

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 233/51
A61K 31/16

(11) 공개번호 특2000-0069074
(43) 공개일자 2000년 11월 25일

(21) 출원번호	10-1999-7004507		
(22) 출원일자	1999년 05월 21일		
번역문제출일자	1999년 05월 21일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/20355	(87) 국제공개번호	W0 1998/22430
(86) 국제출원출원일자	1997년 11월 20일	(87) 국제공개일자	1998년 05월 28일

(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가
(30) 우선권 주장	8/754,895 1996년 11월 22일 미국(US)
(71) 출원인	엘리자베스 파파제라; 아르메니아의 제약회사 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 게이트웨이 볼러바드 6900 윌람 허틀리 오피스 빌딩 벨기에 브뤼셀 제네스트라트 덴마크 스페인 마드리드 영국 런던 그리피스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜 란드 암스테르담 스웨덴 핀란드 폴란드 발리 크로아티아 센터 우, 징
(72) 발명자	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아 르 94402 캘리포니아주 파사데나 모네타 나미브 트라프 차드 토고 특허특유진 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제 르바이잔 보스니아 헤르체고비나 바베이루스 불가리아 브라질 벨 라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 프랑스 핀란드 영국 그루지아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 미국 46288 인디애나주 인디애나폴리스 오클라호마주 오클라호마 마사추세츠 메사추세츠 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬 로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다 드바도 트루바도 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 폴란드 벨기에 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 인도네시아 가 나 유고슬라비아 짐바브웨 시에라리온 미국 94618 캘리포니아주 오클랜드 웨리단 로드 56 존, 바게즈 미국 94122 캘리포니아주 샌프란시스코 에이틴쓰 애비뉴 1722 팡, 로렌스, 와이. 미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 비치 파크 볼러바드 1193 오디아, 제임즈, 이. 미국 46278 인디애나주 인디애나폴리스 레이크사이드 우즈서클 6449 (74) 대리인 장수길, 김영

심사청구 : 없음

(54) N-(아릴/헤테로아릴아세틸) 아미노산 에스테르, 이를 함유한 억제학적 조성물 및 이를 사
용한 β-아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 합성 억제 방법

요약

β-아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 합성을 억제하고, 따라서 알츠하이머병을 치료하는데 유용
한 화합물이 기재되어 있다. 또한, β-아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 합성을 억제하는 화합
물을 함유하는 억제학적 조성물 및 이러한 억제학적 조성물로 알츠하이머병을 예방적으로 및 치료
적으로 치료하는 방법이 기재되어 있다.

색인어

N-(아릴/헤테로아릴아세틸) 아미노산 에스테르, β-아밀로이드 펩티드, 알츠하이머병

명세서

〈관련 출원의 교차 문헌〉

본 출원은 그 내용 전체가 본원 명세서에 참고 문헌으로 포함된, 1996년 11월 22일에 출원된 미국
특허 출원 제08/754,895로부터 37 C.F.R. § 1.53 (b)(2)(ii)에 따라서 전환된 미국 가출원 제60/
, 호의 이익을 청구한다.

〈발명의 배경〉

발명의 분야

본 발명은 β-아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 합성을 억제하고, 따라서 알츠하이머병을 치료
하는데 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 β-아밀로이드 펩티드의 방출을 억제하
는 화합물을 포함하는 억제학적 조성물 및 방법에 관한 것이다.

참고문헌

하기 문헌, 특허 및 특허 출원을 본원 명세서에서 인용하고 있다:

- ¹ Glenner, et al., "Alzheimer's Disease: Initial Report of the Purification and Characterization of a Novel Cerebrovascular Amyloid Protein", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**:885-890 (1984).
- ² Glenner, et al., "Polypeptide Marker for Alzheimer's Disease and its Use for Diagnosis", *U.S. Patent No. 4,666,829* issued May 19, 1987.
- ³ Selkoe, "The Molecular Pathology of Alzheimer's Disease", *Neuron*, **6**:487-498 (1991).
- ⁴ Goate, et al., "Segregation of a Missense Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer's Disease", *Nature*, **349**:704-706 (1990).
- ⁵ Chartier-Harlin, et al., "Early-Onset Alzheimer's Disease Caused by Mutations at Codon 717 of the β -Amyloid Precursor Protein Gene", *Nature*, **333**:844-846 (1989).
- ⁶ Murrell, et al., "A Mutation in the Amyloid Precursor Protein Associated with Hereditary Alzheimer's Disease", *Science*, **254**:97-99 (1991).
- ⁷ Mullan, et al., "A Pathogenic Mutation for Probable Alzheimer's Disease in the APP Gene at the N-Terminus of β -Amyloid", *Nature Genet.*, **1**:345-347 (1992).
- ⁸ Schenk, et al., "Methods and Compositions for the Detection of Soluble β -Amyloid Peptide", *International Patent Application Publication No. WO 94/10569*, published 11 May 1994.
- ⁹ Selkoe, "Amyloid Protein and Alzheimer's Disease", *Scientific American*, pp. 2-8, November, 1991.
- ¹⁰ Losse, et al., *Tetrahedron*, **27**:1423-1434 (1971).
- ¹¹ Citron, et al., "Mutation of the β -Amyloid Precursor Protein in Familial Alzheimer's Disease Increases β -Protein Production", *Nature*, **360**:672-674 (1992).
- ¹² Hansen, et al., "Reexamination and Further Development of a Precise and Rapid Dye Method for Measuring Cell Growth/Cell Kill", *J. Immun. Meth.*, **119**:203-210 (1989).
- ¹³ P. Seubert, *Nature* (1992) **359**:325-327
- ¹⁴ Johnson-Wood et al., *PNAS USA* (1997) **94**:1550-1555
- ¹⁵ *Tetrahedron Letters*, **34**(48), 7685 (1993)

각 문헌, 특허 또는 특허 출원은 그들 내용 전체가 본원 명세서에 포함되는 것으로 구체적 및 개별적으로 기재된 것처럼 그 내용 전체가 본원 명세서에 포함된다.

기술 설명

알츠하이머병(AD)은 기억력, 인식력, 논리성, 판단력 및 감정적 안정성을 점진적으로 감퇴시켜 점차 심각한 정신적 쇠퇴 및 결국 죽음에 이르게 하는 임상적 특성을 갖는 퇴행성 뇌 질환이다. AD는 노인의 점진적인 정신적 장애(치매)의 매우 일반적인 원인이고, 이는 미국에서 4 번째로 가장 통상적인 의학적 치사의 원인을 대표한다고 믿어진다. AD는 전세계적 민족 및 종족에서 관찰되고, 현재와 미래의 주요한 공중 건강문제로 대두되고 있다. 현재 미국에서만 약 2 내지 3 백만의 AD 환자가 존재한다. 현재 AD는 치료가 불가능하다. AD를 효과적으로 방지하거나 그의 증상이나 진행을 역행시키는 치료법이 현재 알려져 있지 않다.

AD 환자의 뇌는 노인성(또는 아밀로이드) 플라크, 아밀로이드 맥관병 (혈관내 아밀로이드 침착) 및 신경섬유의 엉킴이라는 특징적인 병변을 나타낸다. AD 환자에 있어서 이러한 수많은 병인, 특히 아밀로이드 플라크 및 신경섬유 엉킴이 기억능 및 인식능에 중요한 사람 뇌의 몇몇 부위에서 통상적으로 발견된다. 임상적으로 AD를 앓고 있지 않은 대부분 노인의 뇌에서는 보다 제한적인 해부상 분포내 이러한 병인이 보다 적게 발견된다. 또한, 아밀로이드 플라크 및 아밀로이드 맥관병은 트리스미(Trisomy) 21 (다운증후군) 및 더취 (Dutch) 형태의 유전분증을 갖는 유전성 뇌출혈(HCHWA-D)인 개인의 뇌를 특징으로 한다. 현재, AD의 명확한 진단은 통상적으로 이 질병으로 죽은 환자의 뇌 조직에서 또는 드물게는, 신경외과 수술동안 취해진 소량의 부검된 뇌 조직 시료에서 상기 병인을 관찰하는 것이 요구된다.

아밀로이드 플라크, 및 AD와 상기 언급한 다른 질병의 특징적인 혈관 아밀로이드 퇴적물(아밀로이드 맥관병)의 주요한 화학적 성분은 β -아밀로이드 펩티드(β AP) 또는 때때로 $A\beta$, $A\beta P$ 또는 β /A4로 명명된 약 39 내지 43 개의 아미노산의 약 4.2 킬로달톤(kD) 단백질이다.

글레너(Glenner) 등이 β -아밀로이드 펩티드를 처음으로 정제하였고, 부분적인 아미노산 서열을 제공하였다. 단리 기술 및 처음의 28 개 아미노산에 대한 서열 데이터는 미국 특허 제4,666,829 호²에 기재되어 있다.

분자 생물학 및 단백질 화학 분석 결과, β -아밀로이드 펩티드는 보다 큰 전구체 단백질(APP)의 작은 단편이고, 이는 통상적으로 사람을 포함하는 여러 동물의 많은 조직내 세포에 의해서 생성되는 것으로 나타났다. APP를 코딩하는 유전자 구조에 대한 지식은 프로테아제 효소에 의해서 APP로부터 분해되는 펩티드 단편으로서 β -아밀로이드 펩티드가 발생한다는 것을 입증하였다. β -아

밀로이드 펩티드단편이 APP로부터 분해되고, 후속해서 뇌 조직 및 뇌와 경막 혈관의 벽에 아밀로이드 플라크로서 퇴적되는 정확한 생화학적 기작은 현재 알려져 있지 않다.

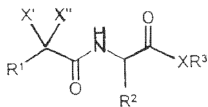
몇몇 증거로써, β -아밀로이드 펩티드가 점진적으로 뇌에 퇴적되는 것이 AD의 병인에서 근본적인 역할을 하고, 수년 또는 수십년 동안 인지적 증상을 진전시킬 수 있다는 것을 알았다. 예를 들어, 셀코에(Selkoe)³의 문헌을 참고한다. 가장 중요한 증거로서는, 유전적으로 결정된(유사) AD 형태로 영향을 받은 구성원에서는 APP의 770 개 아미노산 이성 형태의 아미노산 717에서 미스센스 DNA 돌연변이를 발견할 수 있지만 영향을 받지 않은 구성원에서는 이를 발견할 수 없다(고트(Goate) 등⁴; 차티어-할란 (Chartier-Harlan) 등⁵; 및 무렐(Murrell) 등⁶)는 발견이고, 이를 스웨디쉬(Swedish) 변이체라고 부른다. 1992년에 스웨디쉬 종류에서 발견된 리신⁵⁹⁵-메티오닌⁵⁹⁶을 아스파라긴⁵⁹⁵-루신⁵⁹⁶(695의 이성형태를 대조로 함)으로 변화시키는 이중 돌연변이가 보고되었다(몰란(Mullan) 등⁷). 유전적 결합의 분석 결과, 영향을 받은 그러한 종류의 구성원에서는 APP 유전자내 이들 돌연변이 및 특정 다른 돌연변이가 AD의 특정 분자상 원인임이 입증되었다. 또한, APP의 770-아미노산 이성형태 중 아미노산 693에서의 돌연변이가 β -아밀로이드 펩티드 퇴적 질환인 HCHWA-D의 원인으로 확인되었고, 아미노산 692에서 AD와 유사한 표현형을 유발시키는 알라닌으로부터 글리신까지의 변화가 일부 환자에서 있었지만, 나머지 환자들에서는 HCHWA-D가 나타났다. AD의 유전적으로 기본적인 경우에서 APP내 이들 및 다른 돌연변이의 발견으로 APP의 변화를 증명하고, 그의 β -아밀로이드 펩티드 단편의 후속적인 퇴적은 AD를 유발시킬 수 있다.

AD 및 기타 β -아밀로이드 펩티드 관련 질병의 상기의 기작을 이해하는데 진보가 있음에도 불구하고, 질병 치료를 위한 조성물 및 방법을 발전시킬 필요가 남아 있다. 이상적으로는, β -아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 그의 생체내 합성을 억제할 수 있는 약물을 기초로 하는 치료법이 유리할 것이다.

<발명의 요약>

본 발명은 β -아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 합성을 억제하고, 따라서 AD에 민감한 환자에 있어서 AD의 방지 및(또는) AD 환자의 상태가 더 악화되는 것을 억제하기 위한 치료에 유용한 화합물의 발견에 관한 것이다. 기재된 특성을 갖는 화합물 부류는 하기 화학식 (I)에 의해서 정의된다.

화학식 I

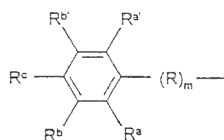


상기 식에서, R¹은

a) 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 페닐-(R)_m-, 나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고, m은 0 또는 1의 정수임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 및 원자수 3 내지 10이고 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자수 1 내지 4의 3- 및 4-피리딜이 아닌 헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 티오알콕시 및 티오아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 이러한 헤테로아릴에서 하나 이상의 질소 헤테로원자가 존재하는 경우, 또한 하나 이상의 산소 및(또는) 황 헤테로원자가 존재함);

b) 화학식 (II)의 치환된 페닐기;

<화학식 II>



상기 식에서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고,

m이 0 또는 1의 정수이고,

R^a 및 R^{a'}가 독립적으로 수소, 히드록시, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^b 및 R^{b'}가 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 니트로, 트리할로메틸, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 및 -C(O)R⁴ (여기서, R⁴는 알킬, 아릴, 알콕시 및 아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택됨)로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^c가 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고 (여기서, R^b 및 R^c

는 융합되어 페닐 고리를 갖는 메틸렌디옥시 고리를 형성함);

R^b 및(또는) $R^{b'}$ 및(또는) R^c 가 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 니트로인 경우, R^a 및(또는) $R^{a'}$ 가 또한 클로로일 수 있고; 및

(c) 5, 6, 7 및(또는) 8 위치에서 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸, 및 티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환된 1- 또는 2-나프틸- $(R)_m$ - (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고 m은 0 또는 1의 정수임)

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2 는 수소, 알킬, 페닐, 알킬알콕시, 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^3 는 $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2의 정수이고, R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 중에서 선택됨), $-NR^7R^8$ (여기서, R^7 및 R^8 는 독립적으로 수소 또는 알킬임) 및 $-COOR^9$ (여기서, R^9 은 알킬임)로 이루어진 군 중에서 선택되고, 또한 여기서, R^5 및 R^6 가 결합하여 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클릭기를 형성할 수 있고, R^5 및 R^6 가 결합하지 않아서 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 수소 및 알킬 중에서 선택되고(단, n이 0인 경우, R^{10} 이 수소이고, n이 0보다 크고 R^5 및 R^6 가 결합하여 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 그 기내의 결합이 됨);

X는 산소 또는 황이고;

X'는 수소, 히드록시 또는 플루오로이고;

X"는 수소, 히드록시 또는 플루오로이거나 X' 및 X"는 함께 옥소기를 형성하며;

단, R^1 이 페닐이고, R^2 가 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이 아니고,

R^1 이 피리드-3-일이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 인독사진-3-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 4-메틸-1,2,5-티오옥사디아졸-3-일 또는 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 $-CH_2$ -페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니다.

놀랍게도, 페닐기의 2 및(또는) 6 위치에서의 치환체는 전술한 것에 제한되고 앞서 특정하게 언급되지 않은 더 큰 치환체는 β -아밀로이드 펩티드 방출 및(또는) 합성을 억제하기 위해 생성된 화합물의 능력을 제거한다.

따라서, 본 발명의 방법의 하나의 특징에서 본 발명은 세포내 β -아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 합성을 억제하기에 효과적인 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 혼합물을 상기 세포에 투여하는 것으로 이루어지는, 세포에서의 β -아밀로이드 펩티드 방출 및(또는) 합성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

β -아밀로이드 펩티드의 생체내 형성은 알츠하이머병^{8,9}의 병인과 관련이 있기 때문에 화학식 (I)의 화합물은 또한 알츠하이머병을 예방 및(또는) 치료적으로 방지하기 위한 약제학적 조성물과 관련하여 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또다른 방법 측면에서, 본 발명은 알츠하이머병이 발병할 위험이 있는 환자에게 약제학적으로 불활성인 담체 및 유효량의 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 AD의 개시를 방지하기 위한 예방학적 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 국면에서, 본 발명은 약제학적으로 불활성인 담체 및 유효량의 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 AD 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 상태가 더 악화되지 않도록 하기 위한 AD 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

상기 화학식 (I)에서, R^1 으로서 바람직한 비치환된 아릴기는 예를 들면, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등을 포함한다.

R^1 으로서 바람직한 치환된 아릴기는 예를 들면, 2, 3 또는 4 위치에서 1 개의 치환체를 갖는 일치환된 페닐 (여기서, 각각의 특정 치환체는 각각 $R^a/R^{a'}$, $R^b/R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨); 2,3-위치, 2,4-위치, 2,5-위치, 2,6-위치, 3,4-위치, 3,5-위치 또는 3,6-위치에서 2 개의 치환체를 갖는 이치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨); 2,3,4-

위치, 2,3,5-위치, 2,3,6-위치, 3,4,5-위치 및 3,4,6-위치에서 3 개의 치환체를 갖는 삼치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , R^a , R^b , R^b 및 R^c 기에 의해 결정됨)을 포함한다.

치환된 페닐기의 예는 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-니트로페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시-페닐, 3-니트로페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 3-티오메톡시페닐, 3-메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-히드록시페닐, 2-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐 및 2,5-디플루오로페닐을 포함한다.

R^1 기로서 바람직한 페닐-R은 예를 들면, 벤질, 3-페닐에틸, 4-페닐-n-프로필 등을 포함한다.

R^1 으로서 바람직한 알킬, 알킬시클로알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐기는 예를 들면, 2급-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥스-1-엔일, $-CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2$ -시클로부틸, $-CH_2$ -시클로헥실, $-CH_2$ -시클로펜틸, $-CH_2CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2CH_2$ -시클로부틸, $-CH_2CH_2$ -시클로헥실, $-CH_2CH_2$ -시클로펜틸 등을 포함한다.

R^1 으로서 바람직한 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴은 예를 들면, 피리드-3-일, 피리드-4-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 벤조티아졸-4-일, 2-페닐벤조사졸-5-일, 푸란-2-일, 벤조푸란-2-일, 벤조티오펜-3-일, 2-클로로티엔-5-일, 3-메틸이속사졸-5-일, 2-(페닐티오)티엔-5-일, 6-메톡시티오펜-2-일, 3-페닐-1,2,4-티오옥사디아졸-5-일, 2-페닐옥사졸-4-일 등을 포함한다.

바람직한 R^2 는 1 내지 4 개의 탄소 원자의 알킬, 1 내지 4 개의 탄소 원자의 알킬알콕시 및 1 내지 4 개의 탄소 원자의 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택된다. 특히 바람직한 R^2 치환체는 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, $-CH_2CH_2SCH_3$, 시클로헥실 및 페닐을 포함한다.

X가 산소인 경우, 바람직한 R^3 치환체는 예를 들면 메틸, 에틸, 이소-프로필, n-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 시클로펜틸, 알릴, 이소-부트-2-엔일, 3-메틸펜틸, $-CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2$ -시클로헥실, $-CH_2$ -(3-테트라히드로푸라닐), $-CH_2$ -티엔-2-일, $-CH_2$ -(1-메틸)시클로프로필, $-CH_2$ -티엔-3-일, $-CH_2$ -C(0)O-t-부틸, $-CH_2$ -C(CH₃)₃, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -2-메틸시클로펜틸, -시클로헥스-2-엔일, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 등을 포함한다.

X가 황인 경우, 바람직한 R^3 치환체는 예를 들면, 이소-부트-2-엔일 및 이소-부틸을 포함한다.

본 발명은 또한 상기 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 불활성인 담체를 함유하는 신규 약제학적 조성물을 제공한다.

