미세알부민뇨증, 단백뇨증, 신장 질환, 비만, 고중성지방혈증, 낮은 고밀도 지단백질 콜레스테롤, 고인슐린혈증, 고렙틴혈증, 저아디포넥틴혈증, 말초, 경동맥 및 관상 동맥 질환, 죽상 경화증, 울혈성 심부전, 졸중, 중앙 용해 증후군, 혈관벽 기능 이상, 산화성 스트레스, 높은 레닌 수치, 높은 엔도텔린 수치 및/또는 높은 C-반응성 단백질 수치와 연관된 질환 또는 병태와 관련된 임상 이벤트의 가능성을 줄이는 데 유용하다.

[0694] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 이노제로 치료할 것이 요구되는 질환 또는 병태를 가진 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 이노제로 치료할 것이 요구되는 질환 또는 병태를 가진 개체에게 투여되며, 상기 이노제는 요산의 신장 체류를 유발한다. 일부 구체예에서, 상기 질환 또는 병태는 울혈성 심장 부전 또는 본태성 고혈압이다.

[0695] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물을 개체에게 투여하는 것은 운동성을 개선하고, 삶의 질을 개선하는 데 유용하다.

[0696] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물을 개체에게 투여하는 것은 암 치료의 부작용을 치료 또는 감소시키는 데 유용하다.

[0697] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물을 개체에게 투여하는 것은 시스플라틴의 신장 독성을 감소시키는 데 유용하다.

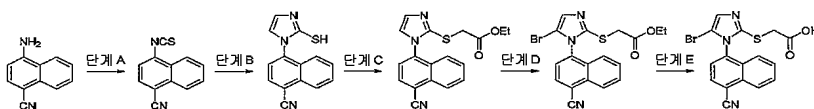
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0698] **실시예**

[0699] 하기에 제공되는 실시예 및 제법은 본 발명의 화합물과 그러한 화합물의 제조 방법을 더 설명하고 예시하는 것이다. 본 발명의 범주가 하기 실시예 및 제법의 범주로 한정되는 것이 아님을 이해해야 한다. 하기 실시예에서, 단일 키랄 중심을 가진 분자는, 달리 설명하지 않는 한, 라세미 혼합물로 존재한다. 둘 이상의 키랄 중심을 가진 분자는, 달리 설명하지 않는 한, 부분 입체 이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상 입체 이성질체/부분 입체 이성질체는 당업자에게 공지된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0700] *I 화학 합성*

[0701] **실시예 IA:** 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산



[0702]

[0703] 단계 A: 4-이소티오시아네이트-1-나프토니트릴

[0704] 0°C에서 포화 NaHCO₃ 수용액(200 mL) 및 디클로로메탄(200 mL) 중 4-아미노-1-나프탈렌카르보니트릴(10 g, 5945 mmol)의 교반 슬러리에 티오포스젠(9.1 mL, 118.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 층을 분리하고 유기층을 농축하여 4-이소티오시아네이트-1-나프토니트릴을 황갈색 고체(11.64 g, 93%)로서 얻었다.

[0705] 단계 B: 4-(2-머캅토-1H-이미다졸-1-일)-1-나프토니트릴

[0706] 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈(5.98 mL, 55.36 mmol)을 디옥산(55 mL) 중 4-이소티오시아네이트-1-나프토니트릴(11.64 g, 55.36 mmol)의 교반 슬러리에 첨가하고 1 시간 동안 교반을 계속하였다(상당한 발열이 관찰됨). HCl을 첨가하고(4.8 mL, 58.13 mmol), 혼합물을 18 시간 동안 105°C로 가열하였다. 이후 혼합물을 농축하고, 메탄올을 첨가하고(100 mL), 다시 농축하고, 메탄올을 더 첨가하고(100 mL), 초음파 여과하여 4-(2-머캅토-1H-이미다졸-1-일)-1-나프토니트릴을 황갈색 고체(8.33 g, 60%)로서 얻었다.

[0707] 단계 C: 에틸 2-(1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트

[0708] 트리에틸아민(4.92 mL, 35.32 mmol), 이어서 에틸 브로모아세테이트(3.74 mL, 33.72 mmol)를 디클로로메탄(60 mL) 중 4-(2-머캅토-1H-이미다졸-1-일)-1-나프토티틸(8.07 g, 32.11 mmol)의 교반 슬러리에 첨가하고 3 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 HCl 수용액(0.2 M 100 mL), 50% 포화 염화나트륨 용액(50 mL)으로 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 헥산(100 mL)을 첨가하고 혼합물을 농축하여 에틸 2-(1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트를 연갈색 고체(10.47 g, (97%)로 얻었다.

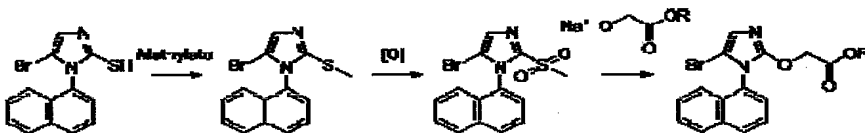
[0709] 단계 D: 에틸 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트

[0710] N-브로모숙신이미드(5.48 g, 30.82 mmol)를 0°C에서 디클로로메탄(150 mL) 중 에틸 2-(1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트(1040 g, 30.82 mmol)의 용액에 3부분으로 첨가한 다음 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 x 50 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(0-50% EtOAc/헥산)로 정제하여 에틸 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트를 희백색 고체(9.18 g, 71.5%)로서 얻었다.

[0711] 단계 E: 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산

[0712] 수산화리튬 수용액(1M, 44 mL, 44.00 mmol)을 THF(60 mL), 에탄올(24 mL) 및 물(20 mL) 중 에틸 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트(9.14 g, 21.96 mmol)의 용액에 첨가하고 4시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 HCl 수용액(1N, 50 mL)으로 산성화하고, 물(100 mL)로 희석하고, 여과하여 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산을 희백색 고체(8.52 g, 100%)로서 얻었다.

[0713] 실시예 1B:



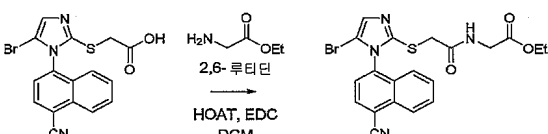
[0714] 단계 1: 티오이미다졸 화합물을 DMF(0.5 M 최종 농도)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰으며, 탄산칼륨(1 당량)을 가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 요오드화메틸(1.0 당량)을 가하고, 박층 크로마토그래피가 출발 물질이 남아있지 않음을 보여줄 때까지 반응물을 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 포화 NaHCO₃와 에틸 아세테이트 사이에서 추출하였다. 미정제 생성물을 단계 2에서 사용하였다.

[0716] 단계 2: 메틸티오에테르 화합물을 무수 에탄올(0.2 M 최종 농도)에 용해시켰다. 몰리브덴산암모늄 사수화물 ((NH₄)₆Mo₇O₂₄ · 4H₂O)(0.3 당량) 및 과산화수소(30% 수용액의 10 당량)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서, 출발 물질이 남아있지 않을 때까지 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸술폰 생성물을 얻었다.

[0717] 단계 3: 메틸술폰 화합물을 DMF(0.5 M 최종 농도)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰으며, 수소화나트륨(1 당량)을 가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 메틸 글리콜레이트(1.0 당량)를 가하고, 박층 크로마토그래피가 출발 물질이 남아있지 않음을 보여줄 때까지 반응물을 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃로 쉐킹하고, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시켰으며, 농축시키고, 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0718] 유사한 합성 방법을 임의로 사용하여 다양한 나프틸 및/또는 이미다졸일 치환기를 가진 다른 화합물들을 제조하였다.

