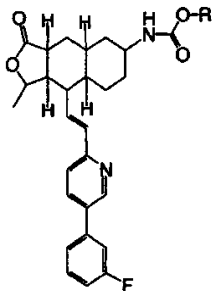
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0058583 (43) 공개일자 2009년06월09일
<hr/>		
(51) Int. Cl. C07D 405/06 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)	(71) 출원인 쉐링 코포레이션 미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000	
(21) 출원번호 10-2009-7008460	(72) 발명자 착갈라만닐 사무엘 미국 뉴저지 07830 칼리폰 윈디 하이츠 로드 17	
(22) 출원일자 2009년04월24일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2009년04월24일	왕 유구양 미국 뉴저지 08831 먼로 톨 오크스 드라이브 17 (뒷면에 계속)	
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/021259 국제출원일자 2007년10월02일	(74) 대리인 박병석, 서장찬, 최재철	
(87) 국제공개번호 WO 2008/060372 국제공개일자 2008년05월22일		
(30) 우선권주장 60/849,284 2006년10월04일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 31 항

**(54) 헵바신의 개질된 트리사이클릭 단위를 기본으로 하는 트롬빈 수용체 길항제**

**(57) 요약**

다음 화학식의 헵테로사이클릭-치환된 트리사이클릭의 다양한 입체이성체 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르, 및 이들을 포함하는 약제학적 조성물 및 상기 화합물을 투여함으로써 혈전증, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 부정맥, 심장 기능 상실, 대뇌 허혈, 뇌졸중, 신경 변성 질환 및 암과 관련된 질환을 치료하는 방법이 기재되어 있다:



상기식에서,

R 및 입체화학은 본원의 화학식에서 나타내고 있다.

또한, 기타 심혈관계와의 조합 치료요법이 청구되어 있다.

(72) 발명자

씨루벤가담 티루벳티푸람 케이.

미국 뉴저지 08824 켄달 파크 빌리지 로드 17

자비알로브 일리아 에이.

미국 뉴저지 08540 프린스턴 록우드 드라이브 48

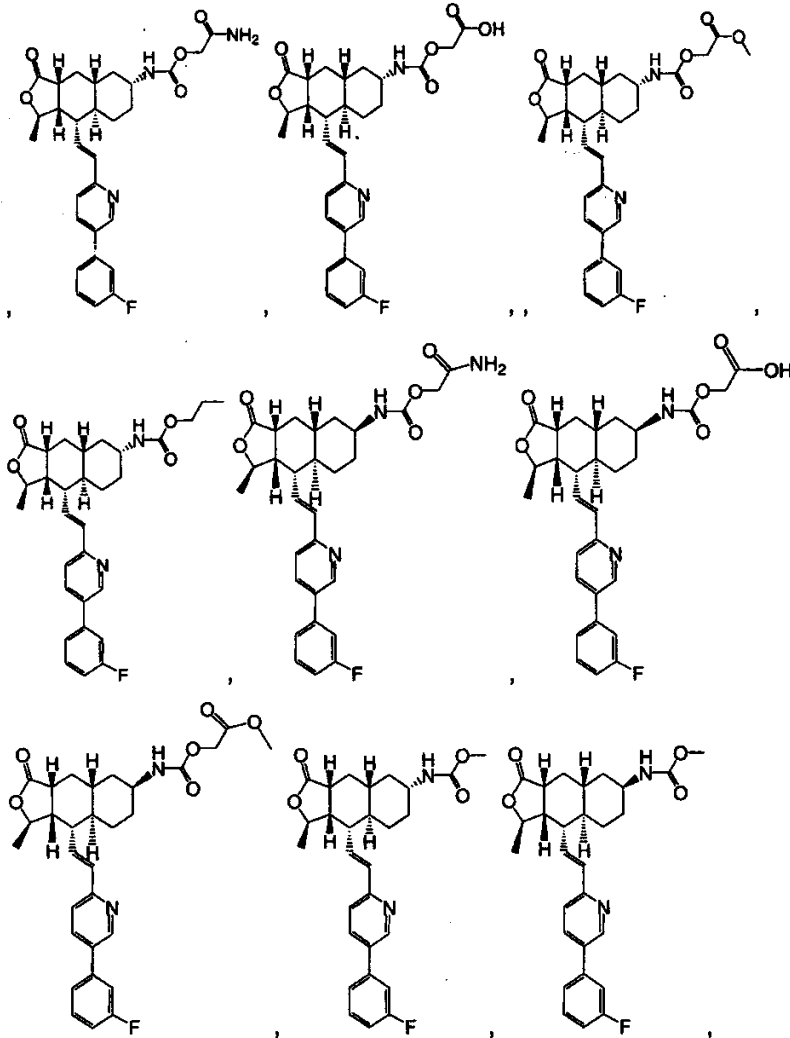
리 타오

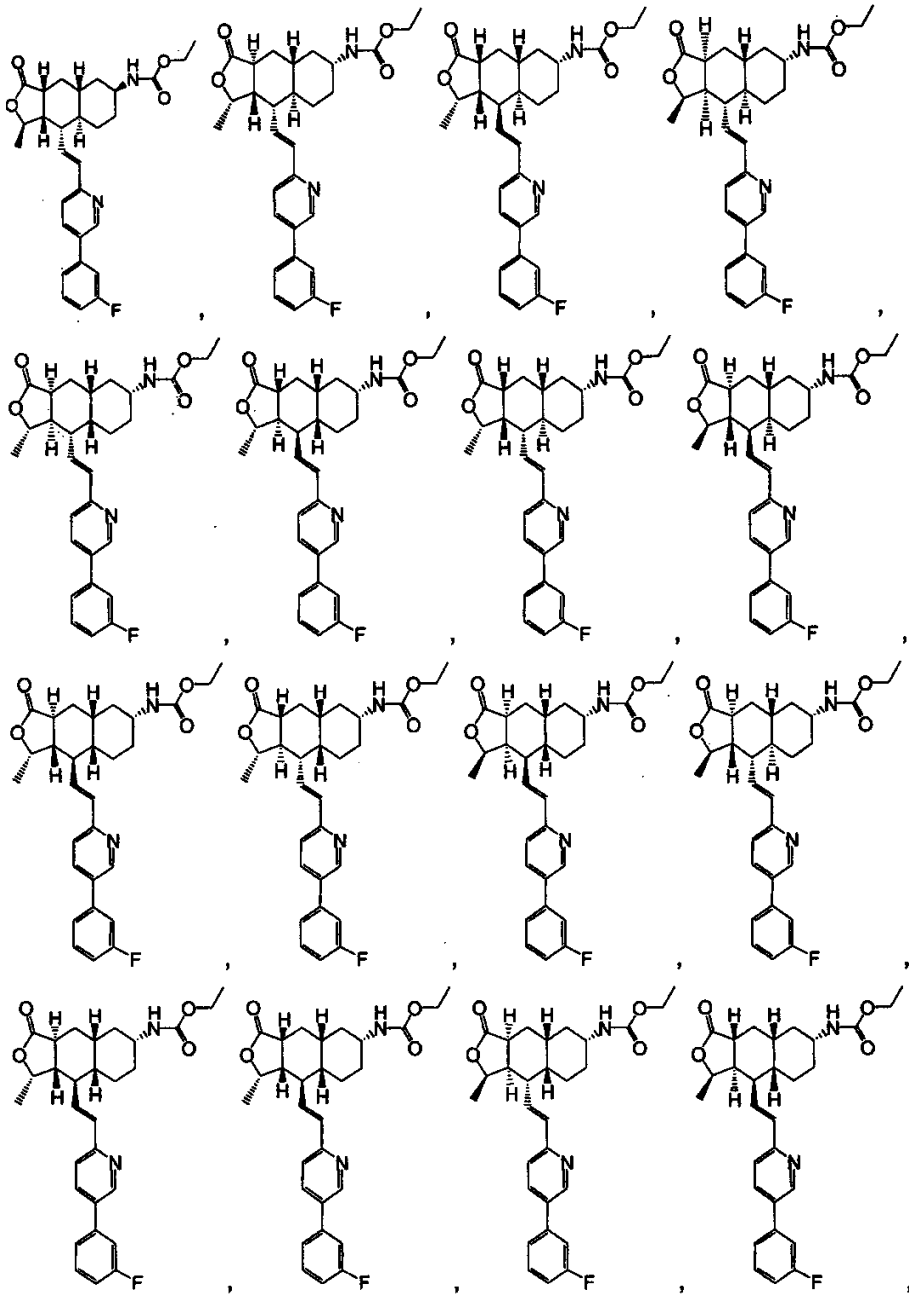
미국 뉴저지 07076 스콧치 플레인즈 웨어햄 코트  
24

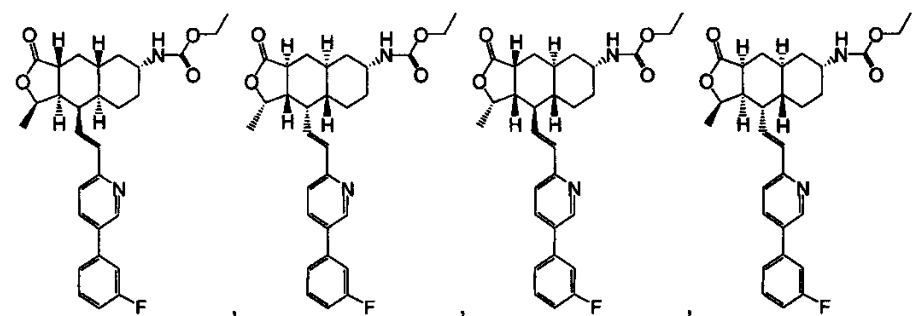
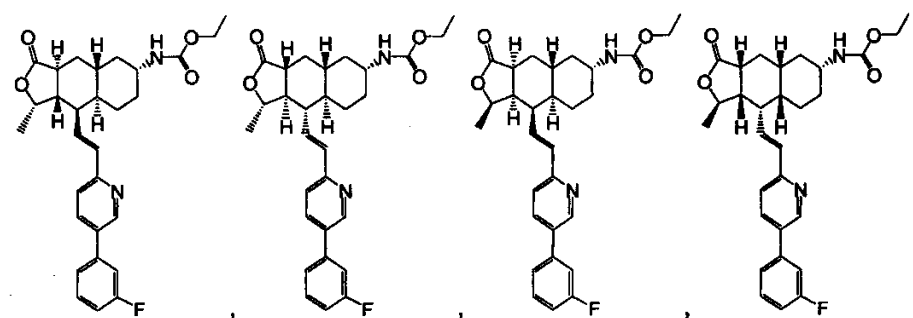
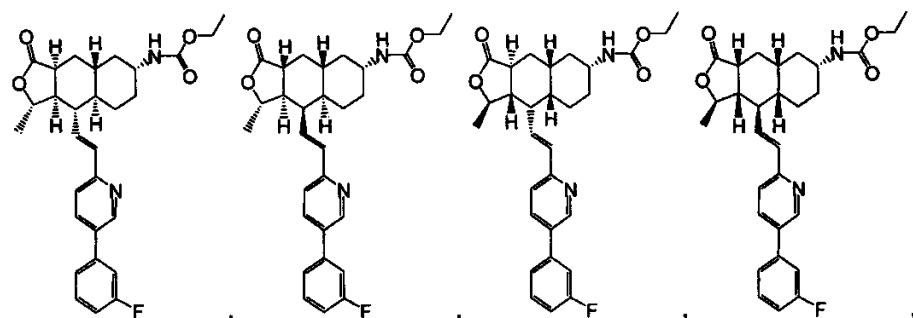
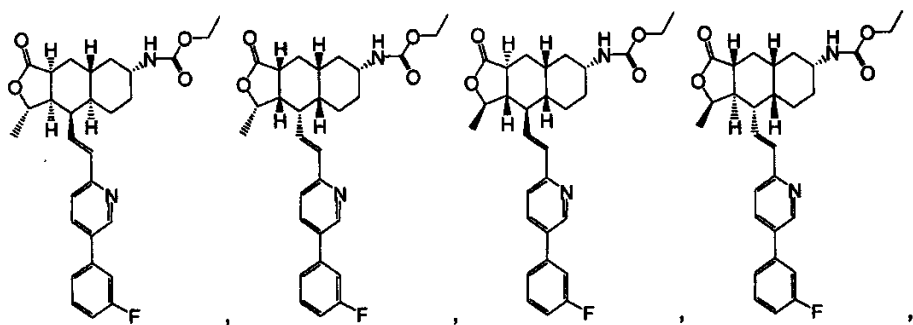
## 특허청구의 범위

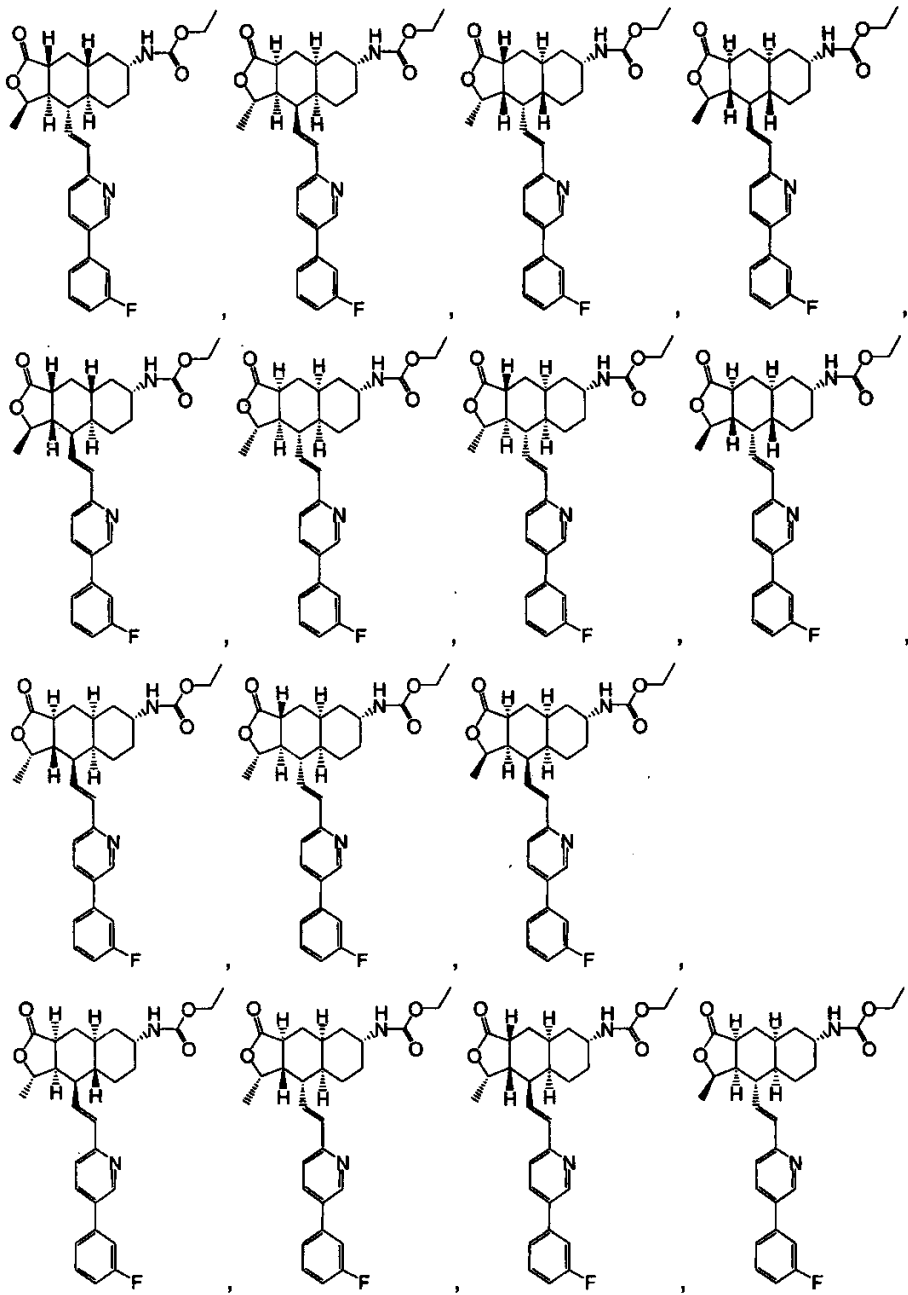
### 청구항 1

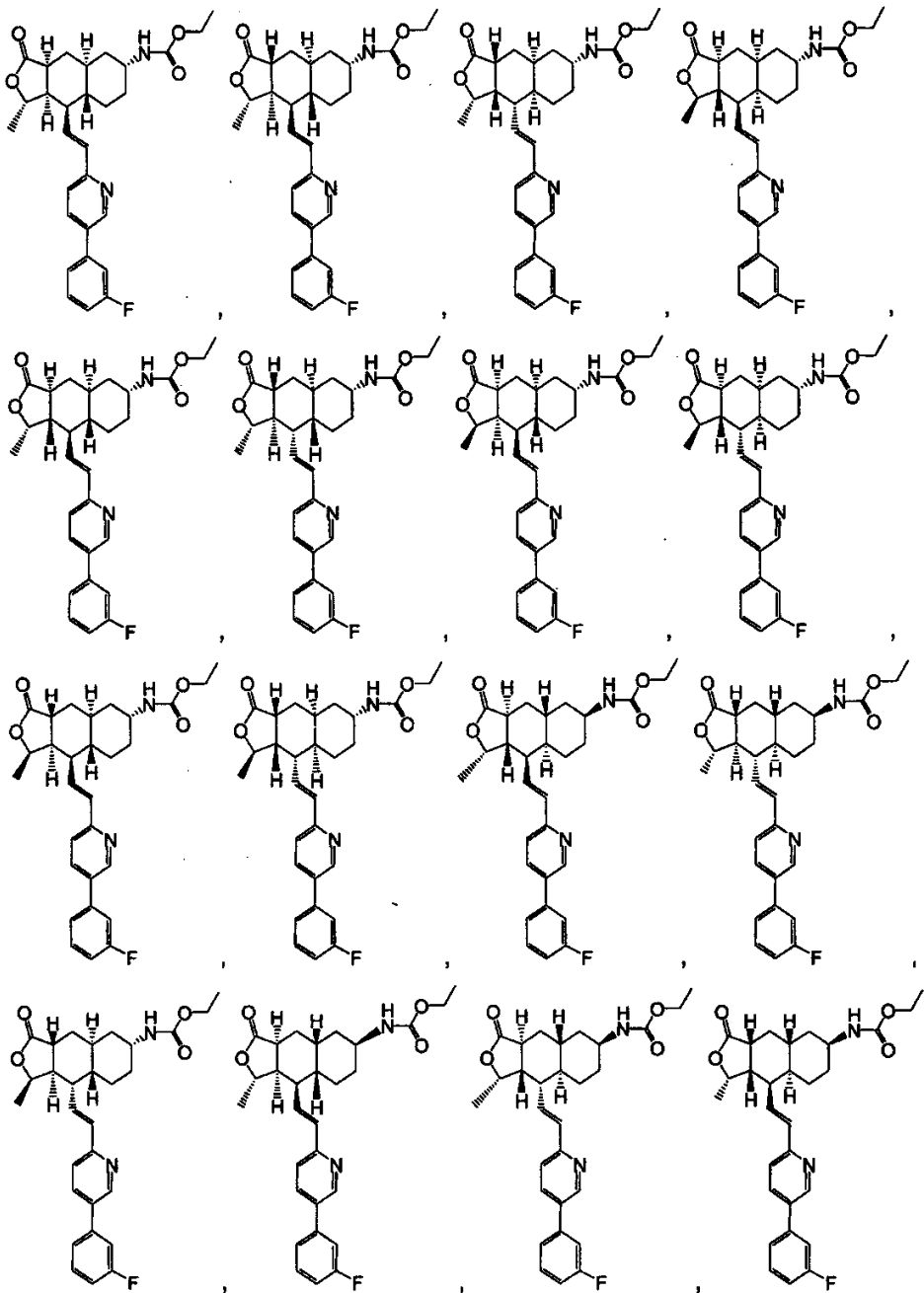
다음 구조 화학식들 중의 하나로 나타내어지는 화합물 또는 당해 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 에스테르:

