



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0028846
(43) 공개일자 2009년03월19일

- (51) Int. Cl.
C07D 207/26 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7004694 (분할)
- (22) 출원일자 2009년03월05일
심사청구일자 2009년03월05일
- (62) 원출원 특허 10-2007-7017487
원출원일자 2007년07월27일
심사청구일자 2007년07월27일
번역문제출일자 2009년03월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/003217
국제출원일자 2006년01월30일
- (87) 국제공개번호 WO 2006/081554
국제공개일자 2006년08월03일
- (30) 우선권주장
60/648,027 2005년01월28일 미국(US)

- (71) 출원인
아이알엠 엘엘씨
버뮤다 해밀톤 에이치엠 12 프론트 스트리트 131
- (72) 발명자
우, 바오젠
미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 팔밀라 드라이브 7665 넘버 5310
엔구옌, 트룩, 엔.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에고 비스타 소렌토 파크웨이 11112#209
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 페닐-치환 피롤리돈

(57) 요약

본 발명은 페닐-치환 피롤리돈 및 페닐-치환 피롤리돈에 관련된 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물의 한 용도는 바이러스, 예를 들어 HIV의 억제제를 위한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법, 상기 화합물의 효능 확인 방법, 및 HIV 감염 및 관련 질병 상태, 예를 들어 AIDS를 억제하거나 예방하기 위한 상기 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a

화합물 번호	구조	물리 데이터 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) 및 MS (m/z)
1		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 7.83 (d, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.54 (br, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.98 (d, 1H), 2.68 (d, 1H); MS m/z 258.0 (M + 1).
2		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.11 (s, 3H), 4.16 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (d, 1H); MS m/z 258.0 (M + 1).
3		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.00 (s, 3H), 4.16 (dd, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.00 (d, 1H); MS m/z 252.0 (M + 1).
4		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.43 (s, 3H), 4.16 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.00 (d, 1H); MS m/z 270 (M + 1).

(72) 발명자

엘리스, 데이비드, 에이.

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 카미니토 카레
나 6227

혜, 샤오후이

미국 92129 샌디에고 도마우스 로드 12461

아나클레리오, 베쓰, 엠.

미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 발리스톡 코트
10721

양, 군용

미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 #씨 스프루스
런 드라이브 11861

최, 하순

미국 92128 캘리포니아주 샌디에고 폰타넬 플레이
스 13716

왕, 즈이첵

미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 챔보드 웨이
13012

마실제, 토마스

미국 92107 캘리포니아주 샌디에고 나라간셋 코트
1844

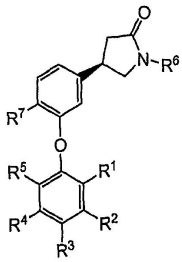
혜, 윤

중국 201315 상하이 난후이 디스트릭트 캉 퀴아오
반 다오 후 난 로드 2731 빌딩 넘버 717

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물.



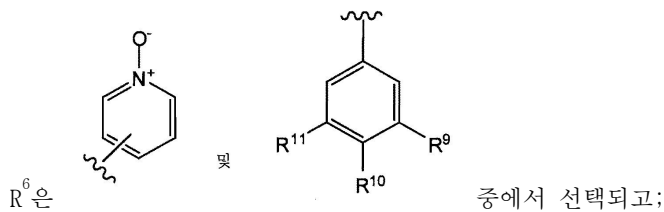
상기 식에서,

R^1 및 R^5 는 H, CN, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐 및 OR^8 중에서 독립적으로 선택되는 구성원이고;

R^8 은 C_1-C_4 알킬이고;

R^2 및 R^4 는 H, 할로젠 및 CN 중에서 선택되는 구성원이고;

R^3 은 H이고;



R^9 및 R^{11} 은 H, CN, NO_2 , $C(O)NR^{12}R^{12}$, $NR^{12}R^{12}$ 및 OR^{12} 중에서 독립적으로 선택되는 구성원이고;

R^{12} 는 H 및 C_1-C_4 알킬 중에서 선택되는 구성원이고;

R^{10} 은 CN, $NR^{13}R^{14}$, SO_2NHR^{13} , $NHSO_2R^{13}$, $SO_2NH(CH_2)_nOR^{13}$, $O(CH_2)_nSO_2R^{15}$, SO_2R^{15} , $SO_2(CH_2)_nNR^{13}R^{14}$ 및 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 중에서 선택되는 구성원이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 H 및 C_1-C_4 알킬 중에서 선택되는 구성원이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 그들이 부착된 질소와 함께, 임의로 연결되어 헤테로환 고리를 형성하고;

R^{15} 는 C_1-C_4 알킬이고;

n은 1 내지 8의 정수이고;

R^9 및 R^{11} 중에서 선택되는 하나 이상의 구성원은 H 이외의 것이고;

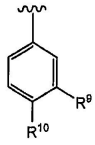
R^7 은 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐 및 C_2-C_4 알키닐 중에서 선택되는 구성원이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 및 R^5 가 수소, 할로젠, CN, 메틸, 메톡시 및 비닐 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R⁶이 하기 화학식의 것인 화합물.



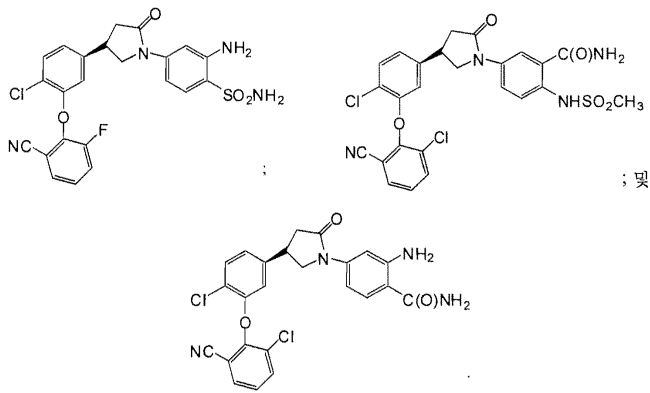
상기 식에서,

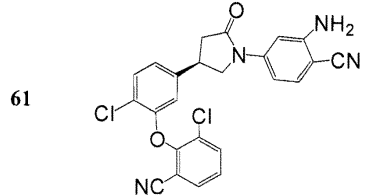
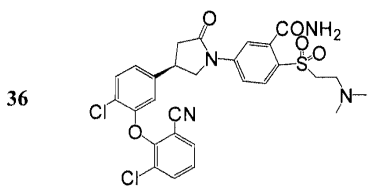
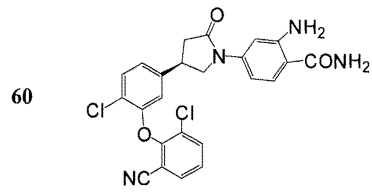
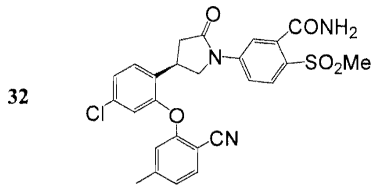
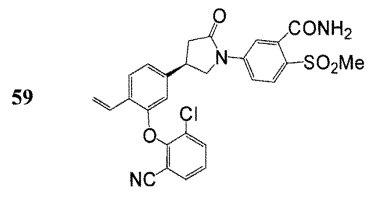
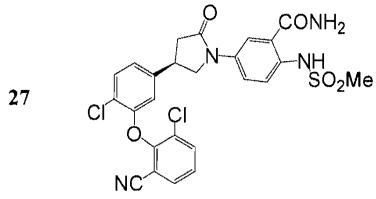
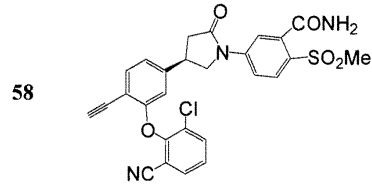
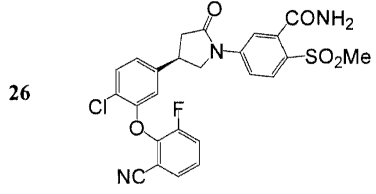
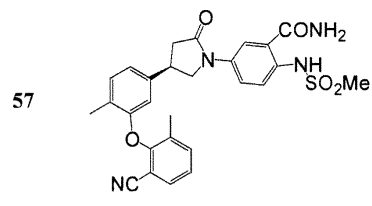
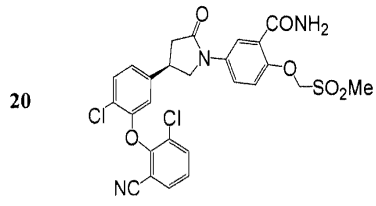
R⁹는 NH₂ 및 C(O)NH₂ 중에서 선택되는 구성원이고;

R¹⁰은 C(O)NH₂, NHSO₂CH₃ 및 SO₂NH₂ 중에서 선택되는 구성원이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화학식 중에서 선택되는 화학식을 갖는 화합물.





다중단백질로 번역된다. 이어서, 다중단백질은 HIV 프로테아제 효소에 의해 절단되어 성숙한 바이러스 단백질을 생성시킨다. 따라서, HIV 프로테아제는 바이러스 입자를 완전 감염성일 수 있는 바이러스로 성숙시키는 절단 사건의 캐스캐이드를 조절하는 책임이 있다.

- <5> 바이러스가 면역계의 T 세포를 감염시켜 죽이기 때문에, 침투 비리온을 죽이는 전형적인 인간 면역계 반응은 과도하게 사용된다. 또한, 새로운 비리온 입자를 제조하는데 사용되는 효소인 바이러스 역전사효소는 매우 특이적이지 않고, 바이러스 보호 코트의 표면 상에 계속해서 변화되는 당단백질을 생성시키는 전사 착오를 일으킨다. 하나의 당단백질에 대해 특이적으로 생산된 항체는 다른 것에 대해 쓸모없을 수 있어서, 바이러스와 싸우기 위해 이용가능한 항체의 수를 감소시키기 때문에, 상기 특이성의 부재는 면역계의 효과를 감소시킨다. 면역 반응계가 계속 약해지는 동안 바이러스는 계속 재생한다. 결국, HIV는 대부분 신체의 면역계를 초과하여 자유롭게 만연하여 기회 감염이 일어나도록 하고, 항바이러스제, 면역조절물질, 또는 둘 모두의 투여 없이는 사망에 이를 수 있다.
- <6> 바이러스의 생활 주기에서 적어도 3개의 임계점이 항바이러스제에 대한 가능한 표적으로서 확인된다: (1) 비리온의 T-4 림프구 또는 대식세포 부위에 대한 초기 부착, (2) 바이러스 RNA의 바이러스 DNA로의 전사 (역전사효소, RT), 및 (3) HIV 프로테아제에 의한 gag-pol 단백질의 처리.
- <7> 제2 임계점 (바이러스 RNA의 바이러스 DNA로의 전사 공정)에서 바이러스의 억제제는 AIDS를 억누르기 위해 사용되는 현재의 많은 치료법을 제공하였다. 비리온의 유전자는 RNA에 코딩되고 숙주 세포는 DNA만을 판독하기 때문에, 상기 전사는 재생하는 비리온에 대해 일어나야 한다. 역전사효소가 바이러스 DNA의 형성을 완료시키는 것을 차단하는 약물을 도입함으로써, HIV-1 복제가 중단될 수 있다.
- <8> AIDS를 치료하기 위해 바이러스 복제를 저해하는 많은 화합물이 개발되었다. 예를 들어, 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 3'-아지도-3'-데옥시티미딘 (AZT), 2',3'-디데옥시시티딘 (ddC), 2',3'-디데옥시티미딘 (d4T), 2',3'-디데옥시이노신 (ddI) 및 2',3'-디데옥시-3'-티아-시티딘 (3TC)이 역전사효소 (RT) 단계에서 HIV 복제를 중지시키는데 비교적 효과적인 것으로 나타났다.
- <9> 호흡기 질환을 치료하기 위한 피롤리돈의 용도는 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Keller et al., Chem. Pharm. Bull. 49(8): 1009-1017 (2001)]; 및 [Bacher et al., Bioinorg. Med. Chem. Lett. 8: 3229-3234 (1998)] 참조). 개시된 피롤리돈의 HIV 및 관련 질환을 치료하기 위한 용도는 상기 문헌에 제안되지 않았다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <10> 역전사효소 억제제가 현재 성공한 경우에도, HIV 환자가 단일 억제제에 내성이 될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, HIV 감염과 더욱 싸우기 위해 추가의 억제제를 개발하는 것이 바람직하다.

과제 해결수단

- <11> <발명의 개요>
- <12> 본 발명에 이르러 신규한 구조를 갖는 피롤리돈이 HIV에 대한 유효제인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 선택된 피롤리돈은 강력한 역전사효소 억제제이다. 따라서, 본 발명은 피롤리돈의 항-HIV 활성을 이용하는 제약 제제, 및 예방 및 치료 처치, 진단 및 예후 방법 및 키트, 및 제약 스크리닝 방법을 제공한다.
- <13> 본 발명의 피롤리돈은 HIV 복제를 억제하기 때문에, 사람에게 예방상 또는 치료상 피롤리돈을 투여하는 것은 HIV 감염에 대한 처치이다. 예방 처치는 HIV 감염의 위험이 큰 사람에게 특히 유용하다. 본 발명은 사람에게 제약학적 유효량의 피롤리돈을 투여함으로써, 사람에서 HIV 복제를 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 피롤리돈을 제약학적 허용되는 담체 내에 포함하는 제약 제제를 제공한다.
- <14> 상기 설명된 HIV 복제를 억제하는 방법은 시험관 내 배양되는 세포에도 또한 적용될 수 있다.
- <15> 다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 피롤리돈 및 제2 치료제(들)을 포함하는 조성물을 제공한다. 한 실시태양에서, 제2 치료제는 HIV 감염을 예방하거나 치료하기 위해 사용된다. 다른 실시태양에서, 제2 치료제는 HIV 감염과 연관된 기회 감염을 치료하기 위해 사용된다. 다른 실시태양에서, 제2 치료제는 프로테아제 억제제, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 항레트로바이러스 뉴클레오시드, 유입

(entry) 억제제, 또는 HIV 감염을 억제하거나 치료하기 위해 효과적인 임의의 다른 항바이러스제이다.

<16> 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 피롤리돈을 인간에게 제2 치료제(들)과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 한 실시태양에서, 제2 치료제는 HIV 감염을 예방하거나 치료하기 위해 사용된다. 다른 실시태양에서, 제2 치료제는 HIV 감염과 연관된 기회 감염을 치료하기 위해 사용된다. 다른 실시태양에서, 제2 치료제는 프로테아제 억제제, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 항레트로바이러스 뉴클레오시드, 유입 억제제, 또는 HIV 감염을 억제하거나 치료하기 위해 효과적인 임의의 다른 항바이러스제이다. 다른 실시태양에서, 제2 치료제는 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 인터페론, 라미부딘, 아테포버, 네비라핀, 텔라비리딘, 로비라이드, 사퀴나버, 인디나버, 및 AZT로 이루어지는 군 중에서 선택된다. 다른 실시태양에서, 제2 치료제는 항생제 또는 아시클로버이다.

<17> 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 본 발명의 피롤리돈과 단독으로 또는 제2 치료제와 조합하여 또는 다른 치료제와 조합하여 접촉시키는 단계를 포함하는, CD4⁺ 배양액에서 HIV 감염을 억제하는 방법을 제공한다. 한 실시태양에서, 치료제(들)은 HIV 감염을 치료하거나 예방하기 위해 사용된다. 제2 실시태양에서, 치료제는 프로테아제 억제제, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 항레트로바이러스 뉴클레오시드, 유입 억제제, 및 HIV 감염 억제 또는 치료에 효과적인 임의의 다른 항바이러스제로 이루어지는 군 중에서 선택된다. 제3 실시태양에서, 치료제는 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 인터페론, 라미부딘, 아테포버, 네비라핀, 텔라비리딘, 로비라이드, 사퀴나버, 인디나버, 및 AZT로 이루어지는 군 중에서 선택된다.

효 과

<18> 본 발명에 이르러 신규한 구조를 갖는 피롤리돈이 HIV에 대한 유효제인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 선택된 피롤리돈은 강력한 역전사효소 억제제이다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<19> I. 도입

<20> 본 발명은 바이러스 감염 (예를 들어, HIV)을 예방하고, 바이러스로 감염된 세포 (예를 들어, HIV 감염된 세포)를 죽이고, 일반적으로 바이러스 복제 (예를 들어, HIV)를 억제하는 신규한 방법을 제공한다. 본 발명은 부분적으로 본 발명의 피롤리돈이 개체에서 HIV 감염을 억제하고(하거나), HIV 감염된 세포를 죽이고(거나) HIV 감염을 예방하기 위해 효과적이라는 놀라운 발견에 기초한다.


<21> 본 발명은 화합물, 및 상기 화합물을 포함하는 제약 체제를 제공한다. 또한, 본 발명은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 처치를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 세포에서 HIV를 억제하고, 세포에서 역전사효소를 억제하고, 인간 대상에서 HIV 감염을 치료하고, HIV 감염에 대한 예방을 제공하는 방법을 또한 제공한다.

<22> II. 정의

<23> 본원에서 사용되는 "반응성 관능기"는 올레핀, 아세틸렌, 알콜, 페놀, 에테르, 옥시드, 할라이드, 알데히드, 케톤, 카르복실산, 에스테르, 아미드, 시아네이트, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 아민, 히드라진, 히드라존, 히드라지드, 디아조, 디아조늄, 니트로, 니트릴, 머캡탄, 술파이드, 디술파이드, 술폭시드, 술폰, 술폰산, 술피산, 아세탈, 케탈, 안히드라이드, 술페이트, 술펜산 이소니트릴, 아미딘, 이미드, 이미데이트, 니트론, 히드록실아민, 옥심, 히드록삼산, 티오히드록삼산, 알렌, 오르토 에스테르, 술파이트, 엔아민, 인아민, 우레아, 슈도우레아, 세미카르바지드, 카르보디이미드, 카르바메이트, 이민, 아지드, 아조 화합물, 아족시 화합물, 및 니트로소 화합물을 포함하고 이로 제한되지 않는 기를 의미한다. 반응성 관능기는 바이오컨쥬게이트 (bioconjugate)를 제조하기 위해 사용되는 것, 예를 들어, N-히드록시숙신이미드 에스테르, 말레이미드 등을 또한 포함한다. 상기 관능기를 각각 제조하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있고, 특정 목적에 대한 그의 적용 또는 변형은 당업자의 능력 내에 있다 (예를 들어, 문헌 [Sandler and Karo, eds. ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, Academic Press, San Diego, 1989] 참조).

<24> "비공유 단백질 결합기"는 회합 방식으로 무손상 또는 변성 폴리펩티드와 상호작용하는 잔기이다. 상호작용은 생물학적 환경에서 가역적 또는 비가역적일 수 있다. "비공유 단백질 결합기"를 본 발명의 킬레이팅제 (chelating agent) 또는 복합체 내로 포함시키면 상기 체제 또는 복합체에 폴리펩티드와 비공유 방식으로 상호작용하는 능력을 제공한다. 예시적인 비공유 상호작용은 소수성-소수성 및 정전기적 상호작용을 포함한다. 예시적인 "비공유 단백질 결합기"는 음이온기, 예를 들어, 포스페이트, 티오포스페이트, 포스포네이트, 카르복실

레이트, 보로네이트, 술페이트, 술폰, 티오술페이트, 및 티오술포네이트를 포함한다.