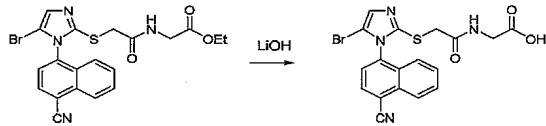
[0719] 실시예 2: 에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세테이트



[0720] 글리신 에틸 에스테르 염산염(76 mg, 0.541 mmol, 1.2 당량), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

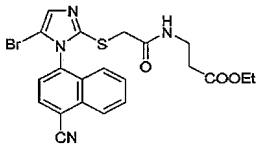
염산염(130 mg, 0.676 mmol, 1.5 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(92 mg, 0.676 mmol, 1.5 당량) 및 2,6-루티딘(0.16 mL, 1.35 mmol, 3.0 당량)을 디클로로메탄(2.25 mL) 중 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(175 mg, 0.451 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 SGC (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸을 약간 함유하는 표제 화합물을 얻었다. 불순한 생성물을 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고, HCl 수용액(0.1 M, 2 x 30 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(30 mL) 및 포화 염화나트륨 용액(30 mL)으로 세정하였다, 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세테이트를 황색 오일(199 mg, 93%)로서 얻었다.

[0722] 실시예 3: 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트산



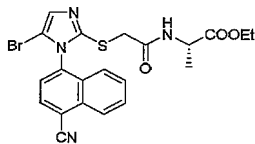
수산화리튬 수용액(1M, 047 mL, 0473 mmol)을 3:1 THF/물(0.95 mL) 중 에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세테이트(112 mg, 0.237 mmol)의 용액에 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 농축 후, 미정제 반응 혼합물을 HCl 수용액(1M, 1.2 mL)으로 산성화하고, 물(10 mL)로 희석하고, 교반하여 고체를 부수고, 여과하여 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트산을 회백색 고체(99 mg, 94%)로서 얻었다.

[0725] 실시예 4: 에틸 3-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로파노에이트



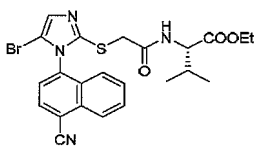
실시예 2에 개시된 절차에 따라 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-아세트산을 β-알라닌 에틸 에스테르로 커플링하여 에틸 3-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로파노에이트를 제조하였다.

[0728] 실시예 5: (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로파노에이트



실시예 2에 개시된 절차에 따라 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-아세트산을 알라닌 에틸 에스테르로 커플링하여 (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로파노에이트를 제조하였다.

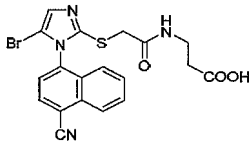
[0731] 실시예 6: (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트



실시예 2에 개시된 절차에 따라 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-아세트산을 발린 에틸 에스테르로 커플링하여 (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아

세트아미도)-3-메틸부타노에이트를 제조하였다.

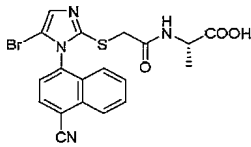
[0734] **실시예 7: 3-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산**



[0735]

[0736] 실시예 3에 개시된 절차에 따라 에틸 3-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산(본 명세서에 개시된 바와 같이 제조)를 가수분해하여 3-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산을 제조하였다.

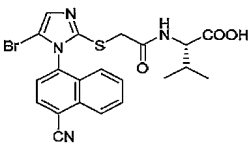
[0737] **실시예 8: (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산**



[0738]

[0739] 실시예 2에 개시된 절차에 따라 (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산(본 명세서에 개시된 바와 같이 제조)를 가수분해하여 (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프로판산을 제조하였다.

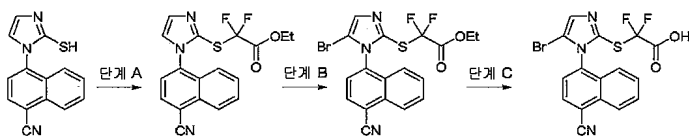
[0740] **실시예 9: (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸부탄산**



[0741]

[0742] 실시예 3에 개시된 절차에 따라 (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(본 명세서에 개시된 바와 같이 제조)의 가수분해에 의하여 (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸부탄산을 제조하였다.

[0743] **실시예 10: 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산**



[0744]

[0745] 단계 A: 에틸 2-(1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트

[0746] 트리에틸아민(1.1 당량), 이어서 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트(1.05 당량)를 디클로로메탄 중 4-(2-머캅토-1H-이미다졸-1-일)-1-나프토니트릴(본 명세서에 개시된 바와 같이 제조, 1 당량)의 교반 슬러리에 첨가하고 3 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 HCl 수용액(0.2 M), 50% 포화 염화나트륨 용액으로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 헥산을 첨가하고 혼합물을 농축하여 에틸 2-(1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트를 얻었다.

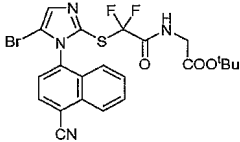
[0747] 단계 B: 에틸 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트

[0748] N-브로모숙신이미드(1 당량)를 0°C에서 디클로로메탄 중 에틸 2-(1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트(1 당량)의 용액에 3 부분으로 첨가한 다음 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 2회 세정하고 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(0~50% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 에틸 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트를 얻었다.

[0749] 단계 C: 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산

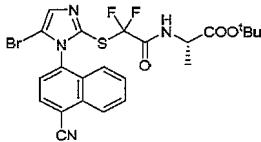
[0750] 수산화리튬 수용액(1M, 2 당량)을 THF, 에탄올 및 수증 에틸 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트(1 당량)의 용액에 첨가하고 4 시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 HCl 수용액(1 N)으로 산성화하고, 물로 희석하고, 여과하여 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산을 얻었다.

[0751] 실시예 11: ^t부틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트



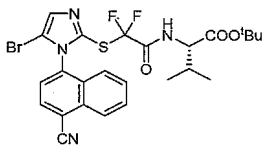
[0752] 실시예 2에 개시된 절차에 따라 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산을 글리신 ^t부틸 에스테르로 커플링하여 ^t부틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트를 제조하였다.

[0754] 실시예 12: (2S)-^t부틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)프로파노에이트



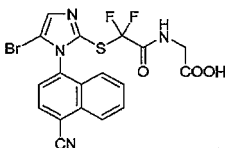
[0756] 실시예 2에 개시된 절차에 따라 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산을 알라닌 ^t부틸 에스테르로 커플링하여 (2S)-^t부틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)프로파노에이트를 제조하였다

[0757] 실시예 13: (2S)-^t부틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸부타노에이트



[0759] 실시예 2에 개시된 절차에 따라 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산을 발린 ^t부틸 에스테르로 커플링하여 (2S)-^t부틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸부타노에이트를 제조하였다.

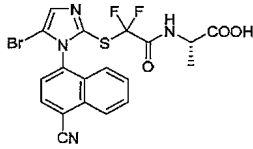
[0760] 실시예 14: 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트산



[0762] 실시예 3에 개시된 절차에 따라 에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트(본 명세서에 개시된 바와 같이 제조)를 가수분해하여 2-(2-(5-브로모-1-(4-시

아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트산을 제조하였다.

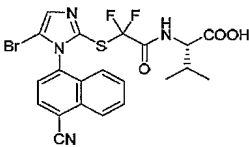
[0763] **실시예 15:** (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)프로판산



[0764]

[0765] 실시예 3에 개시된 절차에 따라 (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)프로파노에이트(본 명세서에 개시된 바와 같이 제조)를 가수분해하여 (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)프로판산을 제조하였다.

