



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년11월21일
(11) 등록번호 10-1084787
(24) 등록일자 2011년11월11일

(51) Int. Cl.
C07D 207/08 (2006.01) A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7014455
(22) 출원일자(국제출원일자) 2007년11월21일
심사청구일자 2009년07월10일
(85) 번역문제출일자 2009년07월10일
(65) 공개번호 10-2009-0087511
(43) 공개일자 2009년08월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/085366
(87) 국제공개번호 WO 2008/085608
국제공개일자 2008년07월17일
(30) 우선권주장
60/884,334 2007년01월10일 미국(US)
60/891,474 2007년02월23일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02006108643 A1
US20040186060 A1
전체 청구항 수 : 총 16 항

(73) 특허권자
아이알엠 엘엘씨
버뮤다 해밀톤 에이치엠 12 프론트 스트리트 131
(72) 발명자
틀리, 데이비드 씨.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 칼레 이사벨리
노 4278
차터지, 아남 케이.
미국 92103 캘리포니아주 샌디에고 에섹스 스트리
트 1419 #2
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

심사관 : 성선영

(54) 채널 활성화 프로테아제 억제제로서의 화합물 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 채널 활성화 프로테아제를 조절하는데 유용한 화합물 및 그의 제약 조성물, 및 상기 화합물을 이용하여 프로스타신, PRSS22, TMPRSS11 (예를 들어, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), 매트립타제 (MTSP-1), CAP2, CAP3, 트립신, 카텝신 A 또는 호중구 엘라스타제를 포함하나 여기에 제한되지는 않는 채널 활성화 프로테아제와 관련된 증상을 치료, 완화 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

비달, 아그네스

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 아지 스트리트
6220 유닛 20

부르슬라야, 바드리

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 아베니다 나비
다드 8278 스위트 2

스프라곤, 글렌

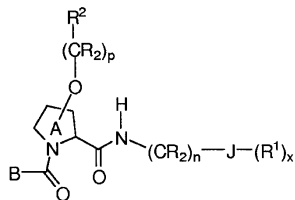
미국 92117 캘리포니아주 샌디에고 게테스 에비뉴
3311

특허청구의 범위

청구항 1

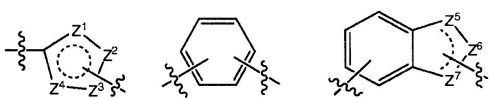
하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

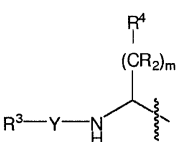
<화학식 1>



상기 식에서,

$O-(CH_2)_p-R^2$ 는 고리 A의 임의의 위치에서의 치환기이고;

J는 , 피리딜 또는 피페리디닐이고, 여기서 하나 이상의 $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ 및 Z^7 은 N, NR, O 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 Z^1 내지 Z^7 원자는 CH이며, 단 J는 트리아졸릴이 아니고;

B는  또는 $(CH_2)_k-R^5$ 이고;

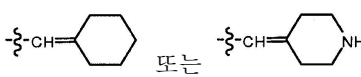
Y는 결합, $-SO_2-$, $-NHCO-$ 또는 $-O-(CO)-$ 이고;

R^1 은 할로, C_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , 페닐, $-(CH_2)_1-NR^6R^7$, $-(CH_2)_1-C(=NR)-NR^6R^7$, $-C(O)-(CH_2)_1-NR^6R^7$, $-(CH_2)_1-NR-SO_2R^6$, $-(CH_2)_1-NR-C(O)-R^6$, $-(CH_2)_1-SO_2NR^6R^7$ 또는 $-(CH_2)_1-OR^6$ 이고;

R^2 은 페닐 또는 시클로헥실이고, 이들 각각이 할로, $SO_2(C_{1-6}$ 알킬), 비치환 C_{1-6} 알킬, 할로젠화된 C_{1-6} 알킬 또는 할로젠화된 C_{1-6} 알콕시에 의해 치환 또는 비치환되고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-(CH_2)_1-R^5$ 이고;

다르게는, $NH-Y-R^3$ 은 함께 NH_2 를 형성하고;

R^4 는 피페리디닐, 시클로헥실, 페닐,  이고;

R^5 는 아릴이고; 또는 B가 $(CH_2)_k-R^5$ 인 경우 R^5 는 피페리디닐이고;

R, R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

k는 2 또는 3이고;

l은 0 또는 1이고;

p는 1이고;

m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이고;

x는 0 내지 3이고;

단, NH-Y-R³이 함께 NH₂를 형성하는 경우 R⁴는 피페리디닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서, J가 티오펜일, 티아졸릴, 페닐, 피리딜, 인다졸릴, 또는 피페리디닐인 화합물.

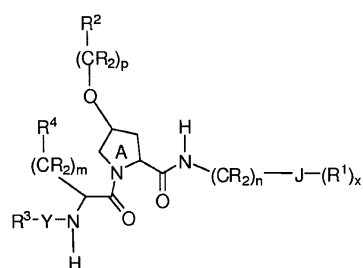
청구항 3

제1항에 있어서, Y가 결합, SO₂ 또는 -O-(CO)-인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 2의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 2>



상기 식에서,

R²는 비치환 페닐, 또는 할로, SO₂(C₁₋₆ 알킬), 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬 또는 할로젠화된 C₁₋₆ 알콕시에 의해 치환된 페닐이고;

J는 페닐이고;

R³은 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐 또는 -(CR₂)₁-R⁵이거나; 또는 NH-Y-R³은 함께 NH₂를 형성하고;

(CR₂) 중 각 R은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

m 및 n은 독립적으로 1 또는 2이고;

p는 1이고;

R¹, R⁴, R⁵, R, Y 및 x는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 5

제4항에 있어서, x가 1 또는 2인 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, Y가 SO₂인 화합물.

청구항 7

제4항에 있어서, R²가 페닐 또는 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 8

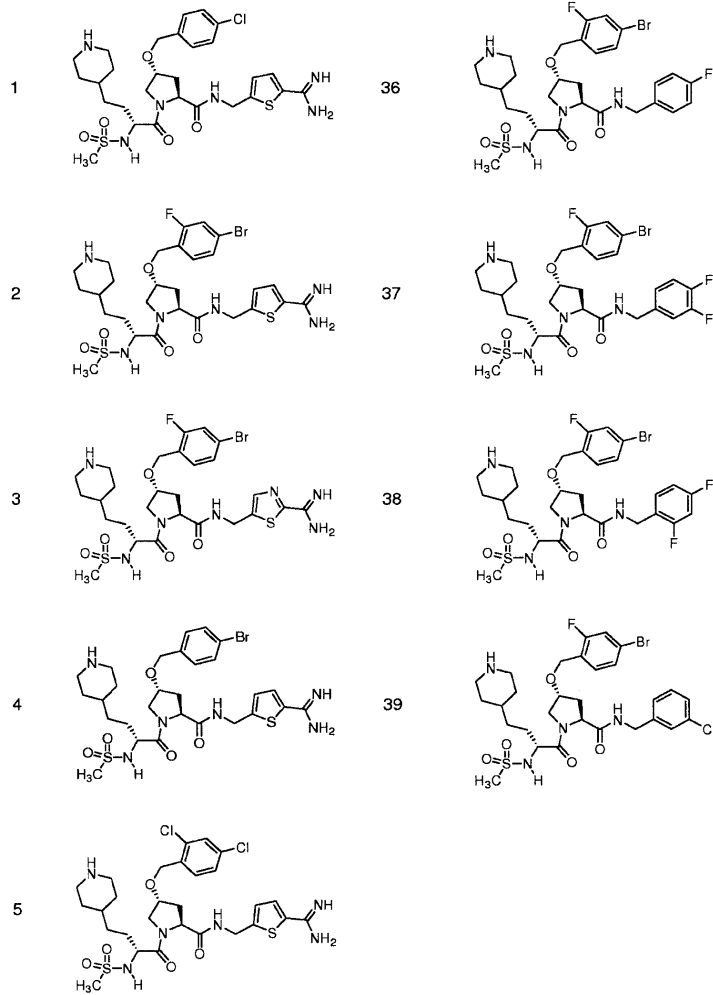
제4항에 있어서, R^3 이 C_{1-6} 알킬 또는 벤질인 화합물.

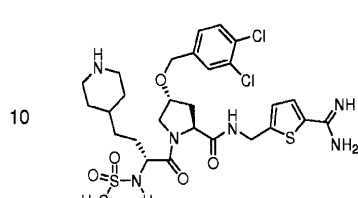
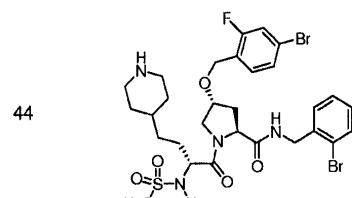
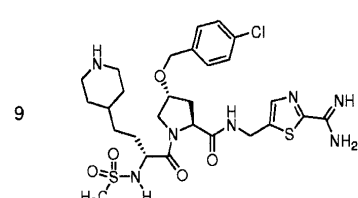
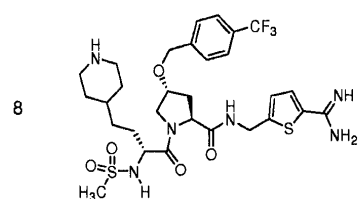
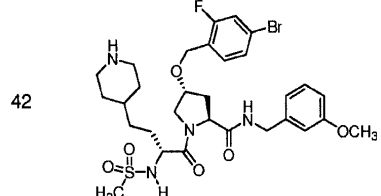
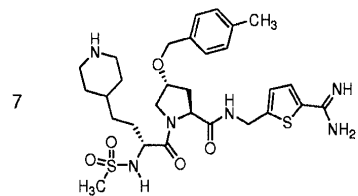
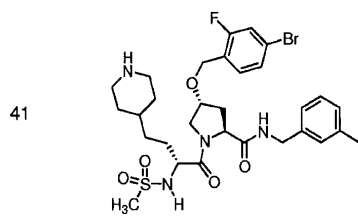
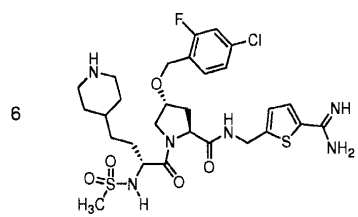
청구항 9

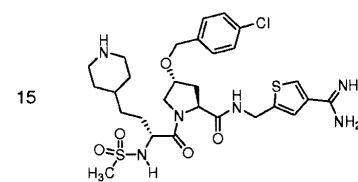
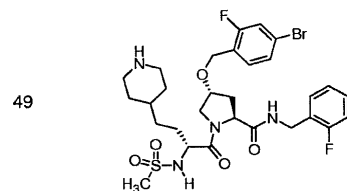
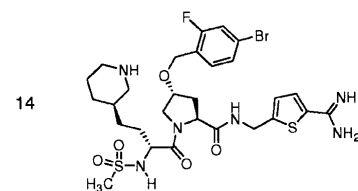
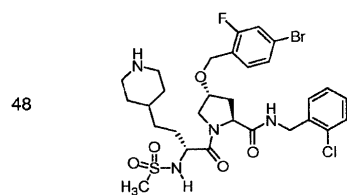
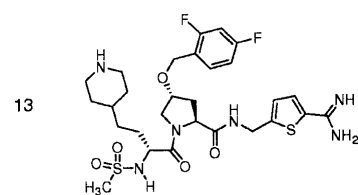
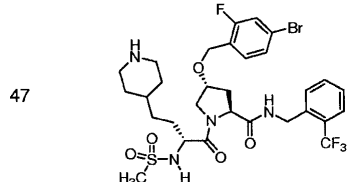
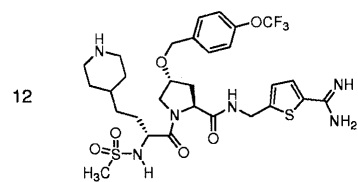
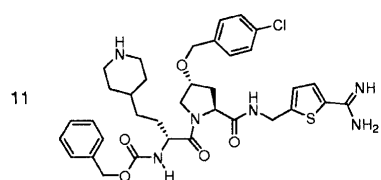
제4항에 있어서, R^4 가 피페리딘인 화합물.

