(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 471/08

(11) 공개번호 특2001-0071920
(43) 공개일자 2001년07월31일

(21) 출원번호 10-2001-7000654
(22) 출원일자 2001년01월16일
번역문 제출일자 2001년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/15965
(86) 국제출원출원일자 1999년07월15일
(87) 국제공개번호 WO 2000/04020
(87) 국제공개일자 2000년01월27일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 남아프리카, 인도네시아, 인도, 그레나다, 유고슬라비아, 짐바브웨, 가나, 감비아, 크로아티아, 시에라리온,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/093,299 1998년07월17일 미국(US)
60/132,884 1999년05월06일 미국(US)

(71) 출원인 아구론 파마슈티컬스, 인크.
개리 이. 프라이드만
미국 캘리포니아 92037-1020 라졸라 노스 토레이 파인스 로드 10350

(72) 발명자 가또, 스스무
일본 569 오사까후 다까쯔끼시 무라사끼쪼 1-1 재팬 토바코 인크.
가와까미, 히로시
일본 569 오사까후 다까쯔끼시 무라사끼쪼 1-1 재팬 토바코 인크.
다다, 히로끼
일본 569 오사까후 다까쯔끼시 무라사끼쪼 1-1 재팬 토바코 인크.
린턴, 마리아, 안젤리카
미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 레드 세다 드라이브 11320
칼리시, 빈센트
미국 21401 메릴랜드주 애나폴리스 두보이스 로드 344
태트락, 존, 하워드
미국 92083 캘리포니아주 비스타 화이트 버치 드라이브 1926
빌라프란카, 제이., 어니스토
미국 92103 캘리포니아주 샌디에고 어파스 스트리트 1282

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 뉴우런 성장 및 연장을 자극하는 화합물, 조성물 및 방법

요약

본 발명은 FK-506 결합 단백질 (FKBP)의 펩티딜-프롤릴 이소머라제 (로타마제) 효소 활성을 억제하는 화합물 및 이 화합물로 이루어지는 조성물을 제공한다. FKBP 억제 화합물은 비시클릭[3.3.1], [4.3.1] 또는 폴리시클릭 아자아미드 핵을 갖는다. 이 화합물을 함유하는 제약 조성물은 신경세포에서 신경세포돌기 성장을 자극하고 신경 재생을 증강시키는 것을 돕는다. 이 조성물로 신경세포를 치료하는 방법은 질환 및 물리적 외상으로 인한 뉴우런 손상의 수복을 촉진시키는 데 유용하다.

색인어
로타마제 억제 화합물

명세서

기술분야

본원은 1998년 7월 17일자로 출원된 카토(Katoh) 등의 미합중국 특허 출원 제 60/093,299 호와 관련있다.

본 발명은 신경세포에서 신경세포돌기의 성장을 자극하여 신경을 재생시키기 위한 방법, 제약 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명의 조성물은 FK-506 결합 단백질 (FKBP)과 연관된 펩티딜-프롤릴 이소머라제 (로타마제) 효소 활성을 억제하는 화합물을 포함한다. 본 발명의 방법은 로타마제 억제 화합물을 포함하는 조성물로 신경세포를 처리하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법은 질병 또는 물리적 외상으로 인한 뉴우런 손상의 수복(修復)을 촉진시키는 데 이용될 수 있다.

배경기술

임뮤노필린은 시클로스포린 A, FK-506 및 라파마이신과 같은 주요 면역억제제 약물의 수용체로서 작용하는 가용성 단백질의 부류이다. 특히 관심을 끄는 임뮤노필린은 FK-506 결합 단백질(FKBP)이다. 신경계에서의 임뮤노필린의 역할을 검토하기 위해서는 솔로몬(Solomon) 등의 문헌 [" Immunophilins and the Nervous System " Nature Med., 1(1), 32-37(1995)]을 참조한다.

12-킬로달톤 FK-506 결합 단백질인 FKBP12은 FK-506과 높은 친화도로 결합한다. 이러한 결합은 마이크로열량측정법 및 방사표지된 FK-506, 예를 들면 [^{3}H]디히드로-FK-506 (참조: 시에키에르카(Siekierka) 등,Nature, 341, 755-57 (1989) 및 스테이너(Steiner) 등, 미합중국 특허 제 5,696,135 호) 및 32-[1-^{14}C]-벤조일-FK-506 (참조: 하딩(Harding) 등,Nature, 341, 758-60 (1989))을 이용하여 직접 측정하였다. FKBP에 대한 다른 화합물의 결합 친화도는 상기 시에키에르카 등의 문헌 또는 하딩 등의 문헌에 기재된 바와 같이 트리튬화 또는 ^{14}C-표지화 FK-506을 이용하여 경쟁 결합 분석으로부터 또는 마이크로열량측정법에 의해 직접 결정될 수 있다.

FK-506 결합 단백질 FKBP12는 다양한 중요 세포 기능에 참여한다. FKBP12는 펩티딜-프롤릴 결합의 시스-트랜스 이성질체화를 촉매한다. 또, 이 펩티딜-프롤릴 이소머라제 효소 활성은 로타마제 활성이라고도 불린다. 이 활성은 당업계에 공지된 방법(피셔(Fischer) 등의Biochim. Biophys. Acta791, 87 (1984); 피셔 등의Biomed. Biochim. Acta 43, 1101 (1984); 및 피셔 등의 Nature 337, 476-478 (1989))에 의해 쉽게 분석된다. 아미스테드(Armistead) 등의 미합중국 특허 제 5,192,773 호 및 미합중국 특허 제 5,330,993 호는 많은 화합물의 로타마제 억제 활성과 상관있는 FKBP 결합 친화도를 보고한다.

FK-506, 및 FKBP와 경쟁적으로 FKBP와 결합하는 화합물은 신경세포에서 신경세포돌기(액손)의 성장을 자극한다 (참조: 스테이너 등의 미합중국 특허 제 5,696,135 호 참조). 리온스(Lyons) 등의 문헌 (Proc. Natl. Acad. Sci US A, 91, 3191-95 (1994))은 FK-506이 쥐의 호크롬성세포종 세포주에서 신경세포돌기 성장을 자극함에 있어서 신경성장인자(NGF)의 효능을 증진 또는 상승시키는 작용을 한다는 것을 입증한다. 이러한 신경세포돌기 성장의 자극 메카니즘은 신경성장인자의 작용을 10 배 내지 100 배 상승시키는 것으로 보인다.

실험에 의하면, FKBP에 대한 FK-506의 결합을 경쟁적으로 억제하는 화합물에 의한, 그리고 FK-506에 의한 FKBP의 펩티딜-프롤릴 이소머라제 (로타마제) 효소 활성의 억제 효력은 신경세포돌기 성장 자극에 대한 활성과 상관있다. 로타마제 억제와 향신경성 작용과의 밀접한 상관관계 때문에, 로타마제가 단백질 기질을 신경조직 성장을 촉진하는 형태로 전환시킬 수 있다고 제안되었다 (참조: 미합중국 특허 제 5,696,135 호). 예를 들면, FKBP12는 세포내 칼슘 이온 채널-리아노딘 수용체(RyR) 및 이노시톨 1,4,5-트리포스페이트 수용체 (IP_3R)와 결합 착물을 형성하여(참조: 쟈야라만(Jayaraman) 등,J. Biol. Chem., 267,9474-9477 (1992); 카메론(Cameron) 등,Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 92, 1784-1788 (1995)), 칼슘 방출의 안정화를 돕는 것으로 밝혀졌다. RyR 및 IP_3R에 대해서는, FK-506 및 라파마이신이 이들 수용체로부터 FKBP12를 해리시킬 수 있다는 것이 입증되었다. 두 경우에 있어서, FKBP12의 " 스트리핑 " 은 칼슘 채널의 증가된 누설 및 낮은 세포내 칼슘 농도를 초래한다. 칼슘 유량은 신경세포돌기 성장 자극과 연관있을 수 있다고 제안되었다.

또한, FK-506-FKBP 결합 착물은 칼시뉴린(세포질 포스파타제)과 결합하여 그를 억제한다. 칼시뉴린의 포스파타제 활성은 탈인산화 및 후속하는 활성화된 T 세포의 핵 인자(NF-AT)의 핵으로의 전위에 필요하다(참조: 플래네이건(Flanagan) 등,Nature, 352, 803-807 (1991) 참조). NF-AT는 인터루킨-2 유전자 활성화를 개시하고, 이어서 T 세포 증식을 매개하는 전사인자이고; 이들 단계는 면역 반응의 활성화에 중요하다. 칼시뉴린 억제 활성은 FK-506 및 관련 화합물의 면역억제활성과 상관있다.

그러나, 칼시뉴린 억제는 신경세포돌기 성장 자극과는 상관없다. 따라서, 향신경성이지만 비면역억제성이어야 하기 때문에, 로타마제에 대해서는 효력있는 억제제이지만 칼시뉴린에 대해서는 강한 억제제가 아닌 화합물이 필요하다.

이러한 향신경성제는 부상 또는 당뇨병과 같은 질환으로 인한 말초신경 손상, 졸중과 연관된 뇌 손상을 포함하는 뉴우런 수복이 도움이 될 수 있는 다양한 병리학적 증상, 및 파킨슨씨병, 알쯔하이머병 및 근위축성측삭경화증(ALS)을 포

함하는 신경변성과 관련된 신경학적 질환의 치료를 위해 신경세포돌기 성장을 증강시키고 따라서 뉴우런 성장 및 재생을 촉진시키는 치료 용도를 발견하는 것이 요망된다. 게다가, 이러한 용도는 면역억제 효과와 연관없는 것이 바람직한데, 그 이유는 면역억제제의 장기간 사용은 신장 독성, 신경학적 결손 및 고혈압증과 같은 부작용과 연관있기 때문이다.

로타마제 효소 활성에 대한 다양한 억제제, FKBP 결합 화합물 또는 면역조절 화합물은 공지되어 있다. 예를 들면, 미합중국 특허 제 5,192,773 호, 제 5,330,993 호, 제 5,516,797 호, 제 5,612,350 호, 제 5,614,547 호, 제 5,622,970 호, 제 5,654,332 호, 제 5,665,774 호, 제 5,696,135 호 및 제 5,721,256 호를 참조한다. 또, 국제 공개 제 96/41609 호, 제 96/40633 호 및 제 96/40140 호도 참조한다.

신경세포돌기 성장을 자극함으로써 치료될 수 있는 여러 질환 및 이러한 특성을 가진 것으로 알려진 비교적 낮은 효력의 FKBP12 결합 화합물에 비추어 볼 때, 추가의 향신경성 로타마제 결합 화합물이 필요하다. 이러한 화합물은 제약 제제에 사용하기에 적합한 물리적 및 화학적 특성, 예를 들면 생체이용가능성, 반감기 및 활성 부위로의 효과적인 전달을 가질 것이 요구될 것이다. 요구되는 특성에 비추어 볼 때, 작은 유기 분자가 단백질보다 바람직하다. 게다가, 이러한 화합물은 유의한 면역억제 활성이 없는 것이 요구될 것이다.

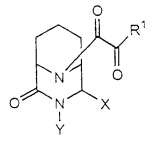
발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은 저분자 향신경성제를 제공하는 것이다. 추가 목적은 비면역억제제인 로타마제 결합 화합물을 얻는 것이다. 본 발명의 또다른 목적은 이러한 화합물을 합성하기 위한 효과적인 방법 또는 그를 위한 유용한 중간체를 제공하는 것이다. 본 발명의 또다른 목적은 신경통, 근이영양증, 벨마비, 중증성 근무력증, 파킨슨씨병, 알쯔하이머병, 다발성경화증, ALS, 졸중 및 졸중과 연관된 허혈, 감정성정신신경증, 다른 신경 변성 질환, 운동성뉴우런 질환 및 척수 부상을 포함한 신경 부상을 포함하는(이에 제한되지 않음) 증상의 결과로 인한 또는 그러한 증상과 연관된 신경학적 외상 또는 질환을 갖는 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

이러한 목적은 뉴우런의 성장 및 재생을 자극하는 데 사용될 수 있는 본 발명의 로타마제 결합제에 의해 달성되었다. 뉴우런 성장 및 재생의 치료적 자극을 필요로 하는 환자에게 이러한 약제를 투여하면 부상 또는 당뇨병과 같은 질환으로 인한 말초신경 손상, 졸중과 연관된 뇌 손상을 포함하는 신경 수복이 도움이 될 수 있는 다양한 병리학적 증상, 및 파킨슨씨병, 알쯔하이머병 및 근위축성측삭경화증을 포함한 신경변성과 관련된 신경학적 질환의 치료에 효과적인 치료를 제공한다.

일반적인 실시태양에서, 본 발명의 로타마제 결합제는 하기 화학식 (I-a)의 화합물을 포함한다.

화학식 I-a



상기 식에서,

R^1은 수소, 치환 및 비치환 알킬, 알케닐, 아릴, C_3-C_8-시클로알킬 및 C_5-C_7-시클로알케닐기, 및 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$으로부터 선택되는 것이고, 여기서, 알킬 및 알케닐기는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_4-C_6-시클로알케닐 또는 히드록시로 임의로 치환되고, 아릴기는 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 또는 페닐로 임의로 치환되고, 시클로알킬 및 시클로알케닐기는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시 또는 히드록시로 임의로 치환되고, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 저급 알킬이거나, 또는 R^{11} 및 R^{12}는 그들이 결합된 원자와 함께 시클로알킬을 형성하고, R^{13}은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 또는 $(CH_2)_n-O-W^1$ (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이고, W^1은 R^2 또는 $C(O)R^2$이고, R^2는 1 또는 2 개의 메톡시기로 임의로 치환되는 C_1-C_3-알킬임)이고,

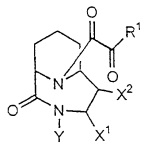
X는 수소, 시아노, C_1-C_2-알킬옥시, 디메톡시메틸 및 산소로부터 선택되는 것이고, 여기서, X가 산소일 때, C-X 결합 (즉, X를 고리 탄소 원자와 연결시키는 결합)은 이중 결합이고,

Y는 수소, 알킬, 알케닐 및 시클로알킬로부터 선택되는 것이고, 여기서 알킬, 알케닐 및 시클로알킬기는 치환 및 비치환 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시, 히드록시, $(CH_2)_p-O-W^2$ 및 $(CH_2)_p-N-W^2$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2는 R^3 또는 $C(O)R^3$이고, R^3은 알킬, 아릴 또는 알콕시로 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 아릴임)로부터 선택되는 치환체로 1 개 이상의 위치에서 임의로 치환되고,

X 및 Y는 Y가 연결된 고리 구조의 질소 헤테로원자와 함께(상기 화학식 (I-a)에 나타냄) O 및 N으로부터 선택되는 1 개의 추가 헤테로원자(즉, 고리 구조의 질소 원자 이외의 1 개의 헤테로원자)를 임의로 함유하는 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하고, 여기서 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리는 J, K 및 L로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서, J, K 및 L은 독립적으로 산소, 또는 C_3-C_5-시클로알킬, 메톡시, 메톡시페닐 또는 디메톡시페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되는 C_3-C_5-시클로알킬 또는 C_1-C_5-알킬이거나, 또는 J 및 K는 함께 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 산소, 질소, 탄소 또는 황을 통해 페닐 고리에 연결되는 적당한 치환체로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 임의로 치환되는 페닐 고리를 형성한다.

