



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0125413
(43) 공개일자 2017년11월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 303/36 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/12 (2013.01)
A61K 31/535 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7031852(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년10월03일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7009037
원출원일자(국제) 2008년10월03일
심사청구일자 2017년04월11일
- (85) 번역문제출일자 2017년11월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/011443
- (87) 국제공개번호 WO 2009/045497
국제공개일자 2009년04월09일
- (30) 우선권주장
60/997,613 2007년10월04일 미국(US)
61/008,987 2007년12월20일 미국(US)

- (71) 출원인
오닉스 세라퓨틱스, 인크.
미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코,
이. 그랜드 애비뉴 249
- (72) 발명자
피아시봉사, 패스잇
미국, 캘리포니아 94513, 브렌트우드, 세인트 레
지스 애비뉴 2712
셸, 루이스, 씨.
미국, 캘리포니아 94062, 레드우드 시티, 알라메
다 데 라 폴가스 403
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
강명구

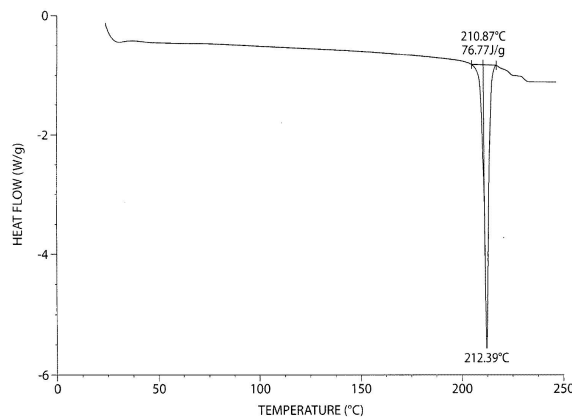
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 결정형 펩티드 에폭시 케톤 프로테아제 저해제 및 아미노산 케토-에폭시드의 합성

(57) 요약

본 발명은 결정 펩티드 케토 에폭시드 화합물, 이 화합물의 제법 및 관련 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 아미노산 케토-에폭시드 제법에 관한 것이기도 하다. 특히, 아릴 케톤은 입체선택적으로 원하는 케토 에폭시드로 전환된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

C07D 303/36 (2013.01)

(72) 발명자

풀러, 윌리엄, 딘

미국, 캘리포니아 92117, 샌 디에고, 드리스콜 드
라이브 3085

레이디그, 가이, 제이.

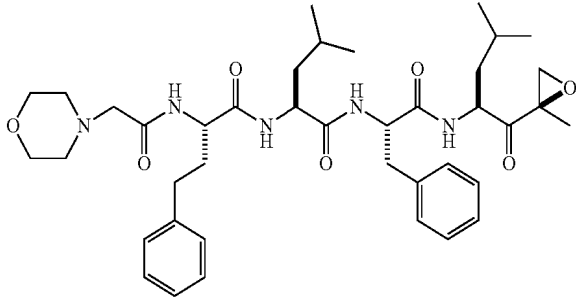
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 웨블리 스트
리트 329

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 화학식:

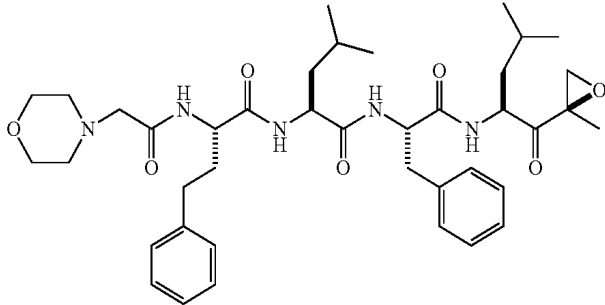


, 그리고

6.10; 8.10; 9.32; 10.10; 11.00; 12.14; 12.50; 13.64; 13.94; 17.14; 17.52; 18.44; 20.38; 21.00; 22.26; 23.30; 24.66; 25.98; 26.02; 27.84; 28.00; 28.16; 29.98; 30.46; 32.98; 33.22; 34.52; 39.46의 2θ 값에서 XRPD에 의해 결정된 피크를 갖는 결정형 화합물 1.

청구항 2

다음의 화학식:

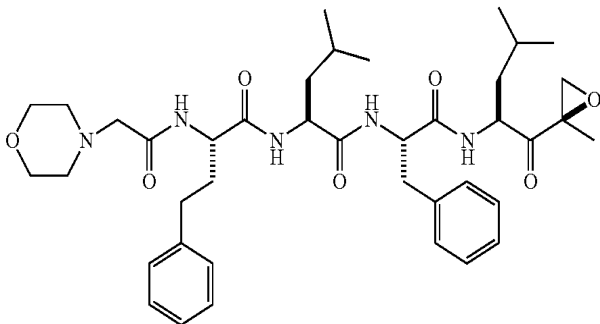


, 그리고

도 1에서 도시된 DSC 열상을 갖는 결정형 화합물 1.

청구항 3

다음의 화학식:



, 그리고

도 2에서 도시된 XRPD 패턴을 갖는 결정형 화합물 1.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 도 2에서 도시된 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 융점이 212℃인 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 융점이 212℃인 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 7

제 3 항에 있어서, 융점이 212℃인 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

청구항 8

제 4 항에 있어서, 융점이 212℃인 것을 특징으로 하는 결정형 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원들

[0002]

본 출원은 2007년 10월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 60/997,613 및 2007년 12월 20일자로 출원된 미국 가특허 출원 61/008,987의 우선권을 청구하며, 이들 전문은 참고문헌으로 첨부된다.

배경 기술

[0003]

진핵생물에서, 단백질 분해는 유비퀴틴 경로(ubiquitin pathway)를 통하여 주로 매개되는데, 이때, 파괴 표적 단백질들이 76개 아미노산 폴리펩티드 유비퀴틴에 결합되어 있다. 일단 표적이 되면, 유비퀴틴 단백질들은 다중 촉매 프로테아제인 26S 프로테아좀(v)의 기질로 작용되어 프로테아좀(proteasome)의 주요 세 가지 단백질 분해 활성 작용을 통하여 단백질을 짧은 펩티드로 절단시킨다. 세포내 단백질 턴오버(turnover)에 일반적인 기능을 가지면서, 프로테아좀-매개된 분해는 또한 조직적합성 복합체(MHC) 클래스 I 항원 제시, 아폽토시스(apoptosis), 세포 성장 조절, NF- κ B 활성화, 항원프로세싱, 그리고 사전-염증성 시그널 유도과 같은 많은 프로세스에서 주요 역할을 한다.

[0004]

20S 프로테아좀은 4개 링으로 조직된 28개 소단위(subunits)로 구성된 700 kDa의 실린더형 다중촉매성 프로테아제 복합체이다. 효모 및 기타 진핵생물에서, 7개의 상이한 α 소단위는 외측 링을 형성하고, 7개의 상이한 β 소단위는 안측 링을 구성한다. α 소단위는 19S (PA700)와 11S (PA28) 조절 복합체의 결합 부위로 작용하고 뿐만 아니라, 두 개의 β 소단위 링에 의해 형성된 안측 단백질 분해성 챔버에 대해 물리적 장벽으로도 작용한다. 따라서, *in vivo*에서, 프로테아좀은 26S 입자 ("26S 프로테아좀")로 존재하는 것으로 보여진다. *in vivo* 실험에서 20S 형의 프로테아좀의 저해는 26S 프로테아좀의 저해와 바로 연관될 수 있는 것으로 나타났다. 입자 형성 동안 β 소단위의 아미노-말단 사전-서열(prosequences)의 절단으로 아미노-말단 트레오닌 잔기가 노출되며, 이들 잔기들은 촉매성 구핵원자로 작용된다. 프로테아좀에서 촉매 활성을 담당하는 소단위는 따라서 아미노-말단 구핵 잔기를 보유하고, 이들 소단위는 N-말단 구핵원자 (Ntn) 가수분해효소 패밀리에 속한다(이때 구핵 N-말단 잔기는 예를 들면, Cys, Ser, Thr, 그리고 기타 구핵 모이어티가 된다). 이 패밀리에 예는 들면, 페니실린 G 아실라제 (PGA), 페니실린 V 아실라제 (PVA), 글루타민 PRPP 아미노트랜스퍼라제(GAT), 및 세균성 글리코실아스파라기나제가 포함된다. 유비퀴틴에 의해 발현된 β 소단위에 추가하여, 고등 척추동물은 또한 세 가지 인터페론- γ -유도성 β 소단위 (LMP7, LMP2 및 MECL1)도 보유하는데, 이들 소단위들은 정상적인 대응부(counterparts)인, X, Y 및 Z를 대체하여 프로테아좀의 촉매 활성을 변화시킨다. 상이한 펩티드 기질의 사용을 통하여, 주요 세가지 단백질분해성 활성은 진핵성 20S 프로테아좀의 경우에 다음과 같이 정의된다: 키모트립신-유사 활성 (CT-L)-큰 소수성 단기를 절단함; 트립신-유사 활성 (T-L)-염기 잔기 다음을 절단함; 그리고 펩티딜글루타민 펩티드 가수분해 활성 (PGPH)-산성 잔기 다음을 절단함. 프로테아좀에서 두 가지 추가적인 특징화가 다소 덜된 활성은 다음과 같다: BrAAP 활성-분지형 아미노산 다음을 절단함; 그리고 SNAAP 활성-작은 중성 아미노산 다음

을 절단함. 프로테아좀의 주요 단백질 분해성 활성은 상이한 측매 부위들에 기인된 것으로 보이는데, β 소단위에서 점 돌연변이, 저해제와 γ 인터페론-유도성 β 소단위의 교환으로 이들 활성이 다양한 수준으로 변경된다.

[0005] 필요한 것은 프로테아좀 저해제를 준비하고 제조하는 개선된 방법 및 개선된 조성물이다.

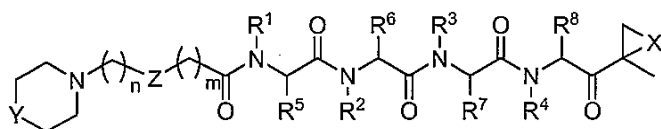
발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 발명의 요약

[0007] 본 발명은 일반적으로 프로테아좀 저해제의 합성 및 이에 유용한 중간생성물의 준비 및 정제에 관한 것이다.

[0008] 본 발명의 한 측면은 화학식 (I)의 구조를 가지는 결정형 화합물 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염이다;



I

[0009]

이때,

[0010]

X는 O; NH, 또는 N-알킬이며, 바람직하게는 O이며;

[0011]

Y는 NH, N-알킬, O, 또는 $C(R^9)_2$ 이며, 바람직하게는 N-알킬, O, 또는 $C(R^9)_2$ 이며;

[0012]

Z는 O 또는 $C(R^9)_2$ 이며, 바람직하게는 $C(R^9)_2$ 이며;

[0013]

R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 수소이고;

[0014]

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 선택되며, 이들 각각은 알킬, 아미드, 아민, 카르복실산 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염, 카르복실 에스테르, 티올, 및 티오에테르로부터 선택된 기로 선택적으로 치환되며, 바람직하게는 R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 독립적으로 선택되며, 그리고 각 R^9 는 수소가 되고, 좀더 바람직하게는, R^6 및 R^8 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이 되며, R^5 및 R^7 는 독립적으로 C_{1-6} 아랄킬이며, 각 R^9 는 수소이고;

[0015]

m은 0 내지 2의 정수이며; 그리고

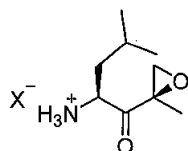
[0016]

n은 0 내지 2의 정수이며, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0017]

본 발명의 또 다른 측면은 화학식 (III)의 결정형 화합물에 관한 것이다:

[0018]



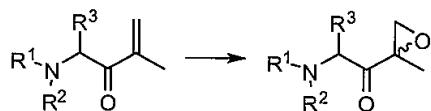
(III)

[0019]

이때, X는 임의의 적절한 반대이온(counterion)이다.

[0020]

[0021] 본 발명의 또 다른 측면은 과정 (I)에 따른 아미노산 케토-에폭시드의 합성 방법에 관한 것이다:



(I)

[0022]

[0023] 이때, R¹은 보호기 또는 아미노산의 추가 채로부터 선택되는데, 이 자체는 선택적으로 치환된, 바람직하게는 보호기, 가장 바람직하게는 전자 끄는 보호기(electron withdrawing protecting group)일 수 있고;

[0024] R²는 수소 및 C₁₋₆알킬에서 선택되며; 그리고

[0025] R³는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆헤테로아랄킬, 및 C₁₋₆아랄킬에서 선택되며; 그리고

[0026] 이때 방법은 에폭시화 조건하에 입체선택적 에폭시반응(stereoselective epoxidation)을 포함하며, 바람직하게는 피리딘, 아세트니트릴, 디메틸 포름아미드 (DMF), 디메틸설폭시드 (DMSO), N- 메틸피롤리딘 (NMP), 디메틸아세트아미드 (DMA), 테트라하이드로퓨란 (THF), 및 니트로메탄에서 선택된 공용매(cosolvent) 존재하에 차아염소산 나트륨 수용액(표백) 또는 차아염소산 칼슘 용액의 존재하에 입체 선택적 에폭시반응을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 결정형 화합물 1의 DSC(differential scanning calorimetry: 시차주사열량계) 열상을 나타낸다.

도 2는 결정형 화합물 1의 XRPD(X-ray powder diffraction: X선 분말 회절) 패턴을 나타낸다.

도 3은 결정형 화합물 1의 TG 열상을 나타낸다.

도 4는 DSC 열상과 비교하여 비결정질(amorphous)의 화합물 1의 DSC 열상을 나타낸다.

도 5는 결정형 화합물 1의 XRPD 패턴과 비교하여 비결정질의 화합물 1의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 6은 결정형 화합물 1의 TG 패턴과 비교하여 비결정질의 화합물 1의 TG 패턴을 나타낸다.

도 7은 화합물 1의 비결정질 샘플의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 8은 비결정질 화합물 1의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 9는 결정형 화합물 F의 DSC 곡선을 나타낸다.

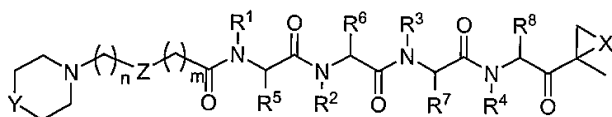
도 10는 결정형 화합물 F의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 11은 화합물 1의 결정형 구연산염의 DSC 곡선을 나타낸다.

도 12는 화합물 1의 결정형 구연산염의 XRPD 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 구조를 가지는 결정형 화합물 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염에 관한 것이며;



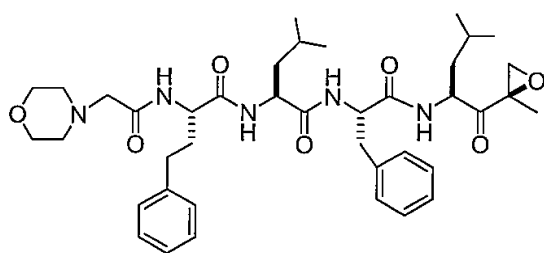
I

[0029]

[0030] 이때,

[0031] X는 O; NH, 또는 N-알킬이며, 바람직하게는 O이며;

- [0032] Y는 NH, N-알킬, O, 또는 $C(R^9)_2$ 이며, 바람직하게는 N-알킬, O, 또는 $C(R^9)_2$ 이며;
- [0033] Z는 O 또는 $C(R^9)_2$ 이며, 바람직하게는 $C(R^9)_2$ 이며;
- [0034] R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 수소이고;
- [0035] R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 선택되며, 이들 각각은 알킬, 아마이드, 아민, 카르복실산 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염, 카르복실 에스테르, 티올, 및 티오에테르로부터 선택된 기로 선택적으로 치환되며, 바람직하게는 R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 독립적으로 선택되며, 그리고 각 R^9 는 수소가 되며, 좀더 바람직하게는, R^6 및 R^8 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이 되며, R^5 및 R^7 는 독립적으로 C_{1-6} 아랄킬이며, 각 R^9 는 수소이고;
- [0036] m은 0 내지 2의 정수이며; 그리고
- [0037] n은 0 내지 2의 정수이며, 바람직하게는 0 또는 1이다.
- [0038] 특정 구체예에서, X는 O이고, 그리고 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 모두 동일하며, 바람직하게는 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 모두 수소이다. 특정 구체예에서, R^5 , R^6 , R^7 , 및 R^8 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 독립적으로 선택되며, 좀더 바람직하게는 R^6 및 R^8 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬이 되며, 그리고 R^5 및 R^7 는 독립적으로 C_{1-6} 아랄킬이다.
- [0039] 특정 바람직한 구체예에서, X는 O이고, 그리고 R^1 , R^2 , R^3 , 및 R^4 는 모두 수소이고, R^6 및 R^8 는 모두 이소부틸이며, R^5 는 페닐에틸이며, R^7 는 페닐메틸이다.
- [0040] 특정 구체예에서, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 선택되며, 이들 각각은 알킬, 아마이드, 아민, 카르복실산 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염, 카르복실 에스테르, 티올, 및 티오에테르로부터 선택된 기에 의해 선택적으로 치환된다. 특정 구체예에서, R^5 및 R^7 중 최소 하나는 알킬 치환된, 더욱 바람직하게는 퍼할로알킬로 치환된 C_{1-6} 아랄킬이다. 특정 구체예에서, R^7 는 트리플로오르메틸로 치환된 C_{1-6} 아랄킬이다.
- [0041] 특정 구체예에서, Y는 N-알킬, O, 및 CH_2 에서 선택된다. 특정 구체예에서, Z는 CH_2 이며, 그리고 m 및 n은 모두 0이다. 대안적인 특정 구체예에서, Z는 CH_2 이며, 그리고 m은 0이고, n은 2 또는 3이다. 또 다른 대안적인 특정 구체예에서, Z는 O이며, m은 1이고, 그리고 n은 2이다.
- [0042] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (II)의 결정형 화합물에 관한 것이다;



(II)

- [0043]
- [0044] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (II)의 결정형 화합물의 제법에 관계하는데, 이 방법은 다음중 하나 또는 그이상의 단계를 포함한다: (i) U.S. 특허 No. 7,232,818에 따른 비결정질 화합물을 준비하고; (ii) 유

기 용매에 비결정질 화합물을 용해시키고; (iii) 용액을 초과포화시켜 결정이 형성되도록 하고; 그리고 (iv) 결정을 여과시키거나, 결정으로부터 용액만 가만히 따르거나(decanting) 또는 임의 다른 적절한 분리 기술을 이용하여 결정을 분리시킨다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 결정화를 유도하는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 여과된 결정을 세척하는 단계, 예를 들면, 용매 또는 무용제(non-solvent) 유체를 이용한 세척단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 제법에는 건조 단계, 바람직하게는 감압, 예를 들면 진공 압력하에 건조시키는 것이 더 포함된다.

[0045] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (II)의 결정형 화합물의 제법에 관계하는데, 이 방법은 다음중 하나 또는 그이상의 단계를 포함한다: (i) 비결정질 화합물 용액을 준비하고, 이 화합물은 U.S. 특허 No. 7,232,818에 따라 유기 용매에서 준비될 수 있으며; (ii) 용액을 초과포화시켜 결정이 형성되도록 하고; 그리고 (iii) 결정을 여과시키거나, 결정으로부터 용액만 가만히 따르거나(decanting) 또는 임의 다른 적절한 분리 기술을 이용하여 결정을 분리시킨다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 결정화를 유도하는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 여과된 결정을 세척하는 단계, 예를 들면, 용매 또는 무용제 유체를 이용한 세척단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 제법에는 건조 단계, 바람직하게는 감압, 예를 들면 진공 압력하에 건조시키는 것이 더 포함된다.

[0046] 특정 구체예에서, 비결정질 화합물은 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 이소프로판올, 이소프로필 아세트산염, 이소부틸 아세트산염, 부틸 아세트산염, 프로필 아세트산염, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 및 아세톤, 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택된 유기 용매에 용해될 수 있다. 특정 구체예에서, 비결정질 화합물은 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 이소프로필 아세트산염, 메틸에틸 케톤, 및 아세톤, 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택된 유기용매에 용해될 수 있다. 특정 구체예에서, 비결정질 화합물은 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 메틸에틸케톤, 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택된 유기 용매에 용해될 수 있다. 특정 구체예에서, 유기 용매 또는 용매는 물과 복합될 수 있다.

[0047] 특정 구체예에서, 용액을 초포화상태(초과포화)로 만드는 방법은 물 또는 유기 용매 또는 이의 임의 복합물과 혼합될 수 있는 다른 극성 액체와 같은 역용매(anti-solvent)를 첨가함으로써, 용액을 냉각시키고, 용액의 용적을 감소시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 용액을 초포화상태로 만드는 방법은 역용매를 첨가하여, 용액을 실온 또는 이보다 더 낮은 온도로 냉각시키고, 그리고 용액의 용적을 감소시키는, 가령, 용액으로부터 용매를 기화시켜 용적을 감소시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 용액을 냉각시키는 방법은 수동적(가령, 용액을 실온에 방치하거나) 또는 능동적(가령, 용액을 얼음조 또는 냉동기에서 냉각시키거나)인 것일 수 있다.

[0048] 특정 구체예에서, 이 방법에는 침전 또는 결정화를 유도하는 단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 침전 또는 결정화 유도 단계는 2차 핵형성(nucleation)을 포함하는데, 이때 핵형성은 씨드 결정 존재하에 또는 환경(결정화기 벽, 교반 압축기, 초음파분해 등)과 상호작용하에 일어난다.

[0049] 특정 구체예에서, 결정의 세척 단계는 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 메틸에틸 케톤, 아세톤, 또는 이의 복합물인 역용매로부터 선택된 액체로 세척하는 것을 포함한다. 바람직하게는 결정은 역용매 및 유기 용매 복합물로 세척된다. 특정 구체예에서, 역용매는 물이다.

[0050] 특정 구체예에서, 결정의 세척 단계는 화학식 (II)의 결정형 화합물을 메탄올과 물로 세척하는 것을 포함한다.

[0051] 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 결정형 화합물은 실질적으로 순수하다. 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 결정형 화합물의 용점은 약 200 내지 약 220°C, 약 205 내지 약 215°C, 약 211 내지 약 213°C 범위이거나, 또는 약 212°C이다. 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 결정형 화합물의 DSC는 도 1에서 볼 수 있는 것과 같이 결정의 용융 및 분해로 인하여 약 212°C에서 뚜렷한 최대 흡열성을 가진다.

[0052] 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 결정형 화합물의 X-선 분말 패턴은 도 2에서 볼 수 있는 것과 같이 (θ -2 θ): 6.10; 8.10; 9.32; 10.10; 11.00; 12.14; 12.50; 13.64; 13.94; 17.14; 17.52; 18.44; 20.38; 21.00; 22.26; 23.30; 24.66; 25.98; 26.02; 27.84; 28.00; 28.16; 29.98; 30.46; 32.98; 33.22; 34.52; 39.46이다.

[0053] 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 결정형 화합물의 TG 열상(thermogram)은 도 3에서 볼 수 있는 것과 같이 25 내지 200°C 범위에서 0.0 내지 0.1% 중량 손실을 나타낸다. 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 결정형 화합물은 용매화되지 않는다(가령, 결정 격자는 용매 분자로 구성되지 않는다). 대안적 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 결정형 화합물은 용매화된다.

[0054] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식(II)의 비결정질 화합물을 준비하는 방법에 관한 것으로 이 방법은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함한다: (i) 결정형 화합물을 유기 용매에 용해시키고; (ii) 용액을 초과포화시켜 결정

이 형성되도록 하고; 및 (iii) 결정을 여과시키거나, 결정으로부터 용액만을 따라내거나(decanting) 또는 임의의 다른 적절한 분리 기술을 이용하여 결정을 분리시킨다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 결정화를 유도하는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 비결정질 화합물을 세척하는 단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 제법에는 건조 단계, 바람직하게는 감압, 예를 들면 진공 압력하에 건조시키는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 결정형 염에 관한 것으로, 이때 반대이온(counterion) 염은 브롬화물, 염화물, 황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 트리플루오르아세트산염, 구연산염, 메탄술포네이트, 길초산염(valerate), 올레산염(oleate), 팔미트산염(palmitate), 스테아르산염(스테아르산염), 라우르산염(laurate), 벤조산염(benzoate), 유산염(lactate), 숙신산염(succinate), 토실산염(토실산염), 말론산염(malonate), 말레인산염(maleate), 푸마르산염(fumarate), 숙신산염(succinate), 타르타르산염(tartrate), 메실산염(mesylate), 2-하이드록시에탄술포산염 및 기타 유사염으로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, 반대이온염은 구연산염, 타르타르산염, 트리플루오르아세트산염, 메탄술포산염, 톨루엔술포산염, 염화물, 및 브롬화물로부터 선택되며, 바람직하게는 구연산염이다.

[0055] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물의 결정형 염을 준비하는 방법에 관한 것으로, 다음중 하나 또는 그이상의 단계를 포함한다: (i) 화학식(II)의 화합물 용액을 준비하고; (ii) 적절한 산을 첨가시키고; (iii) 용액을 초과포화시켜 결정이 형성되도록 하고; 그리고 (iv) 결정을 여과시키거나, 결정으로부터 용액만을 가만히 따르거나(decanting) 또는 임의의 다른 적절한 분리 기술을 이용하여 결정을 분리시킨다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 결정화를 유도하는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 화합물을 가령, 용매 또는 역용매로 세척하는 단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 제법에는 건조 단계, 바람직하게는 감압, 예를 들면 진공 압력하에 건조시키는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 염은 자유 염기보다는 용매에 덜 용해되며, 산이 용액에 첨가됨으로써 그 자체로 용액이 초과포화가 될 수 있다.

[0056] 특정 구체예에서, 반대이온 염은 브롬화물, 염화물, 황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 트리플루오르아세트산염, 구연산염, 메탄술포산염, 길초산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 유산염, 숙신산염, 토실산염, 말론산염, 말레인산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 메실산염, 2-하이드록시에탄술포산염, 및 유사염으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 반대이온염은 구연산염, 타르타르산염, 트리플루오르아세트산염, 메탄술포산염, 톨루엔술포산염, 염화물, 및 브롬화물로부터 선택되며, 바람직하게는 구연산염이다.

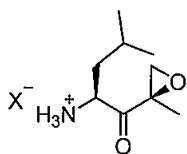
[0057] 특정 구체예에서, 유기 용매는 THF, 아세토니트릴, 에테르, 및 MTBE, 또는 이들의 임의의 복합물로부터 선택되며, 바람직하게는 THF 또는 아세토니트릴, 또는 이의 복합물로부터 선택된다.

[0058] 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물의 결정형 구연산염은 실질적으로 순수하다. 화학식 (II)의 화합물의 결정형 구연산염의 용점은 약 180℃ 내지 약 190℃ 범위 또는 약 184 내지 약 188℃ 범위가 된다.

[0059] 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물의 결정형 구연산염의 DSC는 도 11에서 볼 수 있는 것과 같이 결정의 용융 및 분해로 인하여 약 212℃에서 뚜렷한 최대 흡열성을 가진다.

[0060] 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물의 결정형 구연산염의 X-선 분말 패턴은 도 12에서 볼 수 있는 것과 같이, ($\theta-2\theta^\circ$): 4.40; 7.22; 9.12; 12.36; 13.35; 14.34; 15.54; 16.14; 16.54; 17.00; 18.24; 18.58; 19.70; 19.90; 20.30; 20.42; 21.84; 22.02; 23.34; 23.84; 24.04; 24.08; 24.48; 24.76; 25.48; 26.18; 28.14; 28.20; 28.64; 29.64; 31.04; 31.84; 33.00; 33.20; 34.06; 34.30; 34.50; 35.18; 37.48; 37.90; 39.48이다.

[0061] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (III)의 결정형 화합물에 관한 것으로,



(III)

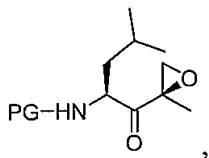
[0062] 이때, X는 임의의 적절한 반대이온이다.

[0063]

[0064] 특정 구체예에서, X는 브롬화물, 염화물, 황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 트리플루오르아세트산염, 구연

산염, 메탄술폰산염, 길초산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 유산염, 숙신산염, 토실산염, 말론산염, 말레인산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 메실산염, 2-하이드록시에탄술폰산염, 및 유사한 염으로부터 선택된 반대이온이다. (Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19. 참고). 특정 구체예에서, X는 트리플로오르아세트산염, 메탄술폰산염, 톨루엔술폰산염, 아세트산염, 염화물, 및 브롬화물로부터 선택되며, 바람직하게는 트리플로오르아세트산염이다.

[0065] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (III)의 결정형 화합물을 준비하는 방법에 관한 것으로, 다음중 하나 또는 그이상의 단계를 포함한다: (i) Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88 또는 U.S. 특허 출원 2005-0256324에 따라 화학식 (IV)의 화합물을 준비하고;

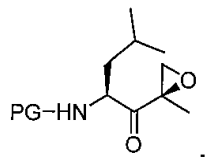


(IV)

[0066]

[0067] 이때, PG는 적절한 보호기 (가령, Boc 또는 Cbz)임; (ii) 화학식 (IV)의 화합물을 유기 용매에 용해시키고; (iii) 적절한 산을 첨가시키고; (iv) 용액을 초과포화시켜 결정이 형성되도록 하고; 그리고 (iv) 결정을 여과시키거나, 결정으로부터 용액만을 가만히 따르거나(decanting) 또는 임의 다른 적절한 분리 기술을 이용하여 결정을 분리시킨다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 결정화를 유도하는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 화합물을 가령, 용매 또는 역용매로 세척하는 단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 제법에는 건조 단계, 바람직하게는 감압, 예를 들면 진공 압력하에 건조시키는 것이 더 포함된다.

[0068] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (III)의 결정형 화합물을 준비하는 방법에 관한 것으로, 다음중 하나 또는 그이상의 단계를 포함한다: (i) Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88 또는 U.S. 특허 출원 2005-0256324에 따라 화학식 (IV)의 비결정질 화합물 용액을 준비하고;



(IV)

[0069]

[0070] 이때, PG는 적절한 보호기 (가령, Boc 또는 Cbz)임; (ii) 용액을 초과포화시켜 결정이 형성되도록 하고; 그리고 (iii) 결정을 여과시키거나, 결정으로부터 용액만을 가만히 따르거나(decanting) 또는 임의 다른 적절한 분리 기술을 이용하여 결정을 분리시킨다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 결정화를 유도하는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 화합물을 가령, 용매 또는 역용매로 세척하는 단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 제법에는 건조 단계, 바람직하게는 감압, 예를 들면 진공 압력하에 건조시키는 것이 더 포함된다.

[0071] 특정 구체예에서, 산은 브롬화수소산, 염화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 트리플로오르아세트산, 구연산, 메탄술폰산, 길초산, 올레산, 팔미트산, 스테아르산, 라우르산, 벤조산, 유산, 숙신산, p-톨루엔술폰산, 구연산, 말론산, 말레인산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 메탄술폰산, 2-하이드록시에탄술폰산 및 유사 산으로부터 선택된다. 바람직하게는 산은 트리플로오르아세트산이다.

[0072] 특정 구체예에서, X는 브롬화물, 염화수소물, 황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 트리플로오르아세트산염, 구연산염, 메탄술폰산염, 길초산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 유산염, 숙신산염, 토실산염, 말론산염, 말레인산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 메실산염, 2-하이드록시에탄술폰산염, 및 유사한 반대이온으로부터 선택된다. (예를 들면, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19. 참고). 특정 구체예에서, X는 트리플로오르아세트산염, 메탄술폰산염, 톨루엔술폰산염, 아세트산염, 염화물, 및 브롬화물로부터 선택되며, 바람직하게는 트리플로오르아세트산염이다.

[0073] 특정 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물은 디클로로메탄, 에틸 아세트산염, 이소프로필 아세트산염, 이소부틸 아세트산염, 부틸 아세트산염, 프로필 아세트산염, 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE), 또는 이들의

임의 복합물로부터 선택된 유기 용매에 용해될 수 있다. 특정 구체예에서, 유기 용매는 디클로로메탄, 에틸 아세트산염, MTBE, 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택되며, 바람직하게는 디클로로메탄과 MTBE 또는 에틸 아세트산염과 MTBE이다.

[0074] 특정 구체예에서, 용액을 초과포화로 만드는 단계는 헥산 또는 헵탄과 같은 역용매 또는 유기용매와 혼합가능한 또 다른 액체를 추가시켜, 용액이 냉각되도록 하고, 용액 또는 이들의 임의 복합물의 용적을 감소시키는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 용액을 초과포화로 만드는 단계는 역용매를 추가시켜, 용액이 실온 또는 이보다 낮은 온도로 냉각되도록 하고, 예를 들면, 용액으로부터 용매를 기화시켜, 용액의 용적을 감소시키는 것을 포함한다.

[0075] 특정 구체예에서, 역용매는 헥산 또는 헵탄이며, 바람직하게는 헵탄이다. 특정 구체예에서, 결정의 세척은 역용매, 에틸 아세트산염, 디클로로메탄, 또는 이의 복합물로부터 선택된 액체로 세척하는 단계를 포함한다. 바람직하게는 결정은 역용매, 바람직하게는 헵탄으로 세척된다.

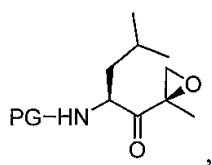
[0076] 특정 구체예에서, 화학식 (III)의 결정형 화합물의 DSC는 도 9에서 볼 수 있는 것과 같이 결정의 용융 및 분해로 인하여 약 137°C에서 뚜렷한 최대 흡열성을 가진다.

