



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년01월21일
 (11) 등록번호 10-0879905
 (24) 등록일자 2009년01월15일

(51) Int. Cl.⁹

C07D 233/78 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7017665(분할)
 (22) 출원일자 2008년07월18일
 심사청구일자 2008년07월18일
 번역문제출일자 2008년07월18일
 (65) 공개번호 10-2008-0071210
 (43) 공개일자 2008년08월01일
 (62) 원출원 특허 10-2003-7011981
 원출원일자 2003년09월15일
 심사청구일자 2007년03월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/SE2002/000478
 국제출원일자 2002년03월13일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/74751
 국제공개일자 2002년09월26일

(30) 우선권주장

0100902-6 2001년03월15일 스웨덴(SE)

(56) 선행기술조사문헌

Chemical Abstracts(제65권, 제13684-13685면,
 1966년)

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김윤경

(54) 메탈로프로테이나제 억제제

(57) 요 약

본 발명은 메탈로프로테이나제 억제제, 특히 MMP12의 억제제로서 유용한 화학식 I (여기서, Z는 SO₂(N6), N(R7)SO₂ 또는 N(R7)SO₂N(R6)임)의 화합물을 개시한다.

(72) 발명자

룬드크비스트, 미카엘

스웨덴 에스-221 87 룬드 아스트라제네카 알앤디
룬드

문크 아프 로센뮐드, 마그누스

스웨덴 에스-221 87 룬드 아스트라제네카 알앤디
룬드

츠라토이드스키, 파블

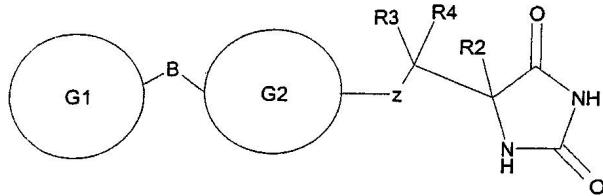
스웨덴 에스-221 87 룬드 아스트라제네카 알앤디
룬드

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

<화학식 II>



상기 식에서,

각각의 G1 및 G2는 각 고리 구조가 할로겐, 시아노, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 독립적으로 치환되거나 비치환되는, 시클로알킬, 폐닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 피리디닐 또는 피리미디닐로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 고리 원자 각각을 포함하는 모노시클릭 고리 구조이며, 치환기 내의 알킬 라디칼은 그 자체가 할로겐으로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고;

Z는 SO₂N(R6)이고;

B는 직접 결합, O 및 (C1-6)알킬렌으로부터 선택되고;

R2는 H, (C1-6)알킬 및 폐닐로부터 선택되고;

R3 및 R4는 독립적으로 H 또는 (C1-3)알킬로부터 선택되고;

R6은 H이거나, 또는 R6은 폐닐 또는 피리디닐에 의해 치환되거나 비치환된 (C1-3)알킬이고;

R2와 R6은 결합하여 6개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R3과 R6은 결합하여 6개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z가 SO₂N(R6)이고, Z기의 S원자가 G2 고리에 결합된 것인 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, B가 직접 결합 또는 O인 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 R3 및 R4가 H인 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R6이 H, 벤질 또는 메틸렌피리딘인 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, G1 및 G2가 각각 폐닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 피리디닐 또는 피리미디닐로부터 선택되는 것인 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R3과 R6이 결합하여 5원 또는 6원 고리를 형성하는 것인 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, R2와 R6이 결합하여 5원 또는 6원 고리를 형성하는 것인 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

<1> 본 발명은 메탈로프로테이나제의 억제에 유용한 화합물과, 특히 이를 함유하는 제약 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 본 발명의 화합물은 1종 이상의 메탈로프로테이나제 효소의 억제제이다. 메탈로프로테이나제는 최근에 그의 수가 현저히 증가되고 있는 프로테이나제 (효소)의 상파이다. 이를 효소는 구조 및 기능을 고려하여 문헌 (N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6)에 기재된 바와 같이 과 및 상파로 분류되었다. 메탈로프로테이나제의 예는 기질성 메탈로프로테이나제 (MMP), 예를 들면 콜라제나제 (MMP1, MMP8, MMP13), 젤라티나제 (MMP2, MMP9), 스트로멜리신 (MMP3, MMP10, MMP11), 매트리리신 (MMP7), 메탈로엘라스타제 (MMP12), 에나멜리신 (MMP19), MT-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); TNF 전환 효소 (ADAM10 및 TACE)와 같은 세크레타제 및 쉐다제를 포함하는 레프로리신 또는 아다말리신 또는 MDC과; 프로콜라겐 프로세싱 프로테이나제 (PCP)와 같은 효소를 포함하는 아스타신과; 및 기타 메탈로프로테이나제, 예를 들면 아그레카나제, 엔도텔린 전환 효소과 및 안지오텐신 전환 효소과를 포함한다.

<3> 메탈로프로테이나제는 배아 발생, 골 형성 및 월경 중 자궁 재형성과 같은 조직 재형성에 관여하는 많은 생리적 질병 과정에 중요한 것으로 생각된다. 이는 콜라겐, 프로테오글리칸 및 피브로넥틴과 같은 광범위한 기질을 분해시키는 메탈로프로테이나제의 능력에 기초한 것이다. 메탈로프로테이나제는 또한 종양 괴사 인자 (TNF)와 같은 생물학적으로 중요한 세포 매개자의 프로세싱 또는 분비; 및 저친화성 IgE 수용체 CD23 (더 완전한 목록은 N.M. Hooper et al., (1997) Biochem J. 321: 265-279 참조)과 같은, 생물학적으로 중요한 막 단백질의 번역 후 단백질분해 프로세싱 또는 쉐딩(shedding)에 중요한 것으로 생각된다.

<4> 메탈로프로테이나제는 많은 질환 또는 상태와 관련이 있다. 1종 이상의 메탈로프로테이나제의 활성의 억제는 이를 질환 또는 상태, 예를 들면 각종 염증성 및 알레르기성 질환, 예를 들면 관절의 염증 (특히, 류마티스성 관절염, 콜관절염 및 통풍), 위장관의 염증 (특히, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염 및 위염), 피부의 염증 (특히, 건선, 습진 및 피부염); 종양 전이 또는 침윤; 골관절염과 같은 세포의 기질의 비조절된 분해와 관련된 질환; 골 흡수 질환 (예를 들면, 골다공증 및 폐직트병); 이상 혈관신생과 관련된 질환; 당뇨병, 치주 질환 (예를 들면, 치은염), 각막 궤양, 피부 궤양, 수술후 상태 (예를 들면, 결장 문합술) 및 피부 상처 치유와 관련된 증강된 콜라겐 재형성; 중추 및 말초 신경계의 탈수초성 질환 (예를 들면, 다발성 경화증); 알츠하이머병; 심혈관 질환, 예를 들면 재협착 및 아테롬성 동맥경화증에서 관찰되는 세포의 기질 재형성; 천식; 비염; 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)에서 아주 이로울 수 있다.

<5> 대식세포 엘라스타제 또는 메탈로엘라스타제로서 알려지기도 한 MMP12는 처음에 샤퍼로 등 (1992, Journal of Biological Chemistry 267: 4664)에 의해 마우스에서 클로닝되었고 1995년에는 동일한 연구진에 의해 사람에서 클로닝되었다. MMP-12는 활성화된 대식세포에서 우선적으로 발현되며 흡연가의 폐포 대식세포로부터 (Shapiro et al., 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824) 또한 관절경화증 병소 내의 포말 세포에서 (Matsumoto et al., 1998, Am J Pathol 153: 109) 분비되는 것으로 밝혀졌다. COPD의 마우스 모델은 마우스에게 1주일에 6일 동안 1일에 2개피의 담배 연기를 6개월 동안 맡게 한 것이다. 야생형 마우스에서는 이러한 처리 후에 폐기종이 발병되었다. MMP12 결손 마우스가 이 모델로 시험되었을 때, 유의할만한 폐기종이 발생되지 않았으며, 이는 MMP-12가 COPD 병인에서의 핵심적인 효소임을 분명하게 나타내는 것이다. COPD (폐기종 및 기관지염)에서 MMP12와 같은 MMP의 역할은 문헌 (Anderson and Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-

inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38)에 논의되어 있다. 최근에는 흡연이 인간 경동맥 플라크 칸가바리 (Kangavari)에서 대식세포 침윤 및 대식세포 유래된 MMP-12 발현을 증가시킴이 밝혀졌다 (Matetzky S, Fishbein MC et al., Circulation 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000).

<6> MMP13, 또는 콜라게나제 3은 처음에는 유방암에서 유래된 cDNA 라이브러리로부터 클로닝되었다 [J.M.P. Freije et al. (1994) Journal of Biological Chemistry 269(24): 16766-16773]. 다양한 조직으로부터의 RNA의 PCR-RNA 분석 결과는 MMP13 발현이 유방 섬유선종, 정상 또는 정지 유선, 태반, 간, 난소, 자궁, 전립선 또는 귀밀샘 또는 유방암 세포주 (T47-D, MCF-7 및 ZR75-1)에서 발견되지 않았으므로, 그것이 유방 암종에 한정됨을 나타내었다. 이러한 관찰 이후에, MMP13은 형질전환된 표피 각질세포 [N. Johansson et al., (1997) Cell Growth Differ. 8(2): 243-250], 편평 세포 암종 [N. Johansson et al., (1997) Am. J. Pathol. 151(2): 499-508] 및 상피 종양 [K. Airola et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2): 225-231]에서 검출되었다. 이러한 결과는 MMP13이 형질전환된 상피 세포에 의해 분비되며 특히 침윤성 유방암 병소에서 또한 피부 발암기전에서의 악성 상피세포 증식에서 관찰되는 바와 같은 전이와 관련된 세포외 기질 분해 및 세포-기질 상호작용에 관련될 수 있음을 암시하는 것이다.

<7> 최근에 공개된 데이터는 MMP13이 다른 결합 조직의 대사회전에 역할을 하고 있음을 암시한다. 예를 들면, II형 콜라겐의 분해에 대한 MMP13의 기질 특이성 및 우선성과 일치하게 [P.G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3): 761-768; V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271: 1544-1550], MMP13은 일차 골화 및 골격 재형성 중에 [M. Stahle-Backdahl et al., (1997) Lab. Invest. 76(5): 717-728; N. Johansson et al., (1997) Dev. Dyn. 208 (3): 387-397], 류마티스성 및 골관절염과 같은 파괴성 관절 질환에서 [D. Wernicke et al., (1996) J. Rheumatol. 23: 590-595; P.G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3): 761-768; O. Lindy et al., (1997) Arthritis Rheum 40(8): 1391-1399] 또한 고관절 치환술의 무균성 해리 중에 [S. Imai et al., (1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4): 701-710] 역할을 하는 것으로 가정되었다. MMP13은 또한 만성 염증성 점막 인간 치은 조직의 상피세포에 국한된 만성 성인 치주염 [V.J. Uitto et al., (1998) Am. J. Pathol. 152(6): 1489-1499] 및 만성 상처에서의 콜라겐성 기질의 재형성 [M. Vaalamo et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(1): 96-101]에 관련되어 있다.

<8> MMP9 (젤라티나제 B; 92kDa IV형 콜라게나제; 92kDa 젤라티나제)는 1989년에 처음 정체되고, 그후에 클로닝되고 서열화된 분비 단백질이다 [S.M. Wilhelm et al. (1989) J. Biol. Chem. 264(29): 17213-17221; published erratum in J. Biol. Chem. (1990) 265(36): 22570]. MMP9의 최근의 조사 (T.H. Vu & Z. Werb (1998))는 이러한 프로테아제에 대한 상세한 정보 및 참고를 위한 우수한 자료를 제공한다 (Matrix Metalloproteinases. 1998. Edited by W.C. Parks & R.P. Mecham. pp 115-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). 다음 사항들은 부(Vu)와 위브(Werb)의 조사 (T.H. Vu & Z. Werb (1998))에서 발췌한 것이다.

<9> MMP9의 발현은 일반적으로 영양배엽, 과골세포, 호중구 및 대식세포를 비롯한 몇몇 세포 유형에 한정된다. 그러나, 그의 발현은 성장 인자 또는 사이토킨에 대한 세포의 노출을 비롯한 몇가지 매개자에 의해 상기 동일한 세포 및 다른 세포 유형에서 유도될 수 있다. 이들은 종종 염증 반응을 개시하는데 관련된 동일한 매개자이다. 다른 분비된 MMP와 같이, MMP9는 이후에 분해되어 효소적 활성 효소를 형성하는 불활성 전효소로서 방출된다. 이러한 생체내 활성화에 필요한 프로테아제는 알려져 있지 않다. 불활성 효소에 대한 활성 MMP9의 균형은 천연 단백질인 TIMP-1 (메탈로프로테이나제-1의 조직 억제제)과의 상호작용에 의해 생체내에서 더 조절된다. TIMP-1은 MMP9의 C-말단 영역에 결합하여 MMP9의 촉매적 도메인의 억제를 유도한다. ProMMP9의 유도된 발현, Pro-MMP9에서 활성 MMP9로의 분해 및 TIMP-1의 존재의 균형으로 국소 위치에 존재하는 촉매 활성 MMP9의 양이 결정된다. 단백질분해 활성 MMP9는 젤라틴, 엘라스틴 및 천연 IV형 및 V형 콜라겐을 포함하는 기질을 공격하며; 그것은 천연 I형 콜라겐, 프로테오글리칸 또는 라미닌에 대해서는 활성을 갖지 않는다.

<10> 각종 생리적 및 병적 과정에서의 MMP9 역할에 관한 데이터가 증가하고 있다. 생리적 역할은 배아 착상의 초기 단계에서 자궁 상피를 통한 배아 영양배엽의 침윤; 골 성장 및 발달에서의 일부 역할 및 염증성 세포의 맥관구 조에서 조직으로의 이동을 포함한다.

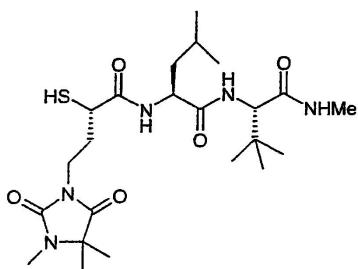
<11> 효소 면역측정법을 이용하여 측정된 MMP-9 방출은 다른 집단에서 얻은 것에 비해, 비처치된 천식 환자로부터 얻은 분비액 및 AM 상등액에서 유의할 만하게 향상되었다 [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., (Nov 1997) 17(5): 583-591]. 또한, 증가된 MMP9 발현은 다른 특정 병적 상태에서 관찰되었으며, 따라서 MMP9가 COPD, 관절염, 종양 전이, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 및 심근 경색과 같은 급성 관상동맥 질환을 유도하는 아테롬성 동맥경화증에서의 플라크 파열과 같은 질병 과정에 연관되어 있음을 알 수 있다.

<12> MMP-8 (콜라게나제-2, 호중구 콜라게나제)은 호중구에서 우선적으로 발현되는 기질성 메탈로프로테이나제 과의 53 kD 효소이다. 나중의 연구는 MMP-8이 골관절염성 연골세포와 같은 다른 세포에서도 발현됨을 나타낸다 [Shlopov et al., (1997) *Arthritis Rheum.*, 40:2065]. 호중구에 의해 생산되는 MMP는 조직 재형성을 일으킬 수 있으며, MMP-8의 차단은 예를 들면, 폐의 섬유성 질환 및 폐기종과 같은 분해성 질환에서 양성적 효과를 가져야 한다. MMP-8은 또한 골관절염에서 상향 조절됨이 밝혀졌으며, 이는 MMP-8의 차단이 또한 이러한 질환에 유리할 수 있음을 나타낸다.

<13> MMP-3 (스트로넬리신-1)은 기질성 메탈로프로테이나제 효소 과의 53 kD 효소이다. MMP-3 활성은 염증성 치은으로부터 분리된 섬유아세포에서 입증되었으며 [Uitto V.J. et al., (1981) *J. Periodontal Res.*, 16: 417-424], 효소 농도는 잇몸 질환의 심각도와 상관이 있다 [Overall C.M. et al., (1987) *J. Periodontal Res.*, 22: 81-88]. MMP-3은 또한 각종 만성 궤양에서 기저 각질세포에 의해 생산된다 [Saarialho-Kere U.K. et al., (1994) *J. Clin. Invest.*, 94: 79-88]. MMP-3 mRNA 및 단백질은 대개는 중식 표피 부위를 나타내는, 상처 연부에 인접하지만 원위에 있는 기저 각질세포에서 검출되었다. 따라서, MMP-3은 표피가 치유되는 것을 방해할 수 있다. 몇몇 연구자들은 대조군과 비교되는 류머티스성 관절염 및 골관절염 환자의 활액에서의 MMP-3의 일치되는 평가를 나타내었다 [Walakovits L.A. et al., (1992) *Arthritis Rheum.*, 35: 35-42; Zafarullah M. et al., (1993) *J. Rheumatol.*, 20: 693-697]. 이들 연구는 MMP-3의 억제제가 림프구성 침윤으로 인한 염증을 일으키는 세포외 기질의 파괴, 또는 기관 기능에 필요한 구조적 일체성의 상실을 포함한 질환을 치료할 것이라는 확신을 갖게 하였다.