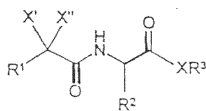
본 발명의 방법 및 조성물에서 사용하기 특히 바람직한 화합물은 예를 들어하기의 화합물을 포함한다(여기서, R^2 기 (적합한 경우)의 입체화학은 바람직하게는 L-아미노산으로부터 유도됨):

N-(페닐아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-(3-페닐프로피오닐)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-(3-메틸펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(4-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(3,4-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(3-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(1-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(2-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-(4-페닐부타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-(5-페닐펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(4-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
2-[(3,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
2-[(3-메톡시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
2-[(4-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
2-[(3,4-메틸렌디옥시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
2-[(티엔-3-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
2-[(4-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
2-[(3-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
2-[(2-히드록시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(2-나프틸)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(벤조티아졸-4-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-트리플루오로메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-티엔일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-(페닐아세트아미도)부티르산 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)발린 2-메틸부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)메티오닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)루신 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로프로필메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 (1-메틸시클로프로필)메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸시클로펜틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸프로프-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로헥스-2-엔일 에스테르,
 N-[(2-페닐벤조사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸티오펜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-4-[(2-푸릴)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조푸란-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조티오펜-3-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-클로로-5-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸-이속사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐티오티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(6-메톡시벤조티오펜-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐옥사졸-4-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(4-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)알라닌 (1-메톡시카르보닐)이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-(N,N-디메틸아미노)에틸 에스테르,
 2-[(3,5-디클로로페닐)아세트아미도]헥사노산 메틸 에스테르,
 N-[(3,5-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로헥실아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(시클로헥스-1-엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 티오에스테르,
 N-[(2-페닐)-2-플루오로아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)알라닌 메틸 에스테르; 및
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 이소-부틸 에스테르.
 본 발명은 또한 화학식 (III)의 신규 화합물을 추가로 제공한다:

화학식 III

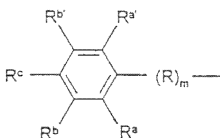


상기 식에서, R¹이

a) 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 페닐-(R)_m-, 나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고, m은 0 또는 1의 정수임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 및 원자수 3 내지 10이고 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자수 1 내지 4의 3- 및 4-피리딜이 아닌 헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 티오알콕시 및 티오아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 이러한 헤테로아릴에서 하나 이상의 질소 헤테로원자가 존재하는 경우, 또한 하나 이상의 산소 및(또는) 황 헤테로원자가 존재함);

b) 화학식 (II)의 치환된 페닐기;

<화학식 II>



상기 식에서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고,

m이 0 또는 1의 정수이고,

Rᵃ 및 Rᵃ'가 독립적으로 수소, 히드록시, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Rᵃ' 및 Rᵃ''가 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 니트로, 트리할로메틸, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 및 -C(O)Rᵃ⁴ (여기서, Rᵃ⁴는 알킬, 아릴, 알콕시 및 아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택됨)로 이루어진 군 중에서 선택되고;

Rᵃ⁴가 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고 (여기서, Rᵃ' 및 Rᵃ⁴는 융합되어 페닐 고리를 갖는 메틸렌디옥시 고리를 형성함);

Rᵃ 및(또는) Rᵃ' 및(또는) Rᵃ⁴가 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 니트로인 경우, Rᵃ 및(또는) Rᵃ'가 또한 클로로일 수 있고; 및

R ¹	R ²	R ³	X
-φ	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
-CH ₂ -φ	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,4-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
페리드-3-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
1-나프틸	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-나프틸	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
-(CH ₂) ₂ -φ	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
-(CH ₂) ₃ -φ	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
페리드-4-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,4-나-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CH ₃ O-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-NO ₂ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,4-메틸렌- 디옥시페닐-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O

R ¹	R ²	R ³	X
티엔-3-일	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-NO ₂ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-HO-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-나프틸	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2,4-나-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-Br-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-F-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
벤조티아졸-4-일	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-CH ₃ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-F-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-F-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Br-φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CF ₃ -φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
티엔-2-일	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
φ-	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
φ-	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	O
φ-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
φ-	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ -시클로프로필	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ -2-티엔일	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \end{array} $	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ -3-티엔일	O

R ¹	R ²	R ³	X
3-Cl-φ-	-CH ₃	-(2-CH ₃ - 시클로펜틸)	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ C=CH ₂ CH ₃	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-시클로헥스-2-엔일	O
2-페닐- 벤조사존-5-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CH ₃ S-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
푸란-2-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
벤조푸란-2-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
벤조티엔-3-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-클로로- 티엔-5-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-메틸- 이속사존-5-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-φ-S-티엔-5-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
6-CH ₃ O- 벤조티오펜-2-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-페닐-1,2,4- 티아디아졸-5-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2-φ-옥사존-4-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-CH ₃ -φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
2,5-디-F-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3,5-디-F-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
티엔-3-일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
4-CH ₃ -φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
φ-	-CH ₃	-CHCOOCH ₃ CH(CH ₃) ₂	O
3-NO ₂ -φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O

R ¹	R ²	R ³	X
3,5-디-F-φ	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	O
3-NO ₂ -φ-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH ₃	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	O
3,5-디-Cl-φ-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	O
3,5-디-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
시클로헥실	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
시클로펜틸	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
시클로헥스-1-엔일	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
3-Cl-φ-	-CH ₃	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	S
3,5-디-F-φ-	-φ	-CH ₃	O
3,5-디-F-φ	-φ	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O
시클로펜틸	-φ	-CH ₃	O
시클로펜틸	-CH ₃	-CH ₃	O
시클로프로필	-φ	-CH ₃	O
시클로프로필	-CH ₃	-CH ₃	O
3-NO ₂ -φ	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	O

상기 화학식 (1)의 기타 바람직한 화합물은 R¹이 페닐이고, R²가 플루오로이고 R³가 메틸인 화합물을 포함한다.

<발명의 상세한 설명>

상기와 같이, 본 발명은 β-아밀로이드 펩티드 방출 및(또는) 합성을 억제하고, 따라서 알츠하이머병을 치료하는데 유용한 화합물에 관한 것이다. 그러나, 본 발명을 상세하게 설명하기에 앞서, 하기 용어를 먼저 정의할 것이다.

정의

용어 "β-아밀로이드 펩티드"는 약 4.2 kD의 분자량을 갖는 39 내지 43 개의 아미노산을 말하고, 이 펩티드는 정상 β-아밀로이드 펩티드의 돌연변이 및 전사후 변형을 포함하여 글레너 등¹에 의해 서술된 단백질의 형태와 본질적으로 동족체이다. 어떤 형태이든지 β-아밀로이드 펩티드는 고분

자 막-관통(spanning) 당단백질의 약 39 내지 43 개의 아미노산 단편이고, β -아밀로이드 전구체 단백질(APP)이라고 부른다. 그의 43 개 아미노산 서열 또는 이에 본질적으로 동족체인 서열은 하기와 같다:

```

1
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr

11
Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe

21
Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala

31
Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val

41
Ile Ala Thr (SEQ ID NO: 1)

```

"알킬"은 바람직하게는 1 내지 10 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 1가 알킬기를 말한다. 이는 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, n-헥실 등과 같은 기이다.

"알킬렌"은 바람직하게는 1 내지 8 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 2가 알킬렌기를 말한다. 이는 예를 들어, 메틸렌($-\text{CH}_2-$), 에틸렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 프로필렌 이성질체 (예를 들어, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) 등과 같은 기이다.

"알콕시"는 "알킬-0-"기를 말한다(여기서, 알킬기는 상기 정의한 바와 같음). 바람직한 알콕시기는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로톡시, 이소-프로톡시, n-부톡시, 3급-부톡시, 2급-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시, 1,2-디메틸부톡시 등이 있다.

"알킬알콕시"는 "-알킬렌-0-알킬"기를 말한다(여기서, 알킬렌 및 알킬은 상기 정의한 바와 같음). 이러한 기는 예를 들어, 메틸렌메톡시 ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 에틸렌메톡시 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$), n-프로필렌-이소-프로톡시 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 또는 메틸렌-3급-부톡시 ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 등을 포함한다.

"알킬티오알콕시"는 "-알킬렌-S-알킬"기를 말한다(여기서, 알킬렌 및 알킬은 상기 정의한 바와 같음). 이러한 기는 예를 들어, 메틸렌티오메톡시 ($-\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 에틸렌티오메톡시 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), n-프로필렌-이소-티오프로톡시 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$), 메틸렌-3급-티오부톡시 ($-\text{CH}_2\text{SC}(\text{CH}_3)_3$) 등을 포함한다.

"알케닐"은 바람직하게는 2 내지 10 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 1 개 이상, 바람직하게는 1 내지 2 개의 위치에서 알케닐 불포화를 갖는 알케닐기를 말한다. 이러한 기는 예를 들어, 에테닐 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), n-프로페닐 ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 이소-프로페닐 ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) 등을 포함한다.

"알키닐"은 바람직하게는 2 내지 10 개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 2 내지 6 개의 탄소 원자 및 1 개 이상, 바람직하게는 1 내지 2 개 위치에서 알키닐 불포화를 갖는 알키닐기를 말한다. 바람직한 알키닐기는 에티닐 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), 프로파르길 ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 등을 포함한다.

"아실"은 알킬-C(0)-, 아릴-C(0)-, 및 헤테로아릴-C(0)-를 말한다(여기서, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

"아실아미노"는 -C(0)NRR기를 말한다(여기서, R은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임).

"알크시클로알킬"은 -알킬렌-시클로알킬기를 말한다(여기서, 알킬렌 및 시클로알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

"아미노아실"은 -NRC(0)R기를 말한다(여기서, R은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임).

"아실옥시"는 알킬-C(0)O-, 아릴-C(0)O-, 헤테로아릴-C(0)O- 및 헤테로시클릭-C(0)O-를 말한다(여기서, 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릭은 본 명세서에서 정의된 바와 같음).

"아릴"은 하나의 고리(예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리(예를 들어, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는, 탄소 원자수 6 내지 14의 불포화된 방향족 카르복실기를 말한다. 바람직한 아릴은 페닐, 나프틸 등을 포함한다.

아릴 치환체에 대한 정의에 의해서 달리 제한하지 않는 한, 이러한 아릴기는 히드록시, 아실, 아실옥시, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미노아실, 아릴, 아릴옥시, 카르복실, 카르복실알킬, 아실아미노, 시아노, 할로, 니트로, 헤테로아릴, 트리할로메틸, 티오알콕시 등으로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 치환체는 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸 및 티오알콕시를 포함한다.

"아릴옥시"는 상기 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아릴기를 포함하는 아릴-0-기이다(여기서, 아릴기는 상기 정의된 바와 같음).

"카르복시알킬"은 -C(0)O-알킬기를 말한다(여기서, 알킬은 상기 정의된 바와 같음).

"시클로알킬"은 하나의 고리 또는 1 내지 3 개의 알킬기로 임의로 치환될 수 있는 다중 축합 고리를 갖는, 탄소 원자수 3 내지 10의 시클릭 알킬기를 말한다. 이러한 시클로알킬기는 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸, 1-메틸시클로프로필, 1-메틸시클로펜틸, 2-메틸시클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조물 또는 아다만타닐 등과 같은 다중 고리 구조물을 포함

한다.

"시클로알케닐"은 하나의 고리를 가지고 1 내지 3 개의 알킬기로 임의로 치환될 수 있는 내부 불포화를 한 지점 이상 갖는, 탄소 원자수 4 내지 8의 시클릭 알케닐기를 말한다. 적합한 시클로알케닐기는 예를 들어, 시클로부트-2-엔일, 시클로펜트-3-엔일, 시클로옥트-3-엔일 등을 포함한다.

"할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 말하고, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로이다.

"헤테로아릴"은 2 내지 8 개의 탄소 원자이고, 고리내 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개 헤테로 원자의 1가 방향족기를 말한다.

헤테로아릴 치환체에 대한 정의에 의해서 달리 제한하지 않는 한, 이러한 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 헤테로아릴, 티오알콕시, 티오아릴옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로아릴기는 하나의 고리(예를 들어, 피리딘 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리(예를 들어, 인돌리딘 또는 벤조티엔일)를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로아릴은 피리딘 및 푸릴이다.

"헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 1 내지 8 개 탄소 원자 및 고리내 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 갖는 하나의 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 1가 (즉, 1 지점의 결합) 포화 또는 불포화된 기를 말한다.

헤테로시클릭 치환체에 대한 정의에 의해서 달리 제한하지 않는 한, 이러한 헤테로시클릭기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 헤테로아릴, 티오알콕시, 티오아릴옥시 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 그러한 헤테로시클릭기는 하나의 고리 (예를 들어, 피레피디닐 또는 테트라히드로푸릴) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 인돌리닐, 디히드로벤조푸란 또는 퀴놀리디닐)를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로사이클은 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라히드로푸릴을 포함한다.

헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예로는 푸란, 티오펜, 티아졸, 옥사졸, 벤조티아졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 인돌린 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

"티올"은 -SH기를 말한다.

"티오알콕시"는 -S-알킬기를 말한다(여기서, 알킬기는 상기 정의된 바와 같음).

"티오아릴옥시"는 상기 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아릴기를 포함하는 아릴-S-기를 말한다(여기서, 아릴기는 상기 정의된 바와 같음).

"티오헤테로아릴옥시"는 상기 정의된 바와 같은 임의로 치환된 아릴기를 포함하는 헤테로아릴-S-기를 말한다(여기서, 헤테로아릴기는 상기 정의된 바와 같음).

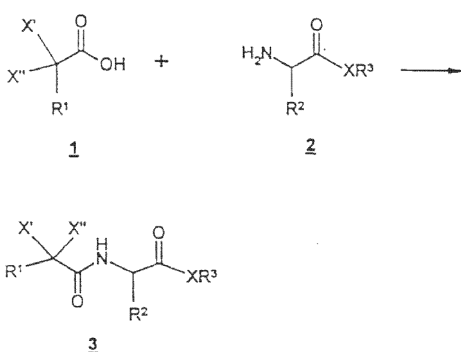
"약제학적으로 허용가능한 염"은 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 말하고, 그의 염은 당업계에서 공지된 다양한 유기 및 무기 카운터 이온으로부터 유도되고, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하고, 분자가 염기성 관능기를 포함할 경우, 유기 및 무기산의 염, 예를 들어, 염화수소, 브롬화수소, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트 등이 있다.

화합물 제조

화학식 (I)의 화합물은 화합물 제조의 용이성, 출발 물질의 시판 가능성 등을 고려하여 선택한 특정 경로가 있는 몇몇 상이한 합성 경로에 의해 용이하게 제조된다.

제1 합성 방법은 하기의 반응식 1에 도시된 바와 같이 에스테르화된 아미노산의 1급 아민과 아세트산 유도체의 통상적인 커플링을 포함한다:

반응식 1



식 중, R^1 , R^2 , R^3 , X' 및 X'' 은 상기에 정의된 바와 같다.

반응식 (1)은 단순히 N-아세틸 유도체 (3)를 제공하는 조건 하에 아미노산 에스테르의 1급 아민 (2)과 적합한 산 유도체 (1)의 커플링을 포함한다. 이 반응은 펩티드 합성을 위해 통상적으로 수행되며, 본 명세서에서 사용된 합성 방법도 본 발명의 N-아세틸 아미노산 에스테르 (3)를 제조하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들면, N-히드록시숙신이미드, 1-히드록시벤조트리아졸 등과 같은 공지된 첨가제를 사용하거나 사용하지 않고 카르보디이미드 또는 BOP (벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트)와 같은 공지된 커플링제를 사용하여 커플링을 용이하게 할 수 있다. 이 반응은 통상적으로 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 등과 같은 불활성 비양성자성 희석제 중에서 수행된다. 별법으로, 화합물 (1)의 산 할라이드를 반응식 (1)에 사용할 수 있으며, 사용할 경우, 이것은 통상적으로 반응 중에 생성된 산을 제거하기 위하여 적합한 염기의 존재 하에 사용된다. 적합한 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린 등이 있다.

반응식 (1)은 반응이 완결될 때까지 (전형적으로는 1 내지 약 24 시간 이내에 발생함) 약 0 °C 내지 약 60 °C에서 수행하는 것이 바람직하다. 반응이 완결될 때, N-아세틸 아미노산 에스테르 (3)는 침전, 크로마토그래피, 여과 등을 포함하는 통상적인 방법에 의해 회수된다.

반응식 (1)에서, 반응물 각각은 [아세트산 유도체 (1) 및 아미노산 에스테르 (2)] 대다수가 시판되는 당업계에 공지된 것이다.

별법으로, 반응식 (1)에 기재된 합성은 아미노산 ($XR^3 = OH$) 상에서 수행하고 후속적으로 전술한 바와 같은 N-아세틸을 형성하고 이어서, 카르복실산을 알콜 (HOR^3) 또는 티오알콜 (HSR^3)로 통상적인 조건 하에 에스테르화하여 화학식 (1)의 화합물인 N-아세틸 아미노산 에스테르 (3)를 제공한다. 예를 들면, R^3 기를 함유한 에스테르기를 위한 에스테르화 과정은 로세 (Losse) 등의 방법을 사용하여 성취될 수 있다.

추가로 실시 태양에서, 통상적인 에스테르 교환 기술은 N-아세틸 아미노산 에스테르 (3) 상에서 다양하고 상이한 에스테르기를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 에스테르 교환 반응을 수행하기 위한 다양한 기술이 당업계에 공지되어 있으며, 각각의 기술은 단지 N-아세틸 아미노산 에스테르 (3)의 에스테르 상 $-OR^3$ 기를 상응하는 알콜 (즉, HOR^3) 또는 티오알콜 (즉, HSR^3)로부터 유도된 상이한 $-OR^3/-SR^3$ 기로 대체하고, 몇몇 경우에는 티타늄 (IV) 이소-프로폭사이드와 같은 촉매를 사용하여 반응의 완결을 용이하게 한다. 한 기술에서, 먼저 알콜 (HOR^3) 또는 티오알콜 (HSR^3)을 톨루엔과 같은 적합한 희석제 중에서 수소화나트륨으로 처리하여 상응하는 소듐 알콕사이드 또는 티오알콕사이드를 형성한 후, 이것을 N-아세틸 아미노산 에스테르 (3)와 에스테르 교환 반응을 수행하기 위하여 사용한다. 이러한 기술의 효과는 특히 고비점 및(또는) 고가의 알콜을 사용하는데 유용하다.

또다른 에스테르 교환 반응 기술에서, 에스테르 교환되는 N-아세틸 아미노산에스테르 (3)를 에스테르 교환 반응을 수행하는 과량의 알콜 또는 티오알콜로 대체한다. 계속하여, 수소화나트륨의 촉매량을 가하고, 반응을 통상의 조건 하에서 신속하게 진행시켜 목적하는 에스테르 교환된 생성물을 형성한다. 이러한 방법은 과량의 알콜 또는 티오알콜을 필요로 하기 때문에, 이 방법은 알콜이 저가인 경우 특히 유용하다.

에스테르 교환 반응은 상기 화학식 (1)의 화합물 상에 다수의 R^3 치환체를 제공하는 용이한 수단을 제공한다. 모든 경우에 있어서, 에스테르 교환 반응을 수행하기 위하여 사용된 알콜 또는 티오알콜은 당업계에 공지되어 있으며, 상당수가 시판되고 있다.

본 발명의 에스테르를 제조하는 다른 방법은 예를 들면, 먼저 에스테르를 유리산으로 가수분해한 후, 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에 할로- R^3 기를 사용하여 0-알킬화하는 것을 포함한다.

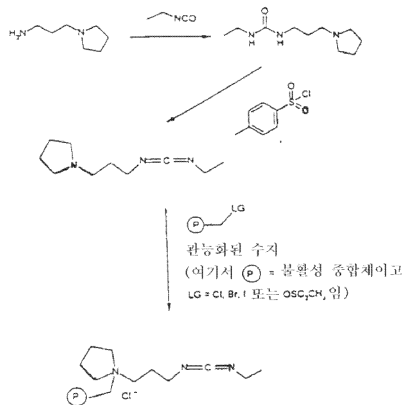
또한, 본 명세서에 기재된 화합물은 카르보디이미드 펩티드 커플링 시약의 중합체 지지된 형태를 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 중합체 지지된 형태의 EDC가 문헌에 기재되어 있다 [Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993)]¹⁵. 또한, 신규한 카르보디이미드 커플링 시약인 PEPC 및 그의 상응하는 중합체 지지된 형태가 개시되어 왔으며, 이것은 본 발명의 화합물의 제조에 매우 유용하다.

중합체 지지된 커플링 시약의 제조에 사용하기 적합한 중합체는 통상적으로 시판되는 것이거나, 중합체 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 적합한 중합체는 카르보디이미드의 말단 아민과 반응하는 잔기를 갖는 펜던트 측쇄를 가져야 한다. 이러한 반응성 잔기는 클로로, 브로모, 요오도 및 메탄술포닐을 포함한다. 바람직하게는, 반응성 잔기는 클로로메틸기이다. 또한, 중합체의 주쇄는 커플링 시약에 결합된 최종 중합체가 사용될 수 있는 반응 조건 및 카르보디이미드 모두에 불활성이어야 한다.

특정 히드록시메틸화된 수지는 중합체 지지된 커플링 시약의 제조에 유용한 클로로메틸화된 수지로 전환될 수 있다. 이러한 히드록실화된 수지의 예로는 미국 켄터키주 소재의 어드밴스드 켐테크 오브 루이스빌 (Advanced Chemtech of Louisville)로부터 시판되는 4-히드록시메틸-페닐아세트 아미도메틸 수지 [팜 (Pam) 수지] 및 4-벤질옥시벤질 알콜 수지 [왕 (Wang) 수지] 가 있다 (Advanced Chemtech 1993-1994 catalog, 115 페이지 참조). 이러한 수지의 히드록시메틸기는 당업자에게 공지된 다수의 방법에 의해 목적하는 클로로메틸기로 전환될 수 있다.

