



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0031620
(43) 공개일자 2010년03월23일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07C 309/15</i> (2006.01) <i>C07C 245/24</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/655</i> (2006.01) <i>A61P 35/04</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7001039
 (22) 출원일자 2008년07월03일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년01월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/058600
 (87) 국제공개번호 WO 2009/004060
 국제공개일자 2009년01월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 07111716.2 2007년07월04일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 트린 파마 게엠베하
 스위스 체하-9050 아펜젤 뤼티슈트라쎄 20</p> <p>(72) 발명자
 라이터 루돌프
 스위스 체하-9050 아펜젤 빌렐리 1</p> <p>칼베 요헨
 독일 42799 라이히링겐 이미그라터슈트라쎄 58아</p> <p>피르스터 하인즈
 독일 56337 카텐바흐 뤼머슈트라쎄 38</p> <p>(74) 대리인
 박장원</p> |
|---|--|

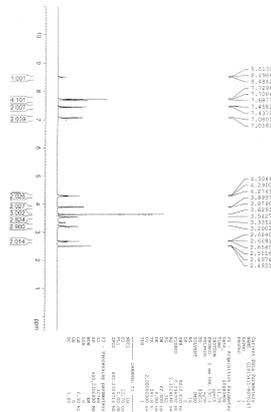
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 암 치료용의 신규의 트리아젠 화합물

(57) 요약

본 발명은 신규의 트리아젠 화합물, 그의 제조 방법, 상기 화합물을 함유하는 의약 조성물 및 상기 화합물의 인간 암 질환 치료용 용도에 관한 것이다. 기지의 트리아젠 화합물과 비교시, 상기 신규의 트리아젠 화합물은 독성이 감소, 즉 부작용이 적으면서도 작용이 개선되었다는 점에서 차이가 있다.

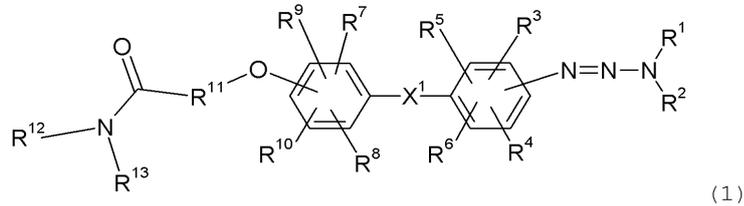
대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용 가능한 염.



상기 식 중에서,

R^1 및 R^2 는 동일 또는 상이한 것으로서, 각 경우에

- 임의 치환 알킬,
- 임의 치환 알케닐,
- 임의 치환 아릴,
- 임의 치환 알킬아릴

로 이루어진 군으로부터 각각 선택되고,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 동일 또는 상이한 것으로서, 각 경우에

- 수소,
- 할로젠,
- 시아노,
- 니트로,
- 카르복실,
- 아미노카르보닐,
- 술폰산 라디칼 ($-SO_3H$),
- 아미노술폰닐,
- 임의 치환 알킬,
- 임의 치환 알콕시,
- 임의 치환 알케닐,
- 임의 치환 아릴,
- 임의 치환 알킬아릴

로 이루어진 군으로부터 각각 선택되며,

R^{11} 은 임의 치환 알칸디일 또는 임의 치환 알켄디일이고,

R^{12} 는 수소이고, R^{13} 은 임의 치환 알킬 또는 하이드록실이거나, 또는

R^{13} 은 수소이고, R^{12} 는 임의 치환 알킬 또는 하이드록실이거나, 또는

R^{12} 및 R^{13} 은 각각 알킬로서, 이들 알킬기 중 1개 이상은 1개 이상의 치환기를 가지거나, 또는

R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합한 질소 원자와 함께 추가의 헤테로 원자를 임의로 함유할 수 있는 포화 또는 불포화의 임의 치환 5원환 내지 8원환을 형성하며,

X^1 은,

- 단일 결합,
- 카르보닐,
- 황,
- 산소,
- 술폭시,
- 술포닐,
- 아조 및
- 탄소 원자가 1 내지 6개인 임의 치환의 포화 또는 불포화의 지방족 라디칼로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^{12} 는 수소이고, R^{13} 은 치환 알킬이거나, 또는

R^{13} 은 수소이고, R^{12} 는 치환 알킬인 것인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 치환 알킬은 다음 화학식의 기를 1개 이상 함유한 알킬기인 것인 화합물.



상기 식 중에서,

X^2 는,

- 카르보닐
- 술폭시 및
- 술포닐

로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{14} 는,

- 하이드록시,
- 임의 치환 아미노 및
- 임의 치환 알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 4

제1항, 제2항 또는 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서,

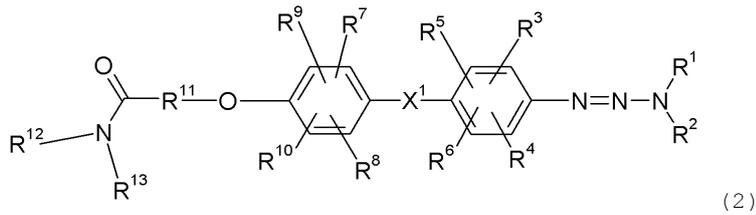
R^{12} 는 수소이고, R^{13} 은 화학식 H^2N-A 의 화합물의 라디칼 A (여기서, A는 천연 아미노산, 합성 아미노산, 천연 아미노산 유도체, 합성 아미노산 유도체, 폴리아미노산 또는 폴리아미노산 유도체로부터 아미노기 ($-NH_2$)의 절단에 의하여 유도된 라디칼이다)이거나, 또는

R^{13} 은 수소이고, R^{12} 는 라디칼 H^2N-A 의 화합물의 라디칼 A (여기서, A는 전술한 바와 같다)

인 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나 이상의 항에 있어서, 다음 화학식 (2)의 화합물.



청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 각 경우에 알킬이고,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각 경우에 수소이며,

R^{11} 은 알칸디일이고,

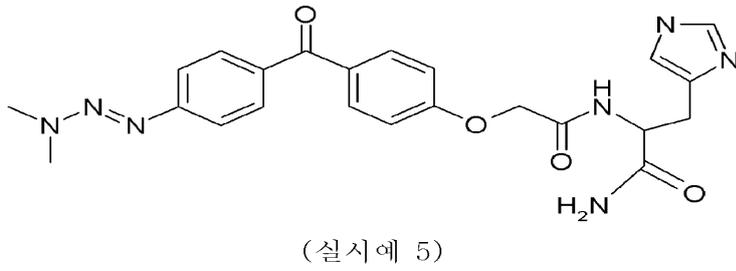
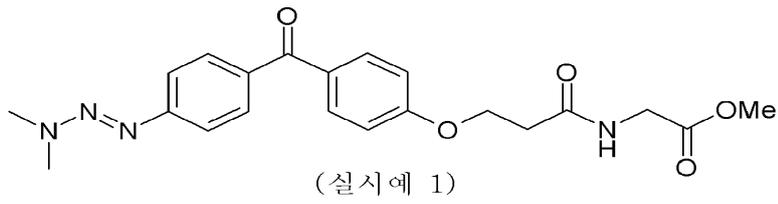
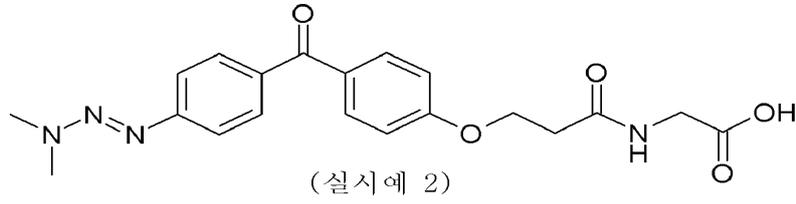
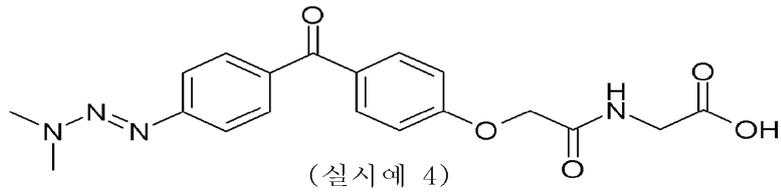
R^{12} 는 수소이고, R^{13} 은 화학식 H_2N-A 의 화합물의 라디칼 A (여기서, A는 각 경우에 천연 아미노산, 합성 아미노산, 천연 아미노산 유도체, 합성 아미노산 유도체, 폴리아미노산 또는 폴리아미노산 유도체로부터 아미노기 ($-NH_2$)의 절단에 의하여 유도된 라디칼이다)이거나, 또는

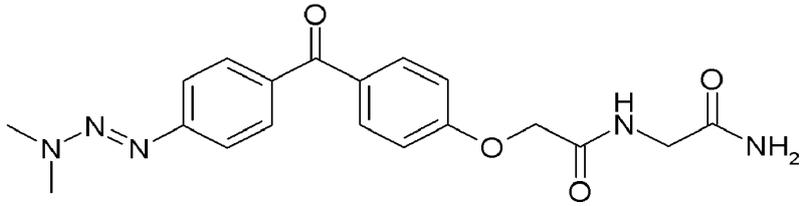
R^{13} 은 수소이고 R^{12} 는 화학식 H_2N-A 의 화합물의 라디칼 (여기서, A는 전술한 바와 같다)이며,

X^1 은 카르보닐 ($-CO-$)인 것인 화합물.

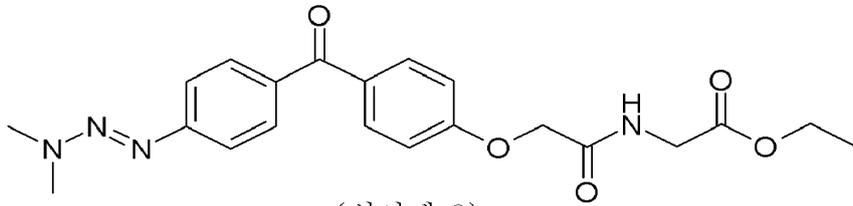
청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나 이상의 항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염.

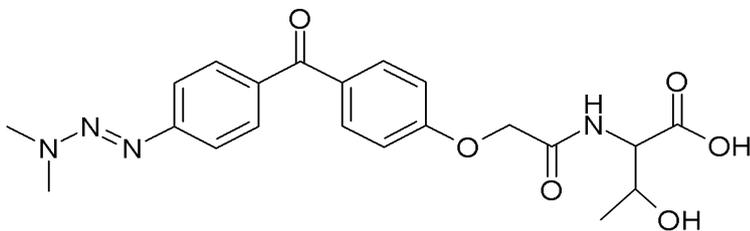
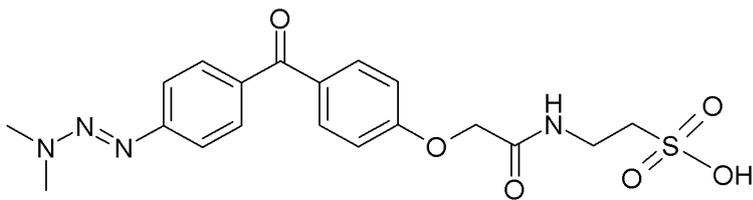
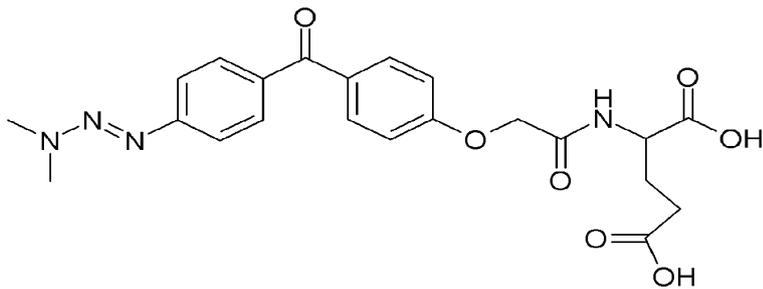
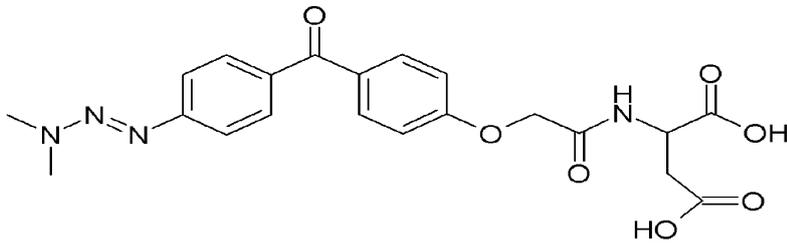




(실시예 6)

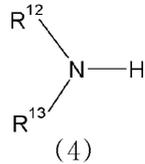
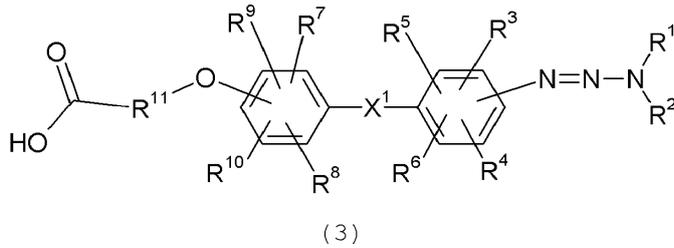


(실시예 3)



청구항 8

다음 화학식 (3)의 화합물 또는 그의 염을 다음 화학식 (4)의 화합물과 반응시키는 공정을 포함하는 제1항 내지 제7항 중 어느 하나 이상의 항에 기재된 화학식 (1)의 화합물의 제조 방법.



상기 식 중에서, R¹ 내지 R¹³ 및 X¹은 제1항 내지 제7항 중 어느 하나 이상의 항에 기재된 바와 동일하다.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 하나 이상의 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (1)의 화합물.

청구항 10

암 질환을 치료하기 의약 제조에 있어서의 제1항 내지 제7항 중 어느 하나 이상의 항에 기재된 화학식 (1)의 화합물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규의 트리아젠 화합물, 그의 제조 방법, 그 화합물을 포함하는 의약 조성물 및 상기 화합물의 인간의 암 질환 치료용 용도에 관한 것이다. 트리화젠 화합물과 비교시, 상기 신규의 트리아젠 화합물은, 치료 범위의 개선, 즉 부작용이 적고 항암 작용이 높다는 점에서 차이가 있다.

배경기술

[0002] 트리아젠류는 1970년대에 그의 세포 증식 억제 활성 및 그 결과에 따른 암 치료의 가능성에 관하여 철저하게 조사된 바 있다. 그러나, 알킬화제에 속하는 이들 세포 증식 억제제의 현저한 부작용 및 독성으로 인하여 종양 치료에 결코 광범위하게 사용되지 못하였다. 한 가지 예외가 다카르바진 (dacarbazine; DTIC)인데, 이 화합물은 모노메틸-트리아제노-이미다졸-카르복스아미드 (MTIC)의 전구 약물이며, 주로 흑색종 치료에 사용되고 있다 [Montgomery JA (1976) Cancer Treat Rep 60, 205~211].

[0003] 다카르바진의 감광성(感光性)과 특히 그의 부작용 중에서도 구역질, 구토, 백혈구 감소증 및 혈소판 감소 등의 부작용을 말하지 않을 수 없기 때문에, 효능이 높고 내약성이 양호한 트리아젠류를 개발하기 위하여 다수의 아릴알킬트리아젠류가 합성되어 왔다 [Montgomery JA (1976) Cancer Treat reports 60:125~134, Spassova MK and Golovinsky EV (1985) Pharmac Ther 27:333~352, Derry E. V. Wilman and Phyllis M. Goddard, J. Med. Chem. 1980. 23:1052~1024]. 이러한 노력에도 불구하고, 지금까지는 다카르바진 및 테모졸로마이드 (temozolomide) (교모 세포종 치료용)만이 임상용 트리아젠 또는 트리아젠 전구 약물인 채로 남아 있다. 문헌 [THOMAS. A. CONNORS, PHYLLIS M. CODDARD, KANTI MERAI, WALTER C. J. ROSS and DERRY E. V. WILLMAN, Biochemical Pharmacology, Vol. 25. pp 241~246. Pergamon Press 1976]에는 항암 작용을 위한 구조적 요건들이 설명되어 있다. 트리아젠 전달기가 이미다졸 라디칼인 경우, 그 화합물은 불안정하고 즉시 분해된다. 상기 이미다졸 라디칼이 상이한 기, 특히 방향족 화합물에 결합된 기들에 의하여 치환되는 경우, 이들의 활성을 변화시킴이 없이 트리아젠류의 안정성이 증가한다. 그러나, 암 치료에 있어서 구조-활성 관계에 의한 신규하고 치료상 더 활성이 있는 트리아젠류를 개발하려는 시도의 결과, 항암 활성에 있어서의 차이가 방향족 트리아젠 모델 화합물의 이화학적 성질과 관련이 없다는 사실이 증명된 바 있다. 더 곤란한 점은 치환기에 따라 상이한 성질의 알킬화제가 형성된다는 것이었다. 치료 지수에 있어서의 어떠한 개선도 피검 화합물 중에서 발견되지 않았다.

[0004] 선별된 트리아젠류의 내약성 문제를 극복하기 위한 시도가 DE 1793 115 및 DE 2147 781에 설명되어 있다. 극성이 강한 관능기를 도입함으로써 트리아젠 유도체의 물에 대한 용해도 뿐만 아니라 물질의 신속한 분비를 개선시키는 것이 가능하였다. 전술한 전형적인 부작용, 특히 조혈계의 억제를 크게 줄일 수 있었다. 그러나, 이것의 대가는 분비 기관인 간과 신장에 대한 상당한 대사 부하이었다. 장기 복용에 있어서의 내약성 문제 때문에, 내약 복용 범위는 제한되었으므로, 이러한 종류의 화합물의 장래성이 높은 치료 가능성이 실행에 옮겨질 수 없었다. 그러나, 그럼에도 불구하고, 그러한 트리아젠류는 비교적 높은 세포 증식 억제 활성이 있기 때문에, 전술한 부작용이 줄어들거나 심지어 제거될 수만 있다면 항암 치료에 있어 유용하게 될 것이다.

[0005] 완벽을 기하기 위하여 본 명세서에서 언급되는 트리아젠류에 관한 추가의 문헌들은 다음과 같다. DE 1768720, WO 91/17753 및 WO 2004/106258 A1 (종양 치료시의 트리아젠 유도체의 용도에 관한 것), EP-A-0627325 (염료로서의 트리아젠류의 용도에 관한 것), EP-A-0037948 및 EP-A-0 071 901 (트리아제닐 화합물의 제조 방법에 관한 것) 및 F. Schmidt *et al.*, J. Med. Chem. 1994, 37, 3812~3818 (펩티드 결합 1,3-디알킬-3-아실트리아젠류의 항종양 활성에 관한 것).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 본 발명의 목적은 인간의 치료, 특히 인간의 암 질환의 치료에 이용하기 위하여, 독성이 감소되고 활성이 개선된 세포 증식 억제 트리아젠 유도체를 찾으려고 하는 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0007] 도 1은 실시예 1의 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz)을 나타낸 것이다.
- 도 2는 실시예 1의 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz)을 나타낸 것이다.
- 도 3은 실시예 2의 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz)을 나타낸 것이다.
- 도 4는 실시예 2a)에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz-D₂O)을 나타낸 것이다.
- 도 5는 실시예 2a)에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz-d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.
- 도 6은 실시예 3에서 얻은 화합물의 HPLC 결과를 나타낸 것이다.
- 도 7은 실시예 4에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz-d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.
- 도 8은 실시예 4에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz -d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.
- 도 9는 실시예 4a)에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz-D₂O)을 나타낸 것이다.
- 도 10은 실시예 4a)에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz -d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.
- 도 11은 실시예 5에서 얻은 화합물의 HPLC 결과를 나타낸 것이다.
- 도 12는 실시예 6에서 얻은 화합물의 HPLC 결과를 나타낸 것이다.
- 도 13은 실시예 7에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- 도 14는 실시예 7에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- 도 15는 실시예 8에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- 도 16은 실시예 8에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- 도 17은 실시예 9에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 18은 실시예 9에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 19는 공정 4에서 생성된 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 20은 누드 마우스의 MAXF 401 이종 이식 모델에서 실시예 4의 화합물의 나트륨 염 (실시예 4a) 및 트리스 염 항종양 활성의 비교를 나타낸 것이다.

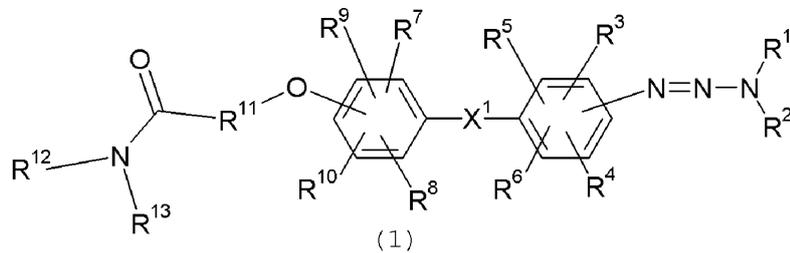
도 21은 상이한 종양에 있어서 실시예 2a의 물질 (나트륨염)의 항종양 활성의 선택성을 나타낸 것이다.

도 22는 유방 종양 (누드 마우스에서 MAXF 401 이종 이식편)에 있어 실시예 2a의 화합물의 항종양 작용의 복용 의존을 나타낸 것이다.

도 23은 결장 종양 이종 이식편 모델에 있어서 실시예 2a의 물질 (나트륨염)의 항종양 작용을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명자들은 세포 증식 억제 활성이 높고 독성이 현저하게 감소된 신규의 트리아제닐 화합물을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 다음 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 제약상 허용 가능한 염을 제공한다.



[0009]

상기 식 중에서,

[0010]

R¹ 및 R²는 동일 또는 상이한 것으로서, 각 경우에

[0011]

- 임의 치환 알킬,

[0012]

- 임의 치환 알케닐,

[0013]

- 임의 치환 아릴,

[0014]

- 임의 치환 알킬아릴

[0015]

로 이루어진 군으로부터 각각 선택되고,

[0016]

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 동일 또는 상이한 것으로서, 각 경우에

[0017]

- 수소,

[0018]

- 할로젠,

[0019]

- 시아노,

[0020]

- 니트로,

[0021]

- 카르복실,

[0022]

- 아미노카르보닐,

[0023]

- 술폰산 라디칼 (-SO₃H),

[0024]

- 아미노술폰닐,

[0025]

- 임의 치환 알킬,

[0026]

- 임의 치환 알콕시,

[0027]

- [0028] - 임의 치환 알케닐,
- [0029] - 임의 치환 아틸,
- [0030] - 임의 치환 알킬아틸
- [0031] 로 이루어진 군으로부터 각각 선택되며,
- [0032] R^{11} 은 임의 치환 알칸디일 또는 임의 치환 알켄디일이고,
- [0033] R^{12} 는 수소이고, R^{13} 은 임의 치환 알킬 또는 하이드록시이거나, 또는
- [0034] R^{13} 은 수소이고, R^{12} 는 임의 치환 알킬 또는 하이드록시이거나, 또는
- [0035] R^{12} 및 R^{13} 은 각각 알킬로서, 이들 알킬기 중 1개 이상은 1개 이상의 치환기를 가진 알킬기이거나, 또는
- [0036] R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합한 질소 원자와 함께 추가의 헤테로 원자를 임의로 함유하는 포화 또는 불포화의 임의 치환 5원환 내지 8원환을 형성하며,
- [0037] X^1 은
- [0038] - 단일 결합,
- [0039] - 카르보닐,
- [0040] - 황,
- [0041] - 산소,
- [0042] - 술폭시,
- [0043] - 술포닐,
- [0044] - 아조,
- [0045] - 탄소 원자가 1 내지 6개인 임의 치환의 포화 또는 불포화 지방족 2가 라
- [0046] 디칼
- [0047] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0048] 상기 화학식 (1)에 있어서, R^1 및 R^2 는 동일 또는 상이한 것으로서, 각 경우에
- [0049] - 임의 치환 알킬,
- [0050] - 임의 치환 알케닐,
- [0051] - 임의 치환 아틸,
- [0052] - 임의 치환 알킬아틸
- [0053] 로 이루어진 군으로부터 각각 선택된다.
- [0054] 대체로, 본 발명의 범위 내에서, 즉 다른 치환기 군 (여기서, R^{11} 및 R^{12} 의 경우에서처럼 나타내는 추가의 가능성이 포함될 수 있다)과 관련하여, 임의 치환 알킬로서는, 탄소 원자가 1 내지 8개, 종기로는 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소 원자가 3 내지 8개, 종기로는 5 또는 6개인 시클로알킬 또는 시클로알킬로 치환된 탄소 원자가 1 내지 4개인 알킬을 들 수 있는데, 이들은 각 경우에 하이드록시, 할로젠 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기를 임의로 1 내지 3개 포함할 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 할로젠으로서는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 종기로는 불소 또는 염소를 들 수 있다. 또한, 1개 이상, 더 종기로는 1 내지 3개의 탄소 원자는 질소, 산소 또는 황을 함유한 헤테로 유사기 (heteroanalogous groups)로 치환될 수 있다. 이는 예컨대 알킬 라디칼 중의 1개 이상의 메틸렌기가 NH, O 또는 S로 치환될 수 있다는 것을 특히 의미한다.
- [0055] 탄소 원자가 1 내지 8개인 알킬 라디칼의 예로서는, 메틸기, 에틸기, *n*-프로필기, 이소프로필기, *n*-부틸기, 이

소부틸기, *sec*-부틸기, *tert*-부틸기, *n*-펜틸기, 이소펜틸기, *sec*-펜틸기, *tert*-펜틸기, 2-메틸부틸기, *n*-헥실기, 1-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 4-메틸펜틸기, 1-에틸부틸기, 2-에틸부틸기, 3-에틸부틸기, 1,1-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 3,3-디메틸부틸기, 1-에틸-1-메틸프로필기, *n*-헵틸기, 1-메틸헥실기, 2-메틸헥실기, 3-메틸헥실기, 4-메틸헥실기, 5-메틸헥실기, 1-에틸펜틸기, 2-에틸펜틸기, 3-에틸펜틸기, 4-에틸펜틸기, 1,1-디메틸펜틸기, 2,2-디메틸펜틸기, 3,3-디메틸펜틸기, 4,4-디메틸펜틸기, 1-프로필부틸기, *n*-옥틸기, 1-메틸헵틸기, 2-메틸헵틸기, 3-메틸헵틸기, 4-메틸헵틸기, 5-메틸헵틸기, 6-메틸헵틸기, 1-에틸헥실기, 2-에틸헥실기, 3-에틸헥실기, 4-에틸헥실기, 5-에틸헥실기, 1,1-디메틸헥실기, 2,2-디메틸헥실기, 3,3-디메틸헥실기, 4,4-디메틸헥실기, 5,5-디메틸헥실기, 1-프로필펜틸기, 2-프로필펜틸기 등을 들 수 있다. 탄소 원자가 1 내지 6개인 것, 특히 메틸, 에틸 및 *n*-프로필이 좋다. 메틸이 가장 좋다.

