



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0023507
 (43) 공개일자 2009년03월04일

(51) Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01) *C07D 333/38* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2009-7001522
- (22) 출원일자 2009년01월23일
 심사청구일자 2009년01월23일
 번역문제출일자 2009년01월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2007/002044
 국제출원일자 2007년07월16일
- (87) 국제공개번호 WO 2008/015517
 국제공개일자 2008년02월07일
- (30) 우선권주장
 60/833,907 2006년07월28일 미국(US)
 60/941,923 2007년06월04일 미국(US)

(71) 출원인

화이자 프로덕츠 인코포레이티드

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자

프라산나 가네쉬

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 사이언스 센터 드라이브 10555어 화이자 캄파니 야구론 파마슈티컬스 인코포레이티드

보스워스 찰스 플로이드

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 사이언스 센터 드라이브 10555어 화이자 캄파니 야구론 파마슈티컬스 인코포레이티드

라 폰테인 제니퍼 앤

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 사이언스 센터 드라이브 10555어 화이자 캄파니 야구론 파마슈티컬스 인코포레이티드

(74) 대리인

김창세

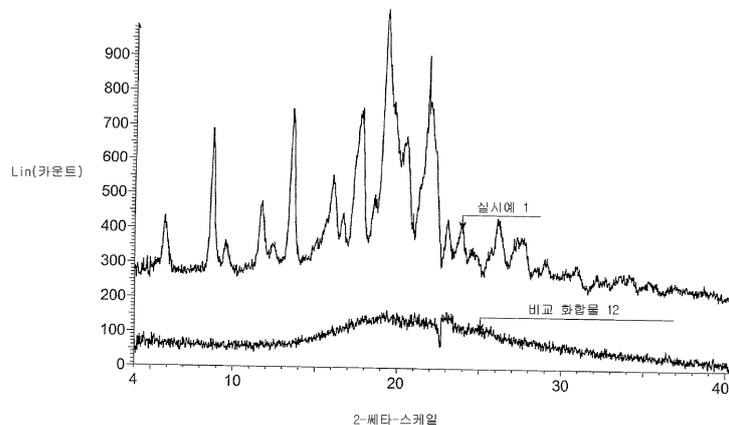
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) E P 2 작용제

(57) 요약

본 발명은 EP2 작용제, 이의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물을 사용하여 안압을 저하시키고, 이에 의해 녹내장을 치료하는 방법에 관한 것이다.

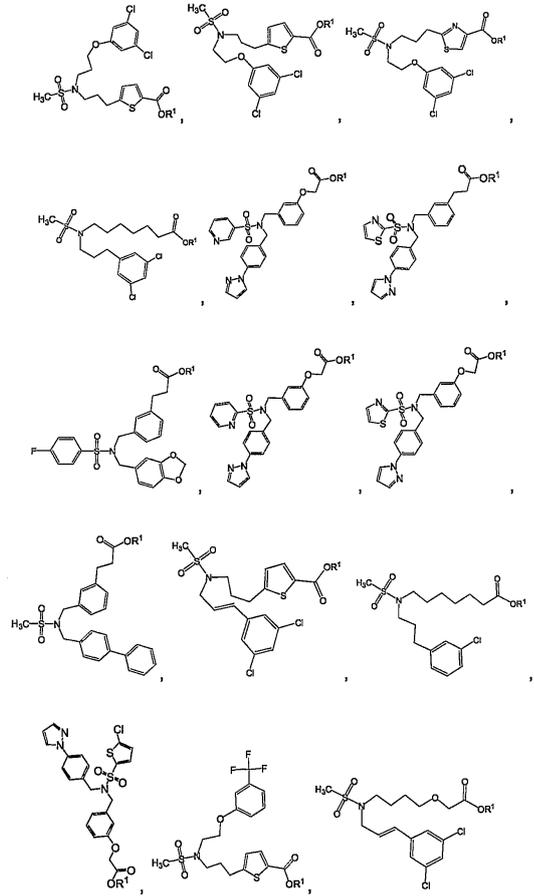
대표도

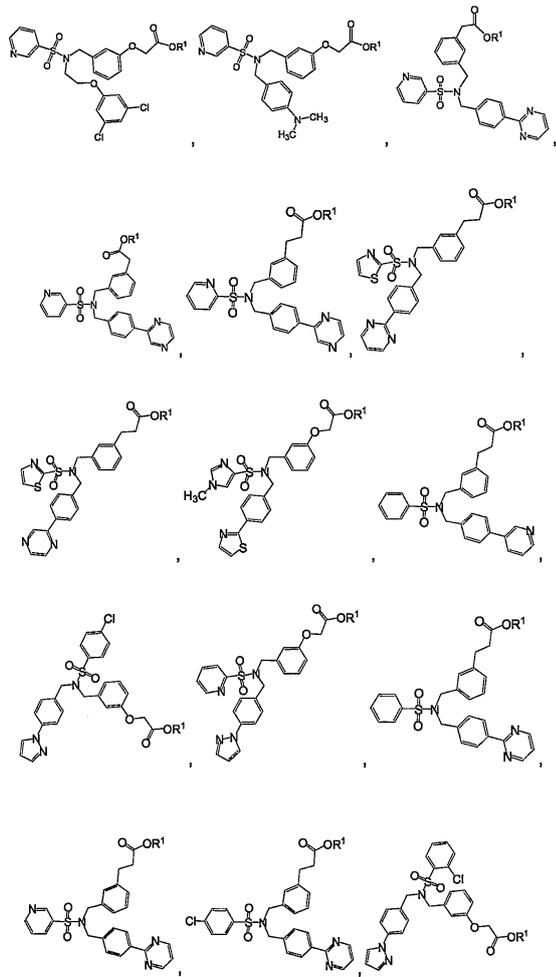


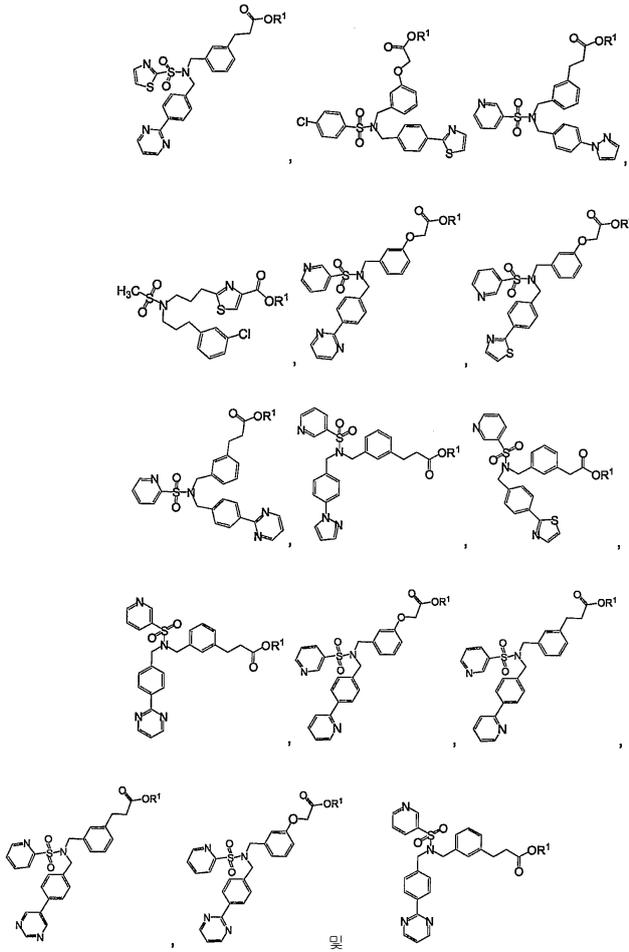
특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:







상기 식에서,

R^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬, (C_2-C_{12}) 알켄일, (C_2-C_{12}) 알킨일, $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ 알킬, $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬, $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ 사이클로알켄일, $(CR^2R^3)_b-X-(C_6-C_{12})$ 아릴 또는 $(CR^2R^3)_b-X-(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴)이되, R^1 은 t-부틸이 아니고, R^1 은 1 내지 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환되고;

X는 결합, O, S 또는 NR^5 이고;

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

R^5 는 각각 독립적으로 $-CN$, $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-N_3$, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-(C=O)R^6$, $-(C=O)OR^6$, $-O(C=O)R^7$, $-O(C=O)NR^7$, $-NR^8(C=O)R^9$, $-(C=O)NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8OR^9$, $-S(O)_jNR^8R^9$, $-S(O)_j(C_1-C_6)$ 알킬, $-OS(O)_jR^9$, $-NR^8S(O)_jR^9$, $-(CR^{10}R^{11})_k(C_6-C_{12})$ 아릴, $-(CR^{10}R^{11})_k(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴), $-(CR^{10}R^{11})_k(C=O)(CR^{10}R^{11})_q(C_6-C_{12})$ 아릴, $-(CR^{10}R^{11})_k(C=O)(CR^{10}R^{11})_q(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴), $-(CR^{10}R^{11})_kO(CR^{10}R^{11})_q(C_6-C_{12})$ 아릴, $-(CR^{10}R^{11})_kO(CR^{10}R^{11})_q(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴), $-(CR^{10}R^{11})_kS(O)_j(CR^{10}R^{11})_q(C_6-C_{12})$ 아릴 또는 $-(CR^{10}R^{11})_kS(O)_j(CR^{10}R^{11})_q(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴)이되, 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_6-C_{12}) 아릴 및 3 내지 10원 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-OR^{12}$, $-(C=O)R^{12}$, $-(C=O)OR^{13}$, $-O(C=O)R^{13}$, $-NR^{13}(C=O)R^{14}$, $-(C=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{14}OR^{15}$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-(CR^{16}R^{17})_u(C_6-C_{12})$ 아릴 및 $-(CR^{16}R^{17})_u(3$ 내지 10

원 헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

$R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, $-(C=O)N(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CR^{19}R^{20})_v(C_6-C_{12})$ 아릴 또는 $-(CR^{19}R^{20})_v(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클릴})$ 이되, 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_6-C_{12}) 아릴 및 3 내지 10원 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 $-CN, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -NR^{21}R^{22}, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, (C_1-C_6)$ 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일 및 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고;

R^{19}, R^{20}, R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

$R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ 및 R^{18} 기중 3 내지 10원 헤테로사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 옥소(=O)에 의해 선택적으로 치환되고;

$-F, -Cl, -Br, -I, -SO$ 또는 $-SO_2$ 기, 또는 N, O 또는 S 원자에 부착되지 않은 $-CH_3$ (메틸), $-CH_2$ (메틸리덴) 또는 $-CH$ (메틴) 기를 포함하는 상기 치환기는 각각 독립적으로 $-OH, -F, -Cl, -Br, -I, (C_1-C_6)$ 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-NH_2, -NH(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-N((C_1-C_6)알킬)_2$ 로 선택적으로 치환되고;

j는 0, 1 또는 2이고;

b, k, q, u 및 v는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R^1 이 (C_1-C_6) 알킬인 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R^1 이 (C_1-C_6) 알킬인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R^1 이 $-CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CH_2CH_3, -CH(CH_3)_2, -CH_2CH_2CH_2CH_3, -CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)CH_3$ 인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R^1 이 $-CH_2CH_2OCH_3, -CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3, -CH(CH_3)CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 인 화합물.

청구항 6

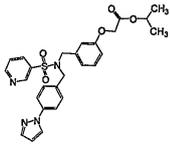
제 1 항에 있어서,

R^1 이 $-CH(CH_3)_2$ 인 화합물.

청구항 7

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

화학식 I



청구항 8

제 1 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

치료 효과량의 제 7 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 안압을 감소시키는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,
인간의 안압을 감소시키는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,
녹내장의 치료에 있어서 안압을 감소시키는 방법.

청구항 12

제 9 항에 있어서,
약 0.00001mg/일 내지 약 10mg/일의 제 1 항에 따른 화합물을 투여하는 방법.

청구항 13

제 9 항에 있어서,
약 0.005mg/일의 제 1 항에 따른 화합물을 투여하는 방법.

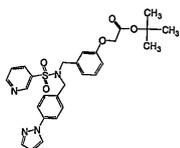
청구항 14

제 9 항에 있어서,
제 1 항에 따른 화합물을 국소적으로 투여하는 방법.

청구항 15

치료 효과량의 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 안압을 감소시키는 방법:

화학식 II



청구항 16

제 15 항에 있어서,

인간의 녹내장을 치료하는 방법.

청구항 17

제 15 항에 있어서,

약 0.00001mg/일 내지 약 10mg/일의 제 1 항에 따른 화합물을 투여하는 방법.

청구항 18

제 15 항에 있어서,

제 1 항에 따른 화합물을 국소적으로 투여하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 EP2 작용제, 이의 제조 방법, 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물을 사용하여 안압을 저하시키고, 이에 의해 녹내장을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<2> 관련 출원의 상호 참조

<3> 본원은 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 2006년 7월 28일자 출원된 미국 가출원 제60/833,907호 및 2007년 6월 4일자 출원된 미국 가출원 제60/941,923호의 우선권의 이익을 주장한다.

배경기술

<4> 녹내장은 시신경 손상, 및 궁극적으로 시력의 완전한 손실을 야기하는 진행성 질병이다. 이러한 질병의 원인은 수년간 광범위한 연구의 대상이었지만, 여전히 충분히 이해되지 않는다. 이러한 질병의 근본적인 증상 및/또는 위험 인자는 전안방내의 과도한 방수에 기인한 상승된 안압 또는 고안압증이다. 전안방내의 방수 축적의 원인은 충분히 이해되지 않는다. 상승된 안압이 안구내의 방수의 생성을 감소시키는 약물, 예컨대 베타-차단제 및 탄산 탈수효소 억제제, 또는 안구 밖으로의 방수의 유동을 증가시키는 약물, 예컨대 축동제 및 교감신경흥분제를 투여함에 의해 적어도 부분적으로 제어될 수 있음이 공지되어 있다. 신규한 프로스타글란딘 F₂α 유사체인 라타노프로스트는 방수의 유출을 증가시킴으로써 안압을 감소시키는 선택적인 프로스타노이드 FP 수용체 작용제이다.

<5> EP 수용체 활성화와 안압 저하 효과의 상관관계는 널리 공지되어 있다. 현재 EP1, EP2, EP3 및 EP4의 4개의 인지된 EP 수용체의 아형이 존재한다(문헌[J. Lipid Mediators Cell Signaling, volume 14, pages 83-87(1996)]). 안압은 EP2 수용체를 활성화시킬 수 있는 리간드, 예컨대 PGE2 및 소정의 이의 합성 유사체에 의해 저하될 수 있다(문헌[Journal of Ocular Pharmacology, volume 4, number 1, pages 13-18(1988); Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, volume 11, number 3, pages 447-454(1995)]).

