(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/165
A61K 31/195
A61K 31/435
A61K 31/55

(11) 공개번호 10-2004-0084945
(43) 공개일자 2004년10월06일

(21) 출원번호 10-2004-7013432 (분할)
(22) 출원일자 2004년08월27일
(62) 원출원 특허 10-1999-7000595
원출원일자 : 1999년01월25일 심사청구일자 2002년07월24일
번역문 제출일자 2004년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US1997/013013 (87) 국제공개번호 WO 1998/04247
(86) 국제출원출원일자 1997년07월24일 (87) 국제공개일자 1998년02월05일

(30) 우선권주장 60/022,890 1996년07월25일 미국(US)
60/032,786 1996년12월06일 미국(US)

(71) 출원인 바이오겐 아이덱 엠에이 인코포레이티드
미국 매사츄세츠 02142 캠브리지 캠브리지 센터 14

(72) 발명자 젱종리
미국 매사츄세츠주 02173 렉싱톤 마레트 로드 640

엔싱어캐롤엘
미국 매사츄세츠주 01824 켈름스포드 스톤게이트 로드 76

아담스스티븐피
미국 매사츄세츠주 01810 앤도버 버클리 레인 12

(74) 대리인 김성기

심사청구 : 있음

(54) 세포 유착 억제제

요약

본 발명은 세포 유착과 세포 유착에 의해 매개되는 병리학적 증상을 억제 및 예방하는 데 유용한 신규 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 화합물을 포함하는 약제 조성물과 이를 세포 유착 및 세포 유착에 의해 매개되는 병리학적 증상을 억제 및 예방하는 데 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물과 약제 조성물은 치료제 또는 예방제로서 사용할 수 있다. 이들은 다수의 염증성 질환과 자가 면역 질환을 치료하는 데 특히 적합하다.

색인어

세포 유착 억제제, VLA-4 억제제, IIb/III활성 억제제, 인테그린 골격

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 세포 유착과 세포 유착에 의해 매개되는 병리학적 증상을 억제, 개선 또는 예방하는 데 유용한 신규 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 목적하는 활성을 갖는 또 다른 신규 화합물을 동정하는 방법, 및 이러한 화합물을 포함하는 약제 조성물과 이를 세포 유착 및 세포 유착에 의해 매개되는 병리학적 증상을 억제 및 예방하는 데 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물과 약제 조성물은 치료제 또는 예방제로서 사용할 수 있다. 이들은 다수의 염증성 질환과 자가 면역 질환을 치료하는 데 적합하다.

[배경기술]

세포 유착은 세포가 서로 결합하여 특이적인 표적을 향해 이동하거나 세포외 기질 내에 편재화되는 과정이다. 세포 유착은 그 자체로서 여러 가지 기초적인 생물학적 현상에 대한 기본 메카니즘을 구성한다. 예를 들면, 세포 유착은 조혈 세포가 내피 세포에 유착한 후에 혈구 밖으로, 또한 염증성 손상 부위로 이 조혈 세포를 이동시키는 기능을 한다. 세포 유착 그 자체는 다수의 병리학적 증상, 예를 들면 포유류의 염증과 면역 반응에서 특정의 역할을 한다.

세포 유착에 대한 분자 차원에서의 검토 결과 각종 세포 표면 거대 분자(총괄적으로 세포 유착 분자 또는 수용체로서 알려져 있음)는 세포간 상호 작용 및 세포-기질간 상호 작용을 매개하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, '인테그린'으로 명명되는 상과(superfamily)에 속하는 단백질은 조혈 세포와 그 미소 환경 사이의 유착 상호 작용의 핵심 매개체이다(M.E. 헴러, 'VLA Proteins in the Integrin Family: Structure, Functions, and Their Role on Leukocytes', *Ann. Rev. Immunol.* , 8, p. 365(1990)). 인테그린은 α와 β로 명명되는 2가지 서브유닛으로 이루어진 비 공유 결합성 헤테로 이량체인 복합체이다. 지금까지 동정된 것으로는, 16종 이상의 상이한 α 서브유닛(α1-α9, α-L, α-M, α-D, α-X, αIIB, α-V 및 α-E)과 9종 이상의 상이한 β 서브유닛(β1-β9)이 있다. 인테그린 분자의 α 서브유닛과 β 서브유닛 성분의 유형에 근거하여, 각각의 인테그린 분자를 상과로 분류할 수 있다.

매우 늦은 활성화의 항원-4('VLA-4') 또는 CD49d/CD29로서도 알려져 있는 α4β1 인테그린은 백혈구 세포 표면 수용체로서, 광범위한 세포간 유착 상호 작용 및 세포-기질간 유착 상호 작용에 참여한다(M.E. 헴러, *Ann. Rev. Immunol.* , 8, p. 365(1990)). 이는 사이토킨 유도성 내피 세포 단백질에 대한 수용체인 혈관 세포 유착 분자-1('VCAM-1')으로서 작용하며, 세포외 기질 단백질 피브로넥틴('FN')에도 작용한다(뤼그 등, *J. Cell. Biol.* , 177, p. 179(1991), 웨이너 등, *J. Cell. Biol.* , 105, p. 1873(1987), 크라머 등, *J. Biol. Chem.* , 264, p. 4684(1989), 겔센 등, *Science* , 24, p. 1228(1988)). 안티-VLA4 모노클로날 항체('mAb')는 시험관 내 및 생체내에서 VLA-4 의존성 유착 상호 작용을 억제하는 것으로 밝혀진 바 있다(페르구슨 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.* , 88, p. 8072(1991), 페르구슨 등, *J. Immunol.* , 150, p. 1172(1993)). 생체내 시험 결과는 VLA-4 의존성 세포 유착의 억제가 몇가지 염증성 및 자가 면역성 병리학적 증상을 예방, 억제 또는 개선할 수 있음을 시사한다(R.L. 로브 등, 'The Pathophysilogic Role of α4 Integrins In Vivo', *J. Clin. Invest.* , 94, pp. 1722-28(1994)).

또 다른 인테그린인 αIIbβIIIa 인테그린('IIb/IIIa')은 정상 혈소판의 막 표면상에서 발견되는 가장 풍부한 인테그린이다. 이에 관해서는 문헌 [제닝스 등, *J. Biol. Chem.* , 257, p. 10458(1982)]를 참조할 수 있다. 혈소판은 적절한 기능을 하기 위해서 'IIb8IIIa 인테그린'과 같은 당단백질의 유착 상호 작용에 의존한다. 이에 관해서는 문헌 [J. 호이거, *Atherosclerosis Reviews* , 21, pp. 165-86(1990)]을 참조할 수 있다. 따라서, 이러한 상호 작용을 억제하는 것은 혈소판 혈전 형성 또는 응집을 억제하는 한 방법이 된다. αIIbβIIIa 인테그린이 그 천연의 리간드에 결합하는 것을 억제함으로써 과혈전증 상태와 관련된 인간의 장애를 치료할 수 있는 것으로 알려진 여러 가지 화합물이 있다. IIb/IIIa를 억제하는 것으로 알려진 화합물들은 다음과 같은 특허 및 특허 출원 공보에 개시되어 있다.

GB 2 271 567 A호, GB 2 292 558A호, EP 0 645 376 A1호, EP 0 668 278 A1호, EP 0 608 759 A2호, EP 0 635 492 A1호, WO 94/22820호, US 5,340,798호와 WO 94/09029호, US 5,256,812호, EP 0 381 033호와 US 5,084,466호, WO 94/18981호, WO 94/01396호와 US 5,272,162호, WO 94/21602호, WO 94/22444호, WO 94/29273호, WO 95/18111호, WO 95/18619호, WO 95/25091호, WO 94/18162호, US 5,220,050호와 WO 93/16308호, US 4,879,313호와 EP 0 352 249 B1호, WO 93/16697호, US 5,227,490호, EP 0 478 363 A2호, US 5,229,616호와 WO 94/12181호, US 5,258,398호와 WO 93/11759호, WO 93/08181호와 EP 0 537 980 A1호, WO 93/09133호, EP 0 530 505 B1호, EP 0 566 919 A1호, EP 0 540 334 B1호, EP 0 560 730 A2호, WO 93/10091호, EP 0 542 363 A2호와 WO 93/14077호, EP 0 505 868 B1호, EP 0 614 664 A1호, US 5,358,956호, US 5,334,596호와 WO 94/26745호, WO 94/12478호, WO 94/14776호, WO 93/00095호, WO 93/18058호, WO 93/07867호, US 5,

239,113호, US 5,344,957호와 EP 0 542 708 A1호, WO 94/22825호, US 5,250,679호와 WO 93/08174호, US 5,084,466호, EP 0 668 278 A1호, US 5,264,420호, WO 94/08962호, EP 0 529 858호, US 5,389,631호, WO 94/08577호, EP 0 632 016호, EP 0 503 548호, EP 0 512 831호와 WO 92/19595호, WO 93/22303호, EP 0 525 629호, EP 0 604 800호, EP 0 587 134호, EP 0 623 615호, EP 0 655 439호, US 5,446,056호와 WO 95/14682호, US 5,399,585호, WO 93/12074호, EP 0 512 829호, EP 0 372 486호와 US 5,039,805호, EP 0 632 020호와 US 5,494,922호, US 5,403,836호, WO 94/22834호, WO 94/21599호, EP 0 478 328호, WO 94/17034호, WO 96/20192호, WO 96/19223호, WO 96/19221호, WO 96/1922호, EP 727425호, EP 478362호, EP 478363호, US 5,272,158호, US 5,227,490호, US 5,294,616호, US 5,334,596호, EP 645376호, EP 711770호, US 5,314,902호, WO 94/00424호, US 5,523,302호, EP 718287호, DE 4446301호, WO 96/22288호, WO 96/29309호, EP 719775호, EP 635492호, WO 96/16947호, US 5,602,155호, WO 96/38426호, EP 712844호, US 5,292,756호, WO 96/37482호, WO 96/38416호, WO 96/41803호, WO 97/11940호.

상기 참고 문헌의 기술 내용은 각각 본 명세서에 참고 인용하였다.

VLA-4에 결합하는 데 필요한 최소 활성 아미노산 서열을 동정하기 위해서, 고모리야 등은 특정한 종의 피브로넥틴의 CS-1 영역(VLA-4 결합 도메인)의 아미노산 서열을 기초로 하는 각종의 중복하는 펩티드를 합성하였다. ('The Minimal Essential Sequence for a Major Cell Type-Specific Adhesion Site(CS1) Within Alternatively Spliced Type III Connecting Segment Domain of Fibronectin Is Leucine-Aspartic Acid-Valine', *J. Biol. Chem.* , 266 (23), pp. 15075-79(1991)). 이들은 FN 의존성 세포 유착에 대해 억제 활성을 갖는 8-아미노산 펩티드인 Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr 및 2개의 보다 작은 중복 펜타펩티드인 Glu-Ile-Leu-Asp-Val과 Leu-Asp-Val-Pro-Ser을 동정하였다. 그 결과 트리펩티드 Leu-Asp-Val이 세포 유착 활성에 대한 최소 서열인 것으로 밝혀졌다. 이후에 Leu-Asp-Val은 VLA-4의 활성 형태를 형질 발현하는 림프구에만 결합한다는 사실이 밝혀졌으며, 따라서 이와 같은 펩티드의 생체내 유용성에 관한 의문이 제기되었다. (E.A. 웨이너 등, 'Activation-Dependent Recognition by Hematopoietic Cells of the LDV Sequence in the V region of Fibronectin', *J. Cell. Biol.* , 116(2), pp. 489-497 (1992)). 그러나, 추후 LDV 서열을 함유하는 보다 긴 특정의 펩티드가 생체내에서 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. (T.A. 페르구슨 등, 'Two Integrin Binding Peptides Abrogate T-Cell-Mediated Immune Response In Vivo', *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 88, pp. 8072-76(1991), 및 S.M. 월 등, 'Synthetic Fibronectin Peptides Supress Arthritis in Rats by Interrupting Leukocyte Adhesion and Recruitment', *J. Clin. Invest.* , 94, pp. 655-62(1994)).

또한 VLA-4와 VLA-5의 FN에 대한 유착을 억제할 수 있는 시클릭 펜타펩티드인 Arg-Cys-Asp-TPro-Cys(여기서, TPro는 4-티오프롤린을 의미함)가 개시된 바 있다. 이에 관해서는 문헌 [D.M. 노우린 등, 'A Novel Cyclic Pentapeptide Inhibits α4β1 and α5β1 Integrin-mediated Cell Adhesion', *J. Biol. Chem.* , 268(27), pp. 20352-59(1993)] 및 PCT 출원 PCT/US91/04862호 공보를 참조할 수 있다. 이 펜타펩티드는 FN으로부터의 트리펩티드 서열 Arg-Gly-Asp를 기초로 한 것으로서, 몇 가지 세포외 기질 단백질에 대한 인식 부위에 있어서 공통 요소인 것으로 알려졌다.

예를 들면 본 명세서에 참고 인용한 계류중인 미국 특허 출원 제08/376,372호에 다른 VLA-4 억제제의 예가 보고되어 있다. 미국 특허 출원 제376,372호는 세포 유착 억제 활성을 갖는 b-아미노산 함유 선상 펩티딜 화합물을 개시하고 있다. 본 명세서에 참고 인용한 국제 출원 공개 WO 94/15958호와 WO 92/00995호는, 세포 유착 억제 활성을 갖는 시클릭 펩티드와 펩티드 유사 화합물을 개시하도 있다. 국제 출원 공개 WO 93/08823호와 WO 92/08464호(본 명세서에 참고 인용함)는 구아니딜 함유, 우레아 함유 및 티오우레아 함유 세포 유착 억제성 화합물을 개시하고 있다. 역시 본 명세서에 참고 인용한 미국 특허 제5,260,277호는 구아니딜 세포 유착 조절 화합물을 개시하고 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이러한 진보된 예가 있음에도 불구하고, 세포 유착의 강력하고 크기가 작은 억제제, 특히 VLA-4 또는 IIb/IIIa 세포 유착에 대한 강력한 억제제에 대한 필요성은 남아 있는 실정이다. 이와 같은 억제제는 경구 투여할 수 있도록 작은 것이 이상적이다. 이러한 화합물은 세포 유착 및 VLA-4 또는 IIb/IIIa 결합에 의해 매개되는 각종 병리학적 증상을 치료, 개선, 예방 또는 억제하는 데 유용한 약제를 제공한다.

발명의 구성 및 작용

발명의 개요

본 발명은 세포 유착, 구체적으로 VLA-4에 대한 리간드의 결합을 억제하는 신규 화합물을 제공함으로써 이와 같은 문제점을 해결한다. 본 발명의 화합물은 VLA-4에 의해 매개되는 세포 유착 및 이러한 세포 유착과 관련된 병리학적

증상, 예를 들면 염증과 면역 반응을 억제, 예방 및 저해하는 데 유용하다. 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 세포 유착을 억제, 개선, 예방 또는 저해하는 다른 치료제 또는 예방제와 함께 사용할 수 있다.

따라서, 본 발명은 세포 유착과 관련된 질환과 증상을 조사, 진단, 치료 또는 예방하는 데 사용할 수 있는 신규 화합물, 제제 및 방법을 제공하며, 이와 같은 질환 및 증상의 예로서는 관절염, 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 심혈관 질환, 혈전증 또는 유해한 혈소판 응집증, 동종 이식 거부증, 종양 질환, 건선, 다발성 경화증, CNS 염증, 크론병, 궤양성 대장염, 사구체 신염 및 관련 염증성 신장 질환, 당뇨병, 안 염증(예: 포도막염), 아테롬성 경화증, 염증성 질환 및 자가 면역 질환을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명은 이러한 VLA-4에 의해 매개되는 세포 유착에 대한 억제제를 함유하는 약제 조성물 및 이러한 본 발명의 화합물과 조성물을 세포 유착을 억제하는 데 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 한 실시 양태에 의하면, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법은 염증성 질환과 면역 질환을 치료하는 데 유리하게 사용된다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법 및 이러한 제조 방법에 유용한 중간체를 제공한다.

따라서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 세포 유착 억제제에 관한 것이다.

화학식 1

A-B

상기 식 중, A는 유효한 IIb/IIIa 활성을 제공하지 않는 특이성 결정기를 나타내고, B는 인테그린 골격(scaffold)을 나타낸다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 IIb/IIIa 활성을 갖는 화합물로부터 유도된 인테그린 골격 및 VLA-4 억제 활성을 갖는 상기 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

다른 실시 태양에 있어서, 본 발명은 상기 식 중 B가 하기 표 2에 기재된 화합물의 인테그린 골격으로부터 선택되는 것, 또는 더욱 바람직하게는 하기 표 1에 기재된 화합물에 표시된 골격으로부터 선택되는 것인 바람직한 VLA-4 억제제에 관한 것이다. 또한, 가장 바람직한 화합물은 하기 표 3에 기재되어 있는 화합물이며, 바람직한 골격과 바람직한 특이성 결정기는 하기 표 1, 2 및 3에 예시된 화합물로부터 유도되는 것들이다.

또한, 본 발명은 일반적으로 IIb/IIIa 억제제로부터 IIb/IIIa 특이성 결정기를 제거하고, 상기 특이성 결정기를 VLA-4 특이성 결정기로 치환시켜 후술하는 바와 같은 신규한 VLA-4 억제제를 형성시킴으로써, 후술하는 바와 같은 신규한 세포 유착 억제제를 제조하는 방법을 제공한다.

더욱 구체적으로, 본 발명의 세포 유착 억제제를 제조하는 방법은, IIb/IIIa 억제 활성을 갖는 제1 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 이러한 제1 화합물은 염기성 질소 작용기(예컨대 페닐아미딘 부분)를 함유하는 IIb/IIIa 특이성 결정기 및 인테그린 골격을 포함한다. 페닐아미딘 부분을 제거하거나, 또는 예를 들어 질소 작용기가 피페리딘 또는 벤질아민인 경우와 같이 이것이 존재하지 않을 경우에는 파라 위치에 팬톰(phantom) 결합을 형성시킴으로써 '팬톰' 페닐아미딘 부분을 형성시키고, 후술하는 바와 같이 불필요한 결합을 제거한 후 이 '팬톰' 부분을 제거한다. 이어서 페닐아미딘 부분을 VLA-4 특이성 결정기로 치환시킴으로써, VLA-4 특이성 결정기와 인테그린 골격을 함유하며 VLA-4 활성을 갖는 제2 화합물을 형성시킨다. 특정한 경우에는, 인테그린 골격과 특이성 결정기의 결합 지점에서, 또는 그 인접한 지점에서 추가의 결합을 제공하여 화합물에 소정의 특성을 부여하는 것이 바람직할 수 있다. 이와 같은 소정의 특성은 당업자에 의해 용이하게 결정되며, 예를 들어, 화합물의 활성을 개선시키기 위한 구조적인 변형 또는 가요성과 같은 특성을 들 수 있다. 임의의 적당한 부가의 기를 사용할 수 있으며, 이들은 당업자 에게 공지되어 있다. 바람직한 기로는 카르보닐, 카르복사미드, 에테르, 질소, 산소, 설파이드, 설퍼 아미드 및 메틸렌을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

다른 실시 양태에 있어서, 전술한 방법을 사용하여 세포 유착과 관련된 증상을 치료하기 위한 약제 조성물을 제조할 수 있다. VLA-4 억제제를 제조하는 상기 방법을 수행하고, 이어서 약학적으로 허용되는 적합한 담체, 부형제, 첨가제, 안정화제 등을 첨가할 수 있다. 또한, '칵테일' 조성물, 즉, 본 발명의 화합물과 다른 활성 약제를 함유하는 조성물도 본 발명의 범위에 포함된다. 이와 같은 조성물은 이하에 더욱 상세하게 설명하였다.

본 발명의 다른 특징에 의하면, 치료학적 유효량의 상기 조성물을 투여함으로써 포유 동물에서 세포 유착 관련 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 치료 방법은 인간을 치료하는 데 가장 적합한 것이지만, 다른 포유 동물도 적합한 피검체가 될 수 있다. 본 발명의 화합물은 비교적 그 크기가 작기 때문에, 조성물을 고체, 액체 또는 현탁액의 형태로 경구 투여하는 데 특히 적합하다는 면에서 유리하다.

이하, 본 발명의 특징과 장점을 상세하게 설명하고자 하며, 상세한 설명을 통해서 당업자는 본 발명을 용이하게 이해하고 나아가서는 실시할 수 있을 것이다. 본 발명의 목적과 장점은 발명의 상세한 설명과 첨부된 청구의 범위에 기재된 방법과 조성물에 의해 달성될 수 있다.

A. 용어의 정의

본 명세서에는 다음과 같은 약어를 사용하였다.

기호	시약 또는 분절
Ac	아세틸
Bn	벤질
Boc	t-부톡시카르보닐
Bu	부틸
Cbz	카르보벤질옥시
Cy	시클로헥실
CyM	시클로헥실메틸
DIPEA	디이소프로필에틸아민
EDC	1-(3-디에틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
HOBT	1-히드록시벤조트리아졸 수화물
I-아밀	이소아밀
I-Pn	이소펜틸
I-Pr	이소프로필
Me	메틸
2-MPUBA	4-(N=-(2-메틸페닐)우레아)-페닐메틸아미노
2-MPUPA	4-(N=-(2-메틸페닐)우레아)-페닐아세틸
NMP	N-메틸피롤리돈
NMM	N-메틸모르폴린
Ph	페닐
PUPA	4-(N=-페닐우레아)페닐아세틸
Su	숙신이미딜
TBTU	2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THAM	트리스(히드록시)메틸아미노메탄

정의

본 명세서에 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '알킬'이라는 용어는 탄소 원자 수가 1개 내지 10개, 바람직하게는 1개 내지 6개, 더욱 바람직하게는 1개 내지 4개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 그와 같은 라디칼의 예로서는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소아밀, 헥실, 데실 등을 들 수 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '알케닐'이라는 용어는 탄소 원자 수가 2개 내지 10개, 바람직하게는 2개 내지 6개, 더욱 바람직하게는 2개 내지 4개인 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 라디칼을 의미한다. 이와 같은 라디칼의 예로서는 에테닐, E-프로페닐, Z-프로페닐, 이소프로페닐, E-부테닐, Z-부테닐, E-이소부테닐, Z-이소부테닐, E-펜테닐, Z-펜테닐, 데세닐 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '알키닐'이라는 용어는 탄소 원자 수가 2개 내지 10개, 바람직하게는 2개 내지 6개, 더욱 바람직하게는 2개 내지 4개인 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 라디칼을 의미한다. 이와 같은 라디칼의 예로서는 에티닐(아세틸레닐), 프로피닐, 프로파르길, 부티닐, 헥시닐, 데시닐 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '시클로프로필'이라는 용어는 탄소 원자 수가 3개 내지 12개, 바람직하게는 3개 내지 8개, 더욱 바람직하게는 3개 내지 6개이고, 경우에 따라서는 아릴과 축합될 수도 있는 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 이와 같은 라디칼의 예로서는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '시클로알케닐'이라는 용어는 탄소 원자 수가 4개 내지 8개, 바람직하게는 5개 또는 6개이고 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 시클릭 카르보사이클을 의미한다. 이와 같은 시클로알케닐 라디칼의 예로서는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로펜타디에닐 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

'아릴'이라는 용어는 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 아즐레닐, 플루오레닐 및 안트라세닐로 이루어진 군 중에서 선택된 카르보시클릭 방향족 기, 또는 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 벤조[b]티오페닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 피라졸로[1,5-c]트리아지닐 등으로 이루어진 군 중에서 선택된 헤테로시클릭 방향족 기를 의미한다.

본 명세서에 기재된 '아릴', '아시클로알킬' 및 '아시클로알케닐' '기'는 각각 최대 3개의 치환체를 함유할 수 있으며, 이와 같은 치환체는 할로겐, 히드록시, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시아노, 카르복시, 카르보알콕시, Ar'-치환된 알킬, Ar'-치환된 알케닐 또는 알키닐, 1,2-디옥시메틸렌, 1,2-디옥시에틸렌, 알콕시, 알켄옥시 또는 알킨옥시, Ar'-치환된 알콕시, Ar'-치환된 알켄옥시 또는 알킨옥시, 알킬아미노, 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, Ar'-치환된 알킬아미노, Ar'-치환된 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, Ar'-치환된 카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시, 지방족 또는 방향족 아실, Ar'-치환된 아실, Ar'-치환된 알킬카르보닐옥시, Ar'-치환된 카르보닐아미노, Ar'- 치환된 아미노, Ar'-치환된 옥시, Ar'-치환된 카르보닐, 알킬카르보닐아미노, Ar'-치환된 알킬카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, Ar'-치환된 알콕시카르보닐아미노, Ar'-옥시카르보닐아미노, 알킬설포닐아미노, 모노-(Ar'-설포닐)아미노, 비스-(Ar'-설포닐)아미노, Ar'-치환된 알킬설포닐아미노, 모르폴리노카르보닐아미노, 티오모르폴리노카르보닐아미노, N-알킬 구아니디노, N-Ar' 구아니디노, N,N-(Ar', 알킬) 구아니디노, N,N-(Ar', Ar') 구아니디노, N,N-디알킬구아니디노, N,N,N-트리알킬 구아니디도, N-알킬 우레아, N,N-디알킬우레아, N-Ar' 우레아, N,N-(Ar', 알킬) 우레아, N,N-(Ar') $_2$ 우레아, 아르알킬옥시카르보닐 치환된 알킬, 아르알킬아미노카르보닐, 티오아릴옥시 등으로 이루어진 군 중에서 선택되며, 여기서, 'Ar''는 아릴의 유사체이지만, 할로겐, 히드록시, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 1,2-디옥시메틸렌, 1,2-디옥시에틸렌, 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 알킬아미노, 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, 알킬카르보닐옥시, 지방족 또는 방향족 아실, 알킬카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, 알킬설포닐아미노, N-알킬 또는 N,N-디알킬 우레아로 이루어진 군 중에서 선택된 최대 3개의 치환체를 함유하는 것이다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '아르알킬'이라는 용어는 아릴 치환된 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알킬'과 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다. 적합한 아르알킬 라디칼의 예로서는 페닐메틸, 페네틸, 페닐헥실, 디페닐메틸, 피리딜메틸, 테트라졸릴메틸, 푸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 인돌릴메틸, 티에닐 프로필 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '알콕시'라는 용어는 알킬 에테르 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알킬'은 앞에서 정의한 바와 같다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예로서는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '알켄옥시'라는 용어는 화학식 알케닐-O-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알케닐'은 앞에서 정의한 바와 같은데, 다만 당해 라디칼이 엔올 에테르가 아님을 조건으로 한다. 적합한 알켄옥시 라디칼의 예로서는 알릴옥시, E-3-메틸-2-프로펜옥시, Z-3-메틸-2-프로펜옥시 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '알키닐옥시'라는 용어는 화학식 알키닐-O-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알키닐'은 앞에서 정의한 바와 같은데, 당해 라디칼이 인올 에테르가 아님을 조건으로 한다. 적합한 알키닐옥시 라디칼의 예로서는 프로파르길옥시, 2-부티닐옥시 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

'티오알콕시'라는 용어는 화학식 알킬-S-로 표시되는 티오에테르 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 알킬은 앞에서 정의한 바와 같다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 '알킬아미노'라는 용어는 모노 알킬 치환 또는 디알킬 치환된 아미노 라디칼(즉, 화학식 알킬-NH- 또는 (알킬)$_2$-N-으로 표시되는 라디칼)을 의미하며, 여기서 용어 '알킬'은 앞에서 정의한 바와 같다. 적합한 알킬아미노 라디칼의 예로서는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, t-부틸아미노, N,N-디에틸아미노 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '알케닐아미노'는 화학식 알케닐-NH- 또는 (알케닐)$_2$N-으로 표시되는 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 '알케닐'은 앞에서 정의한 바와 같은데, 다만 당해 라디칼이 엔아민이 아님을 조건으로 한다. 이와 같은 알케닐아미노 라디칼의 예로서는 알릴아미노 라디칼을 들 수 있다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '알키닐아미노'는 화학식 알키닐-NH- 또는 (알키닐)$_2$-N-으로 표시되는 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 '알키닐'은 앞에서 정의한 바와 같은데, 다만 당해 라디칼이 아민이 아님을 조건으로 한다. 이와 같은 알키닐아미노 라디칼의 예로서는 프로파르길 아미노 라디칼을 들 수 있다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '아릴옥시'는 화학식 아릴-O-로 표시되는 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다. 아릴옥시 라디칼의 예로서는 페녹시, 나프톡시, 피리딜옥시 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '아릴아미노'는 화학식 아릴-NH-로 표시되는 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같 다. 아릴아미노 라디칼의 예로서는 페닐아미노(아닐리도), 나프틸아미노, 2-피리딜아미노, 3-피리딜아미노 및 4-피리딜아미노 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '비아릴'은 화학식 아릴-아릴-로 표시되는 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '티오아릴'은 화학식 아릴-S-로 표시되는 라디칼을 의미하고, 여기서 용어 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다. 티오라디칼의 예로서는 티오페닐 라디칼을 들 수 있다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '아릴과 축합된 시클로알킬'은 2개의 인접한 원자를 아릴 라디칼과 공유하는 시클로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '시클로알킬'과 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다. 아릴과 축합된 시클로알킬 라디칼의 예로서는 벤조와 축합된 시클로부틸 라디칼을 들 수 있다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '지방족 아실'은 알칸카르복실산, 알켄카르복실산 또는 알킨카르복실산으로부터 유도되는 화학식 알킬-CO-, 알케닐-CO- 및 알키닐-CO-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알킬', '알케닐' 및 '알키닐'은 앞에서 정의한 바와 같다. 이와 같은 지방족 아실 라디칼의 예로서는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 발레릴, 4-메틸발레릴, 아크릴로일, 크로틸, 프로피오닐, 메틸프로피오닐 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '방향족 아실' 또는 '아로일'은 화학식 아릴-CO-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다. 적합한 방향족 아실 라디칼의 예로서는 벤조일, 4-할로벤조일, 4-카르복시벤조일, 나프토일, 피리딜카르보닐 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '헤테로시클로일'은 화학식 헤테로사이클-CO-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '헤테로사이클'은 뒤에서 정의하는 바와 같다. 적합한 헤테로시클로일 라디칼의 예로서는 테트라히드로푸라닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 테트라히드로티오펜카르보닐 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '모르폴리노카르보닐' 및 '티오모르폴리노카르보닐'은 각각 N-카르보닐화된 모르폴리노와 N-카르보닐화된 티오모르폴리노 라디칼을 의미한다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '알킬카르보닐아미노'는 화학식 알킬-CONH로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알킬'은 앞에서 정의한 바와 같다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '알콕시카르보닐아미노'는 화학식 알킬-OCONH-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알킬'은 앞에서 정의한 바와 같다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '알킬설포닐아미노'는 화학식 알킬-SO_2NH-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알킬'은 앞에서 정의한 바와 같다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '아릴설포닐아미노'는 화학식 아릴-SO_2NH-로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 'N-알킬우레아'는 화학식 알킬-NH-CO-NH로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '알킬'은 앞에서 정의한 바와 같다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 'N-아릴우레아'는 화학식 아릴-NH-CO-NH로 표시되는 라디칼을 의미하며, 여기서 용어 '아릴'은 앞에서 정의한 바와 같다.

용어 '할로겐'은 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용한 용어 '헤테로사이클' 및 '헤테로시클릭 고리'는 하나 이상의 엔도시클릭 N, O 또는 S 원자를 함유하는 비(非)방향족의 3원 내지 10원 고리를 의미한다. 헤테로사이클은 경우에 따라 아릴과 축합될 수도 있다. 헤테로사이클은 또한 1개 내지 3개의 치환체에 의해서 임의로 치환될 수도 있으며, 그러한 치환체는 각각 수소 원자, 할로겐, 히드록시, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시아노, 카르복시, 카르보알콕시, Ar'-치환된 알킬, Ar'-치환된 알케닐 또는 알키닐, 1,2-디옥시메틸렌, 1,2-디옥시에틸렌, 알콕시, 알켄옥시 또는 알킨옥시, Ar'-치환된 알콕 시, Ar'-치환된 알켄옥시 또는 알킨옥시, 알킬아미노, 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, Ar'-치환된 알킬아미노, Ar'-치환된 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, Ar'-치환된 카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시, 지방족 또는 방향족 아실, Ar'-치환된 아실, Ar'-치환된 알킬카르보닐옥시, Ar'-치환된 카르보닐아미노, Ar'-치환된 아미노, Ar'-치환된 옥시, Ar'-치환된 카르보닐, 알킬카르보닐아미노, Ar'-치환된 알킬카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, Ar'-치환된 알콕시카르보닐아미노, Ar'-옥시카르보닐아미노, 알킬설포닐아미노, 모노-(Ar'-설포닐)아미노, 비스-(Ar'-설포닐)아미노, Ar'-치환된 알킬설포닐아미노, 모르폴리노카르보닐아미노, 티오모르폴리노카르보닐아미노, N-알킬 구아니디노, N-Ar' 구아니디노, N,N-(Ar', 알킬) 구아니디노, N,N-(Ar', Ar') 구아니디노, N,N-디알킬구아니디노, N,N,N-트리알킬 구아니디도, N-알킬 우레아, N,N-디알킬우레아, N-Ar' 우레아, N,N-(Ar', 알킬) 우레아, $N,N-(Ar')_2$ 우레아, 아르알콕시카르보닐 치환된 알킬, 카르복시알킬, 옥소, 아릴설포닐 및 아르알킬아미노카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된다.

용어 '이탈기'는 일반적으로 아민, 알코올 또는 티올 친핵체와 같은 친핵체에 의해서 치환될 수 있는 기를 의미한다. 이와 같은 이탈기는 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 그 예로서는 카르복실레이트, N-히드록시숙신이미드, N-히드록시벤조트리아졸, 할로겐(할라이드), 트리플레이트, 토실레이트, 메실레이트, 알콕시, 티오알콕시 등을 들 수 있다.

용어 '소수성 기'는 물과 결합하거나 물을 흡수하는 것에 대하여 내성이 있 는 기를 의미한다. 이와 같은 소수성 기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 페닐, 벤질, 나프틸, N-벤질이미다졸릴, 메틸티오에틸 등을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

'산성 작용기'라는 용어는 그 내부에 산성 수소 원자를 갖는 기를 의미한다. 이와 같은 기의 예로서는 카르복실산, 테트라졸, 이미다졸, 히드록시, 머캡토, 히드록시아미노카르보닐, 설폰산, 설핀산, 인산 및 포스폰산을 들 수 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

'적절히 보호된 아미노산의 활성화 유도체' 및 '활성화 치환-페닐아세트산 유도체'는 -OH기가 강력한 이탈기로 치환된 카르복실산 유도체를 말한다. 활성화 산 유도체의 예로는 상응하는 산 할라이드(예, 산 플루오라이드, 산 클로라이드, 및 산 브로마이드), 상응하는 활성화 에스테르[예, 니트로페닐 에스테르, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)의 에스테르, 히드록시숙신이미드(HOSu)의 에스테르], 및 당분야에 속하는 통상의 기타 유도체를 들 수 있으나 이에 국한하는 것은 아니다.

'아미노산 측쇄(들)'는 아미노산의 α-탄소에 부착된 측쇄를 말한다. 이러한 것의 예로는, 국한하는 것은 아니지만, 알라닌, 발린, 페닐알라닌 및 아스팔트산의 각 경우에 메틸, 이소프로필, 벤질, 및 카르복시메틸을 들 수 있다.

'보호된 기 또는 보호성 기 또는 보호기'는 분자의 작용기에 부착된 뒤 이후의 단계에서 제거되어 완전한 작용기 및 분자로 나타날 수 있는 적절한 화학기를 말한다. 여러가지 작용기에 적합한 보호기의 예들로는 다음 문헌에 기재된 것을 들 수 있다: T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* , 2d, Ed., John Wiley and Sons(1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser=s Reagents for Organic Synthesis* , John Wiley and Sons(1994); L. Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* , John Wiley and Sons(1995).

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소원자를 포함할 수 있으므로 라세미체 및 라세미체 혼합물, 단일 거울상

이성체, 부분 입체이성체 혼합물 및 각각의 부분 입체이성체로 존재할 수 있다. 본 발명 화합물에서 상술한 모든 이성체의 형태가 본 발명의 범주에 포함된다. 각 입체 이성체의 탄소는 R 또는 S 배위를 가질 수 있다. 본 명세서에 예시된 특정 화합물 경우 특유한 입체 이성체의 배위를 가질수 있긴 하지만, 주어진 키랄 중심에서 서로 반대되는 입체 이성체 화학구조들 또는 이의 혼합 구조중 어느 하나를 갖는 화합물도 본 발명의 범주에 속한다. 아미노산 및 아미노산 측쇄가 특정 배위로 존재할 수 있긴 하지만, 천연 형태 및 비천연 형태도 본 발명의 일부를 구성한다.

전술한 정의에 비추어 보건데, 본 명세서에서 사용된 다른 화학적 용어도 당업자라면 쉽게 이해할 수 있을 것이다. 이러한 용어들은 단독으로 또는 조합된 상태에서 그 의미를 나타낼 수 있다. 바람직하고 보다 바람직한 사슬 길이를 갖는 라디칼이 이러한 모든 조합적 의미에 속한다.

B. 구체화된 설명

본 발명의 화합물은 IIb/IIIa 인테그린 억제 화합물이 VLA-4 억제 화합물로 전환될 수 있다는 발견과, IIb/IIIa 억제 화합물이 IIb/IIIa 특이성 결정기를 VLA-4 인테그린 골격에 결합하므로써 제조될 수 있다는 발견으로부터 제조된 것이다. 공지된 IIb/IIIa 억제제는 '특이성 결정기' 및 '인테그린 골격'을 포함하는 구조를 가지고 있다. '특이성 결정기'란 상기 화합물상에서 결합 파트너에 대해 상기 화합물에 바람직한 선택도를 제공하는 화합물 부위를 말한다. '인테그린 골격'은 상기 화합물의 나머지 부위를 말한다. 예를 들면, IIb/IIIa 특이성 결정기는 염기성 질소 작용기를 포함할 수 있으며, 인테그린 골격은 산 작용기를 가진 부위를 의미할 수 있다.

따라서, 예를 들면, 본 발명의 신규 화합물은 다음 화학식 1의 화합물을 포함한다.