[0056] -O-, -S- 또는 -NH- 등의 1개 이상의 헤테로 유사기로 치환되어 형성된 알킬기의 예로서는, 1개 이상의 메틸렌기가 -O-로 치환되어 형성된 메톡시메틸, 에톡시메틸, 2-메톡시에틸렌 등의 에테르기가 좋다. 본 발명에 따르면, 폴리에테르기도 알킬의 정의에 역시 포함된다.

[0057] 탄소 원자가 3 내지 8개인 시클로알킬 라디칼의 예로서는, 종기로는 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로옥틸기 등을 들 수 있다. 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기 및 시클로헥실기가 좋다. 시클로알킬의 메틸렌기가 헤테로 유사기로 치환되어 형성된 헤테로환 알킬 라디칼로서는, 예컨대 테트라하이드로푸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 테트라하이드로피라닐 등의 5원 또는 6원 헤테로환 라디칼을 들 수 있는데, 이들은 방향족환 등과 임의로 축합될 수 있다.

[0058] 탄소 원자가 1 내지 8개인 할로젠으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼로서는, 특히 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 클로로메틸기, 디클로로메틸기, 트리클로로메틸기, 브로모메틸기, 디브로모메틸기, 트리브로모메틸기, 1-플루오로에틸기, 1-클로로에틸기, 1-브로모에틸기, 2-플루오로에틸기, 2-클로로에틸기, 2-브로모에틸기, 1,2-디플루오로에틸기, 1,2-디클로로에틸기, 1,2-디브로모에틸기, 2,2,2-트리플루오로에틸기, 헵타플루오로에틸기, 1-플루오로프로필기, 1-클로로프로필기, 1-브로모프로필기, 2-플루오로프로필기, 2-클로로프로필기, 2-브로모프로필기, 3-플루오로프로필기, 3-클로로프로필기, 3-브로모프로필기, 1,2-디플루오로프로필기, 1,2-디클로로프로필기, 1,2-디브로모프로필기, 2,3-디플루오로프로필기, 2,3-디클로로프로필기, 2,3-디브로모프로필기, 3,3,3-트리플루오로프로필기, 2,2,3,3,3-헵타플루오로프로필기, 2-플루오로부틸기, 2-클로로부틸기, 2-브로모부틸기, 4-플루오로부틸기, 4-클로로부틸기, 4-브로모부틸기, 4,4,4-트리플루오로부틸기, 2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로부틸기, 퍼플루오로부틸기, 2-플루오로펜틸기, 2-클로로펜틸기, 2-브로모펜틸기, 5-플루오로펜틸기, 5-클로로펜틸기, 5-브로모펜틸기, 퍼플루오로펜틸기, 2-플루오로헥실기, 2-클로로헥실기, 2-브로모헥실기, 6-플루오로헥실기, 6-클로로헥실기, 6-브로모헥실기, 퍼플루오로헥실기, 2-플루오로헵틸기, 2-클로로헵틸기, 2-브로모헵틸기, 7-플루오로헵틸기, 7-클로로헵틸기, 7-브로모헵틸기, 퍼플루오로헵틸기 등을 들 수 있다.

[0059] 하이드록시 치환 알킬 라디칼의 예로서는, 예컨대 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필 등의 1 내지 3 하이드록시 라디칼과 전술한 알킬을 들 수 있다.

[0060] 대체로, 본 발명의 범위 내에서, 임의 치환 알케닐로서는, 종기로는 탄소 원자가 2 내지 8개인 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 및 탄소 원자가 3 내지 8개인 시클로알케닐을 들 수 있는데, 이들은 종기로는 하이드록시, 할로젠 또는 알콕시 등의 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환된다. 예로서는, 비닐, 1-메틸비닐, 알릴, 1-부테닐, 이소프로페닐, 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐을 들 수 있다. 비닐 또는 알릴이 좋다.

[0061] 대체로, 본 발명의 범위 내에서, 임의 치환 아릴로서는, 종기로는 탄소 원자가 6 내지 14개인 방향족 탄화수소 라디칼 (여기서, 치환기들의 탄소 원자는 제외) 및 S, O 및 N으로 이루어진 군으로부터의 헤테로 원자가 최대 3개인 5원 내지 10원 방향족 헤테로환 라디칼을 들 수 있는데 이들은, 단일환 또는 이중환이 될 수 있고, 종기로는 하이드록시, 할로젠, 시아노, 알킬, 아실 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 알킬 및 할로겐의 정의와 관련해서는, 전술한 정의 및 예시들을 참고하여도 좋다.

[0062] 이하에 있어서, 알릴의 치환체인 알콕시로서는, 예컨대 전술한 알킬 라디칼이 산소 원자를 통하여 아릴에 결합된, 탄소 원자가 최대 6개인 선형 또는 분지형 알콕시 라디칼로서, 메톡시기, 에톡시기, *n*-프로폭시기, 이소프로폭시기, *n*-부톡시기, 이소부톡시기, *sec*-부톡시기, *tert*-부톡시기, *n*-펜톡시기, 이소펜톡시기, *sec*-펜톡시기, *tert*-펜톡시기, 2-메틸부톡시기, *n*-헥실옥시기, 이소헥실옥시기, *tert*-헥실옥시기, *sec*-헥실옥시기, 2-메틸펜톡시, 3-메틸펜톡시기, 1-에틸부톡시기, 2-에틸부톡시기, 1,1-디메틸부톡시기, 2,2-디메틸부톡시기, 3,3-디메틸부톡시기, 1-에틸-1-메틸프로폭시기 등을 들 수 있다. 메톡시기, 에톡시기, *n*-프로폭시기, 이소프로폭시기, *n*-부

특시기, 이소부특시기, *sec*-부특시기, *tert*-부특시기 등이 좋다.

- [0063] 이하에 있어서, 아릴의 치환체인 아실로서는, C1 내지 C6 알카노일 (포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸, 이소부틸, 발레틸, 이소발레틸, 피발로일, 헥사노일 등) 등의 지방족 아실과 C6 내지 C10 아로일 (벤조일, 톨루일, 자일로일 등) 등의 방향족 아실을 들 수 있다.
- [0064] 탄소 원자가 6 내지 14개인 방향족 탄화수소 라디칼로서는, 예컨대 페닐, 나프틸, 페난트레닐 및 안트라세닐로서 임의 치환될 수 있는 것을 들 수 있다. 페닐이 좋다.
- [0065] 헤테로방향족 라디칼로서는, 예컨대 피리딜, 피리디일, 피리디일 N-옥사이드, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴, 인돌리지닐, 인돌릴, 벤조(b)티에닐, 벤조(b)푸릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐을 들 수 있다. 예컨대, 피리디일, 피리디일 N-옥사이드, 피리미딜, 피리다지닐, 푸릴 및 티에닐 등의 5원 또는 6원 방향족 헤테로환이 좋다.
- [0066] 대체로, 본 발명의 범위에 있어서, 임의 치환 알킬아릴로서는, 전술한 바와 같이 탄소 원자가 1 내지 8개, 종기로는 1 내지 4개인 직쇄 또는 분지형 알킬을 들 수 있는데, 이들은 전술한 바와 같은 아릴로 치환된다. 양호한 아릴알킬은 벤질이다.
- [0067] 특히, R¹ 및 R²는 각 경우에 알킬이 좋고, 종기로는 동일 (더 좋다) 또는 상이한 것으로서, 각 경우에 탄소 원자가 1 내지 6개, 종기로는 1 내지 4개, 더 종기로는 1 내지 3개인 직쇄 또는 분지형 알킬로서 선형 알킬이 좋다. R¹ 및 R²는 메틸 또는 에틸이 좋다. R¹ 및 R²는 메틸이 가장 좋다.
- [0068] 상기 화학식 (1)에 있어서, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 동일 또는 상이한 것으로서, 각 경우에
 - [0069] - 수소,
 - [0070] - 할로젠,
 - [0071] - 시아노,
 - [0072] - 니트로,
 - [0073] - 카르복실,
 - [0074] - 아미노카르보닐,
 - [0075] - 술폰산 (-SO₃H),
 - [0076] - 아미노술폰닐,
 - [0077] - 임의 치환 알킬,
 - [0078] - 임의 치환 알콕시,
 - [0079] - 임의 치환 알케닐,
 - [0080] - 임의 치환 아릴,
 - [0081] - 임의 치환 알킬아릴
- [0082] 로 이루어진 군으로부터 각각 선택된다.
- [0083] 상기 치환기의 정의 및 그들의 양호한 의미에 관해서는, R¹ 및 R²의 정의에 관한 해당 치환기에 관련된 전술한 설명을 참고할 수도 있다. 그 밖에, 대체로 본 발명의 범위에 있어서, 아미노카르보닐은 카르바모일 (H₂NCO-) 또는 모노 또는 디알킬아미노카르보닐 [H(alkyl)NCO- 또는 (alkyl)₂NCO-]인 것이 좋은데, 알킬의 정의와 관련된 전술한 설명을 참고할 수 있고, 임의 치환 알킬도 역시 포함된다. 또한, 대체로 본 발명의 범위에 있어서, 아미노술폰닐은, 특히 술포아미드 (H₂N-SO₂-) 또는 모노 또는 디알킬아미노술폰닐 (알킬)₂N-SO₂를 나타낼 수 있는데, 상기 알킬의 정의와 관한 전술한 설명을 참고할 수 있고, 임의 치환 알킬도 역시 포함된다. 임의 치환 알콕시로서는 앞에서 예시한 아릴의 치환기인 알콕시를 들 수 있는데, 이 알콕시는 할로젠, 하이드록시 및 시아노로 이

루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 것이 좋다.

[0084] $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 및 R^{10} 은 다음의 치환기, 즉

- [0085] - 수소,
 - [0086] - 할로젠,
 - [0087] - 시아노,
 - [0088] - 니트로,
 - [0089] - 카르복실,
 - [0090] - 아미노카르보닐,
 - [0091] - 술폰산 ($-SO_3H$),
 - [0092] - 아미노술폰닐,
 - [0093] - 임의 치환 알킬,
 - [0094] - 임의 치환 알콕시
- [0095] 로부터 선택되는 것이 좋다.

[0096] $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 및 R^{10} 은 다음의 치환기, 즉

- [0097] - 수소,
 - [0098] - 할로젠,
 - [0099] - 임의 치환 알콕시
- [0100] 로부터 선택되는 것이 더 좋다.

[0101] $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 및 R^{10} 라디칼 중, 좋기로는 6개 이상, 더 좋기로는 7개 이상이 수소를 나타내는 것이 좋다. $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ 및 R^{10} 라디칼 이 모두 수소를 나타내는 것이 가장 좋다.

[0102] 상기 화학식 (1)의 R^{11} 은 임의 치환 알칸디일 또는 임의 치환 알켄디일이다. 상기 임의 치환 알칸디일은 탄소 원자가 1 내지 7개, 좋기로는 1 내지 6개, 더 좋기로는 1 내지 4개인 2가의 직쇄 또는 분지쇄 알칸디일 라디칼로서, 하이드록시, 할로젠 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 가질 수 있다. 양호한 예로는, 좋기로는 메틸렌, 1,2-에탄디일, 에탄-1,1-디일, 1,3-프로필렌, 프로판-1,1-디일, 프로판-1,2-디일, 프로판-2,2-디일, 1,4-부틸렌, 부탄-1,2-디일, 부탄-1,3-디일, 부탄-2,3-디일, 펜탄-1,5-디일, 펜탄-2,4-디일, 3-메틸-펜탄-2,4-디일 및 헥산-1,6-디일을 들 수 있다. 치환 알칸디일 라디칼은 하이드록시로 치환된 알칸디일 라디칼인 것이 좋다. 임의 치환 알켄디일은 탄소 원자가 2 내지 7개, 더 좋기로는 2 내지 6개, 더욱 더 좋기로는 2 내지 4개인 2가의 직쇄 또는 분지쇄 알켄디일 라디칼로서 하이드록시, 할로젠 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기를 임의로 가질 수 있다. 양호한 예로서는, 에텐-1,1-디일, 에텐-1,2-디일, 프로펜-1,1-디일, 프로펜-1,2-디일, 프로펜-1,3-디일, 부트-1-엔-1,4-디일, 부트-1-엔-1,3-디일, 부트-2-엔-1,4-디일, 부타-1,3-디엔-1,4-디일, 펜트-2-엔-1,5-디일, 헥스-3-엔-1,6-디일 및 헥사-2,4-디엔-1,6-디일을 들 수 있다.

[0103] 본 발명의 범위에 있어서, R^{11} 은 알칸디일인 것이 특히 좋고, 탄소 원자가 1 내지 3개인 알칸디일이 더 좋으며, 1,2-에탄디일 ($-CH_2CH_2-$) 또는 1,3-프로판디일 ($-CH_2CH_2CH_2-$)인 것이 더욱 더 좋다. R^{11} 은 1,2-에탄디일 ($-CH_2CH_2-$) 것이 가장 좋다.

[0104] 상기 화학식 (1)에 있어서, X^1 은 다음으로 이루어진 군, 즉

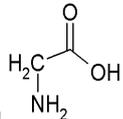
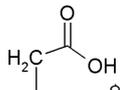
- [0105] - 단일 결합,

- [0106] - 카르보닐 (-CO-),
- [0107] - 황 (-S-),
- [0108] - 산소 (-O-),
- [0109] - 술폭시 (-SO-),
- [0110] - 술포닐 (-SO₂-),
- [0111] - 아조 (-N=N-),
- [0112] - 탄소 원자가 1 내지 6개인 임의 치환 포화 또는 불포화 지방족 라디칼
- [0113]로부터 선택되는 것이 좋다.
- [0114] 본 발명의 범위에 있어서, X¹에 대한 상기 탄소 원자가 1 내지 6개인 임의 치환 포화 또는 불포화 지방족 라디칼로서는, 전술한 임의 치환 알칸디일, 알켄디일 및 알킨디일을 들 수 있다. X¹은 메틸렌 (-CH₂-) 등의 탄소 원자가 최대 4개, 최대 2개인 알칸디일, 알켄디일 또는 알킨디일로서, 하이드록실 [예컨대, -CH(OH)-]로 임의 치환될 수 있다.
- [0115] X¹이 카르보닐 (-CO-)인 화학식 (1)의 화합물이 가장 좋다.
- [0116] 본 발명의 범위에 있어서, 화학식 (1)의 R¹²기 및 R¹³기는 다음 대안들로부터 선택된다.
- [0117] 1) R¹²는 수소이고, R¹³은 임의 치환 알킬 또는 하이드록실이거나, 또는
- [0118] R¹³은 수소이고, R¹²는 임의 치환 알킬 또는 하이드록실이다.
- [0119] 대안 1)에 있어서, 양자는 동등하다. 치환기 R¹² 또는 R¹³ 중 1개가 수소이고, 나머지 치환기가 임의 치환 알킬 또는 하이드록실인 경우와 동등하다.
- [0120] 2) R¹² 및 R¹³은 각각 알킬기로서, 이들 2개의 알킬기 중 1개 이상이 1개
- [0121] 이상의 치환기를 가지는, 즉 R¹² 및 R¹³은 치환 알킬이거나, 또는
- [0122] 3) R¹² 및 R¹³은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 추가 헤테로 원자를 임의로
- [0123] 더 함유할 수 있는 포화 또는 불포화의 임의 치환 5원환 내지 8원환을
- [0124] 형성한다.
- [0125] 대안 1):
- [0126] 대안 1)은 본 발명의 범위에 있어서 양호한 대안이다. 본 발명의 범위에 있어서 더 좋기로는,
- [0127] R¹²는 수소이고, R¹³은 치환 알킬이거나, 또는
- [0128] R¹³은 수소이고, R¹²는 치환 알킬이다.
- [0129] 상기 알킬기로서는, 탄소 원자가 1 내지 8개, 좋기로는 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소 원자가 3 내지 8개, 좋기로는 5ro 또는 6개인 시클로알킬 또는 시클로알킬로 치환된 탄소 원자가 1 내지 4개인 알킬을 들 수 있다. 알킬의 가능한 예에 관해서는, 전술한 R¹ 및 R²에 관한 예를 참고할 수 있다. 여기서, 알킬은 특히 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸프로판, *n*-부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸 등의 부틸, *n*-펜틸 등의 펜틸 또는 *n*-헥실 등의 분지쇄 또는 직쇄일 수 있는 C1 내지 C6, 좋기로는 C1 내지 C5 알킬기인 것이 특히 좋다. 상기 알킬기는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 알킬기의 양호한 치환기는 좋기로는 N, O, S 및 Cl, F, Br 및 I 등의 할로젠으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 함유하는 극성 관능기이다. R¹² 및 R¹³의 정의에 있어서, 알킬 치환기로서는 특히 다음 화학식의 기를 들 수 있다.

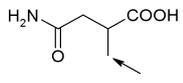
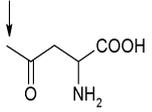
- [0130] $-X^2-R^{14}$
- [0131] 상기 식 중에서,
- [0132] X^2 는,
- [0133] - 카르보닐,
- [0134] - 술폭시,
- [0135] - 술포닐
- [0136] 로 이루어진 군으로부터 선택되고,
- [0137] R^{14} 는,
- [0138] - 하이드록시,
- [0139] - 임의 치환 아미노,
- [0140] - 임의 치환 알콕시
- [0141] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0142] X^2 는 카르보닐이고 R^{14} 는 하이드록시인 것이 좋다.
- [0143] R^{14} 가 하이드록시인 경우, 치환기 $-X^2-R^{14}$ 는 카르복시이다. R^{14} 가 임의 치환 아미노인 경우, 치환기 $-X^2-R^{14}$ 는, 예컨대 $-CONH_2$, 즉 R^{14} =아미노인 경우에 카르바모일 또는 R^{14} =알킬아미노 또는 디알킬아미노인 경우에 $-X^2-R^{14}$ =모노 또는 디알킬아미노카르보닐이다. R^{14} 가 임의 치환 알콕시인 경우, 치환기 $-X^2-R^{14}$ 는, 예컨대 R^{14} =알콕시인 경우의 알콕시카르보닐, 즉 에스테르기이다. R^{12} 및 R^{13} 의 정의에 있어서 알킬의 치환기는 화학식 $-X^2-R^{14}$ 의 기를 1개 이상, 종기로는 1개 또는 2개 함유하는 것이 좋다.
- [0144] 존재하는 양호한 $-X^2-R^{14}$ 기 이외에, R^{12} 및 R^{13} 의 정의에 있어서 알킬의 양호한 추가의 치환기로서는,
- [0145] - 구아니디노,
- [0146] - 티올 (-SH),
- [0147] - 특히 메틸티오 등의 알킬티오,
- [0148] - 아미노 (-NH₂),
- [0149] - 모노 또는 디알킬아미노,
- [0150] - 아실아미노, (여기서, 아실은 특히 전술한 바와 동일하다),
- [0151] - 포화, 불포화 또는 방향족의, 단일환 또는 이중환의, 임의 치환 헤테로환
- [0152] 라디칼 (예컨대, 전술한 임의 치환 헤테로 방향족 라디칼로서, 종기로는
- [0153] 이미다졸-5-일 등의 이미다졸릴, 1H-인돌릴-3-일 등의 1H-인돌릴),
- [0154] - 전술한 임의 치환 아릴 (특히, 페닐, 4-하이드록시페닐 등의 하이드록시
- [0155] 페닐, 메톡시페닐 등의 알콕시페닐),
- [0156] - 전술한 알콕시
- [0157] 를 들 수 있다.
- [0158] R^{12} 및 R^{13} 의 정의에 있어서 알킬은 치환기 중 1개 이상이 $-X^2R^{14}$ 기인 1개 이상의 치환기를 가지는 것이 좋다.
- [0159] 전술한 양호한 형태의 대안 1)에 있어서,

[0160] R^{12} 는 수소이고, R^{13} 은 화학식 H_2N-A 의 화합물의 라디칼 A (여기서, A는 천연 아미노산, 합성 아미노산, 천연 아미노산 유도체, 합성 아미노산 유도체, 폴리아미노산 또는 폴리아미노산 유도체로부터의 아미노기 ($-NH_2$)의 절단에 의하여 정식으로 유도된 라디칼이다)이거나, 또는

[0161] R^{13} 은 수소이고, R^{12} 는 화학식 H_2N-A 의 화합물의 라디칼 A (여기서, A는 전술한 바와 같다)이다.

[0162] 예시의 목적상, 상기 아미노산 H_2N-A 가, 예컨대 글리신  이면, $A = R^{12}$ 또는 R^{13} 은 화학식  의 라디칼이다.

[0163] 본 발명에 있어서, 상기 라디칼 A가 아미노산 또는 아미노산 유도체로부터 아미노기의 절단에 의하여 정식으로 유도된 라디칼인 화합물이 더 양호하다 [명확성을 기하기 위하여, 아미노산으로부터 아미노기의 정식 절단은 임의로 존재하는 아마이드기 (H_2N-CO-)부터 아미노기의 절단을 의미하는 것이 아니라, H 또는 C 이외의 치환기를 더 포함하지 않은 탄소 원자에 결합된 아미노기의 절단을 의미하는 것이다. 즉, 아스파라긴으로부터 아미노기의 절

단에 의하여 형성된 해당 라디칼 R^{12} 또는 R^{13} 은  (화살표는 결합 자리를 나타낸다)이고,  (화살표는 결합 자리를 나타낸다)이 아니다].

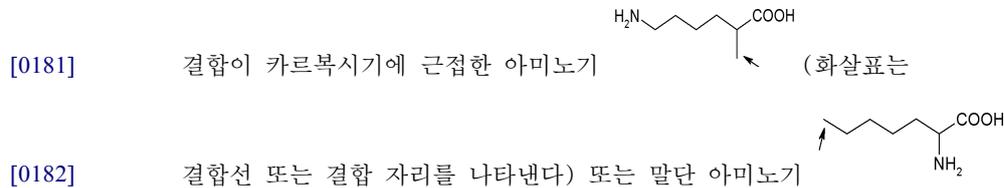
[0164] 더욱 더 좋기로는, 상기 라디칼 A는 다음 아미노산으로 이루어진 군 또는 R^{14} 가 알콕시 또는 임의 치환 아미노에 해당하는 이들 아미노산의 에스테르 또는 아마이드 등의 유도체, 또는 전술한 또는 후술하는 아미노산에 1개 이상의 아미노산이 펩티드 결합하여 형성된 이들의 유도체 또는 폴리아미노산으로부터 H_2N 기를 절단시킴으로써 형성된다.

- [0165] - 알라닌 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시로 치환된 에틸에 해당),
- [0166] - 아르기닌 (덜 좋다. R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 구아니디노로 치환된 부틸에 해당),
- [0168] - 아스파라긴 (R^{12} 또는 R^{13} 이 아미노카르보닐 (카르바모일) 및 카르복시로 치환된 에틸에 해당),
- [0170] - 아스파르트산 (R^{12} 또는 R^{13} 이 2개의 카르복시로 치환된 에틸에 해당),
- [0171] - 시스테인 (덜 좋다. R^{12} 또는 R^{13} 이 티오 ($-SH$) 및 카르복시로 치환된 에틸에 해당),
- [0173] - 글루타민 (R^{12} 또는 R^{13} 이 아미노카르보닐 (카바모일) 및 카르복시로 치환된 프로필에 해당),
- [0175] - 글루탐산 (R^{12} 또는 R^{13} 이 2개의 카르복시로 치환된 프로필에 해당),
- [0176] - 글리신 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시로 치환된 메틸에 해당),
- [0177] - 히스티딘 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 이미다졸릴로 치환된 에틸에 해당),

[0178] - 이소류신 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시로 치환된 2-메틸부틸에 해당),

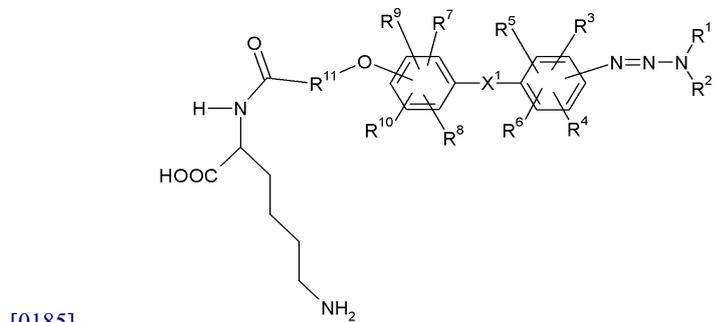
[0179] - 류신 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시로 치환된 3-메틸부틸에 해당),

[0180] - 리신 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 아미노기로 치환된 *n*-펜틸로서,

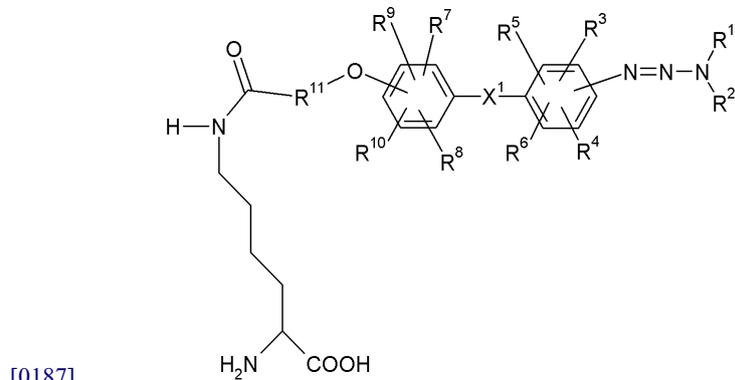


[0183] (화살표는 결합선 또는 결합 자리를 나타낸다)를 통하여 결합이 일어나

[0184]므로, 따라서 화학식 (1)에 해당하는 화합물은 다음과 같다.



