



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. A61K 31/55 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년11월24일 10-0648578 2006년11월15일
---------------------------------------	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7003684	(65) 공개번호	10-2001-0030944
(22) 출원일자	2000년04월06일	(43) 공개일자	2001년04월16일
심사청구일자	2003년10월07일		
번역문 제출일자	2000년04월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/021053	(87) 국제공개번호	WO 1999/17778
국제출원일자	1998년10월07일	국제공개일자	1999년04월15일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 시에라리온, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 그라나다,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

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

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

(30) 우선권주장	60/061,382	1997년10월07일	미국(US)
	09/167,163	1998년10월06일	미국(US)

(73) 특허권자

세파론, 인코포레이티드  
미국 19355 펜실바니아주 프레이저 피.오. 박스 4011 무어스 로드 41

(72) 발명자

샤터지, 산카  
미국 19096 펜실바니아주 와인우드 웨스트 인디안 크릭 드라 이브 1375

말라모, 존, 피.  
미국 19343 펜실바니아주 글렌머어 폰트로드 616

(74) 대리인

주성민  
김영



$R_7$ 은 페닐 및  $C_{1-8}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬기는 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기(여기서, 아릴기는 페닐, 톨일, 나프틸, 안트라실, 페난트릴, 피레닐 또는 비페닐이고, 헤테로아릴기는 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 티아졸릴, 비피리딜, 피리딜티오펜, 피리미딜티오펜, 이속사졸릴티오펜, 피라졸릴티오펜, 프탈이미도 또는 벤조티아졸일임)로 치환 또는 비치환되어 있고,

$R_8$ 은 수소 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 알킬기는 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기(여기서, 아릴기는 페닐, 톨일, 나프틸, 안트라실, 페난트릴, 피레닐 또는 비페닐이고, 헤테로아릴기는 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 티아졸릴, 비피리딜, 피리딜티오펜, 피리미딜티오펜, 이속사졸릴티오펜, 피라졸릴티오펜, 프탈이미도 또는 벤조티아졸일임)로 치환 또는 비치환되어 있고,

A는  $C_{1-8}$  알킬렌기로, 상기 알킬렌기는 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기(여기서, 아릴기는 페닐, 톨일, 나프틸, 안트라실, 페난트릴, 피레닐 또는 비페닐이고, 헤테로아릴기는 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 티아졸릴, 비피리딜, 피리딜티오펜, 피리미딜티오펜, 이속사졸릴티오펜, 피라졸릴티오펜, 프탈이미도 또는 벤조티아졸일임)로 치환 또는 비치환되어 있고,

Y는  $N(R_{13})-G$ 이고,

G는 H, 블록킹기,  $SO_2R_9$  및  $-CO_2R_9$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나(여기서, 블록킹기는 t-부톡시카르보닐, 메틸술포닐, 피라지노일, 벤질옥시카르보닐, 또는 톨루엔술포닐),

또는 -A-Y기가 5원, 6원 또는 7원 락탐 고리를 형성하고,

$R_9$ 는  $C_{1-10}$  알킬, 아릴 및 헤테로아릴(상기 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기는 K로 치환 또는 비치환되어 있음)로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기서, 아릴기는 페닐, 톨일, 나프틸, 안트라실, 페난트릴, 피레닐 또는 비페닐이고, 헤테로아릴기는 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 티아졸릴, 비피리딜, 피리딜티오펜, 피리미딜티오펜, 이속사졸릴티오펜, 피라졸릴티오펜, 프탈이미도 또는 벤조티아졸일임)이고

$R_{13}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

J는 블록킹기이고(여기서, 블록킹기는 t-부톡시카르보닐, 메틸술포닐, 피라지노일, 벤질옥시카르보닐, 또는 톨루엔술포닐),

K는 할로젠이고,

n은 5 내지 10의 정수이고,

m은 2 내지 5의 정수이고,

단,  $R_3$ 이  $-R_6-H$  또는  $-(CH_2)_m-NH_2$ 일 때 G는  $SO_2R_9$ 이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기  $R_1$ 이 프탈이미도,  $-C\equiv N$ ,  $-C(=O)OCH_3$  또는  $-NHSO_2CF_3$ 인 화합물.

## 청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 R<sub>2</sub>가 H 또는 시클로펜틸인 화합물.

**청구항 4.**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>3</sub>이 -R<sub>6</sub>-J, -R<sub>6</sub>-NO<sub>2</sub>, -R<sub>6</sub>-H, -R<sub>12</sub>-(J)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-J 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 5.**

제4항에 있어서, 상기 J가 Boc, 메틸술폰닐 또는 피라지노일인 화합물.

**청구항 6.**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>7</sub>이 페닐 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬인 화합물.

**청구항 7.**

제6항에 있어서, 상기 R<sub>7</sub>이 이소프로필인 화합물.

**청구항 8.**

삭제

**청구항 9.**

제1항에 있어서, 상기 A가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-인 화합물.

**청구항 10.**

제1항에 있어서, 상기 G가 SO<sub>2</sub>-아릴인 화합물.

**청구항 11.**

제1항에 있어서, 상기 G가 SO<sub>2</sub>-아릴(여기서, 아릴기는 할로젠 원자로 치환됨)인 화합물.

**청구항 12.**

제10항에 있어서, 상기 G가 SO<sub>2</sub>-페닐인 화합물.

**청구항 13.**

제11항에 있어서, 상기 G가 SO<sub>2</sub>-페닐(여기서, 페닐기는 할로젠 원자로 치환됨)인 화합물.

**청구항 14.**

제1항에 있어서, 상기 G가 H 또는 블록킹기(여기서, 블록킹기는 t-부톡시카르보닐, 메틸술폰닐, 피라지노일, 벤질옥시카르보닐, 또는 톨루엔술폰닐)인 화합물.

**청구항 15.**

제14항에 있어서, 상기 블록킹기가 t-Boc인 화합물.

**청구항 16.**

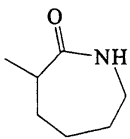
제1항에 있어서, 상기 A가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고, n이 8이고, R<sub>1</sub>이 프탈이미도이고, R<sub>2</sub>가 시클로알킬이고, G가 H, t-Boc 또는 SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>이고, R<sub>9</sub>가 할로젠으로 치환 또는 비치환된 페닐이고, R<sub>7</sub>이 페닐 또는 C<sub>1-8</sub> 알킬이며, R<sub>3</sub>이 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=NH)-NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=NH)-N(Boc)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=NH)-NH<sub>3</sub>Cl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>3</sub>Cl 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-J이고, J가 Boc, 메틸술폰닐 또는 피라지노일인 화합물.

**청구항 17.**

제16항에 있어서, 상기 R<sub>2</sub>가 시클로펜틸이고, R<sub>7</sub>이 이소프로필인 화합물.

**청구항 18.**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>1</sub>이 N-프탈이미도이고, R<sub>2</sub>가 시클로펜틸이고, R<sub>7</sub>이 페닐 또는 이소프로필이고, A가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고, Y가 -NH-SO<sub>2</sub>Ph, -NH-SO<sub>2</sub>-(3,4-디클로로)Ph, -NH-tBoc, NH<sub>2</sub>·HCl, N(Me)SO<sub>2</sub>Ph이거나 또는 -A-Y기가

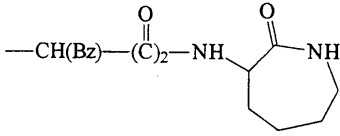


의 구조를 형성하고, R<sub>3</sub>이 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(=NH)-NHNO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(=NH)-NBoc<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-Boc, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-피라지노일, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>·HCl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>·HCl 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-C(=NNO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 19.**

제1항에 있어서, 상기 R<sub>1</sub>이 N-프탈이미도이고, R<sub>2</sub>가 시클로펜틸이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 하기 표에 따라 선택된 화합물

R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH-C(=NH)-NHNO <sub>2</sub>	-CH(Bz)-(C=O) <sub>2</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHSO <sub>2</sub> Ph

$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NHNO_2$	$-CH(i-Bu)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NHSO_2(3,4-디클로로)Ph$
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NBoc_2$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NHSO_2Ph$
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NHNO_2$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NH-tBoc$
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NHNO_2$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NH_2 \cdot HCl$
$-(CH_2)_4-NH-Boc$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NHSO_2Ph$
$-(CH_2)_4-NH-SO_2CH_3$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NHSO_2Ph$
$-(CH_2)_4-NH-피라지노일$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NHSO_2Ph$
$-(CH_2)_4-NH_2 \cdot HCl$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NHSO_2Ph$
$-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2 \cdot HCl$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-NHSO_2Ph$
$-(CH_2)_3-NH-C(=NNO_2)-NH_2$	$-CH(Bz)-(C=O)_2-NH-(CH_2)_2-N(Me)SO_2Ph$
$-(CH_2)_3-NH-C(=NNO_2)-NH_2$	

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

제1항 기재의 화합물 및 제약학상 허용되는 담체를 포함하는, 근이영양증, 심장 약액질, 또는 암 약액질 치료용 조성물.

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

**청구항 31.**

삭제

**청구항 32.**

삭제

**명세서**

**기술분야**

본 발명은 다촉매활성의(multicatalytic) 프로테아제 (MCP)의  $\alpha$ -케토아미드 억제제, 상기 억제제를 포함하는 조성물 및 MCP 억제제의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명의 MCP 억제제는, 예를 들면 각종의 생리학적 상태에 흔히 있는 근육 질량의 감량을 지연시키는데 유용하다.

**배경기술**

진핵 세포들은 끊임없이 세포 단백질을 분해하고 대체한다. 이것은 세포가 비정상적인 형태를 갖는 단백질 및 펩티드를 선택적이면서 신속하게 제거할 수 있도록 하고, 조절 펩티드의 양을 조절함으로써 대사 경로에 대한 조절을 행할 수 있도록 하고, 또한 기아시와 같이, 필요할 때 에너지를 위한 아미노산을 제공할 수 있도록 한다 [골드버그 (Goldberg, A.L.) & 셸 존 (St. John, A.C.) *Annu. Rev. Biochem.* 45:747-803 (1976) 참조]. 포유동물의 세포 메카니즘은 단백질 분해에 대한 다수개의 경로를 가능하게 한다. 이들 경로들 중의 일부는 아데노신 트리포스페이트 ("ATP") 형태의 에너지 입력을 필요로 하는 것으로 생각된다 [골드버그 & 셸존의 상기한 문헌 참조].

다촉매활성의 프로테아제 (MCP, 또한 "다촉매 프로테이나제", "프로테아좀 (proteasome)", "다촉매 프로테이나제 복합체", "다촉매 엔도펩티다제 복합체", "20S 프로테아좀" 및 "인젠신"으로도 언급함)는 단백질의 펩티드 및 아미노산으로의 분해에 대한 적어도 2가지의 세포 경로에서 역할을 수행하는 큰 분자량 (700kD)의 진핵 세포질 프로테이나제 복합체이다 [오를로브스키 (Orlowski, M.) *Biochemistry* 29(45) 10289-10297 (1990) 참조]. 이 복합체는 3가지 이상의 상이한 타입의 가수분해 활성을 갖는다: (1) 펩티드 결합이 염기성 아미노산의 카르복실 쪽에서 분해되는 트립신 유사 활성; (2) 펩티드 결합이 소수성 아미노산의 카르복실 쪽에서 분해되는 키모트립신 유사 활성; 및 (3) 펩티드 결합이 글루탐산의 카르복실 쪽에서 분해되는 활성 [리벳트 (Rivett, A.J.), *J. Biol. Chem.* 264:21 12215-12219 (1989) 및 오를로브스키의 상기한 문헌 참조].