화학식 I

A-B

상기식에서 A는 특이성 결정기이며, B는 인테그린 골격이다. 더욱 구체적으로는, 본 발명의 목적상, 화학식 1의 화합물은 VLA-4 억제 활성을 지니며, 여기서 A는 화합물에 높은 활성의 IIb/IIIa 를 부여하지 않는 특이성 결정기를 포함하고, B는 IIb/IIIa 억제제로부터 유래된다. 본 명세서에서 사용한, '높은 활성'이란 IC_{50} 값이 약 50 ㎛ 미만인 것을 갖는 것을 의미한다.

VLA-4 특이성 결정기 및 IIb/IIIa 골격을 포함하는 VLA-4 억제제

바람직한 일 실시양태에서, 화학식 1의 화합물은 A가 높은 IIb/IIIa 활성을 부여하지 않는 VLA-4 결정기이며, B는 IIb/IIIa 활성을 갖는 분자로부터 유래된 인 테그린 골격이다. 보다 바람직한 실시양태에서, B는 하기 표 2에 기재된 IIb/IIIa 억제제중 어느 하나로부터 유래된 인테그린 골격이다. 하지만, 당업자는 본 발명의 기술내용과 청구된 방법을 사용하면, IIb/IIIa 특이성 결정기를 제거한 뒤 이를 VLA-4 특이성 결정기로 치환하므로써 IIb/IIIa 활성을 갖는 어떠한 화합물도 VLA-4 억제제로 쉽게 전환될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 이러한 전환 방법을 후술한다.

놀랍게도, IIb/IIIa 억제제로부터 유래된 인테그린 골격이 VLA-4 특이성 결정기에 부착되어 있을 때 VLA-4 억제 활성을 갖는 화합물이 생성된다. 또한, 생성된 VLA-4 억제제는 인테그린 골격을 유래하는 IIb/IIIa 억제제에 비해 전혀 높은 IIb/IIIa 억제 활성을 나타내지 않는다. 따라서, 본 발명은 IIb/IIIa 억제 활성을 갖는 화합물로부터 유래된 임의의 인테그린 골격 및 VLA-4 특이성 결정기를 포함하는 VLA-4 억제제를 제공한다.

본 발명에서 청구된 것은 세포 유착 억제 활성, 더욱 바람직하게는 VLA-4 억제 활성을 갖는 상기 화합물을 제조하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 이 화합물을 함유하는 약학적 조성물의 제조방법 및 이를 사용하는 치료방법에 관한 것이다.

본 발명은 IIb/IIIa 억제 활성을 갖는 화합물의 식별 방법 및 VLA-4 억제 활성을 갖는 화합물을 식별하는 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 IIb/IIIa 활성을 갖는 임의의 화합물상에 존재하는 '골격'을 식별하는 방법과 VLA-4 억제 활성을 갖는 임의의 화합물상에 존재하는 특이성 결정기를 식별하는 방법에 관한 것이다. 더 나아가 본 발명은 신규의 VLA-4 억제제를 생성하는 VLA-4 특이성 결정기와 '골격'을 결합하는 방법에 관한 것이다.

IIb/IIIa 억제 활성을 갖는 화합물을 VLA-4 억제활성을 갖는 신규의 화합물로 전환하는 방법

일반적으로, 본 발명은 IIb/IIIa 억제 활성을 가지는 화합물이 높은 IIb/IIIa 활성을 나타내지 않으면서 VLA-4 억제 활성을 갖는 신규의 화합물로 전환하는 방법을 제공한다. 통상적으로, 본 전환 방법은 IIb/IIIa 억제제중에 존재하는 인테그린 골격을 식별하고, 또 VLA-4 특이성 결정기를 식별하는 단계를 포함한다. 특이성 결정기란 분자상에 결합 활성을 부여하는 화합물 일부위를 말한다. 이러한 구조가 일단 식별되고 나면, IIb/IIIa 인테그린 골격을 VLA-4 억제

활성을 갖는 화합물로 부터 얻은 특이성 결정기에 결합시켜 신규의 VLA-4 억제제를 얻는다.

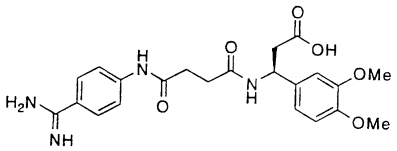
그러므로, 본 발명의 기본적인 실시 양태로서, 당업자는 첫단계로 IIb/IIIa 억제 활성을 갖는 화합물을 식별한다. IIb/IIIa 억제 활성을 갖는 화합물은 당업계에 잘 알려져 있으므로써 쉽게 구입할 수 있다(하기 표 2 및 상기에 제시한 문헌 참조). 본 발명의 목적에 부합하는 한, 당업자는 이들 공지된 화합물 중 어떠한 것도 사용할 수 있다. 또 다른 방법으로, 당업자는 특정 화합물이 IIb/IIIa 활성을 가지고 있는 지 여부를 당업계에 공지된 분석법을 사용하여 결정할 수 있다. 분석결과가 긍정적으로 나타나면, 골격은 본 발명에 유용하게 사용된다. IIb/IIIa 억제 활성 분석은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, IIb/IIIa 활성은 IIb/IIIa 수용체가 공지된 IIb/IIIa 리간드(예, 피브리노겐 또는 피브로넥틴) 또는 공지된 길항제 에 결합하는 것을 억제하는 화합물의 능력을 평가하므로써 입증될 수 있다(WO93/00095, 본 명세서에 참고로 인용됨). 또한, 리간드에 대한 이러한 결합은 혈소판 응집 분석법을 사용하는 당업자에 의해 쉽게 평가될 수 있다.

시판되는 gp IIB/IIIa 억제제는 페닐아미딘 부분을 포함하는 특이적 결정기를 포함하는데, 이는 IIb/IIIa 억제제를 VLA-4 억제제로 전환하기 위한 관점에서 볼 때 유용하다. 페닐아미딘 부분을 가지지 않는 억제제의 경우, 염기성 작용기는 후술하는 바와 같이, '팬톰' 페닐아미딘 부분으로 전환한다. 즉, 본 발명의 방법에 따라, 당업자는 IIb/IIIa 특이성 결정기를 치환하므로써 IIb/IIIa 활성을 갖는 어떠한 화합물도 VLA-4 억제제로 쉽게 전환할 수 있다.

후술되는 방법은 당업자로 하여금 출발물질로서 IIb/IIIa 활성을 갖는 임의의 화합물을 사용하여 청구된 VLA-4 억제제를 제조하는 것을 가능하게 한다. 따라서, 이 방법에 의해서 당업자는 임의의 IIb/IIIa 화합물의 화학적 구조를 취하여 VLA-4 억제 활성을 갖는 화합물의 구조를 예측할 수 있다. 본 출원인은 이러한 아이디어를 다수의 화합물에 적용하므로써 식별된 화합물이 사실상 VLA-4 억제 활성을 가지는 지를 측정하였다.

방법 I

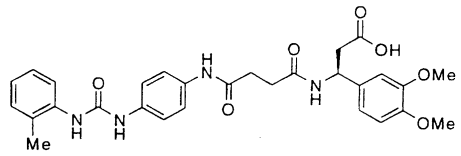
특정 구체예에서, IIb/IIIa 활성을 갖는 화합물의 화학적 구조는 다음과 같 다.



전술한 바와 같이, VLA-4 억제 활성을 가지는 구조로 IIb/IIIa 구조를 전환하기 위해서는 IIb/IIIa 특이성 결정기를 VLA-4 특이성 결정기로 치환하여야 한다.

공지된 IIb/IIIa 억제제는 통상 페닐아미딘 부분 또는 다른 염기성 작용기를 포함하는 특이성 결정기를 갖고 있다. 일례로, 상술된 IIb/IIIa 억제제(US 5,239,113, 본원에서 참고로 사용됨)에서, 특이성 결정기는 페닐아미딘 부분을 포함한다. 이 화합물을 VLA-4 억제 화합물로 전환하기 위해서, 페닐아미딘을 제거하고 VLA-4 특이성 결정기를 부착한다.

상기 전환반응의 제1 단계에서, 상기 화합물의 페닐아미딘 페닐 고리는 디페닐 우레아의 내부 페닐 고리일 수 있다. 제2 단계에서, 아미딘 작용기를 제거하고 우레아의 나머지 부분을 부착한다. 이 경우, 특이성 결정기와 인테그린 골격간의 결합은 우레아의 내부 고리옆에 위치한 아미드 결합이다. 이 방법에서 이 단계들은 아미딘 함유 페닐 고리에 국한하지 않는다. 이들 단계는 아미딘 작용기를 갖는 피페라진 및 피페리딘 고리에도 유사하게 적용할 수 있다.

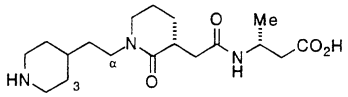


본 방법을 통해 생성된 화합물은 VLA-4 억제 활성을 갖는 신규한 화합물이다. 이것은 IIb/IIIa 억제제의 인테그린 골격과 VLA-4 특이성 결정기, 즉 우레아로 구성되어 있다. 이 화합물은 높은 IIb/IIIa 억제 활성을 가지지 않는다.

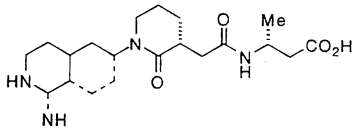
방법 II

IIb/IIIa 억제제 모두가 페닐아미딘 부분을 갖는 것은 아니다. 따라서, 페닐아미딘 부분이 없는 IIb/IIIa 화합물을 VLA-4 억제제로 전환하기 위해서는 염기성 작용기를 사용할 수 있다. 예를 들면, 후술되는(WO92/19595, 본 명세서에서 참고용) IIb/IIIa 억제제에서, 당업자는 '팬톰' 페닐아미딘을 생성하기 위해서 염기성 작용기, 즉, 특이성 결정기의

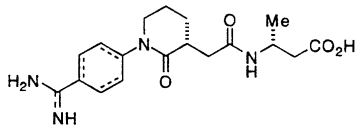
피페리딘 질소를 사용할 수 있다.



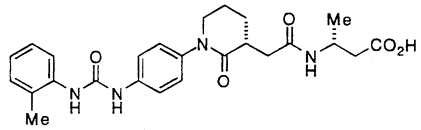
피페리딘의 3-위치와 락탐 질소에 대한 알파 탄소간의 '팬톰' 결합은 후술되는 하기식에서 점선으로 나타나 있다. '팬톰' 고리상에서 기의 방법은 파라인 것이 바람직하다.



이러한 팬톰 페닐아미딘을 생성하는 제2 단계는 불필요한 결합 및 원자를 제거하고, 후술하는 바와 같이, '팬톰' 파라-치환 페닐아미딘을 갖는 구조를 생성한 다.

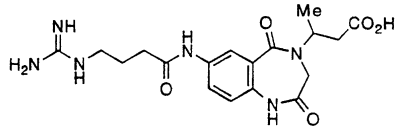


제3단계에서, '팬톰' 특이성 결정기는 페닐아미딘 부분으로 구성되기 때문에 VLA-4 활성을 갖는 화합물의 구조는 방법 I의 단계 종료후에 생성된다. 이 경우, 특이성 결정기와 인테그린 골격간의 연결 결합은 우레아의 내부 페닐 고리를 락탐 질소에 연결하는 것이다.

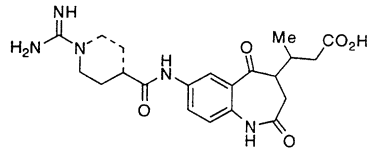


방법 III

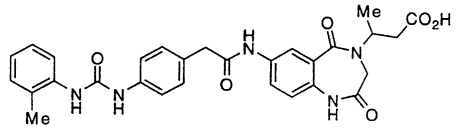
다른 구체예에서, 원래의 IIb/IIIa 화합물은 구아니딘 기를 포함하는 특이성 결정기를 가질 수 있다. 방법 II에서 처럼, 염기성 작용기를 사용하여 IIb/IIIa 억제제를 VLA-4 억제제로 전환시킬 수 있다.



상기 구조식에서(WO 93/08174, 본 명세서에서 참고로 인용됨), '팬톰' 페닐아미딘은 내부 구아니딘 질소 및 아미드 카르보닐에 대한 알파 탄소로부터 제조된다. '팬톰'고리 상에 존재하는 기가 파라 배향으로 바람직하게 존재하는 구조의 화 합물을 선택한다. '팬톰' 결합은 하기 화합물식에서 점선으로 나타나 있다.

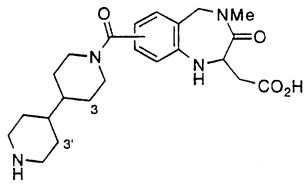


전술한 바와 같이, 아미딘 작용기를 제거하고 이를 우레아의 나머지 부분으로 치환한다. 이 경우 연결 결합은 아미드 결합이다. 특정 실시양태에서, 연결 결합 위치 또는 그 근처에서 작용기를 첨가하는 것이 바람직할 수도 있다. 일례로서, 임의의 메틸렌을 우레아 내부 페닐고리 및 아미드 카르보닐사이에 삽입한 결과 하기의 구조를 갖는 화합물은 높은 IIb/IIIa 활성 없이 VLA-4 억제 활성을 나타낸다.

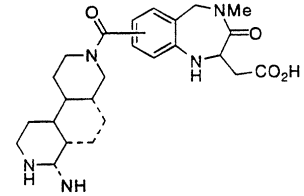


방법 IV

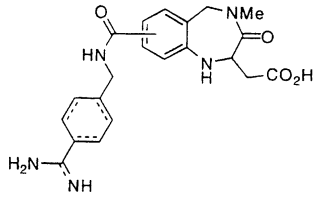
후술되는 실시양태에서, 원래의 IIb/IIIa 화합물은 특이성 결정기로서 4,4'-비스피페리딜 부분을 지니며, 이는 하기 구조식에 나타나 있다(WO 94/144776, 본 발명에서 참고로 인용됨).



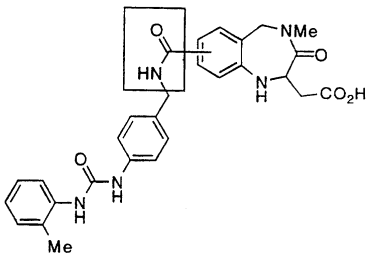
본 구체예는 방법 II와 유사한 것으로, 다음과 같이 비스피페리딜계의 3번 탄소와 3'번 탄소 사이에 '팬톰' 고리가 형성된다.



전술한 방법에서와 같이 불필요한 원자는 제거하여, 생성되는 '팬톰' 고리를 파라치환형으로 만든다.



그 다음, 아미딘 작용기를 제거하고, 방법 I에서와 같이 우레아를 제조하였다. 이 구체예에서, 연결 결합은 아미드 결합이다. 일부 구체예에서는 연결 결합부에 있는 작용기를 변화시키는 것이 바람직한 경우도 있다. 따라서, 예컨대 박스로 표시된 아미드 결합을 역위시킬 수 있다. 이와 같은 전환 과정을 통해 얻어지는 화합물은 유의적인 IIb/IIIa의 활성 없이도 VLA-4에 대해 억제 활성을 나타낸다.



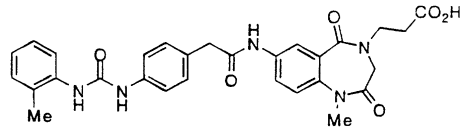
방법 IV에 포함되는 단계들은 유사한 IIb/IIIa 특이성 결정기, 예컨대 4-피페라지닐페닐, 4-피리딜-피페라지닐, 4-피페리디닐피페라지닐, 4-피페리디닐페닐 및 4-비닐피페리디닐(이것에 국한되는 것은 아님)을 가진 구조에 사용할 수 있다.

신규 VLA-4 억제 화합물을 식별하기 위한 방법 I 내지 IV에 개략된 방법과 유사한 방법은 특이성 결정기 중에 존재하는 작용기로서, 예컨대 아미디노페닐, 비스피페리딜, 피페리딜, 벤질아미노, 피리디닐, 아미노피리딜, 알킬아미노, 아미디노피페라지닐, 구아니디노 등과 같은 작용기를 함유하는 IIb/IIIa 억제제에도 사용할 수 있다. 따라서, 이들의

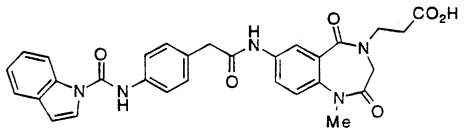
분석법은 상기 구체적으로 기재한 분석법과 유사하다. 또한, 상기 방법들은 특이성 결정기 및 인테그린 골격을 식별하는데 사용될 뿐만 아니라 디폴트를 통해 두 작용기 사이의 연결 결합을 확인하는데에도 사용된다. 따라서, IIb/IIIa 억제제의 특이성 결정기 부는 인테그린 골격을 통해 확실하게 구별할 수 있는 바, 특이성 결정기를 적절하게 상호교환시키면 VLA-4 억제 화합물을 얻을 수 있게 된다. 본 명세서에 기재된 분석법을 통해 얻어지는 VLA-4 억제제는 VLA-4 특이성 결정기와 인테그린 골격 사이의 연결 결합 위치에 존재하거나 연결 결합에 바로 인접해 있는 작용기를 연장, 감축, 역위 또는 치환시키면 더욱 개선될 수도 있다. 이와 같은 연결 작용기로는 C_1 내지 C_3 알킬, C_1 내지 C_3 알케닐, C_1 내지 C_3 알키닐, 아미드, 에스테르, 에테르 및 티오에테르를 포함하며, 이것에 국한되는 것은 아니다. 이와 같은 변화는 당업자에게는 자명한 것이며, 목적하는 화합물의 특성에 따라 어떠한 변형도 가능하다. 또한, VLA-4 특이성 결정기를 병입시키기 위해 o-메틸페닐우레이도페닐기를 도입시키는 방법으로서 방법 I 내지 IV 중 어떠한 방법도 사용할 수 있지만, 본 명세서 중의 기타 다른 부분에 상세하게 기재되어 있는 기타 다른 방법을 통해서도 임의의 VLA-4 특이성 결정기를 상호교환시킬 수 있음은 자명한 것이다. 따라서, 당업자라면 상기 방법을 이용하여 IIb/IIIa 억제 활성을 나타내는 사실상 모든 화합물을 VLA-4 억제제로 전환시킬 수 있다.

방법 V

다른 양태로서, 일단 확인된 임의의 VLA-4 특이성 결정기는 다른 임의의 결정기로 교환시키면 VLA-4 억제 활성을 갖는 새로운 화합물이 얻어진다. 예컨대, 하기 화합물은 전술한 바와 같이 하여 얻어진 VLA-4 억제제이다.

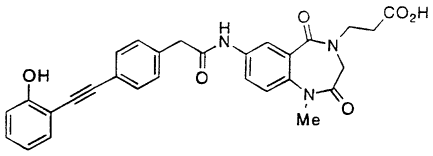


이 화합물의 연결 결합은 아미드 결합이다. 따라서, VLA-4 특이성 결정기는 o-메틸페닐우레이도-페닐아세틸기이다. 이 결정기는 그 전체가 다른 VLA-4 특이성 결정기, 예컨대 다음과 같이 표시되는 인돌릴카르보닐아미노페닐아세틸기로 치환될 수 있다. 이 화합물 역시 VLA-4 억제 활성을 나타낸다.

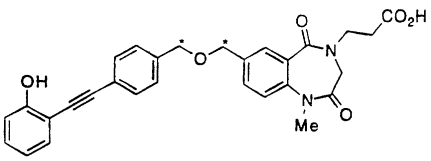


방법 VI

또 다른 양태로서, VLA-4 특이성 결정기는 치환된 후 그 연결 결합을 상기 방법 IV에 기재된 바와 같이 변형시킬 수 있다. 예컨대, 방법 V에서 제시된 o-메틸페닐우레이도페닐아세틸기는 다음과 같이 표시되는 VLA-4 특이성 결정기 o-히드록시페닐에티닐페닐아세틸기로 치환시킬 수 있다. 이와 같은 대체용 VLA-4 특이성 결정기에 대해서는 본 명세서 중에 충분히 개시되어 있다. 이와 같은 신규 화합물도 VLA-4 억제 활성을 나타낸다.



제2 단계로서, 연결용 아미드 결합은 예컨대 다음과 같이 에테르 결합으로 치환시킬 수 있다.



이와 같은 작용기의 치환은 연결 결합 위치 또는 연결 결합의 근접부에서 실시할 수 있는 바, 에테르 결합의 산소 원자는 별표로 표시된 탄소 원자 중 어느 하나의 탄소 원자 위치에 대신 위치할 수 있다. 이와 같은 전환 과정을 통해 얻어지는 화합물도 VLA-4 억제 활성을 나타낸다. 따라서, 당업자라면 방법 V 및 방법 VI을 통해 선택적인 VLA-4 억제 활성을 유지하면서 VLA-4 특이성 결정기를 예상한 대로 교환할 수 있을 뿐만 아니라 연결 결합부에 있는 작용기를 변형시킬 수도 있다.

본 발명의 조성물

본 발명은 수용체에 대한 리간드의 결합을 억제하여 VLA-4 매개의 세포 유착을 억제할 수 있는 다양한 신규 화합물 군을 제공한다. 이 화합물은 하기 화학식 I 로 표시된다.

화학식 I

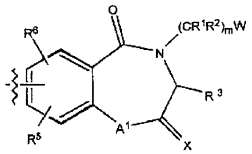
A-B

이 식 중에서, A는 특이성 결정기이고 B는 인테그린 골격이다. 구체적으로, A는 유의적인 IIb/IIIa 활성을 나타내지 않는 VLA-4 특이성 결정기를 포함하고, B는 인테그린 골격, 바람직하게는 IIb/IIIa 억제제 유래의 인테그린 골격을 포함한다.

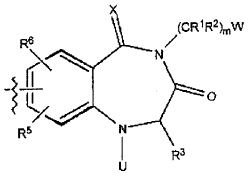
보다 구체적으로, 본 발명은 A가 알킬; N-알킬아미도 또는 N-아실아미도로 임의 치환된 지방족 아실; 아로일; 헤테로시클로일; 알킬설포닐 또는 아릴설포닐; 아릴로 임의 치환된 아르알킬카르보닐; 헤테로시클로알킬카르보닐; 알콕시카르보닐; 아르알킬옥시카르보닐; 아릴이 선택적으로 융합된 시클로알킬카르보닐; 헤테로시클로알콕시카르보닐; 알킬아미노카르보닐; 비스(알킬설포닐)아미노, 알콕시카르보닐아미노 또는 알케닐로 선택적으로 치환된 아르알킬아미노카르보닐 및 아릴아미노카르보닐; 알킬설포닐; 아르알킬설포닐; 아릴설포닐; 아릴이 선택적으로 융합된 시클로알킬설포닐; 헤테로시클릴설포닐; 헤테로시클릴알킬설포닐; 아르알콕시카르보닐; 아릴옥시카르보닐; 시클로알킬옥시카르보닐; 헤테로시클릴옥시카르보닐; 헤테로시클릴알콕시카르보닐; 아릴로 선택적으로 치환된 모노알킬아미노카르보닐 또는 디알킬아미노카르보닐; (알킬)(아르알킬)아미노카르보닐; 모노아르알킬아미노카르보닐 또는 디아르알킬아미노카르보닐; 모노아릴아미노카르보닐 또는 디아릴아미 노카르보닐; (아릴)(알킬)아미노카르보닐; 모노시클로알킬아미노카르보닐 또는 디시클로알킬아미노카르보닐; 헤테로시클릴아미노카르보닐; 헤테로시클릴알킬아미노카르보닐; (알킬)(헤테로시클릴)아미노카르보닐; (알킬)(헤테로시클릴알킬)아미노카르보닐; (아르알킬)(헤테로시클릴)아미노카르보닐; (아르알킬)(헤테로시클릴알킬)아미노카르보닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알케노일; 아릴로 선택적으로 치환된 알케닐설포닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알키노일; 아릴로 선택적으로 치환된 알키닐설포닐; 시클로알케닐카르보닐; 시클로알케닐설포닐; 시클로알킬알카노일; 시클로알킬설포닐; 아릴아로일, 비아릴설포닐; 알콕시설포닐; 아르알콕시설포닐; 알킬아미노설포닐; 아릴옥시설포닐; 아릴아미노설포닐; N-아릴우레아-치환된 알카노일; N-아릴우레아 치환된 알킬설포닐; 시클로알케닐 치환된 카르보닐; 시클로알케닐 치환된 설포닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알켄옥시카르보닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알켄옥시설포닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알킨옥시카르보닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알킨옥시설포닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알케닐아미노카르보닐 또는 알키닐아미노카르보닐; 아릴로 선택적으로 치환된 알케닐아미노설포닐 또는 알키닐아미노설포닐; 아실아미노 치환된 알카노일; 아실아미노 치환된 알킬설포닐; 아미노카르보닐 치환된 알카노일; 카르바모일 치환된 알카노일; 카르바모일 치환된 알킬설포닐; 헤테로시클릴알카노일; 헤테로시클릴아미노설포닐; 카르복시알킬 치환된 아르알코일; 카르복시알킬 치환된 아르알킬설포닐; 옥소카르보시클릴 융합된 아로일; 옥소카르보시클릴 융합된 아릴설포닐; 헤테로시클릴알카노일; N',N'-알킬, 아릴히드라지노카르보닐; 아릴옥시 치환된 알카노일 및 헤테로시클릴알킬설포 닐, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 융합된 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴 치환된 알킬('아르알킬'), 아릴 치환된 알케닐 또는 알키닐, 시클로알킬 치환된 알킬, 시클로알케닐 치환된 시클로알킬, 비아릴, 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 아릴 치환된 알콕시('아르알콕시'), 아릴 치환된 알켄옥시 또는 알킨옥시, 알킬아미노, 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, 아릴 치환된 알킬아미노, 아릴 치환된 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, 아릴옥시, 아릴아미노, N-알킬우레아 치환된 알킬, N-아릴우레아 치환된 알킬, 알킬카르보닐아미노 치환된 알킬, 아미노카르보닐 치환된 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴 치환된 알킬, 헤테로시클릴 치환된 아미노, 카르복시알킬 치환된 아르알킬, 옥소카르보시클릴 융합된 아릴 및 헤테로시클릴알킬로 구성된 군 중에서 선택되는 특이성 결정기이고,

B는 바람직하게는 하기 화학식 2a, IIb, 또는 IIc로 구성된 군 중에서 선택되는 골격을 포함하는 것이 특징인, 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적 허용성 유도체를 제공한다.

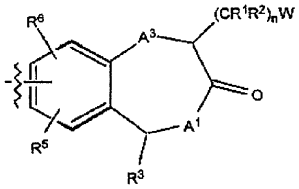
화학식 2a



화학식 2b



화학식 2c



상기 식 중에서,

A ^{1} 은 NR ^{1} , O, S, (CR ^{1} R ^{2}) $_{r}$, 및 N[(CR ^{1} R ^{2}) $_{m}$ (C=Y)A ^{2} R ^{1}]으로 구성된 군 중에서 선택되고,

A ^{2} 는 O, NR ^{2} , S 및 (CR ^{1} R ^{2}) $_{r}$ 로 구성된 군 중에서 선택되며,

A ^{3} 은 NR ^{1} , O, S 및 (CR ^{1} R ^{2}) $_{r}$ 로 구성된 군 중에서 선택되고,

X는 H $_{2}$, O 및 S로 구성된 군 중에서 선택되며,

Y는 H $_{2}$ 또는 O이고;

r = 0, 1,

n = 0 내지 5,

m = 1 내지 4,

W는 CO $_{2}$ H, SO $_{3}$ H, PO $_{4}$ H $_{2}$, 테트라졸 및 H로 구성된 군 중에서 선택되며,

Z는 CO 또는 (CR ^{1} R ^{2}) $_{n}$ 이고,

U는 COR ^{12} , (CR ^{1} R ^{2}) $_{n}$ R ^{12} 및 SO $_{2}$ R ^{11} 로 구성된 군 중에서 선택되며,

R ^{1} 및 R ^{2} 는 각각 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택되고,

R ^{3} 은 R ^{1} 이거나 또는 아미노산 분지쇄이며,

R ^{5} 및 R ^{6} 은 각각 H, OR ^{1} , 할로겐, 알킬, SR ^{1} , NZR ^{12} 및 NR ^{1} R ^{2} 로 구성된 군 중에서 선택되고,

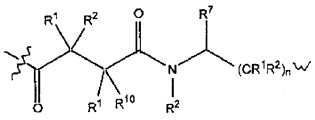
R ^{11} 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택되며,

R ^{12} 는 H, 알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 시클로알킬, 헤테로사이클, 알콕시, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복스아미드 및 아르알콕시로 선택적으로 치환된 알킬로 구

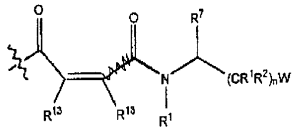
성된 군 중에서 선택된다.

다른 바람직한 실시양태에서, B는 하기 화학식 3a, IIIb, IIIc로 구성된 군 중에서 선택되는 골격을 나타낸다.

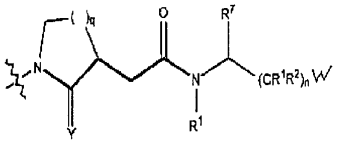
화학식 3a



화학식 3b



화학식 3c



상기 식 중에서,

n = 0 내지 5,

m = 1 내지 4,

q = 1 또는 2,

r = 0 또는 1,

Y는 H_2 또는 O;

W는 CO_2H, SO_3H, PO_4H_2, 테트라졸 및 H로 구성된 군 중에서 선택되고,

Z는 CO 또는 $(CR^1R^2)_n$;

R^1 및 R^2 는 각각 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택되고,

R^7 은 H, 아릴, 치환된 아릴, 아르알킬, 알킬, 알케닐; 헤테로사이클, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알콕시 및 할로겐으로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택되며,

R^{10} 은 R^2, $NHSO_2R^{11}$, NH_2, OR^2 및 $NHZR^{12}$ 로 구성된 군 중에서 선택되고,

R^{12}는 H, 알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 시클로알킬, 헤테로사이클, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 카르복스아미드 및 아르알콕시로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택되며,

R^{13}은 H 또는 $-CH_2(CH_2)_mCH_2-$이고,

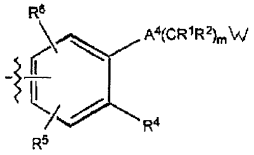
R^2 및 R^7은 함께 $-(CH_2)_m-$을 형성하며,

R^2 및 R^{10}은 함께 $-(CH_2)_m-$을 형성하고,

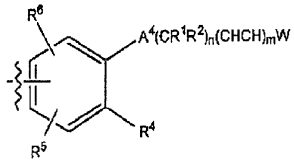
R^{11}은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택된다.

또 다른 바람직한 실시 양태에서, B는 하기 화학식 4a, IVb 또는 IVc의 구조를 가진다.

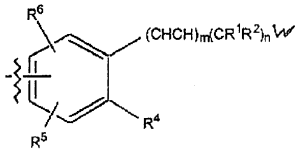
화학식 4a



화학식 4b



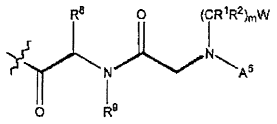
화학식 4c



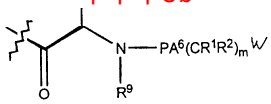
상기 식들에서, A^4는 $(CR^1R^2)_n$, O, S, NR^1, SO_2NR^1, $CONR^1$, CH_2NR^{11}, NR^1SO_2, CH_2O, CH_2NCOR^{11} 및 CH_2CONR^1로 이루어진 군 중에서 선택되며; n은 0 내지 5이고; m은 1 내지 4이며; W는 CO_2H, SO_3H, PO_4H_2, 테트라졸 및 H로 이루어진 군 중에서 선택되고; Z는 CO 또는 $(CR^1R^2)_n$이며; R^1 및 R^2는 각각 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고; R^4는 H, OR^1, SR^1, NR^1R^2, 알킬, NZR^1, NSO_2R^{11} 및 CO_2R^1로 이루어진 군 중에서 선택되며; R^5 및 R^6는 각각 H, OR^1, 할로겐, 알킬 및 NR^1R^2로 이루어진 군 중에서 선택되고; R^{11}은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클; 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카 르보닐 및 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된다.

또 하나의 바람직한 실시 양태에서, B는 하기 화학식 5a 또는 Vb의 구조를 포함한다.

화학식 5a



화학식 5b



상기 식들에서, A ^{6} 은 NR ^{1}, O, S, CR ^{1}(NR ^{1}R ^{2}) 및 (CR ^{1}R ^{2}) $_{r}$로 이루어진 군 중에서 선택되며; A ^{5}는 SO $_{2}$R ^{11}, COR ^{7} 및 (CR ^{1}R ^{2}) $_{n}$R ^{7}로 이루어진 군 중에서 선택되고; n은 0 내지 5이며; m은 1 내지 4이고; r은 0 또는 1이며; W는 CO $_{2}$H, SO $_{3}$H, PO $_{4}$H $_{2}$, 테트라졸 및 H로 이루어진 군 중에서 선택되고; P는 CO 또는 SO $_{2}$이며; R ^{1} 및 R ^{2}는 각각 H; 알킬; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 시클로알케닐; 아릴; 아르알킬; 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 및 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고; R ^{7}은 H; 아릴; 치환된 아릴; 아르알킬; 알킬; 알케닐; 헤테로사이클, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알콕시 또는 할로겐으로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되며; R ^{8}이 H인 경우, R ^{9}는 R ^{7}이거나 또는 R ^{8} 및 R ^{9}가 함께 히드록실, -OR ^{1}, -N ^{1}R ^{1}R ^{2}, -SR ^{1}, SO $_{2}$R ^{11}, -SOR ^{11}로 선택적으로 치환된 4원 내지 7원의 고리를 형성하며; R ^{11}은 알킬; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 시클로알케닐; 아릴; 아르알킬; 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 또는 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된다.

화학식 1에서 'A'로 정의된 화학기가 전술한 '특이성 결정기'의 예이다. 화학식 1에서 'B'로 정의된 화학기가 전술한 '인테그린 골격'의 예이다. 공지의 IIb/IIIa 억제제에서 유래한 '인테그린 골격'의 구체적인 예를 기술하지만, 이들 IIb/IIIa의 화학적 구조 유도체는 당업자에게는 유사한 IIb/IIIa 억제 활성을 보유하는 것으로 공지되어 있다. 상기 IIb/IIIa 유도체로부터 또는 IIb/IIIa 활성을 갖는 것으로 나타날 수 있는 임의의 화합물로부터 유래한 '인테그린 골격'는 본 발명의 VLA-4 억제제내에 혼입될 수 있을 것으로 생각되기도 한다.

'약학적 허용 유도체'란 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 그러한 에스테르의 염, 아미드 또는 그러한 아미드의 염을 의미한다. 본 발명은 또한 환자에게 투여시에 본 발명의 화합물(예; 프로드러그)를 제공할 수 있는(직접적으로 또는 간접적으로) 임의의 기타 화합물도 포함한다. 본 발명은 또한 세포 부착 및 세포 부착이 매개하는 병리 상태를 저해, 예방 또는 억제하는 능력을 특징으로 하는 본 발명의 화합물의 대사산물 또는 잔기를 포함한다.

또 다른 바람직한 양태에서, A는 알킬; N-알킬아미도 또는 N-아릴아미도로 선택적으로 치환된 지방족 아실; 아로일; 헤테로시클로일; 알킬설포닐 및 아릴설포닐; 아릴로 선택적으로 치환된 아르알킬카르보닐; 헤테로시클로알킬카르보닐; 알콕시카르보닐; 아르알킬옥시카르보닐; 아릴이 선택적으로 융합된 시클로알킬카르보닐; 헤테로시클로알콕시카르보닐; 알킬아미노카르보닐; 비스-(알킬설포닐)아미노, 알콕시카르보닐아미노 또는 알케닐로 선택적으로 치환된 아릴아미노카르보닐 및 아르알킬아미노카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택된다.

A가 지방족 아실, 아로일, 아르알킬카르보닐, 헤테로시클로일, 알콕시카르보닐, 아르알킬옥시카르보닐 및 헤테로시클로알킬카르보닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 것이 보다 더 바람직하다. 또 다른 실시 양태에서, A는 (N-Ar'-우레아)-파라-치환된 아르알킬카르보닐, (N-Ar'-우레아)-파라-치환된 아르알킬 및 (N-Ar'-우레아)-파라-치환된 아릴로 이루어진 군 중에서 선택되는 것이 바람직하다. A가 (N-Ar'-우레아)-파라-치환된 페닐메틸카르보닐, (N-Ar'-우레아)-파라-치환된 페닐메틸 및 (N-Ar'-우레아)-파라-치환된 페닐로 이루어진 군 중에서 선택되는 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 구체적인 바람직한 화합물의 예는 표 2에 제시한다.

보다 더 바람직한 화합물의 예로는 표 1에 기재된 화합물이 있다.

가장 바람직한 화합물은 표 3에 기재된 것들이다.

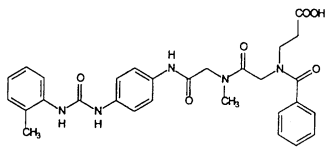
또한, 바람직한 화합물은 VLA-4 결합 분석에 의해 측정하여 약 1 pM 내지 약 10 μM의 IC_{50}을 가진다. 보다 바람직한 억제제는 약 100 nM 미만의 IC_{50}을 가지며, 이 IC_{50}은 약 1 pM 내지 약 100 nM이 보다 더 바람직하고, 약 1 pM 내지 약 10 nM이 가장 바람직하다.

신규의 IIb/IIIa 억제제 및 그 제조 방법

또 다른 실시 양태에서, 본원 발명자들은 인테그린 골격(이것에 대한 종래의 IIb/IIIa가 존재하지 않는 것)을 가진 신규의 VLA-4 억제제를 신규의 IIb/IIIa 억제제로 성공적으로 전환시킬 수 있음을 발견하였다. 따라서, 본 발명자들은 신규의 IIb/IIIa 억제제를 생성시키고, 신규의 VLA-4 억제제의 특이성 결정기를 IIb/IIIa 특이성 결정기로 대체함으로써 IIb/IIIa 및 VLA-4 골격의 운반 가능성을 추가로 입증하였다. 구체적으로, VLA-4 특이성 결정기를 IIb/IIIa 특이성 결정기로 대체함으로써 펩토이드 골격과 같은 신규의 골격을 가진 VLA-4 억제제를 신규의 IIb/IIIa 억제제로 전환시킬 수 있다. 따라서, 예를 들면, 한 가지 예는 화학식 1의 화합물을 가지는데, 화학식 1에서 A는 VLA-4 특이성 결정기이고, B는 VLA-골격, 바람직하게는 펩토이드를 포함하는 VLA-4 골격이다. 이 예에서는 본래의 A를 IIb/IIIa 활성을 가진 특이성 결정기로 대체하여 IIb/IIIa 억제 활성을 가진 신규 화합물을 생성시킨다.