바람직한 수지는 이들의 용이한 입수 가능성으로 인하여 클로로메틸화된 스티렌/디비닐벤젠 수지

가 있다. 이들 명칭이 나타내는 바와 같이, 이들 수지는 용이하게 클로로메틸화되며, 사용 전에 화학적 변성이 필요하지 않다. 이들 수지는 미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리히 케미칼 컴파니 (Aldrich Chemical Company)로부터 시판된다 (알드리히 1994-1995 카탈로그 899 페이지 참조). PEPC 및 그의 중합체 지지된 형태의 제조 방법이 하기 도식에 개요되어 있다:



상기 방법은 1996년 6월 14일 출원된 미국 출원 번호 제60/019,790호에 보다 완전히 기재되어 있으며, 이의 개시 내용이 본 명세서에 참고 문헌으로 포함된다. 즉, PEPC는 먼저 에틸 이소시아네이트를 1-(3-아미노프로필)피롤리딘과 반응시켜 제조한다. 생성되는 우레아를 4-톨루엔술포닐 클로라이드로 처리하여 PEPC를 제조한다. 중합체 지지된 형태는 PEPC를 표준 조건 하에서 적합한 수지와 반응시켜 제조하여 목적하는 시약을 형성한다.

이러한 시약을 사용하는 카르복실산 커플링 반응은 약 3 내지 120 시간 동안 약 주변 온도 내지 약 45 °C에서 수행한다. 전형적으로, 생성물은 반응물을 CHCl₃로 세척하고, 남아있는 유기물을 감압 하에 농축시켜 분리시킬 수 있다. 상술한 바와 같이, 중합체 결합 시약을 사용한 반응으로부터 생성물을 분리하는 것은 매우 간단하며, 단지 반응 혼합물을 여과한 후, 여액을 감압 하에 농축시키는 것을 필요로 한다.

에스테르를 제조하는 또다른 방법이 하기 실시예에 제공된다.

이러한 합성 방법에서, 출발 물질은 키랄 중심을 함유할 수 있는 출발 물질(예를 들면, 알라닌)이고, 라세미 출발 물질을 사용하는 경우, 생성되는 생성물은 R,S 에난티오머의 혼합물이다. 별법으로, 출발 물질의 키랄 이성질체를 사용할 수 있으며, 사용된 반응 계획이 이러한 출발 물질을 라세미화하지 않는 경우, 키랄 생성물이 수득된다. 이러한 반응 계획은 합성 중에 키랄 중심의 전환을 포함할 수 있다.

따라서, 달리 지시되지 않으면, 본 발명의 생성물은 R,S 에난티오머의 혼합물이다. 그러나, 바람직하게는, 키랄 생성물이 바람직한 경우, 키랄 생성물은 L-아미노산 유도체에 상응한다. 별법으로, 키랄 생성물은 R,S 혼합물로부터 에난티오머를 분리하는 정제 기술에 의하여 수득되며, 하나 또는 다른 하나의 입체 이성질체를 제공한다. 이러한 기술은 당업계에 공지되어 있다.

제약 제제

제약으로서 사용되는 경우, 화학식 (I)의 화합물은 통상적으로 제약 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 화합물은 경구, 직장, 피하, 정맥내, 근육내 및 비강내 투여를 포함하는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 이들 화합물은 주사제 및 경구 조성물로서 모두 유효하다. 이러한 조성물은 제약 분야에 공지된 방법으로 제조되며, 1 종 이상의 활성 화합물을 포함한다.

또한, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 이상의 상기 화학식 (I)의 화합물과 제약상 허용 가능한 담체를 함유하는 제약 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물의 제조에서, 활성 성분은 통상적으로 부형제와 혼합되고, 부형제에 의해 희석되거나, 캡슐제, 사제제, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 싸인다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 이것은 고상, 반고상, 또는 액상 물질일 수 있으며, 이것은 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말제, 로젠지, 사제제, 카세제, 엘릭서, 현탁제, 유제, 용액제, 시럽, (고체로서 또는 액체 매질 중의) 에어로졸, 예를 들면 활성 화합물 10 중량% 이하를 함유하는 연고, 연성 및 경성 젤라틴 캡슐제, 좌약, 살균 주사 용액제, 및 살균 포장된 분말제 형태일 수 있다.

제제의 제조에 있어서, 다른 성분과 혼합하기 전에 활성 화합물을 밀링하여 적합한 입도를 형성하는 것이 필요할 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 이것은 통상적으로 200 메쉬 미만의 입도까지 밀링된다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 입도는 통상적으로 밀링에 의해 예를 들면 약 40 메쉬로 조정하여 제제 중에 실질적으로 균일한 분포를 제공한다.

적합한 부형제의 예로는, 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 살균수, 시럽 및 메틸 셀룰로오스가 있다. 또한, 제제는 활성, 마그네슘 스테아레이트, 및 광물유와 같은 윤활제; 습윤제; 에멀전화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 풍미제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 환자에게 투여후 활성 성분의 신속한, 지속된 또는 지연된 방출을 제공하기 위하여 제제화될 수 있다.

조성물은 단위 투여형으로 제제화되는 것이 바람직하며, 각 투여량은 활성 성분을 약 5 내지 약 100 mg, 보다 통상적으로는 약 10 내지 약 30 mg 함유한다. 용어 "단위 투여형"은 사람 환자 및 다른 포유 동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며, 각 단위는 적합한 제약 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 형성하기 위하여 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 바람직하게는, 상기 화학식 (1)의 화합물은 제약 조성물의 약 20 중량% 미만으로 사용되며, 보다 바람직하게는 약 15 중량% 미만으로 사용되고, 나머지는 제약상 불활성 담체(들)이다.

활성 화합물은 광범위한 투여량 범위에서 유효하며, 일반적으로 제약상 유효량으로 투여된다. 그러나, 실질적으로 투여되는 화합물의 양은 치료될 증상, 투여 경로의 선택, 실제로 투여된 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자 증상의 심각도 등을 비롯하여 관련 환경을 고려하여 의사가 결정할 수 있음이 이해될 것이다.

정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위하여, 주요 활성 성분을 제약 부형제와 혼합하여 본 발명 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고상의 예비 제제 조성물을 형성한다. 이러한 예비 제제 조성물을 균일하다고 하는 것은, 활성 성분이 조성물 전반에 걸쳐 분산되어 조성물이 정제, 환제 및 캡슐제와 같은 동일하게 효과적인 단위 투여형으로 용이하게 분할될 수 있다는 것을 의미한다. 계속하여, 상기 고상의 예비 제제를 예를 들면 본 발명의 활성 성분을 0.1 내지 약 500 mg 함유하는, 상술한 유형의 단위 투여형으로 분할한다.

본 발명의 정제 또는 환제는 코팅되거나 화합되어 장기간 작용의 잇점을 가능하게 하는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 투여 성분 및 외부 투여 성분으로 이루어질 수 있으며, 외부 투여 성분은 내부 투여 성분을 포장하는 형태이다. 두 성분은 위에서의 분해를 지지하는 작용을 하는 장용층에 의해 분리되어 내부 성분을 그대로 십이지장으로 통과시키거나 분비를 지연시킬 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 장용 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 물질로는 다수의 중합체성 산, 및 중합체성 산과 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물이 있다.

본 발명의 신규 조성물이 경구 투여를 위해 또는 주사에 의해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합하게 향이 있는 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 옥수수 오일, 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일, 또는 피넛 오일과 같은 식용 오일이 있는 향이 있는 에멀전, 및 엘릭서 및 유사한 제약 비히클이 있다.

흡입 또는 취입용 조성물은 제약상 허용 가능한 수성 또는 유기 용매 중의 용액제 및 현탁제, 또는 그의 혼합물, 및 분말제를 포함한다. 액상 또는 고상 조성물은 상술한 바와 같이 제약상 허용 가능한 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구 투여되거나, 국소 또는 전신 효과를 위하여 비강 호흡 경로로 투여된다. 바람직하게는 제약상 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡될 수 있거나, 분무 장치가 안면 마스크 텐트, 또는 간헐성 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 제제를 적합한 방식으로 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구 또는 비강내 투여될 수 있다.

하기의 제제 실시예는 본 발명의 대표적인 제약 조성물을 예시한다.

제제 실시예 1

하기의 성분을 함유하는 경질의 젤라틴 캡슐을 제조한다:

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	30.0
전분	305.0
마그네슘 스테아레이트	5.0

상기 성분들을 혼합하고 경질 젤라틴 캡슐에 340 mg을 충전시킨다.

제제 실시예 2

정제 제제를 하기 성분을 사용하여 제조한다:

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	25.0
셀룰로오스, 미세결정	200.0
콜로이드성 이산화실리콘	10.0
스테아르산	5.0

성분들을 혼합하고 압착하여 각각이 240 mg인 정제를 형성한다.

제제 실시예 3

하기의 성분을 함유하는 건조 분말 흡입 제제를 제조한다:

성분	중량 (%)
활성 성분	5
락토오스	95

활성 성분을 락토오스와 혼합하고, 혼합물을 흡입용 건조 분말에 가한다.

제제 실시예 4

각기 활성 성분 30 mg을 함유하는 정제를 하기와 같이 제조한다:

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	30.0
전분	45.0
미세결정성 셀룰로오스	35.0
폴리비닐피롤리돈 (살균수 중의 10 % 용액)	4.0
소듐 카르복시메틸 전분	4.5
마그네슘 스테아레이트	0.5
활석	1.0
총	120

활성 성분, 전분 및 셀룰로오스를 20번 메쉬 U.S. 체를 통과시키고 완전히 혼합한다. 폴리비닐피롤리돈 용액을 생성되는 분말과 혼합한 후, 16 메쉬 U.S. 체에 통과시켰다. 이와 같이 생성된 입자를 50 °C 내지 60 °C에서 건조시키고, 16 메쉬 U.S. 체에 통과시킨다. 계속하여, 이전에 30번 메쉬 U.S. 체를 통과한 소듐 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트, 및 활석을 과립에 가한 후, 혼합하고, 정제화 기계에서 압착하여 각기 120 mg인 정제를 형성한다.

제제 실시예 5

각기 약제 40 mg을 함유하는 캡슐을 하기와 같이 제조한다:

성분	양 (mg/정제)
활성 성분	40.0
전분	109.0
마그네슘 스테아레이트	1.0
총	150.0

활성 성분, 전분, 및 마그네슘 스테아레이트를 혼합하고, 20번 메쉬 U.S. 체에 통과시키고, 경질 젤라틴 캡슐에 150 mg 양을 충전한다.

제제 실시예 6

각기 활성 성분 25 mg을 함유하는 좌약을 하기와 같이 제조한다:

성분	양
활성 성분	25 mg
포화 지방산 글리세라이드	2,000 mg 까지

활성 성분을 60번 메쉬 U.S. 체에 통과시키고, 필요한 최소열을 사용하여 미리 용융된 포화 지방산 글리세라이드 중에 현탁시킨다. 계속하여, 혼합물을 2.0 g 용량의 좌약 주형에 붓고 냉각시킨다.

제제 실시예 7

각기 투여량 5.0 ml 당 약제 50 mg을 함유하는 현탁제를 하기와 같이 제조한다:

성분	양
활성 성분	50.0 mg
크산탄 겔	4.0 mg
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스 (11%) 미세결정질 셀룰로오스 (89%)	50.0 mg
수크로오스	1.75 g
소듐 벤조에이트	10.0 mg
품미제 및 착색제	충분량
정제수	5.0 ml 까지

활성 성분, 수크로오스 및 크산탄 겔을 혼합하고, 10번 메쉬 U.S. 체를 통과시킨 후, 수 중 미세결정질 셀룰로오스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스의 미리 제조한 용액과 혼합한다. 소듐 벤조에이트, 품미제 및 착색제를 약간의 물로 희석하고, 교반하면서 가한다. 계속하여, 충분량의 물을 가하여 원하는 부피를 형성한다.

제제 실시예 8

성분	양 (mg/캡슐)
활성 성분	15.0 mg
전분	407.0 mg
마그네슘 스테아레이트	3.0 mg
총	425.0 mg

활성 성분, 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 혼합하고, 20번 메쉬 U.S. 체에 통과시키고, 경질 젤라틴 캡슐에 425.0 mg 양을 충전시킨다.

제제 실시예 9

피하 제제를 하기와 같이 제조할 수 있다:

성분	양
활성 성분	5.0 mg
옥수수 오일	1.0 ml

제제 실시예 10

국소 제제를 하기와 같이 제조할 수 있다:

성분	양
활성 성분	1 - 10 g
에멀전화 왁스	30 g
액상 파라핀	20 g
백색 연질 파라핀	100 g 까지

백색 연질 파라핀을 용융될 때까지 가열한다. 액상 파라핀 및 에멀전화 왁스를 혼합하고, 용해될 때까지 교반한다. 활성 성분을 가하고, 분산될 때까지 교반을 계속한다. 이어서, 혼합물을 고체가 될때까지 냉각시킨다.

본 발명의 방법에 사용된 또다른 바람직한 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 사용한다. 이러한 경피 전달 패치를 사용하여 본 발명의 화합물을 조절된 양으로 연속적으로 또는 비연속적으로 주입할 수 있다. 제약 제제의 전달을 위한 경피 패치의 구조 및 용도가 당업계에 공지되어 있다 [1991년 6월 11일 허여된 미국 특허 제5,023,252호 참조, 그 개시 내용이 참고로 본 명세서에 포함됨]. 이러한 패치는 제약 제제의 연속적인, 박동적인, 또는 필요에 따른 전달을 위해 구성될 수 있다.

종종, 뇌에 직접적으로 또는 간접적으로 제약 조성물을 도입하는 것이 바람직하거나 필요할 것이다. 직접 기술은 통상적으로 혈액-뇌 장벽을 통과시키기 위하여 숙주의 심실 시스템에 약물 전달 카테테르를 배치하는 것을 포함한다. 신체의 해부 영역을 정하기 위하여 생물학적 인자의 수송을 위해 사용된 이러한 이식 가능한 전달 시스템 중 하나가 미국 특허 제5,011,472호에 기재되어 있으며, 그의 개시 내용이 참고로 본 명세서에 포함된다.

일반적으로 바람직한 간접 기술은 통상적으로 친수성 약제를 지용성 약제로 전환시킴으로써 약물 잠복성을 제공하기 위한 조성물의 제제화를 포함한다. 잠복성은 일반적으로 약물에 존재하는 히드록시, 카르보닐, 술페이트 및 1급 아민기를 블로킹하여 약물이 보다 지용성이 되게하고 혈액-뇌 장벽을 통해 이송되게 하여 수행한다. 별법으로, 친수성 약물의 전달은 혈액-뇌 장벽을 일시적으로 개방할 수 있는 고장성 용액의 동맥내 주입에 의해 향상될 수 있다.

본 발명에 사용하기 위한 다른 적합한 제제를 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)]에서 발견할 수 있다.

용도

본 발명의 화합물 및 제약 조성물은 β -아밀로이드 펩티드 방출 및(또는) 그의 합성을 억제하는데 유용하며, 따라서 사람을 포함하는 포유동물에서 알츠하이머 질병의 치료에 유용하다.

상술한 바와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물은 상술한 다양한 약물 전달 시스템에 사용하기에 적합하다. 또한, 투여된 화합물의 생체내 혈청 반감기를 증가시키기 위하여, 화합물은 캡슐화되고, 리포솜의 루멘에 도입되고, 콜로이드와 같이 제조될 수 있거나, 다른 종래 기술을 사용하여 화합물의 혈청 반감기를 연장시킬 수 있다. 다양한 방법이 리포솜을 제조하는데 유용하며, 예를 들면 스조카 (Szoka) 등의 미국 특허 출원 제4,235,871호, 동 제 4,501,728호 및 동 제4,837,0 28 호에 기재되어 있고, 이의 개시 내용이 본 명세서에 참고로 포함된다.

환자에게 투여된 화합물의 양은 투여되는 물질, 예방 또는 치료와 같은 투여 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료 용도에서, 조성물은 이미 AD로 고생하고 있는 환자에게 질병 및 그의 합병증의 증후가 추가로 발병하는 것을 적어도 부분적으로 저지시키기에 충분한 양으로 투여한다. 이것을 달성하기에 충분한 양을 "치료 유효 투여량"이라 정의한다. 이러한 용도를 위한 유효량은 환자의 AD의 정도 또는 심각도, 환자의 연령, 체중 및 일반적 증상 등과 같은

인자에 따라 진료하는 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 치료제로서 사용하기 위해, 상술한 화합물은 약 1 내지 약 500 mg/kg/일 범위의 투여량으로 투여한다.

예방 용도에서, 조성물은 AD가 발현될 위험이 있는 환자에게 (예를 들면, 유전 스크리닝 또는 가계 조사에 의해 측정함) 질병 증상의 발생을 억제하기에 충분한 양으로 투여한다. 이를 수행하기에 적합한 양을 "예방 유효 투여량"이라 정의한다. 이러한 용도를 위한 유효량은 환자의 연령, 체중 및 일반적 증상 등과 같은 인자에 따라 진료하는 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 예방제로서 사용하기 위해, 상술한 화합물은 약 0.1 내지 약 500 mg/kg/일 범위의 투여량으로 투여한다.

상술한 바와 같이, 환자에게 투여되는 화합물은 상술한 제약 조성물 형태이다. 이러한 조성물은 통상적인 살균화 기술에 의해 살균화되거나, 살균 여과될 수 있다. 생성되는 수성 용액은 그 자체로 또는 동결 건조된 것으로 포장될 수 있으며, 동결 건조된 제제는 투여 전에 살균 수성 담체와 혼합된다. 화합물 제제의 pH는 통상적으로 3 내지 11이고, 보다 바람직하게는 5 내지 9이고, 가장 바람직하게는 7 및 8이다. 상기 부형제, 담체 또는 안정화제의 특정 용도는 제약 염을 형성시킬 수 있음을 이해하여야 한다.

하기의 합성에 및 생물학적 예는 본 발명을 예시하기 위하여 제공되며, 어떠한 방식으로든지 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

〈실시에〉

하기의 실시예에서, 하기의 약자는 다음의 의미를 갖는다. 약자가 정의되지 않으면, 이것은 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.

bm = 넓은 다중선

BOC = 3급-부톡시카르보닐

BOP = 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

bd = 넓은 이중선

bs = 넓은 단일선

CDI = 1,1'-카르보디이미다졸

d = 이중선

dd = 이중선의 이중선

dq = 사중선의 이중선

dt = 삼중선의 이중선

DMF = 디메틸포름아미드

DMAP = 디메틸아미노피리딘

DMSO = 디메틸 술폭사이드

EDC = 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

eq. = 당량

EtOAc = 에틸 아세테이트

g = 그램

h = 시간

후니그 (Hunig) 염기 = 디이소프로필에틸아민

kg = 킬로그램

ℓ = 리터

m = 다중선

M = 몰

M % = 몰 퍼센트

max = 최대

meq = 밀리당량

mg = 밀리그램

mℓ = 밀리리터

mm = 밀리미터

mmol = 밀리몰

N = 노르말

ng = 나노그램

nm = 나노미터

OD = 광학 밀도

P-EPC = 1-(3-(1-피롤리디닐)프로필)-3-에틸카르보디이미드

psi = 평방인치 당 파운드

ψ = 페닐

q = 사중선

quint. = 오중선

rpm = 분 당 회전

s = 단일선

t = 삼중선

TFA = 트리플루오로아세트산

THF = 테트라히드로푸란

tlc = 박막 크로마토그래피

μ l = 마이크로리터

UV = 자외선

또한, 용어 "알드리히 (Aldrich)"는 미국 53233 위스콘신주 밀워키 웨스트 세인트 폴 애비뉴 1001 소재의 알드리히 케미칼 컴파니, 인크 (Aldrich Chemical Company, Inc.)로부터 시판되는, 하기의 방법에 사용된 화합물 또는 시약을 나타내며; 용어 "플루카 (Fluka)"는 미국 11779 뉴욕주 롱콘코 마 980 사우스 세컨드 스트리트 980 소재의 플루카 케미칼 코포레이션 (Fluka Chemical Corp.)으로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "랭카스터 (Lancaster)"는 미국 03087 뉴햄프셔주 윈드햄 피.오.박스 100 소재의 랭카스터 신데시스, 인크. (Lancaster Synthesis, Inc.)로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "시그마 (Sigma)"는 미국 63178 미주리주 세인트 루이스 피.오.박스 14508 소재의 시그마 (Sigma)로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "켄서비스 (Chemservice)"는 미국 펜실바니아주 웨스트체스터 소재의 켄서비스 인크 (Chemservice Inc.)로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "바켄 (Bachem)"은 미국 19406 펜실바니아주 킹 오브 프리시아 르네상스 엡 걸프 밀스 호라이즌 드라이브 3700 소재의 바켄 바이오사이언스 인크. (Bachem Biosciences Inc.)로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "메이브릿지"는 영국 피엘34 오에이치더블유 콘월 틸타겔 트레빌렛 소재의 메이브릿지 케미칼 컴파니 (Maybridge Chemical Co.)로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "TCI"는 미국 97203 오레곤주 포틀랜드 노쓰 하버게이트 스트리트 9211 소재의 TCI 아메리카 (America)로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "알파 (Alfa)"는 미국 01835-0747 메사추세츠주 워드 힐 본드 스트리트 30 소재의 존슨 매티 카탈로그 컴파니, 인크. (Johnson Matthey Catalog Company, Inc.)로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타내고; 용어 "노바바이오킴 (Novabiochem)"은 미국 92039-2087 캘리포니아주 라 줄라 피.오.박스 12087 노쓰 토레이 파인스 로드 10933 소재의 칼바이오킴-노바바이오킴 코포레이션 (Calbiochem-Novabiochem Corp.)으로부터 시판되는 화합물 또는 시약을 나타낸다.