[0186] 또는



[0188] (이는 아미노기가 1개 이상인 기타의 염기성 아미노산에 유사하게 적
[0189]용된다.)

[0190] - 메티오닌 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 메틸티오로 치환된 *n*-프로필에
[0191] 해당),

[0192] - 페닐알라닌 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 페닐로 치환된 에틸에 해당),

[0193] - 세린 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 하이드록시로 치환된 에틸에 해당),

[0194] - 트레오닌 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 하이드록시로 치환된 *n*-프로필에
[0195] 해당),

[0196] - 트립토판 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 인돌릴로 치환된 에틸에 해당),

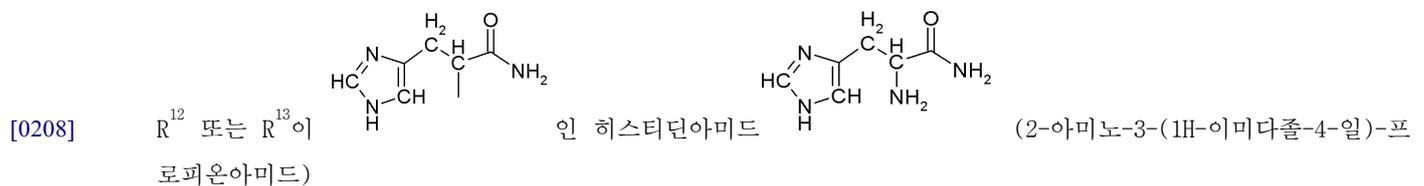
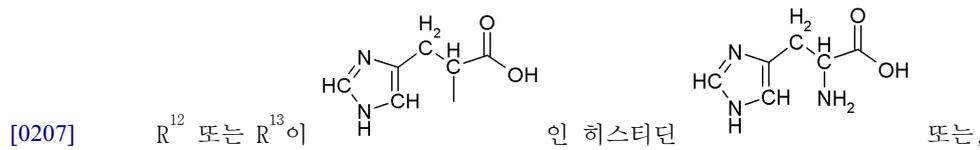
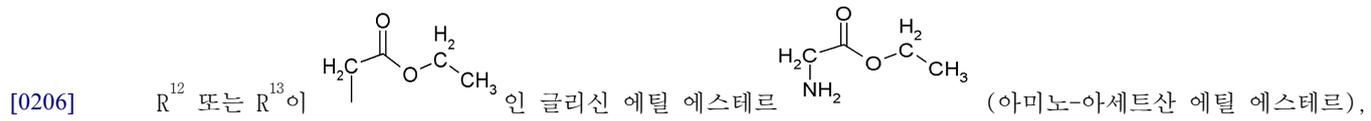
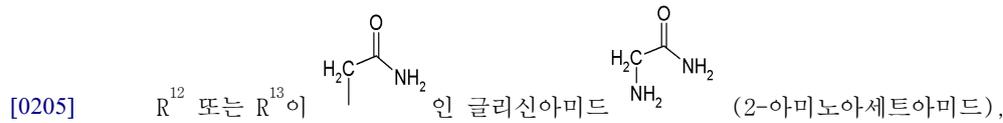
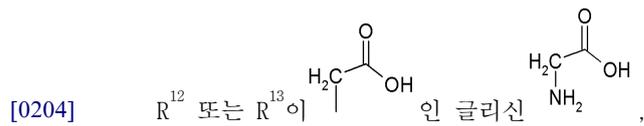
- [0197] - 티로신 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시 및 하이드록시페닐로 치환된 에틸에
- [0198] 해당),
- [0199] - 발린 (R^{12} 또는 R^{13} 이 카르복시로 치환된 2-메틸프로필에 해당).

[0200] 상기 라디칼 R^{12} 또는 R^{13} 이 아미노기의 절단에 의하여 정식으로 형성되는 추가의 아미노산 화합물 또는 그의 유도체로서는, 크레아틴 (덜 좋다), 크레아티닌, 타우린 또는 이들의 유도체 또는 폴리아미노산으로서 이들은 전술 또는 후술한 아미노산에 1개 이상의 아미노산이 펩티드 결합으로 형성된 것이다. 예컨대, 4-아미노부티르산 (GABA), L-호모세린 (2-아미노-4-하이드록시부티르산), 오르니틴 (2,5-디아미노발레르산), L-(+)-시트룰린 (N5-(아미노카르보닐)-L-오르니틴), 5-하이드록시트립토판 (5-HTP), β -알라닌 (3-아미노프로피온산), β -메틸아미노-알라닌, D-발린, D-알라닌, D-글루탐산 및 2,6-디아미노피멜산 등의 이른바 비단백질 아미노산도 역시 포함된다.

[0201] 전술한 아미노산 화합물 H_2N-A 의 유도체류는 특히 하이드록실 관능기로 수소를 치환하여 형성된 것들이다.

[0202] 라디칼 A가 아미노산인 글리신 및 그의 유도체와 히스티딘 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 H_2N 기의 절단에 의하여 정식으로 유도된 본 발명에 따른 화합물이 매우 좋다.

[0203] 라디칼 A가 다음의 아미노산 및 아미노산 유도체로 이루어진 군으로부터 H_2N 기의 절단에 의하여 유도된 본 발명에 따른 화합물이 가장 좋다.



[0209] 글리신 이외에, 모든 아미노산에는 비대칭 탄소가 있다. 그러므로, 본 발명에 있어서, R^{12} 또는 R^{13} 이 천연 아미노산으로부터 아미노산의 절단에 의하여 정식으로 형성된 라디칼 A인 화합물은 아미노산의 원래의 배위 (L 배위)를 가진다. 이는 아미노산 유도체, 폴리아미노산 및 폴리아미노산 유도체로부터 아미노기의 절단에 의하여 정식으로 형성된 화합물에 있어서도 마찬가지이다. 그러나, 본 발명에 따르면, 아미노산이 D-알라닌, D-글루탐산 등의 천연의 배위가 아닌 D 배위를 가지는 경우도 역시 포함된다.

[0210] 본 발명에 따르면 아미노산 H_2N-A 가 L 배위를 가지거나 R^{12} 또는 R^{13} 이 이러한 아미노산의 라디칼 A를 나타내는 화합물 및 상기 아미노산 유도체, 폴리아미노산 및 폴리아미노산 유도체가 L 배위를 가지는 아미노산 H_2N-A 로부

터 유도된 화합물인 것이 좋다.

[0211] 물에 대한 용해도를 증가시키기 위하여, 라디칼 R^{12} 또는 R^{13} 은 아스파르트산, 글루탐산 등의 2 이상의 카르복시기를 가지는 산성 아미노산으로부터 H_2N 기의 절단에 의하여 정식으로 형성된 화합물이 좋다. 이러한 관점에서, 예컨대 트레오닌 등의 하이드록실기 함유 아미노산을 사용하는 것도 역시 좋다.

[0212] 대안 2):

[0213] R^{12} 또는 R^{13} 이 각각 알킬이고, 알킬기 중 1개 이상이 1개 이상의 치환기, 좋기로는 1개 또는 2개 치환기를 가지는 전술한 대안 2)에 있어서, 알킬의 정의 및 실례와 관련된 상기 R^1 또는 R^2 의 알킬의 정의 및 실례 또는 대안 1)에 있어서의 R^{12} 및 R^{13} 의 알킬의 정의를 참고할 수 있다. 따라서, 알킬의 치환기로서는 R^1 및 R^2 의 정의에 있어서 "임의 치환 알킬"에서 예시된 하이드록시, 할로젠 및 시아노를 들 수 있다. 이외에, 대안 2)에 있어서 알킬의 가능한 치환기로는 전술한 대안 1)에서의 R^{12} 및 R^{13} 의 예들, 예컨대,

[0214] - 구아니디노

[0215] - 티올 (-SH),

[0216] - 특히 메틸티오 등의 알킬티오,

[0217] - 아미노 (-NH₂),

[0218] - 모노 또는 디알킬아미노,

[0219] - 특히 아실이 전술한 바와 동일한 아실아미노,

[0220] - 포화, 불포화 또는 방향족의, 단일환 또는 이중환의, 임의 치환 헤테로환

[0221] 라디칼, (예컨대, 전술한 임의 치환 헤테로방향족 라디칼 등,

[0222] 좋기로는 이미다졸-5-릴 등의 이미다졸릴, 1H-인돌-3-일 등의 1H-인돌릴)

[0223] - 전술한 임의 치환 아릴,

[0224] (특히 페닐, 4-하이드록시페닐 등의 하이드록시페닐, 메톡시페닐 등의

[0225] 알콕시페닐)

[0226] - 하이드록시,

[0227] - 전술한 알콕시,

[0228] - 다음 화학식의 기,

[0229] $-X^2-R^{14}$ (여기서, X^2 및 R^{14} 는 전술한 바와 같고, 특히 아미노산 NH_2-A 로

[0230] 부터 NH_2 의 절단에 의하여 정식으로 형성된 라디칼도 역시 포함된다.)

[0231] 가 있다.

[0232] 대안 3):

[0233] 전술한 대안 3)에 있어서, R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께 추가의 헤테로 원자를 더 함유할 수 있는 포화 또는 불포화의, 임의 치환 5원환 내지 8원환을 형성하는데, 결합을 이룬 R^{12} 및 R^{13} 및 질소 원자로 이루어진 가능한 환계로서는 피페리딘-1-일, 몰폴린-4-일, 티오몰폴린-4-일, 피롤리딘-1-일, 옥사졸리딘-3-일, 티아졸리딘-3-일, 2-카르복실-피롤리딘-1-일 (프롤릴), 3- 또는 4-하이드록시-카르복실-피롤리딘-1-일 (3- 또는 4-하이드록시-프롤릴) 등이 좋다. 프롤릴 및 하이드록시-프롤릴이 특히 좋다.

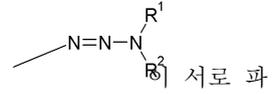
[0234] 본 발명에 따른 특히 좋은 트리아젠 화합물류는 R^1 및 R^2 가 각 경우에 알킬, 좋기로는 탄소 원자가 1 내지 6개인 알킬, 특히 좋기로는 메틸인 것들이다.

[0235] 본 발명에 따른 특히 좋은 트리아젠 화합물류는 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰이 각 경우에 수소인 것들이다.

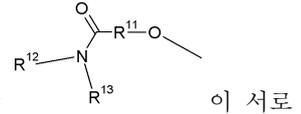
[0236] 본 발명에 따른 특히 좋은 트리아젠 화합물류는 X¹이 카르보닐인 것들이다.

[0237] 본 발명에 따른 특히 좋은 트리아젠 화합물류는 R¹¹이 알칸디일, 좋기로는 탄소 원자가 1 내지 6개인 선형 알칸디일, 특히 좋기로는 메틸렌 (-CH₂-) 또는 에탄-1,2-디일인 것들이다.

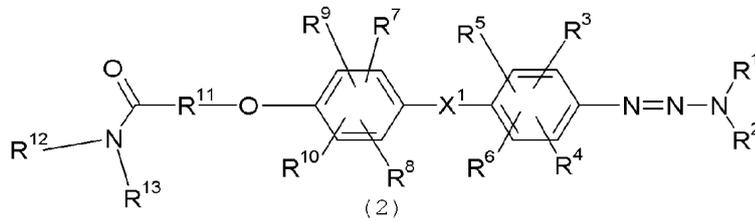
[0238] 본 발명에 따른 특히 좋은 트리아젠 화합물류는 페닐렌 라디칼의 라디칼 X¹ 및 라디칼 라 위치에 있는 것들이다.



[0239] 본 발명에 따른 특히 좋은 트리아젠 화합물류는 페닐렌 라디칼의 라디칼 X¹ 및 라디칼 라 위치에 대하여 파라 위치에 있는 것이다.



[0240] 본 발명에 따라 특히 좋은 화합물은 화학식 (2)의 화합물이다.



[0241] 본 발명에 따라 특히 좋은 화합물은 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물이다.

[0242] 상기 식 중에서,

[0243] R¹ 및 R²는 각 경우에 알킬이고,

[0244] R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 각 경우에 수소이며,

[0245] R¹¹은 알칸디일이고,

[0246] R¹²는 수소이고, R¹³은 화학식 H₂N-A의 화합물의 라디칼 A (여기서, A는 천연

[0247] 아미노산, 합성 아미노산, 천연 아미노산 유도체, 합성 아미노산 유도체,

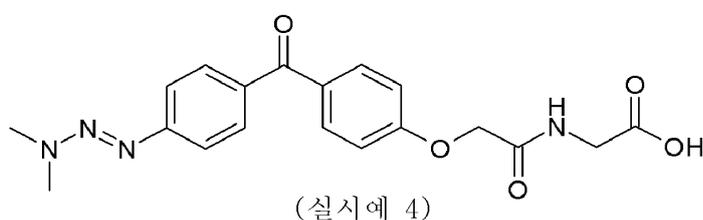
[0248] 폴리아미노산 또는 폴리아미노산 유도체로부터 아미노기 (-NH₂)의 절단에

[0249] 의하여 유도된 라디칼이다)이거나, 또는

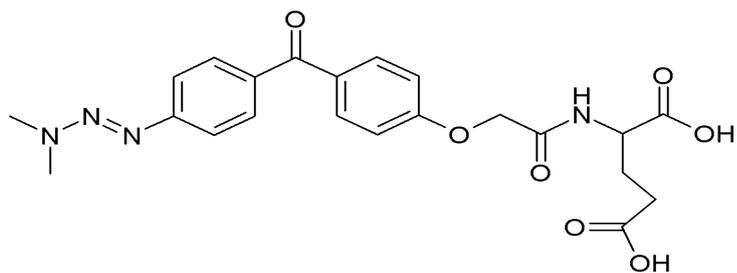
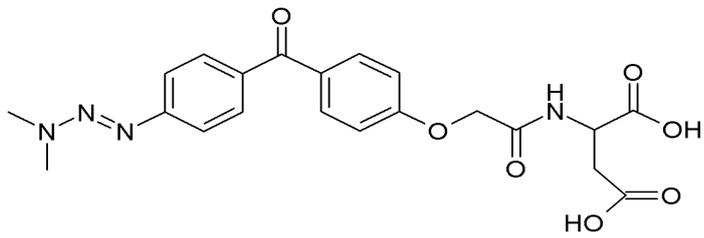
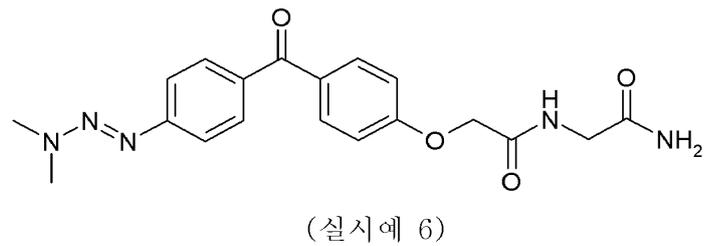
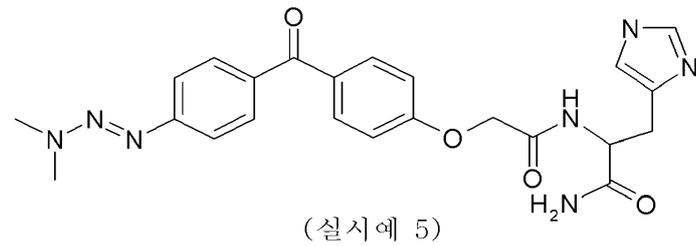
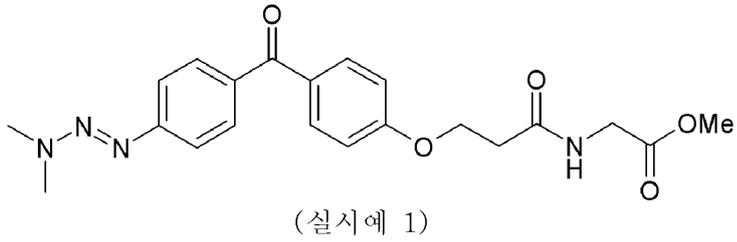
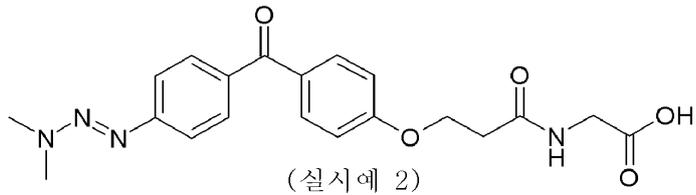
[0250] R¹³은 수소이고, R¹²는 화학식 H₂N-A의 화합물의 라디칼 A (여기서, A는 전술한 바와 같다)이며,

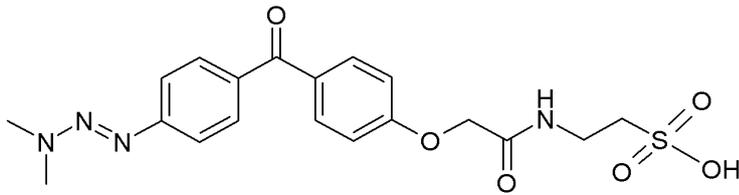
[0251] X¹은 카르보닐 (-CO-)이다.

[0252] 가장 좋은 것은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이들의 제약상 허용 가능한 염이다.

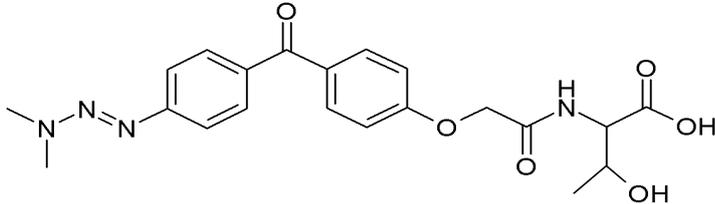


[0253]



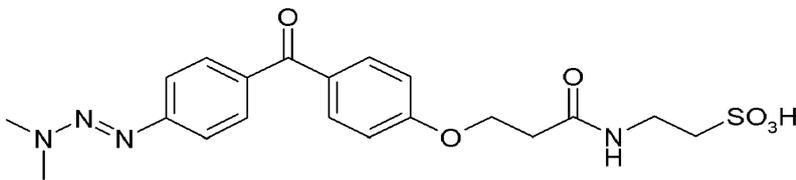


[0262]



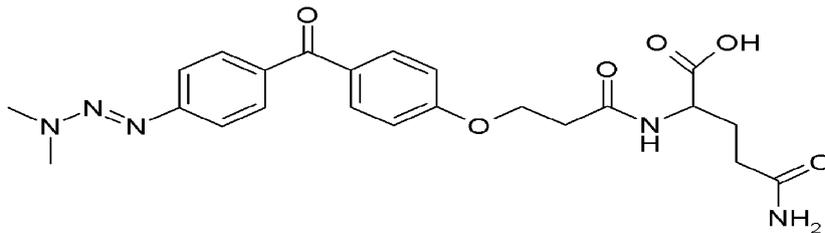
[0263]

[0264] 양호한 화합물들로서는 다음 화합물들 또는 이들의 제약상 허용 가능한 염을 추가로 들 수 있다.



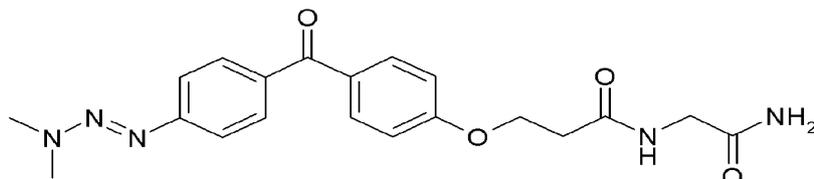
(실시예 9의 유리산),

[0265]



(실시예 7의 유리산),

[0266]



(실시예 8)

[0267]

[0268] (이들 화학식에 있어서, 상기 화학식의 구조 요소  는, 예컨대 디메틸아미노기를 나타낸다. 즉, 메틸기들은 이 기술 분야의 숙련자들에게 잘 알려져 있는 표시인 단일선으로 나타낸다.

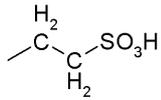
[0269] 이와 유사하게,  는 메틸렌 라디칼 (-CH₂-)의 약호를 나타낸다).

[0270] 화학식 (1)에 있어서, 다음의 화합물, 즉

[0271] R¹²는 수소이고, R¹³은 치환 알킬 (여기서, 치환 알킬은 1개 이상의 술폰산 라디칼, 술폰산 에스테르 라디칼 또는 술폰산아미드 라디칼을 함유하는 알킬 라디칼이다)이거나, 또는

[0272] R¹³은 수소이고, R¹²는 치환 알킬 (여기서, 치환 알킬은 전술한 바와 같다)인 본 발명에 따른 양호한 화합물이다.

[0273] 이 화합물과 관련하여, R¹² 또는 R¹³의 정의에 있어서 치환 알킬은, 타우린 (2-아미노에탄-술폰산)으로부터 유도된 다음 화학식의,



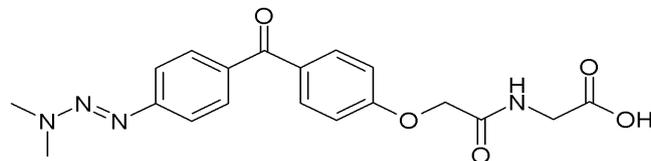
[0274]

[0275] 라디칼인 화합물이 특히 좋다.

[0276] 염기성기를 함유하고 있는 본 발명에 따른 트리아젠 화합물류는, 예컨대 무기산, 카르복시산 및 술폰산과 염 등의 제약상 허용되는 산과 이들의 제약상 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 상기 산으로는, 예컨대 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 인산, 타르타르산, 메탄술폰산, 하이드록시에탄술폰산, 아세투릭산 (아세틸글리신), 말레산, 프로피온산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 트리플루오로아세트산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 살리실산, 벤조산, 락트산, 말산, 3-하이드록시-2-나프토산, 시트르산 또는 아세트산 등을 들 수 있다.

[0277] 산성기를 함유하고 있는 본 발명에 따른 트리아젠 화합물류는, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 또는 아민 화합물 등의 제약상 허용되는 염기와 제약상 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 상기 수산화물로서는 NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ 등이 있고, 아민 화합물로서는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 메틸글루카민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, N-메틸-몰폴린, 아르기진, 리신, 에틸렌디아민, N-메틸-피페리딘, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올, 2-아미노-2-하이드록실-메틸-1,3-프로판디올 (TRIS) 등이 있다.

[0278] 본 발명에 따른 화합물의 물에 대한 용해도 또는 생리 식염수에 대한 용해도와 그에 따른 임의의 활성은 일반적으로 염 형성에 의하여, 특히 반대 이온의 선택에 의해서도 역시 영향을 받을 수 있다. 예컨대, 다음 화학식의 화합물 (실시예 4a)의 나트륨염은 25℃에서 물에 대한 용해도가 약 4 g/리터인 반면, TRIS염은 25℃에서 물에 대한 용해도가 약 250 g/리터이다.



[0279]

[0280] 그러나, 본 발명에 따른 화합물의 물에 대한 용해도 또는 생리 식염수에 대한 용해도와 그에 따른 임의의 활성은 특정의 환경하에서는 그 화합물 자체의 기본 구조에도 역시 크게 좌우된다. 예컨대, 실시예 2a)의 화합물은 실시예 4a)의 화합물보다 메틸렌기가 1개 더 많지만, 놀랍게도 실온 (25℃)에서의 용해도가 실시예 4a)의 화합물의 물에 대한 용해도 (4 g/리터)보다 훨씬 큰 500 g/리터이다.

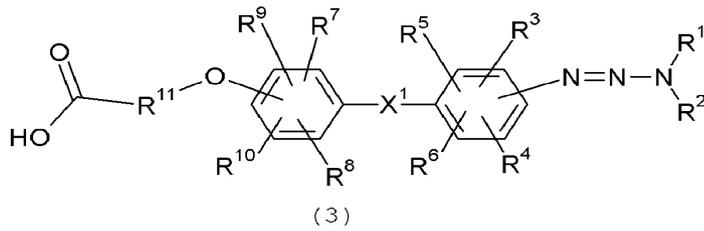
[0281] 본 발명에 따른 화합물의 물에 대한 용해도가 높은 것은 절대적으로 중요한 것은 아니다. 왜냐하면, 상기 물질의 주요 부분이 아마도 혈류 중에서 단백질 결합 형태로 있기 때문이다. 오히려, 상기 물질은 체내에서의 수송 계층 기질로서 인식되는 것이 일반적으로 중요하다. 본 발명과 관련하여, 이른바 OAT (유기 음이온 수송체) 및 OATP (유기 음이온 수송체 단백질)가 특히 중요하다. 그러나, 이들은 음이온에 대하여 100% 특이성이 있는 것은 아니다. 이들의 예로서는 디지톡신이 있다. 펩티드 수송체도 역시 아미노산 또는 아미노산 아마이드 라디칼을 인식하는 관련 흡수 및 분비 메카니즘으로 논의될 수 있다.

[0282] 본 발명의 화합물의 물에 대한 용해도를 증가시키는 원인에 대하여는 2-아미노-2-하이드록실-메틸-1,3-프로판디올 (TRIS) 및 나트륨을 이용하는 것이 좋다..

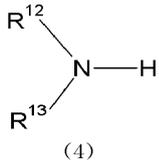
[0283] 본 발명에 따른 화합물은 그들의 구조에 따라, 비대칭 탄소 원자가 존재할 경우, 입체 이성질체형 (에난티오머, 부분 입체 이성질체)으로 존재한다. 따라서, 본 발명은 에난티오머 또는 부분 입체 이성질체 및 이들의 혼합물의 용도도 역시 포함한다. 에난티오머적으로 순수형들은 필요하다면 광학적 활성 화합물과의 반응에 의한 그의 입체 이성질체의 분별 증류 등의 종래의 광학 분할법에 의하여 얻을 수 있다. 본 발명에 다른 화합물이 호변 이성질체형으로 일어날 수 있는 경우, 본 발명은 모든 호변 이성질체형의 용도를 포함한다.