다른 일반적인 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 (I-b)의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I-b



상기 식에서,

R^1은 수소, 치환 및 비치환 알킬, 알케닐, 아릴, C_3-C_8-시클로알킬 및 C_5-C_7-시클로알케닐기, 및 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$으로부터 선택되는 것이고, 여기서, 알킬 및 알케닐기는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_4-C_6-시클로알케닐 또는 히드록시로 임의로 치환되고, 아릴기는 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 또는 페닐로 임의로 치환되고, 시클로알킬 및 시클로알케닐기는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시 또는 히드록시로 임의로 치환되고, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 저급 알킬이거나, 또는 R^{11} 및 R^{12}는 그들이 결합된 원자와 함께 시클로알킬을 형성하고, R^{13}은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 또는 $(CH_2)_n-O-W^1$ (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이고, W^1은 R^2 또는 $C(O)R^2$이고, R^2는 1 또는 2 개의 메톡시기로 임의로 치환되는 C_1-C_3-알킬임)이고,

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 수소, 시아노, C_1-C_2-알킬옥시, 디메톡시메틸 및 산소로부터 선택되는 것이고, 여기서, X^1 또는 X^2가 산소일 때, C-X 결합 (즉, X^1 또는 X^2를 고리 탄소 원자와 연결시키는 결합)은 이중 결합(즉, X^1 또는 X^2는 ="O임)이거나," 또는 X^1 및 X^2는 함께 원자가 결합을 형성하고,

Y는 수소, 알킬, 알케닐 및 시클로알킬로부터 선택되는 것이고, 여기서 알킬, 알케닐 및 시클로알킬기는 치환 및 비치환 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시, 히드록시, $(CH_2)_p-O-W^2$ 및 $(CH_2)_p-N-W^2$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2는 R^3 또는 $C(O)R^3$이고, R^3은 알킬, 아릴 또는 알콕시로 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 아릴임)로부터 선택되는 치환체로 1 개 이상의 위치에서 임의로 치환되고,

X^1 및 X^2 중 하나 및 Y는 Y가 연결된 고리 구조의 질소 헤테로원자와 함께(상기 화학식 (I-b)에 나타냄) O 및 N으로부터 선택되는 1 개의 추가 헤테로원자(즉, 고리 구조의 질소 원자 이외의 1 개의 헤테로원자)를 임의로 함유하는 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하고, 여기서 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리는 J, K 및 L로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서, J, K 및 L은 독립적으로 산소, 또는 C_3-C_5-시클로알킬, 메톡시, 메톡시페닐 또는 디메톡시페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되는 C_3-C_5-시클로알킬 또는 C_1-C_5-알킬이거나, 또는 J 및 K는 함께 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 산소, 질소, 탄소 또는 황을 통해 페닐 고리에 연결되는 적당한 치환체로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 임의로 치환되는 페닐 고리를 형성한다.

또, 본 발명의 로타마제 억제제는 상기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 유도체를 포함한다.

또한, 본 발명은 신경통, 근이영양증, 벨마비, 중증성 근무력증, 파킨슨씨병, 알쯔하이머병, 다발성경화증, 근위축성측삭경화증(ALS), 졸중 및 졸중과 연관된 허혈, 감정성정신신경증, 다른 신경변성 질환, 운동성뉴우런 질환 및 척수 부상을 포함한 신경 부상을 포함하는(이에 제한되지 않음) 증상의 결과로 인한 또는 그러한 증상과 연관된 신경학적 외상 또는 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 상기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물 또는 그의 전구약물, 제약학적 활성 대사물, 또는 제약학적으로 허용되는 (비독성) 염을 투여하는 것으로 이루어진다. 또한, 이러한 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 상기 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물 또는 그의 전구약물, 제약학적 활성 대사물, 또는 제약학적으로 허용되는 염을 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 및 (또는) 치료적 유효량의 신경 성장 인자, 인슐린 성장 인자 및 그의 활성 절단 유도체, 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 뇌 유래 향신경성 인자, 모양체 향신경성 인자, 신경교세포주 유래 향신경성 인자, 뉴로트로핀-3 및 뉴로트로핀 4/5로부터 선택되는 향신경성 인자와 함께 포함하는 조성물을 투여하는 것으로 이루어진다.

또, 본 발명은 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 FKBP 조절 화합물을 제조하는 데 유용한 하기 화학식 (II), (III) 및 (IV)의 중간체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 중간체를 이용하여 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 특징, 목적 및 잇점은 후술하는 본 발명의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

상세한 설명 및 바람직한 실시태양

본 발명의 FKBP 억제제 :

본 명세서에서 사용된 다음 용어들은 달리 언급되지 않는 한 정의된 의미를 갖는다.

"알킬"이라는 용어는 탄소 원자 수 1 내지 10의 분지쇄 또는 직쇄 파라핀성 탄화수소기(포화 지방족기)를 의미하는 것으로서, 일반적으로 식 C_kH_{2k+1} (여기서, k는 1 내지 10의 정수임)로 나타내어질 수 있다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 헥실 및 그의 단순 지방족 이성질체를 포함한다. "저급 알킬"이라는 용어는 탄소 원자 수 1 내지 8의 알킬(즉, C_1-C_8-알킬)을 나타낸다.

"알케닐"이라는 용어는 탄소 원자수 2 내지 10의 분지쇄 또는 직쇄 올레핀성 탄화수소기(1 개 이상의 이중 결합을 갖는 불포화 지방족기)를 의미한다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부테닐 및 다양한 이성질체 펜테닐 및 헥세닐 (시스 및 트랜스 이성질체를 포함함)을 포함한다.

"알콕시"라는 용어는 O-알킬(여기서, "알킬"은 상기 정의한 바와 같음)을 의미한다. "저급 알콕시"라는 용어는 탄소 원자 수 1 내지 4의 알킬 부분을 함유하는 알콕시기를 의미한다.

"알케닐옥시"라는 용어는 O-알케닐(여기서, "알케닐"은 상기 정의한 바와 같음)을 의미한다.

"아릴"이라는 용어는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 방향족 고리 부분, 예를 들면 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피리딜, 피리디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, H-테트라졸-5-일, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐(티아나프테닐) 등을 의미한다. 표시된 경우, 아릴 부분은 1 개 이상의 치환체, 예를 들면 할로겐 (F, Cl, I, Br), 저급 알킬, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CO_2H$, -O-저급알킬, 아릴, -O-아릴, 아릴-저급 알킬, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$ 등으로 임의로 치환될 수 있다. 또, 아릴 부분은 2 개의 치환체에 의해 치환되어 브리지, 예를 들면 $-O-(CH_2)_z-O-$ (여기서, z는 1 내지 3의 정수임)를 형성할 수 있다.

"아릴-저급 알킬"이라는 용어는 아릴로 치환된 저급 알킬(상기 정의된 바와 같음)을 의미한다.

"아릴옥시"라는 용어는 O-아릴(여기서, "아릴"은 상기 정의된 바와 같음)을 의미한다.

"시클로알킬"이라는 용어는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄소환 고리 구조를 의미하고, 여기서, 각각의 고리는 5 내지 7 개의 탄소 원자를 가지고, 포화된 것이다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 아다만틸을 포함한다. 표시된 경우, 시클로알킬은 1 개 이상의 적당한 치환체, 예를 들면, 할로겐, 알킬, -OR 또는 -SR (여기서, R은 알킬 또는 아릴임)로 치환될 수 있다.

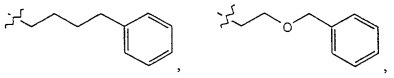
"시클로알케닐"이라는 용어는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄소환 고리 구조를 의미하고, 여기서 각각의 고리는 5 내지 7 개의 탄소 원자를 가지고, 1 개 이상의 고리가 부분적으로 불포화되거나 또는 1 개 이상의 이중결합을 갖는다.

"헤테로시클"이라는 용어 (또는 고리 구조와 관련하여 "헤테로"라는 접두사)는 O, N 및 S로부터 선택되는 1 개 이상의 헤테로원자(비탄소 고리 원자)를 함유하는 고리 구조를 의미한다. 따라서, "헤테로시클로알킬"이라는 용어는 1 개 이상의 고리 탄소 원자가 O, N 및 S로부터 선택되는 헤테로원자로 치환된 시클로알킬을 의미한다.

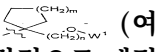
본 발명의 로타마제 억제 화합물은 상기 화학식 (I-a) 및 (I-b)로 나타내어진다. 바람직하게는, 로타마제 억제 화합물은 FKBP, 특히 FKBP12의 로타마제(펩티딜-프롤릴 이소머라제) 효소 활성을 억제한다. 화학식 (I-a) 및 (I-b)의 화합물 이외에, 본 발명의 로타마제 억제제는 이러한 화합물의 전구 약물, 제약학적 활성 대사물 및 제약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 같은 제약학적으로 허용되는 유도체를 포함한다.

상기 화학식 (I-a) 및 (I-b)에 의해 나타내어지는 화합물의 바람직한 실시태양에서, X, X^1 및 X^2는 수소 또는 산소이거나, 또는 X^1 및 X^2는 원자가 결합을 형성한다.

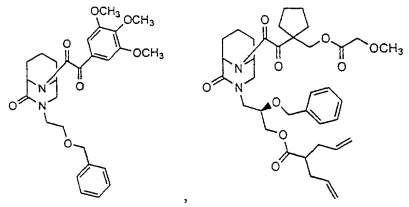
화학식 (I-a) 및 (I-b)로 나타내어지는 바람직한 화합물에서, Y는 치환 및 비치환 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시, 히드록시, $(CH_2)_p-O-W^2$ 및 $(CH_2)_p-N-W^2$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2는 R^3 또는 $C(O)R^3$이고, R^3은 알킬, 아릴 또는 알콕시로 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 아릴임)로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체를 갖는 알킬이다. 더 바람직한 실시태양에서, Y는 하기 식으로 나타내어지는 것이다.



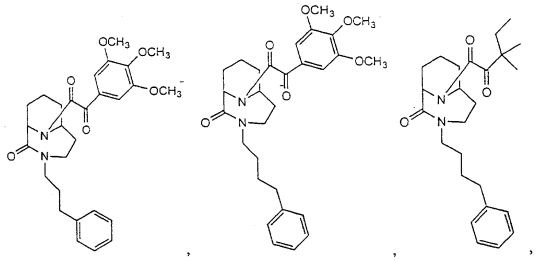
다른 바람직한 실시태양에서, X, 또는 X^1 및 X^2 중의 하나, 및 Y는 임의의 중개 고리 원자와 함께 치환 또는 비치환 피페리딘 또는 피페라진 고리를 형성한다.

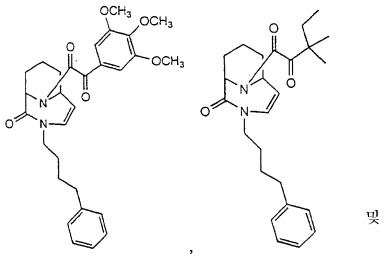
상기 화학식 (I-a)로 나타내어지는 화합물의 경우, R^1은 바람직하게는 3,4,5-트리메톡시페닐;  (여기서, m은 1 또는 2이고, n은 0, 1 또는 2임); 및 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ (여기서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 메틸 및 에틸로부터 선택되는 것이고, R^{13}은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 또는 $(CH_2)_n-O-W^1$ (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3임)으로부터 선택되는 것임)로부터 선택된다. 상기 식에서, W^1은 R^2 또는 $C(O)R^2$ (여기서, R^2는 바람직하게는 1 또는 2 개의 메톡시기로 임의로 치환되는 C_1-C_3-알킬임)이다.

상기 화학식 (I-a)로 나타내어지는 화합물의 특히 바람직한 부류는 하기 식으로 나타내어지는 것이다.

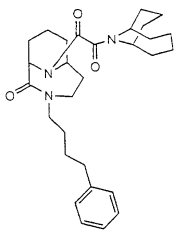


상기 화학식 (I-b)로 나타내어지는 화합물의 특히 바람직한 부류는 하기 식으로 나타내어지는 것이다.





및



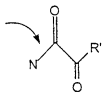
또, 본 발명의 화합물은 화학식 (I-a) 및 (I-b)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 유도체를 포함한다. "제약학적으로 허용되는 유도체"는 본 발명의 화합물의 전구 약물, 제약학적 활성 대사물, 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 수화물을 나타낸다. 이러한 화합물은 환자에게 투여되었을 때, 직접 또는 간접적으로 본 발명

의 화합물, 또는 그의 대사 잔기 또는 생성물을 생성할 수 있어서, FKBP 로타마제 활성을 억제하거나 또는 신경세포돌기 성장을 촉진 또는 증강한다.

화학식 (I-a) 및 (I-b)의 화합물은 제약학적으로 허용되는 염 형태로 제약 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 염은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래되는 것이 바람직하다. 산염의 예로는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 염기염의 예로는 암모늄염, 나트륨 및 칼륨염과 같은 알칼리금속염, 칼슘 및 마그네슘염과 같은 알칼리토금속염, 디시클로헥실아민염, N-메틸-D-글루코사민염 과 같은 유기 염기와의 염, 및 아르기닌 및 리신과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 또, 염기 질소 함유기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드와 같은 저급 알킬 할라이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트와 같은 디알킬 술페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 장쇄 할라이드; 및 벤질 및 펜에틸 브로마이드와 같은 아랄킬 할라이드와 같은 물질로 4급화될 수 있다. 물 또는 오일 가용성 또는 분산성 생성물은 이러한 염들로부터 제조될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 선택적 생물학적 특성을 증진시키기 위해 적당한 관능기를 부가함으로써 개질시킬 수 있다. 이러한 개질은 당업계 숙련자의 권한 내의 것이며, 주어진 생물학적 계(예: 혈액, 임파계, 중추신경계)로의 생물학적 침투를 증가시키는 것, 구강내 이용가능성을 증가시키는 것, 주사 투여를 허용하도록 가용성을 증가시키는 것, 대사를 변경시키는 것 및 분비 속도를 변경시키는 것을 포함한다.

본 명세서에 기재된 화합물 중 몇몇은 1 개 이상의 비대칭 중심을 함유하고, 따라서 에난티오머, 디아스테레오이소머, 로타머 및 다른 입체이성질체 형태를 발생시킬 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 입체이성질체 및 그들의 라세미 및 광학적 순수 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학 활성 (R) 및 (S) 이성질체는 키랄 신톤(synthon) 또는 키랄 시약을 이용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술을 이용하여 분해될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀성 이중결합을 함유하는 경우, 그들은 E 및 Z 기하 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 게다가, 본 발명은 이러한 모든 가능한 로타머, 특히 다음과 같이 결합 주위에서 상이한 배향을 갖는 것들을 포함하는 것을 의미한다.