하기의 실시예에서, 모든 온도는 (달리 지시되지 않는다면) 섭씨 온도이고, 나타난 화합물을 제조하기 위해 하기의 일반적 방법들을 사용하였다.

일반적 방법 A

$R^1C(X^1)(X^2)C(O)Cl$ 과 $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$ 의 커플링

피리딘 5 ml 중의 (D,L)-알라닌 이소-부틸 에스테르 히드로클로라이드 (하기 실시예 B로부터 얻음) (4.6 mmol)의 교반된 용액에 산 클로라이드 4.6 mmol을 가하였다. 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하고, 디에틸 에테르 100 ml로 희석하고, 10 % HCl로 3회, 염수로 1회, 20 % 탄산칼륨으로 1회 및 염수로 1회 세척하였다. 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 생성물을 제조하였다. 또한, 다른 아미노산 에스테르를 본 방법에 사용할 수 있다.

일반적 방법 B

$R^1C(X^1)(X^2)C(O)OH$ 와 $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$ 의 커플링

THF 20 ml 중의 산 (3.3 mmol) 및 CDI의 용액을 2 시간 동안 교반하였다. L-알라닌 이소-부틸 에스테르 히드로클로라이드 (하기 실시예 B로부터 얻음) (3.6 mmol)를 가한 후, 트리에틸아민 1.5 ml (10.8 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 100 ml로 희석하고, 10 % HCl로 3회, 염수로 1회, 20 % 탄산칼륨으로 1회 및 염수로 1회 세척하였다. 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 생성물을 제조하였다. 또한, 다른 아미노산 에스테르를 본 방법에 사용할 수 있다.

일반적 방법 C

$R^1C(X')(X'')C(O)NHCH(R^2)C(O)OH$ 와 HOR^3 의 에스테르화

THF 20 ml 중의 페닐아세틸알린 (1.6470 g, 7.0 mmol)의 교반된 용액에 CDI (1.05 g, 6.5 mmol)을 가하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 2-메틸부탄올 (0.53 g, 6 mmol)을 혼합물에 가하고 나서, NaH (0.16 g, 6.5 mmol)를 가하였다. 거품이 즉시 발생하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 100 ml로 희석하고, 10 % HCl로 3회, 염수로 1회, 20 % 탄산칼륨으로 1회 및 염수로 1회 세척하였다. 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 생성물을 제조하였다. 또한, 다른 N-아실 아미노산 및 알콜을 본 방법에 사용할 수 있다.

일반적 방법 D

유리산으로의 에스테르 가수분해

유리산으로의 에스테르 가수분해를 통상의 방법으로 수행하였다. 이러한 통상의 탈에스테르화 방법의 두 가지 예가 이하에 기재되어 있다.

CH_3OH/H_2O 의 1:1 혼합물 중의 에스테르에 K_2CO_3 2 내지 5 당량을 가하였다. 혼합물을 TLC가 반응의 완결을 나타낼 때까지 약 0.5 내지 1.5 시간 동안 약 50 °C까지 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 메탄올을 감압하에 제거하였다. 잔여 수용액의 pH를 약 2로 조정하고, 에틸 아세테이트를 가하여 생성물을 추출하였다. 계속하여, 유기상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용액을 감압하에 용매 스트립핑하여 생성물을 수득하였다.

아미노산 에스테르를 디옥산/물 (4:1)에 용해시키고, 물에 용해된 LiOH (약 2 당량)를 여기에 가하여 총 용매가 약 2:1의 디옥산:물이 되게 하였다. 반응 혼합물을 반응이 완결될 때까지 혼합하고, 디옥산을 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하고, 수성 층을 pH 2까지 산성화하였다. 수성층을 EtOAc로 재추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후에 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 통상의 방법 (예를 들면, 재결정)에 의해 정제하였다.

다음은 하기의 실시예를 예시한다. 3-NO₂ 페닐아세틸 알라닌 9.27 g (0.0348 몰)의 메틸 에스테르를 디옥산 60 ml 및 H₂O 15 ml에 용해시키고, H₂O 15 ml에 용해된 LiOH (3.06 g, 0.0731 몰)을 가하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 디옥산을 감압 하에 제거하고, 잔사를 EtOAc로 희석하고, 층을 분리하고, 수성층을 pH 2까지 산성화하였다. 수성층을 EtOAc (4×100 ml)로 재추출하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 후에 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc/이소옥탄으로 재결정하여 3-니트로페닐아세틸 알라닌 7.5 g (85 %)을 수득하였다. C₁₁H₁₁N₂O₅는 C = 52.38, H = 4.80, 및 N = 11.11을 필요로 한다. 분석 결과 C = 52.54, H = 4.85, 및 N = 11.08이었다. $[\alpha]_{23} = -29.9 @ 589 \text{ nm}$.

일반적 방법 E

산과 알콜의 저온 BOP 커플링

카르복실산 (100 M%) 및 N-메틸 모르폴린 (150 M%)을 함유하는 메틸렌 클로라이드 용액을 질소 하에서 -20 °C까지 냉각시켰다. BOP (105 M%)을 한번에 가하고, 반응 혼합물을 -20 °C에서 15 분 동안 유지시켰다. 상응하는 알콜 (120 M%)을 가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 부분을 포화 수성 시트르산으로 2회, 포화 수성 중탄산나트륨으로 2회, 염수로 1회 재세척하고, 무수 황산마그네슘 또는 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 미정제 생성물을 수득하였다.

일반적 방법 F

산과 아민의 EDC 커플링

산 유도체를 메틸렌 클로라이드에 용해하였다. 아민 (1 당량), N-메틸모르폴린 (5 당량), 및 히드록시벤조트리아졸 일수화물 (1.2 당량)을 순서대로 가하였다. 반응물을 약 0 °C까지 냉각시키고 나서, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 1.2 당량을 가하였다. 용액을 밤새 교반하고, N₂ 압력 하에서 실온이 되게 하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na₂CO₃, 0.1 M 시트르산, 및 염수가 있는 용액으로 세척하여 후처리한 후, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 제거하여 미정제 생성물을 수득하였다. 적합한 용매 중에서 플래쉬 크로마토그래피하여 순수한 생성물을 수득하였다.

일반적 방법 G

산과 아민의 EDC 커플링

THF 중의 카르복실산 (1.0 당량), 히드록시-벤조트리아졸 수화물 (1.1 당량) 및 아민 (1.0 당량)을 질소 대기 하에서 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 적합한 양 (유리 아민에 대하여는 1.1 당량, 및 히드로클로라이드 아민염에 대하여는 2.2 당량)의 염기, 예를 들면 후니그 염기 (Hunig's base)를 잘 교반된 혼합물에 가한 후, EDC (1.1 당량)를 가하였다. 실온에서 4 내지 17 시간 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 EtOAc (또는 유사 용매)/물 중에 용해시켰다. 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액, 1 N HCl, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 몇몇 경우, 단리된 생성물은 이 단계에서 분석적으로 순수하지만, 몇몇 다른 경우에서는, 생물학적 평가 전에 크로마토그래피 및(또는) 재결정에 의한 정제가 필요하였다.

일반적 방법 H

$R^1C(X^1)(X^2)C(O)Cl$ 과 $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$ 의 커플링

디클로로메탄 중의 과량의 옥살릴 클로라이드를 1 액적의 DMF와 함께 산 유도체에 가하였다. 생성되는 혼합물을 약 2 시간 동안 또는 기포 발생이 중지될 때까지 교반하였다. 계속하여, 용매를 감압 하에서 제거하고, 건조 메틸렌 클로라이드로 재회석하였다. 생성되는 용액에 적합한 아미노산 에스테르 약 1.1 당량 및 트리에틸아민 (메틸렌 클로라이드 중의 1.1 당량)을 가하였다. 상기 시스템을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1 N HCl로 세척하고, 1 N NaOH로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

일반적 방법 I

P-EPC 커플링

P-EPC 커플링은 아미노산 에스테르 및 치환된 아세트산 화합물을 사용한다. 아세트산 유도체는 당업계에 공지되어 있으며, 전형적으로는 시판된다. 아미노산 에스테르는 공지된 통상의 방법에 의하여 제조하며, 전형적으로는 하기의 일반적 방법 J에 기재되어 있는 바와 같이 통상적으로 시판되는 N-BOC 아미노산이다.

특히, 적합한 아미노 에스테르 유리 염기 (0.0346 mmol) 및 치환된 페닐아세트산 (0.069 mmol)을 $CHCl_3$ (EtOH 없음) 2.0 ml에 용해시키고, P-EPC 150 mg (0.87 meq./g)과 반응시키고, 반응물을 23 °C에서 4 일 동안 혼합하였다. 반응물을 먼 플러그를 통해 여과하고, $CHCl_3$ 2.0 ml로 행구고, 여액을 질소 스트림 하에 증발시켰다. 각 시료의 순도는 1H NMR에 의해 측정하였고, 그 범위는 50 % 내지 > 95 % 이었다. 최종 생성물 8.0 내지 15.0 mg을 각 반응으로부터 수득하여 추가의 정제 없이 시험하였다.

일반적 방법 J

상응하는 N-BOC 아미노산으로부터 아미노산 에스테르의 합성

A. 산의 에스테르화

N-BOC 아미노산을 디옥산에 용해시키고, 0 °C에서 과량의 알콜 (1.5 당량 이하) 및 촉매성 DMAP (100 mg)과 반응시켰다. 반응이 완결될 때까지 교반을 계속하고, 통상의 방법에 의해 생성물을 회수하였다.

B. N-BOC 기의 제거

N-BOC 보호 아미노산을 메틸렌 클로라이드 (0.05 M)에 용해시키고, 실온 및 질소 대기 하에서 TFA 10 당량과 반응시켰다. 반응은 출발 물질이 소비될 때까지, 통상 1 내지 5 시간 이내로 tlc에 의해 모니터링하였다. 5 시간 후에 출발 물질이 여전히 존재한다면, TFA 10 당량을 추가로 반응물에 가하였다. 반응물을 Na_2CO_3 로 조심스럽게 중화시키고, 분리하고, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 계속하여, 미정제 아민을 추가의 정제 없이 사용하였다.

이러한 방법의 특정 예가 다음과 같다:

1. 라세미 (+/-)-N-BOC- α -아미노 부티르산 (알드리히) (9.29 g, 0.0457 몰)을 디옥산 100 ml에 용해시키고, 0 °C에서 이소-부틸 알콜 (6.26 ml, 0.0686 몰), EDC (8.72 g, 0.0457) 및 촉매성 DMAP (100 mg)과 반응시켰다. 17 시간 동안 교반한 후, 유기물을 감압에서 증발시키고, 잔사를 EtOAc로 희석하고, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발시켜 오일 8.42 g (71 %)을 수득하였다. $C_{13}H_{25}NO_4$ 는 C = 60.12, H = 9.72, 및 N = 5.40을 필요로한다. 분석 결과 C = 59.91, H = 9.89, 및 N = 5.67이었다.

상기 N-BOC 아미노산 에스테르 (8.00 g, 0.032 몰)를 상기과 같이 탈보호하여 무색 오일로서 유리 염기 3.12 g (61 %)을 얻고, 이를 방치하여 고화시켰다.

2. L-N-BOC-알라닌 (알드리히) (8.97 g, 0.047 몰)을 CH_2Cl_2 100 ml 및 이소-부틸 알콜 (21.9 ml, 0.238 몰)에 용해시키고, 0 °C에서 DMAP (100 mg) 및 EDC (10.0 g, 0.52 몰)과 반응시켰다. 혼합물을 17 시간 동안 교반하고, H_2O 로 희석하고, 1.0 N HCl, $NaHCO_3$, 이어서 염수로 세척하고, 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 증발시켜 L-N-BOC 알라닌 이소-부틸 에스테르 11.8 g (정량임)을 수득하고, 이것을 소량의 용매로 오염시켰다. 시료를 분석을 위해 진공 건조시켰다. $C_{12}H_{23}NO_4$ 는 C = 58.79, H = 9.38, 및 N = 5.71을 필요로한다. 분석 결과 C = 58.73, H = 9.55, 및 N = 5.96이었다.

상기 N-BOC 아미노산 에스테르 (11.8 g, 0.0481 몰)를 상기과 같이 탈보호하였다. 유리 염기를 포화 HCl (g)/EtOAc를 사용하여 상응하는 HCl 염으로 전환하여 L-N-알라닌 이소-부틸 에스테르 히드로클로라이드를 수득하였다. 무색 고상물 4.2 g (48 %)을 수득하였다. $C_{11}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ 은 C = 46.28, H = 8.88, 및 N = 7.71을 필요로한다. 분석 결과 C = 46.01, H = 8.85, 및 N = 7.68이었다.

일반적 방법 K

아미노산으로부터 메틸 에스테르의 형성

아미노산 (아미노산 또는 아미노산 염산염)을 메탄올 중에 현탁시키고, 0 °C까지 냉각시켰다. 상기 용액을 통과하도록 HCl 기체를 5 분 동안 버블링하였다. 반응물을 실온까지 가온한 후, 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 감압에서 제거하여 목적하는 아미노산 메틸 에스테르 염산염을 수득하였다. 상기 생성물은 통상적으로 추가의 정제 없이 사용한다.

실시예 A

유리 PEPC 및 중합체 결합된 PEPC의 합성

N-에틸-N'-3-(1-피롤리디닐)프로필우레아

클로로포름 250 mL 중의 에틸 이소시아네이트 27.7 g (0.39 몰)의 용액에 3-(1-피롤리디닐)프로필아민 50 g (0.39 몰)을 냉각시키면서 적가하였다. 일단 적가를 완결하면, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 계속하여, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 목적하는 우레아를 투명한 오일로서 74.5 g (96.4 %) 수득하였다.

1-(3-(1-피롤리디닐)프로필)-3-에틸카르보디이미드 (P-EPC)

디클로로메탄 500 mL 중의 N-에틸-N'-3-(1-피롤리디닐)프로필우레아 31.0 g (0.156 몰)의 용액에 트리메틸아민 62.6 g (0.62 몰)을 가하고, 용액을 0 °C까지 냉각시켰다. 이어서, 이 용액에 디클로로메탄 400 mL 중의 4-톨루엔술포닐 클로라이드 59.17 g (0.31 몰)을 0 내지 5 °C에서 반응을 유지하도록 하는 속도로 적가하였다. 적가를 완결한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고나서, 4 시간 동안 가열하여 환류시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 포화 수성 탄산칼륨으로 세척하였다 (3×150 mL). 수성상을 합하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 모든 유기상을 합하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 오렌지색 슬러리를 디에틸 에테르 250 mL에 현탁시키고, 용액을 고체로부터 따라내었다. 슬러리/따라내기 공정을 3회 더 반복하였다. 에테르 용액을 합하고, 감압하에 농축시켜 목적하는 생성물을 미정제 오렌지색 오일로서 18.9 g (67 %) 수득하였다. 오일의 일부를 진공 하에 증류하여 78 내지 82 °C에서 증류하는 무색 오일을 수득하였다 (0.4 mmHg).

1-(3-(1-피롤리디닐)프로필)-3-에틸카르보디이미드 (P-EPC)의 중합체 지지형의 제조

디메틸포름아미드 중의 1-(3-(1-피롤리딘-일)프로필)-3-에틸카르보디이미드 8.75 g (48.3 mmol) 및 메릴필드 수지 (Merrifield's resin) (2 % 가교된, 200-400 메쉬의 클로로메틸화된 스티렌/디비닐벤젠 공중합체 1 meq. Cl/g) 24.17 g (24.17 mmol)의 현탁액을 100 °C에서 2 일 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 여과하고, 후속하여 생성되는 수지를 1 L DMF, 1 L THF 및 1 L 디에틸 에테르로 세척하였다. 이어서, 생성되는 수지를 진공 하에 18 시간 동안 건조시켰다.

실시예 B

알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염의 제조

(D,L)-알라닌 (알드리히) (또는 L-알라닌 (알드리히)) 35.64 g (0.4 몰), 티오닐 클로라이드 (알드리히) 44 mL (0.6 몰) 및 이소부탄올 200 mL의 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시키고, 감압 하에 90 °C의 회전증발기 상에서 휘발물을 완전히 제거하여 (D,L)-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (또는 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염)을 수득하였으며, 이것은 추가의 변형에 사용하기에 충분히 순수하였다.

실시예 C

3,5-디클로로페닐아세트산의 제조

디클로로메탄 75 mL 중의 3,5-디클로로벤질 알콜 (알드리히) 3.5 g의 용액에 메탄 술포닐클로라이드 1.8 mL를 0 °C에서 가한 후, 트리메틸아민 3.5 mL를 적가하였다. 2 시간 후, 용액을 디클로로메탄 150 mL로 희석하고, 3 N HCl 및 포화 수성 NaHCO₃를 사용하여 세척하고, Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 용매를 제거하여 목적하는 3,5-디클로로벤질 메탄술포네이트를 황색 오일로서 수득하여 정제 없이 사용하였다.

미정제 술포네이트를 0 °C에서 DMF 50 mL에 용해시킨 후, KCN 3 g을 가하였다. 2 시간 후, DMF 50 mL를 추가로 가하고, 용액을 16 시간 동안 교반하였다. 적색 용액을 H₂O 1 L로 희석하고, 3 N HCl을 사용하여 pH 3까지 산성화하였다. 수성 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기물을 3 N HCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압에서 제거하여 미정제 3,5-디클로로페닐아세트나이트릴을 형성하고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

나이트릴을 진한 황산 40 mL 및 H₂O 50 mL의 혼합물에 가하고, 48 시간 동안 가열하여 환류시키고, 실온까지 냉각시키고, 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 분쇄한 얼음 1 L로 희석하고, 실온까지 가온하고, 디클로로메탄 2×200 mL 및 에틸아세테이트 2×200 mL로 추출하였다. 유기물 세트 모두를 합하고, 포화 수성 NaHCO₃로 세척하였다. NaHCO₃ 분획을 합하고, 3 N HCl을 사용하여 pH 1까지 산성화하였다. 백색 고체는 여과하기 위해 너무 미세하였으며, 디클로로메탄 2×200 mL로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고, 용매를 감압에서 제거하여 백색 고체로서 미정제 3,5-디클로로페닐아세트산을 수득하였다. 고체를 헥산으로 슬러리화하고 여과하여 백색 고체 1.75 g을 수득하였다.

NMR (CDCl₃): (ppm) 3.61 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)

실시예 D

N-(3-클로로페닐아세틸)알라닌의 합성

하기의 일반적 방법 F' 또는 G'에 따라 L-알라닌 (노바 바이오켄) 및 3-클로로페닐 아세트산 (알드리히)를 사용하고, 일반적 방법 D'를 사용하여 가수분해하여 표제 화합물을 제조하였다.

실시예 1

N-(페닐아세틸)-D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 A'에 따르고, 페닐아세틸 클로라이드 (알드리히) 및 D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7.23-7.36 (m, 5H), 6.18 (d, 1H), 4.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 172.7, 170.3, 134.5, 129.2, 128.8, 127.2, 71.3, 48.1, 43.4, 27.5, 18.8, 18.3.

C₁₅H₂₁NO₃ (분자량 = 263.34; 질량 분광법 (MH⁺ = 264))

실시예 2

N-(3-페닐프로피오닐)-D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 A'에 따르고, 3-페닐프로피오닐 클로라이드 (알드리히) 및 D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 51 내지 54 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (quint., J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.33 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 173.0, 171.5, 140.6, 128.3, 128.1, 126.0, 71.2, 47.8, 37.9, 31.4, 27.5, 18.79, 18.77, 18.3.

C₁₅H₂₁NO₃ (분자량 = 277.37; 질량 분광법 (MH⁺ = 278))

실시예 3

N-(3-메틸펜타노일)-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 3-메틸펜타논산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 오일로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 6.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.62 (quint., J = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 0.85-0.96 (m, 12H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 173.3, 172.1, 71.4, 47.9, 43.9, 32.3, 29.38, 29.35, 27.6, 19.10, 19.06, 18.93, 18.91, 18.72, 18.67, 11.3.