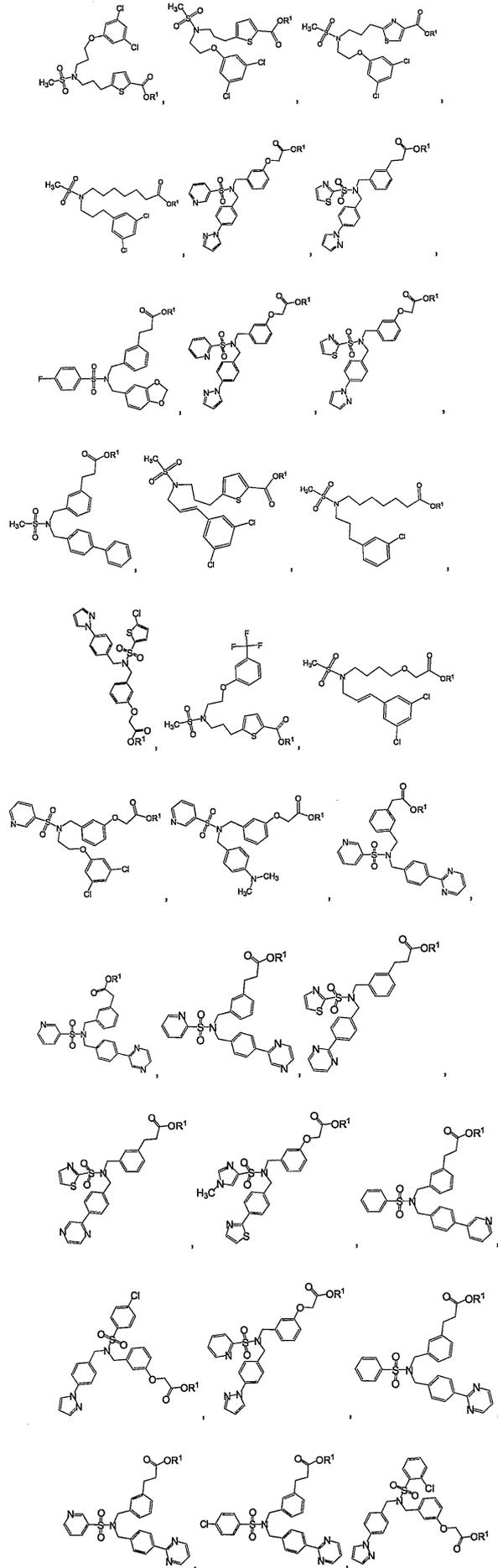
<6> 모든 목적을 위해 각각의 전체 개시내용이 본원에 참고로서 혼입된 미국특허 제4,599,353호, 제5,296,504호, 국제특허공개공보 제1998/028264호, 미국특허 제6,288,120호, 제6,492,412호, 제6,649,657호, 일본특허 제2000053566호, 유럽특허 제1 000 619호, 미국특허 제6,344,485호, 유럽특허 제1 205 189호, 미국특허공개공보 제2002/0115695호, 제2002/0161026호, 제2004/0176423호, 국제특허공개공보 제2003/045371호, 미국특허공개공보 제2003/0166631호, 국제특허공개공보 제1999/019300호, 미국특허 제6,498,172호, 일본특허 제20011163779호, 유럽특허 제1 108 426호, 미국특허공개공보 제2005/203086호 및 국제특허공개공보 제2004/078169호와 같은 수많은 문헌이 골 장에 및/또는 녹내장을 치료하기 위한 프로스타글란딘작용제의 용도를 시사하고 있다. 그러나, 당해 분야에는 녹내장의 치료를 위한 선택적인 치료법에 대한 계속되는 요구가 여전히 존재한다.

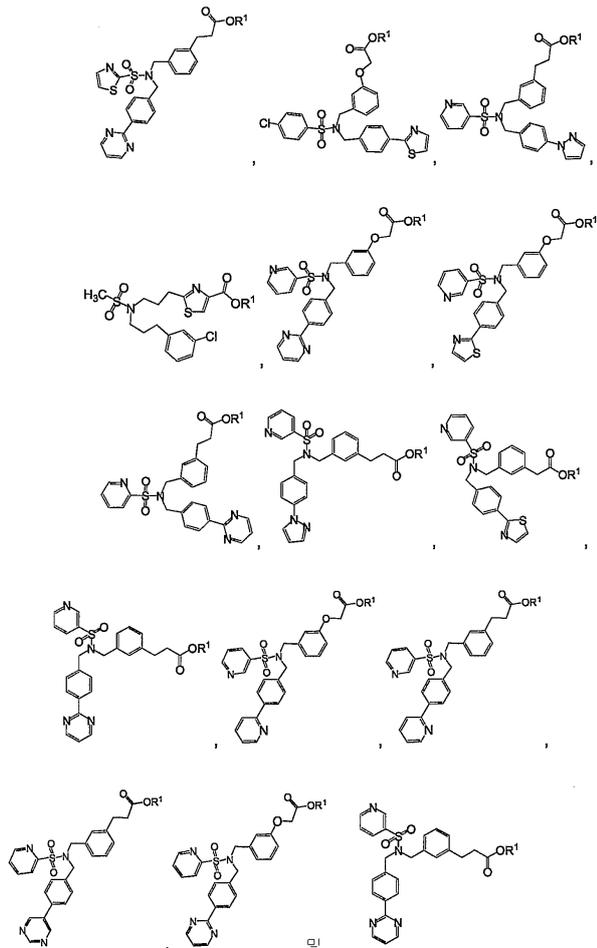
<7>

<8> 발명의 개요

<9> 본 발명은 EP2 작용제의 에스터, 이의 약학 조성물, 및 하기 화학식의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료 효과량을 포유동물(인간, 수컷 및/또는 암컷을

포함함)에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 안압을 감소시키는 방법에 관한 것이다:





<12>

<13>

상기 식에서,

<14>

R^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬, (C_2-C_{12}) 알켄일, (C_2-C_{12}) 알킨일, $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ 알킬, $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ 사이클로알킬, $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ 사이클로알켄일, $(CR^2R^3)_b-X-(C_6-C_{12})$ 아릴 또는 $(CR^2R^3)_b-X-(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴)이되, R^1 은 t-부틸이 아니고, R^1 은 1 내지 3개의 R^5 기로 선택적으로 치환되고;

<15>

X는 결합, O, S 또는 NR^5 이고;

<16>

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

<17>

R^5 는 각각 독립적으로 -CN, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -N₃, (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-(C=O)R^6$, $-(C=O)OR^6$, $-O(C=O)R^7$, $-O(C=O)NR^7$, $-NR^8(C=O)R^9$, $-(C=O)NR^8R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^8OR^9$, $-S(O)_jNR^8R^9$, $-S(O)_j(C_1-C_6)$ 알킬, $-OS(O)_jR^9$, $-NR^8S(O)_jR^9$, $-(CR^{10}R^{11})_k(C_6-C_{12})$ 아릴, $-(CR^{10}R^{11})_k(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴), $-(CR^{10}R^{11})_k(C=O)(CR^{10}R^{11})_q(C_6-C_{12})$ 아릴, $-(CR^{10}R^{11})_k(C=O)(CR^{10}R^{11})_q(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴), $-(CR^{10}R^{11})_kO(CR^{10}R^{11})_q(C_6-C_{12})$ 아릴, $-(CR^{10}R^{11})_kO(CR^{10}R^{11})_q(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴), $-(CR^{10}R^{11})_kS(O)_j(CR^{10}R^{11})_q(C_6-C_{12})$ 아릴 또는 $-(CR^{10}R^{11})_kS(O)_j(CR^{10}R^{11})_q(3$ 내지 10원 헤테로사이클릴)이되, 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_6-C_{12}) 아릴 및 3 내지 10원 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -N₃, -OR¹², $-(C=O)R^{12}$, $-(C=O)OR^{13}$, $-O(C=O)R^{13}$, $-NR^{13}(C=O)R^{14}$, $-(C=O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NR^{14}OR^{15}$, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, $-(CR^{16}R^{17})_u(C_6-C_{12})$ 아릴 및 $-(CR^{16}R^{17})_u(3$ 내지 10

원 헤테로사이클릴)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

<18> $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 H, (C_1-C_6) 알킬, $-(C=O)N(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CR^{19}R^{20})_v(C_6-C_{12})$ 아릴 또는 $-(CR^{19}R^{20})_v(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클릴})$ 이되, 상기 (C_1-C_6) 알킬, (C_6-C_{12}) 아릴 및 3 내지 10원 헤테로사이클릴은 각각 독립적으로 $-CN, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -NR^{21}R^{22}, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, (C_1-C_6)$ 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일 및 (C_1-C_6) 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고;

<19> R^{19}, R^{20}, R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6) 알킬이고;

<20> $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$ 및 R^{18} 기중 3 내지 10원 헤테로사이클릴의 1 내지 2개의 탄소 원자는 옥소(=O)에 의해 선택적으로 치환되고;

<21> $-F, -Cl, -Br, -I, -SO$ 또는 $-SO_2$ 기, 또는 N, O 또는 S 원자에 부착되지 않은 $-CH_3$ (메틸), $-CH_2$ (메틸리덴) 또는 $-CH$ (메틴) 기를 포함하는 상기 치환기는 각각 독립적으로 $-OH, -F, -Cl, -Br, -I, (C_1-C_6)$ 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, $-NH_2, -NH(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-N((C_1-C_6)알킬)_2$ 로 선택적으로 치환되고;

<22> j는 0, 1 또는 2이고;

<23> b, k, q, u 및 v는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

<24> 다른 양상에서, 본 발명은 R^1 이 (C_1-C_6) 알킬인 화합물에 관한 것이다.

<25> 다른 양상에서, 본 발명은 R^1 이 (C_1-C_6) 알킬인 화합물에 관한 것이다.

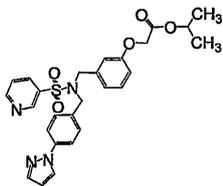
<26> 다른 양상에서, 본 발명은 R^1 이 $-CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CH_2CH_3, -CH(CH_3)_2, -CH_2CH_2CH_2CH_3, -CH(CH_3)CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)CH_3$ 인 화합물에 관한 것이다.

<27> 다른 양상에서, 본 발명은 R^1 이 $-CH_2CH_2OCH_3, -CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3, -CH(CH_3)CH_2OH$ 또는 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 인 화합물에 관한 것이다.

<28> 다른 양상에서, 본 발명은 R^1 이 $-CH(CH_3)_2$ 인 화합물에 관한 것이다.

<29> 다른 양상에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

화학식 I



<30>

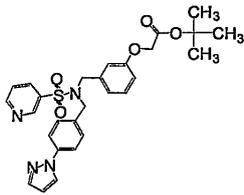
<31> 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

<32> 다른 양상에서, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 안압을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

<33> 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 인간의 안압을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

- <34> 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 녹내장의 치료에 있어서 안압을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- <35> 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 약 0.00001mg/일 내지 약 10mg/일의 본 발명의 화합물을 투여하는 방법에 관한 것이다.
- <36> 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 약 0.005mg/일의 본 발명의 화합물을 투여하는 방법에 관한 것이다.
- <37> 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 본 발명의 화합물을 국소적으로 투여하는 방법에 관한 것이다.
- <38> 다른 양상에서, 본 발명은 치료 효과량의 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 안압을 감소시키는 방법에 관한 것이다:

화학식 II



- <39>
- <40> 다른 양상에서, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 안압을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- <41> 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 인간의 녹내장을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 약 0.00001mg/일 내지 약 10mg/일의 본 발명의 화합물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 안압을 감소시키는 방법으로서, 본 발명의 화합물을 국소적으로 투여하는 방법에 관한 것이다.
- <42> 다른 양상에서, 본 발명은 신경보호를 촉진하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 양상에서, 본 발명은 녹내장 여과 수술 후의 흉터 형성을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- <43> 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 투여 후에 일부 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 생체내에서 약물을 방출하는 약물 전구체인 화합물에 관한 것이다(예를 들어, 생리학적 pH에 이르거나 효소 작용을 통해 전구약물은 목적 약물 형태로 전환된다). 전구약물 전략은 약물의 약동학적 특성중의 고유의 결함을 극복하도록 하는 약물의 특성을 강화시키는 것이다. 전구약물을 또한 특정 상황에 사용되어 약물의 유용성을 강화시킬 수 있다. 전구약물을 화학적 개질이 환자에 투여 시, 신체내의 모 분자를 재생시키는 완전히 새로운 화학적 실체를 야기한다는 점에서 제형과는 상이하다. 모 약물의 재생을 위한 조건을 조절하는 대안을 제공하는 수많은 전구약물 전략이 존재한다. 전구약물 전략에 대한 다수의 논평 또는 논문이 공개되어 있고, 이의 비제한적인 예는 이들 각각이 온전히 참고로서 본원에 혼입된 문헌[Prodrug Research: Futile Or Fertile, Biochemical Pharmacology 68(11) pp2097-2106; 2004 B. Testa; Prodrugs As Therapeutics, Expert Opinion On Therapeutic Patents, 14(3) pp277-280; 2004, V. J. Stella; Lessons Learned From Marketed And Investigational Prodrugs, J. Med. Chem. 47(10), pp2393-2404; 2004 P. Ettmayer, G. L. Amidon, B. Clement and B. Testa; Prodrugs of Biologically Active Phosphate Esters, Bioorganic And Medicinal Chemistry 11(6), pp885-98; 2003, C.Schultz; Design Of Ester Prodrugs To Enhance Oral Absorption of Poorly Permeable Compounds: Challenges To The Discovery Scientist, Current Drug Metabolism 4(6) pp461-85; 2003, K. Beaumont, R. Webster, I. Gardner and K. Dack; Design Of Selectively Activated Anticancer Prodrugs: Elimination And Cyclization Strategies, Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents, 2(2) pp155-85; 2002, S. Papot, I. Tranoy, F. Tillequin, J. C. Florent and J. P. Gesson, UMR 6514, Faculte des Sciences, 40 avenue du recteur Pineau, 86022 Poitiers, France; Current Prodrug Strategies Via Membrane Transporters/Receptors, Expert Opinion on Biological Therapy 2(6) pp607-20; 2002, B. S. Anand, S. Dey and A. K. Mitra, Division of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Missouri-Kansas City, 5005 Rockhill Road, Kansas City, Missouri 64110-2499, USA; Prodrugs And Hydrolysis Of Esters, Pharmacia 48(1-4) pp45-57; 2001, B. Tsvetkova, P. Peikov and J. Tencheva; Beta-Lactamase-

Dependent Prodrugs Recent Developments, Tetrahedron 56(31) pp5699-5707; 2000, T. P. Smyth, M. E. O'Donnell, M. J. O'Connor and J. O. St Ledger; Design Of Intramolecularly Activated Prodrugs, Drug Metabolism Reviews 30(4) pp787-807; 1998, B. Testa and J. M. Mayer, School of Pharmacy, University of Lausanne, Switzerland; and Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Chemistry, Biochemistry, and Enzymology. Richard Testa, Joachim Mayer, 2003 Wiley-VCH publisher, ISBN 3-906390-25-X]이다.