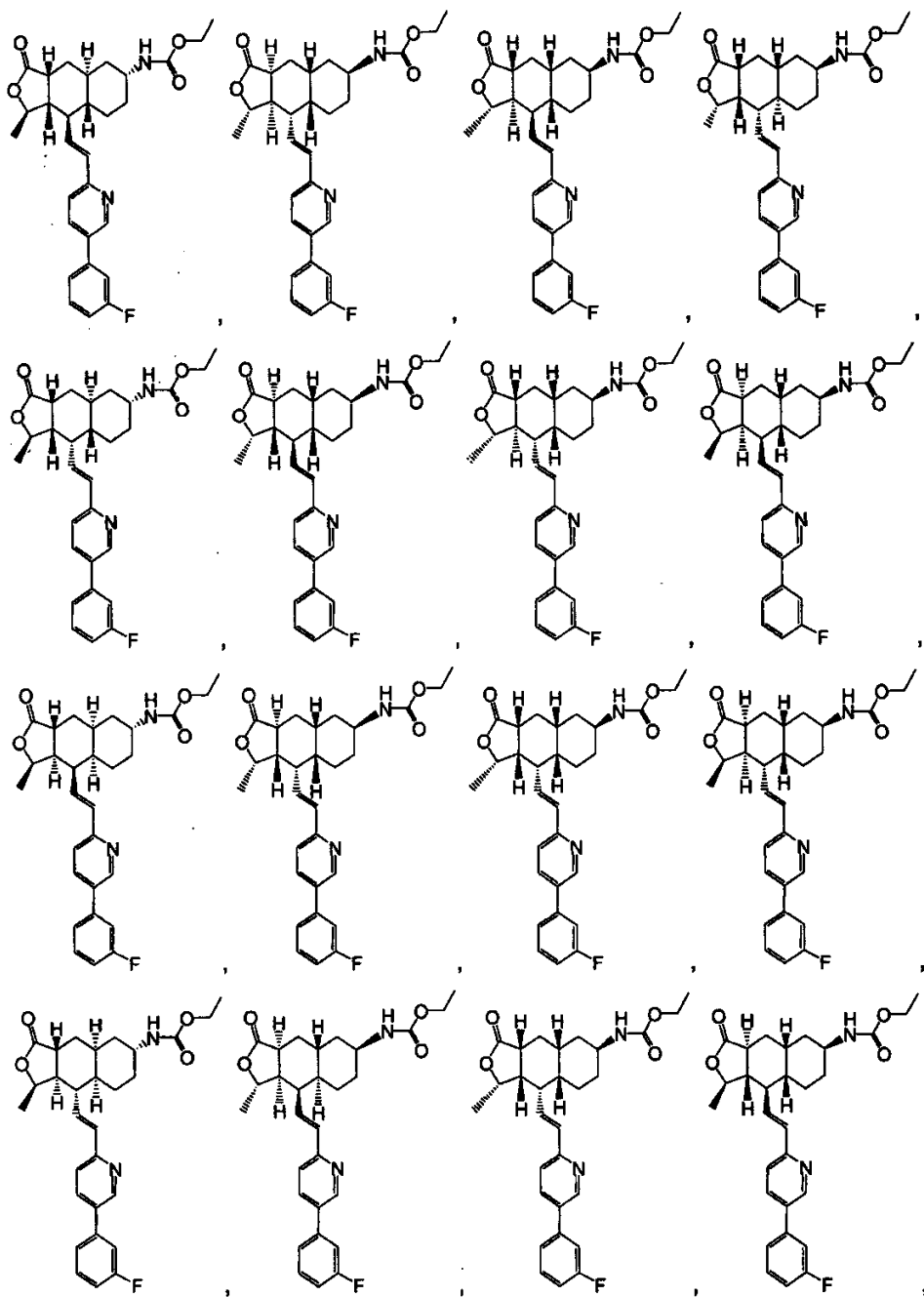




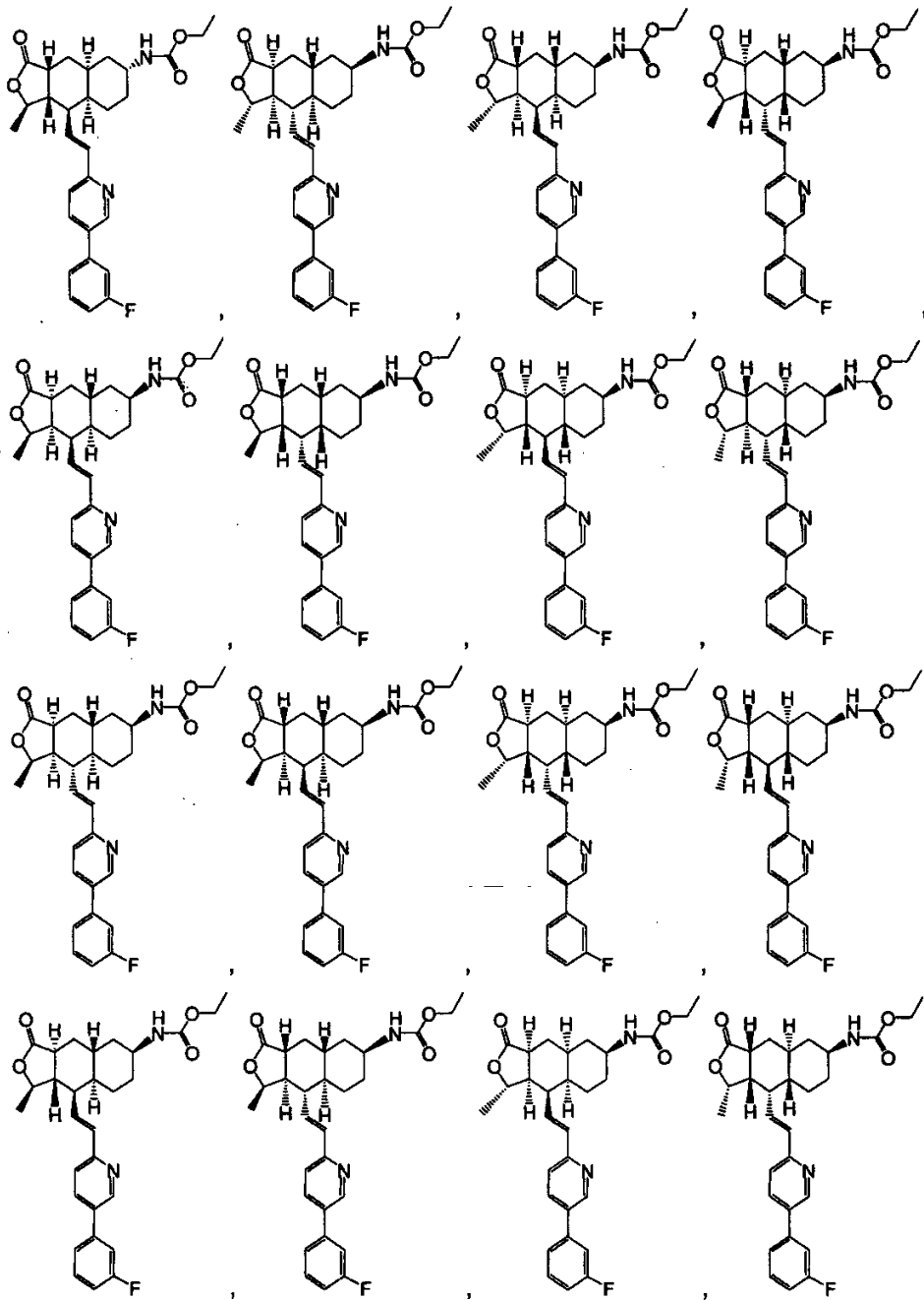


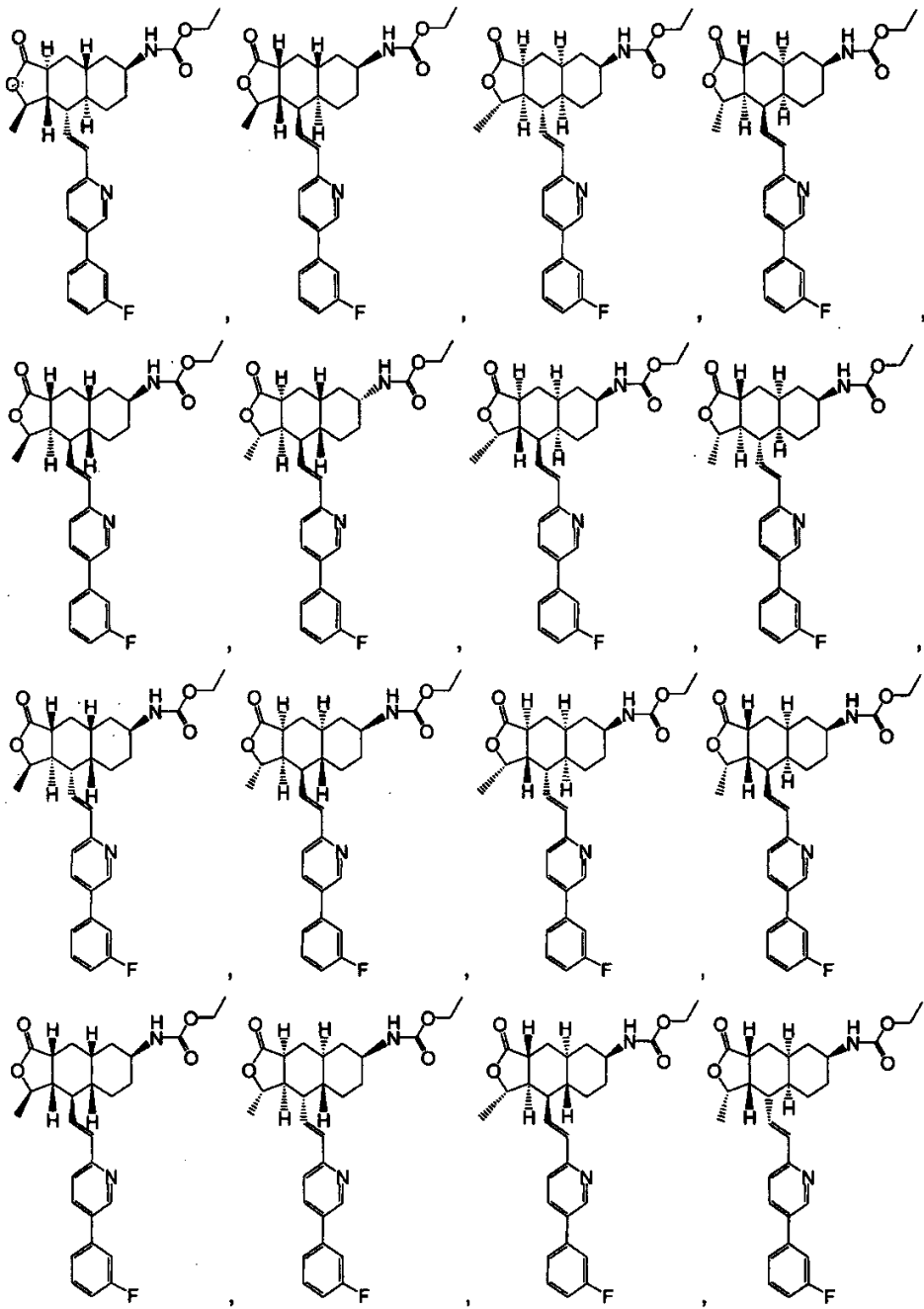


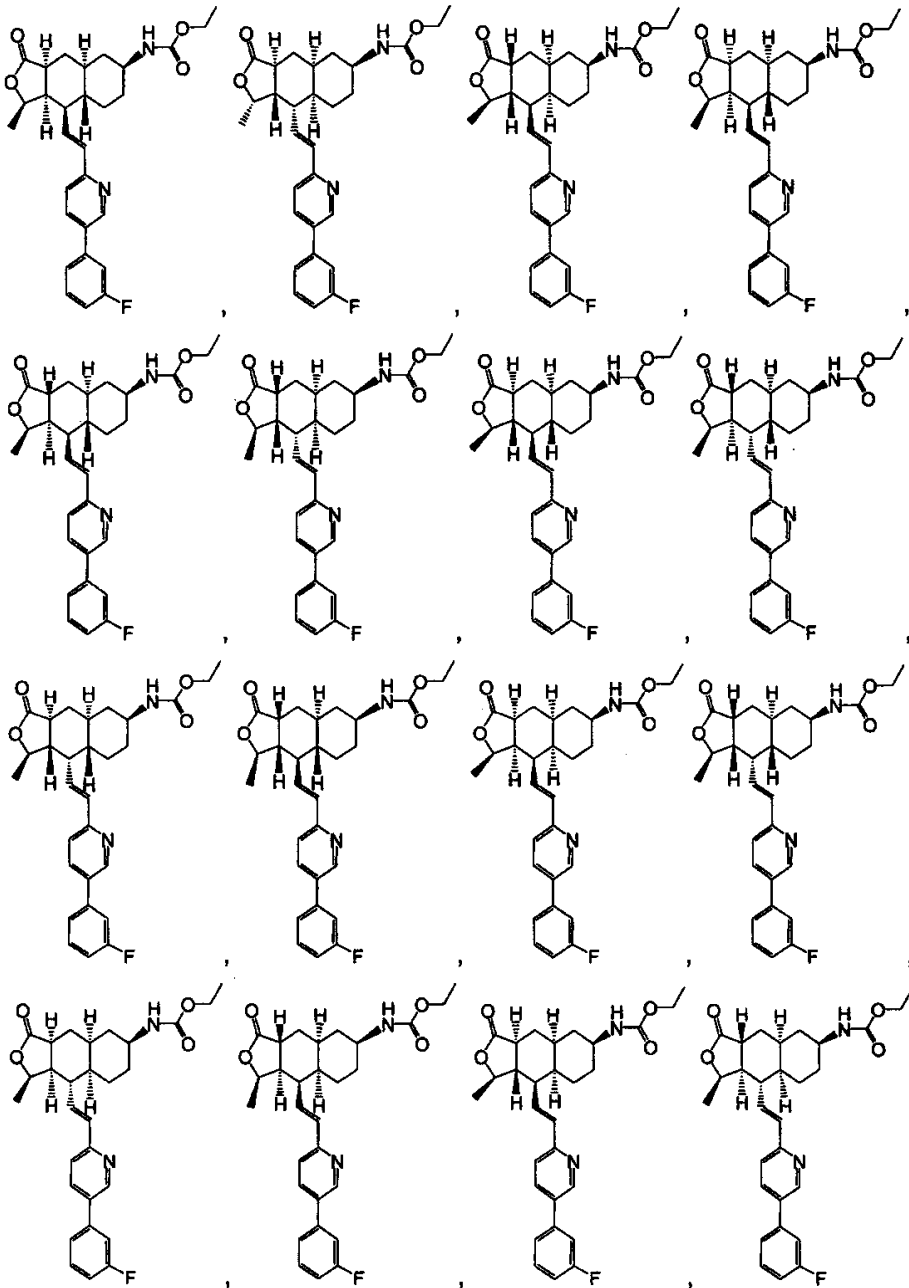






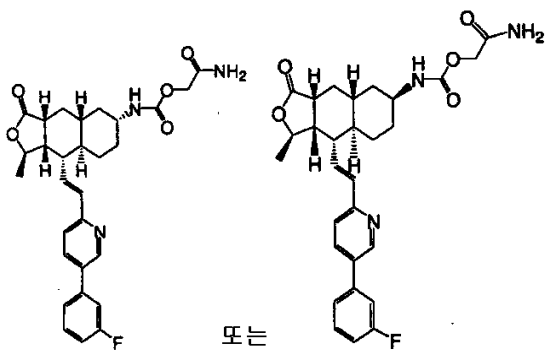






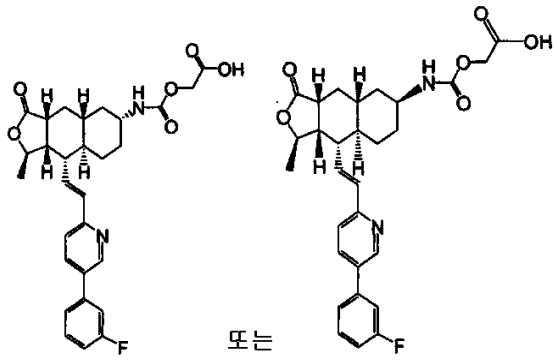
청구항 2

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:



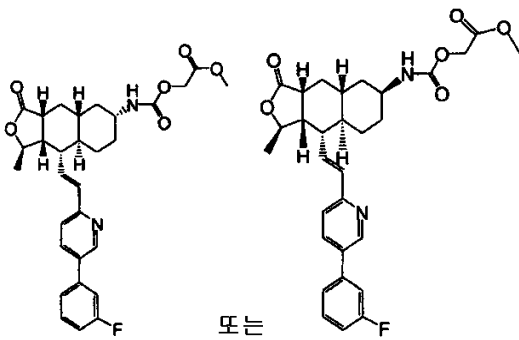
청구항 3

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:



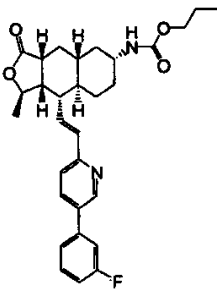
#### 청구항 4

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:



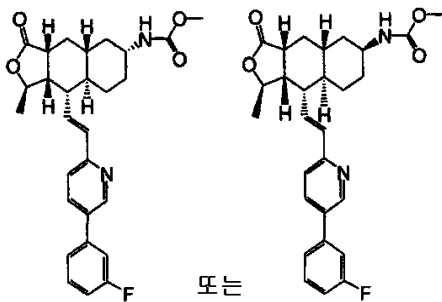
#### 청구항 5

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:



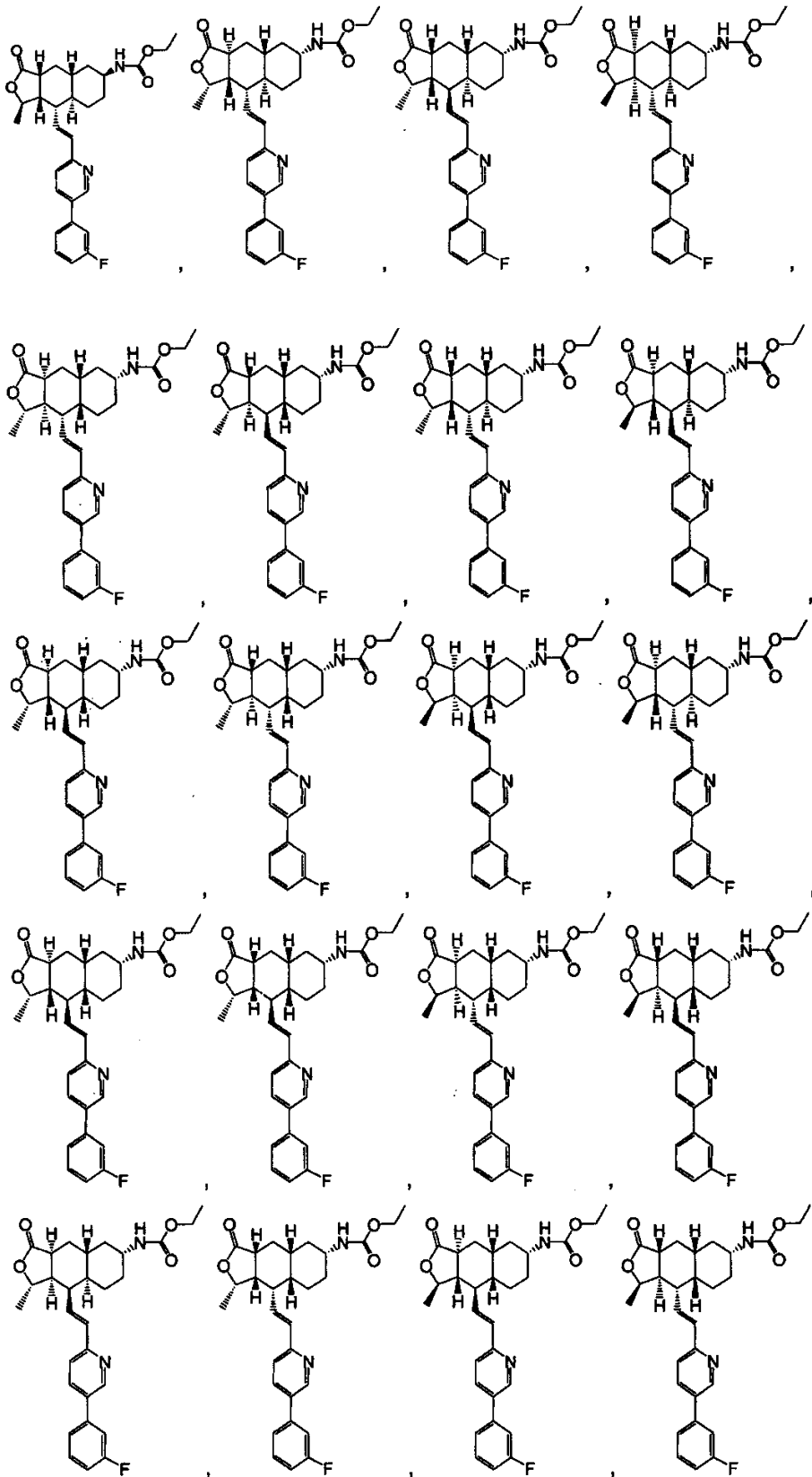
#### 청구항 6

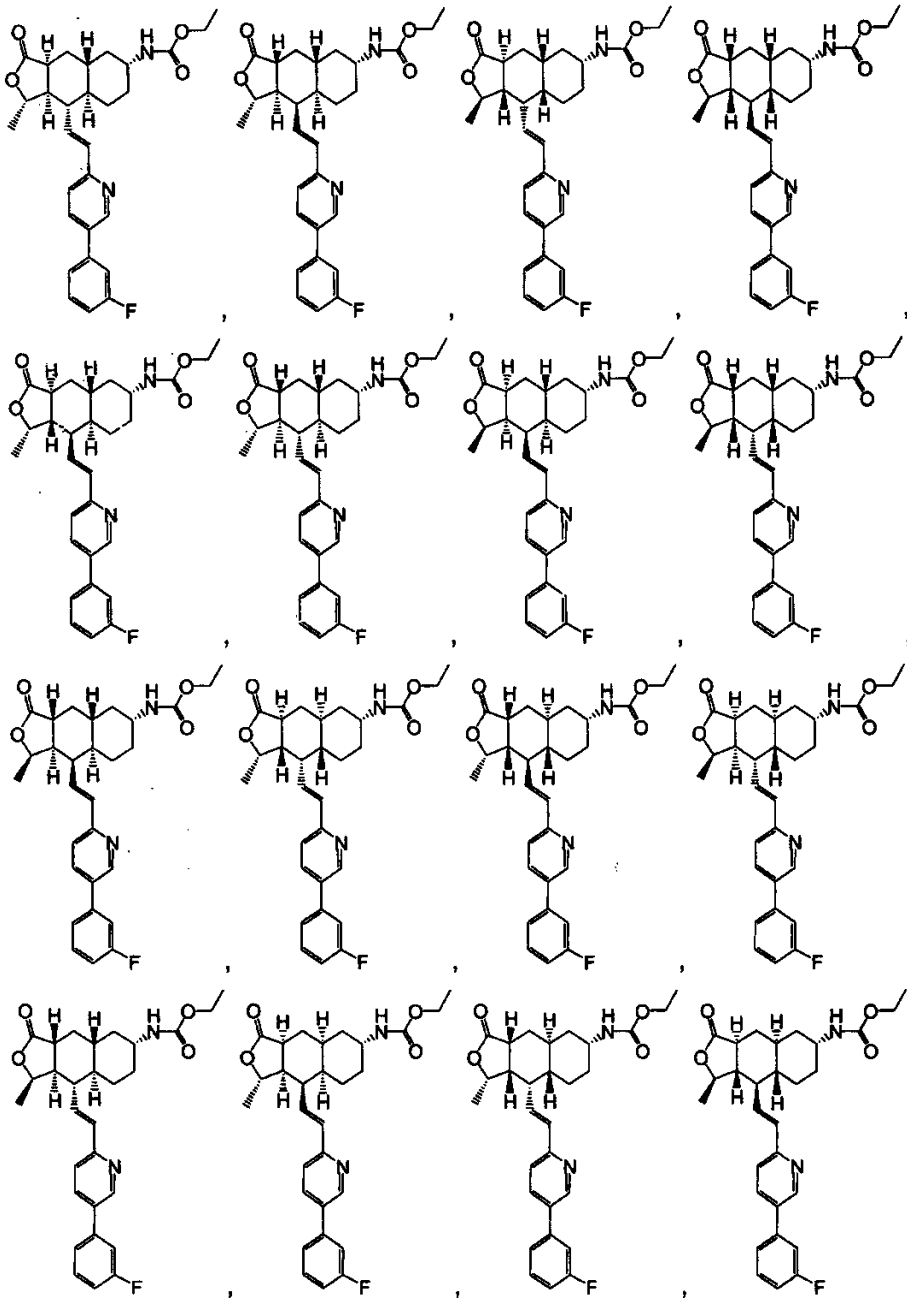
다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:

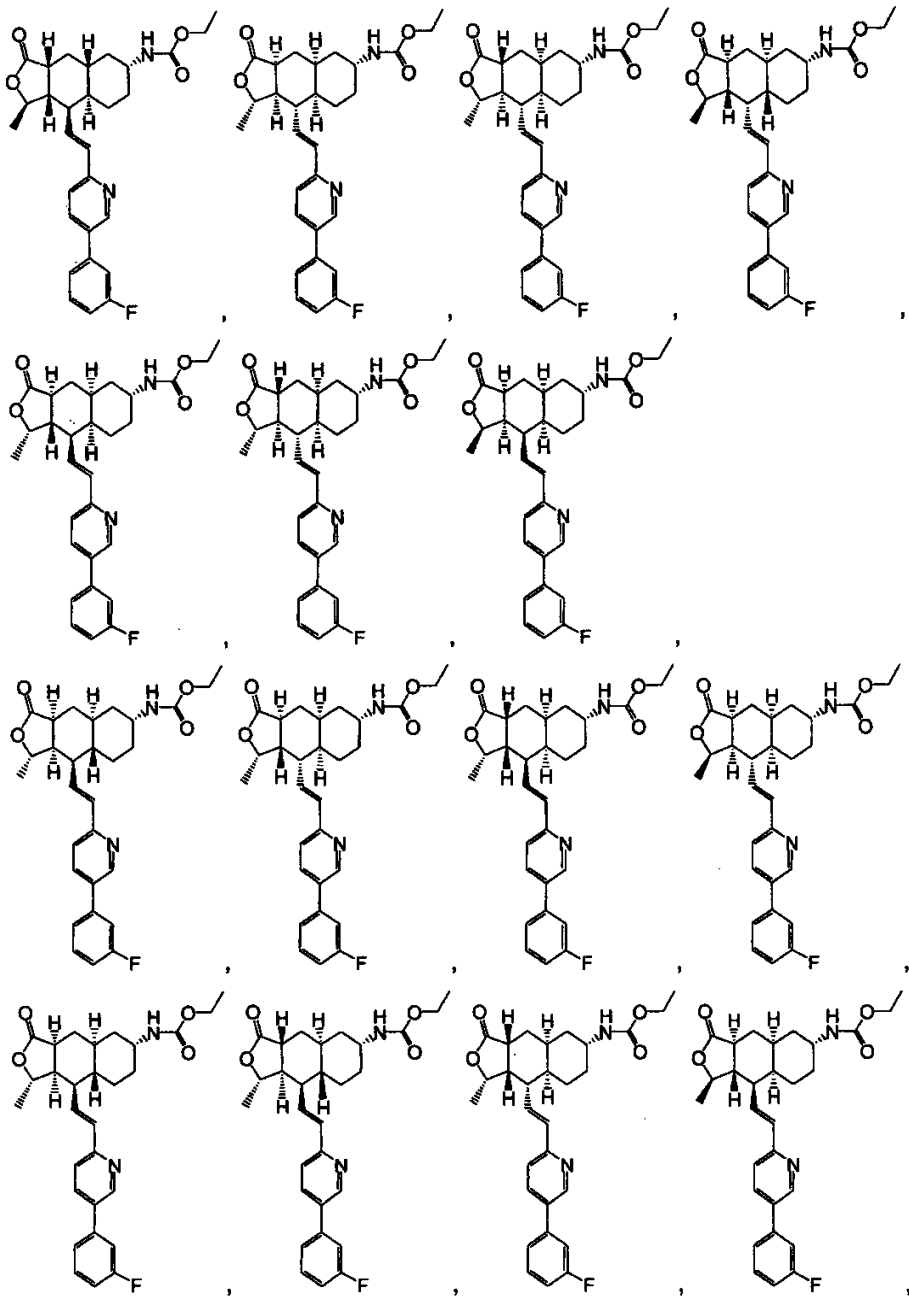


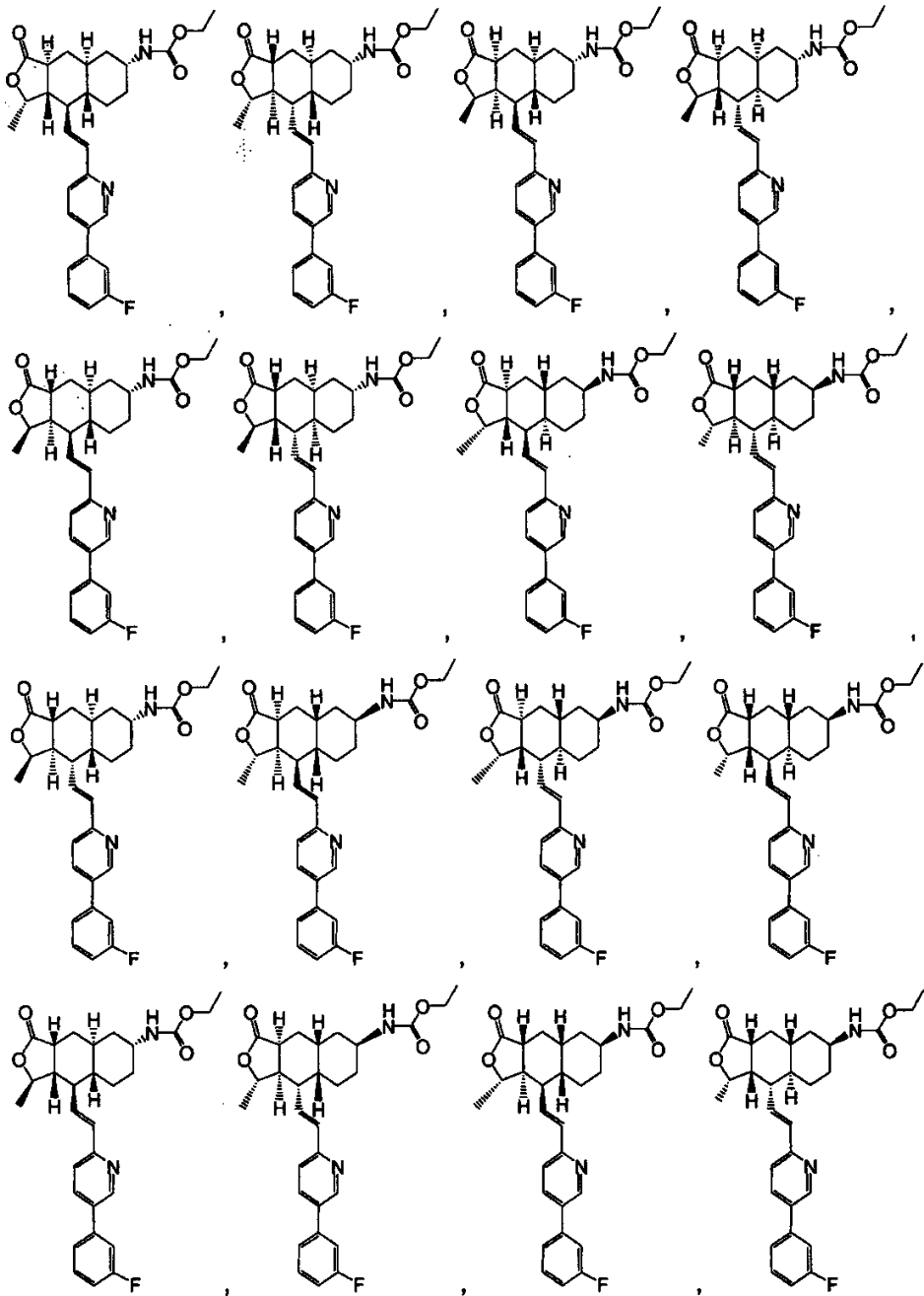
#### 청구항 7

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:

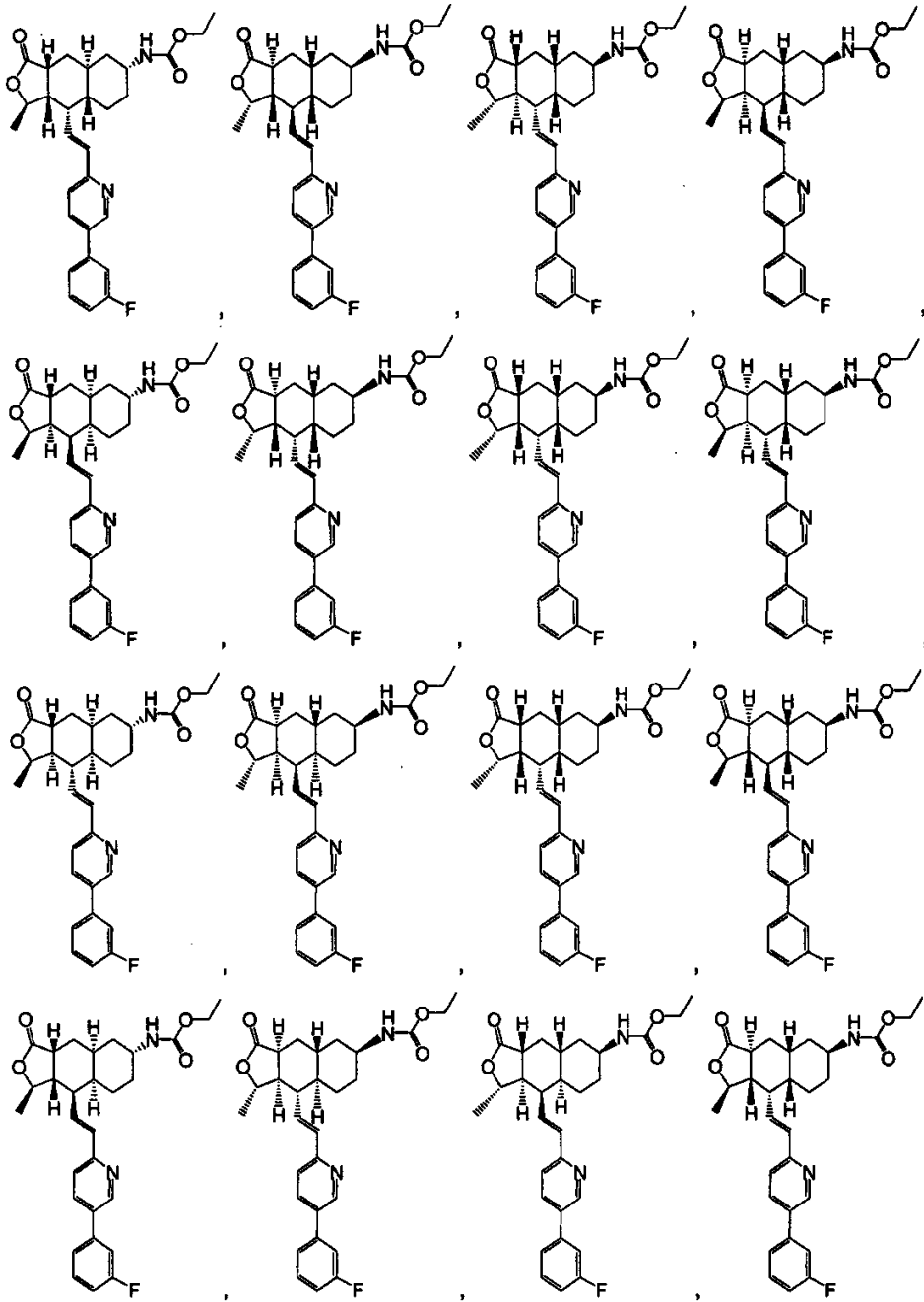


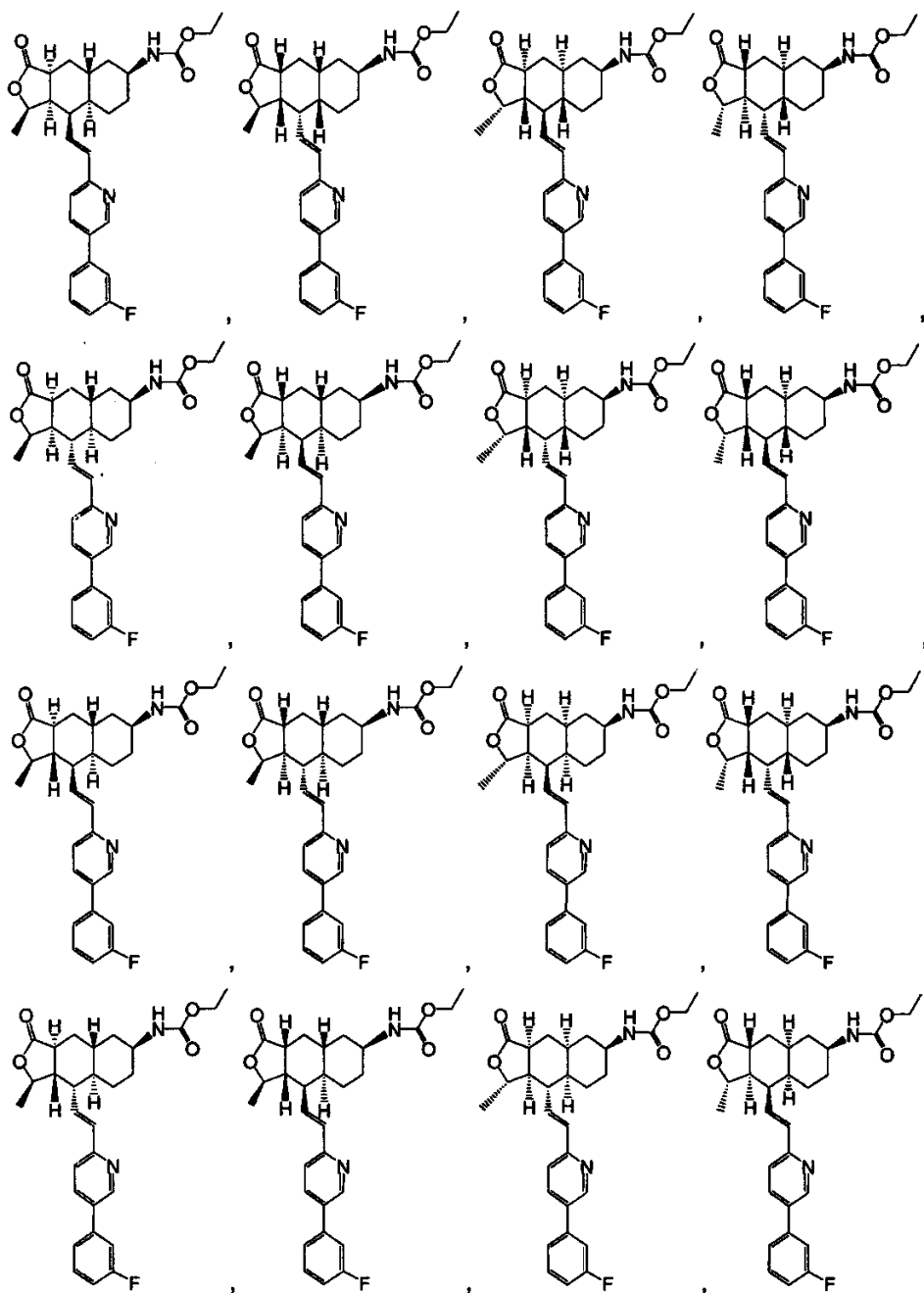


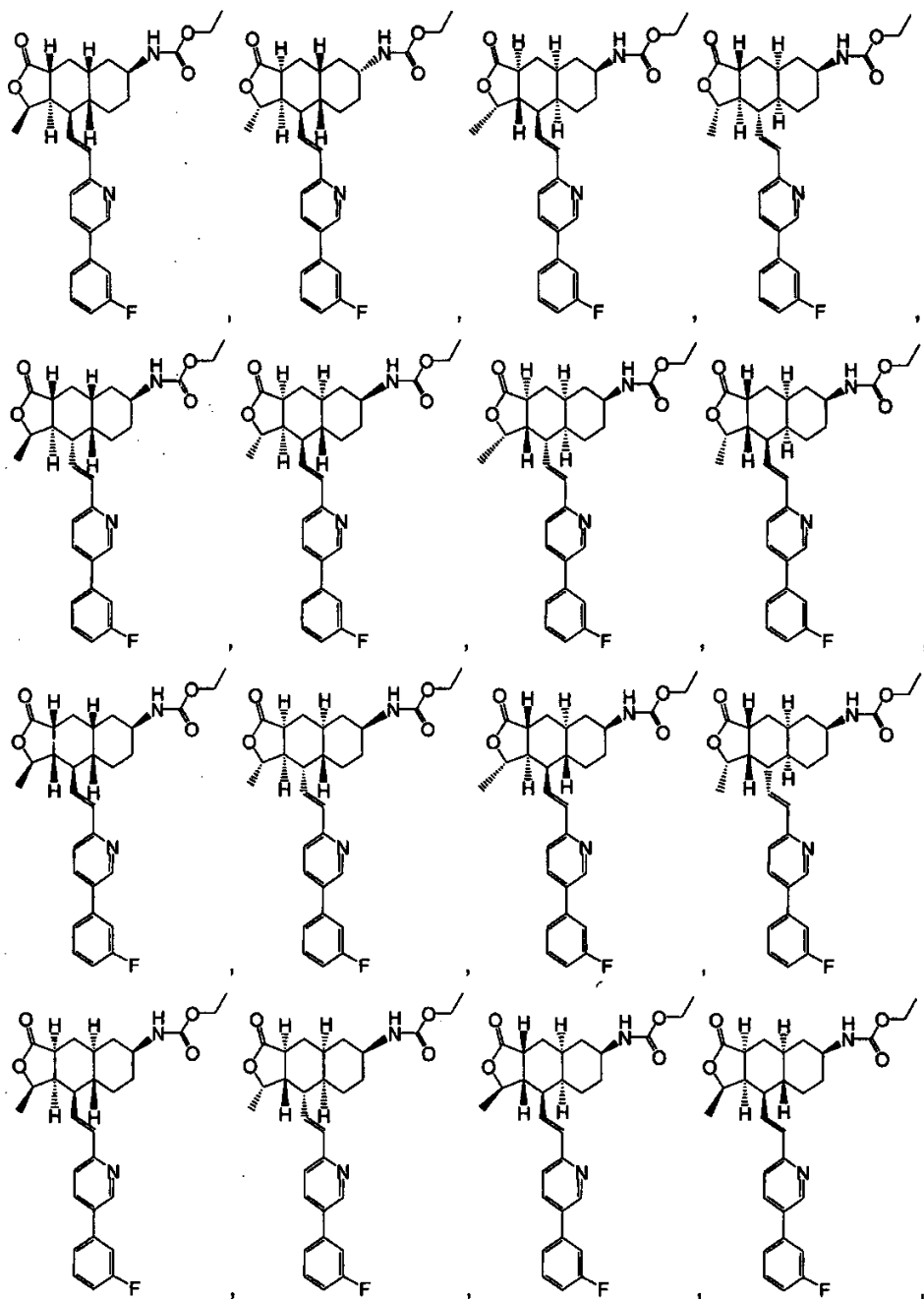


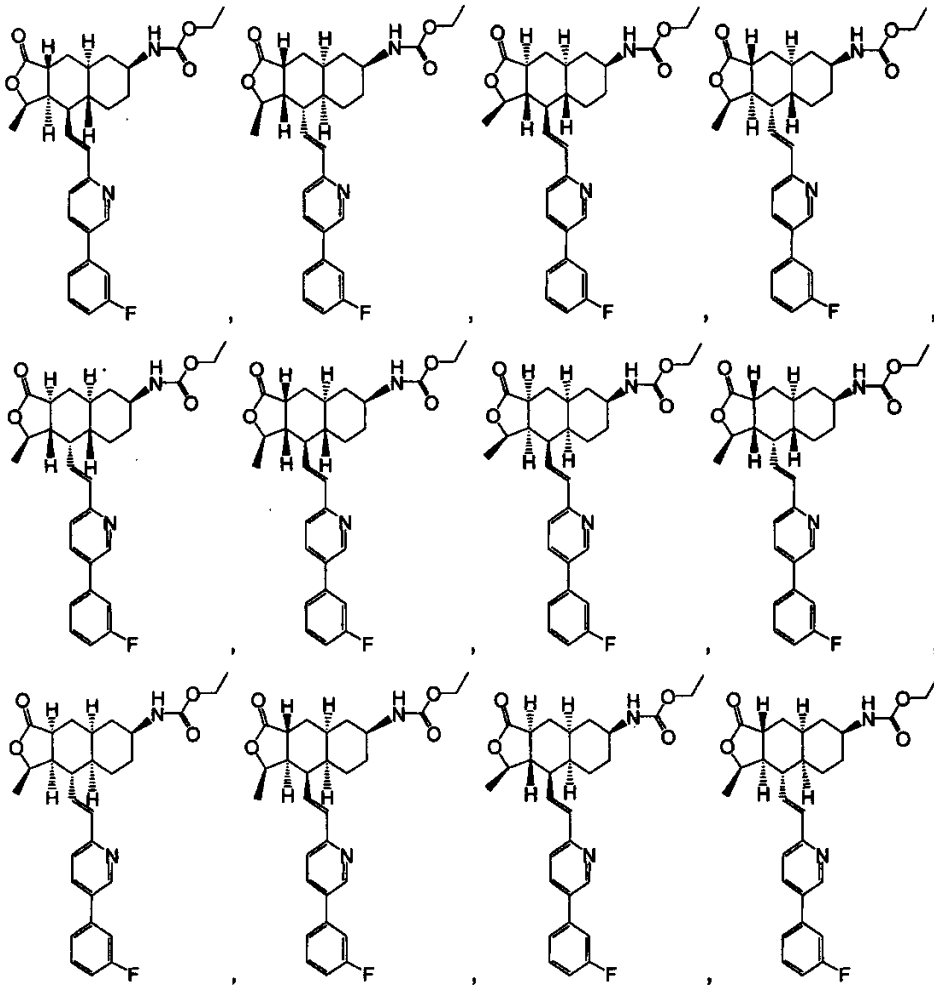












#### 청구항 8

유효량의 제1항의 하나 이상의 화합물 및 억제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 억제학적 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 혈전증, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 혈관형성 관련 질환, 부정맥, 심혈관계 또는 순환계 질환 또는 상태, 심장 기능 상실, 심근 경색, 사구체신염, 혈전성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 대뇌 허혈, 류마티스 관절염, 류마티스, 성장교세포증(astrogliosis), 간, 신장, 폐 또는 장관의 섬유 질환, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 골다공증, 사구체신염, 신장병, 급성 신부전, 만성 신부전, 신장 혈관 항상성, 신허혈, 방광 염증, 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 뇌종양, 대뇌 허혈, 신장염, 암, 흑색종, 신장 세포 암종, 신경병증 및/또는 악성 종양, 신경변성 및/또는 신경독성 질환, 상태 또는 손상, 염증, 천식, 녹내장, 원반황반 변성, 건선, 간, 신장 또는 폐의 내피기능장애 질환, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 호흡기 질환 또는 상태, 방사선 섬유증, 내피 기능장애, 치주 질환 또는 상처, 또는 척추 손상, 또는 이의 증상 또는 결과를 치료하는 하나 이상의 추가의 심혈관제를 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 추가의 심혈관제(들)가 트롬복산 A2 생합성 억제제, GP IIb/IIIa 길항제, 트롬복산 길항제, 아데노신 디포스페이트 억제제, 사이클로옥시게나아제 억제제, 안지오텐신 길항제, 엔도텔린 길항제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 중성 엔도펩티다아제 억제제, 항응고제, 이뇨제 및 혈소판 응집 억제제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 억제학적 조성물.

#### 청구항 11

제9항에 있어서, 추가의 심혈관제(들)가 아스피린, 칸그렐로르, 클로피도그렐 비설페이트, 파르수그렐 및 프라

그민인 억제학적 조성물.

## 청구항 12

제9항에 있어서, 추가의 심혈관계(들)가 아스피린 및 클로피도그렐 비설페이트인 억제학적 조성물.

## 청구항 13

유효량의 제1항의 하나 이상의 화합물을 트롬빈 수용체를 억제할 필요가 있는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 트롬빈 수용체를 억제하는 방법.