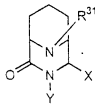


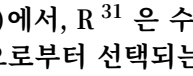
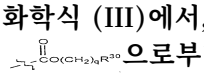
게다가, 본 명세서에서 언급된 화학 구조식은 호변이성질체 현상을 나타낼 수 있다. 본 명세서의 구조식 그림은 가능한 호변이성질체 형태 중 하나만을 나타내기 때문에, 본 발명은 공지 방법으로 또는 기재된 수단을 이용하여 생성될 수 있는 어떠한 호변이성질체 형태이라도 망라하며, 구조식으로 나타내어진 어느 한 호변이성질체 형태에 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다.

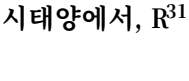
합성 방법

화학식 (I-a)의 화합물은 하기 화학식 (III)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

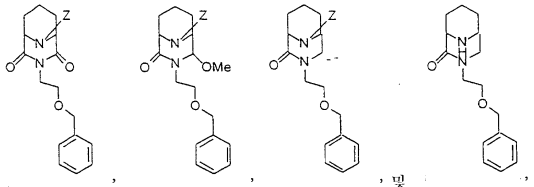
화학식 III



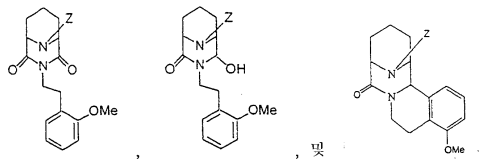
화학식 (III)에서, R^{31} 은 수소 및 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐,  및  으로부터 선택되는 것이고, 여기서, q는 0 또는 1이고, R^{30} 은 비치환되거나 또는 히드록실, C_1 - C_6 - 알킬, C_2 - C_6 - 알케닐, C_1 - C_4 - 알킬옥시, C_2 - C_4 - 알케닐 옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체에 의해 치환된 알킬 또는 아릴기이다. X는 수소, 시아노, C_1 - C_2 - 알킬옥시, 디메톡시메틸 또는 산소이고, 여기서 X가 산소일 때, 고리 탄소 원자와 X를 연결하는 결합은 이중 결합이고; Y는 수소, 또는 비치환되거나 또는 히드록실, C_1 - C_6 - 알킬, C_2 - C_6 - 알케닐, C_1 - C_4 - 알킬옥시, C_2 - C_4 - 알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체에 의해 치환되는 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시 및 히드록시기로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체에 의해 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 알케닐 또는 시클로알킬기, $(CH_2)_p$ - O - W^2 또는 $(CH_2)_p$ - N - W^2 (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2 는 R^3 또는 $C(O)R^3$ 이고, R^3 은 비치환되거나 또는 알킬, 아릴 및 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알킬기임)이다. 별법으로, X 및 Y는 그들이 각각 결합된 탄소 고리 원자 및 질소 헤테로원자와 함께 비치환되거나 또는 1 개 이상의 치환체 J, K 및 L로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하고, 여기서, J, K 및 L은 산소, 및 비치환되거나 또는 C_3 - C_5 - 시클로알킬, 메톡시, 메톡시페닐 및 디메톡시페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 C_3 - C_5 - 시클로알킬 또는 C_1 - C_5 - 알킬기로부터 독립적으로 선택되는 치환체이거나, 또는 J 및 K는 함께 비치환되거나 또는 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1 - C_6 - 알킬, C_2 - C_6 - 알케닐, C_1 - C_4 - 알킬옥시, C_2 - C_4 - 알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는, 산소, 질소, 탄소 또는 황을 통해 페닐 고리에 연결되는 치환체로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 페닐 고리를 형성한다.

바람직한 실시태양에서, R^{31} 은  , 더 바람직하게는 벤질옥시카르보닐이다.

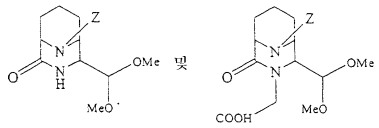
화학식 (III)의 화합물의 특히 바람직한 예는 하기 화합물이다.



여기서, Z는 벤질옥시카르보닐이다. 화학식 (III)의 화합물의 다른 바람직한 예는 하기 화합물이다.

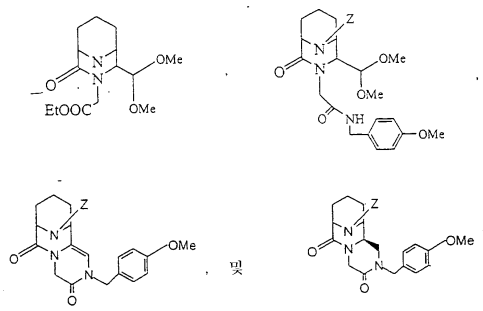


여기서, Z는 벤질옥시카르보닐이다. 화학식 (III)의 바람직한 화합물의 또다른 군은 하기 화합물이다.



여기서, Z는 벤질옥시카르보닐이다.

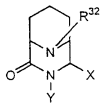
추가로, 바람직한 화학식 (III)의 화합물은 하기 화합물로부터 선택되는 것이다.



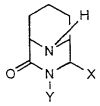
여기서, Z는 벤질옥시카르보닐이다.

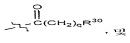
화학식 (III)의 화합물은 환원 조건 하에서 하기 화학식 (III-b)의 화합물로 전환될 수 있는 하기 화학식 (III-a)의 화합물을 포함한다.

화학식 III-a

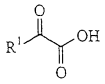


화학식 III-b



화학식 (III-a)에서, R^{32} 는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐,  으로부터 선택되는 것이고, 여기서, q는 0 또는 1이고, R^{30} 은 비치환되거나 또는 히드록실, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체에 의해 치환된 알킬 또는 아릴기이다. 화학식 (III-a) 및 (III-b)에서, X 및 Y는 화학식 (I-a)에서 정의한 바와 같다. 화학식 (I-a)의 화합물을 제조하기 위해서는, 화학식 (III-b)의 화합물을 하기 화학식 (IV)의 화합물과 커플링시킨다.

화학식 IV



화학식 (IV)에서, R^1은 화학식 (I-a)에서 정의한 바와 같다.

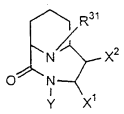
화학식 (III-a)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물을 이용하여 제조될 수 있다.

화학식 II

화학식 (II)에서, Z는  이고, 여기서 q는 0 또는 1이고, R^{30}은 비치환되거나 또는 히드록실, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환체에 의해 치환된 알킬 또는 아릴기이다. 바람직하게는, Z는 벤질옥시카르보닐이다.

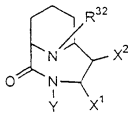
화학식 (I-b)의 화합물은 상기한 것과 유사한 방법에 의해 하기 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

화학식 V

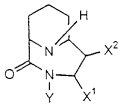


화학식 (V)의 화합물은 환원 조건 하에서 화학식 (V-b)의 화합물로 전환될 수 있는 화학식 (V-a)의 화합물을 포함한다.

화학식 V-a



화학식 V-b



화학식 (V), (V-a) 및 (V-b)에서,

R^{31} 및 R^{32} 는 화학식 (III), (III-a) 및 (III-b)에 대해 정의한 바와 같고,

X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 수소, 시아노, C_1-C_2-알킬옥시, 디메톡시메틸 또는 ="O이거나," 또는 X^1 및 X^2 는 함께 원자가 결합을 형성하고,

Y는 화학식 (III), (III-a) 및 (III-b)에 대해 정의한 바와 같거나, 또는

X^1 및 X^2 중 하나는 Y 및 그들이 각각 결합된 탄소 고리 원자 및 질소 헤테로원자 및 어느 한 중개 고리 원자와 함께 비치환되거나 또는 1 개 이상의 치환체 J, K 및 L로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하고, 여기서, J, K 및 L은 각각 독립적으로 산소, 및 비치환되거나 또는 C_3-C_5-시클로알킬, 메톡시, 메톡시페닐 또는 디메톡시페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 C_3-C_5-시클로알킬 또는 C_1-C_5-알킬기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 J 및 K는 함께 비치환되거나 또는 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로부터 독립적으로 선택되는, 산소, 질소, 탄소 또는 황을 통해 페닐 고리에 연결되는 치환체로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 페닐 고리를 형성한다.

실시예

본 발명의 바람직한 실시태양 및 특징을 예시하기 위해 합성예를 후술한다.

다음 합성 프로토콜은 본 명세서 및 합성 반응도에서 확인된 중간체 화합물 및 최종 생성물을 언급한다. 본 발명의 여러 화합물의 제조를 다음 실시예를 이용하여 상세히 기술하지만, 당업계 숙련자는 기재된 화학 반응들을 본 발명의 다른 FKBP 억제 화합물의 제조에 적용할 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 당업계 숙련자들이 인식하는 바와 같이, 한 화합물을 제조하기 위한 반응이 본 발명의 일부 화합물의 제조에 대해 기재된 바와 같이 정확하게 적용될 수 없을 때, 당업계 숙련자는 당업계 지식(예: 간섭 또는 보호기의 적당한 차단에 의해, 다른 통상의 시약을 대체하는 것에 의해, 또는 반응 조건의 통례적인 변경에 의해)에 비추어 적당히 변경시킴으로써 목적하는 합성이 성공적으로 수행될 수 있다거나, 또는 본 명세서에 기재된 또다른 반응 (또는 기재된 것과 유사한 반응) 또는 통상의 방법이 이러한 화합물을 제조하는 데 적당할 것이라는 것을 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 일부 보호기(1 개 이상의 고유 관능기와의 반응을 차단하는 기)가 후술하는 합성에 예시되긴 하지만, 다른 적당한 보호기도 사용된 관능기 및 특정 화학에 따라 당업계 숙련자에게 명백할 것이다. 그린 (Greene) 및 우쯔(Wutz) 등의 문헌 (Protecting Groups in Chemical Synthesis(2 nd ed.), John Wiley & Sons, NY (1991))을 참조한다.

본 명세서에 기재된 모든 합성 방법에서, (달리 언급되지 않는 한) 출발 물질은 공지되어 있거나, 또는 입수가능하거나, 또는 공지 출발 물질로부터 쉽게 제조될 수 있는 것이고, 모든 온도는 섭씨 단위로 나타낸 것이고, 모든 부 및 %는 중량 단위이다. 시약은 알드리치 케미칼 컴파니(Aldrich Chemical Company) 또는 랜캐스터 신써시스 엘티디.(Lancaster Synthesis Ltd.)와 같은 상업적 공급업체로부터 구입하였다. 시약 및 용매는 상업용 등급이고, 다음을 제외하고는 공급된 대로 사용하였다: 디클로로메탄 (CH_2Cl_2)은 사용 전에 수소화칼슘으로부터 증류시키고; 테트라히드로푸란 (THF)은 사용 전에 소듐 벤조페논 케틸로부터 증류시키고; 메탄올은 4 Å 분자체 상에서 건조시켰다.

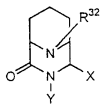
플래쉬 칼럼 크로마토그래피는 실리카겔 60 (Merck Art 9385)을 사용하여 수행하였다. ^{1}H-NMR (300 MHz)은 $CDCl_3$ 용액 중에서 측정하고, UNITYplus300 운영 소프트웨어를 사용하여 배리안-300 (Varian-300) 기기로 결정하였다. 화학적 이동은 내부 표준물인 테트라메틸실란으로부터 다운필드로 ppm(parts per million)으로 보고하고, 결합 상수는 Hertz로 제공하였다. 스핀 다중도를 나타내는 데 다음 약어를 사용하였다: br ="광대역," s ="단일선," d ="이중선," t ="삼중선," q ="사중선," m ="다중선," cm ="복합" 다중선. 적외선 (IR) 스펙트럼은 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 1600 시리즈 FTIR 분광광도계로 기록하고, 파수 (cm^{-1})로 보고하였다. 원소분석은 아틀랜틱 마이크로랩, 인크(Atlantic Microlab, Inc.; 미합중국 조오지아주 노크로스 소재)에 의해 수행하였다. 고해상 질량 스펙트럼 (HRMS)은 스크립스 매스 스펙트라 래보러토리(Scripps Mass Spectra Laboratory; 미합중국 캘리포니아주 라 졸라 소재)에 의해 수행하였다. 융점 (mp)은 멜-템프 II (Mel-Temp II) 장치로결정하고 보정하지 않았다.

달리 언급되지 않는 한, 하기에 나타낸 반응들은 무수 용매 중에서 주위 온도에서 질소 (N_2) 또는 아르곤 (Ar) 벌룬으로 정압 하에 수행하고, 기질 및 시약을 시린지를 통해 도입하기 위해 반응 플라스크에 고무 격벽을 달았다. 유리 기구는 가열 건조시켰다. 분석 박막 크로마토그래피 (TLC)는 유리 백킹 실리카겔 60 F 254 플레이트 (아낼테크(Analtech) 제품, 0.25㎜) 상에서 수행하고, 적당한 용매비(v/v)(필요한 경우, 표시됨)로 용출시켰다. 반응은 TLC로 분석해서, 출발 물질이 소모되었다고 판단되었을 때 종결시켰다. 팁 플레이트는 자외선(UV) 램프를 이용하여 가시화하였다. 또, 가시화는 닌히드린, 암모늄 몰리브데이트, 요오딘 (I_2) 챔버, 또는 열로 활성화되는 p-아니스알데히드 분무 시약 또는 인몰리브덴산 시약 (알드리치 케미칼(Aldrich Chemical), 에탄올 중의 20 중량%)과 같은 염료를 이용하여 달성할 수 있었다.

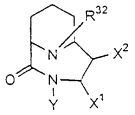
워크업은 대표적으로 반응 용매 또는 추출 용매로 반응 부피를 두배로 하고, 이어서 지시된 수용액을 (달리 언급되지 않은 한) 추출 부피의 25 부피%로 사용하여 세척함으로써 행하였다. 생성물 용액은 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 여과 및 회전 증발기에서 감압 하에 용매를 증발시키고, 진공 중에서 제거된 용매를 기록하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(Still et al.,J. Org. Chem.43:2923 (1978))는 실리카겔 60 (Merck Art 9385) : 조 물질의 비를 (달리 언급되지 않는 한) 약 20 : 1 내지 약 50 : 1로 사용하여 행하였다. 가수소분해는 실시예에 표시된 압력 또는 주위 압력에서 수행하였다.

하기 반응도를 이용하여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 이 반응도는 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 최종 화합물에서 R^1 치환체를 갖는 다리목 (bridgehead) 질소를 (보호기 R^{32} 로) 보호하는 단계, [3.3.1] 또는 [4.3.1]아자아미드 핵을 형성하는 단계 및 피페라진 또는 1,4-디아자헵탄 고리를 치환체 X, 또는 X^1 및 X^2, 및 Y로 관능화시켜 각각 화학식 (III-a) 또는 (V-a)의 중간체 화합물을 형성하는 단계를 (다양한 순서로) 포함한다.