- <44> 전구약물 고안의 주요한 목적은 활성 카복실산의 약동학적 거동을 개선하는 것이다. 생리학적 pH 범위에서 이온화된 카복실산 기는 이러한 잔기를 함유하는 화합물의 친유성을 감소시키는데 상당히 기여한다. 결과적으로, 다수의 약리 활성 카복실산은 바람직하지 않은 약동학적 특성, 예컨대 낮은 생체이용성, 높은 극성의 다른 잔기를 함유하는 화합물이 특히 우려되는 문제점을 나타낸다.
- <45> 본 발명의 화합물은 전구약물로서 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물의 소정 유도체는 그 자체로는 약리 활성을 거의 또는 전혀 가질 수 없지만, 신체내에 또는 신체상에 투여되는 경우, 예를 들어, 가수분해에 의해 목적 활성을 갖는 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 "전구약물"로서 지칭된다. 전구약물의 용도에 대한 추가의 정보는 문헌[T Higuchi and W Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series; Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987, ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association]에서 찾을 수 있다.
- <46> 예를 들어, 전구약물은 본 발명의 화합물에 존재하는 적절한 작용기를 문헌[H Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier, 1985]에 기술된 바와 같은 "전구-잔기(pro-moiety)"로서 당업자에게 공지된 특정 잔기로 대체함으로써 제조될 수 있다. 이러한 전구약물의 일부 예는 본 발명의 화합물이 카복실산 작용기(-COOH), 이의 에스터, 예를 들어, 수소를 (C₁-C₂₀)알킬, (C₁-C₁₂)알킬, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₃)알킬로 대체한 에스터를 함유하는 것을 포함한다. 상기 예에 따른 대체 기의 추가의 예 및 다른 유형의 전구약물의 예는 상기 문헌에서 찾을 수 있다.
- <47> 예시적인 전구약물은 분해 시 상응하는 유리 산을 방출하고, 이러한 가수분해가능한 에스터 화합물은 카복실 유리 수소가 비제한적으로 (C₁-C₂₀)알킬, (C₁-C₁₂)알킬, (C₂-C₇)알칸오일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알칸오일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알칸오일옥시)에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카본일옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카본일옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카본일옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카본일)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카본일)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락톤일, 감마-부티로락톤-4-일, 다이-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬(예: b-다이메틸아미노에틸), 카밤오일-(C₁-C₂)알킬, N,N-다이(C₁-C₂)알킬카밤오일-(C₁-C₁)알킬 및 피레리디노-, 피롤리디노- 또는 모폴리노(C₂-C₃)알킬로 대체되는 치환기를 포함한다.
- <48> 분해 시 가수분해가능한 에스터를 형성하는 잔기는 상응하는 카복실산을 방출한다. 이러한 전구약물은 비제한적으로 카복실산 하이드록실 수소가 알킬, 알켄일 또는 알킨일 기로 대체된 치환체를 갖는 것들을 포함한다. 이러한 기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 환형 구조, 예컨대 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일 잔기를 형성할 수 있고, 또한 가교 구조, 예컨대 노르보르닐 및 아다만틸 기를 포함할 수 있다. 예시적인 알킬 기는 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸 등을 포함한다. 더욱 복잡한 알킬 기는 보다 친유성인 테르페노이드 유도체, 예컨대 리모넨일, 페틸릴, 보르닐 및 멘틸 에스터를 포함한다.
- <49> 다른 전구약물 카복실산 에스터 치환기는 비제한적으로 알콕시알킬, 알콕시알켄일, 알콕시알킨일, 알콕시사이클로알킬, 알콕시사이클로알켄일, 알콕시사이클로알킨일, 알콕시알킬사이클로알킬, 알콕시알킬사이클로알켄일, 알콕시알킬사이클로알킨일, 알콕시알켄일사이클로알킬, 알콕시알켄일사이클로알켄일, 알콕시알켄일사이클로알킨일, 알콕시알킨일사이클로알킬, 알콕시알킨일사이클로알켄일 및 알콕시알킨일사이클로알킨일 기를 포함하는 알콕시 유도체를 포함한다.
- <50> 다른 전구약물 카복실산 에스터 치환기는 비제한적으로 페닐, 나프틸, 인텐일, 아줄렌일, 플루오렌일 및 안트라센일 기를 포함하는 아릴 유도체를 포함한다. 알킬아릴, 알켄일아릴, 알킨일아릴, 알콕시아릴, 알콕시알킬아릴, 알콕시알켄일아릴 및 알콕시알킨일아릴 기가 또한 포함된다.
- <51> 다른 전구약물 카복실산 에스터 치환기는 비제한적으로 푸릴, 티오펜일, 피롤릴, 피롤린일, 피롤리딘일, 다이옥솔란일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 인다졸릴, 이미다졸린일, 인디아졸리딘일, 피라졸릴, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사다이아졸릴, 트리아아졸릴, 티아다이아졸릴, 피란일, 피리딘일, 피페리딘일, 다

이옥산일, 모르폴린일, 다이티안일, 티오모르폴린일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피페라진일, 트리아아진일, 트라이티안일, 인돌리진일, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌릴, 인돌린일, 벤조[b]푸릴, 벤조[b]티오페닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸린일, 퀴놀리진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 퀴놀살린일, 나프트리딘일, 프테리딘일, 퀴누클리딘일, 카바졸릴, 아크리딘일, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 인텐일, 나프탈렌일, 아줄렌일, 플루오렌일, 안트라센일, 노르보르난일 및 아다만탄일 기를 포함하는 헤테로사이클릭 유도체를 포함한다. 알킬헤테로사이클릭, 알켄일헤테로사이클릭, 알킬일헤테로사이클릭, 알콕시헤테로사이클릭, 알콕시알킬헤테로사이클릭, 알콕시알켄일헤테로사이클릭 및 알콕시알킬일헤테로사이클릭 기가 또한 포함된다. 이러한 기에 상응하는 부분적으로 또는 완전히 포화된 잔기는 또한, 예를 들어 알킬테트라하이드로푸란 및 알킬테트라하이드로피란 기를 포함한다.

<52> 다른 전구약물 카복실산 에스터 치환기는 비제한적으로 R이 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 알콕시알킬, 아세트아미딜, 알킬카복산 알킬 에스터로 치환되거나, 2개의 R이 함께 4, 5 또는 6원 환형 또는 헤테로사이클릭 구조, 예를 들어 모르폴린일 또는 피페리딘일 기를 형성하는 카밤오일메틸 에스터, 즉, CH₂CO-NRR 기를 포함한다.

<53> 다른 전구약물 카복실산 에스터 치환기는 비제한적으로 알킬피롤릴, 알킬피롤린일, 알킬피롤리딘일, 알킬옥사졸릴, 알킬티아졸릴, 알킬이미다졸릴, 알킬이미다졸린일, 알킬이미다졸린일, 알킬피라졸릴, 알킬피라졸린일, 알킬피라졸린일, 알킬이속사졸릴, 알킬이소티아졸릴, 알킬옥사디아졸릴, 알킬트리아졸릴, 알킬티아디아졸릴, 알킬피리딘일, 알킬피페리딘일, 알킬모르폴린일, 알킬티오모르폴린일, 알킬피리다진일, 알킬피리미딘일, 알킬피라진일, 알킬피페라진일, 알킬트리아진일, 알킬인돌리진일, 알킬인돌릴, 알킬이소인돌릴, 알킬인돌린일, 알킬인돌린일, 알킬인다졸릴, 알킬벤즈이미다졸릴, 알킬벤즈티아졸릴, 알킬푸린일, 알킬퀴놀리진일, 알킬퀴놀린일, 알킬이소퀴놀린일, 알킬신놀린일, 알킬프탈라진일, 알킬퀴나졸린일, 알킬퀴놀살린일, 알킬나프티리딘일, 알킬프테리딘일, 알킬퀴누클린일, 알킬카바졸릴, 알킬아크리딘일, 알킬페나진일, 알킬페노티아진일 및 알킬페녹사진일 기를 포함하는, 하나 이상의 N 원자를 함유하는 아미노알킬 기 및 알킬헤테로사이클릭 기를 포함한다.

<54> 또 다른 전구약물 카복실산 에스터 치환기는 트라이글리세라이드, 글리콜산 에스터, (아실옥시)알킬 에스터, [(알콕시카복일)옥시]메틸 에스터, 아미도메틸 에스터, 알킬아미노 에스터, (옥소다이옥솔릴)메틸 에스터 및 N,N-다이알킬하이드록시아미노 에스터를 포함한다.

<55> 사이클로옥시제나제의 유도성 이성질형(COX-2)의 활성화는 신경계 질병의 급성 및 만성 모델에서 신경독성이다 (문헌[Dore S, Otsuka T, Mitro T, et al. Neuronal overexpression of cyclooxygenase-2 increases cerebral infarction. *Ann Neurol.* 2003; 54: 155-162]). COX-2가 신경 퇴화를 촉진하는 정확한 기전은 알려지지 않았지만, 사이클로옥시제나제가 아라키돈산의 PGH₂로의 전환을 촉매화하므로 프로스타글란딘의 다운스트림 조절 및/또는 산화성 스트레스에 관여하는 것으로 추정된다. PGH₂는 프로스타글란딘 합성효소에 의해 PGE₂, PGF₂ α, PGD₂, PGI₂ 및 TxA₂로 전환된다(문헌[Liu D, Wu L, Breyer R, Mattison MP, Andreasson K. Neuroprotection by the PGE₂ EP₂ receptor in permanent focal cerebral ischemia. *Ann Neurol.* 2005; 57: 758-761]). 이들 중 PGE₂는 COX-2 활성화와 밀접하게 관련된 염증성 프로스타글란딘이다. PGE₂는 4개의 G-단백질-결합 수용체 (EP₁, EP₂, EP₃ 및 EP₄)에 결합된다. 이들중 EP₂ 수용체의 활성화는 흥분독성 운동 신경 퇴화(문헌[Bilak M, Wu L, Wang Q, et al. PGE₂ receptors rescue motor neurons in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2004; 56: 240-248]), NMDA 독성 및 산소 글루코스 결핍(문헌[McCullough L, Wu L, Haughey N, et al. Neuroprotective function of the PGE₂ EP₂ receptor in cerebral ischemia. *J Neuroscience.* 2004; 24: 257-268]), 및 아밀로이드-β(문헌[Yagami T, Nakazato H, Ueda K, et al. Prostaglandin E₂ rescues cortical neurons from amyloid beta protein-induced apoptosis. *Brain Res.* 2003; 959: 328-335]) 및 염증성 신경독성(문헌[Lee EO, Shin YJ, Chong YH. Mechanisms involved in prostaglandin E₂-mediated neuroprotection against TNF-α: possible involvement of multiple signal transduction and beta-catenin/T-Cell factor. *J Neuroimmunol.* 2004; 155: 21-31])에서 신경보호를 촉진하는 것으로 밝혀졌다.

<56> AH-13205(EP₂ 작용제)를 사용한 1년 동안의 국소 안구 QD 투여를 거친 젊은 사이노몰로거스 원숭이를 포함하는 연구는 치료된 안구뿐만 아니라 반대 안구에서 섬모체근내의 신경 다발의 수가 배가됨을 나타냈다. 신경 다발 및 신경 발아의 증가는 섬모체근의 세로 및 망상 부분으로 제한되었고, 아마도 근육내 공간의 확대 및/또는 항신경성 성장 인자에 기인할 수 있다(문헌[Richter M, Krauss AH, Woodward DF, Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor

selective prostaglandin agonists and a prostamide. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003, 44(10): 4419-26]). 신생 새끼 돼지에서, PG 합성효소 억제제 및/또는 EP2 작용제, 즉 부타프로스트의 존재하의 단기 저산소증에의 노출은 PG 합성효소 억제제를 단독으로 사용하여 감소된 전기생리학적 변화(VEP 및 ERG)의 복원을 야기하며, 이는 EP2 수용체 작용이 신경 기능을 보호할 수 있음을 시사한다(문헌[Najarian T, Hardy P, Hou X, Lachapelle J, Doke A, Gobeil F Jr, Roy MS, Lachapelle P, Varma DR, Chemtob S. Preservation of neural function in the perinate by high PGE(2) levels acting via EP(2) receptors. J Appl Physiol. 2000 Aug; 89(2): 777-84]). PGE는 쥐과 별아교세포 배양군으로부터의 신경 성장 인자(NGF) 및 뇌-유래 항신경성 인자(BDNF)의 합성 및 분비를 자극하는 것으로 나타났고, 이는 또한 PG-유도 신경보호를 암시한다(문헌[Toyomoto M, Ohta M, Okumura K, Yano H, Matsumoto K, Inoue S, Hayashi K, Ikeda K. Prostaglandins are powerful inducers of NGF and BDNF production in mouse astrocyte cultures. FEBS Lett. 2004; 562(1-3): 211-5]).

<57> EP2 수용체는 인간 망막의 열기 및 신경 섬유 층, 및 각막, 결막, 공막 및 수정체에서 동정되었고(문헌 [Scholtzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nusing RM. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43: 1475-1487]), 이는 EP2 수용체 작용제가 망막 신경변성 질병(예를 들어, 녹내장, DME 및 AMD) 및 각막의 기저하 신경 플렉시(subbasal neural plexi)에 영향을 주는 질병 둘다에 대해 신경보호성일 수 있다.

<58> 안구 건조의 치료에서 EP2 작용제의 잠재적인 역할과 일치하는 증거는 질병이 실제로 기저하 구심성 신경 및/또는 부교감신경 신경전달의 손실에 의해 특징지어 지는 항신경성 각막병증일 수 있음을 시사한다(문헌[Benitez del Castillo JM, Wasfy MAS, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 3030-3035]). 안구 건조의 이러한 개념은 안구 표면(각막, 결막, 부누선 및 눈꺼풀관샘), 주누선 및 반사성 신경분포가 단일 작용성 단위를 형성함을 강조한다. 이러한 이론에 따라서, 주누선에 대한 신경 자극의 변경은 염증 및 림프성 침윤을 야기한다(문헌[Stern ME, Beuerman RW, et al. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2 edited by Sullivan et al., Plenum Press, New York, 1998]). 염증 및 림프성 침윤은 주누선, 부누선 및 결막 배상 세포로의 부교감신경 신경전달을 더욱 손상시킬 수 있는 사이토카인의 분비를 후속적으로 야기한다(문헌[Stern ME, Beuerman RW, et al., A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2 edited by Sullivan et al., Plenum Press, New York, 1998]). 따라서, 비쇼그렌(Sjogren) 관련 안구 건조(즉, 건성 각결막염) 또는 쇼그렌 관련 안구 건조로 고통받는 환자의 기저하 구심성 신경 및/또는 부교감신경 신경전달을 보호하는 능력을 갖는 EP2 작용제는 안구 건조에 대한 신규한 치료 옵션을 나타낼 수 있다.

<59> 녹내장, 신경보호 및 IOP 감소에서의 EP2 수용체 작용제에 대한 작용의 결투 기전과 일치하게, 청 및 동료 (1998)는 프로스타글란딘 E2(PGE2)가 인터류킨-1베타(IL-1베타) 및 형질전환 성장 인자-베타(TGF베타) 리실 산화효소(LO) mRNA 수준을 제거함을 증명하였다(청 제이(Choung J), 테일러 엘(Taylor L), 토마스 케이(Thomas K), 주 엑스(Zhou X), 카간 에이치(Kagan H), 양 엑스(Yang X), 폴가 피(Polgar P)).

<60> 또한, EP2 수용체 작용제는 녹내장 여과 수술에 따른 장기 치료 결과를 강화시키는 기회를 가질 수 있다. 흉터 형성은 녹내장 여과 수술에 관한 실패의 주요한 원인이다. 섬유성 반응의 제한은 흉터 형성 및 조직 섬유증의 제한을 위해 매우 중요하다. 세포의 결합 조직 매트릭스로의 콜라겐의 침착은 리실 산화효소(LO)의 존재를 필요로 한다(문헌[Choung J, et al. Role of EP2 receptors and cAMP in prostaglandin E2 regulated expression of type I collagen alpha1, lysyl oxidase, and cyclooxygenase-1 genes in human embryo lung fibroblasts. J Cell Biochem. 1998; 71: 253-63]). E2(PGE2)는 LO mRNA 수준의 발현을 억제한다.

<61> 프로스타글란딘 E2내의 cAMP 및 EP2 수용체의 역할은 인간 배아 폐 섬유모세포내의 I형 콜라겐 알파1, 리실 산화효소 및 사이클로옥시제나제-1 유전자의 발현을 조절하였다(문헌[J Cell Biochem. 1998; 71: 254-63]). TGF 베타는 다수의 세포의 매트릭스 유전자(예: 베르시칸, 엘라스틴, 콜라겐, 피브릴린, 라미닌 및 피불린)를 업레귤레이팅(upregulating)하고, 이는 아마도 잔기둥그물에서의 증가된 유출 저항을 야기한다(문헌[Fleener DL, Shepard AR, Hellberg PE, Jacobson N, Pang I, Clark AF. TGFb2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: 226-234]). 따라서, EP2 수용체 작용제를 사용하는 TGF베타 mRNA 수준의 제거는 통상적인 유출을 증가시킬 수 있고, 결과적으로 녹내장성 안구내의 IOP를 감소시킬 수 있다.