[0766] **실시예 16:** (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸부탄산



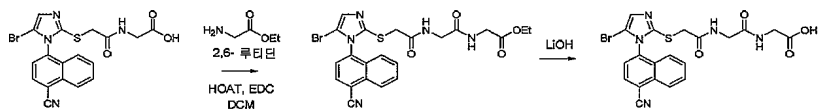
[0767]

[0768] 실시예 3에 개시된 절차에 따라 (2S)-에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸부타노에이트(본 명세서에 개시된 바와 같이 제조)를 가수분해하여 (2S)-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸부탄산을 제조하였다.

[0769] **실시예 17:** 2-(2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트아미도)아세트산

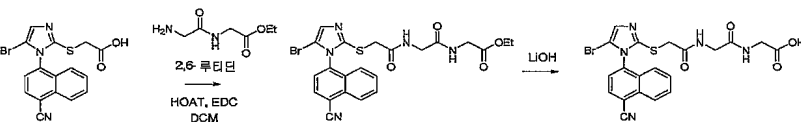
[0770] 아래 도시된 2가지 경로 중 어느 하나를 통해 2-(2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트아미도)아세트산을 제조한다. 먼저, 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트산(실시예 3 참조)을 글리신 에틸 에스테르로 커플링한 다음 산으로 가수분해한다, 이어서, 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(실시예 1 참조)을 NH₂-Gly-Gly-OEt로 커플링한 다음, 이것을 산으로 가수분해한다.

[0771] 실시예 17: 경로 1



[0772]

[0773] 실시예 17: 경로 2



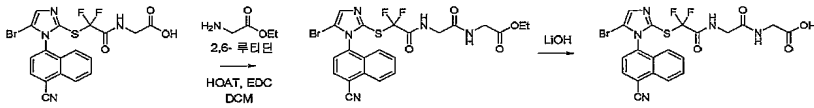
[0774]

[0775] **실시예 18:** 2-(2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트아미도)아세트산

[0776] 아래 도시된 2가지 경로 중 어느 하나를 통해 2-(2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트아미도)아세트산을 제조한다. 먼저, 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트산(실시예 14 참조)을 글리신 에틸 에스테르로 커플링한 다음 산으로 가수분해한다, 이어서, 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산을

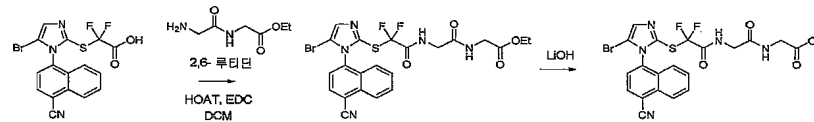
오)-2,2-디플루오로아세트산(실시예 10 참조)을 NH₂-Gly-Gly-OEt로 커플링한 다음, 이것을 산으로 가수분해한다.

[0777] 실시예 18 경로 1



[0778]

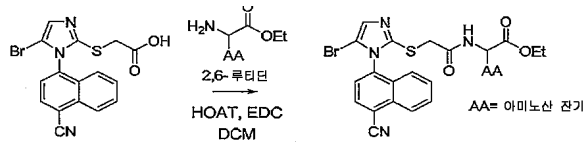
[0779] 실시예 18 경로 2



[0780]

[0781] 실시예 19-35

[0782] 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산을 아미노산 또는 아미노산 유도체와 커플링하여 이하의 화합물들을 제조한다.



[0783]

[0784] 아미노산 에스테르 염산염(NH₂-CH(AA)-COOEt.HCl; 1.2 당량), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(1.5 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(1.5 당량) 및 2,6-루티딘(3.0 당량)을 디클로로메탄 중 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(1.0 당량)의 용액에 첨가하고 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 미정제 생성물을 SGC (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제한다. 임의의 출발 물질이 잔존할 경우, 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고, HCl 수용액(0.1 M, 2 x 30 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(30 mL) 및 포화 염화나트륨 용액(30 mL)으로 세정하여 생성물을 더 정제한다. 합한 유기물을 건조시키고(황산나트륨), 여과 및 농축한다.

[0785]

실시예	화합물 구조식	화합물명
19		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트
20		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트
21		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-히드록시프로파노에이트

22		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-히드록시부타노에이트
23		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-머캅토프로파노에이트
24		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(메틸티오)프로파노에이트
25		3-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-4-메톡시-4-옥소부타노에이트
26		4-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-5-메톡시-5-옥소펜타노에이트
27		에틸 4-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-4-옥소부타노에이트
28		에틸 5-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-5-옥소펜타노에이트
29		에틸 6-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)헥사노에이트
30		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-5-구아니디노펜타노에이트
31		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-페닐프로파노에이트
32		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트
33		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트
34		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로파노에이트
35		에틸 1-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트)피롤리딘-2-카르복실레이트

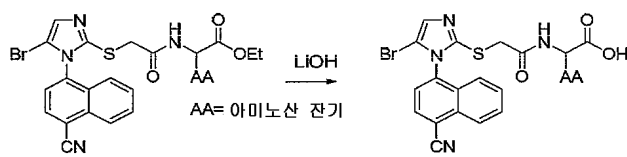
[0786]

[0787]

실시예 36-52

[0788]

실시예 19-35에 개시된 화합물의 가수분해에 의하여 이하의 화합물을 제조한다.



[0789]

[0790]

수산화리튬 수용액(1M)을 THF/물(3/1) 중 에스테르 용액에 첨가하고 18 시간 동안 실온에서 교반한다. 농축 후, 미정제 반응 혼합물을 HCl 수용액(1M)으로 산성화하고, 물로 희석하고, 교반하여 고체를 부수고, 여과로 고체를 분리하여 산을 얻는다.

실시예	화합물 구조식	화합물명
36		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-4-메틸펜탄산
37		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-메틸펜탄산
38		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-히드록시프로판산
39		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-히드록시부탄산
40		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-머캅토프로판산
41		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(메틸티오)프로판산
42		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)숙신산
43		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)프탈디오산
44		4-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-4-옥소부탄산

[0791]

45		5-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-5-옥소펜탄산
46		6-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)헥산산
47		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-5-구아니디노펜탄산
48		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-페닐프로판산
49		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(4-히드록시페닐)프로판산
50		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산
51		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산
52		1-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트일)피롤리딘-2-카복실산

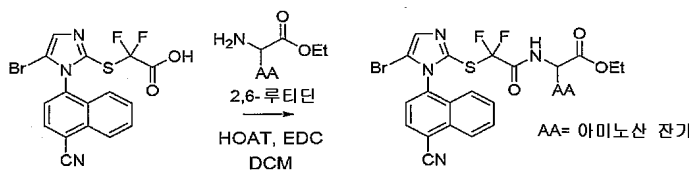
[0792]

[0793]

[0794]

실시예 53-69

2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산을 아미노산 또는 아미노산 유도체로 커플링하여 이하의 화합물들을 제조한다.



[0795]

[0796]

아미노산 에스테르 염산염(NH₂-CH(AA)-COOEt.HCl; 1.2 당량), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(1.5 당량), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(1.5 당량) 및 2,6-루티딘(3.0 당량)을 디클로로메탄 중 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산(1.0 당량)의 용액에 첨가

하고 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 미정제 생성물을 SGC (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제한다. 임의의 출발 물질이 잔존할 경우, 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시키고, HCl 수용액(0.1 M, 2 x 30 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(30 mL) 및 포화 염화나트륨 용액(30 mL)으로 세정하여 생성물을 더 정제한다. 합한 유기물을 건조시키고(황산나트륨), 여과 및 농축한다.