MCP를 포함하는 단백질 가수분해의 한 경로는 폴리펩티드 "유비퀴틴 (ubiquitin)"도 포함한다 [허쉬코 (Hershko) & 시에 카노버 (Ciechanover) *Annu. Rev. Biochem.* 51:335-364 (1982) 참조]. MCP, ATP 및 유비퀴틴을 필요로 하는 이 경로는 섬유아세포를 성장시키고 망상적혈구를 성숙시키는데 있어서 고도로 비정상적인 단백질, 특정 단명 정상 단백질 및 단백질 벌크의 분해에 대한 원인이 되는 것으로 보인다 [드리스콜 (Driscoll, J.) 및 골드버그 *PNAS* 86:787-791 (1989) 참조]. 이 경로에 의해 분해되어야 하는 단백질은 ATP 의존 방식으로 그들의 라이신 아미노기를 통해 유비퀴틴에 공유적으로 결합된다. 이어서 유비퀴틴-접합 단백질은 26S 프로테아좀에 의한 ATP 의존성 프로테아제 복합체에 의해 작은 펩티드로 분해되며, 이것은 그의 단백질분해 코어로서 MCP를 포함한다 [골드버그 & 록 (Rock, K.L.), *Nature* 357:375-379 (1992)].

MCP 및 ATP를 필요로 하지만 유비퀴틴을 필요로 하지 않는 단백질 분해의 제2 경로도 역시 설명되어 있다 [드리스콜 & 록의 상기한 문헌 참조]. 이 과정에서 MCP는 ATP 의존 방식으로 단백질을 가수분해시킨다 [골드버그 & 록의 상기한 문헌 참조]. 이 과정은 골격근에서 관찰되었다 [드리스콜 & 골드버그의 상기한 문헌 참조]. 그러나, 근육에서는, MCP가 다른 프로테아제, 멀티파인 (multipain)과 상승적으로 작용하고, 따라서 근육 단백질의 가속화된 분해를 야기시키는 것으로 제시되어 왔다 [골드버그 & 록의 상기한 문헌 참조].

세포 단백질 합성 및 분해 경로의 상대적 활성은 단백질이 축적되느냐 또는 손실되느냐에 따라 결정된다. 단백질 질량의 비정상적인 감량은 근이영양증, 심장 약액질, 기증, 나병, 영양실조, 골연화증, 유아 급성 백혈병 및 암 약액질과 같은 몇가지 질환 상태와 관계있다. 근육 질량의 감량은 또한 노화, 장기간의 입원 또는 장기간의 침대에 제한된 생활 및 만성 하부 배부 동통에서도 관찰된다.

신경지배 상실 또는 비사용으로 인해, 골격근은 크기, 단백질 함량 및 수축 강도의 상당한 감소를 초래하는 급속한 위축을 받는다. 이 위축은 사람의 많은 신경근 질환의 중요한 요인이다. 단백질 분해의 상승이 신경지배 상실 위축에서 근 수축의 주요 원인으로서 관련되어져 왔다 [후로노 (Furono, K.) 등, *J. Biochem.* 265/15:8550-8557 (1990) 참조]. 근육에서의 단백질 가수분해에 관련된 특정 과정 또는 과정들이 확인되지는 않았지만, 근육 단백질의 가속화된 분해에 MCP의 연관을 관련짓는 증거가 입수가 가능하다 [예를 들면, 후루노의 상기한 문헌 및 PCT 출원 WO 92/20804 (공개일: 1992년 11월 26일) 참조].

세포 사이클을 조절하는 몇가지 단백질의 수준이 프로테아좀에 의한 유비퀴틴 의존성 분해를 통해 조절된다. 이들 프로테아좀 기질들 중에는 종양 억제 단백질 p53 [슈네퍼 (Schneffer, M.) 등, *Cell* 75:495-505 (1993)], 시클린 의존성 키나제 억제제 p27 [파가노 (Pagano, M.) 등, *Science* 269:682-685 (1995)] 및 시클린 B [그로저 (Glutzer, M) 등, *Nature* 349:132-138 (1991)]가 있다. 유비퀴틴 의존성 단백질가수분해에 의한 이들 중요한 조절 단백질의 부적절한 분해는 p53 및 사람의 유두종바이러스 함유 경부암 [슈네퍼 등, *PNAS* 88: 5523-5527 (1991); 허버트 (Hubbert, N.) 등, *J. Virol.* 66:6237-6241 (1992)] 및 결장직장암에서 p27의 예에서 [로다 (Loda, M.) 등, *Nature Med.* 3:231-234 (1997)] 종양의 발생과 상호관련되어 왔다. 추가로, 높은 수준의 p27은 결장암 [로다 (Loda)의 상기한 문헌; 프레더스도프 (Fredersdorf, S.) 등, *PNAS* 94:6380-6385], 유방암 [카짜발로스 (Catzavalos, C.) 등, *Nature Med.* 3:227-230 (1997); 포터 (Porter, P.) 등, *Nature Med.* 3:222-225 (1997); 프레더스도프의 상기한 문헌] 및 위암 [모리 (Mori, M.) 등, *Nature Med.* 3:593 (1997)]에서 양성의 임상학적 결과와 관계있다. 프로테아좀 억제제를 이용한 형질전환된 세포의 처치는 p27 [드렉슬러 (Drexler, H.C.A.) *PNAS* 94:855-860 (1997)] 및 p53 [시노하라 (Shinohara, K.) 등, *Biochem J.* 317:385-388 (1996); 로페즈 (Lopes, U.) *J. Biol. Chem.* 272:12893-12896 (1997)]의 축적을 야기시키고, 세포의 아포토시스 (apoptosis) 사망을 촉발시키는 것으로 보고되어 왔다. 그러므로, 이들 성장 억제 인자들의 분해를 억제하는 화합물은 세포 사이클 정지를 야기시키는 것으로 예측되고 암 및 건선 및 재협착증을 포함하는 다른 증식성 질환의 치료에 있어서 유용할 것이다.

전사 인자 NF-kB는 면역 및 염증 반응에 있어서 중요한 폭넓은 종류의 유전자의 발현을 자극한다 [바우에를레 (Bauerle, P.) 및 헨켈 (Henkel, T.) *Annu. Rev. Immunol.* 12:141-179 (1994)]. 자극되지 않은 세포에서는, NF-kB가 억제제 단백질 IκB와의 불활성 세포질 복합체로서 존재한다. 세포의 자극시에, IκB 단백질은 프로테아좀에 의해 유비퀴틴화 및 분해되어 NF-kB를 활성화시킨다 [팔롬벨라 (Palombella, V.) 등, *Cell* 78:773-785 (1994)]. 생성된 자유로운 NF-kB는 세포 핵으로 들어가서 전사를 개시시킨다.

NF-kB의 활성화는 염증성 시토킨, 예를 들면 종양 괴사 인자 α, 인터류킨-2 및 인터류킨-6 및 세포내 세포 유착 분자 1 (ICAM-1), 혈관 세포 유착 분자-1 (VCAM-2) 및 E-셀렉틴 (바우에를레 및 헨켈의 상기한 문헌)을 포함하는 세포 유착 분자의 생산을 야기시킨다. 그러므로, 프로테아좀의 억제제를 통한 NF-kB의 활성화의 억제는 관절염, 패혈증 및 염증성 장 질환을 포함하는 염증성 질병의 치료 방법을 제공한다.

세포의 아포토시스 프로그램의 활성화는 사람의 암 치료를 위한 현재의 전략이다. X선 조사 및 표준 화학요법 약물은 아포토시스의 유도를 통해 일부 종양 세포를 죽인다는 것이 증명되어 있다 [피셔 (Fisher, D.E.) *Cell* 78, 539-542 (1994)]. 불행하게도, 현재 대다수의 사람의 암은 이들 치료에 대해 내성이 있다 [해리슨 (Harrison, D.J.J.) *Patho* 175, 7-12 (1995)]. NF-kB의 활성화는 일부 종양 세포에게 TNF-α, 암 화학요법제 및 방사선의 프로아포토시스 (pro-apoptosis) 효과에 대한 내성을 부여하는 것으로 입증되어 있다 [벡 (Beg, A.) 및 발티모어 (Baltimore, D.) *Science* 274, 782-784 (1996); 왕 (Wang, C.Y.) 등, *Science* 274, 784-787 (1996); 반 앤트워프 (Van Antwerp D.) 등, *Science* 274, 787-789 (1996)]. 이온화 방사선 또는 다른 화학요법 약물과 함께 프로테아좀 억제제의 암 환자에 대한 투여는 프로아포토시스제의 효능을 상승시킬 수 있다.

활성화된 NF-kB는 또한 인체 면역결핍 바이러스 (HIV)의 복제에 필요하다 [나벨 (Nabel, G.) 및 발티모어 *Nature* 326:711-713 (1987)]. 그러므로 NF-kB의 활성화를 억제하는 방법은 HIV에 감염된 환자에 대해 치료적으로 유리하다.

사이토솔 (cytosolic) 항원은 유비퀴틴화 및 프로테아좀 촉매화된 분해를 통해 펩티드로 처리되고, 이것은 소포체로 운반되어 MHC-1 복합체에 결합된다. 프로테아좀 억제제는 MHC-II 항원 처리에 미치는 효과 없이 MHC-1 항원 제공을 막는다 [록 (Rock, K.) 등, *Cell* 78:761-771 (1994); 하딩 (Harding, C.) *J. Immunol.* 155:1767-1775 (1995)]. 그러므로 상기 억제제들은 자기면역 질환 및 이식 거부반응을 포함하는 부적절한 항원 제공으로부터 야기되는 질환의 치료에 유용할 수 있다.

프로테아좀 활성화는 또한 많은 기생 생물의 생활 주기에서도 요구된다. 예를 들면, 원생동물 기생충인 트리파나조마 브루세이 (*Trypanosoma brucei*)의 혈류 및 곤충 형태는 모두 유기체의 생존을 위해 요구되는 것으로 생각되는 20S 프로테아좀을 코딩한다 [후아 (Hua) 등 *Mol. Biochem. Parasitol.* **78**, 33-46 (1996); 로모 (Lomo) 등, *Immunopharmacology* **36**, 285-293 (1997); 투 (To) 및 왕 (Wang) *FEBS Lett.* **404**, 253-262 (1997)]. 프로테아좀의 억제제들은 트리파나조마 크루지 트리포마스티고즈의 아마스티고즈로의 변환 및 아마스티고즈의 트리포마스티고즈로의 세포내 발생을 막는 것으로 입증되어 있다 [곤잘레스 (Gonzalez) 등 *J. Exp. Med.* **184**, 1909-1918 (1996)]. 그러므로 프로테아좀 억제제들은 아프리카 수면증 및 말라리아를 포함하는 (이에 제한되지 않음) 기생충 감염으로부터 야기되는 질환의 치료에 유용성을 가질 것이다.

MCP 활성화는 몇가지 질환 상태에 관련되어 왔다. 예를 들면, 사람의 백혈병 세포주에서 비정상적으로 높은 MCP의 발현이 보고되어 있다 [구마토리 (Kumatori, A.) 등 *PNAS* **87**:7071-7075 (1990)]. 전신 홍반성 낭창 ("SLE")이 있는 환자에서 MCP에 대한 자기항체들도 보고되어 있다 [아리바스 (Arribas, J.) 등, *J. Exp. Med.* **173**:423-427 (1990)].

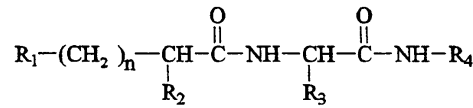
MCP 복합체를 억제시킬 수 있는 약제들이 필요하고, 이 약제들은 예를 들면 MCP 활성화 분야, 뿐만 아니라 예를 들면 비정상적인 또는 이상적 MCP 활성화의 유해한 효과들을 조절하기 위한 의료 분야에서 모두 연구를 수행하기 위한 가치있는 도구를 제공할 것이다. 본 발명은 이들 중요한 목적에 관한 것이다.

<발명의 요약>

본 발명은 신규의 α-케토아미드 다축매활성의 프로테아제 ("MCP") 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 근 수척 장애 (muscle wasting disorder)의 치료를 포함하는, 특정 장애와 관련된 MCP의 억제 방법을 포함한다.

한 면에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염이 제공된다.

