(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07F 9/30
A61K 31/66
C07F 9/60

(45) 공고일자 2002년11월11일
(11) 등록번호 10-0352199
(24) 등록일자 2002년08월28일

(21) 출원번호	10-1996-0702284	(65) 공개번호	특1996-0705830
(22) 출원일자	1996년05월02일	(43) 공개일자	1996년11월08일
번역문제출일자	1996년05월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1994/12214	(87) 국제공개번호	WO 1995/12603
(86) 국제출원일자	1994년11월03일	(87) 국제공개일자	1995년05월11일

(81) 지정국 국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 베트남 중국 그루지야 리투아니아 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 케냐
EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아 키르기즈
EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 코트디브와르

(30) 우선권주장 08/147811 1993년11월04일 미국(US)

(73) 특허권자 신텍스(미국) 인크.
미국 94304 캘리포니아주 팔로 알토 힐뷰 애비뉴 3401
(72) 발명자 알린도 엘. 카스텔하노
미합중국 캘리포니아 94566 플레즌톤 크리스탈 코트 686
젱유 유안
미합중국 캘리포니아 94536 프레몬트 비칭 레인 35645
스티븐 혼
캐나다 온타리오 엘7알 1알5 벌링톤 빅토리아 애비뉴 2079
텡 제이. 리아크
캐나다 온타리오 엘5엠 4알6 미시사우가 스퀄 코트 1609
(74) 대리인 이병호

심사관 : 김희진

(54) 매트릭스메탈로프로테아제억제제

명세서

<1> 발명의 분야

<2> 본 발명은 매트릭스 메탈로프로테아제(matrix metalloprotease), 특히 스트로멜라이신(stromelysin)과 매트릴라이신(matrilysin)을 억제하고 이러한 매트릭스메탈로프로테아제를 억제함으로써 질환을 경감시키는 포유동물의 치료에 유용한 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

<3> 발명의 배경

<4> 매트릭스 메탈로프르테아제는 결합조직의 분해 및 리모델링(remodeling)에 관여하는 프로테아제 패밀리(family)이다. 이 효소 패밀리의 구성원은 아연 및 칼슘 의존성, 효소원으로서의 분비, 및 40 내지 50%의 아미노산 서열 상동성을 포함하는 다수의 특성을 공유한다. 매트릭스 메탈로프로테아제 페밀리는 섬유아세포/대식세포 및 호중구로부터 유래되고 천연 콜라겐 I, II, III 및 X형의 초기의 속도 제한적 절단을 촉매하는 간질성 콜라게나제를 포함한다.

<5> 포유동물의 주요 구조 단백질인 콜라겐은 다수 조직, 예를 들면, 연골, 골, 건 및 피부의 매트릭스의 필수 성분이다. 간질성 콜라게나제는 매우 특이적인 매트릭스 메탈로프로테아제로서, 콜라겐을 두개의 단편으로 절단시키며, 두 개의 단편은 생리학적 온도에서 자발적으로 변성되어 덜 특이적인 효소에 의해 절단될 수 있다. 콜라게나제에 의한 절단이 표적 조직의 구조적 일체성을 상실시키므로, 이는 사실상 비가역적 과정이고, 따라서 치료적 중재의 우수한 표적이 된다.

<6> 간질성 콜라게나제 외에, 매트릭스 메탈로프로테아제 효소 패밀리는 두 개의 독특하지만 매우 연관된 겔라티나제(섬유아세포에서 분비되는 72-kD 효소 및 단핵식세포에서 방출되는 92-kD 효소)를 포함한다. 이들 겔라티나제는 겔라틴(변성된 콜라겐), 천연 콜라겐 IV 및 V형, 피브로넥틴 및 불용성 엘라스틴을 분해시킬 수 있다.

<7> 매트릭스 메탈로프로테아제 패밀리는 라미닌, 피브로넥틴, 프로테오글리칸 및 콜라겐 IV 및 IX형을 포함하는 광범위한 매트릭스 기질을 이의 비나선형 도메인내에서 절단할 수 있는 스트로멜라이신 (1)과 (2)를 포함하기도 한다.

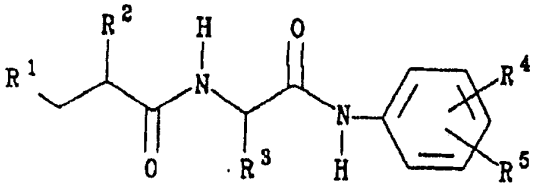
<8> 매트릴라이신(추정상의 메탈로프로테아제 또는 PUMP)은 최근에 기술된 매트릭스 메탈로프로테아제 패밀리의 구성원이다. 매트릴라이신은 프로테오글리칸, 겔라틴, 피브로넥틴, 엘라스틴 및 라미닌을 포함하는 광범위한 매트릭스 기질을 분해할 수 있다. 이는 단핵 식세포, 드물게 자궁 이식편 및 산발적으로 종양에서 발현되는 것으로 입증되어져 왔다.

<9> 매트릭스 메탈로프로테아제의 억제제는 관절염, 골흡수 질환(예: 골다공증), 당뇨병과 관련된 콜라겐 파괴의 증가, 치주 질환, 각막 궤양, 피부 궤양 및 종양 전이 치료에 유용하게 제공될 것으로 생각된다. 예를 들면, 콜라게나제 억제제의 고안 및 잠재적 용도는 문헌[참조: J. Euzyme Inhibition (1987), Vol. 2, pp. 1-22 및 Drug News & Prospectives (1990), Vol. 3, No. 8, pp. 453-458]에 기술되어 있다. 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제는 각종 특허 및 특허 출원, 예를 들면, 미합중국 특허 제5,189,178호(Galardy) 및 제5,183,900호(Galardy), 유럽 특허 출원 제0 438 223호(Beecham) 및 제0 276 436호(F. Hoffmann-La Roche), 국제 특허 출원 제92/21360호(Merck), 제92/06966호(Beecham) 및 제92/09563호(Glycomed)의 주제이기도 하다.

<10> 발명의 요약

<11> 본 발명은 매트릭스 메탈로프로테아제, 특히 스트로멜라이신 및 매트릴라이신의 억제제로서 유용하고 매트릭스 메탈로프로테아제의 과 활성을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 효과적인 신규 화합물을 제공한다.

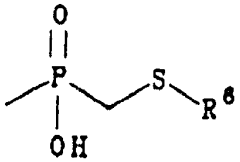
<12> 따라서, 본 발명의 한 양태는 단일 입체 이성질체 또는 이의 혼합물로서의 일반식(1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



(I)

<14> 상기식에서,

<15> R^1은 머캅토, 아세틸티오, 카복시, 하이드록시카바모일, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 벤질옥시아미노카보닐 또는



<16> [여기서, R^6은 임의로 치환된 아릴(여기서, 아릴 그룹은 퀴놀-2-일, 나프트-1-일, 나프트-2-일, 피리딜 또는 페닐이다)이다]이고,

<17> R^2는 알킬, 아르알킬 또는 사이클로알킬알킬이고,

<18> R^3는 사이클로알킬, (사이클로알킬, 하이드록시, 머캅토, 알킬티오, 아르알콕시, 카복시, 아미노, 알킬아미노, 구아니디노, 카바모일, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 임의로 치환된) 알킬 또는 (하이드록시, 카복시, 알킬 또는 알콕시에 의해 임의로 치환된) 아르알킬이고,

<19> R^4는 니트로, 아미노, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬설포닐, 할로알킬, 알콕시카보닐알킬, 테트라졸릴, (알킬 또는 디알킬아미노알킬에 의해 임의로 치환된) 카바모일 또는 (알킬에 의해 임의로 치환된) 아미노설포닐이고,

<20> R^5는 수소, 할로 또는 하이드록시이다.

<21> 본 발명의 또 다른 양태는 포유동물에서 매트릭스 메탈로프로테아제의 활성을 억제하는 방법에 관한 것인데, 이 방법은 단일 입체 이성질체 또는 이의 혼합물로서의 위에서 정의한 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함한다.

<22> 본 발명의 또 다른 양태는 단일 입체 이성질체 또는 이의 혼합물로서의 위에서 정의한 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 포유동물에서 매트릭스 메탈로프로테아제 활성을 억제하는데 유용한 약제학적 조성물에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<23> 정의

<24> 본 명세서 및 첨부된 특허청구의 범위에서 사용되는 용어는 달리 특정되지 않으면 하기의 의미를 갖는다.

<25> "BOC"는 t-부톡시카보닐을 지칭한다.

<26> "CBZ"는 벤질옥시카보닐(카보벤질옥시)을 지칭한다.

<27> "DMAP"는 N,N-디메틸아미노피리딘을 지칭한다.

<28> "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드를 지칭한다.

<29> "EDCI"는 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드를 지칭한다.

<30> 'HOBT"는 1-하이드록시벤조트리아졸을 지칭한다.

<31> "하이드록시"는 -OH 라디칼을 지칭한다.

<32> "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.

<33> "아세틸티오"는 $-SC(O)CH_3$ 라디칼을 지칭한다.

<34> "할로"는 브로모, 클로로 또는 플루오로를 지칭한다.

<35> "카바모일"은 $-C(O)NH_2$ 라디칼을 지칭한다.

<36> "카복시"는 -C(O)OH 라디칼을 지칭한다.

<37> "하이드록시아미노"는 -NHOH 라디칼을 지칭한다.

<38> "하이드록시카바모일"은 -C(O)NHOH 라디칼을 지칭한다.

<39> "머캅토"는 -SH 라디칼을 지칭한다.

<40> "벤질옥시카바모일'은 $-C(O)N(H)OCH_2C_6H_5$를 지칭한다.

<41> "알킬"은 탄소와 수소만으로 이루어지고 불포화도를 함유하지 않으며 탄소수가 1 내지 4인 직쇄 또는 측쇄의 1가 라디칼, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로필(이소-부틸), 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸 및 1,1- 디메틸에틸 (t-부틸) 등을 지칭한다.

<42> "알킬 아미노"는 일반식 $-NHR_a$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다), 예를 들면, 메틸아미노, 에틸아미노, 이소-프로필아미노, n-부틸아미노 등을 지칭한다.

<43> "할로알킬"은 일반식 $-R_aR_d$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 하나 이상의 할로 그룹(R_d)에 의해 치환된 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다), 예를 들면, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 트리플루오로메틸 등을 지칭한다.

<44> "디알킬아미노알킬"은 일반식 $-R_aN(R_a)_2$의 라디칼(여기서, R_a는 독립적으로 위에서 정의한 바와 같은 알킬 라디칼이다), 예를 들면, 디메틸아미노에틸, 디에틸아미노-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필 등을 지칭한다.

<45> "아미노설포닐"은 $-S(O)_2NH_2$를 지칭한다.

<46> "알킬설포닐"은 일반식 $-S(O)_2R_a$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다), 예를 들면, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 이소프로필설포닐 등을 지칭한다.

<47> "알킬티오"는 일반식 $-SR_a$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다), 예를 들면, 메틸티오, 에틸티오, 이소-프로필티오, n-부틸티오 등을 지칭한다.

<48> "알콕시"는 일반식 $-OR_a$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다), 예를 들면, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 1-메틸에톡시, n-부톡시, t-부톡시 등을 지칭한다.

<49> "알콕시카보닐알킬"은 일반식 $R_aC(O)R_b$ 의 라디칼(여기서, R_a 는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이고, R_b는 위에서 정의한 바와 같은 알콕시이다), 예를 들면, 메톡시카보닐에틸, 에톡시카보닐에틸, 메특시카보닐-이소-프로필 등을 지칭한다.

<50> "아릴"은 퀴놀-2-일, 나프트-1-일, 나프트-2-일 또는 페닐 라디칼을 지칭한다.

<51> "아릴옥시"는 일반식 $-OR_b$의 라디칼(여기서, R_b는 위에서 정의한 바와 같은 아릴이다), 예를 들면, 페녹시, 퀴놀-2-일옥시, 나프트-1-일옥시 또는 나프트-2-일옥시를 지칭한다.

<52> "아르알킬"은 일반식 $-R_aR_b$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이고, R_b는 위에서 정의한 바와 같은 아릴이다), 예를 들면, 벤질, 페닐에틸렌, 3-페닐프로필, 2-퀴놀-2-일에틸 등을 지칭한다.

<53> "아르알콕시"는 일반식 $-OR_aR_b$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이고, R_b는 위에서 정의한 바와 같은 아릴이다), 예를 들면, 벤질옥시, 2-퀴놀-2-일에톡시, 3-나프트-2-일프로폭시 등을 지칭한다.

<54> "알콕시카보닐"은 일반식 $-C(O)R_b$의 라디칼(여기서, Rb는 위에서 정의한 바와 같은 알콕시이다), 예를 들면, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, t-부톡시카보닐 등을 지칭한다.

<55> "아르알콕시카보닐"은 일반식 $-C(O)R_c$의 라디칼(여기서, R_c는 위에서 정의한 바와 같은 아르알콕

시이다), 예를 들면, 벤질옥시카보닐, 2-퀴놀-2-일에톡시카보닐등을 지칭한다.

<56> "사이클로알킬"은 탄소와 수소만으로 이루어지고 불포화도를 함유하지 않으며 탄소수 5 내지 7의 1가 환 라디칼, 예를 들면, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 지칭한다.

<57> "사이클로알킬알킬"은 일반식 $-R_eR_a$의 라디칼(여기서, R_a는 위에서 정의한 바와 같은 알킬이고 R_e는 위에서 정의한 바와 같은 사이클로알킬이다), 예를 들면, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸메틸 등을 지칭한다.

<58> "포스피노일"은 일반식 $H_2P(O)-$의 라디칼(여기서, 2개의 H 원자는 다른 그룹에 의해 대체될 수 있다)을 지칭한다.

<59> "임의의" 또는 "임의로"는 결과적으로 기술된 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있음을 의미하고, 이러한 기술은 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환된 퀴놀-2-일"은 퀴놀-2-일 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있음을 의미하고 이 기술은 치환된 퀴놀-2-일 라디칼과 치환되지 않은 퀴놀-2-일 라디칼 둘 모두를 포함함을 의미한다.

<60> "임의로 치환된 아릴"은 할로, 알킬, 알콕시, 하이드록시 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 퀴놀-2-일, 나프트-1-일, 나프트-2-일, 피리딜 또는 페닐 라디칼, 예를 들면, 6-니트로퀴놀-2-일, 6-플루오로퀴놀-2-일, 6-하이드록시퀴놀-2-일, 6-메톡시퀴놀-2-일, 6-니트로나프트-1-일, 6-클로로나프트-1-일, 6-하이드록시나프트-1-일, 6-메톡시나프트-1-일, 6-니트로나프트-2-일, 6-클로로나프트-2-일, 6-하이드록시나프트-2-일, 6-메톡시나프트-2-일, 6-니트로페닐, 6-클로로페닐, 6-하이드록시페닐, 6-메톡시페닐 등을 지칭한다.

<61> 본 명세서에서 사용하는 "아미노-보호 그룹"은 합성 과정 동안의 목적하지 않은 반응으로부터 질소를 보호하는 유기 그룹을 지칭하고, 이에는 벤질, 아실, 아세틸, 벤질옥시카보닐 (카보벤질옥시), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, t-부톡시카보닐 등이 포함되지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

<62> "약제학적으로 허용되는 염"은 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성과 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 그밖의 바람직한 염을 지칭한다. 화합물이 유리 산으로 존재할 경우에, 목적하는 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산 또는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 유기산으로 화합물을 처리하는 것과 같이 당해 분야의 숙련인에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 화합물이 유리 염기로 존재할 경우에도 목적하는 염은 화합물을 무기 염기 또는 유기 염기로 처리하는 것과 같이 당해 분야의 숙련인에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염으로는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등이 포함되지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도된 염으로는 1급, 2급 및 3급 아민, 천연적으로 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환식 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메타민, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민,
메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, n-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 염 등이 포함되지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

<63> "포유동물"은 사람 뿐만 아니라 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등을 제한 없이 포함하는 가축 및 야생 동물을 포함한다.