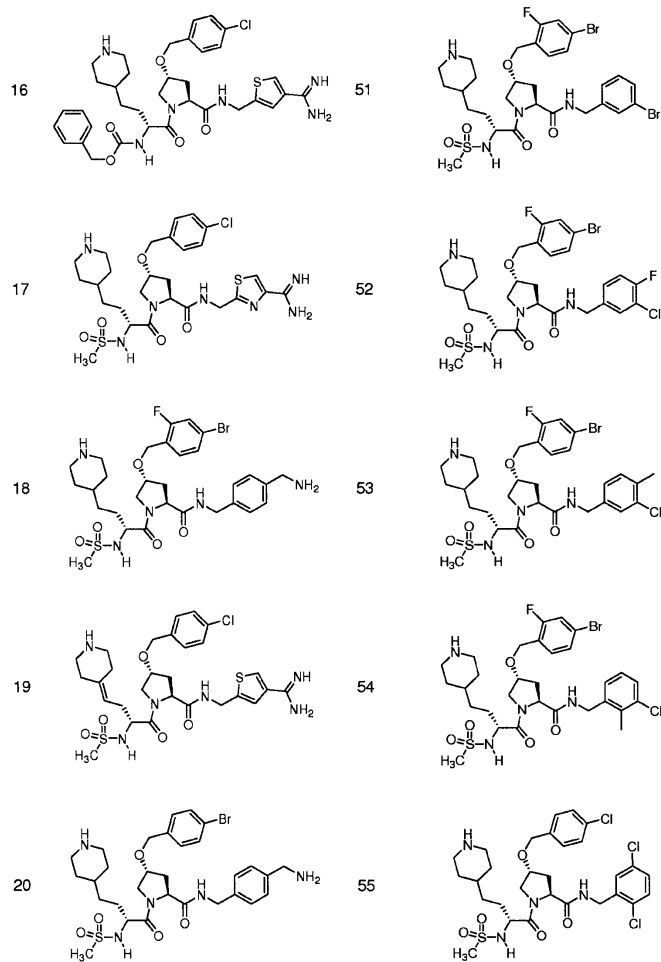
청구항 10

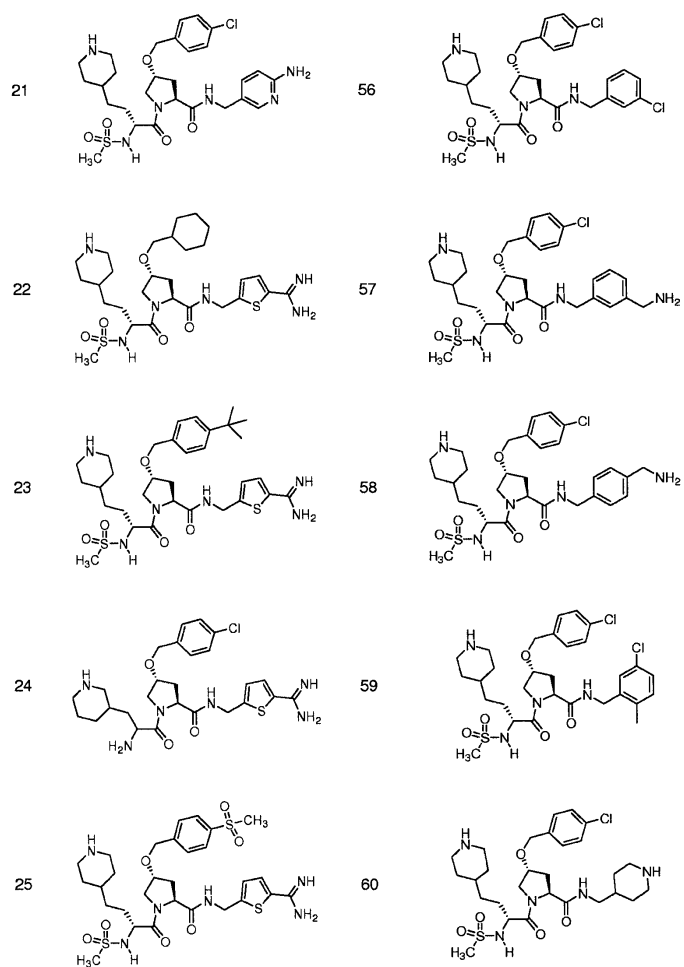
제1항에 있어서,

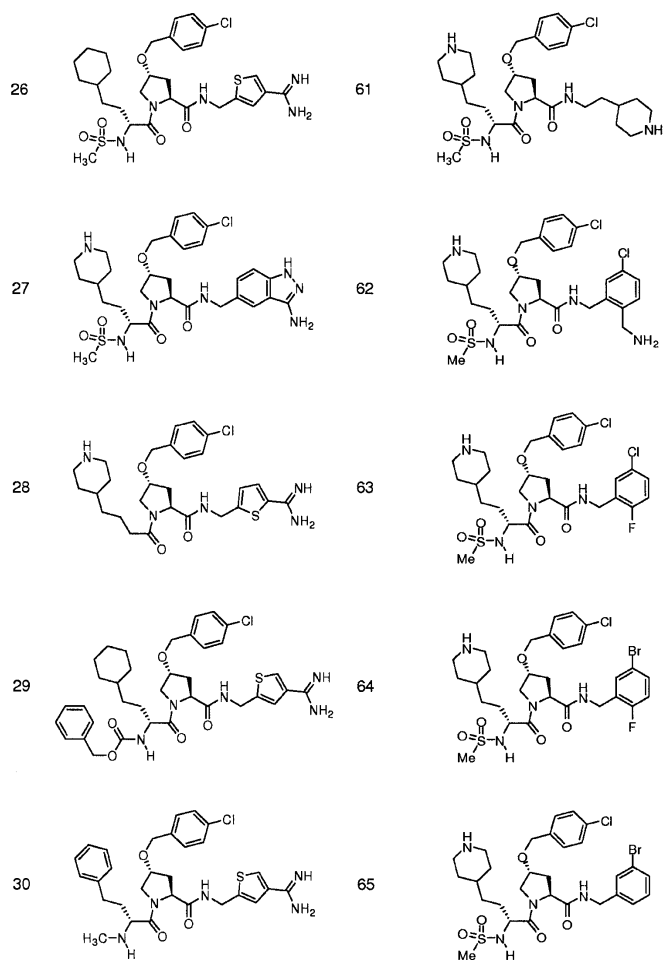


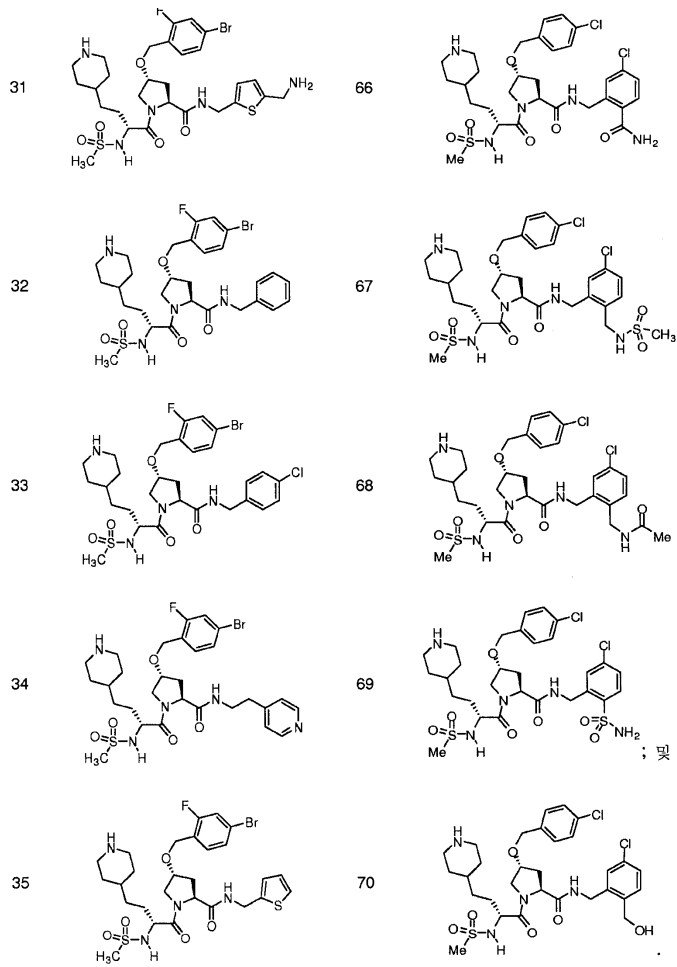








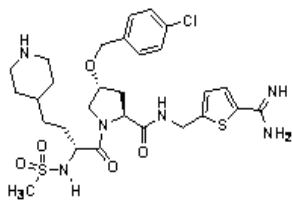




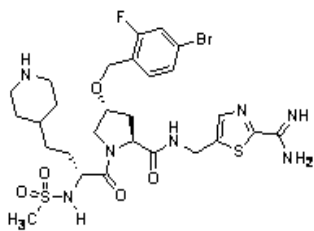
로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서,



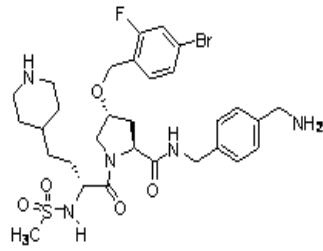
및



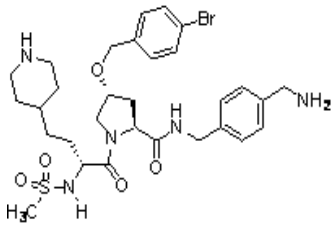
로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서,



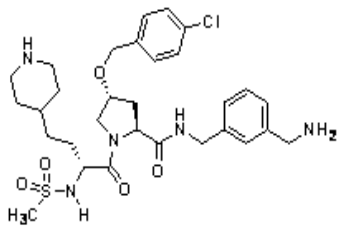
및



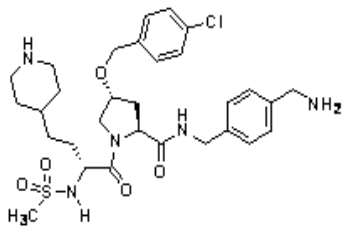
로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서,



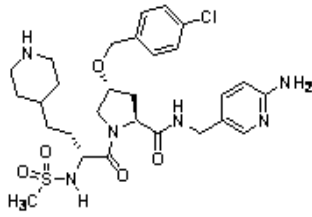
및



로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

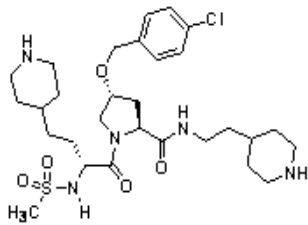
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

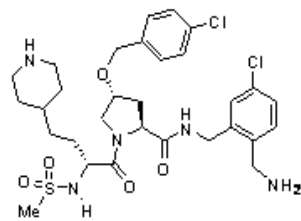
제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서,



인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

명세서

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2007년 2월 23일에 출원된 미국 가출원 제60/891,474호 및 2007년 1월 10일에 출원된 미국 가출원 제 60/884,334호에 관한 것이며, 이들 출원 각각은 그의 전문이 본원에 포함된다.

기술분야

[0003] 본 발명은 일반적으로 채널 활성화 프로테아제(channel activating protease: CAP) 억제제에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 프로스타신(prostasin)은 다양한 포유류 조직에 존재하는 트립신-유사 세린 프로테아제이다. 이는 세포의 세포 외막에서 발견되지만, 정액, 뇨 및 기도 표면 액체와 같은 체액으로 분비될 수도 있는 막 고정 프로테아제이다. 프로스타신 (PRSS8)은 매트립타제, CAP2, CAP3, 트립신, PRSS22, TMPRSS11, 카텝신 A 및 호중구 엘라스타제와 같은 프로테아제와 함께, 아밀로라이드-민감성 상피 나트륨 채널 (ENaC)의 활성을 자극할 수 있다. 이들 효소를 억제함으로써 상피 이온 수송이 변경될 수 있고, 따라서 상피 막을 가로지르는 유체 항상성이 달라질 수 있다. 예를 들어, 신장에서의 CAP 억제는 이뇨를 촉진시키는 반면, 기도에서의 CAP 억제는 폐에서 점액 및 가래의 청소를 촉진시키는 것으로 사려된다. 따라서, 신장에서의 CAP 억제는 고혈압을 치료하는데 치료적으로 사용될 수 있다. 기도에서의 CAP 억제는 환자를 2차 세균 감염에 취약하게 만드는 경향이 있는 호흡기 분비의 침체를 예방한다.

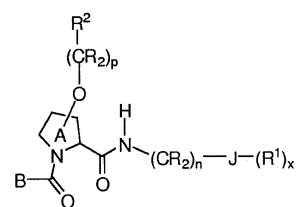
발명의 상세한 설명

[0005] 본 발명의 기재내용

[0006] 본 발명은 채널 활성화 프로테아제 (CAP)를 조절하기 위한 화합물, 제약 조성물, 및 이러한 화합물의 사용 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 조성물은 프로스타신, PRSS22, TMPRSS11 (예를 들어, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), 매트립타제 (MTSP-1), CAP2, CAP3, 트립신, 카텝신 A 및 호중구 엘라스타제를 조절하는데 사용될 수 있다.

[0007] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 1

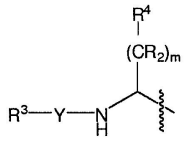


[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] $O-(CR_2)_p-R^2$ 는 고리 A의 임의의 위치에서의 치환기이고;

[0011] J는 5- 내지 12-원 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리, N, O 및/또는 S를 포함하는 헤테로시클릭 고리, 아릴 또는 헤테로아릴 고리이며, 단 J는 트리아졸릴이 아니고;



[0012]

B는 R^3-Y-NH 또는 $(CR_2)_k-R^5$ 이고;

[0013]

Y는 결합, $-SO_2-$, $-NHCO-$ 또는 $-O-(CO)-$ 이고;

[0014]

R^1 은 할로, $-(CR_2)_1-NR^6R^7$, $-(CR_2)_1-NRC(=NR)-NR^6R^7$, $-(CR_2)_1-C(=NR)-NR^6R^7$, $-C(O)-(CR_2)_1-NR^6R^7$, $-(CR_2)_1-NR-SO_2R^6$, $-(CR_2)_1-NR-C(O)-R^6$, $-(CR_2)_1-SO_2NR^6R^7$ 또는 $-(CR_2)_1-OR^6$, 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐이거나; 또는 임의로 치환된 카르보시클릭 고리, 헤테로시클릭 고리, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0015]

R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-(CR_2)_1-R^5$ 이고;

[0016]

다르게는, $NH-Y-R^3$ 은 함께 NH_2 를 형성하고;

[0017]

R^2 , R^4 및 R^5 는 독립적으로, 임의로 치환된 5- 내지 12-원 카르보시클릭 고리, 헤테로시클릭 고리, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-CR=P(E)$ 이고, 여기서 P는 C 또는 N이고, 고리 E는 P와 함께 임의로 치환된 5- 내지 12-원 모노시클릭 또는 융합된 고리를 형성하고;

[0018]

R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-(CR_2)_1-R^5$ 이고;

[0019]

각 R은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐이고;

[0020]

l은 0 내지 6이고;

[0021]

k, m, n 및 p는 독립적으로 1 내지 6이고;

[0022]

x는 0 내지 4이고;

[0023]

단, $NH-Y-R^3$ 이 함께 NH_2 를 형성하는 경우 R^4 는 피페리디닐이고;

[0024]

B가 $(CR_2)_k-R^5$ 인 경우 R^5 는 피페리디닐이다.

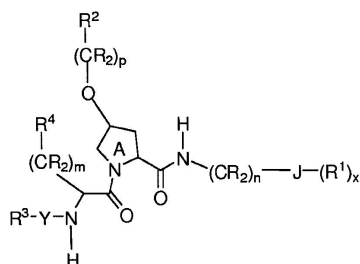
[0025]

상기 화학식 1에서, J는 티오펜릴, 티아졸릴, 페닐, 피리딜, 인다졸릴, 피페리디닐 또는 피롤리디닐일 수 있다. 다른 예에서, R^2 는 페닐 또는 시클로헥실일 수 있으며, 이들은 각각 할로, $SO_2(C_{1-6}$ 알킬), 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시, 예컨대 임의로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시에 의해 치환될 수 있다.

[0026]

한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 제공한다.

화학식 2

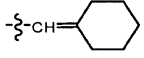
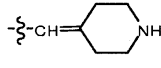


[0027]

상기 식에서,

[0029]

R^2 및 J는 독립적으로, 임의로 치환된 6-원 아릴이고;

- [0030] R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-(CR_2)_1-R^5$ 이거나; 또는 $NH-Y-R^3$ 은 함께 NH_2 를 형성하고;
- [0031] (CR_2) 중 각 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0032] m, n 및 p는 독립적으로 1 또는 2이다.
- [0033] 상기 화학식 1 또는 2에서, Y는 결합, SO_2 또는 $-O-(CO)-$ 일 수 있다. 다른 예에서, R^1 은 할로, C_{1-6} 알킬, CF_3 , OCF_3 , 페닐, $-(CR_2)_1-NR^6R^7$, $-(CR_2)_1-C(=NR)-NR^6R^7$, $-C(O)-(CR_2)_1-NR^6R^7$, $-(CR_2)_1-NR-SO_2R^6$, $-(CR_2)_1-NR-C(O)-R^6$, $-(CR_2)_1-SO_2NR^6R^7$ 또는 $-(CR_2)_1-OR^6$ 이고, 여기서 각 l은 0 또는 1이고, R, R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0034] 상기 화학식 1 또는 2에서, R^4 는 임의로 치환된 5- 또는 6-원 카르보시클릭 고리, 헤테로시클릭 고리, 아릴, 헤테로아릴 또는 $—CR=P(E)$ 일 수 있고, 여기서 P는 C 또는 N이고, 고리 E는 P와 함께 임의로 치환된 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리를 형성한다. 예를 들어, R^4 는 임의로 치환된 피페리디닐, 시클로헥실, 페닐, 또는  일 수 있다. 또는  일 수 있다.
- [0035] 구체적인 예에서, 화학식 2의 R^3 은 C_{1-6} 알킬 또는 임의로 치환된 벤질이다. 일부 예에서, Y는 SO_2 이다. 다른 예에서, R^4 는 임의로 치환된 피페리디닐이다. 또 다른 예에서, J 및 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 페닐이다. 예를 들어, J는 1 내지 3개의 R^1 (즉, 여기서 x는 1 내지 3임)에 의해 치환될 수 있고, R^2 는 할로에 의해 임의로 치환될 수 있다.
- [0036] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 1 또는 2의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0037] 또한, 본 발명은 계 또는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 1 또는 2의 화합물, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여함으로써 채널 활성화 프로테아제를 조절하는 것을 포함하는, 채널 활성화 프로테아제를 조절하는 방법을 제공한다.
- [0038] 한 실시양태에서, 본 발명은 세포 또는 조직계 또는 포유동물에게, 치료상 유효량의 화학식 1 또는 2의 화합물, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 투여함으로써 채널 활성화 프로테아제를 억제하는 것을 포함하는, 채널 활성화 프로테아제를 억제하는 방법을 제공한다 (여기서, 상기 채널 활성화 프로테아제는 프로스타신, PRSS22, TMPRSS11 (예를 들어, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), 매트립타제 (MTSP-1), CAP2, CAP3, 트립신, 카텝신 A 또는 호중구 엘라스타제임). 구체적인 예에서, 본 발명은 프로스타신을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0039] 다른 측면에서, 본 발명은 세포 또는 조직계 또는 포유동물에게 유효량의 화학식 1 또는 2의 화합물, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 제약 조성물을 임의로 제2 치료제와 조합하여 투여함으로써 채널 활성화 프로테아제에 의해 매개되는 증상을 치료하는 것을 포함하는, 채널 활성화 프로테아제에 의해 매개되는 증상을 완화하거나 치료하는 방법을 제공한다 (여기서, 상기 채널 활성화 프로테아제는 프로스타신, PRSS22, TMPRSS11 (예를 들어, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), 매트립타제 (MTSP-1), CAP2, CAP3, 트립신, 카텝신 A 또는 호중구 엘라스타제임).
- [0040] 또한, 본 발명은 채널 활성화 프로테아제에 의해 매개되는 증상을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 1 또는 2의 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 채널 활성화 프로테아제에 의해 매개되는 증상을 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서, 임의로 제2 치료제와 조합된 화학식 1 또는 2의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0041] 구체적인 예에서, 본 발명의 화합물은 프로스타신-매개 증상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 제2 치료제는 항염증제, 기관지확장제, 항히스타민제, 진해제, 항생제 또는 DNase일 수 있으며, 이는 화학식 1 또는 2의 투여 전, 후 또는 그와 동시에 투여된다. 일부 예에서, 본 발명의 화합물은 기관지 상피 세포,

특히 인간 기관지 상피 세포로 투여된다.