- <62> 본원에 사용된 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 이의 개방적이고 비제한적인 의미로 사용된다.
- <63> 본원에 사용된 용어 "치환된"은 특정된 기 또는 잔기가 하나 이상의 치환기를 갖는 것을 의미한다. 용어 "치환되지 않은"은 특정된 기가 치환기를 갖지 않는 것을 의미한다.
- <64> 본원에 사용된 용어 "선택적으로 치환된"은 특정된 기가 하나 이상의 치환기에 의해 치환되거나 치환되지 않는 것을 의미한다.
- <65> 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적인 치료 및 완화적인 치료를 포함한다.
- <66> 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는"은 담체, 희석제, 부형제 및/또는 염이 제형의 다른 성분과 상용성이고 이의 수용자에게 해롭지 않는 것을 의미한다.
- <67> 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. 예시적인 알킬 기는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, t-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 옥틸 등을 포함한다.
- <68> 본원에 사용된 용어 "알켄일"은 하나 이상의 이중 결합, 즉 C=C를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 예시적인 알켄일 기는 비제한적으로 비닐, 프로펜일, 부텐일, 펜텐일, 헥센일, 헵텐일, 옥텐일 등을 포함한다.
- <69> 본원에 사용된 용어 "알킨일"은 하나 이상의 삼중 결합, 즉, C≡C를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 예시적인 알킨일 기는 비제한적으로 아세틸렌일, 프로파길, 부틴일, 펜틴일, 헥신일, 헵틴일, 옥틴일 등을 포함한다.
- <70> 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 환형 포화 탄화수소를 의미한다. 예시적인 사이클로알킬 기는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 등을 포함한다.
- <71> 본원에 사용된 용어 "사이클로알켄일"은 하나 이상의 이중 결합, 즉, C=C를 갖는 환형 탄화수소를 의미한다. 예시적인 사이클로알켄일 기는 비제한적으로 사이클로프로펜일, 사이클로부텐일, 사이클로펜텐일, 사이클로헥센일, 사이클로헵텐일, 사이클로옥텐일 등을 포함한다.
- <72> 본원에 사용된 용어 "사이클로알킨일"은 하나 이상의 삼중 결합, 즉, C≡C를 갖는 환형 탄화수소를 의미한다. 예시적인 사이클로알킨일 기는 비제한적으로 사이클로헥신일, 사이클로헵틴일, 사이클로옥틴일 등을 포함한다.
- <73> 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소를 통해 결합된 직쇄 또는 분지쇄 포화 알킬 기를 의미한다. 예시적인 알콕시 기는 비제한적으로 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, t-펜톡시, 헥속시, 이소헥속시, 헵톡시, 옥톡시 등을 포함한다.
- <74> 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 수소 원자가 각각의 말단 탄소로부터 제거된 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소를 의미한다. 예시적인 알킬렌 기는 비제한적으로 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌 등을 포함한다.
- <75> 본원에 사용된 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 클로로, 브로모, 요오도 또는 플루오로를 의미한다.
- <76> 본원에 사용된 용어 "아릴"은 수소의 제거에 의해 방향족 탄화수소로부터 유도된 유기 라디칼을 의미한다. 예시적인 아릴 기는 비제한적으로 페닐, 나프틸 등을 포함한다.
- <77> 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릭"은 O, S 및 N으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 이종원자를 함유하되, 각각의 기가 3 내지 10개의 원자를 이의 고리 시스템내에 갖는 방향족 또는 비방향족 환형 기를 의미한다. 비방향족 헤테로사이클릭 기는 이의 고리 시스템내에 단지 3개의 원자를 갖는 기를 포함하는 반면, 방향족 헤테로사이클릭 기는 이의 고리 시스템내에 5개 이상의 원자를 갖는다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합된 고리 등과 같은 융합된 고리 시스템을 포함한다. 예시적인 3원 헤테로사이클릭 기는 아지리딘이고, 4원 헤테로사이클릭 기는 아제티딘일(아제티딘으로부터 유도됨)이고, 5원 헤테로사이클릭 기는 티아졸릴이고, 7원 고리 헤테로사이클릭 기는 아제핀일이고, 10원 헤테로사이클릭 기는 퀴놀린일이다. 비방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 비제한적으로 피롤리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로티엔일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥산일, 피페라진일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 호호피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 다이아제핀일, 티아제핀일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 인돌린일, 2H-피란일, 4H-피란일, 다이옥산일, 1,3-다이옥솔란일, 피라졸린일, 다이티안일, 다이티올란일, 다이하이드로피란일, 다이하이

드로티엔일, 다이하이드로푸란일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄일, 3H-인돌릴 및 퀴놀리진일을 포함한다. 방향족 헤테로사이클릭(헤테로아릴) 기의 예는 비제한적으로 피리딘일, 이미다졸릴, 피리미딘일, 피라졸릴, 트리아아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 푸릴, 티엔일, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸란일, 신놀린일, 인다졸릴, 인돌리진일, 프탈라진일, 피리다진일, 트리아아진일, 이소인돌릴, 프테리딘일, 푸린일, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 푸라잔일, 벤조푸라잔일, 벤조티오펜일, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 나프티리딘일 및 푸로피리딘일을 포함한다. 상기 기는 가능한 경우 C-부착 또는 N-부착될 수 있다. 예를 들어, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(N-부착됨) 또는 피롤-3-일(C-부착됨)일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일(N-부착됨) 또는 이미다졸-3-일(C-부착됨)일 수 있다. 헤테로사이클릭 기는 임의의 고리 탄소, 황 또는 질소 원자상에서 고리당 1 또는 2개의 산소(옥소)에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 2개의 고리 탄소 원자가 옥소 잔기에 의해 치환된 헤테로사이클릭 기의 예는 1,1-다이옥소-티오모르폴린일이다.

<78> 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 이중원자를 갖는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 방향족 고리의 예는 비제한적으로 이소티아졸릴, 피리딘일, 피리다리아진일, 피리미딘일, 피라진일 등을 포함한다.

<79> 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 이중원자를 갖고, 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화되거나, 또는 완전히 불포화된 5 내지 8원 헤테로사이클릭 고리의 예는 비제한적으로 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴 등을 포함한다. 추가의 예시적인 5원 고리는 푸릴, 티엔일, 2H-피롤릴, 3H-피롤릴, 피롤릴, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 피롤리딘일, 1,3-다이옥솔란일, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2H-이미다졸릴, 2-이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 피라졸릴, 2-피라졸린일, 피라졸리딘일, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2-다이티올릴, 1,3-다이티올릴, 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴, 1,3,4-옥사다리아졸릴, 1,2,3-트리아아졸릴, 1,2,4-트리아아졸릴, 1,3,4-티아다리아졸릴, 1,2,3,4-옥사트리아아졸릴, 1,2,3,5-옥사트리아아졸릴, 3H-1,2,3-다이옥사졸릴, 1,2,4-다이옥사졸릴, 1,3,2-다이옥사졸릴, 1,3,4-다이옥사졸릴, 5H-1,2,5-옥사티아졸릴 또는 1,3-옥사티올릴이다. 추가의 예시적인 6원 고리는 2H-피란일, 4H-피란일, 피리딘일, 피페리딘일, 1,2-다이옥신일, 1,3-다이옥신일, 1,4-다이옥산일, 모르폴린일, 1,4-다이티안일, 티오모르폴린일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 피페라진일, 1,3,5-트리아아진일, 1,2,4-트리아아진일, 1,2,3-트리아아진일, 1,3,5-트리아티안일, 4H-1,2-옥사진일, 2H-1,3-옥사진일, 6H-1,3-옥사진일, 6H-1,2-옥사진일, 1,4-옥사진일, 2H-1,2-옥사진일, 4H-1,4-옥사진일, 1,2,5-옥사티아진일, 1,4-옥사진일, o-이속사진일, p-이속사진일, 1,2,5-옥사티아진일, 1,2,6-옥사티아진일, 1,4,2-옥사다리아진일 또는 1,3,5,2-옥사다리아진일이다. 추가의 예시적인 7원 고리는 아제핀일, 옥세핀일, 티에핀일 또는 1,2,4-다이아제핀일이다. 추가의 예시적인 8원 고리는 사이클로옥틸, 사이클록옥텐일 및 사이클로옥타다이엔일이다.

<80> 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 이중원자를 선택적으로 갖고, 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화되거나, 또는 완전히 불포화된 2개의 융합된 5 또는 6원 고리로 구성된 2환형 고리의 예는 인돌리진일, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-이소인돌릴, 인돌린일, 사이클로펜타(b)피리딘일, 피라노(3,4-b)피롤릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조(b)티엔일, 벤조(c)티엔일, 1H-인다졸릴, 인독사진일, 벤족사졸릴, 안트라닐릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸린일, 4H-퀴놀리진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 퀴녹살린일, 1,8-나프티리딘일, 프테리딘일, 인텐일, 이소인텐일, 나프틸, 테트라린일, 데칼린일, 2H-1-벤조피란일, 피리도(3,4-b)피리딘일, 피리도(3,2-b)피리딘일, 피리도(4,3-b)피리딘일, 2H-1,3-벤족사진일, 2H-1,4-벤족사진일, 1H-2,3-벤족사진일, 4H-3,1-벤족사진일, 2H-1,2-벤족사진일 또는 4H-1,4-벤족사진일이다.

<81> 탄소환형 또는 헤테로사이클릭 잔기가 부착될 특정 지점을 명시하지 않고 상이한 고리 원자를 통해 지정된 기체에 결합되거나, 달리 부착될 수 있는 경우, 탄소 원자를 통하든지, 또는 예를 들어 3가 질소 원자를 통하든지 모든 가능한 지점을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 용어 "피리딜"은 2-, 3- 또는 4-피리딜을 의미하고, 용어 "티엔일"은 2- 또는 3-티엔일 등을 의미한다.

<82> 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 이의 산 부가 및 염기 염(2염을 포함함)을 포함한다.

<83> 적합한 산 부가 염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예는 아세트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카본에이트/카본에이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 폼에이트, 푸마레이트, 글루탐에이트, 글루콘에이트, 글루쿠론에이트, 핵사플루오로포스

페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티온에이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말론에이트, 메실레이트, 메틸실페이트, 마프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코틴에이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/2수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙신에이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트라이플루오로아세테이트 염을 포함한다.

- <84> 적합한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이올라민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다(적합한 염의 검토를 위해서는 문헌[Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002] 참조).
- <85> 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 필요에 따라 본 발명의 화합물의 용액과 바람직한 산 또는 염기를 함께 혼합함으로써 용이하게 제조될 수 있다. 이러한 염은 용액으로부터 침전되어 여과에 의해 수집될 수 있거나, 또는 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 염내의 이온화도는 완전히 이온화된 경우부터 거의 이온화되지 않은 경우까지 다양할 수 있다.
- <86> 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 용매화된 형태 둘다로 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어, 에탄올, 물 등을 포함하는 분자 복합체를 의미한다. 용어 "수화물"은 용어 "용매화물"의 의미에 포함되고, 용매가 물인 경우 빈번하게 사용된다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소로 치환될 수 있는 용매화물(수화물), 예를 들어, D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO를 포함한다.
- <87> 복합체, 예컨대 포접 화합물 및 약물-숙주(drug-host) 포접 복합체인 본 발명의 화합물은 본 발명의 범위내에 포함된다. 상기 용매화물과는 대조적으로, 약물 및 숙주는 화학량론적 또는 비화학량론적 양으로 존재한다. 화학량론적 또는 비화학량론적 양일 수 있는 2개 이상의 유기 및/또는 무기 성분을 함유하는 복합체가 또한 포함된다. 생성된 복합체는 이온화될 수 있거나, 부분적으로 이온화될 수 있거나, 또는 이온화되지 않을 수 있다(이러한 복합체의 검토를 위해서는 문헌[Haleblian, J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, August 1975] 참조).
- <88> 본 발명의 화합물은 본원에 정의된 광학적 이성질체, 기하학적 이성질체 및 호변 이성질체, 및 동위원소-표지된 화합물을 비롯한, 본 발명의 모든 화합물, 이의 다형체 및 이성질체를 포함한다.
- <89> 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 2개 이상의 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 알켄일 또는 알켄일렌 기를 함유하는 경우, 기하학적 시스/트랜스(또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 예를 들어, 화합물이 케토 또는 옥심 기 또는 방향족 잔기를 함유하는 경우, 호변 이성질이 발생할 수 있다. 또한 단일 화합물은 하나 이상의 이성 유형을 나타낼 수 있다.
- <90> 하나 이상의 이성 유형을 나타내는 화합물 및 이들중 하나 이상의 혼합물을 비롯한, 본 발명의 화합물의 모든 입체 이성질체, 기하학적 이성질체 및 호변 이성질체 형태는 본 발명의 범위내에 포함된다. 대이온이 광학적으로 활성인 산 부가 또는 염기 염, 예를 들어, D-락테이트 또는 L-리신, 또는 라세미체, 예를 들어, DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌이 또한 포함된다.
- <91> 시스/트랜스 이성질체를 당업자에게 널리 공지된 통상적인 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화에 의해 분리할 수 있다.
- <92> 개별 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술은, 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하는 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해, 또는 광학적으로 순수한 적합한 전구체로부터의 키랄 합성을 포함한다.
- <93> 선택적으로, 라세미체(또는 라세미체 전구체)는 광학적으로 활성인 적합한 화합물, 예를 들어, 알콜, 또는 본 발명의 화합물이 산성 또는 염기성 잔기를 함유하는 경우, 타르타르산 또는 1-페닐에틸아민과 같은 산 또는 염기와 반응할 수 있다. 생성된 부분입체 이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있고, 부분입체 이성질체중 하나 또는 둘다를 당업자에게 널리 공지된 수단에 의해 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환될 수 있다.
- <94> 본 발명의 키랄 화합물(및 이의 키랄 전구체)은 탄화수소, 전형적으로 헵탄 또는 헥산으로 구성되고, 0 내지 50%, 전형적으로 2 내지 20%의 이소프로판올, 0 내지 5%의 알킬아민, 전형적으로 0.1%의 다이에틸아민을 함유하는 이동상을 갖는, 비대칭 수지상의 크로마토그래피, 전형적으로 HPLC를 사용하여 거울상 이성질체적으로 강화

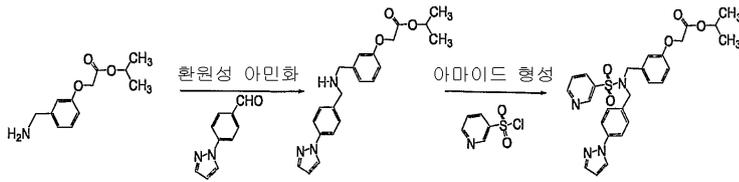
된 형태로 수득될 수 있다. 용출액의 농도는 강화된 혼합물을 제공한다.