[0077] 특정 구체예에서, 도 12에서 볼 수 있는 것과 같이 화학식 (II)의 화합물의 결정형 구연산염의 X-선 분말 패턴은 다음과 같다. (2θ): 8.84; 15.18; 15.32; 16.20; 16.82; 17.66; 18.26; 19.10; 21.20; 22.58; 23.06; 23.52; 25.32; 26.58; 28.60; 30.08; 30.48; 30.84; 32.20; 36.14; 37.12.

[0078] 특정 구체예에서, 화학식 (III)의 결정형 화합물은 용매화되지 않는다(가령, 결정 격자는 용매 분자로 구성되지 않는다). 대안적 특정 구체예에서, 화학식 (III)의 결정형 화합물은 용매화된다.

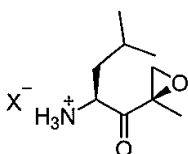
[0079] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (II)의 결정형 화합물을 준비하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함한다:

[0080] (i) 제 1 유기용매에서 화학식(IV)의 용액을 준비하고, 이때 PG는 적절한 보호기 (가령, Boc 또는 Cbz)임;



(IV)

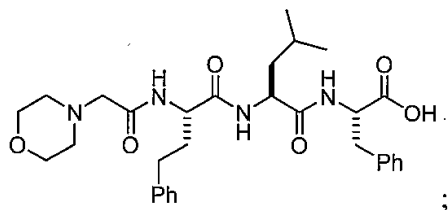
- [0081] (ii) 적절한 산을 첨가하고;
- [0082] (iii) 용액을 초과포화시켜 결정이 형성되도록 하고;
- [0083] (iv) 결정을 분리시켜 화학식 (III)의 결정형 화합물을 제공하고;



(III)

[0084] 이때, X는 임의 적절한 반대이온임.

[0087] (v) 화학식 (III)의 결정형 화합물과 화학식 (V)의 화합물을 반응시켜, 화학식 (II)의 화합물을 제공하고;



(V)

[0088] (vi) 제 2 유기 용매에서 화학식 (II)의 화합물 용액을 준비하고;

[0090] (vii) 용액을 초과포화시켜 결정이 형성되도록 하고; 그리고

[0091] (viii) 결정을 여과시키거나, 결정으로부터 용액만을 가만히 따르거나(decanting) 또는 임의 다른 적절한 분리 기술을 이용하여 화학식 (II)의 결정형 화합물을 분리시킨다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 결정화를 유도하는 것이 더 포함된다. 특정 구체예에서, 준비 방법에는 화합물을 가열, 용매 또는 역용매로 세척하는 단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 제법에는 건조 단계, 바람직하게는 감압, 예를 들면 진공 압력하에 건조시키는 것이 더 포함된다.

[0092] 특정 구체예에서, 산은 브롬화수소산, 염화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 트리플로오르아세트산, 구연산, 메탄술포산, 길초산, 올레산, 팔미트산, 스테아르산, 라우르산, 벤조산, 유산, 숙신산, p-톨루엔술포산, 구연산, 말론산, 말레인산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 메탄술포산, 2-하이드록시에탄술포산 및 유사 산으로부터 선택된다. 바람직하게는 산은 트리플로오르아세트산이다.

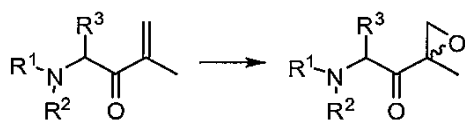
[0093] 특정 구체예에서, X는 브롬화물, 염화수소물, 황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 트리플로오르아세트산염, 구연산염, 메탄술포산염, 길초산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 유산염, 숙신산염, 토실산염, 말론산염, 말레인산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 메실산염, 2- 하이드록시에탄술포산염, 및 유사한 반대이온으로부터 선택된다. (예를 들면, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19. 참고). 특정 구체예에서, X는 트리플로오르아세트산염, 메탄술포산염, 톨루엔술포산염, 아세트산염, 염화물, 및 브롬화물로부터 선택되며, 바람직하게는 트리플로오르아세트산염이다.

[0094] 특정 구체예에서, 제 1 유기 용매는 디클로로메탄, 에틸 아세트산염, 이소프로필 아세트산염, 이소부틸 아세트산염, 부틸 아세트산염, 프로필 아세트산염, 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE), 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 유기 용매는 디클로로메탄, 에틸 아세트산염, MTBE, 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택되며, 바람직하게는 디클로로메탄과 MTBE 또는 에틸 아세트산염과 MTBE이다.

[0095] 특정 구체예에서, 제 2 유기 용매는 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 이소프로판올, 이소프로필 아세트산염, 이소부틸 아세트산염, 부틸 아세트산염, 프로필 아세트산염, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 및 아세톤, 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 비결정질 화합물은 세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 아세톤, 또는 이들의 임의 복합물로부터 선택된 유기용매에 용해될 수 있다. 특정 구체예에서, 유기 용매 또는 용매는 물과 복합될 수 있다. 특정 구체예에서, 준비 단계에는 화학식 (II) 또는 (III)의 결정 또는 이들 모두의 결정을 세척시키는 단계가 더 포함된다. 특정 구체예에서, 화학식 (II)의 화합물 결정을 세척하는 단계는 역용매, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세트산염, 아세톤, 또는 이들의 복합물로부터 선택된 액체로 세척하는 단계를 포함한다. 바람직하게는 화학식 (II)의 화합물의 결정은 역용매와 유기 용매 복합물로 세척된다. 특정 구체예에서, 결정의 세척은 화학식 (II)의 결정형 화합물을 메탄올과 물로 세척시키는 단계를 포함한다. 특정 구체예에서, 화학식 (III)의 화합물의 결정의 세척은 역용매, 에틸 아세트산염, 디클로로메탄, 또는 이들의 복합물로부터 선택된 액체로 세척되는 단계를 포함한다. 바람직하게는 화학식 (III)의 화합물의 결정은 역용매, 바람직하게는 헵타노로 세척된다. 특정 구체예에서, 준비 단계에는 화학식 (II) 또는 (III)의 결정 또는 이 두 결정 모두를 건조시키는 단계가 더 포함되며, 바람직하게는 진공 압력과 같은 감압하에서 건조시키는 단계가 더 포함된다.

[0096] 특정 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 결정형 화합물 또는 화학식 (II)의 결정형 화합물 및 약학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 약학 조성물은 정제, 캡슐 그리고 주사액으로부터 선택된다.

[0097] 본 발명은 또한 상기화학식 (III) 및 (IV)와 같은 에폭시케톤의 합성 방법에 관한 것이기도 하다. 따라서, 다른 측면에서 과정 (I)에 따른 아미노산 케토-에폭시드를 준비하는 방법을 본 발명은 제공한다.



(I)

[0098]

[0099] 이때, R^1 은 보호기 또는 아미노산의 추가 쇠로부터 선택되는데, 이 자체는 선택적으로 치환된, 바람직하게는 보호기, 가장 바람직하게는 전자 끄는 보호기(electron withdrawing protecting group)일 수 있고;

[0100] R^2 는 수소 및 C_{1-6} 알킬에서 선택되며; 그리고

[0101] R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 선택되며; 그리고

[0102] 이때 방법은 에폭시화 조건하에 입체선택적 에폭시반응(stereoselective epoxidation)을 포함하며, 바람직하게는 피리딘, 아세트니트릴, 디메틸 포름아미드 (DMF), 디메틸술폰(DMSO), N- 메틸피롤리딘 (NMP), 디메틸아세트아미드 (DMA), 테트라하이드로퓨란 (THF), 및 니트로메탄에서 선택된 공용매(cosolvent) 존재하에 차아염소산 나트륨 수용액(표백) 또는 차아염소산 칼슘 용액 존재하에 입체 선택적 에폭시반응을 포함한다.

[0103] 특정 구체예에서, 공용매는 NMP 및 피리딘으로부터 선택되며, 바람직하게는 피리딘이다.

[0104] 특정 구체예에서, 에폭시화반응은 피리딘, 아세트니트릴, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF, 및 니트로메탄으로부터 선택된 공용매, 바람직하게는 NMP 또는피리딘, 더욱 바람직하게는 피리딘인 공용매 존재하에 수용성 차아염소산나트륨 용액을 이용하여 실시된다. 특정 구체예에서, 에폭시화반응은 피리딘 존재하에 10% 수용성 차아염소산나트륨 용액을 이용한다. 특정 구체예에서, 에폭시화반응은 NMP 존재하에 차아염소산칼슘 용액을 이용하여 실시된다.

[0105] 특정 구체예에서, R^1 은 보호기 또는 아미노산의 추가 쇠로부터 선택되는데, 이 자체는 선택적으로 치환된다. 바람직하게는 R^1 은 보호기, 가장 바람직하게는 전자 끄는 보호기(electron withdrawing protecting group)이다.

[0106] 특정 구체예에서, R^1 은 *t*-부톡시 카르보닐 (Boc), 벤조일 (Bz), 플루오렌-9-yl 메톡시카르보닐 (Fmoc), 트리클로로에톡시카르보닐 (Troc), 및 벤질옥시 카르보닐 (Cbz)로부터 선택된다. 특정 구체예에서, R^1 은 *t*-부톡시 카르보닐 (Boc), 벤조일 (Bz), 트리클로로에톡시카르보닐 (Troc), 및 벤질옥시 카르보닐 (Cbz)로부터 선택되며, 바람직하게는 Cbz 또는 Boc로부터 선택된다. 특정 적절한 구체예에서, R^1 은 Boc이다.

[0107] 특정 구체예에서, R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, 및 C_{1-6} 아랄킬에서 선택된다. 바람직한 구체예에서, R^3 는 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 이소부틸이다. 특정 바람직한 구체예에서, R^3 는 C_{1-6} 아랄킬, 바람직하게는 페닐메틸, 4-하이드록시페닐메틸, 또는 2-페닐에틸이다.

[0108] 특정 구체예에서, 입체선택적 에폭시화반응은 탄소를 보유한 R^3 의 상당한 이성질체화(epimerization)를 초래하지 않는 조건, 예를 들면, 탄소를 보유한 R^3 가 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만의 이성질체화가 되는 조건하에서 실행된다. 특정 구체예에서, 입체선택적 에폭시화반응은 산물이 약 90%이상, 95% 이상, 98%이상 또는 99%이상 부분입체이성질체적으로 순수하도록 실행된다.

[0109] 특정 구체예에서, 에폭시화반응은 약 -15°C 내지 약 10°C , 약 -10°C 내지 약 5°C 또는 약 -5°C 내지 약 0°C 범위의 온도에서 실시된다.

[0110] 특정 구체예에서, 과정 (1)의 화합물은 다음의 입체 화학을 가진다:

[0111]

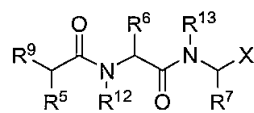


[0112] 특정 구체예에서, 입체선택적 에폭시화반응은 산물이 약 90%이상, 95% 이상, 98%이상 또는 99%이상 부분입체이성질체적으로 순수하도록 실행된다.

[0113] 다양한 N-보호기의 이용, 가령, 벤질옥시 카르보닐 기 또는 t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 다양한 결합(coupling) 시약들, 가령, 디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1,3-디이소프로필카르보디이미드 (DIC), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 (EDC), N-하이드록시아자벤조트리아졸 (HATU), 카르보닐디이미다졸, 또는 1-하이드록시벤조트리아졸 모노하이드레이트 (HOBt), 및 다양한 절단 조건: 예를 들면, 트리플루오르아세트산 산 (TFA), HCl 디옥산, 유기 용매(가령, 메탄올 또는 에틸 아세트산염과 같은)에서 Pd/C 상에서 수소화반응), 트리 스 붕소(트리플루오르아세트산염), 및 시아노겐 브롬화물, 및 중간생성물의 분리 및 정제와 용액에서의 반응 조건등은 펩티드 합성 분야에서 잘 공지되어 있고, 그리고 본 화합물 준비에 균등하게 적용될 수 있다(Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999).

[0114] 특정 구체예에서, 아미노산 케토-에폭시드는 사용가능하다면, 아민의 탈보호(deprotection), 그리고 아미노산의 쇠와 결합 등에 의해 추가 변형될 수 있다. 이와 같은 단편들의 결합 방법은 당분야에 잘 공지되어있다 (Elofsson, M., et al. (1999) Chemistry & Biology, 6:81 1-822; Elofsson, M., et al (1999) Chemistry & Biology, 6:81 1 -822). 바람직한 구체예에서, 아미노산의 쇠는 하나 내지 세 개의 아미노산을 포함한다.

[0115] 특정 구체예에서, 아미노산의 쇠는 화학식 (VI) 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염의 구조를 가진다:



(VI)

[0116]

[0117] 하기에서, 각 A는 C=O, C=S, 및 SO₂로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 C=O이거나; 또는 A는 Z 생성에 근접할 때 선택적으로 공유 결합이며;

[0118] L은 없거나 또는 C=O, C=S, 및 SO₂로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 L은 없거나 또는 C=O이며;

[0119] M은 없거나 또는 C₁₋₁₂알킬이며, 바람직하게는 C₁₋₈알킬이며;

[0120] Q는 없거나 또는 O, NH, 및 N-C₁₋₆알킬이며, 바람직하게는 Q는 없거나 또는 O, 또는 NH이며, 가장 바람직하게는 Q는 없거나 O이다;

[0121] X는 COOH 또는 이의 활성화된 형태이며, 바람직하게는 X는 COOH, COCl, 또는 CON(Me)(OMe)이며, 가장 바람직하게는 X는 COOH 또는 COCl이며;

[0122] Y는 없거나 또는 O, NH, 및 N-C₁₋₆알킬, S, SO, SO₂, CHOR¹⁷, 및 CHCO₂R¹⁷이며;

[0123] 각 Z는 독립적으로 O, S, NH, 및 N-C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 O이며; 또는 Z는 A 발생에 근접할 때 선택적으로 공유결합이며;

[0124] 이때, R⁵, R⁶, 및 R⁷는 각각 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, 아릴, 및 C₁₋₆아릴알킬로부터 선택되며, 이들중 임의의 것은 선택적으로 아미드, 아민, 카르복실산 (또는 이의 염), 에스테르 (C₁₋₆알킬 및 C₁₋₅알킬 에스테르 및 아릴 에스테르 포함), 티올, 또는 티오에테르 치환체로 치환되며;

- [0126] R^9 는 $N(R^{10})LQR^{11}$ 이며;
- [0127] R^{10} , R^{12} , 및 R^{13} 는 독립적으로 수소, OH, 및 C_{1-6} 알킬이며, 바람직하게는, R^{10} 은 수소, OH, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 그리고 R^{12} 및 R^{13} 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소이며; R^{11} 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, $R^{15}ZAZ-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{18}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $R^{15}ZAZ-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{17})_2N-C_{1-12}$ 알킬-, $(R^{17})_3N^+-C_{1-12}$ 알킬-, 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, $R^{18}SO_2C_{1-8}$ 알킬- 및 $R^{18}SO_2NH$ 로부터 선택되며; 바람직하게는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, $R^{15}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{18}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-, $R^{15}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{17})_2N-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{17})_3N^+-C_{1-8}$ 알킬-; 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, $R^{18}SO_2C_{1-8}$ 알킬- 및 $R^{18}SO_2NH$ 로부터 선택되며, 이때 각 Z 및 A의 생성은 독립적으로 공유 결합이외의 것이거나 또는
- [0128] R^{10} 및 R^{11} 는 함께 C_{1-6} 알킬-Y- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-ZAZ- C_{1-6} 알킬, ZAZ- C_{1-6} 알킬-ZAZ- C_{1-6} 알킬, ZAZ- C_{1-6} 알킬-ZAZ, 또는 C_{1-6} 알킬-A이며, 따라서 링을 형성하게 되고; 바람직하게는 C_{1-2} 알킬-Y- C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 알킬-ZA- C_{1-2} 알킬, A- C_{1-2} 알킬-ZA- C_{1-2} 알킬, A- C_{1-3} 알킬-A, 또는 C_{1-4} 알킬-A이며, 이때 각 Z와 A의 발생은 독립적으로 공유결합이외의 것이며;
- [0129] R^{15} 및 R^{16} 는 독립적으로 수소, 금속 양이온, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케일, C_{1-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소, 금속 양이온, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나, 또는 R^{15} 및 R^{16} 는 함께 C_{1-6} 알킬이며, 따라서 링을 형성하며;
- [0130] 각 R^{17} 는 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0131] R^{18} 는 독립적으로 수소, OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴로부터 선택되며, 순열 ZAZ의 임의 생성시 순열중 최소 하나의 구성부는 공유결합이외의 것이어야 한다는 조건이다.
- [0132] 일부 구체예에서, R^5 , R^6 , 및 R^7 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, R^6 는 C_{1-6} 알킬이며 및 R^5 과 R^7 는 C_{1-6} 아랄킬이다. 가장 바람직한 구체예에서, R^6 는 이소부틸이며, R^5 는 2-페닐에틸이며, 그리고 R^7 는 페닐메틸이다. 특정 구체예에서, L 및 Q는 없으며, R^{11} 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐로부터 선택된다. 이와 같은 구체예에서, R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이며, 그리고 및 R^{11} 은 부틸, 알릴, 프로파르길, 페닐메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 및 4-피리딜로부터 선택된다.
- [0133] 다른 구체예에서, L은 SO_2 이며, Q는 없고, 그리고 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 메틸 및 페닐로부터 선택된다.
- [0134] 특정 구체예에서, L은 C=O이며, 그리고 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, $R^{15}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{18}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)PC(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-; $R^{15}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-,

(R^{17})₂N-C₁₋₈알킬-, (R^{17})₃N⁺-C₁₋₈알킬-, 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, R^{18} SO₂C₁₋₈알킬-, 및 R^{18} SO₂NH-로부터 선택되며, 이때 Z와 A 각 발생은 독립적으로 공유결합 이외의 것이다. 특정 구체예에서, L은 C=O이며, Q는 없고, R^{11} 은 H이다.

[0135] 특정 구체예에서, R^{10} 은 C₁₋₆알킬이며, R^{11} 은 C₁₋₆알킬이고, Q는 없고, L은 C=O이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 에틸, 이소프로필, 2,2,2-트리플로오르에틸, 또는 2-(메틸술포닐)에틸이다.

[0136] 다른 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없으며, R^{11} 은 C₁₋₆아랄킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 2-페닐에틸, 페닐메틸, (4-메톡시페닐)메틸, (4-클로로페닐)메틸, 및 (4-플로오르페닐)메틸로부터 선택된다. 다른 구체예에서, L은 C=O이며, Q는 없고, R^{10} 은 C₁₋₆알킬이며, R^{11} 은 아릴이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 치환된 또는 치환안된 페닐이다.

[0137] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없거나 0이며, n은 0 또는 1이며, 그리고 R^{11} 은 (CH₂)_n카르보시클릴이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 시클로프로필 또는 시클로헥실이다.

[0138] 특정 구체예에서, L 및 A는 C=O이고, Q는 없고, Z는 0이며, n은 1 내지 8중 임의 정수(바람직하게는 1)이고, 및 R^{11} 은 R^{15} ZA-C₁₋₈알킬-, R^{18} Z-C₁₋₈알킬-, R^{15} ZA-C₁₋₈알킬-ZAZ-C₁₋₈알킬-, (R^{15} O)(R^{16} O)P(=O)O-C₁₋₈알킬-ZAZ-C₁₋₈알킬-, (R^{15} O)(R^{16} O)P(=O)O-C₁₋₈알킬-Z-C₁₋₈알킬-, 그리고 헤테로시클릴MZA-C₁₋₈알킬-,로부터 선택되며, 이때 A 발생은 독립적으로 공유결합 이외의 것이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^7 은 헤테로시클릴MZA-C₁₋₈알킬-이며, 이때, 치환된 또는 치환안된 옥소디옥소레닐 또는 N(R^{12})(R^{13})이며, 이때 R^{12} 및 R^{13} 는 함께 C₁₋₆알킬-Y-C₁₋₆알킬이며, 바람직하게는 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이며, 따라서 링을 형성한다.

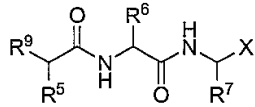
[0139] 특정 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, n은 1 내지 8의 정수이며, R^{11} 은 (R^{15} O)(R^{16} O)P(=O)O-C₁₋₈알킬-ZAZ-C₁₋₈알킬-, (R^{17})₂N-C₁₋₈알킬-, (R^{17})₃N⁺-(CH₂)_n-, 및 헤테로시클릴M-으로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 C₁₋₈알킬N(R^{17})₂ 또는 -C₁₋₈알킬N⁺(R^{17})₃,이며, 이때 R^{17} 은 C₁₋₆알킬이다. 이와 같은 다른 구체예에서, R^{11} 은 헤테로시클릴M-이며, 이때 헤테로시클릴은 몰포리노, 피페리디노, 피페리지노, 그리고 피롤리딘으로부터 선택된다.

[0140] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, R^{10} 은 C₁₋₆알킬이고, Q는 0 및 NH에서 선택되며, 그리고 및 R^{11} 은 C₁₋₆알킬, 시클로알킬-M, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 선택된다. 다른 구체예에서, L은 C=O이고, R^{10} 은 C₁₋₆알킬이고, Q는 0 및 NH에서 선택되며, 그리고 및 R^{11} 은 C₁₋₆알킬이고, 이때 C₁₋₆알킬은 메틸, 에틸, 및 이소프로필로부터 선택된다. 추가 구체예에서, L은 C=O이고, R^{10} 은 C₁₋₆알킬이고, Q는 0 및 NH에서 선택되며, 그리고 및 R^{11} 은 C₁₋₆아랄킬이고, 이때 아랄킬은 페닐메틸이다. 다른 구체예에서, L은 C=O이고, R^{10} 은 C₁₋₆알킬이고, Q는 0 및 NH에서 선택되며, 그리고 및 R^{11} 은 C₁₋₆헤테로아랄킬이고, 이때 헤테로아랄킬은 (4-피리딜)메틸이다.

[0141] 특정 구체예에서, L은 없거나 또는 C=O이고, 그리고 R^{10} 및 R^{11} 는 함께 C₁₋₆알킬-Y-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-ZA-C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알킬-A이며, 각 Z와 A 발생은 각각 독립적으로 공유결합 이외의 것이며, 따라서 링이 형성된다. 적절한 구체예에서, L은 C=O이고, Q 및 Y는 없으며, 그리고 R^{10} 및 R^{11} 는 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L 및 Q는 없으며, 그리고 R^{10} 및 R^{11} 는 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에

서, L은 C=O이고, Y는 없고, 그리고 R^{10} 및 R^{11} 는 함께 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L과 A는 C=O이며, 그리고 R^{10} 및 R^{11} 는 함께 C_{1-2} 알킬-ZA- C_{1-2} 알킬이다.

[0142] 특정 구체예에서, 아미노산 쇠는 화학식 (V)의 구조를 가지며;



(VII)

- [0143]
- [0144] 하기에서, 각 A는 독립적으로 C=O, C=S, 및 SO_2 로부터 선택되며, 바람직하게는 C=O이거나; 또는 Z 발생시 근접할 때 선택적으로 공유결합이 되며;
- [0145] B는 독립적으로 C=O, C=S, 및 SO_2 에서 선택되며, 바람직하게는 C=O가 되며;
- [0146] D는 없거나 또는 C_{1-8} 알킬이며;
- [0147] G는 O, NH, 및 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;
- [0148] K는 없거나 C=O, C=S, 및 SO_2 로부터 선택되며, 바람직하게는 K는 없거나 C=O이며;
- [0149] L은 없거나 C=O, C=S, 및 SO_2 로부터 선택되며, 바람직하게는 L은 없거나 C=O이며;
- [0150] M은 없거나 C_{1-8} 알킬이며;
- [0151] Q는 없거나 또는 O, NH, 및 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 Q는 없고, O, 또는 NH이며, 가장 바람직하게는 Q는 없고;
- [0152] X는 COOH 또는 이의 활성형이며, 바람직하게는 X는 COOH, COCl, 또는 CON(Me)(OMe)이며, 가장 바람직하게는 X는 COOH 또는 COCl이며;
- [0153] 각 V는 독립적으로 없거나 또는 O, S, NH, 및 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 V는 없거나 O이며;
- [0154] W는 없거나 독립적으로 O, S, NH, 및 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 O이 되며;
- [0155] Y는 없거나 독립적으로 O, NH, 및 N- C_{1-6} 알킬, S, SO, SO_2 , $CHOR^{17}$, 및 $CHCO_2R^{17}$ 로부터 선택되며;
- [0156] 각 Z는 독립적으로 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 O이 되며; 또는 A 발생시 인접할 때 선택적으로 공유결합이며;
- [0157] R^5 , R^6 , 및 R^7 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 및 $R^{16}DVKOC_{1-6}$ 알킬로부터 선택되며, 이때 R^5 및 R^7 중 최소 하나는 $R^{16}DVKOC_{1-3}$ 알킬이며;
- [0158] R^9 는 $N(R^{10})LQR^{11}$ 이며;
- [0159] R^{10} 은 수소, OH, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며;
- [0160] R^{11} 은 아미노산 쇠, 수소, 보호기, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 이들중 임의의 것은 할로젠, 카르보닐, 니트로, 하이드록시, 아릴, C_{1-5} 알킬 중에서 선택적으로 치환되거나; 또는 R^{11} 은 C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{1-6} 아랄킬, C_{1-6} 헤테로아랄킬, $R^{12}ZAZ-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{15}ZAZ-C_{1-6}$ 알킬-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $R^{12}ZAZ-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{14})_2N-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{14})_3N^+-C_{1-8}$ 알킬-, 헤테-

로시클릴M⁻, 카르보시클릴M⁻, R¹⁵SO₂C₁₋₈알킬-, 및 R¹⁵SO₂NH로부터 선택되거나; 또는

[0161] R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 C₁₋₆알킬-Y-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-ZAZ-C₁₋₆알킬, ZAZ-C₁₋₆알킬-ZAZ-C₁₋₆알킬, ZAZ-C₁₋₆알킬-ZAZ, 또는 C₁₋₆알킬-ZAZ이며;

[0162] R¹² 및 R¹³은 독립적으로 수소, 금속 양이온, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 선택되거나, 바람직하게는 수소, 금속 양이온, 및 C₁₋₆알킬이며,

[0163] R¹² 및 R¹³은 함께 C₁₋₆알킬이며, 따라서 링을 형성하며;

[0164] 각 R¹⁴는 독립적으로 수소 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 C₁₋₆알킬이며;

[0165] 각 R¹⁵는 독립적으로 수소, OR¹⁴, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 선택되며;

[0166] R¹⁶은 수소, (R¹⁷O)(R¹⁸O)P(O)W⁻, R¹⁷GB⁻, 헤테로시클릴-, (R¹⁹)₂N⁻, (R¹⁹)₃N⁺, R¹⁹SO₂GBG⁻, 및 R¹⁷GBC₁₋₈알킬-로부터 선택되며, 이때 C₁₋₈알킬 모이어티는 OH, C₁₋₈알킬W (할로젠으로 선택적으로 치환되며, 바람직하게는 플루오린으로 치환됨), 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 및 C₁₋₆아랄킬로부터 선택되며, 바람직하게는 최소 하나의 R¹⁶ 발생은 수소이외의 것이며;

[0167] R¹⁷ 및 R¹⁸는 수소, 금속 양이온, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 독립적으로 선택되며, 바람직하게는 수소, 금속 양이온, 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되거나 또는

[0168] R¹⁷ 및 R¹⁸는 함께 C₁₋₆알킬이며, 따라서 링을 형성하고; 그리고

[0169] 각 R¹⁹는 수소, OR¹⁴, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0170] D, G, V, K, 및 W는 O-O, N-O, S-N, 또는 S-O 결합이 없도록 선택된다.

[0171] 특정 구체예에서, R⁵, R⁶, 및 R⁷는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, 아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 R¹⁶DVKOC₁₋₃알킬-로부터 각각 독립적으로 선택되며, 이때 R⁵ 및 R⁷중 최소 하나는 R¹⁶DVKOC₁₋₃알킬-이다. 바람직한 구체예에서, R⁵ 및 R⁷중 하나는 C₁₋₆아랄킬이고 나머지 하나는 R¹⁶DVKOC₁₋₃알킬-이고, 그리고 R⁶는 독립적으로 C₁₋₆알킬이다. 가장 바람직한 구체예에서, R⁵ 및 R⁷중 하나는 2-페닐에틸 또는 페닐메틸이며, 다른 하나는 R¹⁶DVKOCH₂- 또는 R¹⁶DVKO(CH₃)CH-이며, 그리고 R⁶는 이소부틸이다.

[0172] 특정 구체예에서, 각 R¹⁵는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0173] 특정 구체예에서, 각 R¹⁹는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0174] 특정 구체예에서, L 및 Q는 없고, R¹¹은 수소, 아미노산의 추가쇄, C₁₋₆아실, 보호기, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서,

R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이며 및 R^{11} 은 부틸, 알릴, 프로파르길, 페닐메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 및 4-피리딜로부터 선택된다.

[0175] 다른 구체예에서, L은 SO_2 이며, Q는 없고, 그리고 R^{11} 은 아릴, C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 특정 구체예에서, R^{11} 은 메틸 및 페닐로부터 선택된다.

[0176] 특정 구체예에서, L은 C=O이고 및 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, $R^{12}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{15}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{12}O)(R^{13}O)PC(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-, $R^{12}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{14})_2N-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{14})_3N^+-C_{1-8}$ 알킬-, 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, $R^{15}SO_2C_{1-8}$ 알킬-, 및 $R^{15}SO_2NH-$ 로부터 선택된다. 특정 구체예에서, L은 C=O이며, Q는 없고, 그리고 R^{11} 은 H이다.

[0177] 특정 구체예에서, R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이며, R^{11} 은 C_{1-6} 알킬이며, Q는 없고, 그리고 L은 C=O이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 에틸, 이소프로필, 2,2,2-트리플로오르에틸, 또는 2-(메틸술폰)에틸이다.

[0178] 다른 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, 그리고 R^{11} 은 C_{1-6} 아랄킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 2-페닐에틸, 페닐메틸, (4-메톡시페닐)메틸, (4-클로로페닐)메틸, 및 (4-플루오르페닐)메틸로부터 선택된다.

[0179] 다른 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이며, R^{11} 은 아릴이다. 이와 같은 구체예에서, R^{11} 은 치환된 또는 치환안된 페닐이다.

[0180] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없거나 O이고, 그리고 R^{11} 은 $-(CH_2)_n$ 카르보시클릴이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 시클로프로필 또는 시클로헥실이다.

[0181] 특정 구체예에서, L 및 A는 C=O이고, Q는 없고, Z는 O이며, 및 R^{11} 은 $R^{12}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{15}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{12}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-, 및 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-로부터 선택된다. 이와 같은 일부 특정 구체예에서, R^{11} 은 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-이며, 이때 헤테로시클릴은 치환된 또는 치환안된 옥소디옥소레닐 또는 $N(R^{20})(R^{21})$ 이며, 이때, R^{20} 과 R^{21} 는 함께 C_{1-6} 알킬-Y- C_{1-6} 알킬이며, 바람직하게는 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이며, 따라서, 링을 형성한다.

[0182] 특정한 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, 그리고 R^{11} 은 $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{14})_2NC_{1-8}$ 알킬-, $(R^{14})_3N^+(CH_2)_n-$, 및 헤테로시클릴M-으로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^{11} 은 $-C_{1-8}$ 알킬 $N(R^{14})_2$ 또는 $-C_{1-8}$ 알킬 $N^+(R^{14})_3$ 이며, 이때, R^{14} 는 C_{1-6} 알킬이다. 이와 같은 다른 구체예에서, R^{11} 은 헤테로시클릴M-이며, 이때 헤테로시클릴은 몰포리노, 피페리디노, 피페리지노, 및 피롤리디노로부터 선택된다.

[0183] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이며, Q는 O 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬, 시클로알킬-M, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 다른 구체예에서, L은 C=O이고, R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이며, Q는 O 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬이며, 이때 C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, 및 이소프로필로부터 선택된다. 추가 구체예에서, L은 C=O이고, R^{10} 은 C_{1-6} 알킬이며, Q는 O 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R^{11} 은 C_{1-6} 알킬이

며, 이때 아랄킬은 페닐메틸이다. 구체예에서, L은 C=O이고, R¹⁰은 C₁₋₆알킬이며, Q는 O 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R¹¹은 C₁₋₆헤테로알킬이며, 이때 헤테로아랄킬은 (4-피리딜)메틸이다.

[0184] 특정 구체예에서, L는 없거나 C=O이며, 및 R¹⁰과 R¹¹은 함께 C₁₋₆알킬-Y-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-ZA-C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알킬-A이며, 따라서 링을 형성한다. 특정 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q 및 Y는 없으며 그리고 및 R¹⁰과 R¹¹은 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L 및 Q는 없고, 그리고 R¹⁰과 R¹¹은 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, Y는 NH 및 N-C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 그리고 R¹⁰과 R¹¹은 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Y는 없고, 그리고 R¹⁰과 R¹¹은 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L 및 A는 C=O이고 R¹⁰과 R¹¹은 함께 C₁₋₂알킬-Y-C₁₋₂알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L 및 A는 C=O이고 R¹⁰과 R¹¹은 함께 C₂₋₃알킬-A이다.

[0186] 특정 구체예에서, R¹⁶은 (R¹⁷O)(R¹⁸O)P(=O)W-이다. 이와 같은 특정 구체예에서, D, V, K, 및 W는 없다. 다른 구체예에서, V 및 K는 없고, D는 C₁₋₈알킬이며, 그리고 W는 O이다. 이와 같은 다른 구체예에서, D는 C₁₋₈알킬이며, K는 C=O이고, 그리고 V 및 W는 O이다.