- <25> 본원에서 사용되는 "연결 구성원"은 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 공유 화학 결합을 의미한다. 예시적인 연결 구성원은 -C(O)NH-, -C(O)O-, -NH-, -S-, -O- 등을 포함한다.
- <26> 용어 "표적화 기"는 (1) 그가 부착되는 물질 (예를 들어, 조영제 (contrast agent))를 표적 영역, 예를 들어 중앙으로 능동적으로 지정할 수 있거나; (2) 표적 조직, 예를 들어 중앙에 의해 우선적으로 수동적으로 흡수되거나 그 내부에 혼입되는 잔기를 의미하는 것으로 의도된다. 표적화 기는 소분자일 수 있고, 이는 비-펩티드 및 펩티드를 모두 포함하는 것으로 의도된다. 표적화 기는 또한 거대분자일 수 있고, 이는 당류, 렉틴, 수용체, 수용체에 대한 리간드, 단백질, 예를 들어 BSA, 항체, 폴리(에테르), 덴드리머, 폴리(아미노산) 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- <27> 용어 "절단가능한 기"는 킬레이트 (또는 킬레이트 링커 아암 구성체)를 컨쥬게이트의 나머지에 연결시키는 결합을 절단함으로써 컨쥬게이트의 나머지에서 킬레이트의 방출을 허용하는 잔기를 의미하도록 의도된다. 상기 절단은 특성상 화학적이거나, 효소에 의해 매개된다. 예시적인 효소에 의해 절단가능한 기는 천연 아미노산, 또는 천연 아미노산으로 끝나는 펩티드 서열을 포함한다.
- <28> 효소에 의해 절단가능한 부위에 추가로, 효소 이외의 약제의 작용에 의해 절단되는 하나 이상의 부위를 포함하는 것은 본 발명의 범위 내에 있다. 예시적인 비-효소적 절단제는 산, 염기, 빛 (예를 들어, 니트로벤질 유도체, 펜아실기, 벤조인 에스테르), 및 열을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 많은 절단가능한 기가 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Jung et al., Biochem. Biophys. Acta, 761: 152-162 (1983); Joshi et al., J. Biol. Chem., 265: 14518-14525 (1990); Zarling et al., J. Immunol., 124: 913-920 (1980); Bouiziar et al., Eur. J. Biochem., 155: 141-147 (1986); Park et al., J. Biol. Chem., 261: 205-210 (1986); Browning et al., J. Immunol., 143: 1859-1867 (1989)] 참조). 또한, 광범위한 절단가능한 2관능성 (동종 및 이종 2관능성) 스페이서 (spacer) 아암은 공급처, 예를 들어 피어스 (Pierce)로부터 상업적으로 입수가 가능하다.
- <29> 기호  은 결합으로서 이용되든지 결합에 수직인 것을 표시하든지, 표시된 잔기가 분자의 나머지, 고체 지지체 등에 부착되는 지점을 나타낸다.
- <30> 본 발명의 특정 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태, 예를 들어 수화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하고, 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리 형태는 본 발명에서 고려하는 용도에 대해 동등하고, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.
- <31> 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합을 갖고; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체 및 개별 이성질체는 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- <32> 본 발명의 화합물은 단일 이성질체 (예를 들어, 에난티오머, 시스-트랜스, 위치, 부분입체 이성질체)로서 또는 이성질체의 혼합물로서 제조될 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 화합물은 실질적으로 단일 이성질체로서 제조된다. 실질적으로 이성질체상 순수한 화합물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 에난티오머 상 풍부한 혼합물 및 순수한 에난티오머 화합물은 에난티오머상 순수한 합성 중간체를 키랄 중심에서 입체화학을 변화시키지 않고 남기거나 그의 완전 역전 (inversion)을 일으키는 반응과 조합하여 사용함으로써 제조할 수 있다. 별법으로, 최종 생성물 또는 합성 경로를 따른 중간체가 단일 입체이성질체로 분할될 수 있다. 특정 입체 중심을 역전시키거나 변화시키지 않고 남기는 기술, 및 입체이성질체의 혼합물을 분할시키는 기술은 당업계에 잘 공지되어 있고, 특정 상황에 대해 적절한 방법을 선택하는 것은 당업자의 능력 내에 있다 (일반적으로, 문헌 [Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, pp. 809-816]; 및 [Heller, Acc. Chem. Res. 23: 128 (1990)] 참조).
- <33> 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 원자의 하나 이상에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위원소, 예를 들어 3중 수소 (³H), 요오드-125 (¹²⁵I) 또는 탄소-14 (¹⁴C)로 방사성 표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 방사성이든 아니든 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- <34> 치환체 기가 좌측에서 우측으로 쓰여진 그들의 통상적인 화학식으로 명시되는 경우, 이들은 구조를 우측에서 좌

측으로 써서 이루어지는 화학상 동일한 치환체를 동일하게 포함하고, 예를 들어, $-CH_2O-$ 는 또한 $-OCH_2-$ 를 기술하는 것으로 의도된다.

- <35> 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 또다른 치환체의 일부로서 달리 설명하지 않으면 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하고, 이는 완전 포화되거나, 일- 또는 다불포화될 수 있고, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 (즉, C_1-C_{10} 은 1 내지 10개 탄소를 의미한다) 이가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체 등과 같은 기를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 용어 "알킬"은 달리 설명하지 않으면 또한 아래 보다 상세히 정의된 알킬의 유도체, 예를 들어 "헤테로알킬"을 포함하는 의미이다. 탄화수소기에 제한되는 알킬기는 "호모알킬"로 명명한다.
- <36> 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 또다른 치환체의 일부로서 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하고 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 로 예시되고 이로 제한되지 않고, "헤테로알킬렌"으로서 아래 설명된 기를 추가로 포함한다. 일반적으로, 알킬 (또는 알킬렌)기는 1 내지 24개 탄소 원자를 가질 것이고, 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 본 발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 보다 단쇄의 알킬 또는 알킬렌기이다.
- <37> 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오" (또는 티오알콕시)는 그들의 통상적인 의미로 사용되고, 각각 산소 원자, 아미노기, 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기를 나타낸다.
- <38> 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또다른 용어와 조합하여 달리 설명하지 않으면, 언급된 수의 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 이루어지는 군 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 이루어지는 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 환식 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합물을 의미하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S 및 Si는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 또는 알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 놓일 수 있다. 그 예는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 과 같이, 2개 이하의 헤테로원자는 연속될 수 있다. 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서 헤테로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하고, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 로 예시되고 이로 제한되지 않는다. 헤테로알킬렌기에 대해, 헤테로원자는 또한 사슬 말단 중 하나 또는 둘 모두를 차지할 수 있다 (예를 들어, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에 대해, 연결기의 배향이 연결기의 화학식이 쓰여진 방향을 암시하지는 않는다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)_2R'$ 는 $-C(O)_2R'$ 및 $-R'(O)_2-$ 를 모두 나타낸다.
- <39> 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합으로 달리 설명하지 않으면 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 환식 버전을 나타낸다. 추가로, 헤테로시클로알킬에 대해, 헤테로원자는 헤테로환이 분자의 나머지에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- <40> 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 그 자체로 또는 또다른 치환체의 일부로서 달리 설명하지 않으면 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로(C_1-C_4)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하고 이로 제한되지 않는 것을 의미한다.
- <41> 용어 "아릴"은 달리 설명하지 않으면, 함께 융합되거나 공유 연결되는 단일 고리 또는 다중 고리 (바람직하게는 1 내지 3 고리)일 수 있는 다가불포화의 방향족 치환체를 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로 이루어

지는 군 중에서 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기 (또는 고리)를 나타내고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4급화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴놀살리닐, 5-퀴놀살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 각각의 상기 언급한 아릴 및 헤테로아릴 고리계에 대한 치환체는 아래 설명되는 허용되는 치환체의 군 중에서 선택된다.

<42> 간결하게, 용어 "아릴"은 다른 용어와 조합으로 사용될 때 (예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬) 상기 정의된 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, 용어 "아릴알킬"은 탄소 원자 (예를 들어, 메틸렌기)가 예를 들어, 산소 원자로 교체된 알킬기를 포함하는 (예를 들어, 페녹시메틸, 2-피리디닐옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등), 아릴기가 알킬기에 부착되는 라디칼 (예를 들어, 벤질, 페네틸, 피리디메틸 등)을 포함하는 것을 의미한다.

<43> 상기 각각의 용어 (예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")는 나타낸 라디칼의 치환 및 비치환 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다. 각각의 종류의 라디칼에 대한 바람직한 치환체를 아래 제공한다.

<44> 알킬 및 헤테로알킬 라디칼 (중중 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐, 및 헤테로시클로알케닐로서 칭하는 기를 포함)에 대한 치환체는 "알킬기 치환체"로 총칭하고, 0 내지 (2m'+1) (여기서, m'는 상기 라디칼 내의 탄소 원자의 총수이다) 범위의 수의 -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -할로젠, -SiR'R'R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NR-C(NR'R'R'')=NR"', -NR-C(NR'R'')=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂ 중에서 선택되고 이로 제한되지 않는 다양한 기 중 하나 이상일 수 있다. R', R", R"' 및 R''''는 각각 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 예를 들어, 1 내지 3개의 할로젠으로 치환된 아릴, 치환 또는 비치환 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기 또는 아릴알킬기를 나타낸다. 본 발명의 화합물이 하나 초과 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 독립적으로 선택되고, 하나 초과 R기가 존재할 때 각각의 R', R", R"' 및 R''''기도 그러하다. R' 및 R''가 동일한 질소 원자에 부착할 때, 이들은 질소 원자와 결합하여 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하고 이로 제한되지 않는 것을 의미한다. 상기 치환체의 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 수소기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예를 들어 할로알킬 (예를 들어, -CF₃ 및 -CH₂CF₃) 및 아실 (예를 들어, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ 등)를 포함하는 것을 의미함을 이해할 것이다.

<45> 알킬 라디칼에 대해 설명한 치환체와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환체는 "아릴기 치환체"로서 총칭한다. 치환체는 예를 들어, 0 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자가의 총 수 범위의 수의 할로젠, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -할로젠, -SiR'R'R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR"C(O)₂R', -NR-C(NR'R'R'')=NR"', -NR-C(NR'R'')=NR"', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, 플루오로(C₁-C₄)알콕시, 및 플루오로(C₁-C₄)알킬 중에서 선택되고; 여기서 R', R", R"' 및 R''''는 바람직하게는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴 중에서 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 초과 R기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의 R기는 독립적으로 선택되고, 하나 초과 R기가 존재할 때 각각의 R', R", R"' 및 R''''기도 그러하다.

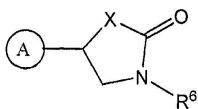
<46> 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 2개의 치환체는 임의로 화학식 -T-C(O)-(CRR')_q-U- (여기서, T 및 U는 독립적으로 -NR-, -O-, -CRR'- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다)의 치환체로 교체될 수 있다. 별법으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 2개의 치환체는 임의로 화학식 -A-(CH₂)_r-B- (여기서, A 및 B는 독립적으로 -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다)의 치환체로 교체될 수 있다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 임의로 이중 결합으로 교체될 수 있다. 별법으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 2개의 치환체는 임의

로 화학식 $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$ (여기서, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다)의 치환체로 교체될 수 있다. 치환체 R, R', R'' 및 R'''은 바람직하게는 수소, 또는 치환 또는 비치환 (C_1-C_6)알킬 중에서 독립적으로 선택된다.

- <47> 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S) 및 규소 (Si)를 포함하는 것을 의미한다.
- <48> 본원에서 사용되는 "보호기"는 특정 반응 조건 하에 실질적으로 안정하지만, 상이한 반응 조건 하에 기질로부터 절단되는 기질의 일부를 의미한다. 보호기는 또한 본 발명의 화합물의 방향족 고리 성분의 직접 산화에 참여하도록 선택할 수 있다. 유용한 보호기의 예에 대해서는 예를 들어, 문헌 [Greene et al., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.
- <49> "HIV 감염과 연관된 질환" 또는 "HIV 감염과 연관된 질병"은 본원에서 HIV 감염에 의해 특징지어지는 질병 상태를 의미한다. HIV 감염과 연관된 상기 질환은 AIDS; 카포시 (Kaposi) 육종; 기회 감염, 예를 들어 뉴모시스티스 카리니 (Pneumocystis carinii) 및 마이코박테리움 투베르쿨로시스 (Mycobacterium tuberculosis)에 의해 유발되는 것; 구강 병변, 예를 들어 아구창, 털백색관증, 및 아프타 궤양; 전신성 림프선증; 대상포진; 저혈소관증; 무균성 뇌막염; 신경 질환, 예를 들어 톡소포자충증, 크립토크쿠스증, CMV 감염, 원발성 중추신경계 림프종, 및 HIV-연관 치매; 말초신경병증, 발작; 및 근병증을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- <50> 본원에서 사용되는 "HIV 역전사효소 억제제"는 HIV 역전사효소 (RT)의 뉴클레오시드 및 비-뉴클레오시드 억제제를 모두 나타내는 것으로 의도된다. 뉴클레오시드 RT 억제제의 예는 AZT, ddC, ddI, d4T, 및 3TC를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 비-뉴클레오시드 RT 억제제의 예는 델라비르딘 (파마시아 앤드 업존 (Pharmacia and Upjohn) U90152S), 에파비렌즈 (듀퐁 (DuPont)), 네비라핀 (보링거 인겔하임 (Boehringer Ingelheim)), Ro 18,893 (로슈 (Roche)), 트로비르딘 (릴리 (Lilly)), MKC-442 (트라이앵글 (Triangle)), HBY 097 (훅스트 (Hoechst)), ACT (코리안 리서치 인스티튜트 (Korean Research Institute)), UC-781 (레가 인스티튜트 (Rega Institute)), UC-782 (레가 인스티튜트), RD4-2025 (도소 컴퍼니. (Tosoh Co. Ltd.)), 및 MEN 10979 (메나리니 파마슈티시 (Menarini Farmaceutici))를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- <51> 본원에서 사용되는 "HIV 프로테아제 억제제"는 HIV 프로테아제를 억제하는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 그 예로는 사퀴나버 (로슈, Ro31-8959), 리토나버 (애보트 (Abbott), ABT-538), 인디나버 (머크 (Merck), MK-639), 암프레나버 (베르텍스 (Vertex)/글락소 웰컴 (Glaxo Wellcome)), 넬피나버 (아구론 (Agouron), AG-1343), 팔리나버 (보링거 인겔하임), BMS-232623 (브리스톨-마이어스 스쿼브 (Bristol-Myers Squibb)), GS3333 (길리트 사이언시스 (Gilead Sciences)), KNI-413 (재팬 에너지 (Japan Energy)), KNI-272 (재팬 에너지), LG-71350 (엘지 케미칼 (LG Chemical)), CGP-61755 (시바-가이키 (Ciba-Geigy)), PD 173606 (파크 데이비스 (Parke Davis)), PD 177298 (파크 데이비스), PD 178390 (파크 데이비스), PD 178392 (파크 데이비스), U-140690 (파마시아 앤드 업존), 및 ABT-378을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 추가의 예는 W093/07128, WO 94/19329, WO 94/22840, 및 PCT 특허 출원 US96/03426에 개시된 시클릭 프로테아제 억제제를 포함한다.
- <52> 본원에서 "치료 유효 투여량"은 투여하는 목적의 효과를 생성시키는 용량을 의미한다. 정확한 용량은 치료의 목적에 따라 결정될 것이고, 공지된 기술을 이용하여 당업자에 의해 확인가능할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); and Pickar, Dosage Calculations (1999)] 참조).

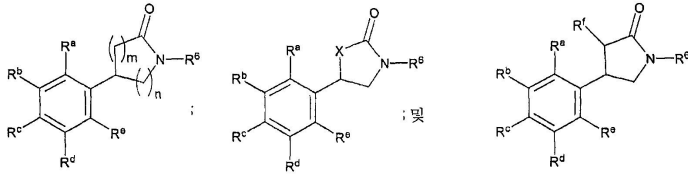
<53> III. 화합물

<54> 제1 측면에서, 본 발명은 피롤리돈 및 관련 화합물을 제공한다. 본 발명의 예시적인 화합물은 다음 화학식을 갖는다:



- <55>
- <56> 상기 식에서, A는 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴 중에서 선택되는 고리계를 나타낸다. 기호 R⁶은 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴을 나타낸다. X는 치환 또는 비치환 탄소, 또는 치환 또는 비치환 질소이다.

<57> 본 발명의 다른 예시적인 화합물은 다음 화학식을 갖는다:



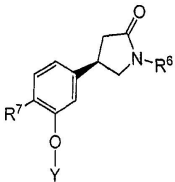
<58>

<59> 상기 식에서, 기호 m 및 n은 0, 1 및 2 중에서 독립적으로 선택되는 정수를 나타낸다. X는 실질적으로 상기한 바와 같다.

<60> 기호 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e 및 R^f는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 또는 상기 정의한 바와 같은 또다른 "알킬 치환체" 중에서 독립적으로 선택되는 구성원을 나타낸다. 기호 R⁶은 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴을 나타낸다.

<61> 제2 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<62> <화학식 I>

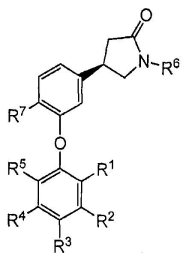


<63>

<64> 상기 식에서, 기호 R⁷ 및 Y는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴을 나타낸다. 기호 R⁶은 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴을 나타낸다.

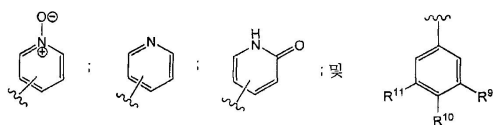
<65> 제3 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 제공한다.

<66> <화학식 II>



<67>

<68> 상기 식에서, R¹ 및 R⁵는 H, CN, 할로젠, 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환 C₂-C₄ 알케닐, 및 OR⁸ 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. R⁸은 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬, 및 C₁-C₄ 할로알킬일 수 있다. R² 및 R⁴은 H, 할로젠, CN, 및 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. R³은 H, CN, 및 알킬일 수 있다. R⁶은 융합된 페닐 헤테로환 고리계, 및 하기 화학식의 것일 수 있다:

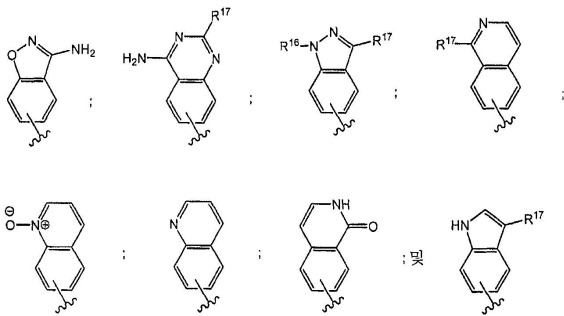


<69>

<70> 상기 식에서, R⁹ 및 R¹¹은 H, 치환 또는 비치환 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, CN, C(O)NR¹², NR¹² 및 OR¹² 중에서 독립

적으로 선택될 수 있다. R^{12} 는 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_4 알킬일 수 있다. R^{10} 은 H, CN, $NR^{13}R^{14}$, SO_2NHR^{13} , $NHSO_2R^{13}$, $SO_2NH(CH_2)_nOR^{13}$, $SO_2NH(CH_2)_nNR^{13}R^{14}$, $O(CH_2)_nSO_2NHR^{13}$, $O(CH_2)_nNR^{13}R^{14}$, $O(CH_2)_nSO_2R^{15}$, SO_2R^{15} , $SO_2(CH_2)_nNR^{13}R^{14}$ 및 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 일 수 있다. R^{13} 및 R^{14} 는 H 및 치환 또는 비치환 C_1-C_4 알킬일 수 있다. 또한, R^{13} 및 R^{14} 는 그들이 부착되는 질소와 함께 임의로 연결되어 헤테로환 고리를 형성할 수 있다. R^{15} 는 치환 또는 비치환 C_1-C_4 알킬일 수 있다. 기호 n은 1 내지 8의 정수일 수 있다. 본 실시태양에서, R^9 , R^{10} 및 R^{11} 중에서 선택된 하나 이상의 구성원은 H 이외의 것일 수 있다. R^7 은 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐 및 C_2-C_4 알키닐 일 수 있다.

<71> 다른 선택된 실시태양에서, R^6 은 융합된 페닐 헤테로환 고리계이다. 상기 융합된 페닐 헤테로환 고리계는 다음 식의 것일 수 있다:

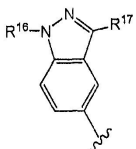


<72>

<73> 상기 식에서, R^{16} 은 H, $C(O)NR^{18}R^{19}$, $C(O)NR^{18}(CH_2)_nNR^{18}R^{19}$, $C(O)NR^{18}(CH_2)_nOR^{18}$, $C(O)NR^{18}CH(CH_2OR^{18})_2$, $C(O)NR^{18}(CH_2)_nC(O)NR^{18}R^{19}$, $(CH_2)_nSO_2NR^{18}R^{19}$, $S(O)_2R^{20}$ 일 수 있다. R^{18} 및 R^{19} 는 H 및 치환 또는 비치환 C_1-C_6 알킬 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 또한, R^{18} 및 R^{19} 는 그들이 모두 부착되는 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환 헤테로환 고리를 형성할 수 있다. 기호 n은 1 내지 8의 정수일 수 있다. R^{20} 은 치환 또는 비치환 C_1-C_6 알킬, 및 치환 또는 비치환 페닐일 수 있다. R^{17} 은 H, NH_2 , $(CH_2)_mOH$, $C(O)NR^{21}R^{22}$, SO_2R^{23} , $NHSO_2R^{23}$, $NHCOR^{23}$ 일 수 있다. R^{21} 및 R^{22} 는 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_6 알킬, 및 치환 또는 비치환 페닐 중에서 독립적으로 선택될 수 있다. 또한, R^{21} 및 R^{22} 는 그들이 부착되는 질소와 함께 임의로 연결되어 고리를 형성할 수 있다. R^{23} 은 치환 또는 비치환 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 기호 m은 1 내지 5의 정수이다.

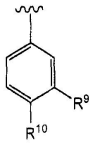
<74> 또 다른 선택된 실시태양에서, R^1 및 R^5 는 수소, 할로젠, CN, 메틸, 메톡시, 비닐 및 트리플루오로메톡시 중에서 독립적으로 선택될 수 있다.

<75> 또 다른 선택된 실시태양에서, R^6 은 하기 식의 것일 수 있다.



<76>

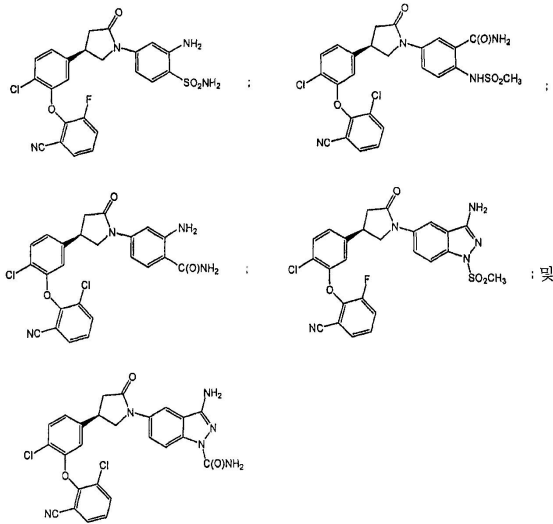
<77> 다른 선택된 실시태양에서, R^6 은 $C(O)NR^{18}R^{19}$ 및 $S(O)_2R^{20}$ 중에서 선택된 구성원일 수 있다. 다른 선택된 실시태양에서, R^{18} 및 R^{19} 는 H일 수 있다. 다른 선택된 실시태양에서, R^{20} 은 CH_3 일 수 있다. 다른 선택된 실시태양에서, R^{17} 은 NH_2 이다. 다른 선택된 실시태양에서, R^6 은 하기 식의 것일 수 있다.