[0284] 본 발명은 화학식 (1)의 화합물의 제조 방법에 더 관련되는데, 이 제조 방법은,

[0285] 화학식 (3)의 화합물 또는 특히 그의 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염 등의 염을 화학식 (4)의 화합물과 반응시키는 공정을 포함한다.



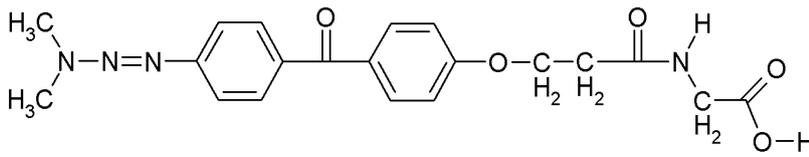
[0286]



[0287]

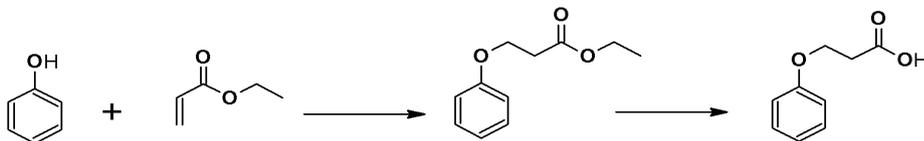
[0288] 상기 각 식 중에서, R¹ 내지 R¹³ 및 X¹은 전술한 바와 같다.

[0289] 트리아젠 화합물 (3)의 제조는 환원에 의하여 대응하는 니트로 화합물로부터 얻게되는 기본이 되는 아미노 화합물을 디아조화시킴으로써 DE 1793115 A1에 기재된 제조 방법과 유사하게 수행될 수 있다. 다음의 반응도는 {3-[4-(4-(1E)-3,3-디메틸-1-트리아제닐)-벤조일)-페녹시]-프로피오닐아미노}아세트산의 예를 이용한 제조 방법을 예시하고 있다.

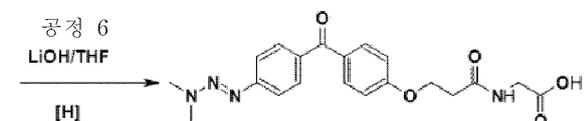
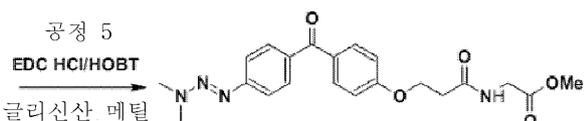
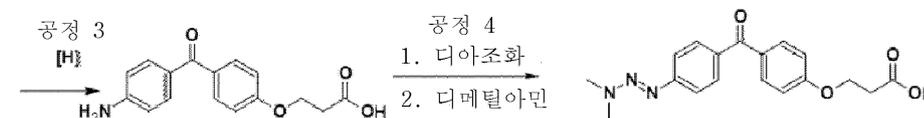
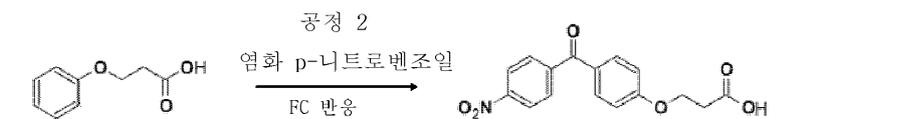


[0290]

[0291] 공정 1

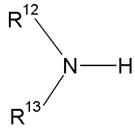


[0292]

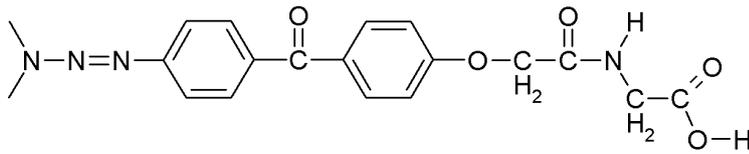


[0293]

[0294] 상기 도시된 공정들은 그 자체 알려져 있는 반응 형식들 (프리델 크래프트 아실화 반응, 니트로기의 수소화 또는 환원 반응, 디아조화 반응, 아마이드화 및 비누화 반응)이며, 기지의 방법으로 수행될 수 있다. 대응하는 염은 제약상 허용되는 염기와 반응에 의하여 얻는다. 공정 5에서 글리신산 메틸 대신 다음 화학식의 기타의 아마노 화합물,

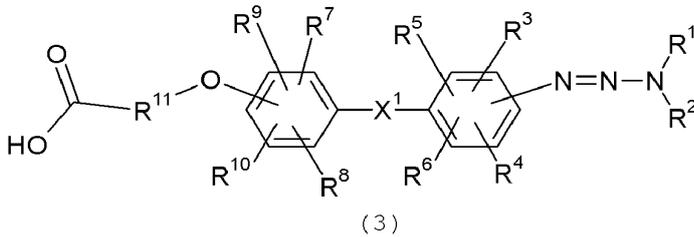


[0295] 특히 기타의 아마노산류 또는 이들의 유도체를 사용하는 것도 가능하다.
 [0296] 상기 반응도와 유사하게, 페녹시아세트산으로부터 출발하여 공정 2에서 염화 *p*-니트로벤조일과 프리델-크래프트 반응시켜 {2-[4-(4-[(1E)-3,3-디메틸-1-트리아제닐]-벤조일)-페녹시]-아세트산 및 그의 염을 얻는다.

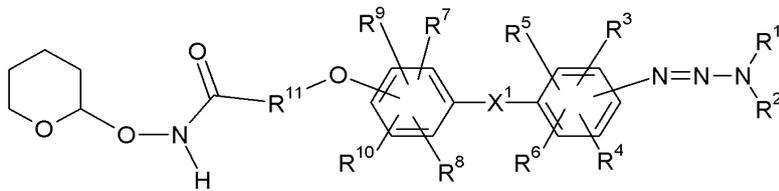


[0298] X^1 가 $-CH=CH-$ 인 스티벤 유도체에 관해서는, 예컨대 WO 2004/106358을 참고할 수 있다. 추가의 출발 화합물의 제조는 이미 전술한 DE 1793115 A1과 DE 2147781 A1 및 DE 1768720 A1에 기재되어 있다.
 [0299] 양호한 반응 조건에 관해서는, 실시예들을 참고할 수 있다.

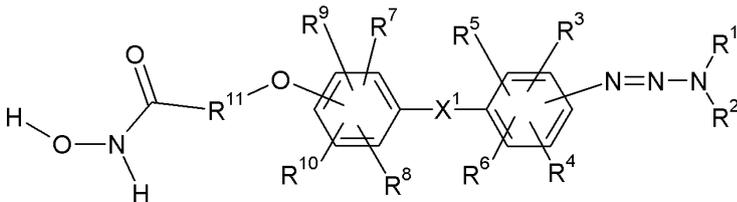
[0300] R^{12} 및 R^{13} 중 하나가 수소이고, 나머지가 하이드록실인 하이드록삼산 유도체는, 예컨대 US 2007135142 A (예컨대, 중간체 24)와 유사하게, 다음의 화학식 (3)의 산,
 [0301]



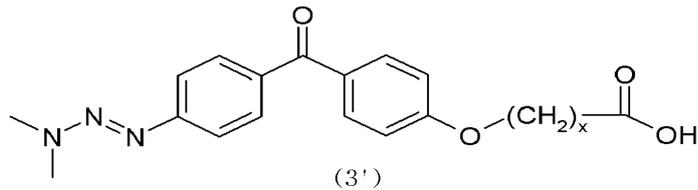
[0302] 과 0-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-하이드록실아민과 반응시켜 다음 화학식의 화합물,
 [0303]



[0304] 을 얻을 수 있고, 이어서 이는 트리플루오로아세트산과의 반응에 의하여 대응하는 하이드록삼산, 예컨대,
 [0305]



[0306] 으로 전환시킬 수 있다.
 [0307] 본 발명에 따라 사용되는 중간체 중 몇 가지는 신규하고 이들이 기여하는 구조 요소에 의하여 목적 생성물의 성질에 기여한다. 따라서, 본 발명은 특히 화학식 (3') 등의 신규의 중간체 및 그의 염에도 역시 관련된다.
 [0308]



- [0309]
- [0310] 상기 식 중에서, x는 2 내지 6, 좋기로는 2이다.
- [0311] 나아가, 본 발명은 의약 용도로서의 화학식 (1)의 화합물 및 의약 제조, 특히 암 질환 치료용 의약 제조에 있어서의 화학식 (1)의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0312] 본 발명에 따른 화합물은, 예컨대 다음과 같은 종류의 종양, 즉 선암, 포도막 흑색종, 급성 백혈병, 청신경종, 팽대부 암종, 항문 암종, 별아교세포종, 기저 세포암, 췌장암, 결합 조직 종양, 방광암, 기관지 암종, 비소세포 기관지 암종, 유방암, 버킷 임파종, 자궁체부 암종, 컵 (CUP) 증후군, 결장암, 소장암, 난소암, 나궁내막 암종, 뇌실막 세포종, 상피성 난소암 유형, 유방 암종, 위장관 암종, 담낭암, 담낭 암종, 자궁암, 자궁 경부암, 아교모 세포종, 부인과 종양, 목, 코 및 귀 종양, 혈액 암종, 모발상세포 백혈병, 요도암, 피부암, 뇌종양 (신경교종), 뇌전이암, 고환암, 뇌하수체 종양, 유암종, 카포시 육종, 후두암, 생식 세포 종양, 골암, 결장직장 암종, 두경부 종양 (목, 코 및 귀 부분의 종양), 결장 암종, 두개인두종, 입 부위 및 입술 부위의 암, 간암, 간전이암, 백혈병, 눈꺼풀 종양, 폐암, 림프선암 (호지킨/비호지킨), 림프종, 위암, 악성 흑색종, 악성 신생물, 위장관 악성 종양, 유방 암종, 직장암, 속질모 세포종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 호지킨병, 균상 식육종, 비강암, 신경집종, 신경모 세포종, 신장암, 신세포 암종, 비호지킨 림프종, 췌장암, 식도 암종, 골융해성 암종 및 골형성성 암종, 골육종, 난소암종, 췌장 암종, 음경 암종, 형질 세포종, 두경부 편평 세포 암종, 전립선암, 인두암, 직장 암종, 망막 모세포종, 질암, 갑상선 암종, 슈네베르크 폐질환 (Schneeberg lung disease), 식도암, 유극 세포암 (spinalinoma), T 세포 림프종 (균상 식육종), 흉선종, 관 암종, 눈의 종양, 요도암, 비뇨기 종양, 요로상피세포 암종, 외음부 암, 사마귀 병발, 연부위의 종양, 연부위 육종, 윌름스 종양, 자궁경부 암종 및 설암의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 명세서의 일부로 간주되는, 예컨대 WO 2007061978 (16쪽 22줄 내지 18쪽 2줄) 또는 US 2007135424 A1 (9쪽 왼쪽 칼럼, 122 단락)에 기재되어 있는 암의 종류를 더 참고할 수 있다. 본 발명의 화합물은 US 2007135124 A1의 123 내지 142 단락에 언급된 것 등의 추가 징후에도 사용될 수 있다.
- [0313] 본 발명에 따른 화합물은 유방암, 장암(腸癌) 또는 흑색종의 치료용으로 사용되는 것이 특히 좋다.
- [0314] 본 발명에 따른 화합물은 유방암의 치료용으로 사용되는 것이 특히 좋다.
- [0315] 본 발명은 화학식 (1)의 화합물을 1종 이상의 암 치료용 화학 요법제와 혼합하여 사용하는 것에 더 관련된다.
- [0316] 따라서, 본 발명의 화합물은 암 또는 종양 치료에 있어서 기지의 화학 요법제와 혼합하여 사용될 수 있고, 또는 화학 요법 중 화학 요법제와 함께 투약되는 의약과 혼합하여 사용될 수 있다. 화학 요법에 기타 의약과 혼합하여 사용되는 이러한 화학 요법제는, 예컨대 "조합 요법 (combination therapy)"이라는 제목의 WO 2007061978 (23쪽 내지 30쪽) 또는 US 200713542 A1 (단락 153 내지 171)에서 발견되는데, 그 내용 전체가 참고된다.
- [0317] 본 발명은 1종 이상의 화학식 (1)의 화합물과 약리학적으로 허용되는 캐리어, 보조 물질 또는 용매 중 1종 이상을 포함하는 약학 조성물에도 더 관련된다. 이들은 종래의 약리학적 캐리어, 보조 물질 또는 용매이다. 상기 약학 조성물은 예컨대 흡입, 정맥내, 복막내, 근육내, 질내, 협내, 경피, 피하, 피부 점막, 경구, 직장, 국소, 진피내, 위내(胃內) 또는 피내(皮內) 투약에 적절하고, 예컨대 알약, 정제, 창자 도착 알약, 필름 피복 정제, 복층 정제 (layerd tablet), 경구, 피하 또는 피부 투약용 서방형 제형 (특히, 반창고형), 데포 제형 (depot formulation), 당의정제, 좌약제, 젤제, 연고제, 시럽제, 흡입용 분말제, 과립제, 좌약제, 에멀전제, 분산제, 마이크로캡슐제, 마이크로제형, 나노제형, 리포솜 제형, 캡슐제, 창자 도착 캡슐제, 분말제, 흡입용 분말제, 미정질 제형, 흡입용 스프레이제, 분말제, 점제, 점비제, 코 스프레이제, 에어로졸, 앰플제, 용액제, 주스제, 서스펜션제, 에멀전제, 수액제 또는 주사 용액제 등의 형태이다.
- [0318] 본 발명에 따른 화합물은 종래 제약용으로 사용되어 온 여러 가지 유기 또는 무기 캐리어 및/또는, 예컨대 부형제 (수크로스, 녹말, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코오스, 셀룰로오스, 활석, 인산칼슘, 탄산칼슘 등), 결합제 (셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리프로필피롤리돈, 젤라틴, 아라비아 검, 폴리에틸렌 글리콜, 수크로오스, 녹말 등), 붕해제 (녹말, 수화된 녹말, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀

룰로오스의 칼슘염, 하이드록시프로필 녹말, 나트륨 글리콜 녹말, 중탄산나트륨, 인산칼슘, 시트르산칼슘 등), 활택제 및 윤활제 (스테아르산마그네슘, 활석, 라우릴황산나트륨 등), 맛을 좋게하는 약제 (시트르산, 멘톨, 글리신, 오렌지 분말 등), 보존제 (벤조산나트륨, 중아황산나트륨, 메틸파라벤, 프로필파라벤 등), 안정제 (시트르산, 시트르산나트륨, 아세트산 및 디에틸렌-트리아민펜타아세트산 (DTPA) 등의 티트리플렉스 (Titriplex) 군으로부터의 멀티카르복시산 등), 현탁제 (메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산알루미늄 등), 분산제, 희석제 (물, 유기 용매 등), 밀랍, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 백색 바세린 등의 특히 고체 제형용 보조 재료를 함유하는 의약 조성물로 하여 투여될 수 있다.

[0319] 용액제, 서스펜션제 및 젤제 등의 액체 의약 제형은 통상 물 및/또는 제약상 허용 가능한 유기 용매 등의 액체 캐리어를 함유한다. 그러한 액체 제형은 pH 조절제, 유화제 또는 분산제, 완충제, 보존제, 습윤제, 젤제 (예컨대, 메틸셀룰로오스), 착색제 및/또는 향미제를 함유한다. 상기 조성물은 등장성, 즉 혈액과 삼투압이 동일할 수 있다. 상기 조성물의 등장성은 염화나트륨 또는, 예컨대 덱스트로스, 말토스, 붕산, 타르타르산나트륨, 프로필렌 글리콜 또는 기타 무기 또는 유기 용해성 재료 등의 제약상 허용 가능한 제제를 사용하여 조절될 수 있다. 상기 액체 조성물의 점도는 메틸셀룰로오스 등의 제약상 허용 가능한 비후제를 사용하여 조절될 수 있다. 기타 적절한 비후제로서는, 예컨대 잔탄, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카보머 및 기타 등을 들 수 있다. 비후제의 양호한 농도는 선택된 제제에 좌우된다. 제약상 허용되는 보존제는 액체 조성물의 보존기간을 연장시키는 데 사용될 수 있다. 예컨대, 파라벤, 티메로살, 클로로부탄올 또는 염화벤즈알코늄을 비롯한 다수의 보존제를 사용할 수 있으나, 벤질 알코올이 적절하다.

[0320] 특히, 실시예 2a의 화합물 등의 본 발명에 따른 화합물의 고체 또는 액체 의약 제형에 있어서, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA)이 특히 적절한 안정제로서 밝혀졌다.

[0321] 활성 성분을, 예컨대 0.01 mg/체중 kg 내지 500 mg/체중 kg의 투여 단위로 예컨대 매일 1 내지 4회 투여할 수 있다. 그러나, 투여량은 환자의 나이, 체중 및 환자의 상태, 질환의 중증도 또는 투여 방식에 따라 증가 또는 감소시킬 수 있다.

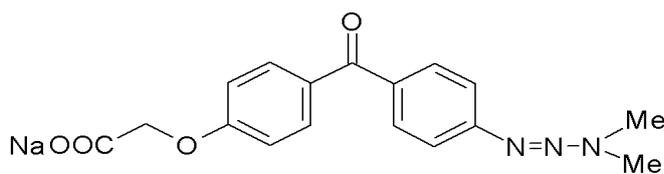
[0322] 본 발명은 다음의 실시예들에 의하여 상세히 예시된다. 실시예들은 단지 예시 상태를 구성할 뿐이고, 이 기술 분야의 숙련자는 특정의 실시예들을 청구된 각 화합물에 확장시킬 수 있다.

[0323] **실시예**

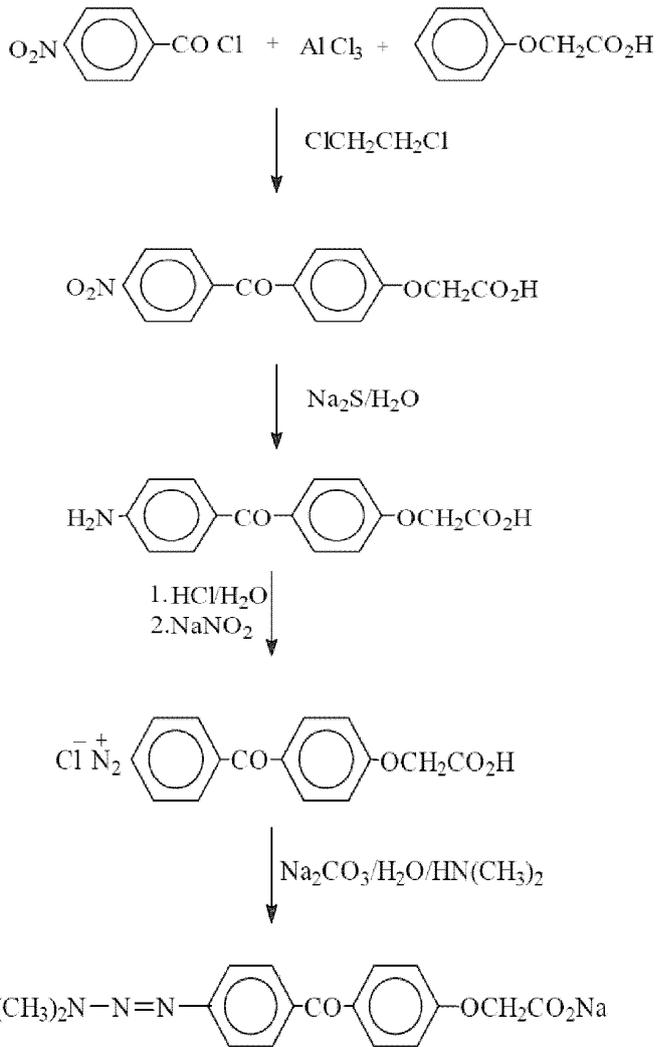
[0324] **출발 물질의 제조**

[0325] **제법 1:**

[0326] 다음 반응도에 의하여 아래의 출발 물질을 제조한다.



[0327]

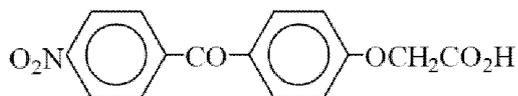


[0328]

[0329]

[0330] 모든 출발 물질은 잘 알려져 있고, 문헌에 기재되어 있다. 합성된 모든 생성물의 NMR 스펙트럼은 상기 구조와 일치한다.

[0331] **공정 I**



[0332]

[0333] MW: 301; C₁₅H₁₁NO₆

[0334] 0.5 몰

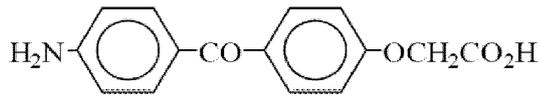
[0335] 디클로로에탄 300 ml 중에 용해된 염화 *p*-니트로벤조일 102 g (0.55 몰)을 디클로로에탄 1 리터 중의 AlCl₃ 235 g 현탁액에 교반하면서 0 내지 5°C에서 천천히 적가(滴加)한다. 상기 용액에 페녹시아세트산 76 g을 5°C에서 나누어 도입한다. 이어서, 10°C에서 4 시간 및 실온에서 10 시간 교반한다.

[0336] **워킹업:**

[0337] 디클로로에탄 600 ml을 증발시키고, 리그로인 600 ml를 가한다. 상기 혼합액을 얼음/물 2 리터에 추가(注加)한다. 수층을 분리하고, 그 결과 얻은 결정형 생성물을 흡입 여별하고, 물로 세척한 다음 건조시킨다.

[0338] 수득량: 100 g, 용점: 186°C, 백색 생성물.

[0339] 공정 II:



[0340]
[0341] MW: 271, C₁₅H₁₃NO₄, 문헌: 하우벤 베일 (Houben Weyl 11/1 p. 417)

[0342] 0.5 몰

[0343] 화합물 I 320 g을 에탄올 1 리터 중에서 교반하면서 환류 비등시킨다. 상기 용액에 Na₂S 350 g 및 물 350 ml의 용액을 조심스럽게 적가한다 (강한 흡열의 H₂S 흡수). 이어서, 2 시간 환류 비등시킨다. 반응 혼합액을 실온에서 약 10 시간 정치(靜置)한다.

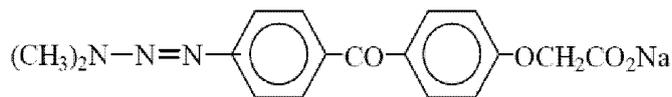
[0344] 워킹업:

[0345] 알코올을 증류시키고, 교반하면서 잔사를 열수(熱水) 3 리터로 추출한 다음, 뜨거운 상태로 흡입 여별한다. 여액을 빙초산으로 산성화하고, 그 결과 얻은 생성물을 흡입 여별하고, 물로 세척한 다음, 재차 흡입 여별하여 건조시킨다.

[0346] 정제: 에탄올로부터

[0347] 수득량: 200 g = 74%, 연황색 생성물, 융점: 172°C

[0348] 공정 III:



[0349]
[0350] MW: 349, C₁₇H₁₆N₃O₄Na

[0351] 0.1 몰

[0352] 물 20 ml 중의 NaNO₂ 6.9 g 용액을 화합물 II 27.1 g, 물 350 ml 및 진한 염산 (37%) 10.4 g의 용액에 교반하면서 0°C에서 적가하고, 0°C에서 15 분간 더 교반한다.

[0353] 그 결과 얻은 디아조늄염 용액을 교반하면서 용기 중에 들어 있는 Na₂CO₃ 15 g 및 45% 디메틸아민 수용액 10 g 및 물 50 ml로 이루어진 용액에 0 내지 5°C에서 적가한다.

[0354] 워킹업:

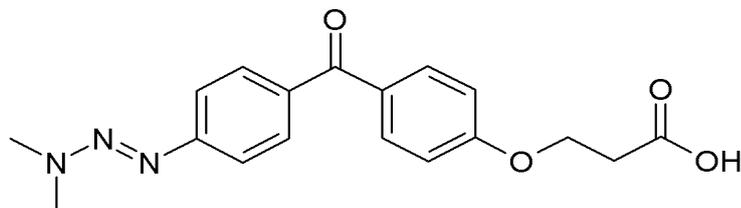
[0355] 반응 혼합액을 냉각 유지하고, 그 결과 얻은 염을 흡입 여별하여 물로부터 재결정한다.

[0356] 정제:

[0357] 물로부터의 재결정. 용해도: 물 25 ml 중에 1 g. 수득량: 10 g = 28%, 베이지색, 상기 산의 비등점: 160°C. 상기 산은 염을 물에 녹이고, 아세트산으로 침전시켜 얻는다.

[0358] 제조 2:

[0359] 다음 화학식의 출발 화합물인 페녹시프로피오닐의 제조는 본 명세서 중의 반응도에 나타난 바와 같이 수행된다.



[0360]
[0361] 공정 1:

[0362] 다음 재료들을 지시된 양으로 사용하였다.

	양	분자량	몰	당량
페놀	1 kg	94.11	10.62	1
아크릴산에틸	2.7 kg	100	27	2.54
트리톤 (Tritin) B	1 ml			
NaOH (10%)	3 l	40	7.5	0.705
아세트산에틸	5 l			
진한염산	3.5 l			

[0363]

[0364]

가열 요소 및 오버헤드 교반기가 구비된 5 리터용 3구 유리 플라스크에 페놀 및 아크릴산에틸을 투입하였다. 트리톤 B를 가하고 환류하에 48 시간 가열하였다 (120℃). TLC 결과 여전히 페놀이 소량 존재하는 것으로 나타났다. 반응 조성물을 다음과 같이 워크업하였다. 아크릴산에틸을 제거하고, 잔사를 아세트산에틸에 용해시킨 다음, NaOH 수용액 (10%)으로 세척하고, 이어서 물 (3 리터)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 건조된 유기층을 농축하여 잔사를 얻었다. 이 잔사를 10.0 리터용 둥근 바닥 유리 플라스크에 투입하고, 진한 HCl을 가한 다음, 환류하에 24 시간 가열하였다. TLC를 확인하고 반응 혼합액을 25℃로 냉각시켰다. 고체를 여별하고, 물 (5 리터)로 완전히 세척하였다. 생성물을 30℃에서 진공 오븐 중에서 철야 건조시켰다.