<64> "치료학적 유효량"은 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여했을때 매트릭스 메탈로프로테아제 활성, 특히, 스트로멜라이신 및 매트릴라이신 활성을 억제함으로써 질환을 경감시키기 위하여, 아래에 기술된 바와 같이 치료를 수행하기에 충분한 일반식(I)의 화합물의 양을 지칭한다. "치료학적 유효량"을 구성하는 일반식(I)의 화합물의 양은 화합물, 질환-상태 및 이의 중증도 및 치료되는 포유동물에 따라 달라질 수 있지만, 당해 분야의 통상적인 숙련자의 지식과 본원의 기술과 관련하여 상기 숙련자에 의해 일반적으로 결정될 수 있다.

<65> 본 명세서에서 사용하는 "치료하다" 또는 "치료"는 매트릭스 메탈로프로테아제 활성, 특히, 스트로멜라이신 및 매트릴라이신 활성 등을 억제함으로써 질환 상태를 경감시키는, 포유동물, 특히, 사람의 질환의 치료를 포함하고,

<66> (i) 특히, 질환에 걸리기 쉬운 포유동물이 아직 질환에 걸린 것으로 진단되지 않을 때 포유동물에서의 질환의 발병을 예방하고,

<67> (ii) 질환을 억제, 즉, 이의 진행을 저지하거나,

<68> (iii) 질환을 경감, 즉, 질환 상태를 회복시킴을 포함한다.

<69> "입체 이성질체"는 동일한 분자식 및 성질 또는 결합의 서열을 갖지만 공간에서의 원자의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다.

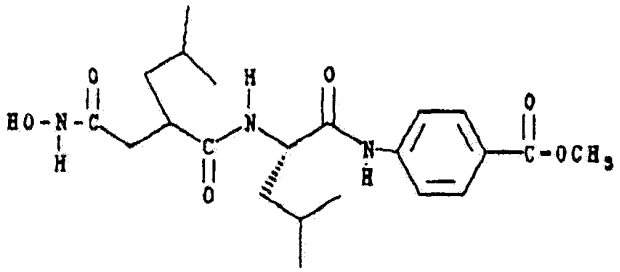
<70> 본 명세서에서 사용하는 명명법은 기본적으로 본 발명의 화합물이 펩티드 유도체로 명명되는 I.U.P.A.C. 명명법의 변형된 형태이다. 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 구조에 있어서 둘 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지므로 단일 입체 이성질체, 라세미체로서, 및 에난티오머와 부분입체 이성질체와의 혼합물로서 존재할 수 있다. 모든 이러한 단일 입체 이성질체, 라세미체 및 이의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

<71> 일반식(I)의 화합물의 단일 입체 이성질체를 명명할 경우, 칸(Cahn), 인고울드(Ingold) 및 프리로그(Prelog)의 "배열 규칙(Sequence Rule)" 절차에 따라서 이러한 이성질체의 키랄 탄소 원자에 대해 절

대 기호 R 또는 S를 부여할 수 있다.

<72> 더구나, 인접 질소 원자와 카보닐 그룹과 함께 R^3을 포함하는 일반식(I)의 화합물의 부분은 α-아미노산 잔기를 정의할 수 있고 이와 같이 명명된다.

<73> 예를 들면, 하기 일반식(I)의 화합물은 N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸-펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐-페닐)카복스아미드로 명명된다.



<74> (I)

<75> 상기식에서,

<76> R^1은 하이드록시카바모일이고,

<77> R^2는 2-메틸프로필이고,

<78> R^3는 2-메틸프로필이고,

<79> R^4는 메톡시카보닐이고,

<80> R^5는 수소이나,

<81> 유용성 및 투여

<82> A. 유용성

<83> 일반식(I)의 화합물은 포유동물의 매트릭스 메탈로프로테아제, 특히, 스트로멜라이신 및 매트릴라이신을 억제하여 포유동물의 콜라겐 분해를 예방하는데 유용하다. 따라서, 이 화합물은 매트릭스 메탈로프로테아제의 증가된 활성, 특히, 스트로멜라이신 및 매트릴라이신의 증가된 활성과 관련된 질환, 예를 들면, 관절염, 골관절염, 종양 전이, 치주 질환 및 각막 궤양 치료에 유용하다[참조: Arthritis and Rheumatism (1993), Vol. 36, No. 2, pp. 181-189; Arthritis and Rheumatism (1991), Vol. 34, No. 9, pp. 1073-1075; Seminars in Arthritis and Rheumatism (1990), Vol, 19, No, 4, Supplement 1 (February), pp. 16-20; Drugs of the Future (1990), Vol. 15, No, 5, pp. 495-508, and J. Enzyme Inhibition (1987), Vol. 2, pp. 1-22].

<84> B. 시험

<85> 매트릭스 메탈로프로테아제 활성, 특히, 스트로멜라이신 또는 매트릴라이신의 활성을 억제하는 일반식(I)의 화합물의 효능은 문헌[참조: Anal. Biochem. (1985), vol. 147, p. 437]에 기술된 분석법과 같이 당해 분야의 숙련자에게 공지된 각종 시험관내 및 생체내 분석법 또는 이의 변형법으로 증명될 수 있다.

<86> C. 일반적인 투여

<87> 순수한 형태 또는 적합한 약제학적 조성의 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 투여는 허용되는 투여 방식 또는 유사한 유용성을 나타내는 작용제 중의 어느 하나로 이루어질 수 있다. 따라서, 투여는, 예를 들면, 경구적으로, 비내로, 비경구적으로, 국소적으로, 경피적으로 또는 직장으로, 고체, 반고체, 동결건조된 분말의 형태 또는 액체 용량 형태로, 예를 들면 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 캡슐 및 경질 겔라틴 캡슐, 산제, 액제, 현탁액 또는 에어로졸 등으로, 바람직하게는 정확한 용량의 간단한 투여에 적합한 단위 투여량 형태로 이루어질 수 있다. 조성물은 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제 및 활성제로서 일반식(I)의 화합물을 포함하고 이외에 기타의 약제, 담체, 보조약 등을 포함할 수 있다.

<88> 일반적으로, 의도하는 투여 방식에 따라서, 약제학적으로 허용되는 조성물은 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 약 1 내지 99중량%, 및 적합한 약제학적 부형제 99 내지 1중량%를 함유한다. 바람직하게는 조성은 일반식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 약 5 내지 75중량%이고, 나머지는 적합한 약제학적 부형제이다.

<89> 바람직한 투여 경로는 치료될 질환의 중증도에 따라서 조절될 수 있는 편리한 1일 투여법을 사용하는 경구이다. 이러한 경구 투여에 있어서, 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적으로 허용되는 조성물은 예를 들면, 약제학적 등급의 만니톨, 락토즈, 전분, 예비겔라틴화된 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카닌, 활석, 셀룰로즈 에테르 유도체, 글루코스, 겔라틴, 슈크로즈, 시트레이트, 프로필 갈레이트 등과 같은 정상적으로 사용되는 부형제 중의 어느 하나를 혼입시킴으로써 형성된다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환제, 캡슐, 산제, 서방성 제형 등의 형태를 갖는다.

<90> 바람직하게는, 이러한 조성물은 캡슐, 카플렛 또는 정제의 형태를 가지므로 락토즈, 슈크로즈, 인산 이칼슘 등과 같은 희석제; 크로스카멜로즈 나트륨 또는 이의 유도체와 같은 붕해제; 마그네슘 스테

아레이트 등과 같은 윤활제; 및 전분, 아라비아 고무, 폴리비닐피롤리돈, 겔라틴, 셀룰로즈 에테르 유도체 등과 같은 결합제를 포함하기도 한다.

<91> 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은, 예를 들면, 생체 내에서 서서히 용해되는 담체[예: 폴리옥시에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예를 들면, PEG 1000(96%) 및 PEG 4000(4%)] 속에 포함된 활성 성분 약 0.5 내지 약 50%을 사용하는 좌제로 제형화될 수도 있다.

<92> 약제학적으로 투여가능한 액체 조성물은 예를 들면, 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염(약 0.5 내지 약 20%) 및 예를 들면, 물, 식염수, 수성 덱스트로즈, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 담체 중의 임의의 약제학적 보조제를 용해, 분산 등의 방법으로 액제 또는 현탁액을 형성시킴으로써 제조될 수 있다.

<93> 경우에 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 습윤제, 유화제, Ph 완충제, 항 산화방지제 등과 같은 보조 물질, 예를 들면, 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸화 하이드록시톨루엔 등을 소량 함유할 수도 있다.

<94> 이러한 투여 형태의 실제 제조 방법은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있거나 자명할 것이다[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)] 본 발명의 교시에 따르면, 매트릭스 메탈로프로테아제 활성을 억제함으로써 경감되는 질환의 치료를 위해서 투여되는 조성물은 경우에 따라서, 치료학적 유효량의 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유한다.

<95> 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 사용되는 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 화합물의 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식사, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 배합, 특정 질환 상태의 중증도 및 치료중인 숙주를 포함하는 각종 인자에 따라 달라질 수 있는 치료학적 유효량으로 투여된다. 일반적으로, 치료학적으로 유효한 1일 복용량은 하루에 체중 kg당 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 약 0.14 내지 약 14.3mg, 바람직하게는, 하루에 체중 kg당 약 0.7 내지 약 10mg, 및 가장 바람직하게는, 하루에 체중 kg당 약 1.4 내지 약 7.2mg이다. 예를 들면, 체중이 70kg인 사람에게 투여할 경우, 복용량 범위는 하루에 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 약 10mg 내지 약 1.0g, 바람직하게는 하루에 약 50 내지 약 700mg, 및 가장 바람직하게는 하루에 약 100 내지 약 500mg이다.

<96> 바람직한 양태

<97> 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같이 바람직한 그룹의 일반식(I)의 화합물은 R^1이 머캅토 또는 아세틸티오인 화합물이다.

<98> 이 그룹에서, 바람직한 하부 그룹의 화합물은 R^2가 알킬, 아르알킬, 사이클로알킬알킬이고; R^2이 사이클로알킬 또는 (사이클로알킬, 하이드록시, 아르알콕시, 알킬티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 임의로 치환된) 알킬이고; R^4가 시아노, 카복시, 하이드록시, 알콕시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, (아르알킬아미노알킬에 의해 임의로 치환된) 카바모일 또는 (알킬에 의해 임의로 치환된) 아미노설포닐이고; R^5가 수소인 화합물이다.

<99> 이 하부 그룹에서, 바람직한 부류의 화합물은 R^2가 알킬이고, R^3이 사이클로헥실, (사이클로헥실, 하이드록시, 벤질옥시, 메틸티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 임의로 치환된) 알킬이고; R^4가 카복시, 알콕시카보닐 및 아미노설포닐인 화합물이다.

<100> 이 부류의 화합물에서, R^2가 2-메틸프로필인 화합물이 바람직하다. R^3이 2-메틸프로필인 화합물이 특히 바람직하다.

<101> 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같이 또 다른 바람직한 그룹의 일반식(I)의 화합물은 R^1이 카복시인 화합물이다.

<102> 이 그룹에서, 바람직한 하부 그룹의 화합물은 R^2가 알킬, 아르알킬, 사이클로알킬알킬이고, R^3이 사이클로알킬 또는 (사이클로알킬, 하이드록시, 아르알콕시, 알킬티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 임의로 치환된) 알킬이고, R^4가 시아노, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, (아르알킬아미노알킬에 의해 임의로 치환된) 카바모일 또는 (알킬에 의해 임의로 치환된) 아미노설포닐이고; R^5가 수소인 화합물이다.

<103> 이 하부 그룹에서, 바람직한 부류의 화합물은 R^2가 알킬이고; R^3이 사이클로헥실, (사이클로헥실, 하이드록시, 벤질옥시, 메틸티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 임의로 치환된) 알킬이고; R^4가 카복시, 알콕시카보닐 및 아미노설포닐인 화합물이다.

<104> 이 부류의 화합물에서, 바람직한 화합물은 R^2가 2-메틸프로필인 화합물이다. R^3가 사이클로헥실, 2-메틸프로필, 피리드-3-일메틸, 1-벤질옥시에틸, 1-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 1-하이드록시에틸 및 인돌-2-일메틸이고; R^4가 메톡시카보닐인 화합물이 특히 바람직하다.

<105> 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같이 또 다른 바람직한 그룹의 일반식(I)의 화합물은 R^1이 하이드록시카바모일인 화합물이다.

<106> 이 그룹에서, 바람직한 하부 그룹의 화합물은 R^2가 알킬, 아르알킬, 사이클로알킬알킬이고; R^3이 사이클로알킬 또는 (사이클로알킬, 하이드록시, 아르알콕시, 알킬티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 임의

로 치환된) 알킬이고; R^4가 시아노, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, (아르알킬아미노알킬에 의해 임의로 치환된) 카바모일 또는 (알킬에 의해 임의로 치환된) 아미노설포닐이고; R^5가 수소인 화합물이다.

<107> 이 하부 그룹에서, 바람직한 부류의 화합물은 R^2가 알킬이고; R^3이 사이클로헥실, (사이클로헥실, 하이드록시, 벤질옥시, 메틸티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 임의로 치환된) 알킬이고; R^4가 카복시, 알콕시카보닐 및 아미노설포닐인 화합물이다.

<108> 이 부류에서, 바람직한 화합물은 R^2가 2-메틸프로필인 화합물이다. R^3이 사이클로헥실, 2-메틸프로필, 피리드-3-일메틸, 1-벤질옥시에틸, 1-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 1-하이드록시에틸 및 인돌-2-일메틸인 화합물이 특히 바람직하다.

<109> 가장 바람직한 일반식(I)의 화합물은

<110> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드,

<111> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<112> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드,

<113> N-(4-메틸-2-머캅토메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<114> N-(4-메틸-2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<115> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<116> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 및

<117> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐-페닐)카복스아미드이다.

<118> 일반식(I)의 화합물의 제조

<119> 단일 입체 이성질체로서 또는 이의 혼합물로서의 일반식(I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 구성 α-아미노산 유도체로부터 제조될 수 있는 펩티드 유도체이다. 펩티드 결합 형성의 표준 방법은 문헌[참조: M. Bodanszky et al., The Practice of Peptide Synthesis (1984), Springer- Verlag, M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis (1984), Springer-Verlag; J.P. Greenstein et al., Chemistry of the Amino Acids (1961), Vol. 1-3, John Wiley and Sons Inc.; G.R. Pettit, Synthetic Peptides (1970), Vol 1-2, Van Nostrand Reinhold Company]에 추가로 기술되어 있다.

<120> 일반적으로, 일반식(I)의 화합물을 형성시키는데 사용되는 아미드 커플링은, 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT)의 존재하에 디메틸포름아미드(DMF)와 같은 불활성 용매중의 디사이클로헥실카보디이미드 또는 N'-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드(EDCI)와 같은 시약을 사용하는 카보디이미드 방법으로 수행된다. 아미드 또는 펩티드 결합을 형성시키는 다른 방법은 산 클로라이드, 아실 아지드, 혼합무수물 또는 니트로페닐 에스테르와 같은 활성 에스테르를 통한 합성 경로를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 통상적으로, 펩티드 단편을 사용하거나 사용하지 않는 용액상 아미드 커플링이 수행된다.

<121> 일반식(I)의 화합물의 제조에 사용되는 화합물의 말단 아미노 또는 카복시 그룹에 대한 보호 그룹의 선택은, 부분적으로는 특정 아미드 또는 펩티드 커플링 조건에 따르고, 부분적으로는 커플링에 관여하는 아미노산 및/또는 펩티드 성분에 따른다. 일반적으로 사용되는 아미노 보호 그룹으로는 당해 분야에 널리 공지되어 있는, 예를 들면, 벤질옥시카보닐(카보벤질옥시), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, t-부톡시카보닐(BOC) 등이 포함된다. α-아미노 그룹에 대한 보호 그룹으로 BOC 또는 벤질옥시카보닐(CBZ)의 사용이 바람직한데, 이는 약산, 예를 들면, 에틸 아세테이트 중의 트리플루오로아세트산(TFA) 또는 염산으로, 또는 촉매적 수소화로 이를 제거하기가 비교적 용이하기 때문이다.

