(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
C07D 409/12 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년12월12일
(11) 등록번호 10-0655632
(24) 등록일자 2006년12월04일

(21) 출원번호 10-2001-7005590
(22) 출원일자 2001년05월03일
심사청구일자 2004년10월20일
번역문 제출일자 2001년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/007979
국제출원일자 1999년10월21일
(65) 공개번호 10-2001-0080385
(43) 공개일자 2001년08월22일
(87) 국제공개번호 WO 2000/27808
국제공개일자 2000년05월18일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 19851184.1 1998년11월06일 독일(DE)

(73) 특허권자
사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하
독일 데-65929 프랑크푸르트 브뤼닝슈트라쎄 50

(72) 발명자
슈밥빌프리트
독일데-65193비스바덴쇠네아우스지히트49

토르바르트베르너
독일데-65239호흐하임암겐스보른3

슈독만프레트
독일데-65817엡슈타인에베를레슈트라쎄28

하세부르크하르트
독일데-65719호프하임쾨니히슈타이너슈트라쎄28

(74) 대리인 이병호
김영관
홍동오

심사관 : 신영신

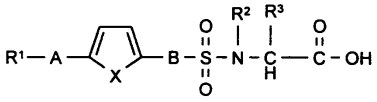
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) N-아릴설포닐 아미노산 오메가 아미드

(57) 요약

본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 입체이성체 형태 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염은, 진행 과정 중에 매트릭스-분해성 메탈로프로테인아제가 관여하는 질환의 치료 및 예방용 약제를 제조하는 데 적합하다.

화학식 I

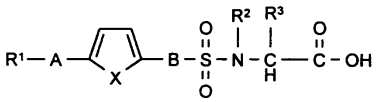


특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 이의 에난티오머 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^1은 페닐이거나,

R^1은 할로겐, 또는

치환되지 않거나 선형, 환형 또는 측쇄형 (C_1-C_6)-알킬, 하이드록실, (C_1-C_6)-알킬-C(O)-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-(C_1-C_4)-알킬-O-, 할로겐, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, HO-C(O)-, (C_1-C_6)-알킬-O-C(O)-, 메틸렌디옥소, $R^4-(R^5)N-C(O)-$ 또는 $R^4-(R^5)N-$에 의해 치환된, 이소옥사졸리딘, 모르폴린, 이소티아졸리딘, 티오모르폴린, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진, 아제티딘, 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피리딘, 아제핀, 피페리딘, 옥사졸, 이소옥사졸, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 디아제핀, 티오모르폴린, 피리미딘 및 피라진으로 이루어진 그룹으로부터의 헤테로사이클 형태의 라디칼

에 의해 일치환 또는 이치환된 페닐이고,

R^2는 수소원자이고,

R^4 및 R^5는 환 아미노 그룹과 함께, 적합한 경우 탄소원자들 중의 하나가 -O-, -S- 또는 -NH-로 대체된, 4 내지 7원 환을 형성하고,

R^3은 $-(C_1-C_4)$-알킬-C(O)-N(R^6)-R^7이고, 여기서, R^6과 R^7은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 화학식 IIa, 화학식 IIb 또는 화학식 IIe의 라디칼을 형성하거나,

R^3은 $-(C_1-C_4)$-알킬-C(O)-Y이고, 여기서, Y는 화학식 IIc 또는 화학식 IId의 라디칼이거나,

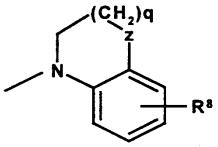
R^3은 $-(C_1-C_4)$-알킬-C(O)-N(R^9)-$(CH_2)_o$-N(R^4)-R^5이고, 여기서, R^9는 수소원자이고, o는 2, 3, 4 또는 5의 정수이고, R^4 및 R^5는 위에서 정의한 바와 같고,

A는 공유결합이고;

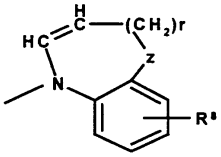
B는 $-(CH_2)_m-$이고, 여기서, m은 0의 정수이고,

X는 -CH=CH-이다.

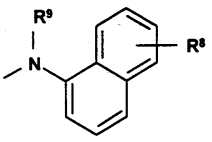
화학식 IIa



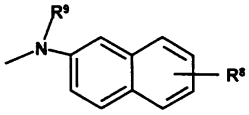
화학식 IIb



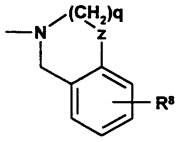
화학식 IIc



화학식 IId



화학식 IIe



위의 화학식 IIa 내지 화학식 IIe에서,

q는 0, 1 또는 2의 정수이고,

r은 0 또는 1의 정수이고,

Z는 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이거나, 공유결합이고,

R^8은 수소원자이거나, 선형, 환형 또는 측쇄형 (C_1-C_6)-알킬, 하이드록실, (C_1-C_6)-알킬-C(O)-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-(C_1-C_4)-알킬-O-, 할로겐, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, HO-C(O)-, (C_1-C_6)-알킬-O-C(O)-, 메틸렌디옥소, R^4-(R^5)N-C(O)- 또는 R^4-(R^5)N-이고,