<78>

<79> 상기 식에서, R⁹는 NH₂ 및 C(O)NH₂ 중에서 선택된 구성원일 수 있다. R¹⁰은 C(O)NH₂, NHSO₂CH₃ 및 SO₂NH₂ 중에서 선택된 구성원일 수 있다.

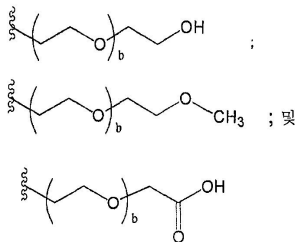
<80> 다른 예시적인 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 다음 식 중 하나로부터 선택된 화학식을 가질 수 있다:



<81>

<82> 다른 예시적인 실시태양에서, 하나 이상의 치환체는 모화합물의 수용해도를 증가시키는 잔기이다. 화합물의 수용해도를 증가시키기 위해 사용되는 예시적인 잔기는 에테르 및 폴리에테르, 예를 들어, 에틸렌 글리콜, 및 분자량이 약 60 달톤 내지 약 10,000 달톤, 보다 바람직하게는 약 100 달톤 내지 약 1,000 달톤인 에틸렌 글리콜 올리고머 중에서 선택된 구성원을 포함한다.

<83> 대표적인 폴리에테르계 치환체는 다음 구조를 포함하고 이로 제한되지 않는다:



<84>

<85> 상기 식에서, b는 바람직하게는 1 내지 100의 수이다. 다른 관능화 폴리에테르는 당업자에게 공지되어 있고, 많은 것이 예를 들어 쉬어워터 폴리머스, 인크. (Shearwater Polymers, Inc., 미국 알라바마주 헨츠빌)로부터 상업적으로 입수가능하다.

<86> 다른 예시적인 실시태양에서, 하나 이상의 R¹⁻⁷은 화합물을 또다른 분자 또는 표면에 접합시키기 위한 반응성 관능기를 포함하는 링커 잔기이다. 본 발명의 화합물에서 사용되는 링커는 또한 절단가능한 기를 포함할 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 절단가능한 기는 피롤리돈 코어 및 표적화제 또는 거대분자 골격 사이에 개재된다. 대표적인 유용한 반응성 기를 다음 섹션에서 보다 상세히 논의한다. 유용한 반응성 기에 대한 추가의 정보는 당업자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996] 참조).

<87> III. a) 화합물 상의 특정 잔기

<88> 본 섹션에서, 본 발명의 화합물 상의 특정 잔기, 예를 들어 반응성 관능기, 표적화제, 거대분자 복합체, 다당류, 덴드리머계 물질, 및 폴리(에틸렌 글리콜)계 물질에 대해 상세히 설명한다. 본 섹션에서, 상기 잔기를

본 발명의 화합물에 연결시키는 방법을 설명한다. 이들 방법에서, 본 발명의 화합물을 잔기와 반응시켜 본 발명의 "컨쥬게이트"를 형성한다. 이들 "컨쥬게이트"는 명세서 및 청구의 범위에 사용되는 용어 "화합물" 및 "본 발명의 화합물"에 또한 포함됨을 알아야 한다. "컨쥬게이트"는 여기에서 "본 발명의 화합물"일 수 있는 반응물 "화합물"을 또한 "본 발명의 화합물"일 수 있는 생성물과 구분하기 위해서만 사용된다.

<89> III. a1) 반응성 관능기

<90> 상기 논의한 바와 같이, 본 발명의 화합물의 피롤리돈 코어는 임의로 피롤리돈 상의 반응성 관능기 또는 피롤리돈에 부착된 링커와 다른 물질중 상의 상보적 반응성의 반응성 관능기 사이에 형성된 결합에 의해 다른 물질중에 결합된다. 명료하게 설명하기 위해, 하기 논의는 본 발명의 대표적인 피롤리돈의 중합체, 예를 들어 폴리(에테르) 및 덴드리머에 대한, 및 피롤리돈-표적화제 컨쥬게이트를 막을 가로질러 이동시키기 위해 유용한 표적 화제에 대한 컨쥬게이션에 대해 상세히 설명한다. 당업자가 그로부터 다른 것을 쉽게 추론해 내는 본 발명의 선택된 실시태양을 예시한다. 대표적인 실시태양에 대해 상세히 설명함으로써 본 발명을 제한하려는 의도는 없다.

<91> 본 발명의 예시적인 피롤리돈은 일반적으로 피롤리돈 고리 상에, 또는 고리에 부착된 치환 또는 비치환 알킬 또는 헤테로알킬 사슬 상에 위치하는 반응성 관능기를 가져서, 또다른 물질중에 대한 그들의 용이한 부착을 허용한다. 반응성 기에 대한 편리한 위치는 피롤리돈 코어의 알킬 또는 헤테로알킬 치환체의 말단 위치이다.

<92> 본 발명을 실시하기에 유용한 반응성 기 및 반응의 종류는 일반적으로 바이오컨쥬게이트 화학업계에 잘 공지된 것이다. 반응성 유사체를 사용하여 이용가능한 현재 선호되는 반응의 종류는 비교적 온화한 조건 하에 진행되는 것이다. 이들은 친핵 치환 (예를 들어, 아민 및 알콜과 아실 할라이드, 활성 에스테르와의 반응), 친전자 치환 (예를 들어, 에나민 반응) 및 탄소-탄소 및 탄소-헤테로원자 다중 결합에 대한 부가 (예를 들어, 마이클 (Michael) 반응, 딜스-알더 (Diels-Alder) 부가)를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 이들 및 다른 유용한 반응은 예를 들어, 문헌 [March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; 및 Feeney et al., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982]에 논의되어 있다.

<93> 예시적인 반응성 기는 N-히드록시숙신이미드 에스테르, N-히드록시벤조트리아졸 에스테르, 산 할라이드, 아실 이미다졸, 티오에스테르, p-니트로페닐 에스테르, 알킬, 알케닐, 알킬닐 및 방향족 에스테르를 포함하고 이로 제한되지 않는 카르복실기 및 그의 다양한 유도체를 포함한다. 히드록실기는 에스테르, 에테르, 알데히드 등으로 전환될 수 있다. 할로알킬기는 예를 들어, 아민, 카르복실레이트 음이온, 티올 음이온, 카르바니온, 또는 알콕시드 이온과의 반응에 의해 새로운 물질중으로 전환된다. 친디엔체 (예를 들어, 말레이미드) 기가 딜스-알더 부가에 참여한다. 알데히드 또는 케톤기는 이민, 히드라존, 세미카르바존 또는 옥시모, 또는 그리냐르 (Grignard) 첨가 또는 알킬리튬 첨가와 같은 기전을 통해 전환될 수 있다. 술폰일 할라이드는 아민과 쉽게 반응하여, 예를 들어 술폰아미드를 형성한다. 아민 또는 술폰히드릴기는 예를 들어 아실화되거나 알킬화되거나 산화된다. 알켄은 고리화 첨가, 아실화, 마이클 부가 등을 이용하여 새로운 물질중의 계열로 전환될 수 있다. 에폭시드는 아민 및 히드록실 화합물과 쉽게 반응한다.

<94> 본 발명의 화합물 및 표적화 잔기 (또는 중합체 또는 링커) 상의 반응성 관능기의 예시적인 조합을 표 1에 나타낸다. 반응성 관능기가 화학 관능기 1이면, 표적화 잔기는 화학 관능기 2이고, 그 반대도 가능하다.

표 1

<95>

화학 관능기 1	화학 관능기 2	연결기
히드록시	카르복시	에스테르
	히드록시	카르보네이트
	아민	카르바메이트
	SO ₃	술페이트
	PO ₃	포스페이트
	카르복시	아실옥시알킬
	케톤	케탈
	알데히드	아세탈

	히드록시	안히드라이드
머캅토	머캅토	디술피드
	카르복시	아실옥시알킬
		티오에테르
	카르복시	티오에스테르
	카르복시	아미노 아미드
	머캅토	티오에스테르
	카르복시	아실옥시알킬
		에스테르
	카르복시	아실옥시알킬
		아미드
	아미노	아실옥시알콕시
		카르보닐
	카르복시	안히드라이드
	카르복시	N-아실아미드
	히드록시	에스테르
	히드록시	히드록시메틸 케톤 에스테르
	히드록시	알콕시카르보닐 옥시알킬
아미노	카르복시	아실옥시알킬아민
	카르복시	아실옥시알킬아미드
	아미노	우레아
	카르복시	아미드
	카르복시	아실옥시알콕시카르보닐
	아미드	N-만니히 (Mannich) 염기
	카르복시	아실옥시알킬 카르바메이트
포스페이트	히드록시	포스페이트
산소 에스테르	아민	포스포르아미데이트
	머캅토	티오포스페이트 에스테르
케톤	카르복시	에놀 에스테르
술폰아미드	카르복시	아실옥시알킬 술폰아미드
	에스테르	N-술폰닐-이미데이트

- <96> 당업자는 상기 많은 연결기를 다양한 방식으로 다양한 조건을 사용하여 생성시킬 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 에스테르의 제조에 대해서는 상기 문헌 [March, 1157]을; 티오에스테르에 대해서는 상기 문헌 [March, 362-363, 491, 720-722, 829, 941 및 1172]을; 카르보네이트에 대해서는 상기 문헌 [March, 346-347]을; 카르바메이트에 대해서는 상기 문헌 [March, 1156-57]을; 아미드에 대해서는 상기 문헌 [March, 1152]을; 우레아 및 티오우레아에 대해서는 상기 문헌 [March, 1174]을; 아세탈 및 케탈에 대해서는 상기 문헌 [Greene et al., 178-210 및 March, 1146]을; 아실옥시알킬 유도체에 대해서는 문헌 [PRODRUGS: TOPICAL AND OCULAR DRUG DELIVERY, K.B. Sloan, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1992]을; 에놀 에스테르에 대해서는 상기 문헌 [March, 1160]을; N-술폰닐이미데이트에 대해서는 문헌 [Bundgaard et al., J. Med. Chem., 31:2066 (1988)]을; 안히드라이드에 대해서는 상기 문헌 [March, 355-56, 636-37, 990-91, 및 1154]을; N-아실아미드에 대해서는 상기 문헌 [March, 379]을; N-만니히 염기에 대해서는 상기 문헌 [March, 800-02, 및 828]; 히드록시메틸 케톤 에스테르에 대해서는 문헌 [Petracek et al Annals NY Acad. Sci., 507:353-54 (1987)]을; 디술피드에 대해서는 상기 문헌 [March, 1160]을; 및 포스포네이트 에스테르 및 포스포아미데이트에 대해서 참조한다.
- <97> 반응성 관능기는 반응성 리간드 유사체를 모으기 위해 필요한 반응에 참여하지 않거나 저해하지 않도록 선택할 수 있다. 별법으로, 반응성 관능기는 보호기의 존재에 의한 반응에 참여하지 않도록 보호될 수 있다. 당업자는 특정 관능기가 선택된 반응 조건 세트를 저해하지 않도록 보호하는 방법을 이해할 것이다. 유용한 보호기의 예에 대해서는 문헌 [Greene et al., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.
- <98> 일반적으로, 리간드와 표적화제 (또는 다른 물질), 및 임의로 링커기 사이에 연결기를 형성하기 전에, 하나 이상의 화학 관능기가 활성화될 것이다. 당업자는 다양한 화학 관능기, 예를 들어 히드록시, 아미노, 및 카르복

시기를 다양한 표준 방법 및 조건을 사용하여 활성화시킬 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 리간드 (또는 표적화제)의 히드록실기는 포스겐으로 처리하여 활성화시켜 대응하는 클로로포르메이트를 형성하거나, 또는 p-니트로페닐클로로포르메이트로 처리하여 활성화시켜 대응하는 카르보네이트를 형성할 수 있다.

<99> 예시적인 실시태양에서, 본 발명은 카르복실 관능기를 포함하는 표적화제를 사용한다. 카르복실기는 예를 들어 대응하는 아실 할라이드 또는 활성 에스테르로 전환시킴으로써 활성화될 수 있다. 상기 반응은 상기 문헌 [March, pp. 388-89]에 예시된 바와 같이 다양한 조건 하에 수행할 수 있다. 예시적인 실시태양에서, 아실 할라이드는 카르복실-함유기를 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 제조된다. 활성화된 물질은 리간드 또는 리간드-링커 아암 조합체와 조합되어 본 발명의 컨쥬게이트를 형성한다. 당업자는 카르복실-함유 표적화제의 사용은 단지 예시적인 것으로서, 많은 다른 관능기를 갖는 표적화제가 본 발명의 리간드에 컨쥬게이팅될 수 있음을 이해할 것이다.

<100> III. a2) 표적화제

<101> 본 발명의 화합물은 또한 화합물을 특이적 조직 또는 질환의 구역에 표적화시키는 약제에 컨쥬게이팅될 수 있다. 표적화제는 능동 또는 수동 기전을 이용하여 세포에 의해 흡수되는 물질종을 포함한다.

<102> 예를 들어, "막 이동 폴리펩티드"는 막-이동 담체로서 역할을 하는 능력을 갖는 양친매성 또는 소수성 아미노산 하위 서열을 갖는다. 한 실시태양에서, 호메오도메인 (homeodomain) 단백질은 세포막을 가로질러 이동하는 능력을 갖는다. 호메오도메인 단백질의 최단 내재화가능 펩티드인 안테나페디아 (Antennapedia)는 아미노산 위치 43 내지 58의 단백질의 제3 나선인 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Prochiantz, Current Opinion in Neurobiology 6:629-634 (1996)] 참조). 또다른 하위 서열인 시그널 펩티드의 h (소수성) 도메인은 유사한 세포막 이동 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Lin et al., J. Biol. Chem. 270:1 4255-14258 (1995)] 참조).

<103> 펩티드 서열의 예는 HIV의 tat 단백질의 11개 아미노산의 펩티드; p16 단백질의 아미노산 84-103에 대응하는 20개 잔기의 펩티드 서열 (문헌 [Fahraeus et al., Current Biology 6:84 (1996)] 참조); 안테나페디아의 60개 아미노산 길이의 호메오도메인의 제3 나선 (Derossi et al., J. Biol. Chem. 269:10444 (1994)); 시그널 펩티드의 h 구역, 예를 들어 카포시 섬유모세포 성장 인자 (K-FGF) h 구역 (Lin et al., 상기 문헌); 또는 HSV로부터의 VP22 이동 도메인 (Elliot & O'Hare, Cell 88:223-233 (1997))를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 향상된 세포 흡수를 제공하는 다른 적합한 화학 잔기가 또한 본 발명의 화합물에 화학적으로 연결될 수 있다.

<104> 상기 하위 서열은 본 발명의 화합물을 세포막을 가로질러 이동시키기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 상기 서열에 간편하게 융합되거나 그로 유도체화될 수 있다. 일반적으로, 이동 서열은 융합 단백질의 일부로서 제공된다. 임의로, 본원에 설명된 바와 같은 링커가 본 발명의 화합물 및 이동 서열을 연결하기 위해 사용될 수 있다. 임의의 적합한 링커, 예를 들어, 펩티드 링커 또는 다른 화학 링커가 사용될 수 있다.

<105> 독소 분자가 또한 화합물을 세포막을 가로질러 수송하는 능력을 갖는다. 종종, 상기 분자는 2 부분 이상, 즉 이동 또는 결합 도메인 또는 폴리펩티드 및 별개의 독소 도메인 또는 폴리펩티드로 이루어진다 ("2원 (binary) 독소"로 불림). 일반적으로, 이동 도메인 또는 폴리펩티드가 세포성 수용체에 결합한 후, 독소가 세포 내로 수송된다. 클로스트리듐 퍼프린젠스 (Clostridium perfringens) 아이오타 (iota) 독소, 디프테리아 독소 (DT), 슈도모나스 (Pseudomonas) 외독소 A (PE), 백일해 독소 (PT), 바실루스 안트라시스 (Bacillus anthracis) 독소, 및 백일해 아데닐레이트 시클라제 (CYA)를 포함하는 몇몇 세균 독소가 내부 또는 아미노-말단 융합체로서 펩티드를 세포 시토플라스마에 전달하기 위한 시도에서 사용되었다 (Arora et al., J. Biol. Chem., 268:3334-3341 (1993); Perelle et al., Infect. Immun., 61:5147-5156 (1993); Stenmark et al., J. Cell Biol. 113:1025-1032 (1991); Donnelly et al., PNAS 90:3530-3534 (1993); Carbonetti et al., Abstr. Annu. Meet. Am. Soc. Microbiol. 95:295 (1995); Sebo et al., Infect. Immun. 63:3851-3857 (1995); Klimpel et al., PNAS U.S.A. 89:10277-10281 (1992); 및 Novak et al., J. Biol. Chem. 267:17186-17193 (1992)).

<106> 비공유 단백질 결합기가 또한 본 발명의 화합물을 인체의 특이적 구역에 표적화시키고 단백질 결합을 통해 물질의 반감기를 증가시키기 위해 사용된다.

<107> III. a3) 거대분자 복합체

<108> 예시적인 실시태양에서, 본 발명은 피롤리돈 코어와 거대분자 물질종 사이의 거대분자 (즉, MW > 1000 D) 컨쥬게이트를 제공한다. 한 실시태양에서, 본 발명의 거대분자 컨쥬게이트는 피롤리돈을 반응성 관능기를 통해 거대분자에 공유 컨쥬게이팅시킴으로써 형성된다. 다른 실시태양에서, 거대분자 복합체는 피롤리돈 유도체와 거

대분자, 예를 들어 혈청 단백질 사이의 비공유 상호작용에 의해 형성된다.

<109> 하기 논의에서, 본 발명은 본 발명의 신규한 피롤리돈 코어를 사용하여 컨쥬게이트를 형성하기 위해 유용한 특정 거대분자를 참고로 하여 설명된다. 당업자는 논의의 초점이 명료하게 설명하기 위한 것으로서 본 발명의 범위를 제한하지 않음을 이해할 것이다. 본 발명은 생체분자 및 합성 분자로부터 유도된 성분을 포함하는 거대분자 컨쥬게이트를 제공한다. 예시적인 생체분자는 폴리펩티드 (예를 들어, 항체, 효소, 수용체, 항원); 다당류 (예를 들어, 전분, 이눌린, 텍스트란); 렉틴, 비-펩티드 항원 등을 포함한다. 예시적인 합성 중합체는 폴리(아크릴산), 폴리(라이신), 폴리(글루탐산), 폴리(에틸렌 이민) 등을 포함한다.

<110> III. a3i) 거대분자 복합체의 공유 컨쥬게이션

<111> 목적하는 거대분자 물질종을 형성하기 위한 본 발명의 피롤리돈 코어 상의 적절한 반응성 관능기를 선택하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 본 발명의 공유 컨쥬게이트를 형성하는데 사용하기 위한 예시적인 반응성 관능기는 상기 논의한 바 있다. 그의 컨쥬게이션 상대물질 상의 반응성 기에 대한 상보적 반응성의 적절한 반응성 관능기를 갖는 본 발명의 피롤리돈 코어를 선택하고 제조하는 것은 당업자의 능력 내에 있다.

<112> 한 실시태양에서, 거대분자의 반응성 관능기와 피롤리돈의 반응성 관능기 사이에 형성된 결합은 성분들 사이에 "안정한 결합"을 통해 본질적으로 비가역적으로 피롤리돈을 거대분자에 부착시킨다. 본원에서 사용되는 "안정한 결합"은 넓은 범위의 조건에 걸쳐 그의 화학적 일체성을 유지하는 결합 (예를 들어, 아마이드, 카르바메이트, 탄소-탄소, 에테르 등)이다. 다른 실시태양에서, 거대분자 및 피롤리돈은 "절단가능한 결합"에 의해 연결된다. 본원에서 사용되는 "절단가능한 결합"은 선택된 조건 하에서 절단되는 결합이다. 절단가능한 결합은 디설피드, 이민, 카르보네이트 및 에스테르 결합을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 상기 섹션에서 논의한 바와 같이, 반응성 관능기는 피롤리돈의 하나 이상의 위치에 존재할 수 있다.

<113> III. a4) 다당류

<114> 예시적인 실시태양에서, 본 발명은 피롤리돈 코어와 당류, 예를 들어 다당류 사이의 컨쥬게이트를 제공한다. 예시적인 실시태양에서, 본 발명은 산소 공여 킬레이트와 이눌린 사이의 컨쥬게이트를 제공한다. 이눌린은 이전에 진단 잔기에 대한 담체로서 연구된 천연 다당류이다 (Rongved, P.K., J. Carbohydr. Res. 1991, 214, 315; Corsi, D.M.V.E. et al., Chem. Eur. J. 2001, 7, 64). 이눌린의 구조는 종결 말단에 α-D-글루코피라노실 단위를 갖는 선형의 β-(2→1)-연결된 α-D-프럭토피라노실 사슬의 혼합물로서 설명될 수 있다. 이눌린은 다양한 분자량으로 상업적으로 입수가 가능하고, 중합도는 10 내지 30으로서, 분자량 분포는 1500 내지 5000 Da이다. 이눌린의 높은 친수성, pH 안정성, 낮은 용액 점도 및 생체적합성으로 인해 그의 컨쥬게이트는 유리한 약리학적 특성을 갖게 된다.