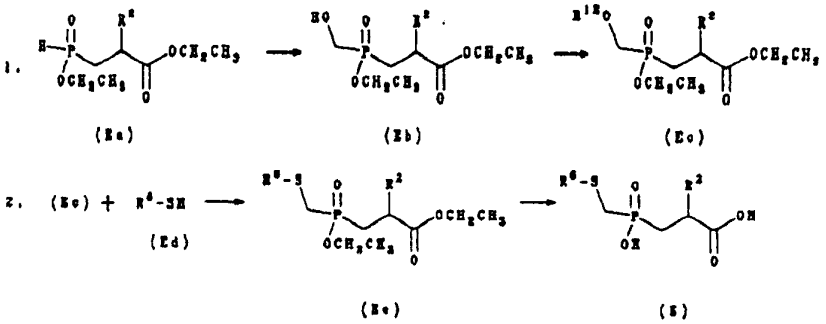
<122> 일반식(I)의 화합물의 각각의 입체 이성질체는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들면, 선택적 결정화 또는 크로마토그래피 및/또는 본 명세서에 기술된 방법에 의해 서로 분리될 수 있다.

<123> 일반식(I)의 화합물 및 이의 중간체에서의 치환체 및/또는 가변체의 조합은 이러한 조합으로 안정한 화합물이 생성되는 경우에만 허용된다.

<124> A. 일반식(E)의 화합물의 제조

<125> 일반식(E)의 화합물은 일반식(I)의 화합물 제조에 사용되는 중간체이고, R^2 및 R^6은 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같고 R^{12}는 메실 또는 토실인 경우에, 하기 반응 도식 1에 나타낸 바와 같이 제조된다.

<126> 반응 도식 1



<129> 일반식(Ea)의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법[예를 들면, 유럽 특허 출원 제0 276 436호 참조]에 따라서 제조할 수 있거나 하기 실시예 1에 기술된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 일반식(Ed)의 화합물은 시판용을 사용하거나 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

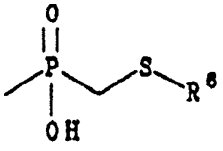
<130> 일반적으로, 일반식(E)의 화합물은 비양성자성 용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 및 메틸렌 클로라이드에서, 0 내지 15℃, 바람직하게는 0℃에서, 염기, 바람직하게는 디이소프로필에틸아민 및 비스-(트리메틸실릴)-아세트아미드의 존재하에 일반식(Ea)의 화합물을 파라포름알데히드로 먼저 처리함으로써 제조된다. 18시간 동안 생성된 용액의 온도를 25 내지 37℃, 바람직하게는 37℃로 높인다. 이어서, 표준 방법, 바람직하게는 용매의 증발, 추출 및 여과로 일반식(Eb)의 화합물을 분리한다.

<131> 이어서, 비양성자성 용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드중의 일반식(Eb)의 화합물을 -20 내지 약 0℃로, 바람직하게는 약 -20℃로 냉각시킨다. 알콜을 화학양론적 양 내지 약 100% 과량의 메실 클로라이드 또는 토실 클로라이드로 -20℃에서, 바람직하게는 약 15분 동안 처리한 후에 실온에서, 바람직하게는 약 3.5시간동안 처리하는 표준 방법으로 일반식(Ec)의 화합물을 에스테르화시킨다. 표준 분리 방법, 바람직하게는 추출, 여과 및 증발로 일반식(Ec)의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

<132> 비양성자성 용매, 바람직하게는 DMF중의 일반식(Ec)의 화합물을, 일반식(Ed)의 화합물의 염(바람직하게는 일반식(Ed)의 화합물을 비양성자성 용매, 바람직하게는 DMF중의 수소화나트륨과 반응시켜 형성된 나트륨 염)과 약 16 내지 20시간 동안, 바람직하게는 약 18시간 동안, 약 0℃에서 시작하여 실온으로 서서히 상승하는 온도에서 반응시킨다. 생성된 일반식(Ee)의 화합물을 추출, 증발 및 섬광 크로마토그래피와 같은 표준 분리 기술로 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

<133> 이어서, 일반식(Ee)의 화합물을 염기 조건하에서, 바람직하게는 수산화나트륨 존재하에서 가수분해시켜 일반식(E)의 화합물을 형성시키고, 이를 표준 분리 기술로 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

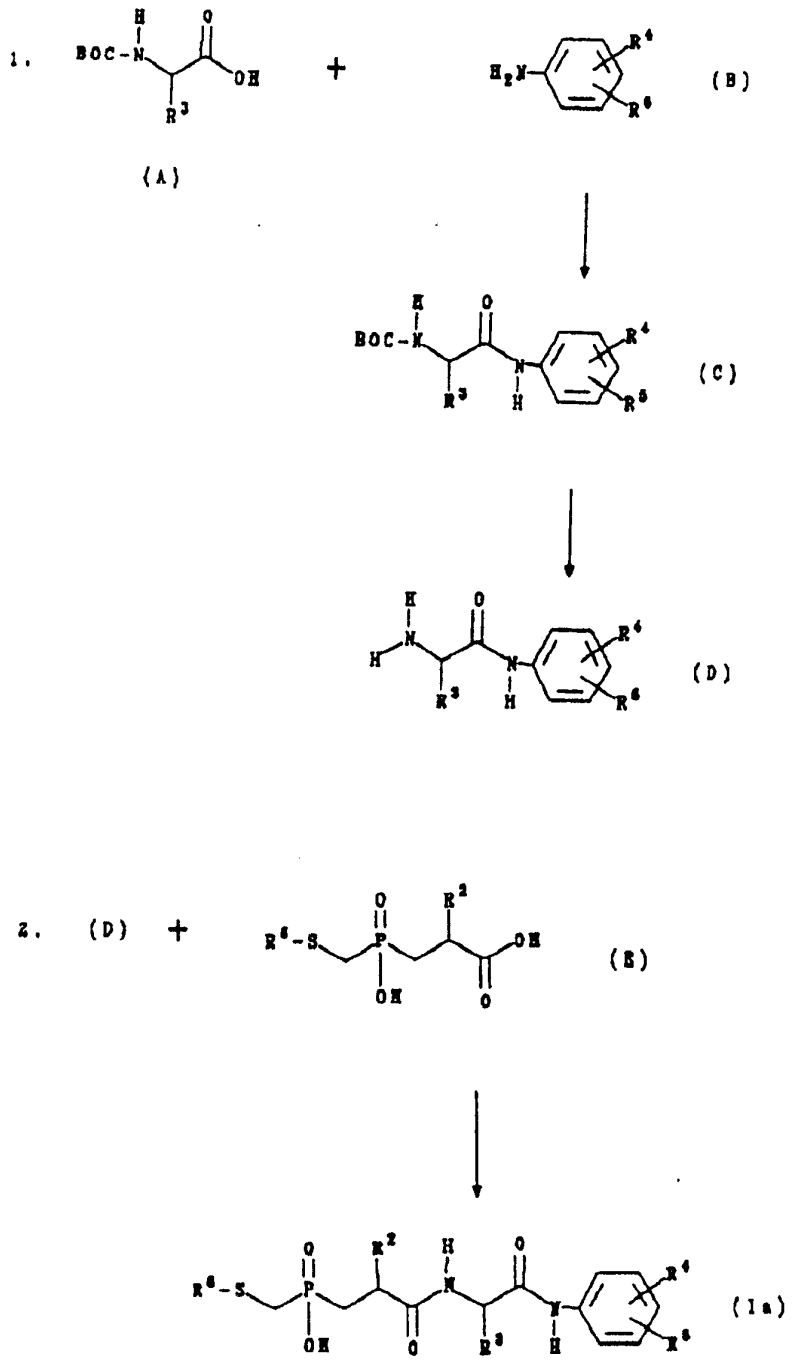
<134> B. 일반식(Ia)의 화합물의 제조



일반식(Ia)의 화합물은 R^1이 [여기서, R^6은 임의로 치

<136> 환된 아릴(여기서, 아릴 그룹은 퀴놀-2-일, 나프트-1-일, 나프트-2-일, 피리딜 또는 페닐이다)이다]이고; R^2가 알킬이고; R^3이 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같고; R^4도 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같으며; R^5가 수소인 일반식(I) 화합물이다. 일반식(Ia)의 화합물은 R^2가 알킬이고; R^3이 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같고; R^4도 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같고; R^5가 수소이고; R^6이 상기에서 기술한 바와 같고 BOC가 t-부톡시카보닐인 경우에 하기 반응 도식 2에서 기술한 바와 같이 제조된다.

<137> 반응 도식 2



<139> 일반식(A)의 N-보호된 아미노산 및 일반식(B)의 화합물은 시판용을 사용하거나 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 따라서 제조할 수 있다. 일반식(E)의 화합물은 상기 섹션(A)에서 제시한 바와 같이 제조한다.

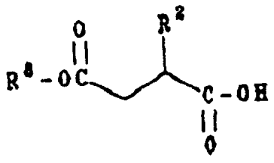
<140> 일반적으로, 일반식(Ia)의 화합물은 표준 아미드 결합 조건하에서, 우선 일반식(A)의 화합물을 일반식(B)의 화합물과 커플링시켜 일반식(C)의 화합물을 형성시킴으로써 제조된다. 예를 들면, 일반식(A)의 화합물의 저온(0 내지 5℃) 용액 및 DMF중의 몰과량의 HOBT에 몰과량의 EDCI를 첨가한다. 생성된 용액을 약 1 내지 약 2시간, 바람직하게는 약 1시간 동안 0 내지 5℃, 바람직하게는 0℃에서 교반시킨다. 저온 용액에 등몰량의 일반식(B)의 화합물의 용액을 염기, 바람직하게는 DMAP의 존재하에 첨가한다. 생성된 혼합물을 12 내지 24시간, 바람직하게는 24시간 동안 실온에서, 바람직하게는 25℃에서 교반시킨다. 이어서, 펩티드 화학 분야의 표준 분리 기술, 예를 들면, 증발, 추출, 칼럼 크로마토그래피 및/또는 HPLC로 일반식(C)의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

<141> 이어서, 일반식(C)의 아미노-보호 그룹을 약산 조건하에서, 바람직하게는 트리플루오로아세트산의 존재하에 제거하여 일반식(D)의 화합물을 수득한다.

<142> 이후, 형성된 일반식(D)의 화합물을 일반식(E)의 화합물과 표준 펩티드 커플링 조건하에서 커플링시킨다. 예를 들면, 불활성 용매, 바람직하게는 THF 중의 저온(0 내지 5℃, 바람직하게는 0℃)의 일반식(D)의 화합물 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸을 첨가시킨다. 생성된 혼합물을 60 내지 90분, 바람직하게는 75분 동안 0 내지 5℃, 바람직하게는 0℃에서 교반시킨 후 일반식(E)의 화합물과 약 12 내지 17시간 동안, 바람직하게는 15시간 동안 반응시킨다. 생성된 일반식(Ia)의 화합물을 펩티드 화학의 표준 기술,

예를 들면, 추출 및 역상 HPLC로 반응 혼합물로부터 분리 해낸다.

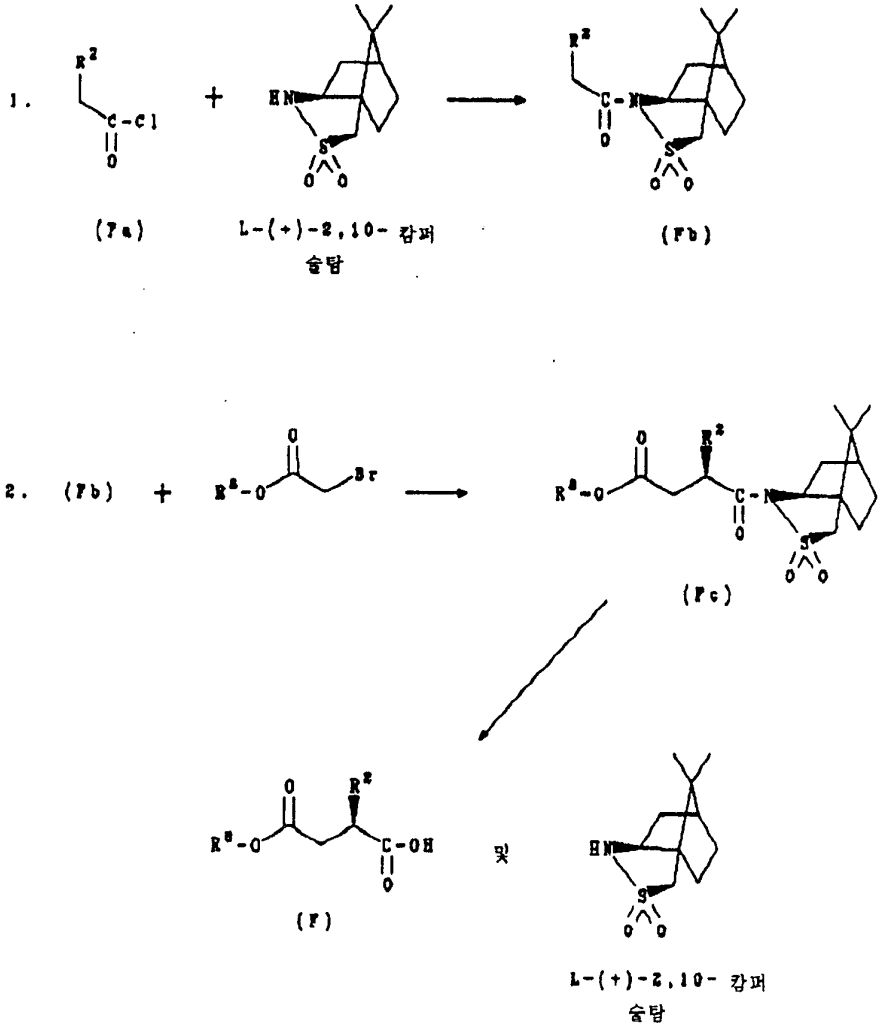
<143> C. 일반식(F)의 화합물의 제조



일반식(F)의 화합물 (여기서, R^2는 상기 발명의 요약

<145> 에서 정의한 바와 같고, R^8은 t-부틸이다)은 일반식(I) 화합물 제조 과정의 중간체이고; R^2가 상기 발명의 요약에서 기술한 바와 같고 R^8이 t-부틸인 경우에 하기 반응 도식 3에 제시한 바와 같이 제조한다.

<146> 반응 도식 3



<148> L-(+)-2,10-캄퍼 술탐을 D-(-)-2,10-캄퍼 술탐으로 치환하는 것을 제외하고는 유사한 방식으로 상응하는 각각의 (S) 배위 입체 이성질체를 제조한다.

<149> 일반식(Fa)의 화합물은 시판용을 사용하거나 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법에 따라서, 예를 들면, 하기 실시예 11에 기술한 방법으로 제조할 수 있다. L-(+)-2,10- 캄퍼 술탐 및 D-(-)-2,10-캄퍼 술탐은 예를 들면, 미합중국 위스콘신 밀워키의 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Company)에서 시판한다.

<150> 일반적으로, 일반식(F)의 화합물은 일반식(Fa)의 화합물을 L-(+)-2,10-캄퍼 술탐과 축합시켜 일반식(Fb)의 화합물을 형성시켜 제조한다. NaHMDS를 사용해서 1시간 동안 음이온을 생성시키고 반응을 t-부틸브로모아세테이트로 종결시켜 일반식 (Q)의 상응하는 에스테르를 형성시킨다. 이어서, 캄퍼 그룹을 염기 조건하에 제거하여 일반식(F)의 화합물(여기서, R^2 치환체가 결합된 탄소는 (R) 배위이다)의 각각의 입체 이성질체를 수득한다.