화학식 I



상기 식 중,

R<sub>1</sub>은 -C≡N, -C(=O)OR<sub>8</sub>, 프탈이미도, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> 및 -NH-J로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>2</sub>는 H, 히드록실, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>3</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=N-R<sub>5</sub>)-NH<sub>2</sub>, -R<sub>6</sub>-H, -R<sub>6</sub>-J, -R<sub>12</sub>-(J)<sub>2</sub>, -R<sub>6</sub>-NO<sub>2</sub>, -R<sub>6</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub> 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-J로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>4</sub>는 -CH(CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>)-Q이고,

R<sub>5</sub>는 -NO<sub>2</sub>, -CN 및 -J로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>6</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(=NH)-NH-이고,

R<sub>12</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(=NH)-N-이고,

Q는 -C(=O)C(=O)NH-X-A-Y이고,

$R_7$ 은 1개 이상의 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환 또는 비치환된 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R_8$ 은 1개 이상의 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환 또는 비치환된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 및 수소로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X는 결합이거나 또는 -O-이고,

A는 1개 이상의 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환 또는 비치환된 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기이고,

Y는  $N(R_{13})-G$ 이고,

G는 H, 블록킹기,  $SO_2R_9$ ,  $-C(=O)NHR_{10}$ ,  $-C(=S)NHR_{10}$  및  $-CO_2R_9$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 -A-Y기가 5원, 6원 또는 7원 락탐 고리를 형성하고,

$R_9$ 는 K로 치환 또는 비치환된, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R_{10}$ 은 K로 치환 또는 비치환된, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R_{13}$ 은 H 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

J는 블록킹기이고,

K는 할로젠,  $CO_2R_{10}$ ,  $R_{10}OC(=O)$ ,  $R_{10}OC(=O)NH$ , OH, CN,  $NO_2$ ,  $NR_{10}R_{11}$ ,  $N=C(NR_{10}R_{11})_2$ ,  $SR_{10}$ ,  $OR_{10}$ , 페닐, 나프틸, 헤테로아릴 및 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$R_{11}$ 은  $R_{10}$ 과 동일하고,

n은 5 내지 10의 정수이고,

m은 2 내지 5의 정수이고,

단, X가 결합이고  $R_3$ 이  $-R_6-H$  또는  $-(CH_2)_m-NH_2$ 일 때 G는  $SO_2R_9$ 이다.

화학식 I의 화합물의 일부 바람직한 실시태양에서,  $R_1$ 은 프탈이미도,  $-C\equiv N$ ,  $-C(=O)OCH_3$  또는  $-NHSO_2CF_3$ 이다. 화학식 I의 화합물의 추가의 바람직한 실시태양에서,  $R_2$ 는 H 또는 시클로펜틸이다.

화학식 I의 화합물의 일부 바람직한 실시태양에서,  $R_3$ 은  $-R_6-J$ ,  $-R_6-NO_2$ ,  $-R_6-H$ ,  $-R_{12}-(J)_2$ ,  $-(CH_2)_m-NH-J$  또는  $-(CH_2)_m-NH_2$ 이고, 이 때 J는 바람직하게는 Boc, 메틸술폰닐 또는 피라지노일이다.

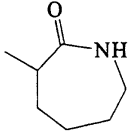
화학식 I의 화합물의 일부 바람직한 실시태양에서,  $R_7$ 은 페닐 또는 저급 알킬이고, 이소프로필이 바람직하다.

화학식 I의 화합물의 일부 바람직한 실시태양에서, X는 결합이다. 화학식 I의 화합물의 추가의 바람직한 실시태양에서 A는  $-CH_2CH_2-$ 이다.

G는 바람직하게는 SO<sub>2</sub>-아릴이고, SO<sub>2</sub>-페닐이 바람직하다. 보다 바람직한 실시태양에서, 아릴 또는 페닐기는 바람직하게는 1개 이상의 할로젠 원자로 임의적으로 치환된다.

화학식 I의 화합물의 추가의 바람직한 실시태양에서, G는 H 또는 블록킹기이고, t-Boc가 바람직하다.

일부 바람직한 실시태양에서, -A-Y기는 5원, 6원 또는 7원 락탐 고리를 형성하는데, 이 때 이 락탐 고리는 바람직하게는



의 구조를 갖는다.

아래의 실시예에서 설명하는 화합물들을 나타내는 치환체들이 더욱 바람직하며, 실시예 1 내지 8에서 나타낸 치환체들이 특히 바람직하다.

화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 실시태양에서는, X가 결합이고, A가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고, n이 8이고, R<sub>1</sub>이 프탈이미도이고, R<sub>2</sub>가 시클로알킬이며, 이 때 시클로펜틸이 특히 바람직하고, G는 H, t-Boc 또는 SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>이고, R<sub>9</sub>는 할로젠으로 치환 또는 비치환된 페닐이고, R<sub>7</sub>은 페닐 또는 알킬이며, 이 때 이소프로필이 바람직하고, R<sub>3</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=NH)-NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=NH)-N(Boc)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=NH)-NH<sub>3</sub>Cl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>3</sub>Cl 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-J이고, J는 Boc, 메틸술폰닐 또는 피라지노일이다.

화학식 I의 화합물에서 R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>에 대한 일부 특히 바람직한 치환체는 아래의 화합물 1, 14, 17, 19, 20, 28, 34, 35, 36 및 37-9를 나타내는 것이다.

본 발명의 화합물은 다양한 분야에서 유용하다. 예를 들면, 화합물은 MCP 경로의 기계론적인 이해 및 구조적합성 복합체 군 I (MHC I) 경로를 통한 펩티드 항원의 제공을 위한 시험관내 및 생체내 모델을 추가로 다듬고 개발하기 위한 연구 분야에서 사용될 수 있다.

치료적 목적에서, 본 발명의 화합물은 MCP의 정상적인, 비정상적인 및(또는) 이상적인 활성화와 관련된 질병의 완화, 매개, 감소 및(또는) 예방에 이용될 수 있다. 예를 들면, 특히 청구한 화합물을 포함하는 조성물은 관절염, 패혈증 및 염증성 장 질환을 포함하는 염증성 질병의 치료를 위해, MCP 활성을 억제시키는데, 항종양제로서의 유용성을 제공하는, 다양한 종양 세포에서 아포토시스의 효과적인 유도제로서, 근육 질량의 감량을 감소시키는데, 수척 장애를 치료하는데, 과산화물 디스뮤타제(superoxide superoxide) 분해를 감소시키는데 및 과산화물 디스뮤타제 활성의 감소라는 특징을 갖는 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

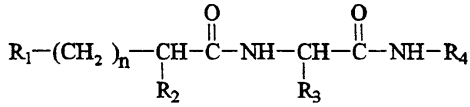
바람직한 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 MCP를 억제하는데 제공된다. 다른 바람직한 실시태양에서는, MCP를 억제량의 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 MCP 억제 방법이 제공된다.

본 발명의 α-케토아미드 억제제의 제조 방법도 개시된다. 다른 유용한 방법들은 일단 본 발명의 내용을 갖추고 있다면 당업계의 통상의 숙련인에게 명백할 것이다. 본 발명의 화합물의 이들 및 다른 특징들은 아래에서 보다 상세하게 기재된다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 MCP 억제제, 이들 억제제를 포함하는 조성물, 이들 억제제의 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 한 면에서, 하기 화학식 I을 갖는 MCP 억제제들 또는 그의 제약학상 허용되는 염이 제공된다.

<화학식 I>



상기 식 중,

R<sub>1</sub>은 -C≡N, -C(=O)OR<sub>8</sub>, 프탈이미도, -NHSO<sub>2</sub>R<sub>8</sub> 및 -NH-J로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>2</sub>는 H, 히드록실, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 및 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>3</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NHC(=N-R<sub>5</sub>)-NH<sub>2</sub>, -R<sub>6</sub>-H, -R<sub>6</sub>-J, -R<sub>12</sub>-(J)<sub>2</sub>, -R<sub>6</sub>-NO<sub>2</sub>, -R<sub>6</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub> 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-J로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>4</sub>는 -CH(CH<sub>2</sub>R<sub>7</sub>)-Q이고,

R<sub>5</sub>는 -NO<sub>2</sub>, -CN 및 -J로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>6</sub>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(=NH)-NH-이고,

R<sub>12</sub>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-C(=NH)-N-이고,

Q는 -C(=O)C(=O)NH-X-A-Y이고,

R<sub>7</sub>은 1개 이상의 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환 또는 비치환된 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>8</sub>은 1개 이상의 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환된 또는 비치환된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 및 수소로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X는 결합이거나 또는 -O-이고,

A는 1개 이상의 할로젠 원자, 아릴 또는 헤테로아릴기로 치환된 또는 비치환된 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌기이고,

Y는 N(R<sub>13</sub>)-G이고,

G는 H, 블록킹기, SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -C(=O)NHR<sub>10</sub>, -C(=S)NHR<sub>10</sub> 및 -CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되거나,

또는 -A-Y기가 5원, 6원 또는 7원 락탐 고리를 형성하고,

R<sub>9</sub>는 K로 치환 또는 비치환된, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>10</sub>은 K로 치환 또는 비치환된, 알킬, 아릴 및 헤테로아릴, 및 H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>13</sub>은 H 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

J는 블록킹기이고,

K는 할로젠,  $\text{CO}_2\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{10}\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{R}_{10}\text{OC}(=\text{O})\text{NH}$ , OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ,  $\text{N}=\text{C}(\text{NR}_{10}\text{R}_{11})_2$ ,  $\text{SR}_{10}$ ,  $\text{OR}_{10}$ , 페닐, 나프틸, 헤테로아릴 및, 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고,

$\text{R}_{11}$ 은  $\text{R}_{10}$ 과 동일하고,

n은 5 내지 10의 정수이고,

m은 2 내지 5의 정수이고,

단, X가 결합이고  $\text{R}_3$ 이  $-\text{R}_6-\text{H}$  또는  $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$ 일 때 G는  $\text{SO}_2\text{R}_9$ 이다.

화학식 I의 화합물들의 다양한 입체이성질체들이 존재할 수 있음을 인식할 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물들은 치환체  $\text{R}_3$ 이 부착되는 탄소에서 L-배위를 갖는다. 그러나, 라세미체 및 개개의 거울상 입체이성질체 및 이들의 혼합물이 본 발명의 일부분을 형성한다.

본 명세서에서 사용될 때, 용어 "알킬"이란 직쇄, 분지쇄 및 환식 탄화수소기, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 1-에틸펜틸, 헥실, 옥틸, 시클로프로필, 메틸시클로펜틸 및 시클로헥실기를 포함한다. 바람직한 알킬기는 1 내지 약 10개의 탄소 원자들을 갖는다. 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬"기가 더욱 바람직하다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "알킬렌"은 1 내지 약 8개의 탄소 원자들을 갖는 분지되거나 또는 분지되지 않은 탄화수소기, 예를 들면 에틸렌 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 프로필렌, 부틸렌, 헥실렌, 1-메틸에틸렌, 2-메틸에틸렌 및 2-메틸프로필렌을 말한다. "아실"기는 알킬카르보닐기이다. "아릴"기는 페닐, 톨일, 나프틸, 안트라실, 페난트릴 및 피레닐을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 방향족 환식 화합물이다. 결합에 의해 연결된 2개의 방향족 고리들을 갖는 고리계, 예를 들면 비페닐도 또한 "아릴"의 정의 내에 포함된다. 바람직한 아릴기로는 페닐 및 나프틸을 들 수 있다.

본 명세서에서 사용될 때, 용어 "카르보시클릭"이란 고리부가 유일하게 탄소 원자들로만 이루어진 환식기를 말한다. 용어 "할로젠"은 F, Cl, Br 및 I 원자를 말한다. 용어 "아릴알킬"은 아릴기, 예를 들면 벤질기를 함유하는 알킬기를 말한다. 본 명세서에서 사용될 때, "알콕시"기는 산소 원자를 통해 연결된 알킬기이다. 알콕시기의 예로는 메톡시 ( $-\text{OCH}_3$ ) 및 에톡시 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) 기를 들 수 있다. 일반적으로, 접미어로서 사용될 때 용어 "옥시"는 산소 원자를 통한 결합을 말한다. 따라서, 알콕시카르보닐기는 알콕시 치환체, 즉 화학식  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}$  (R은 알킬임) 기를 함유하는 카르보닐기이다. 본 명세서에서 사용될 때 용어 "알콕시알킬"은 알킬기에 부착된 알콕시기를 나타낸다. 용어 "아릴옥시"는 산소 원자를 통해 연결된 아릴기를 나타내고, 용어 "아릴알킬옥시"는 산소 원자를 통해 연결된 아릴알킬기를 나타낸다.