- [0042] 본 발명의 화합물을 사용하여 완화되거나 치료될 수 있는 증상의 예로는, 이온 수송 상피를 가로지르는 유체의 이동, 또는 호흡기 조직에서의 점액 및 가래의 축적, 또는 이들의 조합과 관련되는 증상이 포함되나, 여기에 제한되지는 않는다. 일부 예에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 매개될 수 있는 증상은 만성 섬유증, 원발성 섬모운동이상증, 폐 압증, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식 또는 기도 감염이다.
- [0043] 정의
- [0044] "알킬"은 하나의 잔기 및 다른 기, 예를 들어 할로-치환된-알킬 및 알콕시의 구조적 요소로서 지칭되며, 직쇄 또는 분지형일 수 있다. 본원에서 사용되는 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 임의로 할로겐화될 수 있거나 (예를 들어, CF_3), 또는 헤테로원자, 예컨대 NR, O 또는 S로 치환되거나 대체된 탄소를 하나 이상 가질 수 있다 (예를 들어, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, 알킬티올, 티오알콕시, 알킬아민 등).
- [0045] "아릴"은 탄소 원자를 함유하는 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 방향족 고리를 지칭한다. 예를 들어, 아릴은 페닐 또는 나프틸일 수 있다. "아릴렌"은 아릴기로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다.
- [0046] 본원에서 사용되는 "헤테로아릴"은 고리 원 중 하나 이상이 헤테로원자인, 상기 아릴에 대해 정의된 바와 같다. 헤테로아릴의 예로는 피리딜, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조[1,3]디옥솔, 이미다졸릴, 벤조-이미다졸릴, 피리미디닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 티에닐 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.
- [0047] 본원에서 사용되는 "카르보시클릭 고리"는, 예를 들어 =O로 임의로 치환될 수 있는 탄소 원자를 함유하는, 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노시클릭, 융합된 바이시클릭 또는 가교된 폴리시클릭 고리를 지칭한다. 카르보시클릭 고리의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로프로필렌, 시클로헥사논 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.
- [0048] 본원에서 사용되는 "헤테로시클릭 고리"는 하나 이상의 고리 탄소가 헤테로원자인, 상기 카르보시클릭 고리에 대해 정의된 바와 같다. 예를 들어, 헤테로시클릭 고리는 N, O, S, $-\text{N}=-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ 또는 $-\text{NR}-$ (여기서, R은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 보호기일 수 있음)을 함유할 수 있다. 헤테로시클릭 고리의 예로는 모르폴리노, 피롤리디닐, 피롤리디닐-2-온, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리디닐온, 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데스-8-일 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.
- [0049] 달리 나타내지 않는한, 치환기가 "임의로 치환된" 것으로 간주되는 경우, 이는 그 치환기가, 예를 들어 임의로 할로겐화된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아민, 알킬티오, 알키닐, 아미드, 아미노 (일치환- 및 이치환된 아미노 기 포함), 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 카르보닐, 카르보시클릭, 시아노, 시클로알킬, 할로겐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 히드록시, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 머캅토, 니트로, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오키르바밀, N-티오키르바밀, C-아미도, N-아미도, S-술폰아미도, N-술폰아미도, C-카르복시, O-카르복시, 퍼할로알킬, 퍼플루오로알킬, 실릴, 술폰닐, 티오키르바닐, 티오시아네이트, 트리할로메탄술폰닐, 및 이들의 보호된 화합물로부터 개별적으로, 독립적으로 선택된 하나 이상의 기(들)에 의해 치환될 수 있음을 의미한다. 상기 치환기의 보호된 화합물을 형성할 수 있는 보호기는 당업자에게 공지되어 있으며, 참고문헌, 예컨대 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999] 및 [Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994] (이들의 전문이 본원에 포함됨)에서 발견할 수 있다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 "공동 투여" 또는 "조합 투여" 등은 한 명의 환자에게 선택된 치료제들을 투여하는 것을 포함하는 것으로 하며, 작용제들이 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여될 필요는 없는 치료 처방계획(regimen)을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0051] 본원에서 사용되는 용어 "제약 조합물"은 활성 성분들의 혼합 또는 배합으로부터 획득되는 생성물을 지칭하며, 활성 성분의 고정된 조합 및 비-고정된 조합 둘 모두를 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 1의 화합물 및 공동-작용제가 단일 물질 또는 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 1의 화합물, 및 공동-작용제가 개별적 물질로서 동시에, 공동으로 또는 특정한 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하고, 이러한 투여는 환자의 체내에서 치료적으로 유효한 수준의 활성 성분을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법(cocktail therapy), 예를

들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0052] 용어 "치료 유효량"은 연구자, 의사, 또는 다른 임상의가 추구하는, 세포, 조직, 기관, 계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발할 대상 화합물의 양을 의미한다.

[0053] 용어 대상 화합물의 "투여" 및/또는 "투여하는"은 치료가 필요한 개체에게 본 발명의 화합물 (본 발명의 화합물의 전구-약물을 포함)을 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 및/또는 이에 따른 증상을 완화 또는 감소시키는 방법을 지칭한다.

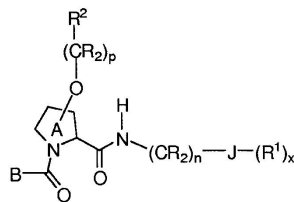
[0055] 용어 "프로스타신"은 인간 채널-활성화 프로테아제 (hCAP); 채널-활성화 프로테아제-1; 및 PRSS8, MERPOPS ID S01.159로도 언급될 수 있다.

[0056] 본 발명의 수행 방식

[0057] 본 발명은 채널 활성화 프로테아제 (CAP)를 조절하기 위한 화합물, 제약 조성물, 및 이러한 화합물의 사용 방법을 제공한다.

[0058] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0059] <화학식 1>

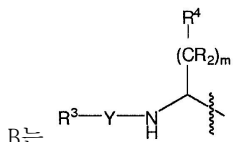


[0060]

[0061] 상기 식에서,

[0062] $O-(CH_2)_p-R^2$ 는 고리 A의 임의의 위치에서의 치환기이고;

[0063] J는 5- 내지 12-원 모노시클릭 또는 융합된 카르보시클릭 고리, N, O 및/또는 S를 포함하는 헤테로시클릭 고리, 아릴 또는 헤테로아릴 고리이며, 단 J는 트리아졸릴이 아니고;



[0064] B는 R^3-Y-NH 또는 $(CH_2)_k-R^5$ 이고;

[0065] Y는 결합, $-SO_2-$, $-NHCO-$ 또는 $-O-(CO)-$ 이고;

[0066] R^1 은 할로, $-(CH_2)_1-NR^6R^7$, $-(CH_2)_1-NRC(=NR)-NR^6R^7$, $-(CH_2)_1-C(=NR)-NR^6R^7$, $-C(O)-(CH_2)_1-NR^6R^7$, $-(CH_2)_1-NR-SO_2R^6$, $-(CH_2)_1-NR-C(O)-R^6$, $-(CH_2)_1-SO_2NR^6R^7$ 또는 $-(CH_2)_1-OR^6$, 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐이거나; 또는 임의로 치환된 카르보시클릭 고리, 헤테로시클릭 고리, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0067] R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-(CH_2)_1-R^5$ 이고;

[0068] 다르게는, $NH-Y-R^3$ 은 함께 NH_2 를 형성하고;

[0069] R^2 , R^4 및 R^5 는 독립적으로, 임의로 치환된 5- 내지 12-원 카르보시클릭 고리, 헤테로시클릭 고리, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $—CR=P(E)$ 이고, 여기서 P는 C 또는 N이고, 고리 E는 P와 함께 임의로 치환된 5- 내지 12-원 모노시클릭 또는 융합된 고리를 형성하고;

[0070] R^6 및 R^7 은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-(CR_2)_1-R^5$ 이고;

[0071] 각 R은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐이고;

[0072] l은 0 내지 6이고;

[0073] k, m, n 및 p는 독립적으로 1 내지 6이고;

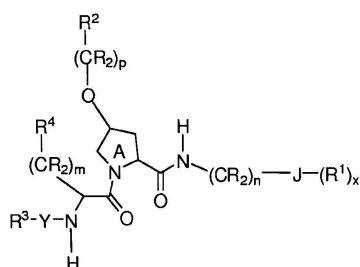
[0074] x는 0 내지 4이고;

[0075] 단, $NH-Y-R^3$ 이 함께 NH_2 를 형성하는 경우 R^4 는 피페리디닐이고;

[0076] B가 $(CR_2)_k-R^5$ 인 경우 R^5 는 피페리디닐이다.

[0077] 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 제공한다.

[0078] <화학식 2>



[0079]

[0080] 상기 식에서,

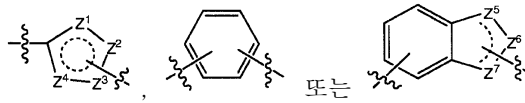
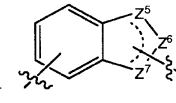
[0081] R^2 및 J는 독립적으로, 임의로 치환된 6-원 아릴이고;

[0082] R^3 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐 또는 $-(CR_2)_1-R^5$ 이거나; 또는 $NH-Y-R^3$ 은 함께 NH_2 를 형성하고;

[0083] (CR_2) 중 각 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0084] m, n 및 p는 독립적으로 1 또는 2이다.

[0085] 다르게는, 상기 화학식 1 및 2의 k, m, n 및 p는 독립적으로 0 내지 6일 수 있다. 구체적인 예에서, 화학식 1의 k는 2 내지 3이고, J는 헤테로아릴, 예컨대 티오펜일이다. 다른 별도의 실시양태에서, 화학식 1 또는 2의 Y는 -CO-일 수 있다.

[0086] 상기 화학식 각각에서, J는 또한 , 또는 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 여기서 하나 이상의 $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ 및 Z^7 은 N, NR, O 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 여기서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 나머지 Z^1 내지 Z^7 원자는 CH이다.

[0087] 일부 예에서, $Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ 및 Z^7 중 적어도 2개는 N, NR, O 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 여기서 R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, 나머지 Z^1 내지 Z^7 원자는 CH이다.

[0088] 상기 화학식 1 또는 2에서, 각각의 임의로 치환된 잔기는 할로, =O, 아미노, 구아니디닐, 아미디노, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐에 의해 치환될 수 있으며, 이들 각각은 임의로 할로겐화되거나, 또는 임의로 N, O 또는 S; CO_2R^8 , $-O-(CR_2)_1-C(O)-R^8$; $-(CR_2)_1-R^8$, $-(CR_2)_1-C(O)-R^8$ 또는 $-(CR_2)_1-SO_2-R^8$ (여기서, 각 R^8 은 H, C_{1-6} 알킬, 또는 임의로 치환된 카르보시클릭 고리, 헤테로시클릭 고리, 아릴 또는 헤테로아

릴임); 또는 이들의 조합에 의해 대체되거나 치환될 수 있는 탄소를 가질 수 있다.

[0089] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 모든 적합한 동위원소 변형체를 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 동위원소 변형체는, 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 것과는 다른 원자 질량을 갖는 원자로 대체되어 있는 것으로 정의된다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소 및 산소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 이 포함되나 여기에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 특정한 동위원소 변형체, 예를 들어 ^3H 또는 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 있어서 유용하다. 구체적인 예에서, ^3H 및 ^{14}C 동위원소가 이들의 제조 및 검출의 용이성으로 인해 사용될 수 있다. 다른 예에서, ^2H 와 같은 동위원소에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예컨대 생체내 반감기 증가 또는 투여 요구량 감소로 인해 특정한 치료적 이점을 나타낸다. 대체로, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 동위원소 변형체는 적합한 시약의 적절한 동위원소 변형체를 사용하는 통상적인 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0090] 본 발명의 화합물 및 조성물은 채널 활성화 프로테아제를 조절하는데 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 조절될 수 있는 채널 활성화 프로테아제의 예로는 프로스타신, PRSS22, TMPRSS11 (예를 들어, TMPRSS11B, TMPRSS11E), TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4 (MTSP-2), 매트립타제 (MTSP-1), CAP2, CAP3, 트립신, 카텝신 A 또는 호중구 엘라스타제가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명의 화합물은 이온 채널, 예컨대 상피 나트륨 채널의 활성을 자극하는 프로테아제의 활성을 억제할 수 있고, CAP-관련 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0091] 약리학 및 유용성

[0092] 본 발명의 화합물은 채널 활성화 프로테아제, 특히 트립신-유사 세린 프로테아제, 예컨대 프로스타신의 활성을 조절하고, 그 자체로서, 질환의 병리학 및/또는 증상학에서, 예를 들어 프로스타신이 원인이 되는 질환 또는 장애를 치료하는데 유용하다.

[0093] 채널 활성화 프로테아제, 특히 트립신-유사 세린 프로테아제, 예컨대 프로스타신의 억제에 의해 매개되는 질환은 상피 막을 가로지르는 체액량의 조절과 관련되는 질환을 포함한다. 예를 들어, 기도 표면 액체량은 점액섬모 청소 및 폐 건강 유지의 중요한 조절인자이다. 채널 활성화 프로테아제의 억제는 기도 상피의 점막면에 유체의 축적을 촉진시킴으로써, 점액 청소를 촉진시키고 호흡기 조직 (폐 기도 포함)에서의 점액 및 가래의 축적을 방지할 것이다. 이러한 질환으로는 호흡기 질환, 예컨대 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식, 기도 감염 (급성 및 만성; 바이러스성 및 세균성) 및 폐 암종이 포함된다. 채널 활성화 프로테아제의 억제에 의해 매개되는 질환으로는 호흡기 질환 이외에, 아마도 상피 표면에서의 보호성 표면 액체의 비정상적 생리기능, 예를 들어 구강건조증 (입안 마름증) 또는 건조각막결막염 (눈 마름증)을 포함하는, 상피를 가로지르는 비정상적 유체 조절과 관련된 질환이 또한 포함된다. 추가로, 신장에서 ENaC의 CAP 조절은 이뇨를 촉진시켜 혈압강하 효과를 유도하기 위해 사용될 수 있다.