<115> III. a5) 덴드리머계 물질

<116> 다른 측면에서, 본 발명은 반응성 관능기를 통해 덴드리머에 부착되는, 상기한 바와 같은 피롤리돈을 제공한다. 상기 논의된 중합성 기와 유사하게, 덴드리머는 2개 이상의 반응성 관능기를 갖는다. 한 실시태양에서, 하나 이상의 형성된 피롤리돈이 덴드리머에 부착된다. 별법으로, 피롤리돈은 덴드리머 상에 직접 형성된다.

<117> 예시적인 실시태양에서, 덴드리머 조영제의 수용성 및 생체적합성 폴리에스테르 (폴리프로피오네이트) 클래스는 유리한 약동학적 특성을 제공하도록 설계되었다 (예를 들어, 문헌 [Ihre, H. et al., Macromolecules 1998, 31, 4061; Ihre, H. et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6388; Anders, H., Ihre, H., 특허 WO/9900440 (스웨덴) 참조]. 예시적인 실시태양에서, 덴드리머의 말단이 본 발명의 피롤리돈 코어에 컨쥬게이팅된다.

<118> III. a6) 폴리(에틸렌 글리콜)계 물질

<119> 다른 예시적인 실시태양에서, 본 발명은 본 발명의 피롤리돈 코어와 폴리(에틸렌 글리콜) 사이의 컨쥬게이트를 제공한다. 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG)은 생물공학 및 생물의학 용도에서 사용된다. 상기 물질의 사용은 문헌 [(POLY(ETHYLENE GLYCOL) CHEMISTRY: BIOTECHNICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS, J. M. Harris, Ed., Plenum Press, New York, 1992]에서 검토된 바 있다. 효소 (Chiu et al., J. Bioconjugate Chem., 4: 290-295 (1993)), RGD 펩티드 (Braatz et al., Bioconjugate Chem., 4: 262-267 (1993)), 리포솜 (Zalipsky, S., Bioconjugate Chem., 4: 296-299 (1993)), 및 CD4-IgG 당단백질 (Chamow et al., Bioconjugate Chem., 4: 133-140 (1993))의 변형은 최근의 폴리에틸렌 글리콜이 사용되는 일부 예이다. PEG로 처리된 표면은 단백질 침착에 저항적인 것으로 나타났고, 혈액 접촉 생체물질 상에 코팅될 때 혈전형성에 대해 개선된 저항성을 갖는다 (Merrill, "Poly(ethylene oxide) and Blood Contact: A Chronicle of One Laboratory," in POLY(ETHYLENE

GLYCOL) CHEMISTRY: BIOTECHNICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS, Harris, Ed., Plenum Press, New York, (1992), pp. 199-220).

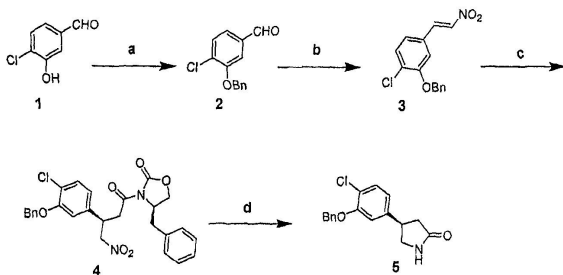
<120> 본 발명의 피롤리돈 코어를 중합체 또는 올리고머 물질중에 부착시키기 위해 많은 경로가 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Dunn, R.L., et al., Eds. POLYMERIC DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991; Herren et al., J. Colloid and Interfacial Science 115: 46-55 (1987); Nashabeh et al., J. Chromatography 559: 367-383 (1991); Balachandar et al., Langmuir 6: 1621-1627 (1990); 및 Burns et al., Biomaterials 19: 423-440 (1998)] 참조).

<121> 폴리(에틸렌글리콜)의 많은 활성화된 유도체가 상업적으로 입수가능하고 문헌에 기재되어 있다. 당업자는 필요한 경우 본 발명에 유용한 컨쥬게이트의 제조에 사용되는 적절한 활성화된 PEG 유도체를 선택하고 합성할 수 있다 (Abuchowski et al. Cancer Biochem. Biophys., 7: 175-186 (1984); Abuchowski et al., J. Biol. Chem., 252: 3582-3586 (1977); Jackson et al., Anal. Biochem., 165: 114-127 (1987); Koide et al., Biochem Biophys. Res. Commun., 111: 659-667 (1983)), 트레실레이트 (Nilsson et al., Methods Enzymol, 104: 56-69 (1984); Delgado et al., Biotechnol. Appl. Biochem., 12: 119-128 (1990)); N-히드록시숙신이미드 유래 활성화 에스테르 (Buckmann et al., Makromol. Chem., 182: 1379-1384 (1981); Joppich et al., Makromol. Chem., 180: 1381-1384 (1979); Abuchowski et al., Cancer Biochem. Biophys., 7: 175-186 (1984); Katre et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84: 1487-1491 (1987); Kitamura et al., Cancer Res., 51: 4310-4315 (1991); Boccu et al., Z. Naturforsch., 38C: 94-99 (1983)), 카르보네이트 (Zalipsky et al., POLY(ETHYLENE GLYCOL) CHEMISTRY: BIOTECHNICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS, Harris, Ed., Plenum Press, New York, 1992, pp. 347-370; Zalipsky et al., Biotechnol. Appl. Biochem., 15: 100-114 (1992); Veronese et al., Appl. Biochem. Biotech., 11: 141-152 (1985)), 이미다졸릴포르메이트 (Beauchamp et al., Anal. Biochem., 131: 25-33 (1983); Berger et al., Blood, 71: 1641-1647 (1988)), 4-디티오피리딘 (Woghiren et al., Bioconjugate Chem., 4: 314-318 (1993)), 이소시아네이트 (Byun et al., ASAI0 Journal, M649-M653 (1992)) 및 에폭시드 (미국 특허 4,806,595 (1989년에 Noishiki 등에 의해 등록)) 참조. 다른 연결기는 아미노기와 활성화된 PEG 사이의 우레탄 연결기를 포함한다 (Veronese, et al., Appl. Biochem. Biotechnol., 11: 141-152 (1985) 참조).

<122> IV. 피롤리돈의 합성 및 정제

<123> 본 발명의 화합물은 일반적으로 잘 공지된 합성 방법을 적절하게 조합하여 합성된다. 본 발명의 화합물을 합성할 때 유용한 기술은 관련 업계의 숙련인에게 자명하고 쉽게 이용가능하다. 아래 논의되는 내용은 본 발명의 화합물의 합성에 사용할 수 있는 다양한 방법의 특정 예를 제시한 것으로, 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 반응의 범위 또는 반응 순서를 한정하고자 하는 것이 아니다.

반응식 1

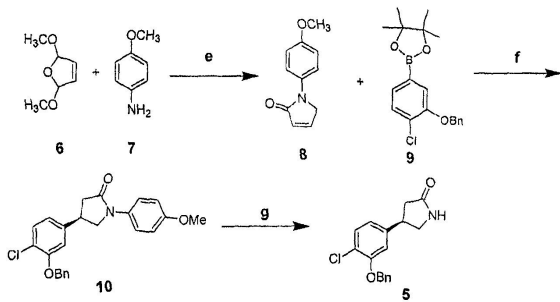


<124>

<125> 시약 및 조건: a) 벤질 브로마이드, DMF 중의 K₂CO₃; b) CH₃NO₂, NH₄OAc, AcOH, 환류, 3h; c) 3-아세틸-4-벤질-옥사졸리딘-2-온, LDA, THF, -78°C, Py; d) 산소 및 질소 하의 레이니 (Raney) Ni/H₂, 50°C

<126> 본 발명의 화합물을 합성하는 한 방법을 반응식 1에 제시한다. 상기 반응식에서, 히드록시벤즈알데히드를 벤질기와 반응시켜 (2)를 제공한다 (반응 a). 이어서, (2)를 니트레이트와 반응시켜 (3)을 제공한다. (3)을 이어서 옥사졸리디논과 반응시켜 (4)를 제공한다. 레이니 니켈을 사용하여 (4)를 환원시키면 분자내 고리화를 유도하여, 3,4-치환 페닐기를 포함하는 락탐 (5)를 생성시킨다.

반응식 2



<127>

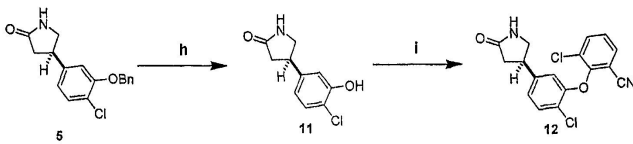
<128>

시약 및 조건: e) CH₃CN, 0.4N HCl, 실온, 1 h; f) Rh (촉매), (R)-BINAP, K₂CO₃, 디옥산/H₂O, 80°C, 6 h; g) CAN, CH₃CN/H₂O 0°C 4 h

<129>

본 발명의 화합물에 대한 또다른 예시적인 경로를 3,4-치환 페닐기를 포함하는, 락탐 (5)의 합성을 예시하는 반응식 2에 제시한다. 디히드로푸란 (6)을 p-아니시딘 (7)과 반응시켜 (8)을 제공한다 (반응 e). (8)을 이어서 보레이트 (9)와 반응시켜 (10)을 제공한다 (반응 f). 마지막으로, (10) 상의 N-페닐기를 제거하여 (5)를 생성시킨다 (반응 g).

반응식 3



<130>

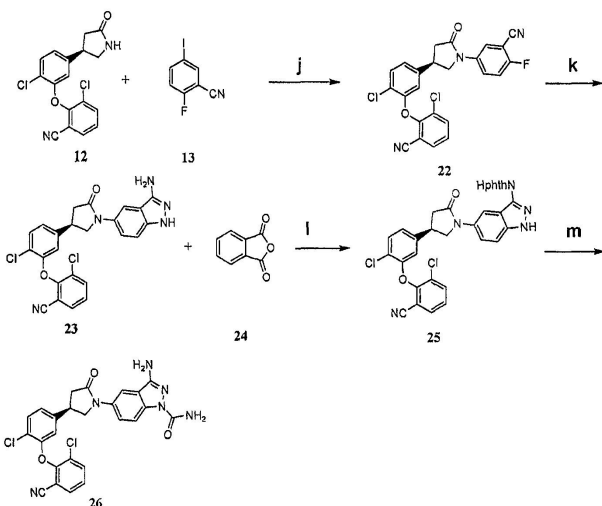
<131>

시약 및 조건: h) CH₃CN, 0.4N HCl, 실온, 1 h; i) Rh (촉매), (R)-BINAP, K₂CO₃, 디옥산/H₂O, 80°C, 6 h;

<132>

(5)를 반응식 3에 따라 추가로 관능화시킨다. (5) 상의 벤질 보호기를 먼저 제거하여 (11)을 제공한다 (반응 h). 이어서, (11)을 치환 페닐기에 커플링시켜 (12)를 제공한다 (반응 i).

반응식 4



<133>

<134>

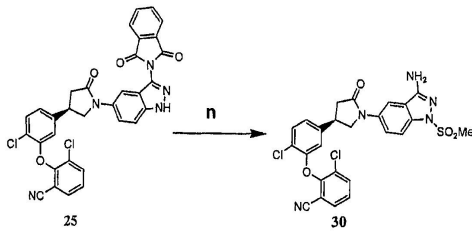
시약 및 조건: j) CuI, K₃PO₄, 1,2-시클로헥산디아민; k) 히드라진; l) 가열; m) 클로로술폰일 이소시아나이드

<135>

추가 예시적인 합성에서, 반응식 1-3에서 락탐 최종 생성물의 질소를 반응식 4-9에 도시된 바와 같이 유도체 화시킬 수 있다. 반응식 4에서, 합성은 (12)를 사용하여 시작한다. 상기 화합물을 요오도-치환 아릴기와 반응시켜 (22)를 생성시킨다 (반응 j). 이어서, (22)를 히드라진과 반응시켜 융합된 고리 N-피롤리돈 화합물 (23)을 생성시킨다. 이어서, 프탈산 무수물과 같은 보호기를 (23) 상의 유리 아민기에 첨가하여 (25)를

생성시킨다. 이어서, 보호기를 제거하여 (26)을 얻는다 (반응 m).

반응식 5

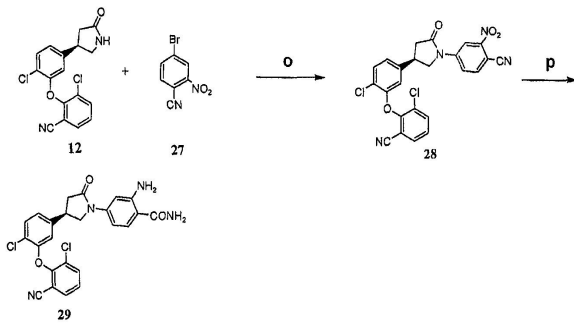


<136>

<137> 시약 및 조건: n) 피리딘, 메탄술포닐 클로라이드, NH₄C.

<138> 우레아를 제외한 다른 기를 (25)의 고리내 질소에서 형성할 수 있다. 상기 종류의 반응의 예를 반응식 5에 제시한다. 여기서, (25)를 술포닐 클로라이드와 반응시켜 (30)을 생성시킨다. 당업자는 예를 들어 알킬, 헤테로아릴, 아릴알킬, 및 헤테로시클로알킬로 다양하게 치환된 아릴 할라이드를 사용하여 매우 다양한 N-치환 락탐 유도체를 수득할 수 있음을 알 것이다.

반응식 6

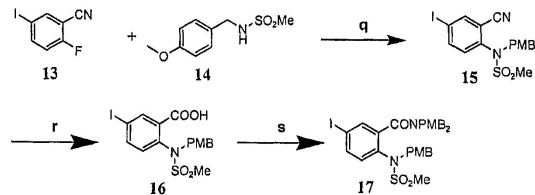


<139>

<140> 시약 및 조건: o) CuI/K₃PO₄, 1,2-시클로헥산디아민; p) SnCl₂.

<141> 반응식 3으로부터의 락탐 생성물의 추가의 예시적인 N-치환 (반응식 1 및 반응식 2 생성물에 적용가능하지만)을 반응식 6에 제시한다. (12)를 할로치환 페닐기 (27)과 반응시켜 (28)을 생성시킨다 (반응 o). 이어서, (28)을 다양한 반응에 적용시켜 새로 첨가된 페닐 고리를 관능화시킨다. 상기 관능화의 예는 (28)에서 (29)로의 전환으로 제시된다 (반응 p).

반응식 7

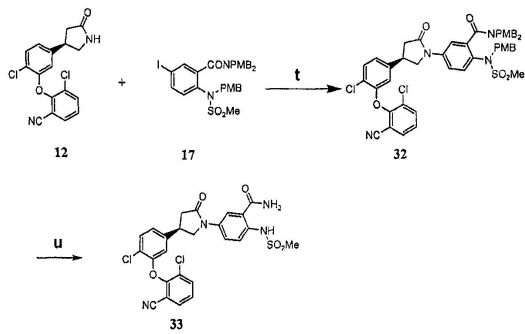


<142>

<143> 시약 및 조건: q) NaH; r) NaOH; s) (PMB)₂NH.

<144> 본 발명의 몇몇 화합물을 합성하기 위해, 일부 성분을 따로 합성한 후, 피롤리돈과 반응시켜야 한다. 상기 전략의 예를 반응식 7-10에 제공한다. 반응식 7에서, 화합물 (13) 및 화합물 (14)를 조건 q 하에 반응시켜 화합물 (15)를 생성시킨다. 후속적인 히드라이드 환원으로 화합물 (16)을 얻는다 (반응 r). 이어서, (16) 상의 카르복실레이트기를 반응 s의 조건 하에 보호시켜 화합물 (17)을 생성시킨다.

반응식 8



<145>

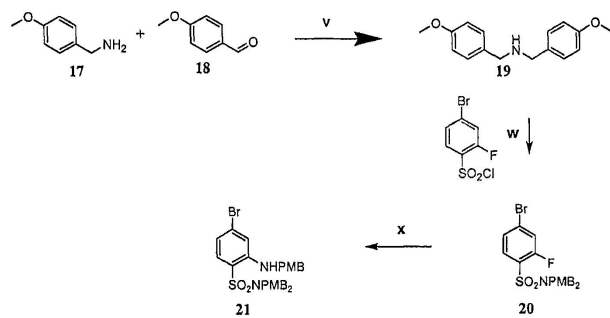
<146>

시약 및 조건: t) K_3PO_4 , CuI, 트랜스-시클로헥산디아민; u) TFA.

<147>

반응식 8은 반응식 3으로부터의 락탐 생성물의 질소를 관능화시키기 위한 다른 방법 (이는 반응식 1의 생성물에도 적용가능하다)을 보여준다. 여기서, 보호된 브로모 또는 요오도 치환 화합물 (17)을 (12)에 첨가하여 화합물 (32)를 생성시킨다 (반응 t). 화합물 (32) 상의 보호기를 후속적으로 제거하여 화합물 (33)을 제공한다 (반응 u).

반응식 9



<148>

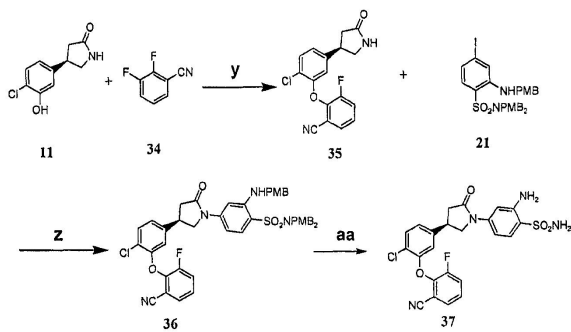
<149>

시약 및 조건: v) $NaBH_4$, EtOH; w) 2-플루오로-4-브로모벤젠술포닐 클로라이드; x) 4-메톡시벤질아민, DMF, K_2CO_3 .

<150>

반응식 7의 방법에 대한 변형을 반응식 9에 제시한다. 여기서, 화합물 (17) 및 화합물 (18)을 조건 v 하에 반응시켜 보호기 (19)를 생성시킨다. 이어서, (19)를 술페이트 또는 술포 치환 페닐 화합물과 반응시켜 황-포함기 (16)을 보호한다 (반응 w). 이어서, 화합물 (20)을 아민기와 추가로 반응시켜 (21)을 생성시킨다 (반응 x).

반응식 10



<151>

<152>

시약 및 조건: y) K_2CO_3 , DMSO; z) K_3PO_4 , CuI, 트랜스-시클로헥산디아민; aa) TFA.

<153>

반응식 10은 반응식 3으로부터의 락탐 생성물의 질소를 관능화시키기 위한 다른 방법 (이는 반응식 1의 생성물에도 적용가능하다)을 보여준다. 먼저, 화합물 (11)의 페놀 잔기 상의 산소를 (34)에 의해 관능화시켜 (35)를

제공한다 (반응 y). 이어서, 보호된 브로모 또는 요오도 치환 화합물 (21)을 (35)에 첨가하여 화합물 (36)을 생성시킨다 (반응 z). 화합물 (36) 상의 보호기를 후속적으로 제거하여 화합물 (37)을 제공한다 (반응 aa).

<154> 본 발명의 화합물은 당업자에게 잘 공지된 정제 전략에 의해 반응 혼합물로부터 단리하고 정제할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 공지의 크로마토그래피 절차, 예를 들어 역상 HPLC, 겔 투과, 이온 교환, 크기 배제, 친화도, 분배, 또는 향류 분배를 이용하여 정제할 수 있다.

<155> V. 제약 제제

<156> 본 발명의 화합물은 매우 다양한 경구, 비경구 및 국소 투여 형태로 제조하고 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사에 의해, 즉, 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내로 투여할 수 있다. 또한, 본원에 설명된 화합물은 흡입에 의해, 예를 들어, 비강내 투여할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 경피 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 제약학상 허용되는 담체 또는 부형제 및 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 제제를 제공한다.

<157> 본 발명의 화합물로부터 제약 제제를 제조하기 위해, 제약학상 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형 제제는 분말제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제 및 분산가능 과립제를 포함한다. 고체 담체는 또한 희석제, 붕미제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

<158> 분말제에서, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합물로 존재하는 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 목적하는 형상 및 크기로 압축된다.

<159> 분말제 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 70%의 활성 화합물을 포함한다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 다른 담체를 갖거나 갖지 않는 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸이고, 이는 따라서 그와 혼합하여 존재하는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것을 의도한다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 분말제, 캡슐제, 환제, 카세제, 및 로젠지제는 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

<160> 좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예를 들어 지방산 글리세리드의 혼합물 또는 코코아 버터를 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반함으로써 그의 내부에 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 몰드 내에 붓고, 냉각시켜 응고시킨다.

<161> 액체형 제제는 용액제, 현탁액제 및 에멀전제, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액제를 포함한다. 비경구 주사를 위해, 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 용액으로 제제화될 수 있다.

<162> 경구 사용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 적합한 착색제, 향미제, 안정화제, 및 비후제를 원하는 대로 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예를 들어 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 및 다른 공지의 현탁제와 함께 물에 분산시켜 제조할 수 있다.

<163> 사용 직전에 경구 투여용 액체형 제제로 전환하도록 의도되는 고체형 제제가 또한 포함된다. 상기 액체 형태는 용액제, 현탁액제 및 에멀전제를 포함한다. 상기 제제는 활성 성분에 추가로 착색제, 향미제, 안정화제, 버퍼, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 농후제, 가용화제 등을 포함할 수 있다.

<164> 본 발명의 문맥에서 환자에게 투여되는 용량은 시간이 지남에 따라 환자에서 유익한 치료 반응을 발효하기에 충분해야 한다. 용량은 사용된 특정 화합물의 효능, 및 환자의 상태와 치료할 환자의 체중 또는 체표면적에 의해 결정될 것이다. 용량의 크기는 또한 특정 환자에서 특정 화합물의 투여에 수반하는 임의의 이상 부작용의 존재, 성격 및 정도에 의해 결정될 것이다.