[0187] 특정 구체예에서, R¹⁶은 R¹⁷GB-이다. 바람직한 구체예에서, B는 C=O이고, G는 O이고, D는 C₁₋₈알킬이며, V는 O이고, 그리고 K는 C=O이다.

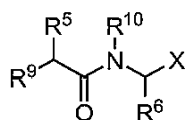
[0188] 특정 구체예에서, R¹⁶은 헤테로시클릴-이다. 바람직한 이와 같은 구체예에서, D는 C₁₋₈알킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, V는 O이고, K는 C=O이고 그리고 헤테로시클릴은 옥소디옥소레닐이다. 이와 같은 다른 구체예에서, V는 없고, K는 없거나 또는 C=O이고 그리고 헤테로시클릴은 N(R²⁰)(R²¹)이고, 이때, R²⁰과 R²¹는 J-T-J, J-WB-J, 또는 B-J-T-J이며, T는 없거나 O, NR¹⁷, S, SO, SO₂, CHOR¹⁹, CHCO₂R¹⁷, C=O, CF₂, 및 CHF이며, 그리고 J는 없거나 C₁₋₃알킬이다.

[0189] 특정 구체예에서, R¹⁶은 (R¹⁹)₂N- 또는 (R¹⁹)₃N⁺-이며, 그리고 바람직하게는 V는 없다. 이와 같은 바람직한 구체예에서, D는 C₁₋₈알킬이고, 그리고 K는 없거나 C=O이다. V는 없고 그리고 R¹⁶은 (R¹⁹)₂N인 특정 구체예에서, D는 없고 K는 없거나 C=O이며, 바람직하게는 K는 C=O이다.

[0190] 특정 구체예에서, R¹⁶은 R¹⁹SO₂GBG-이다. 이와 같은 바람직한 구체예에서, B는 C=O, D, V이며, 그리고 K는 없으며, 그리고 G는 NH이거나 또는 NC₁₋₆알킬이다.

[0191] 특정 구체예에서, R¹⁶은 R¹⁷SO₂GBC₁₋₈알킬-이다. 바람직한 구체예에서, B는 C=O이며, G는 O이고, 그리고 C₁₋₈알킬 모이어티는 선택적으로 OH, C₁₋₈알킬 (선택적으로 할로젠, 바람직하게는 플루오르로 치환된), C₁₋₈알킬W, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 및 C₁₋₆알킬아랄킬로 치환된다. 이와 같은 특정 구체예에서, C₁₋₈알킬 모이어티는 치환안된, 일치환된 또는 이치환된 C₁알킬이다.

[0192] 특정 구체예에서, 아미노산의 쇠는 다음의 화학식 (VIII) 또는 (IX) 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염의 구조를 가진다:



(VIII)



(IX)

[0193]

[0194]

[0195]

[0196]

[0197]

[0198]

[0199]

[0200]

[0201]

[0202]

[0203]

[0204]

[0205]

[0206]

[0207]

[0208]

[0209]

[0210]

하기에서, 각 Ar은 독립적으로 방향족 또는 헤테로방향족기이며, 선택적으로 1 내지 4개 치환체로 치환된다;

L는 없거나 C=O, C=S, 및 SO₂이며 바람직하게는 SO₂ 또는 C=O이며;

X는 COOH이거나 또는 이의 활성형이며, 바람직하게는 X는 COOH, COCl, 또는 CON(Me)(OMe)이며, 가장 바람직하게는 X는 COOH 또는 COCl이며;

Y는 없거나 C=O 및 SO₂로부터 선택되며;

Z는 없거나 C₁₋₆알킬이며;

R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, 아릴, 및 C₁₋₆아랄킬로부터 선택되며, 이들 중 임의의 것은 하나 또는 그 이상의 아미드, 아민, 카르복실산 (또는 이의 염), 에스테르 (C₁₋₆알킬 에스테르, C₁₋₅알킬 에스테르, 및 아릴 에스테르를 포함), 티올, 또는 티오에테르 치환체로 치환되며;

R⁹는 N(R¹⁰)L-Z-R¹¹이며 ;

R¹⁰은 수소, OH, C₁₋₆아랄킬-Y-, 및 C₁₋₆알킬-Y-에서 선택되며, 바람직하게는 수소가 되며;

R¹¹은 수소, OR¹², C₁₋₆알케닐, Ar-Y-, 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택되며; 그리고

R¹²는 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆아랄킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소이다.

특정 구체예에서, L은 C=O, C=S, 및 SO₂로부터 선택되며, 바람직하게는 SO₂ 또는 C=O이다.

특정 구체예에서, R¹⁰은 수소, OH, C₁₋₆아랄킬, 그리고 C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소가 된다.

특정 구체예에서, R¹¹은 수소, C₁₋₆알케닐, Ar-Y-, 카르보시클릴, 및 헤테로시클릴로부터 선택된다.

특정 구체예에서, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, 및 C₁₋₆아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 바람직한 구체예에서, R⁵는 C₁₋₆알킬이며 및 R⁶는 C₁₋₆아랄킬이다. 이와 같은 바람직한 구체예에서, R⁵는 이소부틸이며 및 R⁶는 페닐메틸이다.

특정 구체예에서, R¹⁰은 수소이고, L은 C=O이거나 SO₂이며, R¹¹은 Ar-Y-이고 그리고 각 Ar은 독립적으로 페닐, 인돌일, 벤조푸라닐, 나프틸, 퀴노리닐, 퀴노로닐, 티에닐, 피리딜, 피라질, 및 이와 유사한 것으로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, Ar은 Ar-Q-로 치환되며, 이때 Q는 직접 결합, -O-, 및 C₁₋₆알킬로부터 선택된다. Z가 C₁₋₆알킬인 이와 같은 다른 특정 구체예에서, Z는 바람직하게는 Ar, 가령, 페닐로 치환된다.

특정 구체예에서, R¹⁰은 수소이고, L은 C=O이거나 SO₂이며, R¹¹은 Ar-Y-이고 그리고 각 Ar은 독립적으로 페닐, 인돌일, 벤조푸라닐, 나프틸, 퀴노리닐, 퀴노로닐, 티에닐, 피리딜, 피라질, 및 이와 유사한 것으로부터 선택된다.

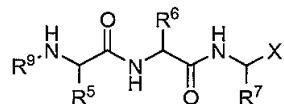
특정 구체예에서, R¹⁰은 수소이고, L은 C=O이거나 SO₂이며, R¹¹은 Ar-Y- 및 헤테로시클릴로부터 선택된다. 바람직한 특정 구체예에서, 헤테로시클릴은 크로모닐, 크로마닐, 몰포리노, 및 피페리디닐로부터 선택된다. 다른 바람

직한 구체예에서, Ar은 페닐, 인돌일, 벤조퓨라닐, 나프틸, 퀴노리닐, 퀴노로닐, 티에닐, 피리딜, 피라질, 및 이와 유사것으로부터 선택된다.

[0211] 특정 구체예에서, R^{10} 은 수소이고, L은 C=O이거나 SO_2 이며, Z는 없고 R^{11} 은 C_{1-6} 알케닐이며, 이때 C_{1-6} 알케닐은 치환된 비닐기이며, 이때 치환체는 바람직하게는 아릴 또는 헤테로아릴기, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐기가 된다.

[0212] 특정 구체예에서, R^{12} 는 수소 및 C_{1-6} 알킬에서 선택된다. 특정 바람직한 구체예에서, R^{12} 는 수소 및 메틸에서 선택된다. 더욱 바람직한 구체예에서, R^{12} 는 수소이다.

[0213] 바람직한 구체예에서, 아미노산의쇄는 다음의 화학식 (X)의 구조를 가진다:



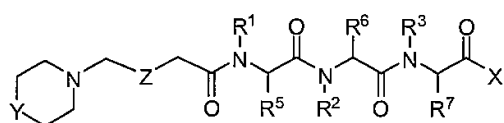
[0214] (X)

[0215] 이때, X는 $COOH$ 이거나 또는 이의 활성형이며, 바람직하게는 X는 $COOH$, $COCl$, 또는 $CON(Me)(OMe)$ 이며, 가장 바람직하게는 X는 $COOH$ 또는 $COCl$ 이며;

[0216] R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며, 이들중 임의의 것은 아미드, 아민, 카르복실산 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 카르복실 에스테르, 티올, 또는 티오에테르 치환체로 치환되며; 바람직하게는 R^6 은 C_{1-6} 알킬이며, R^5 및 R^7 은 C_{1-6} 아랄킬, 가장 바람직하게는 R^6 은 이소부틸이며, R^5 는 2-페닐에틸이며, 그리고 R^7 은 페닐메틸이며;

[0217] R^9 는 아미노산의 추가쇄, 수소, C_{1-6} 아실, 보호기, 아릴, 또는 헤테로아릴이며, 이때 치환체에는 할로젠, 카르보닐, 니트로, 하이드록시, 아릴, 및 C_{1-5} 알킬이 포함되며, 바람직하게는 R^9 는 C_{1-6} 아실이며, 가장 바람직하게는 R^9 는 아세틸이다.

[0218] 바람직한 특정 구체예에서, 아미노산의쇄는 화학식 (XI)의 구조 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염을 포함하는데:



[0219] (XI)

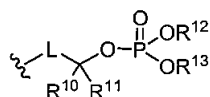
[0220] 이때 L는 없거나 $-CO_2$ 또는 $-C(=S)O$ 로부터 선택되며;

[0221] X는 $COOH$ 이거나 또는 이의 활성형이며, 바람직하게는 X는 $COOH$, $COCl$, 또는 $CON(Me)(OMe)$ 이며, 가장 바람직하게는 X는 $COOH$ 또는 $COCl$ 이며;

[0222] Y는 NH, N-알킬, O, 또는 $C(R^9)_2$ 이며, 바람직하게는 N-알킬, O, 또는 $C(R^9)_2$ 가 되며;

[0223] Z는 O 또는 $C(R^9)_2$ 이며, 바람직하게는 $C(R^9)_2$ 가 되며;

[0224] R^1 , R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 및 화학식 (XII)의 기에서 선택되며, 바람직하게는, R^1 , R^2 및 R^3 은 모두 동일하며, 더욱 바람직하게는 R^1 , R^2 및 R^3 은 모두 수소이며;



(XII)

[0225]

[0226]

R^5 , R^6 , R^7 및 R^9 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며, 이들중 임의의 것은 알킬, 아마이드, 아민, 카르복실산 또는 이의 약학적으로 수용가능한 염, 카르복실 에스테르, 티올, 또는 티오에테르 치환체로 치환되며; 바람직하게는 R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬로부터 선택되며, 각 R^9 은 수소이며, 더욱 바람직하게는 R^6 은 C_{1-6} 알킬이며, R^5 및 R^7 은 독립적으로 C_{1-6} 아랄킬이며, 각 R^9 은 수소이고;

[0227]

R^{10} 과 R^{11} 은 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나 또는 R^{10} 과 R^{11} 은 함께 3 내지 6부 카브로시클일 또는 헤테로시클일 링을 형성하며;

[0228]

R^{12} 과 R^{13} 은 독립적으로, 수소, a 금속 양이온, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며, R^{12} 과 R^{13} 은 함께 C_{1-6} 알킬을 나타내어, 링을 형성하며;

[0229]

m은 0 내지 2의 정수이며; 그리고

[0230]

n은 0 내지 2의 정수, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0231]

특정 구체예에서, X는 O이며, R^1 , R^2 및 R^3 은 모두 동일하며, 바람직하게는 R^1 , R^2 및 R^3 은 모두 수소이다. 특정 구체예에서, R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며, 좀더 바람직하게는 R^6 은 C_{1-6} 알킬이며, R^5 및 R^7 은 C_{1-6} 아랄킬이다.

[0232]

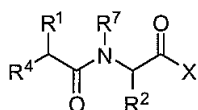
바람직한 특정 구체예에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 모두 수소이고, R^6 및 R^8 은 모두 이소부틸이며, R^5 는 페닐에틸이며, 그리고 R^7 은 페닐메틸이다.

[0233]

특정 구체예에서, R^5 , R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며, 이때 각각은 알킬, 아마이드, 아민, 카르복실산 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염, 카르복실 에스테르, 티올, 및 티오에테르로부터 선택된 기로 선택적으로 치환된다. 특정 구체예에서, R^5 및 R^7 중 최소 하나는 알킬로 치환된 C_{1-6} 아랄킬이며, 좀더 바람직하게는 피할로알킬로 치환된 C_{1-6} 아랄킬이다. 특정 구체예에서, R^7 은 트리플루오르메틸로 치환된 C_{1-6} 아랄킬이다. 특정 구체예에서, Y는 N-알킬, O, 및 CH_2 로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, Z는 CH_2 이며 그리고 m 및 n은 모두 0이다. 대안적인 구체예에서, Z는 CH_2 이며 그리고 m은 0이며, n은 2 또는 3이다. 대안적인 다른 구체예에서, Z는 CH_2 이며 그리고 m은 1이며, n은 2이다.

[0234]

특정 바람직한 구체예에서, 아미노산의 쇠는 화학식 (XIII)의 구조를 가진다:



(XIII)

[0235]

이때 각 Ar은 독립적으로 1 내지 4개 치환체로 선택적으로 치환된 방향족 또는 헤테로방향족 기이며;

[0236]

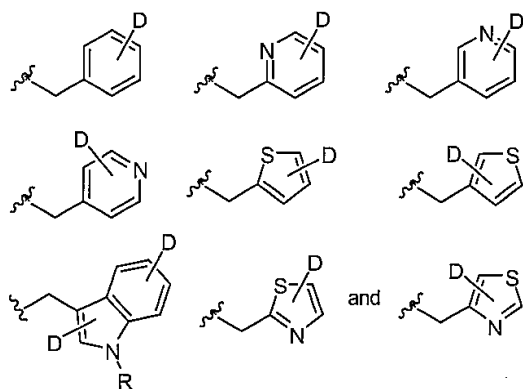
[0237]

각 A는 독립적으로 C=O, C=S, 및 SO_2 로부터 선택되며, 바람직하게는 C=O이거나; 또는 A는 Z 발생시 인접해있을 때 선택적으로 공유결합이며;

- [0238] B 는 없거나 $N(R^9)R^{10}$ 이며, 바람직하게는 없고;
- [0239] L 는 없거나 C=O, C=S, 및 SO_2 로부터 선택되며, 바람직하게는 SO_2 또는 C=O이며;
- [0240] M 는 없거나 C_{1-12} 알킬이며, 바람직하게는 C_{1-8} 알킬이며;
- [0241] Q 는 없거나 O, NH, 및 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;
- [0242] X는 COOH이거나 또는 이의 활성형이며, 바람직하게는 X는 COOH, COCl, 또는CON(Me)(OMe)이며, 가장 바람직하게는 X는 COOH 또는 COCl이며;
- [0243] Y 는 없거나 C=O 및 SO_2 로부터 선택되며;
- [0244] 각 Z는 독립적으로 O, S, NH, 및 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 O이거나; 또는 Z는 A 발생시 인접해 있는 경우 선택적으로 공유결합이 되며;
- [0245] R^1 은 H, $-C_{1-6}$ 알킬-B, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며;
- [0246] R^2 는 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택되며;
- [0247] R^4 는 $N(R^5)L-Q-R^6$ 이며;
- [0248] R^5 는 수소, OH, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소이고;
- [0249] R^6 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, Ar-Y-, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, N-말단 보호기, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, $R^{11}ZAZ-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{14}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $R^{11}ZAZ-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{13})_2N-C_{1-12}$ 알킬-, $(R^{13})_3N^+-C_{1-12}$ 알킬-, 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, $R^{14}SO_2C_{1-8}$ 알킬-, 및 $R^{14}SO_2NH$ 로부터 선택되며; 바람직하게는 N-캡핑기(capping group)이며, 더욱 바람직하게는 t-부톡시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐이며; 또는
- [0250] R^5 및 R^6 는 함께 C_{1-6} 알킬-Y- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-ZAZ- C_{1-6} 알킬, ZAZ- C_{1-6} 알킬-ZAZ- C_{1-6} 알킬, ZAZ- C_{1-6} 알킬-ZAZ, 또는 C_{1-6} 알킬-A가 되어, 링을 형성하고;
- [0251] R^7 는 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소가 되고;
- [0252] R^9 는 수소, OH, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬이며; 그리고
- [0253] R^{10} 은 N-말단 보호기가 되며;
- [0254] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 수소, 금속 양이온, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소, 금속 양이온, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며 또는
- [0255] R^{11} 및 R^{12} 는 함께 C_{1-6} 알킬이 되어 링을 형성하고;
- [0256] 각 R^{13} 은 독립적으로 수소 및 C_{1-6} 알킬이 되며, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬이 되고; 그리고
- [0257] R^{14} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬이며; 단, 조건은 순열 ZAZ의 경우, 순열중 최소 하나의 구성부는 공유결합이외의 것 이어야 한다.

[0258] 특정 구체예에서, R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬-B 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^1 은 하이드록시, 할로젠, 아마이드, 아민, 카르복실산 (또는 이의 염), 에스테르 (C_{1-6} 알킬 에스테르, C_{1-5} 알킬 에스테르, 및 아릴 에스테르), 티올, 또는 티오에테르에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환된다. 이와 같은 바람직한 특정 구체예에서, R^1 은 카르복실산 및 에스테르로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환된다. 특정 구체예에서, R^1 은 메틸, 에틸, 이소프로필, 카르복시메틸, 및 벤질로부터 선택된다. 특정 구체예에서, R^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬-B 및 C_{1-6} 아랄킬이다. 이와 같은 바람직한 구체예에서, B 는 없다.

[0259] 특정 구체예에서, R^2 는 C_{1-6} 아랄킬 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬-페닐, C_{1-6} 알킬-인돌일, C_{1-6} 알킬-티에닐, C_{1-6} 알킬-티아졸일, 및 C_{1-6} 알킬-이소티아졸일로부터 선택되며, 이때 알킬 모이어티는 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 탄소원자를 보유할 수 있으며, 바람직하게는 1개 또는 2개를 보유한다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^2 는 하이드록시, 할로젠, 아마이드, 아민, 카르복실산 (이의 염), 에스테르 (C_{1-6} 알킬 에스테르, C_{1-5} 알킬 에스테르, 및 아릴 에스테르를 포함), 티올, 또는 티오에테르로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^2 는 알킬, 트리할로알킬, 알콕시, 하이드록시, 또는 시아노에서 선택된 치환체로 치환된다. 특정 구체예에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬-페닐 및 C_{1-6} 알킬-인돌일로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^2 는 하기에서 선택되며, 이때, R=H 또는 임의 적절한 보호기임:



R = H or any suitable protecting group

[0260]

[0261] 이때 D는 H, OMe, OBu^t , OH, CN, CF_3 및 CH_3 로부터 선택된다. 특정 구체예에서, D는 H, OMe, OH, CN, CF_3 및 CH_3 로부터 선택된다.

[0262] 이와 같은 D는 6개 구성부로 된 링에 부착된 바람직한 구체예에서, D는 부착 위치에 대해 4번 위치에 부착되고, 바람직하게는 링의 4번 위치가 피리딘 링의 질소가 있는 경우의 구체예는 배제된다.

[0263] 특정 구체예에서, R^5 는 수소이며, L은 C=O이거나 SO_2 이며, R^6 는 Ar-Y-이며 및 Ar은 독립적으로 페닐, 인돌일, 벤조푸라닐, 나프틸, 퀴노리닐, 퀴노로닐, 티에닐, 피리딜, 피라질, 및 유사 한 것에서 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, Ar은 Ar-E-로 치환될 수 있으며, 이때 E는 직접 결합, -O-, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. Q가 C_{1-6} 알킬인 다른 구체예에서, Q는 치환될 수 있는데, 바람직하게는 Ar, 가령, 페닐로 치환될 수 있다.

[0264] 특정 구체예에서, R^5 는 수소이고, Q 는 없고, L은 C=O이거나 SO_2 이며, R^6 는 Ar-Y 및 헤테로시클릴로부터 선택된다. 이와 같은 바람직한 구체예에서, 헤테로시클릴은 크로모닐, 크로마닐, 몰포리노, 및 피페리디닐로부터 선택된다. 다른 적절한 구체예에서, Ar은 페닐, 인돌일, 벤조푸라닐, 나프틸, 퀴노리닐, 퀴노로닐, 티에닐, 피리딜, 피라질, 및 유사한 것으로부터 선택된다.

[0265] 특정 구체예에서, R^5 는 수소이고, L은 C=O이거나 SO_2 이며, Q는 없고, R^6 는 C_{1-6} 알케닐이며, 이때 C_{1-6} 알케닐은 치

환된 비닐기, 이때 치환체는 바람직하게는 아릴 또는 헤테로아릴기, 더욱 바람직하게는 1개 내지 4개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0266] 특정 구체예에서, L 및 Q는 없고, R^6 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬이며, R^6 는 부틸, 알릴, 프로파르길, 페닐메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 및 4-피리딜로부터 선택된다.

[0267] 다른 구체예에서, L은 SO_2 이며, Q는 없고, 그리고 R^6 는 C_{1-6} 알킬 및 아릴로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 메틸 및 페닐로부터 선택된다.

[0269] 특정 구체예에서, L은 $C=O$ 이고, R^6 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로아랄킬, $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{14}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-, $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZA- C_{1-8} 알킬-, $(R^{13})_2N-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{13})_3N^+-C_{1-8}$ 알킬-, 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, $R^{14}SO_2C_{1-6}$ 알킬-, 및 $R^{14}SO_2NH-$ 로부터 선택되며, 이때 Z 및 A의 각각 발생은 독립적으로 공유 결합이외의 것이다. 특정 구체예에서, L은 $C=O$ 이고, Q는 없고, 그리고 R^6 는 H이다.

[0270] 특정 구체예에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬이며, R^6 는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 없고, 그리고 L은 $C=O$ 이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 에틸, 이소프로필, 2,2,2-트리플로오르에틸, 또는 2-(메틸술포닐)에틸이다.

[0271] 다른 구체예에서, L은 $C=O$ 이고, Q는 없고, 그리고 R^6 는 C_{1-6} 아랄킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 2-페닐에틸, 페닐메틸, (4-메톡시페닐)메틸, (4-클로로페닐)메틸, 및 (4-플루오르페닐)메틸로부터 선택된다.

[0272] 다른 구체예에서, L은 $C=O$ 이고, Q는 없고, R^5 는 C_{1-6} 알킬이며, 및 R^6 는 아릴이다. 특정 구체예에서, R^6 는 치환된 또는 치환안된 페닐이다.

[0273] 특정 구체예에서, L은 $C=O$ 이고, Q는 없고, 그리고 R^6 는 헤테로아릴 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 피롤, 피란, 티오펜, 이미다졸, 이소옥사졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘로부터 선택된 헤테로아릴이다. 대안 구체예에서, R^6 는 피롤일메틸, 피라닐메틸, 티에닐메틸, 이미다졸일메틸, 이소옥사졸일메틸, 옥사졸일메틸, 옥사디아졸일메틸, 티아졸일메틸, 티아디아졸일메틸, 트리아졸일메틸, 피라졸일메틸, 피리딜메틸, 피라지닐메틸, 피리다지닐메틸 및 피리미디닐메틸로부터 선택된 C_{1-6} 헤테로아랄킬이다.

[0274] 특정 구체예에서, L은 $C=O$ 이고, Q는 없거나 0이며, 그리고 R^6 는 카르보시클릴M-이며, 이때 M은 C_{0-1} 알킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 시클로프로필 또는 시클로헥실이다.

[0275] 특정 구체예에서, L 및 A는 $C=O$ 이며, Q는 없고, Z는 0이고, M은 C_{1-8} 알킬이며, 바람직하게는 메틸렌이며, 그리고 R^6 는 $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{14}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-, 및 헤테로시클릴MZA- C_{1-8} 알킬-로부터 선택되며, 각 A 발생은 독립적으로 공유결합이외의 것이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 헤테로시클릴MZA- C_{1-8} 알킬-이며, 이때 헤테로시클릴은 치환된 또는 치환안된 옥소디옥소레닐 또는 $N(R^{16})(R^{17})$ 이며, 이때 R^{16} 및 R^{17} 는 함께 C_{1-6} 알킬-Y- C_{1-6} 알킬

이며, 바람직하게는 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이 되어, 링을 형성한다.

[0276] 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q 는 없고, M는 C_{1-8} 알킬이며 그리고 R^6 는 $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{13})_2NC_{1-8}$ 알킬, $(R^{13})_3N^+C_{1-8}$ 알킬-, 및 헤테로시클릴-M-으로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 $(R^{13})_2NC_{1-8}$ 알킬 또는 $(R^{13})_3N^+C_{1-8}$ 알킬-이며, 이때 R^{13} 은 C_{1-6} 알킬이다. 다른 구체예에서, R^6 는 헤테로시클릴M-이며, 이때 헤테로시클릴은 몰포리노, 피페리디노, 피페리지노, 및 피롤리딘로부터 선택된다.

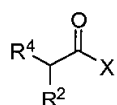
[0277] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, R^5 는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 O 및 NH에서 선택되며, 그리고 R^6 는 C_{1-6} 알킬, 시클로알킬-M, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 다른 구체예에서, L은 C=O이고, R^5 는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 O 및 NH로부터 선택되며, 및 R^6 는 C_{1-6} 알킬이며, 이때 C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, 및 이소프로필로부터 선택된다. 추가 구체예에서, L은 C=O이고, R^5 는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 O 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R^6 는 C_{1-6} 아랄킬이며, 이때 아랄킬은 페닐메틸이다. 다른 구체예에서, L은 C=O이고, R^5 는 O 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R^6 는 C_{1-6} 헤테로아랄킬이며, 이때 헤테로아랄킬은 (4-피리딜)메틸이다.

[0278] 특정 구체예에서, L 는 없거나 C=O이며, R^5 및 R^6 는 함께 C_{1-6} 알킬-Y- C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-ZA- C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 알킬-A이며, 이때 각 A와 Z 발생은 독립적으로 공유결합 이외의 것이며, 따라서, 링을 형성한다. 특정 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q 및 Y는 없으며, 그리고, R^5 및 R^6 는 함께 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이다. 다른 적절한 구체예에서, L 및 Q는 없으며, R^5 및 R^6 는 함께 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q 는 없고, Y는 NH 및 N- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 및 R^5 및 R^6 는 함께 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Y 는 없고, 그리고 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L 및 A는 C=O이며, R^5 및 R^6 는 함께 C_{1-2} 알킬-ZA- C_{1-2} 알킬이다. L 및 A는 C=O이며, 그리고 R^5 및 R^6 는 함께 C_{2-3} 알킬-A이다.

[0280] 특정 구체예에서, R^7 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. 좀더 바람직한 구체예에서, R^7 은 수소이다.

[0281] 특정 구체예에서, R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 아랄킬이며, 그리고 R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, 및 C_{1-6} 아랄킬로부터 선택되며, 이중 임의의 것은 하나 또는 그 이상의 아미드, 아민, 카르복실산 (또는 이의 염), 에스테르 (C_{1-6} 알킬 에스테르, C_{1-6} 알킬 에스테르, 및 아릴 에스테르), 티올, 또는 티오에테르 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0282] 특정 바람직한 구체예에서, 아미노산 쇠는 화학식 (XIV)의 구조를 가지고;



(XIV)

[0283]

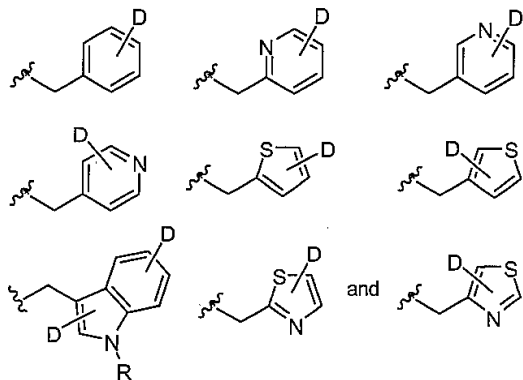
[0284] 하기에서, 각 Ar은 독립적으로 1 내지 4개 치환체로 선택적으로 치환된 방향족 또는 헤테로방향족 기이며;

[0285] 각 A는 독립적으로 C=O, C=S, 및 SO_2 로부터 선택되며, 바람직하게는 C=O이고; 또는 A는 Z 발생시 인접해있을 때 선택적으로 공유결합이며;

[0286] L 는 없거나 C=O, C=S, 및 SO_2 로부터 선택되며, 바람직하게는 SO_2 또는 C=O이며;

- [0287] M 는 없거나 C₁₋₁₂알킬이며, 바람직하게는 C₁₋₈알킬이며;
- [0288] Q 는 없거나 O, NH, 및 N-C₁₋₆알킬로부터 선택되며;
- [0289] X는 COOH이거나 또는 이의 활성형이며, 바람직하게는 X는 COOH, COCl, 또는CON(Me)(OMe)이며, 가장 바람직하게는 X는 COOH 또는 COCl이며;
- [0290] Y 는 없거나 C=O 및 SO₂로부터 선택되며;
- [0291] 각 Z는 독립적으로 O, S, NH, 및 N-C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 O이거나; 또는 Z는 A 발생시 인접해 있는 경우 선택적으로 공유결합이 되며;
- [0292] R²는 아릴, C₁₋₆아랄킬, 헤테로아릴, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 선택되며;
- [0293] R⁴는 N(R⁵)L-Q-R⁶이며;
- [0294] R⁵는 수소, OH, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소이고;
- [0295] R⁶는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, Ar-Y-, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, N-말단 보호기, 아릴, C₁₋₆아랄킬, 헤테로아릴, C₁₋₆헤테로아랄킬, R¹¹ZAZ-C₁₋₈알킬-, R¹⁴Z-C₁₋₈알킬-, (R¹¹O)(R¹²O)P(O)O-C₁₋₈알킬-ZAZ-C₁₋₈알킬-, R¹¹ZAZ-C₁₋₈알킬-ZAZ-C₁₋₈알킬-, 헤테로시클릴MZAZ-C₁₋₈알킬-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈알킬-, (R¹³)₂N-C₁₋₁₂알킬-, (R¹³)₃N⁺-C₁₋₁₂알킬-, 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, R¹⁴SO₂C₁₋₈알킬-, 및 R¹⁴SO₂NH로부터 선택되며; 바람직하게는 N-캡핑기(capping group)이며, 더욱 바람직하게는 t-부톡시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐이며; 또는
- [0296] R⁵ 및 R⁶는 함께 C₁₋₆알킬-Y-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-ZAZ-C₁₋₆알킬, ZAZ-C₁₋₆알킬-ZAZ-C₁₋₆알킬, ZAZ-C₁₋₆알킬-ZAZ, 또는 C₁₋₆알킬-A가 되어, 링을 형성하고;
- [0297] R⁹는 수소, OH, 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 C₁₋₆알킬이며; 그리고
- [0298] R¹⁰은 N-말단 보호기가 되며;
- [0299] R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, 금속 양이온, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 선택되며, 바람직하게는 수소, 금속 양이온, 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며 또는
- [0300] R¹¹ 및 R¹²는 함께 C₁₋₆알킬이 되어 링을 형성하고;
- [0301] 각 R¹³은 독립적으로 수소 및 C₁₋₆알킬이 되며, 바람직하게는 C₁₋₆알킬이 되고; 그리고
- [0302] R¹⁴는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆헤테로아랄킬이며;
- [0303] R¹⁵는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시, -C(O)OC₁₋₆알킬, -C(O)NHC₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆아랄킬로부터 선택되며, 바람직하게는 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆하이드록시알킬, 더욱 바람직하게는 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 및 2-하이드록시에틸이 되며; 단, 조건은 순열 ZAZ의 경우, 순열중 최소 하나의 구성부는 공유결합이외의 것이어야 한다.
- [0304] 특정 구체예에서, R²는 C₁₋₆아랄킬 및 C₁₋₆헤테로아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R²는 C₁₋₆알킬-페닐, C₁₋₆알킬-인돌일, C₁₋₆알킬-티에닐, C₁₋₆알킬-티아졸일, 및 C₁₋₆알킬-이소티아졸일로부터 선택되며, 이때 알킬 모이어티는 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 탄소원자를 보유할 수 있으며, 바람직하게는 1개 또는 2개

를 보유한다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^2 는 하이드록시, 할로젠, 아마이드, 아민, 카르복실산 (이의 염), 에스테르 (C_{1-6} 알킬 에스테르, C_{1-5} 알킬 에스테르, 및 아릴 에스테르를 포함), 티올, 또는 티오에테르로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환체로 치환된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^2 는 알킬, 트리할로알킬, 알콕시, 하이드록시, 또는 시아노에서 선택된 치환체로 치환된다. 특정 구체예에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬-페닐 및 C_{1-6} 알킬-인돌일로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^2 는 하기에서 선택되며, 이때, $R=H$ 또는 임의 적절한 보호기임:



$R = H$ or any suitable protecting group

이때 D 는 H , OMe , OBu^t , OH , CN , CF_3 및 CH_3 로부터 선택된다. 특정 구체예에서, D 는 H , OMe , OH , CN , CF_3 및 CH_3 로부터 선택된다.

이와 같은 D 는 6개 구성부로 된 링에 부착된 바람직한 구체예에서, D 는 부착 위치에 대해 4번 위치에 부착되고, 바람직하게는 링의 4번 위치가 피리딘 링의 질소가 있는 경우의 구체예는 배제된다.

특정 구체예에서, R^5 는 수소이며, L 은 $C=O$ 이거나 SO_2 이며, R^6 는 $Ar-Y$ 이며 및 Ar 은 독립적으로 페닐, 인돌일, 벤조퓨라닐, 나프틸, 퀴노리닐, 퀴노로닐, 티에닐, 피리딜, 피라질, 및 유사한 것에서 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, Ar 은 $Ar-E$ 로 치환될 수 있으며, 이때 E 는 직접 결합, $-O-$, 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다. Q 가 C_{1-6} 알킬인 다른 구체예에서, Q 는 치환될 수 있는데, 바람직하게는 Ar , 가령, 페닐로 치환될 수 있다.