[0094] 만성 폐쇄성 폐 질환으로는 만성 기관지염 또는 이와 관련된 호흡곤란, 폐기종, 및 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법에 따른 기도 반응항진의 악화가 포함된다. 본 발명은 또한, 유형 또는 기원이 무엇이든, 예를 들어 급성, 아라키드성(arachidic), 카타르, 크루푸스, 만성 또는 프티노이드 기관지염을 비롯한 기관지염의 치료에 대해 적용할 수 있다.

[0095] 천식에는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식, 경증 천식, 중등도 천식, 중증 천식, 기관지염성 천식, 운동-유발 천식, 직업성 천식, 및 세균 감염 후에 유발되는 천식이 포함된다. 또한, 천식에는, 천명(wheezing) 징후를 나타내고 "천명 유아" (주요 의학적 관심사인 확립된 환자 범주이며, 종종 시작 또는 초기 단계의 천식 환자로도 분류됨)로 진단받았거나 진단받을 수 있는 4세 또는 5세 미만의 대상체가 관련된 "천명-유아 증후군"으로 지칭되는 증상이 포함된다.

[0096] 채널 활성화 프로테아제의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 채널 활성화 프로테아제 억제제, 예컨대 프로스타신 억제제의 적합성은 하기된 분석 및 당업계에 알려진 방법에 따라 채널 활성화 프로테아제 억제제의 억제 효과를 측정함으로써 시험할 수 있다.

[0097] 상기에 따라, 본 발명은 추가로 치료 유효량의 화학식 1 또는 2의 화합물, 또는 이들의 제약상 허용되는 염을 상기된 임의의 질환 또는 장애의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에

서 상기 기재된 임의의 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 임의의 상기 용도에 대해, 요구되는 투여량은 투여 방식, 치료될 특정 증상 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다 (이하의 "투여 및 제약 조성물" 참조).

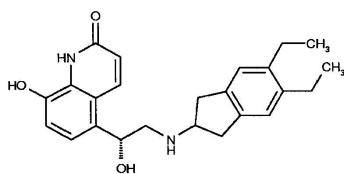
[0098] 투여 및 제약 조성물

[0099] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 치료제와 조합하여, 당업계에 알려진 임의의 통상적이며 허용가능한 방식을 통해 치료 유효량으로 투여될 것이다.

[0100] 또한, 본 발명의 채널 활성화 프로테아제 억제제는 다른 치료제와 조합하여 사용하기 위한 공동-치료제로서 유용하다. 예를 들어, 채널 활성화 프로테아제 억제제는 항염증제, 기관지확장제, 항히스타민제 또는 진해제, 항생제 또는 DNase 치료제와 조합하여 사용할 수 있다. 채널 활성화 프로테아제 억제제 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제약 조성물일 수 있다. 채널 활성화 프로테아제 억제제는 고정된 제약 조성물로 다른 치료제와 함께 혼합될 수 있거나, 또는 다른 치료제의 투여 전, 후 또는 그와 동시에 개별적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조합물은 특히 상기 언급된 것과 같은 만성 섬유증, 또는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료시에, 예를 들어 상기 약물의 치료 활성의 증강제로서, 또는 요구되는 투여량 또는 상기 약물의 잠재적 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용할 수 있다.

[0101] 적합한 항염증성 치료제로는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부테소나드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소나드 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 국제 특허 출원 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (예를 들어, 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 및 WO 04/66920에 기재된 스테로이드; 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 예컨대 DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 및 WO 04/26248에 기재된 것; LTD4 길항제, 예컨대 몬텔루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트 (아리플로(ARIFLO, 등록상표), 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)사), 로플루밀라스트(ROFLUMILAST, 등록상표) (빅 굴덴(Byk Gulden)사), V-11294A (나프(Napp)사), BAY19-8004 (바이엘(Bayer)사), SCH-351591 (쉐링-플로우(Schering-Plough)사), 아로필린(AROFYLLINE, 등록상표) (알미랄 프로데스파마(Almirall Prodesfarma)사), PD189659 / PD168787 (파케-데이비스(Parke-Davis)사), AWD-12-281 (아스타 메디카(Asta Medica)사), CDC-801 (셀진(Celgene)사), SelCID(TM) CC-10004 (셀진사), VM554/UM565 (베르날리스(Vernalis)사), T-440 (다나베(Tanabe)사), KW-4490 (교와 하코고교(Kyowa Hakko Kogyo)사), 및 WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 및 WO 04/037805에 개시된 것; 및 아테노신 A_{2B} 수용체 길항제, 예컨대 WO 02/42298 (이들 각각은 그의 전문이 본원에 포함됨)에 기재된 것이 포함된다.

[0102] 적합한 기관지확장성 치료제로는 베타-2 아드레날린수용체 효능제, 예컨대 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 포르모테롤, 카르모테롤, 또는 이들의 제약상 허용되는 염; 및 WO 00/75114에 기재된 바와 같은 화학식 1의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 화학식



의 화합물; WO 04/16601의 화학식 1의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매 화물 형태); 및 EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083 및 WO 04/80964 (이들 각각은 그의 전문이 본원에 포함됨)의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

[0103] 적합한 기관지확장성 치료제로는 또한 항콜린성 또는 항무스카린성 작용제, 특히 이프라트로퓜 브로마이드, 옥시트로퓜 브로마이드, 티오토로퓜 염 및 CHF 4226 (키에시(Chiesi)사), 및 글리코피롤레이트, 또한 EP 424021, US 3714357, US 5171744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495,

WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 및 WO 04/05285 (이들 각각은 그의 전문이 본원에 포함됨)에 기재된 것이 포함된다.

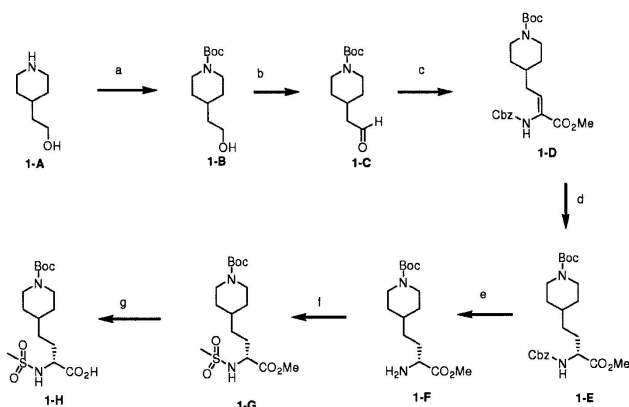
- [0104] 적합한 이중 항염증성 및 기관지확장성 치료제로는 이중 베타-2 아드레날린수용체 효능제 / 무스카린성 길항제, 예컨대 US 2004/0167167, WO 04/74246 및 WO 04/74812에 개시된 것이 포함된다.
- [0105] 적합한 항히스타민성 치료제로는 세티리진 히드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜히드라민 및 퀵소페나딘 히드로클로라이드, 액티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘, 및 JP 2004107299, WO 03/099807 및 WO 04/026841 (이들 각각은 그의 전문이 본원에 포함됨)에 개시된 것이 포함된다.
- [0106] 적합한 항생제로는 마크롤라이드 항생제, 예를 들어 토브라마이신 (토비(TOBI, 상표명))이 포함된다.
- [0107] 적합한 DNase 치료제로는 DNA를 선택적으로 절단하는, 재조합 인간 데옥시리보뉴클레아제 I (rhDNase)의 고도로 정제된 용액인 도르나제 알파 (폴모자임(PULMOZYME, 상표명))가 포함된다. 도르나제 알파는 만성 섬유증의 치료에 사용된다.
- [0108] 채널 활성화 프로테아제 억제제와 항염증성 치료제와의 다른 유용한 조합은 케모카인 수용체 길항제, 예를 들어 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 웨팅-플로우사 길항제인 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 다께다(Takeda)사 길항제, 예컨대 N-[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸-페닐)-5H-벤조-시클로헥텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아민-옴 클로라이드 (TAK-770), 및 US 6166037, WO 00/66558, WO 00/66559, WO 04/018425 및 WO 04/026873 (이들 각각은 그의 전문이 본원에 포함됨)에 기재된 CCR-5 길항제와의 조합이다.
- [0109] 본 발명에 따른 프로스타신의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료시에, 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 본 발명의 채널 활성화 프로테아제 억제제는 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어 정제, 캡슐제 또는 액상 형태로 경구로; 예를 들어 주입가능한 용액제 또는 현탁액제 형태로 비경구로; 또는, 예를 들어 적절한 비강내 전달 장치 (예를 들어, 당업계에 알려진 것과 같은 비내 스프레이)를 사용하여 에어로졸 또는 다른 분무가능한 제제 형태로 비강내로; 또는 특히 네블라이저(nebulizer)를 사용하여 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0110] 채널 활성화 프로테아제 억제제는 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 제약 조성물로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 건조 분말제, 정제, 캡슐제 및 액상일 수 있으며, 또한 다른 제제화 성분 및 당업계에 알려진 기술을 사용하여 제조할 수 있는 주사액제, 주입액제 또는 흡입 현탁액제일 수 있다.
- [0111] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 채널 활성화 프로테아제 억제제의 투여량은 활성 성분의 활성 및 작용의 지속기간, 치료될 증상의 중증도, 투여 방식, 대상체의 종, 성별, 인종적 태생, 연령 및 체중, 및/또는 대상체의 개별적 상태와 같은 다양한 요인들에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 온혈 동물, 특히 체중이 약 75 kg인 인간에의 투여 (예를 들어, 경구 투여)를 위한 통상적인 1일 투여량은 대략 0.7 mg 내지 대략 1400 mg, 보다 구체적으로 대략 5 mg 내지 대략 200 mg인 것으로 추정된다. 상기 투여량을, 예를 들어 5 내지 200 mg을 단일 투여량으로 투여하거나 또는 여러 부분 투여량으로 투여할 수 있다.
- [0112] 조성물이 에어로졸 제형을 포함하는 경우, 이는 히드로-플루오로-알칸 (HFA) 분사제, 예컨대 HFA134a 또는 HFA227, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있으며, 당업계에 알려진 1종 이상의 공용매, 예컨대 에탄올 (20 중량 % 이하); 1종 이상의 계면활성제, 예컨대 올레산 또는 소르비탄 트리올레에이트; 및/또는 1종 이상의 벌크화제, 예컨대 락토스를 함유할 수 있다. 조성물이 건조 분말제를 포함하는 경우, 이는 예를 들어, 입자 직경이 10 마이크로미터 이하인 채널 활성화 프로테아제 억제제를, 임의로는 요망되는 입도 분포의 희석제 또는 담체 (예컨대, 락토스), 및 습기로 인한 제품 성능 악화를 막는데 도움이 되는 화합물 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트)과 함께 함유할 수 있다. 조성물이 분무 제제를 포함하는 경우, 이는 예를 들어, 물, 공용매 (예컨대, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜), 및 계면활성제일 수 있는 안정화제를 함유하는 비히클 중에 용해되거나 현탁된 채널 활성화 프로테아제 억제제를 함유할 수 있다.
- [0113] 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 흡입가능한 형태, 예를 들어 에어로졸 또는 다른 분무가능한 조성물, 또는 흡입가능한 미립자, 예를 들어 미분쇄된 형태의 화학식 1 또는 2의 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 흡입가능한 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 흡입가능한 약제; 흡입가능한 형태의 본 발명의 화합물을 흡입 장치와 함께 포함하는 의약품; 및 흡입가능한 형태의 본 발명의 화합물을 함유하는 흡입 장치를 제공한다.

- [0114] 본 발명의 화합물의 제조 방법
- [0115] 본 발명의 화합물은 실시예에서 예시된 하기 절차에 따라 제조할 수 있다.
- [0116] 기재된 반응에서, 최종 생성물에서 요구되는 반응성 관능기 (예를 들어, 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시기)는 반응 중 이들의 원치않는 참여를 막기 위해 당업계에 알려진 보호기를 사용하여 보호할 수 있다. 통상적 보호기가 표준 지침에 따라 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991] 참조).
- [0117] 또한, 본 발명의 화합물은 유리 염기 형태의 화합물을 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산과 반응시켜 제약상 허용되는 산 부가염으로서 제조할 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염기 부가염은, 유리 산 형태의 화합물을 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조할 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물의 염 형태는 출발 물질 또는 중간체의 염을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0118] 유리 산 또는 유리 염기 형태의 본 발명의 화합물은 각각 상응하는 염기 부가염 또는 산 부가염으로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 산 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 염기 (예를 들어, 수산화암모늄 용액, 수산화나트륨 등)로 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 전환될 수 있다. 염기 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 산 (예를 들어, 염산 등)으로 처리함으로써 상응하는 유리 산으로 전환될 수 있다.
- [0119] 산화되지 않은 형태의 본 발명의 화합물은, 0 내지 80°C의 적합한 불활성 유기 용매 (예를 들어, 아세토니트릴, 에탄올, 수성 디옥산 등) 중에서 환원제 (예를 들어, 황, 이산화황, 트리페닐포스핀, 리튬 보로히드라이드, 나트륨 보로히드라이드, 삼염화인, 삼브롬화인 등)로 처리함으로써 본 발명의 화합물의 N-옥시드로부터 제조할 수 있다.
- [0120] 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체는 당업자에게 알려진 방법으로 제조할 수 있다 (예를 들어, 자세한 사항에 대해서는 문헌 [Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985] 참조). 예를 들어, 비-유도체화된 본 발명의 화합물을 적합한 카르바미late화제 (예를 들어, 1,1-아실옥시알킬카르바노클로리데이트, 파라-니트로페닐 카르보네이트 등)와 반응시켜 적절한 전구약물을 제조할 수 있다.
- [0121] 본 발명의 화합물의 보호된 유도체는 당업자에게 알려진 방식에 의해 제조할 수 있다. 보호기의 생성 및 이의 제거에 대해 적용할 수 있는 기술의 상세한 설명은 문헌 [T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999]에서 발견할 수 있다.
- [0122] 본 발명의 화합물은 편리하게 제조할 수 있거나, 또는 본 발명의 공정 동안에 용매화물 (예를 들어, 수화물)로서 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 수화물은 디옥신, 테트라히드로푸란 또는 메탄올과 같은 유기 용매를 사용한 수성/유기 용매 혼합물로부터의 재결정화에 의해 편리하게 제조할 수 있다.
- [0123] 본 발명의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분할제(resolving agent)와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 개별적 입체이성질체로서 제조할 수 있다. 거울상이성질체의 분할은 본 발명의 화합물의 공유결합성 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행할 수 있으나, 분리할 수 있는 착물 (예를 들어, 결정성 부분입체이성질체 염)이 바람직하다. 부분입체이성질체들은 물성 (예를 들어, 용점, 비등점, 용해도, 반응성 등)이 서로 상이하며, 이러한 차이점을 이용하여 손쉽게 분리할 수 있다. 부분입체이성질체는 크로마토그래피, 또는 용해도의 차이에 근거한 분리/분할 기법에 의해 분리할 수 있다. 이어서, 라세미화를 유도하지 않는 임의의 실용적인 수단에 의해, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 분할제와 함께 회수한다. 라세미 혼합물로부터의 화합물의 입체이성질체의 분할에 대해 적용할 수 있는 기술의 보다 상세한 설명은 문헌 [Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981]에서 발견할 수 있다.
- [0124] 요약하면, 본 발명의 화합물은 실시예에 예시된 것과 같이 제조할 수 있으며, 화학식 1 및 2의 화합물은
- [0125] (a) 임의로, 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 염으로 전환시키는 단계;
- [0126] (b) 임의로, 염 형태의 본 발명의 화합물을 비-염 형태로 전환시키는 단계;
- [0127] (c) 임의로, 산화되지 않은 형태의 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 N-옥시드로 전환시키는 단계;
- [0128] (d) 임의로, 본 발명의 화합물의 N-옥시드 형태를 그의 산화되지 않은 형태로 전환시키는 단계;

- [0129] (e) 임의로, 이성질체들의 혼합물로부터 본 발명의 화합물의 개별 이성질체를 분할하는 단계;
- [0130] (f) 임의로, 비-유도체화된 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 전구약물 유도체로 전환시키는 단계; 및
- [0131] (g) 임의로, 본 발명의 화합물의 전구약물 유도체를 그의 비-유도체화된 형태로 전환시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조할 수 있다.
- [0132] 출발 물질의 생성이 구체적으로 기재되어 있지 않다면, 화합물은 공지되어 있거나, 또는 당업계에 알려진 방법과 유사하게 또는 하기 실시예에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 당업자는 상기 전환이 단지 본 발명의 화합물의 제조에 대한 대표적인 방법이며, 다른 잘 알려진 방법이 유사하게 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 본 발명은 하기 중간체 (참조 화합물), 및 본 발명의 화합물의 제조를 예시하는 실시예에 의해 추가로 예시되나 이에 제한되지는 않는다.