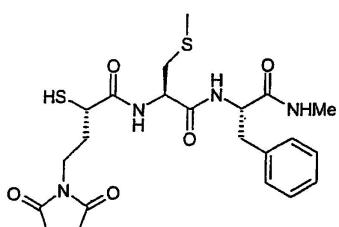
<14> 많은 메탈로프로테이나제 억제제가 공지되어 있다 (Review of MPP inhibitors by Beckett R.P. and Whittaker M., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3): 259-282 참조). 다른 종류의 화합물은 각종 메탈로프로테이나제를 억제하기 위한 다른 정도의 효능 및 선택성을 가질 수 있다.

<15> 위태커 등 (Whittaker M. et al., 1999, *Chemical Reviews* 99(9): 2735-2776)은 공지된 각종 MMP 억제제 화합물을 조사하였다. 그들은 효과적인 MPP 억제제가 아연 결합 기 또는 ZBG (활성 부위 아연 (II) 이온을 착화할 수 있는 판능기), 효소 골격과의 수소 결합 상호작용을 제공하는 하나 이상의 판능기, 및 효소 서브사이트와 효과적인 반데르 바알스 상호작용을 하는 하나 이상의 측쇄를 필요로 함을 언급한다. 공지된 MPP 억제제 내의 아연 결합기는 카르복실산 기, 히드록삼산 기, 술프히드릴 또는 머캅토 등을 포함한다. 예를 들면, 위태커 등은 다음 MMP 억제제를 논의한다:



<16>

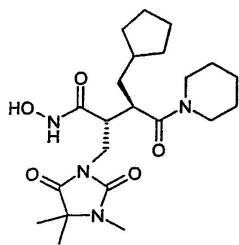
<17> 상기 화합물은 임상적 개발 단계에 있다. 그것은 머캅토아실 아연 결합 기, P1 위치에 트리메틸히단토이닐에틸기 및 류시닐-tert-부틸글리시닐 골격을 갖는다.



<18>

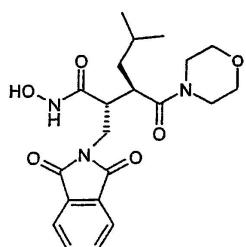
<19>

상기 화합물은 며캅토아실 아연 결합 기 및 P1 위치에 이미드 기를 갖는다.



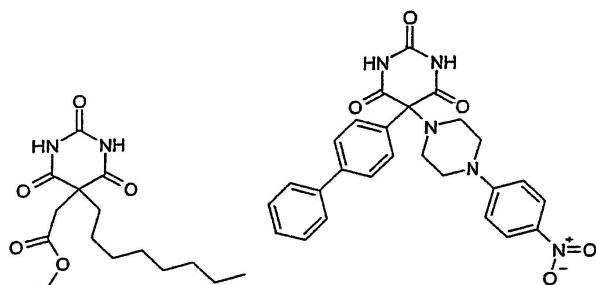
<20>

상기 화합물은 관절염 치료를 위해 개발되었다. 그것은 비-펩티드성 숙시닐 히드록사메이트 아연 결합 기 및 P1 위치에 트리메틸히단토이닐에틸 기를 갖는다.



<22>

상기 화합물은 콜라게나제를 억제하는 프탈이미도 유도체이다. 그것은 비-펩티드성 숙시닐 히드록사메이트 아연 결합 기 및 P1 위치에 시클릭 이미드 기를 갖는다. 위태커 등은 P1 시클릭 이미도 기 및 각종 아연 결합 기 (숙시닐 히드록사메이트, 카르복실산, 티울기, 인 함유 기)를 갖는 다른 MMP 억제제를 논의한다.



<24>

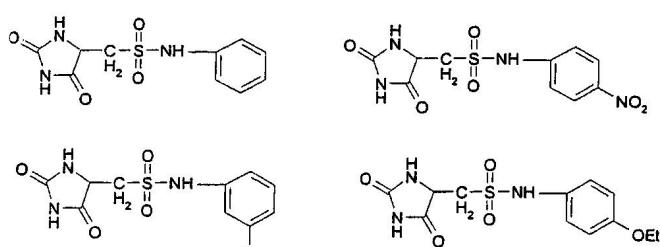
상기 화합물은 MMP8 및 MMP9의 우수한 억제제인 것으로 알려졌다 (PCT 특허 출원 W09858925호, W09858915호). 그것은 피리미딘-2,3,4-트리온 아연 결합 기를 갖는다.

<26>

다음 화합물들은 MMP 억제제로서 알려져 있지 않다:

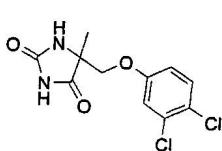
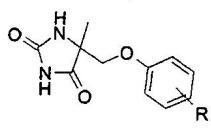
<27>

로라-타마요 등 (Lora-Tamayo, M et al., 1968, An. Quim 64(6): 591-606)은 잠재적인 항암제로서의 하기 화합물들의 합성법을 기재한다:



<28>

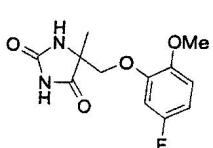
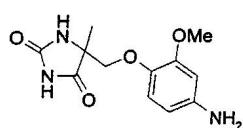
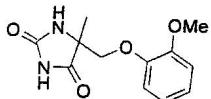
체코 특허 제151744호 (19731119) 및 제152617호 (1974022)는 하기 화합물들의 합성법 및 항경련 활성을 기재한다:



R= 4-NO₂, 4-OMe, 2-NO₂,

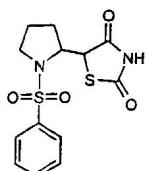
<30>

<31> 미국 특허 제3529019호 (19700915)는 중간체로 사용되는 하기 화합물들을 기재한다:



<32>

<33> PCT 특허 출원 제WO 00/09103호는 하기의 화합물들을 비롯하여 시각 질환을 치료하는 데 유용한 화합물들을 기재한다 (47 페이지의 표 A에 있는 화합물 81 및 83):



<34>

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<35>

본 발명은 메탈로프로테이나제의 억제에 유용한 화합물과, 특히 이를 함유하는 제약 조성물 및 그의 용도를 제공한다.

과제 해결수단

<36>

본 발명자는 메탈로프로테이나제의 억제제이며 특히 MMP-12와 같은 MMP를 억제하는데 관계되는 새로운 종류의 화합물을 발견하였다.

효과

<37>

본 발명의 화합물은 공지된 메탈로프로테이나제 억제제에서 발견되지 않은 금속 결합 기를 갖는 메탈로프로테이나제 억제제이다. 상세하게는, 본 발명자는 강력한 MMP12 억제제이며 바람직한 활성 프로파일을 갖는 화합물을 발견하였다. 본 발명의 화합물은 유리한 효능, 선택성 및(또는) 약동학적 특성을 갖는다.

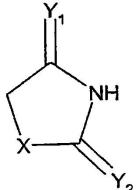
발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<38>

본 발명의 메탈로프로테이나제 억제제 화합물은 금속 결합 기 및 하나 이상의 다른 관능기 또는 측쇄를 포함하며, 금속 결합기가 하기 화학식 k를 갖는 것을 특징으로 한다.

<39>

[화학식 k]



<40>

상기 식에서,

<42> X는 NR1, O, S로부터 선택되고;

<43> Y₁ 및 Y₂는 독립적으로 O, S로부터 선택되고;

<44> R1은 H, 알킬, 할로알킬로부터 선택되고;

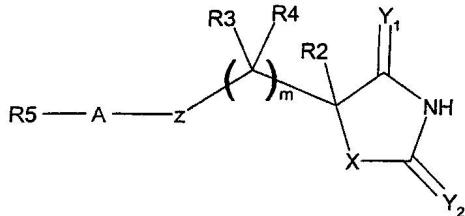
<45> 상기 임의의 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 상기 임의의 알킬기는 바람직하게는 (C1-7)알킬이고, 가장 바람직하게는 (C1-6)알킬이다.

<46> 메탈로프로테이나제 억제제 화합물은 메탈로프로테이나제 효소 (예를 들면, MMP)의 활성을 억제하는 화합물이다. 비제한적 예에 의해, 억제제 화합물은 0.1-10000 나노몰, 바람직하게는 0.1-1000 나노몰 범위의 시험관내 IC50을 나타낼 수 있다.

<47> 금속 결합 기는 효소의 활성 부위 내의 금속 이온과 결합할 수 있는 관능기이다. 예를 들면, 금속 결합 기는 활성 부위 아연 (II) 이온과 결합하는, MMP 억제제 내의 아연 결합 기일 것이다. 화학식 k의 금속 결합 기는 5 원 고리 구조를 기본으로 하며, 바람직하게는 히단토인기, 가장 바람직하게는 -5 치환된 1-H,3-H-이미다졸리딘-2,4-디온이다.

<48> 본 발명의 제1 면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<49> [화학식 I]



<50>

상기 식에서,

<51> X는 NR1, O, S로부터 선택되고;

<52> Y₁ 및 Y₂는 독립적으로 O, S로부터 선택되고;

<53> Z는 SO₂N(R6), N(R7)SO₂, N(R7)SO₂N(R6)으로부터 선택되고;

<54> m은 1 또는 2이고;

<55> A는 직접 결합, (C1-6)알킬, (C1-6)할로알킬, 또는 N, O, S, SO, SO₂로부터 선택된 혼합기를 함유하거나 또는 N, O, S, SO, SO₂로부터 선택되고 2개 이상의 탄소 원자에 의해 분리된 2개의 혼합기를 함유하는 (C1-6)혼합로알킬로부터 선택되고;

<56> R1은 H, (C1-3)알킬, 할로알킬로부터 선택되고;

<57> 각각의 R2 및 R3은 독립적으로 H, 할로겐 (바람직하게는 플루오르), 알킬, 혼합로알킬, 시클로알킬, 혼합로시클로알킬, 아릴, 혼합로아릴, 알킬아릴, 알킬-혼합로아릴, 혼합로알킬-아릴, 혼합로알킬-혼합로아릴, 아릴-알킬, 아릴-혼합로알킬, 혼합로아릴-알킬, 혼합로아릴-혼합로알킬, 아릴-아릴, 아릴-혼합로아릴, 혼합로아릴-아릴, 혼합로아릴-혼합로아릴, 시클로알킬-알킬, 혼합로시클로알킬-알킬로부터 선택되고;

<58> 각각의 R4는 독립적으로 H, 할로겐 (바람직하게는 플루오르), (C1-3)알킬 또는 할로알킬로부터 선택되고;

<59> R6은 H, 알킬, 혼합로알킬, 혼합로시클로알킬, 아릴, 혼합로아릴, 알킬아릴, 알킬-혼합로아릴, 혼합로알킬-아릴, 혼합로알킬-혼합로아릴, 아릴알킬, 아릴-혼합로알킬, 혼합로아릴-알킬, 아릴-아릴, 아릴-혼합로아릴, 혼합로아릴-아릴로부터 선택되고;

<60> R2, R3 및 R6 라디칼 각각은 독립적으로 알킬, 혼합로알킬, 아릴, 혼합로아릴, 할로, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 티올, 알킬티올, 아릴티올, 알킬술폰, 할로알킬술폰, 아릴술폰, 아미노술폰, N-알킬아미노술폰, N,N-디알킬아미노술폰, 아릴아미노술폰, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 아미도,

N-알킬아미도, N,N-디알킬아미도, 시아노, 술폰아미노, 알킬술폰아미노, 아릴술폰아미노, 아미디노, N-아미노술폰-아미디노, 구아니디노, N-시아노-구아니디노, 티오구아니디노, 2-니트로-에텐-1,1-디아민, 카르복시, 알킬-카르복시, 니트로로부터 선택되는 1개 이상 (바람직하게는 1개)의 기로 임의로 치환될 수 있고;

<62> 임의로, R2와 R3이 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R2와 R4가 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R2와 R6이 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R3과 R4가 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R3과 R6이 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있고;

<63> R5는 할로겐, 히드록시, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, N-알킬아미노, 알킬술폰아미노, 알킬카르복시아미노, 시아노, 니트로, 티올, 알킬티올, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 알킬아미노술포닐, 카르복실레이트, 알킬카르복실레이트, 아미노카르복시, N-알킬아미노-카르복시, N,N-디알킬아미노-카르복시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 독립적으로 임의로 치환되고, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된 7개 이하의 고리 원자를 갖는 1, 2 또는 3개의 고리 구조를 포함하는 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭이며, 임의의 치환기 내에 있는 임의의 알킬 라디칼은 그 자체가 할로겐, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, N-알킬술폰아미노, N-알킬카르복시아미노, 시아노, 니트로, 티올, 알킬티올, 알킬술포닐, N-알킬아미노술포닐, 카르복실레이트, 알킬카르복시, 아미노카르복시, N-알킬아미노카르복시, N,N-디알킬아미노카르복시로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;

<64> R5가 비시클릭 또는 트리시클릭인 경우, 각 고리 구조는 직접 결합, -0-, (C1-6)알킬, (C1-6)할로알킬, (C1-6)헤테로알킬, (C1-6)알케닐, (C1-6)알키닐, 술폰에 의해 다음 고리 구조에 결합되거나, 다음 고리 구조와 융합되고;

<65> R7은 (C1-6)알킬, (C3-7)시클로알킬, (C2-6)헤테로알킬, (C2-6)시클로헤테로알킬로부터 선택되고;

<66> 상기 임의의 헤테로알킬기는 N, O, S, SO, SO₂로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로기 (헤테로기는 헤테로 원자이거나 원자단임)를 함유하는 헤테로 원자 치환된 알킬이고;

<67> 상기 임의의 헤�테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴기는 N, O, S, SO, SO₂로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로기를 함유하고;

<68> 상기 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고; 달리 명시하지 않으면 상기 임의의 알킬기는 바람직하게는 (C1-7)알킬이고, 가장 바람직하게는 (C1-6)알킬이고; 단

<69> X가 NR1이고, R1이 H이고, Y1이 0이고, Y2가 0이고, Z가 SO₂N(R6)이고, R6이 H이고, R2가 H이고, m이 1이고, R3이 H이고, R4가 H이고, A가 직접 결합일 때, R5는 폐닐, p-니트로페닐, p-에톡시페닐 또는 m-메틸페닐이 아니고;

<70> X가 S 또는 NR1이고, R1이 H이고, Y1이 0이고, Y2가 0이고, Z가 SO₂N(R6)이고, R6이 알킬이고, R2가 H이고, m이 1이고, R3과 R4 중 하나는 H이고, 다른 하나는 알킬이고, R3과 R6 또는 R4와 R6이 결합하여 5원 고리를 형성하고, A가 직접 결합일 때, R5는 폐닐이 아니다.

<71> 화학식 I의 바람직한 화합물은 다음 중 한가지 이상이 적용되는 것이다:

<72> X가 NR1이고;

<73> Z가 SO₂N(R6)이고, 특히 Z기의 S 원자는 화학식 I의 화합물에서 A기에 결합되고;

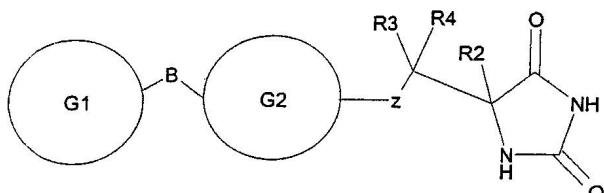
<74> Y1과 Y2 중 적어도 하나는 0이고, 특히 Y1과 Y2 모두 0이고;

<75> m이 1이고;

<76> R1이 H, (C1-3)알킬 또는 (C1-3)할로알킬이고, 특히 R1이 H이고;

<77> R2가 H, 알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알킬-알킬, 알킬-시클로알킬, 아릴알킬, 알킬아릴, 헤테로알킬, 헤�테로시클로알킬-알킬, 알킬-헤테로시클로알킬, 헤�테로아릴-알킬, 헤�테로알킬-아릴이고, 특히 R2가 알킬, 아미노알킬 또는 헤�테로아릴-알킬이고;

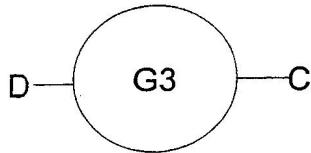
- <78> R3 및(또는) R4가 H이고;
- <79> R3 및(또는) R4가 메틸이고;
- <80> R3과 R4가 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하거나, R3과 R6이 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하거나, R4와 R6이 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하고, 특히 R3과 R6이 5원 또는 6원 고리, 가장 바람직하게는 5원 고리를 형성하고;
- <81> R2와 R3이 5원 고리를 형성하거나, R2와 R6이 5원 고리를 형성하고;
- <82> R5가 1, 2 또는 3개의 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 5원 또는 6원 고리를 포함하고;
- <83> R5가 2 또는 3개의 임의로 치환된 고리 구조를 포함하는 비시클릭 또는 트리시클릭기이고;
- <84> R3과 R6이 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하거나, R4와 R6이 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하고, R5가 2 또는 3개의 임의로 치환된 고리 구조를 포함하는 비시클릭 또는 트리시클릭기이다.
- <85> 화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 R5가 2 또는 3개의 임의로 치환된 고리 구조를 포함하는 비시클릭 또는 트리시클릭기인 것이다.
- <86> 예를 들어, 화학식 I의 특정 화합물은 Y1이 0이고, Y2가 0이고, X가 NR1이고, R1이 H이고, R2가 H이고, m이 1이고, R3이 H이고, R4가 H이고, Z가 SO₂N(R6)이고, R6이 H, (C1-4)알킬, 메틸벤질 또는 메틸파리딜이고, A가 직접 결합이고, R5가 2 또는 3개의 임의로 치환된 고리 구조를 포함하는 비시클릭 또는 트리시클릭기인 것이다. 이러한 화합물 일부가 실시예 1 및 2에 기재된다.
- <87> 화학식 I의 다른 특정 화합물은 Y1이 0이고, Y2가 0이고, X가 NR1이고, R1이 H이고, R2가 H, 메틸 또는 벤질이고, m이 1이고, R3이 H 또는 메틸이고, R4가 H이고, Z가 SO₂N(R6)이고, R6이 H이고, A가 직접 결합이고, R5가 2 또는 3개의 임의로 치환된 고리 구조를 포함하는 비시클릭 또는 트리시클릭기인 것이다. 이러한 화합물 일부가 실시예 3에 기재된다.
- <88> 본 발명은 또한 하기 화학식 II의 화합물을 제공한다.
- <89> [화학식 II]