- <95> 입체 이성질체의 혼합물은 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다(예를 들어, 문헌[E. L. Eliel, Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley, New York, 1994] 참조).
- <96> 본 발명은 이의 하나 이상의 원자가 동일한 원자를 갖지만 원자 질량 또는 질량수가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자에 의해 대체되는 본 발명의 모든 약학적으로 허용되는 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.
- <97> 본 발명의 화합물에 포함시키기 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소, 예컨대 ^{18}F , 요오드, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인, 예컨대 ^{32}P 및 황, 예컨대 ^{35}S 를 포함한다.
- <98> 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 혼입한 화합물은 약물 및/또는 기체 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 트리튬, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 혼입 및 검출이 용이하다는 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.
- <99> 보다 무거운 동위원소, 예컨대 듀테륨, 즉, ^2H 에 의한 치환은 보다 양호한 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 조건을 야기하는 특정 치료적 이점을 제공할 수 있고, 이에 따라 일부 상황에서 바람직할 수 있다.
- <100> 양전자를 방사하는 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 에 의한 치환은 기체 수용체 수용을 검사하기 위한 양전자 방사 단층촬영술(Positron Emission Topography; PET) 연구에 유용할 수 있다.
- <101> 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술 또는 종래에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하는 수반되는 실시예 및 제조 방법에 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- <102> 본원에 사용된 표현 "반응-불활성 용매" 및 "불활성 용매"는 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 목적 생성물의 수율에 역효과를 주는 방식으로 상호작용하지 않는 용매를 지칭한다.
- <103> 명명법에서 본원에 사용된 삼입적인 음성 또는 양성 부호는 특정 입체 이성질체에 의해 회전되는 지향면 편광(direction plane polarized light)을 나타낸다.
- <104> 당업자는 본 발명의 특정 화합물이 입체 이성질체 및 배열 이성질체를 야기하는, 특정 입체 이성질체적 또는 기하학적 배열일 수 있는 하나 이상의 원자를 함유할 수 있는 것을 인식할 것이다. 이러한 모든 이성질체 및 이의 혼합물은 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물의 용매화물(수화물)이 또한 포함된다.
- <105> 다른 특징 및 이점이 본 발명을 기술하는 명세서 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

발명의 상세한 설명

- <107> 본 발명의 화합물은 화학 분야에 공지된 방법, 특히 본원에 함유된 기술내용에 비추어 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 특정 제조 방법은 본 발명의 추가의 특징으로서 제공되고, 하기 반응식 및 실시예에 의해 예시된다.
- <108> 본 발명의 화합물은 하기 임의의 경로에 의해 제조될 수 있다: (a) 2개의 적절한 알킬화제, 일반적으로 알킬 할라이드 또는 알킬 설펜에이트를 사용한 설펜아마이드의 순차적인 알킬화; (b) 알킬 할라이드 또는 알킬 설펜에이트를 사용한 설펜아마이드의 알킬화; 또는 (c) 알데하이드의 환원성 아민화, 및 이어서 아실화제, 예컨대, 아실 클로라이드, 클로로폼에이트, 이소사시아네이트 또는 클로로카본일 아마이드, 또는 설펜일화제, 예컨대, 설펜일 클로라이드를 사용한 반응(이때 알킬화제중 하나는 적절히 보호된 카복실산 부분을 함유함). 적절한 에스터로의 카복실산의 개질은 본 발명의 목적 화합물을 제공한다. 예를 들어, 4-피라졸-1-일-벤즈알데하이드를 사용하는 3-아미노메틸페녹시 아세트산 이소프로필 에스터의 환원성 아민화는 2급 아민 중간체인 3-[4-피라졸-1-일-벤질아미노]메틸페녹시 아세트산 이소프로필 에스터를 제공하고, 이는 피리딘-3-설펜일 클로라이드를 사용한 아마이드 형성을 거쳐 목적 화합물, 3-[[4-피라졸-1-일-벤질](피리딘-3-설펜일)아미노]메틸페녹시 아세트산 이소프로필 에스터를 제공한다.

반응식 I



<109>

<110>

선택적으로, 본 발명의 화합물은 에스터화 경로를 통해 이의 상응하는 카복실산 유도체를 통해 제조될 수 있다. 이와 같이, 카복실산은 먼저 염기를 사용하여 탈양성자화될 수 있고, 이어서, 친전자성 기와 반응하여 상응하는 에스터를 제공할 수 있다. 예를 들어, 적합한 용매, 예컨대, DMF의 존재하에 칼륨 카보네이트를 사용한 3-[[[(4-피라졸-1-일-벤질)(피리딘-3-설포닐)아미노]메틸]페녹시]아세트산의 탈양성자화 및 이어지는 이소프로필 요오다이드를 사용한 처리는 목적 화합물인 3-[[[(4-피라졸-1-일-벤질)(피리딘-3-설포닐)아미노]메틸]페녹시]아세트산 이소프로필 에스터를 제공한다.

반응식 II

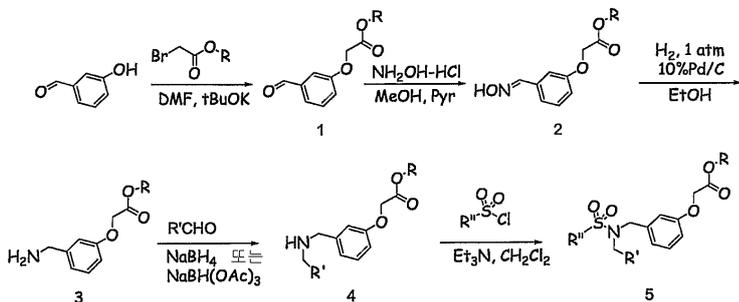


<111>

<112>

또 다른 방법은 (a) 0-알킬화 생성물(1)을 제공하기 위한, 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기 및 N,N-다이메틸폼아마이드와 같은 용매를 사용하는, α-브로모아세트산 에스터(R은 Me, Et, i-Pr, t-Bu 등이다)와의 3-하이드록시벤즈알데하이드의 0-알킬화; (b) 화합물(2)를 제공하기 위한, 알콜성 용매, 예컨대, 메탄올 및 염기, 예컨대, 피리딘중에서의 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 사용한 화합물(1)의 옥심 형성; (c) 아민(3)을 제공하기 위한, H₂ 및 알콜성 용매, 예컨대, 에탄올의 존재하에 탄소상 10% 팔라듐과 같은 금속 촉매를 사용한 화합물(2)의 촉매적 수소화; (d) 아민(4)을 제공하기 위한, 적절한 알데하이드(R'CHO) 및 환원제, 예컨대 나트륨 보로하이드라이드 또는 나트륨을 사용한 화합물(3)의 환원성 아민화; 및 (e) 목적 생성물(5)을 제공하기 위한, 트라이에틸아민과 같은 염기 및 다이클로로메탄과 같은 용매의 존재하에 적절한 설포닐 클로라이드(R''SO₂Cl)를 사용한 화합물(4)의 N-알킬화를 포함한다.

반응식 III



<113>

<114>

다른 적합한 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있고, 모든 목적을 위해 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 문헌[Protective Groups In Organic Synthesis, Second Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. 1991, pages 227-229]에 예시되어 있다.

<115>

안압의 감소 및 이에 따른 녹내장의 치료를 위한 의약으로서의 본 발명의 화합물의 유용성은 생체내 분석 및 수용체 결합 분석을 비롯한 통상적인 분석에서의 화합물의 활성에 의해 증명된다. 이러한 분석은 또한 화합물의 활성이 서로, 그리고 다른 공지된 다른 화합물과 비교될 수 있는 수단을 제공한다. 이러한 비교의 결과는 상기 질병의 치료를 위한, 인간을 비롯한 포유동물에의 투여 수준을 결정하는데 유용하다.

<116>

약학적 용도를 위해 의도된 본 발명의 화합물은 결정질 또는 비결정질 제품으로서 투여될 수 있다. 이는 침전,

결정화, 동결 건조, 분무 건조 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해, 예를 들어, 고체 플러그, 분말 또는 필름으로서 수득될 수 있다. 극초단파 또는 무선주파수 건조는 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.

- <117> 본 발명의 화합물은 전형적으로 pH-조정된 등장성 멸균 식염수인 미분된 현탁액 또는 용액의 점적의 형태로 안구 또는 귀에 직접 투여될 수도 있다. 안구 및 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 생체분해성(예: 흡수성 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비생체분해성(예: 실리콘) 이식물, 웨이퍼, 렌즈, 및 미립자 또는 소포성 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예컨대 가교 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 하이알루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어, 겔란 검은 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온성 삼투요법에 의해 전달될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 안구의 전면, 측면 또는 후면에 전달될 수 있다.
- <118> 약학적 용도로 의도된 본 발명의 화합물은 단독으로, 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물과 조합하여, 또는 하나 이상의 다른 약물과 조합하여(또는 이들의 임의의 조합으로서) 투여될 수 있다. 각각의 부류에서 다수의 상이한 약제를 사용하여 녹내장을 치료하는 다수의 상이한 부류의 약물 치료법이 존재한다. 국소적인 베타-아드레날린 수용체 길항제, 예컨대 티몰롤, 레보부놀롤(베타간(Betagan)) 및 베타솔롤은 섬모체에 의한 방수 생산을 감소시킨다. 알파2-아드레날린 작용제, 예컨대 브리모니딘(알파간(Alphagan))은 이중 기전에 의해 작용하여, 방수 생산을 감소시키고, 포도막공막 유출을 증가시킨다. 덜 선택적인 교감신경흥분제, 예컨대 에피네프린 및 다이피베핀(프로핀(Propine))은 아마도 베타2-작용제 작용에 의해 잔기둥그물을 통과하고, 아마도 포도막공막 유출 경로를 통한 방수의 유출을 증가시킨다. 축동제(부교감신경흥분제), 예컨대 필로카르핀은 섬모체근의 위축에 의해 작용하고, 잔기둥그물을 강화시키고, 전통적인 경로를 통한 방수의 유출을 증가시킨다. 탄산 탈수효소 억제제, 예컨대 도르졸아마이드(트루옵트(Trusopt)), 브린졸아마이드(아좁트(Azopt)), 아세타졸아마이드(다이아목스(Diamox))는 섬모체내의 탄산 탈수효소를 억제함으로써 방수의 분비를 저하시킨다. 프로스타글란딘 유사체, 예컨대 라타노프로스트(잘라탄(Xalatan)), 바이마토프로스트(루미간(Lumigan)) 및 트라보프로스트(트라바탄(Travatan))는 방수의 포도막공막 유출을 증가시킨다. 일반적으로, 이러한 약물 및/또는 이의 조합은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 결합된 제형으로서 투여된다. 본원에 사용된 용어 "부형제"는 본 발명의 화합물 외의 임의의 성분을 기술한다. 부형제의 선택은 특정 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 인자에 매우 의존한다.
- <119> 본 발명의 화합물의 전달에 적합한 약학 조성물 및 이의 제조 방법은 당업자에게 즉시 명백할 것이다. 이러한 조성물 및 이의 제조 방법은, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995]에서 발견될 수 있다.
- <120> 본 발명의 화합물은 경구적으로 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관에 도입되도록, 연하를 포함할 수 있고, 흡입 및 설하 투여가 사용될 수 있고, 이에 의해 화합물은 입으로부터 직접 혈류에 도입된다.
- <121> 경구 투여에 적합한 제형은 고체 제형, 예컨대 정제, 미립자를 함유하는 캡슐, 액체 또는 분말; 로젠지(액체-충진된 것을 포함함), 츄; 다중 및 나노-미립자; 겔, 고체 용액, 리포솜, 필름(점액-접착제(muco-adhesive)를 포함함), 소란, 비말 및 액체 제형을 포함한다.
- <122> 액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐내의 충전제로서 사용될 수 있고, 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스, 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 전형적으로 포함한다. 액체 제형은, 예를 들어, 향낭으로부터의 고체의 재구성에 의해 제조될 수도 있다.
- <123> 본 발명의 화합물은 문헌[Liang and Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-996(2001)]에 기술된 바와 같은 신속-용해, 신속-붕해 투여 형태로 사용될 수도 있다.
- <124> 정제 투여 형태의 경우, 투여량에 따라서, 약물은 투여 형태의 1 내지 80중량%, 더욱 전형적으로 5 내지 60중량%를 구성할 수 있다. 약물 외에, 정제는 붕해제를 일반적으로 함유한다. 붕해제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 갈슘 카복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스, 전분, 전호화분 전분 및 나트륨 알긴에이트를 포함한다. 일반적으로, 붕해제는 투여 형태의 1 내지 25중량%, 바람직하게는 5 내지 20중량%이다.
- <125> 결합제는 정제 제형에 점착 특성을 부여하도록 일반적으로 사용된다. 적합한 결합제는 미세결정질 셀룰로스,

젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 전호화분 전분, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토스(일수화물, 분무 건조된 일수화물, 무수화물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 2염기성 칼슘 포스페이트 2수화물을 포함할 수 있다.

- <126> 정제는 또한 계면활성제, 예컨대 나트륨 로릴 설페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 활주제, 예컨대 이산화규소 및 활석을 선택적으로 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 계면활성제는 정제의 0.2 내지 5중량%일 수 있고, 활주제는 정제의 0.2 내지 1중량%일 수 있다.
- <127> 정제는 또한 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 로릴 설페이트의 혼합물을 일반적으로 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3중량%이다.
- <128> 다른 가능한 성분은 산화방지제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛가리움제를 포함한다.
- <129> 예시적인 정제는 약 80% 이하의 약물, 약 10 내지 약 90중량%의 결합제, 약 0 내지 약 85중량%의 희석제, 약 2 내지 약 10중량%의 봉해제, 및 약 0.25 내지 약 10중량%의 윤활제를 함유한다. 정제 배합물은 직접적으로 또는 물리에 의해 압착되어 정제를 형성할 수 있다. 정제 배합물 또는 배합물의 부분은 정제화 전에 선택적으로 습윤-, 건조- 또는 용융-과립화되거나, 용융 응결되거나, 또는 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있고, 심지어 캡슐화될 수 있다. 정제의 제형은 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)]에 논의되어 있다.
- <130> 다양한 유형의 투여를 위한 상기 제형은 즉시 방출되고/되거나 조절된 방출을 하도록 제형화될 수 있다. 조절된 방출 제형은 지연 방출, 지속 방출, 펄스화된 방출, 제어된 방출, 표적 방출 및 프로그램화된 방출을 포함한다.
- <131> 본 발명의 목적에 적합한 조절된 방출 제형은 미국특허 제6,106,864호에 기술되어 있다. 다른 적합한 방출 기술, 예컨대 고 에너지 분산 및 삼투압 및 코팅된 입자의 상세한 내용은 문헌[Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14(2001)]에서 발견된다. 제어된 방출을 달성하기 위한 주입 검의 용도가 국제특허공개공보 제00/35298호에 기술되어 있다.
- <132> 본 발명의 화합물은 또한 혈류, 근육, 또는 내부 기관에 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복막내, 경막내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적합한 장치는 바늘(현미침을 포함함) 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 기술을 포함한다.
- <133> 비경구 제형은 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는 3 내지 9의 pH)와 같은 부형제를 함유할 수 있지만, 일부 적용의 경우 멸균 비수성 용액, 또는 발연인자 없는 멸균수와 같은 적합한 비이클과 함께 사용되는 무수 형태로서 보다 적합하게 제형화될 수 있다.
- <134> 예를 들어, 동결 건조에 의한 멸균 조건하의 비경구 제형의 제조는 당업자에게 공지된 표준 약학 기술을 사용하여 용이하게 달성될 수 있다.
- <135> 비경구 용액의 제조에 사용된 본 발명의 화합물의 용해도는 적절한 제형화 기술, 예컨대 용해도-강화제의 혼입의 사용에 의해 증가될 수 있다.
- <136> 비경구 투여를 위한 제형은 즉시 방출되고/되거나 조절된 방출을 하도록 제형화될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 활성 화합물의 조절된 방출을 제공하는 이식된 저장소로서, 투여를 위한 고체, 반-고체, 또는 요변성 액체로서 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예는 약물-코팅된 스텐트 및 PGLA 미소체를 포함한다.
- <137> 본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉, 진피적으로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제형은 겔, 하이드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포제, 드레싱제(dressing), 포말, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 붕대 및 마이크로에멀전을 포함한다. 리포솜이 또한 사용될 수 있다. 전형적인 담체는 알콜, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 관통 강화제가 혼입될 수 있다(예를 들어, 문헌[Finin and Morga, J Pharm Sci, 88(10), 955-958(October 1999) 참조]).
- <138> 국소 투여의 다른 수단은 전기천공법, 이온영동법, 음성영동법, 초음파치료 및 현미침 또는 바늘이 없는(예를

들어, 파우더젝트(Powderject; 상표명), 바이오젝트(Bioject; 상표명) 등) 주사에 의한 전달을 포함한다.