특정 구체예에서, R^5 는 수소이고, Q 는 없고, L 은 $C=O$ 이거나 SO_2 이며, R^6 는 $Ar-Y$ 및 헤테로시클릴로부터 선택된다. 이와 같은 바람직한 구체예에서, 헤테로시클릴은 크로모닐, 크로마닐, 몰포리노, 및 피페리디닐로부터 선택된다. 다른 적절한 구체예에서, Ar 은 페닐, 인돌일, 벤조퓨라닐, 나프틸, 퀴노리닐, 퀴노로닐, 티에닐, 피리딜, 피라질, 및 유사한 것으로부터 선택된다.

특정 구체예에서, R^5 는 수소이고, L 은 $C=O$ 이거나 SO_2 이며, Q 는 없고, R^6 는 C_{1-6} 알케닐이며, 이때 C_{1-6} 알케닐은 치환된 비닐기, 이때 치환체는 바람직하게는 아릴 또는 헤테로아릴기, 더욱 바람직하게는 1개 내지 4개 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이다.

특정 구체예에서, L 및 Q 는 없고, R^6 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬이며, R^6 는 부틸, 알릴, 프로파르길, 페닐메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 및 4-피리딜로부터 선택된다.

다른 구체예에서, L 은 SO_2 이며, Q 는 없고, 그리고 R^6 는 C_{1-6} 알킬 및 아릴로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^6 는 메틸 및 페닐로부터 선택된다.

특정 구체예에서, L 은 $C=O$ 이고, R^6 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, C_{1-6} 알키닐, 아릴, C_{1-6} 아랄킬, 헤테로아릴, C_{1-6} 헤테로

아랄킬, $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{14}Z-C_{1-6}$ 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-, $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{13})_2N-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{13})_3N^+-C_{1-8}$ 알킬-, 헤테로시클릴M-, 카르보시클릴M-, $R^{14}SO_2C_{1-6}$ 알킬-, 및 $R^{14}SO_2NH-$ 로부터 선택되며, 이때 Z 및 A의 각각 발생은 독립적으로 공유 결합이외의 것이다. 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, 그리고 R⁶는 H이다.

[0314] 특정 구체예에서, R⁵는 C_{1-6} 알킬이며, R⁶는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 없고, 그리고 L은 C=O이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁶는 에틸, 이소프로필, 2,2,2-트리플로오르에틸, 또는 2-(메틸술폰)에틸이다.

[0315] 다른 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, 그리고 R⁶는 C_{1-6} 아랄킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁶는 2-페닐에틸, 페닐메틸, (4-메톡시페닐)메틸, (4-클로로페닐)메틸, 및 (4-플루오르페닐)메틸로부터 선택된다.

[0316] 다른 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, R⁵는 C_{1-6} 알킬이며, 및 R⁶는 아릴이다. 특정 구체예에서, R⁶는 치환된 또는 치환안된 페닐이다.

[0317] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, 그리고 R⁶는 헤테로아릴 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁶는 피롤, 피란, 티오펜, 이미다졸, 이소옥사졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘로부터 선택된 헤테로아릴이다. 대안 구체예에서, R⁶는 피롤일메틸, 피라닐메틸, 티에닐메틸, 이미다졸일메틸, 이소옥사졸일메틸, 옥사졸일메틸, 옥사디아졸일메틸, 티아졸일메틸, 티아디아졸일메틸, 트리아졸일메틸, 피라졸일메틸, 피리딜메틸, 피라지닐메틸, 피리다지닐메틸 및 피리미디닐메틸로부터 선택된 C_{1-6} 헤테로아랄킬이다.

[0318] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없거나 0이며, 그리고 R⁶는 카르보시클릴M-이며, 이때 M은 C_{0-1} 알킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁶는 시클로프로필 또는 시클로헥실이다.

[0319] 특정 구체예에서, L 및 A은 C=O이며, Q는 없고, Z는 0이고, M은 C_{1-8} 알킬이며, 바람직하게는 메틸렌이며, 그리고 R⁶는 $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{14}Z-C_{1-8}$ 알킬-, $R^{11}ZA-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-ZAZ- C_{1-8} 알킬-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-Z- C_{1-8} 알킬-, 및 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-로부터 선택되며, 각 A 발생은 독립적으로 공유결합이외의 것이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁶는 헤테로시클릴MZAZ- C_{1-8} 알킬-이며, 이때 헤테로시클릴은 치환된 또는 치환안된 옥소디옥소레닐 또는 $N(R^{16})(R^{17})$ 이며, 이때 R¹⁶ 및 R¹⁷는 함께 C_{1-6} 알킬-Y- C_{1-6} 알킬이며, 바람직하게는 C_{1-3} 알킬-Y- C_{1-3} 알킬이 되어, 링을 형성한다.

[0320] 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, M은 C_{1-8} 알킬이며 그리고 R⁶는 $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ 알킬-, $(R^{13})_2NC_{1-8}$ 알킬, $(R^{13})_3N^+C_{1-8}$ 알킬-, 및 헤테로시클릴M-으로부터 선택된다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁶는 $(R^{13})_2NC_{1-8}$ 알킬 또는 $(R^{13})_3N^+C_{1-8}$ 알킬-이며, 이때 R¹³은 C_{1-6} 알킬이다. 다른 구체예에서, R⁶는 헤테로시클릴M-이며, 이때 헤테로시클릴은 몰포리노, 피페리디노, 피페리지노, 및 피롤리딘로부터 선택된다.

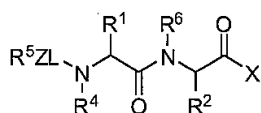
[0321] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, R⁵는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 0 및 NH에서 선택되며, 그리고 R⁶는 C_{1-6} 알킬, 시클로알킬-M, C_{1-6} 아랄킬, 및 C_{1-6} 헤테로아랄킬로부터 선택된다. 다른 구체예에서, L은 C=O이고, R⁵는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 0 및 NH로부터 선택되며, 및 R⁶는 C_{1-6} 알킬이며, 이때 C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, 및 이소프로필로부터 선택된다. 추가 구체예에서, L은 C=O이고, R⁵는 C_{1-6} 알킬이며, Q는 0 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R⁶는 C_{1-6} 아랄킬이며, 이때 아

알킬은 페닐메틸이다. 다른 구체예에서, L은 C=O이고, R⁵는 O 및 NH로부터 선택되며, 그리고 R⁶는 C₁₋₆헤테로아랄킬이며, 이때 헤테로아랄킬은 (4-피리딜)메틸이다.

[0322] 특정 구체예에서, L은 없거나 C=O이며, R⁵ 및 R⁶는 함께 C₁₋₆알킬-Y-C₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-ZA-C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알킬-A이며, 이때 각 A와 Z 발생은 독립적으로 공유결합 이외의 것이며, 따라서, 링을 형성한다. 특정 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q 및 Y는 없으며, 그리고, R⁵ 및 R⁶는 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 다른 적절한 구체예에서, L 및 Q는 없으며, R⁵ 및 R⁶는 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Q는 없고, Y는 NH 및 N-C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 및 R⁵ 및 R⁶는 함께 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L은 C=O이고, Y는 없고, 그리고 C₁₋₃알킬-Y-C₁₋₃알킬이다. 또 다른 바람직한 구체예에서, L 및 A는 C=O이며, R⁵ 및 R⁶는 함께 C₁₋₂알킬-ZA-C₁₋₂알킬이다. L 및 A는 C=O이며, 그리고 R⁵ 및 R⁶는 함께 C₂₋₃알킬-A이다.

[0323] 특정 구체예에서, R²는 C₁₋₆아랄킬이며 그리고 R¹는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, 아릴, 및 C₁₋₆아랄킬로부터 선택되며, 이들중 임의의 것은 하나 또는 그 이상의 아미드, 아민, 카르복실산 (또는 이의 염), 에스테르 (C₁₋₆알킬 에스테르, C₁₋₅알킬 에스테르, 및 아릴 에스테르), 티올, 또는 티오에테르 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0324] 특정 바람직한 구체예에서, 아미노산의 쇠는 화학식(XV)의 구조를 가진다;



(XV)

[0325]

[0326] L는 없거나 C=O, C=S, 및 SO₂로부터 선택되며, 바람직하게는 C=O이며;

[0327] X는 COOH이거나 또는 이의 활성형이며, 바람직하게는 X는 COOH, COCl, 또는 CON(Me)(OMe)이며, 가장 바람직하게는 X는 COOH 또는 COCl이며;

[0328] Z는 없거나, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 또는 NR이며, 예를 들면, 없거나, C₁₋₆알킬, 또는 C₁₋₆알콕시이며, 바람직하게는 없고;

[0329] R은 H 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 바람직하게는 H 또는 CH₃이며;

[0330] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, 아릴, C₁₋₆아랄킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, C₁₋₆헤테로시클로알킬, C₁₋₆헤테로아랄킬, 카르보시클릴, 및 C₁₋₆카르보시클로알킬로부터 선택되며;

[0331] R⁴는 수소, C₁₋₆아랄킬, 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되며;

[0332] R⁵는 헤테로아릴; 그리고

[0333] R⁶는 수소, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆아랄킬로부터 선택된다.

[0334] 특정 구체예에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, C₁₋₆아랄킬, C₁₋₆헤테로시클로알킬, C₁₋₆헤테로아랄킬, 및 C₁₋₆카르보시클로알킬로부터 선택된다. R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 및 이소부틸로부터 선택된 C₁₋₆알킬이다. 특정 구체예에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 하이드록시알킬이다. 특정 바람직한 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 하이드록시메틸 및 하이드록시에틸로부터 선택되며, 바람직하게는 하이드록시메틸이다. 특정 바람직한 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 알콕시알킬이다. 특정 바람직한 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 메톡시메틸 및 메톡시에틸로부터 선택되며, 바람직하게는 메톡시메틸이다. 특정 바람직한 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 헤테로아랄킬이다. 특정 바람직한 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 이미다졸일메틸, 피라졸일메틸, 및 티아졸일메틸, 및 피리딜메틸로부터 선택되며, 바람직하게는 이미다졸-4-일메틸, 티아졸-4-일메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 또는 4-피리딜메틸로부터 선택된다. 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 아랄킬이다. 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 페닐메틸 (벤질) 및 페닐에틸로부터 선택되며, 바람직하게는 페닐메틸이다. 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 카르보시클로알킬이다. 특정 구체예에서, R^1 은 시클로헥실메틸이다. 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 는 상이하다. 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 는 동일하다.

[0335] 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 중 최소 하나는 C_{1-6} 하이드록시알킬 및 C_{1-6} 알콕시알킬이다. 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 중 최소 하나는 알콕시알킬이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^1 및 R^2 중 최소 하나는 메톡시메틸 및 메톡시에틸로부터 선택된다.

[0336] 특정 구체예에서, R^4 및 R^6 중 최소 하나는 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되며, 바람직하게는 수소가 된다.

[0337] 특정 구체예에서, R^5 는 5-구성부 또는 6구성부 헤테로아릴이다. 특정 구체예에서, R^5 는 이소옥사졸, 이소티아졸, 퓨란, 티오펜, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 또는 이미다졸로부터 선택되며, 바람직하게는 이소옥사졸, 퓨란, 또는 티아졸로부터 선택된다.

[0338] 특정 구체예에서, R^5 는 이환식 헤테로아릴이다. 이와 같은 특정 구체예에서, 이환식 헤테로아릴은 벤조이소옥사졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이소티아졸로부터 선택된다.

[0339] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 및 R^5 는 1,3-티아졸-5-일 또는 1,3-티아졸-4-일이다. 이와 같은 특정 구체예에서, 티아졸이 치환된 경우, 최소한 2-위치에서 치환된다. 다른 구체예에서, R^5 는 치환안된 1,3-티아졸-5-일 또는 1,3-티아졸-4-일이다.

[0340] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 및 R^5 는 치환된 1,3-티아졸-5-일이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 카르복실산, 아미노카르복시레이트, C_{1-6} 알킬아미노카르복시레이트, $(C_{1-6}알킬)_2$ 아미노카르복시레이트, C_{1-6} 알킬카르복시레이트, C_{1-6} 헤테로아랄킬, C_{1-6} 헤테로시클로알킬, 및 C_{1-6} 카르보시클로알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 1,3-티아졸-5-yl이다. 이와 같은 바람직한 특정 구체예에서, R^5 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 시클로프로필메틸로부터 선택된 치환체로 치환된 1,3-티아졸-5-yl이다.

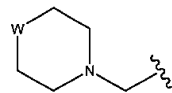
[0341] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R^5 는 치환된 1,3-티아졸-4-yl이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, 카르복실산, 아미노카르복시레이트, $(C_{1-6}알킬)_2$ 아미노카르복시레이트, C_{1-6} 알킬카르복시레이트, C_{1-6} 헤테로아랄킬, C_{1-6} 아랄킬, C_{1-6} 헤테로시클로알킬, 및 C_{1-6} 카르보시클로알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 1,3-티아졸-4-yl이다. 바람직한 특정 구체예에서, R^5 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 시클로프로필메틸로부터 선택된 치환체로 치환된 1,3-티아졸-4-yl이다.

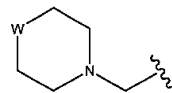
[0342] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R^5 는 이소옥사졸-3-yl 또는 이소옥사졸-5-yl이다. 이와 같은 특정 바람직한 구체예에서, 이소옥사졸-3-yl이 치환된 경우, 최소한 5-위치에서 치환된다. 특정 바람직한 구체

예에서, 이소옥사졸-3-yl이 치환된 경우, 최소한 3-위치에서 치환된다.

[0343] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 치환안된 이소옥사졸-3-yl이다.

[0344] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 치환된 이소옥사졸-3-yl이다. 특정 구체예에서, R⁵는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, 카르복실산, 아미노카르복시레이트, C₁₋₆알킬아미노카르복시레이트, (C₁₋₆알킬)₂아미노카르복시레이트, C₁₋₆알킬카르복시레이트, C₁₋₆헤테로아랄킬, 및 C₁₋₆카르보시클로알킬로부터 선택된 치환체로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다. 특정 구체예에서, R⁵는 메틸, 에틸, 이소프로필, 그리고 시클로프로필메틸로부터 선택된 치환체로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다. 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 4- 내지 6구성부의 질소를 포함하는 C₁₋₆헤테로시클로알킬로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다. 특정 구체예에서, R⁵는 아제티디닐메틸로 치환된 이소옥사졸-3-yl이며, 바람직하게는 아제티딘-1-일메틸이다. 특정 대



안적 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 으로 치환된 이소옥사졸-3-yl이며, 이때 W는 O, NR, 또는 CH₂이며, 그리고 R은 H 또는 C₁₋₆알킬이다. 이와 같은 구체예에서, W는 O이다.

[0345] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 5구성부의 질소를 포함하는 C₁₋₆헤테로아랄킬, 예를 들면, 피라졸일메틸, 이미다졸일메틸, 트리아졸-5-yl 메틸로 치환된, 바람직하게는 1,2,4-트리아졸-5-yl 메틸로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다.

[0346] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알콕시알킬로 치환된, 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 또는 메톡시에틸로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다.

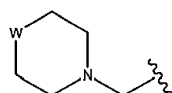
[0347] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 C₁₋₆하이드록시알킬로 치환된, 바람직하게는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다.

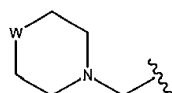
[0348] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 카르복실산, 아미노카르복시레이트, C₁₋₆알킬아미노카르복시레이트, (C₁₋₆알킬)₂아미노카르복시레이트, 또는 C₁₋₆알킬카르복시레이트로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁵는 메틸 카르복시레이트 또는 에틸 카르복시레이트로 치환된, 바람직하게는 메틸 카르복시레이트로 치환된 이소옥사졸-3-yl이다.

[0349] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R³는 치환안된 이소옥사졸-5-yl이다.

[0350] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 치환된 이소옥사졸-5-yl이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁵는 C₁₋₆알킬C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, 카르복실산, 아미노카르복시레이트, (C₁₋₆알킬)₂아미노카르복시레이트, C₁₋₆알킬카르복시레이트, C₁₋₆헤테로아랄킬, C₁₋₆아랄킬, C₁₋₆헤테로시클로알킬, 및 C₁₋₆카르보시클로알킬에서 선택된 치환체로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다. 이와 같은 특정 바람직한 구체예에서, R⁵는 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 시클로프로필메틸로부터 선택된 치환체로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다.

[0351] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 4-구성부 내지 6구성부의 질소를 포함하는 C₁₋₆헤테로시클로알킬로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁵는 아제티디닐메틸, 바람직하게는 아제티딘-1-yl 메틸로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다. 이와 같은 대안적 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고,



그리고 R⁵는 으로 치환된 이소옥사졸-5-yl이며, 이때 W는 O, NR, 또는 CH₂이며, 그리고 R은 H

또는 C₁₋₆알킬이다. 이와 같은 구체예에서, W는 0이다.

[0352] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 5-구성부의 질소를 포함하는 C₁₋₆헤테로시클로알킬, 예를 들면, 피라졸일메틸, 이미다졸일메틸, 트리아졸-5-yl 메틸, 바람직하게는 1,2,4-트리아졸-5-yl 메틸로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다.

[0353] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알콕시알킬, 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 또는 메톡시에틸로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다. 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 C₁₋₆하이드록시알킬, 바람직하게는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다.

[0354] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 없고, 그리고 R⁵는 카르복실산, 아미노카르복시레이트, C₁₋₆알킬아미노카르복시레이트, (C₁₋₆알킬)₂아미노카르복시레이트, 또는 C₁₋₆알킬카르복시레이트로 치환된 이소옥사졸-5-yl이다. 이와 같은 특정 구체예에서, R⁵는 메틸 카르복시레이트 또는 에틸 카르복시레이트, 바람직하게는 메틸 카르복시레이트로 치환된다.

[0355] 특정 구체예에서, Z는 NR, 바람직하게는 NH이다.

[0356] 효소 저해제의 용도

[0357] 규정에 의한 단백질 분해는 정상적인 세포 기능을 유지하는데 중요하고, 그리고 프로테아좀(proteasome)은 단백질 분해 공정에 없어서는 안된다. 프로테아좀은 세포-순환 진행 및 정상세포 및 종양세포에서, 아폽토시스에 중요한 단백질 가령, 사이클린(cyclins), 카스파제(caspases), BCL2 및 nF-kB 수준을 조절한다(Kumatori et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87:7071-7075; Almond et al., Leukemia (2002) 16: 433-443). 따라서, 프로테아좀 활성의 저해는 다양한 질환 상태, 가령, 악성, 비-악성종양 그리고 관련된 세포에 따른 자가면역 질환을 치료하는 치료법으로 바꿀 수 있다는 것은 놀라운 것이 아니다.

[0358] *in vitro* 및 *in vivo*에서, 악성(malignant) 세포들은 프로테아좀 저해에 일반적으로 민감한 것을 모델에서 볼 수 있었다. 사실, 다중 골수종 치료의 치료전략으로 프로테아좀 저해가 이미 입증되었다. 이는 부분적으로 매우 증식성이 큰 악성 세포가 신속하게 단백질을 제거하기 위하여 프로테아좀 시스템에 의존하기 때문일 것이다. (Rolfe et al., J. Mol. Med. (1997) 75:5-17; Adams, Nature (2004) 4: 349-360). 따라서, 본 발명의 특정 구체예는 암 치료 방법에 관한 것으로, 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제 화합물의 효과량을 이와 같은 치료를 요하는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 여기에서 사용된 바와 같이, "암(cancer)"은 혈액으로부터 생성된 그리고 충실성 종양이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 암은 혈액, 뼈, 기관, 피부 조직 및 맥관 시스템의 질환을 지칭하는데, 예를 들면, 방광암, 혈액암, 골암, 뇌암, 유방암, 경부암, 흉부암, 결장암, 자궁내막암, 식도암, 눈암, 머리암, 신장암, 간암, 폐암, 림프절암, 구강암, 목암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 인후암, 그리고 자궁암등이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 특정 암에는 백혈병(급성 림프구성 백혈병(ALL)), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 모양 세포성 백혈병), 성숙 B 세포 종양(소림프구성림프종, B 세포 전림프구성림프종, 림프형질세포림프종 (예를 들면, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)), 비장변연부림프종(splenic marginal zone lymphoma), 혈장 세포 골수종, 악성형질세포종(plasmacytoma), 단클론 면역글로블린 박탈 질환(monoclonal immunoglobulin deposition disease), 중쇄 질환(heavy chain disease), 외변연부 B세포 림프종(MALT 림프종), 림프절변연부 B 세포 림프종(NMZL), 여포성 림프종, 덮개(mantle) 세포 림프종, 확산 B 세포 림프종, 흉선(thymic) 거대 B 세포 림프종, 맥관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종 및 Burkitt 림프종/백혈병), 성숙 T 세포 및 자연 킬러(NK) 세포 종양(T 세포 전림프구성 림프종, T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병, 공격적 NK 세포 백혈병, 성숙 T 세포 백혈병/림프종, 외변연부 NK/T 세포 림프종, 장변연 T 세포 림프종, 간비장 T 세포 림프종, 아구성 NK 세포 림프종, 균상 식육종(Sezary syndrome), 원발성 피부 악성 거대 세포 림프종, 림프종양 구진증, 혈관면역세포형 T 세포 림프종, 미분류 말초성 T 세포 림프종 및 악성 거대 세포 림프종), 호지킨(Hodgkin) 림프종 (결절성 경화증, 혼합 세포성, 림프구-풍부, 림프구-격감 또는 비격감, 결절성 림프구 우세형), 골수종 (다발성 골수종, 무통 골수종, 아급성 골수종), 만성 골증식성 질환, 골수이형성/골수증식성 질환, 골수이형성 중후군, 면역결핍-연합된 질환, 조직구성 및 수지상 세포 종양, 비만세포증, 연골육종, Ewing

육종, 섬유육종, 악성 거대 세포 종양, 골수종 골 질환, 골육종, 유방암(호르몬 의존성, 호르몬 독립성), 부인 과암(경부, 자궁내막, 난관, 임신성 용모성 질환, 난소, 복막, 자궁, 질 및 외음부), 기저 세포 암종(BCC), 편 평 상피 세포 암종 (SCC), 악성 흑색종, 피부섬유육종, Merkel 세포 암종, Kaposi's 육종, 별아교세포종, 모양 세포성 성상세포종, 배태이형성성 신경상피종, 희돌기세포종, 악성 다형성교모신경세포종, 혼합성 신경교종, 올 리고성상세포교종(oligoastrocytomas), 수질아세포종, 망막아종, 신경모세포종, 생식세포종양, 기형종, 악성 중 피종(복막암 중피종, 심의막 중피종, 늑막 중피종), 위-장-체장 또는 위장관체장 신경내분비성 종양(GEP-NET), 암양종, 체장 엔도크린 종양(PET), 결장 악성종양, 결장 암종, 공격성 신경내분비 종양, 평활근육종 (leiomyosarcomamucinous) 악성종양, Signet 링 세포 악성종양, 간세포 암종, 담관암종, 간모세포종, 혈관종, 간 암종, 초점성 결절성 과형성 (결절재생과다형성, 과오종증), 비-소세포 폐암암종 (NSCLC) (상피 세포 폐 암 종, 악성암종, 거대 세포 폐 암종), 소-세포 폐 암종, 갑상선 암종, 전립선 암 (호르몬 난치성, 안드로겐 독립 성, 안드로겐 의존성, 호르몬-비감응성), 및 연조직 육종(섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 피부섬유육종, 지방 육종, 횡문근육종, 평활근육종, 혈관육종, 활액 육종, 악성 말초신경초종/신경섬유육종, 골외성 골육종)이 포함 되나 이에 국한되지는 않는다.

[0359] 조혈성 그리고 림프구성 조직의 많은 종양들은 세포 증식의 증가 또는 특정 세포 타입의 증가를 특징으로 한다. 만성 증식성 질환(CMPD)은 하나 또는 그이상의 골수 계통의 골수 증식으로, 말초혈액에서 과립구, 적혈구 세포 및 혈소판의 수 증가를 초래하는 것을 특징으로 하는 클론성 조혈줄기세포 세포 질환이다. 이와 같은 경우, 이 들 질환을 치료하기 위하여 프로테아좀 저해제의 사용이 관심을 끌며, 검사중에 있다(Cillon et al., Haematologica (2007) 92: 1 124-1229). CMPD에는 만성 골수성 백혈병, 만성 호중구 백혈병, 만성 호산구 백혈 병, 적혈구 증다증, 만성 특발성 골섬유증, 본태성 혈소판증가증 및 비분류 만성 골증식성 질환등이 포함된다. 본 발명의 측면은 CMPD 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제 화합물의 효과 량을 이와 같은 치료를 요하는 개체로 투여하는 것을 포함한다.

[0360] 골이형성/골증식성 질환, 예를 들면, 만성 골수단구성 백혈병, 부정형 만성 골수성 백혈병, 청소년 골단구성 백 혈병 및 분류불가한 골이형성/골증식성 질환은 하나 또는 그 이상의 골수계에 증식으로 인하여 골수의 과세포형 성을 특징으로 한다. 여기에서 설명된 조성물의 효과량을 이와 같은 치료를 요하는 개체에 제공함으로써 프로테 아좀을 저해시키면, 이와 같은 골이형성/골증식성 질환을 치료할 수 있을 것이다.

[0361] 골이형성 증후군(Myelodysplastic syndromes (MDS))은 하나 또는 그 이상의 주요 골수성 세포주에서 이형성 (dysplasia) 및 비교화적인 조혈세포생성을 특징으로 하는 일군의 조혈성 줄기세포 질환을 일컫는다. 이와 같은 조혈성 악성종양에서 프로테아좀 저해제로 NF-κB를 표적화시키면, 아팍토시스가 유도되어, 악성 세포를 죽이게 된다(Braun et al. Cell Death 및 Differentiation (2006) 13:748-758). 본 발명의 추가 구체에는 여기에서 설 명된 화합물의 효과량을 이와 같은 치료를 요하는 개체에 투여하는 것으로 구성된 MDS 치료 방법에 관한 것이다. MDS에는 불응성 빈혈, 철아구성 빈혈, 다계열형성이상불응성 혈구감소증, 과다 모세포 불응성 빈혈, 미 분류 골이형성 증후군 및 분리된 결손(5q) 염색체 이상과 연관된 골이형성 증후군이 포함된다.

[0362] 비만세포증(Mastocytosis)은 하나 또는 그 이상의 기관 시스템에서 비만 세포 증식과 이들의 후속적 축적이다. 비만세포증에는 피부 비만세포증, 무통 전신비만세포증(ISM), 클론성 조혈성 비-비만세포계통 질환과 연관된 전 신 비만세포증(SM-AHNMD), 공격성 전신 비만세포증(ASM), 비만 세포 백혈병 (MCL), 비만 세포 육종(MCS) 및 피 부외 비만세포증이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 본 발명의 또 다른 구체에는 비만세포증으로 진단을 받은 개체에게 여기에서 설명된 화합물의 효과량을 투여하는 것을 포함하는 비만세포증 치료 방법에 관한 것이다.

[0363] 프로테아좀은 NF-κB를 조절하여, 다시 면역 및 염증 반응에 관계하는 유전자도 조절한다. 예를 들면, NF-κB는 면역글로블린 경쇄 K 유전자, IL-2 수용체 α-쇄 유전자, 조직적합성 복합체 유전자 클래스 I, 그리고 다수의 사이토킨 유전자, 예를 들면, IL-2, IL-6, 과립세포 콜로니-자극인자, 및 IFN-β (Palombella et al., Cell (1994) 78:773-785)의 발현에 필요하다. 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α, IFN-β 또는 다른 기준에 언급된 단백질중 임의의 것의 발현 수준에 영향을 주는 방법에 관한 것으로, 이들 각 방법 은 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제의 효과량을 개체로 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명 에는 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제의 효과량을 개체로 투여하는 것을 포함하는 포유류에서 자가면역 질환 치료 방법이 포함된다. 여기에서 “자가면역질환(autoimmune disease)”은 개체의 자기 조직에 대항하여 생성된 질환 또는 이상이다. 자가면역 질환의 예로는 염증 반응, 예를 들면 건선 및 피부염(가령, 아토피성 피부염)을 포함하는 염증성 피부 질환; 전신 경피증 및 경화증; 염증성 장질환과 연관된 반응(가령, 크론 질병 및 궤양성 결장염); 호흡 곤란 증후군(성인 호흡 곤란 증후군(ARDS) 포함); 피부염; 뇌막염; 뇌염; 포도막염; 대장염; 사 구체신염; 습진 및 천진 그리고 T 세포의 침윤 및 만성 염증 반응과 연관된 기타 상태와 같은 알레르기성 상태;

아테롬성경화증; 백혈구 유착 결핍; 류마티스 관절염; 전신 홍반성 낭창(SLE); 진성 당뇨병(가령, 타입 I 진성 당뇨병 또는 인슐린 의존성 진성 당뇨병); 다발성 경화증; Reynaud's 증후군; 자가면역 갑상선염; 알레르기성 뇌척수염; Sjorgen's 증후군; 청소년기 개시 질환; 결핵, 유육종증, 다발성근염, 육아종증 및 맥관염에서 일반적으로 발견되는 사이토킨 및 T-임파세포에 의해 매개된 급성 및 지연 과민증과 연관된 반응; 악성 빈혈 (Addison's disease); 백혈구 유출과 연관된 질환; 중추신경계(CNS) 염증 질환; 다발성 기관 손상 증후군; 용혈성 빈혈(크라이오글로빈 혈증 또는 콤 양성 빈혈을 포함하나 이에 국한되지 않음); 중증 근무력증; 항원-항체 복합체 매개된 질환; 항사구체 기저막 항체질환; 항인지질 증후군; 알레르기성 신경염; Graves' 질환; Lambert-Eaton 근무력증후군; 수포유전포창; 수포창; 자가면역 다중엔도크린증; Reiter's 질환; 강직인간증후군; Beheet 질환; 거대 세포 동맥염; 면역 복합체 신염; IgA 신증; IgM 다발신경병증; 면역성 혈소판 감소성 자반병 (ITP) 또는 자가면역 혈소판감소증이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.

[0364] 면역 시스템은 바이러스에 감염되어, 암형성 형질변환을 겪는 또는 이들 표면에 비-친숙 펩티드를 제시하는 자가 세포를 스크린한다. 세포내 단백질 분해로 작은 펩티드가 생성되고, 이 펩티드는 T-임파세포로 제공되어, MHC class I-매개된 면역 반응이 유도된다. 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 세포에서 항원 지시를 저해하기 위하여 또는 항원 제시를 변형시키기 위하여 면역 조절 물질로 본 화합물을 이용하는 방법에 관계하는데, 이 방법은 세포를 여기에서 설명된 화합물에 노출(또는 개체로 투여)시키는 것을 포함한다. 특정 구체예는 포유류에서 이식편대숙주질환 또는 숙주-대-이식편 질환과 같은 이식 또는 접합관련 질환의 치료 방법을 포함하는데, 이 방법은 여기에서 설명된 화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 여기에서 사용된 것과 같이, 이식편("graft")은 수용자에게 이식하기 위하여 제공자로부터 유도된 생물학적 물질을 지칭한다. 이식편에는 섬세포와 같은 분리된 세포; 신생아의 양막, 골수, 조혈전구세포 및 안구 조직 예를 들면 각막 조직과 같은 조직; 피부, 심장, 간, 비장, 췌장, 갑상선염, 폐, 신장, 도관 기관(가령, 내장, 혈관 또는 식도)와 같은 다양한 물질이 포함된다. 도관 기관은 식도, 혈관 또는 담즙관의 손상된 부분을 대체하는데 이용될 수 있다. 피부 이식편은 화상 뿐만 아니라 손상된 내장에 드레싱 또는 황경막 타공과 같은 특정 결함을 막는데 유용할 것이다. 이식편은 죽은 또는 살아있는 제공자이건 관계없이 사람을 포함한 임의 포유류 기원으로부터 유도된다. 일부 경우에, 제공자 및 수용자 모두 동일한 포유류 개체가 된다. 바람직하게는 이식편은 골수 또는 심장과 같은 기관이며, 제공자의 이식편 및 수용자의 이식편은 HLA class II 항원에 대해 일치해야 한다.

[0365] 조직구 및 수지상 세포 종양은 식세포와 보조세포로부터 유도되는데, 이들은 임파구로 항원의 프로세싱 및 제시에 주요 역할을 한다. 수지상 세포에 프로테아좀 함량의 고갈은 이들의 항원-유도된 반응을 변경시키는 것으로 나타났다(Chapatte et al. Cancer Res. (2006) 66:5461-5468). 따라서, 본 발명의 또 다른 구체예는 조직구 또는 수지상 세포 신형성을 가진 개체에게 여기에서 설명된 조성물의 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 조직구 및 수지상 세포 종양에는 조직구 육종, Langerhans 세포 조직구증식증, Langerhans 세포 육종, 수지상 상호교차 세포 육종/종양, 여포 수지 세포 육종/종양 및 비-특이성 수지 세포 육종이 포함된다.