- <90>
- <91> 상기 식에서,
- <92> 각각의 G1 및 G2는 할로겐, 히드록시, 할로알콕시, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 시아노, 니트로, 알킬, 알콕시, 알킬 술폰, 할로알킬 술폰, 알킬카르바메이트, 알킬아미드로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 독립적으로 임의로 치환되고, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 고리 구조이며, 임의의 치환기 내의 임의의 알킬라디칼은 그 자체가 할로겐, 히드록시, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 시아노, 니트로, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 임의로 치환될 수 있고;
- <93> Z는 SO₂N(R6)이고;
- <94> B는 직접 결합, O, (C1-6)알킬, (C1-6)헤테로알킬로부터 선택되고;
- <95> R2는 H, (C1-6)알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, (N-알킬아미노)알킬, (N,N-디알킬아미노)알킬, 아미도알킬, 티오알킬로부터 선택되거나, R2는 하기 화학식 III의 기이고;

<96>

[화학식 III]



<97>

(상기 식에서,

<98>

C 및 D는 독립적으로 직접 결합, H, (C1-C6)알킬, (C1-C6)할로알킬, 또는 2개의 헤테로 원자가 존재할 때 이들이 2개 이상의 탄소 원자에 의해 분리되는, N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하는 (C1-C6)헤테로알킬로부터 선택되고;

<99>

G3은 할로겐, 히드록시, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 시아노, 니트로, 알킬, 할로알킬 술폰, 할로알킬 술폰, 또는 할로겐, 히드록시, 아미노, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, 시아노, 니트로, 알콕시, 할로알콕시로부터 선택된 1개 이상의 기에 의해 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택된 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 고리 구조임)

<100>

임의로, R2는 할로, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬 아미노, (N-알킬아미노)알킬, (N,N-디알킬아미노)알킬, 알킬술폰, 아미노술폰, N-알킬아미노-술폰, N,N-디알킬 아미노-술폰, 아미도, N-알킬아미도, N,N-디알킬아미도, 시아노, 술폰아미노, 알킬-술폰아미노, 아미디노, N-아미노술폰-아미디노, 구아니디노, N-시아노-구아니디노, 티오구아니디노, 2-니트로구아니디노, 2-니트로-에텐-1,1-디아미노, 카르복시, 알킬카르복시로 치환되고;

<101>

R3 및 R4는 독립적으로 H 또는 (C1-3)알킬로부터 선택되고;

<102>

R6은 H, (C1-3)알킬아미노로부터 선택되거나, 또는 R6은 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로시클로알킬에 의해 임의로 치환된 (C1-3)알킬이고;

<103>

임의로, R2와 R3은 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R2와 R4는 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R2와 R6은 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R3과 R4는 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R3과 R6은 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성하거나, R4와 R6은 결합하여 7개 이하의 고리 원자를 포함하는 고리를 형성할 수 있고;

<104>

상기 임의의 헤테로알킬기는 N, O, S, SO, SO₂로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로기 (헤테로기는 헤테로 원자이거나 원자단임)를 함유하는 헤테로 원자 치환된 알킬이고;

<105>

상기 임의의 헤�테로시클로알킬 또는 헤�테로아릴기는 N, O, S, SO, SO₂로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로기를 함유하고;

<106>

상기 임의의 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고; 달리 명시하지 않으면 상기 임의의 알킬기는 바람직하게는 (C1-7)알킬이고, 가장 바람직하게는 (C1-6)알킬이다.

<107>

화학식 II의 바람직한 화합물은 다음 중 한가지 이상이 적용되는 것이다:

<108>

Z가 SO₂N(R6)이고, Z기의 S원자가 G2 고리에 결합되고;

<109>

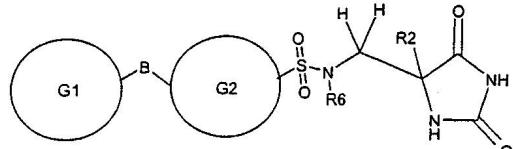
B가 직접 결합 또는 O이고;

<110>

R2가 임의로 치환되지 않거나, 또는 R2가 할로, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, (N-알킬아미노)알킬, (N,N-디알킬아미노)알킬, 알킬술폰, 아미노술폰, N-알킬 아미노-술폰, N,N-디알킬아미노-술폰, 아미도, N-알킬아미도, N,N-디알킬아미도, 시아노, 술폰아미노, 알킬-술 폰아미노, 아미디노, N-아미노술폰-아미디노, 구아니디노, N-시아노-구아니디노, 티오구아니디노, 2-니트로구아니디노, 2-니트로-에텐-1,1-디아미노, 카르복시, 알킬카르복시에 의해 임의로 치환된 H, (C1-6)알킬, 아릴-(C1-6)알킬 또는 헤테로아릴-(C1-6)알킬이고;

- <112> 각각의 R3 및 R4가 H이고;
- <113> R6이 H, 벤질 또는 메틸렌페리딘이고;
- <114> G1 및 G2가 각각 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;
- <115> R3 및 R4가 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하거나, R3과 R6이 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하거나, R4와 R6이 5원 또는 6원 고리 (바람직하게는 5원 고리)를 형성하고, 특히 R3과 R6이 5원 또는 6원 고리, 가장 바람직하게는 5원 고리를 형성하고;
- <116> R2와 R3이 5원 고리를 형성하거나, R2와 R6이 5원 고리를 형성한다.
- <117> 화학식 II의 특히 바람직한 화합물은 Z가 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}6)$ 이고, Z기의 S원자가 G2 고리에 결합된 것이다.
- <118> 예를 들어, 본 발명의 특정 화합물은 하기 화학식 II의 화합물들을 포함한다:
- <119> (a) B가 직접 결합 또는 0이고; Z가 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}6)$ 이고; R2가 할로, 할로알킬, 히드록시, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 아미노알킬, N-알킬아미노, N,N-디알킬아미노, (N-알킬아미노)알킬, (N,N-디알킬아미노)알킬, 알킬술포닐, 아미노술포닐, N-알킬아미노-술포닐, N,N-디알킬아미노-술포닐, 아미도, N-알킬아미도, N,N-디알킬아미도, 시아노, 술폰아미노, 알킬-술폰아미노, 아미디노, N-아미노술폰-아미디노, 구아니디노, N-시아노-구아니디노, 티오구아니디노, 2-니트로구아니디노, 2-니트로-에텐-1,1-디아미노, 카르복시, 알킬카르복시에 의해 임의로 치환된 H, (C1-6)알킬, 아릴-(C1-6)알킬 또는 헤�테로아릴-(C1-6)알킬이고; 각각의 R3 및 R4가 H이고; R6이 H, 벤질 또는 메틸렌페리딘인 화합물; 또는
- <120> (b) Z가 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}6)$ 이고, R3이 H이고, R4가 H이며 (하기 화학식 II'의 화합물), 여기서 R2는 임의로 치환되지 않고; 바람직하게 G1 및 G2는 아릴 또는 헤�테로아릴로부터 각각 선택되는 화합물.

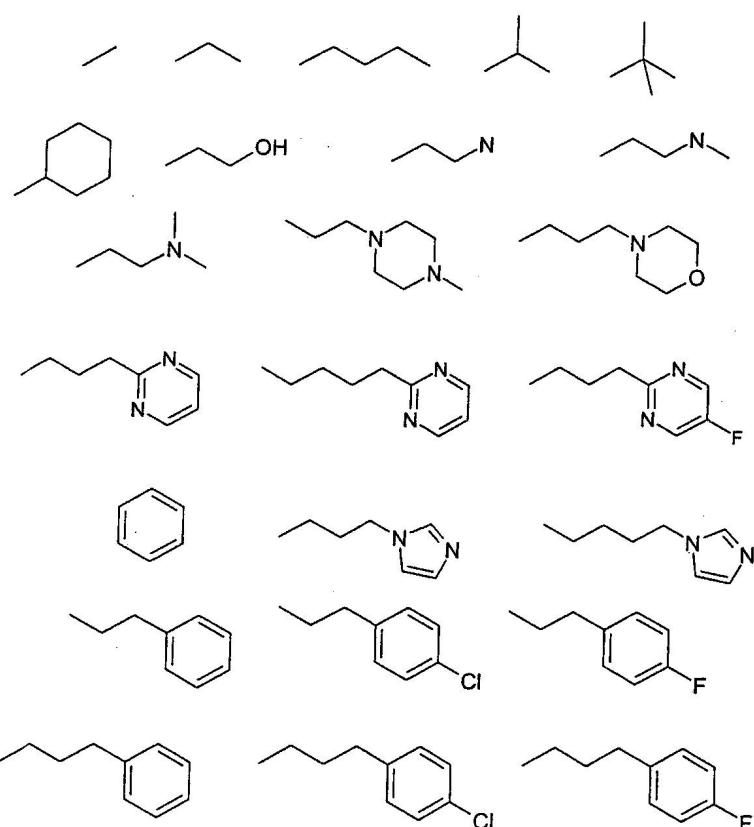
<121> [화학식 II']



<122>

<123>

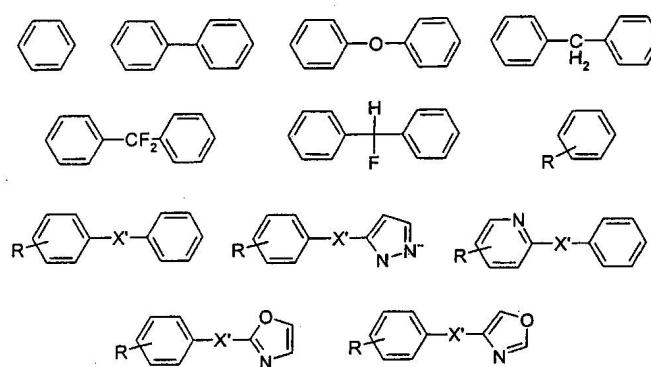
R2에 적합한 것은 다음과 같다:



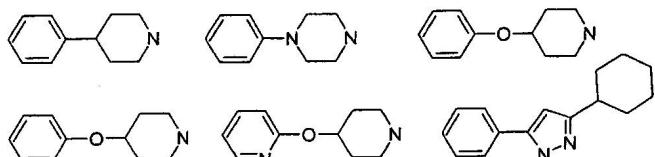
<124>

<125>

R5에 적합한 것은 다음과 같다:

 X' = 결합, O, CH₂, CHF, CF₂R = F, Cl, Br, CF₃, CF₃O, CH₃O, OH, CF₃CH₂

<126>



<127>

<128> 본 발명의 화합물에서의 특별한 치환기 및 치환기의 수는 입체적으로 불필요한 결합을 피하도록 선택될 것이다.

<129> 예시된 각 화합물은 본 발명의 특별한 독립적인 면을 나타낸다.

- <130> 광학 활성 중심이 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 본 발명은 개개의 특정 실시태양으로서 모든 개개의 광학 활성 형태 및 이들의 혼합형, 및 그의 대응하는 라세미체를 개시한다. 라세미체는 적합한 광학 활성 보조 기를 갖는 부분입체 이성질체 유도체의 형성과 그에 이은 보조 기의 분리 및 분해를 포함한 공지된 방법 (Advanced Organic Chemistry: 3rd Edition: author J March, p104-107 참조)를 이용하여 개개의 광학 활성 형태로 분리될 수 있다.
- <131> 본 발명에 따른 화합물은 1개 이상의 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유할 수 있다. 화학식 I의 화합물 내의 이러한 1개 이상의 비대칭 중심 (키랄 중심)의 존재는 입체 이성질체를 유도할 수 있으며, 각 경우에 본 발명은 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한 모든 입체 이성질체, 및 그의 라세미 혼합물을 비롯한 혼합물로 확대되는 것으로 이해되어야 한다.
- <132> 호변 이성질체가 본 발명의 화합물에 존재하는 경우, 본 발명은 개개의 특정 실시태양으로서 모든 개개의 호변 이성질체 형태 및 이들의 혼합형을 개시한다.
- <133> 이미 개략된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 메탈로프로테이나제 억제제, 특히 MMP12의 억제제이다. 화학식 I의 화합물에 대한 각각의 상기 설명은 본 발명의 독립적인 특별한 실시태양을 나타낸다.
- <134> 본 발명의 특정 화합물은 특히 MMP13 및(또는) MMP9 및(또는) MMP8 및(또는) MMP3의 억제제로서의 특별한 용도를 갖는다.
- <135> 본 발명의 화합물은 바람직한 선택성 프로파일을 나타낸다. 특별한 이론으로 되기를 바라는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물은 임의의 MMP1 억제 활성에 대한 상기 내용 중의 어느 하나에 대해 선택적인 억제를 나타내는 것으로 생각되며, 비제한적 예에 의해 그들은 임의의 MMP1 억제 활성에 비해 100-1000배의 선택성을 나타낼 수 있다.
- <136> 본 발명의 화합물은 제약학상 허용되는 염으로서 제공될 수 있다. 이들은 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 시트레이트 및 말레이이트 염 및 인산 및 황산과 형성된 염과 같은 산 부가염을 포함한다. 또 다른 면에서, 적합한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨, 알칼리 토금속 염, 예를 들면 칼슘 또는 마그네슘, 또는 유기 아민 염, 예를 들면 트리에틸아민과 같은 염기 염이다.
- <137> 그들은 또한 생체내 가수분해성 에스테르로서 제공될 수도 있다. 이들은 인체내에서 가수분해되어 모 화합물을 생성하는 제약학상 허용되는 에스테르이다. 그러한 에스테르는, 예를 들어 피검 화합물을 시험 동물에게 정맥내 투여하고 이어서 시험 동물의 체액을 검사함으로써 확인될 수 있다. 카르복시에 대한 적합한 생체내 가수분해성 에스테르는 메톡시메틸을 포함하고 히드록시에 대한 것은 포르밀 및 아세틸, 특히 아세틸을 포함한다.
- <138> 인간을 포함한 포유류의 치료학적 처치 (예방학적 처치 포함)를 위해 본 발명의 메탈로프로테이나제 억제제 화합물 (화학식 I 또는 화학식 II의 화합물) 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 사용하기 위해, 그것은 일반적으로 표준 제약 지침에 따라서 제약 조성물로서 제제화된다.
- <139> 그러므로, 다른 면에서 본 발명은 본 발명의 화합물 (화학식 I 또는 화학식 II의 화합물) 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르 및 제약학상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- <140> 본 발명의 제약 조성물은 치료하고자 하는 질환 또는 상태에 대한 표준 방법으로, 예를 들어 경구, 국소, 비경구, 복, 비강, 질 또는 직장내 투여에 의해 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이를 위하여, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 수단에 의해, 예를 들어 정제, 캡슐, 수성 또는 유성 용액, 혼탁액, 유화액, 크림, 연고, 젤, 비내 분무제, 좌약, 미세 분말 또는 흡입용 에어로졸, 및 비경구 용도 (정맥내, 근육내 또는 주입을 포함함)를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 혼탁액 또는 멸균 유화액의 형태로 제제화될 수 있다.
- <141> 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 또한 상기 언급된 하나 이상의 질환 또는 상태를 치료하는데 유용한 하나 이상의 약제를 함유하거나 또는 공동투여 (동시에 또는 순차적으로)될 수 있다.
- <142> 본 발명의 제약 조성물은 일반적으로 인간에게 1일 용량이 0.5 내지 75 mg/kg 체중 (바람직하게는, 0.5 내지 30 mg/kg 체중)이 되도록 투여될 것이다. 이러한 1일 용량은 필요시에 분할 투여될 수 있으며, 투여되는 화합물의 정확한 양 및 투여 경로는 당업계에 공지된 원리에 따라 치료될 환자의 체중, 연령 및 성별 및 치료될 특별한 질환 또는 상태에 좌우된다.
- <143> 단위 투여 형태는 전형적으로 본 발명의 화합물을 약 1 mg 내지 500 mg 함유할 것이다.
- <144> 그러므로, 다른 면에서 본 발명은 인간 또는 동물의 치료학적 처치 방법에 또는 치료제로서 사용하기 위한 화

학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다. 본 발명은 1종 이상의 메탈로프로테이나제 효소에 의해 매개되는 질환 또는 상태 치료에서의 용도를 개시한다. 상세하게는, 본 발명은 MMP12 및(또는) MMP13 및(또는) MMP9 및(또는) MMP8 및(또는) MMP3에 의해 매개되는 질환 또는 상태 치료에서의 용도, 특히 MMP12 또는 MMP9에 의해 매개되는 질환 또는 상태 치료에서의 용도, 가장 바람직하게는 MMP12에 의해 매개되는 질환 또는 상태 치료에서의 용도를 개시한다.

<145> 특히, 본 발명은 인간 또는 동물의 치료학적 처치 방법에 또는 (MMP12 및(또는) MMP13 및(또는) MMP9 및(또는) MMP8 및(또는) MMP3; 특히 MMP12 또는 MMP9; 가장 특히 MMP12에 의해 매개되는 질환 또는 상태 치료에서의 용도와 같은) 치료제로서 사용하기 위한 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.