[0365]

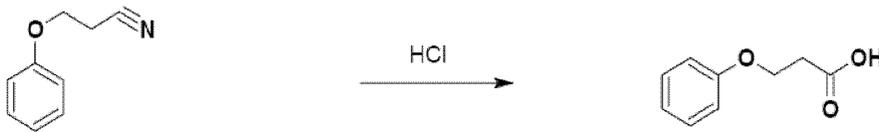
수득량: 450 g (이론치의 27%)

[0366]

순도 (HPLC): 98.32%

[0367]

(별법으로서, 상기 생성물은 다음 반응도에 따라 아래 니트릴을 비누화하여 제조할 수도 있다.)



[0368]

[0369]

공정 2:

[0370]

다음 재료들을 지시된 양으로 사용하였다.

	양	분자량	몰	당량
4-니트로벤조산	300 g	167	1.796	1
염화티오닐	1.5 l	119	20.62	11.5
DMF	0.05 ml			
디클로로에탄	12.5 l			
AlCl ₃	720 g	133.3	5.4	3
단계 1 생성물	280 g	166	1.687	0.94
헥산	8 l			
얼음물	15 l			

[0371]

[0372]

4-니트로벤조산, 염화티오닐 및 DMF를 3 리터용 4구 유리 플라스크에 투입하고 환류하에 78℃에서 2 시간 가열하였다. 반응 결과는 반응 혼합액의 투명도로 모니터링하였다. 반응 결과 용액이 맑아졌다. 염화티오닐을 감압하에 제거하였다. 디클로로에탄 (1 리터)을 가하고, 증발시켜 고체 형태의 염화4-니트로벤조일을 얻었다. 상기 고체를 디클로로에탄 (1 리터)에 용해시켰다. 디클로로에탄 (10 리터)을 20 리터용 유리 플라스크에 투입하고 0℃로 냉각시켰다. 0 내지 5℃에서 염화알루미늄을 가하였다. 위에서 제조한 디클로로에탄에 용해되어 있는 염화4-니트로벤조일을 0 내지 5℃에서 적가하였다. 상기 반응 혼합액에 페녹시프로피온산을 나누어서 0.5℃에서 가하고, 25℃에서 철야 교반하였다. TLC를 확인하고, 반응 조성물을 헥산 (8 ml) 및 얼음물 (15 리터)의 혼합액 중에서 급냉시켰다. 상기 혼합물을 교반하고 고체를 여별하였다. 생성물을 헥산으로 세척하여 건조시켰다.

[0373]

수득량: 400 g (이론치의 70%)

[0374]

순도: HPLC에 의하여 측정시 92.8%.

[0375]

공정 3:

[0376] 다음 재료들을 지시된 양으로 사용하였다.

	양	분자량	물	당량
단계 2 생성물	400 g	315	1.26	1
Na ₂ S	400 g	78	5.13	4
에탄올	4 ℓ			
물	1 ℓ			

[0377]

[0378] 공정 2의 생성물을 에탄올에 용해시키고 10℃로 냉각시켰다. 10 내지 15℃에서 황화나트륨 수용액을 적가하고, 25℃에서 철야 교반하였다. 감압하에 에탄올을 제거하고, 물 (4 리터)을 가하였다. 아세트산을 가하여 pH를 6으로 조정하였다. 아세트산으로 여액의 pH를 3으로 조정하고, 아세트산에틸 (3 리터)로 추출하였다. 유기층을 건조하고 농축시켜 잔사를 얻었다.

[0379] 수득량: 168 g

[0380] 순도: HPLC에 의하여 측정시 > 70%.

[0381] 공정 2의 생성물 230 g을 유사한 배치 (batch)를 사용하여 제조하였다.

[0382] 수득량: 180 g

[0383] 순도: HPLC에 의하여 측정시 66.1%.

[0384] 상기 생성물의 2개의 배치를 혼합하고 에탄올로부터 재결정하였다.

[0385] 혼합 수득량: 110 g (이론치의 19.3%)

[0386] 순도: HPLC에 의하여 측정시 95.6%.

[0387] **공정 4:**

[0388] 다음 재료들을 지시된 양으로 사용하였다.

	양	분자량	물	당량
단계 3 생성물	110 g	285	0.3859	1
진한 염산	130 ml	36.5	1.31	3.4
물	2 ℓ			
NaNO ₂	30 g	69	0.04347	1.12
Na ₂ CO ₃	67.5 g	106	0.6367	1.65
디메틸아민 (40%)				

[0389]

[0390] 공정 3의 혼합 생성물, 물 (2 리터) 및 진한 염산을 0℃로 냉각시켰다. 아질산나트륨을 물 (150 ml)에 용해시키고, 0 내지 5℃에서 가하여, 30 분간 교반하였다.

[0391] 또 한 개의 유리 플라스크에서 탄산나트륨을 물 (160 ml)에 용해시키고, 디메틸아민을 가한 다음, 혼합액을 0℃로 냉각시켰다. 0 내지 5℃에서 디아조늄 나트륨염을 위에서 제조된 용액에 천천히 가하고, 1 시간 교반하였다. TLC를 확인하고 반응을 완결하였다. 아세트산을 사용하여 반응 조성물의 pH를 3으로 조정하고, 아세트산에틸 (1.2 리터)로 추출하였다. 유기층을 물 (200 ml × 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축하여 고체를 얻었다.

[0392] 조수득량: 109.5 g

[0393] 순도: 84.7%

[0394] 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 중의 THF 20%)로 정제하였다.

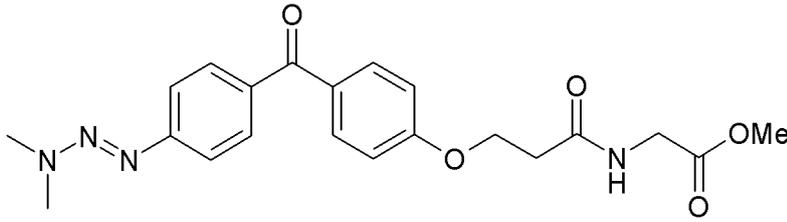
[0395] 수득량: 85 g (이론치의 64.6%)

[0396] 순도: HPLC에 의하여 측정시 93.3%.

[0397] 제법 2의 생성물은 융점이 124.5 내지 125.8℃이다.

[0398] 도 19는 생성된 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸다.

[0399] 실시예 1



[0400]

[0401] (상기 반응도의 공정 5):

[0402] 다음 재료들을 지시된 양으로 사용하였다.

[0403]

	양	분자량	몰	당량
공정 4 생성물	85 g	341.36	0.249	1
EDC HCl	52.5 g	191.7	0.274	1.1
HOBT	8 g			
글리신메틸 HCl	31.23 g	125.8	0.249	0.99
TEA	78.89	101	0.7514	3
DCM	850 ml			

[0404] 공정 4의 화합물을 DCM 중에 용해시켜 10°C로 냉각시켰다. HCL 및 HOBT를 EDC에 가하고, 30 분간 교반하였다. 10°C에서 글리신메틸을 가하고, 27°C에서 철야 교반하였다. TLC로 반응의 완결을 확인하였다. 물 (1 리터)을 가하고 층분리를 행하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축하여 잔사를 얻었다.

[0405] 조수득량: 110 g

[0406] 순도: HPLC에 의하여 측정시 91.3%.

[0407] 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 아세트산에틸 10%)로 더 정제하였다.

[0408] 수득량: 89 g (이론치의 86%)

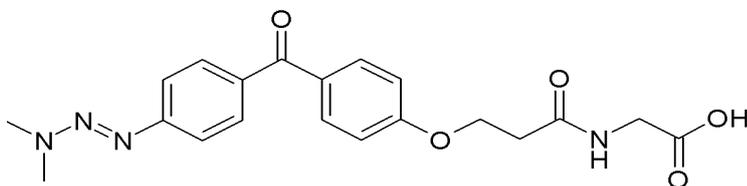
[0409] 순도: HPLC에 의하여 측정시 95.4%

[0410] 생성물은 융점이 104.0 내지 105.0°C인 분홍색 분말이다. 질량 스펙트럼에서의 주피크는 413.5 (M+1)에서 관찰되었다.

[0411] 도 1은 실시예 1의 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz)을 나타낸다.

[0412] 도 2는 실시예 1의 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz)을 나타낸다.

[0413] 실시예 2:



[0414]

[0415] (상기 반응도 중의 공정 6)

[0416] 다음 재료들을 표시된 양과 같이 사용하였다.

[0417]

	양	분자량	몰	당량
공정 5 생성물	89 g	412	0.2157	1
LiOH H ₂ O	9.5 g	41.96	0.2264	1.05
THF	890 ml			
물	178 ml			

[0418] 공정 5의 생성물, THF 및 물을 혼합하고 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 수산화리튬 (4.5 g)을 여러 번에 나누어서

가하고, 20 분간 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 시작되지 않은 것을 확인하였다. LiOH (4.5 g)의 추가 배치를 가하고, 30 분간 교반하였다. TLC에 의하여 반응이 시작되었다는 것을 확인하였다. 반응 혼합물을 1 시간 유지하고 TLC를 확인하였다. 매우 소량의 기질이 잔류하였다. 그러나, 수산화리튬 (0.5 g)의 추가 배치를 가하였다. 30 분 후 TLC에 의하여 기질이 사라진 것을 확인하였다. 진공중에서 THF를 제거하고 잔사를 아세트산에틸 (2 리터)로 희석하였다. pH를 5 내지 6으로 조정하여 맑은 용액을 얻었다. 물 (200 ml × 2)로 세척하고, 황산 나트륨 위에서 건조한 다음 농축하여 잔사를 얻었다.

[0419] 수득량: 72 g

[0420] 컬럼 크로마토그래피 (DCM/메탄올)로 조생성물을 더 정제하였다.

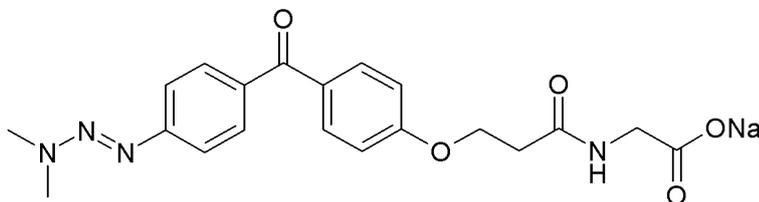
[0421] 수득량: 46 g (이론치의 53.5%)

[0422] 순도: 95.9%

[0423] 생성물은 황색의 흡습성 고체이다. 질량 스펙트럼에서의 주피크는 399.1 (M+1)에서 관찰되었다.

[0424] 도 3은 실시예 2의 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz)을 나타낸다.

[0425] 실시예 2a):



[0426]

[0427] 물 (3.75 ml) 중의 탄산나트륨 (1.49 g, 0.0140 몰) 용액을 실시예 2에서 얻은 화합물 7 g에 가하였다. 아세트산에틸 (50 ml)을 상기 용액에 가하고 교반하였다. 그 결과 얻은 생성물을 실온에서 테트라하이드로푸란 (100 ml)과 함께 철야 (약 12 시간) 교반하였다. 고체를 여별하고 디클로로메탄 (50 ml) 및 아세트산에틸 (100 ml)로 세척하였다. 고체를 50°C에서 철야 (약 12 시간) 진공 건조시켜서 실시예 2의 화합물의 나트륨염을 얻었다.

[0428] 수득량: 5.7 g (이론치의 56%)

[0429] HPLC로 측정된 순도: 97.4%.

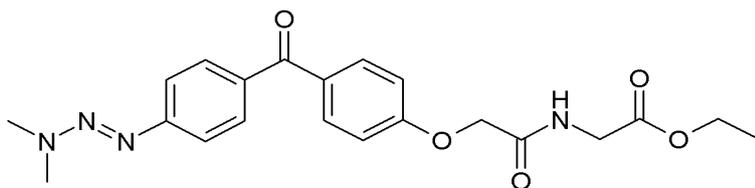
[0430] 상기 생성물은 옅은 오렌지색의 결정성 분말이다. 실온에서 물에 대한 용해도는 500 g/l로서 매우 양호하며, 이 용해도는 이것이 메틸렌기가 하나 더 있지만, 실시예 4a)의 화합물보다 훨씬 높다.

[0431] 도 4는 실시예 2a)에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz-D₂O)을 나타낸 것이다.

[0432] 도 5는 실시예 2a)에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz-d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.

[0433] 실시예 3

[0434] 글리신에틸을 사용하여 제법 1로부터 출발하여, 순도가 >95% (HPLC)인 황색 분말 형태의 다음 화합물을 실시예 1과 유사하게 얻었다.

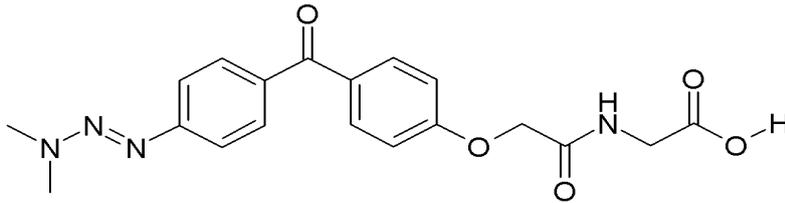


[0435]

[0436] 도 6은 실시예 3에서 얻은 화합물의 HPLC 결과를 나타낸 것이다.

[0437] 실시예 4

[0438] 실시예 3으로부터 출발하여, 다음 화합물을 실시예 2와 유사하게 얻었다.



[0439]

[0440] 황색 고체, 순도 (HPLC) > 99%, 융점: 130.7 내지 131.2°C.

[0441] 도 7은 실시예 4에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz-d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.

[0442] 도 8은 실시예 4에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz -d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.

[0443] **실시예 4a)**

[0444] 탄산나트륨과의 반응에 의하여 실시예 2a)와 유사하게 실시예 4의 화합물의 나트륨염을 얻었다.

[0445] 상기 나트륨염은 융점이 253.2 내지 253.9°C인 크림색 분말이다.

[0446] 도 9는 실시예 4a)에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼 (400 MHz-D₂O)을 나타낸 것이다.

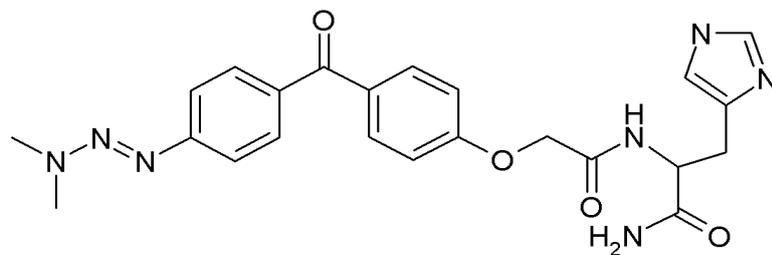
[0447] 도 8은 실시예 4a)에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼 (100 MHz -d⁶-DMSO)을 나타낸 것이다.

[0448] 실시예 4의 화합물의 추가의 염은 트리스 (TRIS) (트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄 또는 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-프로판-1,3-디올) 등의 기타 염기와의 반응에 의하여 유사한 방법으로 얻을 수 있다.

[0449] 트리스염은, 특히 실온에서 물에 대한 용해도가 나트륨염보다 훨씬 높게 나타내는데 (250 g/리터, 나트륨염에 비하여 60배에 해당하는 값이다), 그 밖에 상기 염은 0.9% NaCl 중에서 현저한 염석 효과를 나타낸다.

[0450] **실시예 5**

[0451] 히스티딘아미드를 사용하여 제법 1로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 다음 화합물을 순도가 >95% (HPLC)인 황색 분말 형태로 얻었다.

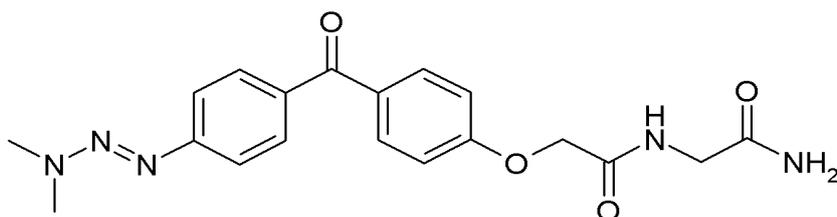


[0452]

[0453] 도 11은 실시예 5에서 얻은 화합물의 HPLC 결과를 나타낸 것이다.

[0454] **실시예 6**

[0455] 글리신아미드로부터 시작하여, 다음 화합물을 실시예 1과 유사하게 하여 순도가 > 95% (HPLC)인 담갈색 분말 형태로 얻었다.

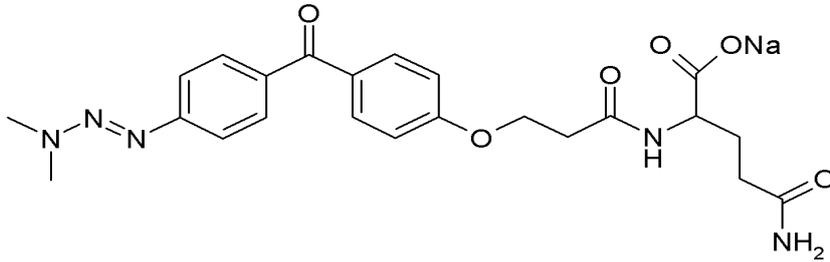


[0456]

[0457] 도 12는 실시예 6에서 얻은 화합물의 HPLC 결과를 나타낸 것이다.

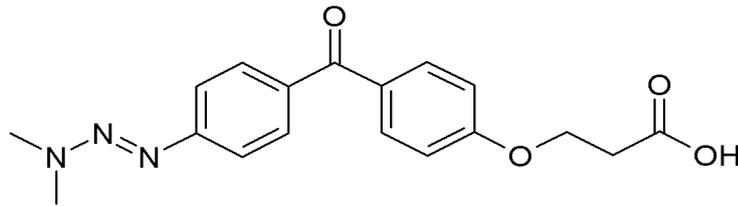
[0458] 실시예 7

[0459] (4-카르바모일-2-(3-[4-(4-[(1E)-3,3-디메틸-1-트리아제닐]-벤조일)-페녹시]-프로피오닐아미노)부탄산 나트륨염)



[0460]

[0461] 은 다음의 출발 물질, (3-{4-(4-[(1E)-3,3-디메틸-1-트리아제닐]-벤조일)-페녹시}-프로피온산)



[0462]

[0463] 로부터 제조하였다.

[0464] 가열 요소 포켓 및 교반기를 구비하고 출발 물질인 (3-{4-(4-[(1E)-3,3-디메틸-1-트리아제닐]-벤조일)-페녹시}-프로피온산) (40 g, 0.1173 몰), HOBt (3.7 g, 0.0274 몰) 및 디옥산 (300 ml)이 있는 1 리터용 3구 둥근 바닥 플라스크를 얼음물 욕조에 가하였다. 온도를 20 내지 25℃로 유지하면서, 디옥산 (100 ml) 중의 DCC (40.66 g, 0.1970 몰) 용액을 5 내지 6 시간에 걸쳐 상기 용액에 적가하였다. 가열 요소 포켓 및 교반기가 구비하고 L-글루타민 (43.20 g, 0.2956 몰) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (432 ml)이 있는 또 다른 2 리터용 3구 둥근 바닥 플라스크를 얼음물 욕조에 가하였다. 여기에 상기 조제된 디옥산 용액을 가하고 10 내지 15℃에서 16 시간 교반하였다. 반응의 개시는 TLC (박막 크로마토그래피) (MDC:MeOH, 1:1)로 모니터하였다. 16 시간 후, TLC에 의하여 출발 화합물이 완전히 반응했다는 것을 확인하였다. HCl (1.5 N)을 사용하여 반응 혼합액의 pH를 6.8로 조정하고, 반응 혼합액을 50℃에서 감압하에 농축하였다. 물 (200 ml)을 잔사에 가하고, 25℃에서 교반하였다. 현탁액을 여과하고, HCl (1.5 N)을 사용하여 여액의 pH를 3.08로 조정하였다. 반응 혼합액을 아세트산에틸 (200 ml)로 추출하고 층을 분리하였다. 유기층을 황산나트륨 (25 g) 위에서 건조시켰다. 유기층을 건식 암모니아로 2 시간 행구고 (고무 모양의 잔사가 형성된다), 상정액을 경사 제거하였다. 잔사를 THF:ETOAc 혼합액 (1:1, 100 ml)으로 행구고, 경사 제거하였다. 상기 공정을 5회 반복 실시 (이 처리 후, 잔사는 가동성 고체이었다)하고 여과하였다. 에탄올 (100 ml) 중에서 1 시간 환류 (78 내지 80℃)하에 거친 고체를 유지하였다. 뜨거운 현탁액을 여과하고, 여액을 20℃로 2 시간 냉각시켰다. 2 시간 후, 현탁액을 여과하고 여과 케이크 (12 g)를 물 (120 ml)에 용해시켰다. HCl (1.5 N)을 사용하여, 상기 용액의 pH를 3.0으로 조정하고, 아세트산에틸 (120 ml)로 추출하였다. 층분리를 행하고 유기층을 물 (60 ml)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 (20 g) 위에서 건조시키고 물 (8 ml) 중의 탄산나트륨 (2.6 g) 용액을 가하였다. 상기 용액에 THF (120 ml)를 가하고, 2 시간 교반하였다. 현탁액을 여과하고 VTD (진공 트레이 건조기)에서 50 ℃로 16 시간 건조시켰다. 건조된 생성물을 분석하였다.

[0465] 수득량: 11.2 g (이론치의 19.44%)

[0466] 융점이 181.0 내지 182.5℃인 옅은 오렌지색 분말형의 화합물을 얻었다.

[0467] 25 ℃에서 물에 대한 용해도는 약 400 g/리터이다.

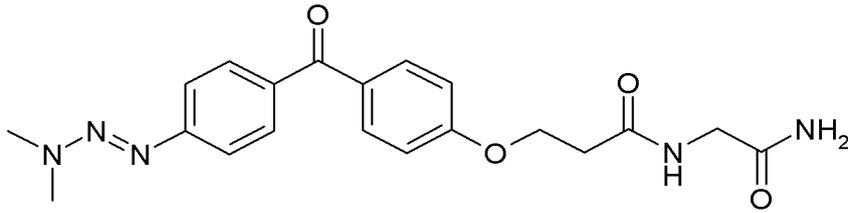
[0468] 기타의 염들은 탄산나트륨 대신에 트리스 등의 대응하는 염기와 반응에 의하여 유사하게 얻을 수 있다.

[0469] 도 13은 실시예 7에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0470] 도 14는 실시예 7에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

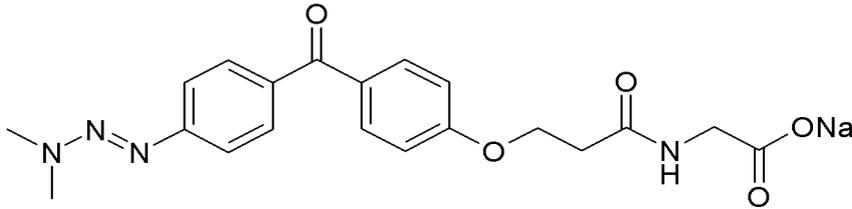
[0471] 실시예 8

[0472] 다음 화학식의 화합물,



[0473]

[0474] 을 다음 화학식의 화합물로 출발하여 아래와 같이 제조하였다.



[0475]

[0476] (실시예 2a)의 화합물):

[0477] 가열 요소 및 교반기가 구비된 5 리터용 3구 둥근 바닥 플라스크를 얼음물 욕조에 장착하였다. 실시예 2a)의 화합물 (200 g, 0.476 몰) 및 물 (2.0 리터)을 상기 플라스크에 가하였다. 맑은 용액을 얻을 때까지 상기 반응 혼합액을 교반하고, 1.5 N HCl을 사용하여 pH를 3.5로 조정하였다. 이어서, 아세트산에틸 (2.0 리터)을 가하였다. 반응 혼합액을 30분간 교반하여 유리산을 추출하고 층분리를 행하였다. 세척수 (1.0 리터)를 유기층 (즉, 아세트산에틸층)에 가하였다. 유기층을 황산나트륨 (100 g) 위에서 건조하고, 50°C에서 진공 농축시킨 다음, 잔사에 디클로로메탄 (1.0 리터)을 가하였다. 반응물을 가열 요소 및 교반기가 구비된 2 리터용 3구 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 냉욕조를 이용하여 반응물을 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 0 내지 5°C에서 EDC·HCl (1-에틸-3-(3-디메틸-아미노프로필)카르보디이미드, 109.5 g, 0.5714 몰)을 가하고, 이어서 HOBT (11 g, 0.17 몰)을 가하였다. 건식 암모니아를 2 시간 통과시키고, 이어서 TLC (MDC:MeOH=8:2)에 의하여 반응물의 존재를 확인하였다. 반응 혼합액을 50°C 이하에서 진공 농축시켜 건조시켰다. 아세트산에틸 (1.0 리터) 및 물 (1.0 리터)을 잔사에 가하고 층분리를 행하였다. 세척수 (1.0 리터)를 유기층에 가하였다. 유기층을 황산나트륨 (100 g) 위에서 건조시키고, 50°C에서 진공 농축시켰다. 잔사 (80 g)에 이소프로판올 (800 ml)을 가하고, 혼합액을 80°C로 가열하여 맑은 용액을 얻었다. 상기 용액을 25°C로 점차 냉각시켰다. 생성물을 여별하고, 이소프로판올 (50 ml)로 세척하였다. 생성물을 VTD에서 50°C로 12 시간 건조시켰다.