[0366] 프로테아좀을 저해시키면 세포형이 증식되는 질환과 면역 질환을 치료하는데 유익한 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 구체예는 원발성 면역 질환(PID)과 연관된 림프증식성 질환을 치료하는 방법을 포함하는데, 이 방법은 설명된 화합물의 효과량을 이를 필요로 하는 개체로 투여하는 것을 포함한다. B-세포 및 T-세포 종양 및 림프종을 포함한, 림프증식성 질환의 발생 증가와 연관된 면역결핍의 통상적 임상적 환경은 원발성 면역결핍 증후군 및 기타 원발성 면역 질환, HIV 감염, 충실성 기관 또는 골수 동종이식편을 제공받은 환자에게서 의사탈인으로 인한 면역억제 및 메토트렉세이트 치료와 연관된 의사탈인으로 인한 면역억제이다. LPD와 연관된 기타 PIDs에는 모세혈관 확장성 운동실조(AT), Wiskott-Aldrich 증후군(WAS), 공통 가변성 면역결핍(CVID), 중증 복합형 면역 부전증(SCID), 반성 림프증식성 질환(XLP), Nijmegen 파손 증후군(NBS), 과-IgM 증후군, 및 자가면역 림프구성증식성증후군 (ALPS)이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.

[0367] 본 발명의 추가 구체예는 암단백질의 프로테아좀-의존적 조절에 영향을 주는 방법 및 암 성장을 저해 또는 치료하는 방법에 관한 것으로, 각 방법은 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제 조성물에 세포를 노출(*in vivo*에서, 개체내에, 또는 *in vitro*)시키는 것을 포함한다. HPV-16 및 HPV-18-유도된 E6 단백질은 정제안된 망상적혈구 용해물질내에서 ATP-및 유비퀴틴-의존성 콘주게이션 및 p53 분해를 자극한다.

[0368] 열성 암유전자(recessive oncogene) p53는 세포주내에서 복제를 허용하지 않은 온도에서 돌연변이된 열불안정 E1과 함께 축적되는 것으로 나타났다. 상승된 수준의 p53이 아파토시스를 유도할 수도 있다. 유비퀴틴 시스템에 의해 분해된 프로토-암단백질(proto-oncoproteins)로는 c-Mos, c-Fos, 및 c-Jun이 포함된다. 특정 구체예에서, 본 발명은 p53-관련된 아파토시스를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 여기에서 설명하는 프로테아좀 저

해제 조성물의 효과량을 개체로 투여하는 것을 포함한다.

- [0369] 본 발명의 또 다른 측면은 신경퇴행성 질환 및 상태의 치료를 위하여 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제 조성물의 용도에 관한 것인데, 이때 신경퇴행성 질환 및 상태로는 발작, 신경계에 허혈성 손상, 신경성 손상(가령, 충격에 의한 뇌 손상, 척수 손상 및 신경계에 외상 손상 등), 다발성 경화증 및 다른 면역 매개된 신경병증(가령, Guillain-Barre 증후군 및 이의 변이체, 급성 운동성 축삭 신경병증, 급성 염증성 탈수초성 다발 신경병증, 및 Fisher 증후군), HIV/AIDS 치매 복합체, axonomy, 당뇨병성 신경병증, Parkinson's 질환, Huntington 질환, 다발성 경화증, 세균성, 기생충성, 곰팡이성 그리고 바이러스성 뇌수막염 및 뇌염, 다중 경색 치매, Pick's 질환과 같은 전두엽 치매, 피질하 치매(Huntington 또는 전진적 상핵 마비), 국소형 대뇌피질 위축 증후군 (주요 실어증과 같은), 대사성-독성 치매(만성 갑상선기능저하증 또는 B12 결핍), 및 감염에 의한 치매(매독 또는 만성 뇌수막염)이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.
- [0370] 알츠하이머(Alzheimer) 질환은 노인성 플라크 및 뇌 혈관에서 베타-아밀로이드 단백질(β -AP)의 세포외 침착을 특징으로 한다. β -AP는 아밀로이드 단백질 전구물질(APP)로부터 유도된 39개 내지 42개 아미노산의 펩티드 단편이다. APP의 최소 세가지 이소폼(isoforms)이 공지되어 있다(695, 751, 및 770 아미노산). mRNA의 대안적 스플라이싱(Alternative splicing)으로 이소폼이 생성되며: 정상 프로세싱은 β -AP 순열의 일부분에 영향을 주며, 따라서, β -AP 생성을 방해한다. 프로테아좀에 의한 비정상적 단백질 프로세싱으로 알츠하이머 뇌에는 β -AP가 풍부하다. 쥐에서 APP-프로세싱 효소는 약 10가지 상이한 소단위 (22 kDa-32 kDa)를 포함한다. 25 kDa 소단위는 X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser의 N-말단 서열을 보유하는데, 이것은 인간의 마크로페인의 β -소단위와 동일하다(Kojima. S. et al., Fed. Eur. Biochem. Soc, (1992) 304:57-60). APP-프로세싱 효소는 Gln¹⁵ Lys¹⁶ 결합을 절단하고; 칼슘이온 존재하에, 이 효소는 또한 Met-¹Asp¹ 결합 및 Asp¹Ala² 결합을 절단하여 β -AP의 세포외 도메인을 방출시킨다.
- [0371] 따라서, 본 발명의 한 측면은 알츠하이머 질환의 치료 방법에 관한 것으로, 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제 조성물의 효과량을 개체로 투여하는 것을 포함한다. 이와 같은 치료에는 β -AP 프로세싱 속도를 감소시키고, β -AP 플라크 형성 속도를 감소시키고, β -AP 생성 속도를 감소시키고, 그리고 알츠하이머 질환의 임상적 징후를 감소시키는 것이 포함된다.
- [0372] 섬유증(Fibrosis)은 섬유아세포의 과증식성 성장으로 인한 섬유성 연결조직의 과도한 그리고 지속적인 형성이며, TGF- β 시그널링 경로의 활성화와 연관된다. 섬유증은 세포외 매트릭스의 상당한 침착과 연관되며, 사실상 임의 조직내에 또는 상이한 몇 가지 조직에 걸쳐 발생할 수 있다. 정상적으로, TGF- β 자극시 표적 유비퀴틴의 전사를 활성화시키는 세포내 시그널링 단백질(Smad) 수준은 프로테아좀 활성 (Xu et al., 2000)에 의해 조절된다. 그러나, 예를 들면, 낭포성 섬유증, 주사 섬유증, 심근내 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 골섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 거대 섬유증, 신원성 전신성 섬유증과 같은 섬유증 상태에서 TGF- β 시그널링 성분들의 가속화된 분해가 관찰되었다. 섬유증과 종종 연관이 있는 기타 상태로는 간경변, 미만성 폐 실질 질환, 정관절제수술 후 통증 증후군, 결핵, 낫모양-세포 빈혈 및 류마티스 관절염이 포함된다. 본 발명의 구체에는 섬유증 또는 섬유증-유관 질환의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이와 같은 치료를 요하는 개체에게 여기에서 설명된 조성물의 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.
- [0373] 화상 희생자의 치료는 종종 섬유증에 의해 방해받고, 따라서, 본 발명의 구체에는 화상을 치료하기 위하여 국소 또는 전신으로 저해제를 투여하는 것이다. 외과술 후 상처 봉합은 외관을 손상시키는 반흔과 연관이 있을 수 있는데, 이는 섬유증을 저해시켜 예방될 수 있다. 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 반흔의 예방 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다. TNF α 와 같은 리포폴리사카라이드(LPS)-유도된 사이토킨의 과다 생산은 폐혈증 쇼크와 연관된 프로세스에 중요한 것으로 간주된다. 또한, LPS에 의한 세포의 활성화에서 첫 단계는 특정 막 수용체에 LPS의 결합이라는 것이 일반적인 견해다. 20S 프로테아좀 복합체의 α - 및 β -소단위는 LPS-결합 단백질로 확인되었으며, 이는 LPS-유도된 시그널 변환이 폐혈증 치료 또는 예방에서 중요한 치료요법적 표적이 될 수 있다고 제안된 바 있다. (Qureshi, N. et al., J. Immun. (2003) 171 : 1515-1525). 따라서, 특정 구체예에서, 프로테아좀 저해제 조성물은 폐혈증의 예방 및/또는 치료에 TNF α 저해제로 유용할 수 있다.
- [0374] 허혈 및 관주 손상으로 혈중산소감소를 초래하는데, 이는 신체 조직에 도달하는 산소가 결핍되는 상태를 말한다. 이 상태로 인하여 Ik-B α 의 분해가 증가되어, NF- κ B가 활성화되게 된다(Koong et al., 1994). 혈중산소감소를 초래하는 손상의 심각성은 프로테아좀 저해제를 투여하여 감소될 수 있다고 설명된 바 있다(Gao et al., 2000; Bao et al., 2001; Pye et al., 2003). 따라서, 본 발명의 특정 구체예는 허혈상태 또는 관주 손상의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제의 효과량을 개체로 투여하는 것

을 포함한다. 이와 같은 상태 또는 손상의 예로는 급성 관상동맥증후군 (불안정한 취약 경화반), 동맥 폐쇄성 질환 (심장, 뇌, 말초 동맥 및 맥관 폐쇄), 아테롬성경화증(관상 경화증, 관상 동맥 질환), 경색, 심부전, 체장염, 심근 비대, 협착 및 재협착증이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0375] NF- κ B는 또한 HIV-인헨서/프로모터에 특이적으로 결합한다. mac239의 Nef와 비교하였을 때, HIV 조절 단백질, pbj14의 Nef는 단백질 키나제 결합을 조절하는 부위에 두 개 아미노산이 상이하다. 단백질 키나제는 IKB의 포스포릴화에 신호를 주며, 유비퀴틴-프로테아좀 경로를 통하여, IKB 분해를 촉발시킨다. 분해 후, NF- κ B는 핵으로 방출되어, HIV의 전사를 강화시킨다(Cohen, J., Science, (1995) 267:960). 특정 구체예에서, 본 발명의 개체에서 HIV 감염을 저해시키거나 감소시키는 방법 또는 바이러스 유전자 발현 수준을 감소시키는 방법에 관한 것으로 각 방법은 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제의 효과량을 개체로 투여하는 것을 포함한다.

[0376] 바이러스 감염은 많은 질환의 병인에 기여한다. 진행성 심근염 및 확장성 심근병증과 같은 심장 질환은 콕색키에바이러스(coxsackievirus) B3와 연관되어 있다. 비교를 위한 감염된 생쥐 심장의 전체-게놈 마이크로어레이 분석에서 특정 프로테아좀 소단위는 만성 심근염이 발생한 생쥐의 심장에서 한결같이 상향 조절되었다(Szalay et al, Am J Pathol 168:1542-52, 2006). 일부 바이러스는 바이러스가 엔도솜으로부터 방출되어 시토졸로 유입되는 바이러스 유입 단계에 유비퀴틴-프로테아좀 시스템을 이용한다. 생쥐 간염 바이러스(MHV)는 코로나비리데 패밀리에 속하고, 여기에는 심각한 급성 호흡 증후군 (SARS) 코론바이러스도 포함된다. Yu 및 Lai(J. Virol 79:644-648, 2005)에서는 MHV에 감염된 세포를 프로테아좀 저해제로 치료하면 바이러스 복제가 감소되며, 처리 안된 것과 비교하였을 때 바이러스 역가가 감소되는 것과 연관된다. 헤파아드나비리데(Hepadnaviridae) 바이러스 패밀리의 구성부인 인간 B형간염 바이러스(HBV)는 증식을 하기 위해 바이러스 인코딩된 외피 단백질을 필요로 한다. 프로테아좀 분해 경로의 저해로 분비된 외피 단백질의 양이 상당히 감소된다. (Simsek et al, J Virol 79: 12914-12920, 2005). HBV에 추가하여, 다른 간염 바이러스(A, C, D 및 E)는 분비, 형태생성 및 발병을 위하여 유비퀴틴-프로테아좀 분해 경로를 이용한다. 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 SARS 또는 A, B, C, D 및 E형 간염과 같은 바이러스 감염 치료 방법에 관한 것으로 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제의 효과량을 세포에 접촉(또는 개체로 투여하는)시키는 것을 포함한다.

[0377] 특정 구체예에서, 개시된 조성물은 기생충 감염 치료에 유용한데, 예를 들면, 프로토조아 기생충에 의한 감염 치료에 유용할 것이다. 이들 기생충의 프로테아좀은 세포 분화 및 복제 활성화에 주로 관련된 것으로 간주된다. (Paugam et al., Trends Parasitol. 2003, 19(2): 55-59). 더욱이, 엔트아메바 종은 프로테아좀 저해제에 노출되었을 때 피포형성 능력(encystation capacity)이 상실되는 것으로 나타났다(Gonzales, et al., Arch. Med. Res. 1997, 28, Spec No: 139-140). 이와 같은 특정 구체예에서, 프로테아좀 저해제 조성물을 투여하는 프로토콜은 플라스모디움 종 (말라리아의 원인이 되는 플라스모디움 황씨파룸(*P. falciparum*), 플라스모디움 비박스(*P. vivax*), 플라스모디움 말라리아(*P. malariae*), 및 플라스모디움 오발(*P. ovale*) 포함), 트리파노조마 종 (*Trypanosoma* spp.)(Chagas 질환의 원인이 되는 트리파노조마 크루지(*T. cruzi*), 아프리카 수면병의 원인이 되는 트리파노조마 부루세이(*T. brucei*)포함), 레시마니아 종(*Leishmania* spp.)(L. 아마조네시스(*L. amazonensis*), L. 도노바니(*L. donovani*), L. 인판툼(*L. infantum*), L. 멕시코나(*L. mexicana*), 등 포함), 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*)(ADIS 및 다른 면역억제 환자에서 폐렴의 원인으로 알려진 프로토코아), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 엔타모에바 히스토리티카(*Entamoeba histolytica*), 엔타모에바 인바덴스(*Entamoeba invadens*) 그리고 기아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*)에서 선택된 프로토조아 기생충에 의한 인간에서 기생충 감염에 유용할 것이다. 특정 구체예에서, 개시된 프로테아좀 저해제 조성물은 플라스모디움 헤르마니(*Plasmodium hermani*), 크립토스포리디움 종(*Cryptosporidium* spp.), 엔취노코커스 그라눌라수스(*Echinococcus granulosus*), 에이메리아 테넬라(*Eimeria tenella*), 사르코시스티스 뉴로나(*Sarcocystis neurona*) 그리고 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*)에서 선택된 프로토조아 기생충에 의한 동물 및 가축에서 기생충 감염 치료에 유용하다. 기생충 질환 치료에 프로테아좀 저해제로 작용되는 기타 화합물은 WO 98/10779에서 설명되고 있으며, 이의 전문은 참고문헌으로 첨부된다.

[0378] 특정 구체예에서, 프로테아좀 저해제 조성물은 적혈구 세포 및 백혈구 세포의 회복 없이 기생충에서 프로테아좀 활성을 저해한다. 이와 같은 특정 구체예에서, 혈액 세포의 긴 반감기는 기생충에 반복적 노출에 대한 치료법에서 장기간의 보호를 제공할 것이다. 특정 구체예에서, 프로테아좀 저해제 조성물은 미래 감염에 대한 화학적 예방 방법으로 장기간의 보호를 제공할 것이다.

[0379] 원핵생물은 진핵성 20S 프로테아좀 입자와 등가의 것을 가진다. 원핵성 20S 입자의 소단위 조성물은 진핵생물의 것보다 더 작지만, 유사한 방식으로 펩티드 결합을 가수분해하는 능력을 보유한다. 예를 들면, 펩티드 결합의 구핵성 공격은 β -소단위의 N-말단상의 트레오닌 잔기를 통하여 일어난다. 따라서, 본 발명의 구체예는 원핵성

감염을 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 여기에서 설명된 프로테아좀 저해제의 효과량을 개체로 투여하는 것을 포함한다. 원핵생물 감염은 마이코박테리아(가령, 결핵, 나병 또는 Buruli 궤양) 또는 고세균 (archaeobacteria)에 의한 질환을 포함할 수 있다.

[0380] 20S 프로테아좀에 결합하는 저해제는 골 기관 배양물에서 골 형성을 촉진시킨다고 설명된 바 있다. 더욱이, 이와 같은 저해제가 생쥐의 전신으로 투여될 때, 특정 프로테아좀 저해제는 골 용적 및 골 형성 속도를 70%이상 증가시켰고 (Garrett, I. R. et al., J Chn. Invest. (2003) 111 : 1771 -1782), 따라서, 유비퀴틴-프로테아좀 기전이 골아세포 분화 및 골 형성을 조절하는 것으로 제안되었다. 따라서, 개시된 프로테아좀 저해제 조성물은 골다공증과 같은 골 상실과 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에 유용할 것이다.

[0381] 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명은 암, 자가면역 질환, 이식편 또는 이식-관련 질환, 신경퇴행성 질환, 섬유증-연관된 질환, 허혈-연관된 질환, 감염(바이러스, 기생충 또는 원핵생물) 및 골상실과 연관된 질환에서 선택된 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 화학식 (II)의 결정형 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0382] 여기에서 설명된 것과 같이 준비된 화합물은 치료될 질병, 환자의 나이, 상태, 체중에 따라 다양한 형태로 투여될 수 있으며, 이는 당분야에 공지된 것이다. 예를 들면, 화합물이 구강으로 투여될 때, 이 화합물은 정제, 캡슐, 과립, 분말 또는 시럽으로 조제될 수 있으며, 장관의 투여의 경우, 이 화합물은 주사(정맥, 근육 또는 피하), 드롭 주입제 또는 좌약으로 조제될 수 있을 것이다. 안과 점막 경로를 통하여 이용되는 경우, 이 화합물은 안약 또는 안 연고로 조제될 수 있을 것이다. 이와 같은 조제는 통상의 수단에 의해 준비될 수 있는데, 원하는 경우, 활성 성분은 결합제, 붕해제, 운환제, 교정제, 가용제, 현탁보조제, 에멀전화제, 피복제, 시클로텍스트린 및 완충액과 같은 임의의 통상 첨가제 또는 부형제와 혼합될 수 있다. 약량은 증상, 환자의 나이 및 체중에 따라 다양할 수 있지만, 치료될 또는 예방될 질환의 특징 및 중증도, 투여 경로, 약물의 형태 등에 따라 일반적으로 화합물의 매일 약량은 0.01 내지 2000 mg이 성인 환자에 권장량이며, 이 양은 1회 약량 또는 분할 약량으로 투여될 수 있다. 단일 약형을 만들기 위한 캐리어 물질과 복합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료요법적 효과를 만드는 화합물의 양이 될 것이다.

[0383] 주어진 환자에서 치료 효과 측면에서 가장 좋은 치료효과를 얻게될 투여를 위한 정확한 시간 및 조성물의 양으로 특정 화합물 활성, 약리역동학 및 생체 이용성 및 환자의 생리적 상태(나이, 성별, 질환 타입 및 단계, 일반적 신체 상태, 주어진 약량에 대한 반응 및 약물 타입), 투여 경로 등에 따라 다양할 것이다. 그러나, 상기 제안은 치료의 미세한 조정의 기초로 이용될 수 있는데, 예를 들면, 최적의 투여 시간 또는 투여량을 결정하는데 이용될 수 있지만, 투약량 및 시간을 모니터링하고 조정하는 일과성 실험으로 결정될 수 있다.

[0384] “약리학적으로 수용가능한”은 합당한 유익/위험 비율을 가진, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉시에 이용될 수 있는 적절한, 이성적 의학적 판단 범위내에 있는 리간드, 물질, 조성물 및/또는 형태를 말한다.

[0385] 여기에서 이용된 것과 같이, “약학적으로 수용가능한 캐리어”는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 포집 물질과 같은 약리학적으로 수용가능한 물질, 조성물 또는 비이클을 의미한다. 각 캐리어는 환자에 유해하지 않으며, 조제물의 다른 성분들과 양립가능한 의미에서 “수용가능”해야 한다. 약학적으로 수용가능한 캐리어로 이용될 수 있는 물질의 일부 예시로는 (1) 락토즈, 글루코즈 및 슈크로즈와 같은 당; (2) 옥수수 전분, 감자 전분 및 치환된 또는 치환안된 β -시클로텍스트린과 같은 전분; (3) 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세트산염과 같은 셀룰로오스 및 이의 유도체; (4) 분말형 트라가탄; (5) 엿기름; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩 오일, 목화씨 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 콩 오일과 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레산염 및 에틸 라우르산염과 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열물질없는 물; (17) 등장성 염; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충용액; 및 (21) 약학 조제물에 이용되는 기타 비-독성 필적 물질이 포함된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 비-발열성 즉, 환자에게 투여되었을 때 심각한 체온 상승을 유도하지 않는다. “약리학적으로 수용가능한 염”이란 저해제의 상대적으로 비독성의 무기 및 유기산 첨가염을 말한다. 이와 같은 염은 저해제의 최종 분리 및 정제 동안 그 자리에서 준비되거나 또는 자유 염기형태의 정제된 저해제를 적절한 유기 또는 무기산으로 별도 반응시키고, 형성된 염을 분리시킴으로써 준비될 수 있다. 대표적인 염에는 브롬화수소물, 염화수소물, 황산염, 이황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 길초산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 유산염, 인산염,

토실산염, 구연산염, 말레인산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 나프틸레이트, 메실산염, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 라우릴설퍼네이트 염 및 아미노산 염 및 이와 유사한 것들이 포함된다. (Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

[0386] 다른 경우에, 본 발명의 방법에 유용한 저해제는 하나 또는 그 이상의 기능기를 포함하여, 따라서, 약리학적 수용가능한 염기와 함께 약리학적으로 수용가능한 염을 형성할 수 있다. 이 경우에 “약리학적으로 수용가능한 염”은 저해제의 상대적으로 비-독성 무기 및 유기 염기 첨가염을 말한다. 이와 같은 염도 유사하게 저해제의 최종 분리 및 정제 동안 그 자리에서 준비되거나 또는 자유 산형태의 정제된 저해제를 적절한 염기, 가령, 수산화물, 탄산염, 암모니아와 함께 또는 약리학적으로 수용가능한 유기 1차, 2차, 또는 3차 아민과 함께 약리학적으로 수용가능한 금속 양이온의 중탄산염으로 반응시켜 얻을 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 그리고 유사한 것이 포함된다. 염기 첨가 염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민에는 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 및 유사한 것들이 포함된다(상기 Berge et al., 참고).

[0387] 습윤제, 예열전화제 및 윤활제, 가령, 라우릴 설페이트 나트륨 및 스테아르산마그네슘염 및 발색제, 방출제, 피복제, 감미제, 풍미제, 방향제, 보존제 및 향산화제 등도 조성물내에 존재할 수 있다.

[0388] 약리학적으로 수용가능한 향산화제의 예로는 (1) 아스코르브산, 시스테인 염화수소물, 이황산나트륨염, 메타아황산 나트륨, 아황산나트륨 및 이와 유사한 수용성 향산화제; (2) 아스코르빌 팔미트산염, 부틸화된 하이드록시 아니졸(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤과 같은 오일-용해성 향산화제; 및 (3) 구연산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 타르타르산, 인산, 및 유사한 금속 킬레이트제가 포함된다.

[0389] 경구 투여에 적절한 조제물은 캡슐, 교각, 알약, 정제, 로젠즈(향로 베이스, 통상, 슈크로즈, 아카시아 또는 트라가탄을 이용), 분말, 과립의 형태로, 또는 용액 또는 수용성 또는 비-수용성 액체의 현탁액 또는 수중유 또는 유중수 액체 예열전 또는 엘릭시르(elixir) 또는 시럽 또는 설탕(pastilles)(젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로즈 또는 아카시아와 같은 비활성 매트릭스를 이용) 및/또는 구강 세척제 및 이와 유사한 형태가 될 수 있으며, 각각에는 활성 성분으로 예정된 양의 저해제를 포함한다. 조성물은 둥근 환약(bolus), 씹아먹는 약(electuary), 반죽(paste)형태로 투여될 수 있다. 경구 투여용 고형 약형(캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 및 이와 유사한 형태)의 경우, 활성 성분은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 수용가능한 캐리어, 예를 들면, 구연산나트륨염 인산이칼슘염 및/또는 다음중 임의의 것과 혼합된다: (1) 전분, 시클로덱스트린, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 결합제, 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로즈, 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 가령, 글리세롤; (4) 봉해제, 가령, 우무, 탄산칼슘염, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨염; (5) 과립과 같은 용액 지체제; (6) 흡수 가속화제, 가령, 4차 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 가령, 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아르산염; (8) 흡수제, 가령, 카올린 및 벤토나이트 클레이; (9) 윤활제, 가령, 활성, 스테아르산칼슘염, 스테아르산마그네슘염, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 설페이트 나트륨, 및 이의 혼합물; 및 (10) 발색제.

[0390] 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 약학 조성물에는 완충제가 포함될 수 있다. 유사한 타입의 고형 조성물을 락토즈 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것을 부형제로 이용한 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐에 충전제로 이용할 수도 있다.

[0391] 하나 또는 그 이상의 보조 성분을 선택적으로 포함하여, 압착 또는 몰딩에 의해 정제가 만들어질 수 있다. 압착된 정제는 결합제(예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈), 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 봉해제(예를 들면, 전분 글리콜레이트 나트륨 또는 가교된 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨), 표면-활성 또는 분산제를 이용하여 압착된 정제를 만들 수도 있다. 적절한 기계에서 비활성 액체 희석제로 가습된 분말형 저해제를 몰딩하여 주형된 정제를 만들 수 있다.

[0392] 정제 및 기타 고형 약형 예를 들면, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립은 선택적으로 피복제 및 껍질 예를 들면, 장용피 및 약학분야에 공지된 기타 피복제로 선택적으로 준비될 수 있다. 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위하여 다양한 비율로 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈를 이용하거나, 기타 폴리머 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구를 이용하여 활성 성분의 지연 또는 조절된 방출을 제공하기 위해 조제될 수 있다. 조제물은 박테리아-보유 필터를 통하여 여과 또는 사용직전에 기타 멸균 주사용 매질 또는 멸균수에 용해될 수 있는 멸균 고형 조성물 형태에 멸균제를 결합시켜 멸균시킬 수도 있다. 이와 같은 조성물은 선택적으로 불투명제를 포함하거나 위장관의 특정 부분에서만 또는 선호적으로 활성 성분을, 선택적으로 지연된 방식으로, 방출하는 조성물이 될 수도 있

다. 이용되는 임베딩(embedding) 조성물의 예로는 폴리머 물질 및 왁스가 포함된다. 활성 성분은 적절하게는 하나 또는 그 이상의 상기 언급된 부형제와 함께 마이크로-포집된 형태가 될 수도 있다.

[0393] 경구 투여용 액체 약형에는 제약적으로 수용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘르시르가 포함된다. 활성 성분에 추가하여, 액체 약형에는 당분야에서 통상적으로 이용되는 비활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용제, 및 에멀전화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세트산염, 벤질 알코올, 벤질 벤조산염, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 싹, 올리브, 카스터 및 참깨), 글리세롤, 테트라하이드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물이 포함된다. 비활성 희석제 이외에, 경구 조성물에는 습윤제, 에멀전화제 및 현탁제, 감미제, 방향제, 발색제, 향제 및 보존제와 같은 어쥬번트가 포함될 수 있다.

[0394] 활성 저해제에 추가하여 현탁제에는 에톡시화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 소르비탄 에스테르, 미소결정형 셀룰로오즈, 알루미늄 메타하이드록시드, 벤토나이트, 우무 및 트라가탄 그리고 이의 혼합물과 같은 현탁제가 포함될 수 있다.

[0395] 직장 또는 질 투여용 조제물은 좌약형태로 제공되는데, 이는 하나 또는 그 이상의 저해제가 하나 또는 그 이상의 비-자극 부형제 또는 캐리어와 혼합되어 준비되는데, 이때 부형제 또는 캐리어에는 실온에서는 고형이나 체온에서 액체가 되어 질 또는 직장에서 용해되어 활성 성분을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트가 포함된다.

[0396] 질 투여에 적절한 조제물에는 당분야에 질 좌약, 타폰, 크림, 겔, 페스트, 포움 또는 적절한 것으로 알려진 캐리어를 포함하는 분무 제형이 포함된다.

[0397] 저해제의 국소 또는 경피 투여용 투약형에는 분말, 스프레이, 연고, 페스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패취 및 흡입제가 포함된다. 활성 성분은 멸균 상태하에서 약학적으로 수용가능한 캐리어, 및 임의 보존제, 완충액 또는 필요에 따라 추진제와 함께 혼합될 수 있다.

[0398] 연고, 페스트, 크림 및 겔에는 저해제에 추가하여, 동물성 그리고 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가탄, 셀룰로오즈 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 및 이의 혼합물이 포함될 수 있다.

[0399] 분말 및 스프레이에는 저해제에 추가하여, 락토즈, 활석, 규산, 수산화 알루미늄, 실리카이트 칼슘 및 폴리암이드 분말 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제가 포함될 수 있다. 스프레이에는 추가적으로 통상의 추진제, 가령, 클로로플루오르탄화수소 및 휘발성 치환안된 탄화수소 가령, 부탄 및 프로판이 포함될 수 있다.

[0400] 저해제는 에어로졸에 의해 또 다른 방식으로 투여될 수 있다. 이와 같은 투여는 조성물을 함유하는 수용성 에어로졸, 리포솜성 준비물 또는 고체 입자를 준비하여 이루어진다. 비수용성(가령, 탄화플루오르 추진제) 현탁액이 이용될 수 있다. 음파 네블라이저(Sonic nebulizers)는 물질이 절단되는 노출(이는 화합물의 분해를 초래할 수 있음)을 최소화시키기 때문에 바람직하다.

[0401] 보통, 수용성 에어로졸은 물질의 수용액 또는 현탁액을 통상의 약학적으로 수용가능한 캐리어 및 안정화제와 함께 조제함으로써 만들어진다. 캐리어 및 안정화제는 특정 조성물의 요구에 따라 다양하나, 그러나 일반적으로 비-이온성 계면활성제(Tweens, Pluronics, 소르비탄 에스테르, 레시틴, Creinophors), 약리학적으로 수용가능한 공용매, 가령, 폴리에틸렌 글리콜, 무해한 단백질 유사 혈청알부민, 올레산, 글리신과 같은 아미노산, 완충액, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장용액으로부터 만든다.

[0402] 경피 패취는 신체로 저해제의 제어된 운반을 제공하는 추가 장점을 가진다. 이와 같은 약형은 적절한 매질에 물질을 용해 또는 분산시켜 만들 수 있다. 흡수 인센서를 이용하여 피부를 통과하는 저해제의 유동을 증가시킬 수도 있다. 이와 같은 유동 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 폴리머 매트릭스 또는 겔에 저해제를 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

[0403] 장관외 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물은 하나 또는 그 이상의 약리학적으로 수용가능한 멸균 수용성 또는 비-수용성 용액, 분산액, 현탁액, 또는 에멀전 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액에서 재구성될 수 있는 멸균 분말과 복합하여, 하나 또는 그 이상의 저해제를 포함하며, 이때 용액에는 항산화제, 완충액, 정균제, 의도된 수용자의 혈액과 조제물이 등장이 되도록 하는 용질 또는 현탁제 또는 농추제가 포함되어 있을 수 있다.

[0404] 본 발명의 약학 조성물에 이용될 수 있는 적절한 수용성 또는 비-수용성 캐리어의 예로는 물, 에탄올, 폴리올

(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것), 그리고 이의 적절한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸 올레산염과 같은 주사용 유기 에스테르가 포함된다. 레시틴과 같은 피복 물질을 제공하여, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기를 유지하거나 계면활성제를 이용하여 적절한 유동성이 유지될 수 있다.

[0405] 이들 조성물에는 보존제, 습윤제, 에멀전화제 및 분산제와 같은 어쥬번트가 포함될 수도 있다. 다양한 항균 및 항곰팡이 물질, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르빈산 및 이와 유사한 것들이 포함되어 미생물의 작용을 방지할 수 있다. 당, 염화나트륨 및 이와 유사한 강장-조정물질(tonicity-adjusting agent)을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수도 있다. 또한, 모노스테아르산알루미늄염 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 물질을 포함시킴으로써 주사용 약형의 흡수를 연장시킬 수 있다.

[0406] 일부 경우, 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 예를 들면, 약물을 오일 비이클에 현탁 또는 용해시킴으로써 장관외 투여된 약형의 흡수를 지연시킨다.

[0407] 주사용 데포우 형은 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해가능한 폴리머에 저해제의 미소캡슐 매트릭스를 형성시켜 만든다. 폴리머에 대한 약물의 비율에 따라, 그리고, 이용되는 특정 폴리머의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해가능한 폴리머의 예로는 폴리(오르소에스테르) 및 폴리(안하이드리드)가 포함된다. 데포우 주사용 조제물은 약물을 신체 조직에 적합한 리포솜 또는 마이크로에멀전에 포집시켜 만들 수도 있다.

[0408] 물질 조제물은 경구, 장관외 또는 직장으로 제공될 수 있다. 물론, 각 투여 경로에 적절한 형태로 제공된다. 예를 들면, 정제, 또는 캡슐 형, 주사, 흡입에 의한 투여, 안구 로션, 연고, 좌약, 주입, 로션 또는 연고를 이용한 국소 투여, 그리고 좌약을 이용한 직장 투여가 된다. 경구 투여가 바람직하다.

[0409] “장관외 투여(parenteral administration)” 및 장관외로 투여(administered parenterally)는 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하는데, 일반적으로, 주사에 의한 투여를 말하며, 여기에는 정맥, 근육내, 동맥내, 척수강내, 관절낭내(intracapsular), 안와내(intraorbital), 심장내(intracardiac), 피내(intradermal), 복막내(intraperitoneal), 기관내(transtracheal), 피하(subcutaneous), 피하층내(subcuticular), 관절내(intraarticular), 관절하(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척수내(intraspinal) 및 흉골내(intrasternal) 주사 및 주입이 포함되나 이에 국한되지 않는다.