## 청구항 14

유효량의 제1항의 하나 이상의 화합물을, 혈전증, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 혈관형성 관련 질환, 부정맥, 심혈관계 또는 순환계 질환 또는 상태, 심장 기능 상실, 심근 경색, 사구체신염, 혈전성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 대뇌 허혈, 류마티스 관절염, 류마티스, 성상교세포증, 간, 신장, 폐 또는 장관의 섬유 질환, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 골다공증, 사구체신염, 신장병, 급성 신부전, 만성 신부전, 신장 혈관 항상성, 신허혈, 방광 염증, 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 암, 흑색종, 신장 세포 암종, 신경병증 및/또는 악성 종양, 신경변성 및/또는 신경독성 질환, 상태 또는 손상, 염증, 천식, 녹내장, 원반황반변성, 건선, 간, 신장 또는 폐의 내피기능장애 질환, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 호흡기 질환 또는 상태, 방사선 섬유증, 내피 기능장애, 치주 질환 또는 상처, 또는 척추 손상, 또는 이의 증상 또는 결과의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 질환을 치료하는 방법.

## 청구항 15

제14항에 있어서, 염증성 질환 또는 상태가 파킨슨 대장 증후군, 크론 병(Crohn's disease), 신장염, 또는 위장관, 폐, 방광, 위장관 또는 기타 기관의 방사선- 또는 화학요법-유도된 증식 또는 염증성 장애인 방법.

## 청구항 16

제14항에 있어서, 호흡기 질환 또는 상태가 가역성 기도 폐쇄, 천식, 만성 천식, 기관지염 또는 만성 기도 질환인 방법.

## 청구항 17

제14항에 있어서, 암이 신장 세포 암종 또는 혈관형성 관련 질환인 방법.

## 청구항 18

제14항에 있어서, 신경변성질환이 파킨슨병, 근위축측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅톤 병 또는 윌슨병(Wilson's disease)인 방법.

## 청구항 19

유효량의 제1항의 화합물을 하나 이상의 추가의 심혈관계와 조합하여, 혈전증, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 혈관형성 관련 질환, 부정맥, 심혈관계 또는 순환계 질환 또는 상태, 심장 기능 상실, 심근 경색, 사구체신염, 혈전성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 대뇌 허혈, 류마티스 관절염, 류마티스, 성상교세포증, 간, 신장, 폐 또는 장관의 섬유 질환, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 골다공증, 사구체신염, 신장병, 급성 신부전, 만성 신부전, 신장 혈관 항상성, 신허혈, 방광 염증, 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 암, 흑색종, 신장 세포 암종, 신경병증 및/또는 악성 종양, 신경변성 및/또는 신경독성 질환, 상태 또는 손상, 염증, 천식, 녹내장, 원반황반변성, 건선, 간, 신장 또는 폐의 내피기능장애 질환, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 호흡기 질환 또는 상태, 방사선 섬유증, 내피 기능장애, 치주 질환 또는 상처, 또는 척추 손상, 또는 이의 증상 또는 결과의 치료가 필요한 포유동물에게 투여함을 포함하여, 상기 질환을 치료하는 방법.

## 청구항 20

제19항에 있어서, 추가의 심혈관계(들)가 트롬복산 A2 생합성 억제제, GP IIb/IIIa 길항제, 트롬복산 길항제, 아데노신 디포스페이트 억제제, 사이클로옥시게나아제 억제제, 안지오텐신 길항제, 엔도텔린 길항제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 중성 엔도펩티다아제 억제제, 항응고제, 이노제 및 혈소판 응집 억제제로 이루어진 그룹

으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, 추가의 심혈관계(들)가 아스피린, 칸그렐로르, 클로피도그렐 비설페이트, 파르수그렐 및 프라그민인 방법.

#### 청구항 22

제19항에 있어서, 추가의 심혈관계(들)가 아스피린 및 클로피도그렐 비설페이트인 방법.

#### 청구항 23

유효량의 제1항의 하나 이상의 화합물을 칸나비노이드 수용체를 억제할 필요가 있는 포유동물에게 투여함을 포함하여, 칸나비노이드 수용체를 억제하는 방법.

#### 청구항 24

제1항에 있어서, 정제된 형태의 화합물.

#### 청구항 25

제1항에 있어서, 분리된 형태의 화합물.

#### 청구항 26

치료학적 유효량의 제1항의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 환자에서 비-악성 조직에서 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성을 치료 또는 예방하는 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성이 하나 이상의 장 섬유증(intestinal fibrosis), 폐렴, 장 점막염, 경구 점막염, 장 방사선 증후군, 또는 장 방사선 노출의 병리생리학적 징후인 방법.

#### 청구항 28

치료학적 유효량의 제1항의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 또는 노출된 환자에서 구조적 방사선 손상을 감소시키거나; 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 또는 노출된 환자에서 염증을 감소시키거나; 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 또는 노출된 환자에서 역 조직 재형성(adverse tissue remodeling)하거나; 또는 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 또는 노출된 환자에서 섬유증성 조직 영향을 감소시키는 방법.

#### 청구항 29

치료학적 유효량의 제1항의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 세포 증식성 장애로 고생하는 환자에서 세포 증식성 장애를 치료하는 방법.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 세포 증식성 장애가 췌장암, 신경아교종, 난소암, 결장직장암, 결장암, 유방암, 전립선암, 갑상선암, 폐암, 흑색종 또는 위암인 방법.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 신경아교종이 역형성별세포종 또는 다형성아교모세포종인 방법.

**명세서**

**배경기술**

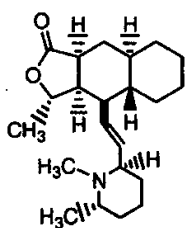
<1> 본 발명은 힘바신(himbacine) 유도체에 관한 것으로, 이는 혈전증, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 부정맥, 심장 기능 상실, 대뇌 허혈, 뇌졸중, 신경 변성 질환 및 암과 관련된 질병을 치료하는데 있어서, 트롬빈 수용체 길항제로서 유용할 수 있다. 트롬빈 수용체 길항제는 또한 프로테아제 활성화된 수용체-1(PAR-1) 길항제로서 공지되어 있다. 본 발명의 화합물은 또한 류마티스 관절염, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 당뇨병, 골다공증, 신허혈, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 및 가역성 기도 폐쇄, 만성 천식 및 기관지염과 같은 기도질환의 치료를 위한 칸나비노이드(CB<sub>2</sub>) 수용체 억제제로서 유용할 수 있다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<2> 트롬빈은 상이한 세포 유형에서 각종 활성을 나타내는 것으로 공지되어 있고, 트롬빈 수용체는 사람 혈소판, 혈관성 평활근 세포, 내피 세포 및 섬유아세포 등의 세포 유형에 존재하는 것으로 공지되어 있다. 따라서, 트롬빈 수용체 길항제가 혈전증, 염증, 아테롬성 동맥경화증 및 섬유 증식성 장애 뿐만 아니라 트롬빈 및 이의 수용체가 병리학적 역할을 하는 기타 장애를 치료하는데 유용할 것으로 예상된다.

<3> 트롬빈 수용체 길항제 펩타이드는 트롬빈 수용체 상의 아미노산의 치환을 포함하는 구조-활성 연구에 기초해 확인되어 왔다. 문헌[참고: Bernatowicz et al., J. Med. Chem., 39 (1996), p. 4879-4887]에서, 테트라-및 펜타펩타이드는 예를 들어, N-트랜스-신나모일-p-플루오로Phe-p-구아니디노Phe-Leu-Arg-NH<sub>2</sub> 및 N-트랜스-신나모일-p-플루오로Phe-p-구아니디노Phe-Leu-Arg-Arg-NH<sub>2</sub>와 같은 효능있는 트롬빈 수용체 길항제로서 기재되어 있다. 펩타이드 트롬빈 수용체 길항제는 또한 1994년 2월 17일에 출원된 WO 제94/03479호에 기재되어 있다. 트롬빈 수용체 길항제인 힘바신 유도된 화합물의 특성을 문헌[참조: Chackalamannil et. al. J. Med. Chem., 48(2005), 5884-5887.]에 기재하여 왔다.

<4> 칸나비노이드 수용체는 G-단백질 커플링된 수용체의 슈퍼제열(superfamily)에 속한다. 이들은 주(predominantly) 신경원성 CB<sub>1</sub> 수용체와 주 말초 CB<sub>2</sub> 수용체로 분류된다. 이들 수용체는 아데닐레이트 사이클라제(adenylate cyclase)와 Ca<sup>+2</sup> 및 K<sup>+</sup> 전류를 조정함으로써 이들의 생물학적 작용을 발휘한다. CB<sub>1</sub> 수용체의 효과가 주로 중추 신경계와 연관이 있는 반면, CB<sub>2</sub> 수용체는 기관지 협착, 면역조정 및 염증과 관계된 말초 효과를 가지는 것으로 여겨진다. 따라서, 선택적인 CB<sub>2</sub> 수용체 결합제는 류마티스 관절염, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 당뇨병, 골다공증, 신허혈, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 및 호흡기 장애, 예를 들면, 가역성 기도 폐색증, 만성 천식 및 기관지염과 연관된 질환을 억제하는데 있어 치료학적 용도를 지닌 것으로 예상된다[참조: R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6(8), (1999), 635; M. Bensaid, Molecular Pharmacology, 63 (4), (2003), 908.].

<5> 다음 식의 피페리딘 알칼로이드인 힘바신이 무스카린성 수용체 길항제로서 확인되었다:

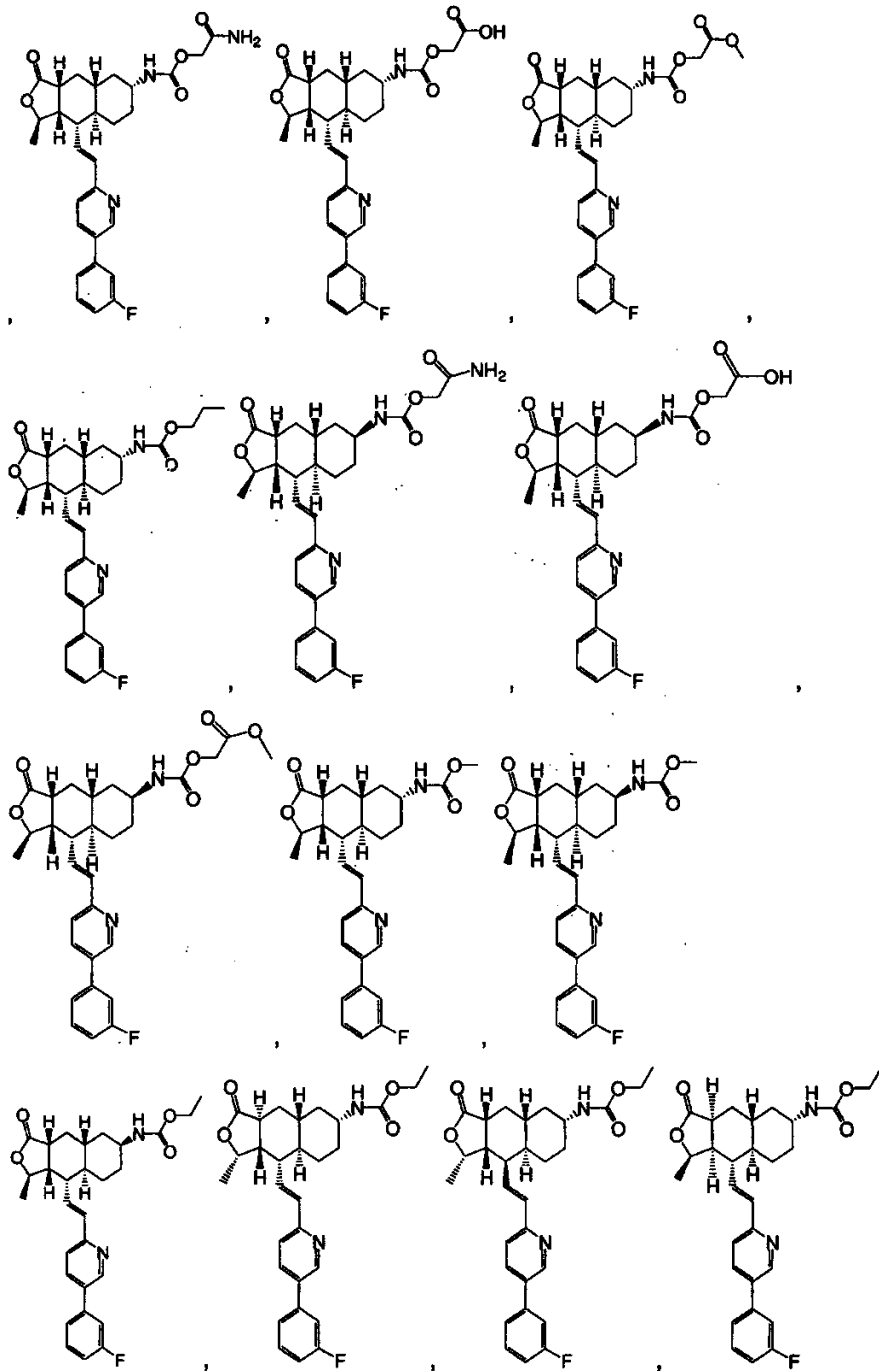


<6> (+)-힘바신의 전체 합성법이 문헌[참조: Chackalamannil et al., J. Am. Chem. Soc., 118 (1996), p.9812-9813]에 기재되어 있다.

<8> 치환된 트리사이클릭 트롬빈 수용체 길항제는 미국 특허 제6,063,847호, 미국 특허 제6,326,380호, 미국 특허 제6,645,987호(제W001/96330호), 미국 특허원 제10/271715호 및 미국 특허원 제10/412,982호에 기재되어 있다.

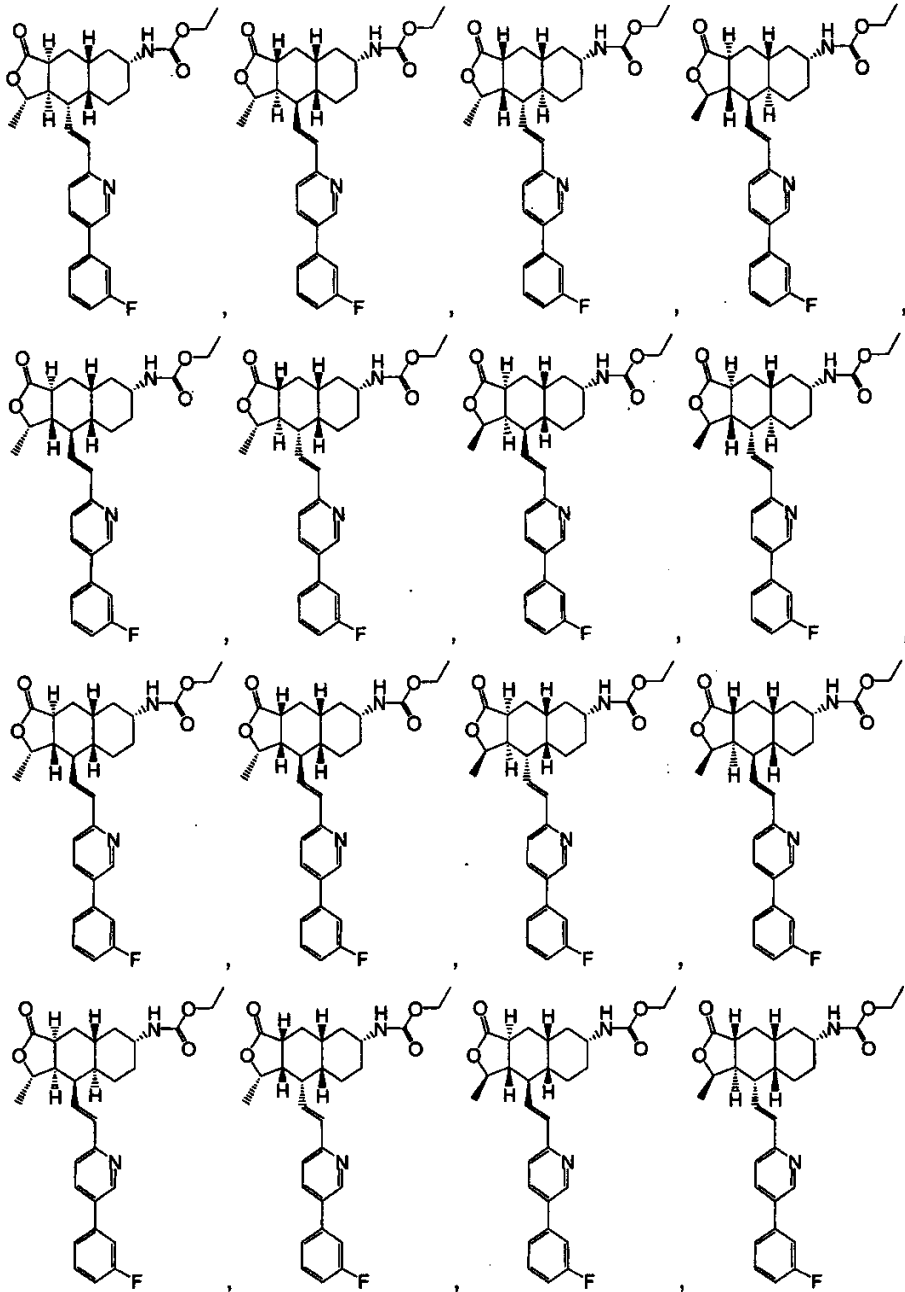
# 발명의 요약

<10> 본 발명은 다음 화학식으로 나타낸 화합물들, 또는 이들 중의 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르, 다형체(polymorph), 공동결정(co-crystal), 또는 중합체를 제공한다:

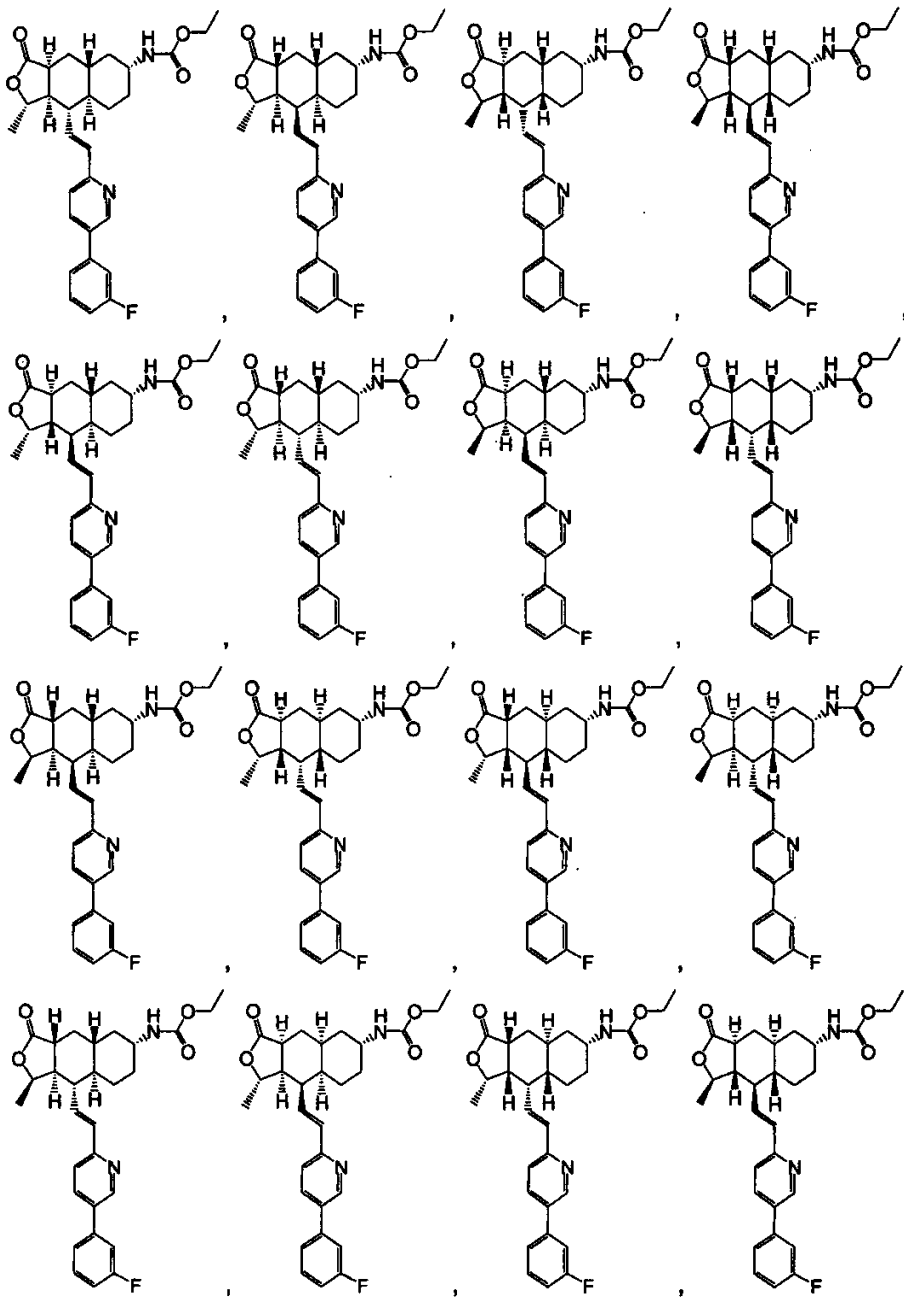


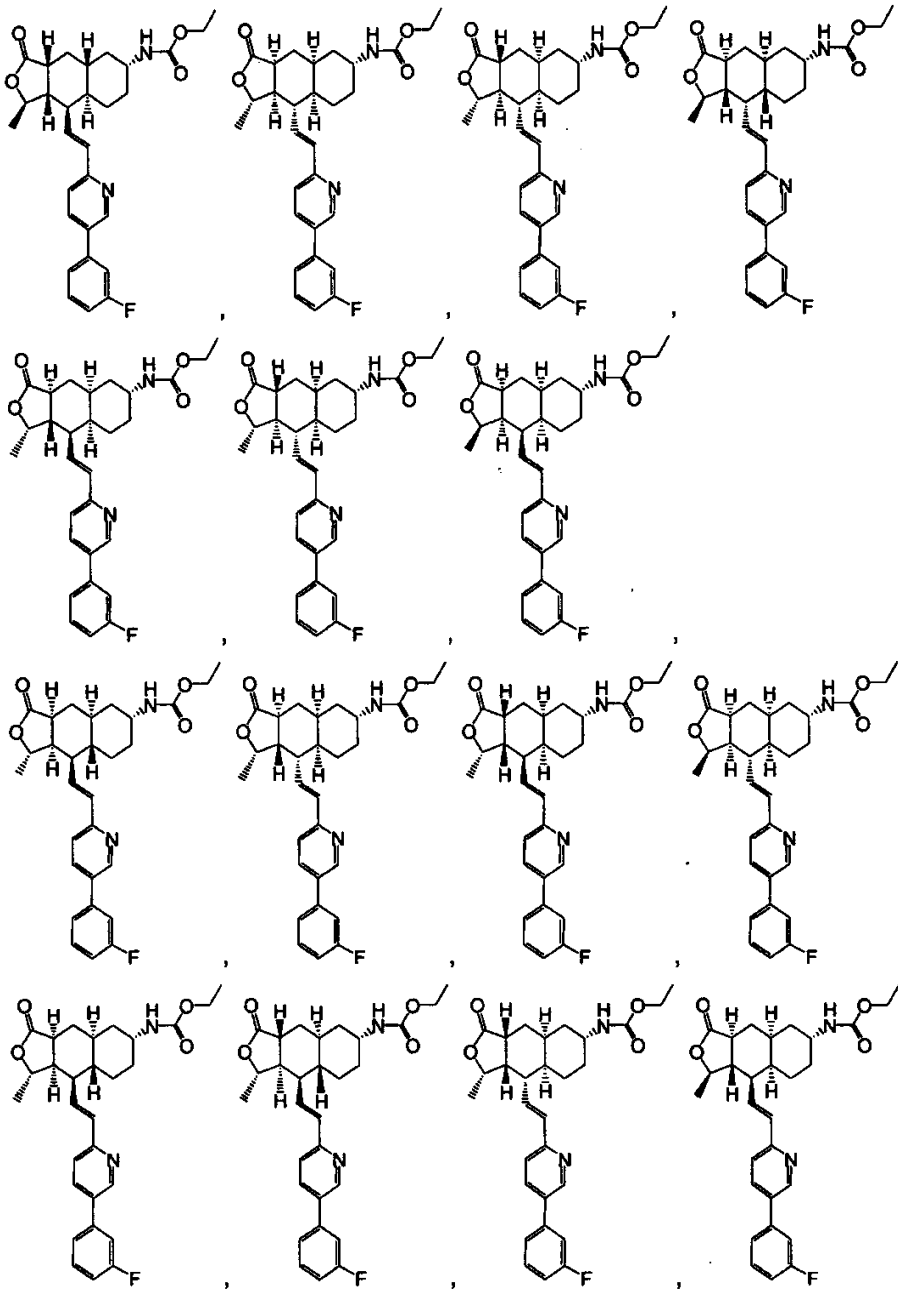
<11>



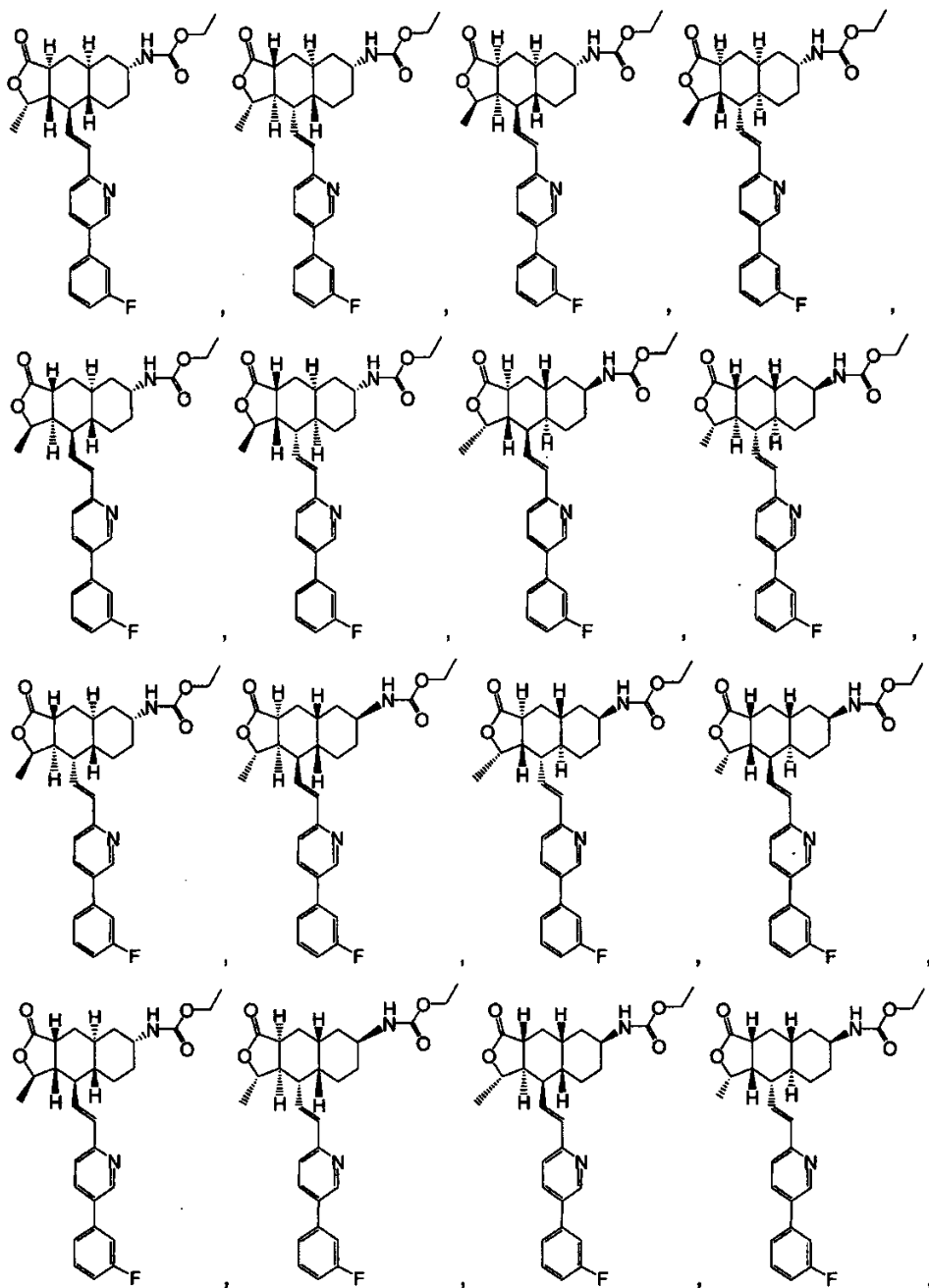


<12>

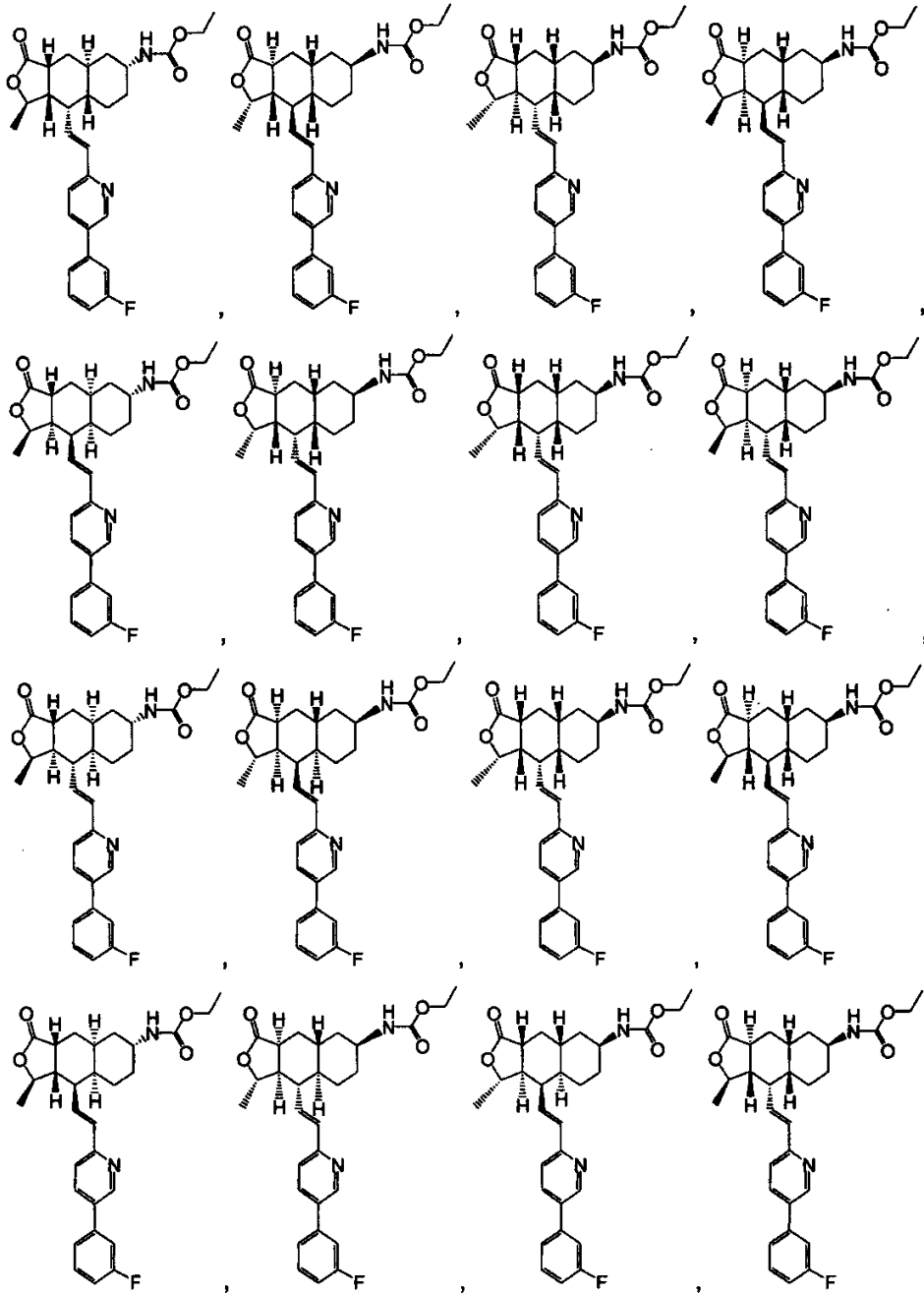




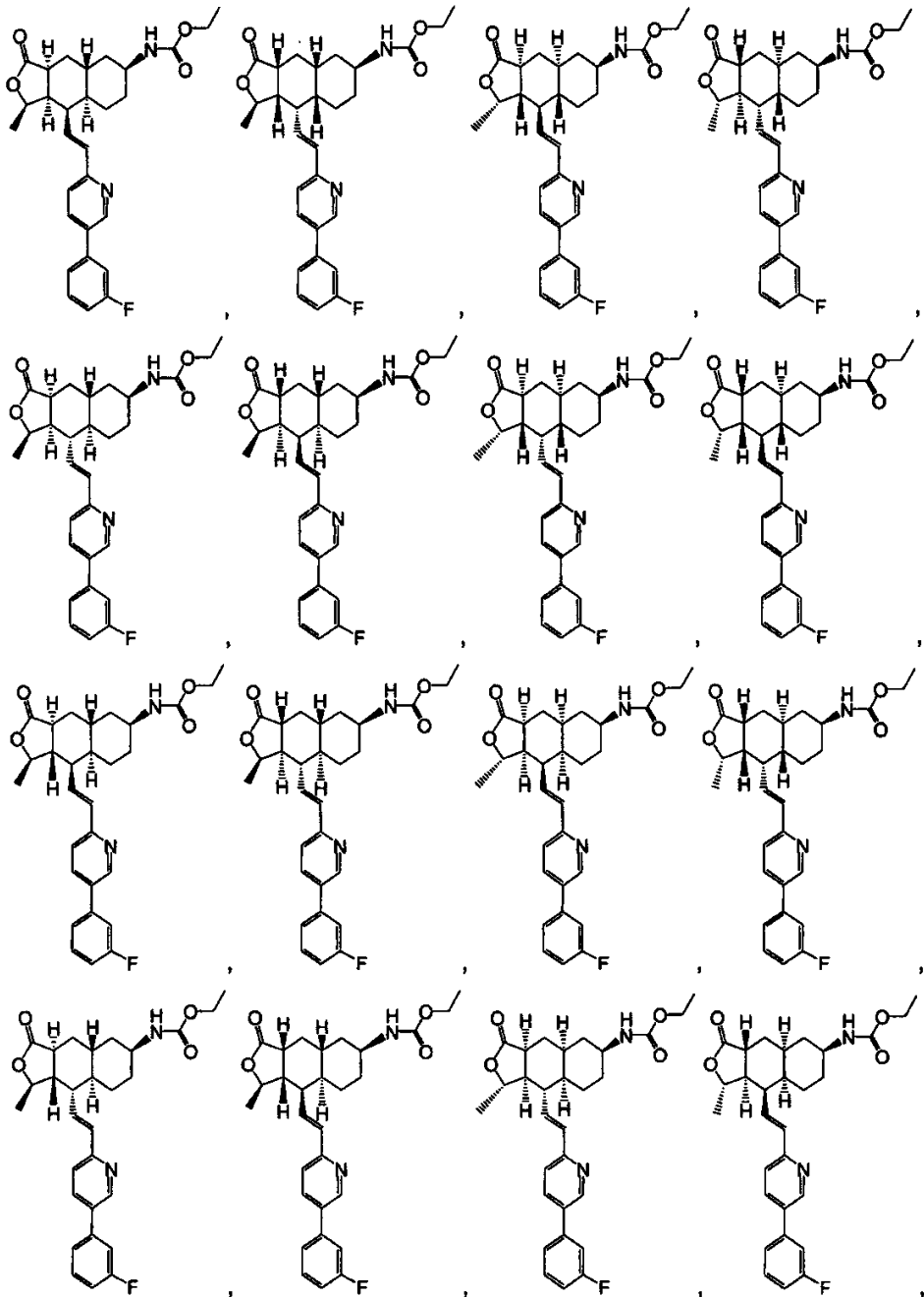
<14>



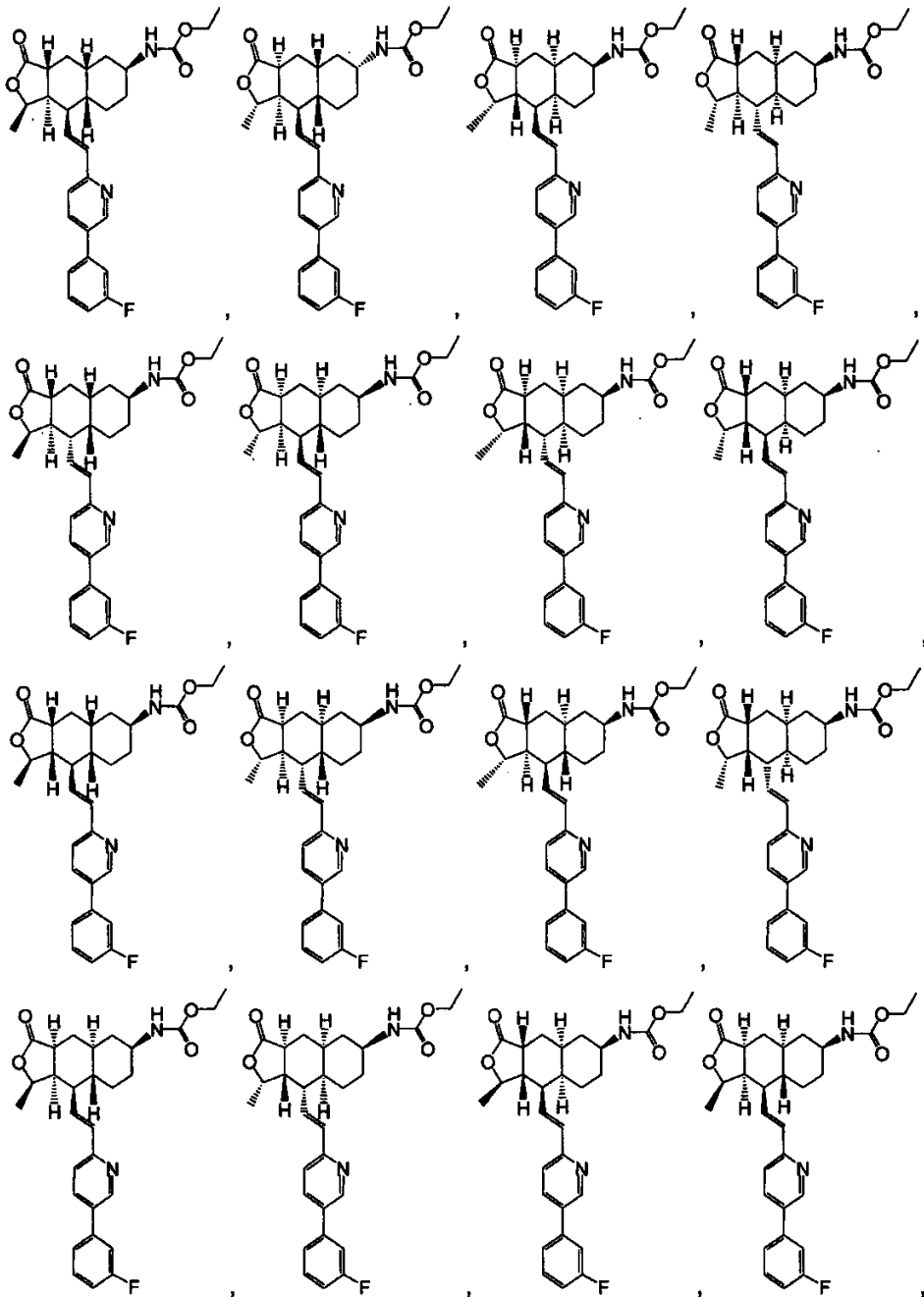
<15>

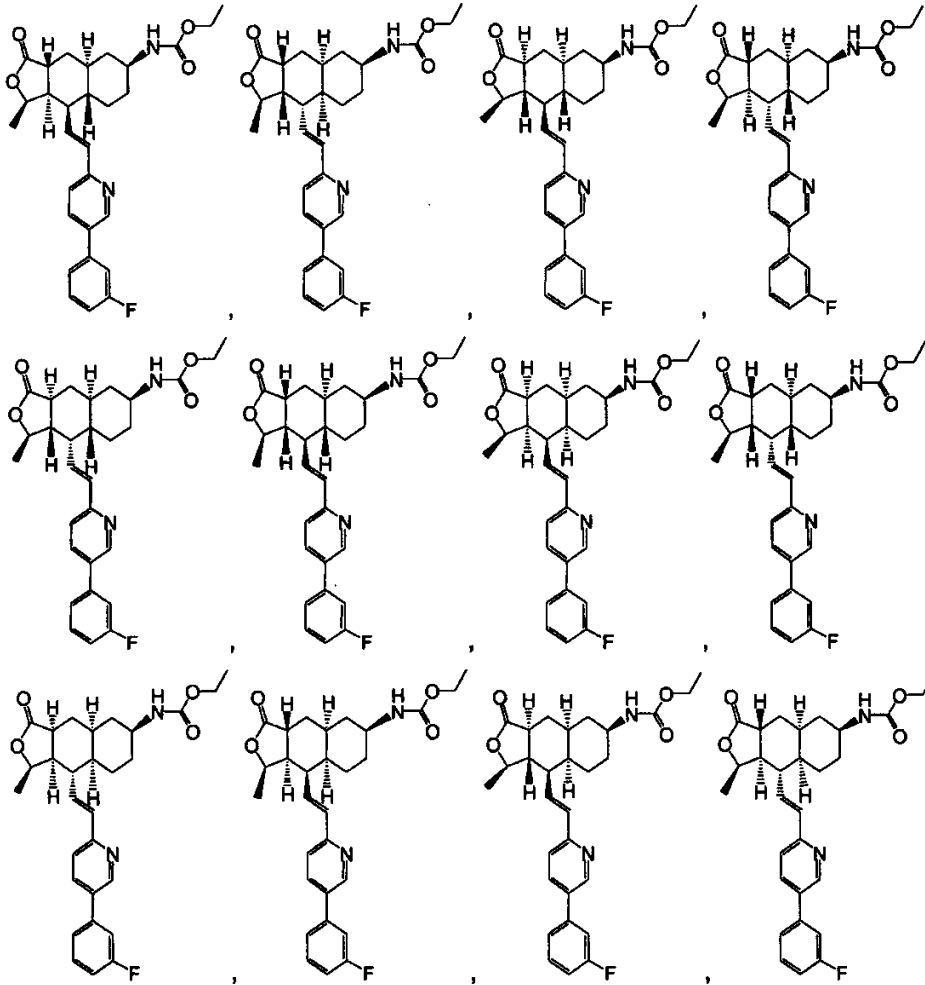


<16>



<17>





<19>

<20>

또한, 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

<21>

본 발명의 화합물은 PAR-1 길항제로서도 공지된 트롬빈 수용체 길항제, 또는 칸나비노이드(CB<sub>2</sub>) 수용체 길항제로서 유용할 수 있다. 본 발명의 트롬빈 수용체 길항제 화합물은 항-혈전증, 항-혈소판 응집, 항-죽상경화증, 항-재협착, 항-응고, 및/또는 항-염증 활성을 가질 수 있다. 본 발명의 CB<sub>2</sub> 수용체 억제 화합물은 류마티스 관절염, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 당뇨병, 골다공증, 신허혈, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 및 호흡기 장애, 예를 들어, 가역성 기도 폐색증, 만성 천식 및 기관지염을 치료하는데 유용할 수 있다.

<22>

본 발명의 화합물은 혈전증, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 혈관형성 관련 질환, 부정맥, 심혈관계 또는 순환계 질환 또는 상태, 심장 기능 상실, 급성 관상동맥 증후군(ACS), 심근 경색, 사구체신염, 혈전성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 심장맥 혈전증, 정맥 혈전색전증, 호르몬 대체 요법과 관련된 심혈관계 질환, 파종 혈관 내 응고 증후군, 뇌경색, 편두통, 발기장애, 류마티스 관절염, 류마티스, 성상교세포증(astrogliosis), 간, 신장, 폐 또는 장관의 섬유 질환, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 골다공증, 신장병, 급성 신부전, 만성 신부전, 신장 혈관 항상성, 신허혈, 방광 염증, 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 암, 흑색종, 신장 세포 암증, 신경병증, 악성 종양, 신경병성 및/또는 신경독성 질환, 상태 또는 손상, 알츠하이머병, 염증성 질환 또는 상태, 천식, 녹내장, 원반황반변성, 건선, 간, 신장 또는 폐의 내피기능장애 질환, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 호흡기 질환 또는 상태, 방사선 섬유증, 내피 기능장애, 치주 질환 또는 상처, 또는 척추 손상, 또는 이의 증상 또는 결과, 뿐만 아니라 트롬빈 및 이의 수용체가 병리학적 역할을 수행하는 기타 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

<23>

특히, 본 발명의 화합물은 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색 또는 혈전성 뇌졸중을 치료하는데 사용된다.