- <139> 본 발명의 화합물은 또한 무수 분말 흡입기로부터 전형적으로 무수 분말의 형태로 흡입에 의해 비강내 투여되거나(단독으로, 무수 배합물내에서 락토스와 혼합물로서, 또는, 예를 들어 포스파티딜콜린과 같은 인지질과 혼합된, 혼합 성분 입자로서), 또는 적합한 분사제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 사용하거나 사용하지 않고, 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 분무기(바람직하게는, 전기수력학을 사용하여 미세한 연무를 생성하는 분무기), 또는 연무기로부터의 에어로졸 비말로서 비강내 투여될 수 있다, 비강내 사용의 경우, 분말은 생체결합성 시약, 예를 들어, 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- <140> 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 연무기는, 예를 들어, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성 물질의 분산, 가용화 또는 방출 연장에 적합한 대체적인 시약, 용매로서 분사제, 및 선택적인 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트라이올레이트, 올레산 또는 올리고락트산을 포함하는 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다.
- <141> 무수 분말 또는 현탁액 제형에 사용하기 전에, 약물 제품은 흡입에 의한 전달에 적합한 크기(전형적으로 5 μ m 미만)로 미분된다. 이는 임의의 적합한 분쇄 방법, 예컨대 스파이럴 제트 밀링, 유동상 제트 밀링, 나노입자를 형성하는 초입계 유체 처리, 고압 균질화, 또는 분무 건조에 의해 달성될 수 있다.
- <142> 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐(예를 들어, 젤라틴 또는 HPMC로부터 제조됨), 블리스터 및 카트리지는 본 발명의 화합물, 적합한 분말 염기, 예컨대 락토스 또는 전분, 및 성능 개질제, 예컨대 I-류신, 만니톨, 또는 마그네슘 스테아레이트의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수물 또는 1수화물의 형태, 바람직하게는 1수화물의 형태일 수 있다. 다른 적합한 부형제는 덱스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.
- <143> 미세 연무를 제조하기 위해, 전기수력학을 사용하는 분무기에 사용하기에 적합한 용액 제형은 발동 당 1 μ g 내지 20mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있고, 발동 부피는 1 μ l 내지 100 μ l의 범위로 변할 수 있다. 전형적인 제형은 본 발명의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 나트륨 클로라이드를 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용될 수 있는 선택적인 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- <144> 적합한 향미제, 예컨대 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 나트륨이 흡입/비강내 투여를 위해 의도된 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다.
- <145> 흡입/비강내 투여를 위한 제형은, 예를 들어 폴리(DL-락틱-코글리콜산(PGLA))을 사용하여, 즉시 방출되고/되거나 조절된 방출을 하도록 제형화될 수 있다. 조절된 방출 제형은 지연 방출, 지속 방출, 펄스화된 방출, 제어된 방출, 표적 방출 및 프로그래밍된 방출을 포함한다.
- <146> 무수 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우에, 투여 단위는 칭량된 양을 전달하는 밸브에 의해 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 칭량된 투여량 또는 "퍼프(puff)"를 투여하도록 전형적으로 배열된다. 전체 일일 투여량은 단일 투여량으로, 보다 통상적으로, 하루 동안 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.
- <147> 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 좌제, 질 좌제 또는 관장제의 형태로 직장 또는 질 투여될 수 있다. 코코아 버터가 전통적인 좌제 기제이지만, 다양한 대체물이 적절히 사용될 수 있다.
- <148> 본 발명의 화합물은 임의의 상기 투여 방식에 사용되는 경우, 이의 용해도, 용해 속도, 맛가리움, 생체이용성 및/또는 안정성을 개선시키기 위하여, 가용성 거대분자 본체, 예컨대 사이클로덱스트린 및 이의 적합한 유도체, 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 조합될 수 있다.
- <149> 예를 들어, 약물-사이클로덱스트린 복합체는 대부분의 투여 형태 및 투여 경로에 일반적으로 유용한 것으로 밝혀졌다. 포접 및 비포접 복합체 둘다가 사용될 수 있다. 약물과의 복합체 형성을 지향하는 대체물로서, 사이클로덱스트린이 보조적인 첨가제, 즉, 담체, 희석제 또는 가용화제로서 사용될 수 있다. 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린이 상기 목적을 위해 가장 통상적으로 사용되고, 이의 예는 국제특허공개공보 제91/11172호, 제94/02518호 및 제98/55148호에서 발견될 수 있다.
- <150> 인간 환자로의 투여를 위해, 본 발명의 화합물의 총 일일 투여량은 단일 또는 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 환자의 상태(및 질병)에 따라서, 본원에 사용된 용어 "치료"는 치유적, 완화적 및 예방적 치료중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- <151> 안압을 감소시키는 본 발명의 화합물의 능력은 하기 분석법을 사용하여 측정될 수 있다.

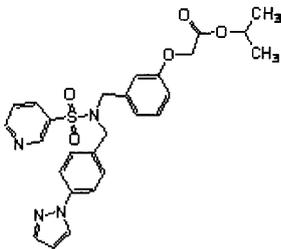
실시예

<152> 하기 비제한적인 제조 방법 및 실시예는 본 발명의 화합물의 제조 방법을 예시한다.

<153> ¹H 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 모든 경우에 제안된 구조와 일치하였다. 특징적인 화학적 변화(δ)가 주요한 피크의 지정을 위한 통상적인 약어(예: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 넓은)를 사용하여, 테트라메틸실란으로부터의 ppm 다운필드(downfield)로 주어진다. 질량 스펙트럼(m/z)은 전기분무 이온화(ESI) 또는 대기압 화학적 이온화(APCI)를 사용하여 기록되었다. 하기 약어가 통상적인 용매에 사용되었다: CDCl₃, 듀테로클로로폼; D₆-DMSO, 듀테로다이메틸설폭사이드; CD₃OD, 듀테로메탄올; THF, 테트라하이드로푸란. "암모니아"는 0.88의 비중을 갖는 암모니아의 농축 용액을 지칭한다. 박막 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 60 F₂₅₄ 플레이트를 사용하는 실리카 겔 TLC를 지칭하고, R_f는 TLC 플레이트의 전면 용매에 의해 이동된 거리에 의해 나누어진 화합물에 의해 이동된 거리이다.

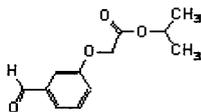
<154> **실시예 1**

<155> **이소프로필 [3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질](피리딘-3-일-설포닐)아미노}메틸)페녹시]아세트산 이소프로필 에스테르의 제조**



<156>

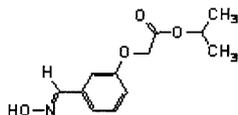
<157> **A. (3-폼일페녹시)아세트산 이소프로필 에스테르의 제조**



<158>

<159> DMF(55ml)중 3-하이드록시벤즈알데하이드(6.75g, 55.2mmol)의 용액을 칼륨 t-부톡사이드(6.2g, 55.3mmol)를 부분적으로 첨가하면서 질소 대기하에 실온에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 이소프로필 브로모아세트산(7.10ml, 55.2mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반한 후, 물(250ml)로 급랭하였다. 생성된 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 물로 수회 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 중간 압력 액체 크로마토그래피(0 내지 10% 헥산/에틸 아세테이트)를 통해 정제하여 투명한 오일로서 표제 화합물(5.2g, 65%)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 클로로폼-d) δ ppm 1.30(d, 6H) 5.04-5.32(m, 1H) 7.21-7.28(m, 1H) 7.38(s, 1H) 7.44-7.60(m, 2H) 9.98(s, 1H).

<160> **B. [(3-하이드록시이미노메틸)페녹시]아세트산 이소프로필 에스테르의 제조**

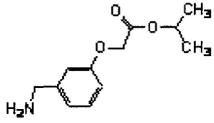


<161>

<162> 메탄올(55ml)중 3-(폼일페녹시)아세트산 이소프로필 에스테르(3.7g, 17mmol)의 용액을 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.2g, 17mmol) 및 피리딘(6ml, 74mmol)을 첨가하면서 질소하에 교반하였다. 생성물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공중에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성된 용액을 1N HCl로 세척하고, 생성된 수용액을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하여 연황색 고체로서 표제 화합물(4.13g, 100%)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 클로로폼-d) δ ppm 1.36(d, 6H) 4.67-4.72(m, 2H) 5.15-5.34(m, 1H) 7.01-7.07(m, 1H) 7.33-7.36(m, 1H) 7.36-7.43(m, 2H) 8.17(s, 1H). C₁₂H₁₅NO₄에 대해 계산된 LRMS m/z([M+H]⁺): 237.1. 측정치:

238.1.

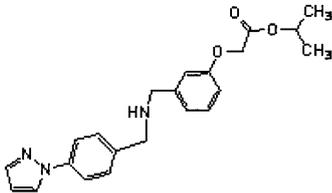
<163> C. [(3-아미노메틸페녹시)]아세트산 이소프로필 에스터의 제조



<164>

<165> 에탄올(150ml)중 [(3-하이드록시이미노메틸페녹시)]아세트산 이소프로필 에스터(2.5g, 11mmol), 10% Pd/C(500mg, 20중량%) 및 농축 HCl(1ml)의 현탁액을 실온에서 7시간 동안 대기압하에 수소화하였다. 현탁액을 유리 여과지를 통해 여과하고, 생성된 황색 여액을 진공중에 농축하여 황색 고체로서 [(3-아미노메틸페녹시)]아세트산 이소프로필 에스터의 HCl 염(1.55g, 60%)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.31(d, 6H) 4.11(s, 2H) 4.65-4.82(m, 2H) 5.04-5.22(m, 1H) 6.95-7.05(m, 1H) 7.05-7.17(m, 2H) 7.39(t, J=7.96Hz, 1H). C₁₂H₁₇NO₃에 대해 계산된 LRMS m/z([M+H]⁺): 223.1. 측정치: 224.2.

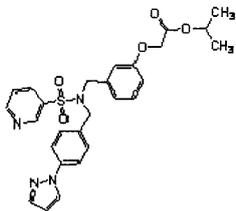
<166> D. [3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]아미노}메틸)페녹시]아세테이트의 제조



<167>

<168> 메탄올(6ml)중 [(3-아미노메틸페녹시)]아세트산 이소프로필 에스터(0.40g, 1.69mmol), 아세트산(0.6ml) 및 4-피라조일벤즈알데하이드(0.29g, 1.69mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 1시간 동안 50℃까지 가온한 후, 혼합물을 0℃까지 냉각하고, NaCNBH₃(0.21g, 3.31mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고, 1시간 동안 교반한 후, 포화 수성 Na₂CO₃으로 급랭하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 75ml)로 추출하고, 유기 층을 합하고, MaSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 조질 생성물을 중간 압력 액체 크로마토그래피(헥산 내지 90% 에틸 아세테이트/헥산)를 사용하여 정제하여 무색 오일로서 순수한 생성물(0.43g, 65%)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 클로로폼-d) δ ppm 1.27(d, J=6.32Hz, 6H) 3.79(s, 2H) 3.82(s, 2H) 4.59(s, 2H) 5.03-5.26(m, 1H) 6.39-6.54(m, 1H) 6.80(dd, J=8.08, 2.53Hz, 1H) 6.90-7.03(m, 2H) 7.19-7.31(m, 1H) 7.42(d, J=8.34Hz, 2H) 7.55-7.76(m, 3H) 7.92(d, J=2.27Hz, 1H). C₂₂H₂₅N₃O₃에 대해 측정된 LRMS m/z([M+H]⁺): 379.2. 측정치: 380.2.

<169> E. [3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질](피리딘-3-일설피닐)아미노}메틸)페녹시]아세테이트의 제조



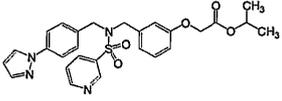
<170>

<171> 다이클로로메탄(7ml)중 [3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]아미노}메틸)페녹시]아세테이트(0.28g, 0.75mmol), 트라이에틸아민(0.53ml, 0.37mmol) 및 피리딘-3-설피닐 클로라이드(268mg, 1.50mmol)의 용액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 다이클로로메탄으로 희석하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MaSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄중 0 내지 50% 메탄올)로 정제하여 연황색 오일로서 목적 생성물(180g, 회수된 아민 출발 물질을 기준으로 69%)을 수득하였다. ¹H NMR(400MHz, 클로로폼-d) δ ppm 1.29(d, J=5.56Hz, 6H) 4.37(s, 2H) 4.42(s, 2H) 4.50(s, 2H) 5.06-5.25(m, 1H) 6.49(s, 1H) 6.65-6.75(m, 2H) 6.77-6.84(m, 1H) 7.17-7.23(m, J=8.59Hz, 3H) 7.46(dd, J=7.83, 4.80Hz, 1H) 7.60(d, J=8.34Hz, 2H) 7.74(s, 1H) 7.92(s, 1H) 8.08(d, J=7.83Hz, 1H) 8.83(d, J=4.29Hz, 1H) 9.09(s, 1H).

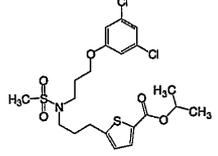
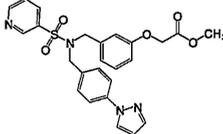
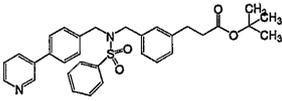
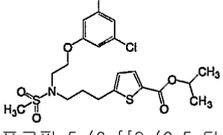
C₂₇H₂₈N₄O₅S에 대해 계산된 LRMS m/z([M+H]⁺): 520.2. 측정치: 521.2.

<172> 하기 표 1에 열거된 화합물은 상기 시약 및 반응식을 적절히 개질하여 합성되었다.