<146> 또 다른 면에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 메탈로프로테이나제 매개된 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 1종 이상의 메탈로프로테이나제 효소에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 의약 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 용도를 개시한다.

<147> 예를 들어, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 II의 화합물 (또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르)을 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 메탈로프로테이나제 매개된 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 1종 이상의 메탈로프로테이나제 효소에 의해 매개된 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 의약 제조에 있어서의 화학식 II의 화합물 (또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르)의 용도를 개시한다.

<148> 메탈로프로테이나제 매개된 질환 또는 상태는 천식, 비염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 관절염 (예를 들면, 류머티스성 관절염 및 골관절염), 아테롬성 동맥경화증 및 재협착, 암, 침윤 및 전이, 조직 파괴에 관련된 질병, 고관절 치환술의 해리, 치주 질환, 섬유성 질환, 경색 및 심장 질환, 간 및 신장 섬유증, 자궁내막증, 세포외기질의 쇠약과 관련된 질병, 심부전, 대동맥류, 알츠하이머병 및 다발성 경화증 (MS)과 같은 CNS 관련 질환, 혈액학적 이상을 포함한다.

본 발명의 화합물의 제조

<149> 또 다른 면에서, 본 발명은 아래 (a) 내지 (c)에 기재된 바와 같은, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 제조 방법을 제공한다. 많은 관련 출발 물질들은 시판되거나, 달리 입수가능하거나, 공지 방법으로 합성되거나, 과학 문헌에서 찾아볼 수 있다.

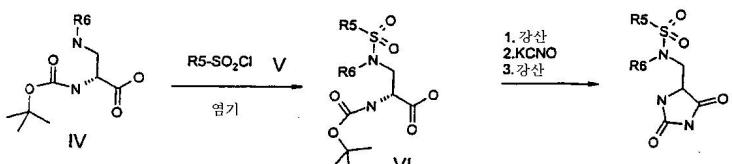
<150> (a) 화학식 I (여기서, Y1 및 Y2는 각각 0이고, Z는 SO₂N(R6)이고, A는 직접 결합이고, X는 NR1이고, R1은 H이고, R2는 H이고, m은 1이고, R3은 H이고, R4는 H이고, R5 및 R6은 화학식 I에서 정의된 바와 동일함)의 화합물은 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

<151> R6이 H인 경우, 화학식 IV의 N¹-BOC-D-디아미노프로파온산 유도체를 염기성 매질에서 화학식 V의 적합한 염화술 포닐과 반응시켜 화학식 VI의 술폰아미드를 형성한다. 산성 매질에서 탈보호하고, 시안산칼륨과 반응시켜 상응하는 우레아를 얻고, 마지막으로 산성 매질에서 고리화하여 화학식 I의 화합물을 수득한다.

<152> R6이 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 n-부틸과 같은 알킬인 경우, 화학식 IV의 N²-알킬-N¹-BOC-D-디아미노프로파온산은 문헌 (Andruszkiewics, R.: Pol.J.Chem., 62, 257, (1988))에 따라 제조된다.

<153> R6이 임의로 치환된 벤질, 메틸벤질, 메틸피리딜, 메틸헵테로아릴인 경우, 화학식 IV의 N²-치환된 아미노산은 문헌 (Helv.Chim.Acta. 46, 327, (1963))에 따라 제조된다.

반응식 1



<155>

<156>

IV-VI 반응은 바람직하게는 임의로 염기의 존재하에 적합한 용매 중에서 실온 내지 환경 온도에서 1 내지 24 시간 동안 수행한다. 바람직하게는, 피리딘, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 또는 디클로로메탄과 같은 용매를 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘 또는 알칼리 금속 탄산염과 같은 염기와 함께 실온에서 2 내지 16 시간의 반응 시간 동안, 또는 크로마토그래피법 또는 분광광도법에 의해 검출하여 반응이 종결될 때까지 사용한다. 화학식 V의 염화술포닐과 각종 2급 아민과의 반응은 이전 문헌에 기재되어 있으며, 조건들의 변경에 대해서는 당업계의 숙련자들은 잘 알 것이다. 화학식 V의 여러 화합물들이 시판되거나, 이들의 합성법이 문헌에 기재되어 있다. 화학식 VI의 특정 유도체는 당업계의 숙련자들에 의해 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<157>

(b) 화학식 I (여기서, Y₁ 및 Y₂는 각각 0이고, Z는 SO₂N(R₆)이고, R₆은 H이고, A는 직접 결합이고, X는 NR₁이고, R₁은 H이고, m은 1이고, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 화학식 I에서 정의된 바와 동일함)의 화합물은 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

<158>

R₂가 H이고, R₃가 H이고, R₄가 알킬 또는 아릴인 화합물은 문헌 (Fehrentz, JA, Castro, B.; Synthesis, 676, (1983))에 따라 제조된 화학식 VII의 상응하는 BOC N-보호된 α -아미노 알데히드로부터 출발하여 제조될 수 있다.

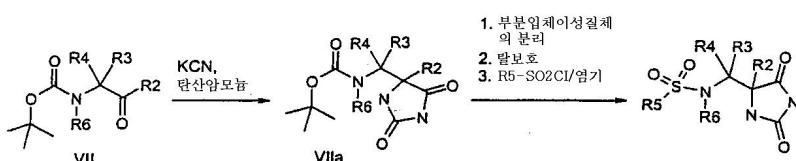
<159>

R₂가 알킬 또는 아릴이고, R₃이 H이고, R₄가 알킬 또는 아릴인 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 대로 화학식 VII의 상응하는 BOC N-보호된 α -아미노 케톤으로부터 출발하여 제조될 수 있다. BOC N-보호된 α -아미노 케톤은 문헌 (Nahm, S, Weinreb, SM: Tetrahedron Lett. 22, 3815, (1981))에 따라 제조되고, 임의로 R₆이 H가 아닌 경우에는 문헌 (Shuman, Robert T. US 4448717 A 19840515)에 따라 제조된다.

<160>

하기 반응식 2에 나타낸 방법으로 제조된 일부 화합물들이 실시예 3에 기재된다.

반응식 2



<161>

<162>

화학식 VII의 화합물을 알칼리 시안화물 및 탄산 암모늄과 반응시켜 (스트레커 (Strecker) 반응) 화학식 VIIa의 상응하는 히단토인을 수득한다. 부분입체이성질체들은 임의로 3가지의 나머지 합성 단계 중 임의의 단계 이후에 분리할 수 있다 결정화에 의한 아미노 중간체를 탈보호 후 실리카겔 크로마토그래피에 의한 화학식 VIIa의 카르바메이트 및 화학식 I의 술폰아미드 화합물. 임의로 아민 중간체를 사용하여 상기 (a)에서의 술포닐화에 기재된 바와 같은 화학식 V의 염화술포닐과 염기성 매질에서 직접 커플링시켜 화학식 I의 화합물을 형성한다.

<163>

VII에서 VIIa로의 반응은 바람직하게는 90 내지 130 °C에서 수성 알칼리 용매 중에서 3 내지 16 시간 동안, 또는 크로마토그래피법 또는 분광광도법에 의해 검출하여 반응이 종결될 때까지 밀폐 스틸 용기에서 수행한다. 1 내지 4배 과량, 바람직하게는 1 내지 2 당량의 시아니드염, 2 내지 6배 과량, 바람직하게는 4 내지 6 당량의 탄산 암모늄으로 처리하여 화학식 VIIa의 히단토인을 수득한다. 그 후, 반응식 1에서와 같이 탈보호 및 술포닐화에 의해 화학식 I의 화합물을 수득한다.

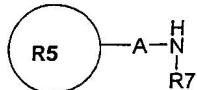
<164>

화학식 VII의 아미노 알데히드 또는 케톤 및 이들의 보호된 유도체는 시판되며, 기타 방법에 의해 화학식 VII의 α -아미노 알데히드 및 케톤을 얻을 수 있다. 화학식 VIIa의 특정 유도체는 당업계의 숙련자들에 의해 공지된

방법에 따라 제조될 수 있다.

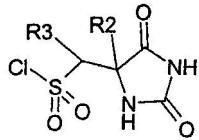
<165> (c) 화학식 I (여기서, Y1 및 Y2는 각각 0이고, X는 NR1 (R1=H)이고, Z=N(R7)SO₂, m=1, R4=H이고, R2, R3, R5 및 R7은 화학식 I에 기재된 바와 동일함)의 화합물은 하기 화학식 VIII (여기서, R2, R3, R5, R7 및 A는 화학식 I에 기재된 바와 동일함)의 화합물을 알칼리 탄산염 또는 3급 알킬 아민 또는 중합 아민과 같은 염기의 존재하에 THF 또는 DMF와 같은 극성 비양성자성 용매 중에서 하기 화학식 IX의 염화술포닐과 반응시켜 제조할 수 있다.

<166> [화학식 VIII]



<167>

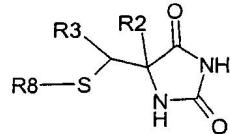
[화학식 IX]



<169>

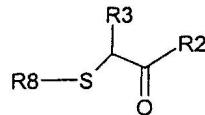
<170> 화학식 VIII의 아민은 문헌에 잘 공지되어 있으며, 다양한 시판 원료로부터 입수 가능하다. 화학식 VIII의 화합물의 새로운 특정 변경들이 당업계의 숙련자들에 의해 공지된 방법에 따라 만들어질 수 있다. 화학식 IX의 염화술포닐은 화학식 X (여기서, R8은 수소, 이소프로필, 벤질과 같은 기 또는 술퍼드 (이러한 경우 화학식 X은 대칭 술퍼드를 포함함)임)의 술퍼드 또는 디술퍼드의 염소 산화에 의해 제조될 수 있다.

<171> [화학식 X]



<172>

[화학식 XI]



<174>

<175> 화학식 X의 술퍼드는 시스테인 또는 시스틴 (R2, R3=H) 및 이들의 에스테르로부터 시안산칼륨 및 염산과 같은 알칼리 시안산염 및 강산으로 연속 처리하여 제조할 수 있다. 별법으로, 화학식 X의 술퍼드는 화학식 XI의 캐톤을 상기 (a)에서 화학식 VII에서 VIIa로의 변형에 기재된 조건으로 처리하여 제조할 수 있다.

<176> 본 발명의 화합물은 예를 들면 다음과 같은 분석으로 평가될 수 있다:

<177> 분리 효소 분석

<178> 예를 들어, MMP12, MMP13을 포함한 기질성 메탈로프로테이나제 과

<179> 재조합 인간 MMP12 촉매 도메인은 문헌 (Parkar A.A. et al., (2000), Protein Expression and Purification, 20: 152)에 기재된 바와 같이 발현되고 정제될 수 있다. 정제된 효소는 다음과 같이 억제제의 활성을 모니터하는데 사용될 수 있다: MMP12 (50 ng/ml 최종 농도)를 억제제의 존재 또는 부재 하에 합성 기질 Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂를 사용하여 분석 완충액 (0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.040 mM ZnCl₂ 및 0.05% (w/v) Brij 35를 함유하는 0.1M Tris-HCl, pH 7.3)에서 RT에서 30분 동안 인큐베이션한다. λ_{ex} 328nm 및 λ_{em} 393 nm에서 형광을 측정하여 활성을 결정한다. 억제율은 다음과 같이 계산한다: 억제 %는 [형광 풀러스 억제제 - 형광 배

경]을 [형광마이너스 억제제 - 형광배경]으로 나눈 것이다.

<180> 제조합 인간 proMMP13은 문헌 (V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271: 1544-1550 (1996))에 기재된 바와 같이 발현되고 정제될 수 있다. 정제된 효소는 다음과 같이 억제제의 활성을 모니터하는데 사용될 수 있다: 정제된 proMMP13을 21 °C에서 20시간 동안 1 mM 아미노 페닐 수은산 (APMA)을 이용하여 활성화하고; 활성화된 MMP13 (분석 당 11.25 ng)을 억제제의 존재 또는 부재 하에 합성 기질 7-메톡시쿠마린-4-일-아세틸.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-디니트로페닐)-L-2,3-디아미노프로페닐.Ala.Arg.NH₂를 사용하여 분석 완충액 (0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.02 mM ZnCl 및 0.05% (w/v) Brij 35를 함유하는 0.1M Tris-HCl, pH 7.5)에서 35 °C에서 4-5시간 동안 인큐베이션한다. λ_{ex} 328nm 및 λ_{em} 393nm에서 형광을 측정하여 활성을 결정한다. 억제율은 다음과 같이 계산한다: 억제 %는 [형광플러스 억제제 - 형광배경]을 [형광마이너스 억제제 - 형광배경]으로 나눈 것이다.

<181> 예를 들어, 문헌 (C. Graham Knight et al., (1992) FEBS Lett. 296(3): 263-266)에 기재된 바와 같이 특정 MMP에 최적인 기질 및 완충액 조건을 이용하여 발현되고 정제된 다른 proMMP에 대해 유사한 프로토콜이 사용될 수 있다.

<182> 예를 들어, TNF 컨버타제를 포함하는 아다말리신 과

<183> proTNF α 컨버타제 효소를 억제하는 화합물의 능력은 부분적으로 정제되어 분리된 효소 분석을 이용하여 평가될 수 있으며, 그 효소는 문헌 (K.M. Mohler et al., (1994) Nature 370: 218-220)에 기재된 바와 같이 THP-1의 막으로부터 얻는다. 정제된 효소 활성 및 그의 억제는 시험 화합물의 존재 또는 부재 하에 기질 4',5'-디메톡시-플루오레세이닐Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser. Ser.Arg.Cys(4-(3-숙신이미드-1-일)-플루오레세인)-NH₂를 사용하여 분석 완충액 (0.1% (w/v) 트리톤 X-100 및 2mM CaCl₂를 함유하는 50mM Tris HCl, pH 7.4)에서 26 °C에서 18시간 동안 부분 정제된 효소를 인큐베이션하여 확인한다. 억제량은 λ_{ex} 490nm 및 λ_{em} 530nm를 사용한 것을 제외하고는 MMP13에 대해서와 같이 결정한다. 기질은 다음과 같이 합성하였다. 기질의 펩티드 부분을 커플링제로서 Fmoc-아미노산 및 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 혼합물로 포스페이트 (HBTU)를 Fmoc-아미노산 및 HBTU의 적어도 4- 또는 5-배 과량으로 사용하는 것을 포함하는 표준 방법에 의해 수동으로 또는 자동화된 펩티드 합성기 상에서 Fmoc-NH-Rink-MBHA-폴리스티렌 수지 상에 접합하였다. Ser¹ 및 Pro²는 이중-커플링되었다. 다음 측쇄 보호 방법이 이용되었다: Ser¹(But), Gln⁵(트리틸), Arg^{8,12}(Pmc 또는 Pbf), Ser^{9,10,11}(트리틸), Cys¹³(트리틸). 접합 이후에, N-말단 Fmoc-보호기는 DMF 중에서 Fmoc-펩티딜-수지를 처리함으로써 제거되었다. 그렇게 얻어진 아미노-펩티딜-수지를 70 °C에서 1.5-2시간 동안 1.5-2 당량의 4',5'-디메톡시-플루오레세인-4(5)-카르복실산 [DMF 중의 디이소프로필카르보디이미드 및 1-히드록시벤조트리아졸로 예비활성화됨 (Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108: 156-161)]으로 처리하여 아실화하였다. 그 후에, 디메톡시플루오레세이닐-펩티드를 각 5%의 물 및 트리에틸실란을 함유하는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 수지로부터 동시에 탈보호하고 분해하였다. 디메톡시플루오레세이닐-펩티드는 증발, 디에틸 에테르에 의한 연화처리 및 여과에 의해 분리되었다. 분리된 펩티드를 디이소프로필에틸아민을 함유하는 DMF 중의 4-(N-말레이이미드)-플루오레세인과 반응시키고, 생성물을 RP-HPLC에 의해 정제하고 최종적으로 아세트산 수용액으로부터 동결 건조하여 분리하였다. 생성물은 MALDI-TOF MS 및 아미노산 분석에 의해 특징화하였다.

<184> 천연 기질

<185> 아그레кан 분해의 억제제로서의 본 발명의 화합물의 활성은 예를 들어 문헌 (E.C. Arner et al., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6: 214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601)의 개시에 기초한 방법 및 그에 기재된 항체를 이용하여 분석될 수 있다. 콜라게나제에 대한 억제제로서 작용하는 화합물의 효능은 문헌 (T. Cawston and A. Barrett. (1979) Anal. Biochem. 99: 340-345)에 기재된 바와 같이 확인될 수 있다.

<186> 세포/조직 활성에서의 메탈로프로테이나제 활성의 억제

<187> TNF 컨버타제와 같은 멤브레인 셰다제를 억제하는 억제로서 시험

<188> TNF α 생산의 세포 프로세싱을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력은 본질적으로 문헌 (K.M. Mohler et al., (1994) Nature 370: 218-220)에 기재된 바와 같이 방출된 TNF를 검출하기 위해 ELISA를 사용하여 THP-1 세포에서 평가될 수 있다. 유사한 방식으로, 문헌 (N. M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321: 265-279)에 기재된 것과 같은 다른 막 분자의 프로세싱 또는 셰딩은 셰딩된 단백질을 검출하기 위한 적절한 세포주 및 적당한

항체를 사용하여 시험될 수 있다.