용어 "헤테로환", "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릭"은 고리부가 1개 이상의 헤테로 원자, 예를 들면 O, N 또는 S를 포함하는 시클릭기를 말한다. 헤테로시클릭기로는 "헤테로아릴", 뿐만 아니라 "헤테로알킬"기를 들 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 내에 포함되는 1개 이상의 헤테로 원자 (예를 들면, O, N 또는 S)를 갖는 아릴기를 나타낸다. 결합에 의해 연결된 2개의 방향족 고리들을 갖고, 여기서 고리들 중의 1개 이상이 1개의 헤테로 원자를 함유하는 고리계도 "헤테로아릴"의 정의 내에 포함된다. 바람직한 "헤테로아릴"기로는 피리디, 피리미디, 피롤, 푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 티아졸릴, 비피리디, 피리디티오펜, 피리미디티오펜, 이속사졸릴티오펜, 피라졸릴티오펜, 프탈이미도 및 벤조티아졸일을 들 수 있다. 용어 "헤테로시클로알킬"은 저급 알킬기를 통해 부착된 헤테로환을 나타낸다. 용어 "헤테로아릴알킬"은 알킬기를 통해 부착된 헤테로아릴기를 나타낸다. 본 명세서에서 사용될 때 용어 "헤테로알킬"은 헤테로시클릭 고리 중에서 1개 이상의 포화 탄소 원자를 포함하는 헤테로시클릭기를 나타낸다. 헤테로알킬기의 예로는 피페리딘, 디히드로피리딘 및 테트라히드로이소퀴닐기를 들 수 있다.

화학식 I의 화합물에 존재하는 작용기들은 블록킹기를 함유할 수 있다. 블록킹기는 히드록실기, 아미노기, 티오기 및 카르복실기와 같이, 작용성에 선택적으로 붙여질 수 있는 화학적 작용기들로서 그 자체가 공지되어 있다. 보호기는 작용성으로부터 용이하게 제거될 수 있는 블록킹기이다. 이들은 상기 작용성을 화합물이 노출되는 화학 반응 조건에 대해 불활성으로 만들기 위해 화합물 중에 존재한다. 임의의 다양한 보호기가 본 발명에 사용될 수 있다. 이러한 보호기의 예로서는 벤질옥시카르보닐 (Cbz; Z), 톨루엔술포닐, t-부톡시카르보닐, 메틸 에스테르 및 벤질 에테르기를 들 수 있다. 본 발명에 따른 다른 바람직한 보호기는 문헌 [그린 (Greene, T.M.) 및 워츠 (Wuts, P.G.M.), "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991]에서 찾아볼 수 있다.

본 발명의 화합물에 유용한 추가의 블록킹기로는 그들의 아미노기 상에 아실, 아로일, 헤테로아로일, 알킬, 알칸술포닐, 아릴알칸술포닐 또는 아릴술포닐 치환체를 포함하는 것들을 들 수 있다. 다른 유용한 블록킹기로서는 세린의 메틸 에테르와 같은 알킬 에테르를 들 수 있다.

상기한 바와 같이, MCP 활성은 다양한 장애 및 질환과 관련되어 있다. 본 명세서에서 개시한 화합물이 MCP의 활성을 억제하는데 유용하고 이러한 화합물의 유용성이 연구 및 치료 목적에 모두 적용될 수 있기 때문에, MCP를 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 MCP의 활성을 억제시키는 방법은 화합물을 사람을 포함하는 포유동물에 의학 또는 제약학적 약제로서 제공하는 것을 포함한다.

본 명세서에서 사용될 때, 용어 "접촉시킨다"는 접촉시키고자 하는 성분들을 직접적으로 또는 간접적으로 함께 두어, 성분들이 서로 물리적으로 접촉할 수 있도록 만드는 것을 의미한다. 따라서 접촉시키는 것은 한 용기 중에 성분들을 함께 두거나 또는 성분들을 환자에게 투여하는 것과 같은 물리적 작용을 포함한다. 따라서, 예를 들면 본 발명의 화합물을 상기한 질환 또는 장애와 관련된 MCP의 비정상적인 및(또는) 이상적인 활성과 관련된 질환 또는 장애를 나타내는 사람인 환자에게 투여하는 것은 용어 "접촉시킨다"는 정의의 범위내에 속한다.

바람직한 실시태양에서, 본 발명에 따른 제약 조성물을 MCP의 비정상적인 및(또는) 이상적인 활성과 관련된 장애, 즉 비정상적인 육체적 상태, 질환 또는 병리생리학적 상태를 겪는 환자에게 투여한다. 본 발명의 조성물이 투여되는 장애는 바람직하게는 직접적으로 또는 간접적으로 근육 질량의 수척 (즉, 손실)을 일으키는 것, 즉 근 수척 장애이다. 이것으로 근이영양증, 심장 약액질, 기증, 나병, 영양실조증, 골연화증, 유아 급성 백혈병, AIDS 약액질 및 암 약액질을 들 수 있다.

본 발명의 설명에서, "투여한다"는 제약 조성물의 환자 내로의 도입을 의미한다. 바람직한 투여 방법으로는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 들 수 있다. 바람직하게는 화합물은 생리 식염수와 같은 제약학적 허용되는 담체와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물로서 투여되게 된다. 다른 적합한 담체들은 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980)]에서 찾을 수 있다.

본 명세서에서 기재된 화합물의 제약 조성물 중에서의 농도는 투여하고자 하는 약물의 투여량, 사용된 화합물의 화학적 특성 (예를 들면, 소수성) 및 투여 경로를 포함하는 수많은 인자들에 따라 변하게 된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 비경구 투여의 경우 약 0.1 내지 10 % w/v 화합물을 함유하는 생리학적 완충제 수용액 중에서 제공될 수 있다. 대표적인 투여량 범위는 1일 당 약 1 µg/kg 체중 내지 약 1 g/kg 체중이고, 바람직한 투여량 범위는 1일 당 약 0.01 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중이다. 투여하고자 하는 약물의 바람직한 투여량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적 생물학적 효능 및 화합물 부형제 제제, 및 그의 투여 경로와 같은 변수에 따라 결정된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "환자"는 임의의 타입의 척추동물을 말한다. 바람직하게는, 환자는 사람이다.

근이영양증은 신경 변성의 증거없이 근섬유의 진행성 약화 및 변성을 특징으로 하는 유전병이다. 뒤시엔느 근이영양증 (DMD)에서, 환자들은 평균 근육 질량의 67% 감소를 나타내고, 위축성 근경직증에서는, 분별 근 단백질 합성이 비근육 단백질 합성에서는 대응하는 감소없이 평균 28% 감소되는 것으로 나타났다 (가능하게는 동화 호르몬 또는 기질에 대한 손상된 종말기관(end-organ) 반응에 기인함). DMD 환자의 근육에서 가속화된 단백질 분해가 입증되었다.

심각한 울혈성 심마비 (CHF)는 평균 19%의 체중 감소를 갖는, "심장 약액질", 즉 심장 및 골격근 모두의 근 단백질 수척을 특징으로 갖는다. 심장 약액질은 근원섬유 단백질 분해 속도의 증가에 의해 야기된다.

기증은 말단 비호흡 기관지초에 대한 원심성 공기 공간의 확대로 정의되고, 폐포벽의 파괴적 변화를 수반하는, 만성 폐쇄성 폐 질환이다. 감소된 폐 기능의 임상학적 발현으로는 기침, 재채기, 재발성 호흡기 감염, 부종 및 기능적 손상 및 단축된 수명을 들 수 있다. 기증 환자에서는 티로신의 유출이 47% 증가된다. 또한, 전체 류신 유출은 정상적으로 남아있고, 전체 류신 산화가 증가되고 전체 단백질 합성이 감소된다. 그 결과 근 단백질 합성의 감소가 일어나고, 전체 단백질 교체 및 골격근 질량의 감소가 수반된다. 이러한 감소는 질환의 진행 및 장기간의 열화에 따라 점차적으로 뚜렷해진다.

진성 당뇨병에서는, 손의 작은 근육의 일반적인 수척이 있는데, 이것은 만성 부분적인 신경지배 상실 (신경병)에 기인한다. 이것은 장기간의 질환 진행 및 심화에 따라 더욱 두드러지고 악화된다.

나병은 엄지와 검지의 중수골 사이에서 일어나는 근육의 수척과 관계있다. 심각한 영양실조증은 특히 심각한 근 수척을 특징으로 갖는다.

골연화증은 비타민 D 및 칼슘의 결핍에 의해 야기되는 영양적 장애이다. 어린이에서는 "구루병" 및 어른에서는 "골연화증"으로 언급된다. 뼈의 연화 (과도한 유골의 축적과 함께, 손상된 무기질화에 기인함), 통증, 유연, 근 수척 및 약화, 식욕결핍 및 전반적인 체중 감소로 나타난다. 이것은 영양실조증, 반복된 임신 및 수유 (저장된 비타민 D 및 칼슘의 고갈 또는 결핍) 및 비타민 D 내성으로부터 야기될 수 있다.

유아 급성 백혈병에서는 골격근 수척을 야기시키는 단백질 에너지 영양실조증이 있다. 연구는 일부 어린이가 백혈병의 진단 전에도 근 수척을 보여, 평균 근육 질량이 27% 감소하였음을 보여준다. 또한 동시에 지방 조직의 33%-37% 증가가 있어 상대적 체중 및 사지 환상면에서는 변화가 없게 나타난다.

암 악액질은 충실성 종양 및 혈액학적 악성을 갖는 환자에서 상이한 발생물로 일어나는 복합 증후군이다. 임상학적으로, 암 악액질은 지방 조직 및 지방이 없는 근육 질량 모두의 대량적 결핍을 갖는 체중 감소로서 발현되고, 암으로 인한 사망의 한 원인이다. 암 악액질 환자는 보다 단축된 생존 기간 및 화학요법에 대한 감소된 반응을 갖는다. 근 수척을 일으키는 장애 외에, 다른 환경 및 상태들이 특정 방식으로 근육 질량의 감소와 관련되는 것으로 생각된다. 이러한 이환으로는 만성 배부 동통, 연령의 증가, 질병 또는 상해로 인한 장기간의 입원, 알코올중독 및 코르티코스테로이드 치료에 기인한 근 수척을 들 수 있다.

연구는, 만성 하배부 동통의 심각한 경우에는 부척수 근육 수척이 있음을 보여준다. 부척수 근육 수척을 감소시키는 것은 통증을 완화시키고 기능을 개선시킨다.

노령기에서의 일반적인 약화 역시 근 수척에 기인하는 것으로 생각된다. 신체가 노화됨에 따라, 골격근이 증가되는 비율이 섬유 조직으로 대체된다. 그 결과, 근력의 상당한 감소를 초래하지만, 지방이 없는 질량에서는 단지 한계치의 거부반응이 있다.

상해 또는 만성 질병을 앓아 장기간 동안 입원한 환자에서는 오래 지속되는 일측성 근 수척이 있어 평균 근육 질량의 31% 감소가 있음을 연구는 보여주었다. 또한 이것은 강한 물리요법에 의해 교정될 수 있음을 또한 연구는 보여주었다. 그러나, 약물 치료로 개선을 행하는 것이 다수의 환자에게 있어 보다 효과적일 수 있다.

알코올중독에서는, 전방의 경골 근육의 수척이 있다. 이 기부 근육 손상은 신경조직발생적 손상에 의해, 즉 손상된 당분해 작용 및 포스포릴라제 효소 활성에 의해 야기된다. 손상은 알콜 남용 기간이 길어질수록 두드러지고 악화된다. 코르티코스테로이드로 치료한 환자들은 근육 질량의 손실을 경험한다.