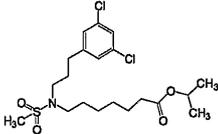
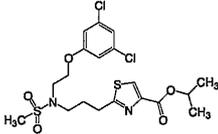
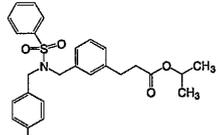
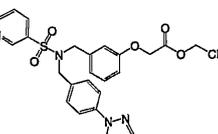
표 1

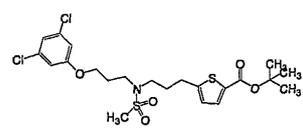
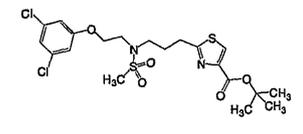
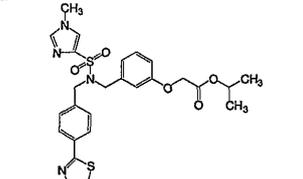
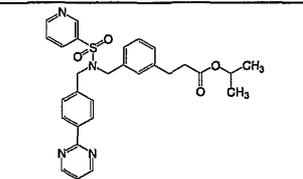
실시예 번호	실시예 화합물	1H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
1	 <p>이소프로필 3-({[4-(1H-피라졸-1-일)-벤질] (피리딘-3-일설풀)아미노}메틸)페녹시]아세테이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) d ppm</p> <p>1.29 (d, J=5.56 Hz, 6 H)</p> <p>4.37 (s, 2 H) 4.42 (s, 2 H)</p> <p>4.50 (s, 2 H) 5.06 - 5.25 (m, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 6.65 - 6.75 (m, 2 H) 6.77 - 6.84 (m, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, J=8.59 Hz, 3 H) 7.46 (dd, J=7.83, 4.80 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.08 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H)</p>	521.2	1.48	10

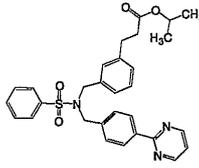
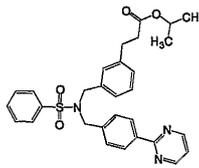
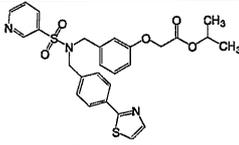
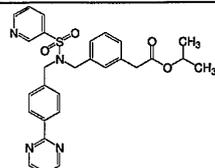
<173>

실시예 번호	실시예 화합물	1H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
2	 <p>이소프로필 5-(3-({[3-(3,5-다이클로로페녹시)프로필] (메틸설풀)아미노}프로필)티오펜-2-카복실레이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm</p> <p>1.27 - 1.36 (m, 6 H)</p> <p>1.91 - 2.14 (m, 4 H) 2.81 (s, 3 H) 2.83 - 2.91 (m, 2 H) 3.17 - 3.26 (m, 2 H) 3.29 - 3.37 (m, 2 H) 4.00 (t, 2 H) 5.08 - 5.20 (m, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 3 H) 6.92 - 6.99 (m, 1 H) 7.57 (d, 1 H)</p>	509.3	8.15	3.22
3	 <p>메틸 3-({[4-(1H-피라졸-1-일)-벤질] (피리딘-3-일설풀)아미노}메틸)페녹시]아세테이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm</p> <p>3.77 (s, 3 H) 4.30 - 4.43 (m, 4 H) 4.52 (s, 2 H) 6.41 - 6.50 (m, 1 H) 6.64 (d, 1 H) 6.69 - 6.80 (m, 2 H) 7.10 - 7.23 (m, 3 H) 7.46 (dd, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 8.01 - 8.13 (m, 1 H) 8.80 (dd, 1 H) 9.04 (d, 1 H)</p>	493.3	1.48	10
4	 <p>t-부틸 3-(3-({[2-(3,5-다이클로로페녹시)에틸] (4-피리딘-3-일벤질)아미노}메틸)페닐)프로판오에이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm</p> <p>1.43 (s, 9 H) 2.35 - 2.49 (m, 2 H) 2.70 - 2.85 (m, 2 H) 4.37 (d, J=8.34 Hz, 4 H) 6.85 (s, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 1 H) 7.17 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, J=4.80 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.57 - 7.64 (m, J=7.58, 7.58 Hz, 2 H) 7.65 - 7.72 (m, J=7.58 Hz, 1 H) 7.88 - 7.96 (m, 3 H) 8.60 (d, 1 H) 8.83 (s, 1 H)</p>	543.2	5.35	<12.4
5	 <p>이소프로필 5-(3-({[2-(3,5-다이클로로페녹시)에틸] (4-피리딘-3-일벤질)아미노}프로필)티오펜-2-카복실레이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm</p> <p>1.29 - 1.35 (m, 6 H)</p> <p>1.97 - 2.09 (m, 2 H) 2.84 - 2.95 (m, 5 H) 3.25 - 3.35 (m, 2 H) 3.54 - 3.63 (m, 2 H) 4.05 - 4.14 (m, 2 H) 5.07 - 5.19 (m, 1 H) 6.76 - 6.86 (m, 3 H) 7.00 (t, 1 H) 7.59 (d, 1 H)</p>	495.4	4.8	4.42

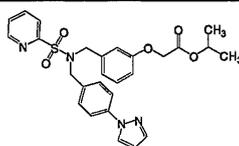
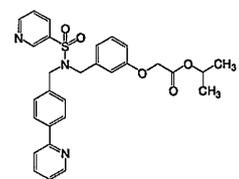
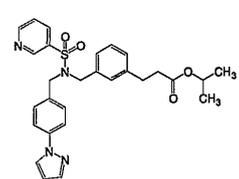
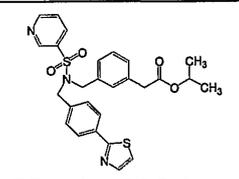
<174>

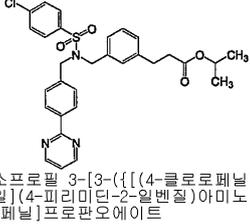
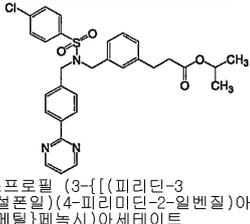
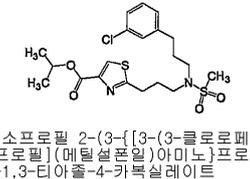
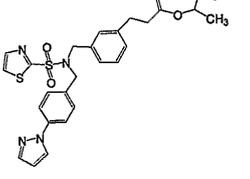
실시예 번호	실시예 화합물	1H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
6	 <p>이소프로필 7-[[3-(3,5-다이클로로페닐)프로필]프로필](메틸설포닐)아미노헵타노에이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm 1.17 - 1.24 (m, 6 H) 1.27 - 1.39 (m, 4 H) 1.55 - 1.64 (m, 4 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 2.19 - 2.28 (m, 2 H) 2.56 - 2.66 (m, 2 H) 2.79 (s, 3 H) 3.08 - 3.20 (m, 4 H) 4.90 - 5.01 (m, 1 H) 7.13 (s, 2 H) 7.22 (s, 1 H)</p>	453.4	7	6.6
7	 <p>이소프로필 2-(3-[[2-(3,5-다이클로로페닐)에틸]에틸]메틸설포닐)아미노프로필-1,3-티아졸-4-카복실레이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm 1.34 (d, 6 H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 2.90 (s, 3 H) 3.09 (t, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 2 H) 3.57 - 3.66 (m, 2 H) 4.14 (t, 2 H) 5.14 - 5.26 (m, 1 H) 6.77 - 6.85 (m, 2 H) 6.98 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H)</p>	496.2	18	5.3
8	 <p>이소프로필 3-(3-[[[(페닐설포닐)(4-피리딘-3-일벤질)아미노]메틸]페닐]프로판오에이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm 1.13 - 1.20 (m, 6 H) 2.35 - 2.48 (m, 2 H) 2.69 - 2.82 (m, 2 H) 4.34 (d, 4 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.90 (d, 1 H) 7.00 - 7.24 (m, 4 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.41 - 7.51 (m, 2 H) 7.52 - 7.69 (m, 3 H) 7.80 - 7.91 (m, 3 H) 8.55 (dd, 1 H) 8.79 (d, 1 H)</p>	529.4	5.35	<12.4
9	 <p>에틸 [3-[[[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]피리딘-3-일설포닐]아미노메틸]페녹시]아세트에이트</p>	<p>1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d₂) d ppm 1.19 - 1.30 (m, 3 H) 4.18 - 4.26 (m, 2 H) 4.31 - 4.41 (m, 4 H) 4.47 - 4.52 (m, 2 H) 6.44 - 6.49 (m, 1 H) 6.61 - 6.66 (m, 1 H) 6.70 - 6.79 (m, 2 H) 7.13 - 7.21 (m, 3 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.65 - 7.70 (m, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 8.03 - 8.10 (m, 1 H) 8.76 - 8.83 (m, 1 H) 9.01 - 9.06 (m, 1 H)</p>	507.3	10	1.48

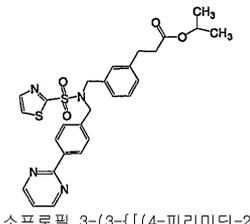
실시예 번호	실시예 화합물	¹ H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
10	 <p>t-부틸 5-(3-([3-(3,5-다이클로로 페녹시)프로필]아미노)프로필)티오펜-2-카복실레이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.45 - 1.52 (s, 9 H) 1.83 - 2.06 (m, 4 H) 2.75 - 2.86 (m, 6 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 6.69 - 6.71 (m, J=3.79 Hz, 2 H) 6.74 (d, J=1.77 Hz, 2 H) 6.87 - 6.91 (m, J=1.77, 1.77 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=3.79 Hz, 1 H)	523.2	8.15	3.22
11	 <p>t-부틸 2-(3-([2-(3,5-다이클로로 페녹시)에틸]아미노)프로필)-1,3-티아졸-4-카복실레이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.40 - 1.53 (m, 9 H) 1.89 - 2.02 (m, 2 H) 2.73 - 2.88 (m, 5 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 3.50 (t, J=5.43 Hz, 2 H) 4.02 (t, J=5.31 Hz, 2 H) 6.67 - 6.74 (m, 2 H) 6.91 (t, J=1.64 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=3.79 Hz, 1 H)	510.2	18	5.3
12	 <p>이소프로필 [3-({[1-(4-클로로 벤질]아미노)에틸]아미노}페녹시)아세테이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.26 (d, 6 H) 3.71 (s, 3 H) 4.39 (d, 4 H) 4.50 (s, 2 H) 5.02 - 5.14 (m, 1 H) 6.71 - 6.82 (m, 3 H) 7.11 - 7.20 (m, 1 H) 7.26 (d, 2 H) 7.36 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 3 H)	541.4	12	26
13	 <p>이소프로필 3-(3-({[피리딘-3-일설포닐]-(4-피리미딘-2-일벤질]아미노)에틸]아미노)프로판오에이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.18 (d, 6 H) 2.41 - 2.51 (m, 2 H) 2.74 - 2.85 (m, 2 H) 4.40 (d, 4 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 6.86 - 6.99 (m, 2 H) 7.04 - 7.28 (m, 5 H) 7.44 (dd, 1 H) 8.02 - 8.11 (m, 1 H) 8.33 (d, 2 H) 8.75 - 8.83 (m, 3 H) 9.03 (d, 1 H)	531.4	3.1	<10.0 (n=2)

실시예 번호	실시예 화합물	¹ H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
14	 <p>이소프로필 3-(3-((페닐설폰일)(4-피리미딘-2-일벤질)아미노)페닐)프로판오에이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.18 (d, 6 H) 2.36 - 2.48 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 2 H) 4.35 (d, 4 H) 4.89 - 5.00 (m, 1 H) 6.77 - 6.85 (m, 1 H) 6.86 - 6.95 (m, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 4 H) 7.51 - 7.69 (m, 3 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H) 8.25 - 8.35 (m, 2 H) 8.78 (d, 2 H)	530.4	3.1	<10.0 (n=2)
15	 <p>이소프로필 3-(3-((피리딘-2-일설폰일)(4-피리미딘-2-일벤질)아미노)페닐)프로판오에이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.18 (d, 6 H) 2.38 - 2.51 (m, 2 H) 2.71 - 2.84 (m, 2 H) 4.50 (d, 4 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 6.93 - 6.99 (m, 1 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.17 - 7.26 (m, 3 H) 7.44 - 7.55 (m, 1 H) 7.85 - 8.01 (m, 2 H) 8.29 (d, 2 H) 8.68 (s, 1 H) 8.78 (d, 2 H)	531.4	4.9	<10.0
16	 <p>이소프로필 [3-((피리딘-3-일설폰일)(4-(1,3-티아졸-2-일)벤질)아미노)페닐]프로판오에이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.21 - 1.30 (m, 6 H) 4.31 - 4.51 (m, 6 H) 5.03 - 5.15 (m, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.75 (dd, 2 H) 7.11 - 7.21 (m, 3 H) 7.37 (d, 1 H) 7.46 (dd, 1 H) 7.78 - 7.88 (m, 3 H) 8.02 - 8.10 (m, 1 H) 8.79 (dd, 1 H) 9.03 (d, 1 H)	538.4	0.85	3
17	 <p>이소프로필 (3-((피리딘-3-일설폰일)(4-피리미딘-2-일벤질)아미노)페닐)아세테이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.21 (d, 6 H) 3.47 (s, 2 H) 4.41 (d, 4 H) 4.92 - 5.02 (m, 1 H) 6.97 - 7.06 (m, 2 H) 7.11 - 7.28 (m, 5 H) 7.38 - 7.50 (m, 1 H) 8.00 - 8.09 (m, 1 H) 8.32 (d, 2 H) 8.79 (d, 3 H) 9.03 (d, 1 H)	517.2	7.8	3.9

<177>

실시예 번호	실시예 화합물	¹ H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
18	 <p>이소프로필 3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]}(피리딘-2-일설펜일)아미노}메틸)페녹시]아세테이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.22 - 1.30 (m, 6 H) 4.42 - 4.55 (m, 6 H) 5.01 - 5.17 (m, 1 H) 6.40 - 6.50 (m, 1 H) 6.65 - 6.82 (m, 3 H) 7.08 - 7.24 (m, 3 H) 7.45 - 7.59 (m, 3 H) 7.67 (s, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 3 H) 8.69 (d, 1 H).	521.4	12	<10
19	 <p>이소프로필 3-({[4-(피리딘-2-일벤질]}(피리딘-3-일설펜일)아미노}메틸)페녹시]아세테이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.22 - 1.29 (m, 6 H) 4.32 - 4.51 (m, 6 H) 5.03 - 5.15 (m, 1 H) 6.62 - 6.68 (m, 1 H) 6.72 - 6.80 (m, 2 H) 7.11 - 7.29 (m, 4 H) 7.45 (dd, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H) 7.86 - 7.92 (m, 2 H) 8.02 - 8.10 (m, 1 H) 8.65 (dd, 1 H) 8.79 (dd, 1 H) 9.03 (d, 1 H)	532.4	4.1	7.6
20	 <p>이소프로필 3-({[3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질]}(피리딘-3-일설펜일)아미노}메틸)페닐]프로판오에이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.15 - 1.20 (m, 6 H) 2.40 - 2.50 (m, 2 H) 2.80 (t, 2 H) 4.36 (d, 4 H) 4.89 - 4.99 (m, 1 H) 6.43 - 6.51 (m, 1 H) 6.85 - 6.97 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 3 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 8.01 - 8.10 (m, 1 H) 8.80 (dd, 1 H) 9.03 (d, 1 H).	519.4	5.15	<10.0
21	 <p>이소프로필 3-({[4-(1,3-티아졸-2-일)벤질]}(피리딘-3-일설펜일)아미노}메틸)페닐]아세테이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.17 - 1.24 (m, 6 H) 3.47 (s, 2 H) 4.39 (d, 4 H) 4.90 - 5.03 (m, 1 H) 6.95 - 7.03 (m, 2 H) 7.10 - 7.23 (m, 4 H) 7.37 (d, 1 H) 7.44 (dd, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 3 H) 8.01 - 8.08 (m, 1 H) 8.79 (dd, 1 H) 9.03 (d, 1 H).	522.3	2.2	2.2

실시예 번호	실시예 화합물	¹ H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
22	 이소프로필 3-([3-((4-클로로페닐)에틸아미노)피리딘-2-일]벤질)프로판오에이트	1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.13 - 1.20 (m, 6 H) 2.45 (t, 2 H) 2.79 (t, 2 H) 4.35 (d, 4 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.93 (d, 1 H) 7.07 (d, 1 H) 7.12 - 7.24 (m, 4 H) 7.52 (d, 2 H) 7.79 (d, 2 H) 8.32 (d, 2 H) 8.79 (d, 2 H).	565.1	3.3	15.7
23	 이소프로필 3-([3-((4-클로로페닐)에틸아미노)피리딘-3-일]벤질)프로판오에이트	1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.21 - 1.29 (m, 6 H) 4.37 (s, 2 H) 4.40 - 4.50 (m, 4 H) 5.04 - 5.13 (m, 1 H) 6.62 - 6.68 (m, 1 H) 6.71 - 6.80 (m, 2 H) 7.12 - 7.25 (m, 4 H) 7.45 (dd, 1 H) 8.02 - 8.10 (m, 1 H) 8.27 - 8.36 (m, 2 H) 8.73 - 8.83 (m, 3 H) 9.03 (d, 1 H).	533.4	5.4	22
24	 이소프로필 2-([3-((3-클로로페닐)에틸아미노)피리딘-2-일]프로판오에이트)-1,3-디아졸-4-카복실레이트	1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.31 - 1.37 (m, 6 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.58 - 2.66 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 3.07 (t, 2 H) 3.15 - 3.32 (m, 4 H) 5.15 - 5.25 (m, 1 H) 7.06 - 7.28 (m, 4 H) 8.03 (s, 1 H)	460.2	54	6.64
25	 이소프로필 3-([3-([4-(1H-피라졸-1-일)벤질]-(1,3-디아졸-2-일)에틸아미노)피리딘-2-일]벤질)프로판오에이트	1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.22 (d, J=6.32 Hz, 6 H) 2.51 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 2.85 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 4.51 (s, 2 H) 4.53 (s, 2 H) 4.90 - 5.09 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 2 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 3 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.68 - 7.76 (m, 2 H) 7.95 - 8.00 (m, 1 H) 8.03 (d, J=3.03 Hz, 1 H)	525.2	5.9	<10

실시예 번호	실시예 화합물	¹ H NMR	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
26	 이소프로필 3-([3-([4-(1H-피리딘-2-일]벤질]-(1,3-디아졸-2-일)에틸아미노)피리딘-2-일]벤질)프로판오에이트	1H NMR (400 MHz, 다이클로로메탄-d ₂) d ppm 1.10 (d, J=6.32 Hz, 6 H) 2.39 (t, 2 H) 2.73 (t, J=7.83 Hz, 2 H) 4.41 (s, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 4.81 - 4.94 (m, 1 H) 6.83 - 6.93 (m, 2 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H) 7.05 - 7.23 (m, 4 H) 7.58 (d, J=3.28 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.71 (d, J=4.80 Hz, 2 H)	537.2	6.4	<10

실시예 2

합기성 안압 측정법(pneumatometry)에 의해 측정된 안압

안압은 통상적인 원숭이에서 합기성 안압 측정법에 의해 측정될 수 있다. 합기성 안압 측정법을 허용하도록 훈련된 의식있는 동물로 연구를 수행하였다. 시험된 화합물은 25 μ l 부피의 점적으로 한쪽 안구에 국소적으로 투여되고, 반대편 안구는 대조군으로서 비이클을 수용하였다. 통계학적 분석은 스튜던츠(Student)의 쌍 t 시험에 의해 수행되었다.