< 화학식 III-a>



< 화학식 V-a>

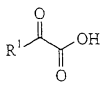


화학식 (III-a) 및 (V-a)의 화합물은 각각

(1) 적당한 환원 조건 (이 조건은 일반적으로 당업계 숙련자라면 예를 들면 하기 실시예에 상술된 것들에 비추어 쉽게 알아낼 수 있음) 하에서 보호기 R^{32} 를 제거하여 화학식 (III-b) 또는 (V-b)의 화합물을 얻고;

(2) 적당한 커플링 조건 (이 조건은 일반적으로 당업계 숙련자라면 예를 들면 하기 실시예에 상술된 것들에 비추어 쉽게 알아낼 수 있음) 하에서 화학식 (III-b) 또는 (V-b)의 탈보호된 화합물을 하기 화학식 (IV)의 시약과 커플링시켜서 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물을 얻음으로써 화학식 (I-a) 및 (I-b)의 화합물로 전환된다.

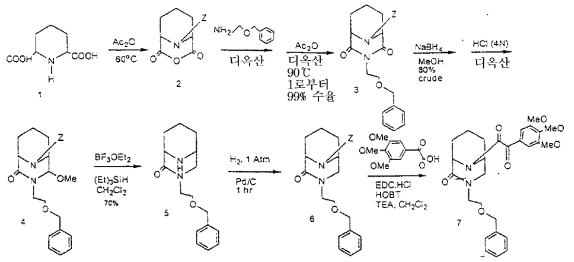
< 화학식 IV>



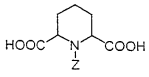
질소에 대한 적당한 R^{32} 보호기는 하기하는 것들 뿐만 아니라 당업계 숙련자에게 일반적으로 알려진 다른 것들도 포함한다 (그린 및 우쯔,Protecting Groups in Chemical Synthesis(2 nd ed.), John Wiley & Sons, NY (1991) 참조). 다음 합성에서, R^{32} 는 바람직하게는 벤질옥시카르보닐이지만, 다른 적당한 질소 보호기도 대체 사용될 수 있다.

반응도 1 :

하기 반응도 1은 화합물 7 (및 하기 표 1에 나타낸 유사 방법에 의해 다른 화합물)을 제조하는 데 이용된다. 반응도 1 및 하기 실시예에서, Z는 벤질옥시카르보닐이다. 벤질옥시카르보닐 이외에, 다리목 질소에 대한 보호기로 이용하기에 적당한 다른 부분도 사용될 수 있다 (그린 및 우쯔의 문헌 참조).



피페리딘-1,2,6-트리카르복실산 1-벤질 에스테르 (화합물 1)

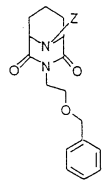


2,6-피리딘 디카르복실산 25 g(0.15 mol)을 실온에서 2.0 M NaOH 154 ml 및 H_2O 30 ml 중에 용해시키고, 500-mL 파르 병에 넣었다. 알루미늄 분말 상의 로듐 (5%) 1.87 g을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 15 분 동안 세정(purge)시켰다. 반응 혼합물을 55 psi의 수소 하에서 48 시간 동안 진탕시켰다. 현탁액을 치밀화된 셀라이트를 통해 여과시키고, 맑은 여액을 0 ℃로 냉각시켰다. 벤질 클로로포르메이트 30.62 g (0.18 mol)을 30 분 동안 3 회로 나누어 윗쪽으로부터 냉각된 여액에 첨가하고, 용액이 실온에 도달할 때까지 방치한 후, 추가로 5 시간 동안 교반시켰다. 남아있는 벤질 클로로포르메이트를 디에틸에테르로 혼합물로부터 추출하였다. 수성층을 2N HCl로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(EtOAc)로 추출하였다. EtOAc를 Na_2SO_4의 짧은 플러그에 통과시키고, 증발시켰다. 잔분을 EtOAc 20 ml로 처리하고, 얻어진 백색 고체를 진공 여과에 의해 모으고, EtOAc (3 x 20 ml)로 세척하고, 공기 건조시켜서 38.3 g(수율 83 %)의 화합물 1을 얻었다. Rf ="0.06" (10% MeOH/$CHCl_3$); ^{1}H NMR : δ 1.49 - 1.73 (m,4H), 1.96 - 2.03 (m,2H), 4.48 - 4.65 (m,2H), 5.10 (s,2H), 7.26 - 7.35 (m,5H)

2,4-디옥소-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 2)

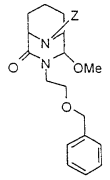
피페리딘-1,2,6-트리카르복실산 1-벤질 에스테르 (화합물 1) 19.7 g (64.11 mmol)을 건조한 250-mL 둥근 바닥 플라스크에서 무수 아세트산 80 ml (848 mmol) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 70 ℃에서 맑은 용액이 형성될 때까지 30 분 동안 교반시켰다. 남아있는 무수 아세트산을 진공 중에서 제거하여 18.5 g(100 %)의 화합물 2를 맑은 오일로서 얻었다. 그 물질은 정제 없이 다음 반응에 사용하기에 충분한 양질의 것이었다. 그 생성물은 물에 민감하므로, 다음 단계에 즉시 사용하도록 제조하였다.^{1}H NMR : δ 1.57 - 2.01 (cm,6H), 5.14 (s,2H), 5.17 (s,2H), 7.32 - 7.37 (m,5H)

3-(2-벤질옥시에틸)-2,4-디옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 3)



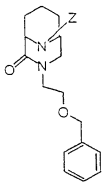
2,4-디옥소-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 2) 1.02 g (3.52 mmol)을 디옥산 5 ml에 용해시키고, 2-벤질옥시에틸아민 0.50 g (3.32 mmol)을 윗쪽으로부터 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 무수 아세트산 0.62 ml (6.64 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5 시간 동안 환류시켰다. 디옥산을 증발시키고, 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(20 % EtOAc/헥산)로 정제시켜서 1.26 g (90%)의 화합물 3을 담황색 오일로 얻었다. Rf (50% EtOAc/헥산) : 0.80

3-(2-벤질옥시에틸)-2-메톡시-4-옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 4)



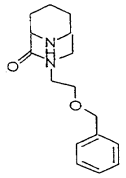
3-(2-벤질옥시에틸)-2,4-디옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 3) 0.46 g (1.11 mmol)을 메탄올 15 ml 중에 용해시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, $NaBH_4$ 0.06 g (1.66 mmol)을 윗쪽에서부터 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 교반시키고, 이어서 디옥산 중의 4N HCl을 첨가하여 pH 1 - 2를 얻고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 메탄올을 증발시키고, 잔분을 EtOAc 중에 용해시키고, $NaHCO_3$ 포화 수용액에 붓고, 이어서 EtOAc (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 추출물을 염수 10 ml로 세척하고, Na_2SO_4의 짧은 플러그에 통과시키고, 용매를 증발시켜서 0.40 g (85%, 이성질체 혼합물)의 화합물 4를 걸쭉한 담황색 오일로 얻었으며, 이 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계로 진행시키기에 충분한 양질의 것이었다. Rf (40% EtOAc/헥산) : 0.45

3-(2-벤질옥시에틸)-2-옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 5)



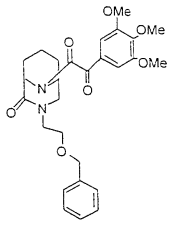
3-(2-벤질옥시에틸)-2-메톡시-4-옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 4) 0.34 g(0.76 mmol)을 아르곤 하에서 25-mL 플라스크에서 CH_2Cl_2 5 ml 중에 용해시켰다. BF_3OEt_2 0.18 ml (1.52 mmol)을 반응 플라스크에 적가하고(연기가 배출됨), 이어서 트리에틸실란 0.24 g (1.52 mmol)을 적가하고, 용액을 하룻밤 동안 교반하였다. CH_2Cl_2를 증발시키고, 잔분을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ (2 x 10 ml)로 세척하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (20 % EtOAC/헥산)로 정제하여 0.27 g (89%, 1:1 에난티오머 혼합물)의 화합물 5를 맑은 오일로 얻었다. Rf ="0.42" (50% EtOAc/헥산); ^{1}H NMR (주요 로타머) : δ 1.62 - 1.72 (m,6H), 3.25 - 3.50 (m,2H), 3.68 - 3.90 (m,5H), 4.49 (s,2H), 4.75 (s,1H), 5.14 (s,2H), 7.26 - 7.34 (m,10H)

3-(2-벤질옥시에틸)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-2-온 (화합물 6)



3-(2-벤질옥시에틸)-2-옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 5) 0.15 g (0.36 mmol)을 MeOH 5 ml 중에 용해시키고, 활성탄 상의 10% 팔라듐 0.03 g을 첨가하였다. 벌룬을 이용하여 1시간 동안 수소를 가하였다. 이어서, 검정색 현탁액을 치밀화된 셀라이트를 통해 여과시키고, 고진공 회전 증발기에 의해 메탄올을 제거하여 0.09 g (90%)의 화합물 6을 걸쭉한 오일로 얻었으며, 이것은 추가 정제 없이 커플링 반응을 진행시키기에 충분한 양질의 것이었다.

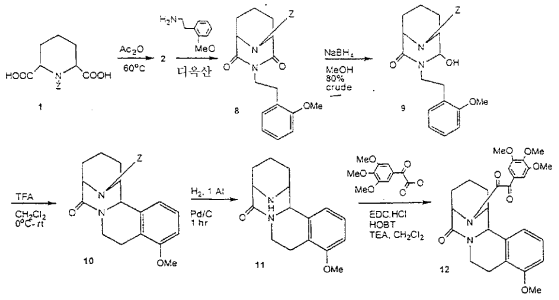
1-[3-(2-벤질옥시에틸)-2-옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-일]-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-에탄-1,2-디온 (화합물 7)



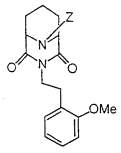
3-(2-벤질옥시에틸)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-2-온 (화합물 6) 0.1 g (0.36 mmol) 및 2-옥소-3,4,5-트리메톡시페닐아세트산 34.3 mg (1.43 mmol)을 CH_2Cl_2 5 ml 중에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) 0.06 g (0.43 mmol)을 첨가하고, 이어서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC · HCl) 0.08 g (0.43 mmol) 및 트리에틸아민(TEA) 0.06 g (0.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온에 도달할 때까지 방치하고, 용액을 6 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 고진공 회전 증발기로 제거하였다. 잔분을 EtOAc 중에 용해시키고, 10% 시트르산 용액 10 ml로 세척하고, 이어서 물 10 ml, 포화 $NaHCO_3$ 10 ml 및 염수 10 ml로 세척하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)으로 정제하여 0.14 g (78%)의 화합물 7을 담황색 오일로 얻었다. Rf (50% EtOAc/헥산) ="0.13;" IR : 2941, 2870, 1646, 1583, 1499, 1451, 1416, 1323, 1239, 1166, 1127, 1007, 733 cm^{-1} ;^{1}H NMR (주요 로타머): δ 1.60 - 2.18 (m,6H), 3.21 - 3.29 (m,1H), 3.50 (dd, 1H, J="37," 12.5), 3.67 - 4.01 (m,13H), 4.15 (s,1H), 4.49 (s,2H), 5.19 (s,1H), 7.19 (d,2H,J="8.7)," 7.26 - 7.37 (m,5H); HRMS (M^+H^+): 예상치 497.2288 관측치 497.2274

반응도 2:

화합물 12 및 표 1 에 나타낸 유사체는 일반적으로 반응도 2의 방법에 따라 제조될 수 있다. 이 합성 반응도에서, Z는 벤질옥시카르보닐이다 (예: 화합물 8, 9 및 10). 벤질옥시카르보닐 이외에, 다리목 질소에 대한 보호기로 사용하기에 적당한 다른 부분도 이용될 수 있다.

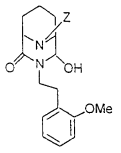


3-[2-(2-메톡시페닐)-에틸]-2,4-디옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 8)



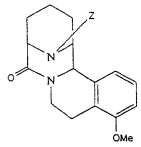
2,4-디옥소-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 2)(화합물 1로부터 제조함) 1.00 g (3.45 mmol)을 디옥산 1 ml 중에 용해시키고, 2-메톡시펜에틸아민 0.50 ml (3.45 mmol)을 위쪽에서부터 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 시간이 지난 후, 무수 아세트산 0.65 ml (6.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5 시간 동안 환류시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피 (20% EtOAC/헥산)로 정제하여 1.23 g (수율 90%)의 화합물 8을 맑은 오일로 얻었다. Rf ="0.75" (50% EtOAc/헥산), 0.66; ^{1}H NMR : δ 1.75 - 2.05 (m,6H), 2.84 - 2.89 (m,2H), 3.83 (s, 3H), 4.04 - 4.10 (m,2H), 4.90 (brs,2H), 5.16 (s,2H), 6.78 - 6.83 (m,2H), 7.05 (dd,1H,J="7.5," 1.6), 7.13 - 7.20 (m,1H), 7.33 - 7.41 (m,5H)

2-히드록시-3-[2-(2-메톡시페닐)-에틸]-4-옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 9)



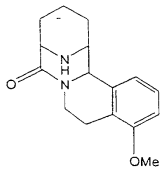
3-[2-(2-메톡시페닐)-에틸]-2,4-디옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 8) 0.77 g (1.82 mmol)을 메탄올 18 ml에 용해시켰다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, $NaBH_4$ 0.14 g (3.64 mmol)을 윗쪽에서부터 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반시키고, 이어서 물로 조심스럽게 켄칭시켰다. MeOH를 감압 하에서 제거하고, 잔분을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 10% 시트르산 5 ml, 물 5 ml, 포화 $NaHCO_3$ 5 ml 및 염수 5 ml로 세척하고, 최종적으로 Na_2SO_4의 짧은 플러그에 통과시켰다. 용매를 증발시켜서 0.65 g (83 %)의 화합물 9를 맑은 오일로 얻었으며, 이것은 추가 정제없이 다음 단계를 진행시키기에 충분한 양질의 것이었다. Rf ="0.5" (50% EtOAc/헥산)

화합물 10



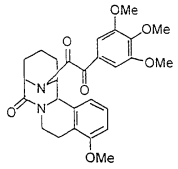
2-히드록시-3-[2-(2-메톡시페닐)-에틸]-4-옥소-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 9) 0.65 g (1.52 mmol)을 CH_2Cl_2 1 ml 중에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 (TFA) 0.59 ml (7.64 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 23 ℃에서 하룻밤 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔분을 EtOAc 10 ml 중에 용해시키고, $NaHCO_3$ 10 ml 및 염수 10 ml로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40% EtOAc/헥산)로 정제시켜서 0.54 g(87%, 단일 디아스테레오머)의 화합물 10을 맑은 오일로 얻었다. Rf ="0.30" (50% EtOAc/헥산); ^1H NMR : δ 1.69 - 2.06 (m, 6H), 2.72 - 3.10 (m,3H), 3.83 (s,3H), 4.55 - 5.27 (m,6H), 6.73 - 6.85 (m,2H), 7.03 - 7.34 (m,6H)

화합물 11



0.26 g (0.64 mmol)의 화합물 10을 MeOH 5 ml 중에 용해시키고, 활성탄 상의 10 % 팔라듐 0.05 g을 첨가하였다. 벌룬을 이용하여 1 시간 동안 수소를 가하였다. 이어서, 검정색 현탁액을 치밀화된 셀라이트를 통해 여과시키고, 고진공 회전 증발기에 의해 메탄올을 제거하여 0.13 g (76%)의 화합물 11을 걸쭉한 오일로 얻었으며, 이것은 추가 정제없이 다음 단계를 진행시키기에 충분한 양질의 것이었다.