C₁₃H₂₅NO₃ (분자량 = 243.35; 질량 분광법 (MH⁺ = 244))

실시예 4

N-[(4-클로로페닐)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 4-클로로페닐아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 111 내지 113 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.57 (quint., J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 172.8, 169.8, 133.1, 133.0, 130.6, 128.9, 71.4, 48.2, 42.6, 27.6, 18.85, 18.82, 18.4.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (분자량 = 297.78; 질량 분광법 (MH^+ = 298))

실시예 5

N-[(3,4-디클로로페닐)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 3,4-디클로로페닐아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 81 내지 83 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.57 (quint., J = 7.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.38 (m, 2H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 18.4, 18.8, 18.9, 27.6, 42.2, 48.3, 71.5, 128.6, 130.6, 131.2, 131.3, 132.6, 134.7, 169.2, 172.8.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Cl}_2$ (분자량 = 332.23; 질량 분광법 (MH^+ = 332))

실시예 6

N-[(4-메틸페닐)아세틸]-D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 4-메틸페닐아세트산 (알드리히) 및 D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 102 내지 104 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (33 % 에틸 아세테이트/헥산 중에서 R_f = 0.6), Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.05 (bd, 1H), 7.16 (s, 4H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 18.5, 18.85, 18.87, 21.0, 27.6, 43.1, 48.1, 71.3, 129.2, 129.6, 131.3, 136.9, 170.6, 172.8.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (분자량 = 277.37; 질량 분광법 (MH^+ = 278))

실시예 7

N-[(3-피리딜)아세틸]-D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 F'에 따르고, 3-피리딜아세트산 (알드리히) 및 D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 62 내지 64 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (10 % 메탄올/디클로로메탄 중에서 R_f = 0.48), 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.16 (m, 2H); 4.5 (quint., J = 7.2, 7.2, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 1.8 (m, 1H); 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.7, 6H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 173.4, 170.1, 150.6, 148.8, 137.4, 131.4, 124.1, 71.9, 48.9, 40.6, 28.1, 19.5, 19.4, 18.6.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (분자량 = 264; 질량 분광법 (MH^+ = 265))

실시예 8

N-[(1-나프틸)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 1-나프틸아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르

염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 69 내지 73 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0.83 (m,6H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.81 (m,1H), 3.79 (m,2H), 4.04 (2s,2H), 4.57 (quint., J = 7.3, 1H); 5.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.44 (m,2H), 7.53 (m,2H), 7.85 (m,2H), 7.98 (m,1H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 18.2, 18.81, 18.83, 27.5, 41.5, 48.2, 71.3, 123.7, 125.6, 126.1, 126.6, 128.2, 128.5, 128.7, 130.7, 132.0, 133.9, 170.3, 172.5.

C₁₉H₂₃NO₃ (분자량 = 313.40; 질량 분광법 (MH⁺ = 314))

실시예 9

N-[(2-나프틸)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 2-나프틸아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 128 내지 129 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0.86 (m,6H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.78 (m,1H), 3.76 (s,2H), 3.87 (m,2H), 4.62 (quint., J = 7.2, 1H); 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (m,1H), 7.48 (m,2H), 7.74 (s,1H), 7.83 (m,3H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 18.4, 18.82, 18.85, 27.6, 43.7, 48.2, 71.4, 125.9, 126.3, 127.2, 127.6, 127.7, 128.2, 128.7, 132.0, 132.5, 133.5, 170.3, 172.8.

C₁₉H₂₃NO₃ (분자량 = 313.40; 질량 분광법 (MH⁺ = 314))

실시예 10

N-(4-페닐부타노일)-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 4-페닐부타논산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 오일로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.96 (m,3H), 2.21 (t, J = 7.1, 2H), 2.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.90 (m,2H), 4.59 (quint., J = 7.2, 1H); 6.31 (d,1H), 7.16 (m,3H), 7.24 (m,2H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 18.3, 18.75, 18.78, 26.8, 34.9, 35.3, 47.8, 71.2, 125.7, 128.2, 128.3, 141.3, 172.1, 173.0.

C₁₇H₂₅NO₃ (분자량 = 291.39; 질량 분광법 (MH⁺ = 292))

실시예 11

N-(5-페닐펜타노일)-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 5-페닐펜타논산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 오일로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et₂O를 사용하여 추출한 후, 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7.23 (m,2H), 7.17 (m,3H), 6.30 (d,1H), 4.59 (quint., J = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (m,2H), 2.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (m,1H), 1.66 (m,4H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 173.1, 172.3, 142.0, 128.2, 128.1, 125.6, 71.2, 47.8, 36.1, 35.5, 30.8, 27.5, 25.0, 18.80, 18.77, 18.4.

$C_{18}H_{27}NO_3$ (분자량 = 305.39; 질량 분광법 (MH^+ = 306))

실시예 12

N-[(4-피리딜)아세틸]-D,L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 F'에 따르고, 4-피리딜아세트산 염산염 (알드리히) 및 (D,L)-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 64 내지 66 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (10 % 메탄올/디클로로메탄 중의 R_f = 0.43), 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 8.51 (dd, J = 1.6, 2.8, 1.6, 2H); 7.23 (dd, J = 4.3, 1.6, 4.4, 2H); 6.71 (d, J = 6.8, 1H); 4.56 (quint., J = 7.3, 7.2 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H); 3.53 (s, 2H); 1.89 (m, 1H); 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

^{13}C -nmr ($CDCl_3$): δ = 173.5, 169.3, 150.5, 144.4, 125.1, 72.1, 48.9, 43.0, 28.2, 19.5, 19.5, 18.9.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (분자량 = 264; 질량 분광법 (MH^+ = 265))

실시예 13

N-(페닐아세틸)-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 페닐아세틸 클로라이드 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 45 내지 47 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, Et_2O 를 사용하여 추출한 후, 수성 K_2CO_3 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7.24-7.39 (m, 5H), 6.14 (d, 1H), 4.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 3.88 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H); 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

^{13}C -nmr ($CDCl_3$): δ = 172.8, 170.4, 134.5, 129.3, 128.9, 127.2, 71.3, 48.1, 43.5, 27.5, 18.9, 18.8, 18.4.

$C_{15}H_{21}NO_3$ (분자량 = 263.34; 질량 분광법 (MH^+ = 264))

실시예 14

2-[(3,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3,4-디클로로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기 일반적 방법 J'로부터 제조함)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기 일반적 방법들에 기재된 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7.36 (m, 3H), 6.03 (bd, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.88 (d, 6H), 0.80 (t, 3H).

실시예 15

2-[(3-메톡시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-메톡시페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 6.75 (m, 4H), 5.93 (bd, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.84 (d, 6H), 0.74 (t, 3H).

$C_{17}H_{25}NO_4$ (분자량 = 307.39; 질량 분광법 (MH^+ = 309))

실시예 16

2-[(4-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 4-니트로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레

이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.16 (d,2H), 7.44 (d,2H), 6.04 (bd,1H), 4.55 (m,1H), 3.86 (m,2H), 3.66 (s,2H), 1.86 (m,2H), 1.67 (m,1H), 0.85 (d,6H), 0.81 (t,3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (분자량 = 322.36; 질량 분광법 (MH^+ = 323))

실시에 17

2-[(3,4-메틸렌디옥시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3,4-(메틸렌디옥시)-페닐 아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 6.72 (m,3H), 5.92 (bd,1H), 4.54 (m,1H), 3.86 (m,2H), 3.66 (s,2H), 1.86 (m,2H), 1.66 (m,1H), 0.89 (d,6H), 0.79 (t,3H).

실시에 18

2-[(티엔-3-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-티오펜아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.37 (m,1H), 7.16 (m,1H), 7.04 (m,1H), 6.05 (bd,1H), 4.57 (m,1H), 3.66 (s,2H), 1.93 (m,2H), 1.67 (m,1H), 0.91 (d,6H), 0.86 (t,3H).

실시에 19

2-[(4-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 4-클로로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.22 (m,2H), 7.11 (m,2H), 5.80 (m,1H), 4.44 (m,1H), 3.78 (m,2H), 3.43 (s,2H), 1.77 (m,2H), 1.56 (m,1H), 0.83 (d,6H), 0.71 (t,3H).

실시에 20

2-[(3-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-니트로페닐 아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.15 (m,2H), 7.65 (m,1H), 6.08 (m,1H), 4.46 (m,1H), 3.92 (m,2H), 3.68 (s,2H), 1.91 (m,2H), 1.75 (m,1H), 0.98 (d,6H), 0.71 (t,3H).

실시에 21

2-[(2-히드록시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2-히드록시페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.14 (m,1H), 7.01 (m,1H), 6.93 (m,1H), 6.79 (m,1H), 6.46 (m,1H), 4.51

(m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.89 (d, 6H), 0.85 (t, 3H).

실시예 22

2-[(2-나프틸)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2-나프틸아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.83 (m, 7H), 5.95 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 0.91 (d, 6H), 0.81 (t, 3H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (분자량 = 327.42; 질량 분광법 (MH^+ = 328))

실시예 23

2-[(2,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2,4-디클로로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.49 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 0.87 (d, 6H), 0.80 (t, 3H).

실시예 24

2-[(4-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 4-브로모페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.43 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 5.85 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.84 (d, 6H), 0.76 (t, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Br}$ (분자량 = 356.26; 질량 분광법 (MH^+ = 358))

실시예 25

2-[(3-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-클로로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.25 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 0.88 (d, 6H), 0.77 (t, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Cl}$ (분자량 = 311.81; 질량 분광법 (MH^+ = 313))

실시예 26

2-[(3-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-플루오로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.31 (m, 1H), 7.01 (m, 3H), 5.95 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.87 (d, 6H), 0.81 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3F$ (분자량 = 295.35; 질량 분광법 (MH^+ = 296))

실시예 27

2-[(벤조티아졸-4-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 4-벤조티아졸-4-일 아세트산 (캠서비스) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7.82 (m, 1H), 7.51-7.21 (m, 4H), 5.84 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.80 (d, 6H), 0.66 (t, 3H).

실시예 28

2-[(2-메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2-메틸페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7.18 (m, 4H), 5.79 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 0.87 (d, 6H), 0.77 (t, 3H).

$C_{17}H_{25}NO_3$ (분자량 = 291.39; 질량 분광법 (MH^+ = 291))

실시예 29

2-[(2-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2-플루오로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7.28 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.03 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 0.88 (d, 6H), 0.80 (t, 3H).

실시예 30

2-[(4-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 4-플루오로페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7.20 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 4.492 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.87 (d, 6H), 0.78 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3F$ (분자량 = 295.35; 질량 분광법 (MH^+ = 296))

실시예 31

2-[(3-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-브로모페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

1H -nmr ($CDCl_3$): δ = 7.45 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 0.91 (d, 6H), 0.81 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3Br$ (분자량 = 356.26; 질량 분광법 (MH^+ = 357))

실시예 32

2-[(3-트리플루오로메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-트리플루오로메틸페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.52 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 0.87 (d, 6H), 0.80 (t, 3H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_3$ (분자량 = 345.36; 질량 분광법 (MH^+ = 345))

실시예 33

2-[(2-티에닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2-티오펜아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 6.89 (m, 3H), 6.07 (bd, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 0.81 (d, 6H), 0.75 (t, 3H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (분자량 = 283.39; 질량 분광법 (MH^+ = 284))

실시예 34

2-(페닐아세트아미도)부티르산 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 H'에 따르고, 페닐아세트산 (알드리히) 및 이소-부틸 2-아미노부티레이트 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 9:1 톨루엔:EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.17-7.28 (m, 5H), 6.23 (bd, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 0.87 (d, 6H), 0.78 (t, 3H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (분자량 = 277.36; 질량 분광법 (MH^+ = 277))

실시예 35

N-(페닐아세틸)발린 2-메틸부틸 에스테르의 합성

단계 A. N-(페닐아세틸) 발린의 제조

0 °C로 냉각된 2 N NaOH 50 ml (100 mmol) 중의 발린 (바켄) 5.15 g (44 mmol)의 교반된 용액에 페닐아세틸 클로라이드 (알드리히) 5.3 ml (40 mmol)을 적가하였다. 무색 오일이 침전되었다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 18 시간 동안 교반하고, 디에틸 에테르 50 ml로 세척하고, 수성 HCl을 사용하여 pH 2 내지 3까지 산성화하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하고, 물로 완전히 세척한 후, 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물 7.1 g (30 mmol, 69 % 수율)을 수득하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d_6): δ = 12.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.15 (m, 1H), 3.56 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (DMSO-d_6): δ = 173.2, 170.4, 136.6, 129.0, 128.2, 126.3, 57.1, 41.9, 30.0, 19.2, 18.0.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (분자량 = 235.29; 질량 분광법 (MH^+ = 236))

단계 B. N-(페닐아세틸)발린 2-메틸부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, 상기 단계 A에서 제조된 N-(페닐아세틸) 발린 및 2-메틸부탄-1-올 (알드리히)를 사용하여 거울상 이성질체 혼합물로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에

의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.25-7.40 (m, 5H), 5.95 (d, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.84-4.00 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.82-0.94 (m, 9H), 0.76 (d, 3H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 171.84, 171.81, 170.7, 134.6, 129.31, 129.27, 128.9, 127.3, 69.8, 57.0, 43.7, 33.9, 31.3, 25.9, 25.8, 18.9, 17.4, 16.34, 16.27, 11.12, 11.07.

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (분자량 = 305.42; 질량 분광법 (MH^+ = 306))

실시예 36

N-(페닐아세틸)-L-메티오닌 이소-부틸 에스테르의 합성

L-메티오닌 (0.129 g, 0.869 mmol) (알드리히)을 디옥산 (5.0 mL) 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화 용액 (5.0 mL)으로 처리한 후, 페닐아세틸 클로라이드 (알드리히) (0.114 mL, 0.822 mmol)로 처리하였다. 실온에서 17 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 층을 분리하고, 수성층을 5 N HCl을 사용하여 pH 2까지 산성화하였다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 건조시킨 후, 추가의 정제 없이 사용하였다.

N-페닐아세틸-L-메티오닌 (0.1285 g, 0.447 mmol)을 디옥산 3.0 mL 및 이소-부틸 알콜 (0.2 mL)에 용해시키고, EDC (0.094 g, 0.492 mmol) 및 촉매 DMAP (0.015 g)로 처리하였다. 23 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압에서 오일까지 증발시키고, 잔사를 EtOAc에 희석시키고, 0.1 N HCl 및 포화 중탄산나트륨으로 세척하였다. 용출액으로서 98:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 를 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 순수한 생성물을 형성하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.4-7.23 (m, 5H), 6.14 (bd, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 0.94 (d, 6H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ (분자량 = 323.17; 질량 분광법 (MH^+ = 323))

실시예 37

N-(페닐아세틸)-L-류신 이소-부틸 에스테르의 합성

L-류신 (알드리히) (0.114 g, 0.869 mmol)을 디옥산 (5.0 mL) 중에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화 용액 (5.0 mL)으로 처리한 후, 페닐아세틸 클로라이드 (알드리히) (0.114 mL, 0.822 mmol)로 처리하였다. 실온에서 17 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 층을 분리하고, 수성층을 5 N HCl을 사용하여 pH 2까지 산성화하였다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 건조시킨 후, 추가의 정제 없이 사용하였다.

N-페닐아세틸-L-류신 (0.0081 g, 0.038 mmol)을 CHCl_3 (EtOH 없음) 2.0 mL 및 이소-부틸 알콜 (0.055 mL)에 용해시키고, P-EPC (100 mg, 0.87 밀리당량)로 처리하였다. 혼합물을 4 일 동안 회전시키고, 면 플러그를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 증발시켜 시험용으로 충분히 순수한 오일을 형성하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.22 (m, 5H), 5.57 (d, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 1.35 (m, 4H), 0.68 (m, 9H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (분자량 = 305.40; 질량 분광법 (MH^+ = 305))

실시예 38

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-에닐 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 3-메틸부트-2-엔-1-올 (알드리히)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 30 % EtOAc/헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.39-7.16 (m, 4H), 6.06 (bd, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 4.63 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 1.39 (d, J = 9 Hz, 3H).

실시예 39

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로프로필메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 시클로프로필메탄올 (알드리히)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔

상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.2-7.1 (m, 4H), 6.09 (bs, 1H), 4.6 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.2 (d, J = 9 Hz, 3H), 1.2-1.0 (m, 1H), 0.603-0.503 (m, 2H), 0.300-0.203 (m, 2H).

실시예 40

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-티에닐메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 2-티오펜메탄올 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.37-6.97 (m, 7H), 5.97 (q, J = 14 Hz, 2H), 4.6 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.38 (d, J = 9 Hz, 3H).

실시예 41

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 (1-메틸시클로프로필)메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 (1-메틸시클로프로필)메탄올 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.6 (bd, J = 9 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 14 Hz, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.29 (q, J = 9 Hz, 1H), 1.3 (d, J = 9 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.5-0.4 (m, 2H), 0.4-0.28 (m, 2H).

실시예 42

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-티에닐메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 3-티오펜메탄올 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.03 (bd, J = 9 Hz, 1H), 7.56-7.5 (m, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.4-7.17 (m, 4H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.1 (s, 2H), 4.3 (dq, 1H), 1.3 (d, J = 9 Hz, 3H).

실시예 43

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸시클로펜틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 2-메틸시클로펜탄올 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.39-7.16 (m, 4H), 6.3 (bd, 1H), 4.79-4.7 (m, 1H), 4.6-4.25 (m, J = 9 Hz, 1H), 3.577 (s, 2H), 2.09-1.8 (m, 2H), 1.74-1.6 (m, 2H), 1.39 (dd, J = 9 Hz, 3H), 1.2 (dt, J = 9 Hz, 1H), 0.979 (dd, J = 9 Hz, 2H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Cl}$ (분자량 = 323.82; 질량 분광법 (MH^+ = 323))

실시예 44

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸프로프-2-에닐 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 2-메틸프로프-2-엔-1-올 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.39-7.16 (m, 4H), 6.3 (bs, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.7-4.29 (m, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.43 (d, J = 9 Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{Cl}$ (분자량 = 295.76; 질량 분광법 (MH^+ = 295))

실시예 45

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로헥스-2-에닐 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸) 알라닌 (상기의 실시예 D'로부터 얻음) 및 시클로헥스-2-엔-1-올 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.6 (bd, J = 9 Hz, 1H), 7.4-7.2 (m, 4H), 6.0-5.8 (m, 1H), 5.7-5.5 (m, 1H), 5.1 (bs, 1H), 4.13-4.29 (m, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.8-1.69 (m, 1H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.3 (dd, J = 9 Hz, 3H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (분자량 = 321.8; 질량 분광법 (MH^+ = 321.2))

실시예 46

N-[(2-페닐벤조사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 5-(2-페닐벤조사졸)-일-아세트산 (CAS# 62143-69-5) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.24 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (m, 5H), 6.04 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 0.87 (d, 6H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (분자량 = 380; 질량 분광법 (MH^+ = 381))

실시예 47

N-[(3-메틸티오펜일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-메틸티오펜일아세트산 (CAS# 18698-73-2) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.14 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.35 (d, 3H), 0.85 (d, 6H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (분자량 = 309; 질량 분광법 (MH^+ = 310))

실시예 48

N-4-[(2-푸릴)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2-푸릴아세트산 (CAS# 2745-26-8) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.36 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.89 (d, 6H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (분자량 = 253; 질량 분광법 (MH^+ = 254))

실시예 49

N-[(벤조푸란-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 벤조푸란-2-일아세트산 (메이브릿지) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과

에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.51 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.87 (d, 6H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (분자량 = 303; 질량 분광법 (MH^+ = 304))

실시에 50

N-[(벤조티오펜-3-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 티아나프텐-3-일아세트산 (랑카스터) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 6.07 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 0.85 (d, 6H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ (분자량 = 319; 질량 분광법 (MH^+ = 320))

실시에 51

N-[(2-클로로-5-티에닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 5-클로로-2-티에닐)아세트산 (CAS# 13669-19-7) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 6.77 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.31 (bm, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 0.89 (d, 6H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{SCl}$ (분자량 = 303; 질량 분광법 (MH^+ = 303))

실시에 52

N-[(3-메틸이속사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, (3-메틸-이속사졸-5-일)아세트산 (CAS# 19668-85-0) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 6.07 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.89 (d, 3H), 0.91 (d, 6H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (분자량 = 268; 질량 분광법 (MH^+ = 269))

실시에 53

N-[(2-페닐티오티에닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, (2-페닐-티오티에닐)아세트산 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.21-7.11 (m, 6H), 6.92 (d, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.38 (d, 3H), 0.89 (d, 6H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}_2$ (분자량 = 377; 질량 분광법 (MH^+ = 378))

실시에 54

N-[(6-메톡시벤조티오펜-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, (6-메톡시티아나프텐-2-일)아세트산 및 알라닌 이소-부틸 에

테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.59 (d,1H), 7.33 (d,1H), 7.16 (s,1H), 7.03 (dd,1H), 4.56 (m,1H), 3.87 (s,3H), 3.84 (m,2H), 3.76 (s,2H), 1.85 (m,1H), 1.30 (d,3H), 0.86 (d,6H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (분자량 = 349; 질량 분광법 (MH^+ = 350))

실시에 55

N-[(3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, (3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)아세트산 (CAS# 90771-06-5) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.47 (m,5H), 4.66 (m,1H), 4.16 (s,2H), 3.91 (m,2H), 1.93 (m,1H), 1.48 (d,3H), 0.93 (d,6H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (분자량 = 347; 질량 분광법 (MH^+ = 348))

실시에 56

N-[(2-페닐옥사졸-4-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, (2-페닐옥사졸-4-일)아세트산 (CAS# 22086-89-1) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

실시에 57

N-[(3-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-메틸페닐아세트산 (알드리히) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.21 (m,1H), 7.07 (m,3H), 4.54 (m,1H), 3.83 (m,2H), 3.52 (s,2H), 2.35 (s,3H), 1.87 (m,1H), 1.32 (d,3H), 0.88 (d,6H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (분자량 = 277; 질량 분광법 (MH^+ = 278))

실시에 58

N-[(2,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 2,5-디플루오로페닐아세트산 (알드리히) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.08-6.94 (m,3H), 4.57 (m,1H), 3.91 (m,2H), 3.56 (s,2H), 1.92 (m,1H), 1.41 (d,3H), 0.91 (d,6H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{F}_2$ (분자량 = 299; 질량 분광법 (MH^+ = 300))

실시에 59

N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3,5-디플루오로페닐아세트산 (알드리히) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 6.81 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.06 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.36 (d, 3H), 0.87 (d, 6H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{F}_2$ (분자량 = 299; 질량 분광법 (MH^+ = 300))

실시예 60

N-[(3-티에닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 3-티오픈아세트산 (알드리히) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.33 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 0.92 (d, 6H).