<151> D. 일반식(Ib), (Ic), (Id) 및 (Ie)의 화합물의 제조

<152> 일반식(Ib)의 화합물은 R^1이 알콕시카보닐 또는 아르알콕시카보닐이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이다.

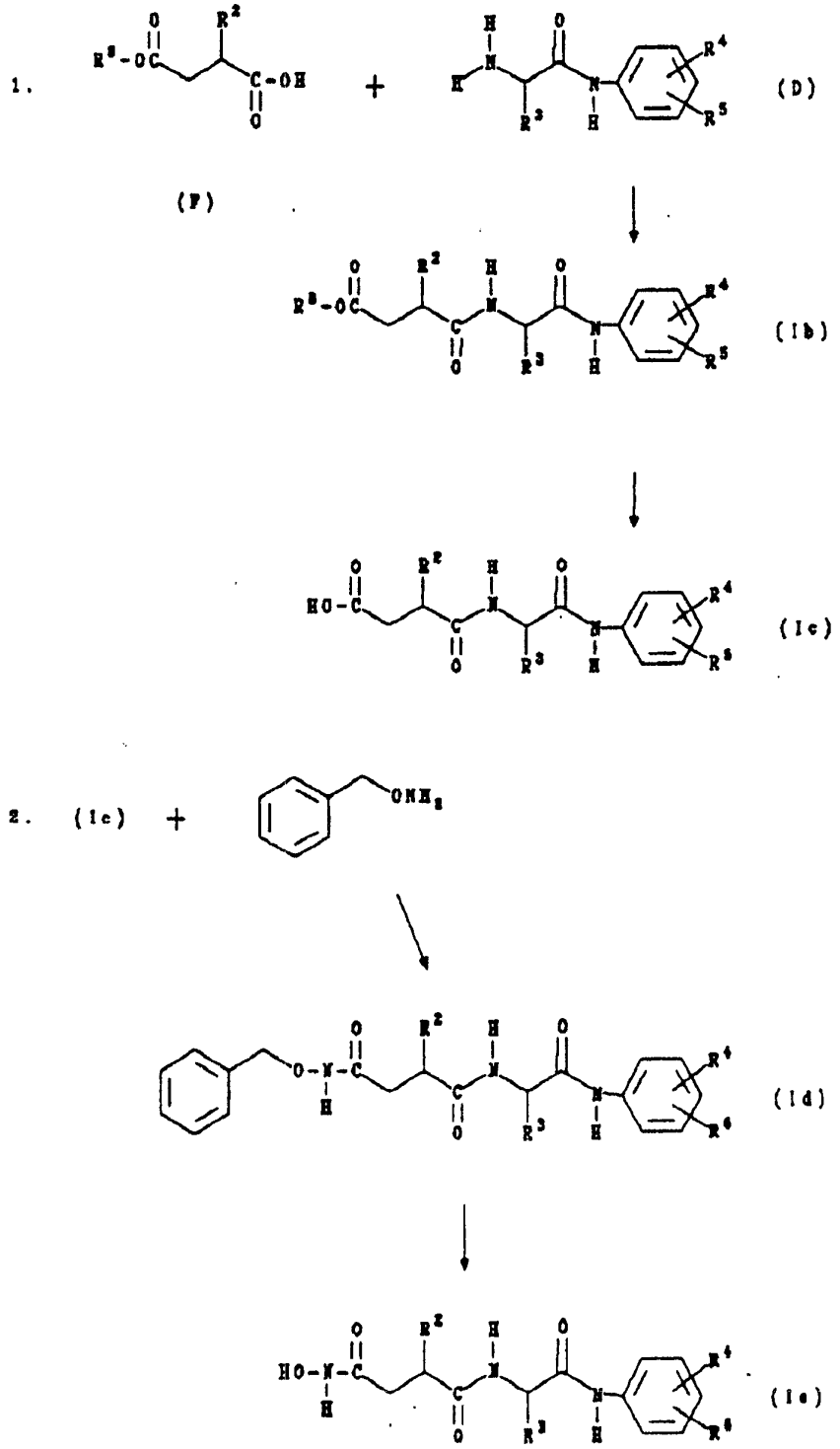
<153> 일반식(Ic)의 화합물은 R^1이 카복시이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이다.

<154> 일반식(Id)의 화합물은 R^1이 벤질옥시카바모일이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이다.

<155> 일반식(Ie)의 화합물은 R^1이 하이드록시카바모일이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이다.

<156> 일반식(Ib), (Ic), (Id) 및 (Ie)의 화합물은 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같고 R^8이 t-부틸인 경우에 하기 반응 도식 4에서 제시하는 바와 같이 제조한다.

<157> 반응 도식 4



<159> 일반식(F)의 화합물은 상기 섹션 C에서 제시한 바와 같이 제조한다. 일반식 (D)의 화합물은 상기 섹션 B에서 제시한 바와 같이 제조한다. O-벤질하이드록실아민은 예를 들면, 알드리치 케미칼 캄파니로부터 하이드로클로라이드 염으로 시판된다.

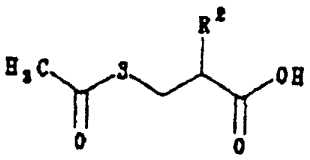
<160> 일반적으로, (Ib), (Ic), (Id) 및 (Ie)의 화합물은 일반식(F)의 화합물을 우선 일반식(D)의 화합물과 표준 아미드 커플링 조건하에서 커플링시켜 일반식(Ib)의 화합물을 형성시킴으로써 제조된다. 예를 들면, 다소 몰과량의 HOBT를 함유하는 비양성자성 용매, 바람직하게는 DMF중의 일반식(F)의 화합물의 용액에 몰과량의 EDCI를 첨가시킨다. 생성된 혼합물을 약 1 내지 약 2시간, 바람직하게는 약 1시간 동안 0 내지 5℃, 바람직하게는 0℃에서 교반시킨다. 저온 용액에 등몰량의 일반식(D)의 화합물을 염기, 바람직하게는 DMAP 존재하에 첨가시킨다. 이어서, 생성된 혼합물을 12 내지 24시간, 바람직하게는 약 24시간 동안, 실온, 바람직하게는 약 25℃에서 교반시킨다. 펩티드 화학 분야의 표준 분리 기술, 예를 들면, 용매의 증발, 추출, 섬광 크로마토그래피 및/또는 HPLC로 일반식(Ib)의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

<161> 일반식(Ib)의 화합물을 약산 조건하에서, 바람직하게는 트리플루오로아세트산으로 가수분해시켜 일반식(Ic)의 화합물을 수득한다.

<162> 생성된 일반식(Ic)의 화합물을 O-벤질하이드록실아민으로 표준 아미드 커플링 조건하에서 처리하여 일반식(Id)의 화합물을 형성시킨다. 예를 들면, 불활성 용매, 바람직하게는 DMF중의 일반식(Ic)의 화합물과 HOBT의 저온(0 내지 5℃) 용액을 몰과량의 EDCI로 처리한다. 생성된 혼합물을 약 30분 내지 1시간 동안 0 내지 5℃, 바람직하게는 0℃에서 교반시킨 후에 등몰량의 O-벤질하이드록시아민을 첨가시킨다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가열한다. 표준 분리 기술, 예를들면, 추출 및 섬광 크로마토그래피로 일반식(Id)의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

<163> 일반식(Id)의 화합물의 하이드록실-보호 그룹(벤질)을 촉매적 수소화 조건 (Pd/C) 하에서 제거하여 일반식(Ie)의 화합물을 수득한다.

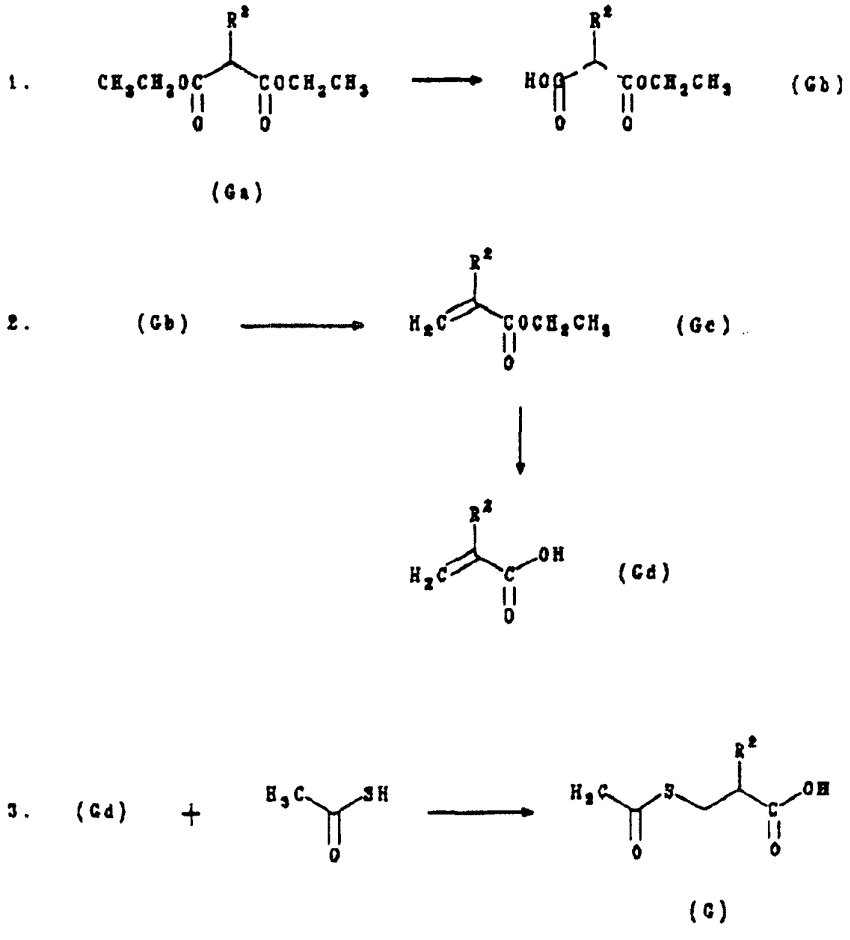
<164> E. 일반식(G)의 화합물의 제조



일반식(G)의 화합물 (여기서, R^2는 상기 발명의

<166> 요약에서 정의한 바와 동일하다)은 일반식(I) 화합물의 제조 과정의 중간체이고, R^2가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 동일한 경우 하기 반응 도식 5에 제시하는 바와 같이 제조한다.

<167> 반응 도식 5



<169> 일반식(Ga)의 화합물 및 티오아세트산은 각각 예를 들면, 티시아이 아메리카 오르가닉 케미칼사

(TCI America Organic Chemicals) 및 알드리치 케미칼 캄파니로 부터 시판된다.

<170> 일반적으로, 일반식(G)의 화합물은 일반식(Ga)의 화합물을 등몰량의 염기, 예를 들면, 수산화칼륨으로 가수분해시켜 일반식(Gb)의 화합물을 수득하여 제조한다. 일반식(Gb)의 화합물을 염기 조건하에서, 예를 들면, 트리에틸아민 존재하에 0 내지 5℃, 바람직하게는 0℃에서 탈양성자화한 후, 포름알데히드와 반응시키고 수성 염기, 바람직하게는 탄산칼륨으로 처리하여 일반식(Gc)의 화합물을 수득하고 이를 표준 분리 방법으로 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

<171> 일반식(Gc)의 화합물을 염기 조건하에, 바람직하게는 수산화리튬 존재하에 가수분해시켜 일반식(Gd)의 화합물을 수득한다. 이어서, 일반식(Gd)의 화합물을, 불활성 대기하에서 90 내지 100℃, 바람직하게는 95℃에서 몰과량의 티오아세트산과 반응시킨다. 표준 분리 기술, 예를 들면, 추출 및 증발로 일반식(G)의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리해낸다.

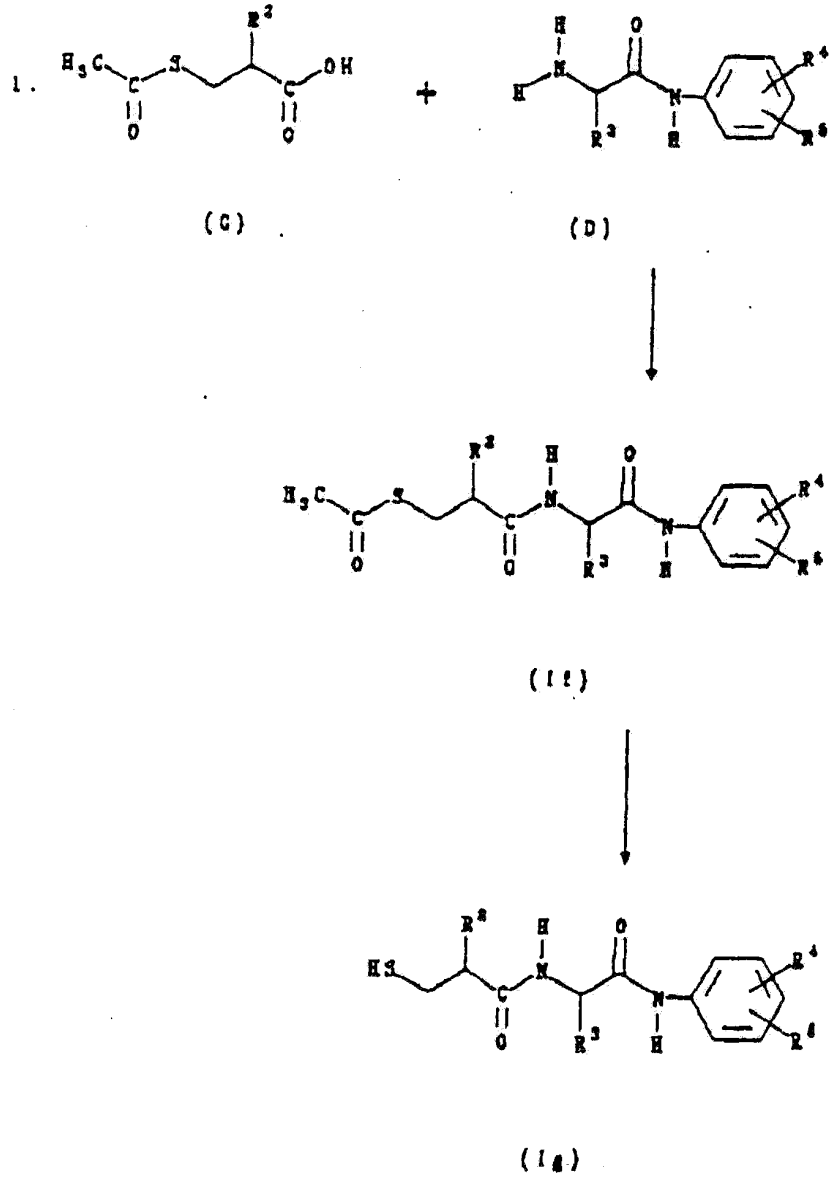
<172> F. 일반식(If) 및 (Ig)의 화합물의 제조

<173> 일반식(If)의 화합물은 R^1이 아세틸티오이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이다.

<174> 일반식(Ig)의 화합물은 R^1이 머캅토이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5 가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(I)의 화합물이다.

<175> 일반식(If) 및 (Ig)의 화합물은 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 경우, 하기 반응 도식 6에 제시하는 바와 같이 제조한다.

<176> 반응 도식 6



<178> 일반식(D)의 화합물은 상기 섹션 B에 제시한 바와 같이 제조한다. 일반식(G)의 화합물은 상기 섹션 E에 제시한 바와 같이 제조한다.