실시예	화합물 구조식	화합물명
53		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-4-메틸펜타노에이트
54		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸펜타노에이트
55		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-히드록시프로파노에이트
56		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-히드록시부타노에이트
57		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-머캅토프로파노에이트
58		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(메틸티오)프로파노에이트
59		3-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-4-에톡시-4-옥소부타노에이트
60		4-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-5-에톡시-5-옥소펜타노에이트
61		에틸 4-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-4-옥소부타노에이트
62		에틸 5-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-5-옥소펜타노에이트
63		에틸 6-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)헥사노에이트
64		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-5-구아니디노펜타노에이트

[0797]

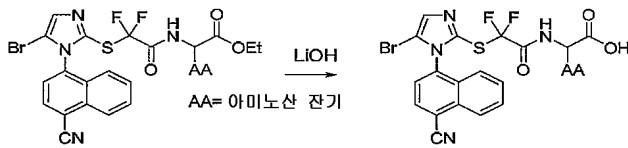
65		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-페닐프로파노에이트
66		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트
67		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트
68		에틸 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로파노에이트
69		에틸 1-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세틸)피롤리딘-2-카르복실레이트

[0798]

[0799]

실시예 70-87

[0800] 실시예 53-69에 개시된 화합물의 가수분해에 의하여 이하의 화합물들을 제조한다.



[0801]

[0802] 수산화리튬 수용액(1M)을 THF/물(3/1) 중 에스테르 용액에 첨가하고 18 시간 동안 실온에서 교반한다. 농축 후, 미정제 반응 혼합물을 HCl 수용액(1M)으로 산성화하고, 물로 희석하고, 교반하여 고체를 부수고, 여과로 고체를 분리하여 산을 얻는다.

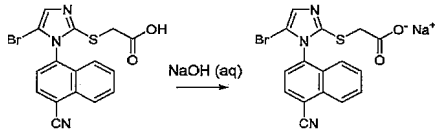
[0803]

실시예	화합물 구조식	화합물명
70		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸펜탄산
71		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-메틸펜탄산

72		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-히드록시프로판산
73		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-히드록시부탄산
74		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-머캅토프로판산
75		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(메틸티오)프로판산
76		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)숙신산
78		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)펜탄디오산
79		4-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-4-옥소부탄산
80		5-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-5-옥소펜탄산
81		6-아미노-2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)헥산산
82		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-5-구아니디노펜탄산
83		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-페닐프로판산
84		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(4-히드록시페닐)프로판산
85		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(1H-이미다졸-4-일)프로판산
86		2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)-3-(1H-인돌-3-일)프로판산
87		1-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트)피롤리딘-2-카르복실산

[0804]

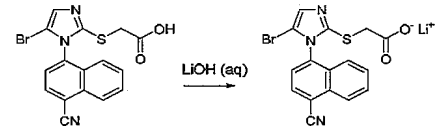
[0805] **실시예 88:** 나트륨 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트



[0806]

[0807] 수산화나트륨 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10°C에서 에탄올 중 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10°C에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 나트륨염을 얻는다.

[0808] **실시예 89:** 리튬 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트

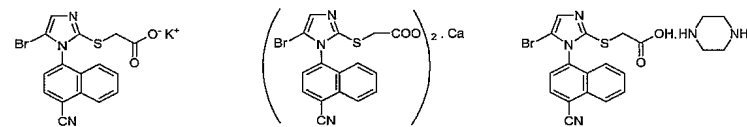


[0809]

[0810] 수산화리튬 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10°C에서 에탄올 중 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10°C에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 리튬염을 얻는다.

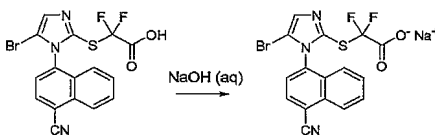
[0811] **실시예 90:** 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세테이트염

[0812] 실시예 188 및 189에 개시된 방법에 따라, 칼륨염, 칼슘염 또는 피페라진염과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 염을 제조한다.



[0813]

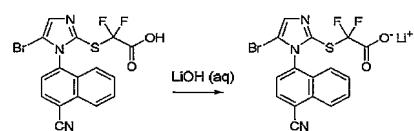
[0814] **실시예 91:** 나트륨 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트



[0815]

[0816] 수산화나트륨 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10°C에서 에탄올 중 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10°C에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 나트륨염을 얻는다.

[0817] **실시예 92:** 리튬 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트

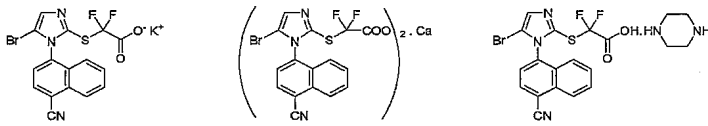


[0818]

[0819] 수산화리튬 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10°C에서 에탄올 중 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10°C에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 리튬염을 얻는다.

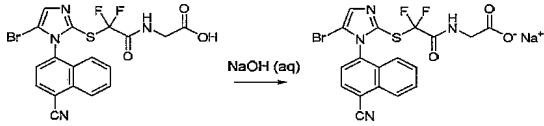
[0820] **실시예 93:** 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세테이트염

[0821] 실시예 91 및 92에 개시된 방법에 따라, 칼륨염, 칼슘염 또는 피페라진염과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 염을 제조한다.



[0822]

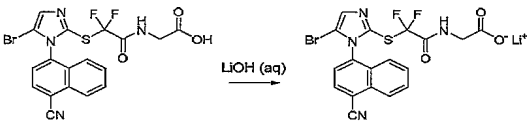
[0823] **실시예 94:** 나트륨 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트



[0824]

[0825] 수산화나트륨 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10℃에서 에탄올 중 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10℃에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 나트륨염을 얻는다.

[0826] **실시예 95:** 리튬 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트

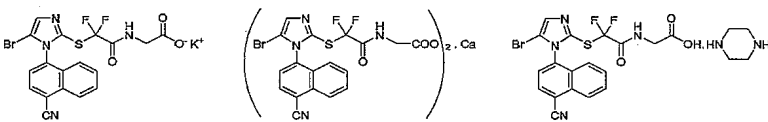


[0827]

[0828] 수산화리튬 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10℃에서 에탄올 중 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10℃에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 리튬염을 얻는다.

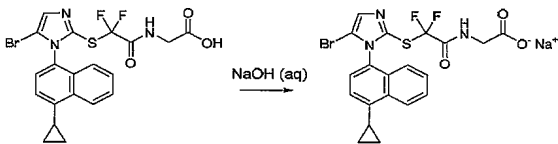
[0829] **실시예 96:** 2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도) 아세테이트염

[0830] 실시예 94 및 95에 개시된 방법에 따라, 칼륨염, 칼슘염 또는 피페라진염과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 염을 제조한다.



[0831]

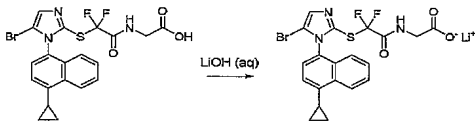
[0832] **실시예 97:** 나트륨 2-(2-(5-브로모-1-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트



[0833]

[0834] 수산화나트륨 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10℃에서 에탄올 중 2-(2-(5-브로모-1-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10℃에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 나트륨염을 얻는다.

[0835] **실시예 98:** 리튬 2-(2-(5-브로모-1-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트

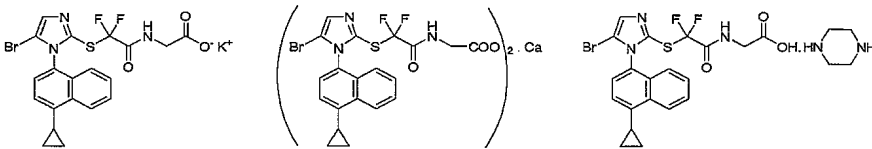


[0836]

[0837] 수산화리튬 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10℃에서 에탄올 중 2-(2-(5-브로모-1-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10℃에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 리튬염을 얻는다.