광회전: $[\alpha]_{23} -52$ (c 1 MeOH) @ 589 nm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (분자량 = 269; 질량 분광법 (MH^+ = 269))

실시예 61

N-[(4-메틸페닐)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 I'에 따르고, 4-메틸페닐아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기의 일반적 방법 J'에 따라 제조함)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 상기의 일반적 방법에 기재되어 있는 바와 같이 여과에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.11 (s, 4H), 5.93 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.32 (d, 3H), 0.89 (d, 6H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (분자량 = 277.35; 질량 분광법 (MH^+ = 278))

실시예 62

N-(페닐아세틸)-L-알라닌 S-1-(메톡시카르보닐) 이소-부틸 에스테르의 합성

일반적 방법 K'에 따르고, 아미노산 대신 (S)-(+)-2-히드록시-2-메틸부티르산 (알드리히)을 사용하여 메틸 (S)-(+)-2-히드록시-2-메틸부티레이트를 제조하였다.

계속하여, 메틸 (S)-(+)-2-히드록시-2-메틸부티레이트를 일반적 방법 E'를 사용하여 카르보벤질옥시-L-알라닌 (알드리히)과 커플링하여 카르보벤질옥시-L-알라닌 S-1-(메톡시카르보닐) 이소-부틸 에스테르를 제조하였다.

이어서, 카르보벤질옥시-L-알라닌 S-1-(메톡시카르보닐) 이소-부틸 에스테르 (1.0 g)을 메탄올 20 mL에 용해시키고, 6 N HCl (0.5 mL) 및 탄소상 10 % 팔라듐 (0.1 g)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 파르 (Parr) 장치에서 수소 40 psi에서 수소화하고나서, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 감압에서 농축시켜 L-알라닌 S-1-(메톡시카르보닐) 이소-부틸 에스테르 염산염 (98 % 수율)을 수득하였다.

이어서, L-알라닌 S-1-(메톡시카르보닐) 이소-부틸 에스테르 염산염을 페닐아세트산에 커플링하고, 일반적 방법 G'를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.35-7.20 (m, 5H), 6.22 (bd, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.65 (p, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.93 (d, 3H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 173.25, 171.18, 170.22, 135.11, 129.94, 129.50, 127.88, 52.67, 48.49, 43.98, 30.53, 19.21, 18.75, 17.58.

실시예 63

N-[(3-니트로페닐)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 H'에 따르고, 3-니트로페닐아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기의 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 부틸 클로라이드로 재결정하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.17 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 0.91 (d, 6H).

광회전: $[\alpha]_{23} -49$ (c 5, MeOH).

실시예 64

N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 에틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 G'에 따르고, 3,5-디플루오로페닐아세트산 (알드리히) 및 알라닌 에틸 에스테르 (알드리히)를 사용하여 융점이 93 내지 95 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (EtOAc 중에서 R_f = 0.8), 용출액으로서 EtOAc를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후, 1-클로로부탄으로 재결정하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (DMSO-d_6): δ = 1.30 (d, 3H); 3.52 (s, 2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{F}_2$ (분자량 = 271.26; 질량 분광법 (MH^+ = 271))

실시예 65

N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 에틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 G'에 따르고, 3-니트로페닐아세트산 (알드리히) 및 메티오닌 에틸 에스테르 염산염 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 부틸 클로라이드로 재결정하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

광회전: $[\alpha]_{23} -30$ (c 5, MeOH).

실시예 66

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 G'에 따르고, 3-클로로페닐아세트산 (알드리히) 및 알라닌 이소-부틸 에스테르 (상기 일반적 방법 J'에 따라 제조회)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 7.29 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 0.91 (d, 3H).

광회전: $[\alpha]_{23} -45$ (c 5, MeOH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{Cl}$ (분자량 = 297.78; 질량 분광법 (MH^+ = 297))

실시예 67

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-(N,N-디메틸아미노)에틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-(3-클로로페닐아세틸)알라닌 (상기 실시예 D'로부터 얻음) 및 2-(N,N-디메틸 아미노)에탄올 (알드리히)을 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 0.1:2:0.79 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{EtOH}:\text{CHCl}_3$ 를 사용하여 액체 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 7.37 (s, 1H), 7.33-7.2 (m, 3H), 4.675-4.6 (m, 1H), 4.5-4.37 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.6 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.86 (bs, 2H), 2.3 (s, 6H), 1.23 (d, J = 9 Hz, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (분자량 = 313.799; 질량 분광법 (MH^+ = 313))

실시예 68

2-[(3,5-디클로로페닐)아세트아미도]헥사논산 메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 F'에 따르고, 3,5-디클로로페닐아세트산 (상기 실시예 C'로부터 얻음) 및 L-노르류신 메틸 에스테르 염산염 (바켄)을 사용하여 융점이 77 내지 78 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (40 % EtOAc/헥산 중에서 R_f = 0.70), 용출액으로서 40 % EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피하여

정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 7.20 (s), 7.18 (s), 6.6 (m), 4.55 (m), 3.7 (s), 3.5 (s), 3.4 (s), 2.0 (s), 1.8 (m), 1.6 (m), 1.2 (m), 0.8 (t).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 173.54, 169.67, 138.43, 135.72, 128.33, 128.07, 78.04, 77.62, 77.19, 53.04, 52.90, 43.14, 32.57, 27.87, 22.81, 14.41.

실시예 69

N-[(3,5-디클로로페닐)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 F'에 따르고, 3,5-디클로로페닐아세트산 (상기 실시예 C'로부터 얻음) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 115 내지 116 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (3 % 메탄올/디클로로메탄 중에서 R_f = 0.40), 용출액으로서 3 % 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): 7.27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.22 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.59 (quint., J = 7 Hz, 1H), 3.9 (q, J = 4 Hz, 2H), 3.5 (s, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.4 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 173.45, 169.37, 138.31, 135.75, 128.39, 128.11, 78.04, 77.61, 77.19, 72.19, 54.03, 48.97, 43.12, 28.24, 19.52, 19.49, 19.09.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Cl}_2$ (분자량 = 331.9; 질량 분광법 (MH^+ = 332))

실시예 70

N-(시클로헥실아세틸)-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 시클로헥실아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 92 내지 93 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (1:3 EtOAc:헥산 중에서 R_f = 0.39), Et₂O로 추출한 후 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.85-1.01 (m, 2H), 1.05-1.35 (m, 3H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.60-1.85 (m, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.06 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.08 (bd, 1H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 18.7, 18.9, 26.0, 26.1, 27.6, 33.0, 35.3, 44.6, 47.9, 71.4, 171.8, 173.3.

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (분자량 = 269.39; 질량 분광법 (MH^+ = 270))

실시예 71

N-(시클로펜틸아세틸)-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 시클로펜틸아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 62 내지 64 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (1:3 EtOAc:헥산 중에서 R_f = 0.37), Et₂O로 추출한 후 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01-1.17 (m, 2H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.62 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-nmr}$ (CDCl_3): δ = 18.4, 18.78, 18.80, 24.8 (매우 높음), 27.5, 32.27, 32.32, 36.9, 42.5, 47.7, 71.2, 172.2, 173.2.

원소 분석 - 계산값 (%): C, 65.85; H, 9.87; N, 5.49; 실측값 (%): C, 66.01; H, 10.08; N, 5.49.

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (분자량 = 255.36; 질량 분광법 (MH^+ = 256))

실시예 72

N-[(시클로헥스-1-에닐)아세틸]-L-알라닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 B'에 따르고, 시클로헥스-1-에닐 아세트산 (알파) 및 L-알라닌 이소-부틸 에스테르 염산염 (상기 실시예 B'로부터 얻음)을 사용하여 융점이 49 내지 51 °C인 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (1:3 EtOAc:헥산 중에서 Rf = 0.40), Et₂O로 추출한 후 수성 K₂CO₃ 및 수성 HCl을 사용하여 세척하여 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 0.91 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52-1.70 (m, 4H), 1.97 (m, 3H), 2.06 (bs, 2H), 2.89 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 18.7, 18.91, 18.93, 21.9, 22.7, 25.3, 27.6, 28.3, 46.1, 47.9, 71.4, 127.1, 132.5, 170.6, 173.1.

원소 분석 - 계산값 (%): C, 67.38; H, 9.42; N, 5.24; 실측값 (%): C, 67.34; H, 9.54; N, 5.16.

C₁₅H₂₅NO₃ (분자량 = 267.37; 질량 분광법 (MH⁺ = 268))

실시예 73

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-에닐 티오에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 C'에 따르고, N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 및 3-메틸-2-부텐 티오에스테르 (TCI)를 사용하여 표제 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고, 용출액으로서 3:7 EtOAc:헥산을 사용하여 액체 크로마토그래피로 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (DMSO-d₆): δ = 5.2-5.075 (m, 1H), 4.37 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3.56 (s), 3.43 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.266 (d, J = 12 Hz, 6H), 1.3 (d, J = 9 Hz, 3H).

C₁₆H₂₀NO₂ClS (분자량 = 325.86; 질량 분광법 (MH⁺ = 325))

실시예 74

N-[(2-페닐)2-플루오로아세틸]알라닌 에틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 F'에 따르고, α-플루오로페닐 아세트산 (알드리히) 및 알라닌 에틸 에스테르 (알드리히)를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응은 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하고 (1:1 EtOAc:헥산 중에서 Rf = 0.75), 용출액으로서 1:2 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (DMSO-d₆): δ = 1.14 (q, 3H), 1.34 (d, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.84 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 7.40-7.55 (m, 5H), 8.87 (m, 1H).

C₁₃H₁₆NO₃F (분자량 = 253.27; 질량 분광법 (MH⁺ = 253))

실시예 75

N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)-L-페닐글리신 메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 F에 따르고, 3,5-디플루오로페닐아세트산 (알드리히) 및 L-페닐글리신 메틸 에스테르 염산염 (바켄)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7.4-7.3 (m, 5H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.55 (d, 1H, 7.1 Hz), 5.56 (d, 1H, 7 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 197.6, 177.6, 171.8, 169.3, 136.7, 129.6, 129.3, 127.8, 113.0, 112.9, 112.7, 111.4, 103.8, 103.5, 65.1, 57.2, 53.5, 45.1, 43.3, 43.3.

C₁₇H₁₅NO₃F₂ (분자량 = 319.31; 질량 분광법 (MH⁺ = 320))

실시예 76

N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)-L-페닐글리신 이소-부틸 에스테르의 합성

3,5-디플루오로페닐아세트산 (알드리히)를 상기 일반적 방법 F에 따라 L-페닐글리신 메틸 에스테르 염산염 (바켄)에 EDC 커플링하였다.

생성되는 화합물을 매우 과량의 목적하는 알콜에 넣었다. 촉매량의 건조 NaH를 가하였고, 출발 물질의 존재가 더이상 검출되지 않을 때까지 반응물을 tlc 하였다. 반응을 몇 밀리리터의 1 N HCl로 퀀칭시키고, 수 분간 교반한 후, 포화 수성 NaHCO₃를 가하였다. 반응 혼합물의 부피를 과량의 알콜이 제거될 때까지 회전 증발기에서 감소시키고나서, 나머지 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 추가의 물을 가하였다. 유기상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용액을 회전 증발기 상에서 용매가 없도록 스트립핑하고나서, 미정제 생성물 잔사를 크로마토그래피에 의해 더 정제하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7.35-7.3 (m,5H), 6.8-6.7 (m, 3H), 6.60 (d,1H, 7 Hz), 5.55 (d,1H, 7.1 Hz), 3.9 (m,2H), 3.60 (s,2H), 1.85 (m,1H, 7 Hz), 0.8 (q,6H, 7 Hz).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 171.3, 169.3, 165.4, 138.5, 137.0, 129.5, 129.2, 127.6, 113.1, 113.0, 112.8, 112.7, 103.8, 103.5, 103.2, 75.5, 57.2, 43.4, 43.3, 28.2, 19.3.

C₂₀H₂₁NO₃F₂ (분자량 = 361.39; 질량 분광법 (MH⁺ = 362))

실시에 77

N-(시클로펜틸아세틸)-L-페닐글리신 메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 D'에 따르고, 시클로펜틸아세트산 (알드리히) 및 L-페닐글리신 메틸 에스테르 염산염 (바켄)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7.35 (s,5H), 6.44 (bd,1H), 5.6 (d,1H), 3.72 (s,3H), 2.24 (bs,3H), 1.9-1.4 (m,6H), 1.2-1.05 (m,2H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 172.3, 171.7, 136.7, 129.0, 128.6, 127.3, 56.2, 52.7, 42.5, 36.9, 32.40, 32.38, 24.8.

실시에 78

N-(시클로펜틸아세틸)-L-알라닌 메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 D'에 따르고, 시클로펜틸아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 메틸 에스테르 염산염 (시그마)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 6.38 (d,1H), 4.50 (m,1H), 3.65 (s,3H), 2.13 (bs,3H), 1.80-1.00 (m (1.30, 3H에서 d 포함), 11H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 173.7, 172.5, 52.1, 47.6, 42.3, 36.8, 32.15, 32.14, 18.0.

C₁₁H₁₉NO₃ (분자량 = 213.28; 질량 분광법 (MH⁺ = 214))

실시에 79

N-(시클로프로필아세틸)-L-페닐글리신 메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 D'에 따르고, 시클로프로필아세트산 (알드리히) 및 L-페닐글리신 메틸 에스테르 염산염 (바켄)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 7.35 (m,5H), 6.97 (bd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (s,3H), 2.17 (m,2H), 1.05-0.95 (m,1H), 0.62 (m,2H), 0.02 (m,2H).

¹³C-nmr (CDCl₃): δ = 171.9, 174.6, 136.6, 129.0, 128.5, 127.2, 56.1, 52.7, 41.0, 6.9, 4.37, 4.33.

실시에 80

N-(시클로프로필아세틸)-L-알라닌 메틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 D'에 따르고, 시클로프로필아세트산 (알드리히) 및 L-알라닌 메틸 에스테르 염산염 (시그마)을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 6.60 (d,1H), 4.55 (m,1H), 3.69 (s,3H), 2.10 (m,2H), 1.34 (d,3H), 0.95 (m,1H), 0.58 (m,2H), 0.15 (m,2H).

^{13}C -nmr (CDCl_3): δ = 173.7, 172.3, 52.3, 47.7, 41.0, 18.2, 6.7, 4.27, 4.22.

실시예 81

N-[(3-니트로페닐)아세틸]-L-메티오닌 이소-부틸 에스테르의 합성

상기의 일반적 방법 H'에 따르고, 니트로페닐아세트산 (알드리히) 및 L-메티오닌 (알드리히)을 사용하여 흑갈색 오일로서 표제 화합물을 제조하였다. 반응을 실리카 겔 상에서 tlc에 의해 모니터링하였다.

NMR 데이터는 하기와 같았다:

^1H -nmr (CDCl_3): δ = 8.16 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.31 (bd, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 0.91 (d, 6H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (분자량 = 368.4; 질량 분광법 (MH^+ = 368))

실시예 82

β -아밀로이드 제조의 억제제의 검출을 위한 세포성 스크린

상기 화학식 (I)의 다양한 화합물을 스웨디쉬(Swedish) 돌연변이를 함유한 세포주에서 β -아밀로이드 제조를 억제하는 능력을 분석하였다. 이 스크리닝 분석은 국제 특허 출원 공개 제 94/10569⁸ 및 문헌[Citron et al.¹¹]에 기재된 방법으로 $\text{Lys}_{651}\text{Met}_{652}$ 에서 $\text{Asn}_{651}\text{Leu}_{652}$ (APP751 넘버링)로의 이중 돌연변이를 함유한 아밀로이드 전구체 단백질 751 (APP751)을 위한 유전자와 안정하게 형질감염되는 세포 (K293 = 사람 신장 세포주)를 사용하였다. 이 돌연변이를 통상적으로 스웨디쉬 돌연변이라고 부르고 "293 751 SWE"로 나타내는 세포를 10 % 소 태아 혈청이 들어간 돌베코(Dulbecco) 최소 필수 배지에서 웰 당 $1.5\text{--}2.5 \times 10^4$ 세포에서 코닝 96-웰 플레이트에 플레이트시켰다. 세포수는 분석의 선형 범위 (~ 0.2 내지 2.5 ng/ml)를 나타내는 β -아밀로이드 ELISA를 성취하기 위해 중요하다.

10 % 이산화탄소로 평형된 배양기에서 37°C 로 밤새 배양시킨 후, 배지를 제거하고 2 시간의 전처리 기간 동안 웰 당 화학식 (I)의 화합물 (약물) 200 μl 를 함유한 배지로 교환하고 세포를 상기와 같이 배양하였다. 약물 원액을 100 % 디메틸설폭시드 중에 제조하여 치료에 사용되는 최종 약물 농도에서 디메틸설폭시드의 농도가 0.5 %를 초과하지 않고, 사실상 일반적으로 0.1 %가 되도록 제조한다.

전처리 기간의 마지막에 배지를 다시 제거하고 상기와 같은 배지를 함유한 새로 제조한 약물로 교체하고 세포를 추가로 2 시간 동안 배양하였다. 처리 후, 플레이트를 베크만 (Beckman) GPR에서 1200 rpm으로 5 분간 실온에서 원심분리하여 조정 배지로부터 세포성 데브리스로 펠렛화하였다.

각 웰로부터 조정 배지 또는 적합한 희석액 100 μl 를 국제 특허 출원 공개 제 94/10569⁸호에 기재된 바와 같이 β -아밀로이드 펩티드의 아미노산 13-28에 대한 항체 266¹³로 예비코팅된 ELISA 플레이트에 옮기고 4°C 에서 밤새 저장하였다. β -아밀로이드 펩티드의 아미노산 1-16에 대한 표지된 항체 6C6¹³를 사용한 ELISA 분석을 다음날까지 분석하여 제조된 β -아밀로이드 펩티드의 양을 측정하였다.

화합물의 세포독성 효과를 한센 (Hansen) 등¹²의 방법의 변형으로 측정하였다. 조직 배양 플레이트에 남은 세포에 3, (4,5-디메틸티아졸-2-일)2,5-디페닐테트라졸리움 브로마이드 (MTT) 원액 (5 mg/ml) 25 μl 를 가하여 최종 농도가 1 mg/ml가 되도록 하였다. 세포를 37°C 에서 1 시간 동안 배양하고 동일한 용량의 MTT 세포용해 완충액 (50 % 디메틸포름아미드 중의 20 % w/v 소용 도데실설포페이트, pH 4.7)을 첨가하여 세포 활성을 중지시켰다. 실온에서 밤새 진탕하여 완전히 추출하였다. $\text{OD}_{562\text{nm}}$ 와 $\text{OD}_{650\text{nm}}$ 의 차이를 세포성 생존력의 인디케이터로서 분자 장치의 UVmax 마이크로플레이트 해독기로 측정하였다.

β -아밀로이드 펩티드 ELISA의 결과를 표준 곡선에 맞추고 ng/ml β -아밀로이드 펩티드로서 표현하였다. 세포독성을 표준화하기 위해 이들 결과를 MTT 결과로 나누고 약물 부재 조절군으로부터의 결과의 백분율로서 표현하였다. 모든 결과는 6 개 이상 복제 분석의 평균과 표준 편차였다.

시험 화합물은 이 분석을 사용하여 세포에서 β -아밀로이드 펩티드 제조 억제 활성을 분석하였다. 이 분석 결과는 시험한 본 발명내 각각의 화합물이 대조군에 비해 30 % 이상 β -아밀로이드 펩티드 제조를 감소시킨 것을 나타냈다.

실시예 83

β -아밀로이드 방출 및(또는) 합성의 생체내 억제

이 실시예는 본 발명의 화합물이 어떻게 생체내에서 β -아밀로이드 방출 및(또는) 합성의 억제를 시험될 수 있는지를 예시한다. 이 실험을 위해 3 내지 4 개월된 PDAPP 마우스를 사용하였다(문헌[Games et al., (1995) Nature 373:523-527]). 어떤 화합물이 시험되는가에 따라 그 화합물을 통상적으로 5 또는 10 mg/ml로 제형화하였다. 화합물의 수용해성 인자 때문에 화합물은 각종 비히클, 예를 들면, 옥수수유 (캘리포니아주, 사우스 샌프란시스코, 세이프웨이); 옥수수유 (세이프웨이) 중의 10 % EtOH; 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린(메사추세츠주, 나틱, 리서치 바이오케미칼즈 인터내셔널); 및 카르복시-메틸-셀룰로오스 (미조리주, 세인트 루이스, 시그

마 케미칼 코포레이션)와 함께 제형화될 수 있다. 특히, 실시예 141에서 비히클은 카르복시-메틸-셀룰로오스 (시그마)였다.