[0410] “전신 투여(systemic administration)”, “전신으로 투여(administered systemically)”, “말초 투여(peripheral administration 또는 administered peripherally)” 는 중추신경계로 직접 투여하는 것을 제외한 리간드, 약물 또는 기타 물질의 투여를 의미하여, 환자의 시스템으로 유입되어 대사 및 기타 유사 프로세스(피하 투여)를 거치게되는 것을 말한다.

[0411] 이와 같은 저해제들은 치료를 위하여 임의 적절한 투여 경로, 예를 들면, 스프레이의 형태로 경구, 비강으로; 분말, 연고 또는 드롭의 형태로 볼, 설하를 포함한 직장, 질내, 장관외, 대조내(intracisternally), 그리고 국소적으로, 임의 경로 투여를 통하여 인간 및 기타 동물에 투여될 수 있다.

[0412] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적절하게 수화된 형태로 이용되거나 그리고/또는 본 발명의 약학 조성물에 이용되는 저해제는 당분야에 공지된 통상의 방법에 의해 약학적으로 수용가능한 약형으로 조제된다.

[0413] 본 발명의 약학 조성물에서 활성 성분의 실제 약량 수준은 환자에 독성없이, 특정 환자, 조성물, 투여 방식에 대해 원하는 치료요법적 반응을 얻는데 효과적인 양을 얻기 위하여 다양하게 변화될 수 있다.

[0414] 약학적으로 수용가능한 혼합물에서 개시된 화합물의 농도는 투여되는 화합물의 약량, 이용되는 화합물의 약리역학적 성질, 및 투여 경로를 포함한 몇 가지 인자에 따라 다양하게 변화될 수 있을 것이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 장관외 투여의 경우, 다른 물질중에서 여기에 개시된 화합물을 약 0.1-10% w/v 포함하는 수용액으로 제공된다. 일반적인 약량 범위는 일일 체중 kg당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg양으로, 1-4회 분배되어 제공된다. 각 분배된 약량에는 본 발명의 동일한 또는 상이한 화합물이 포함될 수 있다. 약량은 환자의 전반적 건강, 선택된 화합물의 제조 및 투여 경로를 포함하는 몇 가지 인자에 따라 달라지는 효과량이 될 것이다.

[0415] “C_{x-y}알킬”은 쇠에 x개 내지 y개의 탄소가 포함된 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬을 포함하는, 그리고 할로알킬기, 가령, 트리플루오르메틸 및 2,2,2-트리플로르에틸 등이 포함된, 치환된 또는 치환안된 포화 탄화수소를 지칭한다. C₀알킬은 말단 부위에 있는 기가 수소이며, 내부적인 경우, 결합을 지칭한다. “C_{2-y}알케닐” 및 “C_{2-y}알키

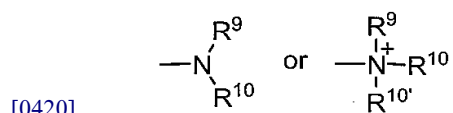
닐”은 길이가 치환된 또는 치환안된 불포화 지방족기 유사체 및 상기에서 설명된 알킬에 가망 치환체로, 단, 각각 최소 하나의 이중 또는 삼중 결합이 포함된 것을 말한다.

[0416] “알콕시”는 산소가 부착된 알킬기를 지칭한다. 대표적인 알콕기에는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, tert-부톡시 및 이와 유사체가 포함된다. “에테르”는 산소에 의해 공유적으로 연결된 2개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬에 에테르를 부여하는 알킬의 치환체는 알콕시이거나 알콕시와 유사하다.

[0417] “C₁₋₆알콕시알킬”은 알콕시기로 치환된 C₁₋₆알킬기기로, 에테르가 형성된다.

[0418] 여기에서 사용된 바와 같이, “C₁₋₆아릴킬”은 아릴기로 치환된 C₁₋₆알킬기를 지칭한다.

[0419] “아민” 및 “아미노”는 당분야에서 인지된 것으로, 치환안된 그리고 치환된 아민과 이의 염을 모두 말하는 것으로, 예를 들면, 다음의 일반 화학식으로 나타낼 수 있는 모이어티다:

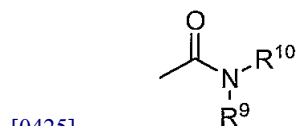


[0421] 이때, R⁹, R¹⁰ 및 R^{10'}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, -(CH₂)_m-R⁸을 나타내고, 또는 R⁹ 및 R¹⁰는 이들에 부착된 N과 함께 링구조에서 4내지 8개 원자를 가지는 헤테로사이클을 완성한다;

[0422] R⁸은 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클릴 또는 폴리시클릴을 나타내며;

[0423] 그리고 m은 0 또는 1 내지 8의 정수다. 바람직한 구체예에서, R⁹ 또는 R¹⁰중 하나는 카르보닐이 될 수 있으며, 가령, R⁹ 및 R¹⁰, N은 함께 아마이드를 형성하지 않는다. 더욱 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰ (선택적으로 R¹⁰)은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 또는 -(CH₂)_m-R⁸을 나타낸다. 특정 구체예에서, 아미노기는 염기로, 양성자가 추가된 형태는 pKa > 7.00을 가진다.

[0424] “아미드” 및 “아미도”는 당분야에 공지된 아미노-치환된 카르보닐이며, 다음의 일반 화학식으로 나타내는 모이어티를 포함한다:

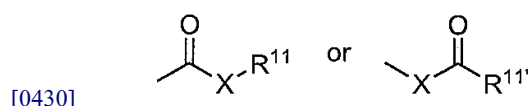


[0426] 이때, R⁹, R¹⁰는 상기에서 정의된 것과 같다. 아마이드의 바람직한 구체예에서,에는 불안정할 수 있는 이미드가 포함되지는 않을 것이다.

[0427] “아릴”은 링의 각 구성 원소가 탄소인, 5-, 6-, 및 7-개 구성부로된 치환된 또는 치환안된 단일-링 방향족기를 지칭한다. “아릴”에는 또한 두 개 또는 그이상의 탄소가 두개 인접 링에 공통이 되는, 두 개 또는 그 이상의 환형 고리를 가지는 다중 고리형 링 시스템으로, 이때 링의 최소 하나는 방향족이며, 가령, 다른 환형 링은 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴이 될 수 있다. 아릴기에는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 및 기타 유사한 것들이 포함된다.

[0428] “카르보사이클” 및 “카르보시클릴”은 링의 각 원소가 탄소인 비-방향족, 치환된 또는 치환안된 링을 지칭한다. “카르보사이클” 및 “카르보시클릴”에는 두 개 또는 그이상의 탄소가 두개 인접 링에 공통이 되는, 두 개 또는 그 이상의 환형 고리를 가지는 다중 고리형 링 시스템으로, 이때 링의 최소 하나는 카르보사이클이며, 가령, 다른 환형 링은 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴이 될 수 있다.

[0429] “카르보닐”은 당분야에 인지된 것으로, 다음의 일반 화학식으로 나타낼 수 있는 모이어티가 포함된다:



- [0431] 이때 X는 결합 또는 산소 또는 황을 나타내고;
- [0432] R^{11} 은 수소, 알킬, 알케닐, $-(CH_2)_m-R^8$ 또는 이의 약리학적 염을 나타내고;
- [0433] R^{11} 은 수소, 알킬, 알케닐 또는 $-(CH_2)_m-R^8$ 을 나타내고, 이때 m과 R^8 은 상기에서 정의된 바와 같다. X가 산소이고, R^{11} 또는 R^{11} 이 수소가 아니면, 화학식은 “에스테르”가 된다. X가 산소이고, R^{11} 이 수소인 경우, 화학식은 “카르복실산”을 나타낸다.
- [0434] “헤테로아릴”에는 치환된 또는 치환안된 방향족 5- 내지 7개 구성부 링 구조, 좀더 바람직하게는 5- 내지 6- 구성부 링이 포함되며, 이때 링 구조에는 1개 내지 4개 이형원소가 포함된다. “헤테로아릴”에는 또한 두 개 또는 그이상의 탄소가 두개 인접 링에 공통이 되는, 두 개 또는 그 이상의 환형 고리를 가지는 다중 고리형 링 시스템으로, 이때 링의 최소 하나는 이형방향족이며, 가령, 다른 링은 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴이 될 수 있다. 헤테로아릴 기에는 예를 들면, 피롤, 피란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘, 및 유사한 것이 포함된다.
- [0435] “이형원소”는 수소 또는 탄소이외의 임의의 다른 원소를 의미한다. 바람직한 이형원소는 질소, 산소, 인 그리고 황이다.
- [0436] “헤테로시클릴” 또는 “헤테로시클릴 기”는 치환된 또는 치환안된 비-방향족 3- 내지 10-구성부의 링 구조, 좀더 바람직하게는 3- 내지 7-구성부의 링을 말하며, 링구조에는 1 내지 4개 이형원소가 포함된다. “헤테로시클릴” 또는 “헤테로시클릴기”에는 또한 두 개 또는 그이상의 탄소가 두개 인접 링에 공통이 되는, 두 개 또는 그 이상의 환형 고리를 가지는 다중 고리형 링 시스템으로, 이때 링의 최소 하나는 헤테로사이클이며, 가령, 다른 링은 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴이 될 수 있다. 헤테로시클릴기에는 예를 들면, 피페리딘, 피페라진, 몰포린, 락톤, 락탐 및 이와 유사한 것들이 포함된다.
- [0437] “ C_{1-6} 하이드록시알킬”은 하이드록시기로 치환된 C_{1-6} 알킬기를 지칭한다.
- [0438] “폴리시클릴” 또는 “폴리사이클”은 두 개 또는 그이상의 탄소가두개 인접 링에 공통이 되는, 두 개 또는 그 이상의 링(가령, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴)을 지칭하며, 가령, 링은 “융합된 링”이 된다. 폴리사이클의 각 링은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0439] 여기에서 사용된 바와 같이, “프로테아좀”은 면역 및 구성적 프로테아좀을 의미한다.
- [0440] 여기에서 사용된 바와 같이 “실질적으로 순수한”이란 90%이상의 순도를 가지는 결정형 다형체(polymorph)를 지칭하는 것으로, 이는 상응하는 비결정질 화합물을 포함하여 임의의 다른 화합물이 10% 미만으로 포함된다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 결정형 다형체는 95% 이상의 순도, 심지어 98%이상의 순도를 가진다.
- [0441] “치환된”은 기본 골격의 하나 또는 그 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환체를 가지는 모이어티를 지칭한다. “치환” 또는 “~으로 치환된”에는 이와 같은 치환체가 치환된 원자 및 치환체의 허용 원자에게 상응하는 함축적인 조건이 포함되고, 치환으로 인하여 안정된 화합물이 생성되며, 예를 들면, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는다는 것을 의미한다. 여기에서 사용된 바와 같이, “치환된”은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환체가 포함되는 것으로 간주된다. 광의의 측면에서, 허용가능한 치환체에는 비환식 및 환식, 그리고 분지형 및 비-분지형, 카르보사이클 및 헤테로사이클, 방향족 및 비-방향족 치환체 유기 화합물이 포함된다. 허용가능한 치환체는 하나 또는 그 이상의, 그리고동일한 또는 상이한 적절한 유기 화합물이 될 수 있다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 이형원자는 수소 치환체 및/또는 이형원자의 원자를 충족시키는 임의 허용가능한 유기 화합물 치환체를 가질 수 있다. 치환체에는 예를 들면, 할로젠, 하이드록실, 카르보닐(가령, 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오키르보닐(가령, 티오에스테르, 티오아세트산염, 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 인산염, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 술포하이드릴, 알킬티오, 황산염, 술포네이트, 술포모일, 술포아미도, 술포닐, 헤테로시클릴, 아랄킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티가 포함된다. 당업자는 탄소쇄상에 치환된 모이어티는 자체가 치환된 것이 도리 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0442] 치료 방법에 대해 화합물의 “치료요법적 효과량”은 원하는 약량 섭생의 일부로 투여될 때(포유류에게, 바람직하게는 인간에게), 치료될 질환 또는 상태에 임상적으로 수용가능한 기준에 따라 질환의 징후를 완화시키거나

경감시키거나, 개시를 늦추는, 또는 미용상의 목적으로, 임의 의료 치료에 이용가능한 합당한 유익/위험 비율에서 조제물에 있는 화합물의 양을 지칭한다.

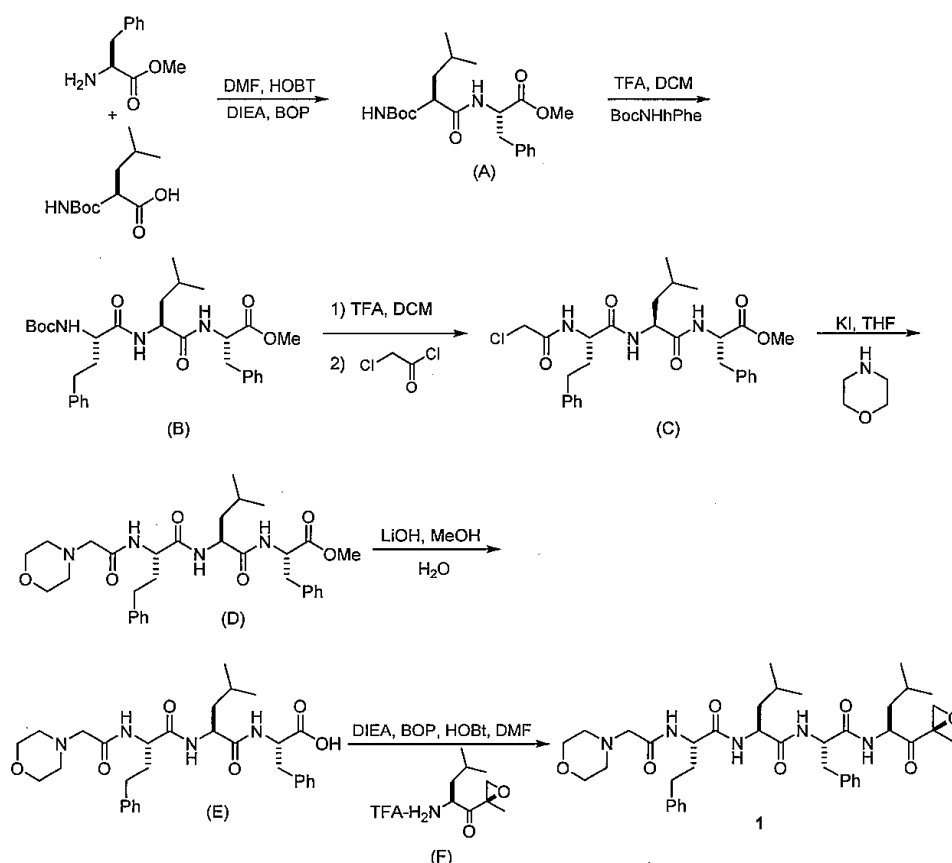
[0443] “티오에테르”는 상기에서 정의된 바와 같이, 황 모이어티가 부착된 알킬기를 지칭한다. 바람직한 구체예에서, “티오에테르”는 -S- 알킬로 나타낸다. 대표적인 티오에테르 기에는 메틸티오, 에틸티오, 및 이와 유사한 것이 포함된다.

[0444] 여기에서 사용된 바와 같이, “치료하는” 또는 “치료”에는 개체의 상태를 개선 또는 안정화시키기 위하여, 질환의 증후, 임상적 신호 및 잠재적 병인의 역전, 감소 또는 체류가 포함된다.

[0445] **구체예**

[0446] **실시예 1**

[0447] **화합물 1의 합성**



[0448]

[0449] **(B)의 합성**

[0450] 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt) (10.81 g, 80.0 mmol) 및 DIEA (200.0 mmol, 25.85 g, 35 ml)을 NBoc 루이신 (50.0 mmol, 11.56 g) 및 페닐알라닌 메틸 에스테르 (50.0 mmol, 10.78 g) 500 ml DMF 용액에 첨가하였다. 혼합물을 얼음조내에서 0℃로 냉각시키고, 그리고 5분간에 걸쳐 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)-포스포니움 헥사플루오르인산염(BOP)(80.0 mmol, 35.38 g)이 분할되어 첨가되었다. 반응물은 아르곤 대기하에 방치하고, 하룻밤동안 교반시켰다. 반응물은 소금물(1000 ml)로 희석시키고, EtOAc (5 x 200 ml)로 추출하였다. 유기층을 복합시키고, 물(10 x 100 ml) 및 소금물(2 x 150 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되고, 감압하에 휘발성물질이 제거되면 화합물(A)를 얻는다(18.17 g). 0℃로 냉각된 80% TFA/DCM 용액 50ml에 BocNHLeuPheOMe (45.86 mmol, 18.0g)을 첨가하였다. 용액을 교반시키고, 2시간에 걸쳐 실온이 되도록 방치하였다. 감압하에 휘발성 물질이 제거되면 오일이 수득된다. 그 다음 BocNHhPhe (45.86 mmol, 12.81g), DMF (500ml), HOBt (73.37 mmol, 9.91 g) 및 DIEA (183.44 mmol, 23.70 g, 32.0 ml)은 오일에 첨가되었다. 혼합물을 얼음조내에서 0℃로 냉각시키고, 5분간에 걸쳐 BOP (73.37 mmol, 32.45 g)를 여러 차례로 나누어 첨가시켰다. 반응물은 아르곤하에 두었고, 하룻밤동안 실온이 되도록 하였다. 반응물은 H₂O (1500 ml)로

회석시키고, DCM (5 x 300 ml)로 추출되었다. 유기층은 복합되었고, H₂O (6 x 300 ml) 및 소금물 (1 x 300 ml)로 세척되고, MgSO₄ 상에서 건조되었다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성 물질은 감압하에서 제거되어 황색 고체를 얻었다. 그 다음 EtOH (200 ml, 95%)가 황색 고체에 첨가되고, 혼합물은 모든 고체가 용해되도록 65℃로 가열되었다. 그 다음 용액은 1000 ml의 냉각된 H₂O에 첨가되고, 생성된 침전물이 수거되어 화학식(B)를 얻었다(21.59 g).

[0451] (C)의 합성

화합물 (B) (1.80 mmol, 1.0 g)는 TFA/DCM (80%)와 혼합되고, 1시간 동안 실온에서 교반되었고, 이때 혼합물은 농축되고 2시간 동안 고압하에 두면, 트리-펩티드 아민 TFA염이 수득된다. TFA 염(1.80 mmol) DMF (10 ml) 0℃ 용액에 DIEA (3.6 mmol, 0.7 ml)가 첨가되고, 이어서, 클로로아세틸 염화물 (2.7 mmol, 0.215 ml)이 첨가되었다. 반응물은 질소대기하에 하룻밤동안 교반되면서 실온이 되도록 하였다. 그 다음 혼합물은 소금물 (15 ml)로 희석되고, EtOAc (3 x 15 ml)로 추출되었다. 유기층들은 복합되었고, H₂O (2x15 ml) 및 소금물 (2 x 15 ml)로 세척되고 그리고 MgSO₄ 상에서 건조되었다. Na₂SNO₄는 여과를 통하여 제거되었고 그리고 휘발성물질은 감압하에서 제거되었다. 미정제 물질은 EtOAc에 현탁시키고, 여과시키면 화합물(C)를 얻었다(0.640 g).

[0453] (D)의 합성

KI (0.019 mmol, 0.0032 g) 및 몰포린 (0.1 10 mmol, 0.0096 g)을 화합물(C) (0.094 mmol, 0.050 g)의 THF (10 ml) 용액에 첨가하였고, 이 혼합물은 하룻밤동안 질소 대기하에 교반되었다. 휘발성 물질은 감압하에서 제거되었고, 그리고 미정제 물질은 EtOAc (15 ml)에 취하고, H₂O (2x10 ml) 및 소금물 (2x10 ml)로 세척되어, MgSO₄ 상 건조되었다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되어 화합물(D)를 얻었다.

[0455] (E)의 합성

LiOH (0.94 mmol, 0.023 g)는 0℃로 냉각된 4ml의 3:1 MeOH/H₂O의 화합물(D)슬러리(0.094 mmol)에 첨가되었다. 5℃에서 12시간 후, 반응물은 20 ml sat. NH₄Cl을 이용하여 식히고, 10 ml H₂O로 추가 희석되었다. 반응 혼합물의 pH는 1N HCl을 이용하여 3으로 조정되었고, DCM (3 x 15 ml)로 추출된 후, MgSO₄ 상에서 건조되었다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성 물질은 감압하에서 제거되어, 화합물(E)을 얻었다.

[0457] 화합물 1의 합성

(E) (0.082 mmol, 0.046 g), DIEA (0.328 mmol, 0.057 ml) 및 HOBt (0.133 mmol, 0.018 g)는 (F) (0.082 mmol) DMF (2 ml)의 교반용액에 첨가되었다. 혼합물은 얼음조내에서 0℃로 냉각되고, 몇 차례에 걸쳐 BOP (0.131 mmol, 0.058 g)가 첨가되었다. 혼합물은 아르곤하에, 5℃에서 하룻밤동안 교반되었다. 그 다음 반응물은 H₂O(15 ml)로 희석되었고, EtOAc로 추출되었다. 유기층은 물, sat. NaHCO₃, 및 소금물로 세척되었고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조되었다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되었고 그리고, 휘발성 물질은 감압하에서 제거되어, 화합물 1 (0.034 g)을 얻었다 (IC₅₀ 20S CT-L<100nM; IC₅₀ 세포-계 CT-L<100nM).

[0459] 실시예 2

화합물 1 (1.0 g)은 80℃로 가열된 메탄올 (16 ml)에 용해되었다. 물(4 ml)을 서서히 첨가하고, 맑은 용액은 실온으로 냉각되도록 하였고, 용액은 압축 공기로 용매 10ml을 증발시켜 초과포화상태로 만들었다. 생성된 결정은 여과시키고, 8 ml의 1 : 1 탈이온수-메탄올로 희석시키고, 12시간 동안 진공하에 건조시켜, 융점이 212℃인 결정형 화합물 1 (0.9 g)을 얻었다.

도 1에서 샘플의 특징적인 DSC 곡선을 나타내고, 이 곡선에서는 분당 10℃의 속도로 TA 장치 시차주사열량계 2920상에서 기록된 것이다.

[0462] 실시예 3

화합물 1 (1.0 g)은 80℃로 가열된 아세토니트릴 (17 ml)에 용해되었다. 물(8 ml)을 서서히 첨가하고, 맑은 용액은 실온으로 냉각되도록 하였고, 용액은 압축 공기로 용매 10ml을 증발시켜 초과포화상태로 만들었다. 생성된 결정은 여과시키고, 8 ml의 1 : 1 탈이온수-아세토니트릴로 희석시키고, 12시간 동안 진공하에 건조시켜, 융점

이 212℃인 결정형 화합물 1 (0.85 g)을 얻었다.

[0464] 실시예 4

[0465] 화합물 1 (1.0 g)은 80℃로 가열된 에탄올(17 ml)에 용해되었다. 물(5 ml)을 서서히 첨가하고, 맑은 용액은 실온으로 냉각되도록 하였고, 용액은 압축 공기로 용매 15ml를 증발시켜 초과포화상태로 만들었다. 생성된 결정은 여과시키고, 8 ml의 1 : 1 탈이온수-에탄올로 희석시키고, 12시간 동안 진공하에 건조시켜, 융점이 212℃인 결정형 화합물 1 (0.82 g)을 얻었다.

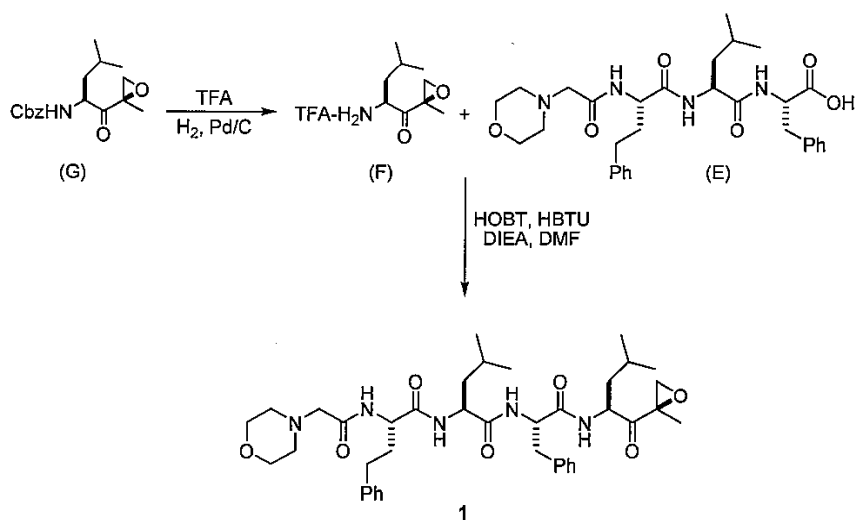
[0466] 실시예 5

[0467] 화합물 1 (1.0 g)은 80℃로 가열된 에틸 아세트산염 (30 ml)에 용해되었다. 물(5 ml)을 서서히 첨가하고, 맑은 용액은 실온으로 냉각되도록 하였고, 용액은 압축 공기로 용매 20ml를 증발시켜 초과포화상태로 만들었다. 생성된 결정은 여과시키고, 5 ml의 에틸 아세트산염으로 세척시키고, 12시간 동안 진공하에 건조시켜, 융점이 212℃인 결정형 화합물 1 (0.60 g)을 얻었다.

[0468] 실시예 6

[0469] 화합물 1 (1.0 g)은 80℃로 가열된 에탄올(15 ml)에 용해되었다. 물(5 ml)을 서서히 첨가하고, 맑은 용액은 실온으로 냉각되도록 하였고, 용액은 압축 공기로 용매 10ml를 증발시켜 초과포화상태로 만들었다. 생성된 결정은 여과시키고, 10ml의 1 : 1 탈이온수-에탄올로 희석시키고, 12시간 동안 진공하에 건조시켜, 융점이 212℃인 결정형 화합물 1 (0.54 g)을 얻었다.

[0470] 실시예 7



[0471] (F)의 합성

[0472] 화합물 (G) (0.43 g)은 U.S. Pat. Application No. 2005-0256324에 따라 준비되었고, Pd/C (10% wt, 0.10 g)가 포함된 플라스크에 첨가되고, 이어서 TFA (35 ml)를 서서히 첨가시켰다. 플라스크를 비우고, 수소가스로 3회 백플러쉬시키고, 그 다음 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 수소 1기압하에 교반되었다. 반응 혼합물은 Celite를 통하여 여과되었고, 여과물은 감압하에 농축되었다. 디클로로메탄 (25 ml)이 첨가되었고, 휘발성 물질은 감압하에서 제거되었다. 생성된 농후한 황색 시럽은 고진공하에 항중(constant weight)으로 건조되었다. 그 다음 시럽을 50 ml 용적측정 플라스크로 이동시키고, 8.5 ml 디에틸 에테르로 세척시켜, 결정형 화합물 (F) (0.33g)을 얻었다.

[0474] 화합물 1의 합성

[0475] 10 ml 용적측정 플라스크에 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBT, 0.54 g)와 N,N,N,N-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-yl)우로늄 헥사플루오르인산염 (HBTU, 1.54 g)으로 채우고, DMF를 이용하여 희석시켜 50 ml로 만들었다. 결합 시약의 원액은 HOBT 및 HBTU의 경우 0.40M이었다.

[0476] (E) (0.61 g), (F) (0.33g), 및 결합 시약 원액 용액 (2.7 ml)을 10 ml 용적측정 플라스크에 첨가시키고, 혼합물은 0℃로 냉각시켰다. 그 다음 DIEA (0.56 ml)를 냉각된 용액에 점적시켰다. 혼합물은 60분간 0℃에서 교반되

었고, 그 다음 포화 중탄산나트륨(15 ml)을 첨가하여 진정시켰다. 혼합물은 에틸 아세트산염 (35 ml)로 희석시키고, 층들이 분리되었다. 유기층은 포화 중탄산나트륨(3 x 15 ml), 소금물 (2 x 15 ml)로 세척시키고, 황산나트륨상에서 건조되었다. 황산나트륨은 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되어, 농후한 시럽을 얻었고, 이를 추가적으로 고진공하에 건조시켜, 거품형태의 정제안된 화합물 1을 얻었다(0.59 g).

[0477] **실시예 8**

[0478] 정제안된 화합물 1 (0.590g)은 오일조(80℃)에서 교반 및 가열시켜 메탄올 (11ml)에 완전하게 용해되었고, 탈이온수(17ml)를 한방울씩 첨가시켰다. 혼합물에 결정형 화합물 1을 뿌리고, 교반시킨 후, 화합물 1을 침전시키기 위하여 12시간 동안 서서히 기화시켜 약 20ml로 만들었다. 현탁액을 여과시키고, 1:1 탈이온수-메탄올(4ml)로 세척하고, 그리고 실온에서 12시간 동안 진공하에 건조시켜, 백색 고체 형태의 화합물(0.25g)을 얻었다. 결정화를 2회 반복하여 결정형 화합물 1(0.13g)을 얻었다.

[0479] 결정형 화합물 1(0.3 g)은 오일조(80℃)에서 교반 및 가열시켜 이소프로판올 (15ml)에 용해시켰다. 용액은 감압하에서 농축시켜 용적을 5 ml로 감소시켰다. 탈이온수 (20ml)를 신속하게 첨가하고, 생성된 현탁액을 1시간 동안 활발하게 교반시켰다. 흐릿한 침전물을 여과시켜, 탈이온수 (25 ml)로 행군후, 건조시키면, 비결정질 화합물 1 (0.3 g)이 수득되었다.

[0480] 도 7에서 비결정질 샘플의 특징적인 DSC 곡선을 나타내고, 이 곡선에서는 비결정질 화합물 1에 대해 분당 10℃의 속도로 TA 장치 시차주사열량계 2920상에서 기록된 것이다.

[0481] 도 8에서는 결정형 분말의 특징적인 X선 분말 회절 패턴을 나타내며, 무정형 분말의 특성 X-선 회절 패턴이 도 9에서 나타나며, 이러한 특성 x-선 회절 패턴은 Cu Ka 방사선 하에서 Shimadzu XRD-6000에 기록되었다[전압 및 전류는 40kV 및 40mA로 설정되었고, 발산 및 산란 슬릿은 1° 로 설정되었으며, 수광 슬릿은 0.15mm로 설정되었고, 회절된 방사선에 대해 NaI 신틸레이션 검출기가 사용되었고, 2.5 내지 40° 2θ에 걸쳐 37분에서 θ-2θ 연속 스캔(0.4sec/0.02° 스텝)이 사용되었고, 샘플은 실리콘 인서트를 이용해 알루미늄 홀더에 위치되었으며, XRD-6100/7000 v.5.0를 이용해 데이터가 수집되고 분석되었다].

[0482] **실시예 9**

[0483] (F)의 합성

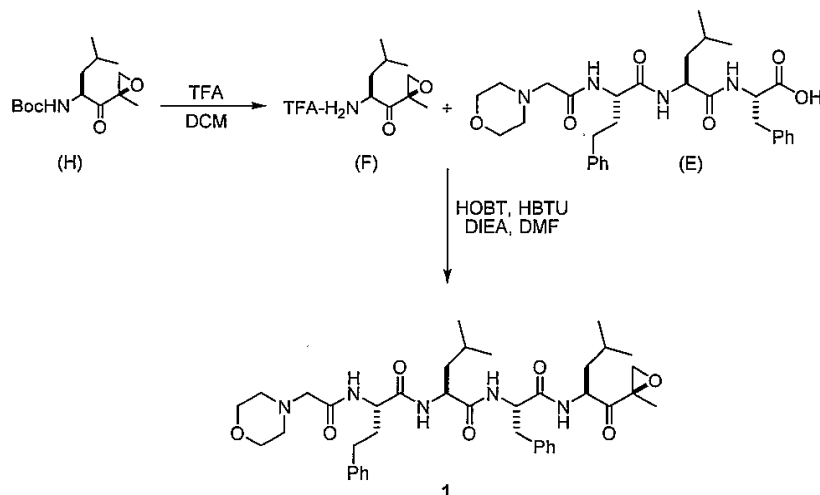
[0484] 플라스크에 (G) 및 에틸 아세트산염 (400 ml)을 채우고, 용액을 15분간 교반시키면서 얼음조내에서 냉각시켰다. 트리플로오르아세트산(200 ml)을 점적 첨가시켜, 내부 온도가 10℃ 미만으로 유지되도록 하였다. Pd/C (3.6 g)가 일부분 첨가되고, 플라스크는 고압하게 깨끗하게 하고, 수소로 3회 재충전시켰다. 2시간 후, 반응물은 Celite를 통하여 여과시키고, 여과물은 감압하에서 증발시켜, 농후한 오렌지 오일로 만들고, 170 ml 디에틸 에테르와 함께 부드럽게 교반시켰다. 플라스크가 교반될 때, 미세 결정이 형성된다. 플라스크는 실온에 방치하고, 신속한 결정형성이 발생되었다. 실온에서 1시간 후, 플라스크를 단단히 봉하고, 냉동기(<-5℃)에 하룻밤 두었다. 생성된 결정형 고체는 여과되었고, 얼음 냉각된 에틸 에테르 (50 ml)로 세척하고, 고진공하에 건조되었다. 미세한 백색 결정의 (F) (14.1 g; 융점: 137℃)를 수득하였다.