<189> 세포 침윤을 억제하는 약제로서 시험

침윤 분석에서 세포의 이동을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력은 문헌 (A. Albini et al., (1987) Cancer Research 47: 3239-3245)에 기재된 바와 같이 확인될 수 있다.

<191> 전혈 TNF 쉐다제 활성을 억제하는 약제로서 시험

TNF α 생산을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력은 LPS를 사용하여 TNF α 의 방출을 모의하는 인간 전혈 분석법으로 평가된다. 지원자로부터 얻은 혜파린 처리된 (10 유닛/ml) 인간 혈액을 배지 (RPMI1640 + 중탄산염, 페니실린, 스트렙토마이신 및 글루타민)로 1:5 희석하고, 20 μl 의 LPS (이. 콜리 0111:B4; 최종 농도 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)의 첨가 전에 가습 (5% CO₂/95% 공기) 인큐베이터에서 37 °C로 30분 동안 DMSO 또는 적절한 비히를 중의 20 μl 의 시험 화합물과 함께 인큐베이션한다 (triplicate). 각 분석은 기준 물질로서 공지된 TNF α 억제제 또는 단독 배지 (6 웰/평판)와 함께 인큐베이션된 희석 혈액의 대조군을 포함한다. 그후에, 평판을 37 °C (가습 인큐베이터)에서 6시간 동안 인큐베이션하고, 원심분리하고 (10분 동안 2000 rpm; 4 °C), 혈장 수집하고 (50-100 μl) -70 °C에서 96웰 평판에 저장한 후 ELISA에 의해 TNF α 농도를 분석한다.

<193> 시험관내 연골 분해를 억제하는 약제로서 시험

연골의 아그레кан 또는 콜라겐 성분의 분해를 억제하는 본 발명의 화합물의 능력은 본질적으로 문헌 (K.M. Bottomley et al., (1997) Biochem J. 323: 483-488)에 기재된 바와 같이 평가될 수 있다.

<195> 약역학적 시험

본 발명의 화합물의 정화 특성 및 생체이용성을 평가하기 위해, 상기한 합성 기질 분석 또는 별법으로 HPLC 또는 질량 분광분석을 이용하는 생체외 약역학적 시험이 이용된다. 이는 다양한 종에 대해 화합물의 정화율을 평가하는데 사용될 수 있는 일반적인 시험이다. 동물 (예를 들면, 래트, 마모셋 원숭이)에게 화합물의 가용성 제제 (예를 들면, 20% w/v DMSO, 60% w/v PEG400)를 정맥내 (iv) 또는 경구 (po) 투여하고, 계속되는 시점 (예를 들면, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220 분)에서 혈액 샘플을 적절한 혈관으로부터 채취하여 10U 혜파린에 넣는다. 원심분리 이후에 혈장 분획을 얻고 혈장 단백질을 아세토니트릴로 침전시킨다 (80% w/v 최종 농도). -20 °C에서 30분 후에, 혈장 단백질을 원심분리에 의해 침강시키고 상등액 분획은 급속 진공을 이용하여 증발 건조시킨다. 침강물을 분석 완충액에서 재구성하고 이어서 합성 기질 분석을 이용하여 화합물 함량에 대해 분석한다. 간략하게 말하면, 화합물 농도-반응 곡선을 평가되는 화합물에 대해 작성한다. 재구성된 혈장 추출물의 계열 희석을 활성에 대해 평가하고 원래 혈장 샘플에 존재하는 화합물의 양은 전체 혈장 희석 인자를 고려하여 농도-반응 곡선을 이용하여 계산한다.

<197> 생체내 평가

<198> 항-TNF 약제로서 시험

생체외 TNF α 억제제로서의 본 발명의 화합물의 능력은 래트에서 평가된다. 간략하게 말하면, 숫컷 위스터 알더레이 파크 (Wistar Alderley Park) (AP) 래트 군 (180-210 g)에게 적절한 경로, 예를 들면 경구 (p.o.), 복강내 (i.p.), 피하 (s.c.) 경로에 의해 화합물 (6 래트) 또는 약물 비히를 (10 래트)을 투여한다. 90분 후에, 행굼 농도의 CO₂를 사용하여 래트를 희생하고, 후대정맥을 통해 채혈하여 소듐 혜파린 5 유닛/혈액 ml에 넣는다. 혈액 샘플을 즉시 얼음 위에 놓고, 4 °C에서 10분 동안 2000 rpm으로 원심분리하고 -20 °C에서 동결된 혈장을 수집하여 이후에 LPS-자극된 인간 혈액에 의한 TNF α 생산에 대한 그의 효과를 분석한다. 래트 혈장 샘플을 해동시키고 각 샘플 175 μl 를 96U 웰 평판 내의 설정 포맷 패턴에 첨가한다. 혜파린 처리된 인간 혈액 50 μl 를 각 웰에 첨가하고, 혼합하고 평판을 37 °C에서 30분 동안 인큐베이션한다 (가습 인큐베이터). LPS (25 μl ; 최종 농도 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)를 웰에 첨가하고 추가로 5.5시간 동안 인큐베이션을 계속한다. 대조군 웰을 25 μl 의 단독 배지와 함께 인큐베이션한다. 그후에, 평판을 2000 rpm으로 10분 동안 원심분리하고 상등액 200 μl 를 96 웰 평판으로 옮기고 -20 °C에서 동결시키고 이후에 ELISA에 의해 TNF 농도를 분석한다.

<200> 전용 소프트웨어에 의한 데이터 분석은 각 화합물/용량에 대해 계산한다:

$$\text{TNF}\alpha \text{ 의 억제율} = \frac{\text{평균 TNF}\alpha(\text{대조군}) - \text{평균 TNF}\alpha(\text{처리군}) \times 100}{\text{평균 TNF}\alpha(\text{대조군})}$$

<201>

관절염 치료제로서 시험

<203> 관절염 치료제로서의 화합물의 활성은 문헌 (D.E. Trentham et al., (1977) J. Exp. Med. 146: 857)에 의해 정의된 바와 같이 콜라겐-유도된 관절염 (CIA)에서 시험된다. 이 모델에서, 산 가용성 천연형 II 콜라겐은 프로인트 불완전 보조제로 투여될 때 래트에서 다발성 관절염을 야기시킨다. 유사한 조건을 사용하여 마우스 및 영장류에서 관절염을 유도할 수 있다.

항암제로서 시험

<205> 항암제로서의 화합물의 활성은 예를 들면 B16 세포주 (B. Hibner et al., Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam June 16-19 1998에 기재됨)를 이용하여 본질적으로 문헌 (I.J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439)에 기재된 바와 같이 평가될 수 있다.

폐기종 치료제로서 시험

<207> 폐기종 치료제로서의 화합물의 활성은 본질적으로 문헌 (Hautamaki et al (1997) Science, 277: 2002)에 기재된 바와 같이 평가될 수 있다.

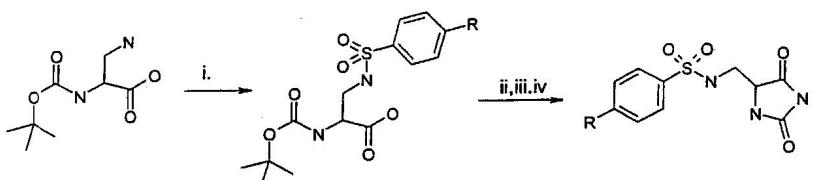
<208> 본 발명은 다음 실시예에 의해 예시되지만 제한되지는 않을 것이다.

실 시 예

<209> 일반적인 분석 방법: 바리안 유니티 이노바 (Varian ^{Unity} Inova) 400 MHz 또는 바리안 머큐리-VX (Varian Mercury-VX) 300 MHz 장치에서 ¹H-NMR 스펙트럼을 기록하였다. 클로로포름-d (δ_{H} 7.27 ppm), 디메틸су魄시드-d₆ (δ_{H} 2.50 ppm) 및 메탄올-d₄ (δ_{H} 3.31 ppm)의 중앙 용매 피크를 내부 참조물질로 사용하였다. APCI 이온화 챔버가 장착된 아질런트 (Agilent) 1100 LC-MS 시스템에서 저해상 질량 스펙트럼을 얻었다.

<210> <실시예 1>

<211> N-{[(4S)-2,5-디옥소이미다졸리디닐]메틸}-4-(4-플루오로페녹시)벤젠술폰아미드 및 N-{[(4S)-2,5-디옥소이미다졸리디닐]메틸}[1,1'-비페닐]-4-술폰아미드



i. $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ii. $\text{HCl}/\text{디옥산}$ iii. KCNO iv. $\text{wt. HCl}, 100^\circ\text{C}$

R = 4-플루오로페녹시 또는 R = 폐닐

<212>

<213> 탄산나트륨 0.04 g (0.55 mmol)을 함유하는 물 2.5 ml 중의 N-알파-BOC-(S)-디아미노프로피온산 (100 mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 디옥산 2.5 ml 중의 염화 술포닐 (0.5 mmol)의 용액을 가하였다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반시키고, 아세트산에틸 (10 ml)과 약 20%의 시트르산 (10 ml) 중에서 분배시키고, 수상은 아세트산에틸로 3회 재추출하고, 유기 추출물을 염수로 세척, 건조, 증발시키고, 잔류물을 디옥산 중의 4N HCl로 처리하였다. 이 혼합물을 20분 동안 교반, 증발, 40 °C에서 4 시간 동안 진공하 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 탄산나트륨 (0.08 g, 0.85 mmol)의 수용액 3 ml로 켄칭시키고, 시안산칼륨 0.9 g (1.1 mmol)을 가하고, 혼합물을 100 °C에서 4 시간 동안 교반시켰다. 이 기간 후에, 진한 HCl 1 ml를 가하고, 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 실온에서 밤새 방치하였다. 결정을 여과하고, 증류수로 세척하고, 진공하에 건조시켰다 (필요하다면 에탄올 수용액으로 재결정).

<214> N-{[(4S)-2,5-디옥소이미다졸리디닐]메틸}-4-(4-플루오로페녹시)벤젠술폰아미드

<215> MS:m/z=380.1

<216> N-{[(4S)-2,5-디옥소이미다졸리디닐]메틸}[1,1'-비페닐]-4-술폰아미드

<217> MS:m/z=346.1

1H NMR:(DMSO):3.00 m (1.5H),3.10m(0.6H),(CH₂), 4.10 m (1H,CH),7.5 m (3H),7.70d

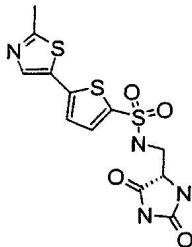
(2H),7.4 s (4H).

<219> <실시예 2>

<220> Y1이 0이고, Y2가 0이고, X가 NR1이고, R1이 H이고, R2가 H이고, m이 1이고, R3이 H이고, R4가 H이고, Z가 SO₂N(R6)이고, R6이 H, (C1-4)알킬, 메틸벤질 또는 메틸파리딜이고, A가 직접 결합이고, R5가 다양한 화학식 I의 화합물을 제조하였다.

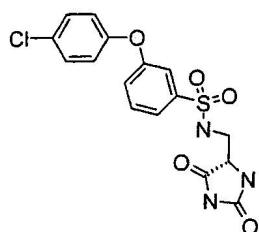
<221> 수동으로 작동되는 20웰 플레이트에서 동시에 합성을 수행하였다. 아미노산 (20 μm)을 탄산나트륨 6.36 mg (60 μm)을 함유하는 물 5 ml에 용해시켰다. 이 용액 0.5 ml를, 그 후 상응하는 염화술포닐 20 μm을 함유하는 디옥산 용액 0.5 ml를 각 웰에 피펫팅하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 진탕시키고, 메탄올 2 ml로 희석하고, 각 웰에 레와타이트 (Lewatite) S100 (산 형태) 20 mg으로 5 분 동안 처리하였다. 이 후, 모든 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에 증발시키고, 증발액을 디옥산 중의 4N HCl 1 ml로 30 분 동안 처리하고, 진공하에 증발시키고, 0.5 M 시안산칼륨 수용액 0.5 ml를 가하고, 100 °C로 3 시간 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각시킨 후 레와타이트 S100 (산 형태) 10 mg을 각 웰에 가한 후, 메탄올 2 ml를 가하고, 진공하에 증발시키고, 80 °C에서 트리플루오로아세트산으로 2 시간 동안 처리하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 아세트산에 텔-메탄올 구배 (MeOH 10%까지)를 이용하여 실리카에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 순도 및 분자량을 HPLC-MS에 의해 모니터링 하였다. 수율: 각 웰 당 0.5-1 mg.

<222> 5-(2-메틸-티아졸-5-일)-티오펜-2-술폰산 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-아미드



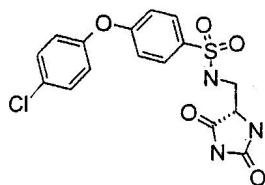
LC-MS (APCI) M⁺+ H⁺ = 373.4 (m/z)

<224> 3-(4-클로로-페녹시)N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) M⁺+ H⁺ = 396.8(m/z)

<226> 4-(4-클로로-페녹시)N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 396.8(m/z)

<227>

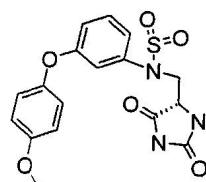
<228> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-메톡시-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 392.6(m/z)

<229>

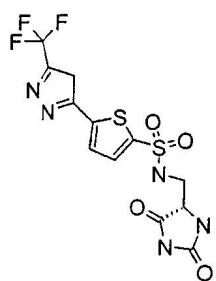
<230> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-3-(4-메톡시-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 392.6(m/z)

<231>

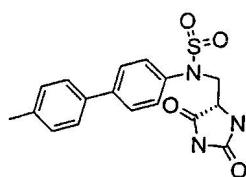
<232> 5-(5-트리플루오로메틸-피라졸-3-일)-티오펜-2-술폰산(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-아미드



LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 410.4(m/z)

<233>

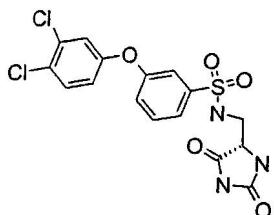
<234> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-톨릴옥시-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 376.4(m/z)

<235>

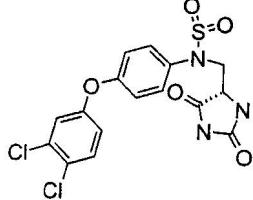
<236> 3-(3,4-디클로로-페녹시)-N-(디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠슬론아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.6(m/z)$

<237>

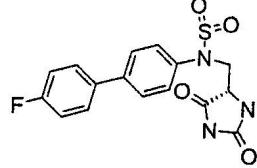
<238> 4-(3,4-디클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠슬론아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.6(m/z)$

<239>

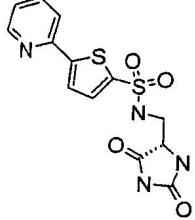
<240> 4'-플루오로-비페닐-4-슬론산 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 364.4(m/z)$

<241>

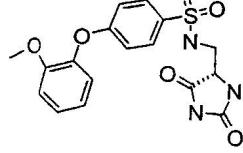
<242> 5-페리딘-2-일-티오펜-2-슬론산 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 353.4(m/z)$

<243>

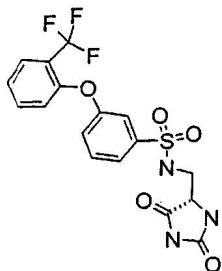
<244> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(2-메톡시-페녹시)-벤젠슬론아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 392.5(m/z)$

<245>

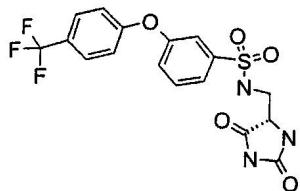
<246> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-3-(2-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.4$ (m/z)

<247>

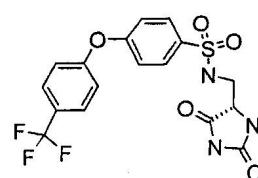
N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-3-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.4$ (m/z)

<249>

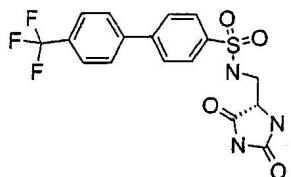
N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 430.4$ (m/z)

<251>

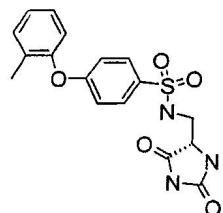
4'-트리플루오로메틸-비페닐-4-술폰산 (2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 414.4$ (m/z)

<253>

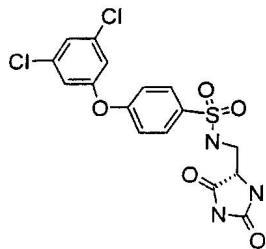
N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-o-톨릴옥시-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 376.4$ (m/z)

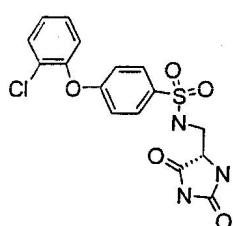
<255>

<256> 4-(3,5-디클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠술폰아미드



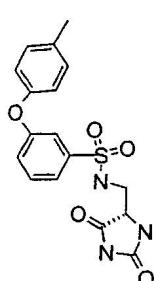
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 431.3$ (m/z)

<258> 4-(2-클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 396.8$ (m/z)