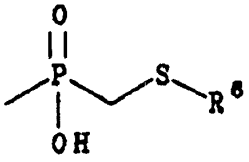
<179> 일반적으로, 일반식(If) 및 (Ie)의 화합물은, 표준 아미드 커플링 조건하에서 일반식(G)의 화합

물을 일반식(D)의 화합물과 커플링시켜 일반식(If)의 화합물을 수득하여 제조한다. 예를 들면, 비양성자성 용매, 바람직하게는 DMF중의 일반식(G)의 화합물과 HOBT의 용액에 몰과량의 EDCI를 첨가시킨다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반시킨다. 표준 분리 기술, 예를 들면, 용매의 증발, 추출 및 섬광 크로마토그래피로 수득되는 일반식(If)의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리해낸다. 이어서, 일반식(If)의 화합물을 염기 조건하에서, 바람직하게는 수산화암모늄 존재하에 메탄올과 같은 양성자성 용매에서 가수분해시켜 일반식(Ig)의 화합물을 형성시킨다.

<180> 또한, 유리 산 또는 유리 염기 형태로 존재하는 모든 일반식(I)의 화합물을, 적합한 무기 염기 또는 유기 염기 또는 적합한 무기 산 또는 유기 산으로 각각 처리하여 약제학적으로 허용되는 이의 염으로 전환시킬 수 있다. 일반식(I)의 화합물의 염을 유리 산 또는 유리 염기 형태로 또는 또 다른 염으로 전환시킬 수 있다.

<181> 요약해서, 모든 일반식(I)의 화합물인 일반식(Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) 및 (Ig)의 화합물은,

<182> 1. R^3 및 R^4가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같고 R^5가 수소인 일반식 (D)의 화합물을 R^6이 임의로 치환된 아릴(여기서, 아릴 그룹은 퀴놀-2-일, 나프트-1-일, 나프트-2-일, 피리딜 또는 페닐이다)이고 R^2가 알킬인 일반식(E)의 화합물과



반응시켜 R^1이 (여기서, R^6은 상기 일반식(E)의 화합물에

<184> 대해 정의한 바와 같다)이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 일반식(D) 또는 (E)의 화합물에서 정의한 바와 같은 일반식(Ia)의 화합물을 형성시키거나,

<185> 2. R^2가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같고 R^8이 알킬 또는 벤질인 일반식(F)의 화합물을 R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(D)의 화합물과 반응시켜 R^1이 알콕시카보닐 또는 아르알콕시카보닐이고 R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^8이 상기 일반식(F) 또는 (D)의 화합물에서 정의한 바와 같은 일반식(Ib)의 화합물을 형성시키거나,

<186> 3. R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같고 R^8이 알킬 또는 벤질인 일반식(Ib)의 화합물을 처리하여 R^1이 카복시이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(Ic)의 화합물을 형성시키거나,

<187> 4. R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(Ic)의 화합물을 O-벤질하이드록시아민과 반응시켜 R^1이 벤질옥시카바모일이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(Id)의 화합물을 형성시키거나,

<188> 5. R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(Id)의 화합물을 처리하여 R^1이 하이드록시카바모일이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(Ie)의 화합물을 형성시키거나,

<189> 6. R^2가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(G)의 화합물을 R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(D)의 화합물과 반응시켜 R^1이 아세틸티오이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(If)의 화합물을 형성시키거나,

<190> 7. R^2, R^3, R^4 및 R^5가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(If)의 화합물을 처리하여 R^1이 머캅토이고 R^2, R^3, R^4 및 R^5 가 상기 발명의 요약에서 정의한 바와 같은 일반식(Ig)의 화합물을 형성시킴으로써 제조된다.

<191> 하기 구체적인 제조 및 실시예는 본 발명의 수행을 보조하는 가이드로서 제공하는 것이며 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

<192> 실시예 1

<193> 일반식(Ea)의 화합물

<194> A. 결정성 포스핀 산(8.4g, 0.13mol)을 순수한 트리에틸오르토포르메이트 (22ml, 0.20ml)에서 90분 동안 실온에서 교반시킨다. 이를, 0℃로 10분 동안 냉각시킨 에틸이소부틸아크릴레이트(8g, 0.036mol)와 테트라메틸구아니딘(4.5ml, 0.036mol)의 교반된 용액에 캐뉼러를 통해서 옮긴다. 냉욕을 제거하고 반응물을 4시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 디에틸 에테르 200ml로 희석시키고 용액을 1N HCl(100ml), 물(4 x 100ml), 염수(100ml)로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 이를 회전-증발시켜 담황색 오일의 2-(에톡시)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산에틸 에스테르 8.15g을 수득한다. MS: 349 $(M-H_2O)^+$

<195> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Ea)의 화합물,

<196> 2-(에톡시)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산 에틸 에스테르,

<197> 2-(에톡시)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<198> 2-(에톡시)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산 에틸 에스테르,

<199> 2-(에톡시)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 에틸 에스테르 및

<200> 2-((에톡시)포스피노일메틸)펜타노산 에틸 에스테르를 제조한다.

<201> 실시예 2

<202> 일반식(Eb)의 화합물

<203> A. 조 2-(에톡시)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르(26g)를 THF/CH_2Cl_2(50/50) 600ml에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. N,N-디이소프로필에틸아민(32ml)과 비스-(트리메틸실릴)아세트아미드 90.8mL를 용액에 첨가시키고 생성된 혼합물을 20분 동안 교반시킨 후 파라포름알데히드(5.5g)를 첨가시킨다. 용액의 온도가 실온이 되도록 하고 37℃에서 18시간 동안 가열한다. 용매를 증발시켜 제거하고, 생성된 오일을 에틸 아세테이트 200ml에 용해시킨다. 용액을 1N HCl 50ml(2x), 염수 50ml(2x)로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고 여과한 다음 증발시켜 담황색 오일의 2-(에톡시)(하이드록시메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르 19.3g을 수득한다. MS: 281,2(MH^+)

<204> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Eb)의 화합물,

<205> 2-(에톡시)(하이드록시메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산 에틸 에스테르,

<206> 2-(에톡시)(하이드록시메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<207> 2-(에톡시)(하이드록시메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노 산 에틸 에스테르,

<208> 2-(에톡시)(하이드록시메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실 프로파노산 에틸 에스테르, 및

<209> 2-((에톡시)(하이드록시메틸)포스피노일메틸)펜타노산 에틸 에스테르를 제조한다.

<210> 실시예 3

<211> 일반식(Ec)의 화합물

<212> A. 2-(에톡시)(하이드록시메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르(5g)를 CH_2Cl_2 20ml에 용해시키고 -20℃로 냉각시킨다(2회). 메탄설포닐 클로라이드(1.5ml)와 트리에틸아민(3.0ml)을 용액에 적가한다. 15분 후에 욕을 제거하고 반응물을 실온에서 3½시간 동안 정치시킨다. 각 용액을 저온의 2% HCl 10ml, $NaHCO_3$(sat) 10ml, 염수 10ml로 세척시키고 $MgSO_4$로 건조시키며 여과하고 증발시켜 2-(에톡시)(메탄-설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르 12.8g(합한 수율)을 수득한다.

<213> B. 메탄설포닐 클로라이드를 p-톨루엔설포닐 클로라이드로 대체하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로 2-(에톡시)-(p-톨루엔설포닐옥시메틸)-포스피노일메틸-4-메틸-펜타노산 에틸 에스테르를 제조한다.

<214> C. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Ec)의 화합물,

<215> 2-(에톡시)(메탄설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산 에틸 에스테르,

<216> 2-(에톡시)(메탄설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<217> 2-(에톡시)(메탄설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산 에틸 에스테르,

<218> 2-(에톡시)(메탄설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 에틸 에스테르,

<219> 2-((에톡시)(메탄설포닐옥시메틸)포스피노일메틸)-펜타노산 에틸 에스테르,

<220> 2-(에톡시)(p-톨루엔설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-5-페닐 펜타노산 에틸 에스테르,

<221> 2-(에톡시)(p-톨루엔설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<222> 2-(에톡시)(p-톨루엔설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산 에틸 에스테르,

<223> 2-(에톡시)(p-톨루엔설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 에틸 에스테르 및

<224> 2-((에톡시)(p-톨루엔설포닐옥시메틸)포스피노일메틸)-펜타노산 에틸 에스테르를 제조한다.

<225> 실시예 4

<226> 일반식(Ee)의 화합물

<227> A. 수소화나트륨(1.52g, (60%)) 및 2-키놀린티올(6g)을 0℃에서 DMF 50ml에서 함께 교반시킨다. 초기 H_2 방출 종결 후에, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 DMF 10ml중의 2-(에톡시)(메탄설포닐옥시메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르(12.8g)를 캐뉼러를 통해서 첨가시킨다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반시키고 서서히 실온으로 승온시킨다. DMF를 증발시켜 제거한 후 잔사를 에틸 아세테이트 50ml에 용해시키고 H_2O 50ml(2x), 염수(50ml)로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고 증발시켜 황색 반고체를 수득한다. 용출제로 10% 에틸 아세테이트/헥산 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제시켜 2-(에톡시)-(퀴놀린-2-일티오메틸)-포스피노일-메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르 10g을 수득한다(Rf 0.35, 80% 에틸 아세테이트/헥산) MS: 424.1(MH^+)

<228> B. 2-퀴놀린티올을 1-나프탈렌티올, 2-나프탈렌티올 또는 티올페놀로 대체하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Ee)의 화합물,

<229> 2-(에톡시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르,

<230> 2-(에톡시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르 및 2-(에톡시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르를 제조한다.

<231> C. 유사한 방법으로, 하기 일반식(Ee)의 화합물,

<232> 2-(에톡시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산 에틸 에스테르,

<233> 2-(에톡시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<234> 2-(에톡시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산 에틸 에스테르,

<235> 2-(에톡시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 에틸 에스테르,

<236> 2-((에톡시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노산 에틸 에스테르,

<237> 2-(에톡시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산 에틸 에스테르,

<238> 2-(에톡시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<239> 2-(에톡시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산 에틸 에스테르,

<240> 2-(에톡시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 에틸 에스테르,

<241> 2-((에톡시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노산 에틸 에스테르,

<242> 2-(에톡시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산 에틸 에스테르,

<243> 2-(에톡시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<244> 2-(에톡시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산 에틸 에스테르,

<245> 2-(에톡시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 에틸 에스테르,

<246> 2-((에톡시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노산 에틸 에스테르,

<247> 2-(에톡시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산 에틸 에스테르,

<248> 2-(에톡시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산 에틸 에스테르,

<249> 2-(에톡시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산 에틸 에스테르,

<250> 2-(에톡시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 에틸 에스테르 및

<251> 2-((에톡시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노산 에틸 에스테르를 제조한다.

<252> 실시예 5

<253> 일반식(E)의 화합물

<254> A. 2-(에톡시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일-메틸-4-메틸펜타노산 에틸 에스테르(4.5g)를 THF 100ml에 용해시키고 2N NaOH 12.5ml를 충분한 메탄올과 함께 첨가시켜 용액을 균일하게 만든다. 18시간 후에 THF를 증발시켜 제거하고 잔사를 H_2O 50ml로 희석시키고 에틸 아세테이트 50ml로 세척시킨다. 이어서, 수성 상을 pH 4로 산성화시키고 생성물을 에틸 아세테이트 50ml(2x)로 추출한다. 에틸 아세테이트를 염수 20ml로 세척시키고 $MgSO_4$로 건조시킨 후 증발시켜 황색 오일의 2-(하이드록시)-(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 3.8g을 수득한다. MS: 368(MH^+)

<255> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(E)의 화합물,

<256> 2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산,

<257> 2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산 및

<258> 2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산을 제조한다.

<259> C. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(E)의 화합물,

<260> 2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산,

<261> 2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산,

<262> 2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산,

<263> 2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산,

<264> 2-((하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노산,

<265> 2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산,

<266> 2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산,

<267> 2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산,

<268> 2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산,

<269> 2-((하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노산,

<270> 2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산,

<271> 2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산,

<272> 2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산,

<273> 2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산,

<274> 2-((하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노산,

<275> 2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노산,

<276> 2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노산,

<277> 2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노산,

<278> 2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노산 및

<279> 2-((하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸)펜타노산을 제조한다.

<280> 실시예 6

<281> 일반식(E)의 화합물의 분할

<282> 2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일-메틸-4-페닐펜타노산(5.3g)을 온난한 에탄올(abs) 50ml에 용해시키고 (-)-신코니딘 4.2g을 첨가시킨다. 30분후에 실온에서 염이 침전되기 시작한다. 플라스크를 박막(foil)으로 싼 후 2일 동안 정치시킨다. 염을 흡입 여과로 제거하고 여과물을 증발시켜 황색 거품(foam)을 수득한다. pH를 4 이상으로 유지시키면서, 염과 여과물을 각각 에틸 아세테이트 100ml에 용해시키고 연속해서 1% HCl로 세척시켜 신코니딘을 제거한다. 두 용액을 각각 $MgSO_4$상에서 건조시키고 증발시켜 단일 입체 이성질체[$[\alpha]_D^{24}$ = +10.68°, 메탄올(2ml) 중의 9.73mg] 2.4g과 다른 단일 입체 이성질체[$[\alpha]_D^{24}$ = -8.70°, 메탄올 (2ml) 중의 9.88mg] 2.5g을 수득한다.

<283> 실시예 7

<284> 일반식(B)의 화합물

<285> A. CH_2Cl_2(40ml) 중의 4-아세트아미도-벤젠설포닐 클로라이드(4.0g, 17mmol)의 저온(0℃) 현탁액에 피리딘(1.7ml, 20mmol)과 DMAP(209mg, 1.7mmol)를 첨가시킨다. 청명한 용액이 수득된다. 무수 메틸아민을 상기 용액에서 1시간 동안 0℃에서 버블링시킨 다음 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반시킨다. 용액을 1M NaOH(3 x 15ml)로 추출하고 합한 추출물을 3M HCl로 0℃에서 pH 6으로 조절한다. 솜털같은 흰색 결정으로 침전된 생성물을 여과한 후 냉수로 세척시켜 4-아세트아미도-N-메틸벤젠설폰아미드 3.2g(82%)을 수득한다.

<286> ^{1}H NMR (300MHz, MeOH) δ 2.35 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.96 (s, 4H).

<287> B. 4-아세트아미도-N-메틸벤젠설폰아미드(3.2g, 14mmol)와 1H HCl 100ml와의 혼합물을 아르곤하에서 3시간 동안 환류시킨다. 25℃로 냉각시킨 후에 CH_2Cl_2(10ml)를 첨가시키고 수성 상을 1M NaOH로 0℃에서 중화시킨다. 수성 상을 분리해내고 CH_2Cl_2(2 x 25ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수(10ml)로 세척시키고 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시켜 무색 고체의 R^4가 N-메틸설폰아미드인 일반식(B)의 화합물 1.5g(58%)을 수득한다.

<288> ^{1}H NMR (300MHz, MeOH) δ 2.46 (s, 3H), 6.67-6.72 (AA^1XX^1의 AA^1 부분, 2H),

<289> 7.48-7.52 (AA^1XX^1의 XX^1 부분, 2H)

<290> 실시예 8

<291> 일반식(C)의 화합물

<292> A. DMF(30ml) 중의 N-3급-부톡시카보닐-L-루이신(1.4g, 6.3mmol)과 HOBT(1.5g, 9.8mmol)의 저온(0℃) 용액에 EDCI(2.5g, 14mmol)를 조금씩 첨가시킨다. 1시간 동안 0℃에서 교반시킨 후에 생성된 용액을 메틸 4-아미노벤조에이트 (1.09ml, 6.8mmol)와 DMAP(0.32g, 2.61mmol)로 처리한다. 24시간 동안 25℃에서 교반시킨 후에 DMF를 진공 중에서 제거한다. 잔사를 CH_2Cl_2에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 용액, 1M HCl(2회) 및 염수로 세척시킨다. Na_2SO_4로 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 SiO_2 상에서의 섬광 크로마토그래피(용출제: 20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제한다. 발포성 고체의 N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-4-(메톡시카보닐페닐)카복스아미드 1.0g(85%)을 수득한다. MS (FAB) 363(M-H)-

<293> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(C)의 화합물,

<294> N-t-부톡시카보닐-L-트립토판-N'-페닐메틸카복스아미드,

<295> N-t-부톡시카보닐-L-트립토판-N'-페닐카복스아미드,

<296> N-t-부톡시카보닐-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<297> N-t-부톡시카보닐-L-트립토판-N'-(4-에톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<298> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-(N"-메틸아미노설포닐)페닐)-카복스아미드,

<299> N-t-부톡시카보닐-L-알라닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<300> N-t-부톡시카보닐-L-메티오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<301> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(3-에톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<302> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(2-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<303> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-(1-메틸에틸옥시)카보닐)페닐)카복스아미드,

<304> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(아미노설포닐)페닐)카복스아미드,

<305> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐메틸페닐)-카복스아미드,

<306> N-t-부톡시카보닐-L-피리딘-3-일알라닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<307> N-t-부톡시카보닐-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<308> N-t-부톡시카보닐-L-이소루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<309> N-t-부톡시카보닐-L-O-벤질트레오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<310> N-t-부톡시카보닐-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<311> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-시아노페닐)카복스아미드,

<312> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-(N"-(2-디메틸아미노에틸카바모일)-카복스아미드 및

<313> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-(N"-(3-디메틸아미노프로필)카바모일)-페닐)카복스아미드를 제조한다.