R^9는 수소원자이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

R^1이 페닐이거나, 할로겐에 의해 일치환된 페닐이고,

R^3이 -(C_1-C_4)-알킬-C(O)-N(R^6)-R^7이고, 여기서, R^6과 R^7이, 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 화학식 IIa의 라디칼을 형성하고, 화학식 IIa에서 q가 0 또는 1의 정수이고, Z가 탄소, 질소, 산소 또는 황 원자이고, R^8이 수소원자이거나, 선형, 환형 또는 측쇄형 (C_1-C_6)-알킬, -OH, (C_1-C_6)-알킬-C(O)-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-(C_1-C_4)-알킬-O-, 할로겐, $-CF_3$ 또는 R^4-(R^5)N-이거나,

R^3이 -(C_1-C_4)-알킬-C(O)-Y이고, 여기서, Y가 화학식 IIc 또는 화학식 IId의 라디칼이고, 화학식 IIc 또는 IId에서 R^8이 수소원자이거나, 선형, 환형 또는 측쇄형 (C_1-C_6)-알킬, -OH, (C_1-C_6)-알킬-C(O)-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-, (C_1-C_6)-알킬-O-(C_1-C_4)-알킬-O-, 할로겐, $-CF_3$ 또는 R^4-(R^5)N-이거나,

R^3이 -(C_1-C_4)-알킬-C(O)-N(R^9)-(CH_2)$_o$-N(R^4)-R^5이고, 여기서, o이 2 또는 3의 정수인 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R^1이 페닐이거나, 염소, 브롬, 불소, 피롤리딘 또는 모르폴린으로 일치환된 페닐이고,

R^3이 -(C_1-C_4)-알킬-C(O)-N(R^6)-R^7이고, 여기서, R^6과 R^7이, 이들이 결합되어 있는 질소와 함께, 화학식 IIa의 라디칼을 형성하고, 화학식 IIa에서 q가 0 또는 1의 정수이고, Z가 탄소원자이고, R^8이 수소원자, 염소, 브롬 또는 불소이거나,

R^3이 -(C_1-C_4)-알킬-C(O)-Y이고, 여기서, Y가 화학식 IIc 또는 화학식 IId의 라디칼이고, 화학식 IIc 또는 IId에서 R^8이 수소원자이거나,

R^3이 -(C_1-C_4)-알킬-C(O)-N(R^9)-(CH_2)$_o$-N(R^4)-R^5이고, 여기서, o가 2 또는 3의 정수이고, R^4와 R^5가 모르폴린인 화학식 I의 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서,

2-(비페닐-4-설포닐아미노)-4-(나프탈렌-1-일카바모일)부티르산,

2-(비페닐-4-설포닐아미노)-4-(나프탈렌-2-일-카바모일)부티르산,

2-(비페닐-4-설포닐아미노)-4-(2-페닐아미노에틸카바모일)부티르산,

2-(4'-클로로비페닐-4-설포닐아미노)-4-(3-모르폴린-4-일-프로필카바모일)부티르산,

4-(3-(4-(비페닐-4-설포닐아미노)-4-카복시부티릴아미노)프로필)모르폴린-4-윰 트리플루오로아세테이트,

2-(비페닐-4-설포닐아미노)-5-(2,3-디하이드로인돌-1-일)-5-옥소펜탄산,

5-(2,3-디하이드로인돌-1-일)-5-옥소-2-(4'-피롤리딘-1-일-비페닐-4-설포닐아미노)펜탄산,

2-(4'-클로로비페닐-4-설포닐아미노)-5-(2,3-디하이드로인돌-1-일)-5-옥소펜탄산,

2-(4'-브로모비페닐-4-설포닐아미노)-5-(2,3-디하이드로인돌-1-일)-5-옥소펜탄산,

2-(4'-클로로-비페닐-4-설포닐아미노)-5-(5-플루오로-2,3-디하이드로인돌-1-일)-5-옥소펜탄산,

2-(4'-브로모비페닐-4-설포닐아미노)-5-(5-플루오로-2,3-디하이드로인돌-1-일)-5-옥소펜탄산,

5-(5-플루오로-2,3-디하이드로인돌-1-일)-5-옥소-2-(4'-피롤리딘-1-일-비페닐-4-설포닐아미노)펜탄산 및

5-(5-플루오로-2,3-디하이드로인돌-1-일)-2-(4'-모르폴린-4-일-비페닐-4-설포닐아미노)-5-옥소펜탄산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올 염, 트리메틸아민 염, 트리에틸아민 염, 에탄올아민 염 또는 트리에탄올아민 염인 화학식 I의 화합물.