실시예

[0133] 참조 화합물 1



- [0134] **1-B:** 4-피페리딘 에탄올 (1-A) (5 g, 39.7 mmol)을 THF (120 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (5.6 mL, 40 mmol)을 첨가하고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. Boc₂O (9.59 g, 44 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 잔류물을 에틸 아세테이트 (120 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 0.1 N HCl (100 mL씩 3회) 및 염수 (100 mL로 1회)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 증발시켜, 1-B를 투명한 오일로서 수득하였다.
- [0135] **1-C:** 트리클로로이소시아누르산 (2.66 g, 11.46 mmol)을 DCM 중 알콜 1-B (2.39 g, 10.42 mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 교반하고, 0°C에서 유지시키고, 이어서 촉매량의 TEMPO를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 셀라이트 (Celite, 등록상표) 상에서 여과하였다. 유기상을 포화수성 Na₂CO₃으로 세척하고, 이어서 1 N HCl 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 증발시켜, 1-C를 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ 9.72 (1H, s), 4.07-4.01 (2H, m), 2.70-2.57 (2H, m), 2.35-2.31 (2H, m), 2.05-1.94 (1H, m), 1.64-1.46 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.30-1.02 (2H, m).

- [0137] **1-D:** -78°C에서, THF 중 Cbz-α-포스포노글리신 트리메틸 에스테르 (2.8 g, 8.45 mmol)의 용액에 1,1,3,3-테트라메틸-구아니딘 (1.022 mL, 8.14 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 알데히드 1-C (1.76 g, 7.76 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 0°C의 얼음 배스 내에 1시간 동안 둔 후, 실온으로 가온하고, 1시간 더 교반하였다. 용액을 EtOAc로 희석시키고, 1 M NaHSO₄로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (0 → 100%)을 사용하여 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제함으로써, 1-D를 백색 고체로서 수득하였다.

MS m/z 333.2 (M + 1), ^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ . 7.35-7.33 (5H, m), 6.63 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6.30 (1H, bs), 5.12 (2H, s), 4.10-4.04 (2H, m), 3.73 (3H, s), 2.67-2.62 (2H, m), 2.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.63-1.46 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.14-1.06 (2H, m).

[0139]

[0140]

1-E: 질소 하의 파르 (Parr) 용기에 1-D (1 g, 2.31 mmol) 및 MeOH (100 mL)를 채웠다. 상기 용액에 진공 및 질소 버블링을 3회 실시하고, 촉매 (R,R)-에틸-DuPHOS-Rh (COD) 트리플레이트 (30 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 60 psi 수소 가스 하에 두었다. 24시간 후에 1-E로의 전환 (99% 초과 e.e.)이 완료되었고, 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)로 정제하였다.

[0141]

1-F: 중간체 1-E를 MeOH 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 플라싱하고, Pd/탄소 (5 중량%, 테구사(Degussa))를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 50 psi의 수소 기체 하에 두고, 24시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 질소로 플라싱하고, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하였다. 케이크를 MeOH로 세척하고, 합한 유기 용액을 진공 하에 농축시켰다. 헥산을 첨가하고, 이어서 잔류 메탄올을 공비 증발시켜, 1-F를 오일로서 수득한 후, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

MS m/z 201.4 (M + 1 - Boc), ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ . 4.06-3.97

(2H, m), 3.63 (3H, s), 3.36-3.31 (1H, m), 2.63-2.50 (2H, m), 1.70-1.61 (1H, m), 1.61-1.43 (3H, m), 1.36 (3H, s), 1.55 (6H, s), 1.34-1.15 (3H, m), 1.02-1.97 (2H, m).

[0142]

[0143]

1-G: 조질의 1-F (0.6 g, 1.99 mmol)를 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 상기 용액에 2,4,6-콜리딘 (315 mg, 2.38 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 (0.170 mL, 2.19 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL)로 희석시키고, 용액을 1 M NaHSO_4 (25 mL씩 2회), 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO_4). 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 잔류물을 헥산 및 EtOAc의 구배를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제함으로써, 1-G를 수득하였다.

MS m/z 279.4 (M + 1 - Boc), ^1H NMR (CDCl_3 , 400

MHz) δ . 5.60-5.42 (1H, m), 3.99-3.96 (3H, m), 3.68 (3H, s), 2.86 (3H, m), 2.60-2.54 (2H, m), 1.79-1.77 (1H, m), 1.60-1.45 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.35-1.26 (3H, m), 1.16-0.95 (2H, m).

[0144]

[0145]

1-H: 화합물 1-G (0.70 g, 1.84 mmol)를 디옥산 (7 mL) 중에 용해시키고, 물 (4 mL) 중에 용해된 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (232 mg, 5.55 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (25 mL)로 희석시키고, 1 N NaHSO_4 (25 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO_4). 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 구배)로 정제하여, 참조 화합물 1을 백색 고체로서 수득하였다.

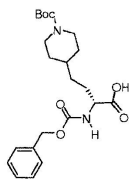
MS m/z 265.4

(M + 1 - Boc), ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ . 8.97 (1H, 넓은 s), 5.44 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.15-3.90 (3H, m), 2.94 (3H, s), 2.77-2.55 (2H, m), 1.88-1.87 (1H, m), 1.78-1.58 (3H), 1.42-1.37 (12H, m), 1.16-0.94 (2H, m).

[0146]

[0147]

참조 화합물 2



[0148]

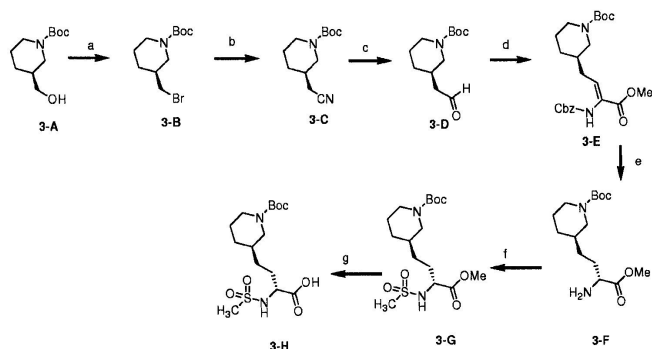
[0149] 이용한 동일 절차에 따라, 중간체 1-E를 LiOH · H₂O로 비누화시켜, 화합물 1-H를 수득하였다.

MS m/z 421.5 (M + 1), ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ.

9.75 (1H, 넓은 s), 7.26-7.41 (5H, m), 5.39 (1H, s), 5.10 (2H, s), 4.41-4.34 (1H, m), 4.46-4.03 (2H, m), 2.68-2.61 (2H, m), 1.94 -1.82 (1H, m), 1.78-1.53 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.44-1.19 (3H, m), 1.09-1.03 (2H, m).

[0150]

[0151] 참조 화합물 3



[0152]

[0153] **3-B:** 화합물 3-A (2 g, 9.28 mmol)를 THF (0.2 M) 중 CBr₄ (4.46 g, 13.47 mmol) 및 트리페닐포스핀 (3.28 g, 12.54 mmol)과 합하고, 용액을 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 대량의 에테르에 조질의 혼합물을 서서히 첨가함으로써 대부분의 트리페닐포스핀 옥시드를 침전시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 구배)로 정제하여, 화합물 3-B를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ. 4.05-3.99 (1H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.27-3.24 (2H, m), 2.84-2.77 (1H, m), 2.66-2.59 (1H, m), 1.91-1.74 (2H, m), 1.67-1.56 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.32-1.20 (2H, m).

[0154]

[0155] **3-C:** 무수 DMF (20 mL) 중 3-B (1 g, 3.6 mmol) 및 KCN (281 mg, 4.3 mmol)의 혼합물을 환류 하에 밤새 교반하였다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 1 N NaHSO₄ (50 mL씩 2회) 및 염수 (50 mL씩 2회)로 연속적으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조질의 물질을 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 구배)로 정제하여, 화합물 3-C를 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ.

3.83-3.78 (1H, m), 3.78-3.69 (1H, m), 2.87-2.73 (2H, m), 2.28-2.15 (2H, m), 1.84-1.72 (2H, m), 1.61-1.52 (1H, m), 1.42-1.15 (11H, m).

[0156]

[0157] **3-D:** -78°C에서, THF (20 mL) 중 3-C (750 mg, 3.34 mmol)의 용액에 DIBAL (THF 중 1 M 용액, 5 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에 도달시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (0.2 mL), 15% 수성 NaOH (0.2 mL) 및 물 (0.5 mL)을 연속적으로 첨가하였다. MgSO₄를 첨가한 후, 혼합물을 격렬하게 교반하고, 여과하였다. 용매를 증발시켜, 화합물 3-D를 무색 오일로서 수득하였다. 상기 화합물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ. 3.78-3.67 (1H, m), 3.67-3.64 (1H, m),

2.81-2.71 (1H, m), 2.71-2.50 (1H, m), 2.24-2.09 (2H, m), 1.79-1.66 (2H, m), 1.56-1.48 (1H, m), 1.39-1.13 (11H, m).

[0158]

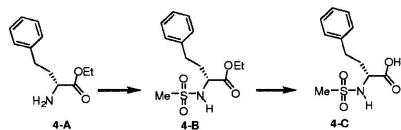
[0159] **3-E:** 참조 화합물 1-D의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 3-D로부터 화합물 3-E를 제조하였다.

[0160] **3-F:** 참조 화합물 1-F의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 3-E로부터 화합물 3-F를 제조하였다.

[0161] **3-G:** 참조 화합물 1-G의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 3-F로부터 화합물 3-G를 제조하였다.

[0162] **3-H:** 참조 화합물 1-H의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 3-G로부터 화합물 3-H를 제조하였다.

[0163] 참조 화합물 4

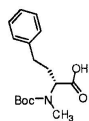


[0164]

[0165] **4-B:** D-호모페닐알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (5.00 g, 20.5 mmol) 및 DIEA (8.7 mL, 51.25 mmol)를 THF (100 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 메실 클로라이드 (1.67 mL, 21.52 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. THF를 증발시키고, 조질의 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL), 1 N HCl (100 mL씩 2회) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피 (헥산:EtOAc)로 정제하여, 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0166] **4-C:** 에틸 에스테르 4-B를 디옥산 (50 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 물 (20 mL) 중에 용해된 LiOH·H₂O (1.00 mg, 24 mmol)를 첨가하고, 에틸 에스테르가 없어질 때까지 (TLC 및 LCMS로 확인) 반응물을 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 물질을 EtOAc (50 mL) 및 1 N HCl (50 mL)로 분배하였다. 수성 층을 EtOAc (50 mL씩 2회)로 추출하고, 합한 유기상을 1 M NaHSO₄ (50 mL씩 2회) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 구배)로 정제하여, 참조 화합물 4를 백색 분말로서 수득하였다.

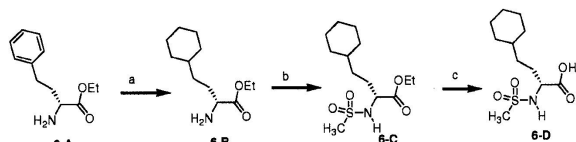
[0167] 참조 화합물 5



[0168]

[0169] Boc-D-호모페닐알라닌 (1.0 g, 3.58 mmol)을 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 20℃의 내부 온도를 유지하면서 물 (18 μ L, 0.72 mmol)을 테트라히드로푸란 (12 mL) 중 NaH (미네랄 오일 중 60% 분산액; 10.0 mmol)의 현탁액에 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 20℃의 온도를 유지하면서 디메틸 술페이트 (1.05 mL, 6.44 mmol)를 20분에 걸쳐 첨가하였다. 20℃의 내부 온도를 유지하면서 반응물을 2시간 동안 교반한 후, 30% 수산화암모늄 (6 mL)으로 10분에 걸쳐 켄칭하였다. 교반을 추가로 1시간 동안 지속하였다 (디메틸 술페이트의 완전한 분해를 보장하기 위함). 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석시켰다. 유기 층을 분리하고, 물 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜, 참조 화합물 5를 백색 고체로서 수득하였다.

[0170] 참조 화합물 6



[0171]

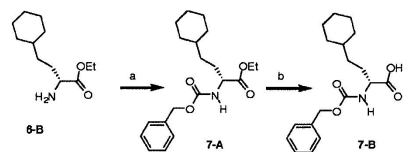
[0172] **6-B:** D-호모페닐알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (6-A) (25.0 g, 102.5 mmol)를 10% 수성 EtOH (500 mL) 중에 용해시켰다. 촉매량의 5% Rh/C를 첨가하고, 반응물을 H₂ (1000 psi)의 분위기하에 배치하고, 교반하고, 50℃로 가열하였다. 18시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, H₂ 기체 공급기를 제거하고, 용기를 상압에 이르게 하였다. 촉매를 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여, D-호모시클로헥실알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드를 백색 분말로서 수득하였다.

[0173] **6-C:** 참조 화합물 4-B의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 6-B로부터 화합물 6-C를 제조하였다.

[0174] **6-D:** 참조 화합물 4-C의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 6-C로부터 화합물 6-D를

제조하였다.

[0175] 참조 화합물 7

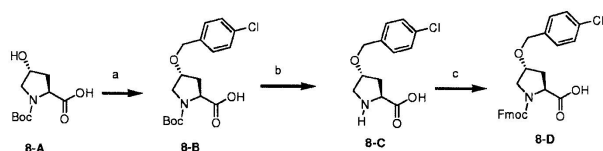


[0176]

[0177] **7-A:** D-호모시클로헥실알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (3.83 g, 18.0 mmol) 및 N-(벤질옥시카르보닐옥시)숙신이미드 (Cbz-OSu) (4.49 g, 18.0 mmol)를 THF (60 mL) 및 물 (20 mL)을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, Et₃N (10.1 mL, 72.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 투명한 용액을 EtOAc (200 mL)로 희석시키고, 1 N HCl (100 mL씩 3회) 및 염수 (100 mL로 1회)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 진공에서 증발시켜, 원하는 생성물을 백색 고체로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0178] **7-B:** 참조 화합물 4-C의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 7-A로부터 화합물 7-B를 제조하였다.