<314> C. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(C)의 화합물,

<315> N-t-부톡시카보닐-L-트립토판-N'-(4-니트로페닐)카복스아미드,

<316> N-t-부톡시카보닐-L-트립토판-N'-(4-아미노페닐)카복스아미드,

<317> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-메틸설포닐페닐)카복스아미드,

<318> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-에틸설포닐페닐)카복스아미드, 및

<319> N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-(4-테트라졸릴페닐)카복스아미드를 제조한다.

<320> 실시예 9

<321> 일반식(D)의 화합물

<322> A. 무수 CH_2Cl_2(10ml) 중의 N-t-부톡시카보닐-L-루이신-N'-페닐카복스아미드 (3.4g, 11mmol)의 저온(0℃) 용액에 TFA(2ml)를 첨가시킨다. 용액을 25℃에서 6시간 동안 교반시킨 다음 진공 중에서 농축시킨다. 잔사를 CH_2Cl_2와 H_2O로 분배하고 수성층을 0℃에서 K_2CO_3 포화 용액으로 염기화한다. 유기 상을 분리하고 수성층을 CH_2Cl_2로 3회 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척시키고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨다. 농축시켜 L-루이신-N'-페닐카복스아미드를 수득한다.

<323> B. 유사한 방법으로, 하기의 화합물,

<324> L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<325> L-트립토판-N'-페닐메틸카복스아미드,

<326> L-트립토판-N'-페닐카복스아미드,

<327> L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<328> L-트립토판-N'-(4-에톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<329> L-루이신-N'-(4-(N"-메틸아미노설포닐)페닐)카복스아미드,

<330> L-알라닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<331> L-메티오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<332> L-루이신-N'-(3-에톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<333> L-루이신-N'-(2-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<334> L-루이신-N'-(4-(1-메틸에틸옥시)카보닐)페닐)카복스아미드,

<335> L-루이신-N'-(아미노설포닐)페닐)카복스아미드,

<336> L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐메틸페닐)카복스아미드,

<337> L-피리딘-3-일알라닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<338> L-스피로사이클로펜틸글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<339> L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<340> L-이소루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<341> L-O-벤질트레오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<342> L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<343> L-루이신-N'-(4-시아노페닐)카복스아미드,

<344> L-루이신-N'-(4-(N"-(2-디메틸아미노에틸)카바모일)페닐)카복스아미드 및

<345> L-루이신-N'-(4-(N"-디메틸아미노프로필)카바모일)페닐)카복스아미드를 제조한다.

<346> C. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(D)의 화합물,

<347> L-트립토판-N'-(4-니트로페닐)카복스아미드,

<348> L-트립토판-N'-(4-아미노페닐)카복스아미드,

<349> L-루이신-N'-(4-메틸설포닐페닐)카복스아미드,

<350> L-루이신-N'-(4-에틸설포닐페닐)카복스아미드 및

<351> L-루이신-N'-(4-테트라졸릴페닐)카복스아미드를 제조한다.

<352> 실시예 10

<353> 일반식(Ia)의 화합물

<354> A. THF(6ml) 중의 2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노산(0.20g, 0.54mmol)의 저온(0℃) 용액에 1,1'-카보닐디이미다졸(0.12g, 0.7mmol)을 첨가시킨다. 혼합물을 0℃에서 75분 동안 교반시킨 후에 L-트립토판-N'-(4-에톡시카보닐페닐)카복스아미드(0.22g, 0.62mmol)로 처리하고 25℃에서 15시간 동안 교반시킨다. THF를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트(60ml)에 용해시킨다. 용액을 H_2O(10ml), 염수(10ml)로 세척시키고 $MgSO_4$상에서 건조시킨다. 농축시킨 다음 아세토니트릴과 NH_4OAc 완충 용액 50mM의 구배를 사용하는 역상 HPLC로 회색 고체의 N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일-메틸-4-메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-에톡시 카보닐페닐)카복스아미드 30mg을 수득한다. MS(FAB) 701$(M-H)^+$(부분 입체 이성질체의 혼합물)

<355> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Ia)의 화합물,

<356> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 687 $(M+H)^+$],

<357> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-알라닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 572 $(M+H)^+$],

<358> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-메티오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 632 $(M+H)^+$] 화합물 1,

<359> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 614 $(M+H)^+$],

<360> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(3-에톡시카보닐페닐)카복스아미드[^{1}H NMR (300MHz, MeOH) δ 0.73-1.01 (m, 12H), 1.28-2.00 (m, 14H), 2.4-3.61 (m, 2H), 4.27-4.45 (m, 3H), 7.23-7.44 (m, 3H), 7.65-7.98 (m, 6H), 8.29 (s, 0.5H), 8.50 (s, 0.5H)],

<361> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(2-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[^{1}H NMR (300MHz, MeOH) δ 0.78-0.99 (m, 13H), 1.3-24 (m, 7H), 2.90-3.05 (m, 1H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.89, 3.90, 3.94(3s, 3H 전체), 4.35-3.50 (m, 1H), 7.05-8.10 (m, 11H), 8.32, 8.55, 8.60 (3d, J=8.7, 1H)],

<362> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-(1,1-디메틸에톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 642 $(MH)^+$],

<363> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-아미노설포닐페닐)카복스아미드[^{1}H NMR (300MHz, MeOH) δ 0.76 (d, J=6.5, 3H), 0.81 (d, J=6,5, 3H), 0.85-1.1 (m, 7H), 1.2-2.1 (m, 7H), 2.92-2.95(m, 1H), 3.45-3.70 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.7, 1H), 7.45 (t, J=8.7, 1H), 7.68 (t, J=8.7, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.87 (d, J=8.7, 1H), 7.95-8.1 (m, 3H)] 및

<364> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐메틸페닐)카복스아미드[MS (FAB) 628 $(MH)^+$]를 제조한다.

<365> C. 유사한 방법으로, 하기 일반식(Ia)의 화합물,

<366> N-(2-하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<367> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<368> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<369> N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노일)-L-루이신-N'-(4-매톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<370> N-(2-((하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<371> N-(2-하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐핀타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<372> N-(2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<373> N-(2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<374> N-(2-(하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<375> N-(2-((하이드록시)(나프트-1-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<376> N-(2-하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<377> N-(2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<378> N-(2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<379> N-(2-(하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<380> N-(2-((하이드록시)(나프트-2-일티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<381> N-(2-하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-5-페닐펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<382> N-(2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-4-페닐부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<383> N-(2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-3-페닐프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<384> N-(2-(하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸-3-사이클로헥실-프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드, 및

<385> N-(2-((하이드록시)(페닐티오메틸)포스피노일메틸)-펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다.

<386> D. THF(2ml)와 1H NaOH(1ml) 중의 N-(2-하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)-포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 용액을 25℃에서 24시간 동안 교반시킨다. 유기 용매를 증발시키고 잔사를 에틸아세테이트/H_2O에 용해시킨다. 수성 상을 1M HCl로 산성화하고 분리한 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척시킨 후 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축시켜 황색 분말의 N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)-포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-카복시페닐)-카복스아미드 27mg을 수득한다.

<387> E.N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시-카보닐페닐)카복스아미드(30mg, 0.048mmol)로 출발하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로, 에틸 아세테이트로 연마한 후에 반고체의 N-(2-(하이드록시)(퀴놀린-2-일티오메틸)포스피노일메틸-4-메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드 10mg을 수득한다.

<388> ^{1}H NMR (300MHz, MeOH) 0.81-1.02 (m, 12H), 1.1-2.3 (m, 10H), 2.82-3.00 (m, 1H), 3.49, 3.56 (2s, 2H), 3.5-3.8 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.2, 1H), 7.19 (d, J=8.2, 1H), 7.45 (t, J=8.2, 1H), 7.45-7.6 (m, 3H), 7.65-7.80 (m, 1H), 7.82-7.98 (m, 2H), 8.10-8.20 (m, H).

<389> 실시예 11

<390> 일반식(Fa)의 화합물

<391> A. 25℃ 수욕 중의 4-메틸펜타노산(25g, 0.215mmol)에 티오닐 클로라이드 (20.4ml, 1.3g)를 서서히 첨가시킨다. 혼합물을 50℃에서 아르곤하에서 3시간 동안 가열시킨다(기체의 증발이 정지할 때까지). 조 반응 혼합물을 대기압에서 증류시켜 4-메틸펜타노일 클로라이드(25.3g, 87.3%)를 수득한다. b.p 143℃

<392> B. 4-메틸펜타노산을 5-페닐펜타노산(5g)으로 대체하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로 무색 액체의 5-페닐펜타노일 클로라이드(4.4g)를 제조한다. b.p. 91 내지 93℃

<393> 실시예 12

<394> 일반식(Fb)의 화합물

<395> A. 실온에서 아르곤하의 톨루엔(200ml) 중의 60% NaH (836mg, 1.5eq.)의 현탁액에 L-(+)-2,10-캄퍼 술탐(3.0g, 3.9mmol)을 조금씩 첨가시킨다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 격렬하게 교반시킨다. 4-메틸펜타노일 클로라이드를 0℃에서 용액에 조심스럽게 적가한다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후에 반응을 물 10ml로 종결시키고 에테르 70ml를 첨가시킨다. 반응 혼합물을 0.5N HCl(2 x 50ml)로 먼저 세척시킨 후에 5% K_2CO_3(3 x 50ml)로, 마지막으로 염수(1 x 50ml)로 세척시킨다. 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 여과시키고 증발시켜 건조시킨다. 칼럼 크로마토그래피(용출제: 1:6 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 N-4-메틸펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐(3.39g, 78%)을 수득한다.

<396> B. 4-메틸펜타노일 클로라이드를 적합한 클로라이드로 대체하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Fb)의 화합물,

<397> N-3-페닐프로파노일-L-(+)-2,10-술퍼 술탐[MS: 347(M^+)],

<398> N-5-페닐펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐[MS: 375(M^+)] 및

<399> N-펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐[MS: 300($M+H^+$)]을 제조한다.

<400> 실시예 13

<401> 일반식(Fc)의 화합물

<402> A. -78℃에서 아르곤 하에 무수 THF 75ml 중의 N-4-메틸펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐(3.39g, 10.8mmol) 용액에 $NaN(TMS)_2$(THF 중의 1.0M, 11.34ml, 1.05eq.)를 5분에 걸쳐 적가한다. -78℃에서 1시간 동안 교반시킨 후에 헥사메틸 포스포르아미드(5ml)를 혼합물에 첨가시킨 다음, t-부틸브로모 아세테이트(5.2ml, 3eq.)를 첨가하고, 테트라 n-부틸 요오드화암모늄 40mg을 한번에 첨가시킨다. 생성된 용액을 아르곤 하에서 밤새 -78℃에서 정치시킨다. 다음날 아침에 반응을 물(100ml)로 종결시킨 다음 에테르(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 에테르 층을 입구로 세척시키고 Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하고 농축시킨다. 칼럼크로마토그래피(용출제: 5:95 에틸 아세테이트/석유 에테르 내지 10:90 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제시켜 N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸)펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐 (4g, 86.5%)을 수득한다.

<403> B. N-4-메틸펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐을 적합한 일반식(Fb)의 화합물로 대체하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Fc)의 화합물,

<404> N-(3-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸)프로파노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐[MS: 461 (M^+)],

<405> N-(5-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸)펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐[MS: 490.1 $(M+H)^+$] 및

<406> N-(2-t-부톡시카보닐메틸)펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐[MS: 414 $(M+H)^+$]을 제조한다.

<407> 실시예 14

<408> 일반식(F)의 화합물

<409> A. 0℃에서 아르곤 하에 50% 수성 THF(150ml) 중의 N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸)펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐(5.45g, 12.7mmol)의 교반된 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ 결정(2.14g, 4eq.)을 첨가시킨 후에 30% H_2O_2(11 5ml)를 첨가시킨다. 냉욕을 제거하고 생성된 유체를 3시간 동안 교반시켜 청명해지도록 한다. 대부분의 THF를 35℃에서 감압하에 제거한다. CH_2Cl_2(150ml)를 가한 후 교반하면서 pH 2가 되도록 4N HCl를 첨가한다. NaCl을 첨가시킨 후, 수성층을 CH_2Cl_2(3 x 150ml)로 추출한다. CH_2Cl_2를 감압하에 35℃에서 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트(150ml)에 용해시킨다. 이 용액을 5% K_2CO_3(3 x 50ml)로 추출하고 합한 추출물을 에테르(50ml)로 세척시킨다. CH_2Cl_2를 수성층에 첨가한 후에 교반하면서 NaCl을 첨가시킨다. 수성층을 CH_2Cl_2(3 x 70ml)로 추출하고 합한 추출물을 Na_2SO_4상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 무색 오일의 (2R)-4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸 펜타노산(2.95g, 정량적 수득율)을 수득한다.

<410> B. N-(4-메틸-2-t-부톡시-카보닐메틸)펜타노일-L-(+)-2,10-캄퍼 술탐을 적합한 일반식(Fc)의 화합물로 대체하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로, 일반식(F)의 화합물,

<411> (2R)-3-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸-프로파노산[MS: 265 $(M+H)^+$],

<412> (2R)-5-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸-펜타노산[MS: 293.1 $(M+H)^+$] 및

<413> (2R)-2-t-부톡시카보닐메틸-프로파노산(무색 오일, 1.09g)을 제조한다.

<414> C. (2R)-3-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸-프로파노산(55mg)을 빙초산(20ml)에 용해시키고 PtO_2(25mg)를 아세트산에 첨가시킨다. 비이커를 파르 봄브(Parr bomb)에 놓고, 이를 비운 후 H_2 100psi로 충전시킨다. 3일 동안 교반시킨 후에 혼합물을 1cm 셀라이트 층을 통해 흡입 여과한다. 여과물을 농축시켜 착색 오일의 (2R)-3-사이클로헥실-2-t-부톡시카보닐메틸-프로파노산(56mg)을 수득한다. MS: 269.5 $(M-H)^-$

<415> 실시예 15

<416> 일반식(Ib)의 화합물

<417> A. HOBT(0.22g, 1.8mmol)를 함유하는 DMF(5ml) 중의 4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노산(0.28g, 1.2mmol)에 EDCI(0.31g, 1.8mmol)를 첨가시킨다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨 후에 L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드(1.2mmol)와 DMAP(27mg, 0.24mmol)로 처리한다. 25℃에서 24시간 동안 계속하여 교반시킨 후에 DMF를 증발시킨다. 잔사를 CH_2Cl_2(20ml)에 용해시키고 용액을 1M HCl(10ml), 포화 $NaHCO_3$(10ml), 염수(10ml)로 세척시키고, Na_2SO_4상에서 건조시킨다. 진공 중에서 농축시켜 오일을 수득하고 이를 용출제로서 20% 에틸 아세테이트/헥센을 사용하여 SiO_2 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 고체의 N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 0.22g (22%)을 수득한다. MS (FAB) 503 $(MH)^+$

<418> B. 유사한 방법으로, 하기의 화합물,

<419> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-피리딘-3-일알라닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<420> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-O-벤질-트레오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<421> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-이소루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<422> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<423> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<424> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-시다노페닐)카복스아미드,

<425> H-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-(N"-(3-디메틸아미노프로필)카바모일)페닐)-카복스아미드,

<426> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-(N"-(2-디메틸아미노에틸)카바모일)페닐)카복스아미드,

<427> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-아미노설포닐페닐)카복스아미드,

<428> N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메틸아미노설포닐페닐)카복스아미드,

<429> N-(2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보릴페닐)카복스아미드,

<430> N-(3-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<431> N-(3-사이클로헥실-2-t-부톡시카보닐메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<432> N-(4-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 및

<433> N-(5-페닐-2-t-부톡시카보닐메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다.