<165> 화합물은 또한 미세입자 및 리포솜 및 리포솜 유도체, 예를 들어 면역리포솜을 통해 동물 세포, 바람직하게는 포유동물 세포 내로 도입될 수 있다. 용어 "리포솜"은 수성상을 캡슐화하는 하나 이상의 동심원으로 순서를 이룬 지질 이중층으로 이루어진 베지클 (vesicle)을 의미한다. 수성상은 대개 세포로 전달시킬 화합물을 함유한다.

<166> 리포솜은 세포질막과 융합하여, 약물을 시토플asm 내로 방출한다. 별법으로, 리포솜은 수송 베지클에서 세포에 의해 포식되거나 흡수된다. 엔도솜 또는 포식소체에 들어오면, 리포솜은 분해되거나 수송 베지클의 막과 융합하

여, 그 내부에 포함된 물질을 방출한다.

- <167> 리포솜을 통한 현재의 약물 전달 방법에서, 리포솜은 결국 투과성으로 되어, 캡슐화된 화합물을 표적 조직 또는 세포에서 방출시킨다. 전신 또는 조직 특이적 전달을 위해, 이는 예를 들어, 리포솜 이중층이 체내의 다양한 물질의 작용을 통해 시간이 지남에 따라 분해하는 수동 방식으로 달성할 수 있다. 별법으로, 능동 약물 방출은 리포솜 베지클 내에서 투과도 변화를 유발시키는 물질을 사용하는 것을 포함한다. 리포솜 막은 환경이 리포솜 막 부근에서 산성으로 될 때 불안정화되도록 구성할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [PNAS 84:7851 (1987); Biochemistry 28:908 (1989)] 참조). 리포솜이 예를 들어, 표적 세포에 의해 세포내 이입될 때, 리포솜은 탈안정화되고 내부에 보유한 물질을 방출한다. 상기 탈안정화는 융합생성현상 (fusogenesis)으로 칭한다. 디올레오일포스파티딜-에탄올아민 (DOPE)이 많은 "융합생성" 시스템의 기초이다.
- <168> 상기 리포솜은 대개 선택된 화합물 및 임의로 수용체-인식 분자, 예를 들어 소정의 세포 표면 수용체 또는 리간드 (예를 들어, 항원)에 결합하는 항체를 포함하는 지질 성분, 예를 들어 중성 및(또는) 양이온성 지질을 포함한다. 리포솜 제조를 위해 다양한 방법이 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9:467 (1980), 미국 특허 4,186,183, 4,217,344, 4,235,871, 4,261,975, 4,485,054, 4,501,728, 4,774,085, 4,837,028, 4,235,871, 4,261,975, 4,485,054, 4,501,728, 4,774,085, 4,837,028, 4,946,787, PCT 특허 출원 공개 WO 91/17424, Deamer & Bangham, Biochim. Biophys. Acta 443:629-634 (1976); Fraley, et al., PNAS 76:3348-3352 (1979); Hope et al., Biochim. Biophys. Acta 812:55-65 (1985); Mayer et al., Biochim. Biophys. Acta 858:161-168 (1986); Williams et al., PNAS 85:242-246 (1988); Liposomes (Ostro (ed.), 1983, Chapter 1); Hope et al., Chem. Phys. Lip. 40:89 (1986); Gregoriadis, Liposome Technology (1984) 및 Lasic, Liposomes: from Physics to Applications (1993)] 참조). 적합한 방법은 예를 들어, 초음파 처리, 압출, 고압/균질화, 미세유동체화, 세제 투석, 작은 리포솜 베지클의 칼슘-유도 융합 및 에테르-융합 방법을 포함하고, 이들은 모두 당업계에서 공지되어 있다.
- <169> 본 발명의 특정 실시태양에서, 특정 세포 종류, 조직 등에 특이적인 표적화 잔기를 사용하여 본 발명의 리포솜을 표적하는 것이 바람직하다. 다양한 표적화 잔기 (예를 들어, 리간드, 수용체, 및 모노클로날 항체)를 사용하는 리포솜의 표적화는 이미 문헌에 기재된 바 있다 (예를 들어, 미국 특허 4,957,773 및 4,603,044 참조).
- <170> 표적화제를 리포솜에 커플링시키는 표준 방법을 사용할 수 있다. 상기 방법은 일반적으로 표적화제의 부착을 위해 활성화될 수 있는 리포솜 지질 성분, 예를 들어, 포스파티딜에탄올아민, 또는 유도체화된 친지질성 화합물, 예를 들어 지질 유도체화 블레오마이신 내로의 도입을 포함한다. 항체 표적화된 리포솜은 예를 들어 단백질 A를 포함하는 리포솜을 사용하여 제작할 수 있다 (Renneisen et al., J. Biol. Chem., 265:16337-16342 (1990) 및 Leonetti et al., PNAS 87:2448-2451 (1990)).
- <171> HIV 감염으로 인한 질환의 처치 또는 예방시에 투여되는 화합물의 유효량을 결정할 때, 의사는 화합물의 순환 혈장 수준, 화합물 독성, 질병의 진행, 및 화합물에 대한 바이러스 내성의 생성을 평가한다.
- <172> 제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태로 존재한다. 상기 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 분할된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있고, 상기 포장은 개별적인 양의 제제, 예를 들어 패키징된 packeted) 정제, 캡슐제, 및 분말제를 바이알 또는 앰플 내에 함유한다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 포장된 형태의 적절한 수의 상기한 것 중 임의의 것일 수 있다. 단위 투여 제제 내의 활성 성분의 양은 특정 용도 및 활성 성분의 효력에 따라 변할 수 있거나 0.1 mg 내지 10 g, 보다 일반적으로는 1.0 mg 내지 1 g, 가장 일반적으로는 10 mg 내지 500 mg으로 조정될 수 있다. 또한, 조성물은 원하는 경우 다른 적합성의 치료 또는 진단제를 포함할 수 있다. 투여는 단일 또는 분할 투여량을 통해 달성할 수 있다.
- <173> VI. 방법
- <174> 본 발명은 또한 HIV 질병 및 관련 질병을 치료하거나 경감시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료상 유효 투여량의 본 발명의 하나 이상의 화합물을 HIV 질병 또는 HIV-관련 질병에 걸린 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물이 HIV 질병 또는 HIV-관련 질병에 대해 활성을 갖는 하나 이상의 다른 화합물과 조합하여 투여되는 병용 치료의 방법을 제공한다.
- <175> VI. a) 병용 치료
- <176> 많은 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 추가 화합물 또는 치료법과 조합으로 투여될 것이다. 예를 들어, 다중 역전사효소 억제제가 동시 투여될 수 있거나, 본 발명의 하나 이상의 화합물이 다른 치료 화합물

과 함께 투여될 수 있다. 한 실시태양에서, 다른 치료제는 HIV 감염을 예방하거나 치료하기 위해 사용되는 것이다. 다른 실시태양에서, 다른 치료제는 HIV 감염과 연관된 기회 감염을 치료하고(하거나) HIV 감염을 치료하거나 예방하기 위해 사용되는 약제이다.

<177> 본 발명의 화합물과 조합으로 사용하기에 적합한 치료제는 프로테아제 억제제, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 항레트로바이러스 뉴클레오시드, 유입 억제제, 및 HIV 감염을 억제하거나 치료하기 위해 효과적인 다른 항바이러스제를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 적합한 치료제의 추가의 예는 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 인터페론, 라미부딘, 아데포버, 네비라핀, 텔라비리딘, 로비라이드, 사퀴나버, 인디나버 및 AZT를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 다른 적합한 치료제는 항생제 또는 다른 항-바이러스제, 예를 들어, 아시클로버를 포함하고 이로 제한되지 않는다.

<178> 당업자에게 공지된 다른 병용 치료를 본 발명의 조성물 및 방법과 함께 사용할 수 있다.

<179> 상기 설명한 바와 같이, 본 발명에 이르러 본 발명의 피롤리돈은 항바이러스 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 매우 다양한 바이러스를 억제하여, 인간에서 매우 다양한 바이러스 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 사용하여 억제할 수 있는 바이러스는 DNA 바이러스, RNA 바이러스 및 레트로바이러스를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 화합물을 사용하여 억제할 수 있는 바이러스의 예는 헤르페스 바이러스, 간염 (A, B 및 C형) 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 폭스 바이러스, 리노 바이러스 및 HTLV (인간 T-세포 백혈병) 바이러스 (예를 들어, HTLV 1 및 2)를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 그들의 항바이러스 활성을 기초로, 당업자는 본 발명의 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 다른 바이러스를 알 것이다.

<180> VI. b) 역전사효소의 조절물질에 대한 분석

<181> 역전사효소의 조절, 및 대응하는 HIV 및 바이러스 감염의 조절, 바람직하게는 억제는 다양한 시험관 내 및 생체 내 분석, 예를 들어 세포 기반 모델을 사용하여 평가할 수 있다. 상기 분석은 역전사효소의 억제제 및 활성화제, 및 그에 따른 HIV 감염 및 HIV-연관 질병의 억제제 및 활성화제에 대해 시험하기 위해 사용될 수 있다. 상기 역전사효소의 조절물질은 본원에서 설명되는 바와 같이 HIV 감염에 관련된 질병을 치료하기 위해 유용하다. 역전사효소의 조절물질은 재조합, 화학 합성된 또는 천연 역전사효소를 사용하여 시험한다.

<182> 본 발명의 바람직한 조절물질은 단백질 수준에서 역전사효소 활성을 감소시키는 작용을 하는 것이다. 바람직한 조절물질은 또한 핵산 수준에서 역전사효소의 발현을 감소시키는 것, 예를 들어 역전사효소 프로모터의 억제제, 역전사효소 유전자의 염색체 접근성을 증가시키는 화합물, 역전사효소 RNA 안정성 및 처리를 감소시키는 화합물, 및 세포질 또는 핵 내에서 역전사효소 RNA 수준을 감소시키는 화합물을 포함한다.

<183> 역전사효소 억제제를 사용하는 HIV 감염 조절의 측정본원은 본원에 기재된 바와 같이 다양한 분석 (시험관 내, 생체 내, 및 생체 외)을 이용하여 수행할 수 있다. 활성, 예를 들어, 효소 활성, 세포 증식 (예를 들어, CD4+ 림프구 증식), HIV 복제, HIV 단백질의 발현, 또는 리간드 또는 기질 결합에 영향을 끼치는 적합한 물리적, 화학적 또는 표현형 변화를 본 발명의 폴리펩티드에 대한 시험 화합물의 영향을 평가하기 위해 이용할 수 있다. 무손상 세포 또는 동물을 이용하여 기능적 효과를 결정할 때, 혈청 내 바이러스 RNA 수준 또는 바이러스 역가, 리간드 결합, 공지된 및 비특정화된 유전적 마커 (예를 들어, 노던 (northern) 블롯) 모두에 대한 전사적 변화, 세포 대사의 변화, 세포성 증식에 관련된 변화, 바이러스 마커 발현, DNA 합성, 마커 및 염료 회색 분석 (예를 들어, GFP 및 세포 트래커 (tracker) 분석) 등과 같은 다양한 효과를 또한 측정할 수 있다.

<184> VI. e) 시험관 내 분석

<185> 역전사효소 조절 활성을 갖는 화합물을 확인하기 위한 분석은 시험관 내에서 수행할 수 있다. 아래 설명되는 바와 같이, 분석물은 고체 상태 또는 가용 형태일 수 있다. 단백질은 고체 지지체에 공유 또는 비공유 방식으로 결합될 수 있다. 종종, 본 발명의 시험관 내 분석은 기질 또는 리간드 결합 또는 친화도 분석 (비-경쟁적 또는 경쟁적)이다. 다른 시험관 내 분석은 단백질의 분광학 (예를 들어, 형광, 흡광도, 굴절률), 유체역학 (예를 들어, 형태), 크로마토그래피, 또는 용해도 특성의 변경을 측정하는 것을 포함한다.

<186> 한 실시태양에서, 역전사효소 또는 그의 단편을 잠재적인 조절물질과 접촉시키고 적합한 시간 동안 인큐베이션하는 고효율 (high throughput) 결합 분석을 수행한다. 한 실시태양에서, 잠재적인 조절물질은 고체 지지체에 결합되고, 역전사효소가 첨가된다. 다른 실시태양에서, 역전사효소가 고체 지지체에 결합된다. 역전사효소-조절물질 결합을 확인하기 위해 매우 다양한 분석, 예를 들어, 표지된 단백질-단백질 결합 분석, 전기영동 이동성 차이, 면역분석, 효소 분석, 예를 들어 키나제 분석 등이 사용될 수 있다. 일부 경우에, 후보 조절물질의 결합은 공지의 리간드 또는 기질의 결합의 간섭이 잠재적인 조절물질의 존재 하에 측정되는 경쟁적 결합 분석을 이

용하여 결정된다. 조절물질 또는 공지의 리간드 또는 기질이 먼저 결합된 후, 경쟁물질이 첨가된다. 역전사효소를 세척한 후, 잠재적인 조절물질의 또는 공지의 리간드 또는 기질의 결합의 간섭을 결정한다. 종종, 잠재적인 조절물질 또는 공지의 리간드 또는 기질은 표지된다.

<187> VI. d) 세포 기반 생체 내 분석

<188> 다른 실시태양에서, 역전사효소를 세포에서 발현시키고, 역전사효소의 조절물질, 및 HIV 복제 및 HIV 감염된 세포의 조절물질을 확인하기 위해 기능적, 예를 들어, 물리적 및 화학적 또는 표현형 변경을 분석한다. 역전사효소를 발현하는 세포를 결합 분석 및 효소 분석에서 또한 사용할 수 있다. 임의의 적합한 기능적 효과를 본원에 설명한 바와 같이 측정할 수 있다. 예를 들어, 세포 형태학 (예를 들어, 세포 부피, 핵 부피, 세포 주변 길이, 및 핵 주변 길이), 리간드 결합, 림프구 증식, 아포토시스 (apoptosis), 바이러스 마커 발현, GFP 양성 및 염료 희석 분석 (예를 들어, 세포막에 결합하는 염료를 사용하는 세포 트래커 분석), DNA 합성 분석 (예를 들어, FACS 분석에서 ³H-티미딘 및 형광 DNA-결합 염료, 예를 들어 BrdU 또는 Hoechst 염료)은 모두 세포 기반 시스템을 사용하여 잠재적인 조절물질을 확인하기 위해 적합한 분석이다. 상기 세포 기반 분석에 적합한 세포는 1차 세포, 예를 들어 PBMC, 림프구 (예를 들어, CD4+), 호중구, 다형핵 백혈구, 및 다른 포식 세포 및 세포주, 예를 들어, Jurkat 세포, BJAB 세포 등을 포함한다. 역전사효소는 천연 또는 재조합 효소일 수 있다.

<189> 세포성 역전사효소 RNA 및 폴리펩티드 수준은 단백질 또는 mRNA의 수준을 측정하여 결정할 수 있다. 역전사효소 또는 역전사효소에 관련된 단백질의 수준은 역전사효소 폴리펩티드 또는 그의 단편에 선택적으로 결합하는 항체를 사용하는 면역분석, 예를 들어, 웨스턴 블로팅, ELISA 등을 이용하여 측정한다. mRNA의 측정을 위해, 예를 들어, PCR을 사용하는 증폭, LCR, 또는 혼성화 분석, 예를 들어, 노던 혼성화, RNase 보호, 도트 (dot) 블로팅이 바람직하다. 단백질 또는 mRNA의 수준은 본원에 기재된 바와 같이 직접 또는 간접적으로 표지된 검출제, 예를 들어, 형광 또는 방사성 표지된 핵산, 방사성 또는 효소 표지된 항체 등을 사용하여 검출된다.

<190> 별법으로, 역전사효소 발현은 예를 들어 융합 단백질 또는 역전사효소 프로모터에 연결된 유전자를 이용하는 리포터 유전자 시스템을 사용하여 측정할 수 있다. 상기 시스템은 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제, 반딧불이 루시페라제, 세균 루시페라제, β-갈락토시다제 및 알칼린 포스파타제와 같은 리포터 유전자에 작동적으로 연결된 역전사효소 단백질 프로모터를 사용하여 고안할 수 있다. 또한, 목적하는 단백질을 적색 또는 녹색 형광 단백질과 같은 제2 리포터에 대한 부착을 통해 간접적 리포터로서 사용할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Mistili & Spector, Nature Biotechnology 15:961-964 (1997)] 참조). 리포터 구성체는 대개 세포 내로 형질감염된다. 잠재적인 조절물질로 처리한 후, 리포터 유전자 전사, 번역, 또는 활성의 양을 당업자에게 공지된 표준 기술에 따라 측정한다.

<191> VI. e) 동물 모델

<192> 또한, HIV 감염의 동물 모델이 역전사효소의 조절물질에 대한 스크리닝에 사용된다. 유사하게, 유전자 낙아웃 (knockout) 기술을 포함하는 트랜스제닉 (transgenic) 동물 기술은 예를 들어, 적절한 유전자 표적화 벡터를 사용하는 상동성 재조합, 또는 유전자 과다발현의 결과로서, 역전사효소의 부재 또는 증가될 발현을 일으킬 것이다. 동일한 기술은 또한 낙아웃 세포를 제조하기 위해 적용될 수 있다. 원하는 경우, 역전사효소 단백질의 조직 특이적 발현 또는 낙아웃이 필요할 수 있다.

<193> 낙아웃 세포 및 트랜스제닉 마우스는 마커 유전자 또는 다른 이중 유전자를 상동성 재조합을 통해 마우스 게놈 내의 내인성 역전사효소 유전자 부위 내로 삽입함으로써 만들 수 있다. 상기 마우스는 또한 내인성 역전사효소를 예를 들어 발암물질에 노출시켜 내인성 역전사효소를 돌연변이시킴으로써 역전사효소 유전자의 돌연변이된 버전으로 치환함으로써 만들 수 있다.

<194> DNA 구성체는 배아 줄기 세포의 핵 내로 도입된다. 새로 공학처리된 유전적 손상을 포함하는 세포를 숙주 마우스 배아 내로 주입하고, 이를 수여체 암컷 내로 제작상시킨다. 상기 배아 중 일부를 부분적으로 돌연변이체 세포주로부터 유도된 배아 세포를 갖는 키메릭 마우스로 발생시킨다. 따라서, 키메릭 마우스를 사육함으로써, 도입된 유전적 손상을 포함하는 새로운 마우스 주를 얻는 것이 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Capecchi et al., Science 244:1288 (1989)] 참조). 표적화된 키메릭 마우스는 문헌 [Hogan et al., Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1988) 및 Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, Robertson, ed., IRL Press, Washington, D.C., (1987)]에 따라 유도할 수 있다.