<260> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-3-p-톨릴옥시-벤젠술폰아미드



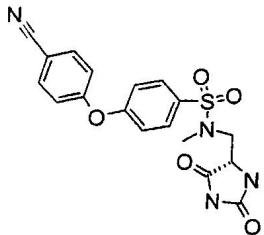
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 376.4$ (m/z)

<262> 4-(4-시아노-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠술폰아미드



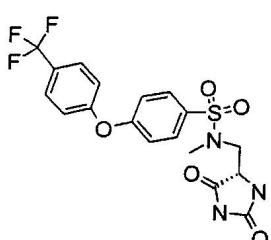
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 387.4$ (m/z)

<264> 4-(4-시아노-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-메틸-벤젠슬론아미드



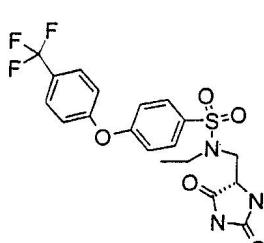
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 401.4$ (m/z)

<265> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠슬론아미드



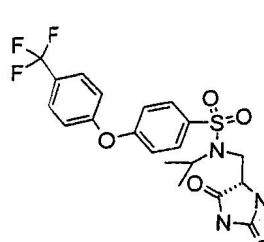
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 444.4$ (m/z)

<266> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠슬론아미드



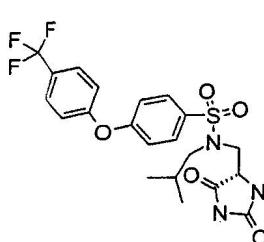
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 458.4$ (m/z)

<267> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-이소프로필-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠슬론아미드



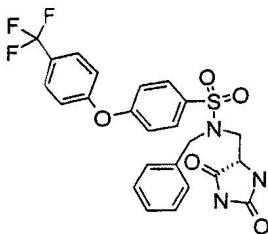
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 472.4$ (m/z)

<268> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-이소부틸-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠슬론아미드



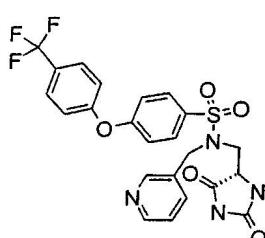
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 486.5$ (m/z)

<274> N-벤질-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠술폰아미드



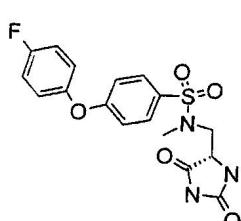
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 520.5$ (m/z)

<275> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-페리딘-3-일메틸-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠



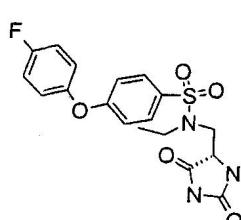
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 521.5$ (m/z)

<276> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-페리딘-3-일메틸-4-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-벤젠



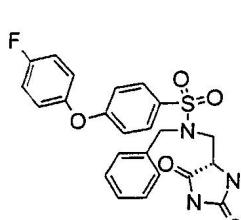
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 394.4$ (m/z)

<278> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-플루오로-페녹시)-N-메틸-벤젠술폰아미드



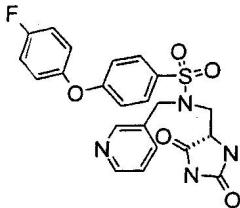
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 408.4$ (m/z)

<280> N-벤질-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 470.5$ (m/z)

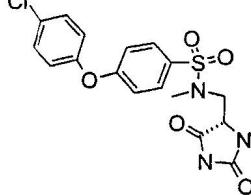
<284> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-플루오로-페녹시)-N-페리딘-3-일메틸-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 471.5$ (m/z)

<285>

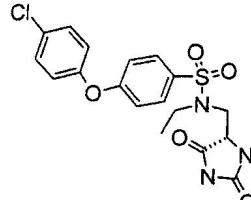
<286> 4-(4-클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-메틸-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 410.5$ (m/z)

<287>

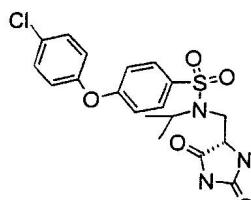
<288> 4-(4-클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 424.88$ (m/z)

<289>

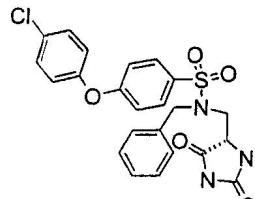
<290> 4-(4-클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-이소프로필-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 424.88$ (m/z)

<291>

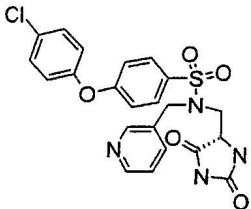
<292> N-벤질-4-(4-클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 486.9$ (m/z)

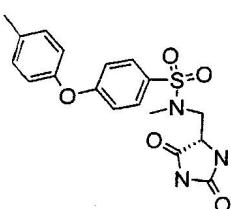
<293>

<294> 4-(4-클로로-페녹시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-페리딘-3-일메틸-벤젠술폰아미드



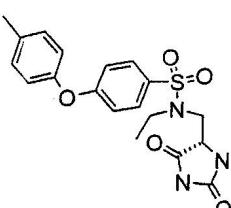
LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 487.9 (m/z)

<295> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-메틸-4-p-톨릴옥시-벤젠술폰아미드



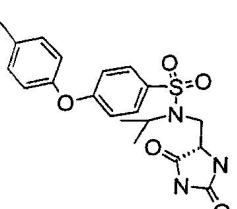
LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 390.4 (m/z)

<296> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-4-p-톨릴옥시-벤젠술폰아미드



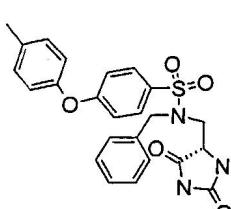
LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 404.5 (m/z)

<297> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-[이소프로필-4-p-톨릴옥시]-벤젠술폰아미드



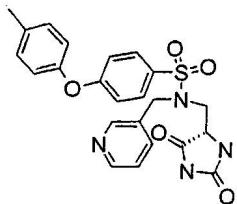
LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 418.5 (m/z)

<298> N-벤질-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-p-톨릴옥시-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) M⁺ + H⁺ = 466.5 (m/z)

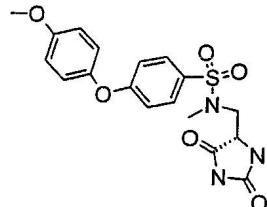
<304> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-페리딘-3-일메틸-4-p-톨릴옥시-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 467.5$ (m/z)

<305>

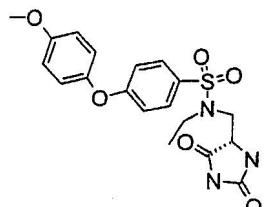
N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-메톡시-페녹시)-N-메틸-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 406.5$ (m/z)

<307>

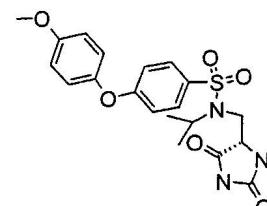
N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-4-(4-메톡시-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 420.5$ (m/z)

<309>

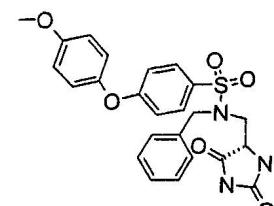
N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-소프로필-4-(4-메톡시-페녹시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 433.5$ (m/z)

<311>

N-벤질-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-메톡시-페녹시)-벤젠술폰아미드

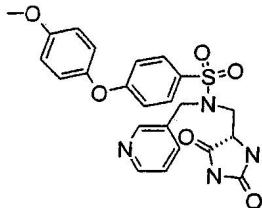


LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 482.5$ (m/z)

<313>

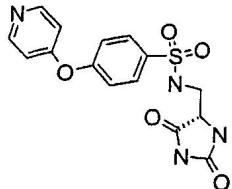
<314>

N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(4-메톡시-페녹시)-N-파리딘-3-일메틸-벤젠술폰아미드

LC-MS (APCI) M⁺+ H⁺ = 483.5 (m/z)

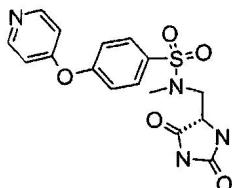
<315>

N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(파리딘-4-일옥시)-벤젠술폰아미드

LC-MS (APCI) M⁺+ H⁺ = 363.5 (m/z)

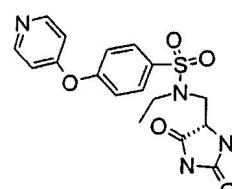
<317>

N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-메틸-4-(파리딘-4-일옥시)-벤젠술폰아미드

LC-MS (APCI) M⁺+ H⁺ = 377.4 (m/z)

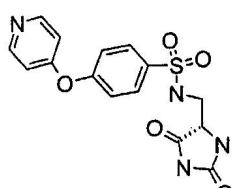
<319>

N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-4-(파리딘-4-일옥시)-벤젠술폰아미드

LC-MS (APCI) M⁺+ H⁺ = 363.4 (m/z)

<321>

N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(파리딘-4-일옥시)-벤젠술폰아미드

LC-MS (APCI) M⁺+ H⁺ = 363.5 (m/z)

<323>

<324> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(파리딘-2-일옥시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 376.4$ (m/z)

<325>

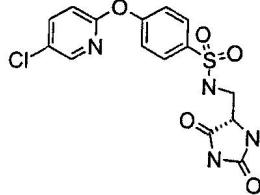
<326> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-4-(파리딘-2-일옥시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 391.4$ (m/z)

<327>

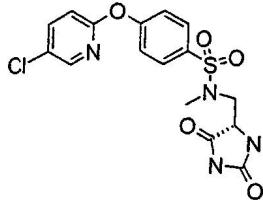
<328> 4-(5-클로로-파리딘-2-일옥시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 397.8$ (m/z)

<329>

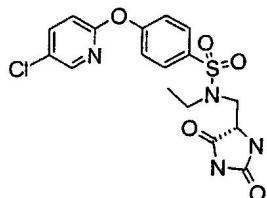
<330> 4-(5-클로로-파리딘-2-일옥시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-메틸-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 410.8$ (m/z)

<331>

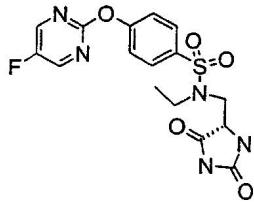
<332> 4-(5-클로로-파리딘-2-일옥시)-N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 425.8$ (m/z)

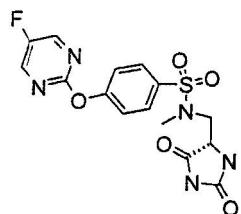
<333>

<334> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-N-에틸-4-(5-플루오로-페리미딘-2-일옥시)-벤젠술폰아미드



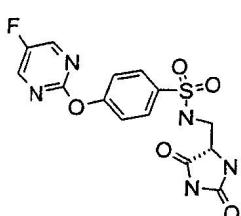
LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 409.8$ (m/z)

<335> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(5-플루오로-페리미딘-2-일옥시)-N-메틸-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 396.4$ (m/z)

<336> N-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일메틸)-4-(5-플루오로-페리미딘-2-일옥시)-벤젠술폰아미드



LC-MS (APCI) $M^+ + H^+ = 382.4$ (m/z)

<339> <실시 예 3>

<340> 화합물들을 상기에 나타낸 반응식 2에 따라 제조하였다.

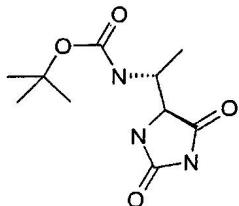
(a) 출발 물질 (알데히드 또는 케톤)의 제조

<341> 알데히드는 문헌 (Fehrentz JA 및 Castro B, Synthesis, 676, (1983))에 기재된 방법에 따라 제조하였다. 케톤은 문헌 (Nahm S 및 Weinreb SM: Tetrahedron Lett. 22, 3815, (1981))에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

<342> (b) 중간체 히단토인의 제조

<343> 알데히드 또는 케톤 (5 mmol)을 50% 에탄올 수용액 (10 ml)에 용해시키고, 시안화나트륨 0.55 g (10 mmol) 및 탄산암모늄 2.7 g (25 mmol)을 가하고, 혼합물을 밀봉된 튜브에서 80 °C로 6 시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 냉각시키고, pH를 4로 조정하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 물 (10 ml)과 아세트산에틸 중에서 분배시키고, 수상을 아세트산에틸로 3회 재추출한 후, 증발시키고, 부분입체이성질체들을 실리카 크로마토그래피 (TBME-메탄올 구배, MeOH 0-10%)에 의해 분리하였다. 하기의 히단토인이 제조되었다.

<346> R-1-(2,5-디옥소이미다졸리딘-4-S-일)-에틸 카르bam산 tert-부틸에스테르

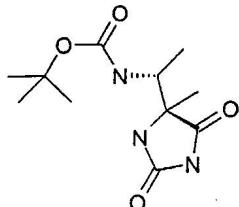


LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 244.4$, $M^+ - 56$ (이소부틸렌) 188.6, $M^+ - BOC = 144.4$ (주요 피크)

H-NMR (CDCl₃.ppm): 1.23d (3H), 1.45s (9.1H), 4.36m (1.1H), 5.30bs (1.1H), 10.1bs (1.3H)

<347>

<348> R-1-(4-메틸-2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)-에틸 카르bam산

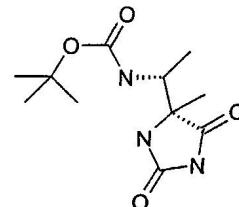


LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 258.3$, $M^+ - 56$ (이소부틸렌) 202.3, $M^+ - BOC = 158.3$ (주요 피크)

H-NMR (CDCl₃.ppm): 1.22d (3H), 1.44s (9.2H), 1.58s (3.1H), 3.95m (0.9H), 5.5bs (1.5H), 7.9bs (0.8H)

<349>

<350> R-1-(4-메틸-2,5-디옥소이미다졸린-4-R-일)-에틸 카르bam산 tert-부틸에스테르

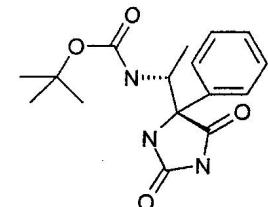


LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 258.3$, $M^+ - 56$ (-이소부틸렌) 202.3, $M^+ - BOC = 158.3$ (주요 피크)

H-NMR (CDCl₃.ppm): 1.29d (3H), 1.54s (9.1H), 1.50s (2.95H), 4.25m (1.1H), 5.5bs (1.8H), 7.9bs (0.6H)

<351>

<352> R-1-(2,5-디옥소-4-페닐이미다졸리딘-4-S-일)-에틸 카르bam산 tert-부틸에스테르



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 320.3$, $M^+ - 56$ (-이소부틸렌) 264.3, $M^+ - BOC = 230.3$ (주요 피크)

H-NMR (CDCl₃.ppm): 1.31d (3H), 1.35s (9.2H), 4.65m (0.9H), 6.10 d (0.94H), 7.25m (3.2H), 7.60d (2.05H)

<353>

- <354> tert-부틸 (2S)-2-[(4R)-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]파롤리딘-1-카르복실레이트
 LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)
 NMR: ($CDCl_3$.ppm): 1.26 s (9H), 1.7-1.9m (3.37H), 2.1-2.2m (0.84H), 3.35-3.44m (1.82H),
 4.1 bs (1.1H),
- <355> tert-부틸 (2S)-2-[(4S)-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]파롤리딘-1-카르복실레이트
 LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)
 H-NMR: ($CDCl_3$.ppm): 1.27 s (9H), 1.65-2.0 m (broad), (4.47H), 3.55m(1.15H,), 3.62m
 (0.55H), 4.4 m (0.87H),
- <357> tert-부틸 (2R)-2-[(4S)-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]파롤리딘-1-카르복실레이트
 LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)
 H-NMR: ($CDCl_3$.ppm): 1.47 s (9H), 1.7-2.2m (broad) 4.30H, 3.6 m (1.12H), 3.8m
 (078H, 3.6m(1.1H),
- <358> tert-부틸 (2R)-2-[(4S)-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]파롤리딘-1-카르복실레이트
 LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)
 H-NMR: ($CDCl_3$.ppm): 1.47 s (9H), 1.7-2.2m (broad) 4.30H, 3.6 m (1.12H), 3.8m
 (078H, 3.6m(1.1H),
- <360> tert-부틸 (2R)-2-[(4R)-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]파롤리딘-1-카르복실레이트
 LC-MS: $M^+ + H^+ = 170.0$ (M^+ -BOC)
 H-NMR: ($CDCl_3$.ppm): 1.47 s (9H), 1.7-2.2m (broad) 4.30H, 3.6 m (1.12H), 3.8m
 (078H, 3.6m(1.1H),
- <362> tert-부틸 (2R)-2-[(4S)-4-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]파롤리딘-1-카르복실레이트
 LC-MS: $M^+ + H^+ = 183.1$ (M^+ -BOC)
 H-NMR: ($CDCl_3$.ppm): 1.4 s (9H) 1.50s(3.2H), 1.65-2.1m (broad) 4.20H, 3.4 m
 (1.1H), 3.5bs (0.78H, 4.4m (0.94H),
- <364> BOC 보호된 히단토인의 탈보호는 DCM 중의 40% 트리플루오로아세트산에 의해 수행하였고, 최종 화합물인 5-(1-아미노에틸)-5-알킬 이미다졸린-2,4-디온 트리플루오로아세테이트를 에테르에 의해 침전시킨 후, 증발 건조 시켰다.
- <365> R-5-(S-1-아미노에틸)-이미다졸린-2,4-디온 트리플루오로아세테이트
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 144.2$ (m/z)
- <367> R-5-(1-아미노에틸)-5-S-메틸 이미다졸리딘-2,4-디온 트리플루오로아세테이트
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 158.2$ (m/z)
- <369> R-5-(1-아미노에틸)-5-R-메틸 이미다졸리딘-2,4-디온 트리플루오로아세테이트
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 158.2$ (m/z)
- <371> R-5-(1-아미노에틸)-5-S-페닐이미다졸리딘-2,4-디온 트리플루오로아세테이트
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 220.3$ (m/z)
- <373> (5R)-5-[(2S)-파롤리딘-2-일]이미다졸리딘-2,4-디온 트리플루오로아세테이트
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (m/z)
- <375> (5R)-5-[(2R)-파롤리딘-2-일]이미다졸리딘-2,4-디온
 LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (m/z)
- <377> (5R)-5-[(2S)-파롤리딘-2-일]이미다졸리딘-2,4-디온

<378> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (*m/z*)

<379> (5S)-5-[(2S)-파롤리딘-2-일]이미다졸리딘-2,4-디온

<380> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 169.1$ (*m/z*)

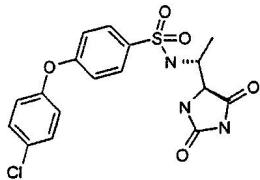
<381> (5S)-5-메틸-5-[(2R)-파롤리딘-2-일]이미다졸리딘-2,4-디온

<382> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 183.21$ (*m/z*)

<383> (c) 화학식 I의 히단토인의 제조

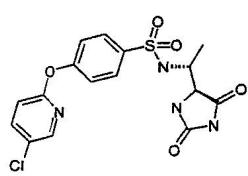
<384> 수동으로 작동되는 20웰 플레이트에서 합성을 동시에 수행하였다. 각 웰에 DCM 0.5 ml 중의 상응하는 염화술포닐 약 7.5 μ mol, 이어서 DCM 0.5 ml 중의 5-(1-아미노에틸) 5-알킬 이미다졸린-2,4-디온 트리플루오로아세테이트 약 15 내지 20 μ mol (완전한 용해를 위해 필요하다면 DMF 소량 첨가)을 채우고, 디에틸아미노메틸 폴리스티렌 수지 10 mg을 가하였다. 혼합물을 밤새 진탕하고, 아세트산에틸 3 내지 5 ml로 세척한 실리카겔 200 mg을 통해 여과하고, LC-MS로 순도를 모니터링 하였다. 용액을 증발 건조시켜 표적 화합물 모두를 충분한 순도로 얻었다.