MCP는 NF<sub>κB</sub>라는 염증의 세포내 매개체를 활성화시키는 것으로 나타났다 [바우에를레 및 헨켈 (1994) *Annu. Rev. Immunol.* 12, 141-179 참조]. 그러므로, MCP의 억제제들은 잠재적으로 자기면역 및 염증 질환의 치료에서의 용도를 갖는다.

본 발명의 화합물은 상기한 상태, 뿐만 아니라 다른 상태로부터 야기되는 근육 질량 감량을 완화시키는데 사용될 수 있다. 추가로, 본 발명의 MCP 억제제들은 수의약 및 동물 낙농업 분야에서, 예를 들면 동물의 체중 감소를 막거나 또는 성장을 촉진시키는데 유용하다.

MCP는 주조직적합성 복합체 군 I (MHC I) 경로를 통한 펩티드 항원의 제공에 관련된다 [골드버그 및 록의 상기한 문헌 참조; 또한 이하 "록 등"으로 언급되는 록 등, *Cell* 78:761-771 (1994)]. 그러므로, MCP의 억제제는 MHC I 경로의 억제가 요망되는 연구에서, 뿐만 아니라 항원의 이상적인 및(또는) 비정상적인 MHC-I 과정과 관련된 질환 및 장애의 완화에서 연구 약제로서의 유용성을 갖는다. MHC-I 분자 상에 제공된 대부분의 펩티드들의 정확한 근원이 여전히 명확하지 않고 MCP가 MHC-I 제공에 역할을 할 수 있다는 증거가 최근에 많아졌기 때문에 (록 등의 상기한 문헌 참조), MHC-I 제공을 위한 항원의 단백질분해 과정을 차단하는 본 발명의 MCP 억제제와 같은 약제들은 이 경로의 중요성을 해결하는데 있어서 유용할 것이다.

본 발명의 MCP 억제제는 또한 Cu/Zn 과산화물 디스뮤타제-1 ("SOD-1") 효소의 활성을 향상시키는데 있어서 유용하다. 따라서, 이들 화합물은 SOD-1 결핍 시스템의 관찰을 위한 연구적 목적 및 SOD-1 효소 활성의 감소에 의해 특성화되는 (즉, 상기한 감소가 장애의 발병학에서 암시되는) 신경병성 또는 다른 장애의 치료에서 모두 유용하다. 이러한 상태로는 산화적 스트레스를 포함하는 질환, 예를 들면 파킨슨씨병, 알츠하이머병, 헌팅톤병, 발작, 외상, 근위축성 측색 경화증 및 허혈을 들 수 있다.

SOD-1은 독성 과산화물 음이온  $O_2^-$ 의  $O_2$  및  $H_2O_2$ 로의 부동변화(dismutation)를 촉매하는 동중이량체 금속효소이다. SOD-1은 유리 라디칼의 제거자이고, 따라서 호기적 대사의 정상적인 부산물인 과산화물 라디칼의 해독에서 제1선 방어로서 작용한다. SOD-1은 주로 진핵세포에서 발생하고 사실상 모든 세포 타입의 세포질에서 발견된다. SOD-1은 산소 독성에 대한 생리학적 반응에서 필수적인 효소이고, 산화성 스트레스와 관계있는 병리학적 상태에서 치료제로서 활발하게 연구되어 왔다 [바니스터 (Bannister) 등, *CRC Crit. Rev. Biochem.* 22:111-180 (1987); 할리웰 (Halliwell) 등, *Methods in Enzymol.*, 186:1-75 (1990); 그린왈드 (Greenwald), *Free Rad. Biol. Med.* 8:201-209 (1990) 참조].

SOD-1의 치료제로서의 사용이 방해되어 왔던 특징은 외인성으로 공급되었을 때 그의 낮은 세포내 접근성 및 그의 혈청에서의 극히 짧은 반감기이다. 그러므로, 세포내 SOD-1의 활성을 향상시키는 화합물은 SOD-1 치료에서 상당한 진전을 제공할 수 있다.

ALS는 척수 및 뇌의 큰 운동 뉴우런의 변성에 의해 야기되는 진행성 마비 장애이다. ALS 경우의 대략 5-10%는 가족성이고 (FALS) 상염색체 우성 특성으로서 유전된다. 최근에, 16개의 상이한 미스센스 돌연변이가 FALS를 갖는 가계의 부분집합에서 확인되었고 SOD-1을 코딩하는 유전자 내에서 일어난다 [로센 (Rosen, D.R.) 등, *Science* 261:1047-1051 (1993); 등 (Deng, H.X.) 등, *Nature* 362:59-62 (1993) 참조]. 이들 돌연변이는 적혈구 및 뇌 조직에서 SOD-1 활성의 감소를 초래하고, SOD-1 단백질을 불안정화시켜 효소의 교체를 증가시키는 것으로 나타났다 [보울링 (Bowling, A.C.) 등, *J. Neurochem.* 61:2322-2325 (1993); 보어철틸트 (Borchelt, D.R.) 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91:8292-8296 (1994) 참조]. 추가로, SOD-1 및 ALS 사이의 연결에 대한 암시에 기초한 ALS의 유전자전이 생쥐 모델이 설명되어 있다 [브라운 (Brown, R.H.) 331/16 *NEJM* 1091 (1994)].

본 발명을 하기하는 실시예를 통해 추가로 예시한다. 이들 실시예는 본 발명을 명료하게 하기 위한 것이다. 실시예들은 청구범위의 영역을 제한하기 위한 것이 아니다.

## 실시예

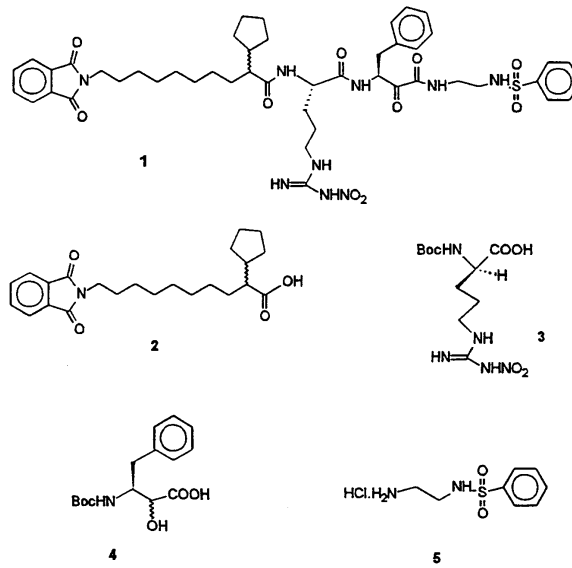
**일반적인 방법.** 실리카겔 플레이트 [MK6F 60A, 크기 1 x 3 in., 층 두께 250  $\mu$ m, 와트만 인크. (Whatman Inc.)] 상에서 박층 크로마토그래피를 행하였다. 예비 박층 크로마토그래피를 실리카겔 플레이트 [크기 20 x 20 in., 층 두께 1000 미크론, 애널테크 (Analtech)] 상에서 행하였다. 예비 컬럼 크로마토그래피를 머크 (Merck) 실리카겔, 40-63  $\mu$ m, 230-400 메쉬를 사용하여 행하였다.  $^1H$  NMR 스펙트럼은 내부 표준으로서 테트라메틸실란을 사용하는 GE QE 플러스 (Plus) 장치 (300 MHz) 상에서 기록하였다. 전기스프레이 (Electrospray) 질량 스펙트럼은 VG 플랫폼 II 장치 [피손스 인스트루먼트 (Fisons Instruments)] 상에서 기록하였다.

### <실시예 1>

#### 화합물 1의 제조

화합물 1을 아래의 반응식 1에서 나타낸 바와 같이, 빌딩 블록 2, 3, 4 및 5로부터 조립하였다.

반응식 1



화합물 2의 제조

라세미체로서의 화합물 2의 제조는 본 명세서에서 참고문헌으로 인용하고 있는 미국 특허 제5,550,262호에 기재되어 있다.

화합물 3의 제조

화합물 3은 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 노바바이오켄 (NovaBiochem)으로부터 구입하였다.

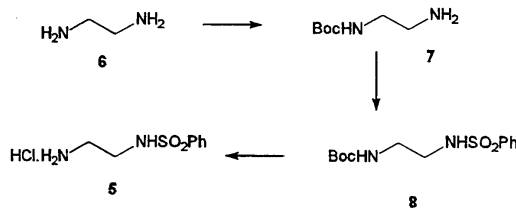
화합물 4의 제조

화합물 4는 본 명세서에서 참고문헌으로 인용하고 있는 문헌 [하버슨 (Harbeson) 등, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2918-2929]의 일반적인 방법에 따라 제조하였다.

화합물 5의 제조

화합물 5의 제조는 하기의 반응식 2로 나타낸다.

반응식 2



화합물 7의 제조

THF 30 mL 중의 1,2-에틸렌디아민 (6, 10.80 g, 12.00 mL, 0.18 몰)의 용액에 4 시간에 걸쳐 THF 70 mL 중의 BOC-ON 22.10 g (0.09 몰)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤동안 교반하고, 회전증발기 상에서 농축시키고, 물 150 mL

내로 용해시켰다. 수성층을 고상 시트르산 일수화물로 산성화 (pH: 5-6)시키고, 에테르 3 x 50 mL로 세척시킨 다음, 6N NaOH 용액으로 처리 (0 °C)하여 염기성 (pH: 12-13으로 만들었다. 염기성 용액을 에틸 아세테이트 3 x 100 mL 내로 추출하고, 합한 에틸 아세테이트층을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 농축시켜 모노보호된 디아민 **7**을 7.23 g 생성시켰다.

화합물 **7**: 반고상물; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ5.00 (브로드, 1H), 3.20 (브로드 q, 2H), 2.80 (t, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (브로드, 2H).

#### 화합물 **8**의 제조

염화메틸렌 5 mL 중의 아민 **7** 0.321 g (0.002 몰)의 냉각시킨 (0-5 °C) 용액을 트리에틸아민 (0.243 g, 0.33 mL, 0.0024 몰) 및 벤젠술폰닐 클로라이드 (0.423 g, 0.30 mL, 0.0024 몰)로 순차적으로 처리하였다. 얼음조를 제거하고, 용액을 추가로 0.5 시간 동안 교반시킨 다음 물 (2 x 5 mL), 찬 (0-5 °C) 0.5 N HCl (1 x 5 mL), 2% NaHCO<sub>3</sub> 용액 (1 x 5 mL) 및 염수 (1 x 5 mL)로 연속적으로 세척하였다. 용액을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 잔류물을 얻어 이것을 n-펜탄으로 수회 세척하여 술폰아미드 유도체 **8**을 0.60 g 생성시켰다.

화합물 **8**: 백색 고상물, mp 92-95 °C; R<sub>f</sub> (TLC, 염화메틸렌 중의 5% 메탄올) 0.55; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ7.85 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 5.30 (브로드 d, 1H), 4.85 (브로드, 1H), 3.25 (브로드 q, 2H), 3.10 (브로드 q, 2H), 1.40 (s, 9H).