[0478] 수득량: 56 g (이론치의 29.6%)

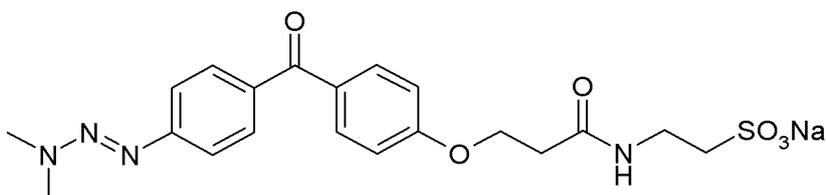
[0479] 화합물을 융점이 145.2 내지 147.0°C인 황색 내지 오렌지색 고체 형태로 얻었다. 실온에서 DMSO에 대한 용해도는 833 g/리터이었다.

[0480] 도 15는 실시예 8에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0481] 도 16은 실시예 8에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

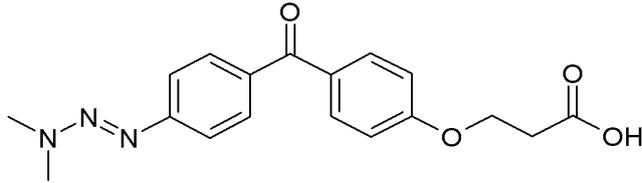
[0482] 실시예 9

[0483] 다음 화학식의 화합물,



[0484]

[0485] 을 제법 2의 다음 화합물로부터 출발하여 다음과 같이 제조하였다.



[0486]

[0487] 타우린 (5.5 g, 0.044 몰) 및 4N NaOH (물 11 ml 중의 NaOH 1.76 g)을 50 ml용 둥근 바닥 플라스크에 투입하고 교반하여 맑은 용액을 얻었다. 상기 용액을 50℃, 진공중에서 증류 농축하여 백색 잔사를 얻었다. 잔사를 58℃에서 메탄올 (2×100 ml)로 반복 제거하였다.

[0488] 오버헤드 교반기에 연결되고 가열 요소 포켓이 구비된 2 리터용 3구 둥근 바닥 플라스크에 위에서 제조된 타우린의 나트륨염 및 메탄올 (750 ml)을 투입하였다. 상기 용액에 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ, 16.31 g, 0.066 몰)을 가하고, 25℃에서 교반하였다 (맑은 용액 형성). 상기 용액에 제법 2의 화합물 (15 g, 0.044 몰)을 가하고, 25℃에서 48 시간 교반하였다. 반응 진행을 박막 크로마토그래피 (TLC) (MDC:MeOH=8:2)로 모니터링하였다. 48 시간 후, TLC에 의하여 출발 화합물이 완전히 반응한 것을 확인하였다. 50℃에서 반응 혼합액을 진공 농축시켜 주황색 고체를 얻었다.

[0489] 조생성물을 메탄올 (150 ml)에 용해시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MTBE, 1500 ml)를 30 분에 걸쳐 천천히 가하였다. 그 결과 얻은 고체를 여별하고, MTBE (100 ml)로 세척하였다. 생성물을 진공 트레이 건조기 (VTD)에서 50℃로 12 시간 건조시킨 다음 분석하였다.

[0490] 오렌지색 분말 형태의 생성물을 얻었다. 실온에서 물에 대한 용해도는 666 g/리터였다.

[0491] 수득량: 12.5 g (이론치의 60.46%)

[0492] 도 17은 실시예 9에서 얻은 화합물의 ¹H-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0493] 도 18은 실시예 9에서 얻은 화합물의 ¹³C-NMR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[0494] **약리학적 활성 검정**

[0495] 모든 검정은 실험 동물을 통제된 조도 및 온도하에 두기 위한 표준 조건하에서 암컷 누드 마우스를 이용하여 수행하였다. 상기 동물에는 물과 음식을 원하는 대로 주었다.

[0496] 유방 종양 (MAXF 401)을 10주령 쥐의 뒷다리에 피하 이식하였다. 마이크로캘리퍼스를 사용하여 개별 종양의 증가를 측정하고 종양의 크기를 식 $a \times b^2 / 2$ (a 는 종양의 가장 큰 직경이고, b 는 수직축이다)에 따라 계산하였다. 종양의 용적이 80 내지 120 mm³으로 증가하였을 때, 동물들을 각 경우에 6 마리로 이루어진 검정군으로 무작위 분배하였다.

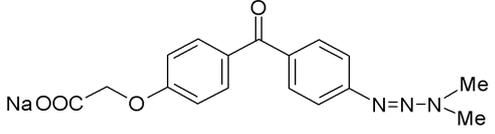
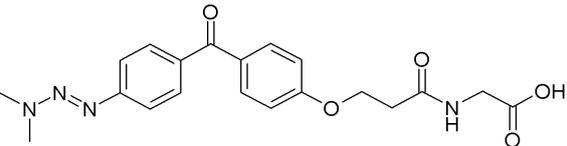
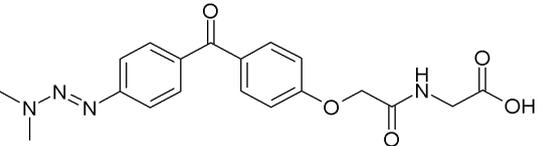
[0497] 검정 화합물 (나트륨염의 형태)을 식염수 용액에 용해시키고, 5% 클루셀 (Klucel) (하이드록시프로필셀룰로오스)를 가하여 검정 화합물을 동일 캐리어 중에 모두 용해시켰다. 상기 화합물을 복강 내 주사로 비교 화합물 (DE 1793115 A의 실시예 30에 따른)의 350 mg/kg에 해당하는 등물량의 투여량으로 투여하였다. 이 투여 수준은 검정 조건하에서 종양 용적 증가의 50% 감소에 이르게 하는 비교 화합물의 투여량에 해당하도록 선택하였다. 10 ml/체중 kg의 용량이 주사되었다. 캐리어만 투여한 동물은 대조군으로 삼았다. 검정 화합물을 5주에 걸쳐 매주 2회 투여하는 계획에 따라 처리하였다. 매주 2회 종양 용적 및 체중을 검사하고 체중에 대한 종양 크기의 비율로서 상대 종양 용적을 계산하였다. 대조군의 종양 용적이 동물 보호와 관련된 규정을 준수하기 위하여 동물을 희생시켜야 할 정도에 도달하였을 때 검정을 종료하였다.

[0498] 캐리어로만 처리한 대조군의 종양 용적과 비교시 검정 화합물로 치료한 동물의 상대 종양 용적에 기초하여 T/C 값을 계산하고, 항종양 활성의 지표로 사용하였다. (T/C 지표는 치료한 동물 및 치료하지 않은 동물간의 상대 종양 크기를 나타낸다. 비율이 작을수록, 활성이 더 좋다. 100%는 활성이 전혀 없는 것이다. 즉, 종양 크기가 같은 것이다).

[0499] 표 1에 나타난 바와 같이, 실시예 2 및 실시예 4의 물질이 검정 조건하에 개선된 항종양 활성을 나타내었다. 두 가지 유도체에 의한 치료의 4주 이내에 두드러진 종양 완화가 관찰되었다. 그 밖에, 상기 조성물은 내약성이 양

호하였다. 대조군과 비교시, 검정 기간에 걸쳐 상기 물질로 치료받은 동물들 중 사망에는 없었다.

[0500] 표 1. 종양 이종이식(異種移植)한 쥐에 있어서의 항암 활성 및 사망률의 비교

검정 화합물	T/C 값	사망률
DE 1793115A 실시예 30 	48.5	2/6
실시예 2 	3.4	0/6
실시예 4 	12.6	0/6

[0501]

[0502]

도 20은 누드 마우스의 MAXF 401 이종 이식 모델에서 실시예 4의 화합물의 나트륨염 (실시예 4a) 및 트리스염의 항종양 활성의 비교를 나타내고 있다. 종양의 피하 이식 및 종양 용적의 측정은 전술한 바와 같이 수행하였다. 전술한 검정 물질의 염을 전술한 투여량으로 복강내 주사로 매주 2회 수용액 형태로 4주에 걸쳐 투여하였다. 상기 도면은 검정 물질의 항종양 활성의 시간에 따른 투여량 의존 발전을 T/C 값으로 나타내고 있다. 실시예 4의 화합물의 나트륨염을 400 mg/kg 투여하였을 때, 4주 치료 후에 T/C 값 12를 얻고, 상기 염의 500 mg/kg 투여 후, 치료 3주 내에 완벽한 완화가 달성되었다. 한편, 동일한 물질을 트리스염의 형태로 하여 나트륨염의 300, 400 및 500 mg/kg의 등물량의 투여량으로 투여한 경우, 사용된 모든 투여량에 의한 완벽한 완화가 관찰되었다. 이들 결과는 상기 두 가지 염은 이들의 생체 이용 가능성과 관련하여 상이하다는 것을 보여주고 있다. 나트륨염과 트리스염의 상이한 항종양 활성은 이들 상이한 염의 투여 후 실시예 4의 화합물의 상이한 최고 농도에 기인하는 개연성이 있다.

[0503]

추가 활성 데이터

[0504]

검정 화합물 (나트륨염)의 추가의 약리학적 활성 데이터를 얻었다.

[0505]

항종양 활성의 선택성

[0506]

도 21은 상이한 종양에 대한 실시예 2a의 물질 (나트륨염)의 항종양 활성의 선택성을 나타내고 있다.

[0507]

실시예 2a의 물질 (나트륨염)의 항종양 활성을 이종 이식 종양 패널 내에서 검정하였다. 이를 위하여, 전립선암, 자궁암, 폐암, 췌장암, 방광암 및 "두경부" 암으로부터 유도된 인간 종양의 이종 이식편을 누드 마우스에 이식하였다. 이식 및 종양 용적의 측정은 전술한 바와 같이 수행하였다. 5 내지 8 마리로 이루어진 군을 사용하였다. 검정 물질을 복강내 주사로 매주 2회 전술한 투여량으로 수용액 상태의 나트륨염의 형태로 투여하였다.

[0508]

사용된 종양 이종 이식편, 사용된 투여량, 치료 기간 및 관찰된 항암 작용의 분류는 아래 표 2에 요약되어 있다.

[0509] 표 2.

이식편	조직	투여량 범위 [mg/kg] 실시에 2a)	치료 기간	최대 효과
BXF 1218	방광	450 내지 540	7*	억제 < 50% n.s.
CFX 280	결장	450 내지 540	28	완화 ***
HNXF 536	두경부	450 내지 540	28	억제 < 50% **
LXFL 529	폐	450 내지 540	10*	억제 < 50% *
MAXF 401	유방	300 내지 540	28	완화 ***
MEXF 462	흑색종	100 내지 540	28	완화 ***
MEXF 276	흑색종	450 내지 540	21*	억제 > 50% ***
PAXF 1657	췌장	450 내지 540	21*	항종양 작용 없음 n.s.
PRXF 22RV1	전립선	450 내지 540	28	억제 < 50% **
PRXF DU145	전립선	385 내지 590	28	억제 > 50% **
UXF 1138	자궁	450 내지 540	21*	억제 > 50% **

[0510]

[0511] (* 개별 동물에 있어서 종양 용적이 > 1500 mm², N=5 ~ 8을 초과하자마자

[0512] 대조군을 종료하였음; 통계적 유의성: n.s: 대조군과 유의한 차이 없음,

[0513] *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p>0.005)

[0514] 도 21의 그래프는 상이한 종양의 항종양 작용과 상이한 반응의 투여량 의존성을 나타내는 것이다. 0% 항종양 작용은 대조 종양의 생장에 해당하고, 100%는 치료하의 종양의 완전한 완화에 해당한다. 검정 물질의 항종양 작용은 MEXF 462 >> CFX 280 - MAXF 401 > UXF 1138 - MEXF 276 - PRXF 22RV1 - PRXF DU 145 > LXFL 529 - HNXF 536 > BXF 1218 - PAXF 1657순으로 감소하였다. 상기 결과는 검정 물질은, 특히 흑색종, 유방암 및 결장 종양을 비롯한 종양류에서의 현저 (즉, 완화를 유도하는)하고도 특이적인 항종양 작용이 있다는 것을 보여주고 있다.

[0515] 도 22는 유방 종양 (누드 마우스에서 MAXF 401 이종 이식편)에 있어 실시예 2a의 화합물의 항종양 작용의 투여량 의존성을 나타낸 것이다.

[0516] 실시예 2a의 물질 (나트륨염)의 항종양 활성을 누드 마우스에 있어서의 MAXF-401 이종 이식편 종양 모델로 연구하였다. 종양의 피하 이식 및 종양 용적의 측정은 전술한 바와 같이 수행하였다. 검정 물질은 수용액 상태의 나트륨염 형태로 하여 전술한 투여량으로 매주 2회 복강내 주사로 4주에 걸쳐 투여하였다. 상기 도면은 검정 물질의 항종양 작용의 시간에 따른 투여량 의존성 진행을 T/C 값으로 나타내고 있다. 항종양 작용에 있어서, 300 mg/kg의 투여량이 항종양 작용의 역치 투여로서 결정되고, 450 mg/kg이 ED50으로서, 500 mg/kg이 ED 90으로서 결정되었다. 최대 투여량 투여시 치료하의 종양의 완화가 관찰되었다. 사용한 투여량 범위에 있어서 물질은 상기 내약성이 양호하였다.

[0517] 실시예 2a의 물질의 항종양 활성을 누드 마우스 중의 CFX280 이종 이식편 모델로 측정하였다. 종양을 피하 이식하고, 전술한 바와 같이 종양 용적을 측정하였다. 검정 물질을 수용액 상태의 나트륨염 형태로 하여 전술한 투여량을 매주 2회 복강내 주사로 4주에 걸쳐 투여하였다. 각 경우에 8 마리의 동물로 이루어진 군을 사용하였다. 실시예 2a의 화합물을 450, 500 또는 540 mg/kg의 투여량으로 투여한 후, 투여한 모든 군에서 현저한 항종양 작용이 관찰되었는데, 고투여량군에서는 종양 생장이 완벽하게 억제되고, 종양이 완화 내지 제거가 일어났다. ED20, ED50 및 ED90 투여량은, 상기 활성 물질 330, 390 및 490 mg/kg으로 추정되었다. 상기 활성 물질은 사용된 투여량 범위에서 내약성이 양호하고, 동물의 현저한 체중 감소와는 관련이 없었다.

[0518] 아래 표 3은 추가로 선택된 두 가지 화합물의 항종양 작용을 비교하여 나타내고 있는데, 이들은 흑색종 이종 이식편 모델에 있어서 실시예 2a의 화합물과의 비교시, 이하에서는 실시예 6의 화합물 및 실시예 7의 화합물이라고 부른다.

[0519] 상기 화합물들의 항종양 활성은 누드 마우스 중의 MEXF 462 이종 이식편 종양 모델에서 측정하였다. 종양을 피하 이식하고, 전술한 바와 같이 종양 용적을 측정하였다. 각 경우 군은 8 마리로 이루어진 군을 사용하였다.

[0520] 실시예 7 및 실시예 2a에 따른 검정 물질들을 수용액 형태로 하여 동물의 투여량으로 4주에 걸쳐 매주 2회 복강 주사로 투약하였다. 실시예 8의 화합물의 등물량을 5% DMSO 용액 형태로 하여 전술한 기간에 걸쳐 매주 2회 복강 주사로 투여하였다.

[0521] 치료 기간에 걸쳐, 검정 개시시에 중앙 용적을 퍼센트 (%)로 표시한, 시간에 따른 항종양 작용의 진행은 표 3에 나타나 있다.

[0522] 표 3.

시간	대조군		실시에 2a의 화합물 (300 mg/kg)		실시에 7의 화합물 (350 mg/kg)		실시에 8의 화합물 (285 mg/kg)	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
[d]								
0	100	0	100	0	100	0	100	0
3	593	149	316	109	278	75	293	90
7	1126	381	240	144	172	45	369	115
11	2441	700	187	230	73	15	174	91
14			166	245	49	13	134	63
18			83	112	24	13	107	69
21			67	113	6	8	151	189
25			40	87	2	3	172	247
28			30	73	0.3	0.8	271	434

[0523]

[0524] 대조군은, 11일 후 중앙 용적이 커졌기 때문에 윤리적 이유로 종료되었다. 치료군에서는, 등물량의 투여량으로 치료시, 실시에 2a의 화합물로 치료시에는 부분적인 완화가 관찰되고, 실시에 7의 화합물로 치료시에는 완전한 완화가 관찰되며, 실시에 8의 화합물로 치료시에는 현저하게 느린 중앙 생장이 관찰되었다. 모든 상기 물질은 사용된 투여량 범위에서 내약성이 양호한 것으로 확인되었으며, 치료받은 모든 동물에서 현저한 체중 증가가 관찰되었다.

[0525] 요약하면, 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 의약 조성물은 치료 범위가 개선되고 부작용이 적은 항종양 의약인 것으로 밝혀졌다.

[0526] 실시예 10 (신장학적 내약성):

[0527] 중앙이 있는 쥐를 DE 1793115A의 실시예 30의 비교 화합물 또는 실시예 2a의 본 발명에 따른 유도체를 매복강내 주사시마다 보존 조성물 450 mg에 해당하는 등물량의 투여량 수준으로 하여 전술한 바와 같이 치료하였다. 대조군은 1주일에 2회 치료하는 계획에 따라 캐리어만으로 치료하였다.

[0528] 28일의 치료 기간이 종료되었을 때, 쥐에 부검을 행하였다. 보존 조성물로 치료한 동물들에 있어서는 육안으로 관찰 가능한 신장의 변화 (종창, 부분 변색)가 관찰되었으나, 실시에 2a의 물질을 투여 받은 기타의 치료군 및 대조군은 신장에서의 병리학적으로 발견된 것이 없이 그대로이었다. 검정 군의 모든 동물의 신장을 수술로 제거하여, 표준 방법에 따라 포르말린에 고정시키고, 파라핀 중에 매립하여 HE 염색하였다. 검정군의 조직편(組織片)의 조직학적 검사 결과는 표 4에 요약되어 있다.

[0529] 표 4.

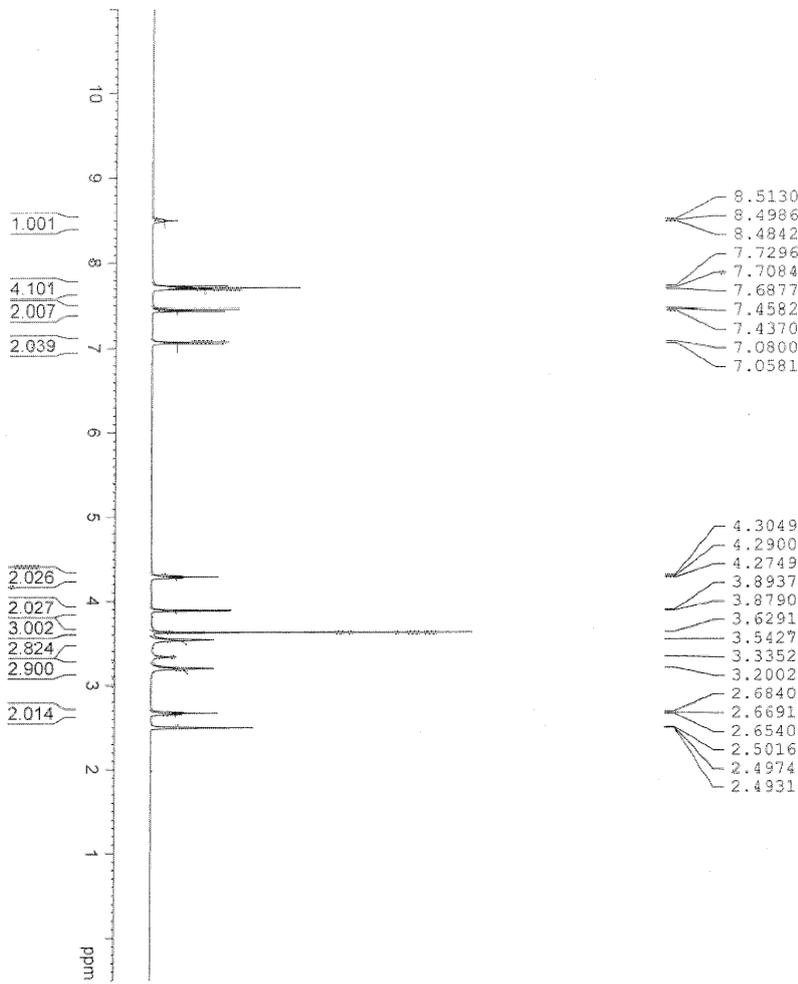
조성물	급성 단세포 괴사	국소 세뇨관 괴사
대조군	0/6	0/6
DE 1793115A의 실시예 30의 화합물	4/9	3/9
실시에 2a의 화합물	0/9	0/9

[0530]

[0531] 비교 화합물로 치료한 동물에서는 현저한 신장의 국소 세뇨관 괴사가 발견되었다. 본 발명에 따른 화합물로 치료한 동물의 신장에서는 어떠한 괴사도 관찰되지 않았다. 이는 비교 화합물의 투여가 신장 조직의 변화와 관련되는 것으로서, 장기(長期) 투여용 항종양 약제로서의 용도를 제한하고, 본 발명에 따른 화합물의 우수한 프로파일을 확인하는 것이라는 사실을 강조하는 것이다.

도면

도면1



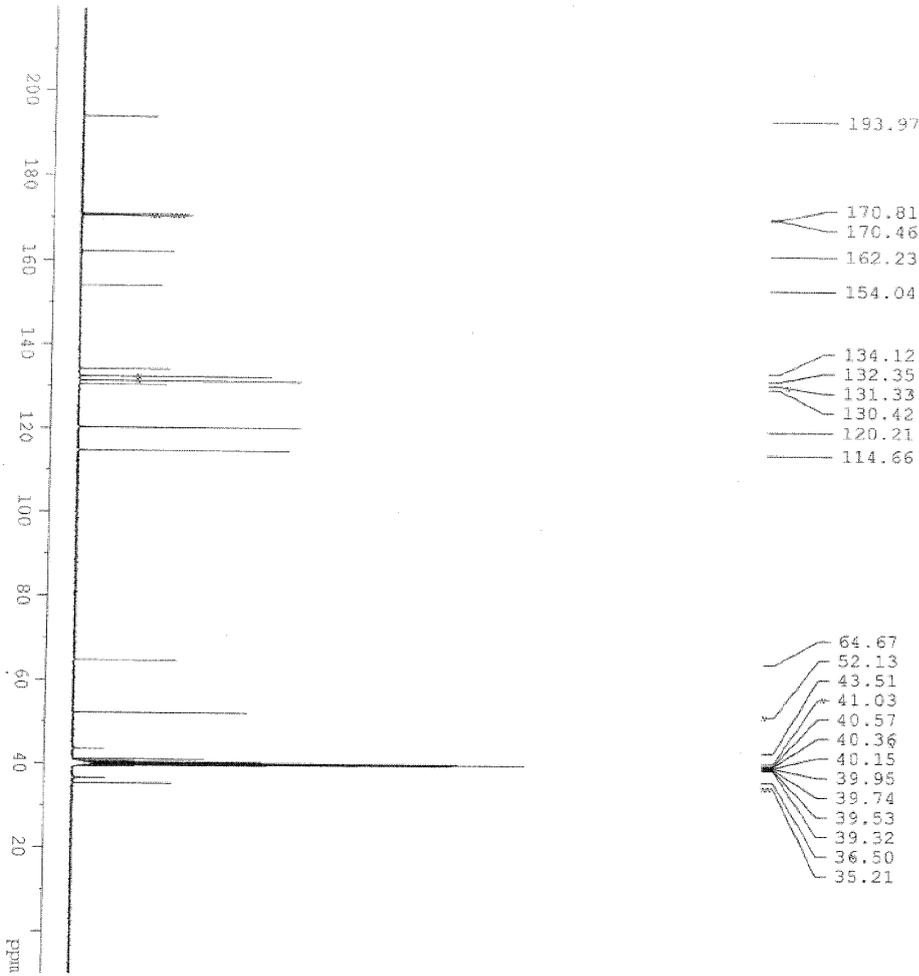
Current Data Parameters
 NAME: G1815411-0070247
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20080308
 Time: 11:39
 INSTRUM: spect
 PROBRD: 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG: zgpg30
 TD: 32768
 SOLVENT: DMSO
 NS: 16
 DS: 2
 SWH: 8012.820 Hz
 FIDRES: 0.236702 Hz
 AQ: 2.112448 sec
 RG: 362
 DW: 62.400 usec
 DE: 6.00 usec
 TE: 295.8 K
 D1: 2.00000000 sec
 TDO: 1

CHANNEL f1 1H
 NUCL1 1H
 P1 13.70 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 400.2324714 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 400.2300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 GB 0
 CD 0
 CQ 0.30 Hz
 CC 0
 SC 1.00