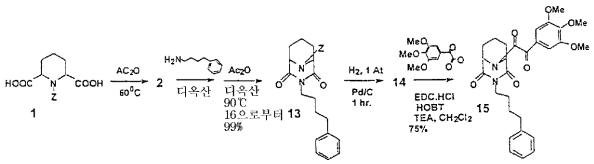
화합물 12



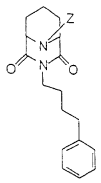
0.13 g (0.48 mmol)의 화합물 11 및 2-옥소-3,4,5-트리메톡시페닐아세트산 0.14 g (0.57 mmol)을 CH_2Cl_2 5 ml 중에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. HOBt 0.08 g (0.57 mmol)을 첨가하고, 이어서 EDC·HCl 0.11 g (0.57 mmol) 및 TEA 0.08 ml (0.57 mmol)을 첨가하였다. 실온에 도달할때까지 반응을 방치하고, 용액을 6 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔분을 EtOAc 중에 용해시키고, 10% 시트르산 용액 10 ml로 세척하고, 이어서 물 10 ml, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 10 ml 및 염수 10 ml로 세척하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)으로 정제하여 0.19 g(83%)의 화합물 12를 황색 오일로 얻었다. Rf ="0.42" (50% EtOAc/헥산); IR : 2941, 2838, 1645, 1584, 1502, 1453, 1329, 1265, 1164, 1128, 1074, 1003, 734 cm^{-1} ;^{1}H NMR (주요 로타머): δ 1.89 - 2.19 (m,6H), 2.70 - 3.20 (m,2H), 3.52(s,3H), 3.68 - 3.90 (m,9H), 4.56 - 4.67 (m,2H), 4.94 - 5.01 (m,1H), 5.21 (s,1H), 5.75 (s,1H), 6.23 (d, 1H, J="7.5)," 6.36 - 6.46 (m,1H), 6.66 (s,1H), 6.80 (s,1H), 7.26 - 7.31 (m,1H); HRMS (M^+Na^+): 예상치 517.1951, 관측치 517.1951.

반응도 3:

하기 화합물 15 및 표 1에 나타낸 다른 관련 화합물과 같은 화합물은 반응도 3의 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 여기서, Z는 벤질옥시카르보닐과 같은 질소에 대한 적당한 보호기이다.

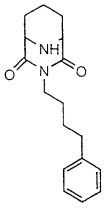


2,4-디옥소-3-(4-페닐부틸)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 13)



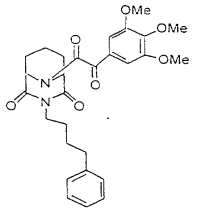
[3.3.1]무수물 (화합물 2(화합물 1로부터 제조함)) 0.54 g (1.89 mmol)을 디옥산 1 ml 중에 용해시키고, 4-페닐부틸아민 0.28 g (1.89 mmol)을 위쪽에서부터 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 시간이 지난 후, 무수 아세트산 0.62 ml (3.78 mmol)을 첨가하고, 반응을 5 시간 동안 환류시켰다. 디옥산을 증발시키고, 잔분을 플래쉬 크로마토그래피 (40% EtOAC/헥산)로 정제하여 0.75 g (수율 95%)의 화합물 13을 걸쭉한 무색 오일로 얻었다. Rf ="0.66" (40% EtOAc/헥산); IR : 2935, 2863, 1710, 1688, 1430, 1341, 1311, 1256, 1126, 1096, 1069, 749, 699 cm^{-1} ;^{1}H NMR : δ 1.41 - 2.04 (m,8H), 2.61 (t,2H,J="6.9)," 3.79 (t,2H,J="6.9)," 4.96 (s,2H), 5.14 (s,2H), 7.14 - 7.37 (m,10H).

3-(4-페닐부틸)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-2,4-디온 (화합물 14)



2,4-디옥소-3-(4-페닐부틸)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 13) 0.57 g (1.36 mmol)을 THF 3 ml 중에 용해시키고, 활성탄 상의 10 % 팔라듐 0.12 g을 첨가하였다. 벌룬을 이용하여 1 시간 동안 수소를 가하였다. 이어서, 검정색 현탁액을 치밀화된 셀라이트를 통해 여과시키고, 고진공 회전 증발기에 의해 THF를 제거하여 0.36 g (92%)의 화합물 14을 걸쭉한 오일로 얻었으며, 이것은 추가 정제없이 다음 단계를 진행시키기에 충분한 양질의 것이었다.

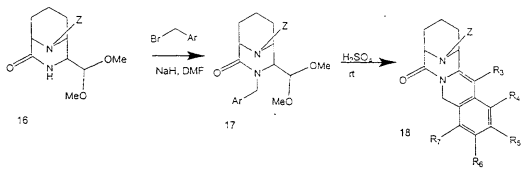
9-[옥소-(3,4,5-트리메톡시페닐)-아세틸]-3-(4-페닐-부틸)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-2,4-디온 (화합물 15)



3-(4-페닐부틸)-3,9-디아자-비시클로[3.3.1]노난-2,4-디온 (화합물 14) 0.42 g (1.47 mmol) 및 2-옥소-3,4,5-트리메톡시페닐아세트산 0.35 g (0.47 mmol)을 CH_2Cl_2 5 ml 중에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. HOBt 0.21 g (1.54 mmol)을 첨가하고, 이어서 EDC · HCl 0.30 g (1.54 mmol) 및 TEA 0.15 g (1.47 mmol)을 첨가하였다. 실온에 도달할때까지 반응을 방치하고, 용액을 5 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 고진공 회전 증발기를 이용하여 제거하였다. 잔분을 EtOAc 중에 용해시키고, 10% 시트르산 용액 10 ml로 세척하고, 이어서 물 10 ml, 포화 $NaHCO_3$ 10 ml 및 염수 10 ml로 세척하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 이어서 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)으로 정제하여 0.25 g (34%, 1개의 이성질체)의 화합물 15를 담황색 고체로 얻었다. mp ="101" - 103 ℃; Rf ="0.32" (50% EtOAc/헥산); IR : 2939, 2866, 1739, 1682, 1651, 1582, 1503, 1454, 1416, 1361, 1337, 1243, 1167, 1126, 1067, 991, 914, 862㎝$^{-1}$; ^{1}H NMR (주요 로타머): δ 1.56 - 1.64 (m,5H), 1.93 - 2.01 (m,5H), 2.61 - 2.66 (m,2H), 3.80 - 3.85 (m,2H), 3.95 (s,9H), 4.51 (brs, 1H), 5.46(brs,1H), 7.14 - 7.29 (m,7H); HRMS (M^+H^+): 예상치 509.2288, 관측치 509.2275; EA 이론치 C(66.13), H(6.34), N(5.51), 실측치 C(66.00), H(6.37), N(5.50)

반응도 4 :

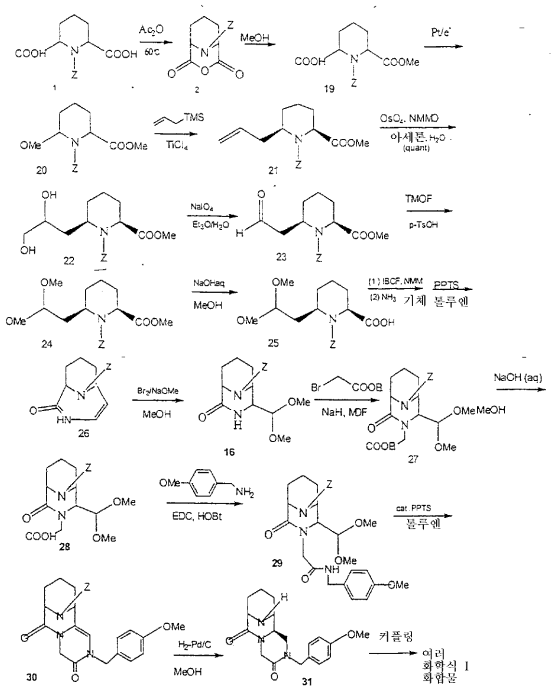
반응도 4는 화학식 18의 화합물 및 (예를 들면, 제 1 단계에 사용된 아릴메틸브로마이드 시약을 변화시킴으로써) 표 1에 나타낸 유사 화합물을 제조하는 데 이용된다.



화학식 18에서, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 H이거나 또는 O, N, C 또는 S를 통해 고리 핵에 연결되는 모든 적당한 치환체이다. 상기 화학식에서 Z는 벤질옥시카르보닐기와 같은 보호기이다.

화합물 16은 수소화나트륨 및 DMF 존재 하에서 아릴 치환 브로모메탄과 반응하여 화합물 17을 생성한다. 이어서, 화합물 17은 황산과 반응하여 화학식 18의 화합물을 생성한다. 화학식 18의 화합물은 보호기 Z를 제거하고, 얻어진 생성물을 화학식 (IV)의 화합물과 커플링시킴으로써 화학식 (I-a)의 화합물로 전환된다.

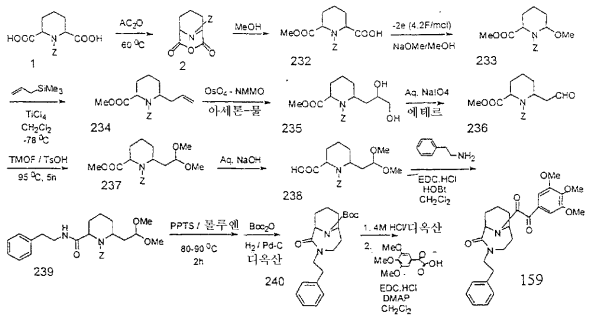
반응도 5:



화학식 (IV)의 시약과의 최종 커플링 단계는 화합물 31을 화학식 (I-a)의 목적 화합물로 전환시킨다. 이 반응도는 하기 표 1에 나타낸 것과 같은 화합물을 제조하는 데 특히 유용하다.

반응도 6 :

반응도 6은 화합물 159 및 표 1에 나타낸 다른 관련 화합물을 제조하는 데 이용된다.



피페리딘-1,2,6-트리카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 232)

2,4-디옥소-3-옥사-9-아자-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 2) 10 g (34.51 mmol)을 메탄올 50 ml 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시켰다. MeOH를 증발시켜서 10 g (96%)의 화합물 232를 얻었다. Rf ="0.47" (10% MeOH/CH_2Cl_2). 그 물질은 정제 없이 다음 반응에 사용하기에 충분한 양질의 것이었다.

6-메톡시-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 233)

6-메톡시-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 232) 10 g (31.15 mmol)을 메탄올 80 ml중에 용해시켰다. 메탄올 중의 1M 소듐 메톡사이드 용액 20 ml를 첨가하였다. 전체 4.17 F/mol을 이용하여 0.3 A의 정전류 (백금 전극 이용)를 1.96 시간 동안 가하였다. 메탄올을 증발시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(1:2 EtOAC/헥산)로 정제하여 9.14 g (95%)의 화합물 233을 얻었다. Rf ="0.9" (10% MeOH/CH_2Cl_2).

6-알릴-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 234)

6-메톡시-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 233) 1.04 g (3.39 mmol)을 CH_2Cl_2 10 ml 중에 용해시키고, 드라이아이스-아세톤 조를 이용하여 용액을 -78 ℃로 냉각시켰다. CH_2Cl_2 중의 1M $TiCl_4$ 용액 3.7 ml를 1 분에 걸쳐 적가하고, 이어서 알릴트리메틸실란 1.61 ml (10.14 mmol)을 적가하였다. 반응조를 물로 변화시키고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 염수 50 ml에 붓고, $CHCl_3$ (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 50 ml로 세척하고, 최종적으로 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔분을 플래쉬 크로마토그래피 (1:5 EtOAc/헥산)로 정제하여 0.91 g (84%)의 화합물 234를 얻었다. Rf ="0.78" (1:2 EtOAc/헥산).

6-(2,3-디히드록시-프로필)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 235)

6-알릴-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 234) 0.087 g (0.2 mmol)을 아세톤 2 ml 및 물 0.25 ml 중에 용해시켰다. N-메틸모르폴린 옥사이드 0.068 g (0.58 mmol)을 첨가하고, 이어서 t-BuOH 중의 2.5% OsO_4 용액 0.14 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반시켰다. 물 1 ml 중의 소듐 피로술페이트 0.3 g을 교반 하에 첨가하고, 얻어진 용액을 셀라이트를 통해 여과시키고, 에탄올 10 ml로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔분을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(100% EtOAc)로 정제하여 0.086 g (89%, 이성질체 혼합물)의 화합물 235를 얻었다. Rf ="0.12" 및 0.06 (2:1 EtOAc/헥산).

6-(2-옥소-에틸)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 236)

6-(2,3-디히드록시-프로필)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 235) 0.614 g (1.75 mmol)을 Et_2O 20 ml 중에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 10% $NaIO_4$ 수용액 4 ml를 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 염수 15 ml에 붓고, Et_2O (3 x 20 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 수성 NaS_2O_3 10 ml, $NaHCO_3$ 포화 용액 10 ml, 염수 10 ml로 더 세척하고, 최종적으로 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 0.53 g (95%)의 화합물 236을 얻었다. Rf ="0.67" (1:1 EtOAc/헥산). 그 물질은 정제없이 다음 반응에 사용하기에 충분한 양질의 것이었다.

6-(2,2-디메톡시-에틸)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 237)

6-(2-옥소-에틸)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 236) 0.4 g (1.25 mmol), 트리메틸 오르토포르메이트 5 ml 및 p-톨루엔술폰산 일수화물 0.03 g을 합치고, 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 수성 $NaHCO_3$ 25 ml를 첨가하고, 반응 혼합물을 $CHCl_3$ (3 x 100 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피 (1:2 EtOAc/헥산)로 정제시켜 0.441 g (96%)의 화합물 237을 얻었다. Rf ="0.75" (1:1 EtOAc/헥산).

2-(2,2-디메톡시-에틸)-6-펜에틸카르바모일-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 239)

6-(2,2-디메톡시-에틸)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-메틸 에스테르 (화합물 237) 0.350 g (0.96 mmol)을 메탄올 5 ml 및 2N NaOH 4 ml 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고, 잔분을 Et_2O 중에 용해시키고, 5% $KHSO_4$ 10 ml, 염수 10 ml로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜서, 0.335 g (0.96 mmol)의 화합물 238을 얻었으며, 이것은 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

6-(2,2-디메톡시-에틸)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 (화합물 238) 0.335 g (0.96 mmol) 및 펜에틸 아민 0.14 g (1.15 mmol)을 CH_2Cl_2 20 ml에 용해시켰다. HOBt 0.156 g (1.15 mmol)을 첨가하고, 이어서 EDC·HCl 0.221 g (1.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 용액 25 ml를 첨가한 후, $CHCl_3$ (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/헥산)로 정제하여 0.374 g (86%)의 화합물 239를 얻었다. Rf ="0.47" (1:1 EtOAc/헥산).