- <195> VI. f) 고체 상태 및 가용형 고효율 분석
- <196> 한 바람직한 실시태양에서, 고효율 스크리닝 방법은 많은 잠재적인 치료 화합물 (잠재적인 조절물질 또는 리간드 화합물)을 포함하는 조합 유기 소분자 또는 펩티드 라이브러리를 제공하는 것을 포함한다. 이어서, 상기 "조합 화학물질 라이브러리" 또는 "리간드 라이브러리"를 목적하는 특징적 활성을 보이는 라이브러리 구성원 (특정 화학물질종 또는 서브클래스)을 확인하기 위해 본원에 설명된 하나 이상의 분석에서 스크리닝한다. 이와 같이 확인된 화합물은 통상적인 "선도 화합물"로서 기능할 수 있거나, 그 자체로 잠재적 또는 실제 치료제로서 사용할 수 있다.
- <197> 조합 화학물질 라이브러리는 시약과 같은 많은 화학물질 "빌딩 블록"을 결합시킴으로써 화학 합성 또는 생물학적 합성에 의해 생성된 다양한 화학 화합물의 컬렉션이다. 예를 들어, 선형 조합 화학물질 라이브러리, 예를 들어 폴리펩티드 라이브러리는 화학물질 빌딩 블록 (아미노산)의 세트에 주어진 화합물 길이 (즉, 폴리펩티드 화합물 내의 아미노산의 수)에 대해 모든 가능한 방식으로 결합시킴으로써 형성된다. 수백만의 화학 화합물을 화학물질 빌딩 블록의 조합 혼합을 통해 합성할 수 있다.
- <198> 조합 화학물질 라이브러리의 제조 및 스크리닝은 당업자에게 잘 알려져 있다. 상기 조합 화학물질 라이브러리는 펩티드 라이브러리를 포함하고 이로 제한되지 않는다 (예를 들어, 미국 특허 5,010,175, 문헌 [Furka, Int. J. Pept. Prot. Res. 37:487-493 (1991)] 및 [Houghton et al., Nature 354:84-88 (1991)] 참조). 또한, 화학물질 다양성 라이브러리를 생성시키기 위한 다른 화학물질도 사용할 수 있다. 상기 화학물질은 펩티드 (예, PCT 특허 출원 공개 WO 91/19735), 코딩된 펩티드 (예, PCT 특허 출원 공개 WO 93/20242), 랜덤한 생체-올리고머 (예, PCT 특허 출원 공개 WO 92/00091), 벤조디아제핀 (예, 미국 특허 5,288,514), 디버조머 (diversomer), 예를 들어 하이단토인, 벤조디아제핀 및 디펩티드 (Hobbs et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90:6909-6913 (1993)), 비닐형 폴리펩티드 (Hagihara et al., J. Amer. Chem. Soc. 114:6568 (1992)), 글루코스 스캐폴딩 (scaffolding)을 갖는 비펩티드성 펩티드 모방체 (Hirschmann et al., J. Amer. Chem. Soc. 114:9217-9218 (1992)), 작은 화합물 라이브러리의 유사한 유기 합성체 (Chen et al., J. Amer. Chem. Soc. 116:2661 (1994)), 올리고카르바메이트 (Cho et al., Science 261: 1303 (1993)), 및(또는) 펩티딜 포스포네이트 (Campbell et al., J. Org. Chem. 59:658 (1994)), 핵산 라이브러리 (상기 문헌 [Ausubel, Berger 및 Sambrook] 참조), 펩티드 핵산 라이브러리 (예, 미국 특허 5,539,083 참조), 항체 라이브러리 (예를 들어, 문헌 [Vaughn et al., Nature Biotechnology, 14(3):309-314 (1996)] 및 PCT/US96/10287 참조), 탄수화물 라이브러리 (예를 들어, 문헌 [Liang et al., Science, 274:1520-1522 (1996)] 및 미국 특허 5,593,853 참조), 유기 소분자 라이브러리 (예, 벤조디아제핀 (Baum C&EN, Jan 18, page 33 (1993)); 이소프레노이드 (미국 특허 5,569,588); 티아졸리딘 및 메타티아자논 (미국 특허 5,549,974); 피롤리딘 (미국 특허 5,525,735 및 5,519,134); 모르폴리노 화합물 (미국 특허 5,506,337); 벤조디아제핀 (5,288,514) 등 참조)을 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- <199> 조합 라이브러리의 제조 장치는 상업적으로 입수가능하다 (예를 들어, 357 MPS, 390 MPS (어드밴스트 켐 테크 (Advanced Chem Tech, 미국 켄터키주 루이빌), Symphony (레이닌 (Rainin, 미국 매사추세츠주 워번), 433A (어플라이드 바이오시스템즈 (Applied Biosystems, 미국 캘리포니아주 포스터 시티)), 9050 Plus (밀리포어 (Millipore, 미국 매사추세츠주 베드포드) 참조). 또한, 많은 조합 라이브러리가 그 자체로 상업적으로 입수가능하다 (예를 들어, 콤제넥스 (ComGenex, 미국 뉴저지주 프린스턴), 아시넥스 (Asinex, 러시아 모스크바), 트리포스, 인크. (Tripos, Inc., 미국 미저리주 세인트루이스), 켐스타, 엘티디 (ChemStar, Ltd, 러시아 모스크바), 쓰리디 파마슈티칼스 (3D Pharmaceuticals, 미국 펜실베이니아주 엑스톤), 마르텍 바이오사이언시스 (Martek Biosciences, 미국 매릴랜드주 콜럼비아) 등 참조).
- <200> 한 실시태양에서 본 발명은 역전사효소 단백질, 또는 역전사효소를 발현하는 세포 또는 조직 (천연 또는 재조합으로)을 사용하는 가용형 분석을 제공한다. 다른 실시태양에서, 본 발명은 역전사효소가 고체상에 부착된, 고효율 방식의 고체상 기반 시험관 내 분석을 제공한다. 본원에 기재된 임의의 하나의 분석은 고효율 스크리닝에도 적용될 수 있다.
- <201> 가용성 또는 고체 상태의 본 발명의 고효율 분석에서, 수천개 이하의 상이한 조절물질 또는 리간드를 하루에 스크리닝하는 것이 가능하다. 상기 방법은 시험관 내 역전사효소에 대해, 또는 역전사효소 단백질을 포함하는 세포-기반 또는 막 기반 분석에 대해 사용될 수 있다. 특히, 미세적정판의 각각의 웰은 선택된 잠재적인 조절물질에 대한 별개의 분석을 실행하기 위해 사용될 수 있거나, 농도 또는 인큐베이션 시간 효과를 관찰해야 하는 경우, 각각의 5-10 웰은 단일 조절물질을 시험할 수 있다. 따라서, 단일 표준 미세적정판은 약 100 (예를

들어, 96)개의 조절물질을 분석할 수 있다. 1536 웰 플레이트가 사용되면, 단일 플레이트는 약 100 내지 약 1500개의 상이한 화합물을 쉽게 분석할 수 있다. 하루에 많은 플레이트를 분석하는 것이 가능하고; 본 발명의 통합된 시스템을 사용하여 약 6,000, 20,000, 50,000개 이하, 또는 100,000개 초과 상이한 화합물에 대한 분석 스크린이 가능하다.

<202> 고체 상태 반응에 대해, 목적하는 단백질 또는 그의 단편, 예를 들어, 세포외 도메인, 또는 목적하는 단백질 또는 그의 단편을 융합 단백질의 일부로서 포함하는 세포 또는 막이 고체 상태 성분에 공유 또는 비공유 연결을 통해 직접 또는 간접적으로 결합할 수 있다. 공유 또는 비공유 결합을 위한 태그는 임의의 다양한 성분일 수 있다. 일반적으로, 태그 (태그 바인더)에 결합하는 분자는 고체 지지체에 고정되고, 목적하는 태그된 분자는 태그 및 태그 바인더의 상호작용에 의해 고체 지지체에 부착된다.

<203> 문헌에 잘 설명된 공지된 분자 상호작용에 기초하여, 많은 태그 및 태그 바인더가 사용될 수 있다. 예를 들어, 태그가 천연 결합제, 예를 들어, 비오틴, 단백질 A, 또는 단백질 G를 갖는 경우, 적절한 태그 바인더 (아비딘, 스트렙타비딘, 뉴트라비딘, 면역글로불린의 Fc 구역 등)와 함께 사용될 수 있다. 천연 결합제, 예를 들어 비오틴을 갖는 분자에 대한 항체가 또한 널리 이용가능하고, 적절한 태그 바인더에 대해서는 SIGMA Immunochemicals 1998 카탈로그 (시그마 (SIGMA, 미국 미주리주 세인트루이스))를 참조한다.

<204> 유사하게, 임의의 합텐 또는 항원 화합물이 태그/태그 바인더 쌍을 형성하기 위해 적절한 항체와 조합으로 사용될 수 있다. 수천개의 특이적 항체가 상업적으로 이용가능하고, 많은 추가의 항체가 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 하나의 일반적인 형상에서, 태그는 제1 항체이고, 태그 바인더는 제1 항체를 인식하는 제2 항체이다. 항체-항원 상호작용에 추가로, 수용체-리간드 상호작용이 또한 태그 및 태그-바인더 쌍으로서 적절하다. 예를 들어, 세포막 수용체의 효능제 및 길항제, 예를 들어, 세포 수용체-리간드 상호작용, 예를 들어 트랜스페린, c-kit, 바이러스 수용체 리간드, 시토킨 수용체, 케모킨 수용체, 인터루킨 수용체, 면역글로불린 수용체 및 항체, 카드헤린 패밀리를, 인테그린 패밀리를, 셀렉틴 패밀리를 등에 대해서는 예를 들어, 문헌 [Pigott & Power, The Adhesion Molecule Facts Book I (1993)]을 참조한다. 유사하게, 독소 및 독액, 바이러스 에피토프, 호르몬 (예를 들어, 오피에이트, 스테로이드 등), 세포내 수용체 (예를 들어, 상이한 작은 리간드, 예를 들어 스테로이드, 갑상선 호르몬, 레티노이드 및 비타민 D; 펩티드의 효과를 매개하는), 약물, 렉틴, 당, 핵산 (선형 및 환식 중합체 형상), 올리고당, 단백질, 인지질 및 항체는 모두 다양한 세포 수용체와 상호작용할 수 있다.

<205> 합성 중합체, 예를 들어 폴리우레탄, 폴리에스테르, 폴리카르보네이트, 폴리우레아, 폴리아미드, 폴리에틸렌이민, 폴리아릴렌 술폰아이드, 폴리실록산, 폴리이미드, 및 폴리아세테이트가 또한 적절한 태그 또는 태그 바인더를 형성할 수 있다. 많은 다른 태그/태그 바인더 쌍이 또한 본원에 기재된 분석 시스템에서 유용하고, 이는 본원의 개시 내용을 통해 당업자가 분명하게 알 수 있을 것이다.

<206> 통상적인 링커, 예를 들어 펩티드, 폴리에테르 등도 태그로서 가능할 수 있고, 폴리펩티드 서열, 예를 들어 약 5 내지 200개 아미노산의 폴리글리신 서열을 포함한다. 상기 개요성 링커는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 폴리(에틸렌 글리콜) 링커는 쉬어워터 폴리머스, 인크로부터 입수가 가능하다. 이들 링커는 임의로 아미드 연결, 술폰히드릴 연결, 또는 이중관능성 연결을 갖는다.

<207> 태그 바인더는 현재 이용가능한 임의의 다양한 방법을 이용하여 고체 기관에 고정된다. 고체 기관은 기관의 전부 또는 일부를 태그 바인더의 일부와 반응성인 화학기를 표면에 고정시키는 화학물질 시약에 노출시켜 일반적으로 유도체화되거나 관능화된다. 예를 들어, 보다 긴 사슬 부분에 부착시키기에 적합한 기는 아민, 히드록실, 티올, 및 카르복실기를 포함할 것이다. 아미노알킬실란 및 히드록시알킬실란이 다양한 표면, 예를 들어 유리 기관을 관능화시키기 위해 사용될 수 있다. 상기 고체상 생체고분자 어레이의 제조는 문헌에 잘 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-2154 (1963)] (예를 들어, 펩티드의 고체상 합성에 대해 설명함); Geysen et al., J. Immun. Meth. 102:259-274 (1987) (핀 상의 고체상 성분의 합성에 대해 설명함); Frank & Doring, Tetrahedron 44:6031-6040 (1988) (셀룰로스 디스크 상의 다양한 펩티드 서열의 합성에 대해 설명함); Fodor et al., Science, 251:767-777 (1991); Sheldon et al., Clinical Chemistry 39(4):718-719 (1993); 및 Kozal et al., Nature Medicine 2(7):753-759 (1996) (모두 고체 기재에 고정된 생체고분자의 어레이를 설명함) 참조). 태그 바인더를 기관에 고정시키기 위한 비화학적 방법은 다른 통상적인 방법, 예를 들어 가열, UV 조사에 의한 가교결합 등을 포함한다.

<208> <실시예>

<209> 다음 실시예는 예시로서 제시되는 것으로서, 본 발명을 제한하지 않는다. 화학물질은 알드리치 케미칼 컴퍼니. (Aldrich Chemical Co., 미국 위스콘신주 밀워키)로부터 구입하였고 받은 그대로 사용하였다. 실리카겔 판은 애널테크 (Analtech, 미국 델라웨어주 뉴워크)로부터 입수하였다. NMR 스펙트럼은 300 MHz Bruker 기기 상에서 기록하였다. 화학적 변위는 TMS로부터 ppm 다운필드 (downfield)로, 나열된 용매에서 기록하였다. 분할 패턴은 다음과 같이 지정된다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; m, 다중선; br, 넓음 (broad).

<210> 실시예 1

<211> (5)의 제조

<212> 1.1. (2)의 합성

<213> 4-클로로-3-히드록시-벤즈알데히드 (1)은 문헌에 따라 제조하였다 [O. Langer, et al., Bioorg. Med. Chem., 9:677-694 (2001) 및 S. A. Adediran, et al., Bioorg. Med. Chem. 9:1175-1183 (2001)]. 26 mL의 DMF 중의 64 mmol K₂CO₃ 및 벤질 브로마이드 (15.3 mmol)를 페놀 (1) (12.9 mmol)에 첨가하고, 반응물을 실온에서 철야 교반하였다. 다음날 아침에 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 EtOAc로 추출하여 포화 NH₄Cl, H₂O 및 염수로 세척하고, 건조시켜 농축하였다. 실리카겔로 정제하여 요구되는 3-벤질옥시-4-클로로-벤즈알데히드 화합물 (2)를 수득하였다.

<214> 1.2 결과

<215> 구조 (2)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<216> 1.2a 3-벤질옥시-4-클로로-벤즈알데히드

¹H NMR (CDCl₃): 9.92 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 1H), 5.23 (s, 2H).

<217>

<218> 1.2. (3)의 합성

<219> 3-벤질옥시-4-클로로-벤즈알데히드 화합물 (2) (20 mmol), 아세트산 암모늄 (22 mL의 니트로메탄 중의 60 mmol) 및 6 mL 아세트산의 혼합물을 3 h 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 철야 방치하였다. 형성된 결정 물질을 여과하고 소량의 EtOAc 및 헥산으로 세척하여 황색 생성물을 수득하였다. 모액을 농축하고 클로로포름에 용해시켜 물 및 염수로 세척한 후 건조시켰다. 모액으로부터 형성된 물질을 농축하고 실리카겔 상에서의 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:3)에 의해 정제하여 황색 생성물 2-벤질옥시-1-클로로-4-(2-니트로-비닐)-벤젠 (3)을 연황색 고체로서 수득하였다.

<220> 1.3 결과

<221> 구조 (3)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<222> 1.3a 2-벤질옥시-1-클로로-4-(2-니트로-비닐)-벤젠

¹H NMR (CDCl₃): 8.06 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 7.66-7.48 (m, 7H), 7.26 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.35 (s, 2H). LCMS m/z 290.20 [M+H]⁺.

<223>

<224> 1.4 (4)의 합성

<225> 50 mL의 무수 THF 중의 3-아세틸-4-벤질-옥사졸리딘-2-온 (1 mmol)을 -78°C에서 THF (1.0 eq) 중의 리튬 디이소프로필아미드에 주사기를 통해 적가하고, 1 h 동안 교반하였다. 25 mL의 니트로 올레핀 용액 (무수 THF 중의 1 mmol)을 서서히 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 1 h 동안 교반하고, 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭하고 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고 여과하여 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc:헥산)시켜 목적하는 생성물 4-벤질-3-[3-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-4-니트로-부틸]-옥사졸리딘-2-온 (4)을 백색 고체로서 수득하였다.

<226> 1.5 결과

<227> 구조 (4)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<228> 1.5a 4-벤질-3-[3-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-4-니트로-부티릴]-옥사졸리딘-2-온

¹H NMR (CDCl₃): 7.48 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.40 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.17 (dd, 2H, J = 1.6, 8.0), 6.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 2.0, 8.4 Hz), 5.16 (s, 2H), 4.69 (dd, 1H, J = 6.8, 12.4 Hz), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 3H), 3.51 (dd, 1H, J = 7.6, 17.2 Hz), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H, J = 9.6, 13.6 Hz); LCMS *m/z* 509.20 [M+H]⁺.

<229>

<230> 1.6. (5)의 합성

<231> (4)를 EtOH에 용해시켰다 (또는 부분적으로 용해시켰다). 이 용액에 레이니 니켈을 첨가하였다. 혼합물을 수소 하에 위치시킨 후, 10 내지 24 h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 정제하여 순수한 생성물인 4-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-피롤리딘-2-온 (5)를 백색 고체로서 수득하였다.

<232> 1.7 결과

<233> 구조 (5)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<234> 1.7a 4-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-피롤리딘-2-온

¹H NMR (CDCl₃): 7.41 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.35 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 5.58 (brs, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.70 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.27 (dd, 1H, J = 6.8, 9.2 Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 8.8, 16.8 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 9.2, 17.2 Hz); LCMS *m/z* 302.20 [M+H]⁺.

<235>

<236> 실시예 2

<237> 2.1. (8)의 합성

<238> 아세트니트릴 중의 p-아니시딘 (7) (18.48 g, 0.15 mol, 1 eq) 및 2,5-디메톡시-2,5-디히드로푸란 (6) (39.04 g, 0.3 mol, 2 eq)의 750 mL 용액에 600 mL의 0.4 N HCl 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반하고, NaHCO₃ (40.32 g, 0.48 mol, HCl에 대해 2 eq)로 켄칭하고, 감압 하에 27°C에서 농축하고, EtOAc와 H₂O 사이에 분배시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 유기 추출물을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄으로 건조시키고, 농축하였다. 조질 잔사를 헥산:EtOAc (1:1)의 혼합 용매를 사용하여 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피시켜 정제하여 1-(4-메톡시-페닐)-1,5-디히드로-피롤-2-온 (8) (10.85 g, 38%)을 수득하였다.

<239> 2.2 결과

<240> 구조 (8)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<241> 2.2a 1-(4-메톡시-페닐)-1,5-디히드로-피롤-2-온

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 0.8, 6.0 Hz), 6.92 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.26 (1H, dt, J = 0.8, 6.0 Hz), 4.40 (2H, t, J = 1.6), 3.80 (3H, s).

<242>

<243> 2.3. (9)의 합성

<244> 2-벤질옥시-4-브로모-1-클로로-벤젠 (120 g, 0.4 mol), 디보레이트 (107.5 g, 0.42 mol), KOAc (117.8 g, 3 eq), Pd(dppf)₂Cl₂ (1% mole) 및 500 mL DMF의 혼합물을 교반하면서 탈기시키고, 질소로 재충전시켰다. 혼합물을 80°C로 3 h 동안 가열하였다. DMF를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트와 혼합하였다. 여과 후에, 고체를 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트에서 재결정화시켜 97 g의 순수한 생성물을 수득하였다. 모 용액도 농축시켰다. 잔사를 짧은 실리카 컬럼 (10% 에틸 아세테이트:헥산)을 세척함으로써 정제하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트에서 재결정화시켜 2-(4-클로로-3-벤질옥시-페닐)-4,4,5, 5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란 (9)를 수득하였다.

<245> 2.4 결과

<246> 구조 (9)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<247> 2.4a 2-(4-클로로-3-벤질옥시-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸[1,3,2]디옥사보롤란

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.28 (1H, br s), 7.17-7.26 (5H, m), 7.11 (1H, s), 5.02 (2H, s), 1.20 (12H, s).

<248>

<249> 2.5. (10)의 합성

<250> 1-(4-메톡시-페닐)-1,5-디히드로-피롤-2-온 (8) (9 g, 47.57 mmol, 1 eq), 2-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란 (9) (32.8 g, 95.14 mmol, 2 eq), 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로담 (1) 이량체 (352 mg, 0.7136 mmol, 0.015 eq), (R)-BINAP (1.04 g, 1.665 mmol, 0.035 eq) 및 K₂CO₃ (3.3 g, 23.8 mmol, 0.5 eq)의 용액을 디옥산 (200 mL) 및 물 (20 mL)의 혼합 용매 중에 제조하였다. 용액에 질소를 퍼징하고, 오일조에서 26 h 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, EtOAc 추출물을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켰다. 5:4의 헥산:EtOAc의 용리액을 사용하여 짧은 컬럼을 통해 크로마토그래피시켜 고체 생성물을 얻고, 이를 EtOAc 및 헥산에서 재결정화시켜 (R)-4-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-1-(4-메톡시-페닐)-피롤리딘-2-온 (10)을 수득하였다.

<251> 2.6 결과

<252> 구조 (10)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<253> 2.6a (R)-4-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-1-(4-메톡시-페닐)-피롤리딘-2-온

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.48 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.44 (2H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 6.92 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 0.8, 8.0 Hz), 5.16 (2H, s), 4.12 (1H, dd, J = 8.0, 9.6 Hz), 3.81 (3H, s), 3.75 (1H, dd, J = 6.8, 9.6 Hz), 3.63 (1H, dddd, J = 8 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 8.8, 16.8 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 16.8, 8.4 Hz) ppm.

<254>

<255> 2.7. (5)의 합성

<256> CH₃CN 중의 4-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-1-(4-메톡시-페닐)-피롤리딘-2-온 (10) (16.5 g, 40 mmol, 1 eq)의 1400 mL 용액에 50% 수성 CH₃CN 중의 암모늄 세륨 니트레이트 (CAN) (65.8 g, 0.12 mol, 3 eq)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반하고, Na₂SO₃ (45.4 g, 0.36 mol, 9 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하여 침전물을 제거하였다. 모액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 EtOAc 중의 5% MeOH와 H₂O 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc 중의 5% MeOH로 추출하고, 추출물을 합하여 염수로 세척하여 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켰다. 40:1 CH₂Cl₂:MeOH의 용리액을 사용하여 짧은 컬럼을 통해 크로마토그래피시켜 (R)-4-(3-벤질옥시-4-클로로-페닐)-피롤리딘-2-온 (5)을 수득하였다.

<257>

실시예 3

<258> (12)의 제조

<259> 3.1. (11)의 합성

<260> (5) (10.5 g, 34.8 mmol) 및 3.2 g의 Pd/C (10%)의 혼합물에, 디옥산 중의 500 mL THF 및 500 μl의 4M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고 수소를 10회 퍼징하고, 수소 분위기 하에서 19 h 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 증발시켜 조질 생성물을 수득하고, EtOAc 및 헥산 중에서 재결정화시켜 (R)-4-(4-클로로-3-히드록시-페닐)-피롤리딘-2-온 (11)을 수득하였다.

<261> 3.2. (12)의 합성

<262> 무수 DMSO (125 mL) 중의 (11) (3.57 g, 16.9 mmol, 1 eq) 및 3-클로로-2-플루오로벤조니트릴 (5.25 g, 33.74 mmol, 2 eq)의 용액에 K₂CO₃ (7 g, 50.6 mmol, 3.1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하고, EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, EtOAc 추출물을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켰다. 20:1 CH₂Cl₂:MeOH의 용리액을 사용하여 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피시켜 (R)-3-클로로-2-[2-클로로-5-(5-옥소-피롤리딘-3-일)-페녹시]-벤조니트릴 (12)를 수득하였다.