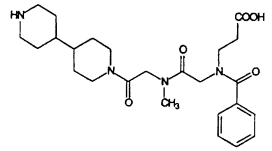
이 개념은 아래에 나타낸 구조를 가진 화합물 A에 의해 입증된다:

화합물 A



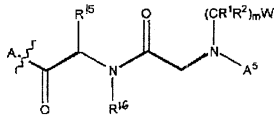
화합물 A는 VLA-4 억제 활성을 가진 화합물로서, 예시된 바와 같이, 상당한 IIb/IIIa 활성을 부여하지 않는 특이성 결정기 및 인테그린 골격을 포함한다. 이러한 인테그린 골격의 예는 IIb/IIIa에 관한 문헌에 보고된 바 없다. VLA-4 특이성 결정기를 비스-피페리디닐과 같은 IIb/IIIa 결정기로 대체하면, 강력한 IIb/IIIa 억제제인 하기 화합물 B와 같은 화합물이 생성된다:

화합물 B

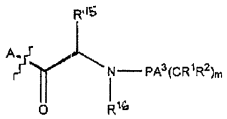


따라서, 한 가지 바람직한 실시 양태에서, 하기 PB-1 및 PB-2로 나타내어지는 화합물 역시 공지의 IIb/IIIa 특이성 결정기와 신규 VLA-4 골격을 결합시키므로써 유도된 신규 IIb/IIIa 억제제로서 청구된다.

PB-1



PB-2



상기 식들에서, A는 표 2에 예시한 것과 같은 임의의 IIb/IIIa 특이성 결정기이고; A^3은 NR^1, O, S 및 $(CR^1R^2)_r$로 이루어진 군 중에서 선택되며; A^5는 SO_2R^{11}, COR^7 및 $(CR^1R^2)_nR^7$로 이루어진 군 중에서 선택되고; n은 0 내지 5이며; m은 1 내지 4이고; r은 0 또는 1이며; W는 CO_2H, SO_3H, PO_4H_2, 테트라졸 및 H로 이루어진 군 중에서 선택되고; P는 CO 및 SO_2 중에서 선택되며; R^1 및 R^2는 각각 H; 알킬; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 시클로알케닐; 아릴; 아르알킬; 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 또는 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고; R^7은 H; 아릴; 치환된 아릴; 아르알킬; 알킬; 알케닐; 및 헤테로사이클, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알콕시 또는 할로겐으로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택되고; R^{15} 및 R^{16}은 각각 H 또는 메틸이며; R^{11}은 알킬; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 시클로알케닐; 아릴; 아르알킬; 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 또는 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군 중에서 선택된다.

상기의 전환은 신규의 IIb/IIIa 억제제가 VLA-4 억제제로부터 발견된 인테그린 골격에 근거하여 명명할 수 있다. 따라서, 본 발명의 VLA-4 억제제는 신규의 IIb/IIIa 억제제의 생성에 유용한 인테그린 골격의 신규 공급원이다.

논의의 편의를 위해, 본원 발명자들은 본 발명의 VLA-4 억제제를 언급할 때 본원의 약학 제제 및 치료 방법을 예시하였다. 그러나, 본원에 청구된 발명은 청구된 VLA-4 억제제 대신에 또는 그에 부가하여 신규의 IIb/IIIa 억제제를 포함하는 본원에 개시한 약학 제제 및 치료 방법을 포함한다.

[표 1]

구조-활성 9

명칭 : BX60 활성 : 0.103	명칭 : BX63 활성 : 0.075	명칭 : BX66 활성 : 0.064
명칭 : BX61 활성 : 0.099333	명칭 : BX64 활성 : 0.074	명칭 : BX67 활성 : 0.0625
명칭 : BX62 활성 : 0.095	명칭 : BX65 활성 : : 0.065	명칭 : BX68 활성 : 0.033

216 화합물

[표 1]-계속

구조-활성 9

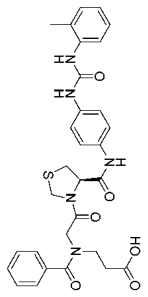
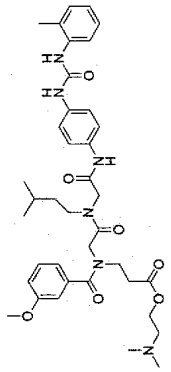
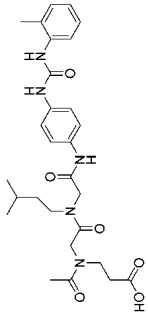
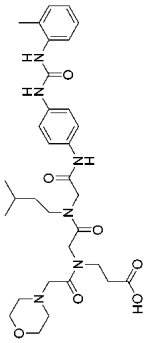
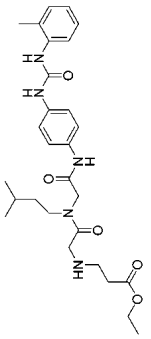
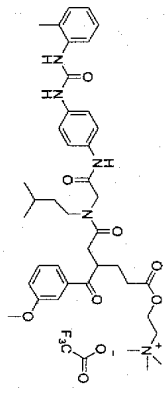
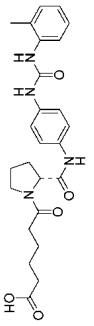
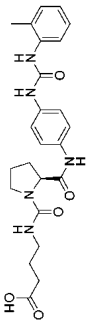
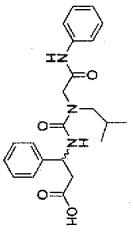
216 화합물

명칭: BX12 활성: 6.10333	명칭: BX13 활성: 5.865	명칭: BX14 활성: 5.355	
명칭: BX15 활성: 5.3	명칭: BX16 활성: 5.125	명칭: BX17 활성: 4.97667	
명칭: BX18 활성: 4.43	명칭: BX19 활성: 프로드러그	명칭: BX22 활성: 3.315	

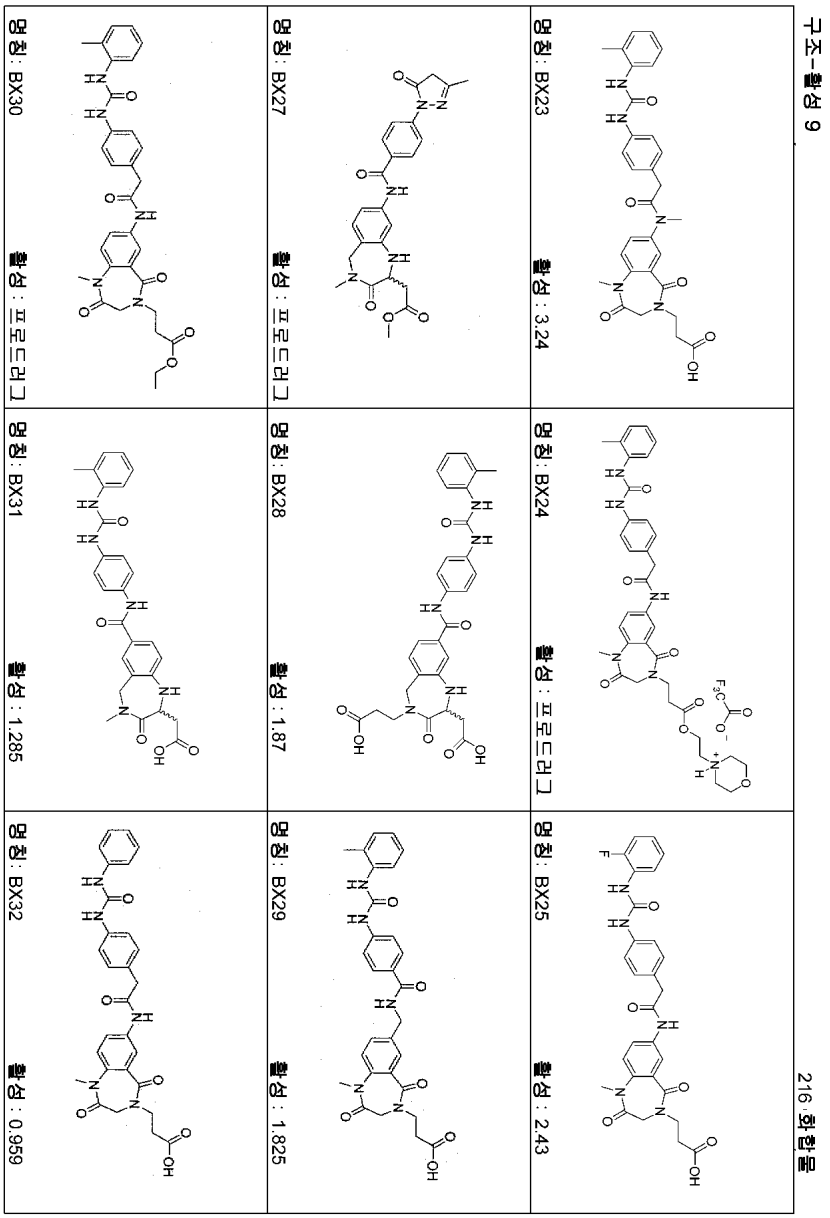
[표 1]-계속

구조-활성 9

216 화합물

명칭 : AX39 활성 : 0.06		명칭 : AX40 활성 : 프로드러그	
명칭 : AX41 활성 : 0.055		명칭 : AX42 활성 : 0.052	
명칭 : ZX1 활성 : 프로드러그		명칭 : ZX2 활성 : 프로드러그	
명칭 : CX1 활성 : 13.468		명칭 : CX2 활성 : 8.94	
명칭 : CX3 활성 : 3.4			

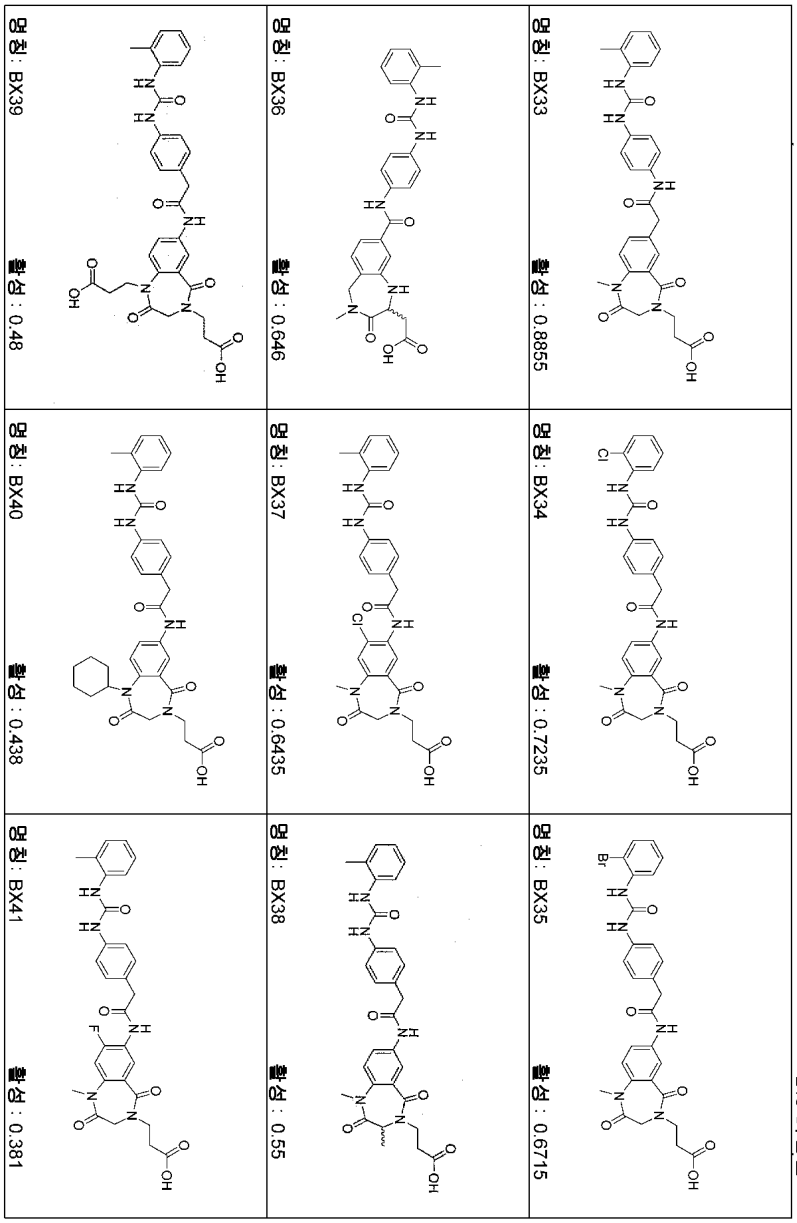
[표 1]-계속


구조-활성 9
216 화합물
명칭 : BX23
활성 : 3.24
명칭 : BX24
활성 : 프로드러그
명칭 : BX25
활성 : 2.43
명칭 : BX27
활성 : 프로드러그
명칭 : BX28
활성 : 1.87
명칭 : BX29
활성 : 1.825
명칭 : BX30
활성 : 프로드러그
명칭 : BX31
활성 : 1.285
명칭 : BX32
활성 : 0.959

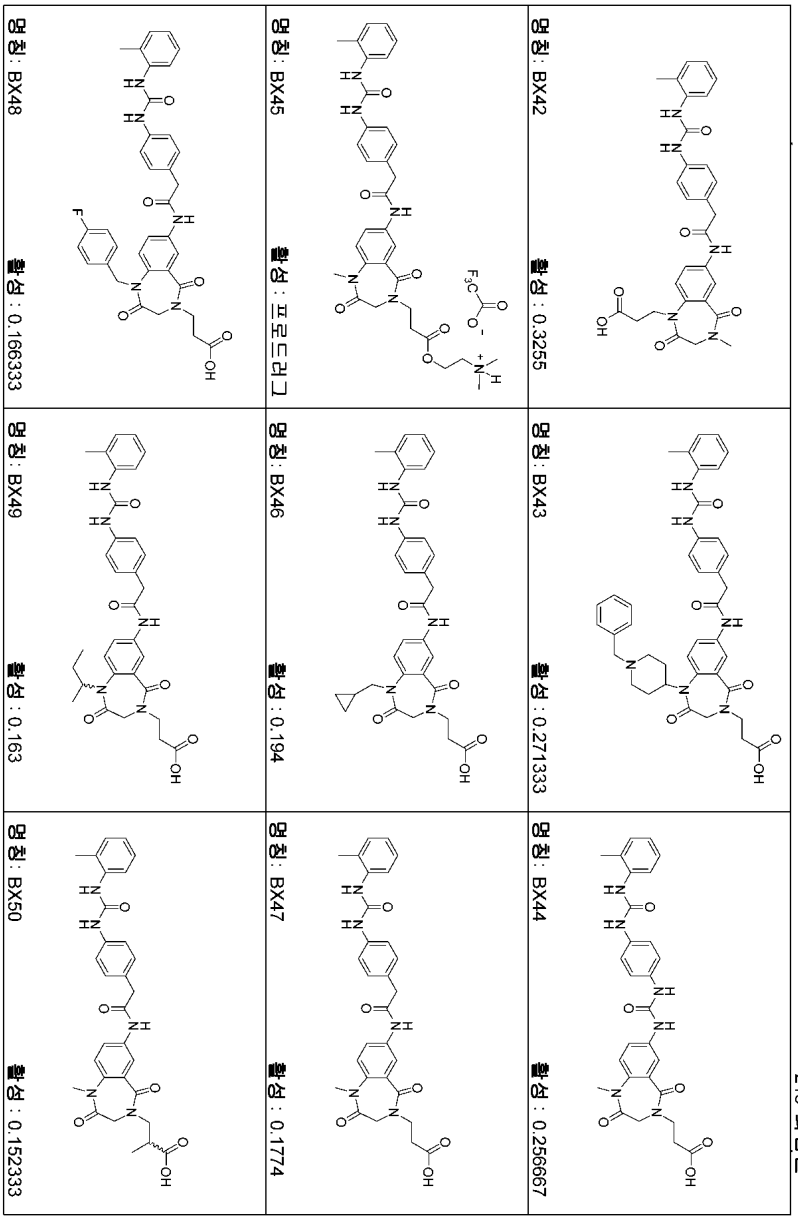
[표 1]-계속

구조-활성 9

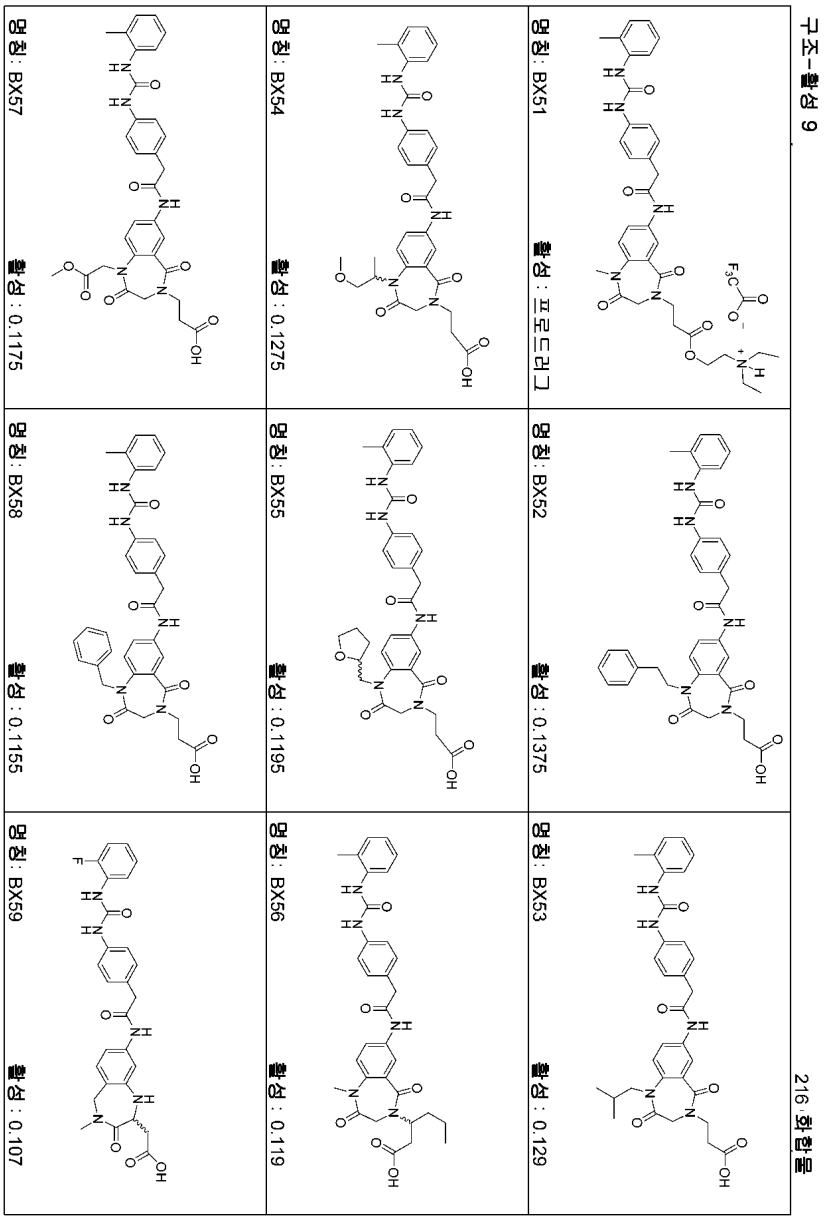
216 화합물



[표 1]-계속


구조-활성 9
216 화합물
명칭 : BX42
활성 : 0.3255
명칭 : BX43
활성 : 0.271333
명칭 : BX44
활성 : 0.256667
명칭 : BX45
활성 : 프로드러그
명칭 : BX46
활성 : 0.194
명칭 : BX47
활성 : 0.1774
명칭 : BX48
활성 : 0.166333
명칭 : BX49
활성 : 0.163
명칭 : BX50
활성 : 0.152333

[표 1]-계속


구조-활성 9
216 화합물
명칭 : BX51
활성 : 프로드러그
명칭 : BX52
활성 : 0.1375
명칭 : BX53
활성 : 0.129
명칭 : BX54
활성 : 0.1275
명칭 : BX55
활성 : 0.1195
명칭 : BX56
활성 : 0.119
명칭 : BX57
활성 : 0.1175
명칭 : BX58
활성 : 0.1155
명칭 : BX59
활성 : 0.107

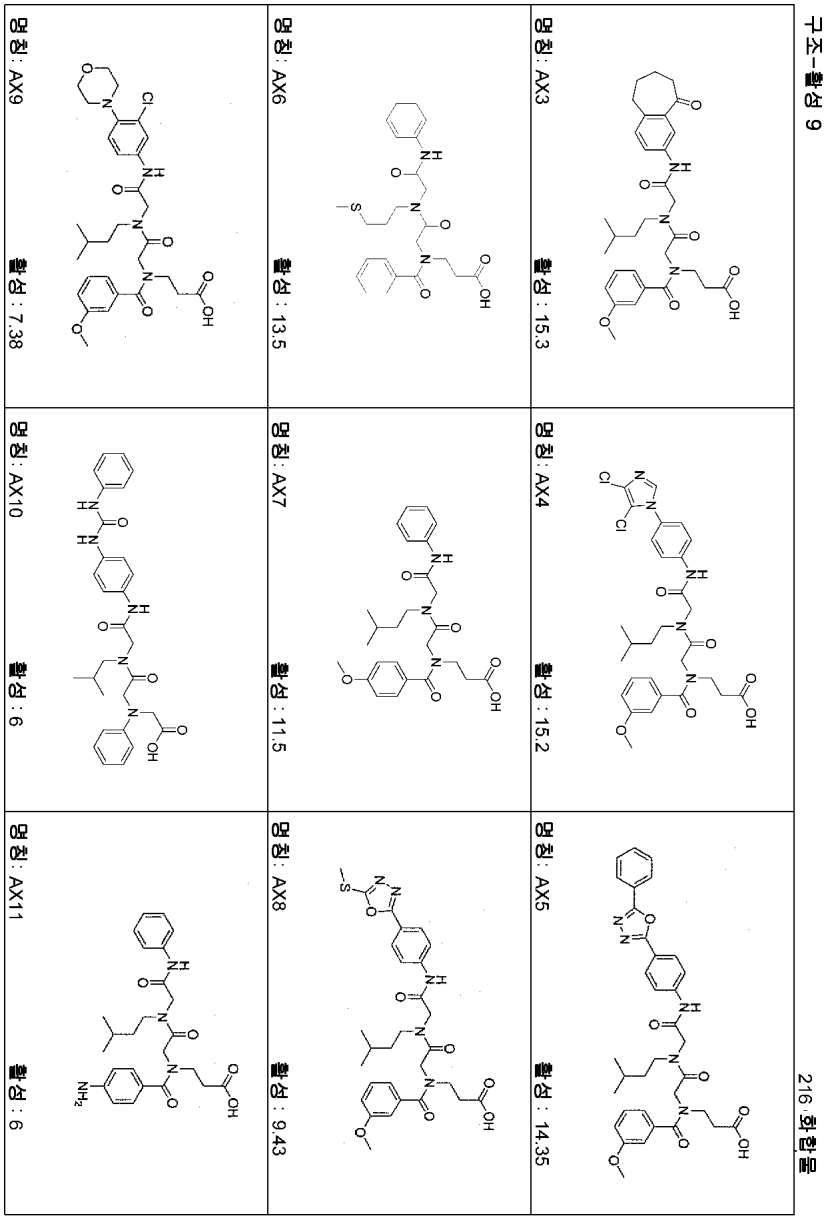
[표 1]-계속

구조-활성 9

216 화합물

명칭 : BX69 활성 : 0.0315	명칭 : BX70 활성 : 0.0305	명칭 : BX71 활성 : 0.0205	명칭 : BX72 활성 : 0.0125
명칭 : AX1 활성 : 18.333	명칭 : UX1 활성 : 4.505	명칭 : UX2 활성 : 1.3	명칭 : AX2 활성 : 1

[표 1]-계속


구조-활성 9
216 화합물
명칭 : AX3
활성 : 15.3
명칭 : AX4
활성 : 15.2
명칭 : AX5
활성 : 14.35
명칭 : AX6
활성 : 13.5
명칭 : AX7
활성 : 11.5
명칭 : AX8
활성 : 9.43
명칭 : AX9
활성 : 7.38
명칭 : AX10
활성 : 6
명칭 : AX11
활성 : 6

[표 1]-계속

구조-활성 9

명칭 : AX12 활성 : 4.125	명칭 : AX15 활성 : 2.41	명칭 : AX13 활성 : 3.16	명칭 : AX18 활성 : 1.4
명칭 : AX14 활성 : 3	명칭 : AX17 활성 : 프로드러그	명칭 : AX16 활성 : 2.34	명칭 : AX19 활성 : 1.19
명칭 : AX20 활성 : 1.15			

216 화합물

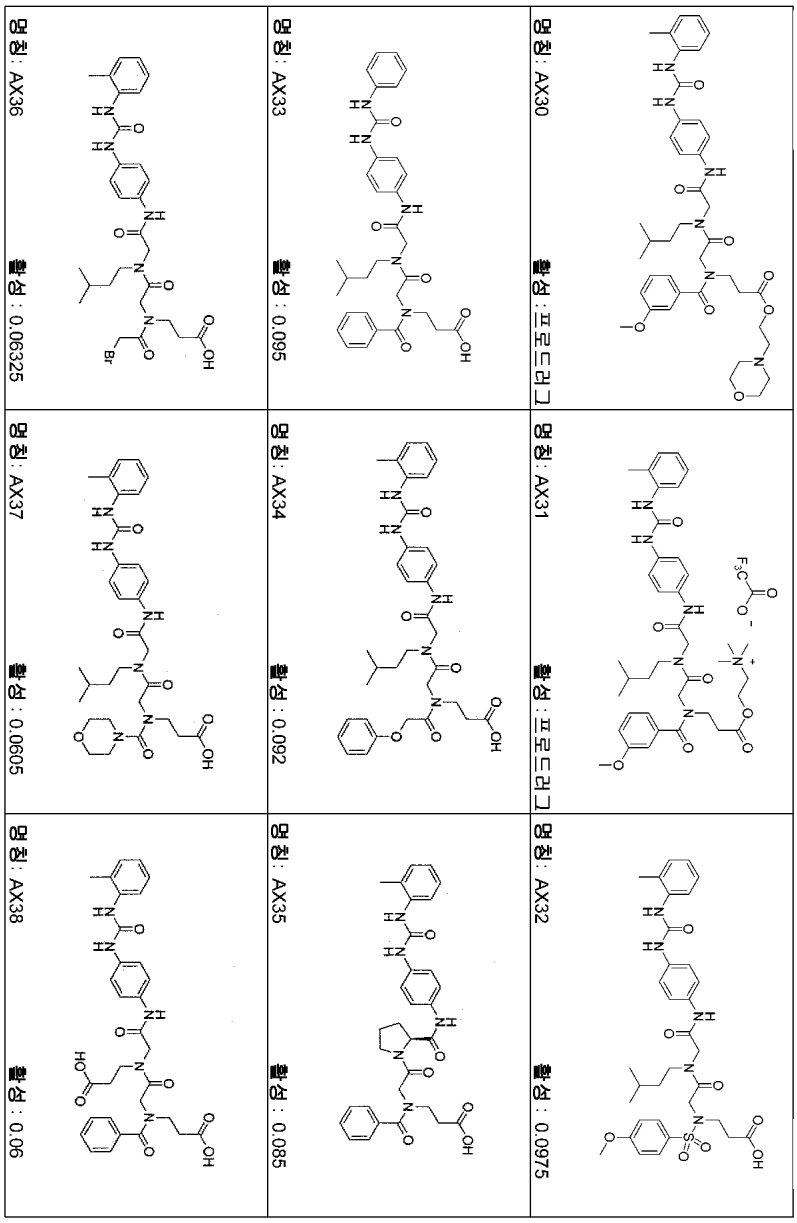
[표 1]-계속

구조-활성 9

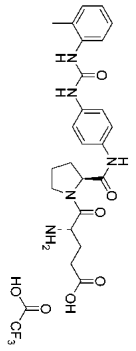
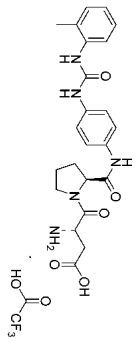
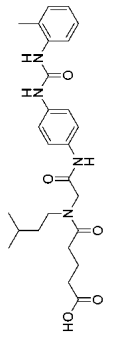
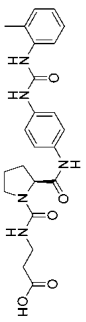
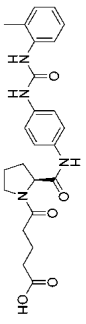
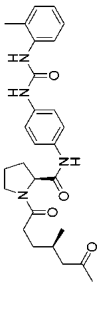
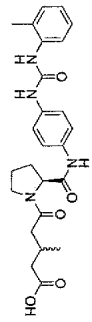
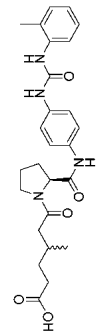
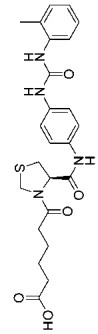
216 화합물

명칭 : AX21 활성 : 0.761	명칭 : AX22 활성 : 0.6365	명칭 : AX23 활성 : 0.563
명칭 : AX24 활성 : 0.3	명칭 : AX25 활성 : 0.2455	명칭 : AX26 활성 : 0.241
명칭 : AX27 활성 : 0.2	명칭 : AX28 활성 : 0.15	명칭 : AX29 활성 : 0.109

[표 1]-계속


구조-활성 9
216 화합물
명칭 : AX30
활성 : 프로드러그
명칭 : AX31
활성 : 프로드러그
명칭 : AX32
활성 : 0.0975
명칭 : AX33
활성 : 0.095
명칭 : AX34
활성 : 0.092
명칭 : AX35
활성 : 0.085
명칭 : AX36
활성 : 0.06325
명칭 : AX37
활성 : 0.0605
명칭 : AX38
활성 : 0.06

[표 1]-계속

구조-활성 9			216 화합물
			
명칭 : CX4 활성 : 2.615	명칭 : CX5 활성 : 1.615	명칭 : CX6 활성 : 1.157	
			
명칭 : CX7 활성 : 0.9	명칭 : CX8 활성 : 0.4805	명칭 : CX9 활성 : 0.332	
			
명칭 : CX10 활성 : 0.2585	명칭 : CX11 활성 : 0.1435	명칭 : CX12 활성 : 0.0605	

[표 1]-계속

구조-활성 9

216 화합물

명칭 : CX13 활성 : 0.0525	명칭 : SX3 활성 : 11.65	명칭 : SX4 활성 : 11.3	
명칭 : SX5 활성 : 7.6	명칭 : SX6 활성 : 6.75	명칭 : SX7 활성 : 5.98333	
명칭 : SX8 활성 : 프로드러그	명칭 : SX9 활성 : 5.125	명칭 : SX10 활성 : .5	

[표 1]-계속

구조-활성 9

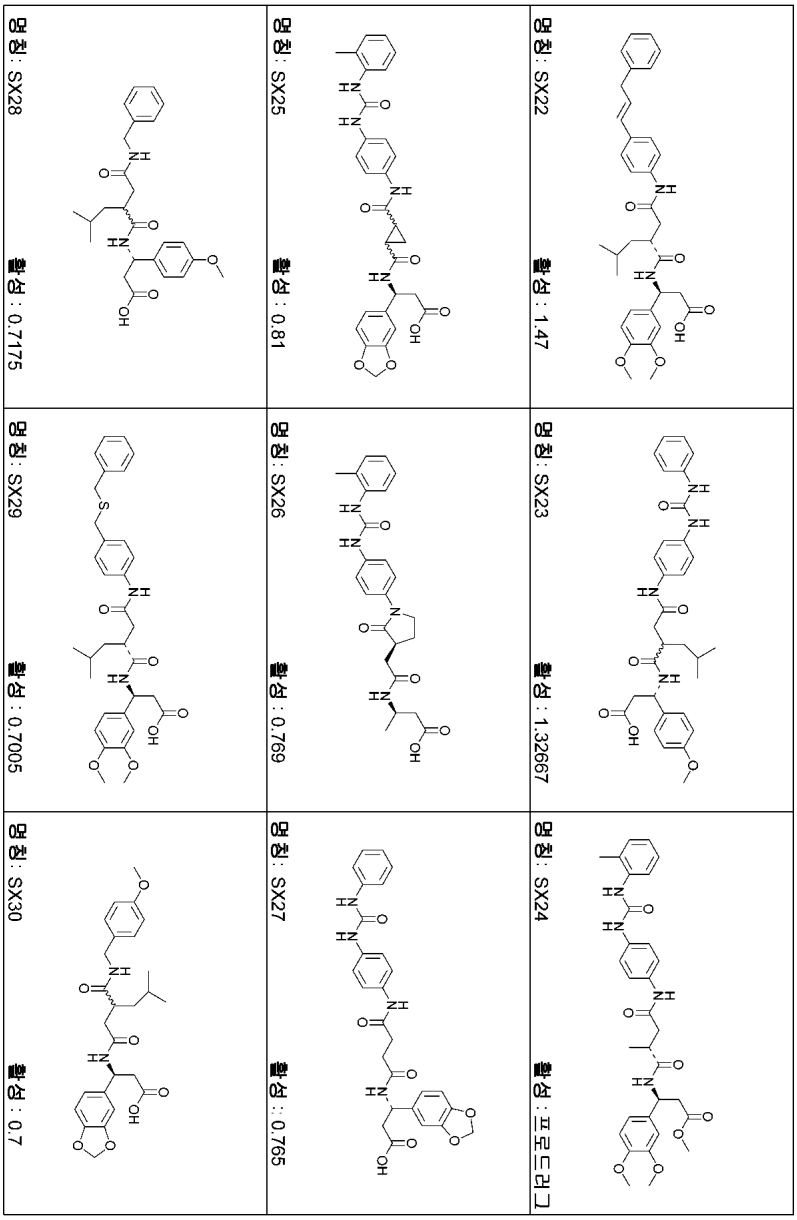
216 화합물

명칭 : SX12 활성 : 3.5	명칭 : SX13 활성 : 3.485	명칭 : SX14 활성 : 3.245	
명칭 : SX15 활성 : 2.995	명칭 : SX16 활성 : 2.5	명칭 : SX17 활성 : 2.31	
명칭 : SX19 활성 : 1.94	명칭 : SX20 활성 : 1.76667	명칭 : SX21 활성 : 1.74	

[표 1]-계속

구조-활성 9

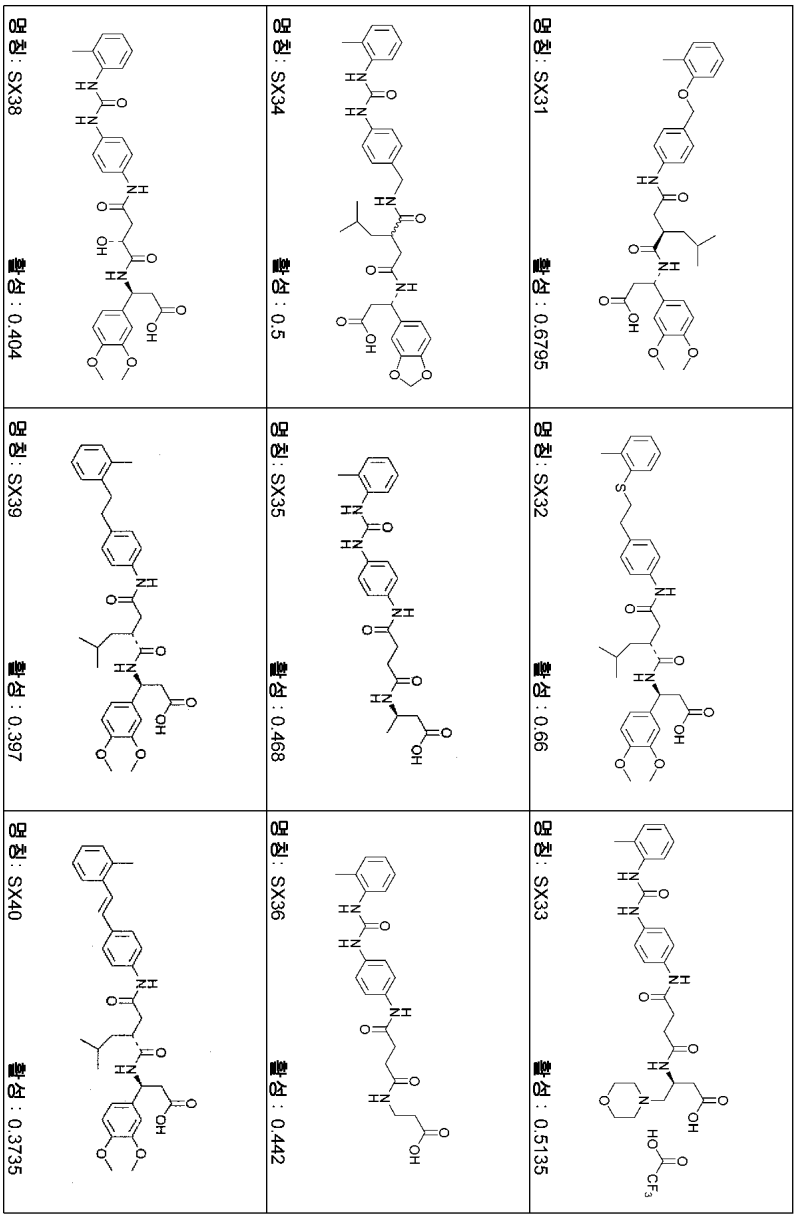
216 화합물



[표 1]-계속

구조-활성 9

216 화합물



[표 1]-계속

구조-활성 9

216 화합물

명칭 : SX41 활성 : 0.3095	명칭 : SX42 활성 : 0.2975	명칭 : SX43 활성 : 0.2405	
명칭 : SX44 활성 : 0.233333	명칭 : SX45 활성 : 0.215667	명칭 : SX46 활성 : 0.2005	
명칭 : SX47 활성 : 0.196	명칭 : SX48 활성 : 0.195	명칭 : SX49 활성 : 0.175	

[표 1]-계속

구조-활성 9

216 화합물

명칭 : SX50 활성 : 0.166667	명칭 : SX51 활성 : 0.1425	명칭 : SX52 활성 : 0.135	
명칭 : SX53 활성 : 0.065	명칭 : SX54 활성 : 0.0585	명칭 : SX55 활성 : 0.0575	
명칭 : SX56 활성 : 0.055	명칭 : MX1 활성 : 0.872	명칭 : MX2 활성 : 0.25	

[표 1]-계속

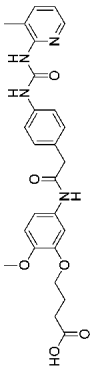
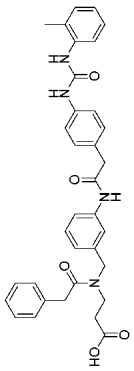
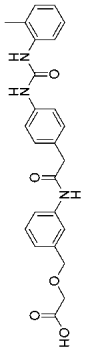
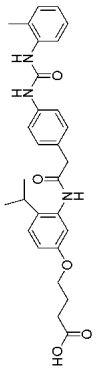
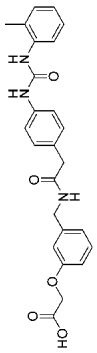
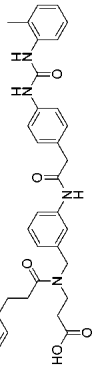
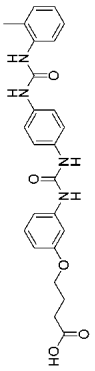
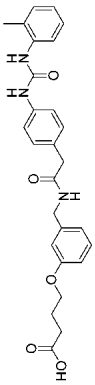
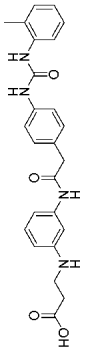
구조-활성 9

216 화합물

명칭 : TX1 활성 : 3.1	명칭 : TX2 활성 : 2.1	명칭 : TX3 활성 : 0.079	
명칭 : RX1 활성 : 프로드러그	명칭 : RX2 활성 : 10.645	명칭 : RX3 활성 : 8.84	
명칭 : RX4 활성 : 4.46	명칭 : RX5 활성 : 3.81	명칭 : RX6 활성 : 2.53	

[표 1]-계속

구조-활성 9

 명칭 : RX7 활성 : 2.295	 명칭 : RX8 활성 : 2.25	 명칭 : RX9 활성 : 2.18	216 화합물
 명칭 : RX10 활성 : 2.046	 명칭 : RX11 활성 : 1.14	 명칭 : RX12 활성 : 1	
 명칭 : RX13 활성 : 0.686333	 명칭 : RX14 활성 : 0.652	 명칭 : RX15 활성 : 0.65	

[표 1]-계속

구조-활성 9

216 화합물

명칭: RX16 활성 : 0.574	명칭: RX17 활성 : 0.406	명칭: RX18 활성 : 0.35	
명칭: RX19 활성 : 0.317	명칭: RX20 활성 : 0.26	명칭: RX21 활성 : 0.2575	
명칭: RX22 활성 : 0.157	명칭: RX23 활성 : 0.143667	명칭: RX24 활성 : 0.1355	

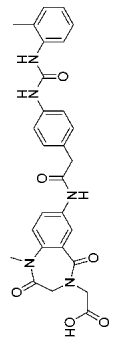
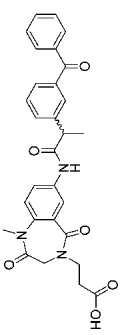
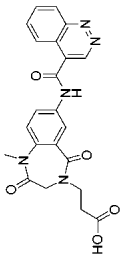
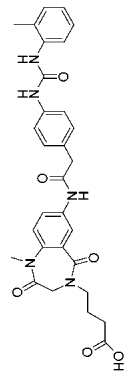
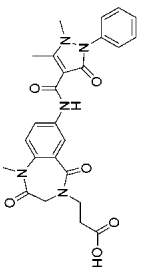
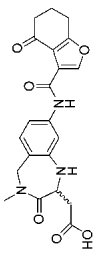
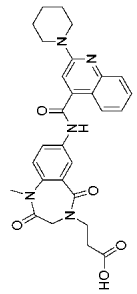
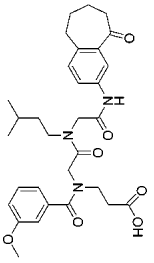
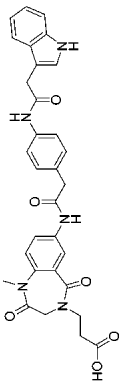
[표 1]-계속

구조-활성 9

명칭 : RX25 활성 : 0.079	명칭 : RX26 활성 : 0.077666	명칭 : RX27 활성 : 0.051	216 화합물
명칭 : QX1 활성 :	명칭 : RX29 활성 :	명칭 : CX14 활성 :	
명칭 : MX3 활성 :	명칭 : RX30 활성 :	명칭 : BX73 활성 :	

[표 1]-계속

구조-활성 9

명칭: BX1  활성 : 19.9333	명칭: BX5  활성 : 17.2	명칭: BX9  활성 : 13.3
명칭: BX3  활성 : 17.5	명칭: BX6  활성 : 15.4	명칭: BX10  활성 : 11.2775
명칭: BX4  활성 : 17.3	명칭: BX7  활성 : 15.3	명칭: BX11  활성 : 9.05

216 화합물

본 발명의 화합물은 임의의 종래의 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 바람직 하게는, 본 발명의 화합물은 용이하게 구입 가능한 출발 물질, 예를 들면 α-아미노산 및 이들 아미노산의 작용기 등가물로부터 화학 합성할 수 있다. 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 발산적 방법(modular method) 및 수렴적 방법(convergent method)도 바람직하다. 수렴적 방법에 있어서, 예를 들면 최종 생성물을 이루는 많은 단편들은 증가하는 분자 사슬에 소량씩 점증적으로 첨가하기보다는 합성 최종 단계에서 한꺼번에 합친다.