2-옥소-3-펜에틸-3,10-디아자-비시클로[4.3.1]데칸-10-카르복실산 tert-부틸에스테르 (화합물 240)

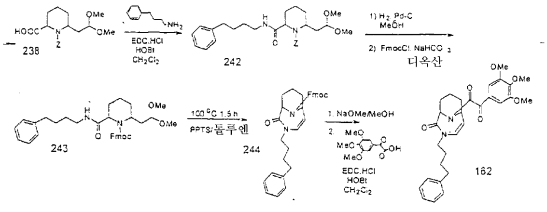
2-(2,2-디메톡시-에틸)-6-펜에틸카르바모일-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 239) 0.297 g (0.65 mmol)을 톨루엔 15 ml 중에 용해시키고, 플라스크를 80 ℃ 오일조에 침지시켰다. 피리디늄 p-톨루엔 술포네이트 0.0120 g (0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 시간이 지난 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 형성된 침전을 여과에 의해 제거하였다. 톨루엔을 증발시키고, 잔분을 디옥산 10 ml 중에 용해시켰다. N-(tert-부톡시카르보닐 안히드라이드 0.285 g (1.31 mmol) 및 활성탄 상의 10% 팔라듐 0.1 g을 첨가하였다. 파르 장치를 이용하여 수소를 가하고, 반응 혼합물을 50 psi에서 12 시간 동안 진탕시켰다. 이어서, 검정색 현탁액을 치밀화 셀라이트를 통해 여과시키고, 디옥산을 제거하였다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피 (1:2 EtOAc/헥산)로 정제하여 0.211 g (90%)의 화합물 240을 얻었다. Rf ="0.31" (1:2 EtOAc/헥산).

1-(2-옥소-3-펜에틸-3,10-디아자-비시클로[4.3.1]데스-10-일)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-에탄-1,2-디온 (화합물 159)

2-옥소-3-펜에틸-3,10-디아자-비시클로[4.3.1]데칸-10-카르복실산 tert-부틸에스테르 (화합물 240) 0.204 g (0.56 mmol)을 디옥산 중의 4M HCl 3 ml에 용해시키고, 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔분을 $CHCl_3$ 50 ml 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 백색 고체 0.142 g (0.55 mmol)을 얻고, 이것을 CH_2Cl_2 10 ml 중에 용해시켰다. 3,3-디메틸-2-옥소-펜탄산 0.131 g (0.54 mmol), EDC·HCl 0.126 g (0.66 mmol) 및 4-DMAP 0.081 g (0.66 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반시켰다. 휘발성 물질을 고진공 증발기에서 제거하고, 잔분을 EtOAc 중에 용해시키고, 물 10 ml, 1N HCl 용액 20 ml, 포화 $NaHCO_3$ 20 ml 및 염수 20 ml로 세척하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(2:1 EtOAc/헥산)로 정제시켜 0.120 g (수율 45%)의 최종 화합물 159를 얻었다. Rf ="0.4" (2:1 EtOAc/헥산).

반응도 7 :

화합물 162 및 유사 화합물은 다음과 같이 제조할 수 있다.



2-(2,2-디메톡시-에틸)-6-(4-페닐-부틸카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 242)

6-(2,2-디메톡시-에틸)-피페리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 (화합물 238) 1 g (2.85 mmol) 및 4-페닐부틸 아민 0.51 g (3.42 mmol)을 CH_2Cl_2 60 ml 중에 용해시켰다. HOBt 0.462 g (3.42 mmol)을 첨가하고, EDC·HCl 0.655 g (3.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 25 ml를 첨가하고, 반응 혼합물을 $CHCl_3$ (2 x 50 ml)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/헥산)로 정제시켜 1.294 g (94%)의 화합물 242를 얻었다. Rf ="0.62" (1:1 EtOAc/헥산).

2-(2,2-디메톡시-에틸)-6-(4-페닐-부틸카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산-9H-플루오렌-9-일 메틸 에스테르 (화합물 243)

2-(2,2-디메톡시-에틸)-6-(4-페닐-부틸카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르 (화합물 242) 0.887 g (1.83 mmol)을 메탄올 50 ml 중에 용해시켰다. 활성탄 상의 10% 팔라듐 0.09 g을 첨가하였다. 파르 장치를 이용하여 수소를 가하고, 반응 혼합물을 50 psi에서 15 시간 동안 진탕시켰다. 이어서, 검정색 현탁액을 치밀화된 셀라이트를 통해 여과시키고, 메탄올을 제거하였다. 잔분을 디옥산 25 ml 중에 용해시켰다. 9-플루오레닐메틸 클로로포르메이트 0.473 g (1.83 mmol)을 첨가하고, 이어서 물 7 ml 중에 용해시킨 $NaHCO_3$ 0.307 g (3.66 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 시간 동안 교반하고, 얼음 및 5% $KHSO_4$ 용액에 붓고, 이어서 $CHCl_3$ (2 x 100 ml)로 추출하였다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피 (1:2 EtOAc/헥산)로 정제하여 1.050 g (100%)의 화합물 243을 얻었다. Rf ="0.59" (1:1 EtOAc/헥산).

2-옥소-3-(4-페닐-부틸)-3,10-디아자-비시클로[4.3.1]데크-4-엔-10-카르복실산 9H-플루오렌-9-일 메틸 에스테르 (화합물 244)

2-(2,2-디메톡시-에틸)-6-(4-페닐-부틸카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산-9H-플루오렌-9-일 메틸 에스테르 (화합물 243) 1 g (1.75 mmol)을 톨루엔 25 ml 중에 용해시켰다. 피리디늄 p-톨루엔 술포네이트 0.02 g (0.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이 시간이 지난 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 톨루엔을 증발시키고, 잔분을 EtOAc 75 ml 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 25 ml로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(1:2 EtOAc/헥산)로 정제하여 0.770 g (87%)의 화합물 244를 얻었다. Rf ="0.5" (1:2 EtOAc/헥산).

1-[2-옥소-3-(4-페닐-부틸)-3,10-디아자-비시클로[4.3.1]데크-4-엔-10-일]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-에탄-1,2-디온 (화합물 162)

2-옥소-3-(4-페닐-부틸)-3,10-디아자-비시클로[4.3.1]데크-4-엔-10-카르복실산 9H-플루오렌-9-일 메틸 에스테르 (화합물 244) 0.740 g (1.46 mmol)을 메탄올 15 ml 중에 용해시키고, 메탄올 중의 1N NaOMe 용액 2.5 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 생성물을 $CHCl_3$로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 백색 침전을 얻고, 이것을 $CHCl_3$ 10 ml 중에 용해시켰다. 3,3-디메틸-2-옥소-펜탄산 0.141 g(0.58 mmol), HOBt 0.080 g (0.58 mmol), EDC·HCl 0.113 g (0.58 mmol) 및 TEA 0.082 ml (0.58 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 고진공 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 제거하고, 잔분을 EtOAc 중에 용해시키고, 10% 시트르산 용액 10 ml로 세척하고, 이어서 물 10 ml, 포화 $NaHCO_3$ 10 ml 및 염수 10 ml로 세척하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔분을 플래쉬 크로마토그래피(1:1 EtOAc/헥산)로 정제하여 0.122 g (50%)의 화합물 162를 얻었다. Rf ="0.122" (1:1 EtOAc/헥산).

생화학적 및 생물학적 분석 :

여러가지 분석 및 기술을 이용하여 본 발명의 화합물의 활성을 결정할 수 있다. 본 발명의 화합물의 신경세포돌기 성장 자극 활성은 FKBP12에 대한 그의 결합 친화도 및 FKBP12 로타마제 활성을 억제하는 그의 능력과 직접적으로 관계있다. 이러한 특성을 정량화하기 위해, 리간드 결합 및 효소 활성 측정은 당업계에 알려진 분석을 이용할 수 있다. 신경세포돌기 성장 자극에 대한 분석을 아래에 기술한다.

예를 들면, 리온스 (Lyons) 등의 문헌 (Proc. Natl, Acad. Sci., 91:3191-3195 (1994))에 기재된 방법을 이용하여 화합물들의 향신경성 활성을 결정하기 위해 화합물들을 시험할 수 있다. 신경세포돌기 성장에 대한 쥐 호크롬성세포종 분석에서, PC12 쥐 호크롬성세포종 세포를 10%의 가열에 의해 불활성화된 말 혈청 및 5%의 가열에 의해 불활성화된 소 태아 혈청으로 보충된 둘베코 개질 이글 배지 (DMEM) 중에서 37 ℃ 및 5% CO_2에서 유지시켰다. 이어서, 5 mg/cm^2의 쥐 꼬리 콜라겐을 갖는 35 mm 배양 웰 당 10^5개 세포를 플레이팅 및 코팅시키고, 부착할 때까지 방치하였다. 이어서, 배지를 2% 말 혈청, 1% 소 태아 혈청, 성장 인자 (NGF) 및(또는) 다양한 농도의 시험 화합물로 보충된 DMEM으로 교체하였다. 대조 배양물에는 시험 화합물이 전혀 없는 NGF를 투여하였다.

신경세포돌기 성장 자극에 대한 효력을 측정하는 데 이용될 수 있는 또다른 예시적인 방법은 쥐 배측근 신경절 분석이다. 이 분석에서는, 발생 16일째의 스프래그 돌레이 쥐 태아로부터 배측근 신경절을 절단하였다. 이어서, 감각 신경절을 15% CO_2 환경에서 37 ℃에서 N-2 배지(DMEM/Ham's F_{12}, 1:1)를 갖는 콜라겐 코팅된 35 mm 플라콘 접시에서 배양하였다. 배지에 셀렌, 프로게스테론, 인슐린, 푸트레신, 글루코스, 페니실린 및 스트렙토마이신을 보충하였다. 이어서, 신경절을 여러 농도의 NGF(0 - 100 ng/ml) 및 시험 화합물로 처리하였다. 감각 신경절을 위상차 현미경으로 2 내지 3일 간격으로 관찰하고, 액손 길이를 측정하였다. 리온 등의PNAS, 91:3191-3195 (1994) 참조.

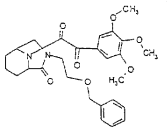
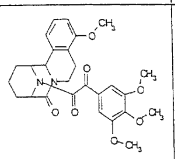
본 발명의 화합물의 활성을 측정하기 위해 다른 적당한 분석을 이용할 수 있다. 예를 들면, 면역억제 활성은 FKBP와 결합된 본 발명의 화합물의 착물에 의한 칼시뉴린 포스파타제 활성 억제를 측정함으로써 평가될 수 있다(바빈(Babine) 등,Bioorg.Med.Chem. Lett.,6, 385-390, 1996 참조). 칼시뉴린의 포스포펩티드 포스파타제 활성은 연속 커플링 분광광도 분석 (에쯔콘(Etzkorn) 등,Biochemistry, 32, 2380, 1994 참조) 및 cAMP-의존성 단백질 키나제의 조절 서브유닛(R_{II})로부터 유래된 포스포릴화 19-머 펩티드 기질을 이용하여 30 ℃에서 분석하였다. 분석 혼합물은 에쯔콘 등의 문헌에 기재된 바와 같이 50 mM MOPS (pH 7.5), 0.1M NaCl, 6 mM $MgCl_2$, 0.5 mg/ml 소 혈청 알부민, 0.5 mM 디티오트레이톨, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MnCl_2$,20 μM 포스포릴화 R_{II} 펩티드, 20 nM 인간 재조합 칼시뉴린, 40 nM 칼모듈린, 10 μg/ml 퓨린 리보뉴클레오사이드 포스포릴라제 및 200 μM 메틸티오구아노신을 함유하고, 또한 조용매인 1 % 디메틸술폭사이드 (DMSO)와 100 μM FKBP를 함유하였다. 화합물들을 그들의 최대 용해도에서의 칼시뉴린의 FKBP 의존성 억제에 대해 시험하였다. 이러한 조건 하에서, FKBP-FK506에 의한 인간 재조합 칼시뉴린 억제에 대한 겉보기 억제 상수는 43 nM인 것으로 측정되었다.

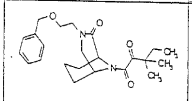
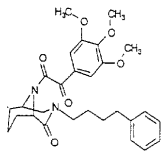
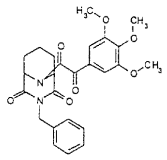
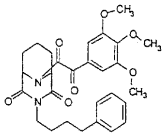
FKBP에 대한 화합물의 결합은 마이크로열량측정법을 이용하여 직접적으로 측정할 수 있었다. 열량 측정 적정은 MCS-ITC 기기 (MicroCal Inc.; 미합중국 매사츄세츠주 노쓰햄톤 소재)를 이용하여 수행하였다. 적정은 다음과 같이 수행하였다. MicroCal 장치를 사용하여 15 분 동안 단백질 투석물을 탈기시켰다. 원액 억제제 용액을 조용매 (대표적으로 DMSO) 및 탈기된 투석물에 첨가하고, 이어서 간단한 음파 분해를 수행하여 적정에 사용될 최종 억제제 용액을 얻었다. 최종 억제제 용액의 농도는 10 내지 80 μM이었다. 투석된 단백질을 조용매 및 탈기된 투석물에 첨가하여 농도 범위 200 내지 1600 μM의 FKBP12 용액을 얻었다. 두 용액은 모두 탈기된 투석물을 이용하여 제조하였기 때문에, 추가로 용액을 탈기시키지 않았다. 조용매를 단백질 용액에 첨가하여 적정 동안 고정된 조용매 농도를 유지시켰다. 단백질을 125-μL 주사 시린지를 이용하여 억제제에 주입하여 적정하였다. 억제제의 용해도가 낮기 때문에 적정은 세포 중의 리간드로 수행하였다. 대표적으로, 예비 2-μL 주사 후, 다양한 주사 간격으로 15 회의 8-μL 주사를 행하였다. 각각의 적정에 대해, 희석 대조물 전체 세트에 대해서도 수행하였다. 적절한 부피의 조용매를 탈기된 투석물에 첨가하여 반응 물질의 희석열을 얻는 데 사용되는 완충된 조용매 용액을 얻었다. 희석열의 보정 및 예비 주사의 제거 후, 적정 결과를 다음(기기에 공급된 ORIGIN 소프트웨어 패키지 중의 " One Set of Sites Model ")을 이용하여 맞추었다.