<385> 4-R-(4-클로로-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)-에틸) 벤젠솔폰아미드



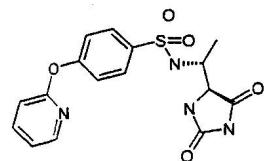
<386> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 411.1$ (*m/z*)

<387> 4-R-(5-클로로파리딘-2-옥시)-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)-에틸) 벤젠솔폰아미드



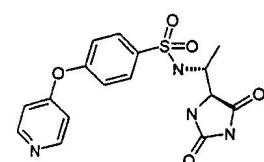
<388> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 412.1$ (*m/z*)

<389> R-N-(1-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-S-4-일)에틸)-4-(파리딘-2-일옥시)-벤젠솔폰아미드



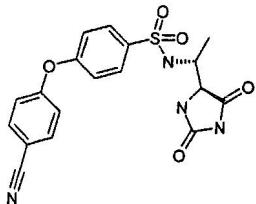
<390> LC-MS(APCI): $M^+ + 2 H^+ = 378.9$ (*m/z*)

<391> R-N-(1-(2,5-디옥소-이미다졸리딘-S-4-일)에틸)-4-(파리딘-4-일옥시)-벤젠솔폰아미드



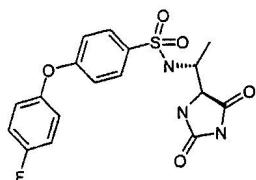
<392> LC-MS(APCI): $M^+ + 2 H^+ = 378.9$ (*m/z*)

<393> 4-R-(4-시아노페녹시)-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)에틸) 벤젠술폰아미드



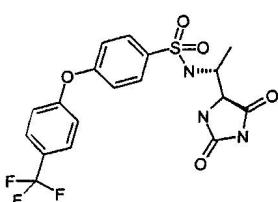
<394> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 401.5 \text{ (m/z)}$

<395> 4-R-(4-플루오로페녹시)-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)에틸) 벤젠술폰아미드



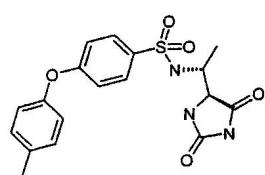
<396> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 394.3 \text{ (m/z)}$

<397> 4-R-(4-트리플루오로메틸페녹시)-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)에틸) 벤젠술폰아미드



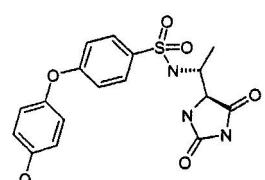
<398> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 444.4 \text{ (m/z)}$

<399> 4-R-(4-메틸페녹시)-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)에틸) 벤젠술폰아미드



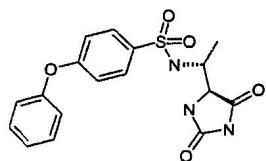
<400> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 389.43 \text{ (m/z)}$

<401> 4-R-(4-메톡시페녹시)-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)에틸) 벤젠술폰아미드



<402> LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 406.4 \text{ (m/z)}$

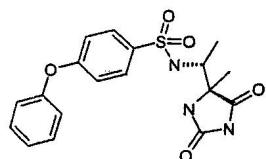
<403> 4-R-(4-페녹시)-N-(1-(2,5-디옥소이미다졸린-4-S-일)에틸) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 376.2$ (*m/z*)

<404>

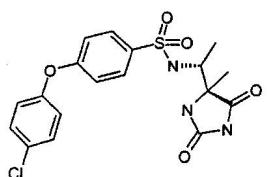
<405> R-N-(1-(4-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-S-일)-에틸-4-페녹시 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.4$ (*m/z*)

<406>

<407> 4-(4-클로로페녹시)-N-(1-(4-S-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드

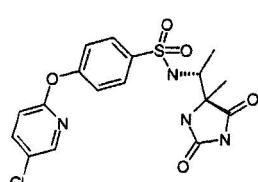


<408>

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 423.4$ (*m/z*)

<409>

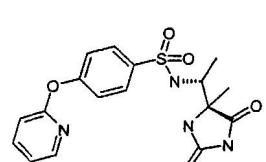
4-(5-클로로피리딜-2-옥시)-N-(1-(4-S-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 424.4$ (*m/z*)

<410>

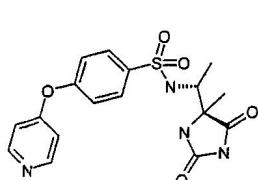
<411> N-(1-(4-S-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)에틸)-4-(파리딘-2-일옥시) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (*m/z*)

<412>

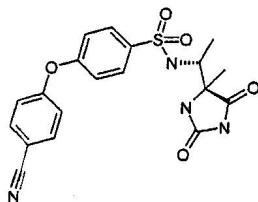
<413> N-(1-(4-S-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)에틸)-4-(파리딘-2-일옥시) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4$ (*m/z*)

<414>

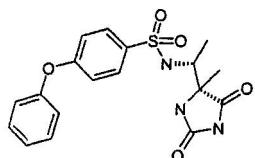
<415> 4-(4-시아노페녹시)-N-(1-(4-S-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 415.4 \text{ (m/z)}$

<416>

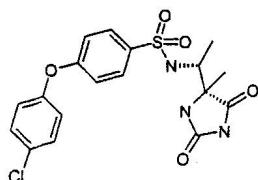
<417> R-N-(1-(4-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸-4-페녹시 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.4 \text{ (m/z)}$

<418>

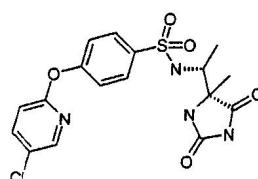
<419> 4-(4-클로로페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 423.4 \text{ (m/z)}$

<420>

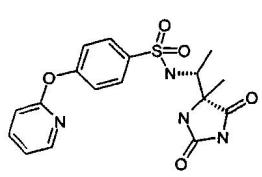
<421> 4-(5-클로로피리딜-2-옥시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 424.4 \text{ (m/z)}$

<422>

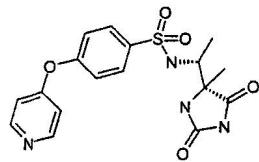
<423> N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸)-4-(파리딘-2-일옥시) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4 \text{ (m/z)}$

<424>

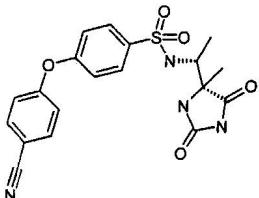
<425> N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸)-4-(파리딘-2-일옥시) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 392.4 \text{ (m/z)}$

<426>

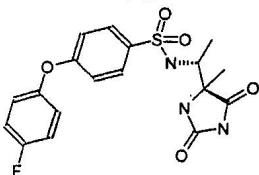
4-(4-시아노페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 415.4 \text{ (m/z)}$

<428>

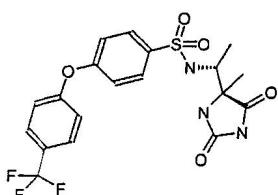
4-(4-플루오로페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-S-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 407.4 \text{ (m/z)}$

<430>

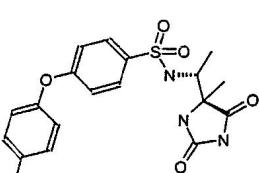
4-(4-트리플루오로메틸페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-S-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 458.4 \text{ (m/z)}$

<432>

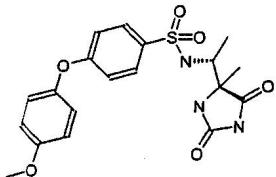
4-(4-메틸페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-S-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 404.5 \text{ (m/z)}$

<434>

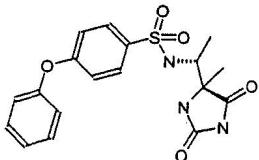
<435> 4-(4-메톡시페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-S-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 420.5$ (*m/z*)

<436>

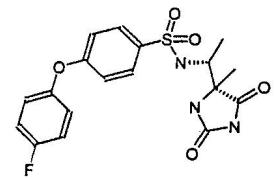
4-(4-페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-S-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.5$ (*m/z*)

<438>

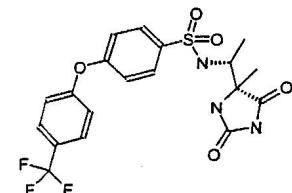
4-(4-플루오로페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 407.4$ (*m/z*)

<440>

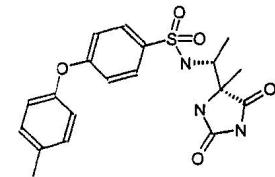
4-(4-트리플루오로페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 458.4$ (*m/z*)

<442>

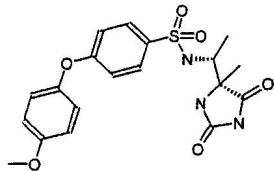
4-(4-메틸페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 404.5$ (*m/z*)

<444>

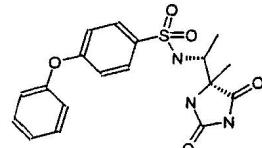
<445> 4-(4-메톡시페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 420.5$ (*m/z*)

<446>

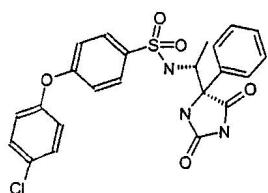
<447> 4-(4-페녹시)-N-(1-(4-R-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-R-일)-에틸 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 390.5$ (*m/z*)

<448>

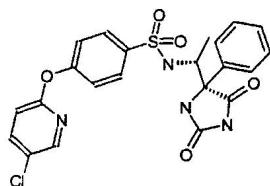
<449> 4-(4-클로로페녹시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 486.8$ (*m/z*)

<450>

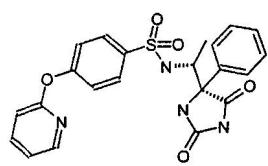
<451> 4-(5-클로로피리딘-2-일옥시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 487.8$ (*m/z*)

<452>

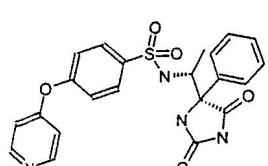
<453> N-(1-S-(2,5-디옥소-4-페닐이미다졸리딘-4-R-일)-에틸-4-(파리딘-2-일옥시) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 454.6$ (*m/z*)

<454>

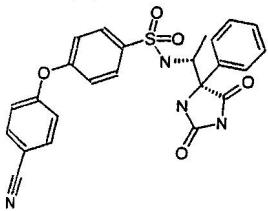
<455> N-(1-S-(2,5-디옥소-4-페닐이미다졸리딘-4-R-일)-에틸-4-(파리딘-4-일옥시) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): $M^+ + 2H^+ = 454.6$ (*m/z*)

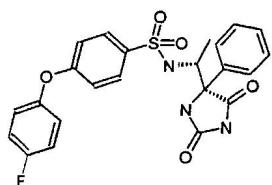
<456>

<457> 4-(4-시아노페녹시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



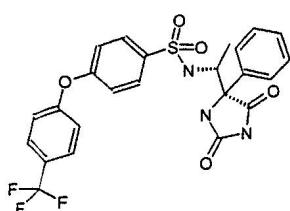
LC-MS(APCI): M⁺+ H⁺ = 477.6 (m/z)

<458> 4-(4-플루오로페녹시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



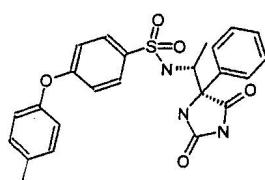
LC-MS(APCI): M⁺+ H⁺ = 470.5 (m/z)

<461> 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



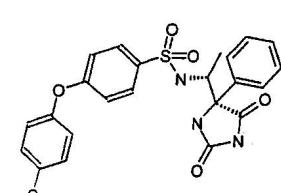
LC-MS(APCI): M⁺+ H⁺ = 519.1 (m/z)

<463> 4-(4-메틸페녹시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



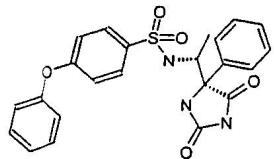
LC-MS(APCI): M⁺+ H⁺ = 466.4 (m/z)

<465> 4-(4-메톡시페녹시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): M⁺+ H⁺ = 482.4 (m/z)

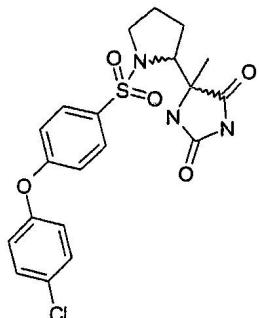
<467> 4-(4-페녹시)-N-(1-((2,5-디옥소-4-S-페닐-이미다졸리딘-4-R-일)-에틸) 벤젠술폰아미드



LC-MS(APCI): M⁺ + H⁺ = 452.5 (m/z)

<468>

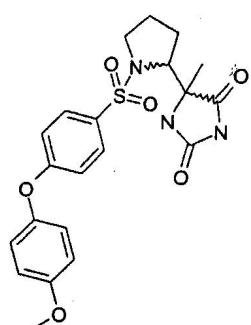
<469> 5-(1-{[4-(4-클로로페녹시)페닐]술포닐}피롤리딘-2-일)-5-메틸이미다졸리딘-2,4-디온



LC-MS(APCI): M⁺ + H⁺ = 450.5 (m/z)

<470>

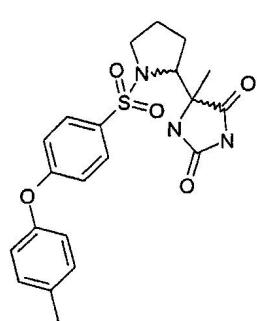
<471> 5-(1-{[4-(4-메톡시페녹시)페닐]술포닐}피롤리딘-2-일)-5-메틸이미다졸리딘-2,4-디온



LC-MS(APCI): M⁺ + H⁺ = 446.2 (m/z)

<472>

<473> 5-(1-{[4-(4-메틸페녹시)페닐]술포닐}피롤리딘-2-일)-5-메틸이미다졸리딘-2,4-디온

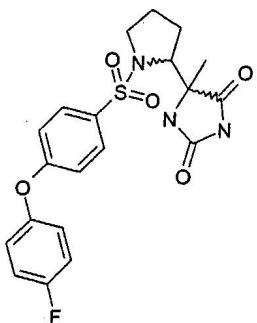


LC-MS(APCI): M⁺ + H⁺ = 430.1 (m/z)

<474>

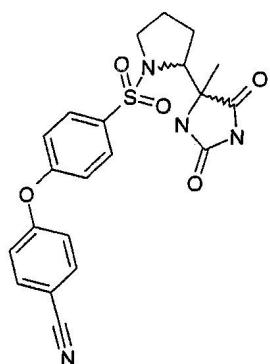
<475>

5-(1-{[4-(4-플루오로페녹시)페닐]술포닐}페롤리딘-2-일)-5-메틸이미다졸리딘-2,4-디온

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 434.1$ (*m/z*)