또한, 본 발명의 화합물은 선택적인 생물학적 특성을 강화시키기 위해 적합한 작용기를 부가함으로써 변형될 수도 있다. 이러한 변형물은 해당 기술 분야에 알려져 있으며, 주어진 생물학적 시스템(예를 들면, 혈액, 림프계, 중추 신경계)으로 생물학적 침투성을 증가시키고, 경구 이용성을 증가시키며, 주사에 의한 투여를 가능케 하는 용해성을 증가시키고, 신진 대사를 변경시키며, 배설 속도를 변경시키는 것들을 포함한다. 이러한 변형물의 예로는 폴리에틸렌 글리콜에 의한 에스테르화, 피볼레이트(pivolate) 또는 지방산 치환기에 의한 유도화, 카바메이트로의 전환, 방향족 고리의 히드록실화 및 방향족 고리에서 헤테로원자 치환에 의한 것들을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 명세서 전반에 사용된 '환자'라는 용어는 사람을 포함한 포유 동물을 언급한 것이다. '세포'라는 용어는 사람 세포를 포함한 포유 동물 세포를 언급한 것이다.

합성을 종결한 후, 본 발명에 따른 화합물의 활성 및 VLA-4 또는 IIb/IIIa 특이성은 생체외 분석 및 생체내 분석을 이용하여 측정 및/확인하였다.

예를 들면, 본 발명 화합물의 세포 접착 억제 활성은 피브로넥틴 피복된 배양판 또는 CAS1-피복된 배향판에 대한 VLA-4 발현 세포의 결합을 억제하는데 필요한 억제제의 농도를 결정함으로써, 측정할 수 있다. 이러한 분석에 있어서,

미량 역가 웰은 피브로넥틴(CS-1 서열을 함유함) 또는 CS-1를 사용하여 피복한다. CS-1을 사용하는 경우, 상기 CS-1은 웰에 결합시키기 위해서 담체 단백질, 예를 들면 소 혈청 알부민와 결합체를 형성해야 한다. 웰을 피복시킨 후, 시험 화합물은 다양한 농도로 적당하게 표지화된 VLA-4 발현 세포와 함께 첨가된다. 대안적으로, 시험 화합물은 세포를 첨가하기 전에 먼저 웰에 첨가하여 피복된 웰과 함께 항온 처리할 수 있다. 세포는 30 분 이상 동안 웰에서 항온 처리한다. 항온 처리한 후, 웰은 비우고 세척한다. 결합의 억제는 시험 화합물의 다양한 농도 뿐만 아니라 시험 화합물을 전혀 함유하지 않은 대조군 각각에 대하여 배양판에 결합된 형광능 또는 방사능을 정량화함으로써 측정한다.

이러한 분석에 이용할 수 있는 VLA-4 발현 세포는 라모스(Ramos) 세포, 주루크트(Jurkt) 세포, A375 멜라모나(melamina) 세포뿐만 아니라 사람의 말초 혈액 림프구(PBL)를 포함한다. 이러한 세포들은 시중에서 구입 가능한 것으로서, 필요한 경우 형광 처리 또는 방사 처리하여 표지화시킬 수 있다.

또한, 직접 결합 분석(direct binding assay)은 본 발명 화합물의 억제 활성을 정량하는 데 이용할 수 있다. 직접 결합 분석('DBA')에 있어서, 예를 들면 상기 IgGl 분자의 힌지 영역 위에 부착된 VCAM의 최초 2개의 면역글로불린 도메인(D1D2)을 함유하는 VCAM-IgG 융합 단백질('VCAM 2D-IgG')은 마커 효소, 예를 들면 알칼리 성 포스파타아제('AP')와 결합체를 형성한다. 상기 VCAM-IgG 융합물의 합성은 PCT 공개 WO 90/13300호에 개시되어 있는데, 상기 공개 내용은 본 명세서에 참고 인용한다. 그러한 융합물을 마커 효소와 결합체를 형성시키는 것은 해당 기술 분야에 잘 알려진 가교 방법에 의해 이루어질 수 있다.

이어서, VCAM-IgG 효소 결합체는 밀리포어 멀티스크린 분석 시스템(매사추세츠주 베드포드 소재의 Millipore Cop.의 제품)에 포함되어 있는 것과 같은 복수 웰 여과 배양판의 웰 중에 방치된다. 이어서, 시험 억제 화합물은 다양한 농도로 웰에 먼저 첨가된 다음, VLA-4 발현 세포가 첨가된다. 세포, 화합물 및 VCAM-IgG 효소 결합체는 함께 혼합하여 실온에서 항온 처리한다.

항온 처리한 후, 웰은 진공 처리하지만, 세포 및 임의의 결합된 VCAM은 웰에 그대로 방치된다. 결합된 VCAM를 정량화시키는 것은 VCAM-IgG와 결합체를 형성하는 효소에 적절한 착색 물질을 첨가하여 반응 생성물의 양을 결정함으로써, 측정한다. 감소된 반응 생성물은 증가된 결합 억제 활성을 나타낸다. 시험 절차(protocol)은 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다:

A. 분석을 위한 배양판의 제조하는 단계

1. 96 웰 밀리포어 멀티스크린 분석 시스템 여과 배양판 [1] [Millipore Multiscreen Assay System(Millipore Corporation, Bedford, MA), 96 Well Filtration Plate(Catalog #MAHV N45 50), Vacuum Source(Catalog #XX55 000 00), Vacuum Manifold(Catalog # MAVM 096 01): Millipore Multiscreen Assay System Operating and Maintenance]을 블로킹 완충제(1×인산염 완충된 염수, 0.1% Tween 20, 1% BSA)로 실온에서 1시간 이상 블록킹시킨다.

2. 배양판을 진공 매너포울드(Vacuum Manifold)로 진공 처리하고, 배양판을 배수시키면서 분석 완충제(트리스 완충된 염수, 0.1% BSA, 2mM 글루코스, 10 mM HEPES, pH 7.5) 200 ㎕/웰로 세척한다. 이것을 2회 처리한다. 그런 후, 배양판 바닥을 종이 상에 블로팅시켜 과량의 완충제를 제거한다.

B. 분석 시약을 배양판에 첨가하는 단계

3. 완충제 중의 4 ㎍/㎖ VCAMIg-AP 용액(VCAMIg에 거플링된 알칼리성 포스파타아제)을 제조하고, 0.2㎛ 저단백질 결합 주사기 필터(Gelman Sciences #4454)에 여과시킨다. 이 저장 원료로부터, 분석 완충제 중의 VCAMIg-AG의 0.4 ㎍/㎖실험 용액을 제조한다. 0.4 ㎍/㎖ VCAMIg-AP의 25 ㎕를 모든 웰에 첨가한다.

5. 분석 완충제 중의 시험하고자 하는 화합물의 용액을 제조한다. 농도는 원하는 최종 농도의 4배로 만들고, 이어서 3개의 농도를 만든다. 화합물 희석액 25 ㎕을 지정된 웰에 첨가한다.

6. 분석 완충제(시험 화합물 대신) 25 ㎕를 총 결합(TB) 웰에 첨가하고, 분석 완충제 75 ㎕를 세포가 추가적으로 접수되지 않은 비특이적 결합(NSE) 웰에 첨가한다.

7. 주루크트 세포는 원심분리하여 세포 배양 배지를 제거하고, 분석 완충제로 1회 세척한다. 세척된 주르크트 세포를 다시 현탁시켜 2 mM $MnCl_2$ 를 함유한 분석 완충제 중의 농도 6×10/㎖로 만든다. 이 혼합물을 피펫으로 처리하여 균일한 세포 현탁액이 되도록 한다. 세포 현탁액 50 ㎕은 NSB 웰을 제외한 각각의 웰에 첨가한다.

8. 배양판의 측면을 가만히 탭핑하여 내용물을 잘 혼합시킨다. 배양판을 60 분 동안 실온(RT)에서 항온 처리한다.

C. 분석 칼라 현상

9. 배양판을 진공 매니포울드 상에 방치하여 웰의 내용물을 배수시킨다. 내용물을 세정 완충제(1 mM $MnCl_3$ 를 함유한 분석 완충제) 100 ㎕/웰로 2회 세척한다. 배양판을 배수시키고, 종이 타월 상에 블로팅시킨다.

10. 4-니트로 페닐 포스페이트 10 ㎎/㎖를 기질 완충제(0.1 M 글리신, 1 mM $ZnCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, pH 10.5)에 첨가한다. 100 ㎕/웰을 첨가하고, 정확하게 30분 동안 항온 처리한다.

11. 반응을 중단시키고, 3N NaOH 100 ㎕/웰을 첨가한다.

12. 405 ㎚로 설정된 분자 장치 ELISA 배양판 판독기에서 96 웰 배양판을 판독한다. 데이타를 소프트맥스 소프트웨어로 분석한다.

본 발명 화합물의 VAL-4 억제 특이성을 분석 평가하기 위하여, 인테그린의 다른 주요 군, 즉 인테그린 β2 및 인테그린 β3뿐만 아니라 기타 81개의 인테그린, 예를 들면 VLA-5, VLA-6 및 α4β7에 대한 분석을 수행할 수 있다. 이러한 분석은, 적당한 인테그린 발현 세포와 해당 리간드를 대체한 것을 제외하고는, 전술한 접착 억제 분석 및 직접 결합 분석과 유사할 수 있다. 예를 들면, 다형핵 세포(PMN)는 이들 세포 표면에 β2 인테그린을 발현시키고, ICAM에 결합한다. β3 인테그린은 혈소판 응집 반응과 관련이 있고, 억제는 표준 혈소판 응집 반응 분석에서 측정할 수 있다. VLA-5는 Arg-Gly-Asp 서열에 특이적으로 결합하지만, VLA-5은 라미닌에 결합하기도 한다. α4β7은 최근에 밝혀진 VLA-4의 동족체으로서, 피브로넥틴 및 VCAM에 결합한다. α4β7에 대한 특이성은 상기 설명한 VCAM-IgG-효소 마커 결합체와 α4β7을 발현하지만, VLA-4를 발현하지 않은 세포주, 예를 들면 RPMI-8866 세포 또는 JY 세포를 이용하는 결합 분석에서 측정한다.

VLA-4 억제제가 확인된다면, 이들 억제제는 생체내 분석에서 추가 특징이 있을 수 있다. 이러한 분석 시험에 있어서, 동물에서 접촉 과민감성의 억제는, 예를 들면 문헌[P.L. Chisholm 등, 'Monoclonal Antibodies to the Integrin α-4 Subunit Inhibit the Murine Contact Hypersensitivity Response', *Eur. J.Immunol.,* 23, pp. 682-688(1993); 및 'Current Protocols in Immunology', J.E. Coligan, 등, Eds., John Wiley amp; Sons, New York, 1, pp. 4.4.2-4.2.5(1991)]에 개시된 바와 같으며, 상기 개시 내용은 본 명세서에서 참고 인용한다. 이러한 분석에 있어서, 동물의 피부는 자극원, 예를 들면 디니트로플루오로벤젠에 의해 노출되는 것에 의해 그리고 가벼운 물리적인 자극, 예를 들면 날카로운 것으로 가볍게 피부를 긁는 것에 의해 감작시킨다, 회복 기간이 경과된 후, 동물은 다음과 같은 절차에 따라 다시 감작시킨다. 감작시킨지 수 일이 경과된 후, 동물의 한 쪽 귀는 화학적 자극원에 노출시키지만, 나머지 다른 한 쪽 귀는 비자극 대조군 용액으로 처 리한다. 귀를 처리한 후 얼마되지 않아서, 동물은 피하 주사에 의해 VLA-4 억제제가 다양한 투여량으로 투여된다. 세포 유착에 관련된 염증의 생체내 억제는 처리한 귀 대 처리하지 않은 귀에 있어서 동물 귀의 종창 반응을 측정함으로써, 측정한다. 종창은 캘리퍼스 또는 기타 적합한 도구를 사용하여 귀의 두께를 결정함으로써, 측정한다. 이러한 방식에 있어서, 염증을 억제하는데 가장 적합한 것이 본발명의 억제제임을 확인할 수 있다.

본 발명의 억제제를 시험하는데 사용할 수 있는 또 다른 생체내 분석은 양(sheep)의 천식 분석이 있다. 이 분석은 문헌[W.M. Abraham 등, 'α-Integrins Mediate Antigen-induced Late Bronchiral Responses and Prolonged Airway Hyperresponsiveness in Sheep', *J. Clin. Invest.* , 93, pp. 776-87(1994)]에 개시되어 있는 바대로 수행하며, 상기 개시 내용은 본 명세서에서 참고 인용한다. 이 분석은 알러지 양에 있어서 아스카리스(*Ascaris*) 항원 유도된 후기 단계 기도 반응과 기도 과민감성 반응의 억제를 측정한다.

또한, 본 발명은 혈소판 응집 반응 분석에서 시험할 수 있다.

본 발명의 화합물은 무기 또는 유기 산과 무기 또는 유기 염기로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 그러한 산 염의 예로는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비스설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸말레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에 이트, 염화수소, 브롬화수소, 요오드화수소, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트(picrate), 피발레이트(pivalate), 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 들 수 있다. 염기성 염의 예로는 암모늄 염; 알칼리 염, 예를 들면 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들면 칼슘 염 및 마그네슘 염; 유기 염기와의 염, 예를 들면 디시클로헥실아민 염, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민; 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과의 염을 들 수 있다. 또한, 염기성 질소 함유 군은 저급 알킬 할라이드, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 브로마이드, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 요오드; 디알킬 설페이트, 예를 들면 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트; 장쇄 할라이드, 예를 들면 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 브로마이드, 및 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 요오드; 아르알킬 할라이드, 예를 들면 벤질 및 페닐 브로마이드; 기타를 들 수 있다. 따라서, 수용성 또는 지용성 생성물 또는 수분산성 또는 오일 분산성 생성물이 얻어진다

.

본 발명의 화합물은, 경구 투여, 비경구 투여, 흡입 분무에 의한 투여, 국부 투여, 직장 투여, 비측 투여, 협측 투여, 질내 투여 또는 이식된 저장소에 통한 투여를 수행할 수 있는 약학 조성물로 제제화할 수 있다. 본 명세서에 사용된 '비경구 투여'라는 용어는 피하내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내 주사, 흉골내, 초 내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 기법 또는 주입 기법을 포함한다.

본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 임의의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염과 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 '담체'라는 용어는 약학적으로 허용 가능한 보조제 및 부형제를 포함한다. 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체는 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 사람 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 인산염과 같은 완충제 물질, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 일부 글리세라이드 혼합물, 물, 프로타민 설페이트, 일수소인산나트륨, 이수소인산칼륨, 염화나트륨, 아연 염과 같은 염 또는 전해질, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 우드 지방을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

본 발명에 따라, 약학 조성물은 살균된 주사 가능한 제제의 형태로, 예를 들면 살균된 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액으로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 해당 기술 분야에 알려진 기법에 의해 제제화할 수 있다. 또한, 살균된 주사 가능한 제제는 비경구 투여 가능한 비독성 희석제 또는 용매 중의 살균된 주사 가능한 용액 및 현탁액, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 이용할 수 있는 허용 가능한 부형제 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 살균된 경화성 오 일은 용매 및 현탁 매질로서 통상적으로 사용할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성된 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 비롯한 임 임의의 경화성 오일 혼합물이 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면 올레인산 및 이것의 글라세라이드 유도체는, 약학적으로 허용 가능한 천연 오일, 예를 들면 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들 오일의 폴리옥시에틸화된 변형물이 유용한 것 처럼, 주사제의 제제에 유용하다. 또한, 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들면 Ph. Helv 또는 유사 알콜류를 포함할 수도 있다.

본 발명의 약학 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 수성 용액을 포함한 임의의 허용가능한 투여 형태로 경구 투여할 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

경구용 정제인 경우에 있어서, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 또한, 전형적으로 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제을 첨가한다. 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 무수 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구용으로 필요하는 경우, 활성 성분은 유화제 또는 현탁제와 배합한다. 필요한 경우, 또한 특정 감미제, 향미료 또는 착색제를 첨가할 수도 있다.

대안적으로, 본 발명의 약학 조성물은 직장내 투여용인 좌약 형태로 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 활성 성분을 실온에서 고형화시키지만, 직장내 온도에서 액상화시켜 직장내에서 약물을 방출할 수 있는 적합한 비자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 부형제 물질은 코코아 버터, 비스왁스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

또한 본 발명의 약학 조성물은, 특히 눈 질환, 피부 질환 또는 하부 장관(intestinal tract) 질환의 치료 표적부가 국부적 부착에 의해 용이하게 출입 가능한 영역 및 기관을 포함하는 경우, 국부 투여할 수도 있다. 그러한 영역 또는 기관 각각에 적합한 국부용 제제는 용이하게 제조된다.

하부 장관용 국부 투여는 직장 좌약 제제(상기 참조)에 또는 적합한 관장 제제에 유효하다. 또한, 국부 경피용 패치도 사용할 수 있다.

국부 투여인 경우, 약학 조성물은 1종 이상의 담체 중에 용해되거나 현탁되어 있는 활성 화합물을 함유하는 적합한 연고 형태로 제제화할 수 있다. 본 발명 화합물을 국부 투여하기 위한 담체는 미네랄 오일, 액상 페트롤륨, 백색 페트롤륨, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 대안적으로, 약학 조성물은 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 중에 현탁되거나 용해되어 있는 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화할 수 있다. 적합한 담체로는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아일(cetearyl) 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 들 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

안과용인 경우, 약학 조성물은 벤질알코늄 클로라이드와 같은 방부제를 사용하거나 사용하지 않은 채로, 등장성의 pH 조정된 살균 염수 중의 미소적화된 용액으로서 또는 바람직하게는 등장성의 pH 조정된 살균 염수 중의 용액으로서 제제화 할 수 있다. 대안적으로, 안과용인 경우, 약학 조성물은 페트롤라튬과 같은 연고로 조제할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은, 분무기를 사용하는 비강 에어로졸 또는 흡입, 건성 분말 흡입기 또는 측량 흡입기를 통해 투여할 수도 있다. 그러한 조성물은 약학 제제 분야에 공지된 기술에 따라 제조하며, 벤질 알콜 또는 다른 적당한 방부제, 생체내 이용율을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액 상태로 제조할 수도 있다.

담체 물질과 혼합되어 단일 투여 형태로 제조될 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 대상, 및 구체적 투여 방식에 따라 달라지게 된다. 그러나, 각 환자에 대한 특이적 투여량 및 처방은, 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 식이 요법, 투여 시간, 배설량, 약물 조합, 및 치료 의사의 판단과 치료받는 구체적 질병의 심각도를 비롯한 각종 인자에 따라 좌우된다. 활성 성분의 양은 또한, 임의의 경우 이 성분과 함께 투여되는 치료제 또는 예방제의 여부에 따라 좌우될 수도 있다.

본 발명의 화합물의 투여량 및 투여 속도는, 억제제의 성질, 환자 사이즈, 치료 목적, 치료하고자 하는 병리의 성질, 사용되는 구체적 약학 조성물, 치료 의사의 판단 등의 각종 인자에 따라 좌우될 것이다. 투여량은, 활성 성분 화합물의 경우, 약 0.001 내지 약 100 mg/kg (체중)/일(日), 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/일이 유용하다.

또다른 실시 형태에 따르면, 본 발명의 화합물을 함유한 조성물은 또한 코르 티코스테로이드, 기관지 확장제, 천식 치료제(마스트 세포 안정화제), 소염제, 류마티스 치료제, 면역 억제제, 항 대사제, 면역 조절제, 건선 치료제 및 당뇨병 치료제로 이루어진 군 중에서 선택된 추가 제제를 함유할 수도 있다. 이들 각 종류에 해당하는 구체적 화합물은, 본원 명세서에서 참고로 인용하고 있는 문헌 [*Comprehensive Medicinal Chemistry* , 퍼가몬 프레스, 옥스포드, 잉글랜드, 970-986(1990)]의 적당한 서두부에 나열된 것들 중에서 임의로 선택될 수 있다. 또한, 이러한 군에는, 소염제(테오필린, 설파살라진 및 아미노살리실레이트), 면역 억제제(시클로스포린, FK-506 및 라파마이신), 항대사제(시클로포스파미드 및 메토트렉세이트), 흡입, 경구 또는 국소 용도(스테로이드) 및 면역 조절제(인터페론)가 있다.

다른 실시 형태에 따르면, 본 발명은 세포 유착 관련 염증 및 세포 유착 관련 면역 반응 또는 자가 면역 반응을 예방하거나 또는 억제하는 방법을 제공한다. VLA4와 관련된 세포 유착은, 각종 염증, 면역 질환 및 자가 면역 질환에 중추적인 작용을 한다. 따라서, 본 발명의 화합물에 의한 세포 유착 억제 효과는, 염증, 면역 질환 및 자가 면역 질환[예, 관절염, 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후근, 심장 혈관 질환, 혈전증 또는 유해한 혈소판 응집, 타가 이식 거부, 종양 질환, 건선, 다발성 경화증, CNS 염증, 크론병, 궤양성 대장염, 사구체 신염 및 관련 염증 신장염, 당뇨병, 안구 염증(예, 포도막염), 아테롬성 경화증, 염증 및 자가 면역 질환]의 치료법 또는 예방법에 이용될 수 있다. 본 발명은 또한 상기 VLA-4에 의한 세포 유착 억제제를 함유한 약학 제제, 및 세포 유착 억제에 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법을 사용하여 치료하고자 하는 질병은 천식, 관절염, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 심장 혈관 질환, 혈전증 또는 유해한 혈소판 응집, 타가 이식 거부, 종양 질환, 건선, 다발성 경화증, CNS 염증, 크론병, 안구 염증(예, 포도막염), 아테롬성 경화증, 이식 거부, 당뇨병 및 염증성 장기 질환 중에서 선택되는 것이 바람직하다.

이들 방법은, 본 발명의 화합물을, 단일 치료법(monotherapy)으로, 또는 염증 억제제나 면역 억제제와 함께 사용할 수 있다. 그러한 조합 치료법으로는, 상기 제제들을 단일 투여 형태 또는 다회 투여 형태로 동일한 시간 또는 다른 시간대에 투여하는 방식이 있다.

AX7의 제조

A) 0°C 하의 NMP(20 mL) 중의 β-알라닌 t-부틸 에스테르(67 mg, 0.124 mmol) 용액에 NMP(10 ml) 중의 벤질 2-브로모아세테이트 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물은, 0°C에서 4 시간 및 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 EtOAc(150 mL)로 희석하고, 물(50 mL x 2), 포화 염화나트륨(30 mL)으로 세척한 후 황산나트륨으로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 잔류물은 헥산/EtOAc(1:1)를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 아민 210 mg(72%)을 얻었다. 이 아민(160 mg, 0.55 mmol)의 5°C 하 CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 용액에 Et_3N(167 mg, 1.65 mmol)의 존재 하에서 p-아니소일 클로라이드를 적가하였다. 18 시간 동안 실온에서 교반한 후, 이 혼합물을 Et_2O(150 mL) 로 희석하고, 5% 구연산(30 mL), 포화 $NaHCO_3$ (30 mL), 포화 NaCl(30 mL)로 세척한 후 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 헥산/EtOAc(2:1)을 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피를 통해 잔류물을 정제하여 목적 생성물 230 mg(98%)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.33(m,7H,Ar), 6.80(m,2H,Ar), 5.15(s,2H,Bn), 4.19(m, 2H), 3.79(s, 3H, OMe), 2.62(m, 2H), 2.55(m,2H), 1.40(s, 9H); TLC, 헥산/EtOAc(1:1), R_f =0.43.

B) 단계 A의 화합물(170 mg, 0.4 mmol), 10% $Pd(OH)_2$ (140 mg, 0.1 mmol) 및 EtOAc(30 mL)을 실온에서 H_2 (1 기압) 대기 하에 18 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액은 감압 하에 농축시켜 목적 화합물 100 mg (74%)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.32(m,2H,Ar), 6.88(m,2H,Ar), 4.16(s,2H), 3.79(s, 3H, OMe), 3.67(m, 2H), 2.55(m,2H), 1.40(s, 9H); TLC, 10% MeOH/$CHCl_2$, R_f=0.09.

C) DMF(1.0 mL) 중의 단계 B의 화합물(50 mg, 0.148 mmol)을 15 시간 동안 EDC/HCl(34 mg, 0.178 mmol)에 의해 활성화시켰다. 활성화된 산은 실온에서 33 mg, 0.148 mmol)과 18 시간 동안 혼합하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% 구연 산, 포화 $NaHCO_3$로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 목적 화합물 67 mg(84%)을 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 9.60-6.61(m,10H,Ar+NH), 4.25-3.30(m,9H), 3.13-2.48(m, 4H), 1.54(m,2H), 1.34(s,9H), 1.18(m,1H), 0.84(m,6H), MS, m/z 540($C_{26}H_{33}N_3O_6$, M^++1=540).

D) CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 단계 C의 화합물(67 mg, 0.124 mmol) 용액을 TFA(5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 실온에서 교반한 후, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 비닥(Vydac) 역상 C18 컬럼(22 mm X 25 cm) 상에서 15% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)에서 40% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)로의 구배를 사용하여 10 mL/분의 유속 하에 정제하므로써 AX7(10.0 mg, 17% 분리 수율)을 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 9.94(m,1H), 7.59-6.91(m,9H), 4.36-4.03(m,4H), 3.76(s,3H,OMe), 3.53-3.11(m,4H), 2.59(m,2H), 1.52-0.71(m,9H); MS, m/z 484($C_{26}H_{33}N_3O_6$, M^++1=484).

BX17의 제조

A) 물(70 mL) 중의 2-메틸아민-5-요오도벤조산(6.93 g, 25 mmol) 및 Na_2CO_3 (2.65 g) 용액에 톨루엔 중의 포스겐 용액(1.93 M, 20 mL, 38.5 mmol)을 적가하였다. 4 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 수거 하였다, 고형물은 물(100 mL x 2)로 세척하고 건조시켜 목적 화합물 5.9 g(78%)을 얻었다. DMF(50 mL) 중의 상기 고형물(5.33 g, 17.6 mmol), β-알라닌 에틸 에스테르 염산염(3.07 g, 20 mmol), Et_3N(2.23 g, 23 mmol)과 4-디메틸 아미노피리딘(50 mg, 0.41 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 60℃에서 가열하였다. 이 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물은 EtOAc(90 mL)로 희석하고, 물, 포화된 $NaHCO_3$ 및 포화된 NaCl로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 목적 화합물 5.7 g(86%)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.52-7.46(m,2H,Ar+NH), 6.67(s,1H,NH), 6.40(J=8.7Hz, 1H, Ar), 4.14(q,J=7.2Hz, 2H), 3.61(q, J=6.0 Hz, 2H), 2.79(s, 3H, N-Me), 2.58(t, J=6.0 Hz, 3H), 1.24(t, J=7.1 Hz, 3H); MS, m/z 399($C_{13}H_{17}N_2O_3I$, M^++Na=399).

B) 단계 A의 화합물(3.76 g, 10 mmol), α-브로모아세틸 브로마이드(3.03 g. 15 mmol), CH_2Cl_2 (25 mL)과 물(25 mL)의 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 분리 후, 유기층을 5% 구연산 및 포화된 $NaHCO_3$으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 목적 화합물 4.2 g(85%)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.87-7.80(m,2H,Ar), 7.06(m,J=8.2Hz, 1H, Ar), 6.75(s,1H,NH), 4.12(q,J=7.1Hz, 2H), 3.73-3.57(m, 4H), 3.14(s, 3H, N-Me), 2.56(t,J=5.8 Hz, 3H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H).

C) DMF(20 mL) 중의 단계 B의 화합물(3.1 g, 6.24 mmol)과 Ca_2CO_3 (3.05 g, 9.36 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 하에 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc(90 mL)로 희석하고, 물, 5% 구연산 및 포화 $NaHCO_3$로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 잔류물은 용출제로서 헥산/EtOAc(1:2)를 사용하여 섬광 크로마토그래피로 정제함으로써 목적 화합물 1.65 g(64%)을 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 8.29(d, J=1.8Hz, 1H), 7.76(m,1H), 6.90(d, J=8.6 Hz, 1H), 4.10(q,J=7.1Hz, 2H), 4.40-3.83(m, 4H), 3.32(s, 3H, N-Me), 2.77-2.56(m, 2H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H); TLC, 헥산/EtOAc(1:1), R_f=0.22.

D) DMF(10 mL) 중의 단계 C의 화합물(100 mg, 0.24 mmol), 2-메틸 페닐우레아페닐아민(87 mg, 0.36 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (17 mg, 0.024 mmol)과 Bu_3N (89 mg, 0.48 mmol)의 혼합물을 CO(1 기압) 하에 100℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 EtOAc(90 mL)로 희석하고, 5% 구연산 및 포화 $NaHCO_3$로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 잔류물은 CH_2Cl_2 중의 5% MeOH를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 목적 화합물 40 mg(30%)을 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 9.18(m,1H), 8.55(s,1H), 8.19(d, J=8.5Hz, 1H), 7.69(s,1H), 7.41(d, J=8.3Hz, 3H), 7.24-7.09(m,7H), 4.10(t, J=7.1Hz, 2H), 4.01-3.85(m,4H), 3.36(s,3H,N-Me), 2.70-2.59(m, 2H), 2.24(s, 3H, Me), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H); MS, m/z 580($C_{30}H_{31}N_5O_6$, M^++Na=580); TLC, CH_2Cl_2 중의 5%

MeOH, R_f=0.56.

E) MeOH (4 mL) 중의 단계 D의 화합물(20 mg, 0.036 mmol) 용액을 LiOH(2N, 2 mL) 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, TFA로 산성화시켰다(pH = 5.6까지). 생성물은 비닥 역상 C18 컬럼(22 mm x 25 cm) 상에서 15% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)에서 27% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)로의 구배를 사용하여 10 mL/분의 유속 하에 정제하므로써 BX17(12.0 mg, 63% 분리 수율)을 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 9.02(s,1H), 8.34(s,1H), 8.16(d, J=8.5Hz, 1H), 7.91-6.90(m, 11H), 4.11-3.75(m,4H), 3.33(s, 3H, N-Me), 2.88-2.56(m,2H), 2.24(s, 3H, Me); MS, m/z 530($C_{28}H_{27}N_5O_6$, M^++1=530).

BX31의 제조

A) 실온에서 피리딘(48 mL) 중의 3-메틸-4-니트로벤조산(3.62 g, 20 mmol) 용액에 벤젠 설포닐 클로라이드(7.1 g, 40 mmol)를 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 혼합물을 5℃로 냉각시키고 t-부틸 알콜(4.44 g, 60 mmol)을 첨가하였다. 생성 된 혼합물은 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 물과 얼음 혼합물(200 mL, 1:1)에 부었다. 고형물을 수거하고, 물(30 mL x 3)로 세척하였다. 진공 하에 건조시킨 후 에스테르 4.6 g(37%)을 얻었다.

상기 에스테르(3.55 g, 15 mmol)의 실온 하의 CCl_4 (50 mL) 중 용액에 N-브로모숙신이미드(2.94 g, 16.5 mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(182 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 18 시간 동안 환류시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 잔류물은 헥산/EtOAc(19:1)를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 브롬화물 1.90 g(40%)을 황색 오일 상태로 얻었다.

CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 브롬화물(1.57 g, 10 mmol) 용액을 실온에서 메틸 아민 용액(THF 중의 2N, 30 mL, 60 mmol)에 60 분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물은 18 시간 동안 실온에서 교반한 후 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (80 mL) 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ (20 mL) 및 포화 NaCl(20 mL)로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 잔류물은 헥산/EtOAc(1:1)를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 810 mg(61%)을 담황색 오일 상태로 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 8.47(s,1H), 8.15(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69(d, J=8.0Hz, 1H), 4.02(s, 2H, Bn), 2.43(s, 3H, Me), 1.62(s, 1H, NH), 1.58(s, 9H); TLC, 헥산/EtOAc(1:1), R_f=0.27.

B) CH_2Cl_2 (50 mL) 중의 단계 A의 화합물(810 mg, 3.05 mmol), 디-t-부틸 디카르보네이트(1.33 g, 6.1 mmol)와 Et_3N(926 mg, 9.15 mmol)의 혼합물을 18 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하고, 5% 구연산, 포화된 $NaHCO_3$로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 잔류물은 헥산/EtOAc(3:1)를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 생성물 1.06 g(95%)을 얻었다.

보호된 아민(1.06 g, 2.9 mmol), 10% Pd/C (300 mg, 0.28 mmol)와 EtOH(40 mL)의 혼합물을 실온에서 H_2 (50 psi) 대기 하에 18 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액은 감압 하에 농축시켰다. 잔류물은 헥산/EtOAc(4:1)를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 620 mg(64%)을 얻었다

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.72-7.65(m, 2H, Ar), 6.56(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 5.06(s, 2H, NH), 4.32(s, 2H, Bn), 2.73(s, 3H, Me), 1.55(s, 9H), 1.45(s, 9H); TLC, 헥산/EtOAc(3:1), R_f=0.49.