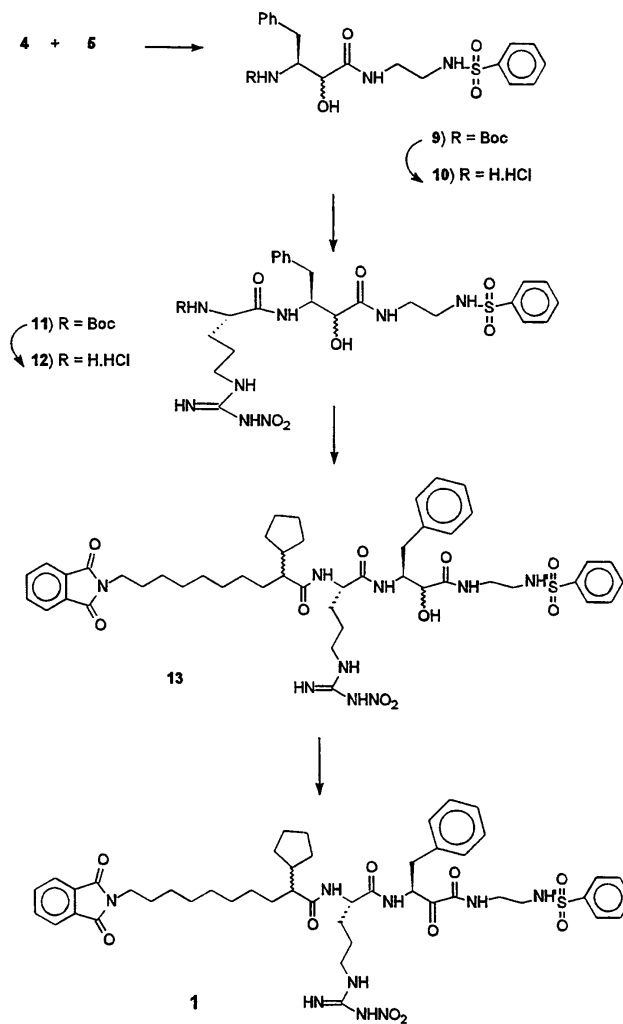
#### 화합물 **5**의 제조

1,4-디옥산 4 mL 중의 화합물 **8** 0.560 g (0.0019 몰)의 용액을 디옥산 4 mL 중의 4 N HCl로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 회전증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 수회 세척하고 진공하에 건조시켜 아민 염 **5**를 0.40 g 생성시켰다.

화합물 **5**: 백색 고상물, mp 178-180 °C; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.20-8.00 (브로드 t, 4H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (m, 3H), 2.95 (브로드 q, 2H), 2.80 (브로드, 2H).

빌딩 블록 **4**, **5**, **3** 및 **2**의 커플링을 아래의 반응식 3으로 나타낸다.

반응식 3



화합물 9의 제조

무수 N,N-디메틸포름아미드 20 mL 중의 화합물 4, 1.00 g (0.0034 몰)의 냉각시킨 (0 °C) 용액에 N-메틸모르폴린 1.40 g (0.014 몰)에 이어 1-HOBt 0.54 g (0.0040 몰) 및 BOP 1.80 g (0.0040 몰)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반시키고, 여기에 화합물 5를 0.75 g (0.0032 몰) 첨가하였다. 냉각조를 제거하고 혼합물을 4 시간 동안 교반시키고, 빙수 200 mL 내로 붓고 에틸 아세테이트 3 x 100 mL 내로 추출하였다. 유기층을 2% 시트르산 2 x 50 mL, 2% 중탄산나트륨 용액 2 x 50 mL 및 염수 1 x 50 mL로 세척하고, 이것을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압하에 용매 증발시켜 조 물질을 얻고, 이것을 n-펜탄으로 수회 세척하여 화합물 9를 1.30 g 생성시켰다.

화합물 9: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.90 및 7.65 (2 세트의 t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (q, 2H), 7.15 (m, 6H), 6.55 및 5.80 (2 세트의 d, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 1.20 (s, 9H). MS *m/e* 478 (M+ H), 500 (M+ Na).

화합물 10의 제조

1,4-디옥산 15 mL 중의 화합물 9, 0.40 g (0.84 몰)의 용액에 디옥산 15 mL 중의 4 N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 감압하에 농축시켜 잔류물을 얻어 이것을 에틸 아세테이트로 수회 세척하고 진공하에 건조시켜 화합물 10을 0.30 g 생성시켰다. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)는 δ 1.20 ppm에서 tBoc 피크가 완전히 없음을 보여주었다; MS *m/e* 378 (M+ H).

이 물질을 직접 다음 단계에 사용하였다.

### 화합물 11의 제조

이 화합물을 앞에서 화합물 9의 합성에 대해 설명한 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 따라서 화합물 3의 0.074 g (0.2305 mmol) 및 10의 0.100 g (0.2421 mmol)을 NMM/HOBt/BOP 존재하에 커플링시켜 다음 단계에서 직접 사용되는 화합물 11을 0.117 g (부분입체이성질체 혼합물) 생성시켰다.

화합물 11: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.20 (m, 5H), 7.40-7.00 (브로드, 7H), 6.80 (브로드, 1H), 5.50 및 5.10 (2 세트의 브로드, 1H), 4.50 (브로드, 1H), 4.20 (브로드, 1H), 3.70-2.80 (일련의 m, 8H), 1.65 (s, 9H), 1.60-1.30 (m, 5H). MS  $m/e$  679 (M+H), 701 (M+Na).

### 화합물 12의 제조

이 화합물을 앞에서 화합물 10 합성에 대해 설명한 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 따라서 화합물 11의 0.100 g은 디옥산 중의 4 N HCl에 의한 boc-보호기 제거시에 화합물 12를 0.088 g 생성시켰다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )는 tBoc 피크가 완전히 없음을 보여주었다. 이 물질을 직접 다음 단계에 사용하였다.

### 화합물 13의 제조

이 화합물을 앞에서 화합물 9의 합성에 대해 설명한 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 따라서 화합물 12의 0.085 g (0.1383 mmol) 및 2의 0.050 g (0.1297 mmol)을 NMM/HOBt/BOP 존재하에 커플링시켜 조 생성물을 생성시키고, 이것을 예비 박층 크로마토그래피 (용출제:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 4 % MeOH)로 정제시켜 13을 부분입체이성질체 혼합물로서 0.050 g 얻었다.

화합물 13: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (브로드, 1H), 8.00-6.80 (일련의 m, 20H), 5.40 (브로드, 1H), 4.30 및 4.10 (브로드, 1H), 3.60 (브로드 q, 2H), 3.50-2.90 (일련의 m, 9H), 2.00-1.00 (일련의 m, 29H). MS  $m/e$  946 (M+H), 968 (M+Na).

### 화합물 1의 제조

무수 염화메틸렌 4 mL 중의 화합물 13 0.045 g (0.0476 몰)의 냉각시킨 (0 °C) 용액에 데스-마틴 (Dess-Martin) 페리오디난 시약 0.040 g (0.0952 mmol)을 첨가하였다. 냉각조를 제거하고 혼합물을 추가로 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서 염화메틸렌 10 mL로 희석시키고, 용액을 10% 티오황산나트륨 용액 (5 x 5 mL), 포화 중탄산나트륨 용액 (2 x 5 mL) 및 염수 (1 x 5 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거하여 잔류물을 얻고, 이것을 n-펜탄 8 mL로 세척하고 진공하에 건조시켜 화합물 1을 0.017 g 생성시켰다.

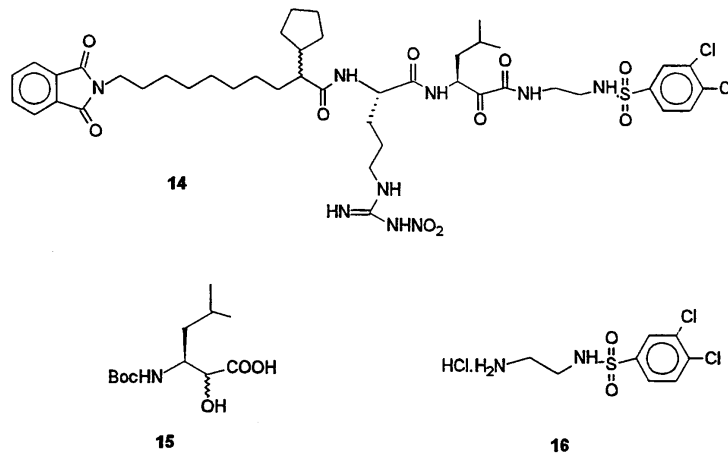
화합물 1: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (브로드 1H), 8.00-6.80 (일련의 m, 20H), 5.50 (브로드, 1H), 4.70 (브로드, 1H), 3.60 (브로드 q, 2H), 3.50-2.90 (일련의 m, 8H), 2.00-1.00 (일련의 m, 28H). MS  $m/e$  944 (M+H), 966 (M+Na).

### <실시예 2>

### 화합물 14의 제조

합성에 사용된 빌딩 블록을 아래의 반응식 4에 나타낸다.

반응식 4



화합물 14를 상기 화합물 1의 합성에 대해 상기한 바와 동일한 방법에 따라 빌딩 블록 2, 3, 14 및 16으로부터 조립하였다. 화합물 16은 중간 단계에서 벤젠술포닐 클로라이드 대신에 3,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 앞에서 화합물 5의 합성에 대해 상기한 (반응식 2) 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다.

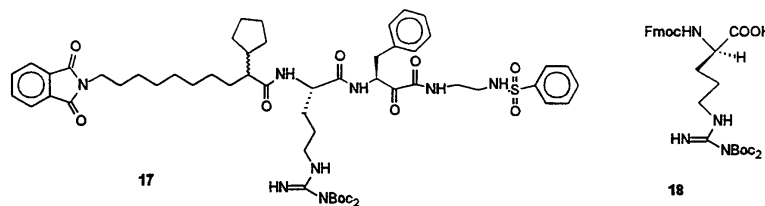
화합물 14: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.30 (브로드, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70-7.20 (일련의 브로드, 6H), 6.80 (브로드, 1H), 5.30 (브로드, 1H), 4.70 (브로드, 1H), 3.60 (브로드 t, 2H), 3.35 (브로드, 4H), 3.10 (브로드, 2H), 2.00-1.00 (일련의 m, 31H), 0.90 (q, 6H). MS  $m/e$  978 및 982 (염소의 상이한 동위원소를 갖는  $\text{M}+\text{H}$ ).

<실시예 3>

화합물 17의 제조

중간체로부터의 Fmoc 기를 에틸 아세테이트 중의 30% 디에틸아민으로 보호기체거시키는 것을 제외하고는, 화합물 1의 제조에 대해 상기한 바와 동일한 방법을 따라 화합물 10 및 18 [미국 펜실바니아주 킹 오브 프리시아 소재 베이켄 (Bachem)]으로부터 이 화합물을 조립하였다 (아래의 반응식 5 참조).

반응식 5



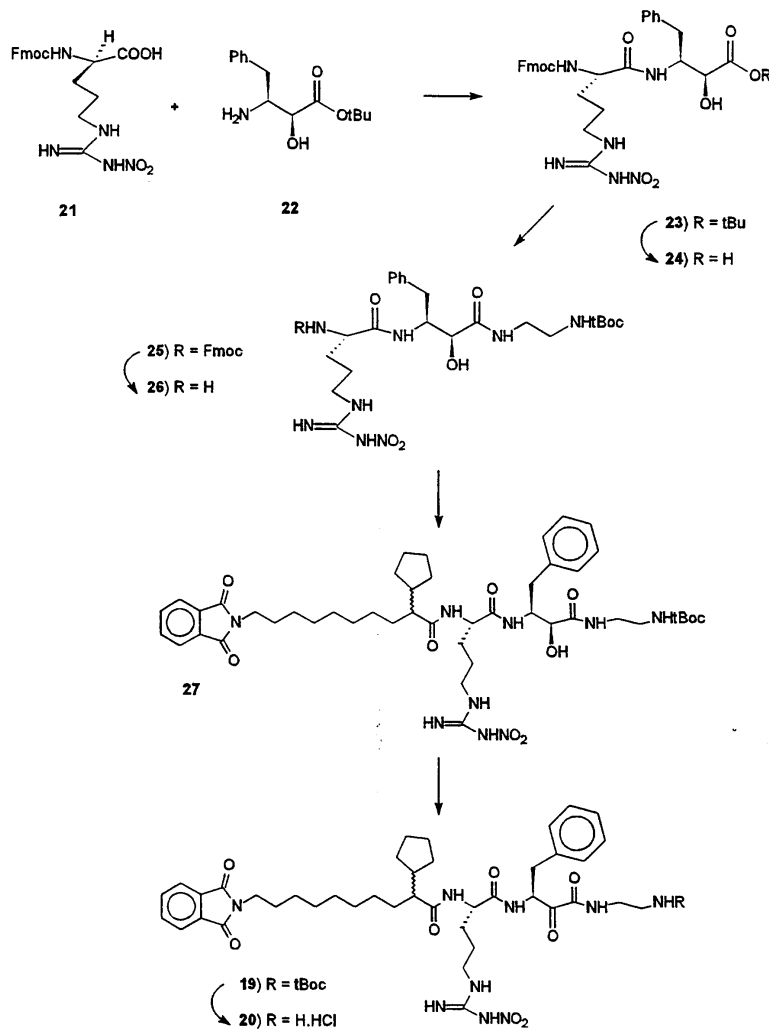
화합물 17: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (브로드 t, 1H), 7.85 (t, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 11H), 6.90 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.00 (t, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.50 (브로드 m, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.60-3.00 (m, 8H), 2.00-1.00 (m, 28H), 1.45 (s, 18H). MS  $m/e$  1099 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

<실시예 4>

화합물 19 및 20의 제조

화합물 19 및 20의 제조를 아래의 반응식 6에 나타낸다.