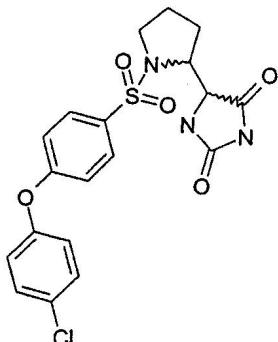
<476>

<477> (1-{[4-(4-시아노페녹시)페닐]술포닐}페롤리딘-2-일)-5-메틸이미다졸리딘-2,4-디온

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 441.1$ (*m/z*)

<478>

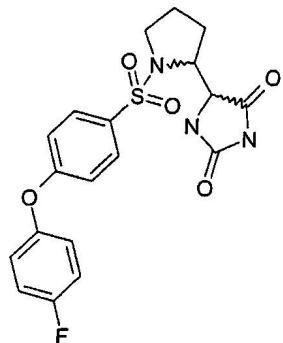
<479> 5-(1-{[4-(4-클로로페녹시)페닐]술포닐}페롤리딘-2-일)이미다졸리딘-2,4-디온

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 436.1$ (*m/z*)

<480>

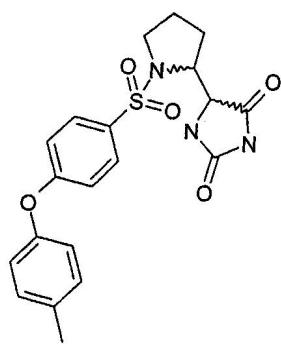
<481>

5-(1-{[4-(4-플루오로페녹시)페닐]술포닐}파롤리딘-2-일)이미다졸리딘-2,4-디온

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 420.1 \text{ (m/z)}$

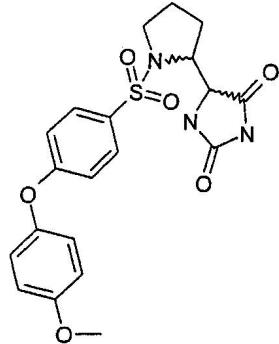
<482>

5-(1-{[4-(4-메틸페녹시)페닐]술포닐}파롤리딘-2-일)이미다졸리딘-2,4-디온

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 416.1 \text{ (m/z)}$

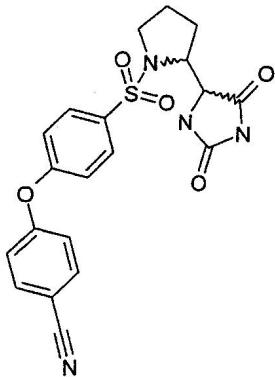
<484>

5-(1-{[4-(4-메톡시페녹시)페닐]술포닐}파롤리딘-2-일)이미다졸리딘-2,4-디온

LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 432.1 \text{ (m/z)}$

<486>

<487> 5-(1-{[4-(4-시아노페녹시)페닐]술포닐}파롤리딘-2-일)이미다졸리딘-2,4-디온



LC-MS(APCI): $M^+ + H^+ = 427.1 (m/z)$

<488>

<실시예 4>

<490>

[$(4R)$ -2,5-디옥소이미다졸리디닐]메탄술포닐 클로라이드, [$(4S)$ -2,5-디옥소이미다졸리디닐]메탄술포닐 클로라이드 또는 [(R) -2,5-디옥소이미다졸리디닐]메탄술포닐 클로라이드를 적당한 1급 또는 2급 아민과 반응시켜 하기 열거된 화합물들을 얻었다. 사용된 모든 아민은 시판되는 것이다.

<491>

무수 테트라히드로푸란 (0.70 ml) 중의 염화술포닐 (0.060 mmol), 아민 (0.060 mmol), 트리에틸아민 (0.0084 ml, 0.060 mmol)을 실온에서 밤새 교반하였다. 폴리스티렌 메틸이소시아네이트 (0.025 g, 0.030 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 진탕시켰다. 백색 혼탁액을 여과하고, 고형분을 테트라히드로푸란 (1 ml씩 2회)으로 세척하였다. 여액을 증발시키고, 백색 고형분을 물 (5 ml)에 혼탁시키고, 필터에 수집하고, 물 (1 ml씩 2회)로 세척하고, 물을 흡인 제거하고, 45 °C 진공하에 밤새 건조시켜 표제 화합물을 얻었다.

<492>

출발 물질들은 다음과 같이 제조하였다:

<493>

5-메틸-5-{[(페닐메틸)티오]메틸}이미다졸리딘-2,4-디온

<494>

스틸 기구에 에탄올 및 물 (315 ml/135 ml)을 채웠다. 벤질티오아세톤 31.7 g (0.175 mol), 시안화칼륨 22.9 g (0.351 mol) 및 탄산암모늄 84.5 g (0.879 mol)을 가하였다. 밀폐 반응기를 격렬히 교반시키면서 오일조 (조온도 90 °C)에 3 시간 동안 두었다. 반응기를 냉수로 냉각시키고 (0.5 시간), 황색 슬러리를 증발 건조시키고, 고형 잔류물을 물 400 ml와 아세트산에틸 700 ml 중에서 분배시켜 분리하였다. 수상은 아세트산에틸 (300 ml)로 추출하였다. 수집한 유기상은 포화 염수 (150 ml)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과 및 증발 건조하였다. 생성물이 결정화되지 않았다면, 오일에 디클로로메탄 300 ml를 가하였다. 증발에 의해 담황색 분말로 생성물 43.8 g (90%)을 얻었다.

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH^+).

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H 각각, ABq, $J=14.0$ Hz); 1.29 (3H, s).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 177.30, 156.38, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

<495>

(5S)-5-메틸-5-{[(페닐메틸)티오]메틸}이미다졸리딘-2,4-디온

<497>

다이나믹 액시알 컴프레션 (Dynamic Axial Compression) 정제 HPLC 시스템에서 250 mm x 50 mm 칼럼을 사용하여 라세미 물질의 키랄 분리에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 사용된 고정상은 키랄팩 에이디 (CHIRALPAK AD), 용리액=메탄올, 유속=89 ml/분, 온도=실온, UV=220nm, 샘플 농도=150 mg/ml, 주입 부피=20 ml이었다.

<498>

표제 화합물의 체류 시간=6 분.

<499>

키랄 순도의 분석은 다이셀사 (Daicel)의 250 mm x 4.6 mm 키랄팩 에이디 칼럼을 이용하여 유속=0.5 ml/분, 용리액=에탄올, UV=220 nm, 온도=실온에서 수행하였다.

<500> 표제 화합물의 체류 시간=9.27 분.

<501> 계산된 순도 > 99% ee.

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH⁺).

$[\alpha]_D=-30.3^\circ$ ($c=0.01\text{g/mL}$, MeOH, T=20°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.74 (1H,s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H 각각, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 177.30, 156.28, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96,

<502> 36.39, 23.15.

(5R)-5-메틸-5-{[(페닐메틸)티오]메틸}이미다졸리딘-2,4-디온

<504> 다이나믹 액시얼 컴프레션 정제 HPLC 시스템에서 250 mm x 50 mm 칼럼을 사용하여 라세미 물질의 키랄 분리에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 사용된 고정상은 키랄팩 에이디, 용리액=메탄올, 유속=89 mL/분, 온도=실온, UV=220nm, 샘플 농도=150 mg/mL, 주입 부피=20 mL이었다.

<505> 표제 화합물의 체류 시간=10 분.

<506> 키랄 순도의 분석은 다이셀사의 250 mm x 4.6 mm 키랄팩 에이디 칼럼을 이용하여 유속=0.5 mL/분, 용리액=에탄올, UV=220 nm, 온도=실온에서 수행하였다.

<507> 표제 화합물의 체류 시간=17.81 분.

<508> 계산된 키랄 순도 > 99% ee.

LC-MS (APCI) m/z 251.0 (MH⁺).

$[\alpha]_D=+30.3^\circ$ ($c=0.01\text{g/mL}$, MeOH, T=20°C).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.74 (1H,s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H 각각, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 177.31, 156.30, 138.11, 128.74, 128.25, 126.77, 62.94, 37.97,

<509> 36.40, 23.16.

[(4S)-4-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]메탄술포닐 클로라이드

<511> (5S)-5-메틸-5-{[(페닐메틸)티오]메틸}이미다졸리딘-2,4-디온 (42.6 g; 0.17 mol)을 AcOH (450 mL)과 H₂O (50 mL)의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 빙수조에 침지시키고, Cl₂ (g)을 용액을 통해 버블링시키고, 온도가 15 °C 미만으로 유지되도록 기체의 유속을 조절하였다. 25 분 후, 용액은 황녹색이 되었고, LC/MS 및 HPLC 분석을 위해 샘플을 채취하였다. 출발 물질이 소비되었음이 확인되었다. 황색의 투명 용액을 30분간 교반시켰더니 불투명 용액/슬러리가 형성되었다.

<512> 37 °C로 온도가 유지되는 수조를 사용하여 회전식 증발기에서 용매를 제거하였다. 황색 고형분을 톨루엔 (400 mL)에 혼탁시키고, 동일한 회전식 증발기에서 용매를 제거하였다. 이를 한번 더 반복하였다.

<513> 이어서, 조생성물을 이소헥산 (400 mL)에 혼탁시키고, 교반하면서 40 °C로 가온하고, 슬러리를 실온으로 냉각시킨 후, 불용성 생성물을 여과로 제거하고, 이소헥산 (100 mL 씩 6회)으로 세척하고, 김암하에 50 °C에서 밤새 건조하였다. 이로써 생성물이 담황색 분말로 얻어졌다. 표제 화합물 36.9 g (95%)이 얻어졌다.

<514> HPLC에 의한 순도=99%. 이 순도는 NMR에 의해 지지된다.

$[\alpha]_D=-12.4^\circ$ ($c=0.01\text{g/mL}$, THF, T=20°C).

¹H NMR (THF-d₈): δ 9.91 (1H, bs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H 각각, ABq, J=14.6Hz); 1.52 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (THF-d₈): δ 174.96; 155.86; 70.96; 61.04; 23.66.

[(4R)-4-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]메탄술포닐 클로라이드

<517> [(4S)-4-메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-4-일]메탄술포닐 클로라이드에 대해 기재된 방법을 따른다. (5R)-5-메틸

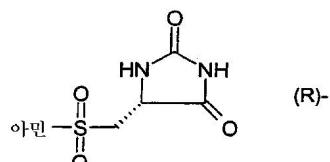
-{[(페닐메틸)티오]메틸}이미다졸리딘-2,4-디온 (10.0 g, 40 mmol)에서 출발하였다. 표제 화합물 8.78 g (96% 수율)이 얻어졌다.

<518> NMR에 의한 순도 > 98 %

$[\alpha]_D = +12.8^\circ$ ($c=0.01\text{g/mL}$, THF, $T=20^\circ\text{C}$).

$^1\text{H NMR}$ (THF-d₈): δ 9.91 (1H, brs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H 각각, ABq, $J=14.6\text{Hz}$); 1.52 (s, 3H, CH₃).

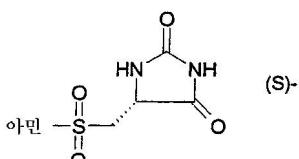
$^{13}\text{C NMR}$ (THF-d₈): δ 174.96; 155.84; 70.97; 61.04; 23.66.



<520> 하기의 표는 상기 구조의 각 화합물에 대한 아민기를 나타낸다.

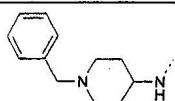
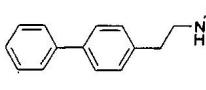
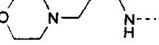
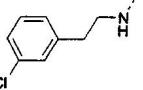
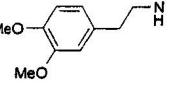
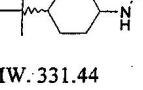
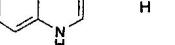
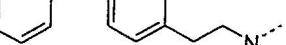
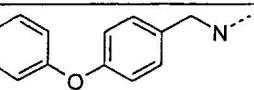
MW. 366 m/z 367 (M+1)	MW. 373.43 m/z 374 (M+1)
MW.320 m/z 321 (M+1)	MW. 331.78 m/z 332 (M+1)
MW. 357.39 m/z 358 (M+1)	MW. 331.44 m/z 332 (M+1)
MW. 336.37 m/z 337 (M+1)	

<522>

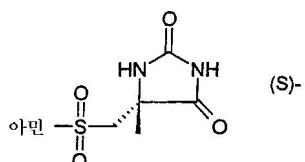


<523>

<524> 하기의 표는 상기 구조의 각 화합물에 대한 아민기를 나타낸다.

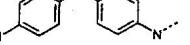
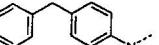
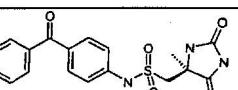
	MW. 366 m/z 367 (M+1)		MW. 373.43 m/z 374 (M+1)
	MW.320 m/z 321 (M+1)		MW. 331.78 m/z 332 (M+1)
	MW. 357.39 m/z 358 (M+1)		MW. 331.44 m/z 332 (M+1)
	MW. 336.37 m/z 337 (M+1)		MW. 403.46 m/z 404 (M+1)
	MW. 389.43 m/z 390 (M+1)		

<525>



<526>

<527> 하기의 표는 상기 구조의 각 화합물에 대한 아민기를 나타낸다.

허당토인	분석(I)
	MW. 375.41 m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 374 (MH ⁺) MW. 373.43
	m/z 388 (MH ⁺) MW. 387.42

<528>

<529> N-[4-(4-클로로-페녹시)-페닐]-C-((4S)-4-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-메탄술폰아미드

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH⁺).¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.75 (1 H, s); 9.89 (1 H, s); 8.04 (1 H, s); 7.45-7.39 (2 H, m);

7.25-7.19 (2 H, m); 7.06-6.97 (4 H, m); 3.54 (ABq로부터의 1H, J=14.1 Hz); 1.31 (3 H, s).

<530>

<531> N-(4-벤질-페닐)-C-((4S)-4-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-메탄술폰아미드

LC-MS (APCI) m/z 374 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.74 (1 H, s); 9.82 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.33-7.05 (9 H, m);

3.49, 3.36 (1 H 각각, ABq, J=16.2 Hz); 1.28 (3 H, s).

<532> N-(4-벤조일-페닐)-C-((4S)-4-메틸-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-메탄술폰아미드

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH⁺).

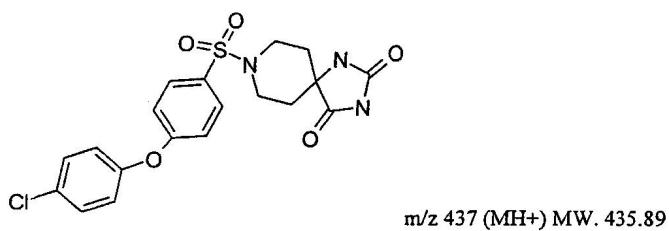
¹H NMR (DMSO- d₆): δ 10.81 (1 H, s); 10.58 (1 H, s); 8.08 (1 H, s); 7.76-7.62 (5 H, m);

7.60-7.52 (2 H, m); 7.33-7.27 (2 H, m); 3.68, 3.52 (1 H 각각, ABq, J=14.7 Hz); 1.33 (3 H, s).

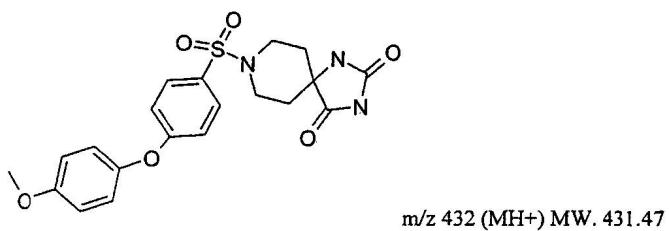
<534>

<실시 예 5>

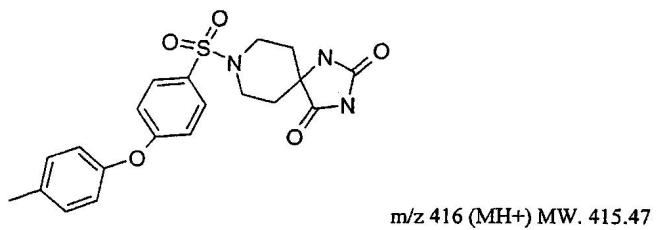
<536> 시판되는 N-Boc-4-페리돈으로부터 실시 예 3에 기재된 방법에 의해 제조하였다.



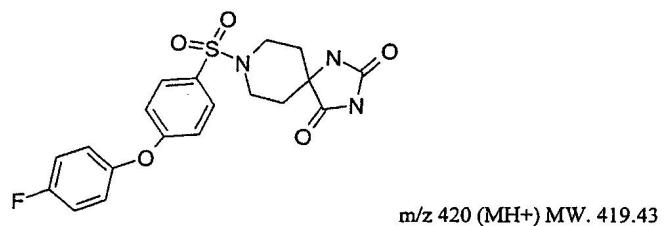
<537>



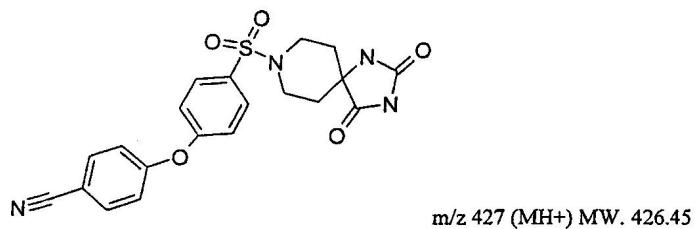
<538>



<539>



<540>



<541>