마우스에 26 게이지 바늘로 피하 투여하고 3 시간 후에 CO₂를 통해 안락사시키고 0.5 M EDTA (pH 8.0)의 용액으로 코팅된 1 cc 25G 5/8" 투베르쿨린 시린지/니들을 사용하여 심장을 뚫어 혈액을 취하였다. 이 혈액을 EDTA를 함유한 벡톤-딕킨슨(Becton-Dickinson) 베큐테이너 튜브에 넣고 5 °C에서 1500 xg로 15 분간 회전시켰다. 이어서, 마우스의 대뇌를 제거하고 피질과 해마상 용기를 절개하고 얼음에 두었다.

1. 대뇌 분석

각 대뇌 영역에서 효소-결합된 면역흡착성 분석 (ELISA)용 해마상 용기 및 피질 조직을 콘테스(Kontes) 동력화 페슬 (필라델피아주 피츠버그 피서)을 사용하여 10 배 부피의 빙냉 구아니딘 완충액 (5.0 M 구아니딘-HCl, 50 mM Tris-HCl, pH 8.0)으로 균질화하였다. 이 균질액을 실온에서 3 내지 4 시간 동안 회전 플랫폼 상에 서서히 흔들고 β-아밀로이드의 정량 전에 -20 °C에서 저장하였다.

대뇌 균질액을 빙냉 카제인 완충액 [0.25 % 카제인, 인산염 완충된 염수 (PBS), 0.05 % 소듐 아지드, 20 μg/ml 아프로티닌, 5 mM EDTA, pH 8.0, 10 μg/ml 루펩틴]으로 1:10 희석하여 4 °C에서 20 분간 16,000 xg로 원심분리하기 전에 구아니딘의 최종 농도를 0.5 M로 감소시켰다. β-아밀로이드 표준액 (1-40 또는 1-42 아미노산)을 최종 조성물이 0.1 % 소 혈청 알부민 (BSA)의 존재하에 0.5 M 구아니딘이 되도록 제조하였다.

β-아밀로이드 (aa 1-40) 및 β-아밀로이드 (aa 1-42) 두 개 모두를 정량하는 총 β-아밀로이드 샌드위치 ELISA는 β-아밀로이드에 대한 2 개의 모노클로날 항체 (mAb)로 구성되어 있다. 포획 항체인 266¹³는 β-아밀로이드의 아미노산 13-28에 대해 특이적이다. β-아밀로이드의 아미노산 1-5에 대해 특이적인 항체 3D6¹⁴를 비오틴화하고 분석에서 리포터 항체로서 작용하였다. 3D6 비오틴화 방법은 100 mM 중탄산나트륨 완충액 (pH 8.5)을 사용한 것만 제외하고는 면역글로불린의 NHS-비오틴 표지를 위해 제조자 (일리노이주 락포드 피어스)의 프로토콜을 사용하였다. 3D6 항체는 분비된 아밀로이드 전구체 단백질 (APP) 또는 전체 길이 APP를 인식하지 않지만, 아미노 말단 아스파르트산을 갖는 β-아밀로이드 종만은 검출한다. 이 분석은 ~50 pg/ml (11 pM)의 감도 하한을 가지고 1 ng/ml 이하의 농도에서 내인성 쥐 β-아밀로이드 펩티드에 대한 교차 반응성을 나타내지 않는다.

β-아밀로이드 (aa 1-42)의 수준을 정량하기 위한 샌드위치 ELISA의 배열은 포획 항체로서 mAb 21F12¹⁴ (β-아밀로이드의 아미노산 33-42를 인식함)를 사용한다. 비오틴화 3D6는 또한 ~125 pg/ml (28 pM)의 감도 하한을 갖는 이 분석에서 리포터 항체이다.

266 및 21F12 포획 mAb는 실온에서 밤새 96 웰 면역분석 플레이트 (메사추세츠주 캠브리지 코스타르)로 10 μg/ml에서 코팅하였다. 이어서, 플레이트를 빨아들이고 실온에서 1 시간 이상 동안 PBS 완충액 중의 0.25 % 사람 혈청 알부민으로 블록하고 사용할 때까지 4 °C에서 건조하여 보관하였다. 이 플레이트를 사용 전에 세척 완충액 (트리스-완충된 염수, 0.05 % Tween 20)으로 재수화시켰다. 샘플 및 표준액을 플레이트에 첨가하고 4 °C에서 밤새 배양하였다. 이 플레이트를 분석의 각 단계 사이에 세척 완충액으로 3 번 이상 세척하였다. 카제인 배양 완충액 (0.25 % 카제인, PBS, 0.05 % Tween 20, pH 7.4) 중의 0.5 μg/ml로 희석한 비오틴화 3D6를 실온에서 1 시간 동안 웰에서 배양하였다. 카제인 배양 완충액으로 1:4000 희석한 아비딘-HRP (캘리포니아주 부르링게임 벡터)를 실온에서 1 시간 동안 웰에 첨가하였다. 비색성 기질, 느린 TMB-ELISA (메사추세츠주 캠브리지 피어스)를 첨가하고 15 분간 반응시킨 후 효소성 반응을 2 N H₂SO₄를 첨가하여 중지시켰다. 반응 생성물을 분자 장치 Vmax (캘리포니아주 멘로 파크 몰레큘러 디바이스 (Molecular Devices))를 사용하여 정량하여 450 nm 및 650 nm에서 흡광도의 차이를 측정하였다.

2. 혈액 분석

EDTA 혈장을 시료 희석액 (0.2 gm/l 인산나트륨·H₂O (일염기성), 2.16 gm/l 인산나트륨·7H₂O (이염기성), 0.5 gm/l 티메로살, 8.5 gm/l 염화나트륨, 0.5 ml 트리톤X-405, 6.0 g/l 글로불린-부재 소 혈청 알부민; 및 물)으로 1:1 희석하였다. 시료내 샘플 및 표준액을 시료 희석액을 기재된 카제인 희석액 대신에 사용한 것만 제외하고는 대뇌 분석을 위해 상기 기술한 총 β-아밀로이드 분석 (266 포획/3D6 리포터)을 사용하여 분석하였다.

전술한 설명으로부터 조성물 및 방법에서 다양한 변형 및 변화가 당업계의 숙련인에게 있을 수 있다. 첨부된 특허 청구 범위의 범위내에 속하는 이러한 모든 변형이 본 명세서에 포함된다.

(1) GENERAL INFORMATION:

(i) APPLICANTS:ATHENA NEUROSCIENCES, INC.

ELI LILLY & COMPANY

JING WU

EUGENE D. THORSETT

JEFFREY S. NISSEN

THOMAS E. MARBRY

LEE H. LATIMER

VARGHESE JOHN

LAWRENCE Y, FANG

JAMES E. AUDIA

(ii) TITLE OF INVENTION: N-(ARYL/HETEROARYL)

AMINO ACID ESTERS, PHARMACEUTICAL

COMPOSITONS COMPRISING SAME, AND

METHODS FOR INHIBITING β -AMYLOID

PEPTIDE RELEASE AND/OR ITS

SYNTHESIS BY USE OF SUCH COMPOUNDS

(iii) NUMBER OF SEQUENCES: 1

(iv) CORRESPONDENCE ADDRESS:

(A) ADDRESSEE: Burns, Doane, Swecker &

Mathis, LLP

(B) STREET: P.O. Box 1404

(C) CITY: Alexandria

(D) STATE: Virginia

(E) COUNTRY: U.S.A.

(F) ZIP: 22313-1404

(v) COMPUTER READABLE FORM:

(A) MEDIUM TYPE: Floppy disk

(B) COMPUTER: IBM PC compatible

(C) OPERATING SYSTEM: PC-DOS/MS-DOS

(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version

#1.30

(vi) CURRENT APPLICATION DATA:

(A) APPLICATION NUMBER: Unassigned

(B) FILING DATE: Unassigned

(C) CLASSIFICATION:

(vii) PRIOR APPLICATION DATA:

(A) U.S. PATENT APPLICATION NO. 08/754,895

(B) FILING DATE: 22 November 1996

(viii) ATTORNEY/AGENT INFORMATION:

(A) NAME: Swiss, Gerald F.

(B) REGISTRATION NUMBER: 30,113

(C) REFERENCE/DOCKET NUMBER: 002010-051

(ix) TELECOMMUNICATION INFORMATION:

(A) TELEPHONE: 650-854-7400

(B) TELEFAX: 650-854-8275

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO:1:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 43 amino acids

(B) TYPE: peptide

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: peptide

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID No 1:

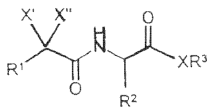
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His
 1 5 10
 Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
 15 20 25
 Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 30 35 40

(57) 청구의 범위

청구항 1

β -아밀로이드 펩티드의 세포내 방출 및(또는) 합성을 억제하는데 유효한 양의 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 혼합물을 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포내 β -아밀로이드 펩티드의 방출 및(또는) 합성의 억제 방법.

<화학식 I>

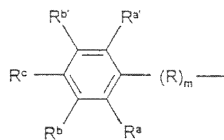


상기 식에서, R¹은

a) 알킬, 알케닐, 알킬시클로알킬, 페닐-(R)_m-, 나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고, m은 0 또는 1의 정수임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 및 원자수 3 내지 10이고 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자수 1 내지 4의 3- 및 4-피리딜이 아닌 헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 티오알콕시 및 티오아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 이러한 헤테로아릴에서 하나 이상의 질소 헤테로원자가 존재하는 경우, 또한 하나 이상의 산소 및(또는) 황 헤테로원자가 존재함);

b) 화학식 (II)의 치환된 페닐기;

<화학식 II>



상기 식에서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고,

m이 0 또는 1의 정수이고,

R^a 및 R^{a'}가 독립적으로 수소, 히드록시, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^b 및 R^{b'}가 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 니트로, 트리할로메틸, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 및 -C(O)R⁴ (여기서, R⁴는 알킬, 아릴, 알콕시 및 아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택됨)로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^c가 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고 (여기서, R^b 및 R^c는 융합되어 페닐 고리를 갖는 메틸렌디옥시 고리를 형성함);

R^b 및(또는) R^{b'} 및(또는) R^c가 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 니트로인 경우, R^a 및(또는) R^{a'}가 또한 클로로일 수 있고; 및

(c) 5, 6, 7 및(또는) 8 위치에서 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸, 및 티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환된 1- 또는 2-나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고 m은 0 또는 1의 정수임)

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R²는 수소, 알킬, 페닐, 알킬알콕시, 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R³는 -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ (여기서, n은 0, 1 또는 2의 정수이고, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 중에서 선택됨), -NR⁷R⁸ (여기서, R⁷ 및 R⁸는 독립적으로 수소 또는 알킬임) 및 -COOR⁹ (여기서, R⁹은 알킬임)로 이루어진 군 중에서 선택되고, 또한 여기서,

R^5 및 R^6 가 결합하여 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클릭기를 형성할 수 있고, R^5 및 R^6 가 결합하지 않아서 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 수소 및 알킬 중에서 선택되고(단, n 이 0인 경우, R^{10} 이 수소이고, n 이 0보다 크고 R^5 및 R^6 가 결합하여 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 그 기내의 결합이 됨);

X는 산소 또는 황이고;

X'는 수소, 히드록시 또는 플루오로이고;

X"는 수소, 히드록시 또는 플루오로이거나 X' 및 X"는 함께 옥소기를 형성하며;

단, R^1 이 페닐이고, R^2 가 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 페닐이고, R^3 가 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이 아니고,

R^1 이 피리드-3-일이고, R^2 가 에틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니고,

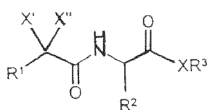
R^1 이 인독사진-3-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 4-메틸-1,2,5-티오옥사디아졸-3-일 또는 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 $-\text{CH}_2$ -페닐이고, R^3 가 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니다.

청구항 2

알츠하이머병이 발생할 위험이 있는 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 혼합물 및 약제학적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 있어서 알츠하이머병의 개시의 예방 방법.

<화학식 I>

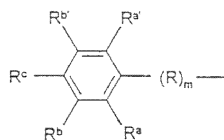


상기 식에서, R^1 은

a) 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 페닐- $(R)_m$ -, 나프틸- $(R)_m$ - (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고, m은 0 또는 1의 정수임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 및 원자수 3 내지 10이고 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자수 1 내지 4의 3- 및 4-피리딜이 아닌 헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 티오알콕시 및 티오아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 이러한 헤테로아릴에서 하나 이상의 질소 헤테로원자가 존재하는 경우, 또한 하나 이상의 산소 및(또는) 황 헤테로원자가 존재함);

b) 화학식 (II)의 치환된 페닐기;

<화학식 II>



상기 식에서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고,

m이 0 또는 1의 정수이고,

R^a 및 $R^{a'}$ 가 독립적으로 수소, 히드록시, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^b 및 $R^{b'}$ 가 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 니트로, 트리할로메틸, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 및 $-\text{C}(O)R^4$ (여기서, R^4 는 알킬, 아릴, 알콕시 및 아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택됨)로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^c 가 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고 (여기서, R^b 및 R^c

는 융합되어 페닐 고리를 갖는 메틸렌디옥시 고리를 형성함);

R^b 및(또는) $R^{b'}$ 및(또는) R^c 가 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 니트로인 경우, R^a 및(또는) $R^{a'}$ 가 또한 클로로일 수 있고; 및

(c) 5, 6, 7 및(또는) 8 위치에서 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸, 및 티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환된 1- 또는 2-나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고 m은 0 또는 1의 정수임)

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2 는 수소, 알킬, 페닐, 알킬알콕시, 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^3 는 $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2의 정수이고, R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 중에서 선택됨), $-NR^7R^8$ (여기서, R^7 및 R^8 는 독립적으로 수소 또는 알킬임) 및 $-COOR^9$ (여기서, R^9 는 알킬임)로 이루어진 군 중에서 선택되고, 또한 여기서, R^5 및 R^6 가 결합하여 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클릭기를 형성할 수 있고, R^5 및 R^6 가 결합하지 않아서 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 수소 및 알킬 중에서 선택되고(단, n이 0인 경우, R^{10} 이 수소이고, n이 0보다 크고 R^5 및 R^6 가 결합하여 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 그 기내의 결합이 됨);

X는 산소 또는 황이고;

X'는 수소, 히드록시 또는 플루오로이고;

X"는 수소, 히드록시 또는 플루오로이거나 X' 및 X"는 함께 옥소기를 형성하며;

단, R^1 이 페닐이고, R^2 가 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이 아니고,

R^1 이 피리드-3-일이고, R^2 가 에틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

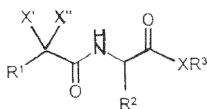
R^1 이 인독사진-3-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 4-메틸-1,2,5-티오옥사디아졸-3-일 또는 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 $-CH_2$ -페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니다.

청구항 3

알츠하이머 환자에게 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 혼합물 및 약제학적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에 있어서 증상 악화를 억제하기 위한 알츠하이머 환자의 치료 방법.

<화학식 I>

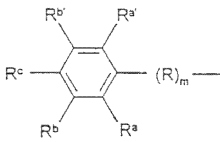


상기 식에서, R^1 은

a) 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 페닐-(R)_m-, 나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고, m은 0 또는 1의 정수임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 및 원자수 3 내지 10이고 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자수 1 내지 4의 3- 및 4-피리딜이 아닌 헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 티오알콕시 및 티오아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 이러한 헤테로아릴에서 하나 이상의 질소 헤테로원자가 존재하는 경우, 또한 하나 이상의 산소 및(또는) 황 헤테로원자가 존재함);

b) 화학식 (II)의 치환된 페닐기;

〈화학식 II〉



상기 식에서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고,
m이 0 또는 1의 정수이고,

R^a 및 $R^{a'}$ 가 독립적으로 수소, 히드록시, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^b 및 $R^{b'}$ 가 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 니트로, 트리할로메틸, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 및 $-C(O)R^4$ (여기서, R^4 는 알킬, 아릴, 알콕시 및 아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택됨)로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^c 가 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고 (여기서, R^b 및 R^c 는 융합되어 페닐 고리를 갖는 메틸렌디옥시 고리를 형성함);

R^b 및(또는) $R^{b'}$ 및(또는) R^c 가 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 니트로인 경우, R^a 및(또는) $R^{a'}$ 가 또한 클로로일 수 있고; 및

(c) 5, 6, 7 및(또는) 8 위치에서 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸, 및 티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환된 1- 또는 2-나프틸- $(R)_m$ (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고 m은 0 또는 1의 정수임)

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2 는 수소, 알킬, 페닐, 알킬알콕시, 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^3 는 $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$ (여기서, n은 0, 1 또는 2의 정수이고, R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 중에서 선택됨), $-NR^7R^8$ (여기서, R^7 및 R^8 는 독립적으로 수소 또는 알킬임) 및 $-COOR^9$ (여기서, R^9 는 알킬임)로 이루어진 군 중에서 선택되고, 또한 여기서, R^5 및 R^6 가 결합하여 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클릭기를 형성할 수 있고, R^5 및 R^6 가 결합하지 않아서 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 수소 및 알킬 중에서 선택되고(단, n이 0인 경우, R^{10} 이 수소이고, n이 0보다 크고 R^5 및 R^6 가 결합하여 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 그 기내의 결합이 됨);

X는 산소 또는 황이고;

X'는 수소, 히드록시 또는 플루오로이고;

X"는 수소, 히드록시 또는 플루오로이거나 X' 및 X"는 함께 옥소기를 형성하며;

단, R^1 이 페닐이고, R^2 가 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이 아니고,

R^1 이 피리드-3-일이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 인독사진-3-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 4-메틸-1,2,5-티오옥사디아졸-3-일 또는 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 $-CH_2$ -페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 비치환된 페닐기인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 1-나프틸 및 2-나프틸로 이루어진 군 중에서 선택

된 비치환된 나프틸기인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 화학식 (II)의 치환된 페닐기인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 치환된 페닐기가

(a) 2, 3 또는 4 위치에서 1 개의 치환체를 갖는 일치환된 페닐 (여기서, 각각의 특정 치환체는 각각 R^a , R^b 및 R^c 기에 의해 결정됨);

(b) 2,3-위치, 2,4-위치, 2,5-위치, 2,6-위치, 3,4-위치, 3,5-위치 또는 3,6-위치에서 2 개의 치환체를 갖는 이치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨); 및

(c) 2,3,4-위치, 2,3,5-위치, 2,3,6-위치, 3,4,5-위치 및 3,4,6-위치에서 3 개의 치환체를 갖는 삼치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨)로 정의되는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 치환된 페닐기가 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-니트로페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시-페닐, 3-니트로페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 3-티오메톡시페닐, 3-메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-히드록시페닐, 2-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐 및 2,5-디플루오로페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 페닐-(R)_m-기 (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고, m은 1임)인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, R^1 이 벤질, 3-페닐-n-프로필 및 4-페닐-n-부틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐기로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, R^1 이 알킬인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, R^1 이 시클로알킬인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, R^1 이 알케닐인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, R^1 이 시클로알케닐인 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, R^1 이 2급-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥스-1-엔일, $-CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2$ -시클로부틸, $-CH_2$ -시클로헥실, $-CH_2$ -시클로펜틸, $-CH_2CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2CH_2$ -시클로부틸, $-CH_2CH_2$ -시클로헥실, 및 $-CH_2CH_2$ -시클로펜틸 중에서 선택된 알킬, 시클로알킬, 알크시클로알킬, 알케닐 및 시클로알케닐기인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴기로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, R^1 이 피리드-3-일, 피리드-4-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 벤조티아졸-4-일, 2-페

닐벤족사졸-5-일, 푸란-2-일, 벤조푸란-2-일, 벤조티오펜-3-일, 2-클로로티엔-5-일, 3-메틸이속사졸-5-일, 2-(페닐티오)티엔-5-일, 6-메톡시티오펜-2-일, 3-페닐-1,2,4-티오옥사디아졸-5-일 및 2-페닐옥사졸-4-일 중에서 선택된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴기인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알킬 알콕시, 페닐 및 탄소수 1 내지 4의 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 20

제9항에 있어서, R^2 가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, $-CH_2CH_2SCH_3$ 및 페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X' 및 X'' 가 모두 수소이고, X가 산소인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, R^3 가 메틸, 에틸, 이소-프로필, n-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 시클로펜틸, 알릴, 이소-부트-2-엔일, 3-메틸펜틸, $-CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2$ -시클로헥실, $-CH_2$ -(3-테트라히드로푸라닐), $-CH_2$ -티엔-2-일, $-CH_2$ (1-메틸)시클로프로필, $-CH_2$ -티엔-3-일, $-CH_2-C(=O)O$ -3급-부틸, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -2-메틸시클로펜틸, -시클로헥스-2-엔일, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, 및 $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X' 및 X'' 가 모두 수소이고, X가 황인 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, R^3 가 이소-부트-2-엔일 및 이소-부틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이