[0838] **실시예 99:** 2-(2-(5-브로모-1-(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트아미도)아세테이트염

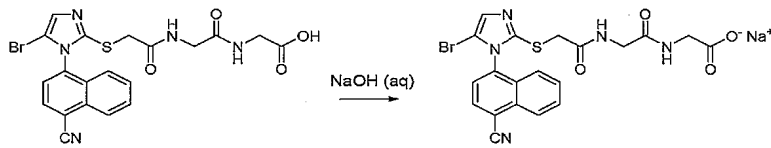
[0839] 실시예 97 및 98에 개시된 방법에 따라, 칼륨염, 칼슘염 또는 피페라진염과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 염을 제조한다.



[0840]

[0841] **실시예 100:** 나트륨 2-(2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트아미도)아세테이트

[0842] 수산화나트륨 수용액(1M, 1 당량)을 5분에 걸쳐 10℃에서 에탄올 중 2-(2-(2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트아미도)아세트아미도)아세트산(1 당량)의 용액에 한방울씩 첨가하고 혼합물을 10℃에서 추가로 10분 동안 교반한다. 용매를 진공 건조로 제거하여 나트륨염을 얻는다.



[0843]

[0844] **실시예 101:** 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산 - 유리산, 나트륨 및 피페라진 염의 용해도

[0845] 에펜도르프 바이알 내의 1.00 mL (또는 0.50 mL)의 시험 용매를 여러 중량의 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(유리산, 나트륨 및 피페라진 염으로서)에 첨가하고, 중량을 기록한다. 포화점에 도달된 것으로 보일 때, 첨가를 중단하고 에펜도르프 바이알을 24 시간 동안 22℃에서 1000 rpm의 일정한 속도로 진탕한다. 이어서, 튜브를 10~15,000 rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 침전을 체크한다. 샘플을 아세트니트릴/물(1/1) (또는 헥산에 대하여 이소프로필 알콜)로 희석하고 공지된 표준에 대하여 HPLC로 분석한다.

[0846] **실시예 102:** 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산 - 유리산, 나트륨 및 피페라진 염의 용해도

[0847] 에펜도르프 바이알 내의 1.00 mL (또는 0.50 mL)의 시험 용매를 여러 중량의 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산(유리산, 나트륨 및 피페라진 염으로서)에 첨가하고, 중량을 기록한다. 포화점에 도달된 것으로 보일 때, 첨가를 중단하고 에펜도르프 바이알을 24 시간 동안 22℃에서 1000 rpm의 일정한 속도로 진탕한다. 이어서, 튜브를 10~15,000 rpm에서 5분 동안 원심분리하고, 침전을 체크한다. 샘플을 아세트니트릴/물(1/1) (또는 헥산에 대하여 이소프로필 알콜)로 희석하고 공지된 표준에 대하여 HPLC로 분석한다.

[0848] II 생물학적 평가

[0849] **실시예 103:** 요산 흡수 분석

[0850] hURAT1 트랜스포터를 발현하는 안정한 세포주의 형성: 전장 사람 URAT1 유전자(SLC22A12)를 플라스미드 pCMV6-

XL5(Origene)로부터 진핵 세포 발현 플라스미드 pCMV6/Neo(Origene)로 Not I 제한 부위를 사용하여 서브클로닝 하였다. 유전자 서열화 Genbank에 개략 설명된 바와 같은 hURAT1의 서열(기탁 번호 NM_144585.2)을 확인하였다. HEK293 사람 진핵 신장 세포(ATCC# CRL-1573)를, 5% CO₂ 및 95% 공기 중의 ATCC에 기재된 바와 같은 EMEM 조직 배양 배지에서 번식시켰다. pCMV6/Neo/URAT1 구성물을 이용한 HEK293의 트랜스펙션은 L2000 트랜스펙션 제제(Invitrogen)를 사용하여 제조자가 기술한 바와 같이 수행하였다. 24 시간 후, 트랜스펙션된 세포를 10 cm 조직 배양 플레이트로 분할하고, 1 일 동안 성장시킨 후, 배지를 0.5 mg/ml 최종 농도로 G418(Gibco)을 함유하는 새로운 성장 배지로 교체하였다. 약물 내성 콜로니는 대략 8 일 후 선택하였으며, 그 후 ¹⁴C-요산 전달 활성에 대해 테스트하였다. HEK293/urat1 세포를 웰당 75,000 세포의 밀도로 폴리-D-리신 코팅된 96-웰 플레이트 상에 플레이트하였다.

[0851] 세포를 밤새도록(20 내지 26 시간) 37°C에서 항온 처리기 중에서 성장시켰다. 플레이트를 실온이 되게 하고, 배지를 세척 완충액(1254 mM Na 글루코네이트, 10 mM Hepes pH 7.3) 250 μl의 1회 세척으로 세척하였다. 화합물 또는 비히클을, 비방사능이 54 mCi/mmol인 40 μM 요산의 최종 농도에 대한 C14 요산으로 분석 완충액 중에 가하였다. 분석 완충액은 125 mM 글루콘산나트륨, 4.8 mM 글루콘산칼륨, 1.2 mM 인산칼륨 일염기, 1.2 mM 황산마그네슘, 1.3 mM 클루콘산 Ca, 5.6 mM 글루코스, 25 mM HEPES, pH 7.3이었다. 플레이트를 실온에서 10 분 동안 항온 처리한 다음, 50 μl 세척 완충액으로 3 회, 그리고 250 μl 세척 완충액으로 3 회 세척하였다. Microscint 20 신틸레이션 유체를 가하고, 플레이트를 밤새도록 45°C에서 항온 처리하여 평형화하였다. 그 다음, 플레이트를 TopCount 플레이트 판독기로 판독하고, EC₅₀ 값을 얻었다(문헌(Enomoto *et al*, *Nature*, **2002**, *417*, 447-451 and Anzai *et al*, *J. Biol. Chem.*, **2004**, *279*, 45942-45950) 참조).

[0852] 본 명세서에 기재된 바와 같이 제조된 화합물은 전술한 절차에 따라서 조사하고, EC₅₀ 값을 얻었다. 하기 표는 요산 흡수 분석에서의 화합물의 활성을 요약한 것이며, 여기서 A는 1 nM 내지 1 μM의 EC₅₀을 나타내고, B는 1 μM 내지 30 μM의 EC₅₀을 나타내며, C는 30 μM을 초과하는 EC₅₀을 나타낸다. (N/A는 이용 가능하지 않은 데이터를 의미한다).

[0853]

구조식	NMR 화학 이동	MS	활성 (EC ₅₀)
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (br. s., 4 H) 1.87 (s, 3 H) 2.07 (d, <i>J</i> =16.79 Hz, 1 H) 2.23 (br. s., 1 H) 2.70 (s, 6 H) 2.73 (br. s., 2 H) 3.77 (br. s., 2 H) 6.88 (br. s., 1 H) 7.04 (s, 2 H)	Mass found: 346.09 (M+1)	B
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.84 (bs, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, 1H).	msES+ (387.91, 389.91)	A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8.54 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (d, 2H), 1.18 (t, 3H).	Ms ES+ (472.87, 474.88)	A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.61 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.95 (dt, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.71 (d, 2H).	msES+ (444.92, 446.93)	B
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8.45 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85 (dt, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.24 (q, 2H), 2.41 (t, 2H), 1.18 (t, 3H).	msES+ (486.91, 488.92)	A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8.57 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.18 (q, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 1.24 (t, 3H), 1.16 (t, 3H).	msES+ (486.91, 488.92)	A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8.45 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.86 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.18 (dt, 3H), 0.85 (m, 6H).	msES+ (514.92, 516.93)	A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.23 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.95 (dt, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.19 (q, 2H), 2.32 (t, 2H).	msES+ (458.96, 460.97)	B