반응식 6



화합물 23의 제조

이 화합물을 앞에서 화합물 9의 합성에 대해 설명한 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 따라서 화합물 **21**의 0.532 g (1.2052 mmol) 및 **22**[영국 아빙돈 소재의 옥스포드 아시메트리 (Oxford Asymmetry)]의 0.334 g (1.3289 mmol)을 NMM/HOBt/BOP 존재하에 커플링시켜 화합물 **23**을 0.810 g 생성시켰다.

화합물 **23**: 백색 고상물; R<sub>f</sub> (TLC, 염화메틸렌 중의 5% 메탄올) 0.43; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (브로드, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.40-7.00 (m, 13H), 5.60 (브로드 d, 1H), 4.60 (브로드 q, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.10 (m, 3H), 3.25 (브로드, 2H), 2.90 (브로드 t, 2H), 2.00-1.20 (m, 5H), 1.30 (s, 9H). MS *m/e* 675 (M+H), 697 (M+Na).

화합물 24의 제조

화합물 **23** 0.437 g (0.6476 mmol), TFA 6 mL 및 염화메틸렌 6 mL의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. 용액을 진공하에 농축시켜 다음 단계에서 직접 사용되는 화합물 **24**를 0.401 g 생성시켰다; 분취액의 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 δ 1.30 ppm에서 tBu 피크가 없음을 보여주었다; MS *m/e* 619 (M+H).

화합물 25의 제조

이 화합물을 앞에서 화합물 9의 합성에 대해 설명한 바와 동일한 방법에 따라 합성하였다. 따라서 화합물 24의 0.397 g (0.6417 mmol) 및 7의 0.113 g (0.7053 mmol)을 NMM/HOBt/BOP 존재하에 커플링시켜 화합물 25를 0.340 g 생성시켰다: MS  $m/e$  660 (M-tBoc), 761 (M+H), 783 (M+Na). 이 물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

#### 화합물 26의 제조

화합물 25의 0.320 g (0.4206 mmol) 및 에틸 아세테이트 6 mL 중의 30% 디에틸아민을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. TLC는 출발 물질이 완전히 없음을 보여주었다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 이것을 석유 에테르로 수회 세척하여 다음 단계에서 직접 사용되는 화합물 26을 0.226 g 생성시켰다.

#### 화합물 27의 제조

이 화합물을 앞에서 화합물 9의 합성에 대해 설명한 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 따라서 화합물 2의 0.162 g (0.042 mmol) 및 26의 0.226 g (0.042 mmol)을 NMM/HOBt/BOP 존재하에 커플링시켜 조 생성물을 생성시키고, 이것을 예비 박층 크로마토그래피 (용출제: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 8% MeOH)로 정제시켜 화합물 27을 0.040 g 얻었다.

화합물 27: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (브로드, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60-7.00 (m, 10H), 6.70 (브로드, 1H), 4.50 (브로드, 2H), 4.10 (브로드, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.50-3.00 (일련의 m, 8H), 2.00-1.00 (일련의 m, 29H), 1.40 (s, 9H). MS  $m/e$  806 (M+H-tBoc), 906 (M+H), 928 (M+Na).

#### 화합물 19의 제조

이 화합물을 화합물 1의 합성에 대해 상기한 바와 동일한 방법(반응식 3)에 따라 제조하였다. 따라서 화합물 27 0.035 g의 데스-마틴 산화는 화합물 19를 0.023 g 생성시켰다.

화합물 19: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (브로드, 1H), 8.00-7.00 (일련의 m, 14H), 6.80 (브로드, 1H), 5.50 및 5.30 (2 세트의 브로드, 1H), 4.60 (브로드, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.50-3.10 (일련의 m, 7H), 3.00 (m, 1H), 2.00-1.00 (일련의 m, 28H), 1.40 (s, 9H). MS  $m/e$  926 (M+Na), 942 (M+K).

#### 화합물 20의 제조

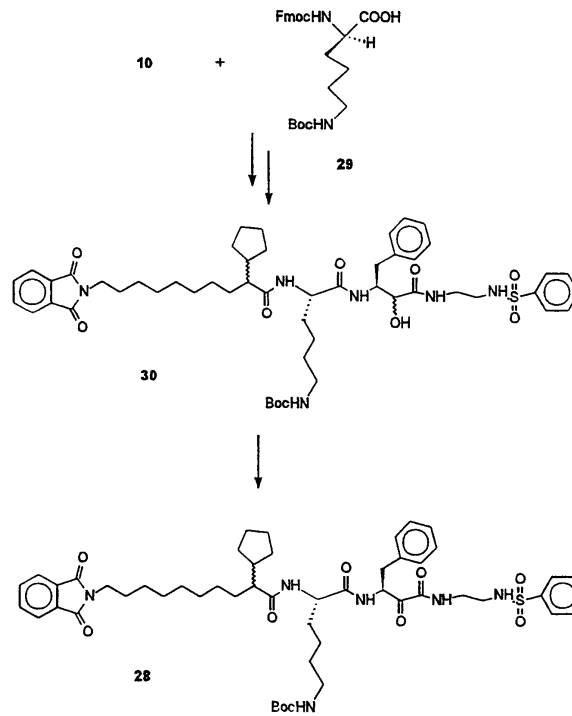
화합물 19(0.018 g)를 tBoc-보호기를 제거하여 (디옥산 중의 4 N HCl, 실온) 화합물 20을 0.015 g 얻었다.

화합물 20: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.60 (브로드, 1H), 8.40 (브로드, 1H), 8.20 (브로드, 1H), 8.00-7.00 (일련의 m, 15H), 5.20 (브로드, 1H), 4.20 (브로드, 2H), 3.70-2.70 (일련의 m, 9H), 2.00-0.90 (일련의 m, 28H). MS  $m/e$  804 (M+H).

#### 화합물 28의 제조

화합물 28의 제조를 아래의 반응식 7에 나타낸다.

반응식 7



화합물 28을 중간체 화합물 30으로부터 제조하고, 이 중간체 화합물은 다시 중간체 중의 1종으로부터의 Fmoc 기를 에틸 아세테이트 중의 30% 디에틸아민으로 보호기제거시키는 것을 제외하고는, 상기한 바와 동일한 방법 (반응식 3)을 따라 화합물 10 및 29 [미국 캘리포니아주 토란스 소재 스타 바이오케미칼즈 (STAR Biochemicals)]부터 제조하였다.

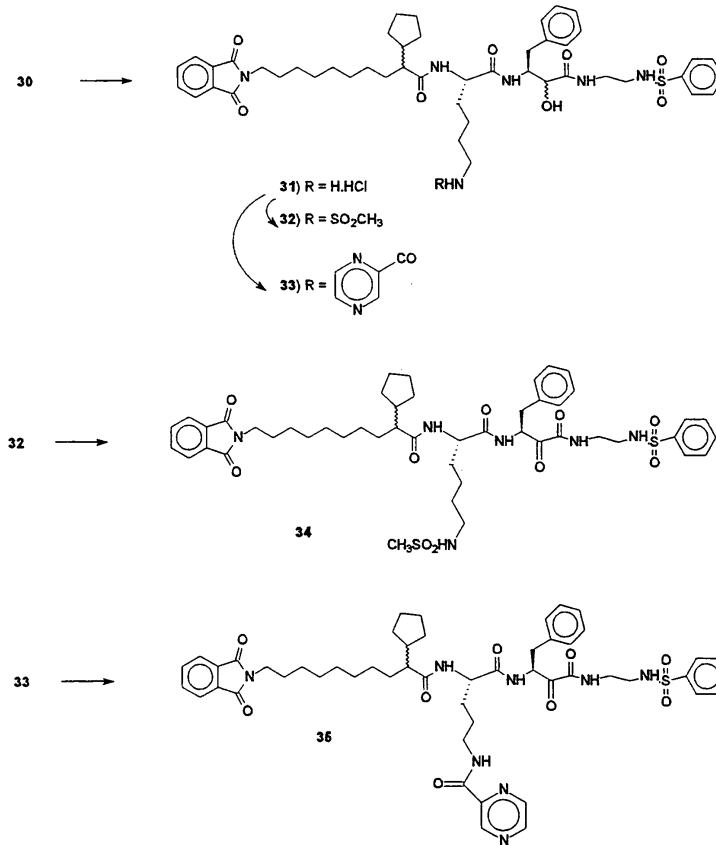
화합물 28: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.40 (브로드 d, 1H), 6.20 (브로드 d, 1H), 5.40 (브로드 d, 1H), 5.20 (브로드 d, 1H), 4.80 (브로드 d, 1H), 4.50 (브로드, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.40 (브로드, 2H), 3.30-2.90 (m, 6H), 2.00-1.00 (m, 30H), 1.60 (s, 9H). MS  $m/e$  871 (M+ H-tBoc), 971 (M+ H), 993 (M+ Na).

<실시예 6>

화합물 34 및 35의 제조

화합물 34 및 35의 제조를 아래의 반응식 8에 나타낸다.

반응식 8



화합물 34의 제조

화합물 30을 상기한 바와 같이 (반응식 3) 보호기를 제거하여 (디옥산 중에서의 4 N HCl, 실온, 1 시간) 아민 염 31을 생성시키고, 이것을 상기한 바와 같이 (반응식 2) 술폰닐화시켜 (Et<sub>3</sub>N, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C 내지 실온, 0.5 시간) 화합물 32를 생성시켰다. 화합물 32의 데스-마틴 산화시켜 화합물 34를 생성시켰다.

화합물 34: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ7.80 (d, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.40-7.00 (m, 10H), 6.80 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.00 (브로드 d, 1H), 5.40 (브로드, 1H), 5.20 (2 세트의 브로드 t, 1H), 4.50 (브로드 d, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.40 (브로드, 2H), 3.30-3.00 (브로드 m, 6H), 2.90 (d, 3H), 2.00-1.00 (m, 30H). MS *m/e* 949 (M+ H), 971 (M+ Na), 987 (M+ K).

화합물 35의 제조

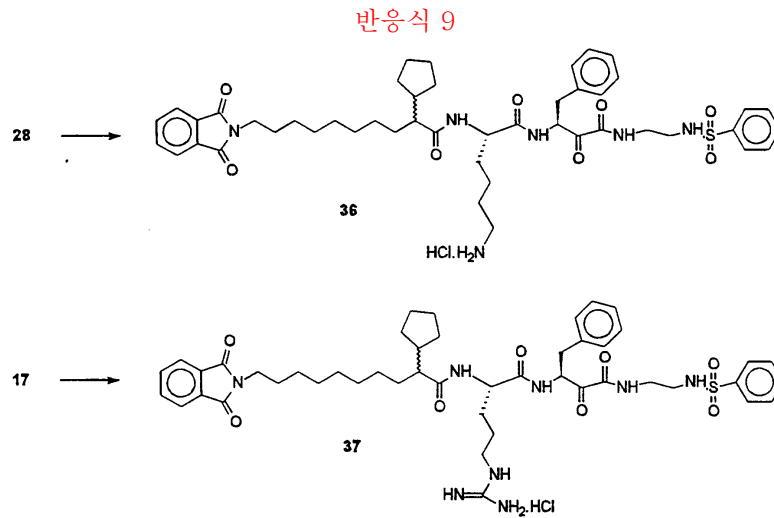
아민염인 화합물 31을 반응식 3에서 상기한 바와 같이 카르보닐화시켜 (피라진-2-카르복실산, NMM, HOBt, BOP, DMF, 0 °C 내지 실온, 1 시간) 화합물 33을 생성시켰다. 화합물 33의 데스-마틴 산화시켜 화합물 35를 생성시켰다.