<434> 실시예 16

<435> 일반식(Ic)의 화합물

<436> A. CH_2Cl_2 (2ml) 중의 N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸펜타노일)-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드(70mg, 0.14mmol)의 저온(0℃) 용액에 TFA(0.5ml)를 첨가시킨다. 5시간 동안 25℃에서 교반시킨 후에 용액을 진공 중에서 농축시키고 생성물을 아세토니트릴과 50mM NH_4OAc 완충 용액의 구배를 사용하는 역상 HPLC로 정제시켜 흰색 고체의 N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-사이클 로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 44mg(71%)을 수득한다. MS (FAB) 445 $(M-H)^-$

<437> B. 유사한 방법으로, 하기의 화합물,

<438> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-이소루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 419 $(M-H)^-$],

<439> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 419 $(M-H)^-$],

<440> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<441> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-시아노페닐)카복스아미드[^{1}H NMR (300MHz, MeOH) δ 0.84-0.99 (m, 12H), 1.15-1.82 (m, 6H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.52-2.65 (m, 1H), 2.8-2.95 (m,

1H), 4.49-4.54 (m, 1H), 7.4-7.9 (m, 4H)],

<442> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-아미노설포닐페닐)카복스아미드[^{1}H NMR (300MHz, MeOH) δ 0.85-1.00 (m, 12H), 1.1-1.3 (m, 2H), 1.52-1.85 (m, 4H), 2.31-2.95 (m, 3H), 4.49-4.55 (m, 1H), 7.75-7.91 (m, 4H)],

<443> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메틸아미노설포닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 459 $(M-H)^-$],

<444> N-(2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS(FAB) 405 $(M-H)^-$],

<445> N-(3-페닐-2-카복시메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 455 $(M+H)^+$],

<446> N-(3-사이클로헥실-2-카복시메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보페닐)카복스아미드[MS (FAB) 459 $(M-H)^-$],

<447> N-(4-페닐-2-카복시메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 467 $(M-H)^-$],

<448> N-(4-페닐-2-카복시메틸펜타노일)-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<449> N-(4-페닐-2-카복시메틸펜타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<450> N-(5-페닐-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메특시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 481 $(M-H)^-$] 및

<451> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-O-벤질트레오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 497 $(M-H)^-$]를 제조한다.

<452> C. 조 생성물을 에테르로 연마한 다음 에테르를 경사분리하는 것을 제외하고는 유사한 방법으로 TFA 염으로서의 하기의 화합물,

<453> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-피리딘-3-일알라닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 456 $(M+H)^+$],

<454> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-(N"-(3-디메틸아미노프로필)카바모일)페닐)카복스아미드[MS (FAB) 491 $(M+H)^+$], 및

<455> N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-(N'-(2-디메틸아미노에틸)카바모일)페닐)카복스아미드[MS (FAB) 491 $(M+H)^+$]를 제조한다.

<456> D. 에틸 아세테이트/THF(1:1, 25ml) 중의 N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸-펜타노일)-L-O-벤질트레오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)-카복스아미드(60mg)와 Pd/C와의 혼합물을 밤새 1atm에서 수소화한다. 셀라이트를 통해 여과시키고 여과물을 농축시키고 잔사를 에테르/헥센으로 연마하여 N-(4-메틸-2-t-부톡시카보닐메틸-펜타노일)-L-트레오닌-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다. MS (FAB) 407 $(M-H)^-$

<457> 실시예 17

<458> 일반식(Id)의 화합물

<459> A. 무수 DMF(20ml) 중의 N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드(0.28g, 0.66mmol)와 HOBT(0.12g)의 용액을 0℃로 냉각시키고 EDCI(0.32g)로 처리한다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반시킨 후에 O-벤질하이드록실아민(0.30ml)을 첨가시키고 반응물을 밤새 25℃로 가온한다. DMF를 진공 중에서 제거하고 잔사를 CH_2Cl_2에 용해시키고 5% HCl/5% $NaHCO_3$와 염수로 세척하고 용액을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨다. 농축시킨 후에 생성물을 섬광 크로마토그래피 (SiO_2, Rf=0.6, 10% MeOH/CH_2Cl_2)로 정제시킨다. 분획을 함유하는 생성물을 CH_2Cl_2로 연마하여 정제시켜 고체의 N-(4-메틸-2-(N"-벤질옥시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 수득한다. 융점: 198 내지 199℃

<460> B. 유사한 방법으로, 하기의 화합물,

<461> N-(2-(N"-벤질옥시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카바모일페닐)카복스아미드,

<462> N-(4-페닐-2-(N"-벤질옥시카바모일)메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 및

<463> N-(4-메틸-2-(N"-벤질옥시카바모일)메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다.

<464> C. N-(4-메틸-2-(N"-벤질옥시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드(210mg)를 1M NaOH(1.4ml)로 50 내지 60℃에서 2시간 동안 THF(20ml)와 MeOH(5ml)에서 가수분해시킨다. 유기 용매를 증발시키고 잔사를 10ml H_2O에 용해시키고 에테르(2 x 10ml)로 세척시킨다. 수성 상을 10% HCl로 pH2로 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 10ml)로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척시키고 Na_2SO_4상에서 건조시키고 농축시켜 N-(4-메틸-2-(N"-벤질옥시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-카복

시페닐)카복스아미드(110mg)를 수득한다.

<465> 실시예 18

<466> 일반식(Ie)의 화합물

<467> A. MeOH 20ml와 THF 10ml 중의 N-(4-페닐-2-(N"-벤질옥시카바모일)메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드(25mg) 용액에 10% Pd/C(20mg)를 첨가시킨다. 현탁액을 1시간 동안 수소화한 후에 셀라이트를 통해 흡입 여과시킨다. 농축시켜 생성물을 수득하고 이를 실리카(2.5% $MeOH/CH_2Cl_2$) 상에서 정제시켜 N-(4-페닐-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 수득한다. MS(FAB) 482 $(M-H)^-$

<468> B. 유사한 방법으로, 하기의 화합물,

<469> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드,

<470> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-14'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS(FAB) 436 $(M+H)^+$], 화합물 2,

<471> N-(2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS(FAB) 420 $(M-H)^-$],

<472> N-(4-페닐-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸부타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<473> N-(4-페닐-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸부타노일)-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<474> N-(4-페닐-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<475> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<476> N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드[MS (FAB) 507 $(M-H)^-$],

<477> 화합물 3 (2R), 화합물 4 (2S) 및

<478> N-(4-페닐-2-(N'-하이드록시카바모일)메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다.

<479> C. 유사한 방법으로, 하기의 화합물,

<480> N-(3-페닐-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<481> N-(5-페닐-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-14'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 및

<482> N-(3-사이클로헥실-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸프로파노일-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다.

<483> 실시예 19

<484> 일반식(Gb)의 화합물

<485> A. 에탄올 150ml 중의 디에틸 이소부틸말로네이트(21.6g, 0.1mol)의 저온(0℃) 용액에 KOH(5.89g, 0.1mmol) 용액을 30분에 걸쳐 서서히 첨가시킨다. 청명한 용액을 25℃에서 60시간 동안 교반시킨다. 에탄올을 감압하에 제거하고 고체 잔사를 H_2O 50ml에 용해시킨다. 수용액을 4M HCl로 pH2로 산성화하고 에테르(2 x 50ml)로 추출한다. 합한 추출물을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 증발시켜 무색 오일의 에틸 이소부틸말로네이트 19.0g(100%)을 수득한다.

<486> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Gb)의 화합물,

<487> 에틸 3급-부틸말로네이트,

<488> 에틸 프로필말로네이트,

<489> 에틸 벤질말로네이트 및

<490> 에틸 사이클로헥시메틸말로네이트를 제조한다.

<491> 실시예 20

<492> 일반식(Gc) 및 (Gd)의 화합물

<493> A. 0℃에서 순수한 에틸 이소부틸말로네이트(25g, 0.13mol)에 저온의 디에틸아민(15.1ml, 0.15mol)을 서서히 첨가시킨다. 15분 동안 교반시킨 후에 포르말린 (37% 수성 포름알데히드의 11.1ml)을 적가시키고 혼합물을 25℃에서 3일 동안 교반시킨다. 반응물을 H_2O 40ml 중의 20g의 K_2CO_3 용액으로 처리하고 에테르(2 x 100ml)로 추출한다. 합한 에테르 층을 염수로 세척시키고 $MgSO_4$상에서 건조시키고 20℃에

서 회전 증발기로 증발시킨다. 조 생성물 에틸-4-메틸-2-메틸렌펜타노에이트(약간의 에테르 함유)를 무수 에탄올 250ml에 용해시키고 아세토니트릴(250ml), 1M LiOH(H_2O 250ml 중의 9.7g, 0.23mol)로 처리한다. 밤새도록 교반시킨 후에 유기용매를 증발시키고 수성 잔사를 에틸 아세테이트(2 x 150ml)로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척시키고 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켜 무색 오일의 4-메틸-2-메틸렌펜타 노산 10.5g을 수득한다.

<494> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Gd)의 화합물,

<495> 4-페닐-2-메틸렌부타노산,

<496> 3-사이클로헥실-2-메틸렌프로파노산,

<497> 5-페닐-2-메틸렌펜타노산,

<498> 2-메틸렌펜타노산 및

<499> 3,3-디메틸-2-메틸렌부타노산을 제조한다.

<500> 실시예 21

<501> 일반식(G)의 화합물

<502> A. 4-메틸-2-메틸렌펜타노산(5.0g)과 티오아세트산(25ml)의 혼합물을 95℃에서 아르곤 하에 3일 동안 가열한다. 과량의 티오아세트산을 증발시키고 잔류 오일을 에틸 아세테이트(40ml)에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$(3 x 40ml)로 추출한다. 합한 $NaHCO_3$ 추출물을 합하고 0℃에서 1M HCl로 pH 2로 산성화한다. 수성층을 CH_2Cl_2 (3 x 40ml)로 추출하고 합한 유기상을 건조시키고($MgSO_4$) 마지막으로 증발시켜 4-메틸-2-아세틸티오메틸펜타노산 3.0g을 수득한다.

<503> ^{1}H NMR (80 MHz, CDCL3), δ 0.95 (d, J=8.0, 6H), 1.20-1.90 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.50-3.20 (m, 3H), 6.7 (br s, 1H).

<504> 실시예 22

<505> 일반식(If)의 화합물

<506> A. HOBT(92mg, 0.6mmol)와 L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 (0.6mmol)를 함유하는 무수 DMF(15ml) 중의 4-메틸-2-아세틸티오메틸펜타노산 (204mg, 1.0mmol) 용액에 EDCI(345mg, 1.8mmol)를 첨가시킨다. 용액을 밤새도록 25℃에서 교반시킨 후에 진공 중에서 DMF를 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 (3.5ml)에 용해시키고 1M HCl, 1M NaOH 및 염수로 세척시킨다. $MgSO_4$상에서 건조시키고 증발시켜 반고체를 수득하고 이를 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피(에틸 아세테이트 1:석유 에테르 2)하여 흰색 고체의 N-(4-메틸-2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드(190mg)를 수득한다.

<507> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(If)의 화합물,

<508> N-(5-페닐-2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-H'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<509> N-(4-페닐-2-아세틸티오메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<510> N-(3-페닐-2-아세틸티오메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<511> N-(3-사이클로헥실-2-아세틸티오메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<512> N-(2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<513> N-(5-페닐-2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-아미노카보닐페닐)카복스아미드,

<514> N-(4-페닐-2-아세틸티오메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드,

<515> N-(3-페닐-2-아세틸티오메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메틸설포닐페닐)카복스아미드,

<516> N-(3-사이클로헥실-2-아세틸티오메틸프로파노일)-L-루이신-N'-('4-카바모일페닐)카복스아미드,

<517> N-(2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-시아노페닐)카복스아미드,

<518> N-(5-페닐-2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<519> N-(4-페닐-2-아세틸티오메틸부타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<520> N-(3-페닐-2-아세틸티오메틸프로파노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<521> N-(3-사이클로헥실-2-아세틸티오메틸프로파노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 및

<522> N-(2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다.

<523> 실시예 23

<524> 일반식(Ig)의 화합물

<525> A. 0℃에서 MeOH(8ml) 중의 N-(4-메틸-2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드(85mg, 0.19mmol)에 농축 HN_4OH(0.4ml)를 첨가시킨다. 0℃에서 5시간 동안 교반시킨 후

에 메탄올을 증발시키고 에테르(30ml)를 첨가시킨다. 에테르 용액을 0.5M HCl, 염수로 세척시키고 $MgSO_4$상에서 건조시킨다. 농축시켜 흰색 발포체의 N-(4-메틸-2-머캅토메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 수득한다. MS(FAB) 407 $(M-H)^-$

<526> B. 유사한 방법으로, 하기의 일반식(Ig)의 화합물,

<527> N-(5-페닐-2-머캅토메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<528> N-(4-페닐-2-머캅토메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<529> N-(3-페닐-2-머캅토메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<530> N-(3-사이클로헥실-2-머캅토메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<531> N-(2-머캅토메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<532> N-(5-페닐-2-머캅토메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-아미노카보닐페닐)카복스아미드,

<533> N-(4-페닐-2-머캅토메틸부타노일)-L-루이신-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드,

<534> N-(3-페닐-2-머캅토메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-메틸설포닐페닐)카복스아미드,

<535> N-(3-사이클로헥실-2-머캅토메틸프로파노일)-L-루이신-N'-(4-카바모일페닐)카복스아미드,

<536> N-(2-머캅토메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-시아노페닐)카복스아미드,

<537> N-(5-페닐-2-머캅토메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<538> N-(4-페닐-2-머캅토메틸부타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<539> N-(3-페닐-2-머캅토메틸프로파노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

<540> N-(3-사이클로헥실-2-머캅토메틸프로파노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 및

<541> N-(2-머캅토메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 제조한다.

<542> 실시예 24

<543> 본 실시예는 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 임, 예를들면 , N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 함유하는 대표적인 경구 투여용 약제학적 조성물의 제조방법을 설명한다.

A. 성분	중량/중량%
일반식(I)의 화합물	20.0%
락토즈	79.5%
마그네슘 스테아레이트	0.5%

<546> 상기 성분을 혼합하고 분배하여 각각 100mg을 함유하는 경피 겔라틴 캡슐을 수득하는데, 하나의 캡슐은 대략 전체 1일 투여량에 해당한다.

B. 성분	중량/중량%
일반식(I)의 화합물	20.0%
마그네슘 스테아레이트	0.9%
전분	8.6%
락토즈	69.6%
PVP(폴리비닐피롤리딘)	0.9%

<548> 마그네슘 스테아레이트를 제외한 상기 성분을 합하고 과립화액으로서 물을 사용하여 과립화한다. 제형물을 건조시킨 후 마그네슘 스테아레이트와 혼합시키고 적합한 타정기로 정제를 형성시킨다.