<263> 2.4 결과

- <264> 구조 (9)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.
- <265> 2.4a (R)-3-클로로-2-[2-클로로-5-(5-옥소-피롤리딘-3-일)-페녹시]-벤조니트릴
- <266> MS m/z 347.0 (M + 1).
- <267> 실시예 4
- <268> (26)의 제조
- <269> 4.1. (22)의 합성
- <270> 건조한 둥근 바닥 플라스크에 0.5 mmol의 (12), 0.9 mmol 인산칼륨, 2-플루오로-5-요오도벤조니트릴 (0.75 mmol), 1,2-트랜스-시클로헥산디아민 (60 μ l) 및 CuI (80 mg)을 질소 하에 도입하였다. 반응물에 질소, DMF (5 mL) 및 디옥산 (5 mL)을 충전하였다. 혼합물을 교반하고 110°C에서 20 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 실온 용액을 EtOAc로 희석하여 여과하였다. 여액을 포화 염화암모늄, 물 및 염수로 세척하고, 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 농축 및 크로마토그래피시켜 순수한 3-클로로-2-{2-클로로-5-[1-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-페녹시}-벤조니트릴 (22)를 수득하였다.
- <271> 4.2 결과
- <272> 구조 (22)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.
- <273> 4.2a 3-클로로-2-{2-클로로-5-[1-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-페녹시}-벤조니트릴
- <274> MS w/z 466 (M+1).
- <275> 4.3. (23)의 합성
- <276> 프로판올 (0.5 mL) 중의 (22) (20 mg, 0.043 mmol) 용액에 히드라진 (17 mg, 0.344 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 14 h 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 역상 LC/MS에 의해 정제하여 2-{5-[1-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-2-클로로-페녹시}-3-클로로-벤조니트릴 (23)을 수득하였다.
- <277> 4.4 결과
- <278> 구조 (23)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.
- <279> 4.4a 2-{5-[1-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-2-클로로-페녹시}-3-클로로-벤조니트릴
- ¹H NMR 400 MHz (MeOD): δ 7.99 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.21 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.28 (1H, dd), 3.89 (1H, dd), 3.74 (1H, m), 3.01 (1H, dd), 2.67 (1H, dd); MS m/z 478 (M + 1).
- <280>
- <281> 4.5. (25)의 합성
- <282> 2-{5-[1-(3-아미노-1H-인다졸-5-일)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-2-클로로-페녹시}-3-클로로-벤조니트릴 (23) (80 mg, 0.167 mmol) 및 프탈산 무수물 (30 mg, 0.2 mmol)을 1 mL 디옥산에 첨가하고, 120°C로 가열하였다. 3 h 후에, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH₂Cl₂ 중의 0-8% MeOH)에 의해 정제하여 3-클로로-2-(2-클로로-5-[1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-1H-인다졸-5-일]-5-옥소-피롤리딘-3-일]-페녹시)-벤조니트릴 (25)를 연황색 고체로서 수득하였다.
- <283> 4.6. (26)의 합성
- <284> 무수 CH₂Cl₂ (2 mL) 중의 (25) (62 mg, 0.102 mmol)를 클로로술포닐 이소시아나이드 (20 μ l)로 처리하였다. 실온에서 1 h 동안 교반한 후, 용매를 제거하였다. 잔사를 물 (1 mL)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 이어서, 물을 진공 하에 제거하고, 잔사를 얻었다. 잔사를 EtOH (2 mL)에 용해시키고, 히드라진 (60 μ l)으로 3 h 동안 처리하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, CH₂Cl₂ 중의 0-5% MeOH)로 정제하여 3-아미노-5-{4-[4-클로로-3-(2-클로로-6-시아노-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일}-인다졸-1-카르복실산 아미드 (26)을 백색 고체로서 수득하였다.
- <285> 4.7 결과

<286> 구조 (26)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<287> 4.7a 3-아미노-5-(4-[4-클로로-3-(2-클로로-6-시아노-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일)-인다졸-1-카르복실산 아마이드

¹H NMR 400 MHz (MeOD): δ 8.10 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.17 (1H, d), 6.58 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.71 (1H, m), 3.00 (1H, dd), 2.61 (1H, dd); MS *m/z* 521 (M + 1).

<288>

<289> 실시예 5

<290> (29)의 제조

<291> 5.1. (28)의 합성

<292> (12) (200.0 mg, 0.58 mmol)를 4-브로모-2-니트로벤조니트릴 (27) (156.9 mg, 0.69 mmol)과 커플링시켜 (R)-3-클로로-2-(2-클로로-5-(1-(4-시아노-3-니트로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)페녹시)벤조니트릴 (28)을 연황색 고체로서 수득하였다.

<293> 5.2 결과

<294> 구조 (28)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<295> 5.2a (R)-3-클로로-2-(2-클로로-5-(1-(4-시아노-3-니트로페닐)-5-옥소피롤리딘-3-일)페녹시)벤조니트릴

¹H NMR 400 MHz (MeOD): δ 8.88 (1H, d), 7.99 (2H, m), 7.85 (1H, dd), 7.78 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.19 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 4.30 (1H, dd), 3.88 (1H, dd), 3.72 (1H, m), 3.00 (1H, dd), 2.73 (1H, dd); MS *m/z* 493.0 (M + 1).

<296>

<297> 5.3. (29)의 합성

<298> 5.6 mL EtOH 중의 (28) (277.7 mg, 0.56 mmol) 및 SnCl₂ · 2H₂O (393.8 mg, 1.75 mmol)의 혼합물을 50°C에서 N₂ 분위기 하에서 2 h 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 6 mL 물로 희석하고, pH가 9 내지 10이 될 때까지 1N NaOH 수용액으로 알칼리로 만들었다. 이어서, 6 mL EtOAc를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 2층의 투과액을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 합하여 염수로 세척하고, MgSO₄으로 건조시키고, 농축한 후, 실리카겔 크로마토그래피 (헥산:EtOAc)로 정제하여 (R)-2-아미노-4-(4-(4-클로로-3-(2-클로로-6-시아노페녹시)페닐)-2-옥소피롤리딘-1-일)-벤즈아미드 (29)를 황색 고체로서 수득하였다.

<299> 5.4 결과

<300> 구조 (29)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<301> 5.4a (R)-2-아미노-4-(4-(4-클로로-3-(2-클로로-6-시아노페녹시)페닐)-2-옥소피롤리딘-1-일)-벤즈아미드

¹H NMR 400 MHz (MeOD): δ 7.81 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.52 (2H, m), 7.39 (1H, t), 7.13 (1H, dd), 6.94 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 6.51 (1H, d), 4.18 (1H, dd), 3.76 (1H, dd), 3.64 (1H, m), 2.97 (1H, dd), 2.55 (1H, dd); MS *m/z* 481.0 (M + 1).

<302>

<303> 실시예 6

<304> 30의 제조

<305> 6.1. (30)의 합성

<306> (25) (10 mg, 0.016 mmol)를 0.5 mL 피리딘에 용해시키고, 10 μl 메탄술폰닐 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 포화 염화암모늄 (2 mL)으로 처리한 후, 추출 (3 mLx3)하였다. 추출물을 합하여 농축하고, 0.5 mL EtOH 중에 재결정화시켰다. 5 μl 히드라진을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 역상 LC/MS로 정제하여 2-(5-[1-(3-아미노-1-메탄술폰닐-1H-인다졸-5-일)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-2-클로로-페녹시)-3-클로로-벤조니트릴 (30)을 수득하였다.

- <307> 6.2 결과
- <308> 구조 (30)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.
- <309> 6.2a 2-{5-[1-(3-아미노-1-메탄술폰닐-1H-인다졸-5-일)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-2-클로로-페녹시}-3-클로로-벤조니트릴

¹H NMR 400 MHz (MeOD): δ 7.94 (1H, d), 7.81-7.95 (3H, m), 7.75 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.18 (1H, dd), 6.60 (1H, d), 4.28 (1H, dd), 3.88 (1H, dd), 3.72 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.00 (1H, dd), 2.64 (1H, dd); MS *m/z* 556 (M + 1).

- <310>
- <311> 실시예 7

<312> 31의 제조

<313> 7.1. 31의 합성

<314> 실시예 6 및 7에서 화합물 30의 제조를 위한 동일한 절차에 따라, 표제 화합물을 제조하였다.

<315> 7.2 결과

<316> 구조 31에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<317> 7.2a 2-{5-[1-(3-아미노-1-메탄술폰닐-1H-인다졸-5-일)-5-옥소-피롤리딘-3-일]-2-클로로-페녹시}-3-플루오로-벤조니트릴

¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆): δ 7.85 (1H, d, J = 2.0), 7.81 (1H, dd, J = 2.4, 5.2 Hz), 7.65-7.69 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, dt, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 6.94 (1H, s), 6.40 (2H, s), 3.99 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.66 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.59 (1H, ddd, J = 8.4 Hz), 3.15 (3H, s), 2.70 (1H, dd, J = 8.4, 16.4 Hz), 2.55 (1H, dd, J = 8.4, 16.4 Hz).

- <318>
- <319> 실시예 8

<320> 17의 제조

<321> 8.1. 15의 합성

<322> 무수 DMF 중의 N-(4-메톡시-벤질)-메탄술폰아미드 (14) (613 mg, 2.85 mmol)의 교반 용액을 빙수조에서 0°C로 냉각하고 수소화나트륨 (114 mg, 4.75 mmol)의 60% 분산액으로 처리하였다. 무수 DMF 중의 2-플루오로-5-요오도벤조니트릴 (13)의 5 mL 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성되는 용액을 실온으로 가온하고 80°C에서 1 h 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰고, 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭시키고, EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시켜 여과한 후 농축하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 3:1 Hex:EtOAc)에 의해 N-(2-시아노-4-요오도-페닐)-N-(4-메톡시-벤질)-메탄-술폰아미드 (15)를 백색 고체로서 수득하였다.

<323> 8.2. 16의 합성

<324> 3:2:1의 THF:MeOH:H₂O 중의 (15) (600 mg, 1.4 mmol)의 6 mL의 용액을 수산화나트륨 (1.0 g, 27.0 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 12 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에탄올로 세척하였다. 수성층을 pH 1로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하고 농축하여 5-요오도-2-[메탄술폰닐-(4-메톡시-벤질)-아미노]-벤조산 (16)을 백색 고체로서 수득하였다.

<325> 8.3 결과

<326> 구조 (16)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<327> 8.3a 5-요오도-2-[메탄술폰닐-(4-메톡시-벤질)-아미노]-벤조산

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.79 (3H, m), 4.51 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 2.98 (3H, s).

- <328>

<329> 8.4. 17의 합성

<330> CH₂Cl₂ (10 mL) 중의 (16) (366 mg, 0.79 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하고 메탄술포닐 클로라이드 (183 mg, 1.6 mmol) 및 Et₃N (162 mg, 1.6 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 1 h 동안 교반하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-아민 (257 mg, 0.87 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하였다. 크로마토그래피 (SiO₂, 1:1 Hex:EtOAc)에 의해 5-요오도-2-[메탄술포닐-(4-메톡시-벤질)-아미노]-N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-벤즈아미드 (17)을 백색 고체로서 수득하였다.

<331> 5.5 결과

<332> 구조 (17)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<333> 8.5a 5-요오도-2-[메탄술포닐-(4-메톡시-벤질)-아미노]-N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-벤즈아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.21 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (2H, J = 8.4 Hz), 6.38-6.55 (2H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 5.36 (1H, m), 4.71 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.96 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s).

<334>

<335> 실시예 9

<336> (33)의 제조

<337> 9.1. (32)의 합성

<338> 건조한 둥근 바닥 플라스크에 0.5 mmol의 (12), 0.9 mmol 인산칼륨, (17) (0.75 mmol), 1,2-트랜스-시클로헥산디아민 (60 μl) 및 CuI (80 mg)을 질소 하에 도입하였다. 반응물에 질소, DMF (5 mL) 및 디옥산 (5 mL)을 충전하였다. 혼합물을 교반하고, 110℃에서 20 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 실온 용액을 EtOAc로 희석하고 여과하였다. 여액을 포화 염화암모늄, 물 및 염수로 세척하고, 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 농축 및 크로마토그래피시켜 순수한 (32)를 수득하였다.

<339> 9.2. (33)의 합성

<340> (32) (200 mg)를 3 mL의 TFA에 용해시키고, 생성되는 용액을 80℃에서 4 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. TFA를 감압 하에 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH = 20:1)에 의해 정제하여 순수한 5-{4-[4-클로로-3-(2-클로로-6-시아노-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일}-2-메탄술포닐아미노-벤즈아미드 (33)를 수득하였다.

<341> 9.3 결과

<342> 구조 (33)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<343> 9.3a 5-{4-[4-클로로-3-(2-클로로-6-시아노-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일}-2-메탄술포닐아미노-벤즈아미드

¹H NMR 400 MHz (CDCl₃): δ 10.9 (1H, br s), 7.88 (1H, dd), 7.86 (1H, br s), 7.81-7.74 (3H, m), 7.53 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.41 (1H, apparent t), 7.15 (1H, d), 7.06 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 4.09 (1H, d), 3.74 (1H, dd), 3.61 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.73 (1H, dd), 2.48 (1H, dd); MS m/z 559.0 (M + 1).

<344>

<345> 실시예 10

<346> (21)의 제조

<347> 10.1. (19)의 합성

<348> 에탄올 (500 mL) 중의 p-아니스알데히드 (146 mmol)의 용액에 4-메톡시벤질아민 (146 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 빙수조에서 냉각시켰다. NaBH₄ (294 mmol)을 여러 분획으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 점진적으로 가온시켰다. 빙수 슬러시 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 그의 본래 부피의 1/2로 농축하였다. 혼합물을 이어서 에테르로 추출하고, 유기물을 합하여 염수로 세척하고, 농축하였다. 헥산 (~50 mL)을 첨가하고,

침전물을 여과하여 35 g의 비스-(4-메톡시-벤질)-아민 (19)을 백색 고체로서 수득하였다.

<349> 10.2. (20)의 합성

<350> (19) (9.41 g)의 용액에, 10.2 mL의 트리에틸아민 및 100 mL 디클로로메탄을 첨가하였다. 이어서, 10 g의 2-플루오로-4-브로모벤젠술포닐 클로라이드를 교반하면서 0℃에서 여러 분획으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 철야 교반하였다. 디클로로메탄 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1N HCl 용액, 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, 건조시켰다. 용매의 제거 후에, 고체를 헥산과 혼합하고 여과하여 순수한 4-브로모-2-플루오로-N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-벤젠술포나미드 (20)을 수득하였다. 모 용액을 농축하고 정제하여 보다 많은 생성물을 수득하였다.

<351> 10.3 결과

<352> 구조 (20)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<353> 10.3a 4-브로모-2-플루오로-N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-벤젠술포나미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.74 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (2H, dt, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.98(4H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (4H, d, J = 8.4 Hz), 4.33 (4H, s), 3.78 (6H, s).

<355> 10.4 (21)의 합성

<356> 20 mL의 마이크로파 튜브에 760 mg K₂CO₃, (20) (2 g), 660 μl 4-메톡시벤질아민 및 18 mL DMF를 첨가하였다. 튜브를 마이크로파 반응기에서 180℃에서 2500초 동안 가열하고 냉각시켰다. 총 20 g의 2-플루오로-술포나미드를 사용하기 위해 상기 반응을 10회 수행하였다. 10회의 반응으로부터의 유기물을 합하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 염화암모늄 용액 및 물로 세척하였다. 이어서, 건조시키고 농축한 후, 잔사를 헥산 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 목적하는 4-브로모-N,N-비스-(4-메톡시벤질)-2-(4-메톡시-벤질아미노)-벤젠술포나미드 (21)을 수득하였다.

<357> 10.4 결과

<358> 구조 (21)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<359> 10.4a 4-브로모-N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-2-(4-메톡시-벤질아미노)-벤젠술포나미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (4H, d, J = 8.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.80-6.85 (3H, m), 6.77 (4H, d, J = 8.4 Hz), 6.35 (1H, t, J = 4.8 Hz), 4.24 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.18 (4H, s), 3.78 (9H, s).

<361> 실시예 11

<362> (37)의 제조

<363> 11.1 (35)의 합성

<364> 무수 DMSO (125 mL) 중의 (11) (3.57 g, 16.9 mmol, 1 eq) 및 3-플루오로-2-플루오로벤조니트릴 (5.25 g, 33.74 mol, 2 eq)의 용액에 K₂CO₃ (7 g, 50.6 mmol, 3.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하고, EtOAc와 염수 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, EtOAc 추출물을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켰다. 20:1의 CH₂Cl₂:MeOH의 용리액을 사용하여 실리카 칼럼 상에서 크로마토그래피시켜 (R)-3-클로로-2-[2-클로로-5-(5-옥소-피롤리딘-3-일)-페녹시]-벤조니트릴 (35)를 수득하였다.

<365> 11.2 결과

<366> 구조 (35)에 대한 분석 데이터를 아래 제공한다.

<367> 11.2a 5-{4-[4-클로로-3-(2-클로로-6-시아노-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일}-2-메탄술포닐아미노-벤즈아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.51 (1H, dt, J = 1.2, 7.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, dt, J = 1.6, 10.4 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.65 (1H, brs), 5.61 (1H, br s), 3.73 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.60 (1H, dddd, J = 8.4 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 6.8, 9.2 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 9.2, 17.2 Hz), 2.37 (1H, dd, J = 8.4, 16.8 Hz).

11.3. (36)의 합성

건조한 둥근 바닥 플라스크에 (35) (0.5 mmole), 인산칼륨 (0.9 mmol), (21) (0.75 mmol), 1,2-트랜스-시클로헥산디아민 (60 μl) 및 CuI (80 mg)를 질소 하에 도입하였다. 반응물에 질소, DMF (5 mL) 및 디옥산 (5 mL)을 충전하였다. 혼합물을 교반하고, 110°C에서 20 h 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 이어서, EtOAc로 희석하고 여과하였다. 여액을 포화 염화암모늄, 물 및 염수로 세척한 후, 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 농축 및 크로마토그래피시켜 4-{4-[4-클로로-3-(2-시아노-6-플루오로-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일}-N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-2-(4-메톡시-벤질아미노)-벤젠술폰아미드 (36)을 수득하였다.

11.4 (37)의 합성

(36) (120 mg)을 2 mL의 50:50의 TFA:디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액을 실온에서 철야 교반하고 농축시켰다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하였다. 생성되는 혼합물을 10분 동안 교반하고, 유기층을 분리하여 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매 제거 후에, 잔사를 실리카겔 (EtOAc:MeOH = 50:1) 상에서 정제하여 순수한 2-아미노-4-{4-[4-클로로-3-(2-시아노-6-플루오로-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일}-벤젠술폰아미드 (37)을 수득하였다.

11.5 결과

구조 (37)에 대한 분석 결과를 아래에 제시한다.

11.5a 2-아미노-4-{4-[4-클로로-3-(2-시아노-6-플루오로-페녹시)-페닐]-2-옥소-피롤리딘-1-일}-벤젠술폰아미드

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.55-7.60 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.40 (1H, dt, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.17 (2H, m), 6.95 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 6.34 (2H, br s), 5.52 (2H, br s), 4.08 (1H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J = 8.4, 16.4 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 8.4, 16.4).

상기 실시예에 설명된 절차를 반복함으로써, 출발 물질을 사용하여 표 1에 나타난 바와 같은 본 발명의 화합물을 수득하였다.

실시예 12

생물학적 시험 분석

본 발명의 화합물의 HIV를 억제하는 능력을 다음 분석으로 시험하였다. 수포성 구내염 바이러스-당단백질 ("VSV-g") 의사형 (pseudotyped) HIV-1 루시페라제 리포터 바이러스 ("HIV-1 슈도비리온")을 상기 분석에 사용하였다. 바이러스는 VSV-g 엔벨로프 (envelope) 발현 플라스미드, 패키징 구성체 (델타 psi) 및 HIV-1 LTR:Luc 플라스미드로 구성된 3개 플라스미드 HIV-1 렌터바이러스 벡터 시스템의 3중 일시 형질감염 (CaP, Clontech) 후에 인간 배아 신장 (HEK) 293T 생산 세포 ("HEK293T")로부터 수거하였다. VSV-g 엔벨로프 발현 플라스미드는 넓은 친화성 (tropism)을 허용하고 HEK293T 표적 세포 내로의 유입을 매개하는 슈도바이러스 수용체를 생성시킨다. 델타 psi 패키징 구성체는 슈도바이러스 생성에 필요한 모든 구조 및 조절 유전자 산물을 공급한다. HIV-1 LTR:Luc 플라스미드로부터 합성된 바이러스 벡터 RNA는 루시페라제 리포터 유전자 및 HIV-1 LTR 이외에 시스 RNA 패키징 시그널 (psi 서열)을 갖는다. 형질감염된 생산 세포의 상등액은 바이러스 계놈에 루시페라제 유전자만을 갖는 HIV-1 슈도비리온을 포함한다. 표적 293T 세포의 신호 전달시에, 바이러스 계놈 RNA는 역전사, 핵 이동, 통합 및 PGK (포스포글리세레이트 키나제 프로모터)에 의해 유도되는 통합된 루시페라제 유전자의 전사를 겪을 것이다. Bright-Glo 시약 (프로메가 (Promega)) 기제를 사용한 루시페라제 활성은 EC50 값을 측정하기 위해 CLIPR 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이시스 (Molecular Devices))를 사용하여 감염 48시간 후에 측정하였다.