[0179] 참조 화합물 8



[0180]

[0181] **8-B:** KOH 미세 분말 (19.4 g, 0.346 mol)을 DMSO 중에 용해시키고, 실온에서 20분 동안 교반한 후, 0℃로 냉각시켰다. N-Boc-트랜스-4-히드록시-L-프롤린 (Boc-Hyp-OH, 8-A) (10 g, 43.3 mmol)을 DMSO (10 mL) 중에 용해시키고, 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 이어서, 4-클로로벤질 클로라이드 (33 g, 0.204 mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 그 후에, 얼음 배스를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (300 mL)에 붓고, 반응 용기를 추가 분취량의 물 (300 mL)로 세정하였다. 합한 수성층을 에테르 (300 mL씩 2회)로 추출하고, 폐기하였다. 수성층을 87% H₃PO₄를 사용하여 pH 2.3으로 산성화시키고, 이어서 에테르 (300 mL씩 3회)로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물 (400 mL씩 2회) 및 염수 (400 mL씩 2회)로 세척하고, 이어서 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산 (구배 0 → 100%)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제함으로써, 화합물 8-B를 투명한 오일로서 수득하였다.

[0182]

[0183] **8-C:** 디클로로메탄 중 TFA (50/50)의 용액을 8-B에 첨가하고, Boc가 완전히 제거될 때까지 혼합물을 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 조질의 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

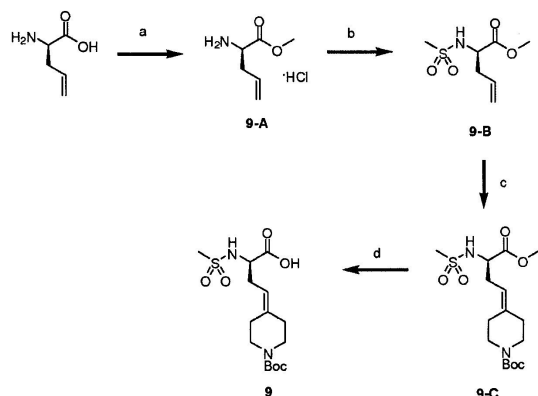
[0184]

[0185] **8-D:** 중간체 8-C를 1,4-디옥산/H₂O (1:1)의 용액 200 mL 중에 용해시켰다. NaHCO₃ (17.9 g, 0.213 mol)을 첨가하고, 이어서 Fmoc-Cl (12 g, 46.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 용액을 1 N HCl로 산성화시키고, 침전물을 여과하고, 건조시켜 (MgSO₄), 8-D를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ.

8.11 (1H, 넓은 s), 7.77-7.66 (2H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.42-7.21 (8H, m), 4.54-4.26 (4H, m), 4.24 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.23-4.10 (1H, m), 3.69-3.61 (2H, m), 2.50-2.38 (1H, m), 2.24-2.12 (1H, m).

참조 화합물 9



상기 반응식에 대한 시약 및 조건은 (a) SOCl₂ (3.0 당량), MeOH, 0℃, 100%; (b) 메실 클로라이드 (1.2 당량), Et₃N (3.0 당량), 촉매 DMAP, THF, 23℃, 79%; (c) 호베이다-그럽스 (Hoveyda-Grubbs) 복분해 촉매 (8 mol %), N-Boc-4-메틸렌피페리딘 (3.0 당량), DCM, 40℃, 51%; (d) LiOH, 디옥산, H₂O, 23℃, 100%이다.

9-A: D-알릴글리신 (5.03 g, 43.73 mmol, 1.0 당량)을 얼음-물 배스 내에서 메탄올 (70 mL)의 현탁액 중에 슬러리화시켰다. 염화티오닐 (9.6 mL, 131.19 mmol, 3.0 당량)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, LC/MS로 완료를 판단하였다. 용매를 증발시키고, 생성된 백색 고체의 9-A를 다음 단계에 직접 사용하였다.

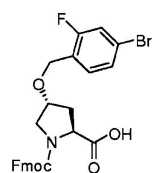
9-B: D-알릴글리신 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (9-A, 7.20 g, 43.73 mmol), Et₃N (18 mL, 131.19 mmol, 3.0 당량) 및 DMAP (10 mg, 촉매)를 THF (110 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 메실 클로라이드 (4.0 mL, 52.48 mmol, 1.2 당량)를 적가하고, 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. THF를 증발시키고, 조질의 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL), 1 N HCl (100 mL씩 2회) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공에서 제거하고, 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피 (헥산:EtOAc)로 정제하여, 9-B를 황색 오일로서 수득하였다.

9-C: 질소 분위기 하에서, 무수 디클로로메탄 (10 mL, 0.1 M)을 주사기를 통해 9-B (2.15 g, 10.37 mmol, 1.0 당량) 및 호베이다-그럽스 제2 세대 (2nd Generation) 복분해 촉매 [(1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴) 디클로로 (o-이소프로폭시페닐메틸렌) 루테늄 II 디클로라이드) (510 mg, 0.815 mmol, 8 mol %)]에 첨가하였다. N-Boc-4-메틸렌피페리딘 (6 mL, 31.11 mmol, 3.0 당량)을 주사기를 통해 첨가하고, 반응물에 환류 콘덴서를 장착하고, 40℃로 12시간 동안 가열하였다. LC/MS로 반응을 완료시킨 후, 반응 혼합물을 자동화 실리카-겔 정제로 직접 정제하여 (헥산 중 0 → 100% 에틸 아세테이트), 9-C를 암녹색 오일로서 수득하였다.

MS m/z 277.2 (M-Boc + 1).

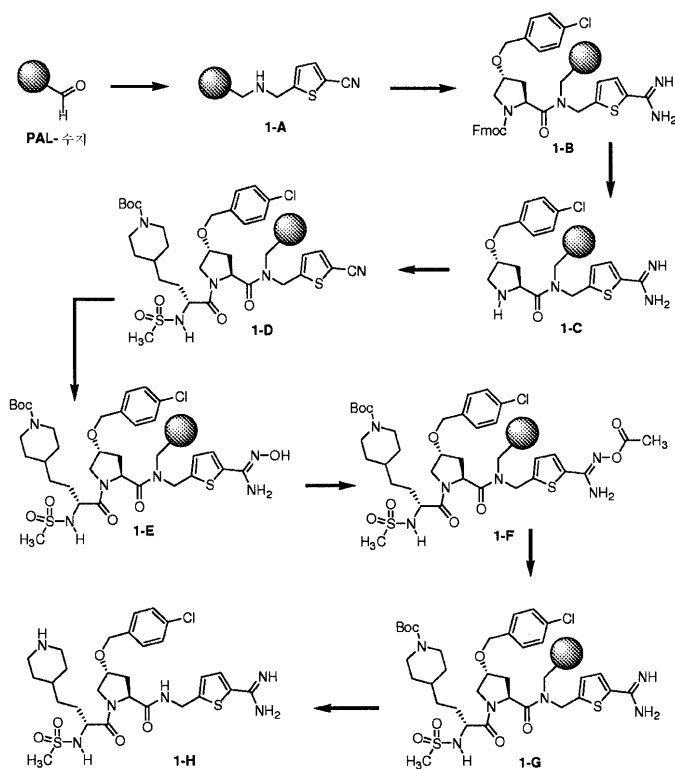
참조 화합물 9: 참조 화합물 4의 제조에 대해 상기 기재한 절차를 이용하여, 9-C를 비누화시켰다.

참조 화합물 10



[0197] 참조 화합물 8의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 참조 화합물 10을 제조하였다.

[0198] 실시예 1



[0199]

[0200] **1-A:** PAL 수지의 로딩: 5-시아노-2-메틸아미노-티오펜 (3 당량)을 AcOH (8 당량)의 존재 하에 DMF 중 수지 (1 meq/g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 진탕시킨 후, NaH(AcO)₃ (3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 반응시켰다. 이어서, 수지를 DMF (2회), DCM (2회), MeOH (2회) 및 DCM (2회)으로 세척하였다.

[0201] **1-B:** Fmoc-보호 아미노산 8-D (3 당량)를 HOBt (3.5 당량) 및 DIC (3.5 당량)의 존재 하에 DMF 중 수지 1-A 200 mg에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 진탕시켰다. 수지를 DMF (2회), DCM (2회), MeOH (2회) 및 DCM (2회)으로 세척하였다.

[0202] **1-C:** 수지를 DMF 중 20% 피페리딘의 용액 중에서 30분 동안 진탕시키고, DMF (2회) 및 DCM (2회)으로 세척하였다.

[0203] **1-D:** 1-B와 동일한 절차를 이용하여, 아미노산을 수지 1-C와 커플링시켰다.

[0204] **1-E:** DMF 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (40 당량) 및 DIEA (40 당량)의 용액을 수지 1-D에 첨가하고, 혼합물을 밤새 진탕시켰다. 수지를 DMF (2회), DCM (2회), MeOH (2회) 및 DCM (2회)으로 세척하였다.

[0205] **1-F:** DCM 중 수지 1-E의 용액에 아세트산무수물 (10 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 진탕시키고, 이어서 DCM (2회), DMF (2회) 및 DCM (2회)으로 세척하였다.

[0206] **1-G:** 수지 1-F를 무수 THF (2회)로 세척한 후, 질소 하에 SmI₂ (THF 중 0.1 M)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 진탕시키고, 수지를 DMF (2회), MeOH (2회) DMF (2회) 및 DCM (2회)으로 세척하였다.

[0207] **1-H:** TFA/DCM/H₂O (45:45:10)의 용액의 존재 하에 수지로부터 절단하여, 최종 화합물 1-H를 수득하였다. 여과액을 진공에서 농축시키고, 아세토니트릴 중에 용해시키고, 역상 HPLC (H₂O-ACN 구배)로 정제하였다. 동결건조 후, 1-H의 TFA 염을 백색 분말로서 수득하였다.

MS m/z 639.5 (M + 1);

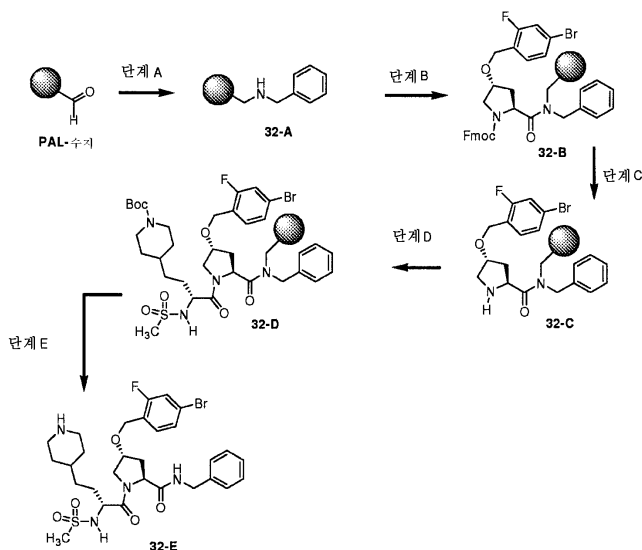
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , 400 MHz) δ 9.30 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.36-7.26 (4H, m), 7.09 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6.06 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.60-4.41 (5H, m), 4.33-4.21 (1H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 3.82-3.65 (2H, m), 3.29-3.27 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.86-2.76 (2H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 2.15-2.07 (1H, m), 1.75-1.68 (2H, m), 1.63-1.46 (2H, m), 1.46-1.31 (2H, m), 1.31-1.27 (3H, m).

[0208]

[0209] 실시예 2 내지 31

[0210] 실시예 1의 합성에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 실시예 2 내지 31을 합성하였다.

[0211] 실시예 32



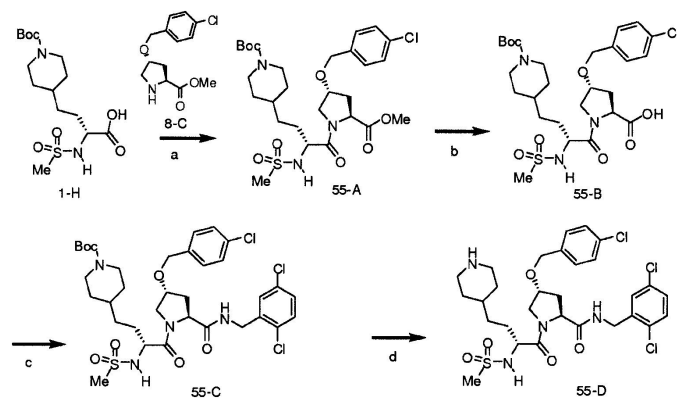
[0212]

[0213] 실시예 1-A의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 벤질아민 및 Pal-수지로부터 시약 32-A를 제조하였다. 실시예 1-B의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 고정 32-A로부터 중간체 32-B를 제조하였다. 실시예 1-C 및 1-D 각각에 대해 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 각각의 지지체-결합된 32-B 및 32-C로부터 중간체 32-C 및 32-D를 제조하였다. 실시예 1-H의 제조에 대해 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 수지로부터 32-D를 절단함으로써 최종 화합물 32-E를 제조하였다.

[0214] 실시예 33 내지 54

[0215] 실시예 32의 합성에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 실시예 33 내지 54를 합성하였다.

[0216] 실시예 55



[0217]

[0218] **55-A:** 화합물 1-H (1.9 g, 5.2 mmol)를 DCM (50 mL) 중 메틸 에스테르 8-C의 HCl 염 (1.6 g, 5.2 mmol), PyBOP (3.79 g, 7.28 mmol) 및 DIEA (2.7 mL, 15.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 이어서 1 M NaHSO_4 (50 mL씩 2회), 포화 NaHCO_3 (50 mL씩 2회) 및 염수 (50 mL로 1회)의 용액으로 세척하였다. 유기상을

MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산:EtOAc)로 정제하여, 화합물 55-A를 백색 고체로서 수득하였다.

MS m/z 616.2 (M + 1).

55-B: 메틸 에스테르 55-A (2.2 g, 3.72 mmol)를 디옥산 (20 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 물 (50 mL) 중에 용해된 LiOH · H₂O (467 mg, 11.12 mmol)를 첨가하고, 메틸 에스테르가 없어질 때까지 (TLC 및 LCMS로 확인) 반응물을 교반하였다. 1 M NaHSO₄를 첨가함으로써 용액을 산성화시키고, EtOAc (50 mL씩 2회)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜, 화합물 55-B를 백색 분말로서 수득하였다.

MS m/z 602.2 (M +

1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.87 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.43-4.57 (4H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 3.95-4.17 (4H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.58-2.64 (2H, m), 2.45-2.51 (1H, m), 2.15-2.51 (1H, m), 1.48-1.70 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.22-1.35 (2H, m), 0.95-1.10 (2H, m).

55-C: 디클로로메탄 (10 mL) 중 화합물 55-B (60 mg, 0.1 mmol)의 용액에 HATU (55 mg, 0.14 mmol), DIEA (0.035 mL, 0.2 mmol) 및 2,5-디클로로벤질아민 (23 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 1 M NaHSO₄ (10 mL), 포화 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 연속적으로 세척하였다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 다음 단계에 직접 사용하였다.

MS m/z 659.2 (M + 1 - Boc)

55-D: DCM 중 55-C의 용액에 DCM 중 50% TFA의 용액을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 용매를 증발시키고, 잔류물을 아세토니트릴 중에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제하였다. 용매를 동결건조시킨 후, 화합물 55-D의 TFA 염을 백색 분말로서 수득하였다.