<24>

본 발명의 화합물을 또한 유효량의 하나 이상의 트롬빈 수용체 길항제를 상기 심폐우회로 수술(CPB) 환자에게



투여함을 포함하여, 심폐우회로 수술(CPB)과 관련된 상태를 치료하거나 또는 예방하는 방법에서 사용될 수 있다. CPB 수술은 관상 동맥 우회로 수술(CABG), 심장 판막 보수 및 교체 수술, 심장막 및 대동맥 보수 수술을 포함한다. 특히, 본 발명은 유효량의 하나 이상의 트롬빈 수용체 길항제를 CABG 수술 환자에게 투여함을 포함하여, CABG 수술과 관련된 상태를 치료하거나 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. CABG 관련된 상태는 지혈; 혈전증, 재협착과 같은 혈전성 혈관 발생; 정맥 이식 기능 상실(vein graft failure); 동맥 이식 기능 상실(artery graft failure); 죽상경화증, 협심증; 심근허혈; 급성 심장 증후군 심근경색; 심장기능상실; 부정맥; 고혈압; 일과성 허혈 발작; 대뇌 기능 장애; 혈전색전성 뇌졸중; 대뇌 허혈; 뇌경색; 혈전정맥염; 심정맥 혈전증 및 말초 혈관 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<25> 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 본 발명의 치료학적 유효량의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 환자의 비-악성 조직에서 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성을 치료 및/또는 예방하는 방법에 유용할 수 있다. 특히, 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성은 장 섬유증(intestinal fibrosis), 폐렴 및 점막염 중의 하나 이상이다. 바람직한 양태에서, 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성은 장 섬유증이다. 다른 바람직한 양태에서, 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성은 경구 점막염이다. 여전히 다른 양태에서, 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성은 장 점막염, 장 섬유증, 장 방사선 증후군, 또는 장 방사선 노출의 병리생리학적 징후이다.

<26> 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 또는 노출된 환자에서 구조적 방사선 손상을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 또는 노출된 환자에서 염증을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 또는 노출된 환자에서 역조직을 재형성하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 방사선 및/또는 화학 독성에 노출될, 현재 노출되고 있는, 노출된 환자에서 섬유증식성 조직 영향을 감소시키는 방법을 제공한다.

<27> 본 발명은 추가로 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 세포 증식성 장애로 고통받는 환자에서 세포 증식성 장애를 치료하는데 유용한 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 세포 증식성 장애는 체장암, 신경아교종, 난소암, 결장직장암 및/또는 결장암, 유방암, 전립선암, 갑상선암, 폐암, 흑색종 또는 위암이다. 하나의 양태에서, 신경아교종은 역형성별세포종이다. 다른 양태에서, 신경아교종은 다형성아교모세포종이다.

<28> 상기 사용된 것으로서, 용어 염증성 질환 또는 상태는 과민성 대장 증후군, 크론 병(Crohn's disease), 신장염 또는 위장관, 폐, 방광, 위장관 또는 기타 기관의 방사선- 또는 화학요법-유도된 증식 또는 염증성 질환을 포함한다. 용어 호흡기 질환 또는 상태는 가역성 기도 폐쇄, 천식, 만성 천식, 기관지염 또는 만성 기도 질환을 포함한다. "암"은 신장 세포 암종 또는 혈관형성 관련 질환을 포함한다. "신경변성질환"은 파킨슨병, 근위축측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅톤 병 또는 윌슨병(Wilson's disease)을 포함한다.

<29> 본 발명의 특정 양태는 또한 혈전증, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 혈관형성 관련 질환, 부정맥, 심혈관계 또는 순환계 질환 또는 상태, 심장 기능 상실, 급성 관상동맥 증후군(ACS), 심근 경색, 사구체신염, 혈전성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 심정맥 혈전증, 정맥 혈전색전증, 호르몬 대체 요법과 관련된 심혈관계 질환, 파종 혈관 내 응고 증후군, 뇌경색, 편두통, 발기장애, 류마티스 관절염, 류마티스, 성상교세포증(astrogliosis), 간, 신장, 폐 또는 장관의 섬유 질환, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 골다공증, 신장병, 급성 신부전, 만성신부전, 신장 혈관 항상성, 신허혈, 방광 염증, 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 암, 흑색종, 신장 세포 암종, 신경병증, 악성 종양, 신경변성 및/또는 신경독성 질환, 상태 또는 손상, 알츠하이머병, 염증성 질환 또는 상태, 천식, 녹내장, 원반황반변성, 건선, 간, 신장 또는 폐의 내피 기능장애 질환, 폐 및 위장관의 염증성 질환, 호흡기 질환 또는 상태, 방사선 섬유증, 내피 기능장애, 치주 질환 또는 상처, 또는 척추 손상, 또는 이의 증상 또는 결과를 치료하기 위해 하나 이상의 추가의 제제와 조합하여 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 조합물은 열거된 하나 이상의 질환을 치료하는데 유용할 수 있는 것으로 고려된다.

<30> 비-악성 조직에서 방사선- 및/또는 화학물질-유도된 독성을 치료하고/하거나 예방하기 위해, 본 발명은 이러한 치료가 요구되는 환자에게 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물과, Kepivance<sup>TM</sup> (팔리페르민), L-글루타민, 테두글루티드, 수크랄페이트 구강 세정액, 이세가난, 락토페린, 메스나 및 트레포일 인자로 이루어진 그룹으로부터

터 선택되는 하나 이상의 방사선-반응 개질제의 조합물을 투여함을 포함한다.

- <31> 세포 증식성 장애를 치료하기 위하여, 본 발명은 이러한 치료가 요구되는 환자에게 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 다른 항신생물제의 조합물을 투여함을 포함한다. 하나의 양태에서, 다른 항신생물제는 테모졸로마이드이고 세포 증식성 장애는 신경아교종이다. 다른 양태에서, 다른 항신생물제는 인터페론이고 세포 증식성 장애는 흑색종이다. 하나의 양태에서, 다른 항신생물제는 PEG-인트론(페그인터페론 알파-2b)이고 세포 증식성 장애는 흑색종이다.
- <32> 약제학적으로 허용되는 담체 중의 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물과 하나 이상의 추가의 심혈관제의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.
- <33> 약제학적으로 허용되는 담체 중의 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물과 방사선-반응 개질제의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.
- <34> 약제학적으로 허용되는 담체 중의 치료학적 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화합물 및 항신생물제의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.
- <35> 또한, 본 발명의 조합물은 단일 포장(package) 속에 약제학적 조성물 중의 본 발명의 하나 이상의 화합물, 및 심혈관제를 포함하는 하나 이상의 별개의 약제학적 조성물을 포함하는 키트(kit)로서 제공될 수 있음이 고려된다.

### 발명의 상세한 설명

- <36> 하나의 양태에서, 본 발명은 상기 화학식으로 나타낸 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 에스테르, 다형체, 공동 결정, 중합체를 기재하고 있다.
- <37> 위에서 사용된 바와 같이, 본 기재 전반에 걸쳐서, 용어는 달리 언급되지 않는 한, 미국 공개 번호 제 2003/0216437 A1호(참조: 제4쪽 문단 0069에서 제6쪽 문단 0098)에서 정의된 바와 같은 의미를 가지는 것으로 이해될 것이다.
- <38> 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 이에 따라 상이한 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 라세미 혼합물을 포함하여, 본 발명의 화합물 및 이의 혼합물의 모든 입체이성체 형태도 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 한다. 또한, 본 발명은 모든 기하이성체 및 위치이성체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중결합 또는 융합 환을 함유하는 경우,시스- 및 트랜스- 형태 둘 다 뿐만 아니라 이의 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- <39> 부분입체이성체 혼합물은 당해 기술분야의 숙련가들에게 널리 공지된 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정에 의해 이의 물리화학적 차이를 기초로 하여 개별적인 부분입체이성체로 분리할 수 있다. 거울상이성체는, 거울상이성체 혼합물을 적합한 광학 활성 화합물(예를 들어, 키랄성 알콜 또는 모셔 산 클로라이드와 같은 키랄성 보조제)와 반응시켜 부분입체이성체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성체를 분리하고, 개별 부분입체이성체를 상응하는 순수한 거울상이성체로 전환(예를 들면, 가수분해)함으로써 분리할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 중의 일부는 회전장애 이성체(예를 들면, 치환된 비아릴)일 수 있으며, 이것도 본 발명의 일부로서 간주된다. 거울상이성체는 또한 키랄성 HPLC 컬럼을 사용하여 분리할 수 있다.
- <40> 본 발명의 화합물(화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구 약물 뿐만 아니라 전구 약물의 염, 용매화물 및 에스테르 포함)의 모든 입체이성체(예를 들면, 기하이성체, 광학이성체 등), 예를 들어, 거울상이성체 형태(비대칭 탄소의 부재하에서도 존재할 수 있음), 회전 이성체, 회전장애 이성체 및 부분입체이성체 형태를 포함하여 각종 치환체 상의 비대칭 탄소에 의해 존재할 수 있는 것들은 위치이성체(예를 들면, 4-피리딜 및 3-피리딜)과 마찬가지로 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. (예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합 환(시스- 및 트랜스- 형태 모두), 뿐만 아니라 혼합물을 포함하는 경우, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 또한 예를 들어, 화합물의 모든 케토-엔올 및 이민-엔아민 형태는 본 발명에 포함된다.)
- <41> 본 발명의 화합물의 개개의 입체이성체는, 예를 들면, 다른 이성체를 실질적으로 함유하지 않거나, 또는 예를 들면, 라세미체로서 또는 다른 모든 입체이성체나 기타의 선택된 입체이성체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 추천에 의해 정의된 바와 같은 S 또는 R 배위를 가질 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "에스테르", "전구 약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 호변이성체, 위치이성체, 라세미체 또는 전구 약물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구 약물에도 동일하게 적용되는 것으로

한다.

- <42> 본 발명의 화합물의 다형체 형태, 및 본 발명의 화합물의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구 약물의 다형체 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- <43> 본 발명에 따르는 화합물은 약리학적 특성을 가진다; 특히, 본 발명의 화합물은 트롬빈 수용체 길항제로서 유용한 노르-세코 힘바신 유도체(nor-seco himbacine derivatives)일 수 있다.
- <44> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지므로, 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 호변이성체 및 라세메이트를 포함하는 모든 이성체(이들이 존재할 경우)는 본 발명의 일부인 것으로 고려된다. 본 발명은 라세미 혼합물을 포함하여 순수한 형태 및 혼합 형태로 d 및 l 이성체를 포함한다. 이성체들은 광학적으로 순수하거나 또는 광학적으로 풍부한 출발 물질을 반응시키거나, 또는 본 발명의 화합물의 이성체를 분리시킴으로써 통상의 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 이성체들은 또한 예를 들어, 이중 결합이 존재하는 경우, 기하 이성체를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물의 다형체 형태는, 결정성또는 무정형에 상관없이, 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.
- <45> 본 발명에 따르는 화합물은 약리학적 특성을 가진다; 특히, 본 발명의 화합물은 트롬빈 수용체 길항제로서 유용한 노르-세코 힘바신 유도체일 수 있다.
- <46> 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지므로, 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 호변이성체 및 라세메이트를 포함하는 모든 이성체(이들이 존재할 경우)는 본 발명의 일부인 것으로 고려된다. 본 발명은 라세미 혼합물을 포함하여 순수한 형태 및 혼합 형태로 d 및 l 이성체를 포함한다. 이성체들은 광학적으로 순수하거나 또는 광학적으로 풍부한 출발 물질을 반응시키거나, 또는 본 발명의 화합물의 이성체를 분리시킴으로써 통상의 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 이성체들은 또한 예를 들어, 이중 결합이 존재하는 경우, 기하 이성체를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물의 다형체 형태는, 결정성또는 무정형에 상관없이, 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.
- <47> 본 발명의 다른 양태는 본원에 기재된 화합물을 제조하는 방법을 기재하고 있다. 중간체는 모두 본원에 참조문헌으로 삽입되어 있는, 미국 특허 제6,063,847호, 미국 특허 제6,326,380호, 미국 특허 제6,645,987호 및 미국 특허원 제10/271715호의 중의 어느 하나에 기재된 방법에 의해 수득될 수 있다. 이러한 화합물은 당해 분야에서 공지된 몇몇의 기술에 의해 제조될 수 있고, 전형적인 과정은 아래 반응식 1 내지 반응식 3에서 나타난다.
- <48> 첨부된 청구항에서 정의된 설명은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 대안적 메카니즘 경로 및 유사한 구조식이 당해 분야의 숙련가에게 자명할 것이다.
- <49> 과정에서 다음 약어가 사용된다:
- <50> DABCO: 1,4-디아자비사이클로(2,2,2)옥탄
- <51> DBU: 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔
- <52> DCC: 디사이클로헥실카보디이미드
- <53> DCM: 디클로로메탄
- <54> DMAP: 4-디메틸 아미노피리딘
- <55> DMF: N,N-디메틸포름아미드
- <56> HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- <57> LAH: 리튬 알루미늄 하이드라이드
- <58> LDA: 리튬 디이소프로필아미드
- <59> MTBE: 메틸 3급 부틸 에테르
- <60> PhSeCl: 페닐셀레닐 클로라이드
- <61> TEA: 트리에틸아민
- <62> TFA: 트리플루오로아세트산

<63> THF: 테트라하이드로푸란

<64> THP: 테트라 하이드로피란

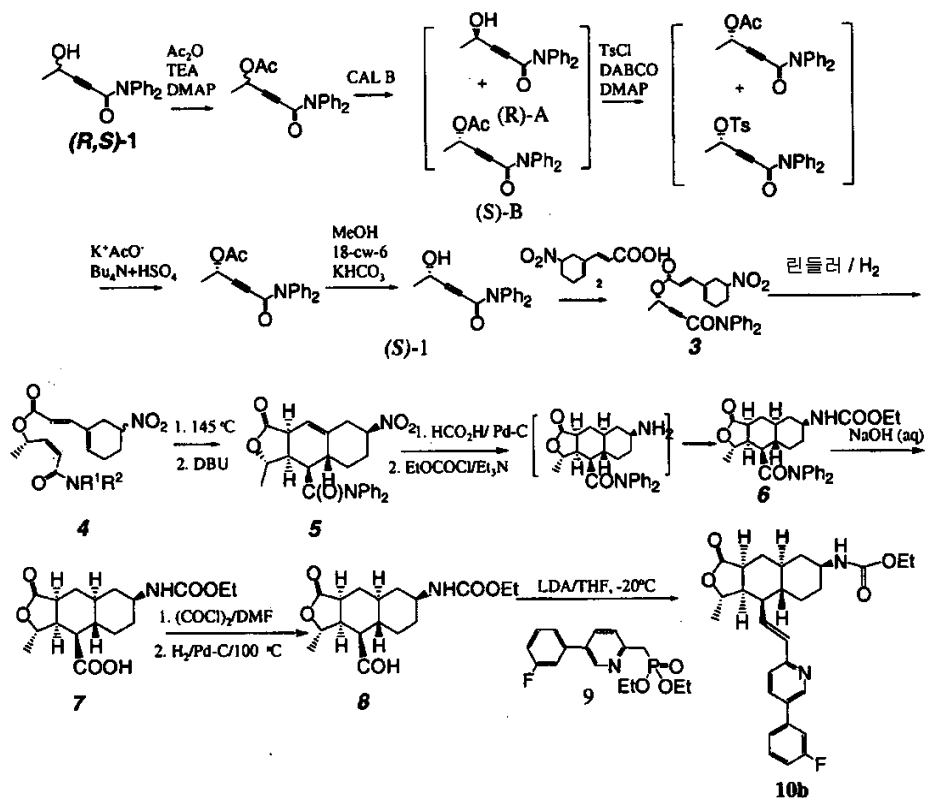
### 실시예

<65> 실험 실시예

<66> 본 발명에서 고려된 모든 입체이성체들의 합성은 반응식 1, 반응식 2 또는 반응식 3 중의 하나에 따라 수행할 수 있다.

### 반응식 1

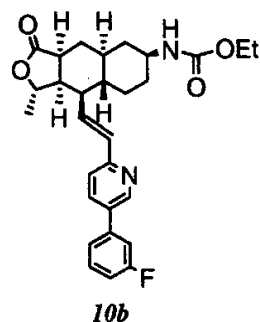
<67> 반응식 1은 이성체 10의 합성을 개략적으로 나타낸다. 필요한 전구체는 라세미(racemic) 프로파길 유도체 1로부터 용해되고, 추가로 반응식 1에서 나타낸 바와 같은 디엘스-알더(diels-Alder) 전구체 4와 반응한다. 일반적인 접근법은 중간체 4의 중요한 분자내 디엘스-알더 반응을 포함시켜 트리사이클릭 아마이드 6을 형성하였다. 아마이드 6을 가수분해하여 카복실산 7을 형성시키고, 이를 상응하는 산 클로라이드를 통해 알데히드 8로 전환시켰다. 알데히드 8을 포스포네이트 9와 에몬스-와즈워스(Emmons-Wadsworth) 반응시켜 목적하는 표적 화합물 10을 수득하였다.



<68>

<69> 화학식 10b의 제조:

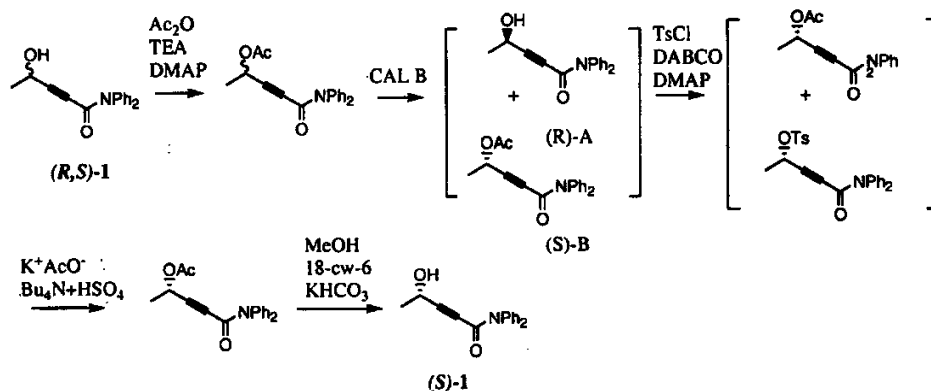
<70> 화학식 10b



<71>

단계 1:

라세미 (RS)-1로부터 (S)-1의 제조:



메틸 3급 부틸 에테르 (MTBE) (300 ml), (RS)-1 (50 g), 트리에틸아민 (TEA)(26.7 g), 4-(디메틸아민) 피리딘 (DMAP) (0.5 g) 및 아세트산 무수물 (28.9 g)을 합한 다음, 18℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 황산 (200 ml, 8%)으로 킨칭(queching)한 다음, 추출하였다. 유기 상을 중탄산나트륨 용액 (200 ml, 8%)으로 세척한 다음, 재-추출하였다. 용매를 유기 상으로부터 증발시켜 제거한 다음, 용액을 150 ml 톨루엔 중에 재구성시켰다.

톨루엔 용액을 300 ml 인산염 완충액(0.1 M)과 혼합한 후, 17 ml CAL B L(참조: Novozyme, Franklinton, NC)을 가하였다. 가수분해 반응을 이상 시스템(biphasic system) 중에서 수행하였다. 수성 상의 pH를 pH 상태를 갖는 2N NaOH로 적정하여 7.0으로 유지하였다. 20 시간 후, 전환이 51%에 도달하여 (R)-A 및 (S)-B를 각각 97%, 및 99% ee로 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음, 수성 상을 제거하였다.

유기 상을 증류하여 100 ml로 농축시킨 다음, 무수 톨루엔(200 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 이후에, 아세트니트릴 중의 토실 클로라이드(40 ml 중의 21.5 g)의 용액을 가하였다. 아세트니트릴 (60 ml) 및 1,4-디아자비사이클로(2,2,2)옥탄(DABCO)(13.7 g) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP) (0.57 g)의 용액을 0℃에서 30분에 걸쳐 가하였다. 1시간 이상 동안 교반한 후, 용액을 황산(200 ml, 8%)에 킨칭하였다. 용액을 추출한 다음, 수성 상을 제거하고, 유기 상을 중탄산나트륨(200 ml, 8%)으로 먼저 세척한 이후에, 염수(200 mL의 물 중의 40 g NaCl)로 세척하였다.

전환을 상 전이 촉매 조건하에 수행하였다. 물(4.8 ml)을 톨루엔 용액에 가하였다. 아세트산칼륨(27.7 g), 아세트산(4 ml), 및 4급부틸암모늄 아세테이트(6.4 g)를 톨루엔/물 혼합물에 가하였다. 반응물을 55℃에서 교반하였다. 40시간 후, 전환이 94%에 도달하여 (S)-B를 유일한 주 생성물로서 수득하였다.

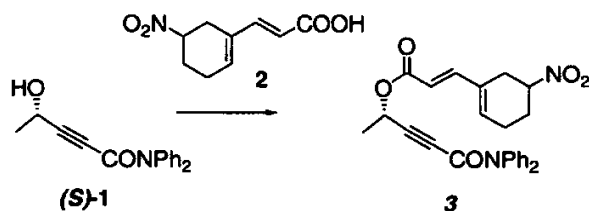
톨루엔/물 혼합물 중의 톨루엔을, 300 ml의 메탄올을 혼합물에 가하고, 이 혼합물을 100 ml로 농축시킨 다음, 이 과정을 1회 반복함으로써 메탄올로 대체하였다. 추가의 메탄올(200 ml)을 가메탄분해(methanolysis)를 위해 가한 다음, 5℃로 냉각시켰다. 중탄산칼륨(75 g) 및 18-크라운-6(7.5 g)을 가하였다. (R) 이성체로부터 (S) 이성체로의 전환은 10시간 후 5℃에서 98%에 도달하였다. 용액에 에틸아세테이트(100 ml)를 가한 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 메탄올을 증류시켜 제거한 다음, 용액을 에틸아세테이트(200 ml) 중에 재구성시켰다. 용액을 먼저 황산(200 ml, 8%)으로 세척하고, 중탄산나트륨(200 ml)에 이어 200 ml 염수로 세척하였다.

혼합물의 용적을 증류시켜 150 ml로 감소시켰다. 70℃로 가열한 후, 헵탄(450 ml)을 2시간에 걸쳐 가한 이후에 온도를 20℃로 감소시켜 결정화를 유도하였다. 2시간 동안 결정화를 지속시켜 결정체, S)-1 (31.7 g)을 여과하여 회수하였고, 순도는 98.2%이었으며, S-거울상이성체에 대한 ee는 99.5%이었다. (Mp 105 °C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 (d, J=6.4Hz, 3H), δ 4.27 (dq, J=5.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), δ 5.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), δ 7.2-7.5 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 23.7, 56.3, 76.9, 96.4, 126.8, 127.0, 128.5, 129.2, 129.4, 129.6, 141.5, 142.2, 152.9.)

단계 2:



<82> (S)-1로부터 화합물 3의 제조:



<83>

<84> 화합물 2(90 g, 0.46 mole)를 톨루엔(500 mL)에 가한 다음, 현탁액을 약 0℃로 냉각시켰다. N-메틸모르폴린(91 mL, 0.83 mole) 및 트리메틸아세틸 클로라이드(56 mL, 0.46 mole)를 천천히 가하면서 반응 온도를 5℃ 아래로 유지하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 혼합 무수물의 형성의 완료(> 90% 완료)에 대해 분석하였다. 톨루엔(400 mL) 및 테트라하이드로푸란(220 mL) 중의 (S)-1(100 g, 0.38 mole)의 용액을 가하면서 반응 온도를 5℃ 아래로 유지하였다. 이것에 이어 THF(45 mL) 중의 4-디메틸아미노피리딘(5.5 g, 0.046 mole)의 용액을 가하였다. 혼합물을 반응이 완료(<0.2% (S)-23이 남아 있음)될 때까지 8 내지 12시간 동안 약 0℃에서 교반하였다. 반응물을 2.0 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(400 mL)의 용액을 가하면서 퀀칭하고, 25℃로 가온시킨 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 층을 분리시킨 다음, 유기 층을 5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(3 x 300 mL)으로 세척하여 과량 2(<1 % 남아 있음)를 제거하였다. 혼합물을 5% NaCl 용액(300 mL)으로 세척하고, 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음, 약 500 mL 최종 용적으로 농축시켰다. 용액 수율 90-95%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.05-7.35 (m, 11 H), 6.13 (br, 1 H), 5.62 (dd, J = 16, 4 Hz, 1 H), 5.31 (q, J = 7 Hz, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 2.62-2.78 (m, 2H), 2.58 (br, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7 Hz, 3H).