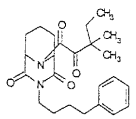
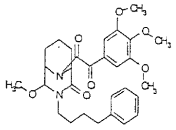
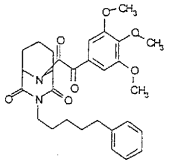
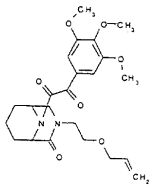
마이크로열량측정법에 의해 직접적으로 측정되는 FKBP에 대한 결합은 당업계 공지 방법(예: 피셔(Fischer) 등,Biochim. Biophys. Acta791,87(1984); 피셔 등,Biomed. Biochim. Acta43, 1101 (1984); 피셔 등,Nature337, 476-478 (1989); 시에키에르카(Siekierka) 등,Nature, 341, 755-57 (1989); 미합중국 특허 제 5,696,135 호; 및 하딩 등,Nature, 341, 758-60 (1989) 참조)에 의해 쉽게 분석되는 로타마제 반응 억제 효력과 상당한 상관관계가 있다는 것을 발견하였다.

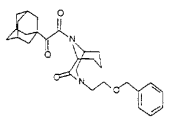
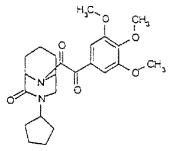
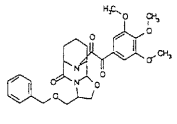
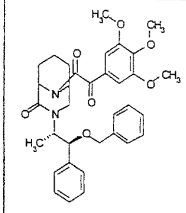
로타마제 억제 분석에서, 인공 기질 N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Phe-p-니트로아닐라이드의 이성질체화는 분광광도 측정법에 따랐다. 분석은 시스형 기질, FKBP12, 시험 화합물 및 키모트립신을 포함하였다. 키모트립신은 트랜스형 기질로부터는 p-니트로아닐린을 분절시킬 수 있지만, 시스형 기질로부터는 분절시킬 수 없다. p-니트로아닐린의 해리는 분광광도측정법에 의해 측정하였다. 이 분석을 이용하여 FKBP12 및 키모트립신 존재 하의 시스-N-숙시닐-알라닌-알라닌-프롤린-페닐알라닌-파라-니트로아닐린 (Bachem ; 미합중국 90505 캘리포니아주 토랜스 카쉬와 스트리트 3132 소재)에 다양한 양의 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 FKBP 로타마제 억제 화합물을 첨가하였다. p-니트로아닐린 농도를 분광광도측정법으로 측정하여 겉보기 K_i값을 평가하고, 이것을 하기 표 1에 제공하였다.

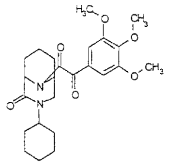
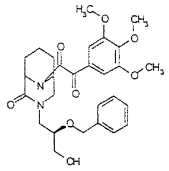
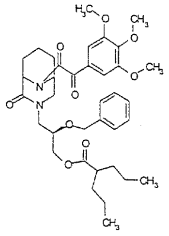
< 표 1>

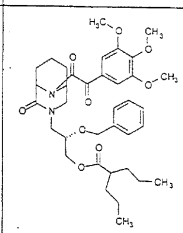
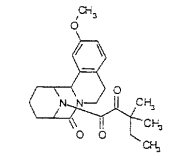
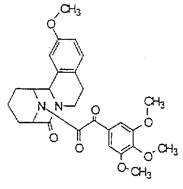
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
7		1	2	0.160
12		2		0.027

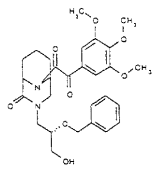
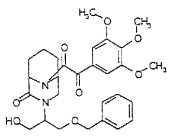
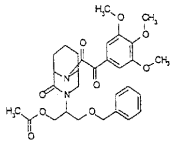
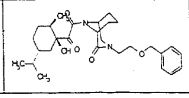
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
32		1	2	2.3
33		1	2	0.227
34		3	1	0.206
35		3	1	0.073

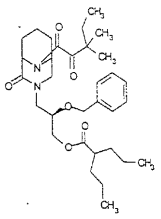
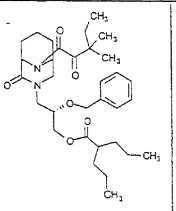
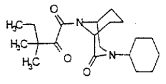
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
36		3	1	0.445
37		3	4	0.222
38		3	1	0.298
39		1	2	0.398

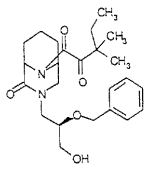
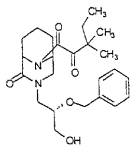
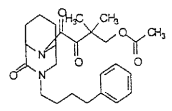
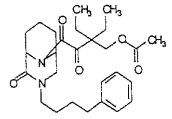
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
40		1	2	0.690
41		1	2	5.8
42		1	2	2.2
43		1	2	NI

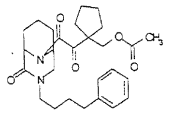
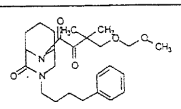
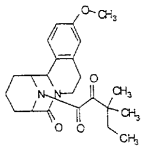
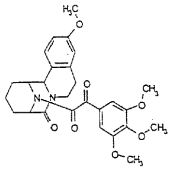
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
44		1	2	3.0
45		1	2	0.58
46		1	2	0.448

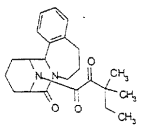
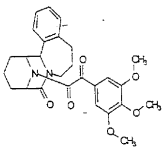
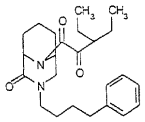
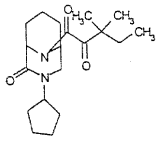
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
47		1	2	0.2
48		2	2	1.6
49		2	2	0.08

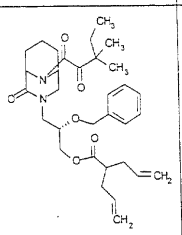
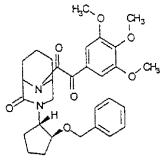
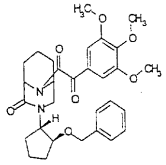
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타머제 $K_{i(app)}$ (μM)
50		1	2	0.56
51		1	4	4
53		1	4	5
54		1	2	6*

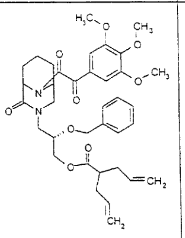
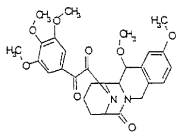
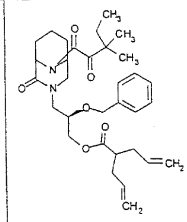
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타머제 $K_{i(app)}$ (μM)
55		1	2	40% inhibition @ 2.5 μM
56		1	2	40% inhibition @ 2.5 μM
57		1	2	74

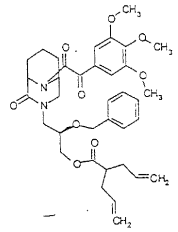
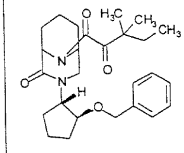
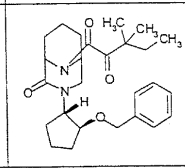
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
58		1	2	3.0
59		1	2	3.8
60		1	2	3.0
61		1	2	0.79

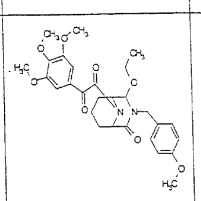
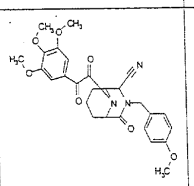
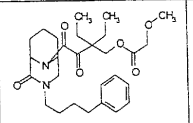
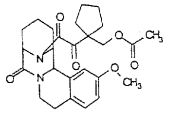
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
62		1	2	0.16
63		1	2	3.1
64		2	2	0.62
65		2	2	0.175

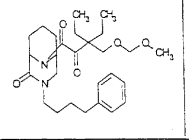
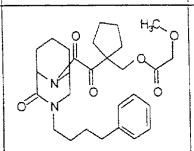
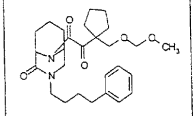
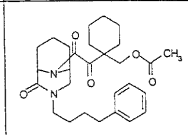
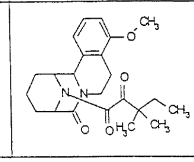
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타머제 $K_{i(app)}$ (μM)
66		2	2	16
67		2		0.88
68		1	2	2.5
69		1	2	33

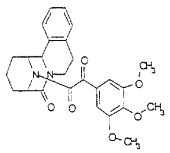
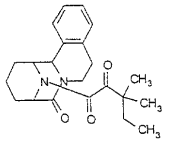
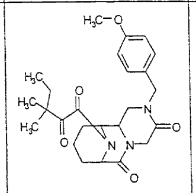
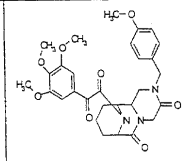
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타머제 $K_{i(app)}$ (μM)
70		1	2	0.89
71		1	2	4.7
72		1	2	0.24

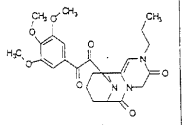
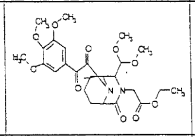
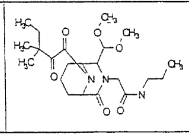
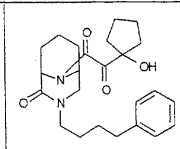
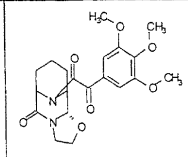
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
73		1 or 2	2	0.063
74		4	up to 8	0.111
75		1	2	0.79

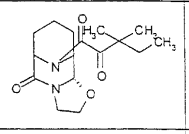
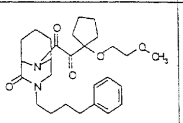
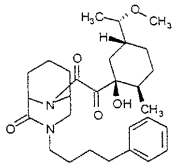
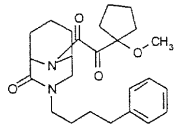
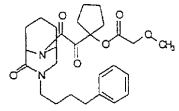
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
76		1	2	0.112
77		1	2	20.5
78		1	2	4.1

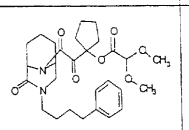
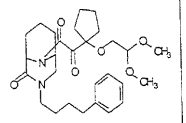
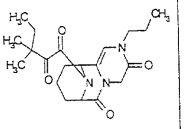
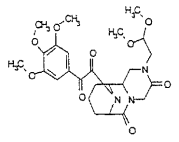
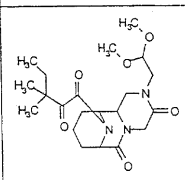
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
79		1 or 2	4	0.7
80		1	4	1.8
81		1	2	1.1
82		2	2	3

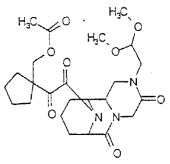
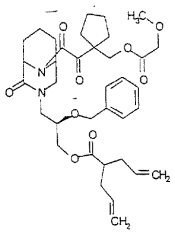
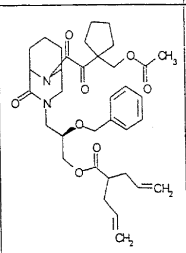
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
83		1	2	0.86
84		1	2	0.134
85		1	2	0.324
86		1		1.3
87		2	2	5

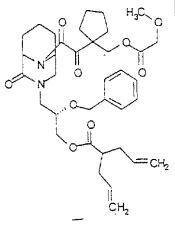
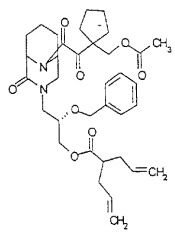
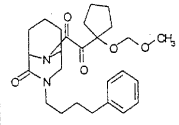
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
88		2	2	0.217
89		2	2	3.2
90		5	2	>50
91		5	2	0.22

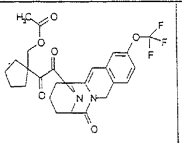
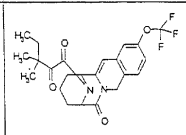
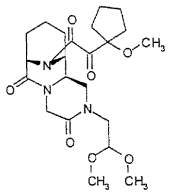
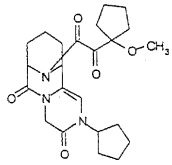
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
92		5	2	0.13
93		4	4	0.17
94		4	4	31.4
95		1	2	1.2
96		1 or 2	2	1.4

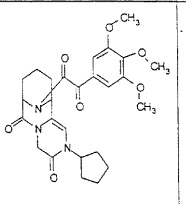
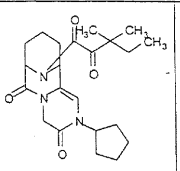
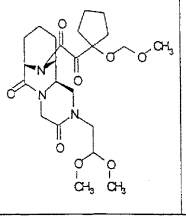
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
97		1 or 2		9*
98		1	2	0.772
99		1	2	3.7
100		1	2	0.627
101		1	2	1.4

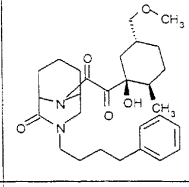
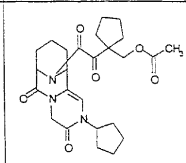
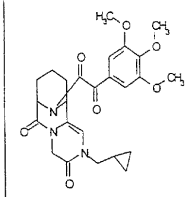
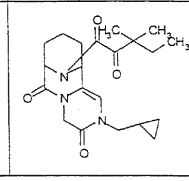
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
102		1	2	0.69
103		1	2	1.2
104		5	2	1.4
105		5	2	0.35
106		5	2	>50

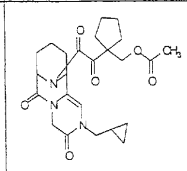
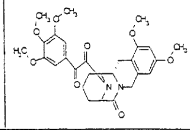
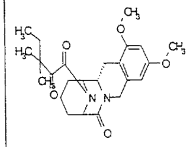
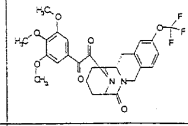
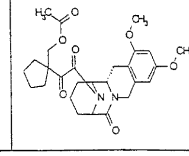
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타머제 $K_{i(app)}$ (μM)
107		5	2	NT
108		1	2	0.061
109		1	2	0.049

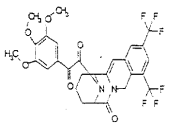
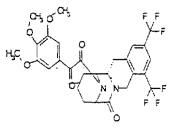
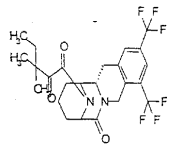
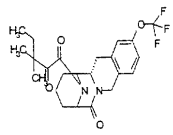
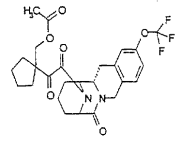
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타머제 $K_{i(app)}$ (μM)
110		1	2	0.086
111		1	2	0.663
112		1	2	1

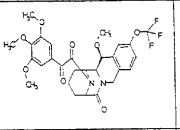
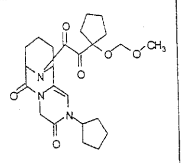
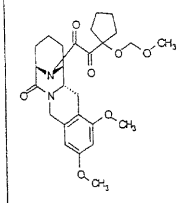
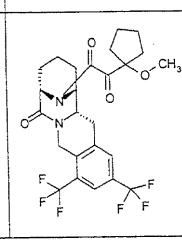
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
113		4	2	ND
114		4	2	ND
115		5		>20
116		5	2	0.96