<549> C. 성분

일반식(I)의 화합물	0.1g
프로필렌 글리콜	20.0g
폴리에틸렌 글리콜 400	20.0g
폴리솔베이트 80	1.0g
물	충분량 100ml

<552> 일반식(I)의 화합물을 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 폴리솔베이트 80에 용해시킨다. 교반시키면서 충분량의 물을 첨가하여 용액 100ml를 수득하고 이를 여과시켜 병에 담는다.

D. 성분	중량/중량%
일반식(I)의 화합물	20.0%
낙화생유	78.0%
스팬 60	2.0%

<554> 상기 성분을 용해시키고 혼합시켜 연질 탄성 캡슐에 충전시킨다.

<555> 실시예 25

<556> 본 실시예는 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를들면 , N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드를 함유하는 대표적인 비경구 투여용 약제학적 제형물의 제조방법을 설명한다.

성분	
일반식(I)의 화합물	0.02g
프로필렌 글리콜	20.0g
폴리에틸렌 글리콜 400	20.0g
폴리솔베이트 80	1.0g
0.9% 식염수	충분량 100ml

<559> 일반식(I)의 화합물을 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 폴리솔베이트 80에 용해시킨다. 이어서, 교반시키면서 충분량의 0.9% 식염수를 첨가시켜 I.V.용액 100ml를 수득하고 이를 0.2μ 맴브레인 필터를 통해 여과시켜 멸균 상태하에 포장한다.

<560> 실시예 26

<561> 본 실시예는 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를들면 , N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드를 함유하는, 대표적인 좌제 형태의 약제학적 조성물의 제조방법을 설명한다.

성분	중량/중량%
일반식(I)의 화합물	1.0%
폴리에틸렌 글리콜 1000	74.5%
폴리에틸렌 글리콜 4000	24.5%

<564> 상기 성분을 스팀욕에서 함께 용해시키고 혼합시켜, 전체 중량 2.5g을 주형에 붓는다.

<565> 실시예 27

<566> 본 실시예는 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를들면 , N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 함유하는 대표적인 흡입용 약제학적 제형물의 제조방법을 설명한다.

성분	중량/중량%
미세화된 일반식(I)의 화합물	1.0%
미세화된 락토즈	99.0%

<568> 상기 성분을 분쇄하고 혼합시켜, 투여 펌프(dosing pump)가 장착된 흡입기내에 충전시킨다.

<569> 실시예 28

<570> 본 실시예는 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를

<571> 들면, N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 함유하는 대표적인 분무 형태의 약제학적 제형물의 제조방법을 설명한다.

성분	중량/중량%
일반식(I)의 화합물	0.005%
물	89.995%
에탄올	10.000%

<573> 일반식(I)의 화합물을 에탄올에 용해시키고 물과 혼합시킨다. 제형물을 투여 펌프가 장착된 분무기내에 충전시킨다.

<574> 실시예 29

<575> 본 실시예는 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 예를들면, N-(4-메틸-2-머캅토메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드를 함유하는 대표적인 에어로졸 형태의 약제학적 제형물의 제조방법을 설명한다.

성분	중량/중량%
일반식(I)의 화합물	0.10%
추진제 11/12	98.90%
올레산	1.00%

<578> 일반식(I)의 화합물을 올레산과 추진제에 분산시킨다. 생성된 혼합물을 계량 밸브(metering valve)가 장착된, 에어로졸 용기에 붓는다.

<579> 실시예 30

<580> 시험관 내 분석시험

<581> 매트릴라이신을, 블루 세파로즈 및 아연-킬레이트 세파로즈 칼럼 후에 모노에스(MONO S) 칼럼에서의 급속 단백질 액체 크로마토그래피에 의해 클로닝된 포유동물의 세포 배양물로부터 정제시킨다. 효소를 1mmol AFMA로 1시간 동안 35 내지 37℃에서 항온처리하여 활성화한다.

<582> 일반식(I)의 화합물을 DMSO(2% DMSO 최종 농도)에 용해시키고 TC 완충 용액(20mM 트리스, 5mM $CaCl_2$, pH 7.5) 1ml 중의 매트릴라이신 0.4㎍을 함유하는 큐벳에 첨가시킨다. 일반식(I)의 화합물 농도를, 활성에 있어서 매번 20% 변화에 대해 하나 이상의 데이타 포인트가 존재하도록 선택한다. 효소와 화합물을 37℃에서 3분간 예비항온처리한다. 반응을 개시하기 위해서, N-(7-디메틸아미노-4-메틸)쿠마리닐("DACM") (제조원 : Sigma) 및 티오펩티드(Ac-Pro-Leu-Gly-S-"Let"- Leu-Gly-OEt, 제조원: Bachem Bioscience Inc.)를 각각 20μM씩 첨가시킨다. 형광 증가는 여기 및 방출 파장 각각 395 및 485nm에서 기록된다. 각 데이타 포인트는 중복 실험의 평균이다. 화합물 농도에 대해 분(minute)당 형광의 변화로 표시되는 6개 이상의 데이타 포인트를 프로그램, 엔즈피터(Enzfitter)에서 IC_{50} 피트(fit)를 사용해서 분석한다.

<583> 일반식(I)의 화합물은 이 분석 시험으로 시험하는 경우 매트릴라이신을 억제하는 능력을 나타내었다.

IC_{50} (nM)

	HFC	PUMP	HNG	STROM.
화합물 2	8.4	k^i=140fM		1.4

<585> 상기 결과에서, 약어 HFC는 사람 섬유아세포 콜라게나제(Human Fibroblast Collagenase)를 의미하며, PUMP는 추정상의 메탈로프로테아제(Putative Metalllo Protease), 즉 매트릴라이신을 의미하며, HNG는 사람 호중구 겔라티나제(Human Neutrophil Gelatinase)를 의미하며, STROM은 스트로멜라이신(Stromelysin)을 의미한다.

<586> 실시예 31

<587> 시험관 내 분석 시험

<588> 본 분석 시험은 일반식(I)의 화합물이 연골 이식편으로부터 ^{35}S-표지된 글리코사미노글리칸(GAG)의 방출을 억제하는지를 측정한다.

<589> 작은 연골 이식편(직경 3mm)을 갓 희생된 소의 무릎 관절로부터 준비하여 $^{35}SO_4$로 표지한다. 스트로멜라이신 및 콜라게나제를 포함하는 연골세포 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 발현을 유도하는 rhIL-1-α 를 첨가시킴에 따라, ^{35}S-표지된 글리코사미노글리칸(GAG)이 배양 배지에 방출된다. 표지된 GAG의 억제%를 rhIL-1-α 의 부존재시의 자발적 방출에 대해 교정한다. 각 그룹에 대한 결과는 5개 이식편의 평균 ± S.E.M.을 나타낸다.

<590> 본 분석 시험으로 시험하는 경우 일반식(I)의 화합물은 연골 이식편으로부터 ^{35}S-표지된 GAG의 방출을 억제하는 능력을 나타내었다.

	$EC_{50}(M)$
화합물 2	3.5×10^{-6}

<592> 실시예 32

<593> 시험관 내 분석 시험

<594> 시험관내에서 태아 래트의 장골(long bone) 모델을 사용하여 일반식(I)의 화합물의 항-골 재흡수 효과를 연구한다. 소의 PTH를 사용하여 시험관내에서 골 재흡수를 유도한다. 골 재흡수 효과는 ^{45}Ca 예비-표지된 태아 래트의 장골로부터 배양 배지 중으로 방출된 ^{45}Ca의 양으로 표시된다. 소의 PTH에 의해 유도되는 골흡수에 대한 일반식(I)의 화합물의 억제 효과는 평균 억제 % ± sem으로 표시된다.

<595> ^{45}Ca-예비 표지된 태아 래트의 장골(전박 기원)을 절개하고, 37℃의 BSA 1mg/ml를 보충한 BGJb 배지에서 밤새 린브로 접시내에서 배양한다. 각 그룹에 5쌍의 골이 있다. 일반식(I)의 화합물을 먼저 에탄올에 용해시킨 후에 각종 농도로 희석시키고 1일째 1 x 108M의 소의 PTH(1-34)와 동시에 첨가시킨다. 화합물 용액에서 에탄올의 농도는 분석 시험에 지장을 주지 않는 0.05% 미만이다. 이 분석 시험은 3일째 1회 배지를 교체하고 6일째 종결한다.

<596> 각 배지 교체 말기에, 배양 배지에 존재하는 ^{45}Ca를 계수한다. 잔존하는 골을 0.1N HCl로 분해시켜 골 분해물에 존재하는 ^{45}Ca를 계수한다. 결과는 각 쌍의 골로부터 방출된 전체 ^{45}Ca의 %로 표시된다. 1 x 10^{-8}M의 소의 PTH는 100%로 정의된 최대 수준으로 골 재흡수를 유도하며, 이 농도는 표준으로 사용된다. 배지만이 존재하는 경우에 골 재흡수의 기준선 수준은 0%로 정의된다. 모든 화합물-처리된 그룹을 1 x 10^{-8}M의 소의 PTH(1-34)와 비교한다. 화합물이 골 재흡수를 50% 정도로 억제하는 농도를 IC_{50}으로 정의한다.

<597> 일반식(Ia)의 화합물은 본 분석 시험에서 소의 PTH에 의해 유도된 골 재흡수를 억제하는 능력을 나타내었다.

	$IC_{50}(M)$
화합물 1	$\geq 5 \times 10^{-6}$
화합물 2	2.7×10^{-7}
화합물 3	5×10^{-8}
화합물 4	$\geq 5 \times 10^{-6}$

<599> 독물학

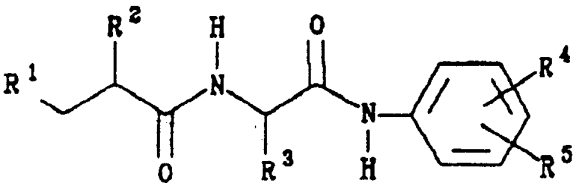
<600> 심각한 독물학적 효과는 상기 분석 시험에서 관측되지 않았다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

단일 입체이성질체 또는 이의 혼합물로서의 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이

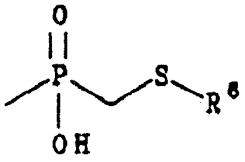
의 염.



(I)

상기식에서,

R^1은 머캅토, 아세틸티오, 카복시, 하이드록시카바모일, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 벤질옥시카바모일 또는



(여기서, R^6은 치환되거나 비치환된 아릴이고, 여기서 아릴

그룹은 퀴놀-2-일, 나프트-1-일, 나프트-2-일, 피리딜 또는 페닐이다)이고,

R^2는 알킬, 아르알킬 또는 사이클로알킬알킬이고,

R^3은 사이클로알킬; 사이클로알킬, 하이드록시, 머캅토, 알킬티오, 아르알콕시, 카복시, 아미노, 알킬아미노, 구아니디노, 카바모일, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 치환되거나 비치환된 알킬; 또는 하이드록시, 카복시, 알킬 또는 알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 아르알킬이고,

R^4는 니트로; 아미노; 시아노; 하이드록시; 알콕시; 카복시; 알콕시카보닐; 알킬설포닐; 할로알킬; 알콕시카보닐알킬; 테트라졸릴; 알킬 또는 디알킬아미노알킬에 의해 치환되거나 비치환된 카바모일; 또는 알킬에 의해 치환되거나 비치환된 아미노설포닐이고,

R^5는 수소, 할로 또는 하이드록시이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 머캅토 또는 아세틸티오인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^3이 사이클로알킬; 또는 사이클로알킬, 하이드록시, 아르알콕시, 알킬티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 치환되거나 비치환된 알킬이고; R^4가 시아노, 하이드록시; 알콕시; 카복시; 알콕시카보닐, 알콕시카보닐알킬, 아르알킬아미노알킬에 의해 치환되거나 비치환된 카바모일; 또는 알킬에 의해 치환되거나 비치환된 아미노설포닐이고; R^5가 수소인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^2가 알킬이고; R^3이 사이클로헥실; 또는 사이클로헥실, 하이드록시, 벤질옥시, 메틸티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 치환되거나 비치환된 알킬이고; R^4가 카복시, 알콕시카보닐 또는 아미노설포인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, R^2 및 R^3이 2-메틸프로필인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^1이 머캅토 또는 아세틸티오이고; R^4가 메톡시카보닐인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 단일 입체이성질체로서의 N-(4-메틸-2-머캅토메틸펜타노일) -L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 또는

N-(4-메틸-2-아세틸티오메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1이 카복시 또는 하이드록시카바모일인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^3이 사이클로알킬; 또는 사이클로알킬, 하이드록시, 아르알콕시, 알킬티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 치환되거나 비치환된 알킬이고; R^4가 시아노; 하이드록시; 알콕시; 카복시, 알콕시카보닐; 알콕시카보닐알킬; 아르알킬아미노알킬에 의해 치환되거나 비치환된 카바모일; 또는 알킬에 의해 치환되거나 비치환된 아미노설포닐이고; R^5가 수소인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^2가 알킬이고, R^3이 사이클로헥실; 또는 사이클로헥실, 하이드록시, 벤질옥시, 메틸티오, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 치환되거나 비치환된 알킬이고; R^4가 카복시, 알콕시카보닐 또는 아미노설포닐인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R^2가 2-메틸프로필인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^3이 사이클로헥실, 2-메틸프로필, 피리드-3-일메틸, 1-벤질옥시에틸, 1-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 1-하이드록시에틸 및 인돌-2-일메틸인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^3이 2-메틸프로필이고 R^4가 카복시 또는 메톡시카보닐인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 단일 입체이성질체로서의

N-(4-메틸-2-카복시메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드,

N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-루이신-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드,

N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-트립토판-N'-(4-카복시페닐)카복스아미드,

N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)메틸펜타노일)-L-사이클로헥실글리신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 또는

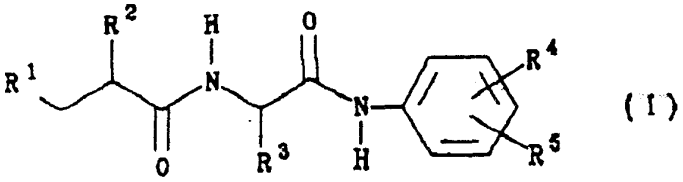
N-(4-메틸-2-(N"-하이드록시카바모일)매틸펜타노일)-L-t-루이신-N'-(4-메톡시카보닐페닐)카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염인 화합물.

청구항 15

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는, 관절염, 골관절염, 종양 전이, 치주 질환 또는 각막 궤양을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

요약

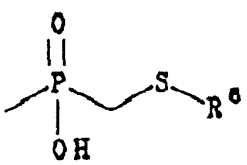
본 발명은 단일 입체이성질체 또는 이의 혼합물로서의 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



(I)

상기식에서,

R^1은 머캅토, 아세틸티오, 카복시, 하이드록시카바모일, 알콕시카오닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 벤질옥시카바모일 또는



[여기서, R^6은 치환되거나 비치환된 아릴(여기서, 아릴 그룹은 퀴놀-2-일, 나프트-1-일, 나프트-2-일, 피리딜 또는 페닐이다)이다]이고,

R^2는 알킬, 아르알킬 또는 사이클로알킬알킬이고,

R^3 은 사이클로알킬, (사이클로알킬, 하미드록시, 머캅토, 알킬티오, 아르알콕시, 카복시, 아미노, 알킬아미노, 구아니디노, 카바모일, 피리딜 또는 인돌릴에 의해 치환되거나 비치환된) 알킬 또는 (하이드록시, 카복시, 알킬 또는 알콕시에 의해 치환되거나 비치환된) 아르알킬이고,

R^4는 니트로, 아미노, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐, 알킬설포닐, 할로알킬, 알콕시카보닐알킬, 테트라졸릴, (알킬 또는 디알킬아미노알킬에 의해 치환되거나 비치환된) 카바모일 또는 (알킬에 의해 치환되거나 비치환된) 아미노설포닐이고,

R^5는 수소, 할로 또는 하이드록시이다.

이들 화합물은 포유동물에서 매트릭스 메탈로프로테아제 활성을 억제하는데 유용하다.