청구항 6.

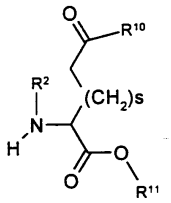
(a) 화학식 II의 아미노카복실산을 염기 또는, 적합한 경우, 탈수제의 존재하에, 화학식 III의 설폰산 유도체와 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하고, 가능하게는 라디칼 R^{10}에 포함된 보호 그룹 R^{12}를 보호 그룹 R^{11}의 존재하에 제거한 다음, 라디칼 $-N(R^6)-R^7$을, 펩타이드 화학으로부터 공지된, 카복실 그룹의 적합한 활성화로 도입시키고, 이어서 포함된 보호 그룹 R^{11}을 제거하여 화학식 I의 화합물을 수득하거나,

(b) 화학식 V의 무수 아미노산을 개환시키고자 1급 또는 2급 라디칼 $-N(R^6)-R^7$과 반응시켜 화학식 VI의 중간체를 수득(이때, 개환으로 보호 그룹 및 반응 조건에 따라 일반적으로 화학식 VI의 이성체를 레지오선택적으로 수득하며, 레지오이성체 혼합물이 발생하는 경우, 이를 결정화 또는 크로마토그래피로 추가로 농축시킬 수 있다)하고, 포함된 보호 그룹 R^{14}, 또는 R^{13}와 R^{14} 둘 다를 아민의 방출과 함께 분해시킨 다음, (a)하에 기재한 바와 같이 화학식 III의 설폰산 유도체로 N-설폰화를 수행하여 화학식 I의 생성물을 수득하거나,

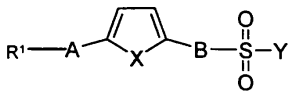
(c) 화학 구조로 인해 에난티오머 형태로 존재하는, 공정(a) 또는 공정(b)에 따라 제조된 화학식 I의 화합물을, 에난티오머적으로 순수한 산 또는 염기를 사용하여 염을 형성시키거나, 키랄성 정지상에서 크로마토그래피하거나, 아미노산을 포함한 에난티오머적으로 순수한 키랄성 화합물을 사용하여 유도체화하고, 이렇게 하여 수득한 부분입체이성체를 분리하고, 키랄성 보조 그룹을 제거함으로써 순수한 에난티오머로 분리시키거나,

(d) 공정(a), 공정(b) 또는 공정(c)에 따라 제조한 화학식 I의 화합물을 유리 형태로 분리시키거나, 산성 그룹 또는 염기성 그룹이 존재하는 경우, 이를 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시킴을 포함하는, 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물의 제조방법.

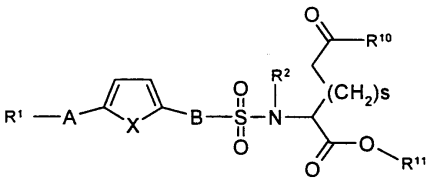
화학식 II



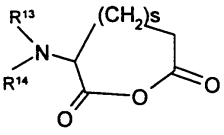
화학식 III



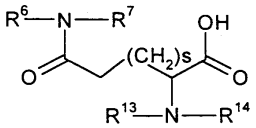
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



위의 화학식 II 내지 화학식 VI에서,

R^{11}은 수소원자 또는 펩타이드 화학에서는 통상적인 에스테르 보호 그룹이고,

s는 0, 1, 2 또는 3의 정수이고,

R^{10}은 라디칼 $-OR^{12}$ 또는 라디칼 $-N(R^6)-R^7$이고, 여기서, R^{12}는 R^{11}의 존재하에 분해될 수 있는 에스테르 보호 그룹 또는 수소원자이고, R^6과 R^7은 화학식 I에서 정의한 바와 같고,

R^1, R^2, X, A 및 B는 화학식 I에서 정의한 바와 같고,

Y는 할로겐 원자, 이미다졸릴 또는 OR^{13}이고, 여기서, R^{13}은 수소원자, (C_1-C_6)-알킬, 페닐 또는 벤질이며,

R^{13}은 수소원자이고,

R^{14}는 벤질옥시카보닐(Z), t-부틸옥시카보닐(Boc), 9-플루오레닐옥시카보닐(Fmoc), 알릴옥시카보닐(Alloc), 포밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 N-보호 그룹이거나,

R^{13}과 R^{14}는 환형 N-보호 그룹인 프탈이미도이다.

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물 유효량을 약제학적으로 적합하고 생리학적으로 허용되는 부형제, 첨가제 또는 다른 활성 화합물 및 보조제와 함께 포함하는, 골관절증 또는 류마티스 관절염의 예방 및 치료용 약제.

청구항 10.

삭제

명세서