C) MeOH(30 mL) 중의 단계 B의 화합물(0.62 g, 1.84 mmol)과 디메틸 아세틸렌 디카르복실레이트(275 mg, 1.93 mmol)의 혼합물을 질소 대기 하에서 1 시간 동안 환류시켰다. 과량의 용매를 제거한 후, 첨가 생성물 0.85 g(96%)을 얻었다. 이들 첨가 생성물(0.85 g, 1.78 mmol), 10% Pd/C(300 mg, 0.28 mmol)과 EtOH(40 mL) 의 혼합물을 H_2 (40 psi) 대기 하에서 5 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과하고, 여액은 저온 하에 농축시켰다. 잔류물은 헥산/EtOAc(3:1)를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피를 통해 정제하여 환원 생성물 0.75 g(88%)을 얻었다.

실온 하의 CH_2Cl_2 (30 mL) 중의 상기 환원 생성물(0.99 g, 2.06 mmol) 용액을 TFA(10 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 농축시켜 목적 화합물 0.68 g(99%)을 TFA 염으로 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 8.57(s,1H,NH), 7.89(s,1H,Ar), 7.79(d, J=9.0Hz, 1H, Ar), 6.76(d, J=8.8Hz, 1H, Ar), 6.34(d, J=8.6 Hz, 1H, NH), 4.64(m, 1H), 3.64(s, 3H, Me), 3.61(s, 3H, Me), 3.05-2.87(m, 2H), 2.43(s, 3H, N-Me); MS, m/z 325($C_{15}H_{20}N_2O_6$, M^++1=325); TLC, CH_2Cl_2 중의 10% MeOH, R_f=0.13.

D) MeOH(30 mL) 중의 단계 C의 화합물(200 mg, 0.62 mmol)과 NaOMe(0.5 N, 2.47 mL, 1.23 mmol)의 혼합물을 질소 대기 하에서 5 시간 동안 환류시켰다. 0℃로 냉각시킨 후, HCl(1N, 2 mL)을 첨가하였다. 과량의 용매를 제거한 후, 잔류물은 MeOH/CH_2Cl_2 (1:9)를 용출제로 사용하는 섬광 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 산 110 mg(82%)을 담황색 고형물 상태로 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 7.58(s,1H,Ar), 7.53(d, J=8.5Hz, 1H, Ar), 6.62(s, 1H, NH), 6.56(d, J=8.5 Hz, 1H, Ar), 5.45(d, J=16.4 Hz, 1H, Bn), 5.16(s, 1H), 3.92(d, J=16.6Hz, 1H, Bn), 3.59(s, 3H, Me), 2.90(s, 3H, Me), 2.76(m,2H); MS, m/z 293($C_{14}H_{16}N_2O_5$, M+1=293); TLC, CH_2Cl_2 중의 10% MeOH, R_f=0.47.

E) DMF(1.0 mL) 중의 단계 D의 산(45 mg, 0.154 mmol)을 EDC/HCl(35.5 mg, 0.185 mmol)에 의해 15 분 간 활성화시켰다. 활성화된 산은 실온에서 72 시간 동안 2-메틸페닐우레아페닐아민(41 mg, 0.169 mmol)과 혼합하였다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% 구연산 및 포화된 $NaHCO_3$로 세척한 후 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기 용액은 감압하에 농축시켜 목적 화합물을 82% 수율로 얻었다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 9.70-6.40(m,15H), 5.50(m,1H,Bn), 5.11(m,1H), 3.90(m,1H,Bn), 3.60(s, 3H,OMe), 2.92(s, 3H, Me), 2.81-2.48(m,2H), 2.23(s, 3H, Me); MS, m/z 538($C_{28}H_{29}N_5O_5$, M+Na=538).

(DMSO-d_6,300 MHz,ppm) 9.70-6.40 (m, 15H), 5.50 (m, 1H, Bn), 5.11 (m, 1H), 3.90 (m, 1H, Bn), 3.60 (s, 3H, OMe), 2.92 (s, 3H, Me), 2.81-2.48 (m, 2H), 2.23 (s, 3H, Me); MS, m/z 538 (M+Na의 $C_{28}H_{29}N_5O_5$는 538을 필요로 한다.)

F) 메탄올(3mL) 내의 단계 E로부터 얻어진 화합물 용액(65mg, 0.13 mmol)을 LiOH 수용액(2N, 1mL)으로 처리했다. 이 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, TFA로 산성화(pH가 5 내지 6이 될 때까지)시켰다. 이 생성물을 10mL/min의 유속으로 15% CH_3CN/H_2O(0.1 % TFA) 부터 32% CH_3CN/H_2O(0.1% TFA)까지의 선형 경사도를 사용한 Vydac 역상 C18 칼럼(22mm×25cm)으로 정제하여 BX31(분리된 수득물 15mg, 23%)을 얻었다: ^{1}H NMR (DMSO-D_6, 300 MHz, ppm) 9.73 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.89-6.40 (m, 13H), 5.52 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.88 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H, NMe), 2.82-2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H, Me); MS, m/z 502 (M^++1의 $C_{27}H_{27}N_5O_5$는 502를 필요로 한다.).

BX36의 제조

A) 실온에서 피리딘(100mL)내의 4-메틸-3-니트로벤조산 용액(10g, 55mmol)에 벤젠 술포닐 클로라이드(19.4g, 110mmol)를 첨가했다. 10분간 교반한 후에, 그 혼합물을 5℃로 냉각시키고 t-부틸 알코올(12.2g, 165mmol)을 첨가했다. 이 결과 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 이 혼합물을 얼음과 물의 혼합액

(500mL;1:1)에 붓고, 고체를 수거한 다음 물(30mL×3)로 세정했다. 진공하에서 건조시켜, 12.5g(96%)의 에스테르를 얻었다.

실온에서 CCl_4 (50mL) 내의 상기 에스테르 용액(7.1g, 30mmol)에 N-보로석신이미드(N-borosuccinimide)(5.88g, 32mmol) 및 벤족실 퍼옥사이드(727mg, 3mmol)를 첨가했다. 이 혼합물을 18시간 동안 환류(還流)시켰다. 과잉 용매를 제거한 후, 잔류물을 헥산/EtOAc(19:1)을 용리액으로 사용하는 플래쉬 크로마트그래피로 정제시켜 황색 오일 상태의 8.0g(91%)의 브롬화물을 얻었다. 메틸 아민 용액(THF 내의 2N; 30mL; 60mmol)에 CH_2Cl_2 (20mL)내의 브롬화물 용액(3.16g, 10mmol)을 실온에서 60분간에 걸쳐 첨가했다. 이 결과 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시킨 후 진공상태에서 농축했다. 이 잔류물을 CH_2Cl_2 (80mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ (20mL) 및 포화 NaCl(20mL)로 세정한 다음 Na_2SO_4로 건조시킨다. 과잉 용매를 제거한 후, 잔류물을 hexane/EtOAc(1:1)을 용리액으로 사용하는 플래쉬(flash) 크로마토그래피로 정제시켜,담황색 오일 상태의 목적 아민 1.43g(54%)을 얻었다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 8.47 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H, Bn), 2.43 (s, 1H, NH), 1.62 (s, 1H, NH), 1.58 (s, 9H); TLC, CH_2Cl_2 내의 10% MeOH, R_f = 0.49.

B) 단계 A로부터 얻어진 화합물의 혼합물 즉(1.09g; 3.45mmol), 디-t-부틸 디카보네이트(di-t-butyl dicabonate)(1.5g, 6.9mmol) 및 Et_3N(1.05g, 10.35mmol)을 CH_2Cl_2 (50mL) 내에서 18시간 동안 교반했다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2 (50mL)로 희석한 후, 5% 시트르산 및 포화 $NaHCO_3$로 세정한 다음 Na_2SO_4로 건조시켰다. 과잉 용매를 제거한 후, 잔류물을 헥산/EtOAc(3:1)을 용리액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 1.16g(92%)의 생성물을 얻었다.

프로텍티드 아민(1.16g; 3.17mmol), 10% Pd/C(300mg, 0.28mmol) 및 에탄올 (40mL) 혼합물을 수소(50 psi) 대기하의 실온에서 18시간 동안 교반했다. 이 혼합물을 여과하고, 여과물은 감압하에서 농축했다. 그 잔류물을 헥산/EtOAc(4:1)을 용 리액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 0.78g(73%)의 목적 화합물을 얻었다: ^{1}H NM

R (CDCl $_3$, 300 MHz, ppm) 7.25-7.0 (m, 3H, Ar), 4.60 (s, 2H, NH), 4.34 (s, 2H, Bn), 2.71 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); TLC, 헥산/EtOAc(4:1), R $_f$ = 0.29.

C) 메탄올(30mL) 내의 단계 B로부터 얻어진 화합물(0.78g; 2.32 mmol)과 디메틸 아세틸렌 디카르복실레이트(dimethyl acetylene dicarboxylate)(363mg; 2.55mmol)의 혼합물을 질소 대기하에서 2시간 동안 환류시켰다. 과잉 용매를 제거한 후, 1.05g(95%)의 부가물(附加物)을 얻었다. 이 부가물(1.05g, 2.2mmol), 10% Pd/C(300mg, 0.28mmol) 및 에탄올(40mL) 혼합물을 수소(50psi) 대기하의 실온에서 6시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 여과하고 그 여과물을 감압하에서 농축시켜 0.99g(94%)의 환원된 생성물을 얻었다.

실온에서 CH $_2$Cl $_2$ (30mL) 내의 상기 환원된 생성물 용액(0.99g, 2.06mmol)을 TFA(15mL)로 처리했다. 이 반응은 4시간 동안 교반되었다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시켜 TFA 염 상태의 0.90g(99%)의 목적 생성물을 얻었다: ^{1}H NMR (DMSO-d ^{6}, 300 MHz, ppm) 8.63 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 3H, Ar), 5.96 (d, J=8.8 Hz, 1H, NH), 4.53 (m, 1H), 4.15 (m, 2H, Bn), 3.64 (s, 3H, Me), 3.62 (s, 3H, Me), 3.04-2.85 (m, 2H), 2.57 (s, 3H, Me); TLC, CH $_2$Cl $_2$ 내의 10% 메탄올, R $_f$ =0.22.

D) MeOH(60mL) 내의, 단계 C로부터 얻은 화합물(550mg; 1.70mmol)과 NaOMe (0.5N; 6.8mL; 3.4mmol)의 혼합물을 질소 대기하에 하루밤 동안 환류시켰다. 0 ^{E}C 까지 냉각한 후에 HCl(1N, 5mL)을 첨가했다. 과잉 용매를 제거한 후, 잔류물을 MeOH/CH $_2$Cl $_2$ (1:9)를 용리액으로 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여, 담황색 고체 상태의 목적한 산 200g(40%)를 얻었다: ^{1}H NMR (DMSO-d ^{6}, 300 MHz, ppm) 7.18 (s, 1H, Ar), 7.04 (s, 2H, Ar), 6.17 (s, 1H, NH), 5.47 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H, Me), 2.89 (s, 3H, Me), 2.83-2.60 (s, 2H); MS, m/z 291 (M-1의 C $_{14}$H $_{16}$N $_2$O $_6$ 는 291을 필요로 한다.); TLC, CH $_2$Cl $_2$ 내의 10% 메탄올, R $_f$ =0.22.

E) DMF(0.5mL) 내의 단계 D(50mg, 0.17mmol)로부터 얻은 산을 15분 동안 EDC(39mg, 0.204mmol)로 활성화시켰다. 이 활성화된 산을 실온에서 96시간동안 2-메틸페닐우레아페닐아민(45mg, 0.188mmol)과 결합시켰다. 이 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 5% 시트르산과 포화 NaHCO $_3$로 세정한 후, Na $_2$SO $_4$로 건조시켰다. 이 유기 용액을 감압하에서 농축시켜 수득률 10%로 목적 생성물을 얻었다: ^{1}H NMR (DMSO-d ^{6}, 300 MHz, ppm) 9.97-8.57 (m, 2H), 7.95-6.50 (m, 12H), 6.10 (m, 1H), 5.50 (m, 1H, Bn), 4.98 (m, 1H), 3.90 (m, 1H, Bn), 3.58 (s, 3H, OMe), 2.90(s, 3H, Me), 2.89-2.55 (m, 2H), 2.20(s, 3H, Me); MS, m/z 538 (M+Na의 C $_{28}$H $_{29}$N $_5$O $_5$ 는 538을 필요로 한다.).

F) MeOH(3mL) 내의 단계E로부터 얻은 화합물 용액(9.0mg, 0.017mmol)을 LiOH 수용액(2N, 1mL)으로 처리했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한 후, TFA로 산성화(pH = 5-6 까지)시켰다. 이 생성물을 유속 10mL/min으로 15% CH $_3$CN/H $_2$O(0.1 % TFA) 부터 32% CH $_3$CN/H $_2$O(0.1% TFA)까지의 선형 경사도를 사용한 Vydac 역상 C18 칼럼(22mm×25cm)으로 정제하여 BX36(3.0mg, 분리된 수득율 23%)을 얻었다: ^{1}H NMR (DMSO-d ^{6}, 300 MHz, ppm) 9.98 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.89-6.92 (m, 12H), 6.60 (s, 1H), 5.48 (d, J=6.6 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.89 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H, NMe), 2.75-2.53 (m, 2H), 2.23 (s, 3H, Me); MS, m/z 502 (M $^+$ + 1의 C $_{27}$H $_{27}$N $_5$O $_5$ 는 502를 필요로 한다.)

BX47의 제조

A. 빙초산(125mL) 내의 N-메틸이사토익 무수물(N-methylisatoic anhydride) 슬러리(slurry)(10.12g, 57.15mmol)와 글리신(4.29g, 57.17mmol)을 120°C에서 3.5시간 동안 가온했다. 그리고 나서 이 반응 용액을 진공상태에서 진한 오일로 농축한 다음 에테르(100mL)를 첨가했다. 이 결과로 얻어진 고체를 여과하고, 에테르로 세정한 후 대기하에서 건조시켜 8.80g의 황갈색 고체를 얻었다. 이 고체를 CHCl $_3$ (250 mL) 1시간 동안 슬러리화했다. 이 용액을 여과하고 그 여과물은 진공하에서 농축하여 목적하는 생성물로 확인된 7.43g(수득율 68%)의 황갈색 고체를 얻었다: MS(ESP+) 190.9 m/z; ^{1}H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz, ppm) 3.38 (s, 3H), 3.78-3.83 (m, 2H), 6.85 (br t, 1H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.88 (dd, J=7.81, 1.65 Hz, 1H).

B. 절차 A로부터 얻어진 화합물(1.52g, 8.01mmol), 무수 CsF(1.22g, 8.03mmol), 테트라에틸 오르도실리케이트(1.79 mL, 8.03mmol) 및 에틸아크릴레이트(0.96mL,8.86mmol)를 실온에서 26시간 동안 무수 THF(8.0mL) 내에서 슬러리화했다. 이 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과한 후, 그 여과물을 진공상태에서 농축하고 결과물인 고체를 플래쉬 크로마토그래피(CHCl $_3$ 6 10:1 CHCl $_3$ /ether)로 정제하여 목적하는 생성물로 확인된 담황색 고체 1.63g(수득율 70%)을 얻었다: MS (ESP+) 291 m/z; ^{1}H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz, ppm) 1.24 (t, J=7.12 Hz, 3H), 2.60-2.78 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.94 (ABq, J=14.86 Hz) L=52.41 Hz, 2H), 3.92 (t, J=7.01 Hz, 2H), 4.13 (q, J=7.10 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.57 Hz, 1H), 7.50 (dt, J=7.78, 1.67 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=7.83, 1.63 Hz, 1H).

C. 절차 B로부터 얻은 화합물(1.61 g, 5.55 mmol)을 빙발연질산(氷發煙窒酸)(7.4 mL)에 용해시켰다. 이 반응 용액을

서서히 실온까지 가온하고 2시간 후에 $NaHCO_3$ 포화수용액(100 mL)/얼음(100 g)의 혼합물에 부었다. 고체 $NaHCO_3$를 사용하여 슬러리를 중성 pH로 만들었다. 이 수용액을 에틸 아세테이트(4×100mL)로 추출했다. 결합된 유기상(相)을 물(1×100mL)과 NaCl 포화 수용액(1×100mL)으로 세정하고, 건조시킨다음 ($MgSO_4$), 진공 상태에서 농축하여 목적 생성물로 확인된 황 색 오일 1.83g(수득율 98%)을 얻었다: MS (ESP+) 336. 358 m/z; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 1.25 (t, J=7.10 Hz, 3H), 2.62-2.81 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.90-3.95 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.13 (t, J=7.17 Hz, 2H), 7.32 (d, J=9.05 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=8.97, 2.70 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.71 Hz, 1H).

D. 2:1의 에탄올/물(54mL)에서 절차 C로부터 얻은 화합물(1.82g, 5.44mmol) 슬러리와 10micron 미만의 Fe 파우더(0.91g, 16.99mmol)를 가온하여 환류시킨 후 빙초산(0.63mL, 11.01mmol)을 첨가했다. 2시간 후에 고온의 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 다음 그 패드를 고온의 에탄올(3×50mL)로 세정했다. 이 여과물을 진공상태에서 농축하고, 에틸 아세테이트(125mL)에 용해시킨 다음, $NaHCO_3$ (2×40mL) 포화수용액, 물(1×40mL) 및 NaCl 포화수용액(1×40mL)을 첨가한 후 건조시키고($MgSO_4$) 진공상태에서 농축하여 황색 고체를 얻었다. 이 고체를 1:1 $CHCl_3$/THF에 용해시키고, 실리카겔 플러그(plug)를 통과시킨 후 진공상태에서 농축시켜 목적 생성물로 확인된 황색 거품 1.20g(수득율 72%)을 얻었다: MS (ESP+) 306.1, 328.2 m/z; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) * 1.21 (t, J=7.13 Hz, 3H), 2.57-2.76 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.63 (br s, 1H), 3.87 (t, J= 7.25 Hz, 2H), 3.89 (ABq, J=14.69 Hz,) L=77.45 Hz, 2H, 4.10 (q, J=7.12 Hz, 2H), 6.79 (dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.66 Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.56 Hz, 1H).

E. 4-o-톨리루에이도페닐아세트산(0.57 g, 2.00 mmol), EDC · HCl(0.43 g, 2.24 mmol) 및 절차 D로부터 얻은 화합물(0.61g, 2.00 mmol)을 질소 대기하의 실온상태에서 무수 DMF(10mL)에 용해시켰다. 3일간 교반한 후에 이 반응을 물(30mL)로 급랭(急冷)시켰다. 이 결과물 슬러리를 24시간 동안 교반해서 여과했다. 그 황갈색 침전을 5% 시트르산 수용액(2×20mL), 10% $NaHCO_3$ 수용액(2×20mL), 물(2×20mL)로 세정한 다음 진공상태에서 건조시켜 목적 생성물로 확인된 황갈색 고체 0.76g(수득율 66%)을 얻었다: MS (ESP+) 572.4, 594.5 m/z; ^{1}H NMR (aceton-d_6, 300 MHz, ppm) 1.19 (t, J=7.17 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.78-3.96 (m, 2H), 3.96 (ABq, J=14.87 Hz,) L=86.48 Hz, 2H), 4.07 (q, J=7.08 Hz, 2H), 6.94 (dd, J=8.42, 7.51 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=7.90, 5.36 Hz, 2H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.91-7.94 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 9.46 (s, 1H).

F. 1.0M 나트륨 트리메틸실라놀레이트[CH_2Cl_2 (4.0mL, 4.0mmol)]을 실온의 질소 대기하에서 무수 THF(100mL) 내의 절차 E로부터 얻은 화합물 용액(0.57g, 0.99mmol)에 첨가했다. 5시간 교반 후 이 반응 용액을 여과하고 그 침전물을 THF로 세정했다. 그 세정물을 22시간 동안 1:1 빙초산/에테르 10mL)와 슬러리화 시키고, 여과한 후 1:1 빙초산/에테르(3×10mL) 및 에테르로 세정한 다음 공기건조시켜 BX47로 확인된 백색 고체 0.42g(수득율 78%)을 얻었다: MS (ESP+) 544.2, 566.2 m/z; ^{1}H NMR (aceton-d_6, 300 MHz, ppm) 2.14 (s, 3H), 2.56 (t, J=7.10 Hz, 1H), 2.57 (t, J=7.50 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.87 (ABq, J=15.13 Hz,) L=75.08 Hz, 2H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.27 (ABq, J=8.59 Hz,) L=60.76 Hz, 4H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

RX18의 제조

A. 무수 THF(5mL)내의 '-브로모-3-니트로톨루엔 (0.22g, 1.04mmol)과 β-에틸알라닌AHCl(0.19g, 1.24mmol)의 슬러리에 트리에틸아민(0.35mL, 2.51mmol)을 질소 대기하에서 첨가했다. 이 반응을 실온에서 24시간동안 그리고 60 EC에서 18시간 교반하고, 실온으로 냉각한 후, 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고, 물(1×15mL), 5% $NaHCO_3$ (1×15mL)및 NaCl 포화 수용액(1×15mL)으로 세정한 다음, 건조시키고($MgSO_4$) 진공상태에서 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(2:1 에틸 아세테이트/헥산)로 정제해서 목적 생성물로 확인된 황색 오일 0.22g (수득율 84%)을 얻었다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 1.24 (t, J=7.16 Hz, 3H), 1.68 (br s, 1H), 2.52 (t, J= 6.30 Hz, 2H), 2.88 (t, J=6.31 Hz, 2H) 3.89 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.14 Hz, 2H), 7.47 (t, J=7.89 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.52 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.12 Hz, 1H), 8.02 (s,1H).

B. 절차 A로부터 얻은 화합물 용액(0.072g, 0.28mmol), 무수피리딘(0.035mL, 0.43mmol), 벤조일 클로라이드(0.050mL, 0.43mmol)를 0℃에서 2시간동안 교반했다. 이 반응 용액을 에틸 아세테이트(14mL)로 희석한 후 5% 시트르산 수용액(2×5mL), 10% $NaHCO_3$ (2×5mL), 물(1×5mL)및 NaCl 포화 수용액(1×5mL)으로 세정하고, 건조시킨($MgSO_4$) 다음 진공상태에서 농축하여 진한 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(95:5 클로로포름/에테르)로 정제하여 목적 생성물로 확인된 무색 오일 0.089g(수득율 92%)을 얻었다: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 1.23 (br s 3H), 2.50 (br s, 1H), 2.72 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 4.73 (br s, 2H), 7.40 (s, 5H), 7.53 (t, J= 7.81 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.14 (d, J=7.13 Hz, 1H).

C. 2:1 에탄올/에틸 아세테이트(1.8mL) 내의 10% Pd/C (0.016g, 0.15mmol)와 절차 B로부터 얻은 화합물(0.086g, 0.25mmol)의 슬러리를 실온에서 수소 대기하에서(60psi) 18시간 동안 놓아 두었다. 이 반응물을 셀라이트를 통해 여과한 다음 에틸 아세테이트로 강력하게 패드를 세정했다. 결합된 세정물을 진공상태에서 농축하여목적 생성물로 확

인된 유기층 오일 0.80g(수득율 95%)을 얻었다 : MS(ESP+) 327m/z; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 피크는 매우 브로드(broad)했으나 목적 생성물과 일치했다.

D. NMP(0.60mL)내의, 절차 C로부터 얻은 화합물 용액(0.077g, 0.24mmol), 4-o-톨리루에이도페닐아세트산(0.075 g, 0.26mmol), TBTU(0.089g, 0.28mmol) 및 디 이소프로필에틸아민(0.046mL, 0.26mL)을 실온의 질소 대기하에서 3일 동안 교반했다. 그다음 에틸 아세테이트(25mL)로 희석한 후 5% 시트르산 수용액(2×6mL), 5% $NaHCO_3$ 수용액 (2×6mL), 물(1×6mL)및 NaCl 포화 수용액(1×6mL)으로 세정하고, 건조시킨($MgSO_4$) 다음 진공상태에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. 이 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(99:1 클로로포름/메탄올 - 98:2 클로로포름/메탄올)로 정제하여 목적 생성물로 확인된 백색 유리 0.11g(수득율 78%)을 얻었다: MS(ESP+) 593, 615 m/z; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 피크는 매우 브로드(broad)했으나 목적 생성물과 일치했다.

E. 2:1 THF/물(3mL)내의, 절차D로부터 얻은 화합물 용액(0.047g, 0.079mmol)과 리튬 히드록사이드 하이드레이트(0.021g, 0.51mmol)를 4시간 동안 실온에서 교반했다. 그 반응물을 빙초산으로 급랭(急冷)시키고, 진공상태에서 농축하여 백색 고체를 얻었다. 이 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(98:1:1 클로로 포름/메탄올/아세트산 - 94:5:1 클로로포름/메탄올/아세트산)로 정제하고 동결건조시켜, RX18로 확인된 백색 유리 0.037g(수득율 82%)을 얻었다: MS (ESP+) 565, 587 m/z; ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 2.23 (F,3/), 2.48-2.59 (m, 2/), 3.31-3.70 (m, 4/), 4.44 (F, 1/), 4.66 (F, 1/), 6.84-7.56 (m, 16H), 7.83 (d, J=7.55 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

고체 지지체 위에서 1,4-벤조디아제핀-2,5- 디온(1,4-benxodiazepine-2,5-dione)을 합성하기 위한 통상적인 절차.

β-알라닌(Alanine) 유사체

A. Fmoc-프로텍티드 β-알라닌을 실은 왕(Wang) 수지(樹脂)(7.0g, 2.8mmol)를 디메틸포름아미드(75mL)내에서 20% 피페리딘으로 15분간 처리했다. 그 다음 그 수지를 디메틸포름아미드(3×75mL), 메탄올(1×75mL) 및 디클로로메탄(3×75mL)으로 세정했다.

B. N-메틸피롤리디논(50mL) 내의 2-플루오로-5-니트로벤조산(5.18g, 28.0mmol) 및 디이소프로필카르보디이민(4.4mL, 28mmol)을 그 수지에 첨가했다. 그 수지를 5시간에 걸쳐 기계적으로 진동시킨 후, N-메틸피롤리디논(3×10mL)과 디클로로메탄(3×75mL)으로 세정했다.

C. 그 수지를 14등분(중량으로)하고 각 분리된 반응물에 배치했다. 수지를 갖는 각 반응물에 N-메틸피롤리디논 내의 0.20M의 1차 아민 용액(10mL)을 첨가했다. 이 단계에 사용된 대표적인 1차 아민에는 벤질아민, 페네틸아민, sec-부틸아민, 테트라하이드로푸릴아민, 글리신 메틸 에스테르,β-알라닌 에틸 에스테르, 발린 메틸 에스테르, β-알라닌 t-부틸 에스테르, 2-아미노 1-메톡시프로판, 이소부틸아민, (아미노메틸)사이클로프로판, 4-아미노-1-벤질피페리딘, 4-플루오로벤질아민, 사이클로헥실아민을 들 수 있다. 각 수지를 20시간 동안 기계적으로 진동시켰다. 이 수지를 N-메틸피롤리디온(3×10mL)과 디클로로메탄(2×10mL)으로 세정했다. **D.** 각 수지를 80℃에서 1시간동안 10mL의 1/1 에탄올/N-메틸피롤리디논 내의 주석(II) 클로라이드 디하이드레이트 2.0g(8.86mmol)으로 처리했다. 그리고 나서, 그 수지를 N-메틸피롤리디논(2×10mL)과 1/1 물/N-메틸피롤리디논(5×10mL) 내의 0.5% 나트륨 바이카르보네이트 용액, N-메틸피롤리디논(5×10mL) 및 디클로로메탄으로 세정했다.

E. 각 수지에 5mL의 N-메틸피롤리디논 내의, 4-(2-톨리우레이도)페닐아세트산(570mg, 2.0mmol)과 디이소프로필카르보디이미드(0.315mL, 2mmol)의 혼합물을 첨가했다. 그 수지를 5시간동안 기계적으로 진동시켰다. 그리고 나서, 각 수지를 N-메틸피롤리디논(3×10mL)과 디클로로메탄(2×10mL)으로 세정했다.

F. 수지의 각 반응물에 N-메틸피롤리디논(10mL) 내의 0.2M의 브로모아세틸 브로마이드 용액과 디이소프로필에틸아민(0.350mL, 2.0mmol)을 첨가했다. 5시간 동안 계속 기계적으로 진동시킨 후에, 각 수지을 N-메틸피롤리디논(5×10mL)으로 세정했다.

G. 각 수지에 0.2 M 1,8-디아자바이사이클로[5,4,0]운데크-7-엔(1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene(10mL)을 첨가했다. 그 수지를 5시간 동안 기계적으로 진동시킨 후에 N-메틸피롤리디논(3×10mL),디클로로메탄(3×10mL)으로 세정하고 건조시켰다.

H. 각 수지에 9.5/0.5(5.0mL)의 트리플로로아세트산/물 용액을 첨가했다. 그 수지를 여과했다. 각 산용액을 50mL 원심 분리 튜브에 수집하였다. 각 튜브에 에틸 에테르(30mL)를 첨가했다. 각 튜브를 5분동안 회전시키고 에테르를 제거했다. 조생성물(pellets)을 RP-HPLC로 정제해서 해당 1,4-벤조디아제핀(benzpdiazepine)-2.5 디온(dione)을 얻었다. 예를 들어; BX58, MS, m/z 620; BX52, MS, m/z 634; BX49, MS, m/z 586; BX40, MS, m/z 612; BX55, MS,

m/z 614; BX39, MZ, m/z 602; BX57, MS, m/z 602; BX84, MS, m/z 630; BX63, MS, m/z 644; BX53, MS, m/z 586; BX54, MS, m/z 602; BX46, MS, m/z 584; BX43, MS, m/z 703; BX48, MS, m/z 638.

DL-3-아미노부티릭산 유사체

β-알라닌 유사체를 위해 기술된 것과 정확히 동일한 절차을 Fmoc-DL-아미노부티르산 왕 수지(0.476g, 0.20mmol)에 적용했다. 용매와 시약에 대한 수지의 비율은 그 절차에 비례한다. 단계 C에서, N-메틸피롤리디논 내의 0.20M의 β-알라닌 t-부틸 에스테르 용액(10mL)을 그 수지에 첨가했다. 단계 H가 완결된 후에 BY76, MS, m/z 616을 얻었다.

펩토이드류 합성을 위한 통상의 방법

방법 A

1. CH_2Cl_2 내의 4-니트로페닐이소시아네이트(60.0mmol)에 아닐린 또는 아닐린 치환체(60.0mmol)를 실온에서 첨가했다. 그 반응 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반했다. 고체 우레아 생성물을 여과하고, CH_2Cl_2 (3×100mL)와 에테르(3×100mL)로 세정했다. 그 다음 우레아 생성물을 공기건조시켰다.

E-1에 대한 전구체

수득율: 94%; H^1 NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm): 8.52 (d, 1H), 8.2-8.49 (m, 2H), 7.78-7.9 (m, 4H), 7.06-7.35 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); MS (FAB): 272.2.

E-2에 대한 전구체

수득율: 95%; H^1 NMR (MeOH-d_4, 300 MHz, ppm): 8.4 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.35 (t, 1H); MS (FAB): 258.

2. 에탄올(30mL) 내의 단계 A로부터 얻은 생성물(15.0mmol)에 주석(II) 클로라이드 디하이드레이트(45.0mmol, Aldrich)를 첨가하고 그 결과 혼합물을 75°C(오일 중탕을 사용하여)에서 2.5시간 동안 환류시켰다. 그 반응 생성물을 냉중탕을 사용하여 냉각시키고 1N HCl을 첨가하여 그 용액을 산성화시켰다. 그 산성화된 반응 혼합물을 EtOAc(3×100mL)로 세정했다. 그 수용성 추출물을 결합시키고 K_2CO_2 포화용액을 사용하여 pH를 10 내지 12로 만들었다. 이것을 EtOAc(3×100mL)로 추출했다. 이 EtOAc 추출물을 결합시키고 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세정한 후 무수 $MgSO_4$로 건조시켰다. 진공 상태에서 여과하고 농축시켜 순수한 생성물을 얻었다.

E-1:

수득율: 85%; H^1 NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm): 8.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 6.98 (t, 1H), 6.6 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); MS (FAB): 241.

E-2:

수득율: 88%; H^1 NMR (MeOH-d_4, 300 MHz, ppm): 7.58 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 6.88 (d, 2H); MS (FAB): 227.

방법 B

1. 20mL의 탈염수내의 4,4=-바이피페리딘 디하이드로클로라이드(5.0g, 20mmol)을 5N NaOH를 사용하여 pH 8 내지 9로 만들었다. 그 용액을 에탄올 240mL로 희석하고 실온에서 교반한다음 디-t-부틸 디카르보네이트를 한번에 첨가했다 결과 용액에 5N NaOH를 주기적으로 첨가하여 pH 8-9로 유지시켰다. 실온에서 3시간 후에, 그 반응 용액을 1N HCl을 사용하여 산성화시켰다. EtOAc(2×100mL)로 세정한 후에 수용액을 pH 7로 만들고 EtOAc로 세정한 후 모노-보크(mono-Boc) 생성물을 추출했다. 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 포화수용액(2×100mL), NaCl 포화수용액(2×100mL)으로 세정하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. 진공상태에서 그 용액을 농축한 후 모노-보크 2차 아민 2.5g(수득율 52%)을 얻었다.

B-1:

H ^{1} NMR (MeOH-d $_{4}$, 300 MHz, ppm): 4.3 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 1.93 (d, 4H), 1.65 (s, 9H), 1.22-1.56 (m, 6H); MS (FAB): 268.9; HPLC (Gr A: 5% B 부터 95% B 15분동안; C18 칼럼, 100 Å Buffer B: 0.1% TFA in 아세토니트릴; Buffer A: 0.1% TFA in HPLC water : 5.67분.

방법 C

1. NMP(5mL) 내의 1차 아민 용액(1.0mmol, 절차 A로부터 얻어진) 또는 2차 아민(1.0mmol, 절차 B로부터 얻어진) 용액에 EDC(1.1mmol)를 첨가하고 바로 뒤이어 실온에서 브로모아세트산(1.0mmol)을 첨가했다. 그 반응 혼합물을 18시간에 걸쳐 실온에서 교반한 후 그 반응물을 EtOAc(15mL)와 탈염수(10mL)로 분할시켰다. 유기상(相)을 5% 시트르산(2×10mL), NaHCO $_{3}$ 포화수용액(2×10mL), NaCl 포화수용액

(10mL)으로 세정했다.유기층을 건조시키고 (MgSO $_{4}$) 진공상태에서 농축시켜 그 브롬화 생성물을 얻었다.

F-1:

수득율: 84%; H ^{1} NMR (MeOH-d $_{4}$, 300 MHz, ppm): 7.83 (d, 1H), 7.57-7.73 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (FAB): 362.

F-2:

수득율: 89%; H ^{1} NMR (DMSO-d $_{6}$, 300 MHz, ppm): 7.44-7.61 (bm, 6H), 7.41 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 3.25 (s, 2H); MS (FAB): 348.

F-3:

수득율: 61%; ^{1} H NMR (CDCl $_{3}$, 300 MHz, ppm, rotomers) : 4.53 (d, 1H), 3.92-4.12 (m, 4H), 3.82 (d, 1H), 3.0 (t, 1H), 2.4-2.7 (m, 3H), 1.55-1.8 (m, 4H), 1.4 (s, 9H), 0.98-1.33 (bm, 6H); MS (FAB): 382 (Na $^{+}$ adduct).

2. 0℃에서 NMP(4mL) 내의 아민 용액(5mmol)에 NMP(2mL)내의 단계 C1으로부터 얻어진 브롬화 생성물 용액(1.0 mmol)을 적가했다. 그 반응 혼합물을 30동안 0℃ 에서 교반한 후 그 반응물을 EtOAc(15mL)와 탈염수(10mL) 내에서 분배시켰다. 유기상(相)을 NaHCO $_{3}$ 포화수용액(2×10mL), NaCl 포화수용액(10mL)으로 세정했다. 이 유기상을 건조시키고(MgSO $_{4}$) 진공상태에서 농축시켜 2차 아민 생성물을 얻었다.

G-1:

수득율: 78%; H ^{1} NMR (MeOH-d $_{4}$, 300 MHz, ppm): 7.55-8.0 (bm, 6H), 7.4 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.23 (d, 6H); MS (FAB): 369.

G-2:

수득율: 80%; H ^{1} NMR (MeOH-d $_{4}$, 300 MHz, ppm): 7.55-7.72 (bm, 6H), 7.49 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.64 (q, 2H), 1.12 (d, 6H); MS (FAB): 355.

G-3:

수득율: 75%; ^{1} H NMR (MeOH-d $_{4}$, 300 MHz, ppm) : 7.55-7.72 (bm, 6H), 7.49 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.8 (t, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (m, 2H); MS (FAB): 387.

3. NMP(3mL) 내의 단계C2로부터 얻은 2차 아민 용액(1.0mmol)에 EDC (1.1

mmol)를 첨가하고 바로 뒤이어 0℃에서 브로모아세트산(1.0mmol)을 첨가했다. 그 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐 0℃에서 교반한 후 그 반응물을 EtOAc(15mL)와 탈염수

(10mL) 내에서 분배시켰다. 유기상(相)을 5% 시트르산(2×10mL), NaHCO $_{3}$ 포화수용액

(2×10mL), NaCl 포화수용액(10mL)으로 세정했다. 이 유기상을 건조시킨 후(MgSO $_{4}$) 진공상태에서 농축시켜 N-치환된 브로모아테틸 생성물을 얻었다.

H-1:

수득율: 82%; H ^{1} NMR (DMSO-d $_{6}$, 300 MHz, ppm): 화합물의 부분 NMR : 9.08 (d,1H), 7.94 (m,2H), 7.43-7.62 (m,4H), 7.22(q, 2H), 7.02 (t,1H), 4.58 (s,1H), 4.44 (s,1H), 4.28 (s,1H), 4.18 (s,1H), 2.32 (s,3H), 1.54-1.75 (m, 2H), 1.38-1.53 (m, 1H), 0.98 (m, 6H).

H-2:

수득율: 72%; ^{1} H NMR (CDCl $_{3}$, 300 MHz, ppm, rotomers) : 4.9 (d, 1H), 3.54-3.82 (bm, 6H), 3.4 (d, 1H), 2.49-2.78 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 3H), 1.02-1.43 (bm, 8H), 0.9 (s, 9H), 0.58-0.88 (bm, 6H), 0.49 (m, 6H).