<85> 단계 3:

<86> 화합물 3으로부터의 화합물 4의 제조:

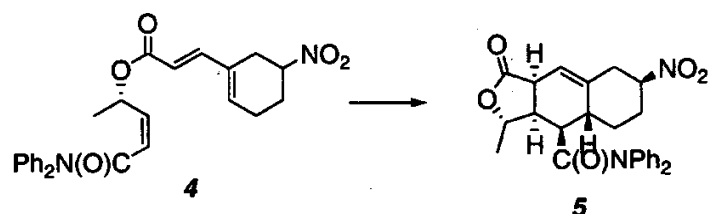


<87>

<88> 톨루엔 중의 화합물 3의 용액(50.0 g 활성, 200 mL 중의 112.5 mmol)에 린들러 촉매(Lindlar catalyst)(독성을 지닌(poisoned) 5% Pb를 가진 2.5 g의 5% Pd/CaCO<sub>3</sub>, 1.2 mmol) 및 퀸올린(1.5 mL, 11.6 mmol)을 가하였다. 혼합물을 HPLC로 판단하여 반응이 완료될 때까지 100 psi 수소를 사용하여 25 내지 30℃에서 수소화 반응시켰다. 촉매를 여과하여 제거한 후, 톨루엔을 약 40℃의 조절된 진공 증류에 의해 에틸 알콜로 대체하였다. 생성물을 트리에틸 아민(8.5 mL)의 존재하에 40℃에서 에틸 알콜(180 mL)로부터 격렬하게 결정화시켰다. 반응 혼합물을 4시간에 걸쳐 천천히 5℃로 냉각시켰다. 5℃에서 3시간 동안 교반한 후, 생성물을 여과시킨 다음, 냉 에틸 알콜로 세척하였다. 생성물을 60℃에서 진공 오븐 하에 질소 퍼지(purge)로 밤새 건조시켜 화합물 4를 황색 결정성 고체로서 수득하였다. 수율: 73.7 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.21-2.46 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.81-5.91 (m, 3H), 6.19 (m, 1H), 6.29 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 11H).

<89> 단계 4:

<90> 화합물 4로부터 화합물 5의 제조:



<91>

<92>

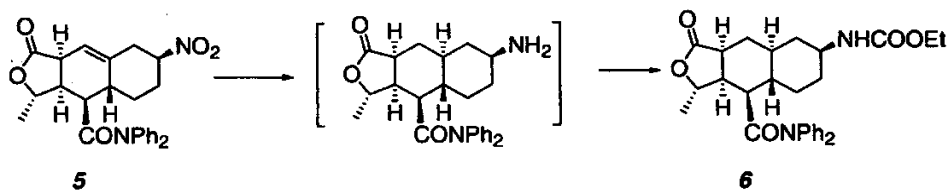
화합물 4(25 g, 0.056 mol) 및 에틸 아세테이트(210 mL)를 2L 들이 3구 환저 플라스크에 가하였다. 내용물을 화합물 4가 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 용액을 0.25 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(75 mL) 및 물(3 x 75 mL)로 세척하였다. 유기 상을 감압하에 약 200 mL로 농축시킨 다음, 1-메틸-2-피롤리딘논(50 mL)을 가하였다. 용액을 증류 모드하에 145℃의 온도에 이를 때까지 가열하였다. 용액을 이 온도에서 3.5시간 동안 유지시켰다. 용액을 실온으로 냉각시킨 다음, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]온덱-7-엔(DBU)(0.57 mL, 6.8 mol%)를 가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, 0.1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(125 mL)로 퀀칭하고, 생성물을 에틸 아세테이트(125 mL) 중에 추출하였다. 유기 상을 물(125 mL)로 세척한 다음, DARCO-G60(2.5 g)으로 65℃에서 1시간 동안 처리하였다. 용액이 뜨겁게 지속되는 동안에 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 용액을 상압 증류(atmospheric distillation)에 의해 38 mL로 농축시켰다. 남아있는 에틸 아세테이트를 공비 증류(azeotropic distillation)하여 이소프로필 알콜로 대체하였다. 용액의 용적을 225 mL로 조절하였다. 용액을 에틸 알콜로 희석시킨 다음, 톨루엔(0.5%, 100 mL)으로 변성시켰다. 용액을 약 65℃로 천천히 냉각시킨 다음, DBU(0.29 mL, 3.4 mol%)를 가하였다. 현탁액을 15℃로 천천히 냉각시킨 다음, 이 온도에서 5시간 동안 유지시켰다. 생성물을 여과한 다음, 이소프로필 알콜 및 에틸 알콜(50 mL)의 2:1 혼합물로 세척하였다. 19.3 g의 화합물 5를 24시간 동안 50℃에서 건조시켜 수득하였다(90.2 wt % 순도, 17.4 g 활성, 72.5% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.99 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.42-2.53 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 3H), 2.86-2.91 (m, 1H), 2.96-3.00 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 7.22-7.53 (m, 10H).

<93>

단계 5:

<94>

화합물 5로부터 화합물 6의 제조:



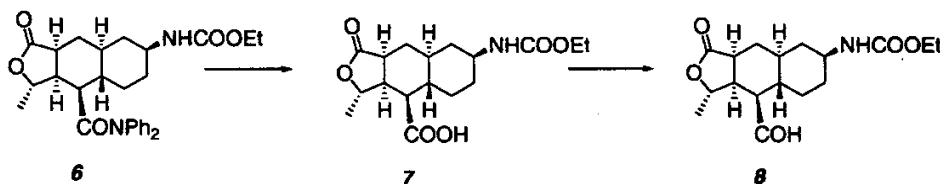
<95>

<96>

화합물 5(100 g), THF(600 ml), 탄소 상 10% 팔라듐(50% 습윤, 35 g) 및 물(400 ml)을 교반기, 온도계 및 질소 입구가 장착된 3구 플라스크에 순차적으로 가하였다. 혼합물을 약 10분 동안 실온에서 교반한 이후에 약 50℃로 가열하였다. 포름산(70 ml)을 온도를 45 내지 55℃로 유지하면서 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 45 내지 55℃에서 교반하였다. 반응이 완료되었음을 HPLC로 판단한 후, 반응 혼합물을 20℃로 냉각시킨 다음, pH를 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(60 mL)로 1 내지 2로 조절하였다. THF(200 mL)를 반응 혼합물에 가한 이후에 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 촉매를 제거하였다. THF(300 mL), 물(300 ml) 및 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5 mL, 25%)의 합한 용액을 사용하여 플라스크 및 촉매를 세정한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 합한 용액을 투명 플라스크에 위치시킨 다음, 혼합물을 10℃ 아래로 냉각시켰다. pH를 25% NaOH(30 mL)로 10℃ 아래에서 약 9로 조절한 이후에, NaCl(150 g)을 가하였다. 혼합물을 20℃로 가온한 다음, 2개의 상들을 분리하였다. 수성 상을 THF(400 mL)로 추출한 다음, 합한 유기 상을 염수 용액(200 mL 물 중의 40 g의 NaCl)으로 세척하였다. 유기 층을 5℃로 냉각시킨 다음, 트리에틸 아민(56mL)을 가하였다. 이후에, 에틸 클로로포르메이트(23.6 mL)를 천천히 가하였다. 혼합물을 20℃로 가온한 다음, 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료됨을 판단한 후, 200ml의 메틸 3급 부틸 에테르(MTBE) 및 100 mL의 물을 반응 혼합물에 가한 이후에, 100 mL의 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 천천히 가하였다. 2개의 상들이 분리되었고, 유기 층을 200 ml의 12% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 세척하였다. 이후에 유기 층을 농축시킨 다음, 에탄올 및 물로 70 내지 80℃에서 공비증류시켰다. 생성물을 에탄올-물 용액으로부터 55 내지 65℃에서 시딩(seeding)하면서 침전시켰다. 1시간 동안 55 내지 65℃에서 교반한 후, 150 ml 물을 이 온도에 가한 다음 1시간 동안 유지시켰다. 15 내지 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 추가 3시간 동안 15 내지 25℃에서 교반한 이후에 생성물을 여과한 다음, 에탄올-물로 세척하였다. 생성물, 엔트-6을 50 내지 60℃에서 건조시켜 백색 고체(86g, 수율: 85%)를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 - 7.55 (m, 10H), 4.89(m, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.09 (d, J = 6.98 Hz, 2H), 3.49 (brs, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J = 13.5, 6.09, 2.51 Hz, 1H), 1.63(m, 1H), 1.52 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.23 (m, 5H), 1.17 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 0.92 (q, J = 11.5 Hz, 1H).

## 단계 6:

엔트-6으로부터 화합물 8의 제조:



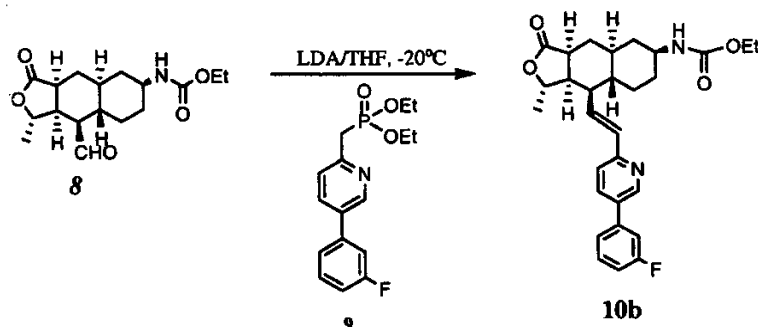
화합물 6(10 g, 20.4 mmol) 및 테트라하이드로푸란(THF)(50 mL)을 교반기, 온도계, 및 환류 냉각기가 장착된 250mL 들이 3구 플라스크에 가하였다. 이 용액에 수산화나트륨(5% (w/w), 50 mL)의 수용액을 가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 약 4시간 동안 40℃에서 가열시킨 다음 교반하였다. 가수분해 반응이 완료된 것으로 판단되면, 톨루엔(50 mL)을 가한 다음, 혼합물을 약 10분 동안 더 빠른 속도로 교반하였다. 부산물을 함유하는 유기 상을 생성물을 함유하는 수성 상으로부터 분리하였다. 유기 상을 5% 수산화나트륨 수용액(50 mL)으로 재추출하였다. 합한 수용액을 톨루엔(2 x 50 mL)으로 2회 추출한 다음, 유기 추출물을 버렸다. 수용액에 톨루엔(25 mL) 및 THF(50 mL)의 용매 혼합물을 가하였다. 수득한 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 2 N 염산 수용액(약 59 mL)을 0 내지 5℃에서 가하면서 혼합물의 pH를 약 13 내지 2.5로 조절하였다. 이후에, 수성 상을 유기 상으로부터 분리시킨 다음, 톨루엔(25 mL) 및 THF(50 mL)의 용매 혼합물로 추출하였다. 유기 상 및 유기 세척액을 합한 다음, THF(50 mL)로 희석하였다. 이후에 혼합물을 필요한 경우, 반복적으로 증류시켜 최종 함수율이 0.05% 이하가 되도록 대기중에 농축시켰다. 조 생성물 7을 추가의 분리 및 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

교반기, 온도계 및 질소 입구가 장착된 3구 플라스크에 조 생성물 7 용액(THF의 30 mL 용액 중의 약 3.1 g의 활성 화합물을 함유함) 및 무수 DMF(0.01 mL)를 가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 옥살릴 클로라이드(1.22 mL)를 천천히 가하면서 बै치(batch) 온도를 15 내지 25°C로 유지하였다. 반응 혼합물을 첨가 후 약 1시간 동안 교반한 다음, 반응이 완료됨을 NMR로 확인하였다. 반응이 완료된 것으로 판단된 후, 혼합물을 진공하에 13.5 mL로 농축시키면서 반응 혼합물의 온도를 30°C 아래로 유지하였다. 과량의 옥살릴 클로라이드를 매회 톨루엔(31 mL)을 보충하면서 50°C 아래에서 2회 진공 농축시켜 완전히 제거하여 최종 용적이 7 mL가 되었다. 이후에, 반응 혼합물을 15 내지 25°C로 냉각시킨 후에, THF(16 mL) 및 2,6-루티딘(2.2 mL)을 가하였다. 혼합물을 16시간 동안 20 내지 25°C에서 100 psi 수소 하에 무수 5% Pd/C(0.9 g)의 존재하에 교반하였다. 반응이 완료됨을 판단한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켜 촉매를 제거하였다. 더 많은 THF를 가하여 수소화제 및 촉매를 세정한 다음, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 교반하였다. 합한 여액을 진공하에 25°C 아래에서 31 mL로 농축시켰다. MTBE(16 mL) 및 10% 인산 수용액(16 mL)을 완전히 추출하기 위해 10°C에서 가하여 2,6-루티딘을 제거하였다. 이어서, 인산을 고도로 희석된 중탄산나트륨 수용액(약 2%)으로 유기 층을 추출하고, 희석한 염수(200 mL의 물 중의 40 g의 NaCl)로 세척함으로써 제거하였다. 유기 용액을 용매 대체를 위해 9 mL의 용적으로 농축시켰다. 이소프로필 알콜(31 mL)을 농축된 조 생성물 용액에 가하였다. 남아있는 잔여 용매를, 각각의 농축 전에 IPA(31 mL)를 보충하면서 진공하에 7 mL로 반복적으로 농축시킴으로써 0.5% 미만의 THF(가스크로마토그래피)로 퍼지하였다. 농축된(7 mL) 이소프로필 알콜 용액을 50°C로 가열하여 결정화를 개시하였다. 이 혼합물에 बै치 온도를 50°C에서 유지시키면서 n-헵탄(7 mL)을 천천히 가하였다. 결정화 혼합물을 2.5 시간에 걸쳐 25°C로 매우 천천히 냉각시켰다. 추가의 n-헵탄(3.4 mL)을 25°C에서 현탁 혼합물 중에 매우 천천히 가하였다. 혼합물을 추가로 약 20시간 동안 20°C로 냉각시켰다. 고체를 여과시킨 다음, n-헵탄 중의 25% IPA의 용매 혼합물로 세척한 이후에 건조시켜 베이지색 고체로서 1.95 g의 화합물 8을 수득하였다. (수율: 66%), <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ 9.74 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 5.42 (br, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.02 Hz, 2H), 3.43 (qt, J = 3.80, 7.84 Hz, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (dt, J = 3.00, 8.52 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.82 (dt, J = 3.28, 9.75 Hz, 2H), 1.54 (qd, J = 3.00, 10.5 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 5.97 Hz, 3H), 1.20 (m, 6H), 1.03 - 0.92 (m, 2H).

## 단계 7:



<103> 화합물 8로부터 화합물 10의 제조:



<104>

<105> 교반기, 온도계 및 질소 입구가 장착된 3구 플라스크에 화합물 9(13.0 g) 및 THF(30 mL)를 가하였다. 혼합물을 -20℃ 아래로 냉각시킨 후, 리튬 디이소프로필아미드(2M, 20 mL)를 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 추가 시간 동안 교반시켰다(용액 A). 다른 플라스크에 화합물 8(10.0 g) 및 THF(75 mL)를 가하였다. 혼합물을 약 30분 동안 교반한 후에 온도를 -20℃ 아래로 유지시키면서 용액 A로 천천히 이동시켰다. 혼합물을 -20℃ 아래에서 추가로 1시간 동안 교반시킨 후, 20 mL의 물을 가하여 반응물을 킁칭시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 가온하고 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(11 mL)를 가하여 pH를 약 7로 조절하였다. 혼합물을 추가로 20℃로 가온한 이후에 100 mL의 에틸 아세테이트 및 70 mL의 물로 희석시켰다. 형성되었던 2개의 상을 분리시킨 다음, 수성 층을 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매 THF에 이어 에틸 아세테이트를 에탄올로 대체한 다음, 생성물 10b를 35 내지 40℃에서 시딩(seeding)하면서 에탄올로부터 결정성 고체로서 침전시켰다. 0℃로 냉각시킨 후, 현탁액을 추가로 1시간 동안 교반시킨 이후에 생성물 10b를 여과시킨 다음 냉 에탄올로 세척하였다. 생성물을 50 내지 60℃에서 진공하에 건조시켜 회백색 고체를 수득하였다. 수율: 12.7 g, (90%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (m, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 15.4, 9.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.66 (m, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.30 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.19 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.84 (m, 1H). MS (EI) m/z: 계산치: 492, 실측치: 492.

<106> 유사한 과정을 사용하여, 반응식 1의 단계 5에서 에틸 클로로포르메이트 대신에 상응하는 클로로포르메이트를 사용하여 화합물 10a, 10c, 10d, 10e, 및 10f를 제조하였다. 상응하는 클로로포르메이트는 화합물 10a에 대한 메틸 클로로포르메이트, 화합물 10c에 대한 카바모일 메틸 클로로포르메이트, 화합물 10d에 대한 클로로포르메이트-아세트산, 화합물 10e에 대한 클로로포르메이트-아세트산 메틸 에스테르 및 화합물 10f에 대한 n-프로필 클로로포르메이트를 포함한다.

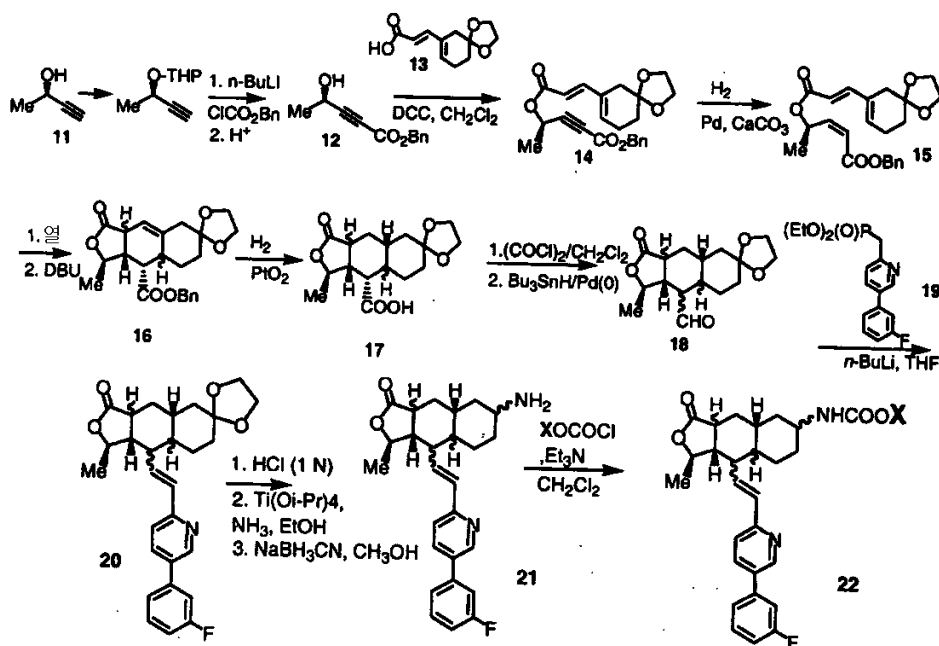
<107> 반응식 2

<108> 반응식 2는 (R)- 또는 (S)-프로파르길 알콜 11 중의 하나에서 표적 화합물로의 전환을 개략적으로 나타내고 있다.

<109> (R)-프로파르길 알콜 11의 하이드록실 그룹을 테트라 하이드로피란(THP)으로 보호한 후, n-부틸 리튬(n-BuLi)으로 직접적으로 리튬화 반응시킨 다음, 에스테르로 전환시켰다. O-THP 보호된 에스테르를 산성 조건하에 탈보호시켜 유리 하이드록실 그룹 12을 가진 에스테르를 수득하고, 디에노익산(dienoic acid) 13과 반응시켜 3중 결합을 함유하는 화합물 14를 형성하고, 선택적으로 환원시켜 이중 결합을 형성시켜 분자내 디엘스-알더 전구체 15를 수득하고, 이를 열적으로 유도시켜 디엘스 알더 반응을 개시하고, 카복실산 17의 부분입체이성체 혼합물을 수득하고, 이를 알데히드 18로 환원시키고, 추가로 예몬스-와즈워스 반응(Emmons-Wadsworth reaction) 조건하에 디에틸에테르 19와 반응시켜 케탈 20을 수득하였다. 케탈 20을 산성 조건하에 탈보호시킨 다음, 환원적 아민화 반응시켜 1급 아민 21을 수득하고, 클로로포르메이트로 처리하여 표적 화합물 22를 수득하여 별개의 부분입체이성체로서 분리하였다.

<110> 각각의 별개의 부분입체이성체의 거울상이성체들을 (S)-프로파르길 알콜로 시작하여 위의 반응식 2에서 기재된 단계의 동일한 절차에 따라 합성하였다.

반응식 2



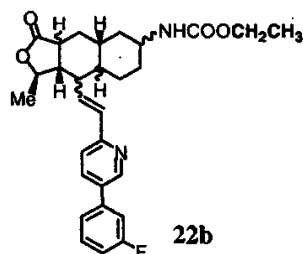
상기 반응식에서,

X는 22a(-CH<sub>3</sub>), 22b(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22c(-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 22d(-CH<sub>2</sub>COOH), 22e(-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 및 22f(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)이다.

실시예에서 화합물 번호들은 반응식에서 화합물 번호들을 나타낸다.

화합물 22b의 제조:

화합물 22b



A.

단계 1: R-프로파르길 알콜 11의 하이드록실 그룹을 테트라 하이드로피란(THP)으로 보호한 후, n-부틸 리튬(n-BuLi)으로 직접적으로 리튬화 반응시킨 다음, 에스테르로 전환하였다. O-THP 보호된 에스테르를 산성 조건하에 탈보호시켜 유리 하이드록실 그룹 12를 가진 에스테르를 수득하였다.

단계 2: 유리 하이드록실 그룹 12를 가진 에스테르를 디에노익산 13과 반응시켜 3중 결합을 가진 화합물 14를 형성하였다.

단계 3: 화합물 14의 3중 결합을 선택적으로 환원시켜 이중 결합을 형성시켜 분자내 디엘스-알더 전구체 15를 수득하였다.

단계 4: 분자내 디엘스-알더 전구체 15를 열적으로 유도시켜 디엘스 알더 반응을 개시하고, 카복실산 17의 부분 입체이성체 혼합물을 수득하였다.