화합물 35: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ9.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (2 세트의 브로드 t, 1H), 7.80-7.00 (m, 16H), 6.70 (t, 1H), 6.50 (브로드 d, 1H), 5.40 (브로드, 1H), 4.60 (브로드, 1H), t, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.40 (브로드, 2H), 3.30-2.80 (m, 6H), 2.00-1.00 (m, 30H). MS *m/e* 977 (M+ H), 999 (M+ Na), 1015 (M+ K).

<실시예 7>

화합물 36 및 37의 제조

화합물 36 및 37의 제조를 아래의 반응식 9에 나타낸다.



### 화합물 36의 제조

화합물 28(0.052 g)의 tBoc 보호기를 제거하여 (디옥산 중에서의 4 N HCl, 실온) 화합물 36을 0.041 g 생성시켰다.

화합물 36: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.65 (브로드, 1H), 8.20 (브로드 1H), 7.80 (브로드, 10H), 7.60 (브로드, 3H), 7.15 (브로드, 5H), 5.20 (브로드, 1H), 4.25 (브로드, 1H), 3.60-2.60 (일련의 브로드 m, 11H), 2.00-0.80 (m, 30H). MS *m/e* 871 (M+ H).

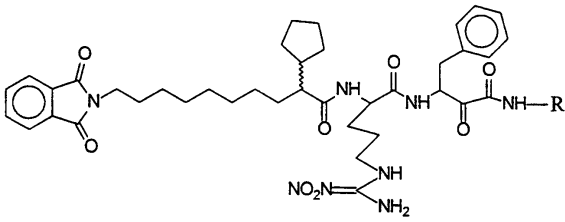
### 화합물 37의 제조

화합물 17(0.034 g)의 tBoc 보호기를 제거시켜 (디옥산 중에서의 4 N HCl, 실온, 밤동안) 화합물 36을 0.020 g 생성시켰다.

화합물 37: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)은 tBoc 기가 없음을 보여준다; MS *m/e* 899 (M+ H).

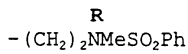
### <실시예 8>

### 화합물 38 및 39의 제조



화합물 번호

38



39



화합물 38 및 39를 상기한 방법에 따라 적절한 출발 물질로부터 합성하였다.

화합물 38: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ8.00-6.80 (일련의 m, 20H), 5.60 (브로드, 1H), 4.60 (브로드, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.50-2.90 (일련의 m, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.00-1.00 (일련의 m, 28H). MS *m/e* 958 (M+H), 980 (M+Na).

화합물 39: 백색 고상물 (부분입체이성질체 혼합물); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 스펙트럼은 2종의 이성체가 존재하기 때문에 복잡하다. MS *m/e* 872 (M+H).

<실시예 9>

MCP의 키모트립신 유사 활성의 분석

20S 형태의 MCP의 키모트립신 유사 촉매 활성을 본 명세서에서 참고문헌으로 인용하고 있는 미국 특허 제5,614,649호에 기재되어 있는 바와 같이, 사람의 간으로부터 잠복 상태로 단리한 효소를 사용하여 측정하였다.

DMSO 중에 용해시킨 억제제의 분취액 5 μL를 96웰 플레이트에 3배로 분주시켰다. MCP를 활성화 완충제 (20 mM 트리스 (pH 7.5), 0.04% SDS) 내로 희석시키고, 희석시킨 효소 85 μL 분취액을 억제제 함유 웰에 첨가하고, 혼합물을 27 °C에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. Suc-LLVY-AMC (최종 농도 100 μM) 10 μL를 첨가하여 반응을 개시시키고, 생성물 형성을 20분 동안에 걸쳐 1.5분 간격으로 시토플루오르 시리즈 (Cytofluor Series) 4000 플레이트 판독 형광계 (λ<sub>ex</sub> = 360 nm; λ<sub>em</sub> = 460 nm)를 사용하여 모니터하였다. 억제제 부재하에서의 기질 가수분해는 전체 분석 기간 동안에 걸쳐 직선이었다.

MCP 키모트립신 유사 활성의 억제를 억제제 부재하에서의 속도에 대한 억제제 존재하에서의 기질 가수분해 속도의 감소%로 계산하였다. 억제제에 대한 IC<sub>50</sub> 값 (50% 억제를 생성시키는 억제제의 농도에 상응함)을 7개 농도의 시험 화합물 존재하에서의 기질 가수분해 속도의 감소%로부터 구하였다. 그 결과를 억제 % 대 로그 억제제 농도로서 플롯팅하고, IC<sub>50</sub>을 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism) [미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 그래프패드 소프트웨어 인크. (GraphPad Software, Inc.)] 프로그램을 사용하여 아래에 나타난 4개의 파라미터 기호 방정식에 데이터를 적용시켜 계산하였다.

수학식 1

$$y = d + [(a-d) / (1 + x/c)]$$

파라미터 a,b,c 및 d는 다음과 같다: a는 억제제 부재하에서의 억제율%이고, b는 기울기이고, c는 IC<sub>50</sub>이고, d는 무한대 농도의 억제제에서의 억제율%이다.

결과를 본 발명의 실시예들을 열거한 표 I에 요약한다.

**[표 I]**  
본 발명의 화합물에 의한 MCP의 억제

화합물 번호	IC <sub>50</sub> nM
1	2
14	9
17	100 nM에서 34%
19	4
20	117
28	1000 nM에서 48%
34	71
35	139
36	39
37	100 nM에서 31%
38	19
39	5

<실시예 10>

**화합물 1의 생체내 항종양 활성**

- a. **물질:** 생체내 연구를 위해 사용된 화합물 1을 25% 솔루톨 (Solutol) 중에서 제제하였다.
- b. **세포주:** 쥐의 흑색종 세포주, B16-F0를 가습시킨 인큐베이터 내에서 37 °C에서 95% 공기/5% CO<sub>2</sub> 대기로 10% 태내 소 혈청 [미국 유타주 로간 소재의 하이클론 랩스 (Hyclone Labs)], 2 mM 글루타민 [미국 뉴욕주 롱 아일랜드 소재의 지브코비알엘 (GibcoBRL)], 페니실린 100 I.U./mL (지브코비알엘) 및 스트렙토마이신 100 µg/mL (지브코비알엘)를 함유하는 4.5 g/l 글루코오스 [미국 워싱턴 디씨 소재 셀그로/메디아테크 (Cellgro/Mediatech)]를 갖는 돌베코 변형 이글 배지 중에서 성장시켰다. 미코플라스마 및 설치류 바이러스 (MAP 시험)가 없는 세포를 결정하였다. 기하급수적으로 성장하는 세포를 따뜻한 트립신/EDTA (0.05%, 0.5 mM) (지브코비알엘) 5 mL를 사용하여 회수하였다. 완전 배지를 이용하여 총 부피를 10 mL로 하여 트립신을 중화시키고, 세포들을 혈구계로 계수하였다. 이어서 잠깐 동안 원심분리시켜 세포를 수집하고 세포 펠릿을 인산 완충된 염수 (지브코비알엘) 중에 재현탁시켜 1 x 10<sup>7</sup> 생 세포/ml의 최종 농도를 달성하였다.
- c. **동물:** 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재의 할란 스프래그 도울리 (Harlan Sprague Dawley)로부터 얻은 암컷 C57BL 생쥐 (20-25 g)를 우리 당 5마리의 생쥐로 유지하면서 시판되는 먹이 및 물을 마음대로 먹을 수 있도록 하였다. 동물을 습도 및 온도 조절되는 상태 하에서 가두어 명/암 주기를 12 시간 간격으로 설정하였다. 생쥐를 실험 조작 전 1주일 동안 격리시켰다.
- d. **종양 세포 이식 및 성장:** 상기한 바와 같이 배양시킨 기하급수적으로 성장하는 B16-F0 세포를 수확하여 생쥐의 우측 옆구리 내로 주입시켰다 (1 x 10<sup>6</sup> 세포/생쥐). 0.01 내지 0.3 cm<sup>3</sup> 크기의 종양을 갖는 50 마리의 동물을 각각 10 마리씩 5개의 군으로 나누었다. 화합물 1을 10 mg/kg/일의 투여량으로 복강내 투여하고, 부형제 (25% 솔루톨)를 1 ml/kg/일의 투여량으로 복강내 투여하였다.

e. 종양 측정: 2 내지 3일마다 버어니어 캘리퍼를 사용하여 종양을 측정하였다. 종양 부피를 하기 식을 사용하여 계산하였다.

### 수학식 2

$$V (\text{cm}) = .5236 \times \text{길이 (cm)} \times \text{폭 (cm)} [\text{길이 (cm)} + \text{폭 (cm)}/2]$$

생체내 연구 결과를 도 1에 제공하는데, 도 1에서 "x"는  $p < 0.05$ 를 나타내고; "xx"는  $p < 0.01$ 를 나타내고; 및 "xxx"는  $p < 0.001$ 를 나타내며, 모두 뉴먼-케올스 (Newman-Keols) 시험에 의한 부형제에 대한 상대치이다.

결과는 화합물 1이 종양 부피를 감소시키는데 유효함을 보여준다.

본 특허 문헌에서 언급한 특허, 출원, 및 인쇄물들 각각은 그의 전체 내용이 본 명세서에서 참고문헌으로 인용된다.

당 업계의 통상의 숙련인들이 인식할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 본질을 벗어나지 않고서도 본 발명의 바람직한 실시태양에 대한 많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 변형들은 본 발명의 범위 내에 속한다.

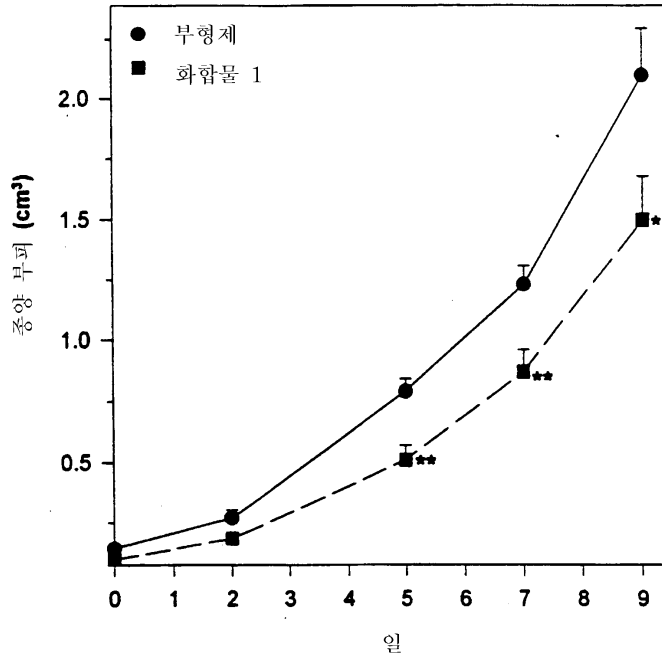
### 도면의 간단한 설명

도 1은 B16-F0 쥐의 흑색종 종양을 갖는 암컷 C57BL 생쥐를, 부형제 단독 또는 화합물 1을 10 mg/kg/일로 9일 동안 복강내 처리한 생체내 연구로부터 얻은 결과를 보여준다.

도면

도면1

프로테아좀 억제제의 항종양 성장 활성



B16-F0 쥐의 흑색종 종양을 갖는 암컷 C57BL 생쥐를 부형제 단독 또는 화합물 1을 10 mg/kg/일로 복강내로 9일 동안 처리하였다.

종양 측정치는 표시된 바와 같이 규칙적 간격으로 측정하였다.

측정값은 종양 부피의 평균 ± 표준편차이다.

\*=p<0.05; \*\*=p<0.01; 뉴먼-케일스 시험에 의한.