[0485] **화합물 1의 합성**

[0486] 플라스크에 (F) (10 g), (E) (15.3 g), HBTU (15.3 g), HOBt (5.5g), 및 DMF (300ml)를 채운다. 혼합물은 용해될 때까지 활발하게 교반되고, NaCl/얼음조(-5℃)에 둔다. 15분 후, DIEA (7.1 ml)가 10분이상에 걸쳐 점적 첨가되었고, 내부 온도는 -3℃ 미만으로 유지되었다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물은 얼음조에서 1시간 동안 교반되고, 포화 NaHCO₃ (aq.) (200 ml)를 첨가시킴으로써 식혔다. 슬러리는 에틸 아세트산염 (1.5 L)로 추출되었고, 유기층은 포화 NaHCO₃(aq.) (2 x 300 ml) 및 sat. NaCl (aq.) (200 ml)로 세척되었고, 그 다음 MgSO₄ 상에서 건조되었다.

[0487] 유기층은 감압하에서 ~50ml로 농축되었고, 그리고 메틸에틸 케톤 (200 ml)이 첨가되었으며, 용액은 다시 ~50 ml로 농축되었다. 메틸에틸 케톤 (125 ml)이 다시 첨가되었고, 용액은 오일조(80℃)에서 맑은 용액이 될 때까지 교반되었다. 그 다음 용액을 냉각시키고, 순수 결정형 화합물 1을 용액에 뿌렸다. 혼합물은 2시간 동안 25℃에서 교반되었고, 그 다음 0℃에서 하룻밤동안 교반되었다. 백색 고체 침전물이 여과되었고, 얼음 냉각된 메틸에틸 케톤 (300 ml)으로 세척하여 백색 고체를 얻었다. 고체는 실온에서 고진공하에 항중(constant weight)으로 건조되어, 13.5 g의 순수 화합물 1을 얻었다.

실시예 10



(F)의 합성

질소하에서 플라스크에 (H) (100g) [Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88], 및 디클로로메탄 (300 ml)를 채워넣고, 용액은 얼음조에서 0-5℃로 냉각시켰다. 트리플로오르아세트산(136.9 ml)은 0-10℃에서 교반시키면서 첨가하고, 이후 반응 혼합물을 얼음조에서 빼내어, 2시간동안 실온에서 교반시켰다. 메틸 tert -부틸 에테르 (300 ml)를 첨가하였고, 감압하에서 400 ml의 용매를 증발시켰다. 그 다음 MTBE (200 ml)를 추가 편셀을 통하여 첨가하였고, 용액은 20℃에서 20분간 교반시키고, 그 다음 헵탄 (1000 ml)을 10분안에 첨가하고, 반응 혼합물은 0-5℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 30분간 교반시키고, 고체를 여과시켜, 냉각 헵탄 (0-5℃, 3 x 100 ml)으로 행군 후, 고진공하에 항중으로 건조되면, 백색 고체형태로 90.69 g의 (F)를 수득하였다.

화합물 1의 합성

(F) (137.53 g)의 DMF (900 ml) 용액은 NaCl/얼음조에서 -2℃로 냉각시켰다. HBTU (138.06 g): HOBT (55.90 g), (F) (90.00 g) 및 얼음 냉각된 DMF (180 ml)를 용액에 첨가한 후, 순수 DIEA (67.19 g, 509.66 mmol)가 내부 온도가 -0℃에서 유지되는 속도로 적하 깔때기를 통하여 첨가되었다. 2시간 후, 순수 이소프로필에틸아민 (24.0 g)이 적하 깔때기를 통하여 첨가되었다. 혼합물은 전환율이 >99%가 될 때까지 0℃에서 교반되었다. 그 다음 반응 혼합물을 일부분씩 적하 깔때기로 옮기고, 얼음 냉각된 반포화 NaHCO₃ 용액 (3.6 L) (내부 온도는 20℃에서 유지됨)에 서서히 첨가되었다. 생성된 슬러리는 30분간 기계적인 교반기를 이용하여 교반되었고, 그 다음 고체가 여과되었으며, 여과 케익은 얼음 냉각수(2 x 1350 ml)로 세척되었다. 고체를 디클로로메탄 (2.7 L)에 용해시키고, HPLC를 이용하여 HOBT/HBTU에 대한 상대적 지역 비율은 <15%가 될 때 까지(HPLC 샘플의 경우 200 μL 용액), 유기 층은 물(2700 ml의 일부분)로 추출되었다. 유기 상은 황산나트륨 플러그를 통하여 여과되었고, 후속적으로, 활성 숯 패드를 통하여 직렬 여과되었다.

유기상은 감압하에서 농축되고, 메틸에틸 케톤 (1350 ml)이 첨가되었고, 감압하에서 용액이 다시 농축되었다. 그 다음 메틸에틸 케톤 (1350 ml)이 첨가되었고, 감압하에서 용액이 다시 농축되었다. 생성된 농축 용액은 고체가 형성될 때까지 0℃로 냉각되었고; 그 다음 혼합물을 75℃로 가열하고, 완전히 용해될 때까지 더 많은 메틸에틸 케톤(ca. 750 ml)이 첨가되었다. 용액을 65℃로 냉각시키고, 뿌리고, 생성 용액/슬러리는 분당 0.5℃의 속도로 20℃로 냉각시켰다(교반 속도 60-70 rpm). 슬러리는 20℃에서 최소 5시간 교반시켜 결정화되도록 하였다. 고체를 여과로 걸러내고, 얼음 냉각된 메틸에틸 케톤 (720 ml)로 세척하였고, 필터 케익은 1시간 동안 질소 기류하에 건조되었다. 고체를 밀둥근 플라스크로 이용시켜, 감압하에서 항중으로 건조시켜 116 g의 결정형 화합물 1을 얻었다.

실시예 11

메탄올 (200ml)을 정제안된 화합물 1에 첨가하였고, 혼합물은 100ml로 농축시켰다. 추가 메탄올 (275 ml)을 탈이온수 (75 ml)와 함께 첨가하였고, 혼합물은 400 ml로 농축시켰다. 그 다음 맑은 용액에 순수 결정형 화합물 1을 뿌린 후, 교반시키고, 압축 대기류하에 서서히 증발시켜, 200 ml로 만든다. 생성된 노란색을 띤 고체는 탈이온수 (400 ml) 및 1 : 1 탈이온수-메탄올 (300 ml)를 이용하여 백색으로 변하고, 여과물이 맑아질 때까지 세척

하였다. 그 다음 12시간 동안 진공하에 건조시켰다.

[0497] 생성 화합물 1 (17.3 g)은 오일조(85℃로 설정됨; 혼합물 온도는 65℃ 미만)내에서 교반 및 가열에 의해 메탄올 (275 ml)에 완전하게 용해되었다. 15분간에 걸쳐 탈이온수 (75 ml)를 점적 첨가하였고, 맑은 혼합물은 실온으로 냉각되었다. 화합물 1의 씨드 결정을 교반된 용액에 첨가하였고, 혼합물은 감압 대기류하에 9시간에 걸쳐 서서히 농축시켜 약 250 ml이 되도록 하였다. 그 다음 결정은 여과되고, 1 :1 탈이온수-메탄올 (300 ml)로 세척되었다. 백색 고체는 22℃에서 12시간 동안 진공하에 건조시켜, 결정형 화합물 1 (14.0 g)이 수득되었다.

[0498] **실시예 12**

[0499] 정제안된 화합물 1 (12.1 g)은 오일조(85℃로 설정됨; 혼합물 온도는 65℃ 미만)내에서 교반 및 가열에 의해 메탄올 (50 ml)에 완전하게 용해되었다. 맑은 용액은 실온으로 냉각되었고, 화합물 1의 씨드 결정을 용액에 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 3시간에 걸쳐 결정화가 되도록 하였다. 생성된 고체는 1 :1 탈이온수-메탄올 (500 ml)로 세척되었고, 여과된 후, 12시간 동안 진공하에 건조되어, 결정형 화합물 1 (9.4 g)이 수득되었다.

[0500] **실시예 13**

[0501] **(F)의 합성**

[0502] 플라스크에 (H) (1 g) 및 에틸 아세트산염 (20 ml)을 채우고, 용액을 15분간 교반시키면서 얼음조내에서 냉각시켰다. 트리플로오르아세트산(10 ml)을 점적시켜, 내부 온도가 3℃ 미만으로 유지되도록 하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반후, 반응물은 실온이 되도록 하였고, 추가 2시간 더 교반되었다. 용액은 감압하에 증발되어 농후한 무색 오일이 되었다. 10 ml 디에틸 에테르와 함께 부드럽게 교반시켰다. 플라스크가 교반될 때, 미세 결정이 형성된다. 실온에서 30분후, 플라스크를 단단히 봉하고, 냉동기에 하룻밤 두었다. 생성된 결정형 고체는 여과되었고, 얼음 냉각된 에틸 에테르로 세척되고, 고진공하에 항중으로 건조되어, 미세한 백색 결정의 (F) (670mg)를 수득하였다.

[0503] **실시예 14**

[0504] **화합물 1의 합성**

[0505] 화합물 (E) (14.2 g), HBTU (14.3 g), HOBT (5.1 g) 및 DMF (300 ml)를 (F)에 첨가하였고, 혼합물은 완전하게 용해되도록 실온에서 교반되었다. 반응물은 15분간 얼음조내에서 냉각되었고, 내부 온도가 10℃ 미만으로 유지시키면서 15분간에 걸쳐 DIEA (32 ml)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 1시간 동안 0℃에서 교반된 후, 포화 중탄산나트륨(200 ml)으로 식혔다. 혼합물은 에틸 아세트산염 (1.5 L)로 추출되었고, 유기층은 포화 중탄산나트륨(2 x 300 ml) 및 탈이온수 (1 x 200 ml)로 세척되었다. 복합된 수용성 세척액은 에틸 아세트산염 (200 ml)로 추출되었고, 유기층들은 복합되었다(1.7 L).

[0506] 복합된 유기층들(1.7 L)은 감압하에서 100 ml로 농축되었고, 이어서 메탄올 (200 ml)이 추가되었고, 혼합물은 다시 100 ml로 농축되었다. 추가 메탄올 (200 ml)이 첨가되었고, 교반하면서 탈이온수 (75 ml)가 서서히 첨가된 다음, 혼합물은 300 ml로 농축되었다. 맑은 용액에 결정형 화합물 1이 뿌려졌고, 교반된 후, 압축대기류하에 서서히 농축되어 약 200 ml가 되었다. 고체가 백색으로 변할 때까지 그리고, 여과물이 맑아질 때까지 4: 1 탈이온수- 메탄올 (2 L) 및 1 : 1 탈이온수-메탄올 (500 ml)로 회백색 고체가 세척되었다. 생성된 고체는 진공하에 12시간 동안 22℃에서 건조되어 화합물 1 (16.8 g)이 수득되었다.

[0507] 화합물 1은 오일조(85℃로 설정됨; 혼합물 온도는 65℃ 미만)내에서 교반 및 가열에 의해 메탄올 (200 ml)에 완전하게 용해되었다. 맑은 용액은 실온으로 냉각되었고, 화합물 1의 씨드 결정을 교반된 용액에 첨가하였고, 혼합물에 공기를 흘려보내고, 결정화가 되도록 하였다. 혼합물은 여과되고, 1 :1 탈이온수-메탄올 (200 ml)로 세척되었고, 12시간 동안 실온에서 진공하에 건조되어, 결정형 화합물 1 (10.2 g)이 수득되었다.

[0508] **실시예 15**

[0509] **(F)의 합성**

[0510] 500 ml 플라스크에는 기계적 교반기, 열전지(thermocouple) 및 냉각조가 구비되어있다. (G) (12.5 g)는 에틸 아세트산염 (125 ml)에 용해시켰고, 맑은 용액은 0-5℃로 냉각된 후, 트리플로오르아세트산(375 ml)을 서서히 첨가시켜, 내부 온도가 10℃ 이하에서 유지되도록 하였다. 실온으로 데운 후, 5% Pd/C (1.25 g)가 첨가되었고, 수소 대기하에 2시간 동안 반응 혼합물이 교반되었다. 반응 혼합물은 유리 필터를 통하여 여과되었고, 에틸 아세트산염 (50 ml)으로 세척되었다. 그 다음 여과물은 감압하에서 농축되어 황색 오일이 수득되었다. MTBE (50 ml)를

오일에 첨가하였고, 25℃에서 공동-증발시켜 황색 오일이 되었다. 다시 MTBE (60 ml)가 첨가되었고, 혼합물은 -10℃로 냉각된 후, 60분간 교반되었다. 헵탄 (120 ml)을 교반된 혼합물에 서서히 첨가시키고, 교반은 추가 15분간 -10℃에서 지속되었다. 고체는 여과를 통하여 수거하였고, 결정은 헵탄 (2 x 40 ml)으로 세척된 후, 실온 (22℃)에서 고진공하에 항중(10.1g)으로 건조되었다.

[0511] **화합물 1의 합성**

[0512] 기계적 교반기, 열전지(thermocouple) 및 냉각조, 질소 유입구 및 건조 튜브가 구비되어 있는 플라스크에 DMF, (F) (133.9 g), (E) (241.8 g), HBTU (242.8 g), 및 HOBt (86.5 g)을 채워넣고, 혼합물은 교반된 후, 0-5℃로 냉각시켰다. 그 다음, 온도는 0-5℃로 유지시키면서 DIEA (156 ml)는 최소 30분간에 걸쳐 서서히 첨가되었다. 반응 혼합물은 1시간동안 0-5℃에서 교반되었고, 그 다음 왕성하게 교반된 포화 중탄산나트륨용액(3630 ml) 및 에틸 아세트산염 (900 ml)에 부었다. 추가에틸 아세트산염 (2000 ml)이 첨가되어, 산물이 추출되었고, 유기층이 분리되었다. 수용층은 에틸 아세트산염 (1930 ml)으로 추출되었다. 유기상들은 복합되었고, 포화 중탄산나트륨 용액(2420 ml) 및 소금물 (2420 ml)로 세척되었고, 황산마그네슘(360 g)에서 건조되었고, 유리 섬유 필터를 통하여 여과되었고, 에틸 아세트산염 (2 x 360 ml)로 세척되었다.

[0513] 생성 용액은 감압하에서 반고체로 농축되었고, 메탄올 (725 ml)이 첨가되어, 감압하에서 공동-증발되어 반고형 화합물 1이 수득되었다. 정제안된 산물은 메탄올 (5320 ml)에 용해되었고, 용액은 20분간에 걸쳐 물(2130 ml)을 첨가하면서 교반되었다. 물의 첨가가 완료되면, 약 0.3 g의 순수 결정형 씨드가 첨가되었고, 3시간 동안 메탄올/수용액이 교반되었다. 생성된 결정형 백색 고체는 여과를 통하여 분리되었고, 미세한 백색 결정형 산물은 메탄올/수용액 (1 : 1, 1200 ml)으로 행구었다. 생성된 고체는 메탄올/수용액 (1 : 1, 1200 ml)으로 행군후, 결정형 산물을 건조 트레이에 붓고, 27℃, 고진공, 질소하에 항중으로 건조시켜 결정형 화합물 1 (230 g)을 얻었다.

[0514] **실시예 16**

[0515] **(F)의 합성**

[0516] 100 ml 삼목-밀둥근 플라스크에 (G) (5 g) 및 디클로로메탄 (15 ml)를 채워넣었다. 고체가 용해될 때까지 혼합물은 교반되었고, 그 다음 얼음조에 둔다. 20분 후, 내부 온도가 0.6℃에 도달하였고, 5분간에 걸쳐 트리플로오르아세트산이 점적되었다. 첨가가 완료된 후, 플라스크가 실온으로 데워지게 하였다. 2시간 후, MTBE가 플라스크 (35 ml)에 첨가되고, 혼합물은 얼음조내에서 냉각되며, 이때 냉각되는 동안 (F)의 결정화가 시작되었다. 그 다음 헵탄 (65 ml)이 15분간에 걸쳐 플라스크에 점적 첨가되고, 플라스크는 냉동기(-5℃)내에 둔다. 1시간 후, 백색 고형 산물이 수거되었으며, 헵탄(10 ml)으로 세척되면 4.57 g의 (F)를 얻었다.

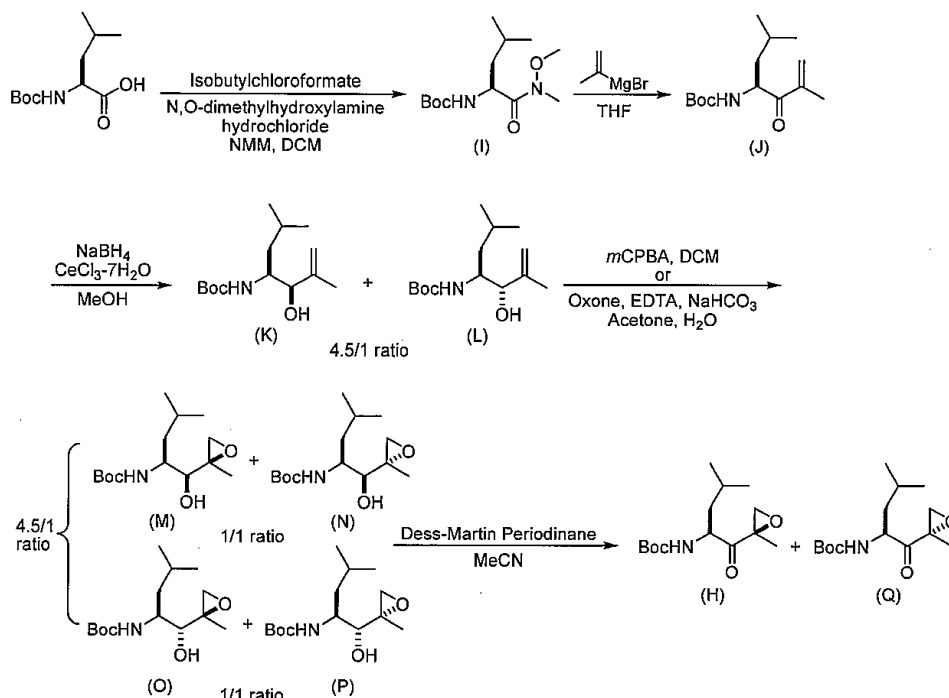
[0517] **실시예 17**

[0518] **화합물 1 구연산염의 합성**

[0519] 화합물 1 (10 g) 및 구연산(2.7 g)은 THF (75 ml) 및 아세토니트릴 (50 ml)에 용해되었다. 실온에서 2시간 동안 용액이 교반되었고, 이 시간에 백색 침전물이 형성되었다. 그 다음 플라스크는 -10℃로 냉각되며, 하룻밤동안 교반되었다. 고체는 여과되었고, 100 ml 아세토니트릴로 세척되어, 11.52 g의 화합물 1의 구연산염이 수득되었다.

[0520] **실시예 18**

[0521] (H) 및 (Q)의 합성



[0522]

[0523] (I)의 합성

[0524] 디메틸 하이드록시아민 염화수소염화물 (10.53 g, 108 mmol)의 DCM (270 ml) 현탁액은 0.5시간 동안 아르곤 대기하에 활발하게 교반된 후, 추가 편셀을 통하여 TEA (10.92g, 14.75ml, 108 mmol)가 첨가되었다. Boc-Leucine-OH (25.0 g, 108 mmol)의 DCM (270 ml)용액은 0℃로 냉각되고, 이소부틸클로로 포름산염(14.73 g, 13.98 ml, 108 mmol)이 추가 편셀을 통하여 점적 첨가되었다. 혼합물은 추가적으로 -20℃로 냉각되었으며, 내부 온도가 -10℃ 이하로 유지되는 속도로 추가 편셀을 통하여 NMM (10.92 g, 11.87 ml, 108 mmol)이 첨가되었다. -20℃에서 5분간 교반 후에, 기존의 준비된 디메틸하이드록시아민 용액은 넓은 구멍의 테플론 캐놀라를 통하여 첨가되었다. 냉각조로부터 반응 혼합물을 빼내어, 하룻밤동안 실온이 되도록 하였다. 그 다음 혼합물은 물(100 ml)로 희석되고, 15분간 교반되었다.

[0525] 층들은 분리되었고, 수용성 층은 DCM (2 x 50 ml)로 추출되었다. 유기층들은 복합되었고, 1 N HCl (4 x 150 ml), 물(1 x 150 ml), sat. NaHCO₃ (2 x 100 ml), 소금물 (1 x 250 ml)로 세척되었고, Na₂SO₄ 상에서 건조되었다. Na₂SO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되어, 화합물(I) (28.05 g, 102 mmol)를 얻었다.

[0526] (J)의 합성

[0527] 아르곤 대기하에서 0℃의 (I) (10.0 g, 36.4 mmol)의 100 ml 건 THF 용액에, 첨가 편셀을 이용하여 이소프로페닐 브롬화마그네슘(364 ml, 182 mmol, 5.0 eq, 0.5 M THF 용액)을 점적 첨가하였다. 내부 반응 온도가 5℃ 이하로 유지되도록 첨가 속도가 조정되었다.

[0528] 6시간 후, 반응 혼합물을 250 ml의 sat. NH₄Cl 및 500 ml 젖은 얼음에 부었다. 30분 교반 후, 혼합물이 맑아지기 시작하였고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되었고, 미정제 물질은 EtOAc (200 ml)로 희석되었다. 층들은 분리되었고, 수용성층은 EtOAc (3 x 150 ml)로 추출되었고, 유기층들은 복합되었고, 물 (2 x 150 ml), 소금물 (2 x 150 ml)으로 세척되고, MgSO₄ 상에서 건조되었고, 여과를 통하여 MgSO₄가 제거되었고, 휘발성물질 감압하에서 제거되었다. 섬광 크로마토그래피(15:1 헥산/ EtOAc)를 이용한 정제로 고체로된 (J)(7.5 g, 29.37 mmol)를 얻었다.

[0529] (K) 및 (L)의 합성

[0530] (J) (5.0 g, 19.58 mmol)의 200 ml MeOH 용액(0℃)에 CeCl₃·7H₂O (8.75 g, 23.50 mmol)이 첨가되었다. 아르곤 대기하에 CeCl₃·7H₂O가 완전하게 용해될 때까지 용액이 교반되었다. 이 용액에 2분간에 걸쳐 10분할로 NaBH₄

(0.88 g, 23.50 mmol)가 첨가되었다. 그 다음 반응물은 6시간 동안 아르곤 대기하에 교반되었다. 반응물은 약 2.5 ml의 결정 HOAc을 이용하여 0℃에서 식혔고, 0℃에서 추가 30분간 교반후에, 혼합물이 맑아지기 시작하였다. 휘발성물질은 감압하에서 제거되었고, 잔류 오일은 EtOAc (200 ml)에 넣었다. 유기층은 물(2 x 100 ml), 소금물 (2 x 100 ml)로 세척된 후, MgSO₄ 상에서 건조되었다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되어, 백색 왁스형태의 (K) 및 (L)을 수득하였다. (4.75 g, 18.5 mmol). HPLC에 의해 측정 결과 이성질체 비율은 4.5:1.

[0531] **(M), (N), (O) 및 (P)의 합성**

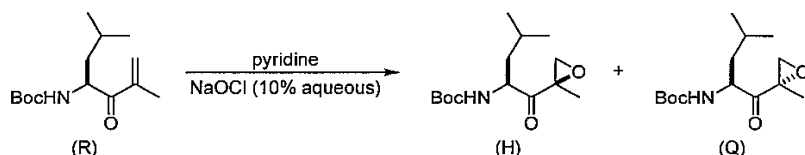
[0532] (K) 및 (L) (0.025 g, 0.097 mmol)의 DCM (1 ml) 용액에 AMCPBA (0.018 g, 0.107 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 1시간 동안 실온에서 교반되고, 이때 혼합물은 sat. NaHCO₃(5 ml)으로 희석되었다. 층들은 분리되었고, 수용성 층은 DCM (2 x 2 ml)으로 추출되었다. 유기층들은 복합되었고 물(2 x 5 ml), 소금물 (2 x 5 ml)로 세척된 후, MgSO₄ 상에서 건조되었다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되면, 오일이 수득되었다.

[0533] **(H) 및 (Q)의 합성**

[0534] 5℃에서 Dess-Martin Periodinane (0.023 g, 0.055 mmol)의 1 ml MeCN 용액에 (M), (N), (O), 및 (P) (0.010 g, 0.037 mmol)의 혼합물 MeCN (1 ml) 용액이 첨가되었다. 혼합물을 아르곤 대기하에 두어, 하룻밤동안 교반시키면서 실온이 되도록 하였다. 완료되면, 백색 침전물이 형성되고, 반응물은 얼음조에서 냉각시킨 후, 2 ml sat. NaHCO₃로 희석되었다. 혼합물은 10 ml의 EtOAc으로 희석되고, 고체는 Celite 플러그를 통하여 여과됨으로써 제거되었다. 혼합물은 분별 편널(separatory funnel)로 이동되어, 층들이 분리되었다. 수용성 층은 EtOAc (2 x 5 ml)으로 추출되고, 유기 층들은 복합된 후, 물(3 x 5 ml) 및 소금물 (1 x 10 ml)로 세척되고, 그리고 MgSO₄ 상에서 건조되었다. MgSO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되면, 밝은 황색 오일형태의 (H) 및 (Q)의 혼합물이 수득되었다.

[0535] **실시예 19**

[0536] **(H) 및 (Q)의 대체 합성**



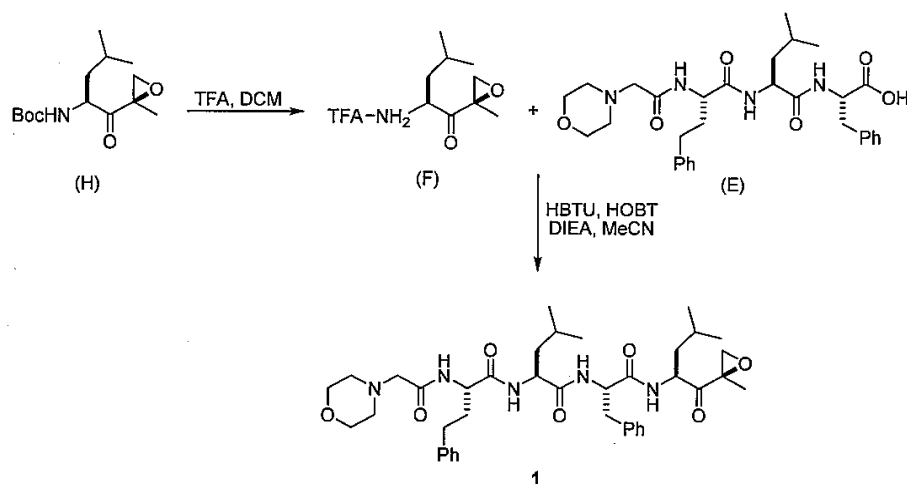
[0537]

[0538] **(H) 및 (Q)의 대체 합성**

[0539] (R) (0.200 g, 0.78 mmol)의 피리딘 (3 ml) 용액(-5℃)에 내부 온도가 -4℃미만으로 유지되는 속도로 10% 수용성 NaOCl (1.5 ml)이 점적 첨가되었다. NaOCl 첨가가 완료된 후, 반응 플라스크는 0℃ 얼음조에 두고, 2시간 동안 교반되었다. 그 다음 혼합물은 EtOAc (10 ml)으로 희석되고, 물(2 x 10 ml), 소금물 (2 x 10 ml)로 세척된 후 Na₂SO₄상에서 건조되었다. Na₂SO₄는 여과를 통하여 제거되었고 휘발성물질은 감압하에서 제거되면, 정제안된 (H) 및 (Q)의 혼합물이 수득되었다. 섬광 크로마토그래피(20:1 헥산/EtOAc)를 이용한 정제를 통하여 오일형태의 (H) (0.059 g, 0.216 mmol)와 고체로된 (Q)(0.023 g, 0.085 mmol)를 얻었다.

[0540] **실시예 20**

[0541] **화합물 1의 합성**



[0542]

[0543] **(F)의 합성**

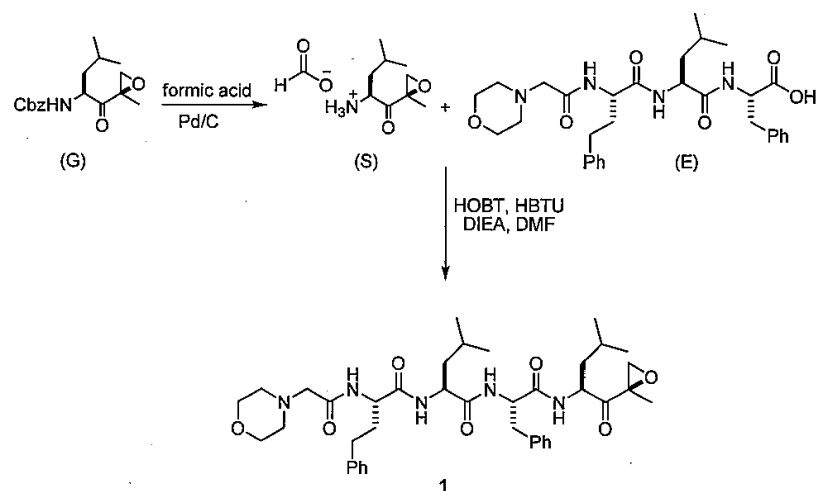
[0544] 10 ml 밀둥근 플라스크에 (H) (0.050 g, 0.18 mmol) 및 DCM(0.80 ml)가 첨가되었다. 혼합물은 0℃로 냉각되었고, 순수 TFA (0.20 ml)가 점적 첨가되었다. TFA의 첨가가 완료된 후, 1시간 동안 플라스크를 교반시키면서 실온이 되도록 하였다. 휘발성물질은 감압하에서 제거되었고, 생성된 오일은 DCM (2 ml x 2)로 추출되었고, 그리고 휘발성물질 감압하에서 제거되었다.

[0545] **화합물 1의 합성**

[0546] (F)를 포함하고 있는 10 ml의 밀둥근 플라스크에 (E) (0.085 g, 0.15 mmol), MeCN (2.0 ml), HOBT (0.031 g, 0.23 mmol), 및 HBTU (0.087 g, 0.23 mmol)이 첨가되었고, 혼합물은 0℃로 냉각되었다. 이 혼합물에 DIEA (0.077 g, 0.104 ml, 0.6 mmol)가 서서히 첨가되고, 혼합물은 1시간 동안 0℃에서 교반된 후, 포화 NaHCO₃ (5 ml)를 이용하여 반응물을 식혔다. 혼합물은 EtOAc (15 ml)로 희석되고, 층들은 분리되었다. 유기층은 포화 NaHCO₃ (3 x 5 ml), 소금물 (2 x 5 ml)로 세척되고, Na₂SO₄상에서 건조되었다. Na₂SO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되면 농후한 오일이 수득되었다. 오일이 함유된 플라스크에 DCM (1 ml)이 첨가되었고, 고진공하에 교반되면, 포말형태의 화합물 1 (0.100 g, 0.14 mmol)이 수득되었다.

[0547] **실시예 21**

[0548] **화합물 1의 합성**



[0549]

[0550] **(S)의 대체 합성**

[0551] 10 ml의 밀둥근 플라스크에 (G) (0.055g, 0.18 mmol), 포름산(2 ml), 및 Pd/C (5% wt, 0.05 g)이 첨가되었다. TLC 및 LCMS를 이용하여 탈보호화가 완료된 것으로 간주되면, 휘발성물질은 감압하에서 제거되었다. 오일은 DCM

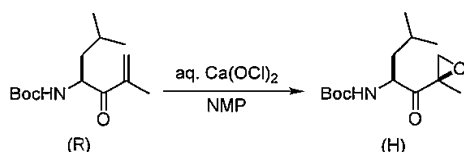
(2 ml x 2)로 추출되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되었다.

[0552] 화합물 1 의 합성

[0553] (S)가 함유된 10 ml 밀봉된 플라스크에 (E) (0.085 g, 0.15 mmol), MeCN (2.0 ml), HOBT (0.031 g, 0.23 mmol), HBTU (0.087 g, 0.23 mmol)가 첨가되었고, 혼합물은 0℃로 냉각되었다. 이 혼합물에 DIEA (0.077 g, 0.104 ml, 0.6 mmol)가 서서히 첨가되었다. 혼합물은 60분간 0℃에서 교반되고, 포화 NaHCO₃ (5 ml)가 첨가됨으로써 반응이 가라앉았다. 혼합물은 EtOAc (15 ml)으로 희석되고, 층들은 분리되었다. 유기 층은 포화 NaHCO₃ (3 x 5 ml), 소금물 (2 x 5 ml)으로 세척되고, 그리고 Na₂SO₄상에서 건조되었다. Na₂SO₄는 여과를 통하여 제거되었고, 휘발성물질은 감압하에서 제거되면, 농후한 오일이 수득되었다. 오일이 함유된 플라스크에 DCM (1 ml)이 첨가되고, 혼합물은 교반되면서 고진공하에 두면, 포말형태의 화합물 1이 수득되었다.

[0554] 실시예 22

[0555] (H)의 합성



[0557] 기계적 교반기, 첨가 편벨, 열전지(thermocouple), 디스플레이가 구비되어있는 삼목 플라스크에 물(214 ml)이 첨가되었고, 내부 온도가 -5℃ 내지 0℃의 범위가 되도록 냉각되었다. 약 5분간에 걸쳐 고체 염화수소칼슘(107 g, 748 mmol)이 첨가되었고, 혼합물의 온도는 -10℃ 내지 -5℃의 범위로 유지되도록 추가 냉각되었고, 10분간 교반후, 내부 온도가 -10℃ 내지 -5℃의 범위로 유지되는 속도로 첨가 편벨을 통하여 NMP (1000 ml)가 첨가되었다. 그 다음 반응 슬러리는 15분간 -10℃에서 교반되었다. (R) (47.8 g, 187 mmol)은 NMP (400ml)에 용해되었고, 내부 온도가 -15℃ 내지 -10℃로 유지되는 속도로 반응 혼합물에 첨가되었다. 반응이 TLC에 의해 완료될 때까지 -5℃ 내지 0℃에서 반응 혼합물은 교반되었다. 반응 완료시, 혼합물에 1.0 M 티오황산나트륨 용액 (500 ml)을 서서히 첨가시켜 반응을 식히고, 내부 온도는 -10℃ 내지 -5℃의 범위로 유지되었다. 그 다음 에틸 아세트산염 (1000 ml)이 첨가되었고, 층들은 분리되었으며, 수용성 층은 2회 이상 추출되었다. 복합된 유기층들은 물(500 ml) 및 소금물 (500 ml)로 세척되고, 황산마그네슘으로 건조되며, 여과되고, 감압하에서 농축되어, 헥산 (600 ml)에 용해된 황색 오일을 수득하며, 실리카 플러스를 통하여 여과되어, 열은 황색 오일형태의 (H)가 수득되었다(20.8 g).