	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.60 (bs, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 7.95 (dt, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.12 (q, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.21 (m, 3H).	msES+ (458.96, 460.97)	C
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.68 (bs, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.95 (dt, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.08 (ddd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 2.01 (m, 1H), 0.82 (m, 6H).	msES+ (486.97, 488.98)	B
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13.2 (bs, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.23 (d, 1H).	msES+ (423.89, 425.88)	A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9.24 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 1.35 (d, 9H).	msES+ (537.10, 539.10)	N/A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9.33 (dd, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.06 (ddd, 1H), 1.27 (d, 9H), 1.25 (d, 3H).	msES+ (551.12, 552.12)	N/A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 9.18 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 3.86 (ddd, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.33 (d, 9H), 0.83 (m, 6H).	msES+ (579.15, 581.16)	N/A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.82 (bs, 1H), 9.32 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.72 (d, 1H).	msES+ (480.96, 482.96)	N/A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.79 (bs, 1H), 9.30 (t, 1H), 8.47 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.15 (ddd, 1H), 1.26 (d, 3H).	msES+ (495.06, 496.07)	N/A
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12.95 (bs, 1H), 9.24 (dd, 1H), 8.53 (dt, 1H), 8.40 (dt, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.03 (ddd, 1H), 2.15 (m, 1H), 0.89 (m, 6H).	msES+ (523.09, 525.10)	N/A

[0854]

[0855]

실시예 104: 시험관내 대사 안정성

[0856]

시험관내 대사 안정성은 래트 및 사람 간 마이크로솜(RLM/HLM)에서 평가하였다. 항온 처리 믹서는 1 μM 테스트 화합물, 1 mg/mL HLM/RLM, 100 mM 인산칼륨 완충액 pH 7.4, 1 mM NADH 및 5 mM MgCl₂를 함유하였다. 혼합물을 3 분 동안 예비 항온 처리한 후, 37°C에서 30 분 동안 항온 처리하였다. 반응은 NADPH를 첨가하여 개시하고, 내부 표준으로 동일 부피의 아세트노트리플을 첨가하여 종결시켰다. NADPH가 없는 항온 처리 샘플을 대조 샘플로서 사용하였다. 와류 및 원심분리 후, 상청액을 정량을 위해 LC-MS/MS에 주입하였다.

[0857]

2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산 및 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산을 이 절차에 따라서 실험하고, 결과를 하기 표에 나타내었다.

[0858]

III 생체내 테스트

[0859]

실시예 105: 래트의 복강내 투여

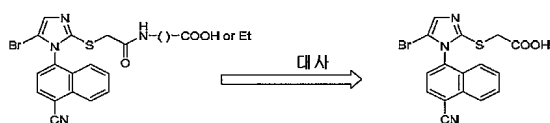
[0860]

실시예 1, 3, 7, 8 및 9에 기재된 바와 같이 제조된 화합물을 수컷 스프라그 돌리 래트(250 그램; 테스트군 당 3 마리)에게 복강내 투여하였다. 테스트 화합물을 수산화나트륨 수용액(0.2 N)에 용해시키고, 인산 완충 염수로 농도가 0.6 mg/mL이 되게 부피를 채웠으며, 상기 동물에게 3 mg/kg(5 mL/kg)의 농도로 복강내 투여하였다. 혈장 샘플을 초기 투약 후 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간째에 제거하고, 화합물 및 가능한 대사물의 존재에 대해서 분석하였다. 또한, 소변 샘플을 수집하고, 모체 화합물 및/또는 대사물에 대해서 분석하였다.

[0861]

일부 경우에서, 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산(실시예 1)은 실시예 2-9에 개시된 화합물의 가능한 생체내 대사물임을 유념해야 한다.

[0862]



[0863] 화합물 3, 8 및 9의 혈장 프로필을 이하의 표에 나타낸다:

실시예	분석물	t1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ug/mL)	Clast (ug/mL)	AUC (hr*ug/mL)				F (%)
						t=0 6	t= 12	t=12 24	t=0 24	
실시예 3	실시예 1	875	10	0.154	0.0681	0.180 (8%)	0.696 (32%)	1.33 (60%)	2.21	29
	실시예 3	3.49	0.833	0.0566	0.000518	0.145 (58%)	0.0798 (32%)	0.0256 (10%)	0.251	
실시예 8	실시예 1		12	0.0965	0.0253	0.174 (12%)	0.505 (36%)	0.731 (52%)	1.41	19
	실시예 8	2.99	1	0.110	0.000371	0.339 (69%)	0.0839 (17%)	0.0652 (13%)	0.488	
실시예 9	실시예 1		12	0.0716	0.0160	0.0873 (9%)	0.323 (35%)	0.526 (56%)	0.936	13
	실시예 9	2.69	2.67	0.0258	0.00469	0.0915 (49%)	0.0677 (36%)	0.0282 (15%)	0.187	

[0864]

[0865] 화합물 1, 3, 7, 8 및 9의 소변 분비 프로필을 이하의 표에 나타낸다:

실시예	분석물	BA (%)	총 소변 배출 용량의 %	소변 분포 (%)		
				0-6 h	6-12 h	12-24 h
실시예 1	실시예 1	30	4.2	85*	11*	4*
실시예 3	실시예 3	nd	7	74	20	7
	실시예 1	nd	12	15	38	47
실시예 7	실시예 7	nd	26	63	30	7
	실시예 1	nd	1	43	40	18
실시예 8	실시예 8	nd	8	63	32	5
	실시예 1	nd	10	8	46	47
실시예 9	실시예 9	nd	1	66	26	9
	실시예 1	nd	9	8	41	52

[0866]

[0867] 도 1은 수컷 래트에 복강내 투약(3 mg/kg) 후 화합물 3, 8 및 9의 생체내 대사에 의하여 방출될 때, 투약 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.

[0868] 도 2는 수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 실시예 3 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.

[0869] 도 3은 수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 실시예 8 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.

[0870] 도 4는 수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 실시예 9 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프를 도시한 것이다.

[0871] **실시예 106: 시험관내 요산 저하 활성**

[0872] 본 발명에 기재된 화합물의 요산 저하 활성은 다음과 같이 건강한 성인 남성 지원자의 복합 상승 투여량, 이중 맹검, 위약 제어 연구에서 설명하였다.

[0873] 상기 연구는 헬싱키 선언의 현재 버전과 의약품 임상 시험 관리 기준(good clinical practice)에 관한 지침에 대한 ICH 주석(CPMP/ICH/135/95)에 준수하여 수행하였다.

[0874] 16 명의 건강한 남성 개체, 연령 18 내지 45 세, 체질량 지수(BMI) 18 내지 30 kg/m², 서면으로 통지된 동의를 를 제출함, 6 개월 이상 동안 비흡연, 가끔씩의 아세트아미노펜을 제외한, 스크리닝 전 2 주(효소 유도 약물에 대해서는 2 개월) 동안 어떠한 약물 치료를 사용한 적 없음. 상기 개체들은 용량 투여 전날에 시작하여 제17일에 최종 용량 투여 후 72 시간까지 임상 장소에 국한되었으며, 제21±1일에 추적 방문을 위해 복귀하였다.

[0875] 상기 연구는 (4-(2-(5-브로모-4(4-시클로프로필나프탈렌-1-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)아세트아미도)-3-클로로벤조산, 칼륨염)을 사용하여 수행하였으며, 사이즈 2 젤라틴 캡슐 내 100 mg 고형분 분말로서 공급하였다. 상응하는 위약 캡슐을 사이즈 2 젤라틴 캡슐로서 공급하였다. 개체는 무작위 추출하여 활성 개체에게 투여된 것과 동일한 수의 위약 캡슐을 수용하였다.