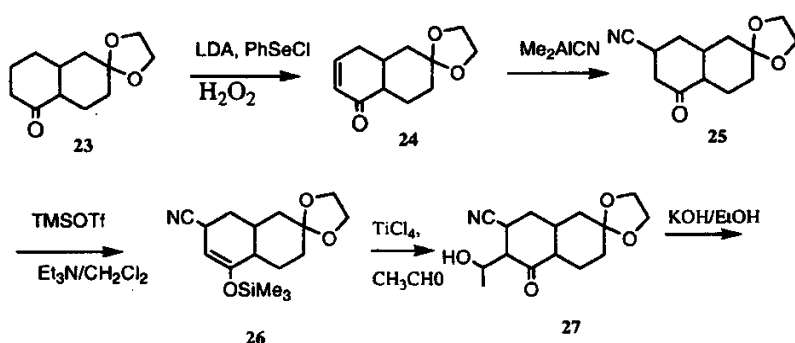
단계 5: 카복실산 17의 부분입체이성체를 알데히드 18로 환원시켰다.

단계 6: 알데히드 18을 에몬스-와즈워스 반응 조건하에 디에틸에테르 19와 추가로 반응시켜 케탈 20을 수득하였

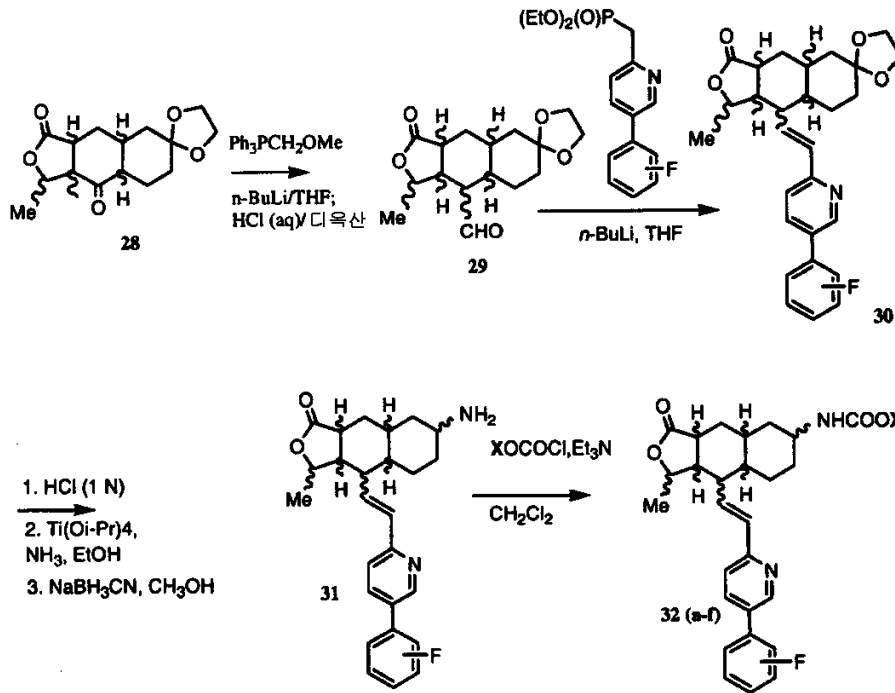
다.

- <125> 단계 7: 케탈 20을 산성 조건하에 탈보호시킨 다음, 환원적 아민화 반응시켜 1급 아민 21을 수득하였다.
- <126> 단계 8: 1급 아민 21을 에틸클로로포르메이트로 처리하여 별개의 부분입체이성체로서 분리된 표적 화합물 22b를 수득하였다.
- <127> B. 유사한 과정을 사용하여, 화합물 22a에 대해 메틸 클로로포르메이트, 화합물 22c에 대해 카바모일 메틸 클로로포르메이트, 화합물 22d에 대해 클로로포르메이트-아세트산, 화합물 22e에 대해 클로로포르메이트-아세트산 메틸 에스테르 및 화합물 22f에 대해 n-프로필 클로로포르메이트를 포함하는, 상응하는 클로로포르메이트를 사용하여 화합물 22a, 22c, 22d, 22e, 및 22f를 제조하였다.
- <128> C. 각각의 별개의 부분입체이성체의 거울상이성체들을 (S)-프로파르길 알콜로 시작하여 위의 반응식 2에 기재된 단계의 동일한 절차를 따라 합성하였다.
- <129> 반응식 3
- <130> 반응식 3은 공지된 모노케탈 유도체 23(참조: Johnson, J. et al. J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 2181, 2191)에서 트리사이클릭 케톤으로 전환되고, 에몬스-와즈워스 반응에 이어 반응식 2에서 나타난 바와 같은 기타 동일한 반응 단계를 사용하여 최종 생성물로 전환되는 것을 개략적으로 나타내고 있다.
- <131> 공지된 모노케탈 유도체 23(참조: Johnson, J. et al. J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 2181, 2191)을 표준 탈수소화 프로토콜을 사용하여 에논 24로 전환할 수 있다. 에논 24에 시아나이드 콘쥬게이트(conjugate) 첨가에 이어 실릴 엔올 에테르 매개된 알돌 반응시켜 중간체 27을 수득하고, 이를 산 매개된 가수분해에 의해 트리사이클릭 케톤 28로 전환시킬 수 있다. 케톤 28을 위티그 반응(Wittig reaction)시킨 다음, 수득한 엔올 에테르를 가수분해시켜 알데히드 29를 수득하고, 에몬스-와즈워스 반응 조건하에 반응시켜 화합물 30을 형성시키며, 이를 반응식 2에 기재된 바와 같은 프로토콜을 사용하여 최종 생성물 32로 전환시킬 수 있다.

### 반응식 3



<132>



**<133>**

**<134>** 단계 1: 공지된 모노케탈 유도체 23(참조: Johnson, J. et.al. J. Am. Chem Soc. 1962, 84, 2181, 2191)을 강염기 리튬 디이소프로필아미드(LDA) 및 페닐셀레닐 클로라이드( $\text{PhSeCl}$ ) 및 과산화수소와 반응시켜 에논 24를 수득한다.

**<135>** 단계 2: 에논 24를 유기 알루미늄 시아나이드, 디메틸알루미늄 시아나이드로 처리하여 25를 형성하고, 이후에 25를 아세트알데히드와 알돌 커플링시키기 위해 실릴화 시약(silylation reagent), 트리메틸실릴 트리플레이트 및 촉매  $\text{TiCl}_4$ 와 반응시키며, 이는 에탄올 중의 수산화칼륨을 사용하여 가수분해시키는 경우 트리사이클릭 케톤 28을 형성하는 중간체 27을 수득할 수 있다.

**<136>** 단계 3: 트리사이클릭 케톤 28을  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMe}$ , 테트라하이드로푸란 중의  $n\text{BuLi}$ 와 반응시킴으로써 위티그 반응시켜 엔올 에테르를 형성할 수 있고, 이는 디옥산 중의 염산을 사용하여 가수분해하여 알데히드 29를 수득할 수 있다.

**<137>** 단계 4: 알데히드 29를 에몬스-와즈위스 반응 조건하에 반응시켜 화합물 30을 형성할 수 있다.

**<138>** 단계 5: 화합물 30을 최종 생성물 32 a-f로 전환할 수 있고, 이는 반응식 2에 기재된 바와 같은 에몬스-와즈위스 반응에 따른 동일한 프로토콜을 사용하여, 반응식 2로부터 32 a-f의 입체이성체 또는 생성물과 동일하다.

**<139>** 본 발명의 추가의 양태는 본 발명의 화합물을 하나 이상의 추가의 심혈관계와 함께 투여함을 포함한다. 고려되는 추가의 심혈관계는 본 발명의 화합물과는 원자 구성 또는 배열이 상이한 것이다. 본 발명의 신규한 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 추가의 심혈관계는 항-혈전증, 항-혈소판응집, 항-죽상경화증, 항-재협착 및/또는 항-혈액응고 활성을 갖는 약제를 포함한다. 이러한 약제는 혈전증을 포함한 혈전증 관련 질환, 죽상경화증, 재협착, 고혈압, 협심증, 혈관형성 관련 질환, 부정맥, 심혈관계 또는 순환기 질환 또는 상태, 심부전, 심근경색, 사구체신염, 혈전성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 대뇌 허혈, 류마티스 관절염, 류마티스, 성상교세포증, 간, 신장, 폐 또는 장관의 섬유성 장애, 전신 홍반성 낭창, 다발경화증, 골다공증, 사구체신염, 신질환, 급성 심부전, 만성 심부전, 신혈관 항상성, 신허혈, 방광염증, 당뇨병, 당뇨병성 신경병증, 뇌중풍, 대뇌 허혈, 신장염, 암, 흑색종, 신장 세포 암종, 신경병증 및/또는 악성 종양, 신경변성 및/또는 신경독성 질환, 상태 또는 손상, 염증, 천식, 녹내장, 황반 변성, 건선, 간, 신장 또는 폐의 내피세포 기능 이상 장애, 폐 및 위 장관 염증성 질환, 호흡기 질환 또는 상태, 방사선 섬유증, 내피세포 기능 이상, 치주 질환 또는 상처 또는 척수 손상 또는 이의 증상 및 결과 뿐만 아니라 트롬빈 및 이의 수용체가 병리학적 역할을 하는 기타의 질환을 치료하는 데 유용한 약제를 포함한다. 적합한 심혈관계는 아스피린과 같은 트롬복산  $\text{A}_2$  생합성 억제제; 세라트로다스트, 피코타미드 및 라마트로반과 같은 트롬복산 길항제; 클로피도그렐과 같은 아데노신 디포스페이트(ADP) 억제제; 아스피린, 펠록시캄, 로페록시브 및 셀레콕시브와 같은 사이클로옥시게나아제 억제제; 발사르탄, 텔미사르탄, 칸데사르탄, 일베사르탄, 로사르탄 및 에프로사르탄과 같은 안지오텐신 길항제; 테조넨탄과 같은

엔도텔린 길항제; 밀리노온 및 에녹시몬과 같은 포스포디에스테라제 억제제; 캅토프릴, 에날라프릴, 에날리프릴라트, 스피라프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 라미프릴, 포시노프릴, 트란돌라프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴 및 베나자프릴과 같은 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제; 칸독사트릴 및 에카도트릴과 같은 중성 엔도펩티다아제 억제제; 시메라가트란, 폰다파린 및 에녹사파린과 같은 항응고제; 클로로티아자이드, 하이드로클로로티아자이드, 에타크린산, 푸로세미드 및 아미로리드와 같은 이뇨제; 압식시마브 및 에프티피바티드와 같은 혈소판 응집 억제제; 및 GP IIb/IIIa 길항제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<140> 본 발명의 신규한 화합물과 조합하여 사용하기에 바람직한 유형의 약제는 트롬복산 A2 생합성 억제제, GP IIb/IIIa 길항제, 트롬복산 길항제, 아데노신 디포스페이트 억제제, 사이클로옥시게나아제 억제제, 안지오텐신 길항제, 엔도텔린 길항제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 중성 엔도펩티다아제 억제제, 항응고제, 이뇨제 및 혈소판 응집 억제제이다. 조합물에 사용하기에 특히 바람직한 것은 아스피린, 칸그렐로르, 및/또는 클로피도그렐 비설페이트이다.

<141> 본 발명이 본 발명의 화합물과 또 다른 심혈관계의 조합물을 포함하는 경우, 두 가지 활성 성분은 동시에 또는 순차적으로 함께 투여하거나, 또는 약제학적으로 허용되는 담체 중에 본 발명의 화합물과 또 다른 심혈관제를 포함하는 단일 약제학적 조성물을 투여할 수 있다. 조합물의 성분들은 캡슐제, 정제, 산제, 카세제, 현탁액, 용액, 좌제, 비강 스프레이 등과 같은 통상의 투여 형태로 개별적으로 또는 함께 투여할 수 있다. 심혈관계의 투여량은 공개된 물질로부터 결정할 수 있으며, 용량당 1 내지 1000mg의 범위일 수 있다.

<142> 본 명세서에서, 용어 "본 발명의 하나 이상의 화합물"은 본 발명의 1개 내지 3개의 상이한 화합물이 약제학적 조성물 또는 치료방법에 사용될 수 있음을 의미한다. 바람직하게는, 본 발명의 1개의 화합물이 사용된다. 유사하게는, 용어 "하나 이상의 추가의 심혈관제"는 1개 내지 3개의 추가의 약제가 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있음을 의미하며, 바람직하게는, 하나의 추가의 화합물이 본 발명의 화합물과 함께 투여된다. 추가의 심혈관제는 본 발명의 화합물과 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

<143> 본 발명의 별개의 화합물 및 기타 심혈관제를 별개의 조성물로서 투여하는 경우에는, 이들을, 단일 패키지 안에, 약제학적으로 허용되는 담체 중의 본 발명의 화합물을 포함하는 1개의 용기와, 약제학적으로 허용되는 담체 중의 다른 심혈관제를 포함하는 별도의 용기를 포함하는 키트(여기서, 본 발명의 화합물 및 기타 심혈관제는, 조합물이 치료학적으로 유효하도록 하는 양으로 존재한다)에 제공될 수 있다. 키트는, 예를 들어, 성분들을 상이한 시간 간격으로 투여해야만 하는 경우, 또는 이들 성분이 상이한 투여 형태로 존재하는 경우에, 조합물을 투여하는데 유리하다.

<144> 본 발명의 화합물의 활성은 다음 과정으로 측정할 수 있다.

<145> 트롬빈 수용체 길항제에 대한 시험관내 시험 과정:

<146> [<sup>3</sup>H]haTRAP의 제조

<147> A(pF-F)R(ChA)(hR)(I<sub>2</sub>-Y)-NH<sub>2</sub>(1.03mg) 및 10% Pd/C(5.07mg)을 DMF(250μl) 및 디이소프로필에틸아민(10μl) 속에 현탁시켰다. 용기를 삼중수소 라인에 부착시키고, 액체 질소속에서 동결시키고 배기시켰다. 이후에, 삼중수소 가스(342mCi)를 플라스크에 가하고, 이를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 과량의 삼중수소를 제거하고 반응한 펩타이드 용액을 DMF(0.5ml)로 희석시키고 여과하여 촉매를 제거시켰다. 조 펩타이드의 회수된 DMF 용액을 물로 희석시키며 동결 건조시켜 불안정한 삼중수소를 제거하였다. 고체 펩타이드를 물 속에 재용해시키고 동결 건조 과정을 반복하였다. 삼중수소처리된 펩타이드([<sup>3</sup>H]haTRAP)를 0.5ml의 0.1% 수성 TFA 속에 용해하고 HPLC에 의해 다음 조건을 사용하여 정제하였다: 컬럼, Vydac<sup>TM</sup> C18, 25 cm x 9.4 mm I.D.; 이동상, (A) 물 중의 0.1% TFA, (B) CH<sub>3</sub>CN 중의 0.1% TFA, (A/B) 100/0 내지 40/60로 30분에 걸쳐; 유동 속도, 5ml/분; 검출, 215nm에서 UV. [<sup>3</sup>H]haTRAP의 방사화학 순도는 HPLC로 분석하여 99%이었다. 18.4Ci/mmol의 특이 활성에서 14.9mCi의 뱃치가 수득되었다.

<148> 혈소판 막의 제조

<149> 혈소판 막을 나타라잔(Natarajan) 등의 문헌[참조: Natarajan et al, Int. J. Peptide Protein Res. 45:145-151 (1995)]의 방법을 변형하여 노쓰 저지 블러드 센터[North Jersey Blood Center (뉴저지주 이스트 오렌지 소재)]로부터 수집한지 48시간 내에 입수한 20 단위의 혈소판 농축물로부터 제조하였다. 모든 단계를 승인된 바이오하자드 안전 조건(biohazard safety condition) 하에서 4℃로 수행하였다. 혈소판을 100 x g에서 20분



동안 4℃에서 원심분리하여 적혈구 세포를 제거하였다. 상층액을 경사여과시키고 3000 x g에서 15분 동안 원심 분리하여 혈소판을 펠렛화하였다. 혈소판을 10mM의 트리스-HCl, pH 7.5, 150mM NaCl, 5mM EDTA 속에 재-현탁 시켜 총 용량이 200ml가 되도록 하고 4400 x g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상기 단계를 추가로 2회 반복하였다. 혈소판을 5mM 트리스-HCl, pH 7.5, 5mM EDTA에 재-현탁시켜 최종 용적이 대략 30ml로 되도록 하고 Dounce™ 균질화기 속에서 20 스트로크로 균질화하였다. 막을 41,000 x g에서 펠렛화하고, 40 내지 50ml의 20mM 트리스-HCl, pH 7.5, 1mM EDTA, 0.1mM 디티오프레이톨 속에 재-현탁시키고, 10ml의 분취량을 액체 N<sub>2</sub> 속에서 동결시키고 -80℃에서 저장하였다. 막 제조를 완료시키기 위해, 분취량을 해동시키고, 혼주(pooling)하고, 5 스트로크의 Dounce 균질화기로 균질화하였다. 막을 펠렛화하고 10mM 트리에탄올아민-HCl, pH 7.4, 5mM EDTA 속에서 3회 세척하고, 20 내지 25ml의 50mM 트리스-HCl, pH 7.5, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EGTA 및 1% DMSO 속에 재-현탁시켰다. 막의 분취량을 액체 N<sub>2</sub> 속에서 동결시키고 -80℃에서 저장하였다. 막은 3개월 이상 동안 안정하였다. 20 단위의 혈소판 농출물은 통상적으로 250mg의 막 단백질을 생성하였다. 단백질 농도는 로우리 검정(Lowry assay)[참조: Lowry et al., J. Biol. Chem., 193:265-275 (1951)]으로 측정하였다.

<150> 고 출력 트롬빈 수용체 방사리간드 결합 검정

<151> 트롬빈 수용체 길항제를 안(Ahn) 등의 트롬빈 수용체 방사리간드 결합 검정[참조: Ahn et al., Mol. Pharmacol., 51:350-356 (1997)]을 변형하여 스크리닝하였다. 당해 검정은 96 웰 눈크 플레이트(96 well Nunc plate; 제품 번호 제269620호) 속에서 200μl의 최종 검정 용적으로 수행하였다. 혈소판 막 및 [<sup>3</sup>H]haTRAP를 결합 완충액(50mM 트리스-HCl, pH 7.5, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EGTA, 0.1% BSA) 속에서 각각 0.4mg/ml 및 22.2nM로 희석시켰다. 시험 화합물의 스톱 용액(100% DMSO중 10mM)을 100% DMSO 속에 추가로 희석시켰다. 달리 제시하지 않는 한, 10μl의 희석된 화합물 용액 및 90μl의 방사리간드(5% DMSO중 10nM의 최종 농도)를 각각의 웰에 가하고, 반응을 100μl의 막(40μg 단백질/웰)을 첨가하여 개시하였다. 결합은 5% DMSO에 의해 현저히 억제되지 않았다. 화합물을 3개의 농도(0.1, 1 및 10 μM)에서 시험하였다. 혈소판을 덮고 Lab-Line™ 역가 플레이트 진탕기상에서 1시간 동안 실온에서 온화하게 와동-혼합하였다. Packard UniFilter™ GF/C 여과기 플레이트를 1시간 이상 동안 0.1% 폴리에틸렌아민 속에 침지시켰다. 항온처리된 막을 Packard FilterMate™ 유니버설 수거기(Universal Harvester)를 사용하여 수거하고 300μl의 빙냉시킨 50mM 트리스-HCl, pH 7.5, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EGTA로 4회 신속하게 세척하였다. MicroScint™ 20 신틸레이션 콕테일(25μl)을 각각의 웰에 가하고, 플레이트를 Packard TopCount™ 마이크로플레이트 신틸레이션 계수기 속에서 계수하였다. 특이적 결합은 총 결합으로부터 과량(50 μM)의 표지되지 않는 haTRAP의 존재하에서 관측된 비특이적 결합을 차감한 것으로 정의하였다. 트롬빈 수용체에 대한 [<sup>3</sup>H]haTRAP 결합에 있어 화합물의 억제율(%)은 다음 식으로부터 계산하였다:

<152> 총 결합 - 시험 화합물의 존재하에서의 결합

<153> 억제율(%) = ----- x 100

<154> 총 결합 - 비특이적 결합

<155> 물질

<156> A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH<sub>2</sub> 및 A(pF-F)R(ChA)(hR)(I<sub>2</sub>-Y)-NH<sub>2</sub>를 아나스펙 인코포레이티드(AnaSpec Inc.)(캘리포니아 주 샌 호세 소재)에 의해 통상적으로 합성하였다. 이들 펩타이드의 순도는 > 95%이었다. 삼중수소 가스(97%)는 이지 앤드 지 마운트(EG&G Mound: 오하이오주 미아미스버그 소재)로부터 구입하였다. 가스를 후속적으로 로딩(loading)하고 아이엔/유에스 시스템즈 인코포레이티드(IN/US Systems Inc.)의 트리조버(Trisober)에 저장하였다. MicroScint™ 20 신틸레이션 콕테일은 팩카드 인스트루먼트 캄파니(Packard Instrument Co.)에서 입수하였다.

<157> 칸나비노이드 CB<sub>2</sub> 수용체 결합 검정

<158> 사람 칸나비노이드 CB<sub>2</sub> 수용체에 대한 결합을 쇼왈터(Showalter) 등의 과정[참조: 1996, J. Pharmacol Exp Ther. 278(3), 989-99]을 약간 변형하여 수행하였다. 모든 검정을 100μl의 최종 용적에서 수행하였다. 시험

화합물을 DMSO 속에 10mM로 재-현탁시킨 후 50mM 트리스, pH 7.1, 3mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 50% DMSO 속에 일련으로 희석시켰다. 각각의 희석된 샘플의 분취량(10 $\mu$ l)을 96-웰 미세역가 플레이트의 개개의 웰에 이동시켰다. 사람 CB<sub>2</sub> 형질감염된 CHO/Ki 세포[리셉터 바이올로지, 인코포레이티드(Receptor Biology, Inc) 제조원]으로부터의 막을 결합 완충액(50mM 트리스, pH 7.1, 3mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EDTA, 0.1% 지방산이 없는 소 혈청 알부민) 속에 재-현탁시킨 후, 결합 반응물(검정당 50 $\mu$ l중 약 15 $\mu$ g)에 가하였다. 반응은 결합 완충액 속에 희석된 [<sup>3</sup>H] CP-55, 940을 첨가하여 개시하였다[특이 활성 = 180 Ci/mmol; 매사추세츠주 보스턴 소재의 뉴 잉글랜드 뉴클리어(New England Nuclear)]. 결합 반응물중 최종 리간드 농도는 0.48nM이었다. 실온에서 2시간 동안 항온처리한 후, 막을 예비처리된(0.5% 폴리에틸렌이민; 시그마 P-3143) GF-C 여과기 플레이트(유니필터-96, 팩카드 제조원)을 통해 TomTec<sup>TM</sup> Mach 3U 96-웰 세포 수거기(커넥티컷주 함덴 소재)를 사용하여 여과함으로써 수거하였다. 플레이트를 100 $\mu$ l의 결합 완충액 속에서 10회 세척하고, 막을 공기 건조시켰다. 막에서의 방사능을 정량화한 후 Packard Omniscint<sup>TM</sup> 20 신틸레이션 액을 TopCount<sup>TM</sup> NXT 마이크로플레이트 신틸레이션 및 루미네센스 계수기(커넥티컷주 메리덴 소재의 팩카드)를 사용하여 첨가하였다. 비-선형 회귀 분석을 Prism<sup>TM</sup> 20b[캘리포니아주 샌 디에고 소재의 그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software) 제조원]을 사용하여 수행하였다.