MS m/z 659.2

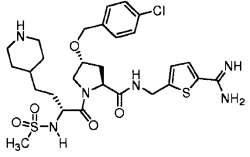
(M + 1); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.30 (1H, bs), 8.56 (1H, bs), 7.31 (1H, d, J = 2 Hz), 7.07-7.27 (6H, m), 5.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.26-4.57 (6H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 3.47-3.86 (1H, m), 3.21-3.34 (5H, m), 2.74 (3H, s), 2.49-2.88 (4H, m), 2.17-2.36 (2H, m), 1.18-1.73 (9H, m).

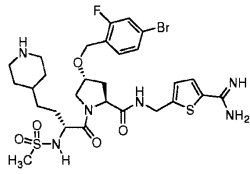
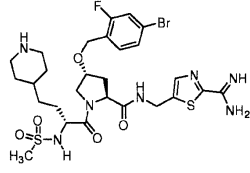
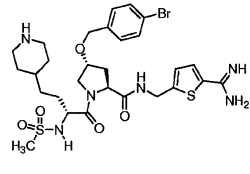
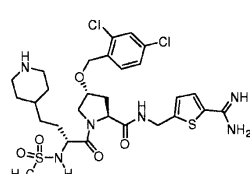
실시예 55-70

실시예 55의 합성에 대해 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여, 실시예 56 내지 70을 합성하였다.

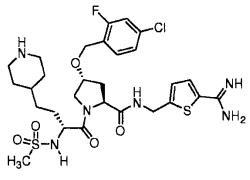
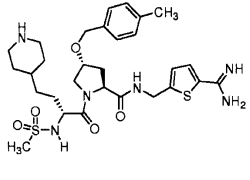
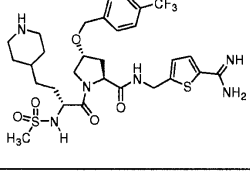
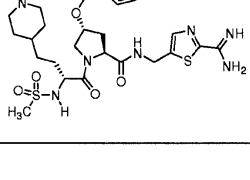
표 1은 실시예 1 내지 70에 기재된 화학식 1의 화합물을 나타낸 것이다.

표 1

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆)
1		MS m/z 639.5 (M + 1); ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.30 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 4 Hz), 7.36-7.26 (4H, m), 7.09 (1H, d, J = 4 Hz), 6.06 (1H, d, J = 8 Hz), 4.60-4.41 (5H, m), 4.33-4.21 (1H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 3.82-3.65 (2H, m), 3.29-3.27 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.86-2.76 (2H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 2.15-2.07 (1H, m), 1.75-1.68 (2H, m), 1.63-1.46 (2H, m), 1.46-1.31 (2H, m), 1.31-1.27 (3H, m).

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
2		MS <i>m/z</i> 701.2 (<i>M</i> + 1); C ₃₄ H ₄₁ BrF ₁₀ N ₆ O ₁₁ S ₂ (3 TFA)에 대한 분석 계산치: C, 39.13; H, 3.96; N, 8.21; 실측치: C, 39.24; H, 4.25; N, 8.21; ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.99 (1H, s), 7.95-7.74 (2H, m), 7.74 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 7.42-7.32 (3H, m), 7.11 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 6.13 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.59-4.35 (5H, m), 4.15-4.08 (1H, m), 4.15-4.02 (1H, m), 3.84-3.68 (2H, m), 3.31-3.28 (2H, m), 2.87-2.79 (5H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 2.18-2.10 (1H, m), 1.76-1.69 (2H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.49-1.39 (2H, m), 1.39-1.29 (3H, m).
3		MS <i>m/z</i> 352 [(<i>M</i> + 1)/2]
4		MS <i>m/z</i> 683.1 (<i>M</i> + 1); C ₃₄ H ₄₁ BrF ₉ N ₆ O ₁₁ S ₂ (3 TFA)에 대한 분석 계산치: C, 39.81; H, 4.13; N, 8.19; 실측치: C, 40.48; H, 4.34; N, 8.46; ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.81 (1H, s), 7.92-7.77 (2H, m), 7.71 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 7.49 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.23 (2H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.08 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 6.16-6.02 (1H, m), 4.55-4.43 (5H, m), 4.28 (1H, s), 4.12-4.05 (1H, m), 3.80-3.69 (2H, m), 3.27-3.24 (2H, m), 2.84-2.70 (5H, m), 2.42-2.33 (1H, m), 2.11-2.03 (1H, m), 1.76-1.62 (2H, m), 1.62-1.46 (2H, m), 1.46-1.39 (2H, m), 1.38-1.18 (3H, m).
5		MS <i>m/z</i> 673.2 (<i>M</i> + 1); ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 10.07 (1H, s), 7.72 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 7.63-7.55 (2H, m), 7.52 (1H, d, <i>J</i> = 2 Hz), 7.46 (2H, d, <i>J</i> = 8 Hz), 7.37 (1H, dd, <i>J</i> = 8 Hz, 2 Hz), 7.14 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 5.88 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.68-4.50 (4H, m), 4.46 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.38 (1H, s), 4.18-4.05 (1H, m), 3.86-3.73 (2H, m), 3.31-3.28 (2H, m), 2.85-2.76 (5H, m), 2.50-2.43 (1H, m), 2.22-2.12 (1H, m), 1.81-1.66 (2H, m), 1.65-1.48 (2H, m), 1.48-1.39 (2H, m), 1.39-1.23 (3H, m).

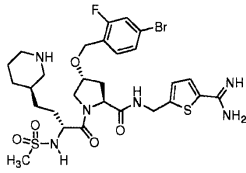
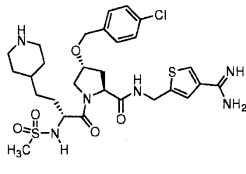
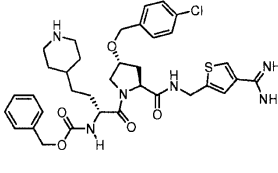
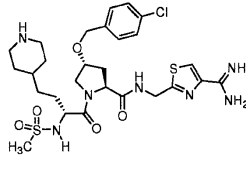
[0230]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
6		MS <i>m/z</i> 657.2 (M + 1)
7		MS <i>m/z</i> 619.3 (M + 1) ; ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 10.01 (1H, s), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 7.69-7.55 (2H, m), 7.17-7.24 (4H, m), 7.12 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 5.97 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.56-4.40 (5H, m), 4.30 (1H, s), 4.14-4.09 (1H, m), 3.82-3.70 (2H, m), 3.30-3.24 (2H, m), 2.85-2.77 (5H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.17-2.08 (1H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.68-1.50 (2H, m), 1.50-1.39 (2H, m), 1.35-1.26 (3H, m).
8		MS <i>m/z</i> 672.7 (M + 1)
9		MS <i>m/z</i> 640.2 (M + 1)

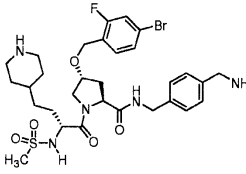
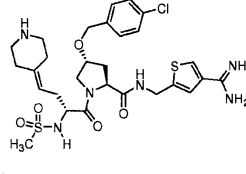
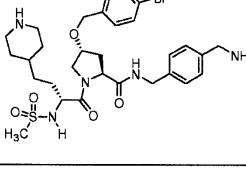
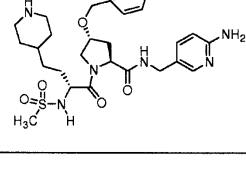
[0231]

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
10		MS m/z 673.1 ($M + 1$); $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$ (3 TFA, 1 H_2O)에 대한 분석 계산치: C, 39.50; H, 4.19; N, 8.13; 실험치: C, 39.54; H, 4.30; N, 7.89; ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 10.02 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J =$ 8 Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 4$ Hz), 5.86-5.78 (1H, m), 4.59-4.39 (5H, m), 4.34-4.29 (1H, m), 4.13-4.02 (1H, m), 3.84- 3.65 (2H, m), 3.34-3.23 (2H, m), 2.88-2.76 (5H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 2.7-2.07 (1H, m), 1.81-1.67 (2H, m), 1.67-1.46 (2H, m), 1.46- 1.36 (2H, m), 1.36-1.24 (3H, m).
11		MS m/z 695.3 ($M + 1$); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 9.82 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.53-7.45 (2H, m), 7.43-7.49 (9H, m), 7.10 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6.22-6.14 (1H, m), 5.06-4.87 (2H, m), 4.60-4.44 (5H, m), 4.32-4.18 (2H, m), 3.88-3.72 (2H, m), 3.35-3.24 (2H, m), 2.92- 2.77 (2H, m), 2.45-2.34 (1H, m), 2.24-2.11 (1H, m), 1.86-1.51 (4H, m), 1.50-1.21 (5H, m).
12		MS m/z 689.2 ($M + 1$); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 10.05 (1H, s), 7.86-7.81 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 4$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.61-4.43 (5H, m), 4.33 (1H, s), 4.19-4.11 (1H, m), 3.86-3.70 (2H, m), 3.29-3.27 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.89-2.80 (2H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 2.19-2.09 (1H, m), 1.81-1.64 (2H, m), 1.64-1.50 (2H, m), 1.50- 1.43 (2H, m), 1.43-1.30 (3H).
13		MS m/z 641.2 ($M + 1$); ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 9.79 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.67-7.52 (2H, m), 7.51-7.38 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.02-6.93 (2H, m), 6.03 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 4.62-4.48 (4H, m), 4.43 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.34 (1H, s), 4.15-4.09 (1H, m), 3.86-3.82 (2H, m), 3.32-3.29 (2H, m), 2.86-2.80 (5H, m), 2.44-2.34 (1H, m), 2.19- 2.10 (1H, m), 1.83-1.70 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.50-1.34 (2H, m), 1.34-1.25 (3H, m).

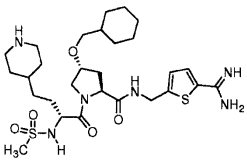
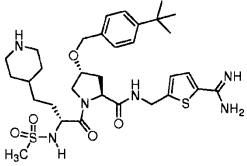
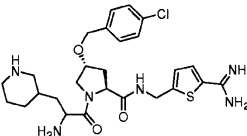
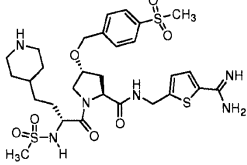
[0232]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
14		MS <i>m/z</i> 703.1 (M + 1)
15		MS <i>m/z</i> 639.2 (M + 1); ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.48 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.62-7.59 (1H, m), 7.46-7.25 (6H, m), 6.05 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.74-4.09 (5H, m), 4.32 (1H, m), 4.14-4.09 (1H, m), 3.87-3.70 (2H, m), 3.32-3.24 (2H, m), 2.91-2.78 (5H, m), 2.49-2.36 (1H, m), 2.16-2.08 (1H, m), 1.83-1.68 (2H, m), 1.67-1.51 (2H, m), 1.49-1.41 (2H, m), 1.38-1.29 (3H, m).
16		MS <i>m/z</i> 695.3 (M + 1); ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.47 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.70-7.67 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.40-7.25 (9H, m), 6.40 (1H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 5.03-4.76 (2H, m), 4.60-4.39 (5H, m), 4.32-4.18 (2H, m), 3.35-3.24 (2H, m), 2.91-2.75 (2H, m), 2.48-2.38 (1H, m), 2.17-2.05 (1H, m), 1.81-1.52 (4H, m), 1.52-1.97 (5H, m).
17		MS <i>m/z</i> 640.2 (M + 1); C ₃₃ H ₄₁ ClF ₉ N ₇ O ₁₁ S ₂ (3 TFA)에 대한 분석 계산치: C, 40.35; H, 4.21; N, 9.98; 실험치: C, 40.39; H, 4.10; N, 10.00; ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.80 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.17-7.80 (2H, m), 7.72-7.61 (1H, m), 7.40-7.12 (4H, m), 5.87 (1H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz), 4.64-4.43 (5H, m), 4.34-4.25 (1H, m), 4.14-4.05 (1H, m), 3.86-3.70 (2H, m), 3.37-3.23 (2H, m), 2.90-2.77 (5H, m), 2.49-2.38 (1H, m), 2.18-2.05 (1H, m), 1.81-1.67 (2H, m), 1.66-1.49 (2H, m), 1.49-1.37 (2H, m), 1.35-1.19 (3H, m).

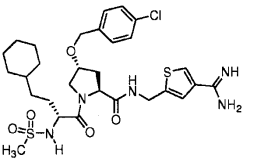
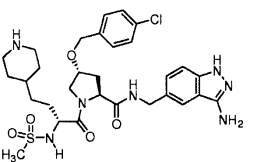
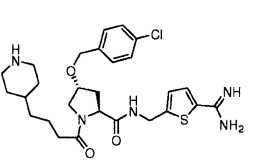
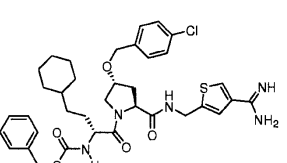
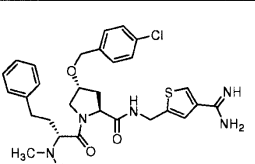
[0233]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
18		MS <i>m/z</i> 682.4 (M + 1)
19		MS <i>m/z</i> 637.2 (M + 1)
20		MS <i>m/z</i> 664.2 (M + 1); ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 7.55-7.26 (8H, m), 6.03-5.91 (1H, m), 4.58-4.40 (3H, m), 4.39-4.23 (3H, m), 4.09-4.04 (3H, m), 3.84-3.70 (2H, m), 3.34-3.27 (2H, m), 2.86-2.79 (5H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.14-2.06 (1H, m), 1.83-1.67 (2H, m), 1.67-1.48 (2H, m), 1.48-1.42 (2H, m), 1.42-1.25 (3H, m).
21		MS <i>m/z</i> (M + 1)

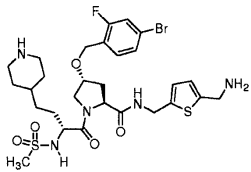
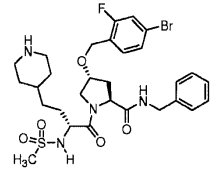
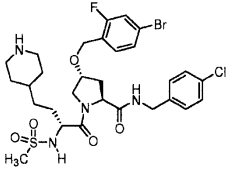
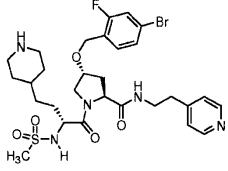
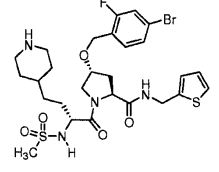
[0234]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
22		MS <i>m/z</i> 611.3 (M + 1); C ₃₂ H ₃₂ F ₆ N ₆ O ₁₁ S ₂ (2 TFA, 2 H ₂ O)에 대한 분석 계산치: C, 43.93; H, 5.99; N, 9.61; 실험치: C, 43.80; H, 5.60; N, 9.17; ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 9.34(1H, s), 7.87-7.81 (2H, m), 7.72 (1H, d, <i>J</i> = 3.6 Hz), 7.60-7.34 (2H, m), 7.10 (1H, s, <i>J</i> = 3.2 Hz), 6.07-5.98 (1H, m), 4.56-4.47 (2H, m), 4.37 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.12-4.02 (2H, m), 3.79-3.61 (2H, m), 3.35-3.32 (2H, m), 3.27-3.18 (2H, m), 2.91-2.82 (5H, m), 2.36-2.26 (1H, m), 2.09-1.98 (1H, m), 1.84-1.81 (2H, m), 1.75-1.64 (6H, m), 1.58-1.10 (10H, m), 0.95-0.83 (2H, m).
23		MS <i>m/z</i> 661.3 (M + 1)
24		MS <i>m/z</i> (M + 1)
25		MS <i>m/z</i> 683.2 (M + 1); ¹ H NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ 10.19(1H, s), 7.93 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 7.58 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.52-7.40 (2H, m), 7.15 (1H, d, <i>J</i> = 4 Hz), 5.81-5.73 (1H, m), 4.74-4.61 (2H, m), 4.57 (2H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 4.46 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.39-4.34 (1H, m), 4.15-4.06 (1H, m), 3.86-3.26 (2H, m), 3.35-3.26 (2H, m), 3.09 (3H, s), 2.89-2.77 (5H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 1.82-1.70 (2H, m), 1.77-1.50 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.38-1.21 (3H, m).