도면2



```

Current Data Parameters
NAME      G1805411-8070247
EXPNO     2
PROCNO    1

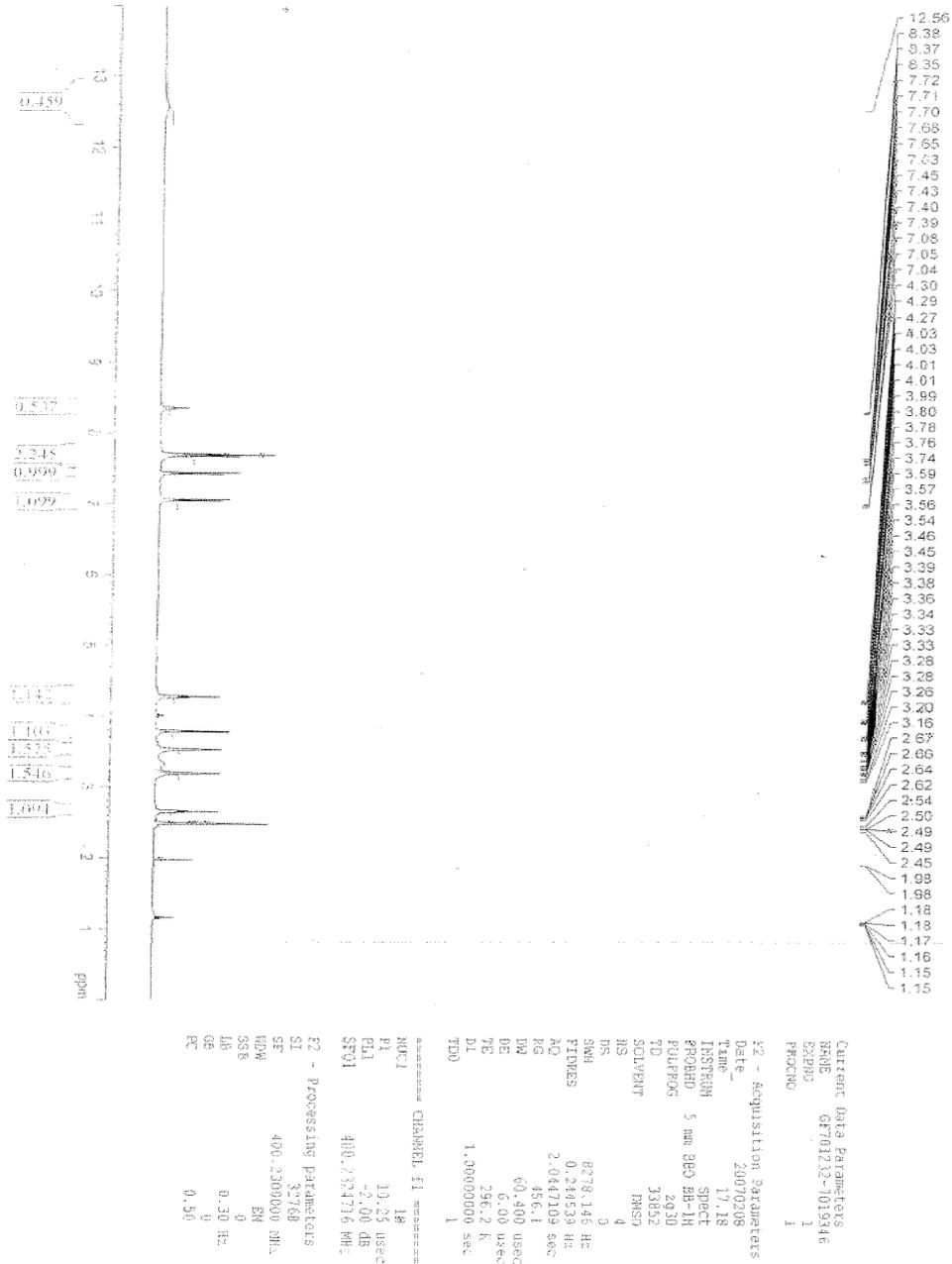
P2 - Acquisition Parameters
Date_     20080408
Time      12.08
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO-SP-
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         875
DS         4
SFR        24038.461 Hz
FIDRES     0.723596 Hz
AQ          0.681624 sec
RG          161
DM          20.890 usec
DE          6.00 usec
TE          294.2 K
D1          2.0000000 sec
d11         0.0300000 sec
DELTA      1.8999998 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         11.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       100.6278953 MHz

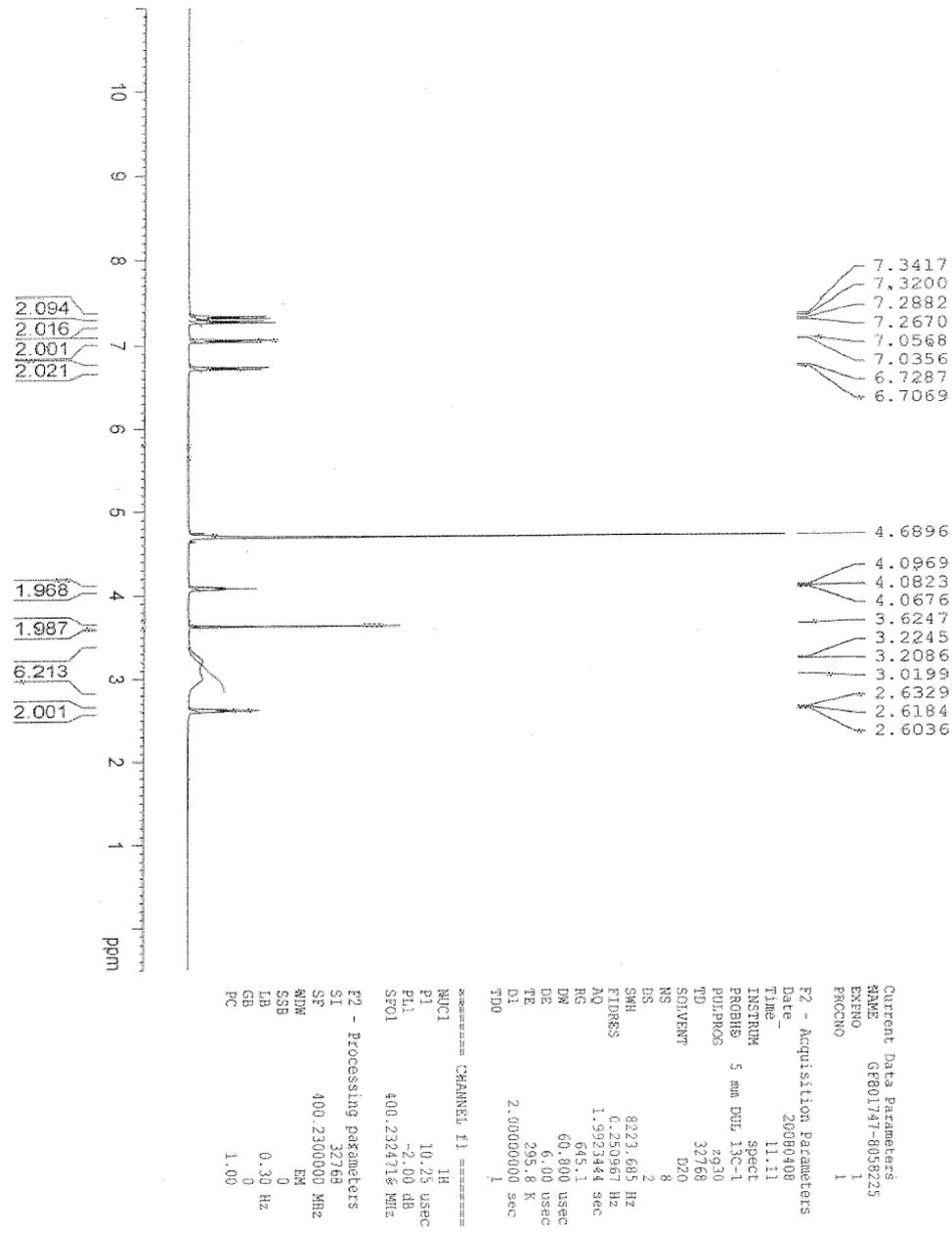
===== CHANNEL f2 =====
NAME1      MILDZ16
NUC2       1H
P2         80.00 usec
PL2        14.78 dB
PL12       14.78 dB
PL3        -1.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

P2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6173880 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

도면3



도면4



```

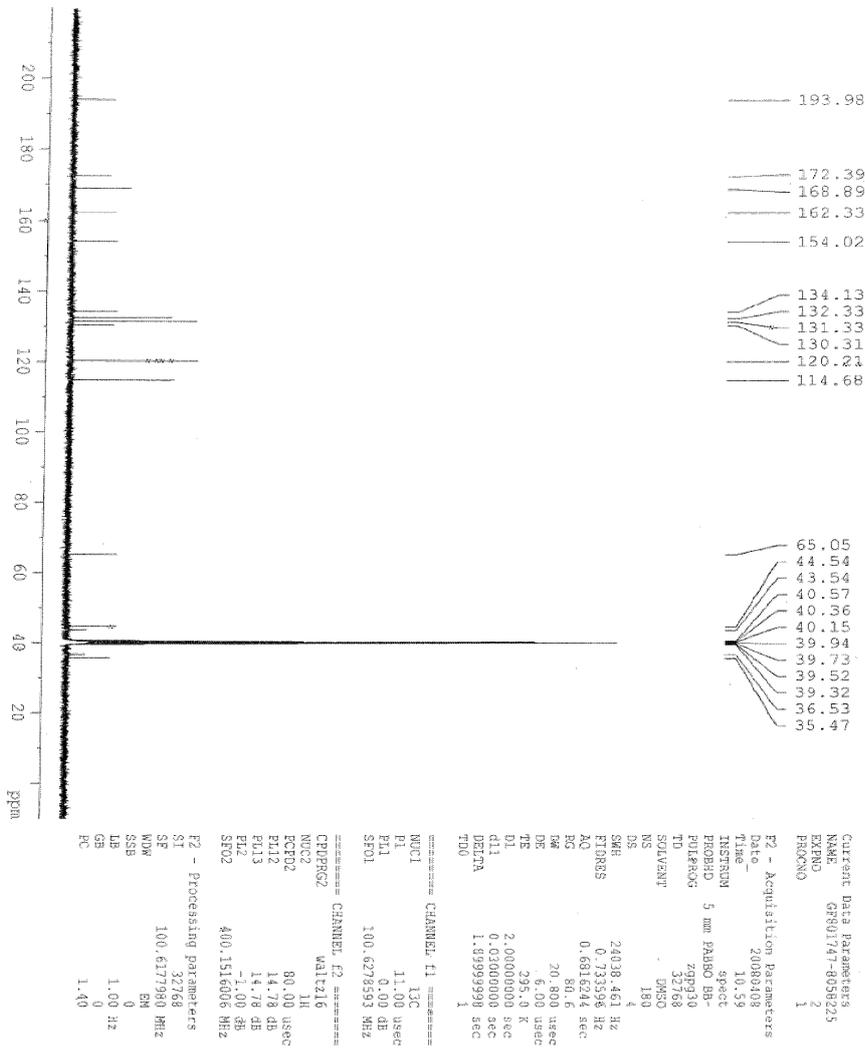
Current Data Parameters
NAME      GR801747-6058225
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080408
Time     11.11
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm DUL 13C-1
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  D2O
NS        8
DS        2
SWH       8223.683 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ         1.9923484 sec
RG         645.1
DM         60.800 usec
DE         6.00 usec
TE         295.8 K
D1         2.00000000 sec
FDO       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        10.25 usec
PL1       -2.00 dB
SFO1      400.2324716 MHz

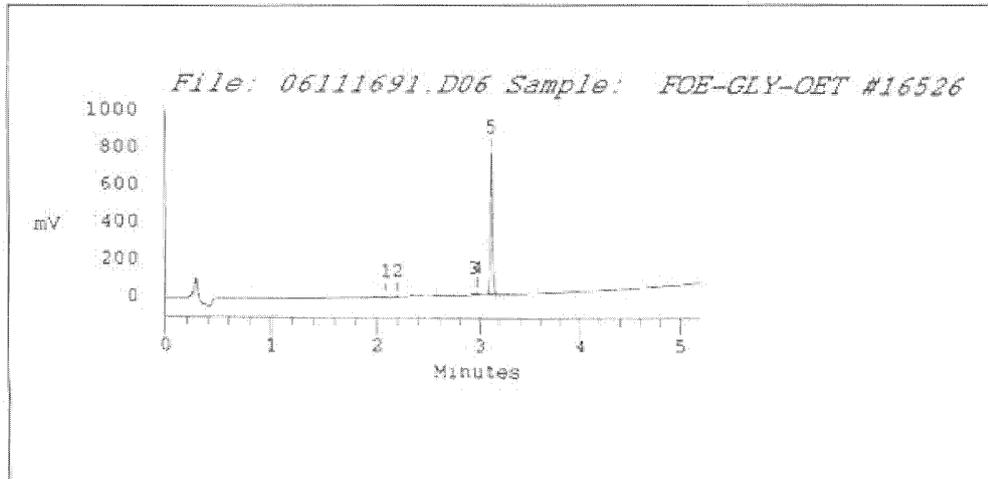
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.2300000 MHz
RGDM       0
SSB        EM
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

도면5



도면6

순도 (HPLC): $\geq 96\%$

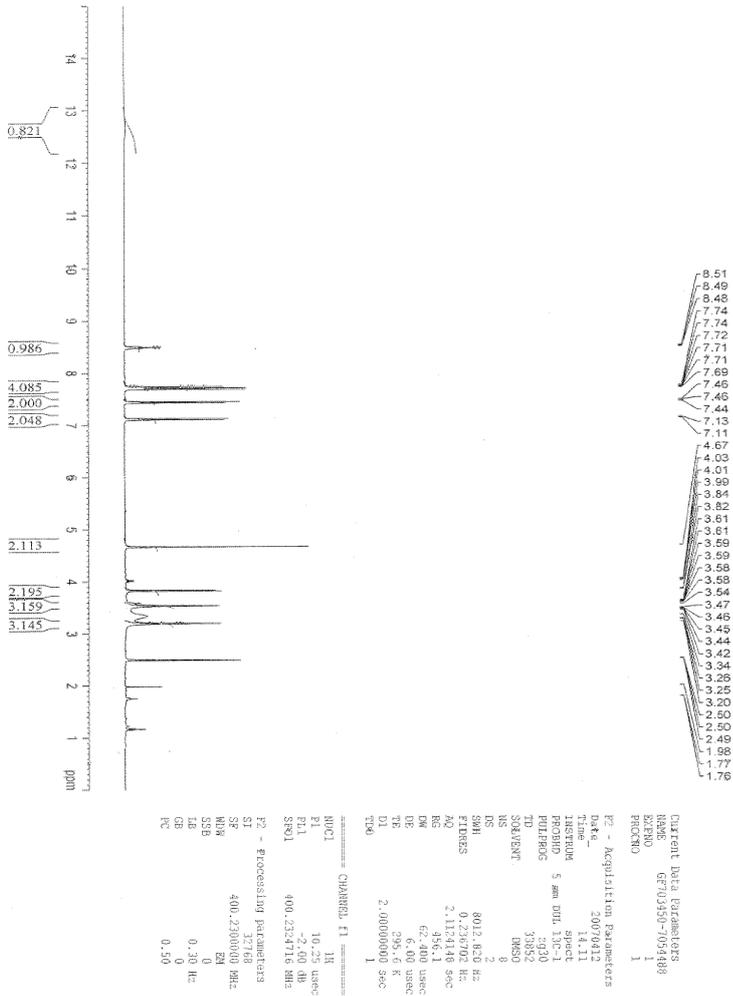


HPLC-컬럼: Chromolith Performance RP 18e 100-4.6/ 선형구배- 유속 6 m/min
229 nm에서 검출

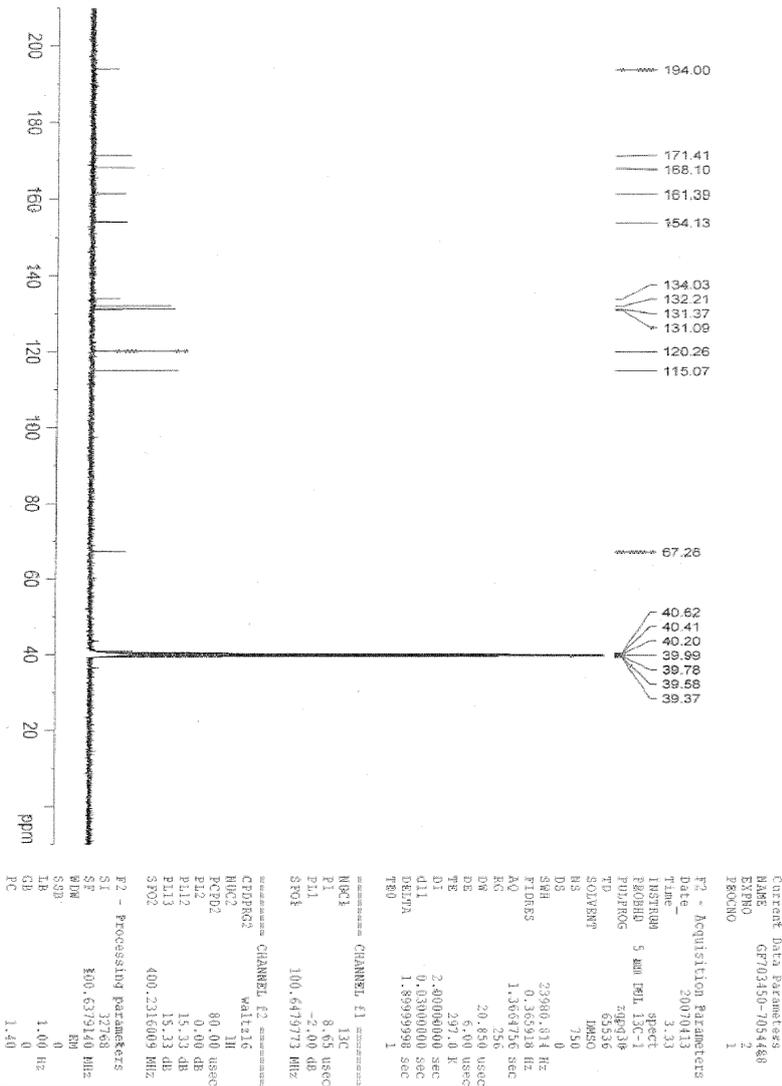
HPLC-완충액: A: TFA 0.1% 수용액 - B: TFA 0.1% CH₃CN 용액