H-3:

수득율: 50%; ^{1} H NMR (CDCl $_{3}$, 300 MHz, ppm, rotomers) : 4.9 (d, 1H), 3.54-3.82 (bm, 6H), 3.4 (d, 1H), 2.49-2.78 (m, 2H), 2.0-2.52 (bm, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.45-1.72 (m, 4H), 1.3 9s, 9H), 0.8-1.2 (bm, 6H).

H-4:

수득율: 45%; ^{1} H NMR (CDCl $_{3}$, 300 MHz, ppm, rotomers) : 4.5 (d, 1H), 3.9-4.1 (m, 6H), 3.6 (d, 1H), 2.75-3.0 (bm, 1H), 2.4-2.6 (m, 3H), 1.48-1.71 (bm, 4H), 1.3 (s, 9H), 0.9-1.25 (bm, 6H).

4. a. CH $_{2}$ Cl $_{2}$ (20mL) 내의 β-알라닌 t-부틸 에스테르 하이드로클로라이드 용액(5mmol, SIGMA)에 트리에틸아민을 첨가하고 실온에서 15분간 교반한 다음 형성된 침전물을 여과하고 진공상태에서 CH $_{2}$ Cl $_{2}$ 를 제거시켜 프리 아민, β-알라닌 t-부틸 에스테르를 얻었다. 4.b. 단계 4.a로부터 얻은 NMP(10mL) 내의 β-알라닌 t-부틸 에스테르(5mmol)에 NMP(2mL) 내의 단계 C3로부터 얻은 N-치환된 브로모아세틸 생성물 용액을 0℃에서 적가했다. 그 반응 혼합물을 18시간에 걸쳐 0℃에서 교반한 후 그 반응물을 EtOAc(15mL)와 탈염수(10mL)로 분할시켰다. 그 유기상(相)을, NaHCO $_{3}$ 포화수용액(2×10mL), NaCl 포화수용액(10mL)으로 세정하고 건조시킨 후(MgSO $_{4}$) 진공상태에서 농축시켜 2차 아민 생성물을 얻었다.

I-1:

수득율: 75%; H ^{1} NMR (DMSO-d $_{6}$, 300 MHz, ppm): 9.1 (d,1H), 7.92-8.1 (m,2H), 7.45-7.61 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7.04 (t,1H), 4.1-4.28 (bd, 2H), 3.5 (m,2H), 2.74-2.91 (m,3H), 2.44 (m, 3H), 2.32 (s,3H), 1.55-2.1 (m, 3H), 1.5 (s, 9H), 0.99 (m, 6H); MS (FAB): 554.

I-2:

수득율: 45%; ^{1} H NMR (CDCl $_{3}$, 300 MHz, ppm, rotomers) : 4.6 (d, 1H), 3.9-4.2 (m, 6H), 3.63-3.9 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.89-3.04 (m, 2H), 2.4-2.7 (m, 5H), 1.0-1.85 (bm, 28H); MS (FAB): 511.4.

I-3:

수득율: 50%; ^{1} H NMR (CDCl $_{3}$, 300 MHz, ppm, rotomers) : 4.55 (d, 1H), 4.0-4.3 (m, 4H), 3.5-3.85 (m, 4H), 2.85-3.18 (m, 5H), 2.48-2.71(m, 5H), 1.0-1.85 (bm, 28H) ; MS (FAB): 525.4.

I-4:

수득율: 60%; ^{1} H NMR (CDCl $_{3}$, 300 MHz, ppm, rotomers) : 3.75-4.62 (m, 8H), 3.25 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.49-2.75 (m, 5H), 1.0-1.85 (bm, 32H), 0.9 (m, 6H); MS (FAB): 581.5.

방법 D

1. NMP(10mL) 내의 보크-L-프롤린 또는 보크 -L-프롤린 치환체(10mmol) 및 EDC(11mmol)에 절차 A로부터 얻은 아민E-1(10mmol)을 실온에서 첨가했다. 그 용액 을 18시간에 걸쳐 교반시킨 후 그 반응물을 EtOAc(100mL)와 탈염수(60mL) 내에서 분배시켰다. 유기상(相)을 5% 시트르산(2×60mL), NaHCO $_{3}$ 포화수용액, NaCl 포화수용액(50mL)으로 세정했다.유기층을 건조시키고 (MgSO $_{4}$) 진공상태에서 농축시켜 결합 생성물을 얻었다.

J-1에 대한 전구체:

수득율: 70%; ^{1}H NMR (MeOH-d$_4$, 300 MHz, ppm) : 7.82 (d, 1H), 7.56-7.77 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.4-4.6 (m, 1H), 3.6-3.85 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.0-2.33 (m, 4H), 1.5-1.75 (bd, 9H); MS (FAB): 439.2.

2. 단계 D1으로부터 얻어진 생성물에 CH_2Cl_2 (25mL)내의 75% TFA 용액을 0°C에서 서서히 첨가했다. 혼합물을 약 2시간동안 0°C에서 교반한 후에 반응물을 진공상태에서 농축했다. 이 생성물을 CH_2Cl_2에 재용해시키고 두번 더 농축시킨다음 고진공 상태에서 TFA의 최종 흔적을 제거했다. 그후 고체 잔류물을 18시간에 걸쳐 에테르에서 연마시키고 여과하여 공기 건조시켰다(정량 수득율).

J-1:

수득율: 80%; ^{1}H NMR (MeOH-d$_4$, 300 MHz, ppm) : 7.82 (d, 1H), 7.6-7.8 (m, 4H), 7.82-7.93 (q, 2H), 7.74 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), -3.6 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.32 (m, 3H); MS (FAB): 339.5.

J-2:

수득율: 75%; ^{1}H NMR (MeOH-d$_4$, 300 MHz, ppm) : 7.82 (d, 1H), 7.6-7.8 (m, 4H), 7.82-7.93 (q, 2H), 7.74 (t, 1H), 4.58-4.76 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.5 (s, 3H) ; MS (FAB): 358.4 (Na^+ adduct).

발명의 효과

실시예 1

AY50

A. 단계 C1에서의 아민 E-1(절차 A의 o-톨루이딘을 사용하여 얻어진)과 단계 C2내의 이소아밀라민을 사용하여, 절차 C에 기술된 방법에 따라 실행하여 단계 C4의 아민 생성물(I-1)을 얻었다.

B. 실시예 1A에서 제조된 교반된 아민 용액(0.9102 mmol, 0.504g)을 0°C에서 20mL NMP 내의 DIEA(0.9102mmol, 158.6 :1)로 처음 처리한 후(질소 대기하에서), 벤조일 클로라이드(0.9102mmol, 105.7 :1)를 적가했다. 이 용액을 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 EtOAc(50mL)와 탈염수(40mL)로 분할시켰다. 유기상(相)을 5% 시트르산(2×25mL), $NaHCO_3$ 포화수용액(2×25mL), NaCl 포화수용액(25mL)으로 세정하고 건조시킨($MgSO_4$)다음 진공상태에서 농축시켜 거품형태의 목적 화합물을 얻었다:

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) : 6.72-7.55 (brm, 12H), 6.3-6.7 (brd, 1H), 3.8-4.2 (m, 4H), 3.55-3.7 (m, 2H), 3.1-3.5 (brm, 2H), 2.45 (t, 1H), 2.1 (m, 3H), 0.6-1.6 (brm, 19H) ; MS (FAB): 658.5.

C. 실시예 1B로부터 얻어진 생성물(350mg, 0.5315mmol)에 CH_2Cl_2 내의 25% TFA 용액(5mL)을 0°C에서 서서히 첨가했다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 그 반응물을 진공상태에서 농축했다. 이 생성물을 CH_2Cl_2에 재용해시키고, 두번 더 농축시킨 다음 고진공 상태에서 TFA의 최종 흔적을 제거했다. 이 생성물을 HPLC로 정제하여 동결건조된 파우더 형태의 AY50(260mg, 91%)을 얻었다 :

H ^{1}NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz, ppm): 9.7-10.32 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.35-7.77 (m, 7H), 7.25 (q, 2H), 7.05(t, 1H), 4.0-4.55 (brm, 4H), 3.68 (q, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.3-1.75 (brm, 4H), 0.77-1.22 (brm, 6H); MS (FAB): 602.5; HPLC(Gr A); 8.72 min.

실시예 2

AY49

A. 실시예 1A 기술된 절차에 의해 제조된 아민(I-1, 0.9102mmol, 0.504 g), DIEA(0.9102mmol, 158.5 μl), m-아니소일 클로라이드(0.9102mmol, 127.9 μl)를 이용하여 실시예 1B에 기술된 절차에 따라 실행함으로써 거품 형태의 목적생성물

(380mg, 수득율 61%)을 얻었다: H ^{1}NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz, ppm): 9.1 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.3-7.65 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 6.83-7.15 (brm, 4H), 4.0-4.5 (brm, 4H), 3.8-3.91 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 4H), 2.5-2.8 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35-1.8 (m, 12H), 0.77-1.22 (brm, 6H) ; MS (FAB): 710.2 (Na^+ adduct).

B. 단계 B로부터 얻은 화합물(380mg, 0.5523mmol)과 CH_2Cl_2 내의 25% TFA 용액(10mL)을 이용하여 실시예 1C에 기술된 절차에 따라 실행함으로써 동결건조된 파우더 형태의 AY49(315.0mg, 91%)를 얻었다 :

H^1 NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm): 9.1 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.3-7.65 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 6.83-7.15 (brm, 4H), 4.0-4.5 (brm, 4H), 3.8-3.91 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 4H), 2.5-2.8 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35-1.8 (m, 12H), 0.77-1.22 (brm, 6H) ; MS (FAB): 632.3, 654.2 (Na^+ adduct); HPLC (Gr A); 9.05 min.

실시예 3

AY62

A. DMF 한 방울을 넣은 CH_2Cl_2 (20mL) 내의 2,3-디메톡시벤조산 용액 (10.9781

mmol, 2.0g)에 옥살릴 클로라이드(10.9781mmol, 957.702 :1)를 실온에서 2시간 동안 적가하고 그 반응혼합물을 진공상태에서 농축하여 2,3-디메틸옥시벤조일 클로라이드(1.9g, 90%)를 얻었다 :

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) : 7.52 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

B. 실시예 1A에 기술된 절차에 의해 제조된 아민(I-1, 2.0031mmol, 1.073g), DIEA(2.2034 mmol, 383.81 :1) 및 실시예 3A에서 제조된 2,3-디메틸옥시벤조일 클로라이드(2.2034mmol, 440.677mg)를 이용하여 실시예 1B에 기술된 절차에 따라 실행함으로써 거품형태의 목적 생성물(856.0mg, 수득율 51%)을 얻었다 :

H^1 NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 화합물의 부분 NMR : 9.1 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 2H), 7.4-7.65 (m, 3H), 6.95-7.3 (brm, 4H), 6.6-6.9 (brm, 1H), 3.7-4.7 (brm, 10H), 2.38 (s, 3H), 1.2-1.8 (brm, 12H), 0.9-1.1 (m, 5H), 0.8 (d, 2H) ; MS (FAB): 740.4 (Na^+ adduct).

C. 단계 B로부터 얻은 화합물(856.0mg, 1.1922mmol)과 CH_2Cl_2 내의 25% TFA 용액을 이용하여 실시예 1C에 기술된 절차에 따라 실행함으로써 동결건조된 파우더 형태의 AY62(786.0mg, 98%)를 얻었다 :

H^1 NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 화합물의 부분 NMR : 9.1 (s, 1H), 7.9-8.1 (m, 2H), 7.4-7.65 (m, 3H), 6.95-7.3 (brm, 4H), 6.6-6.9 (brm, 1H), 3.7-4.7 (brm, 10H), 2.38 (s, 3H), 1.2-1.8 (brm, 1H), 1.18 (t, 3H), 0.89-1.1 (m, 4H), 0.8 (d, 2H) ; MS (FAB): 662.2, 684.2 (Na^+ adduct); HPLC (Gr A) : 8.795 min.

실시예4

CX13

A. 단계 C1의 아민E-1(절차 A의 o-톨루이딘을 이용하여 수득) 및 단계 C2의 이소아밀아민을 이용하여 절차 C의 단계 C2로부터 수득한 아민(G-1, 0.271 mmol, 100.0 mg)을 실온에서 모노-메틸 아디파이트(0.271 mmol, 40.15:1)와 EDC(0.271 mmol, 51.951 mg)의 NMP 4 ml중의 교반액에 가했다. 반응물을 실온에서 18시간에 걸쳐 교반한 후, EtOAc(15 ml)와 탈이온수(10 ml)에서 분배시켰다. 유기물의 상을 5% 시트르산(2 x 10 ml), 포화된 수성 $NaHCO_3$ (2 X 10 ml) 및 포화된 수성 NaCl(10 ml)로 세척했다. 유기물의 상을 건조하고($MgSO_4$), 진공에서 농축시켜 포말체의 목적 생성물(103 mg, 75%)을 제조했다.:

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 회전기(rotomer)): 8.88 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 6.6-7.4 (brm, 7H), 4.0 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 1.9-2.4(brm, 7H), 1.29-1.8 (brm, 8H), 0.9 (d, 6H); MS (FAB): 511.3

B. 메탄올(2mL)에서 단계 A(103mg, 0.2034 mmol)에서의 화합물을 교반한 용액을 수성 LiOH(1.0 M, 1.0 mL, 1.0 mmol)으로 3시간동안 실온에서 처리했다. 반응물을 1N의 HCl로 산성화하고 진공에서 농축했다. 조생성물은 HPLC로 정제하여 동결 건조된 분말로서 CX13(66.0mg, 65%)을 제조했다.:

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz, ppm): 9.9-10.1 (brd, 1H), 9.05 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.25(q, 2H), 7.05(t, 1H), 4.1-4.25 (brd, 1H), 3.5 (M, 1H), 2.21-2.52 (m, 7H), 1.38-1.71 (m, 7H), 1.2(t, 1H), 0.95 (m, 6H): MS (FAB): 497.2; HPLC (Gr A): 8.24분

실시예 5

P1

A. 단계 C1의 아민 E-1(절차 B의 4,4′- 비피페리딘 디하이드로클로라이드를 이용하여 수득함)과 단계 C2의 암모니아를 이용하여 절차 C에 기재된 방법을 선행하여 단계 C4의 아민 생성물(Ⅰ-2)을 제조했다.

B.실시예 5A에 기재된 절차에 의해 제조된 아민(Ⅰ-2, 0.1351 mmol, 69.0mg)을 NMP 3ml중의 벤조산(0.1351 mmol, 16.5 mg)과 EDC(0.1351 mmol, 25.902 mg)의 교반액에 가했다. 18시간에 걸쳐 상기 용액을 교반한 후, 반응물을 EtOAc(10ml)와 탈이온수(5ml)에서 분배시킨다. 유기물의 상을 5% 시트르산(2x5 ml), 포화된 수성 $NaHCO_3$ (2X5ml) 및 포화된 수성 NaCl(5ml)로 세척했다. 유기물의 상을 건조하고($MgSO_4$), 진공에서 농축시켜 포말체의 목적 생성물(35.0 mg, 51%)을 제조했다.

C. CH_2Cl_2 중의 단계 B에서의 화합물(35.0 mg, 0.068 mmol)과 25% TFA를 이용하여 실시예 1C에서 전기한 절차를 수행하여, 동결건조된 분말의 P1(17.0mg, 55%)을 수득했다.:

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz, ppm) 화합물의 부분적인 NMR: 8.4 (m, 1H), 7.9-8.25 (m, 2H), 7.4 (d, 3H), 4.4 (d, 1H), 3.7-4.2 (m, 5H), 2.18-3.12 (m, 4H), 1.6-1.85 (d, 4H), 0.85-1.41 (m, 6H); MS (FAB): 458.8; HPLC (Gr A): 4.1분

실시예 6

P2

A. 단계 C1의 아민E-1(절차 B의 4,4′- 비피페리딘 디하이드로클로라이드를 이용하여 수득함)과 단계 C2의 메틸아민을 이용하여 절차 C에 기재된 방법을 선행하여, 단계 C4의 아민 생성물(Ⅰ-3)을 수득했다.

B.실시예 6A에 기재된 절차에 의해 제조된 아민(Ⅰ-3, 0.2835 mmol,148.8mg) 벤조산(0.2836 mmol, 34.63 mg), EDC(0.2836 mmol, 54.37 mg)를 이용하여 실시예 5B에 기재된 절차를 수행하여, 발포체의 목적 생성물(84.0mg, 56%의 수득율)을 제조했다.

C. CH_2Cl_2 중에서 단계B 에서의 화합물(84.0mg, 0.158 mmol)과 25% TFA 를 이용하여 실시예 1C에 기재된 절차를 수행하여 동결건조된 분말의 P2(49.0 mg, 66%)를 수득했다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz, ppm) 화합물의 부분적인 NMR: 8.5 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.35-7.6 (m, 4H), 4.1-4.6 (m, 6H), 3.8-4.1 (m, 3H), 2.77-3.2 (m, 7H), 1.7-2.0 (m, 4H), 1.0-1.6 (m, 6H); MS (FAB): 473.2; HPLC (Gr A): 4.403분

실시예 7

P3

A. 단계 C1의 아민 E-1(절차 B의 4,4′- 비피페리딘 디하이드로클로라이드를 이용하여 수득함)과 단계 C2의 이소아밀아민을 이용하여 절차 C에 기재된 방법을 선행하여, 단계 C4의 아민 생성물(Ⅰ-4)을 제조했다.

B.실시예 7A에 기재된 절차에 의해 제조된 아민(Ⅰ-4, 0.05131 mmol,29.8 mg), 벤조산(0.05131 mmol, 6.2657 mg), EDC(0.05131 mmol, 9.836 mg)를 이용하여,실시예 5B에 기재된 절차를 수행하여, 발포체의 목적 생성물(15.0 mg, 51%의 수득율)을 제조했다.

C. CH_2Cl_2 중에서 단계B 에서의 화합물(15.0 mg, 0.0256 mmol)과 25% TFA를 이용하여 실시예 1C에 기재된 절차를 수행하여 동결건조된 분말의 P3(9.0 mg, 67 %)를 수득했다.:

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300MHz, ppm) 화합물의 부분적인 NMR: 8.5 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.33-7.6 (m, 4H), 3.85-4.6 (brm, 6H), 2.8-3.2 (m, 4H), 0.78-2.0 (brm, 19H); MS (FAB): 529.4, 551.3; HPLC (Gr A): 6.27분

실시예 8

CY14

A. 실온에서 NMP 4ml중에 모노-메틸 아디파이트(0.2955 mmol, 43.78:1)와 EDC(0.2955 mmol, 56.65 mg)의 교반액에 Boc-L-Proline을 사용하는 절차 D로부터 수득한 자유 아민 생성물(J-1, 0.2955 mmol, 100.0 mg)을 가했다. 18시간에 걸쳐 그 용액을 교반한 후, 반응물을 EtOAc(15 ml)와 탈이온수에서 분배시켰다. 유기물 의 상은 5% 시트

르산(2 x 10 ml), 포화된 수성 $NaHCO_3$ (10 ml) 및 포화된 수성 NaCl(10 ml)로 세척했다. 유기물의 상을 건조하고($MgSO_4$), 진공에서 농축시켜 포말체의 목적 생성물(88.2 mg, 62 %)을 제조했다.:

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7.1-7.52 (brm, 8H), 6.1-6.42 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.42-3.68 (m, 5H), 1.94-2.42 (brm, 10H), 1.6-1.8 (m, 4H); MS (FAB): 481.4, 503.3(Na^+ 부가물)

B. 메탄올(2 ml) 중에서 단계 A에서의 화합물(88.2 mg, 0.1832 mmol)과 수성 LiOH(1.0 M, 1.0 ml, 1.0 mmol)을 이용하여 실시예 4B에 기재된 것과 동일한 절차를 수행하여 동결건조된 분말의 CY14(50.8mg, 60%)를 수득했다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm): 9.9-10.12 (brd, 1H), 9.05 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.45-7.61 (m, 4H), 7.24(q, 2H), 7.05(t, 1H), 4.45-4.61 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 2H), 1.88-2.44 (brm, 11H), 1.6 (m, 4H); MS (FAB): 467.2, 489.2 (Na^+ 부가물); HPLC (Gr A): 6.66 분

실시예 9

CY17

A. 질소 기체하 -75 °C(드라이 아이스/ 아세톤)에서 교반한 무수 THF 25ml중의 터트-부틸 디에틸 포스포노아세테이트(3.0 mmol, 1.876 mg)의 용액에 5분에 걸 쳐 n-부틸 리튬(3.0 mmol, 1.875 ml)을 적가했다. 0 °C에서 1시간동안 용액을 교반한 후, 0 °C의 질소 기체하 에틸 레불리네이트(2.7 mmol, 425.7: 1)에 가했다. 반응을 점차 가온하여 실온으로 하고, 3.5 시간동안 교반했다. 3.5 시간 후 반응 혼액을 포화된 수성 염화암모늄(3 x 100 ml) 으로 세척하고, 진공에서 농축시켰다. 그리고 나서, 잔류물에 에테르 100 ml를 가하고, 에테르 층을 탈이온수(60 ml) 및 포화된 수성 염화나트륨(2 x 60 ml)으로 세척했다. 유기물의 층을 건조시키고($MgSO_4$) 진공에서 농축시켜 조생성물을 제조했다. 조생성물은 20:1의 헥산:EtOAc를 이용한 플래쉬 트로마토그래피에 의해 정제되어, 직교하게 보호된(orthogonally protected) 농조액의 t-부틸-6-카르보에톡시-3-메틸-3-펜테노에이트(404.0 mg, 54%)를 제조했다.:

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 이성질체): 5.6 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 2.84 (t, 1H), 32.4-2.53 (m, 4H), 2.1 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.23(t, 3H); MS (FAB): 264.6 (Na^+ 부가물); HPLC (Gr A): 12.24 분 및 12.48 분

B. EtOAc 10 ml중의 실시예 9A에서의 생성물을 가압 수소화반응 용기에서 10%의 Pd/C의 5 mole %(0.04139 mmol, 43.63 mg)를 이용하여 환원시켰다. 1시간 후 반응 혼액을 30분간 원심분리시켰다. EtOAc(2 x 30 ml)와 함께 추가로 30 분간 반복해서 원심분리했다. 모든 유기물 층을 모아 진공에서 농축시켜 t-부틸-6-카르보에틸-3-메틸-3-펜타노에이트(150.0 mg, 75%)를 제조했다.:

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 4.1 (q, 2H), 2.18-2.4 (m, 3H), 1.88-2.1 (m, 2H), 1.45-1.75 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 0.92 (d, 3H); MS (FAB): 266.6(Na^+ 부가물)

C. MeOH(2 ml) 중의 t-부틸-6-카르보에틸-3-메틸-3-펜타노에이트(150.0 mg, 0.6147 mmol)와 수성 LiOH(1.0 M, 1.0ml, 1.0 mmol)을 이용하여 실시예 4B에 기재된 것과 동일한 절차를 수행하여, 고체의 단일-산 생성물(100 mg, 75%)을 수득했다.:

^{1}H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 2.18-2.4 (m, 3H), 1.88-2.1 (m, 2H), 1.45-1.75 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.92 (d, 3H); MS (FAB): 239.1(Na^+ 부가물)

D. NMP(3 ml)중의 실시예 9C에서의 산성의 생성물(0.0925 mmol, 20.0 mg), 절차 D의 Boc-L-Proline를 이용하여 수득한 아민(J-1, 0.0925 mmol, 31.30 mg)및 EDC(0.0925 mmol, 17.73 mg)를 이용하여 실시예 8A에 기재된 절차를 수행하여 목적 화합물(39.3mg, 73%)을 제조했다.:

^{1}HNMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 화합물의 부분적인 NMR: 7.1-7.8 (brm, 8H), 4.75 (m, 1H), 3.43-3.62 (m, 2H), 1.9-2.6 (brm, 12H), 0.8-1.0 (m, 3H); MS (FAB): 559.3

E. CH_2Cl_2 중에서 단계 D의 화합물(39.3mg, 0.0703 mmol)과 25%의 TFA를 이 용하여 실시예 1C에 기재된 절차를 수행하여, 동결건조된 분말의 CY17(20.2mg, 60%)을 수득했다.:

^{1}H NMR(MeOH-d_4, 300 MHz, ppm): 7.81 (d, 1H), 7.52-7.71 (m, 4H), 7.38 (q, 2H), 7.23 (t, 1H), 4.64-4.8 (m, 1H), 3.7-4.0 (m, 2H), 2.05-2.74 (brm, 12H), 1.68-2.0 (m, 2H), 1.05-1.23 (m, 3H); MS (FAB): 481.3, 503.4 (Na^+ 부가물); HPLC (Gr A): 8.1 분

실시예 10

CX12

A.절차 D의 Boc-L-Proline를 이용하여 수득한 아민(J-2, 0.2974 mmol, 100.0 mg), 아디픽 산(0.2974 mmol, 43.46 mg) 및 EDC(0.3569 mmol, 68.414 mg)를 이용하여 NMP(3 ml)중에서 실시예 8A에 기재된 절차를 수행하여, 미정제된 산성의 생성물을 제조했다. 조생성물을 HPLC로 정제하여 동결건조된 분말의 CX12(30.0 mg, 30%)를 제조했다.:`

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm): 9.99 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 4H), 7.25(q, 2H), 7.05(t, 1H), 4.45-5.05 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.41 (m, 6H), 1.6 (m, 4H); MS (FAB): 485.5; HPLC (Gr A): 7.935 분

실시예 11

AX41

A. 단계 C1의 아민 E-1(절차 A에서 o- 톨루이딘을 이용해서 수득)과 단계 C2의 이소아밀아민을 이용하는 절차 C에 기재된 방법을 선행하여, 단계 C4의 아민(I -1)을 수득했다.

B. DIEA(0.0864 mmol, 15.1 :1)와 실시예 11A에서 제조된 아민(0.072 mmol, 39.8 mg)을 0 ° C의 NMP(4 ml)중에서 교반한 액에 아세트 무수물(0.0792 mmol, 7.5 :1)을 가했다. 4시간동안 0 ° C 에서 상기 용액을 교반한 후, 반응물을 EtOAc(10 ml)와 탈이온수(5 ml)에서 분배시켰다. 유기물의 상은 5% 시트르산(2 x 5 ml), 포화된 수성 $NaHCO_3$ (2 x 5 ml) 및 포화된 수성 NaCl(5 ml)로 세척했다. 유기물의 상을 건조하고($MgSO_4$), 진공에서 농축시켜 포말체의 목적 생성물(20 mg, 50 %)을 제조했다.

C. CH_2Cl_2 중에서 단계 B에서의 화합물(20 0 mg, 0.034 mmol)과 25% TFA를 이용하여 실시예 1C에 기재된 절차를 수행하여 동결건조된 분말의 AX41(9.0 mg, 50%)을 제조했다.:

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 화합물의 부분적인 NMR: 9.76-10.22 (brd, 1H), 9.05 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.24(q, 2H), 7.03(t, 1H), 4.1-4.54 (brm, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.98 (d, 2H), 1.3-1.8(brm, 3H), 0.98(m, 6H); MS (FAB): 540.3; HPLC (Gr A): 7.047 분

실시예 12

AY48

A. 단계 C1의 아민 E-1(절차 A에서 o- 톨루이딘을 이용해서 수득)과 단계 C2의 이소아밀아민을 이용하는 절차 C에 기재된 방법을 선행하여, 단계 C4의 아민(I -1)을 수득했다.

B.실시예 12A에서의 아민(0.0904 mmol, 50.0 mg), 모노-메틸 숙시네이트(0.0905 mmol, 11.26 mg) 및 EDC(0.09955 mmol, 19.084 mg)를 이용하여 실시예 5B에 기재된 절차를 수행하여, 발포체의 목적 화합물(30 mg, 50%)을 제조했다.

C. CH_2Cl_2 중에서 단계 B에서의 화합물(30 mg, 0.045 mmol)과 25% TFA를 이용하여 실시예 1C에 기재된 절차를 수행하여, 동결건조된 분말의 AY48(15 mg, 46%)을 수득했다.

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 화합물의 부분적인 NMR: 9.76-10.22 (brm, 1H), 9.05 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.24(q, 2H), 7.03(t, 1H), 4.1-4.54 (brm, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.3-1.8(brm, 3H), 0.98(m, 6H); MS (FAB): 612.4; HPLC (Gr A): 7.998 분

실시예 13

AY44

A. 단계 C1의 아민 E-1(절차 A에서 o- 톨루이딘을 이용해서 수득)과 단계 C2의 이소아밀아민을 사용하는 절차 C에 기재된 방법을 선행하여, 단계 C4의 아민(I -1)을 수득했다.

B.실시예 12A에서의 아민(0.0398 mmol, 22.0 mg), 3-메톡시 프로피온 산 (0.0398 mmol, 3.7㎕) 및 EDC(0.04378 mmol, 8.393 mg)를 이용하여 실시예 5B에 기재된 절차를 수행하여 발포체의 목적 화합물(15 mg, 59%)을 수득했다.

C. CH_2Cl_2 중에서 단계 B에서의 화합물(15 mg, 0.0234mol)과 25% TFA를 이용하여 실시예 1C에 기재된 절차를 수행하여, 동결건조된 분말의 AY44(10 mg, 74%)를 수득했다.:

^{1}H NMR(DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 화합물의 부분적인 NMR: 9.05 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.24(q, 2H), 7.03(t, 1H), 4.1-4.54 (brm, 4H), 3.29 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.3-1.8(brm, 3H), 0.98(m, 6H); MS (FAB): 584.3, 607.4(Na^+ 부가물); HPLC (Gr A): 6.17 분

SX44의 합성

A.디클로로메탄(30 ml)중의 1,4-페닐렌디아민의 현탁액(9.15 g, 86 mmol)에 o-토릴 이소시아네이트(10.5 ml, 86 mmol)를 가했다. 실온에서 30분간 교반 후, 상기 현탁액을 여과하고 디클로로메탄(200 ml)으로 세척했다. 진공 건조시켜 HPLC에 의한 순도가 99%이상인 회색 고체의 목적 생성물을 제조했다.

^{1}HNMR(d6-dmso): δ 8.61 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.15 (2H, d), 7.0 (1H, t), 6.61 (2H, d), 4.88 (2H, bs), 2.32 (3H, s)

B. 0 °C로 냉각된 DMF(20 ml)중의 (2R)-[(t-부틸옥시카르보닐)메틸]-4-메틸 발레릭 산(옥스포드 비대칭성)(2.4 g, 10.4 mmol)용액에 HOBT(2.1 g, 15.6 ml)를 가하고, EDC(2.4 g, 13.0 ml)와 후니그 염기(Hunigs base;5.4 ml, 31.1 mmol)를 가했다. 15분간 교반후, 2,3-디메톡시 β-페닐 알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(2.9 g, 10.4 mmol)를 가했다. 실온으로 가온하면서 밤새 교반한 후,60% 수성 중탄산염으로 생성물을 침전시켜 반응물이 생성되었다. 생성물을 여과하고 물, 5% 시트르산 및 염수로 세척했다. 생성물을 진공건조시켜 HPLC에 의한 순도 88%이상의 흰색 분말의 목적 생성물(4.5 g, 9.9 mmol)을 제조했다.

^{1}HNMR($CDCl_3$) : δ 6.81 (3H, m), 6.60 (1H, bd), 5.35 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.63 (3H, s), 2.90-2.50 (4H, m), 2.30 (1H, -1.45 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.15 (1H, m), 0.86 (3H, d), 0.82 (3H, s)

C. 디클로로메탄(15 ml) 중의 단계 B에서의 화합물(4.5 g, 9.9 ml)의 용액에 트리클로로아세트 산(5 ml)을 가하고 3시간동안 실온에서 반응을 교반했다. 진공에서 용매를 제거하고 에테르를 가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과하고 진공건조하여 HPLC에 의한 순도 96% 이상인 백색 분말의 목적 화합물(2.9 g, 7.3 mmol, 74%)을 제조했다.

^{1}HNMR($CDCl_3$) : δ 6.92 (1H, bd), 6.70 (3H, m), 5.35 (1H, m), 3.85 (6H, s), 3.65 (3H, s), 2.95-2.40 (5H, s), 1.55 (2H, m), 1.35 (1H, m), 0.90 (3H, d), 0.87 (3H, d)

D. DMF(15 ml)중의 단계 C에서의 화합물(1.9 g, 4.8 mmol)의 용액에 HBTU(2.1 g, 5.5 mmol)를 가한 후, 후니그 염기(Husig=s base;1.15 g, 4.8 mmol))와 단계 A의 화합물(1.15 g, 4.8 mmol)을 가했다. 실온에서 밤새 교반한 후, 60%의 수성 중탄산염으로 침전시켜 반응물을 생성시키고 물, 5%의 시트르산 및 염수로 세척했다. 진공 건조시켜 HPLC에 의한 순도 87%이상의 황갈색 고체의 목적 생성물(2.9 g, 4.7 mmol, 98%)을 제조했다.

^{1}HNMR($CDCl_3$) : δ 9.01-6.81 (15H, m), 5.35 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.65 (3H, s), 2.90-2.35 (5H, m), 2.33 (3H, s), 1.65-0.90 (3H, m), 0.90 (3H, d), 0.86 (3H, s)

E. DMF(15 ml)를 포함하는 메탄올(30 ml) 중의 단계 D에서의 화합물(2.9 g, 4.6 mmol)의 용액에 2M의 LiOH(7 ml, 13.8 mmol)를 가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 메탄올을 진공에서 제거하고 조혼합물을 0 °C의 1M HCl 용액에 적가했다. 그 침전을 여과하고 물, 메탄올/에테르(1:9) 및 에테르로 세척했다. 생성물을 진공건조하여 HPLC에 의한 순도 91% 이상인 백색 고체의 미정제된 SX44를 제조했다. 이소프로판올로부터 재결정하여 HPLC에 의한 순도 98% 이상인 백색 고체의 순수한 SX44(1.25 g, 2.1 mmol, 46%)를 제조했다.

^{1}HNMR(d_6-dmso): δ 9.95 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.01 (1, H, s), 7.95 (1H, d), 7.60(2H, d), 7.47 (2H, d), 7.24 (2H, m), 7.02 (2H, m), 6.90 (2H, m), 5.25 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.98-2.60 (3H, m), 2.46 (2H, m), 2.33(3H, s), 1.65-1.10 (3H, m), 0.93 (3H, d), 0.84 (3H, s)

ESMS(+): m/z =605

SY62의 합성

A. -78 ° C로 냉각된 건조 THF(40 ml)중의 (S)-3-(1-옥소프로필)-4-(페닐메틸)-2-옥사졸리디논(922 mg,3.95 mmol)의 용액에 리튬 디이소프로필아미드(2.4 ml, 4.5 mmol Aldrich 2.0 M)를 적가했다. 반응물을 -78 ° C에서 1시간 방치하여 담황색 용액을 생성했다. t-부틸 브로모아세테이트(1.74 ml, 11.8 mmol)를 즉시 가하고 반응물을 -78 ° C에서 15분간 더 교반한 후 0 ° C로 가온하고 추가로 45분간 진행시켰다. 포화된 수성 염화암모늄으로 반응을 억제하고 THF를 제거했다. 수상을 디클로로메탄(3 x 50 ml)으로 추출하고 화합된 유기물의 엑스(extracts)를 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조 후, 농축시켜 농후 시럽을 제조했다. 상기 시럽은 냉동기에 두었을 때 밀랍과 같은 고체로 응고된다. 찬 헥산과 함께 분쇄하여 HPLC에 의한 순도 90%이상인 백색 고체의 목적 화합물(735 mg, 2.11 mmol, 54%)을 제조했다.

^{1} HNMR($CDCl_3$) : δ 7.40-7.15 (5H, m), 4.65 (1H, m), 4.25-4.0 (3H, m), 3.32 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 2.37 (1H, dd), 1.41 (9H, s), 1.19 (3H, d)

B. 0 ° C의 THF(15 ml)중의 단계 A에서의 화합물(350 mg, 1.00 mmol)의 용액 에 30% 과산화수소(1.10 ml, 10.1 mmol), 2.0 M의 리튬 히드록시드(1.0 ml, 2.0 mmol)를 순서대로 가하고 HPLC에 의해 완전하다고 판단될 때까지 2-3시간 교반했다. 과량의 아황산나트륨으로 반응을 억제하고 필요하다면, pH는 포화된 중탄산 나트륨으로 10까지 조정되었다. THF를 진공에서 제거하고, 수층을 물(30 ml)로 희석하여 디클로로메탄(30 ml)으로 두 번 추출했다. 수층을 1M HCl로 pH 2까지 산성화하고 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출했다. 화합된 유기물의 층은 염수(30 ml)로 세척하고, 황산나트륨상에서 건조, 농축시켜 HPLC에 의한 순도 95%이상인 투명한 시럽의 목적 생성물(153 mg, 0.81 mmol, 81%)을 제조했다. 상기 시럽은 냉동기내에 방치하면 밀랍과 같은 고체로 된다.

^{1} HNMR($CDCl_3$) : δ 2.88 (1H, m), 2.61 (1H, dd), 2.35 (1H, dd), 1.42 (9H, s), 1.22 (3H, d)

C. SX44B의 합성에 이용된 절차에 따라서, 단계 B의 화합물(153 mg, 0.81 mmol)을 2,3-디메톡시 β-페닐 알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(235 mg, 0.85 mmol)와 짝을 이루어 HPLC에 의한 순도 85%이상인 백색 발포체의 목적 화합물(368 mg, 0.6 mmol)을 제조했다.

^{1} HNMR($CDCl_3$) : δ 6.81 (3H, m), 6.72 (1H, bd), 5.40 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.41 (3H, s), 2.96-2.15 (5H, m), 1.41 (9H, s), 1.14 (3H, d)

D. SX44C를 제조하는 절차에 따라서, 단계 C에서의 화합물(268 mg, 0.6 mmol)은 비보호되어(unprotected) 담황색의 농후 시럽의 목적 생성물(210 mg, 0.59 mmol, 98%)을 생성했다.

^{1} HNMR($CDCl_3$) : δ 6.97 (1H, bd), 5.33 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.58 (3H, s), 2.95-2.40 (5H, m), 1.24 (3H, d)

E. SX44D를 제조하는 절차에 따라, 단계 D에서의 화합물(210 mg, 0.60 mmol)은 SX44A(168 mg, 0.70 mmol)와 짝을 이루어 HPLC에 의한 순도 72%인 황갈색 고체의 목적 화합물(320 MG, 0.55 MMOL, 92%)을 제조했다.