생물학적 시험 분석 프로토콜

293T 표적 세포에서 복제-결합 HIV 리포터 바이러스에 대한 활성 (단일 주기 감염 분석):

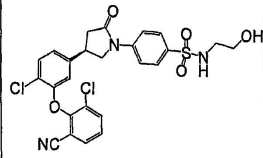
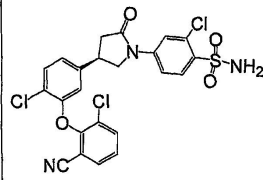
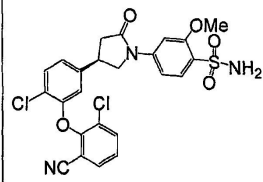
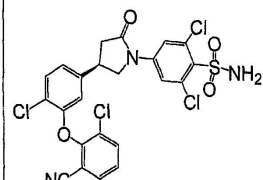
- <383> HEK 293T 세포를 10% FBS, 1X Pen/Strep/글루타민으로 보충된 둘베코 개질 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM))에서 통상적인 방식으로 배양하였다. 프로토콜은 다음과 같다:
- <384> 1. 293 T 세포를 Aquamax (몰레큘라 디바이시스) 액체 분배기를 사용하여 700 세포/웰 (5 μ l 부피)로 1536-웰 포맷에 씨딩하였다.
- <385> 2. 세포를 37°C에서 5% CO₂ 하에 24 h 동안 배양하였다.
- <386> 3. 50 nL의 각각의 화합물 (DMSO에 순차적으로 희석됨)을 PinTool (GNF)을 사용하여 이송하였다.
- <387> 4. 1 hr 동안 37°C에서 인큐베이션한 후, HIV 리포터 바이러스를 Aquamax를 사용하여 약 1.0의 감염 다중도 (MOI)에 대응하는 2 μ l의 부피로 세포에 이송하였다.
- <388> 5. 처리되고 감염된 세포를 추가로 48 hr 동안 37°C에서 배양하였다.
- <389> 6. 루시페라제 활성은 Bright-Glo (프로메가, Cat.# E263B 및 E264B) 루시페라제 시약 (5 μ l/웰, Aquamax)의 첨가 후에 20초 셔틀 속도를 사용하여 CLIPR 장치 (몰레큘라 디바이시스) 상에서 플레이트 판독에 의해 모니터링하였다.
- <390> **세포독성 분석 (모든 감염 억제 분석과 동시에)**
- <391> 1. 293 T 세포를 Aquamax (몰레큘라 디바이시스) 액체 분배기를 사용하여 700 세포/웰 (5 μ l 부피)로 1536-웰 포맷에 씨딩하였다.
- <392> 2. 세포를 37°C에서 5% CO₂ 하에 24 h 동안 배양하였다.
- <393> 3. 50 nL의 각각의 화합물 (DMSO에 순차적으로 희석됨)을 PinTool (GNF)을 사용하여 이송하였다.
- <394> 4. 처리되고 비감염된 세포를 추가로 48hr 동안 37°C에서 배양하였다.
- <395> 5. 세포 생활력은 DMEM에 1:1로 희석된 1 μ l의 Alamar Blue (프로메가, Cat.# 00-100)를 첨가하여 평가하였다.
- <396> 6. 세포를 4 hr 동안 실온에서 추가로 인큐베이팅한 후, 50/50 광 분할기를 갖는 Acquest (TREK 시스템)로 형광 강도를 판독하였다.
- <397> 본원에 설명된 실시예 및 실시태양은 단지 예시의 목적으로 제시되는 것으로서, 이에 대한 상이한 변형 또는 변경이 당업자에게 제시되고, 이는 본원 및 첨부된 청구의 범위의 취지 및 범위에 포함됨을 이해할 것이다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 그 전체 내용을 모든 목적을 위해 본원에 참고로 포함시킨다.

도면의 간단한 설명

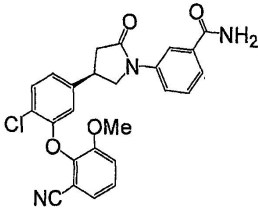
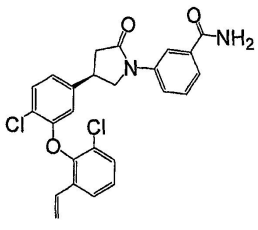
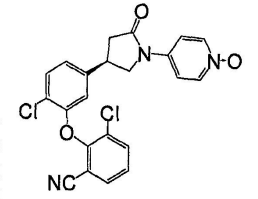
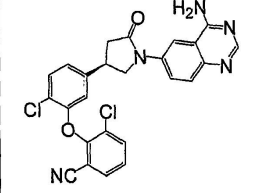
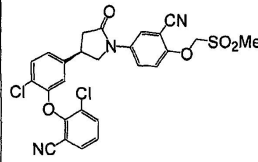
- <398> 도 1은 본 발명의 예시적인 화합물을 보여주는 표이다.

도면

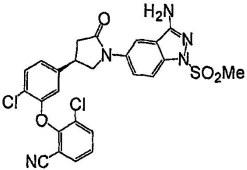
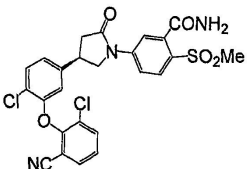
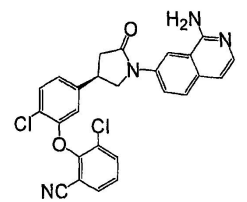
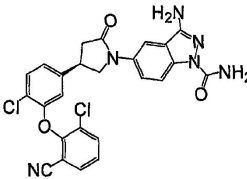
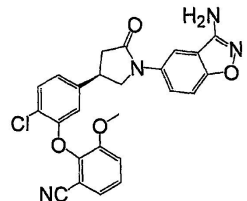
도면1a

화합물 번호	구조	물리 데이터 ¹ H NMR 400 MHz 및/또는 MS (m/z)
1		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 7.83 (d, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.61 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.07 (t, 2H), 2.98 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H); MS m/z 546.1 (M + 1).
2		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H); MS m/z 536.0 (M + 1).
3		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 7.96 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H); MS m/z 532.0 (M + 1).
4		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 7.76 (s, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.12 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H); MS m/z 570 (M + 1).

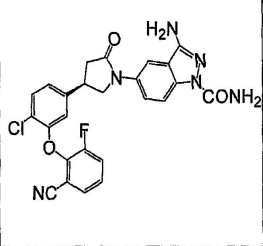
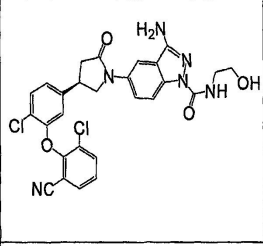
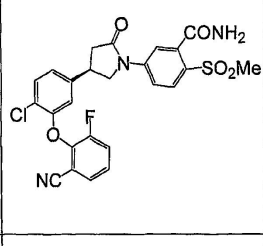
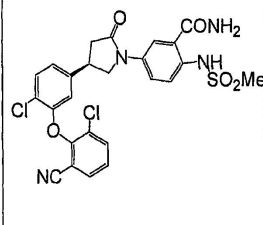
도면1b

5		<p>LCMS m/z: 462.1 (M+H).</p>
6		<p>$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.93 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.52 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.46 (dd, 1H, $J=1.2, 8.0$ Hz), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H, $J=1.2, 8.0$ Hz), 7.13 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.83 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz), 6.69 (dd, 1H, $J=11.2, 17.6$ Hz), 6.24 (brs, 1H), 6.19 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.02 (brs, 1H), 5.71 (d, 1H, $J=17.6$ Hz), 5.24 (d, 1H, $J=11.2$ Hz), 4.07 (dd, 1H, $J=8.0, 9.6$ Hz), 3.67 (dd, 1H, $J=6.8, 9.6$ Hz), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H, $J=8.8, 17.2$ Hz), 2.54 (dd, 1H, $J=8.0, 17.2$ Hz). LCMS m/z: 467.0 (M+H).</p>
7		<p>LCMS m/z: 440.2 (M+H)</p>
8		<p>MS m/z 490.0 (M + 1).</p>
9		<p>$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) δ 7.78 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (분명한 t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.89 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H); MS m/z 555.9 (M + 1).</p>

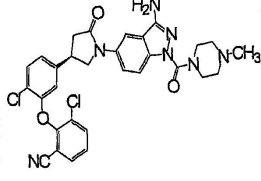
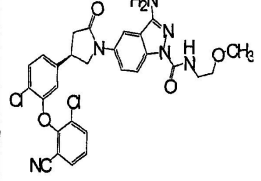
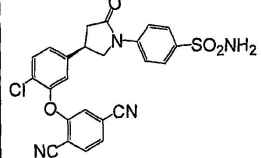
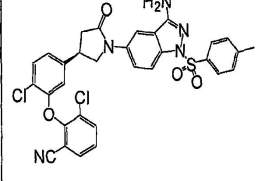
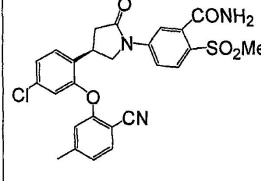
도면1c

<p>10</p>		<p>¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 7.94 (d, 1H), 7.81-7.95 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.72 (m, 1), 2.93 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 556 (M + 1).</p>
<p>11</p>		<p>¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 7.90 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.36 (bs, 1H), 6.03 (bs, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H), 2.65 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 544.0 (M + 1).</p>
<p>12</p>		<p>¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.01 (q, 1H), 2.72 (q, 1H), 2.39 (b, 2H); MS <i>m/z</i> 489 (M+1).</p>
<p>13</p>		<p>¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.10 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.26 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.71 (m, 1), 3.00 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 521 (M + 1).</p>
<p>14</p>		<p>¹H NMR (CDCl₃): 7.85 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.53 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 9.2 Hz), 7.44 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.40 (d, 1H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4, 7.6 Hz), 6.96 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz), 6.46 (d, 1H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 4.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 9.6 Hz), 3.79 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.4, 9.6 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 17.2 Hz), 2.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 17.2 Hz). LCMS <i>m/z</i>: 474.7 (M+H).</p>

도면1f

24		¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) δ 7.85 (1 H, d, J = 2.0), 7.81 (1 H, dd, J = 2.4, 5.2 Hz), 7.65-7.69 (2H, m), 7.58 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1 H, dt, J = 4.8, 8.0 Hz), 7.14 (1 H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 6.94 (1 H, s), 6.40 (2 H, s), 3.99 (1 H, t, J = 8.4 Hz), 3.66 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 3.59 (1 H, ddd, J = 8.4 Hz), 3.15 (3 H, s), 2.70 (1 H, dd, J = 8.4, 16.4 Hz), 2.55 (1 H, dd, J = 8.4 Hz, 16.4 Hz)ppm.
25		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.14 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H); MS m/z 565.0 (M + 1).
26		¹ H NMR (CDCl ₃): 7.98-7.95 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, J = 2.0, 8.4 Hz), 6.69 (s, 1H), 6.37 (brs, 1H), 5.81 (brs, 1H), 4.21 (dd, 1H, J = 8.0, 9.6 Hz), 3.83 (dd, 1H, J = 7.2, 9.6 Hz), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, J = 8.8, 17.2 Hz), 2.74 (dd, 1H, J = 8.4, 17.6 Hz). LCMS m/z: 528.0 (M+H).
27		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 10.9 (br s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (분명함 t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.73 (dd, 1H), 2.48 (dd, 1H); MS m/z 559.0 (M + 1).

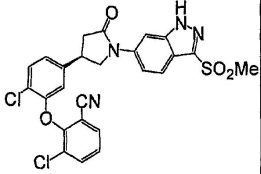
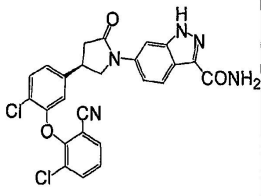
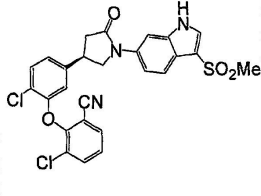
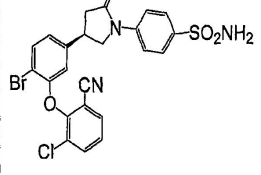
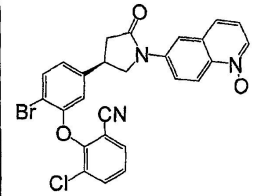
도면1g

28		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.79 (br, 2H), 4.22 (dd, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.64 (m, 5H), 3.00 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H); MS m/z 604.2 (M + 1).
29		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.10 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.229 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H); MS m/z 579 (M + 1).
30		¹ H NMR (CDCl ₃): 7.91-7.88 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.16 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.27 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 3.90 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J = 8.8, 17.2 Hz), 2.81 (dd, 1H, J = 8.8, 17.2 Hz). LCMS m/z: 493.1 (M+H).
31		¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.05 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.43-7.71 (m, 6H), 7.17 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H); MS m/z 632 (M + 1).
32		¹ H NMR 400 MHz 아세톤-d ₆ δ 8.05 (d, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H); MS m/z 524.1 (M + 1).

도면1h

33		LCMS m/z : 490.1 (M+H)
34		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.98-7.95 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 6.69 (s, 1H), 6.37 (brs, 1H), 5.81 (brs, 1H), 4.21 (dd, 1H, $J = 8.0, 9.6$ Hz), 3.83 (dd, 1H, $J = 7.2, 9.6$ Hz), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, $J = 8.8, 17.2$ Hz), 2.74 (dd, 1H, $J = 8.4, 17.6$ Hz). LCMS m/z : 528.0 (M+H).
35		$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (MeOD) δ 8.13 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.89 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H); MS m/z 578.1 (M + 1).
36		$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.28 (bs, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.87 (bs, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.59 (dd, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.28 (t, 2H), 2.80 (dd, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.49 (dd, 1H); MS m/z 601.1 (M + 1).
37		LCMS m/z : 474.1 (M+H)

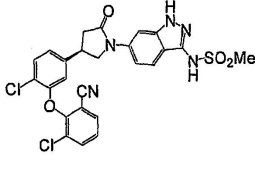
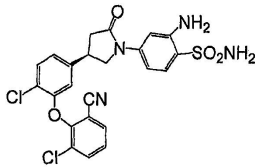
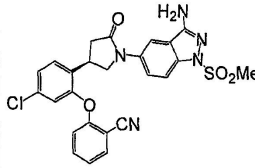
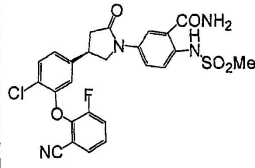
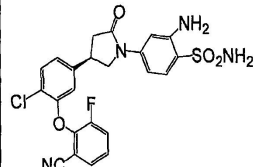
도면11

38		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.05 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.36 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 541.0 (M + 1).
39		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.13 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.72 (m, 1), 3.00 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 506 (M + 1).
40		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H), 2.64 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 540.0 (M + 1).
41		¹ H NMR (CDCl ₃): 7.91 (d, 2H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.62 (dd, 1, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Hz), 7.25 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.95 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz), 6.37 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 4.75 (s, 1H), 4.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 9.6 Hz), 3.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.8, 9.6 Hz), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 17.6 Hz), 2.68 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 17.2 Hz).
42		LCMS <i>m/z</i> : 534.0 (M+H).

도면1j

<p>43</p>		<p>¹H NMR 400 MHz (아세트론-d₆) δ 8.10 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 4H), 2.87 (dd, 1H); MS m/z 536.2 (M + 1).</p>
<p>44</p>		<p>LCMS m/z: 490.0 (M+H)</p>
<p>45</p>		<p>LCMS m/z: 589.9 (M+H).</p>
<p>46</p>		<p>LCMS m/z: 603.00 (M+H).</p>
<p>47</p>		<p>¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 8.12 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.68-3.81 (m, 5H), 3.01 (dd, 1H), 2.61 (dd, 1H); MS m/z 595 (M + 1).</p>

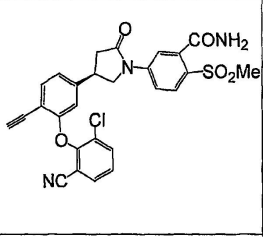
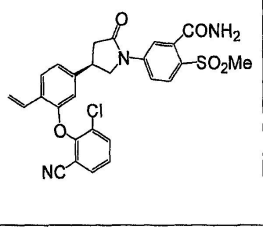
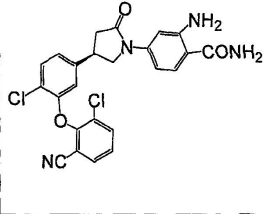
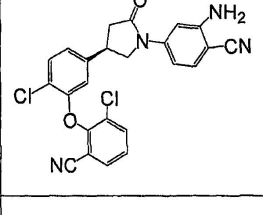
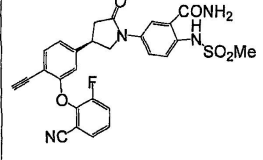
도면1k

<p>48</p>		<p>¹H NMR 400 MHz (MeOD) δ 7.75 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.31 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 556 (M + 1).</p>
<p>49</p>		<p>MS <i>m/z</i> 517.0 (M + 1).</p>
<p>50</p>		<p>¹H NMR 400 MHz (아세트론-d₆) δ 8.1 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.91 (br s, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H); MS <i>m/z</i> 522.0 (M + 1).</p>
<p>51</p>		<p>¹H NMR ((CD₃)₂CO): 11.25 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 8.8 Hz), 7.98 (brs, 1H), 7.94 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz), 7.18 (brs, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.24 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 9.6 Hz), 3.90 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 16.8 Hz), 2.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.2, 16.8 Hz).</p>
<p>52</p>		<p>¹H NMR (CDCl₃): δ 7.55-7.60 (2 H, m), 7.48 (1 H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.46 (1 H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.40 (1 H, dt, <i>J</i> = 4.8, 8.0 Hz), 7.17 (2 H, m), 6.95 (1 H, s), 6.83 (1 H, dd, <i>J</i> = 2.4, 9.2 Hz), 6.34 (2 H, brs), 5.52 (2 H, brs), 4.08 (1 H, m), 3.59-3.70 (2 H, m), 2.76 (1 H, dd, <i>J</i> = 8.4, 16.4 Hz), 2.51 (1 H, dd, <i>J</i> = 8.4, 16.4) ppm. LCMS <i>m/z</i>: 501.0 (M+H).</p>

도면11

53		¹ H NMR (CDCl ₃): 7.73-7.70 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.32 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.93 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6, 8.8 Hz), 6.36 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 4.88 (brs, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 9.6 Hz), 3.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.8, 9.6 Hz), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 17.2 Hz), 2.64 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 17.2 Hz). LCMS <i>m/z</i> : 560.90 (M+H).
54		LCMS <i>m/z</i> : 545.0 (M+H).
55		¹ H NMR ((CD ₃) ₂ CO): 11.23 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8, 8.8 Hz), 7.98 (brs, 1H), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz), 7.16 (brs, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 9.6 Hz), 3.89 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 9.6 Hz), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4, 16.8 Hz), 2.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.2, 16.8 Hz). LCMS <i>m/z</i> : 587.10 (M+H).
56		¹ H NMR (CDCl ₃): 10.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.33 (t, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.82 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.2, 7.6 Hz), 6.72 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.15 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 9.6 Hz), 3.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.0, 9.2 Hz), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 17.6 Hz), 2.64 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 16.8 Hz). LCMS <i>m/z</i> : 651.0 (M+H).
57		¹ H NMR ((CD ₃) ₂ CO): 11.22 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz), 7.96 (brs, 1H), 7.92 (d, 1H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.35 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (brs, 1H), 7.08 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz), 6.44 (d, 1H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 4.19 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 9.6 Hz), 3.82 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.2, 8.8 Hz), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.04 (d, 3H, <i>J</i> = 2.1 Hz), 2.83 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 16.0 Hz), 2.56 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 16.4 Hz). LCMS <i>m/z</i> : 519.10 (M+H).

도면1m

58		LCMS m/z : 534.0 (M+H).
59		¹ H NMR (CDCl ₃): 8.06-8.04 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.6, 8.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 8.8 Hz), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.6, 13.6 Hz), 7.02 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.26 (s, 2H), 5.86 (d, 1H, <i>J</i> = 17.6 Hz), 5.80 (s, 1H), 5.42 (d, 1H, <i>J</i> = 11.2 Hz), 4.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 10.0 Hz), 3.80 (dd, 1H, <i>J</i> = 6.4, 9.2 Hz), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.8, 17.6 Hz), 2.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 17.2 Hz). LCMS m/z : 535.95 (M+H), 518.90 (M-16).
60		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 7.81 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H); MS m/z 481.0 (M + 1).
61		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 7.82 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.17 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H); MS m/z 463.1 (M + 1).
62		LCMS m/z : 533.2 (M+H).

도면1n

63		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 7.79 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.94(d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.78(dd, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H); MS m/z 471 (M + 1).
64		¹ H NMR 400 MHz (MeOD) δ 7.81 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.75(dd, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H); MS m/z 525 (M + 1).
65		¹ H NMR (CDCl ₃): 10.57 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz) 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz) 7.32-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.66 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.93 (brs, 1H), 4.17 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 6.0, 9.2 Hz), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.03-2.97 (m, 4H), 2.69 (dd, 1H, J = 7.2, 17.2 Hz). LCMS m/z: 549.0 (M+H).
66		¹ H NMR (CDCl ₃): 10.57 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz) 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz) 7.32-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.66 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.93 (brs, 1H), 4.17 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 6.0, 9.2 Hz), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.03-2.97 (m, 4H), 2.69 (dd, 1H, J = 7.2, 17.2 Hz). LCMS m/z: 549.0 (M+H).
67		¹ H NMR (CDCl ₃): 10.57 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz) 7.57 (d, 1H, J = 8.0 Hz) 7.32-7.28 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.66 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.93 (brs, 1H), 4.17 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.78 (dd, 1H, J = 6.0, 9.2 Hz), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.03-2.97 (m, 4H), 2.69 (dd, 1H, J = 7.2, 17.2 Hz). LCMS m/z: 549.0 (M+H).