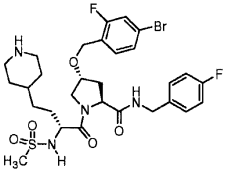
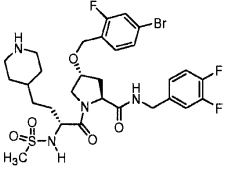
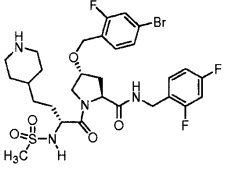
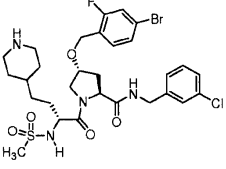
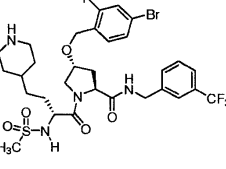
[0235]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
26		MS <i>m/z</i> 638.2 (M + 1)
27		MS <i>m/z</i> (M + 1)
28		MS <i>m/z</i> (M + 1)
29		MS <i>m/z</i> (M + 1)
30		MS <i>m/z</i> 568.2 (M + 1)

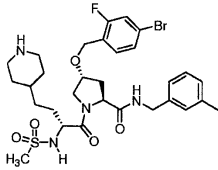
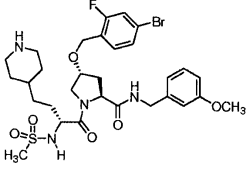
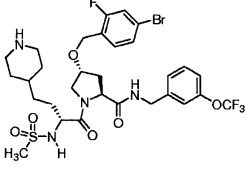
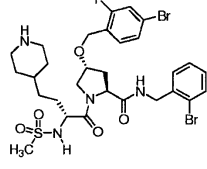
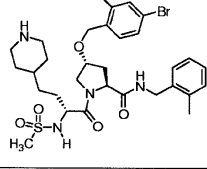
[0236]

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
31		MS m/z 688.5 ($M + 1$)
32		MS m/z 653.2 ($M + 1$)
33		MS m/z 687.3 ($M + 1$)
34		MS m/z 668.3 ($M + 1$)
35		MS m/z 659.3 ($M + 1$)

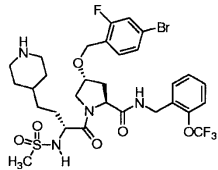
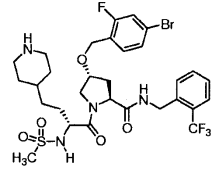
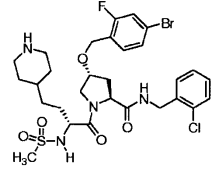
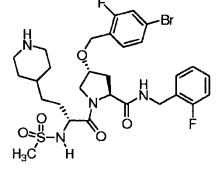
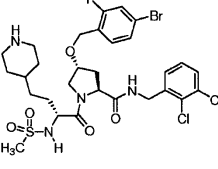
[0237]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
36		MS <i>m/z</i> 671.2 (M + 1)
37		MS <i>m/z</i> 689.2 (M + 1)
38		MS <i>m/z</i> 689.2 (M + 1)
39		MS <i>m/z</i> 687.2 (M + 1)
40		MS <i>m/z</i> 721.3 (M + 1)

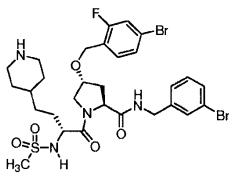
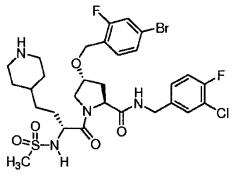
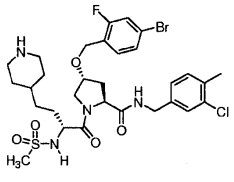
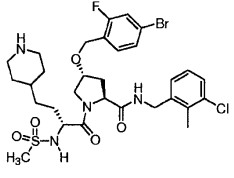
[0238]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
41		MS <i>m/z</i> 667.3 (M + 1)
42		MS <i>m/z</i> 683.3 (M + 1)
43		MS <i>m/z</i> 737.3 (M + 1)
44		MS <i>m/z</i> 731.2 (M + 1)
45		MS <i>m/z</i> 667.3 (M + 1)

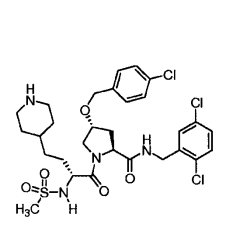
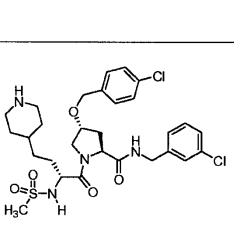
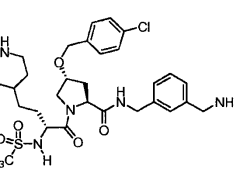
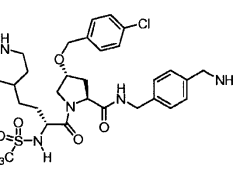
[0239]

	구조	물성 데이터 MS (<i>m/z</i>), 원소 분석 및 ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆)
46		MS <i>m/z</i> 737.3 (M + 1)
47		MS <i>m/z</i> 721.3 (M + 1)
48		MS <i>m/z</i> 687.3 (M + 1)
49		MS <i>m/z</i> 671.3 (M + 1)
50		MS <i>m/z</i> 721.2 (M + 1)

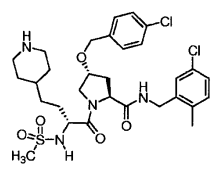
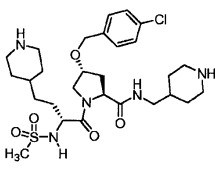
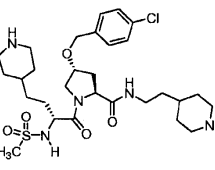
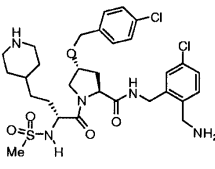
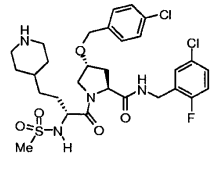
[0240]

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
51		MS m/z 731.2 ($M + 1$)
52		MS m/z 705.3 ($M + 1$)
53		MS m/z 701.3 ($M + 1$)
54		MS m/z 701.3 ($M + 1$)

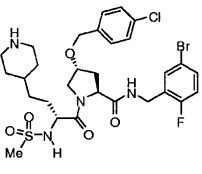
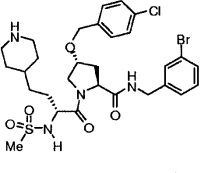
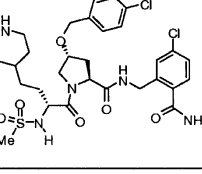
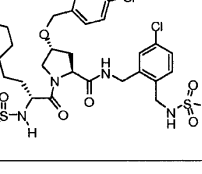
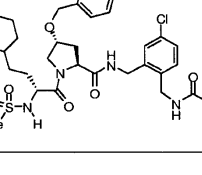
[0241]

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
55		MS m/z 659.2 ($M + 1$), ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.30 (1H, bs), 8.56 (1H, bs), 7.31 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.07-7.27 (6H, m), 5.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.26-4.57 (6H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 3.47-3.86 (1H, m), 3.21-3.34 (5H, m), 2.74 (3H, s), 2.49-2.88 (4H, m), 2.17-2.36 (2H, m), 1.18-1.73 (9H, m).
56		MS m/z 625.2 ($M + 1$)
57		MS m/z 620.2 ($M + 1$)
58		MS m/z 620.2 ($M + 1$)

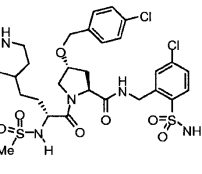
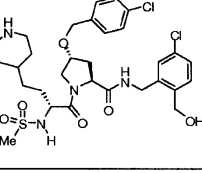
[0242]

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
59		MS m/z 639.2 ($M + 1$)
60		MS m/z 598.2 ($M + 1$)
61		MS m/z 612.2 ($M + 1$)
62		MS m/z 654.3 ($M + 1$)
63		MS m/z 643.2 ($M + 1$)

[0243]

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
64		MS m/z 687.2 ($M + 1$)
65		MS m/z 669.2 ($M + 1$)
66		MS m/z 668.3 ($M + 1$)
67		MS m/z 732.3 ($M + 1$)
68		MS m/z 696.3 ($M + 1$)

[0244]

	구조	물성 데이터 MS (m/z), 원소 분석 및 ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$)
69		MS m/z 704.2 ($M + 1$)
70		MS m/z 655.3 ($M + 1$)

[0245]

[0246]

[0247]

분석

채널 활성화 프로테아제의 억제에 의해 매개되는 질환의 치료에 대한 채널 활성화 프로테아제 억제제, 예컨대 프로스타틴 억제제의 적합성은 (1) 천연이거나, 단리되거나, 정제되거나 또는 재조합 채널 활성화 프로테아제 (문헌 [Shipway et al.; Biochemical and Biophysical Research Communications 2004; 324(2):953-63]에 기재된 방법을 사용하여 적합한 생화학적 분석 포맷을 사용함); 및/또는 (2) 적합한 단리된 세포 또는 컨플루언시 상태의(confluent) 상피 세포에서의 이온 채널/이온 수송 기능 (문헌 [Bridges et al.; American Journal of Physiology Lung Cell Molecular Physiology 2001; 281(1):L16-23] 및 [Donaldson et al.; Journal of

Biological Chemistry 2002; 277(10):8338-45]에 기재된 방법을 사용함)에 대한 채널 활성화 프로테아제 억제제의 억제 효과를 측정함으로써 시험할 수 있다.

[0248] 생화학적 분석

[0249] 재조합 인간 프로스타신 및 매트립타제, 및 기니아피그 프로스타신을 문헌 [Shipway et al., Biochem. and Biophys. Res. Commun. 2004; 324(2):953-63]에 기재된 방법에 따라 생성하였다. 96 또는 384 웰 플레이트와 같은 적합한 복수개의 웰 분석 플레이트에서 시험 화합물 또는 비히클을 함유하는 전해질 완충액 중에 재조합 효소를 인큐베이션시켰다. 효소를 화합물 또는 비히클과 혼합한 후 정해진 시간에서, 적합한 형광 펩티드 기질을 분석 혼합물에 첨가하였다. 활성 효소에 의해 기질이 절단됨에 따라, 형광 (적합한 형광 플레이트 판독기를 사용하여 측정함)이 증가하고 기질의 전환물 (즉, 효소 활성)을 정량할 수 있으며, 이에 따라 특정 시험 화합물의 억제 효과를 정량할 수 있다. 시험 화합물의 효능은 효소 활성의 50% 감소를 유도하는 농도 (K_i)로서 표현된다.

[0250] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 0.1 nM 내지 5 μ M의 K_i 값을 가질 수 있다. 일부 예에서, 본 발명의 화합물은 0.1 nM 내지 500 nM; 0.1 nM 내지 50 nM; 0.1 nM 내지 5 nM; 또는 0.1 nM 내지 0.5 nM의 K_i 값을 가질 수 있다. 특정 예에서, 본 발명의 화합물은 0.1 nM 내지 0.5 nM; 0.5 nM 내지 5 nM; 5 nM 내지 50 nM; 50 nM 내지 500 nM; 또는 500 nM 내지 5 μ M의 K_i 값을 가질 수 있다. 다른 예에서, 화합물은 0.1 nM 미만 또는 5 μ M 초과인 K_i 값을 가질 수 있다.

[0251] 상피 이온 수송

[0252] 인간 기관지 상피 세포를 문헌 [Danahay et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2002; 282(2):L226-36]에 기재된 방법에 따라 배양하였다. 적합하게 분화되었을 때 (선단-공기(apical-air) 계면을 확립한지 14일 내지 21일 후), 상피 세포를 비히클, 아프로티닌 (200 μ g/mL) 또는 시험 화합물로 90분 동안 처리하였다. 이어서, 상피 세포를 상기 문헌 [Danahay et al.]에 기재된 바와 같은 챔버 안에 넣어 상피의 선단면 상에서 비히클, 아프로티닌 또는 시험 화합물의 농도를 유지하였다. 이어서, 상피를 0 mV로 전압 고정시켜 단락 전류 (ISC)를 측정하였다. 이어서, 상피의 선단 표면에 아밀로라이드 (10 μ M)를 첨가하여 아밀로라이드-민감성 ISC를 측정하였다. 시험 화합물의 역가는 총 아프로티닌-민감성 성분에서의 아밀로라이드-민감성 ISC의 50% 억제를 유도하는 농도로서 표현된다.

[0253] 일반적으로, 본 발명의 화합물은 1 nM 내지 10 μ M의 IC_{50} 값을 가질 수 있다. 일부 예에서, 본 발명의 화합물은 1 nM 내지 1 μ M, 또는 보다 특히 1 nM 내지 100 nM의 IC_{50} 값을 가질 수 있다. 다른 예에서, 본 발명의 화합물은 100 nM 내지 1 μ M, 또는 1 μ M 내지 10 μ M의 IC_{50} 값을 가질 수 있다. 이외의 다른 예에서, 화합물은 1 nM 미만 또는 10 μ M 초과인 IC_{50} 값을 가질 수 있다.

[0254] 기관 전위차 (생체내)

[0255] 할로탄 및 N_2O 와 같은 단기 작용 흡입 마취제를 사용하여 기니아피그를 마취시켰다. 단기 작용 마취 동안, 경구 위관 니들을 입인두 경로를 거쳐 기관에 삽입하였다. 일단 기관 내부에 삽입되면, 적합한 수성-기체 회석액 중의 소량 (50 내지 200 μ l)의 비히클 또는 시험 화합물을 기도에 점적주입하였다. 이어서, 동물을 회복시키고 완전히 걸어다닐 수 있게 하였다. 별법으로, 에어로졸 또는 건조 분말제 투여를 사용하여, 시험 화합물을 동물에게 투여할 수 있었다. 투여 후 정해진 시간에서, 케타민 및 크실라진과 같은 적합한 마취제를 사용하여 동물을 외과적으로 마취시켰다. 이어서, 기관을 노출시키고, 플라스틱 한천교(agar bridge) 전극을 기관의 내강에 삽입하였다. 또한, 동물의 목의 근육층에 기준 전극을 삽입하였다. 이어서, 문헌 [Takahashi et al., Toxicol Appl Pharmacol. 1995; 131(1):31-6]에 기재된 바와 같이, 적합한 고 임피던스 전압계를 사용하여 기관 전위차를 측정하였다. 시험 화합물의 역가는 민감성-성분에서의 기관 전위차를 50% 감소시키는 용량으로서 표현된다.

[0256] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시 목적을 위한 것이며, 이를 고려한 다양한 변형 또는 변경이 당업자에게 제시될 것이고 이는 본 명세서의 취지 및 범위 내에, 그리고 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본원에서 인용된 모든 공개물, 특허 및 특허 출원서는 사실상 본원에 포함된다.