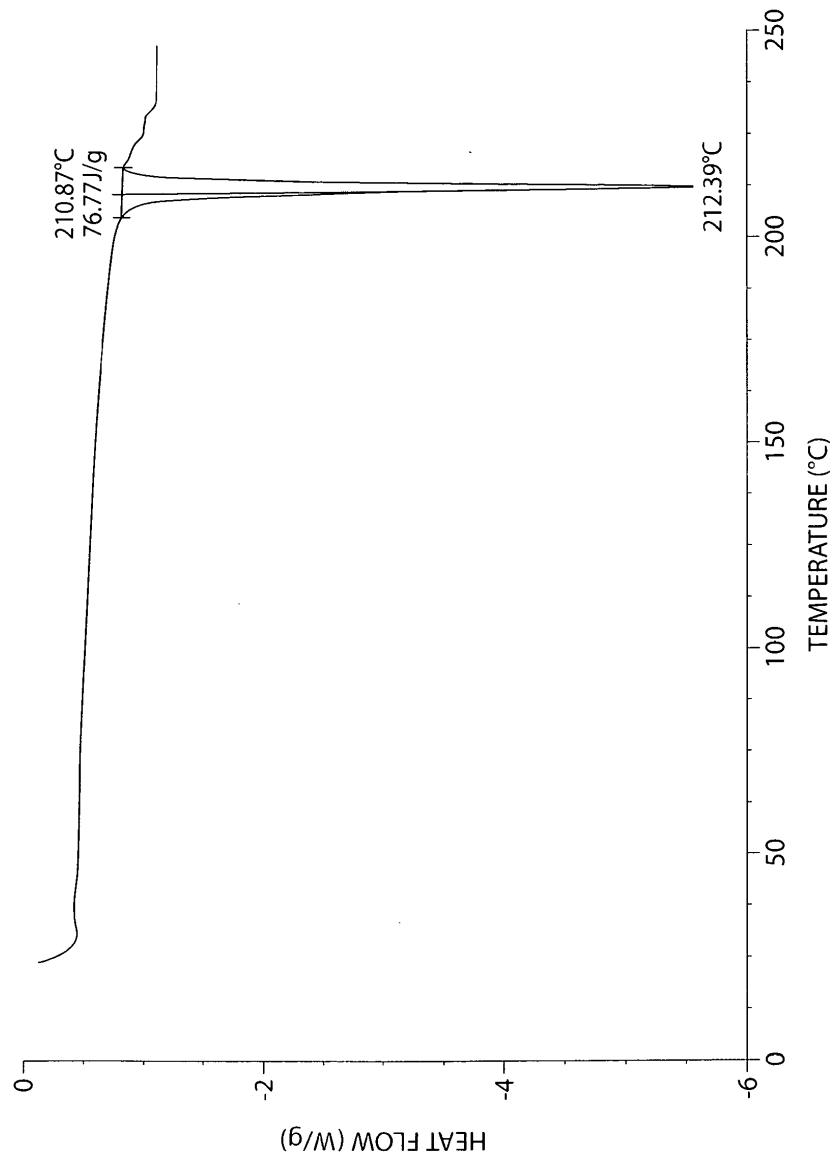
[0558] 동등물

[0559] 당업자는 통상의 실험을 이용하여, 여기에서 설명된 화합물 및 방법에 등가인 무수한 동등물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이와 같은 동등물은 본 발명의 범위내에 있는 것으로 간주되며, 다음의 청구범위내에 속한다.

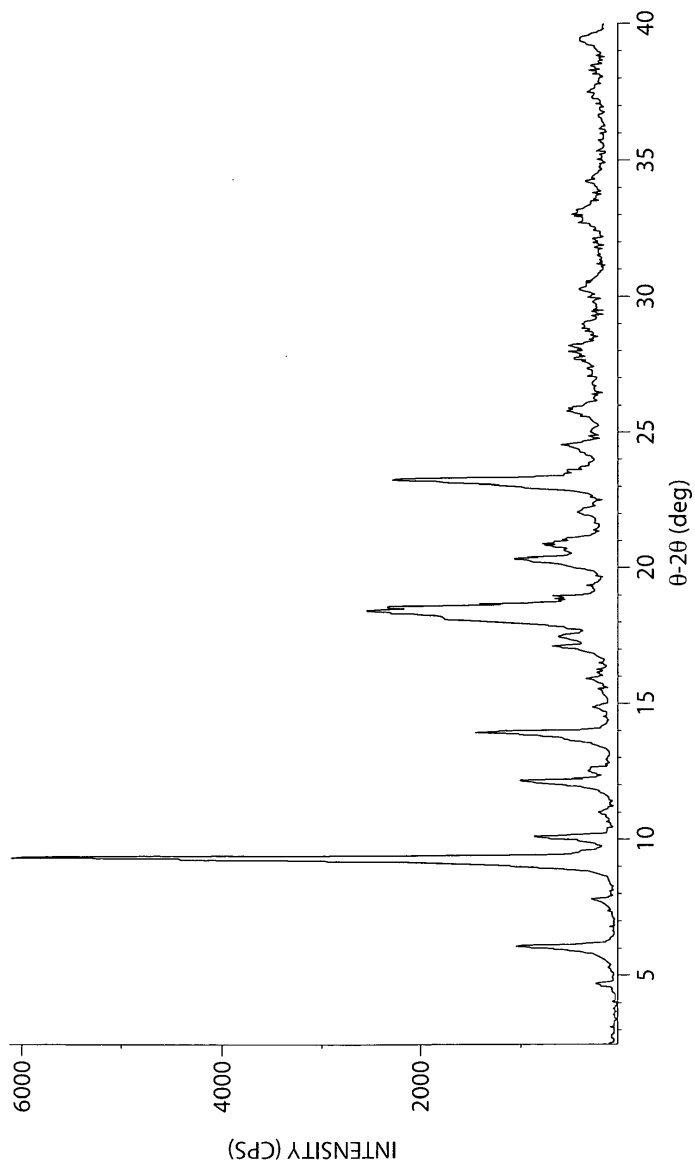
[0560] 모든 언급된 문헌 및 공보들은 여기에 참고문헌으로 첨부된다.

도면

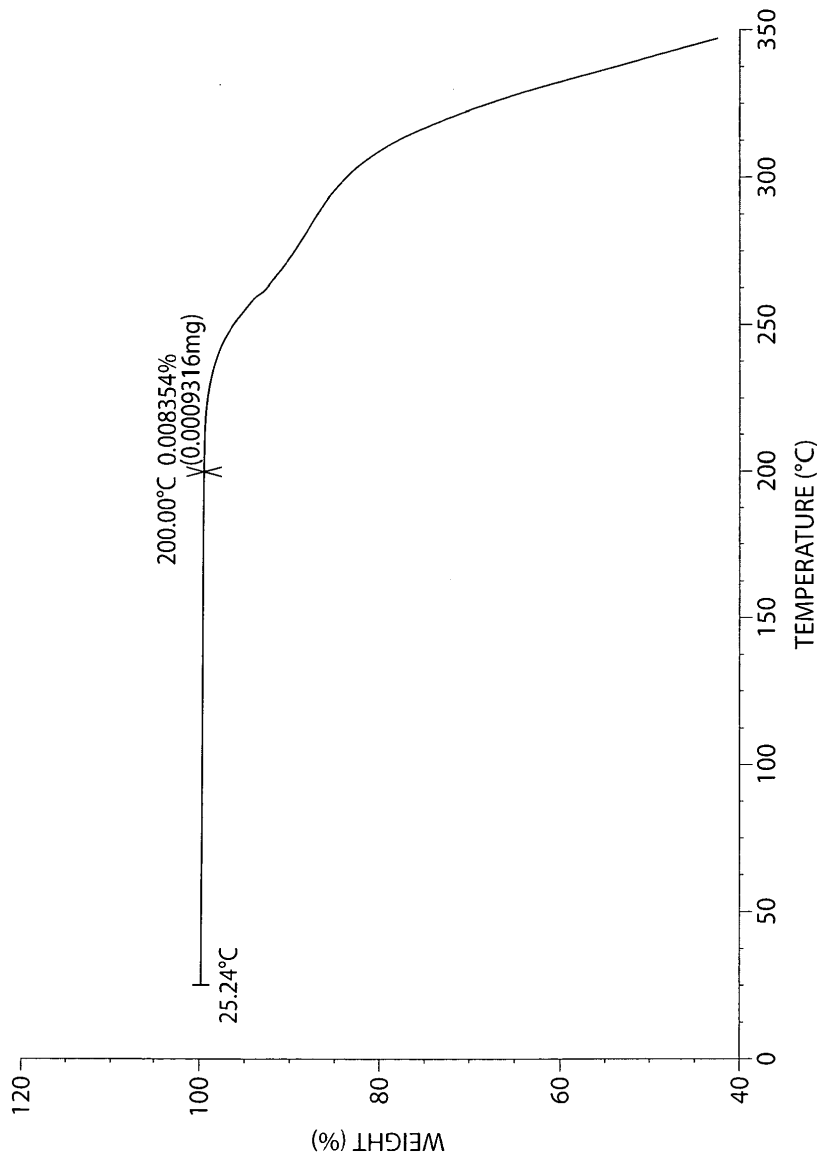
도면1



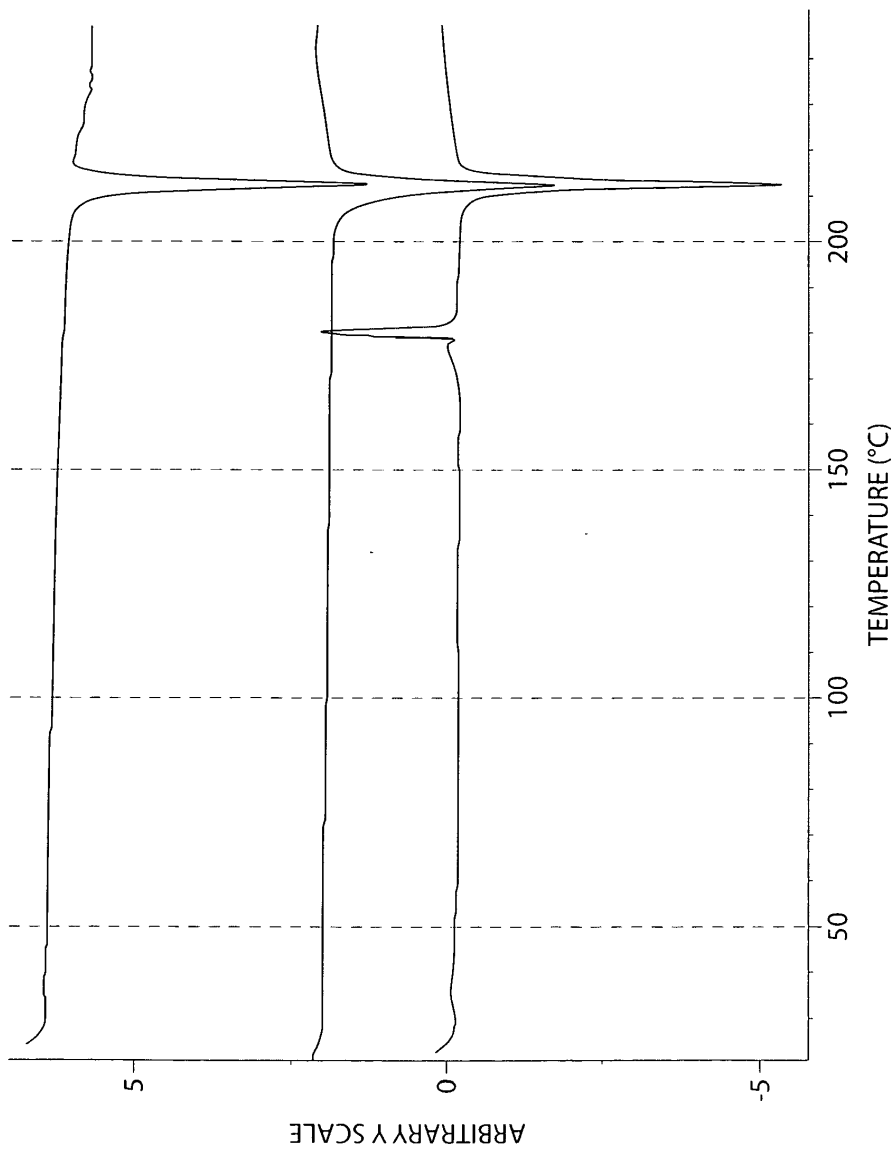
도면2



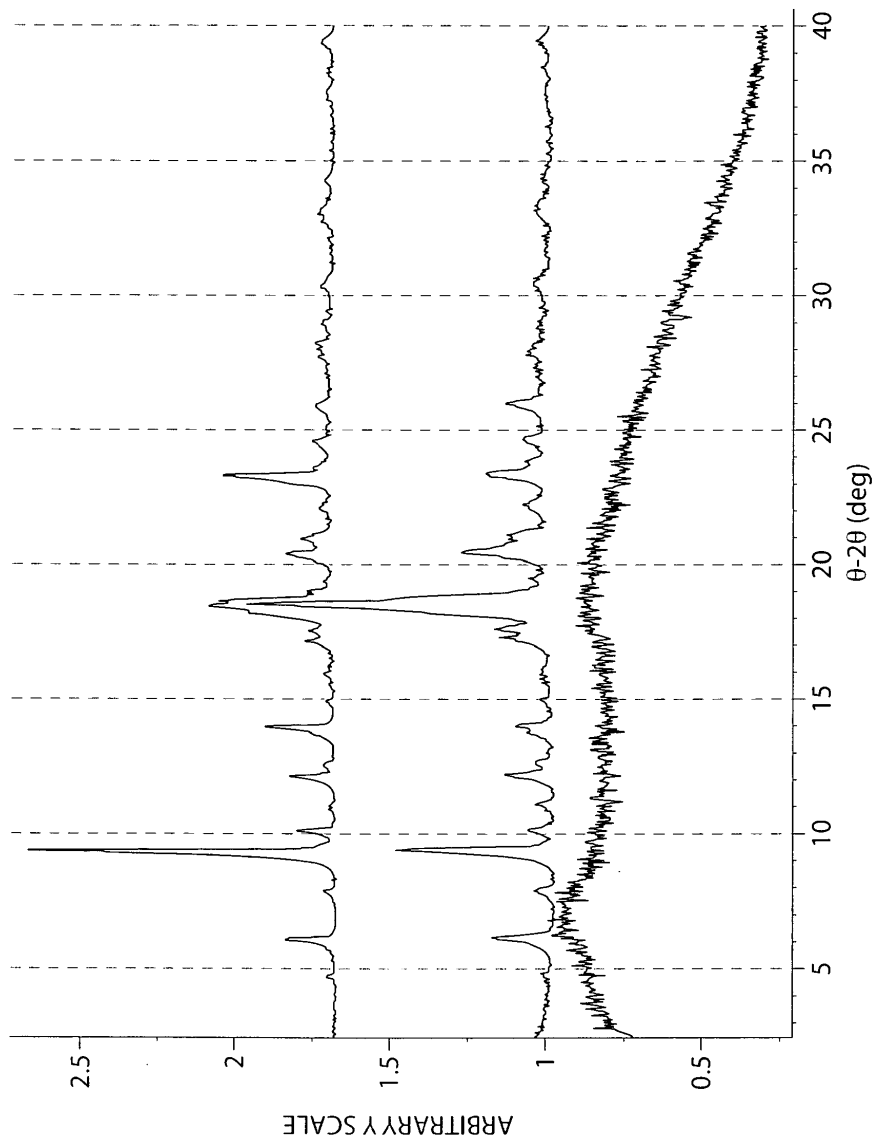
도면3



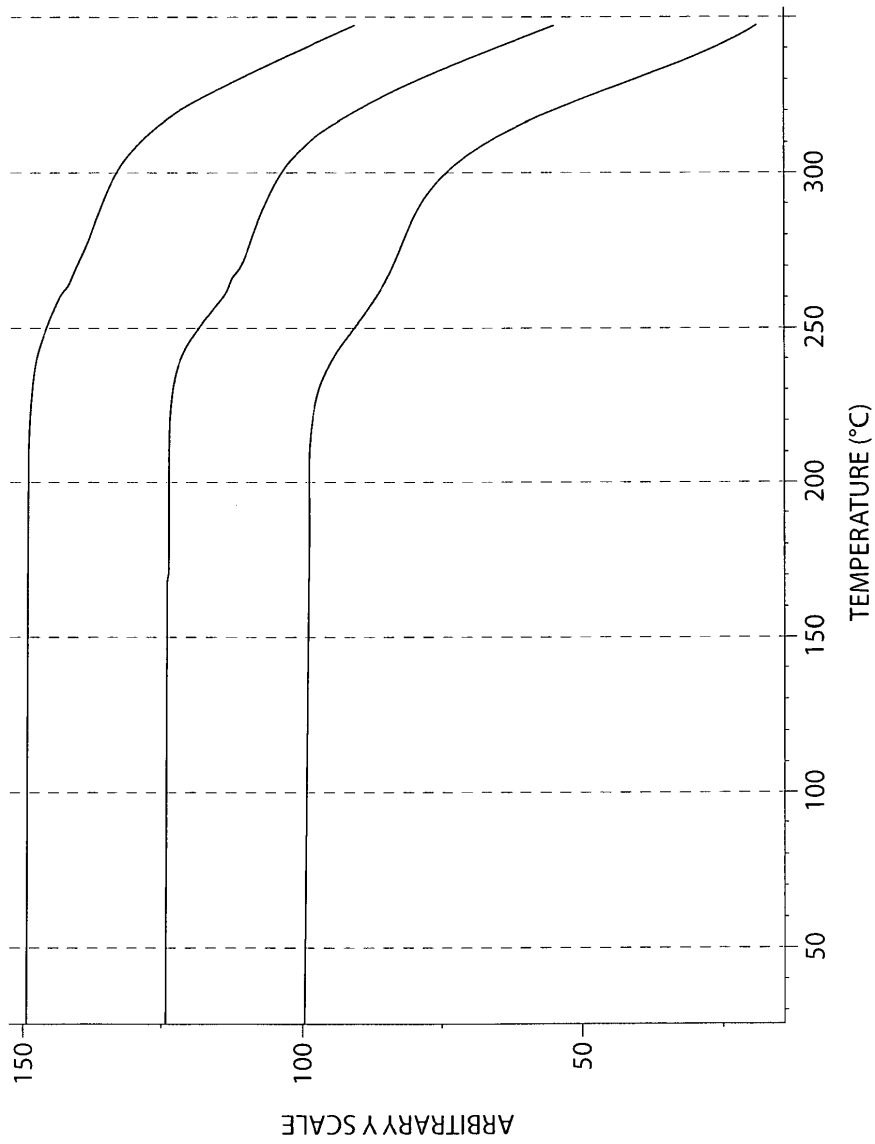
도면4



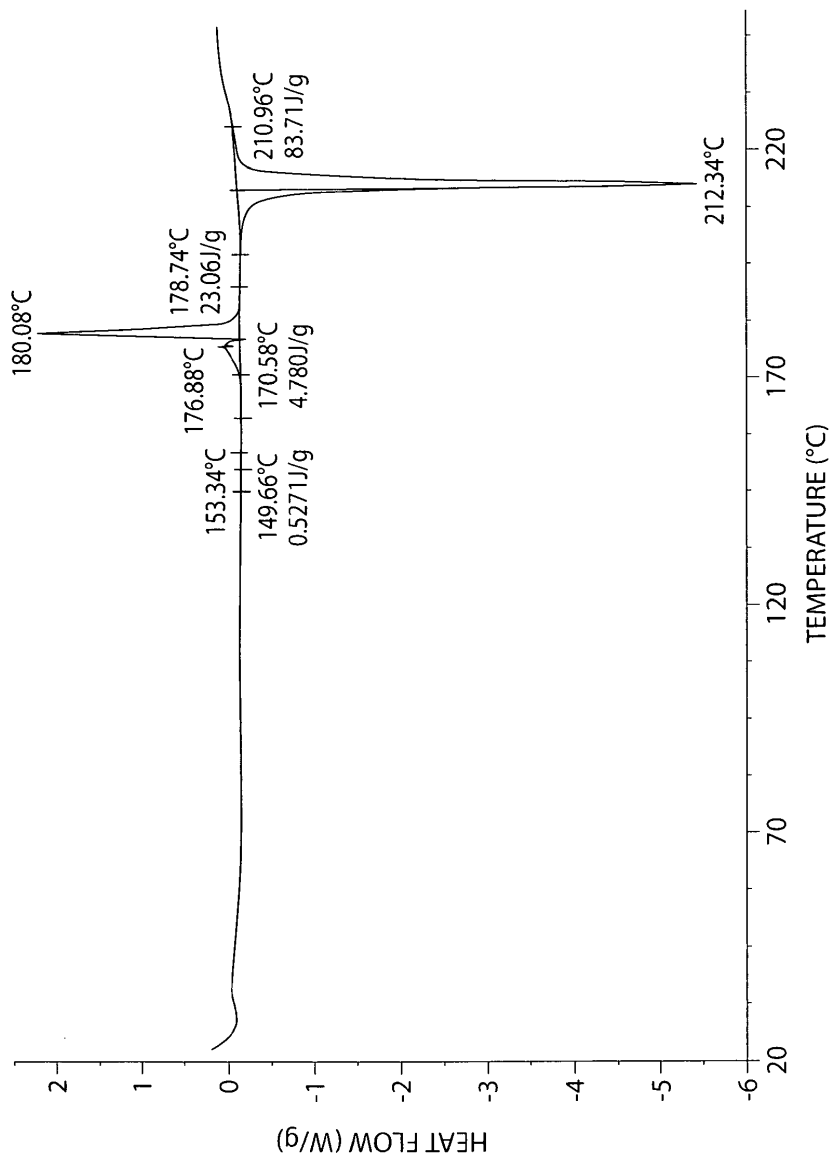
도면5



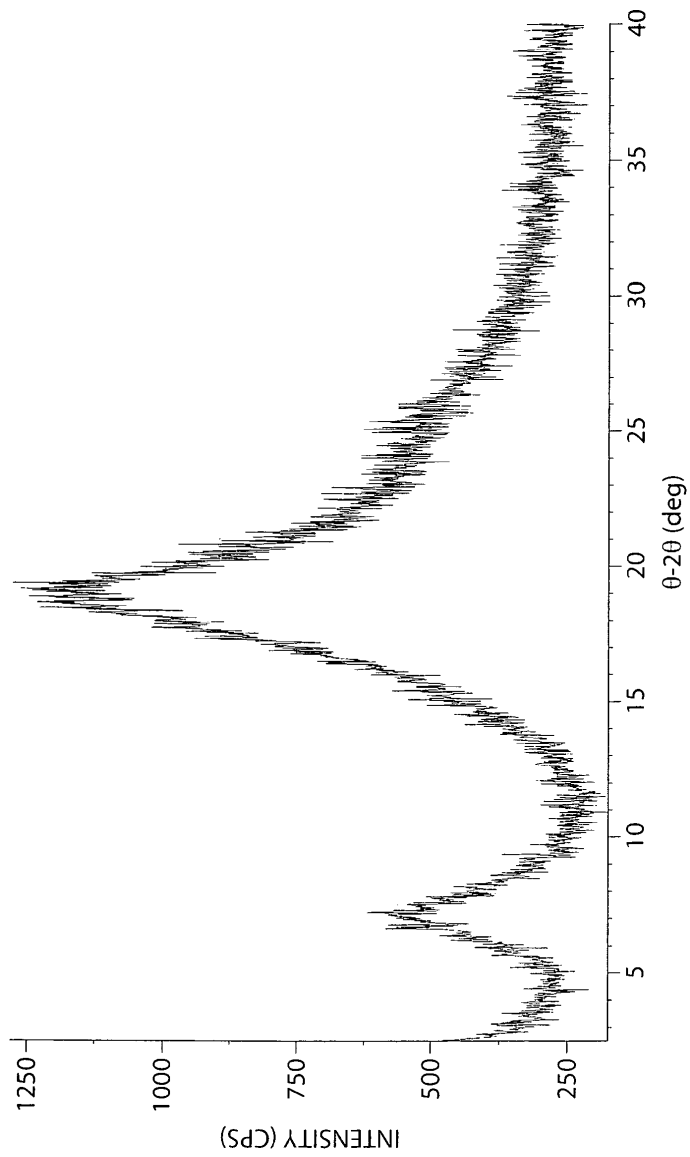
도면6



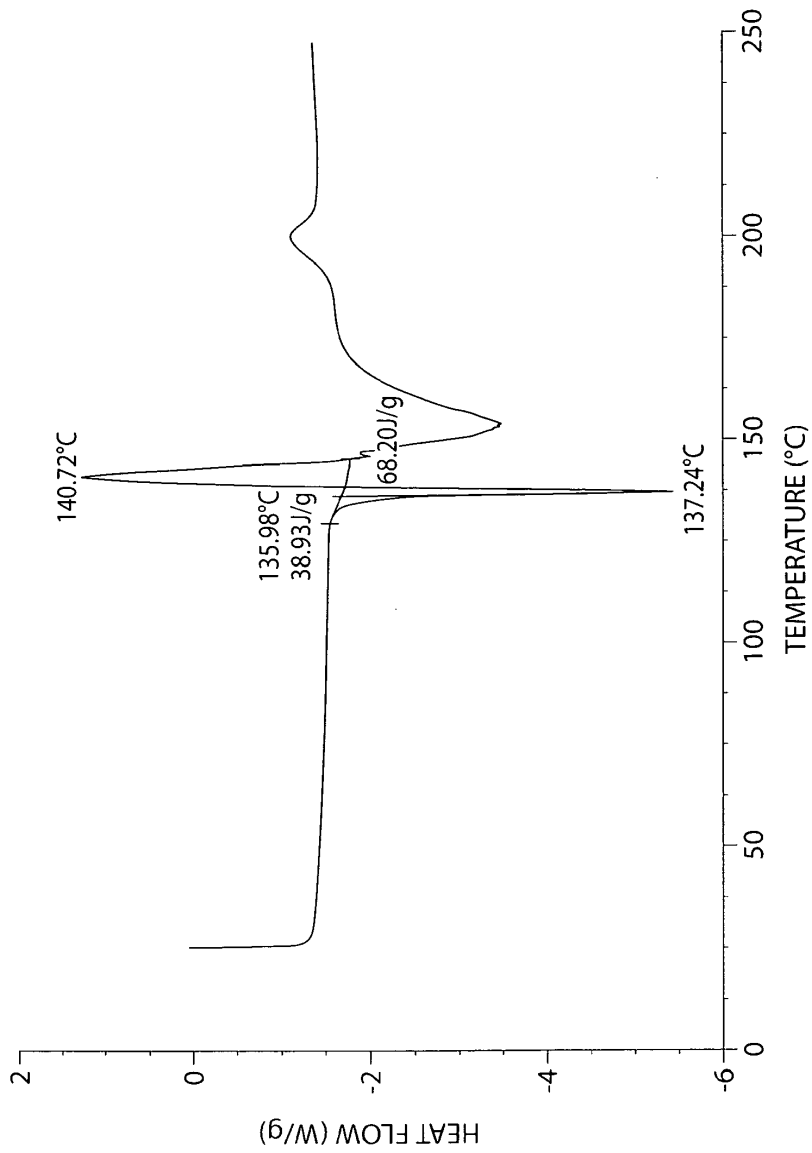
도면7



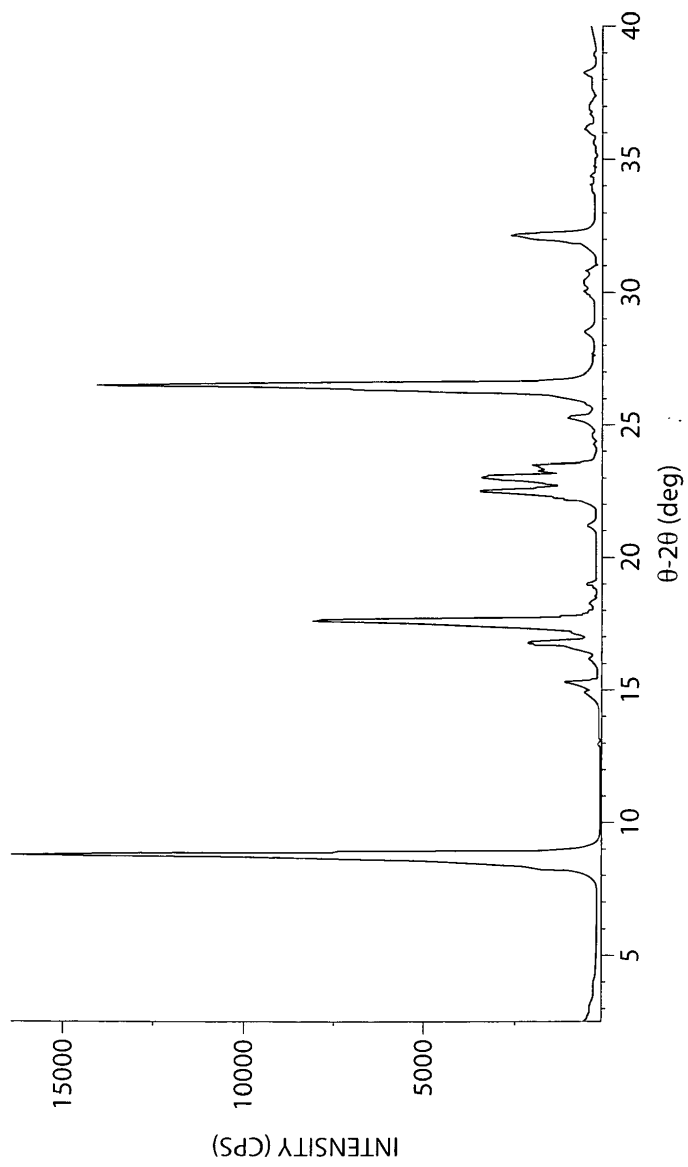
도면8



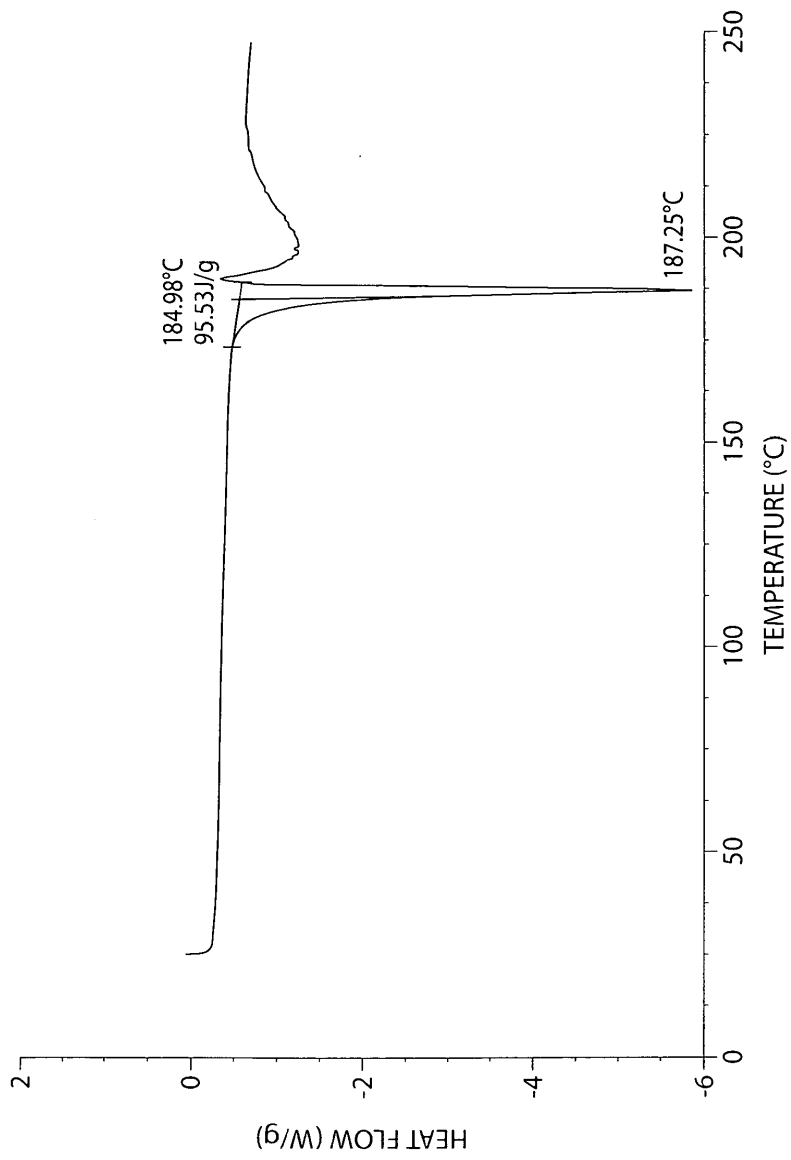
도면9



도면10



도면11



도면12