^{1} HNMR(d_6-dmso): δ 9.92 (1H, s), 9.42 (1H, br), 8.52 (1H, d), 8.15 (1, H, br), 7.92 (1H, d), 7.61 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.25 (2H, m), 7.10-6.85 (4H, m), 5.35 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.15-2.40 (5H, m), 2.35 (3H, s), 1.12 (3H, d)

F. SX44D를 가수분해하는 절차에 따라서, 단계 E에서의 화합물(300 mg, 0.52 mmol)은 HPLC에 의한 순도 90%이상인 미정제된 SY62(108 mg)를 제조했다. 소량을 HPLC로 정제하여 순도 99%이상인 백색 고체의 SY62(8 mg)를 제조했다.

^{1} HNMR(d_6-dmso): δ 9.95 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.46 (1H, d), 7.93 (2H, bm), 7.59 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.24 (2H, m), 7.21-6.89 (4H, m), 5.22 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.8 (3H, s), 2.95-2.65 (5H, m), 2.34 (3H, s), 1.10 (3H, d)

ESMS(-): m/z-H =561

SY60의 합성

A. 디클로로메탄(5 ml) 중의 숙시닉 안하이드라이드(200 mg, 2.0 mmol)의 용액에 SX44A(482 mg, 2.0 mmol)를 가하고 그 슬러리를 실온에서 밤새 교반했다. 고체를 여과하고 디클로로메탄으로 세척하여 밝은 회색 고체의 목적 생성물(630 mg, 1.8 mmol, 92%)을 제조했다.

^{1} HNMR(d_6-dmso): δ 12.25 (1H, br), 9.95 (1H, s), 9.05 (1H, s), 7.95 (2H, m), 7.60 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.25 (2H, m), 7.05 (1H, m), 2.33 (4H, m)

B. DMF(4 ml)중의 단계 A에서의 화합물(192 mg, 0.56 mmol) 용액에 HBTU(265 mg, 0.70 mmol)를 가하고 후니그 염기(Hunig-base;0.25 ml)와 2,3-디메톡시-β-페닐 알라닌 메틸 에스테르(154 mg, 0.56 mmol)를 가했다. 실온에서 밤새 교반한 후생성물을 60% 수성 중탄산염으로 침전시키고 물, 5% 시트르산, 염수로 세척하여 진공건조시켜 HPLC에 의한 순도 85%이상인 황갈색의 고체의 목적 생성물(100 mg, 0.18 mmol, 32%)을 제조했다.

^{1} HNMR(d_6-dmso): δ 9.93 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.0 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.60 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.25 (2H, m), 7.05 (1H, m), 6.92 (2H, m), 5.26 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.66 (3H, s), 2.85 (2H, s), 2.55 (2H, m), 2.36 (3H, s)

C. 메탄올 중의 단계 B에서의 화합물(100 mg, 0.18 mmol) 용액에 2M의 LiOH(0.3 ml)를 가하고 반응물을 실온에서 3시간동안 교반했다. 메탄올을 제거하고 1N HCl로 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과하고 물,에테르/메탄올(9:1),및 에테르로 세척했다. 진공하 건조하여 HPLC에 의한 순도 97% 이상인 밝은 황갈색 고체의 SY60(74 mg, 0.13 mmol, 72%)을 제조했다.

^{1} HNMR(d_6-dmso): δ 9.98 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.47(1H, s), 7.90 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.20 (2H, m), 6.96 (2H, bm), 6,90 (2H, bm), 5.21 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.71 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.30 (3H, s)

ESMS(-): m/z-1=547

RX19의 합성

A. 실온에서 DMF(20 ml)중의 N-t-boc-L-류신-N-히드록시 숙신이미드 에스테르(3.28 g, 0.01 mmol)에 티라민(1.37g, 0.01 mmol)을 30분에 걸쳐 교반하면서 일부분씩 가했다. 2시간의 교반후 DMF를 감압하에 제거하고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 50 ml에 용해시켰다. 유기물의 상은 5%의 시트르산(2 x 15 ml), 물(15 ml) 및 염수(15 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켜 여과,농축하여 백색 발포체의 목적화합물(3.32 g, 95%)을 제조했다. H ^{1} NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7.96 (d, 1H, 8Hz), 6.93 (d, 2H, 8Hz), 6.73 (d, 2H, 8Hz), 6.53 (bs, 1H), 5.09 (d, 1H, 8Hz) , 4.02 (bs, 1H), 3.47-3.31 (bm, 2H), 2.64 (t, 2H, 7Hz), 1.55 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (d, 6H, 6Hz), m/z 351.

B. 아세톤(15 ml) 중의 단계 A에서의 화합물(1g, 2.85 mmol)과 브로모-메틸아세테이트(0.45 g, 2.85 mmol)의 혼액을 고체 K_2CO_3와 함께 3.5시간동안 진탕했다. 반응 혼액을 냉각, 여과,및 농축하여 호박색인 고무질의 목적 생성물(1.09 g, 91%)을 제조했다. H ^{1} NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7.08 (d, 2H, 8Hz), 6.81 (d, 2H, 8Hz), 6.14 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 7.08 (d, 2H, 8Hz), 6.81 (d. 2H, 8Hz), 6.14 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.78-3.40 (bm, 2H), 2.71 (t, 2H, 7Hz), 1.60-1.39 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (d, 6H, 6Hz); m/z 423.

C. 찬 CH_2Cl_2 1ml중의 단계 B에서의 화합물(353 mg, 0.836 mmol)에 TFA(3 ml)를 가하고, 그 혼액을 실온에서 3시간동안 교반했다. 반응물을 감압하에 농축시켜, 정제없이 사용하는 목적 생성물을 제조했다. H ^{1} NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm): 7.59(bs, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, 9Hz), 6.77 (d, 2H, 9Hz), 4.60 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.43 (bm, 2H), 2.75-2.70 (t, 2H, 6Hz), 1.56 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 0.84 (d, 6H, 6Hz); m/z 323.

D. 2-MPUPA(225 mg, 0.79 mmol), HOBT(169 mg, 1.25 mmol), 및 EDC(192 mg, 1.00 mmol)의 혼액을 실온에서 1.5시간동안 DMF(5 ml)중에서 교반했다. 별도의 바이알 내에서, 찬 DMF(1 ml) 중의 단계 C에서의 화합물(0.836 mmol)에 TEA를 적가하 면서 교반하여 중화(리트머스에 푸른색)시켰다. 상기 두 용액을 화합시켜 실온에서 밤새 교반했다. 반응혼액을 여과하고 진공하에서 그 부피를 반으로 감소시켜 교반된 5%의 중탄산 나트륨(50 ml)에 신속히 적하했다. 1시간의 교반후 여과하여 고체를 수집한 후 수세, 대기 건조시켜 베이지 고체의 목적 화합물(140 mg, 35%)을 제조했다. H ^{1} NMR(DMSO, 300 MHz, ppm): 9.06 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, 8Hz), 8.07 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, 8Hz), 7.47(d, 2H, 9Hz), 7.27-7.19(m, 6H), 7.03 (t, 1H, 7Hz), 6.92 (d, 2H, 9Hz), 4.84 (s, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3. 78 (s, 2H), 3.48 (d, 1H, 6Hz), 3.44(s, 3H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.72 (t, 2H, 7Hz), 2.33 (s, 3H), 1.58-1.46 (m, 3H), 0.91 (dd, 6Hm 6Hz, 13Hz); m/z 589

E. DMF(1 ml)중에서 단계 D에서의 화합물(24 mg, 0.041mmol)과 2N LiOH(62 μℓ, 0.122mmol)의 용액을 실온에서 6시간동안 교반했다. 이 반응혼액은 TFA로 산성화하고(리트머스에 붉은색), 예비 HPLC로 직접 정제하여 백색 고체

의 RX19(10 mg, 43%)를 제조했다. H ^{1} NMR(DMSO, 300 MHz, ppm): 9.27 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, 8Hz), 8.16 (m, 1H), 7.92 (d, 1H, 7Hz), 7.46(d, 2H, 8Hz), 7.19-7.03(m, 12H), 6.88 (d, 2H, 8Hz), 4.63 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 2.69 (t, 8Hz) 2.34 (s, 3H), 1.51-1.33(m, 3H), 0.96-0.88(dd, 6H, 6Hz, 12Hz), m/z 5.73

RX23의 합성

A. 0 ° C에서 DMF(12 ml) 중의 m-히드록시아닐린(1.09 g, 0.01 mmol)과 HOBt(2.0 g, 0.015 mmol)의 교반액에 EDC(2.7 g, 0.014 mmol)를 가했다. 혼액을 실 온으로 가온하고 1시간동안 교반했다. 다음에는 반응물을 0 ° C로 냉각시키고 2-MPUPA(2.84 g, 0.01 mmol)를 가했다. 트리에틸아민을 상기 혼액이 염기성이 될때까지(리트머스에 대해 푸른색) 적가하고 실온에서 밤새 계속해서 교반했다. 여과 후 혼액을 강하게 교반한 5% 중탄산나트륨 500 ml에 적하했다. 2시간의 교반 후, 성긴 소결 유리 깔때기를 통해 여과하여 고체를 수집하고, 여러번 수세했다. 밤새 진공 건조하여 회백색의 목적 생성물(3.2 g, 85%)을 수득했다. ^{1} H NMR(DMSO, 300 MHz, ppm): 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, 8Hz), 7.21 (d, 2H, 8Hz), 7.21-6.90 (m, 7H), 6.42 (d, 1H, 7Hz), 3.53(s, 2H), 2.22 (s, 3H); m/z 376.

B. DMF(1 ml)중의 단계 A에서의 화합물(200 mg, 0.53 mmol)과 4-브로모-에틸 부티레이트(104 mg, 0.53 mmol)와의 교반액에 K_2CO_3 (120 mg, 1.45 mmol)를 가했다. 슬러리를 6시간동안 70-75 ℃에서 교반하여 소결 유리 깔때기를 통해 여과한 후 강하게 교반한 5% HCl에 적하했다. 수성의 슬러리는 3 x 50 ml의 EtOAc로 추출했다. 유기물의 상을 화합시켜 염수(25 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조, 농축하여 황색 고체의 목적 화합물(150 mg, 57%)을 수득했다. ^{1} H NMR(DMSO, 300 MHz, ppm): 8.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, 8Hz), 7.40 (d, 2H, 7Hz), 7.3-7.1 (m, 6H), 6.95 (t, 1H, 6Hz), 6.6 (d, 1H, 6Hz), 4.45 (t, 1H, 6Hz), 4.02 (q, 2H, 7Hz), 3.91 (t, 2H, 7Hz), 3.54 (s, 2H), 2.42 (t, 2H, 7Hz), 2.25 (s, 3H), 1.94 (t, 2H, 7Hz), 1.15 (t, 3H, 7Hz); m/z 490.

C. 실온에서 단계 B에서의 화합물(150 mg, 0.31 mmol)의 DMF(1 ml)중의 교반액에 2N의 LiOH(385 μℓ, 0.77 mmol)를 가했다.그 혼액을 밤새 교반하고 TFA로 산성화 시킨 뒤(리트머스에 붉은 색) 분취량을 예비 HPLC로 정제하여 RX23을 제조했다. ^{1} HNMR(DMSO, 300 MHz, ppm): 9.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, 8Hz), 7.39 (d, 1H, 8Hz), 7.29 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 5H), 6.92 (t, 1H, 8Hz), 6.6 (d, 1H, 8Hz), 3.92 (t, 2H, 7Hz), 3.54 (s, 2H), 2.35 (t, 2H, 7Hz), 2.22 (s, 1H), 1.90 (m, 2H); m/z 460.

RX19의 합성

A. RX 23B의 합성에 대해 기재된 바와 같이, 250 mg의 K_2CO_3 를 포함하여 RX23A(119 mg, 0.317 mmol)와 3-브로모-프로피온알데히드 디메틸아세탈(89 mg, 0.47 mmol)을 이용했다. 고체를 여과하고 DMF는 고진공하 제거시켰다. 메탄올에서 재결정하여 백색 고체의 목적하는 생성물(75 mg, 52%)을 제조했다. H ^{1} NMR(DMSO, 300 MHz, ppm): 8.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, 8Hz), 7.39 (d, 2H, 8Hz), 7.32 (s, 1H), 7.32-7.12 (m, 6H), 6.93 (t, 1H, 6Hz), 6.6 (m, 1H), 4.53 (t, 6H), 3.92 (t, 2H, 7Hz), 3.54(s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (q, 2H, 6Hz, 6Hz); m/z $(M+Na)^{+}$ 500.

B. 촉매량의 p-톨루엔설폰산을 지닌 THF/H_2O의 50/50 2 ml중에 단계 A에서의 화합물(29 mg, 0.061 mmol)을 4시간동안 40℃에서 교반했다. 반응 혼액을 진공하 환원시키고 정제없이 사용했다:m/z 454. 미정제의 잔류물을 아세톤 2 ml에 용해시켜 아이스배스에서 0℃로 냉각하고 존스 시약 44 μℓ를 가했다. 반응 혼액을 밤새 교반하면서 실온으로 가온했다. 이소프로판올(2 ml)을 가하고 혼액을 30분간 추가로 교반한 뒤 여과, 고진공하 농축했다. 예비 HPLC로 황갈색 고체인 RX19(15.5 mg, 57%)를 수득했다. H ^{1} NMR(DMSO, 300 MHz, ppm): 9.01 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, 8Hz), 7.40 (d, 2H, 8Hz), 7.31 (s, 1H), 7.24-7.09 (m, 6H), 6.93 (t, 1H, 7Hz), 6.59 (d, 1H, 8Hz), 4.09 (t, 2H, 6Hz), 3.54(s, 2H), 2.66 (t, 2H, 6Hz), 2.22 (s, 3H); m/z 448.

BX41의 제조

A. Na_2CO_3 (1.33 g, 12.51 mmol)의 수(35 ml)용액에 2-아미노-4-불화벤조산(1.94 g, 12.51 mmol)을 일부분씩 가했다. 혼합물을 실온에서 균질하게 될때까지 교반한 후 아이스배스상에서 냉각시켰다. 찬 용액에 포스겐(톨루엔 중의 1.93 M의 용액 9.72 ml, 18.76 mmol)을 서서히 가했다. 첨가가 끝나면 2시간동안 실온에서 활발히 교반했다. 침전된 고체를 흡입 여과하여 수집하고, 수세(1 x 35 ml, 1 x 20 ml), n-헥산으로 추적(chase), 및 필터상에서 건조시켰다. 백색 고체의 목적 생성물을 2.023 g(89%) 수득하였다 : 융점=228-229℃; TLC(1:1 CH_2Cl_2/Et_2O) R_f =0.74; ^{1} H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.97-7.93 (m, 1H), 6.84- 6.79 (m, 2H)

B. 건조 질소기체의 흐름하에 NaH(60 % 분산액의 0.459 g, 11.48 mmol)를 n- 헥산(2 x 10 ml)으로 세척하고 무수 DMF(55 ml)에 현탁시켜, 아이스배스 상에서 냉각시켰다. 찬 현탁액에 무수 DMF(55 ml)중의 A부분(1.98 g, 10.93 mmol)에서의 생성물 용액을 적하하였다. 반응이 완성되면 혼합물을 45분간 0℃에서 교반했다. 그 결과 생성된 거의 무색의 용액에 MeI(0.71 ml, 11.48 mmol)를 가했다. TLC 분석에서 완전하다고 판단될 때까지 반응물을 실온에서 2

시간동안 교반했다. DMF는 고진공하 회전 증발에 의해 제거되었다. 시럽상의 잔류물을 EtOAc/H_2O에 용해, 분리시키고, 유기물의 층을 물(1x),염수(1x)로 세척하여 건조한다($MgSO_4$). 여과, 농축하여 담황색 고체의 목적 생성물 2.04 g(96%)을 수득했다.: TLC(100% CH_2Cl_2) R_f=0.18 ; ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 8.10-8.04 (m, 1H), 6.95- 6.89 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 3.46 (s, 3H)

C. 빙초산(22 ml) 중의 B 부분에서의 생성물(2.04 g, 10.45 mmol)과 글리신(0.79 g, 10.45 mmol)과의 혼합물을 질소 기체하에서 활발히 진탕시켰다. 18 시간후 TLC에 의해 반응이 완전하다고 판단되면 실온으로 냉각했다. 대부분의 초산은 고진공하의 회전 증발에 의해 제거되었다. 시럽상의 잔류물을 EtO_2 (20 ml)와 함께 분쇄하여 실온에서 2시간동안 활발히 교반했다. 침전된 고체를 흡입여과로 수집하고, EtO_2로 세척하여 필터상에서 건조시켰다. 백색 고체의 목적 생성물 1.806 g(83%)을 수득했다.: MS (ESP+) 208.9; TLC (100% EtOAc) R_f=0.30; ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.84 (br t, 1H), 7.89-7.74 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6. 83-6.79 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.24 (s, 3H).

D. BX47의 제조에 대해 기재된 방식으로, 부분B, 상기 부분C의 생성물(0.50 ml, 2.402 mmol), 에틸 아크릴레이트(0.39 ml, 3.60 mmol), 무수 CsF(0.401 g, 2.642 mmol) 및 테트라에틸 오르소실리케이트(0.54 ml, 2.40 mmol)를 18시간동안 질소 기체하 실온에서 THF(8 ml)중에 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(10 % EtO_2/CH_2Cl_2에 대한 100% CH_2Cl_2)로 정제하여 백색 고체의 순수한 생성물 0.51 g(69%)을 수득했다.: MS (ESP+) 309.2; TLC (10% Et_2O/CH_2Cl_2) R_f=0.30; ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.83-7.78 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6. 86-6.82 (m, 1H), 4.08 (q, 2H, J=7.15 Hz), 3.98 (AB의 B, 1H, J=14.91 Hz), 3.87-3.80 (m, 3H), 2.74-2.54 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J=7.20 Hz).

E. BX47의 제조에 대해 기재된 방식으로 부분 C, 상기 부분 D의 생성물(0.51 g, 1.68 mmol)을 18시간동안 발연질산(3 ml)과 반응시켰다. 발포체로 미정제된 목적 생성물 0.49 g(83%)을 수득했다.: MS (ESP+) 354.0; TLC (100% Et_2O) R_f=0.25; ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 8.61 (d, 1H, J=8.34 Hz), 7.70 (d, 1H, J=11.83 Hz), 4.11 (q, 2H, J=7.11 Hz), 4.02 (s, 2H), 3.88 (t, 2H, J=6.63Hz), 3.38 (s, 3H), 2.80-2.57 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J=7.21 Hz).

F. BX47의 제조에 대해 기재된 방식으로 부분 D,상기 부분 E의 생성물(0.35 g, 0.991 mmol), 철가루(0.166 g, 2.97 mmol) 및 빙초산(0.11 ml, 1.98 mmol)을 질소 기체하 3시간동안 2:1 EtOH/H_2O(10 ml)에서 진탕했다. 기름(oil)의 미정제된 목적 생성물 0.302 g(94%)를 수득했다. : MS (ESP+) 324.0; TLC (100% EtOAc) R_f=0.53; ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.32 (d, 1H, J=9.41 Hz), 6.85 (d, 1H, J=11.8 Hz), 4.51 (br s, 1H), 4.15-4.00 (m, 3H), 3.89-3.79 (m, 3H) 3.29 (s, 3H), 2.78-2.60 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 3H).

G. 부분 F(0.30 g, 0.93 mmol)의 생성물, 4-니트로페닐아세트산(0.169 g, 0.93 mmol) 및 EDC(0.269 g, 1.40 mmol)를 무수 DMF에 용해시켜 질소 기체하 실온에서 교반했다. 18시간 후 TLC에 의해 반응이 완전하다고 판단되면 고진공하 회전 증발로 DMF를 제거했다. EtOAc/H20에 잔류물을 용해 분리시키고 유기물의 층을 물(1x), 5% 탄산수소나트륨(1x)으로 세척했다.

수층을 합하여 EtOAc 2회 추출하였다. 합친 유기층을 염수(1×)로 세정하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과, 증발 및 순간 크로마토그래피 처리 (100% $CHCl_3$에서 40% THF/$CHCl_3$)하여 발포 상태의 순수한 목적 생성물 0.279 g (61%)을 얻었다: MS (ESP+) 486.6; TLC (1:1 THF/$CHCl_3$) R_f = 0.53; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 8.54 (d, 2H, J=8.64 Hz), 8.22 (dd, 1H, J=1.90, 6.82 Hz), 7.52 (d, 2H, J=8.68 Hz), 6.89 (d, 1H, J=11.79 Hz), 4.12 (q, 2H, J=7.13 Hz), 4.01 (AB 중 A, 1H, J=14.98 Hz), 3.87 (s, 2H), 3.92-3.77 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.79-2.57 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J=7.13 Hz).

H. 상기 단계 F의 방법으로, 단계 G의 생성물 (0.28 g, 0.574 mmol), Fe 분말 (0.096 g, 1.722 mmol), 및 빙초산 (66 μL)를 N_2 하에 2:1 EtOH/H_2O (6 mL)에서 2 시간 동안 환류시켰다. 발포 상태의 미정제 목적 생성물 0.208 g (78%)를 얻었다: MS (ESP+) 457.3; TLC (1:1 THF/$CHCl_3$) R_f = 0.38; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 8.54 (d, 1H, J=8.64 Hz), 7.53 (br s, 1H), 7.07 (d, 2H, J=8.24 Hz), 6.84 (d, 1H, J=11.70 Hz), 6.73 (d, 2H, J=8.06 Hz), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.99 (AB 중 A, 1H, J=14.92 Hz), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.78-2.58 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 3H).

I. EtOAc (4.5 mL)에 용해된 단계 H의 생성물 (0.21 g, 0.456 mmol)과 o-톨릴 이소시아네이트 (0.11 mL, 0.89 mmol)의 용액을 TLC 분석에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 N_2 하에 2 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 흡인 여과에 의해 침전된 고체를 수집하고, EtOAc로 세정한 후 필터로 건조시켜서 회백색 고체 상태의 순수한 생성물 0.159 g (59%)를 얻었다: MS (ESP+) 590.2; TLC (1:1 THF/$CHCl_3$) R_f = 0.50; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 10.07 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.77 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=7.96 Hz), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.23 (d, 2H, J=8.46 Hz), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.92 (t, 1H, J=7.33 Hz), 4.08-3.98 (m, 3H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (t,

3H, J=7.11 Hz).

J. 무수 THF (17 mL) 중에서 N_2 하에 완만하게 환류하는 단계 I의 생성물 (0.100 g, 0.170 mmol)의 현탁액에 소듐 트리메틸실라놀레이트 (CH_2Cl_2 중의 1.0 M 용액 0.68 mL, 0.678 mmol)를 첨가하였다. 열을 제거하고 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 흡인 여과에 의해 침전된 고체를 수집하고, THF로 세정한 후, 필터로 건조시켰다. 미정제 생성물을 빙초산 (1 mL)에 용해시키고, Et_2O (1 mL)로 처리한 후 하룻밤 동안 세게 교반하였다. 생성된 고체를 수집하고, 1:1 Et_2O/AcOH로 세정한 후, 필터로 건조시켰다. 회백색 고체 상태의 BX41 0.059 g (62%)를 얻었다: MS (ESP+) 584.0 (M+Na); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm) 10.07 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.71 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J=7.91 Hz), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.24 (d, 2H, J=8.36 Hz), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.92 (t, 1H, J=7.32 Hz), 4.05 (AB 중 A, 1H, J=15.1 Hz), 3.83 (AB 중 A, 1H, J=15.1 Hz), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

BX67의 제조

A. BX41의 제조, 단계 D에서 설명한 방법으로, 1-메틸-1,4-벤조디아제핀-2,5-디온 (5.00 g, 26.29 mmol), 무수 CsF (4.393 g, 28.92 mmol), 에틸 크로토네이트 (4.90 mL, 39.44 mL) 및 테트라에틸 오르토실리케이트 (5.86 mL, 26.29 mL)을 THF (88 mL)중에서 N_2 하에 실온에서 72 시간 동안 반응시켰다. 미 정제 생성물을 순간 크로마토그래피 (100% CH_2Cl_2에서 25% Et_2O/CH_2Cl_2)로 정제하여 백색 고체 상태의 순수한 목적 생성물 4.04 g (50%)을 얻었다: MS (ESP+) 305.4; m.p. = 84-86℃; TLC (1:1 Et_2O/CH_2Cl_2) R_f = 0.51; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 회전 이성질체) 7.87-7.79 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.31-5.22 및 5.19-5.08 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.85-2.77 및 2.59-2.45 (m, 2H), 1.33 및 1.28 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.24-1.16 (m, 3H).

B. BX47의 제조, 단계 E에서 설명한 방법으로, 상기 단계 A의 생성물 (4.04 g, 13.27 mmol)을 발연 질산 (26 mL)과 2 시간 동안 반응시켰다. 미정제 생성물을 -20℃에서 Et_2O (45 mL)로 분쇄하여 고체 물질을 얻고, 그 물질을 스파툴라로 파쇄시켰다. 이어서 현탁액을 실온에서 18 시간 동안 세게 교반하였다. 흡인 여과에 의해 고체를 수집하고, Et_2O로 세정한 후 필터로 건조시켰다. 희미한 황색 분말 상태의 순수한 생성물 4.061 g (88%)를 얻었다: MS (ESP+) 350.3; m.p. = 104-106℃; TLC (100% EtOAc) R_f = 0.76; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 회전 이성질체) 8.75-8.70 (m, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 5.24-5.06 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.85-2.76 및 2.63-2.47 (m, 2H), 1.35 및 1.30 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.27-1.17 (m, 3H).

C. 2:1 EtOH/H_2O (120 mL)에 현탁된 단계 B의 생성물 (4.06 g, 11.62 mmol), Fe 분말 (1.95 g, 34.87 mmol), 및 빙초산 (1.33 mL, 23.24 mmol)의 현탁액을 N_2 하에 3 시간 동안 환류시켰다. 완료된 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (40 mL)로 희석한 후 셀라이트를 통해 여과하였다. 반응 플라스크와 필터 케이크를 EtOAc (4×100 mL)로 세정하였다. 별도의 펀넬에서, 여액을 합하여 5% $NaHCO_3$ (2×100 mL)로 세정하였다. 세정액 중 수층을 합하여 EtOAc (1×100 mL)로 추출하고, 합친 유기층은 염수(1×100 mL)로 세정한 후 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 및 농축시켜서 발포 상태의 미정제 생성물을 얻었다. 처음에는 -20℃에서, 이어서 2 시간 동안 환류하에서 Et_2O로 연마하여 상기 생성물을 정제하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 흡인 여과에 의해 고체를 수집하고, Et_2O로 세정한 후, 필터로 건조시켰다. 복숭아 색 고체 상태의 순수한 생성물 3.09 g (83%)을 얻었다: MS (ESP+) 320.0; m.p. = 116-118℃; TLC (100% EtOAc) R_f = 0.35; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 회전 이성질체) 7.15-7.08 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 5.27-5.05 (m, 1H), 4.27 (br s, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.84-3.62 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.81-2.73 및 2.56-2.42 (m, 2H), 1.30-1.24 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.22-1.14 (m, 3H).

D. BX41의 제조, 단계 G에서 설명한 방법으로, EDC (2.78 g, 14.49 mmol)의 존재하에, 실온의 무수 DMF (50 mL) 중에서 N_2 하에 18 시간 동안, 단계 C의 생성물 (3.09 g, 9.66 mmol)을 4-니트로페닐아세트산 (2.10 g, 11.59 mmol)과 축합시켰다. 실온에서 Et_2O로 연마하여 미정제 생성물을 정제하였다. 흡인 여과에 의해 고체를 수집하고, Et_2O (100 mL)로 세정한 후 필터로 건조시켰다. 담황색 분말 상태의 목적 생성물 4.30 g (92%)를 얻었다: MS (ESP+) 483.3; m.p. = 118-120℃; TLC (100% EtOAc) R_f = 0.45; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 회전 이성질체) 8.77 및 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H, J=2.54, 8.99 Hz), 8.19 및 8.17 (각각 d, 2H, J=8.67 및 8.64 Hz), 7.69 및 7.59 (각각 d, 1H, J=2.60 및 2.56 Hz), 7.50 및 7.49 (각각 d, 2H, J=8.73 및 8.68 Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.98 Hz), 5.28-5.13 (m, 1H), 4.09 및 3.98 (각각 q, 2H, J=7.12 및 7.13 Hz), 3.87-3.73 (m, 4H), 3.35 및 3.32 (s, 3H), 2.84-2.75 및 2.54-2.47 (m, 2H), 1.32 및 1.25 (각각 d, 3H, 6.93 및 6.86 Hz), 1.21 및 1.15 (각각 t, 3H, J=7.23 및 7.12 Hz)

E. 상기 단계 C에서 설명한 방법으로, 단계 D의 생성물 (4.30 g, 8.91 mmol) 을 2:1 EtOH/H_2O (90 mL) 환류하에 Fe 분말 (1.49 g, 26.74 mmol)과 AcOH (1.02 mL, 17.82 mmol)로 환원시켰다. 수층을 합한 후, 부서지기 쉬운 발포 상태의 미정제 생성물 3.98 g (99%)을 얻었다: MS (ESP+) 453.5; TLC (100% EtOAc) R_f = 0.30; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 회전 이성질체) 8.09 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.73-6.69 (m, 2H), 5.21-5.08 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.31 및 3.30 (s, 3H), 2.82-2.74 및 2.53-2.46 (m, 2H), 1.34-1.15 (m, 6H).

F. BX41의 제조, 단계 I에서 설명한 방법으로, 단계 E의 생성물 (3.98 g, 8.8 mmol)을 EtOAc (90 mL) 중에서 3 시간 동안 o-톨릴 이소시아네이트 (2.18 mL, 17.6 mmol)와 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 원래 부피의 1/3로 농축시켰다. 흡인 여과에 의해 침전된 고체를 수집하고, EtOAc (1×25 mL)로 세정한 후 필터로 건조시켰다. 회백색 분말 상태의 목적 생성물 3.77 g (73%)을 얻었다: MS (ESP+) 586.4; m.p. = 164-166℃; TLC (1:1 THF/$CHCl_3$) R_f = 0.45; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm, 회전 이성질체) 9.02 및 8.90 (br s, 1H), 7.96 및 7.92 (br s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.03-6.85 (m, 8H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.26 및 3.23 (s, 3H), 2.79-2.70 및 2.51-2.44 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.30 및 1.22 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.17-1.11 (m, 3H).

G. CH_2Cl_2 (7 mL)에 용해된 단계 F의 생성물 (1.00 g, 1.71 mmol)의 혼탁한 용액에, 실온에서 소듐 트리메틸실라놀레이트 (CH_2Cl_2 중의 1.0 M 용액 10.25 mL, 10.25 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 반응물을 농축 건조시키고 고체 잔류물을 1 N HCl로 처리하여 pH 2 내지 3으로 만들었다. 점성 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고 20% Et_2O/THF (1×100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 H_2O (1×25 mL) 및 염수 (2×25 mL)로 세정한 후 $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 및 증발시켜서 미정제 생성물 0.93 g을 얻었는데, 이것을 MeCN (25 mL)으로부터 재결정화시켜서 베이지색 분말 상태의 BX67 0.657 g (69%)을 얻었다: MS (ESP+) 558.2; m.p. = 237-239℃; TLC (3:1 THF/$CHCl_3$) R_f = 0.37; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz, ppm, 회전 이성질체) 10.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, J=8.56 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=1.82, 8.93 Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.50 Hz), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 1H), 3.84-3.71 (ABq, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.24 및 3.22 (s, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.17 및 1.14 (각각 d, 3H, J=7.0 및 6.80 Hz).

MX3의 제조

A. 무수 DME (8 mL)에 용해된 Z-Asp (OtBu) (1.00 g, 3.09 mmol)의 용액에, N_2 하에 -20℃에서 N-메틸몰폴린 (0.34 mL, 3.09 mmol)과 이소부틸 클로로포르메이트 (0.40 mL, 3.09 mmol)을 차례로 첨가하였다. 5분 후, 유리솜을 통해 반응물을 여과하여 고체를 제거하였다. 0℃에서 여액에 에테르성 CH_2N_2 (약 4.64 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 통해 10분 동안 무수 N_2 스트림을 버블링시켜서 잉여의 CH_2N_2를 제거하였다. 반응물을 농축 건조시키고 잔류물을 MeOH (16 mL)에 용해시 킨 후, 여기에 Et_3N (1.55 mL)에 용해된 벤조산 은 (0.14g, 0.62 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 30분간 교반한 후, 반응물을 증발 건조시키고, 잔류물을 EtOAc에 용해시킨 다음, 그 용액을 SiO_2 패드를 통과시켰다. 여액을 5% $NaHCO_3$ (3×), H_2O (1×), 5% 시트르산 (3×), 그리고 염수 (2×)로 세정한 후, $MgSO_4$로 건조시켰다. 여과 및 증발시켜서 오일 상태의 미정제 생성물 (0.70 g, 64%)을 얻었다: MS (FAB) 348; TLC (20% EtOAc/헥산) R_f = 0.30; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.35-7.27 (m, 5H), 5.72 및 5.58 (br d, 1H, 8.9 Hz), 5.10 및 5.06 (s, 2H), 4.60-4.51 및 4.36-4.29 (m, 1H), 3.73 및 3.64 (s, 3H), 2.75-2.47 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

B. MeOH (3 mL)에 용해된 상기 생성물 (0.70 g, 1.99 mmol)의 용액을 실온에서 1N NaOH (3 mL)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, TLC 분석에 의해 반응의 완료를 판단하였다. 회전 증발에 의해 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 H_2O로 희석하고 Et_2O (3×)로 추출하였다. 추출물은 버렸다. 수층에 1M $NaHSO_4$를 첨가하여 산성(pH 4)으로 만들고, EtOAc (3×)로 추출하였다. EtOAc 추출물을 합하여 H_2O (1×), 및 염수 (1×)로 세정한 후, $MgSO_4$로 건조시켰다. 오일 상태의 생성물 (0.52 g, 77%)을 얻었다: MS (FAB) 338(M+H), 360(M+Na); TLC (1:1 EtOAc/$CHCl_3$) R_f = 0.13; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.33-7.28 (m, 5H), 5.77 및 5.63 (d, 1H, J=8.7 Hz), 5.11 및 5.07 (s, 2H), 4.63-4.58 및 4.37-4.30 (m, 1H), 2.78-2.50 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

C. EtOAc (55 mL)에 함유된 DCC (1.85g, 8.95 mmol)과 HOBT (1.37 g, 8.95 mmol)의 혼합물을 균질해 질 때까지 실온에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 단계 B의 생성물 (3.02 g, 8.95 mmol), 4-메톡시벤질아민 (1.17 mL, 8.95 mmol)과 N-메틸몰폴린 (1.97 mL, 17.9 mmol)을 첨가하였다. 하룻밤 동안 교반한 후, 반응물을 여과하여 고체를 제거하고 케이크를 깨끗한 EtOAc (50 mL)로 세정하였다. 여액을 H_2O (2×), 5% 시트르산 (1×), 5% $NaHCO_3$ (1×), 그리고 염수 (1×)로 세정한 후, $MgSO_4$로 건조시켰다. 100% $CHCl_3$, 이어서 10% EtOAc/$CHCl_3$를 용리제로 사용하여 SiO_2 상에서 순간 컬럼 크로마토그래피 처리하여 백색 고체 상태의 생성물 (3.41 g, 83%)을 얻었다: mp = 100-102℃; MS (FAB) 457; TLC (9:1 $CHCl_3$/MeOH) R_f = 0.71; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.33-7.27 (m, 5H), 7.16 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.82 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.06 (br s, 1H), 5.89 (br d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.31 (d, 2H, J=5.6 Hz), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.68-2.44 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

D. MeOH (20 mL)에 현탁된 상기 생성물 (0.50 g, 1.1 mmol)과 Degussa 유형 E101 NE/W 10% Pd/C (0.117 g)의 현탁액을 25 psi의 H_2 하에 18 시간 동안 가수소 분해시켰다. 셀라이트를 통해 반응물을 여과하고, MeOH로 세정하였다. 여액을 증발 건조시켰다. 무색 오일 상태의 생성물 (0.36 g, 100%)을 얻었다: MS (FAB) 323; TLC (9:1 $CHCl_3$/MeOH) R_f = 0.30; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.58 (br s, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.79 (d, 2H, J=8.6 Hz), 4.30 (d, 2H, J=6.50 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.15 (br s, 2H), 2.46-2.29 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

E. 단계 D의 생성물 (0.36 g, 1.1 mmol)과 에슈켄모서(Eschenmoser)의 염 (0.204 g, 1.1 mmol)을 불활성 대기 하에 MeCN (10 mL) 중에서 42 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 증발 건조시켰다. 잔류물을 5% $NaHCO_3$로 희석하고 EtOAc (3×)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 5% $NaHCO_3$ (1×), H_2O (1×), 및 염수 (1×)로 세정한 후, $MgSO_4$로 건조시켰다. $CHCl_3$/EtOAc 용리제를 사용하여 순간 컬럼 크로마토그래피 처리하여 오일 상태의 생성물 (0.19 g, 51%)을 얻었다: MS (FAB) 335; TLC (1:1 EtOAc/$CHCl_3$) R_f = 0.22; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.16 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.81 (d, 2H, J=8.6 Hz), 4.64 (AB 중 A, 1H, J=14.6 Hz), 4.27(AB 중 B, 1H, J=14.6 Hz), 4.10 (ABq, 2H, J=11.7 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.50 (dd, 1H, J=4.4, 17.2 Hz), 2.37 (ABX 중 AB, 2H, J=15.8 Hz), 2.24 (dd, 1H, J=11.2, 17.2 Hz), 1.99 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H).

F. DMF (25 mL)에 함유된 o-톨릴우레이도페닐아세트산 (3.53 g, 12.4 mmol), H-Leu-OtBu · HCl (2.78 g, 12.4 mmol), TBTU (3.98 g, 12.4 mmol), 및 iPr_2NEt (4.32 mL, 24.8 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. H_2O (10 mL)를 사용하여 생성물을 침전시켰다. 매질 프릿으로 여과하여 고체를 수집하고, 2:1 DMF/H_2O (35 mL), H_2O (25 mL), 및 Et_2O (2×25 mL)로 세정한 후, 필터로 건조시켜서 생성물 (4.18 g, 74%)을 얻었다. 이 생성물을 모두 CH_2Cl_2 (16 mL)에 현탁시키고 TFA (16 mL)로 처리한 후, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 시럽 상태로 농축시키고, 그것을 CH_2Cl_2 (2×20 mL)로부터 증발시켰다. 잔류물을 실온에서 2 시간 동안 Et_2O (100 mL)로 연마하였다. 매질 프릿으로 여과하여 고체를 수집하고, Et_2O (50 mL)로 세정한 후, 필터로 건조시켜서 생성물 (3.40 g, 93%)을 얻었다: MS (FAB) 398.