HPLC-구배: 5 분내 B 0%에서 B 100%

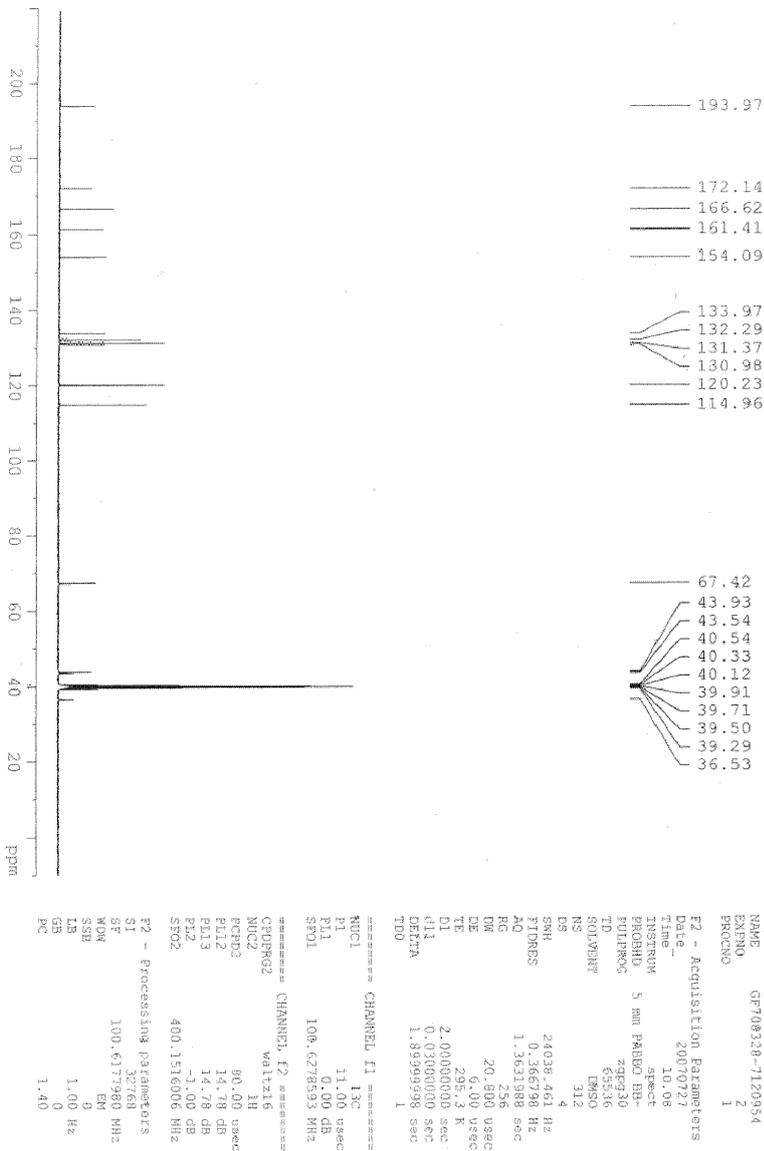
도면7



도면8



도면10



```

Current Data Parameters
NAME      GF708338-7120954
EXPNO     2
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20070727
Time      10.06
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBBO HNP
PULPROG   zgpg30
FIDRES    0.4536
AQ         0.361988 sec
RG         256
DM         20.800 usec
DE         9.00 usec
TE         295.3 K
D1         2.000000 sec
d11        0.030000 sec
DELTA     1.8999998 sec
TD0        1

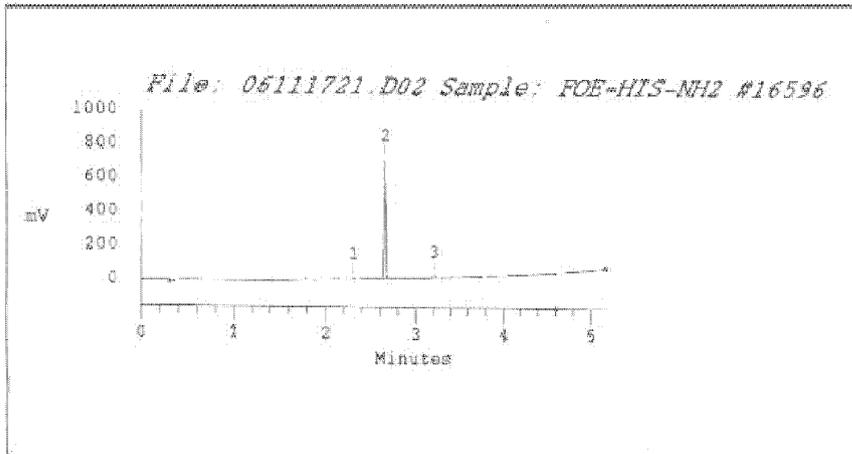
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         11.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       100.6278993 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2      90.09 usec
PCPD2      14.78 dB
PCPD2      14.78 dB
PCPD2      14.00 dB
PCPD2      13.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.617980 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

도면11

순도 (HPLC): $\geq 95\%$



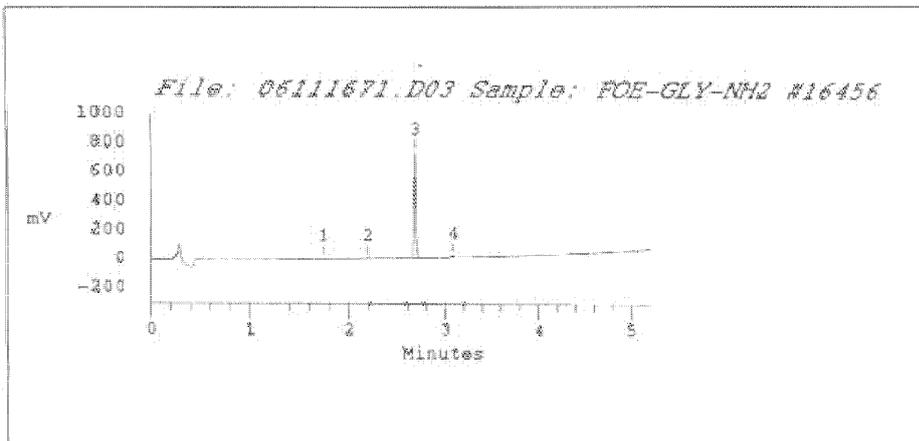
HPLC-컬럼: Chromolith Performance RP 18e 100-4.6/ 선형구배- 유속 6 m/min
229 nm에서 검출

HPLC-완충액: A: TFA 0.1% 수용액 - B: TFA 0.1% CH3CN 용액

HPLC-구배: 5 분내 B 0%에서 B 100%

도면12

순도 (HPLC): $> 96\%$

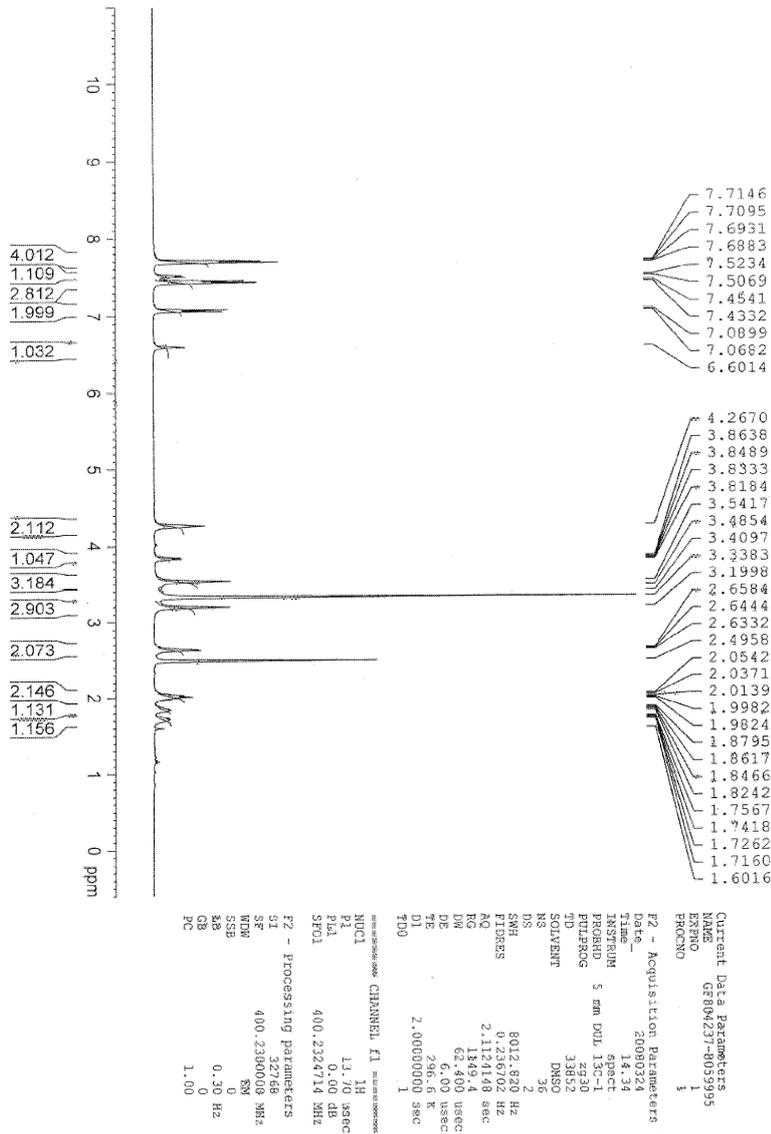


HPLC-컬럼: Chromolith Performance RP 18e 100-4.6/ 선형구배- 유속 6 m/min
229 nm에서 검출

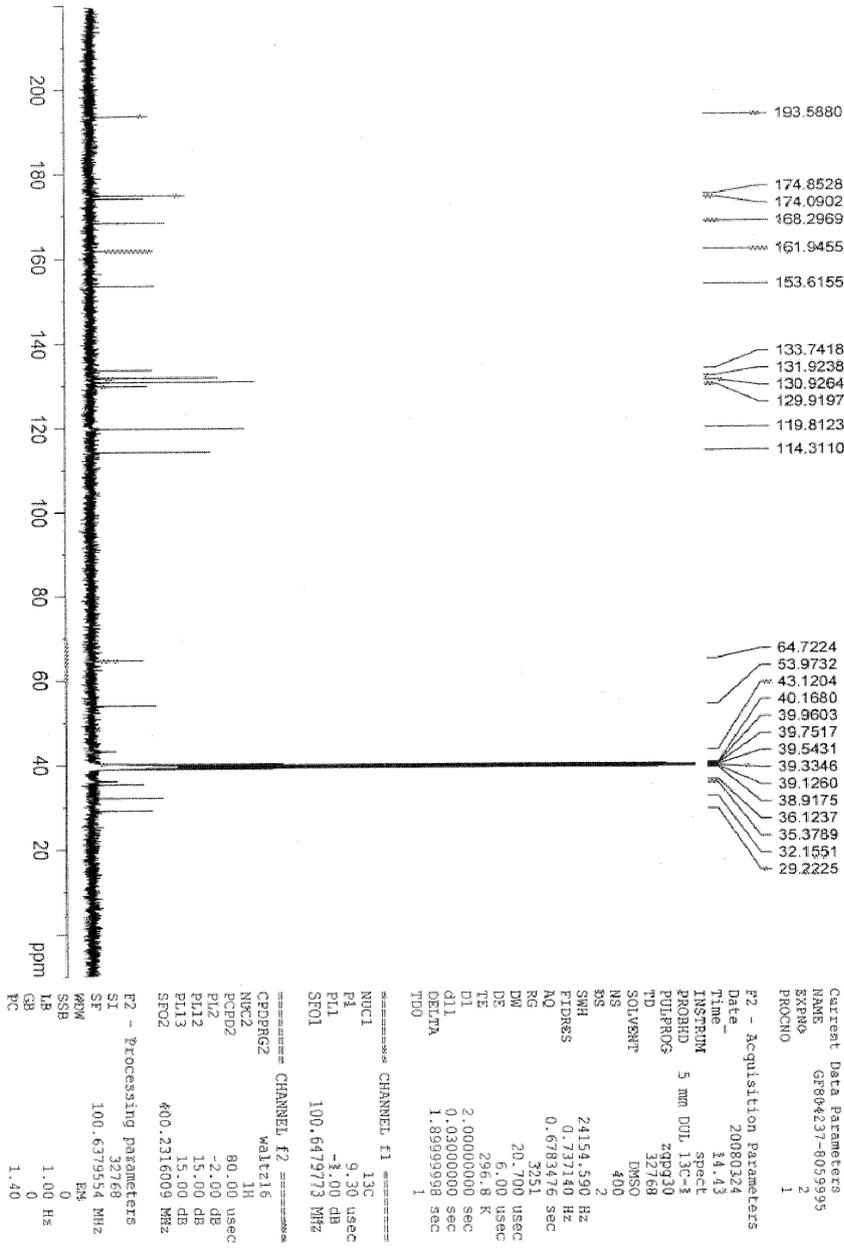
HPLC-완충액: A: TFA 0.1% 수용액 - B: TFA 0.1% CH3CN 용액

HPLC-구배: 5 분내 B 0%에서 B 100%

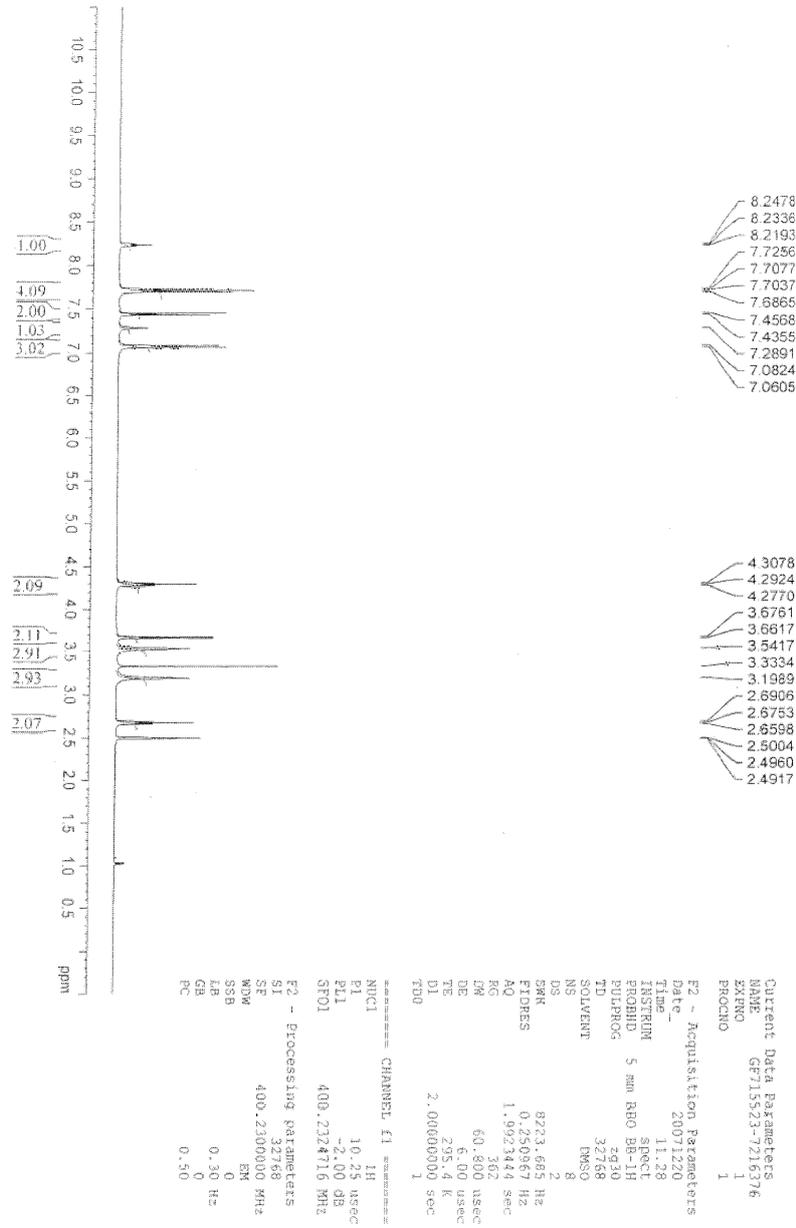
도면13



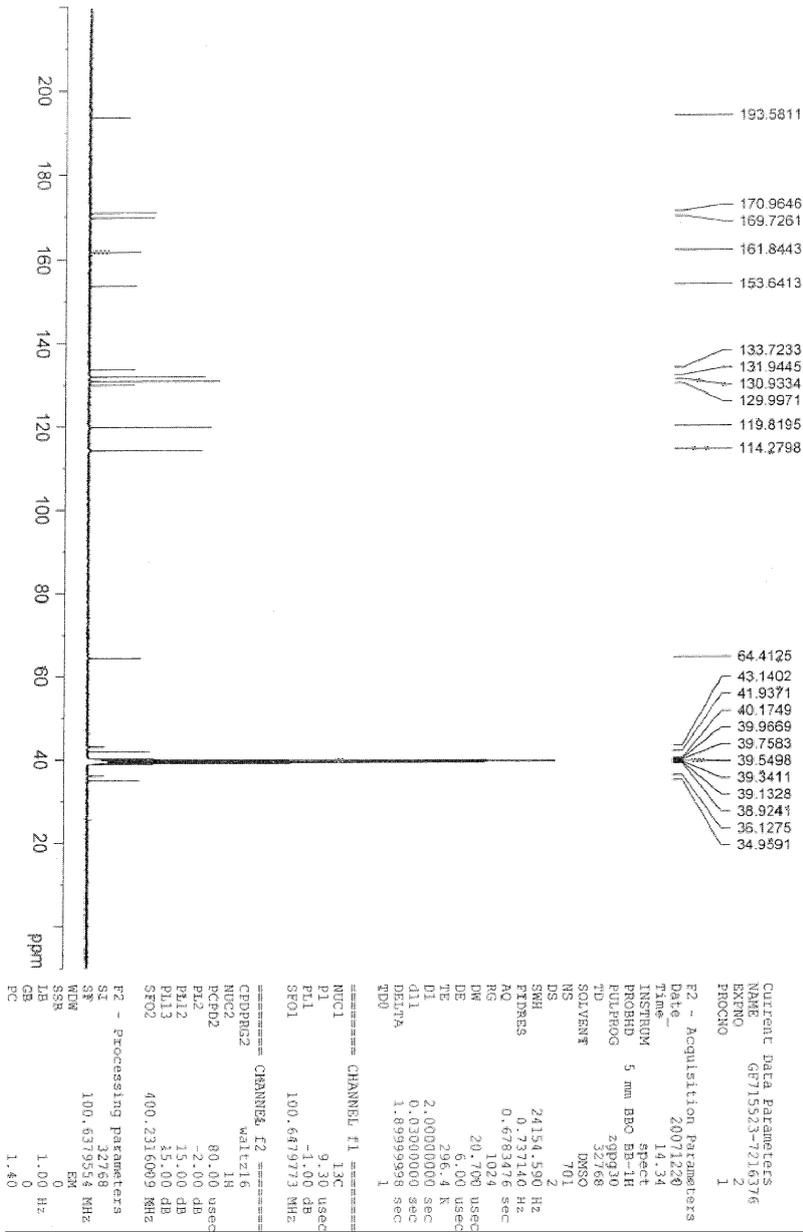
도면14



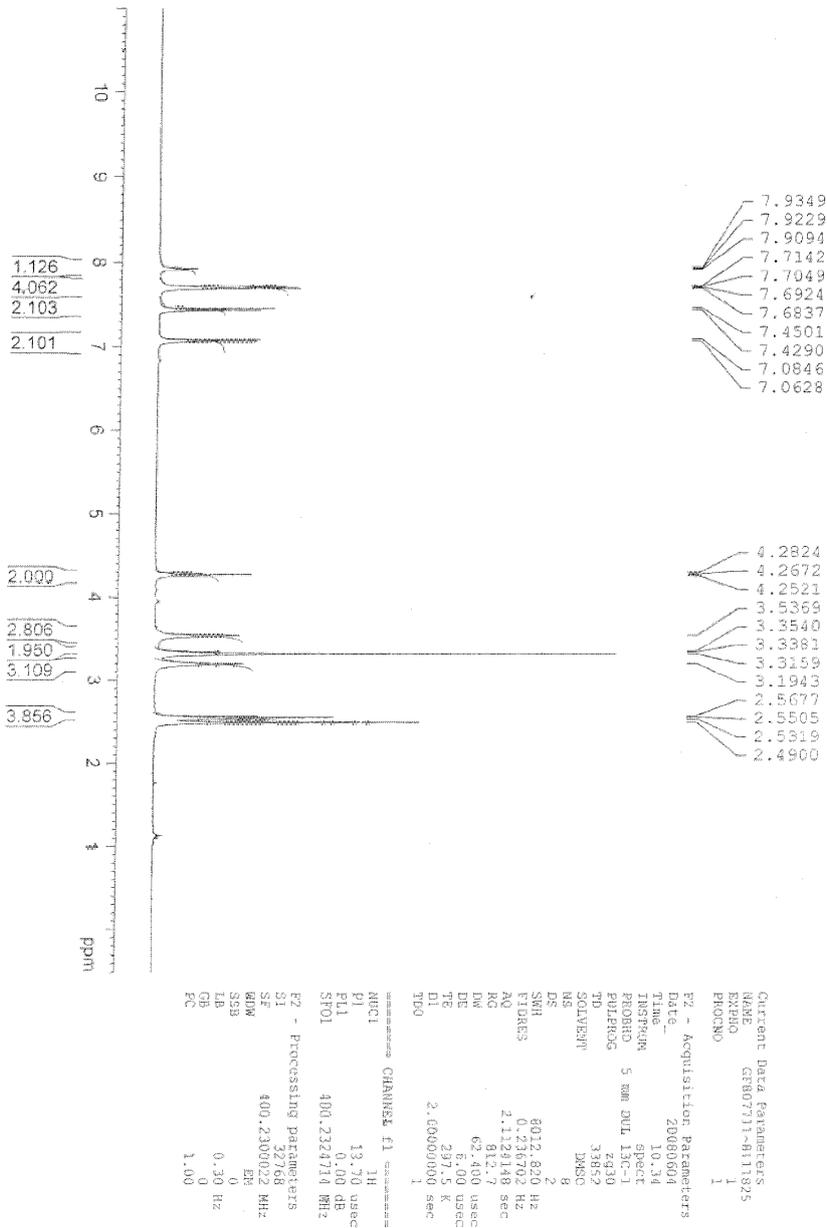
도면15



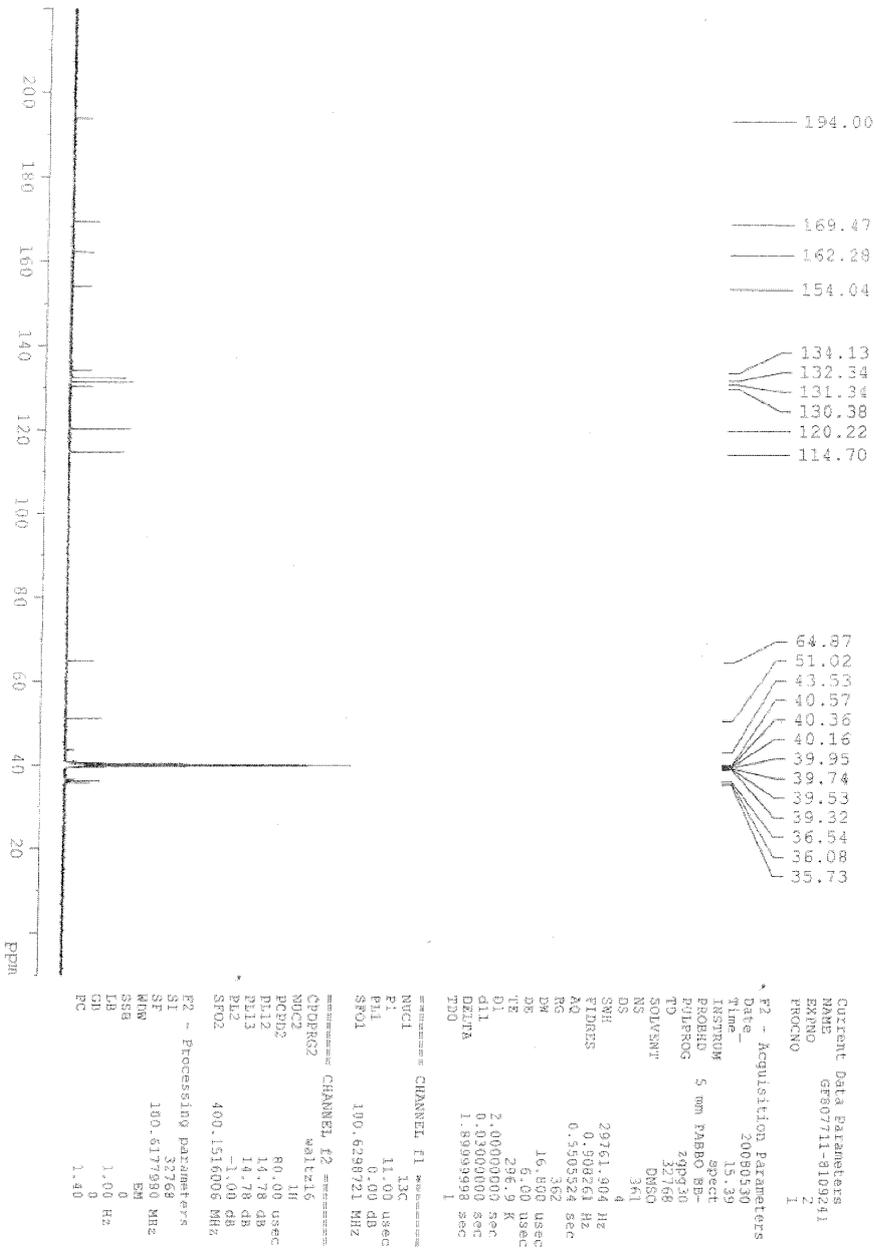
도면16



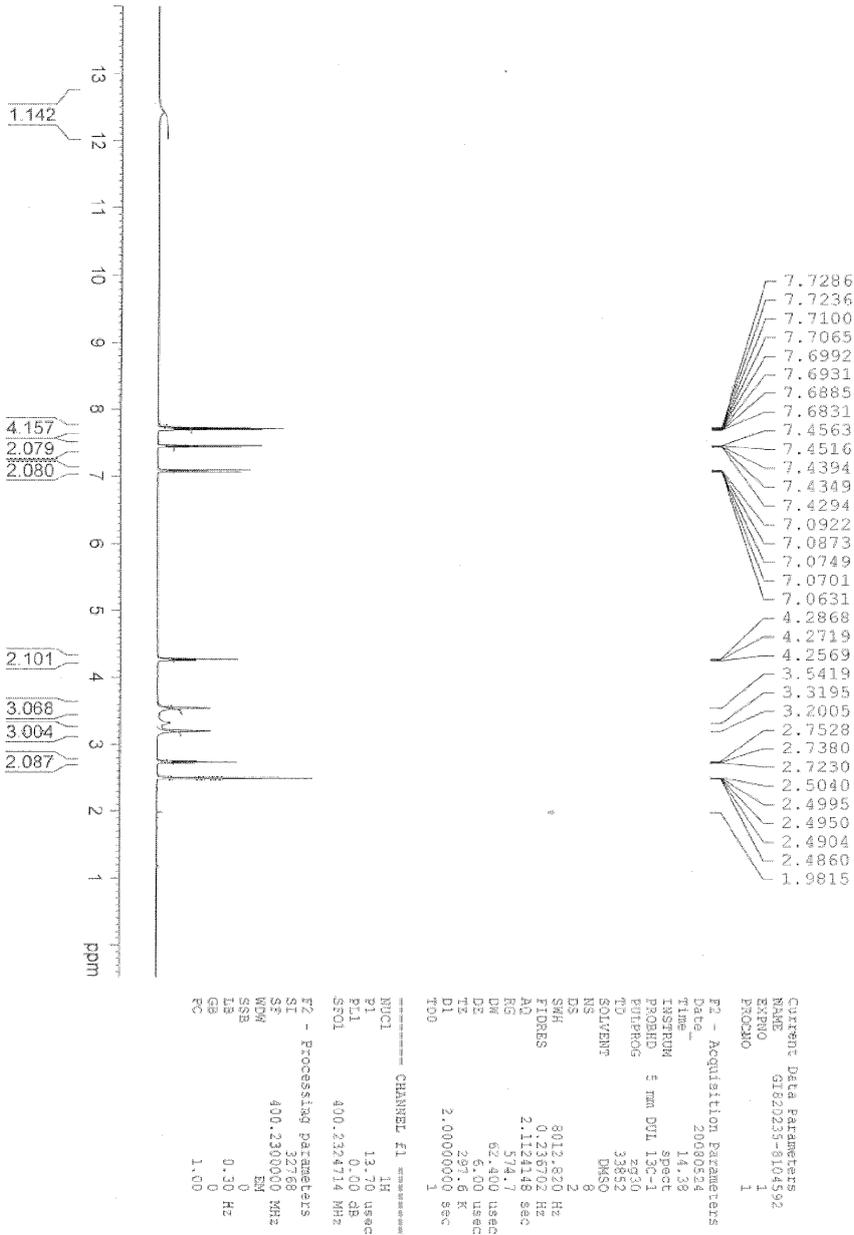
도면17



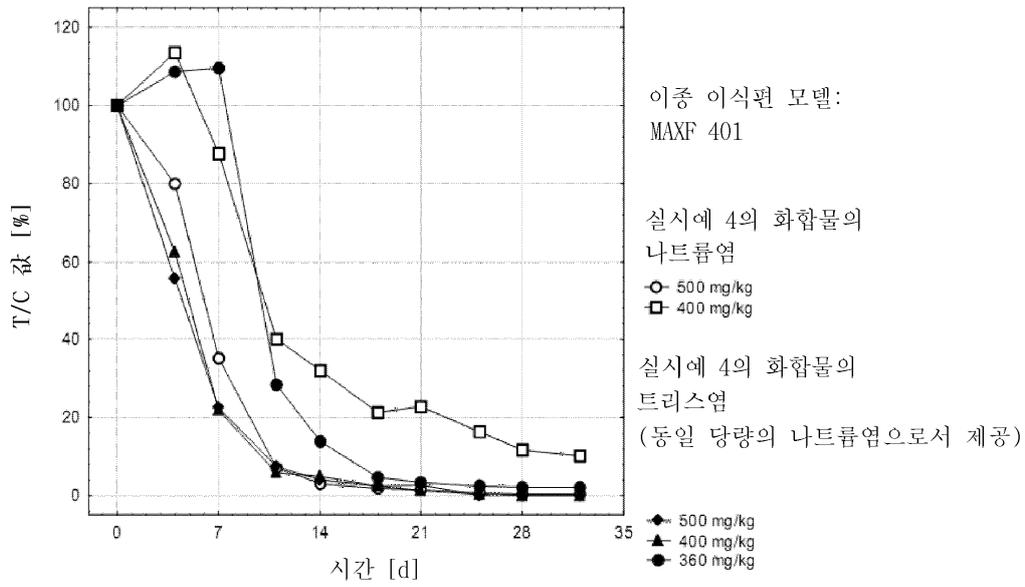
도면18



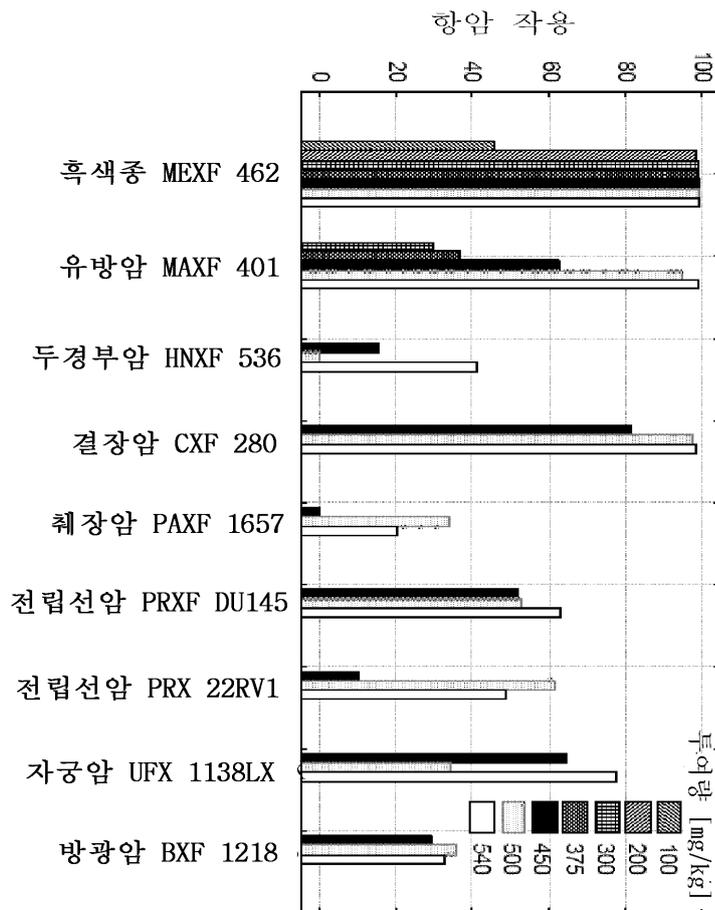
도면19



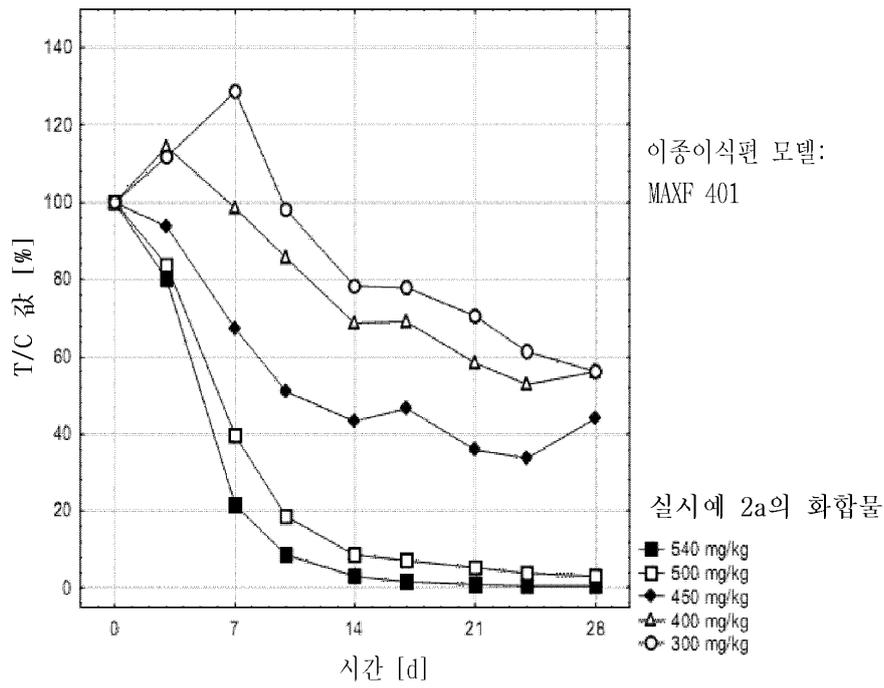
도면20



도면21



도면22



도면23