<184> 프로스타글란딘 E2 수용체로의 결합에 대한 분석

<185> 막 제조

<186> 모든 조작을 4°C에서 수행하였다. 프로스타글란딘 E2 1형 수용체(EP1), 2형(EP2), 3형(EP3) 또는 4형(EP4) 수용체를 발현하는 형질감염된 세포를 채취하고, 버퍼(Buffer) A[50mM 트리스(Tris)-HCl(pH 7.4), 10mM MgCl₂, 1mM EDTA, 1mM 페파블록(Pefabloc) 펩타이드(미국 미주리주 세인트루이스 소재 시그마(Sigma)), 10 μM 포스포라미돈(Phosphoramidon) 펩타이드(미국 미주리주 세인트루이스 소재 시그마), 1 μM 펩스타틴(Pepstatin) A 펩타이드(미국 미주리주 세인트루이스 소재 시그마), 10 μM 엘라스타틴알(Elastatinal) 펩타이드(미국 미주리주 세인트루이스 소재 시그마), 100 μM 안티페인(Antipain) 펩타이드(미국 미주리주 세인트루이스 소재 시그마)]에서 2백만 세포/ml로 현탁하였다. 2회 15초 파열내에 브랜슨 소니파이어(Branson Sonifier)(모델 250, 미국 코네티컷주 덴버리 소재 브랜슨 울트라소닉스 코포레이션(Branson Ultrasonics Corporation))를 사용하여 초음파 파쇄함으로써 이들을 용해하였다. 용해되지 않은 세포 및 파편을 10분 동안 100배 g로 원심분리함으로써 제거하였다. 이어서, 30분 동안 45,000배 g로 원심분리함으로써 막을 채취하였다. 문헌[Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248(1976)]의 방법에 따라 단백질 농도를 측정하면서, 펠렛화된 막을 3 내지 10mg 단백질/ml로 재현탁하였다. 이어서, 사용할 때까지 재현탁된 막을 -80°C에서 냉동 저장하였다.

<187> 결합 분석

<188> 상기한 바와 같이 제조된 냉동된 막을 해빙하고, 버퍼 A에서 1mg 단백질/ml로 희석하였다. 1부피의 막 제형을 버퍼 A중 1부피의 3nM 3H-프로스타글란딘 E2(TRK 431, 미국 일리노이주 알링턴 하이츠 소재 아마섬(Amersham)), 및 0.05부피 시험 화합물 또는 완충액과 조합하였다. 혼합물(총 부피 205 μl)을 25°C에서 1시간 동안 배양하였다. 이어서, 톰텍(Tomtec) 하베스터(모델 마하(Mach) II/96, 미국 코네티컷주 오렌지 소재 톰텍)를 사용하여 GF/C형 유리 여과지(1 205401, 미국 메릴랜드주 게이터스버그 소재 왈락(Wallac))를 통해 여과함으로써 막을 회수하였다. 결합된 3H-프로스타글란딘 E2를 갖는 막을 여과에 의해 포획하고, 완충액 및 결합되지 않은 3H-프로스타글란딘 E2를 여과기를 통과시켜 폐수로 보냈다. 이어서, 각각의 샘플을 3ml의 [50mM 트리스-HCl(pH 7.4), 10mM MgCl₂, 1mM EDTA]로 3회 세척하였다. 이어서, 전자렌지에서 가열하여 여과기를 건조하였다. 막에 결합된 3H-프로스타글란딘의 양을 측정하기 위하여, 건조된 여과기를 섬광 유체를 갖는 플라스틱 백에 위치시키고, LKB 1205 베타플레이트(Betaplate) 판독기(미국 메릴랜드주 게이터스버그 소재 왈락)에서 계수하였다. IC₅₀을 특이적으로 결합된 3H-프로스타글란딘 E2의 50%를 치환시키는데 필요한 시험 화합물의 농도로부터 측정하였다.

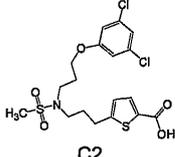
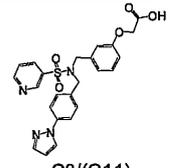
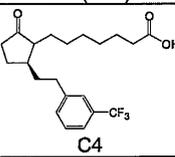
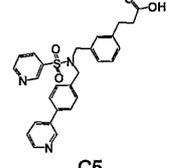
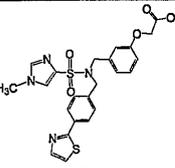
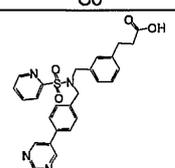
<189> 실시예 3

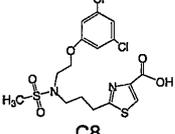
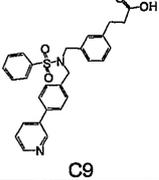
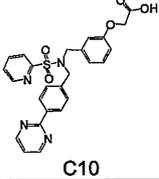
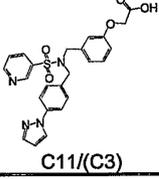
<190> (+/-)-15-데옥시-16S-하이드록시-17-사이클로부틸 PGE1; (+/-)-15-데옥시-16S-하이드록시-17-사이클로부틸 프로스타글란딘 E1(부타프로스트)

<191> 부타프로스트(PGE2의 구조적인 유사체)는 EP2 수용체 아형에 대한 선택적인 작용제이다. EP2 수용체는 인간 중성구상에 및 호홉기, 혈관 및 자궁 평활근상에 발현된다. 부타프로스트는 PGE2의 약 1/10 친화도로 제조할 경우 EP2 수용체에 결합하고, 다른 경우 EP 수용체, 또는 DP, TP, FP 또는 IP 수용체에는 유의하게 결합하지 않는다. 인간 EP2 수용체에 형질감염된 COS 세포내의 부타프로스트에 의한 cAMP의 자극에 대한 EC₅₀은 약 5 μM인 반면, 상기 분석에서의 PGE2에 대한 EC₅₀은 약 43nM이다. 부타프로스트는 다양한 인간 및 동물 조직 및 세포의 EP 수용체 발현 프로파일을 약리학적으로 정의하는데 빈번하게 사용되고 있다.

<192> 하기 표 2 및 3은 안구 고혈압 비인간 영장류내의 EP2 작용제의 국소적인 적용에 따라 보여지는 안압(IOP) 변화를 기술한다. 전형적으로, 적합한 제형내의 화합물이 국소적으로 투여되었고, IOP가 안압 측정법을 사용하여 측정되었다. 비이클 처리와 이어지는 EP2 화합물을 사용한 처리 사이의 IOP의 변화가 시간에 따라 투여된 고혈압 안구에서 평가되었다. Δ Δ E_{max}는 화합물에 대한 최대 IOP 감소가 나타나는 시점에서의 비이클-처리된 안구에서 나타나는 IOP에 대한 EP2 화합물-처리된 안구로부터의 IOP의 차이를 나타낸다. Δ Δ E_{max}의 백분율은 비이클(100%로 설정됨)에 대한 IOP 감소에 대한 화합물의 의해 주어지는 IOP 감소에서의 백분율 변화였다. T_{max}는 화합물의 최대 IOP 감소가 관찰된 시점을 나타낸다. 본원에 제공되는 데이터는 통계학적 유의성을 나타냈다. NS는 유의하지 않음을 나타낸다. 표 2는 EP2 화합물의 산을 비교하는 반면, 표 3은 특정 산의 에스터를 사용하여 보여지는 IOP 반응을 비교한다. 에스터는 산과 비교하여 전안방에서의 보다 양호한 각막 관통 및 개선된 약물 노출을 제공하고, 이에 따라, 산에 대해 1/5의 투여량(0.1mg/ml)으로 투여된다.

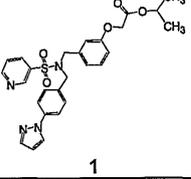
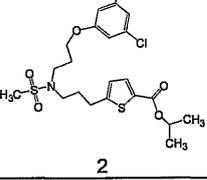
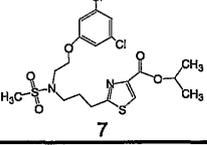
표 2

산 EP2 작용제의 영장류 IOP 요약					
비교 화합물	농도 (%)	BL (mmHg)	$\Delta\Delta E_{max}$ (mm Hg)	$\Delta\Delta E_{max}$ (%)	Tmax (h)
부타프로스트 C1	0.1	37	-5.5	-18	5
 C2	0.1	36	-4.4	-11	2
 C3/(C11)	0.1	35	-7.0	-21	4
 C4	0.1	32	-3.7	-9	6
 C5	0.1	28	ns	ns	-
 C6	0.1	32	ns	ns	-
 C7	0.1	31	ns	ns	-

산 EP2 작용제의 영장류 IOP 요약					
비교 화합물	농도 (%)	BL (mmHg)	$\Delta\Delta E_{max}$ (mm Hg)	$\Delta\Delta E_{max}$ (%)	Tmax (h)
 C8	0.1	34	-4.3	-8	2
 C9	0.1	33	-3.0	-10	4
 C10	0.1	36	ns	ns	-
 C11/(C3)	0.1	46	-2.6	-6	4

<194>

표 3

OHT 영장류에서 시험된 이소프로필 에스터				
화합물	BL (mmHg)	$\Delta\Delta E_{max}$ (mmHg)	$\Delta\Delta E_{max}$ (%)	Tmax (h)
 1	42	-14 (OHT) -7.5 (NT)	-47 -31	6
 2	36	ns	ns	ns
 7	36	-8 (양쪽 안구)	24	4-6

<195>

<196>

<197>

<198>

실시예 4

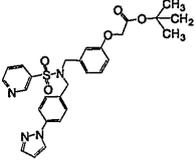
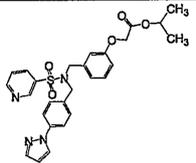
녹내장 개에서 평가된 이소프로필 에스터(실시예1)와 t-부틸 에스터(비교 화합물 12(C12; 미국특허공개공보 제 2003/0078261호)) 사이의 효능(안압의 변화)의 비교

전형적으로, 적합한 제형내의 화합물은 국소적으로 투여되었고, IOP는 안구 측정법을 사용하여 측정되었다. 비이클 또는 약물을 함유하는 단일 50 μ l 점적을 녹내장 개의 각각의 안구에 적하하고, IOP를 투여 후 1, 2, 4 및

4시간에 측정하였다. 기준선 IOP를 비이클 또는 약물의 국소적인 적하 전에 측정하였다. 비이클 처리와 이어지는 EP2 화합물을 사용한 처리 사이의 IOP의 변화를 녹내장 개에서 시간에 따라 평가하였다. $\Delta \Delta E_{max}$ 는 화합물에 대한 최대 IOP 감소가 나타나는 시점에서의 비이클-처리된 안구에서 나타나는 IOP에 대한 EP2 화합물-처리된 안구로부터의 IOP \pm 표준 오차의 차이를 나타낸다. $\Delta \Delta E_{max}$ 의 백분율은 비이클(100%로 설정됨)에 대한 IOP 감소에 대한, 화합물의 의해 주어지는 IOP 감소에서의 백분율 변화였다.

<199> C12 및 실시예 1의 최대 IOP 감소가 유사하게 7 내지 8mmHg(33 내지 34%)로 나타났지만, C12는 실시예 1보다 높은 농도로 4회 투여되었음을 유의하여야 한다.

표 4

화합물 번호	농도	$\Delta \Delta E_{max}$ (mmHg)	$\Delta \Delta E_{max}\%$
 비교 화합물 12 (C12)	0.43 mg/ml (0.043%)	-8.0 1.7 \pm mmHg @ 6h	-34% @ 6h
 실시예 1	0.1 mg/ml (0.01%)	-7.0 1.2 \pm mmHg@6h	-33% @ 6h

<200>

<201> 실시예 5

<202> 이소프로필 대 t-부틸 화합물의 분말 X선 회절 패턴

<203> 도 1은 C12(t-부틸 에스터) 및 실시예 1(이소프로필 에스터) 둘다의 분말 X선 회절 패턴을 도시한다.

<204> 분말 X선 회절 패턴은 40kV 및 40mA에서 작동되는 Cu K α 방사선 1.5Å X선 방사선 원이 장착된 브루커(Bruker) AXS D8-디스커버(Discover) 회절계를 사용하여 수집되었다. 분석하는 동안, 샘플을 60초의 스캔 시간 및 0.5mm의 스캔 스팟 사이즈(spot size)를 사용하여 4 내지 40도(θ 내지 2 θ)의 각으로부터 분석하였다. 피크 위치 및 강도 할당에 의해 특징지어지는 X선 회절 피크는 실시예 1 및 비교 화합물 12의 X선 분말 회절 도표(diffractogram)로부터 발체되었다. 당업자는 피크 위치(2 θ)가 전형적으로 0.1도 정도의 일부 장치내 변동성을 나타냄을 인정할 것이다. 따라서, 피크 위치(2 θ)가 보고되는 경우, 당업자는 이러한 숫자가 상기 장치내 변동성을 포괄하는 것으로 간주할 것이다.

<205> 도 1에 도시된 바와 같이, 실시예 1은 8.6 \pm 0.1, 13.5 \pm 0.1, 17.6 \pm 0.1, 19.2 \pm 0.1 및 21.9 \pm 0.1의 회절 각(2 θ)에서의 특징적인 피크를 갖는 결정질 형태임이 명백한 반면에, C12는 비결정질 형태이고 특징적인 피크를 갖지 않는다. 실시예 1은 약물 제품으로 제형화하기가 비교적 더욱 용이한 고체 활성 성분을 생성하는 반면, C12는 취급하기 어려운 점착성 물질을 생성하였다.

도면의 간단한 설명

<106> 도 1은 실시예 1의 이소프로필 [3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질](피리딘-3-일-설펜일)아미노}메틸)페녹시]아세트이트 및 비교 화합물 12(C12)인 t-부틸 [3-({[4-(1H-피라졸-1-일)벤질](피리딘-3-일-설펜일)아미노}메틸)페녹시]아세트이트의 분말 X선 회절 도표이다.

도면

도면1