H. 단계 G로부터의 생성물 (0.66 g, 1.96 mmol), 단계 F의 생성물 (0.78 g, 1.96 mmol) 및 EDC (0.410 g, 2.14 mmol)을 NMP (4 mL)중에서 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (60 mL)에 붓고, H_2O (8×6 mL) 및 염수 (1×)로 세정한 후, $MgSO_4$로 건조시켰다. 1:1 EtOAc/CH_2Cl_2를 사용하여 순간 컬럼 크로마토그래피 처리를 반복함으로써 목적하는 입체 이성질체(0.34 g, 24%)를 순수한 상태로 분리하였다: MS (ESP+) 714.3; TLC (100% EtOAc) R_f = 0.53; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm) 7.53-7.43 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 9H), 6.80-6.73 (m, 2H), 6.45-6.33 (m, 1H), 5.31-4.58 (m, 4H), 4.21-4.00 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.74-2.35 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.56-1.05 (m, 3H), 0.88, 0.82, 0.68, 0.63 (각각 4d, 총 6H, J=6.17, 6.32, 6.46, 6.37 Hz).

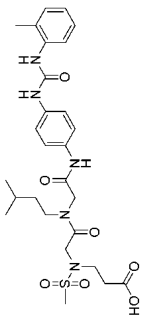
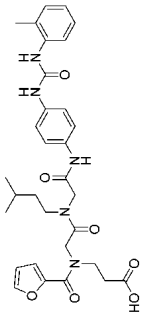
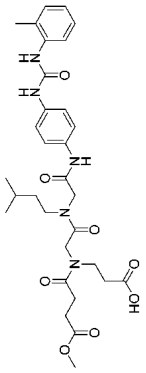
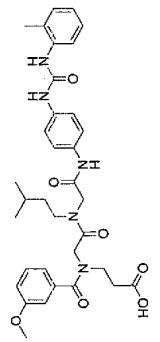
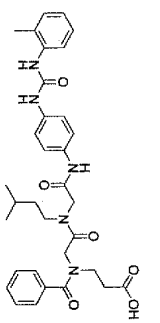
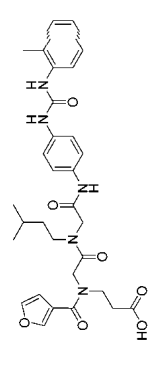
G. 상기 생성물 (0.34 g, 0.476 mmol)을 실온에서 3 시간 동안 TFA (3 mL) 중에 교반시켰다. 반응물을 농축 건조시키고 잔류물을 CH_2Cl_2 (3×3 mL)로부터 증발시켰다. 미정제 생성물을 실온에서 Et_2O로 연마하고, 여과에 의해 수집하여 필터로 건조시켰다. 담황색 고체 상태의 생성물 MX3 (0.263 g, 84%)을 얻었다: MS (ESP+) 680.2 (M+Na); ^1H NMR (d^6-DMSO, 300 MHz,ppm). 이것은 회전 이성질체의 구조 및 특성과 일치하는 것이다.

당업자라면 본 발명의 방법 및 조성물은 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않는 한 다양하게 변경 및 수정될 수 있음을 명백히 알 것이다. 즉, 본 발명은 첨부된 청구의 범위 및 그들과 균등한 범위 내에 있는 것인 한 본 발명의 변경 및 수정된 실시예도 포함하는 것이다.

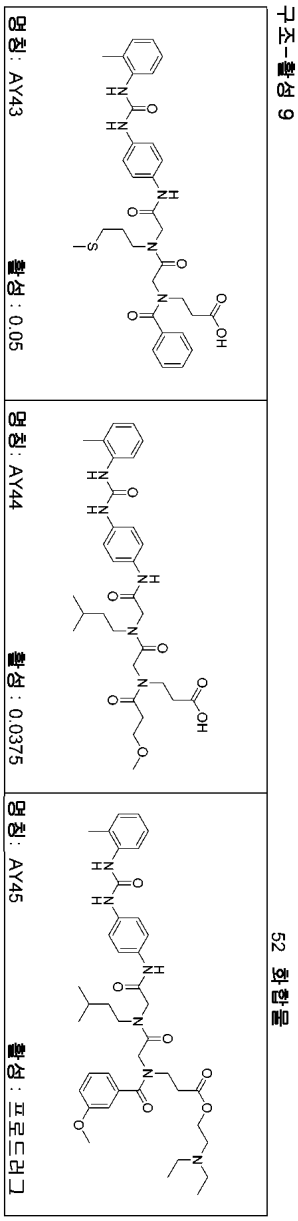
[표 2]

구조-활성 9

52 화합물

명칭 : AY46 활성 : 0.0225		명칭 : AY47 활성 : 0.0195	
명칭 : AY48 활성 : 0.017		명칭 : AY49 활성 : 0.015	
명칭 : AY50 활성 : 0.0125		명칭 : AY51 활성 : 0.012	

[표 3]



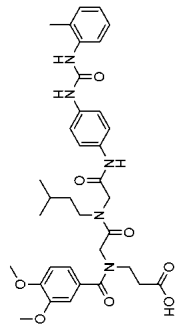
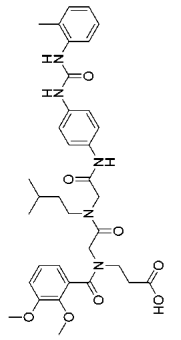
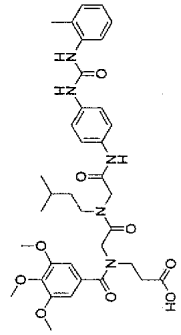
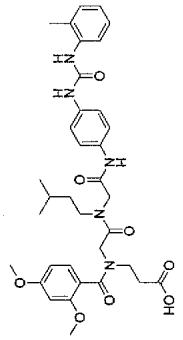
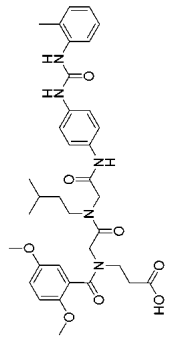
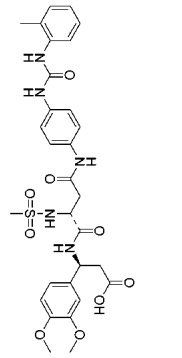
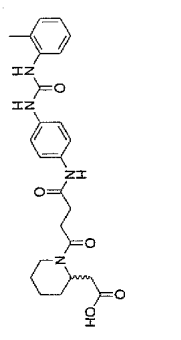
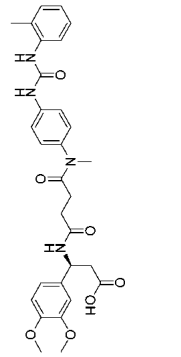
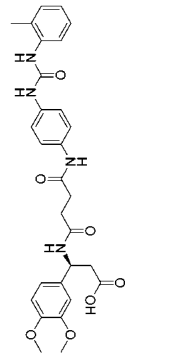
[표 3]-계속

구조-활성 9			
명칭 : AY52 활성 : 0.011333	명칭 : AY53 활성 : 0.011	명칭 : AY54 활성 : 0.011	52 화합물
명칭 : AY55 활성 : 0.01	명칭 : AY56 활성 : 0.0095	명칭 : AY57 활성 : 0.009	
명칭 : AY58 활성 : 0.008666	명칭 : AY59 활성 : 0.007	명칭 : AY60 활성 : 0.006333	

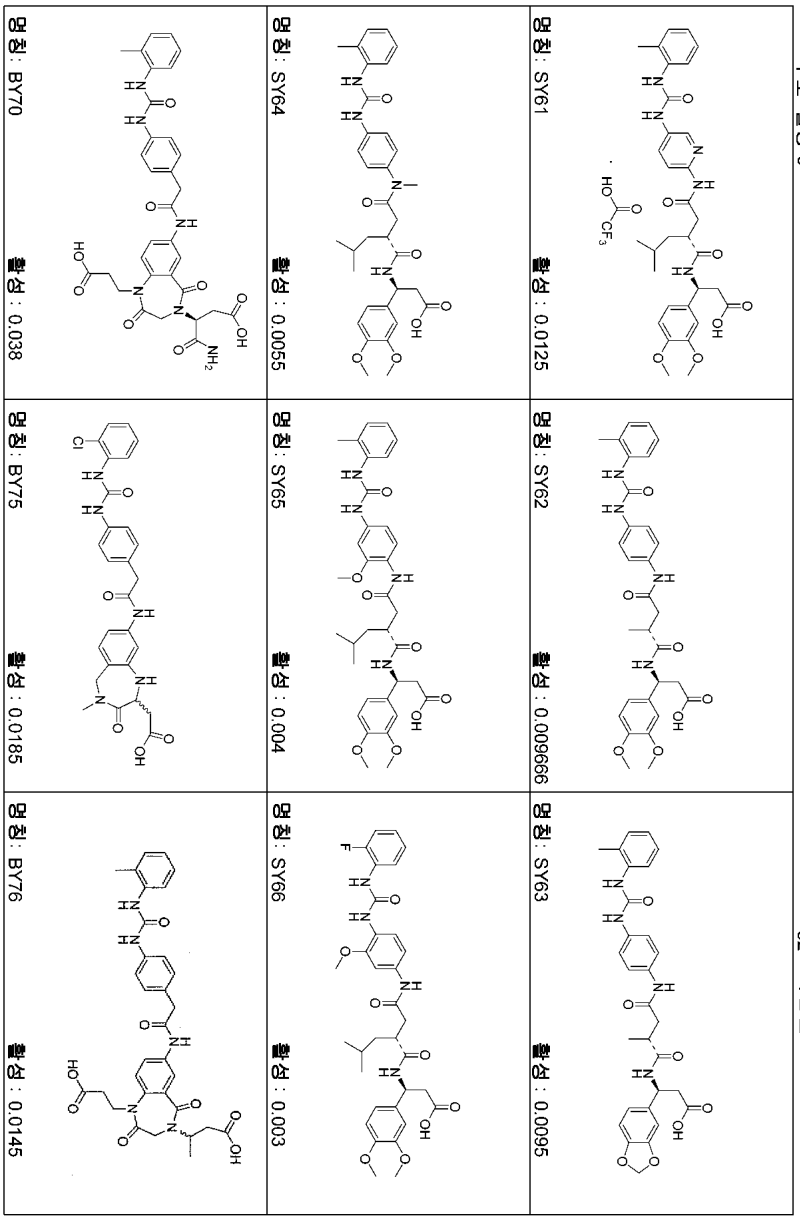
[표 3]-계속

구조-활성 9

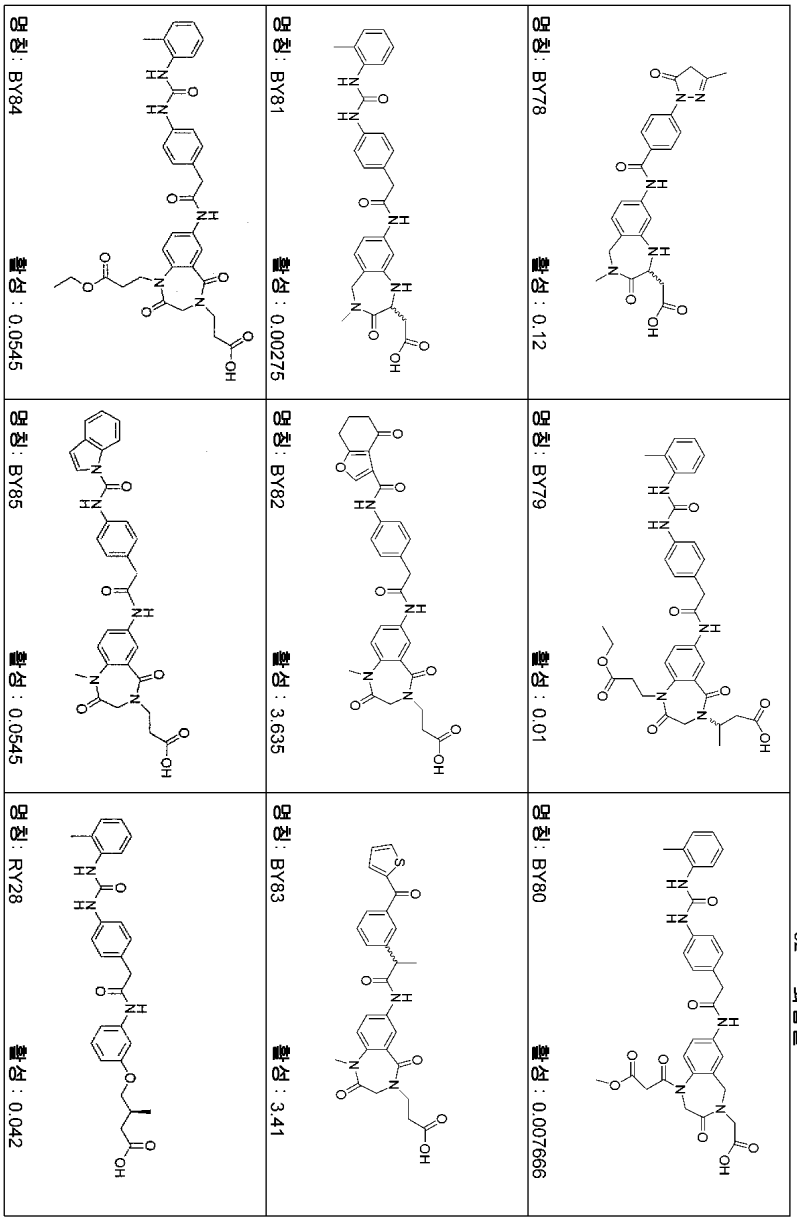
52 화합물

명칭 : AY61  활성 : 0.006	명칭 : AY62  활성 : 0.0055	명칭 : AY63  활성 : 0.0035	명칭 : AY64  활성 : 0.00333
명칭 : AY65  활성 : 0.003	명칭 : SY57  활성 : 0.043	명칭 : SY58  활성 : 0.036	명칭 : SY59  활성 : 0.034
명칭 : SY60  활성 : 0.01625			

[표 3]-계속


구조-활성 9
52 화합물
명칭 : SY61
활성 : 0.0125
명칭 : SY62
활성 : 0.009666
명칭 : SY63
활성 : 0.0095
명칭 : SY64
활성 : 0.0055
명칭 : SY65
활성 : 0.004
명칭 : SY66
활성 : 0.003
명칭 : BY70
활성 : 0.038
명칭 : BY75
활성 : 0.0185
명칭 : BY76
활성 : 0.0145

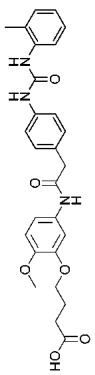
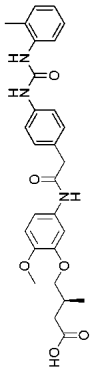
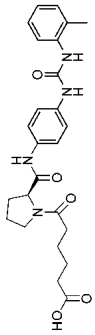
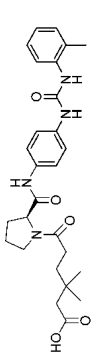
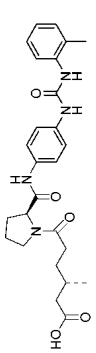
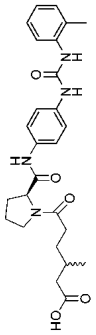
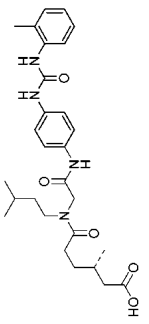
[표 3]-계속

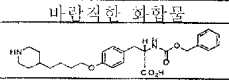
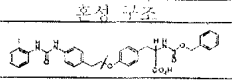
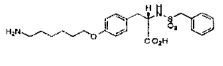
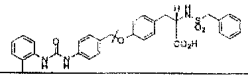
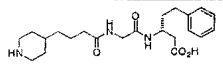
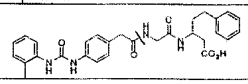
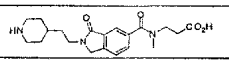
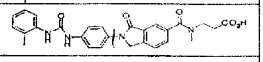
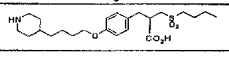
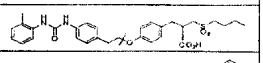
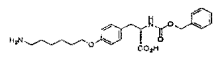
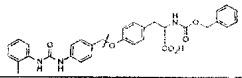
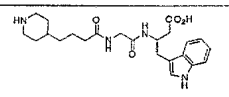
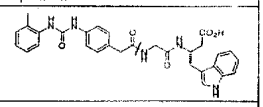
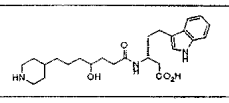
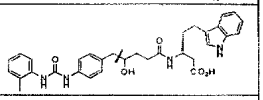
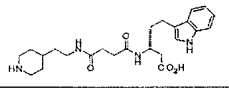
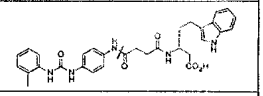
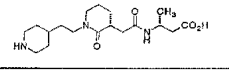
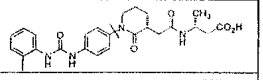
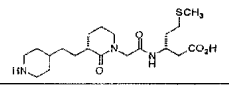
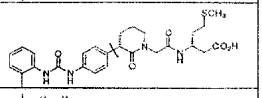
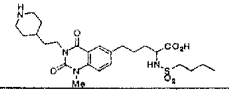
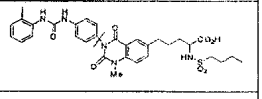
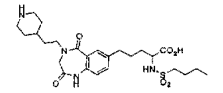
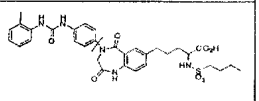
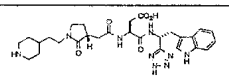
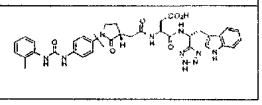

구조-활성 9
52 화합물
명칭 : BY78
활성 : 0.12
명칭 : BY79
활성 : 0.01
명칭 : BY80
활성 : 0.007666
명칭 : BY81
활성 : 0.00275
명칭 : BY82
활성 : 3.635
명칭 : BY83
활성 : 3.41
명칭 : BY84
활성 : 0.0545
명칭 : BY85
활성 : 0.0545
명칭 : RY28
활성 : 0.042

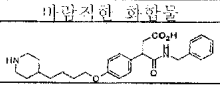
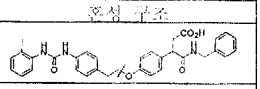
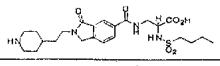
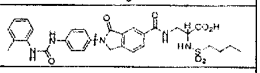
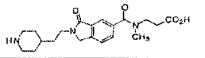
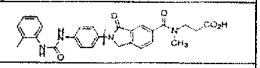
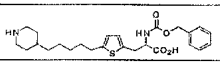
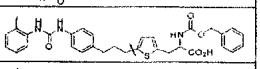
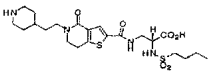
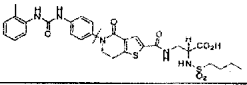
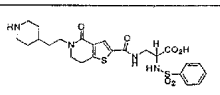
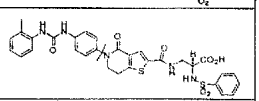
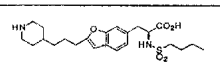
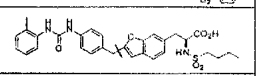
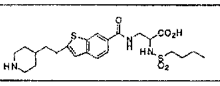
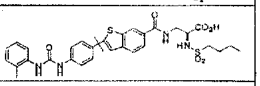
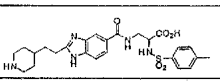
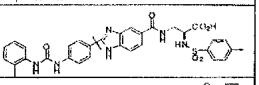
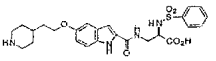
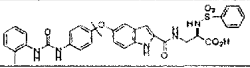
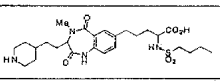
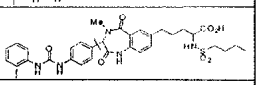
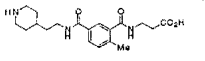
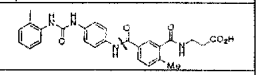
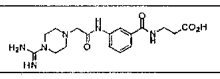
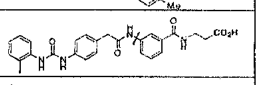
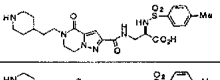
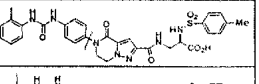
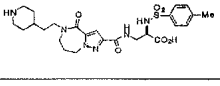
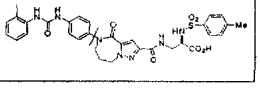
[표 3]-계속

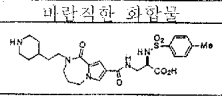
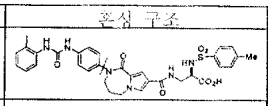
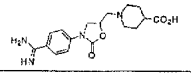
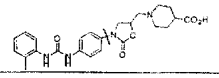
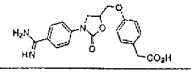
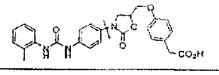
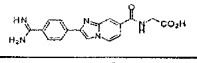
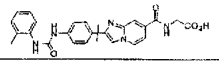
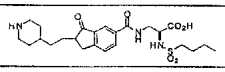
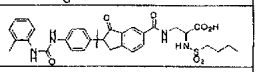
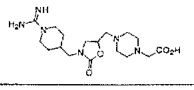
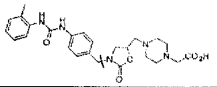
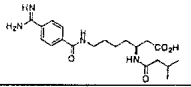
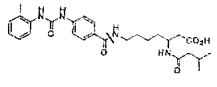
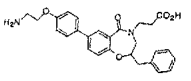
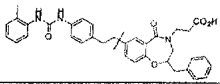
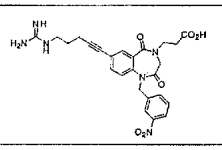
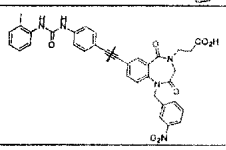
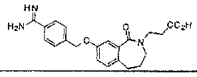
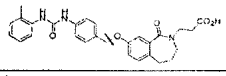
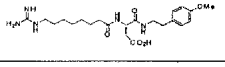
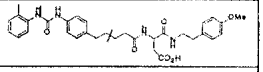
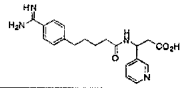
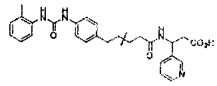
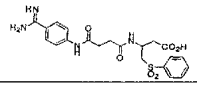
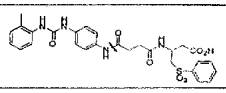
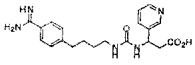
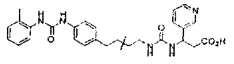
구조-활성 9

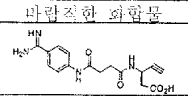
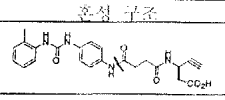
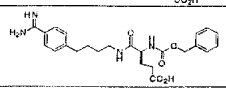
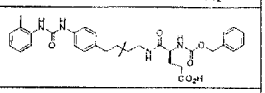
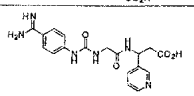
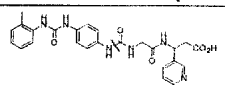
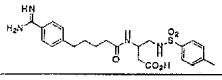
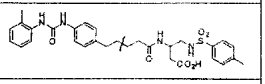
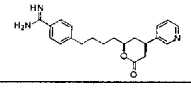
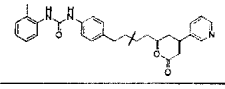
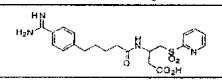
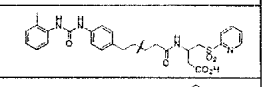
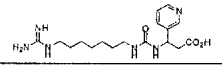
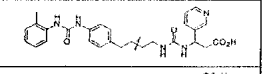
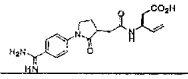
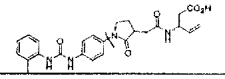
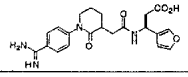
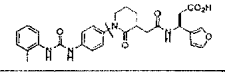
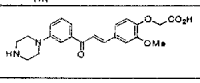
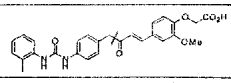
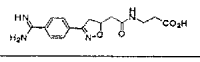
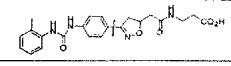
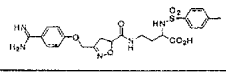
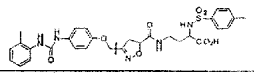
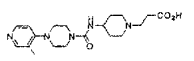
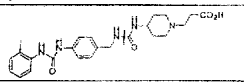
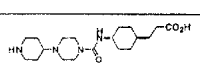
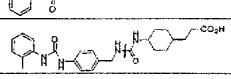
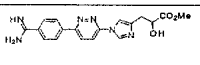
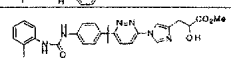
52 화합물

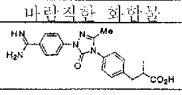
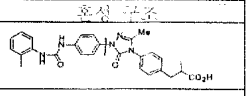
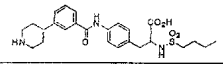
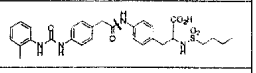
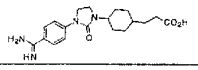
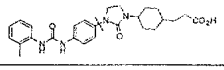
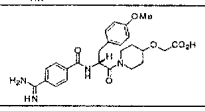
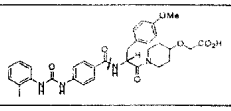
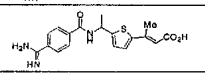
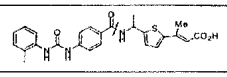
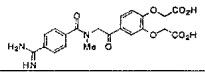
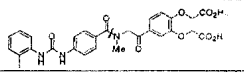
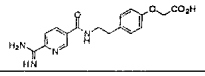
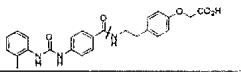
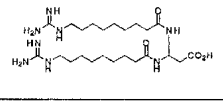
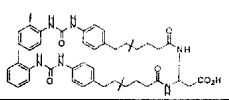
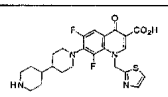
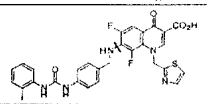
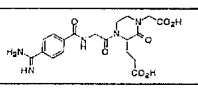
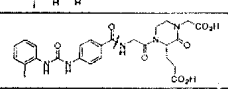
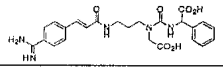
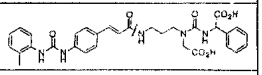
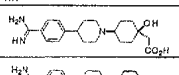
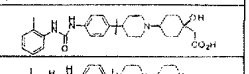
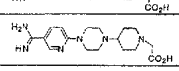
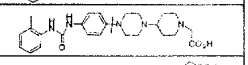
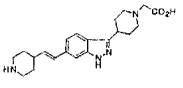
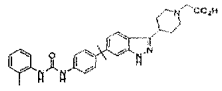
 명칭 : RY29 활성 : 0.0385	 명칭 : RY30 활성 : 0.01	 명칭 : CY14 활성 : 0.036	
 명칭 : CY15 활성 : 0.033	 명칭 : CY16 활성 : 0.0065	 명칭 : CY17 활성 : 0.0055	
 명칭 : CY18 활성 : 0.002	명칭 : 활성 :	명칭 : 활성 :	

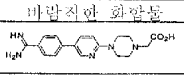
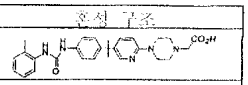
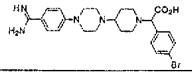
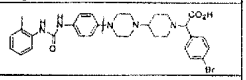
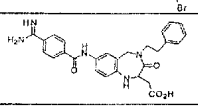
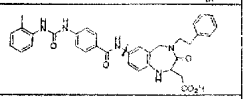
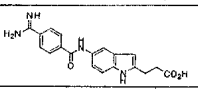
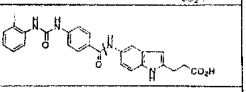
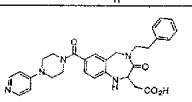
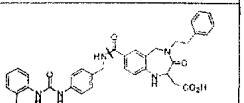
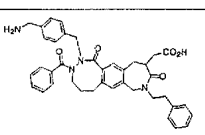
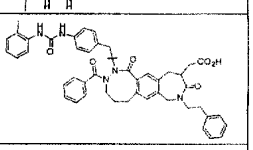
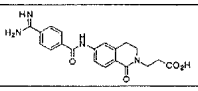
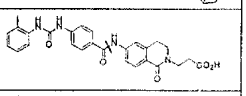
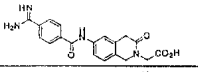
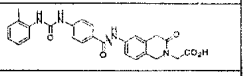
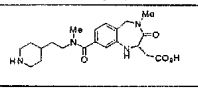
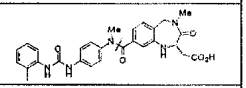
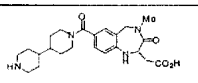
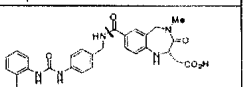
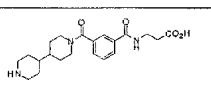
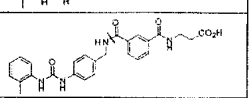
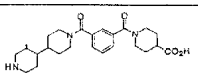
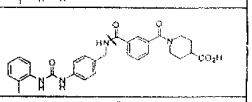
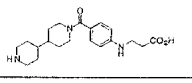
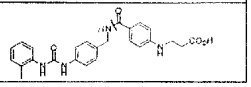
회사명	특허 번호	바람직한 화합물	본원 구조
머크	EP 473828		
머크	EP 478363		
머크	EP 478362		
머크	US 5272158		
머크	US 5227490 WO 93/16697		
머크	US 5294616		
머크	US 5264420		
머크	EP 512829		
머크	EP 512829		
머크	EP 512831		
머크	EP 512831		
머크	US 5389631		
머크	US 5389631		
머크	US 5340798		

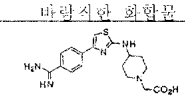
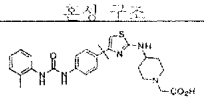
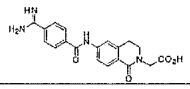
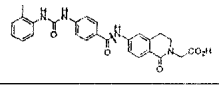
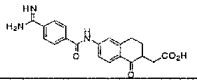
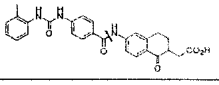
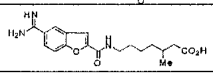
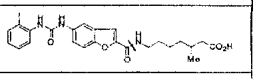
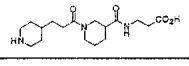
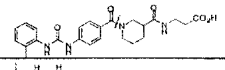
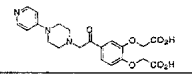
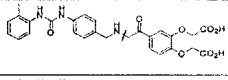
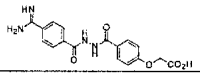
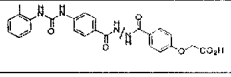
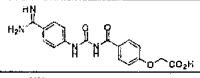
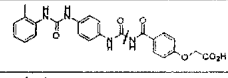
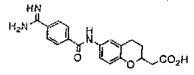
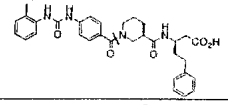
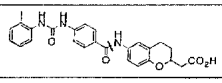
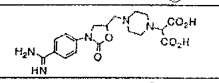
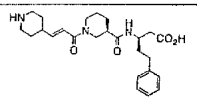
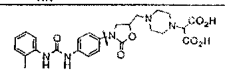
회사명	특허 번호	마감직전 화합물	조성 구조
머크	US 5358956 GB 2271567		
머크	EP 540334		
머크	EP 540334		
머크	WO 94/08577		
머크	US 5334596 WO 94/26745		
머크	US 5334596 WO 94/26745		
머크	WO 94/08962		
머크	WO 94/08962		
머크	WO 94/08962		
머크	WO 94/08962		
머크	WO 94/22825		
머크	WO 94/12181		
머크(추정)	EP 608759		
머크	WO 94/18981		
머크	WO 94/18981		

회사명	특허 번호	바람직한 화합물	조성 구조
머크	WO 94/18981		
머크(독일)	EP 623615 US 5532255		
머크(독일)	EP 645376		
머크(독일)	EP 668278		
머크	GB 2292558		
머크(독일)	EP 711770		
산도즈	EP 560730		
제네테크	US 5250679		
제네테크	WO 93/08174		
제네테크	US 5403836		
산도즈	US 4879313 EP 352249		
시어로	US 5220050		
산도즈	US 5239113 WO 93/07867 EP 542708		
시어로	US 5272162 WO 94/01396		

조사명	특허 번호	바람직한 화합물	본성 구조
시어르	US 5344957		
시어르	WO 93/12074		
뮨상독	US 5314902		
시어르 뮨상독	WO 93/16038		
시어르	WO 94/03424		
시어르 뮨상독	WO 94/18162		
시어르 뮨상독	WO 94/21602		
시어르	WO 94/22820		
시어르	WO 94/22820		
듀퐁 머크	US 5523302		
듀퐁 머크	US 5446056		
듀퐁 머크	WO 95/18111		
트라에	EP 718287		
트라에	DE 4446301		
트라에	EP 525629		

회사명	특허 번호	바람직한 화합물	조성 구조
트라에	EP 587134		
트라에	EP 604800		
토라에	EP 503548		
호프만 라로쉐	EP 505868		
호프만 라로쉐	US 5399585		
호프만 라로쉐	US 5256812		
호프만 라로쉐	US 5084466 EP 381033		
몬 몰테크	WO 93/11759 US 5258398		
다케다	EP 614664		
다케다	EP 529858		
카셀라 (훽스트)	WO 94/17034		
글락소	EP 537980 WO 93/08181		
글락소	EP 542363 WO 93/10091		
글라소	WO 96/20192		

회사명	특허 번호	바람직한 화합물	혼성 구조
글락소	WO 93/22303		
글락소	WO 93/14077		
스미스클라인 비참	WO 93/00095		
스미스클라인 비참	WO 94/12478		
스미스클라인 비참	WO 94/14776		
스미스클라인 비참	WO 94/22444		
스미스클라인 비참	WO 94/29273		
스미스클라인 비참	WO 94/29273		
스미스클라인 비참	WO 95/18619		
스미스클라인 비참	WO 95/18619		
스미스클라인 비참	WO 96/19223		
스미스클라인 비참	WO 96/19221		
스미스클라인 비참	WO 96/19222		

회사명	특허 번호	바람직한 화합물	혼성 구조
사노피	EP 719775		
엘리 릴리	EP 635492		
엘리 릴리	EP 635492		
엘리 릴리	EP 655439		
오르토	WO 95/25091		
제네카	WO 94/22834		
제네카	EP 632016		
제네카	US 5463011 US 5494922 (CIP)		
엘리 릴리	WO 96/22288		
후지사와	WO 96/29309		
머크(독일)	EP 727425		

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 2의 화합물을 포함하는 IIb/IIIa 억제제.

화학식 2

X-Y

상기 식 중,

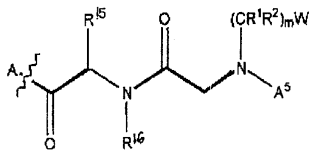
X는 유효한 매우 늦은 활성화의 항원-4(very late antigen of activation: VLA-4) 활성을 제공하지 않는 αIIbβIIIa 인테그린(IIb/IIIa) 특이성 결정기를 포함하고,

Y는 VLA-4 억제제로부터 유도된 인테그린 골격(integrin scaffold)을 포함한다.

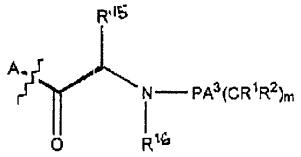
청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 Y는 하기 화학식 PB1 또는 PB2의 펩토이드를 포함하는 것인 IIb/IIIa 억제제:

PB1



PB2



상기 식들 중에서,

A는 표 2에 예시한 것과 같은 임의의 IIb/IIIa 특이성 결정기이고,

A^3 은 NR^1, O, S 및 $(CR^1R^2)_r$ 로 구성된 군 중에서 선택되며,

A^5 는 SO_2R^{11}, COR^7 및 $(CR^1R^2)_nR^7$ 로 구성된 군 중에서 선택되고,

n은 0 내지 5이며,

m은 1 내지 4이고,

r은 0 또는 1이며,

W는 CO_2H, SO_3H, PO_4H_2, 테트라졸 및 H로 구성된 군 중에서 선택되고,

P는 CO 및 SO_2 로 구성된 군 중에서 선택되며,

R^1 및 R^2 는 H; 알킬; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 시클로알케닐; 아릴; 아르알킬; 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 또는 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 독립적으로 선택되고,

R^7 은 H; 아릴; 치환된 아릴; 아르알킬; 알킬; 알케닐; 및 헤테로사이클, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알콕시 또는 할로겐으로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택되며,

R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 H 또는 메틸이고,

R^{11} 은 알킬; 알케닐; 알키닐; 시클로알킬; 시클로알케닐; 아릴; 아르알킬; 헤테로사이클; 및 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로사이클, 알케닐, 알키닐, 알콕실, 히드록실, 할로겐, 아르알콕시, 티오알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 또는 카르복스아미드로 선택적으로 치환된 알킬로 구성된 군 중에서 선택된다.

청구항 3.
a) VLA-4 특이성 결정기와 인테그린 골격을 포함하는 VLA-4 억제제를 제공하는 단계,

b) 상기 VLA-4 특이성 결정기를 IIb/IIIa 특이성 결정기로 치환하여 IIb/IIIa 억제 활성을 갖는 화합물을 형성하는 단계

를 포함하는, IIb/IIIa 억제제의 제조 방법.

청구항 4.
제3항에 있어서, 상기 단계 a)의 인테그린 골격은 펩토이드인 것인 제조 방법.

청구항 5.
제1항 기재의 억제제 화합물을 약학적 허용 담체와 혼합하는 단계를 포함하 는, IIb/IIIa 세포 유착과 관련된 증상 치료용 의약의 제조 방법.

청구항 6.
제1항 기재의 화합물과 약학적 허용 담체를 포함하는, 세포 유착과 관련된 증상 치료용 약학 조성물.