N-(페닐아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-(3-페닐프로피오닐)알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-(3-메틸펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(4-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(3,4-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(3-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(1-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(2-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-(4-페닐부타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-(5-페닐펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(4-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

2-[(3,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(3-메톡시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(4-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(3,4-메틸렌디옥시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(티엔-3-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(4-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(3-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(2-히드록시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(2-나프틸)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(2,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

2-[(4-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,

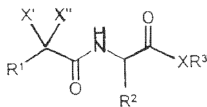
2-[(3-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(벤조티아졸-4-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-트리플루오로메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-티엔일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-(페닐아세트아미도)부티르산 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)발린 2-메틸부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)메티오닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)루신 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로프로필메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 (1-메틸시클로프로필)메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸시클로펜틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸프로프-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로헥스-2-엔일 에스테르,
 N-[(2-페닐벤조사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸티오펜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-4-[(2-푸릴)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조푸란-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조티오펜-3-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-클로로-5-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸-이속사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐티오티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(6-메톡시벤조티오펜-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐옥사졸-4-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(4-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)알라닌 (1-메톡시카르보닐)이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-(N,N-디메틸아미노)에틸 에스테르,
 2-[(3,5-디클로로페닐)아세트아미도]헥사노산 메틸 에스테르,
 N-[(3,5-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-(시클로헥실아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(시클로헥스-1-엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 티오에스테르,
 N-[(2-페닐)-2-플루오로아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)알라닌 메틸 에스테르; 및
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 이소-부틸 에스테르로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 26

약제학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

<화학식 I>

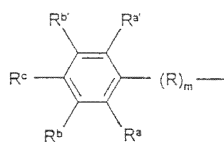


상기 식에서, R¹은

a) 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 페닐-(R)_m-, 나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고, m은 0 또는 1의 정수임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 및 원자수 3 내지 10이고 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자수 1 내지 4의 3- 및 4-피리딜이 아닌 헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 티오알콕시 및 티오아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 이러한 헤테로아릴에서 하나 이상의 질소 헤테로원자가 존재하는 경우, 또한 하나 이상의 산소 및(또는) 황 헤테로원자가 존재함);

b) 화학식 (II)의 치환된 페닐기;

<화학식 II>



상기 식에서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고,

m이 0 또는 1의 정수이고,

R^a 및 R^{a'}가 독립적으로 수소, 히드록시, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^b 및 R^{b'}가 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 니트로, 트리할로메틸, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 및 -C(O)R⁴ (여기서, R⁴는 알킬, 아릴, 알콕시 및 아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택됨)로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^c가 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고 (여기서, R^b 및 R^c는 융합되어 페닐 고리를 갖는 메틸렌디옥시 고리를 형성함);

R^b 및(또는) R^{b'} 및(또는) R^c가 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 니트로인 경우, R^a 및(또는) R^{a'}가 또한 클로로일 수 있고; 및

(c) 5, 6, 7 및(또는) 8 위치에서 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸, 및 티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환된 1- 또는 2-나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고 m은 0 또는 1의 정수임)

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^2 는 수소, 알킬, 페닐, 알킬알콕시, 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^3 는 $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$ (여기서, n 은 0, 1 또는 2의 정수이고, R^5 및 R^6 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 중에서 선택됨), $-NR^7R^8$ (여기서, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 또는 알킬임) 및 $-COOR^9$ (여기서, R^9 은 알킬임)로 이루어진 군 중에서 선택되고, 또한 여기서, R^5 및 R^6 가 결합하여 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클릭기를 형성할 수 있고, R^5 및 R^6 가 결합하지 않아서 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 수소 및 알킬 중에서 선택되고(단, n 이 0인 경우, R^{10} 이 수소이고, n 이 0보다 크고 R^5 및 R^6 가 결합하여 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R^{10} 은 그 기내의 결합이 됨);

X는 산소 또는 황이고;

X'는 수소, 히드록시 또는 플루오로이고;

X"는 수소, 히드록시 또는 플루오로이거나 X' 및 X"는 함께 옥소기를 형성하며;

단, R^1 이 페닐이고, R^2 가 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH(CH_3)_2$ 이 아니고,

R^1 이 피리드-3-일이고, R^2 가 에틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 인독사진-3-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 4-메틸-1,2,5-티오옥사디아졸-3-일 또는 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^3 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 $-CH_2$ -페닐이고, R^3 가 $-CH_2CH_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X"가 수소인 경우, R^2 는 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 가 아니다.

청구항 27

제26항에 있어서, R^1 이 비치환된 페닐기인 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, R^1 이 1-나프틸 및 2-나프틸로 이루어진 군 중에서 선택된 비치환된 나프틸기인 약제학적 조성물.

청구항 29

제26항에 있어서, R^1 이 화학식 (II)의 치환된 페닐기인 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 치환된 페닐기가

(a) 2, 3 또는 4 위치에서 1 개의 치환체를 갖는 일치환된 페닐 (여기서, 각각의 특정 치환체는 각각 R^a , R^b 및 R^c 기에 의해 결정됨);

(b) 2,3-위치, 2,4-위치, 2,5-위치, 2,6-위치, 3,4-위치, 3,5-위치 또는 3,6-위치에서 2 개의 치환체를 갖는 이치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨); 및

(c) 2,3,4-위치, 2,3,5-위치, 2,3,6-위치, 3,4,5-위치 및 3,4,6-위치에서 3 개의 치환체를 갖는 삼치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨)로 정의되는 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 치환된 페닐기가 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-니트로페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시-페닐, 3-니트로페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 3-티오메톡시페닐, 3-메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-히드록시-페닐, 2-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,4-메틸렌-디옥시페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐 및 2,5-디플루오로페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 32

제26항에 있어서, R^1 이 페닐-(R)_m-기 (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고, m은 1임)인 억제학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, R^1 이 벤질, 3-페닐-n-프로필 및 4-페닐-n-부틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 억제학적 조성물.

청구항 34

제26항에 있어서, R^1 이 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐기로 이루어진 군 중에서 선택되는 억제학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, R^1 이 알킬인 억제학적 조성물.

청구항 36

제34항에 있어서, R^1 이 시클로알킬인 억제학적 조성물.

청구항 37

제34항에 있어서, R^1 이 알케닐인 억제학적 조성물.

청구항 38

제34항에 있어서, R^1 이 시클로알케닐인 억제학적 조성물.

청구항 39

제34항에 있어서, R^1 이 2급-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥스-1-엔일, -CH₂-시클로프로필, -CH₂-시클로부틸, -CH₂-시클로헥실, -CH₂-시클로펜틸, -CH₂CH₂-시클로프로필, -CH₂CH₂-시클로부틸, -CH₂CH₂-시클로헥실, 및 -CH₂CH₂-시클로펜틸 중에서 선택된 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐기인 억제학적 조성물.

청구항 40

제26항에 있어서, R^1 이 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴기로 이루어진 군 중에서 선택되는 억제학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, R^1 이 피리드-3-일, 피리드-4-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 벤조티아졸-4-일, 2-페닐벤조사졸-5-일, 푸란-2-일, 벤조푸란-2-일, 벤조티오펜-3-일, 2-클로로티엔-5-일, 3-메틸이속사졸-5-일, 2-(페닐티오)티엔-5-일, 6-메톡시티오펜-2-일, 3-페닐-1,2,4-티오옥사디아졸-5-일 및 2-페닐옥사졸-4-일로 이루어진 군 중에서 선택된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴기인 억제학적 조성물.

청구항 42

제26항에 있어서, R^2 가 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알킬알콕시, 페닐 및 탄소수 1 내지 4의 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되는 억제학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, R^2 가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, -CH₂CH₂SCH₃ 및 페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 억제학적 조성물.

청구항 44

제26항에 있어서, X' 및 X"가 모두 수소이고, X가 산소인 억제학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, R^3 가 메틸, 에틸, 이소-프로필, n-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 시클로펜틸, 알릴, 이소-부트-2-엔일, 3-메틸펜틸, -CH₂-시클로프로필, -CH₂-시클로헥실, -CH₂-(3-테트라히드로푸라닐), -CH₂-티엔-2-일, -CH₂-(1-메틸)시클로프로필, -CH₂-티엔-3-일, -CH₂-C(=O)-3급-부틸, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -2-메틸시클로펜틸, -시클로헥스-2-엔일, -CH[CH(CH₃)₂]COOCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)=CH₂, 및 -CH₂CH=C(CH₃)₂로 이루어진 군 중에서 선택되는 억제학적 조성물.

청구항 46

제26항에 있어서, X' 및 X"가 모두 수소이고, X가 황인 약제학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, R³가 이소-부트-2-엔일 및 이소-부틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 48

제26항에 있어서, 화학식 (1)의 화합물이

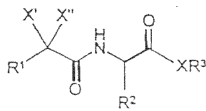
N-(페닐아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(3-페닐프로피오닐)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(3-메틸펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(4-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,4-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(1-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(4-페닐부타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(5-페닐펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(4-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-메톡시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3,4-메틸렌디옥시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(티엔-3-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-히드록시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-나프틸)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(벤조티아졸-4-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-트리플루오로메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-티엔일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-(페닐아세트아미도)부티르산 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)발린 2-메틸부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)메티오닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)루신 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로프로필메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 (1-메틸시클로프로필)메틸 에스테르,

N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸시클로펜틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸프로프-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로헥스-2-엔일 에스테르,
 N-[(2-페닐벤조사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸티오펜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-4-[(2-푸릴)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조푸란-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조티오펜-3-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-클로로-5-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸-이속사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐티오티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(6-메톡시벤조티오펜-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐옥사졸-4-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(4-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)알라닌 (1-메톡시카르보닐)이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-(N,N-디메틸아미노)에틸 에스테르,
 2-[(3,5-디클로로페닐)아세트아미도]헥사노산 메틸 에스테르,
 N-[(3,5-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로헥실아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(시클로헥스-1-엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 티오에스테르,
 N-[(2-페닐)-2-플루오로아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)알라닌 메틸 에스테르; 및
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 이소-부틸 에스테르로 이루어진 군 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 49

화학식 (III)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

〈화학식 III〉

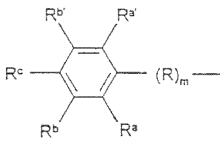


상기 식에서, R¹이

a) 알킬, 알케닐, 알킬시클로알킬, 페닐-(R)_m-, 나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고, m은 0 또는 1의 정수임), 시클로알킬, 시클로알케닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 및 원자수 3 내지 10이고 산소, 황 및 질소로부터 선택된 헤테로원자수 1 내지 4의 3- 및 4-피리딜이 아닌 헤테로아릴 (여기서, 헤테로아릴기는 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 할로, 니트로, 티오알콕시 및 티오아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며, 단 이러한 헤테로아릴에서 하나 이상의 질소 헤테로원자가 존재하는 경우, 또한 하나 이상의 산소 및(또는) 황 헤테로원자가 존재함);

b) 화학식 (II)의 치환된 페닐기;

〈화학식 II〉



상기 식에서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고,

m이 0 또는 1의 정수이고,

R^a 및 R^{a'}가 독립적으로 수소, 히드록시, 플루오로 및 메틸로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^b 및 R^{b'}가 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 아릴, 시아노, 시클로알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 니트로, 트리할로메틸, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 및 -C(O)R⁴ (여기서, R⁴는 알킬, 아릴, 알콕시 및 아릴옥시로 이루어진 군 중에서 선택됨)로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R^c가 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로, 니트로로 이루어진 군 중에서 선택되고 (여기서, R^b 및 R^c는 융합되어 페닐 고리를 갖는 메틸렌디옥시 고리를 형성함);

R^b 및(또는) R^{b'} 및(또는) R^c가 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 니트로인 경우, R^a 및(또는) R^{a'}가 또한 클로로일 수 있고; 및

(c) 5, 6, 7 및(또는) 8 위치에서 알킬, 알콕시, 할로, 시아노, 니트로, 트리할로메틸, 및 티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택된 1 내지 4 개의 치환체로 치환된 1- 또는 2-나프틸-(R)_m- (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌기이고 m은 0 또는 1의 정수임)

로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R²는 수소, 알킬, 페닐, 알킬알콕시, 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되고;

R³는 -(CH₂)_nCR¹⁰R⁵R⁶ (여기서, n은 0, 1 또는 2의 정수이고, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 중에서 선택됨), -NR⁷R⁸ (여기서, R⁷ 및 R⁸는 독립적으로 수소 또는 알킬임) 및 -COOR⁹ (여기서, R⁹는 알킬임)로 이루어진 군 중에서 선택되고, 또한 여기서, R⁵ 및 R⁶가 결합하여 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클릭기를 형성할 수 있고, R⁵ 및 R⁶가 결합하지 않아서 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R¹⁰은 수소 및 알킬 중에서 선택되고(단, n이 0인 경우, R¹⁰이 수소이고, n이 0보다 크고 R⁵ 및 R⁶가 결합하여 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 경우, R¹⁰은 그 기내의 결합이 됨);

X는 산소 또는 황이고;

X'는 수소, 히드록시 또는 플루오로이고;

X''는 수소, 히드록시 또는 플루오로이거나 X' 및 X''는 함께 옥소기를 형성하며;

단, R¹이 페닐이고, R²가 -CH(CH₃)CH₂CH₃이고, X가 산소이고, X' 및 X''가 수소인 경우, R³는 -CH₂CH₃ 또는 -CH₂CH(CH₃)₂가 아니고,

R¹이 페닐이고, R³가 -CH₂CH(CH₃)₂이고, X가 산소이고, X' 및 X''가 수소인 경우, R²는 -CH(CH₃)₂이 아니고,

R^1 이 피리드-3-일이고, R^2 가 에틸이고, X가 산소이고, X' 및 X'' 가 수소인 경우, R^3 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 인독사진-3-일, 2,4-디메틸티아졸-5-일, 4-메틸-1,2,5-티오옥사디아졸-3-일 또는 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐이고, R^2 가 메틸이고, X가 산소이고, X' 및 X'' 가 수소인 경우, R^3 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니고,

R^1 이 $-\text{CH}_2$ -페닐이고, R^3 가 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고, X가 산소이고, X' 및 X'' 가 수소인 경우, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 가 아니고;

추가로 공지된 화합물인 N-(페닐아세틸)메티오닌 에틸 에스테르는 제외된다.

청구항 50

제49항에 있어서, R^1 이 비치환된 페닐기인 화합물.

청구항 51

제49항에 있어서, R^1 이 1-나프틸 및 2-나프틸로 이루어진 군 중에서 선택된 비치환된 나프틸기인 화합물.

청구항 52

제49항에 있어서, R^1 이 화학식 (II)의 치환된 페닐기인 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, 치환된 페닐기가

(a) 2, 3 또는 4 위치에서 1 개의 치환체를 갖는 일치환된 페닐 (여기서, 각각의 특정 치환체는 각각 R^a , R^b 및 R^c 기에 의해 결정됨);

(b) 2,3-위치, 2,4-위치, 2,5-위치, 2,6-위치, 3,4-위치, 3,5-위치 또는 3,6-위치에서 2 개의 치환체를 갖는 이치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨); 및

(c) 2,3,4-위치, 2,3,5-위치, 2,3,6-위치, 3,4,5-위치 및 3,4,6-위치에서 3 개의 치환체를 갖는 삼치환된 페닐 (여기서, 각각의 이들 치환체는 각각 R^a , $R^{a'}$, R^b , $R^{b'}$ 및 R^c 기에 의해 결정됨)로 정의되는 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서, 치환된 페닐기가 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-니트로페닐, 4-메틸페닐, 3-메톡시-페닐, 3-니트로페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 3-티오메톡시페닐, 3-메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-히드록시페닐, 2-메틸페닐, 2-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐 및 2,5-디플루오로페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 55

제49항에 있어서, R^1 이 페닐-(R)_m-기 (여기서, R은 탄소수 1 내지 8의 알킬렌이고, m은 1임)인 화합물.

청구항 56

제55항에 있어서, R^1 이 벤질, 3-페닐-n-프로필 및 4-페닐-n-부틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 57

제49항에 있어서, R^1 이 알킬, 알케닐, 알크시클로알킬, 시클로알킬 및 시클로알케닐기로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, R^1 이 알킬인 화합물.

청구항 59

제57항에 있어서, R^1 이 시클로알킬인 화합물.

청구항 60

제57항에 있어서, R^1 이 알케닐인 화합물.

청구항 61

제57항에 있어서, R^1 이 시클로알케닐인 화합물.

청구항 62

제57항에 있어서, R^1 이 2급-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 시클로펜틸, 시클로헥스-1-엔일, $-CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2$ -시클로부틸, $-CH_2$ -시클로헥실, $-CH_2$ -시클로펜틸, $-CH_2CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2CH_2$ -시클로부틸, $-CH_2CH_2$ -시클로헥실, 및 $-CH_2CH_2$ -시클로펜틸 중에서 선택된 알킬, 시클로알킬, 알크시클로알킬, 알케닐 및 시클로알케닐기인 화합물.

청구항 63

제49항에 있어서, R^1 이 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴기로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 64

제63항에 있어서, R^1 이 피리드-3-일, 피리드-4-일, 티엔-2-일, 티엔-3-일, 벤조티아졸-4-일, 2-페닐벤조사졸-5-일, 푸란-2-일, 벤조푸란-2-일, 벤조티오펜-3-일, 2-클로로티엔-5-일, 3-메틸이속사졸-5-일, 2-(페닐티오)티엔-5-일, 6-메톡시티오펜-2-일, 3-페닐-1,2,4-티오옥사디아졸-5-일 및 2-페닐옥사졸-4-일 중에서 선택된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴기인 화합물.

청구항 65

제49항에 있어서, R^2 가 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알킬알콕시, 페닐 및 탄소수 1 내지 4의 알킬티오알콕시로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, R^2 가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, $-CH_2CH_2SCH_3$ 및 페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 67

제49항에 있어서, X' 및 X'' 가 모두 수소이고, X가 산소인 화합물.

청구항 68

제67항에 있어서, R^3 가 메틸, 에틸, 이소-프로필, n-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 시클로펜틸, 알릴, 이소-부트-2-엔일, 3-메틸펜틸, $-CH_2$ -시클로프로필, $-CH_2$ -시클로헥실, $-CH_2$ -(3-테트라히드로푸라닐), $-CH_2$ -티엔-2-일, $-CH_2$ (1-메틸)시클로프로필, $-CH_2$ -티엔-3-일, $-CH_2-C(=O)O$ -3급-부틸, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, 2-메틸시클로펜틸, -시클로헥스-2-엔일, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, 및 $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 69

제49항에 있어서, X' 및 X'' 가 모두 수소이고, X가 황인 화합물.

청구항 70

제69항에 있어서, R^3 가 이소-부트-2-엔일 및 이소-부틸로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.

청구항 71

제49항에 있어서, 화학식 (1)의 화합물이

N-(페닐아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-(3-페닐프로피오닐)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-(3-메틸펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(4-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(3,4-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(3-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(1-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-[(2-나프틸)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
N-(4-페닐부타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-(5-페닐펜타노일)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(4-피리딜)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-메톡시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3,4-메틸렌디옥시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(티엔-3-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-니트로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-히드록시페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-나프틸)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2,4-디클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-클로로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(벤조티아졸-4-일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(4-플루오로페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-브로모페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(3-트리플루오로메틸페닐)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-[(2-티엔일)아세트아미도]부티르산 이소-부틸 에스테르,
 2-(페닐아세트아미도)부티르산 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)발린 2-메틸부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)메티오닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)루신 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로프로필메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 (1-메틸시클로프로필)메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-티엔일메틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸시클로펜틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-메틸프로프-2-엔일 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 시클로헥스-2-엔일 에스테르,
 N-[(2-페닐벤즈사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸티오페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-4-[(2-푸릴)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조푸란-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(벤조티오펜-3-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-클로로-5-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-메틸-이속사졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐티오티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(6-메톡시벤조티오펜-2-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-페닐-1,2,4-티아디아졸-5-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2-페닐옥사졸-4-일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,

N-[(3-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(2,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-티엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(4-메틸페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(페닐아세틸)알라닌 (1-메톡시카르보닐)이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 에틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 2-(N,N-디메틸아미노)에틸 에스테르,
 2-[(3,5-디클로로페닐)아세트아미도]헥사노산 메틸 에스테르,
 N-[(3,5-디클로로페닐)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로헥실아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(시클로헥스-1-엔일)아세틸]알라닌 이소-부틸 에스테르,
 N-[(3-클로로페닐)아세틸]알라닌 3-메틸부트-2-엔일 티오에스테르,
 N-[(2-페닐)-2-플루오로아세틸]알라닌 에틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)페닐글리신 이소-부틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로펜틸아세틸)알라닌 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)페닐글리신 메틸 에스테르,
 N-(시클로프로필아세틸)알라닌 메틸 에스테르; 및
 N-[(3-니트로페닐)아세틸]메티오닌 이소-부틸 에스테르로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물.