- [0876] 캡슐(활성 또는 위약)은 14 일 동안 표준 조식(아침 용량) 및 석식(저녁 용량) 30 분 후 240 mL 물과 함께 경구 투여하였다.
- [0877] 16 명의 개체(용량군 당 8 개체[6 활성 및 2 위약])
- [0878] a. 제1군: 위약
- [0879] b. 제2군: 300 mg(3 x 100 mg 캡슐) 실시예 1, 1일 2회
- [0880] c. 제3군: 500 mg(5 x 100 mg 캡슐) 실시예 1, 1일 2회
- [0881] 제0, 3, 7, 14일 및 추적시 개체로부터 채혈하였다. 혈청 요산 수치는 표준 자동화 절차를 사용하여 측정하였다.
- [0882] **실시예 107:** 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산 또는 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산 대 인도메타신의 효능을 비교하는 사람 임상 시험
- [0883] 디자인
- [0884] 이는 이중 맹검, 병행 집단, 다중심, 무작위화, 5일 연구이다.
- [0885] 종점
- [0886] 1차 효능 종점은 다음과 같다:
- [0887] a. 통증의 개별 평가.
- [0888] 2차 효능 종점은 다음과 같다:
- [0889] a. 연구 관절의 누름 통증;
- [0890] b. 연구 관절의 부기;
- [0891] c. 효능 부족으로 인한 개체 불연속 비율.
- [0892] 치료 섭생
- [0893] 개체를 두 군, 즉 대조군(n=100) 및 실험군(=100)으로 무작위화하였다.
- [0894] 대조군에게는 총 2 주 동안 인도메타신(75 mg) 서방형 캡슐(1일 2회)을 투여하였다.
- [0895] 실험군에게는 총 2 주 동안 사이즈 2 젤라틴 캡슐 내 100 mg 고형분 분말로서 공급된 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산, 칼륨염 또는 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산, 칼륨염을 투여하였다.
- [0896] 포함 기준
- [0897] 남성 또는 여성
- [0898] ≥18세
- [0899] 원발성 통풍의 급성 관절염의 분류에 대한 1980 ARA 기준에 따라서 통풍으로 진단됨.
- [0900] 무작위화 전 <48 시간 내에 임상 진단된 통풍의 급성 발작을 경험함.
- [0901] 통증(0 내지 4 리커트 척도), 누름압통(0 내지 3 포인트 척도) 및 부기(0 내지 3 포인트 척도)에 대한 3 징후 문진에 대해 총합 5의 스코어로서, 통증 스코어는 적어도 중등도(즉, 0 내지 4 리커트 척도에 대하여 2, 3 또는 4).
- [0902] 가임기의 여성 개체는 임신 테스트에서 음성이어야 한다.
- [0903] 가임기의 여성 개체는 불임이거나 피임을 해야 한다.
- [0904] 통계학적 방법
- [0905] 1차 분석은 치료 의도(intention-to-treat) 접근법을 사용하여 연구 제2일 내지 제5일에 대한 반응의 평균으로

부터 컴퓨터화한 통증의 개별 평가에서 베이스라인으로부터의 변화를 바탕으로 한다. 모든 개별 효능 변수(비율로서 정의된 종점 제외)는 치료와의 2-인자 상호작용이 없을 때까지 ANCOVA(연구 장소, 층[단관절 대 다관절 급성 통풍], 베이스라인 공변량 및 치료군에 대한 용어를 포함시키기 위한 모델)에 의해 평가한다. 치료군의 비교 동등성은 페어와이즈 치료 차이에 대해 95% 신뢰 구간으로 평가된다. 통증의 개별 평가에 대한 95% 신뢰 구간은 완전히 비동등성 경계(즉, ± 0.5 리커트 단위) 내에 있어야 한다. 비율로 정의된 종점은 피셔 정확 테스트를 사용하여 군 간에 비교한다. 정규성 및 균등성의 가정은 각각 샤피로-윌크 통계학 및 레벤 테스트에 의해 평가한다. 유의적인 상호작용($p < 0.050$)이 밝혀지면, 그 상호작용의 성질을 평가하고, 추가 외삽 분석을 수행한다.

[0906] **실시예 108: 고혈압 치료를 받는 개체에게서 42-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산 또는 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산 대 인도메타신의 효능을 비교하는 사람 임상 시험**

[0907] 가설

[0908] 티아지드 유도 고요산혈증은 BP 조절에서 티아지드의 효능을 감소시키고, 혈관벽 기능 장애를 초래하며, 인슐린 저항과 내당능 장애의 발병률을 증가시킨다.

[0909] 연구 디자인

[0910] 이 연구는 8 주 기간의 무작위화, 이중 맹검, 위약 제어 임상 시험이며, 미치료된 단계 I 고혈압을 가진 총 220 명의 아프리카계 미국인을 대상으로 포함하고, 무작위화하였으며, 다음과 같이 치료하였다:

[0911] 실험군은 4 주 동안 클로르탈리돈(25 mg/일) 및 염화칼륨(40 mEq/일)을 수용하였다. 그 다음, 이들을 무작위화하여 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산, 칼륨염 또는 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산, 칼륨염(300 mg/일)의 혼합물 또는 위약을 추가하였다.

[0912] 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산 또는 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 투여량은 4 내지 5.5 mg/dL의 혈청 요산 수치를 달성하도록 조절할 수 있다. 모든 개체는 저나트륨식을 수용하였다.

[0913] 종점

[0914] 1차 종점은 수축기 BP의 감소이다.

[0915] 2차 종점은 혈관벽 기능, 활동 혈압, 체조성, 전신 염증, 대사 매개변수, 산화적 스트레스 및 신장 혈류역학 변화를 측정한다.

[0916] 포함 기준

[0917] 아프리카계 미국인(카리브해, 아프리카, 캐나다 등에서 태어난 흑인 포함)

[0918] 남성 또는 여성

[0919] 18 세 이상

[0920] 임의의 항고혈압제로 치료받지 않았으며, 평균 이완기 임상 BP가 140/90 내지 159/99 mm Hg임

[0921] 무작위 단회뇨 단백질/크레아티닌 비율이 0.5 미만(대략 24 시간 뇨 단백질 배출 500 mg/일)

[0922] 실측치 MDRD GFR이 60 ml/분/1.73/m² 이상

[0923] 연구 진입 전 1 개월 이상 동안 알로푸린을 또는 프로베네시드 무섭취

[0924] 배제 기준

[0925] ● 암 또는 가속 고혈압 병력

[0926] ● 총 백혈구 계수 2,500/mm³ 미만, 빈혈 또는 저혈소관증으로 확인됨

[0927] ● 간 질환의 알려진 병력

[0928] ● 고혈압의 알려진 2차 원인

- [0929] ● 당뇨병의 알려진 존재 또는 공복시 혈당 126 mg/dL 이상
- [0930] ● 심부전, 급성 심근경색 또는 졸중의 병력 또는 혈압 저하 이외에 심혈관 징후에 대한 β -차단제 또는 칼슘 채널 차단제 복용 중
- [0931] ● 의학적 중재를 요하는 비정상 EKG
- [0932] ● 임상 또는 신장 생검의 병력 또는 신장 실질 질환의 증거
- [0933] ● 연구 진입 2 주 이내에 급성 통풍 발작
- [0934] ● 마약, 코카인 또는 알코올(21 드링크/주 이상)을 비롯하여, 과거 2년간 약물 남용 병력
- [0935] ● 팔 둘레 52 cm 이상, '대퇴부' BP 커프를 이용한 측정 불가
- [0936] ● 연구 중 임신 또는 임신 계획하는 자 또는 수유자
- [0937] ● 불복종 전력, 연구 요건을 준수할 수 없는 자, 또는 다른 연구에 참여하고 있는 자
- [0938] ● 스크리닝 실험실 데이터를 얻기 전에 단식하지 않은 자. 참여자가 명백하게 단식을 하지 않았다면, 200 mg/dL 이상의 수시 혈당 수치를 가진 개체를 배제한다. 공복 혈당이 126 mg/dL을 초과하는 경우, 미국 당뇨병 협회 기준에 준하여 다음날에 얻은 혈당 측정에 대해 재확인한다.
- [0939] **실시예 109: 고요산혈증 또는 고요산뇨증에 대한 사람 임상 시험**
- [0940] 연구 디자인
- [0941] 이 연구는 4 주 기간의 무작위화, 이중 맹검, 위약 제어 임상 시험이며, 죽상 경화증을 가진 총 100 명의 개체를 대상으로 포함하고, 무작위화하였으며, 다음과 같이 치료하였다:
- [0942] 실험군은 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산, 칼륨염 또는 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산, 칼륨염(300 mg/일)을 수용하였다. 대조군은 아토르바스타틴(1일 80 mg)을 수용하였다.
- [0943] 주요 포함 기준
- [0944] ● 남성 및 여성 개체
- [0945] ● 30 내지 75 세 연령
- [0946] ● 육안 평가에 의해 적어도 20% 강 직경으로 좁아진 주 심장 혈관에서 1회 이상 폐색
- [0947] ● 30 mm 길이의 최소치인 세그먼트("표적 세그먼트")에 걸쳐서 50% 이하의 강 좁힘을 가진 IVUS 정보 획득을 위한 "표적 혈관" 표적 혈관은 기존에 중재술을 받지 않아야 하거나, 베이스라인 카테터 삽입 시점에서 중재술에 대한 후보가 아니다.
- [0948] ● 개체가 항고지방혈증 약물을 복용하고 있는 경우, 4 내지 10 주 세척 기간 후 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-C) 125 내지 210 mg/dL.
- [0949] ● 혈액 내 요산 수치가 여성의 경우 360 μ mol/L(6 mg/dL) 초과 또는 남성의 경우 400 μ mol/L(6.8 mg/dL) 초과; 또는 뇨 중 요산 수치가 800 mg/일 초과(남성) 및 750 mg/일 초과(여성).
- [0950] 중점
- [0951] 1차 효능 매개 변수는 요산 수치를 의학적으로 허용 가능한 수치로 복구하는 것이다.
- [0952] 2차 효능 중점은 다음과 같다:
- [0953] a. TPV 변화
- [0954] b. 플라크 PPV 백분율 변화
- [0955] **실시예 110:**
- [0956] 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)-2,2-디플루오로아세트산 또는 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산을 다음과 같이 12 명의 건강한 피험자에게

투여하였다:

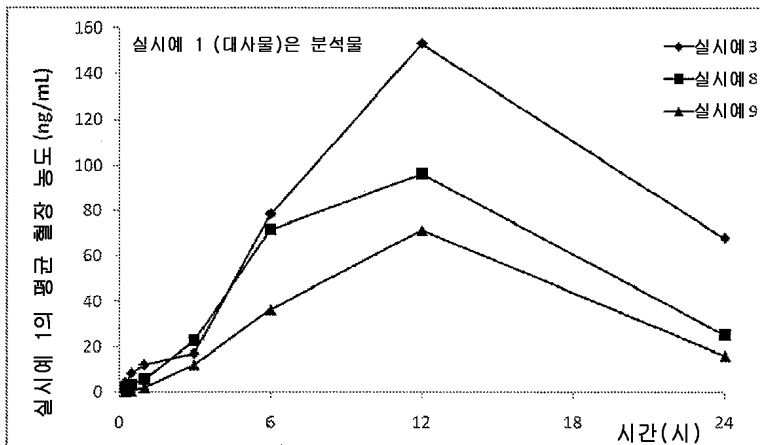
- [0957] a. 100 mg, 단식 상태(4 명의 피험자)
- [0958] b. 100 mg, 급식 상태(4 명의 피험자)
- [0959] c. 200mg, 단식 상태(4 명의 피험자)

[0960] 본 명세서에 기재된 실시예 및 구체예는 단지 예시를 위한 것이며, 당업자에게 시사되는 다양한 수정 또는 변경은 본 출원의 사상 및 범주, 그리고 첨부된 특허 청구의 범위의 범주 내에 포함된다.

도면

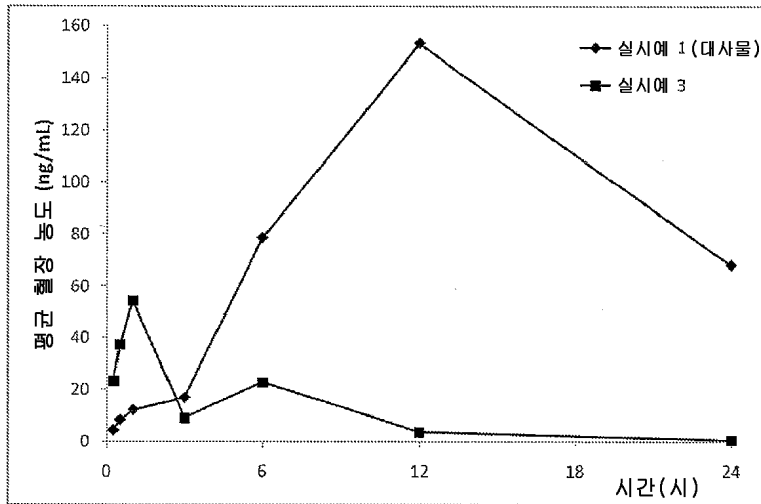
도면1

수컷 래트에 복강내 투약(3 mg/kg) 후
 화합물 3, 8 및 9의 생체내 대사에 의하여 방출될 때,
 투약 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서
 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)
 아세트산(실시예 1)의 평균 혈장 농도의 그래프



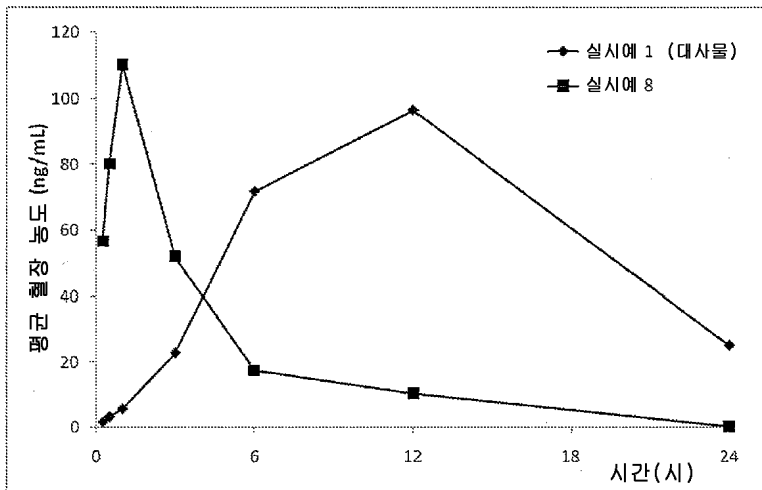
도면2

수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후
 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서
 실시예 3 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-
 -1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프



도면3

수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후
 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)
 에서 실시예 8 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-
 -1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프



도면4

수컷 래트에게 복강내 투약(3 mg/kg) 후 여러 시점(0.25, 0.5, 1, 3, 6, 12 및 24 시간)에서 실시예 9 및 실시예 1 2-(5-브로모-1-(4-시아노나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸-2-일티오)아세트산의 평균 혈장 농도의 그래프