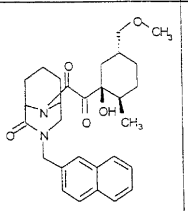
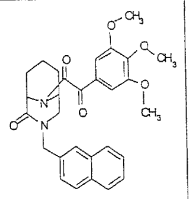
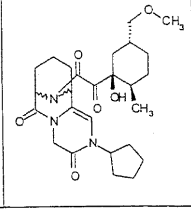
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
117		5	2	0.084
118		5	2	1
119		5		>40

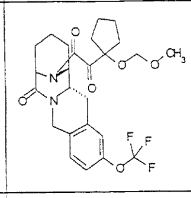
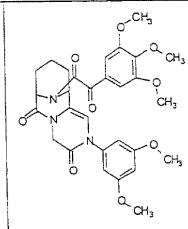
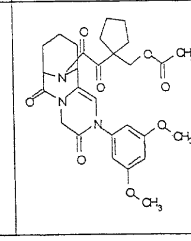
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
120		1	2	2.5
121		5	2	0.78
122		5	2	0.15
123		5	2	1.2

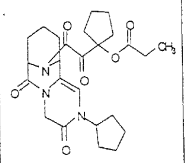
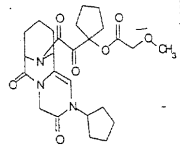
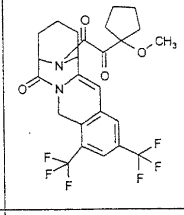
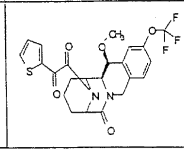
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
124		5	2	0.38
125		4	2	0.85
126		4	2	5
127		4	2	2.6
128		4	2	2

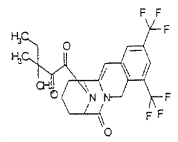
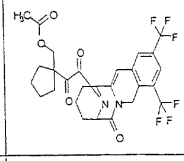
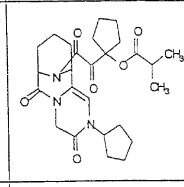
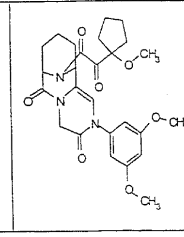
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타바제 $K_{i(app)}$ (μM)
129		4	2	0.37
130		4	2	10
131		4	2	NI
132		4	2	>20
133		4	2	3.9

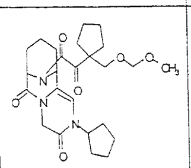
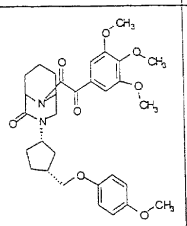
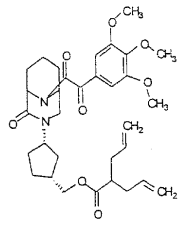
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타바제 $K_{i(app)}$ (μM)
134		4	2	10
135		5	2	1.4
136		4		2.4
137		4		9.7

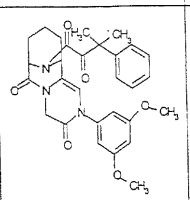
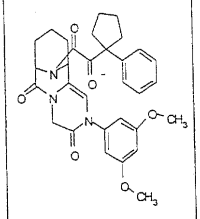
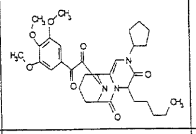
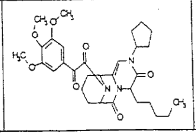
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
138		1	2	1.3
139		1	2	0.355
140		5	2	10

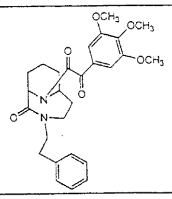
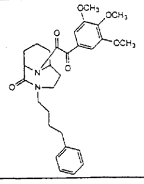
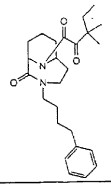
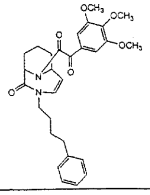
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
141		5		4
142		5	2	0.054
143		5	2	0.19

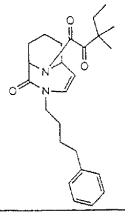
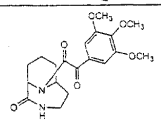
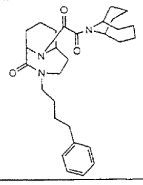
화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
144		5	2	1.2
145		5	2	1.7
146		4	2	>50
147		4	2	1.4

화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
148		4	2	N1
149		4	2	>50
150		5	2	1.5
151		5	2	0.53

화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
152		5	2	2.8
153		1	2	0.52
154		1	2	0.244

화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
155		5	2	1.2
156		5	2	1.5
157		5	2	1.6
158		5	2	0.776

화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
159		6	1	0.76
160		6	1	0.239
161		6	1	5
162		7	1	0.347

화합물 번호	분자구조	제조 반응식 번호	이성질체 갯수	로타마제 $K_{i(app)}$ (μM)
163		6	1	0.381
164		6	1	3.3
165		6		8.6

주의: NI="시험" 농도에서 억제되지 않음; ND="결정되지" 않음

제약 조성물 및 치료:

상기 예시된 화합물과 같은 본 발명의 FKBP 억제제는 하기하는 바와 같은 제약 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 유효한 신경세포돌기 성장 자극 화합물 및 제약학적으로 허용되는 불활성 담체 또는 희석제로 이루어진다. 제약 조성물은 추가로 향신경성 인자를 포함할 수 있다. 이 조성물은 다양한 투여 경로에 적합한 단위투여형으로 제조된다.

한 실시태양에서는, FKBP 조절과 관련된 치료적 잇점을 제공하기 위해 유효수준의 비펩티드 로타마제 억제 화합물을 제공한다. "유효 수준"의 화합물이라는 용어는 FKBP12의 FKBP 결합이 최소한으로 조절되는 수준을 의미한다. 화합물은 일반적으로 흡수를 증진시키고 생체내에서 분절되어 활성 성분을 형성하도록 의도된 전구약물 형태로 투여될 수 있다. 또, 유효 수준은 화합물의 제약학적 활성 대사물 (대사 전환의 생성물)의 투여에 의해 달성될 수 있다.

화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물은 (활성 성분으로서) 치료적 유효량 (즉, FKBP 조절을 통해 목적하는 치료 효과를 달성하는 데 충분한 유효 수준)의 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물을 통상의 방법에 따라 표준 제약학적 담체 또는 희석제와 배합시킴으로써 제조되는 적당한 투여형으로 투여된다. 이 절차는 목적 제제를 얻는 데 적당한 성분들의 혼합, 과립화 및 압착 또는 용해를 포함할 수 있다.

사용되는 제약학적 담체는 적당한 형태, 예를 들면 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 백도토, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함한다. 액체 담체의 예는 시럽, 땅콩유, 올리브유, 물 등을 포함한다. 마찬가지로, 담체 또는 희석제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 당업계에 공지된 시간 지연 물질을 단독으로 또는 왁스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸메타크릴레이트 등과 함께 포함할 수 있다.

다양한 제형을 사용할 수 있다. 예를 들면, 고체 담체가 사용되는 경우, 제제는 정제화되거나, 분말 또는 과립 형태로 경질 젤라틴 캡슐에 넣거나, 또는 트로키 또는 로젠지로 제형화될 수 있다. 고체 담체의 양은 변화시킬 수 있지만, 바람직하게는 약 25 mg 내지 약 1 g이다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 바람직하게는 시럽, 에멀젼, 연질 젤라틴 캡슐, 앰플 또는 바이알 중의 무균 주사 용액 또는 현택액, 또는 비수성 액체 현탁액 형태이다.

안정한 수용성 투여형을 얻기 위해서는, 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 0.3 M 숙신산 용액, 또는 더 바람직하게는 시트르산과 같은 유기산 또는 무기산 수용액에 용해시킬 수 있다. 가용성 염 형태를 입수할 수 없는 경우라면, 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물을 적당한 조용매 또는 조용매 혼합물 중에 용해시킬 수 있다. 적당한 조용매의 예는 알콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리소르베이트 80, 글리세린 등을 전체 부피의 0 내지 60%의 농도로 포함한다. 바람직한 실시태양에서, 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 활성 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, 물로 희석시킨다. 또, 조성물은 물 또는 등장성 식염수 또는 덱스트로스 용액과 같은 적당한 수성 비히클 중의 활성 성분의 염 형태의 용액 형태일 수 있다.

본 발명의 조성물에 사용된 화학식 (I-a) 및 (I-b)의 화합물의 실제적으로 바람직한 투여량은 사용되는 특정 착물, 제제되는 특정 조성물, 투여 방식 및 특정 부위, 및 치료 대상 및 질환에 따라 달라질 수 있다. 주어진 증상에 대한 최적의 투여량은 통상의 투여량 결정 시험을 이용하여, 예를 들면 본 명세서에 기재된 실험 데이타에 비추어, 당업계 숙련자가 알아낼 수 있다. 경구 투여의 경우, 일반적으로 사용되는 통상의 1일 투여량은 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg(체중)이고, 적당한 간격으로 반복 치료를 한다. 사람에 대한 초기 약물동력학적 결과는 골드(Gold) 등의 문헌(Experimental Neurology, 147:269-278 (1997))에 기재된 바와 같이 쥐 모델로부터 결정될 수 있다.

본 발명의 활성 화합물을 함유하는 제약 조성물은 일반적으로 공지된 방법, 예를 들면 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제제화, 수파, 에멀션화, 캡슐화, 트랩핑화, 또는 동결건조 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 제약 조성물은 활성 화합물이 제약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공되는 것을 돕는 부형제 및(또는) 보조제로 이루어지는 1 개 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방법으로 제제화할 수 있다. 물론, 적당한 제제는 선택된 투여 경로에 좌우된다.

경구 투여의 경우, 화합물은 활성 화합물을 당업계에 공지된 제약학적으로 허용되는 담체와 배합시킴으로써 쉽게 제제화될 수 있다. 이러한 담체는 치료 환자가 경구 섭취하도록 본 발명의 화합물이 정제, 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔제, 시럽, 슬러리, 현탁제 등으로 제제화되게 한다. 경구용 제약 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 임의로 얻어진 혼합물을 분쇄하고, 필요에 따라서는 적당한 보조제를 첨가한 후, 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 얻음으로써 얻을 수 있다. 적당한 부형제는 예를 들면 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 및 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 고무, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및(또는) 폴리비닐피롤리돈 (PVP)와 같은 셀룰로오스 제제를 포함한다. 필요한 경우, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 아가 또는 알긴산 또는 소듐 알기네이트와 같은 그의 염과 같은 붕해제가 첨가될 수 있다.

당의정 코어에는 적당한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해, 농축 당 용액이 사용될 수 있으며, 이 용액은 임의로 아라비아 고무, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및(또는) 이산화티탄, 라커 용액 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 활성 화합물 투여량의 상이한 배합을 특성화하기 위해 또는 확인 목적으로 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 안료를 첨가할 수 있다.

경구로 사용될 수 있는 제약학적 제형은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및(또는) 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐의 경우, 활성 화합물을 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적당한 액체 중에 용해 또는 현탁시킬 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제제는 이러한 투여에 적합한 투여형이어야 한다. 구강 투여의 경우, 조성물은 통상의 방법으로 제제화된 정제 또는 로젠지제 형태일 수 있다.

본 발명의 경구 제약 조성물을 제조하는 예는 다음과 같다: 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물 100 mg을 락토스 750 mg과 혼합하고, 혼합물을 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 단위 투여형에 도입한다.

흡입 투여의 경우, 본 발명의 조성물은 적당한 포사제, 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적당한 기체를 이용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 공기흡입기에 사용하기 위한 예를 들면 젤라틴의 카트리지 및 캡슐은 본 발명의 화합물 및 락토스 또는 전분과 같은 적당한 분말 기재의 분말 믹스를 함유하도록 제제화될 수 있다.

본 발명의 화합물은 주사, 예를 들면 거환 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 방부제가 첨가된 단위 투여형, 예를 들면 앰풀 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 오일 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및(또는) 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다.

주사용의 경우, 본 발명의 화합물은 수성 용액, 바람직하게는 행크스 용액(Hanks's solution), 링거 용액 또는 생리학적 식염 완충액과 같은 생리학적으로 상용성인 완충제 중에서 제제화될 수 있다. 점막 경유 투여의 경우, 침투될 배리어에 적당한 침투제가 제제에 사용되고, 당업계에 공지된 것들로부터 선택될 수 있다.

비경구 투여용 제약 제제는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 적당한 오일성 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 이러한 제제를 제조하기 위한 적당한 친지성 용매 또는 비히클은 참깨유와 같은 지방 오일 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르 또는 리포좀을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 또는 덱스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유

할 수 있다. 임의로, 현탁액은 고농축 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 물질 또는 적당한 안정화제도 함유할 수 있다.

주사 투여에 적당한 본 발명의 비경구 제약 조성물은 다음과 같이 제조될 수 있다: 화학식 (I-a) 또는 (I-b)의 화합물 100 mg을 지방 오일과 같은 친지성 용매 10 ml와 혼합하고, 혼합물을 에멀젼으로서 주사에 의해 투여하기에 적당한 단위 투여형에 도입한다.

별법으로, 활성 성분은 사용 전에 적당한 비히클, 예를 들면 무발열질 무균수와 함께 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 또, 본 발명의 화합물은 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상의 좌약 기재를 함유하는 좌제 또는 저류성 관장제와 같은 직장 투여용 조성물로 제제화될 수도 있다.

상기 제제 이외에, 또, 본 발명의 화합물은 축적질 제제로 제제화될 수도 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식(예를 들면, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 화합물은 적당한 폴리머 또는 소수성 물질(예: 허용가능한 오일 중의 에멀젼으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께 제제화되거나 또는 난용성 유도체로서, 예를 들면 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

본 발명의 소수성 화합물에 적당한 제약학적 담체는 벤질 알콜, 비극성 계면활성제, 수혼화성 유기 폴리머 및 수성상으로 이루어진 조용매계이다. 조용매계는 VPD 조용매계일 수 있다(VPD는 3% w/v 벤질 알콜, 8% w/v 비극성 계면활성제 폴리소르베이트 80, 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액임). VPD 조용매 (VPD:5W)는 수용액 중의 5% 덱스트로스로 1:1로 희석된 VPD로 이루어진다. 이 조용매계는 소수성 화합물을 잘 용해시키고, 그 자신은 전신 투여시 낮은 독성을 일으킨다. 본래, 조용매계의 비율은 그의 용해도 및 독성 특성을 파괴시킴이 없이 상당히 변화시킬 수 있다. 게다가, 조용매 성분들도 변화시킬 수 있다: 예를 들면, 폴리소르베이트 80 대신에 다른 저독성 비극성 계면활성제가 사용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분율 크기를 변화시킬 수 있고; 다른 생체적합성 폴리머(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈)이 폴리에틸렌글리콜을 대체할 수 있고; 덱스트로스 대신에 다른 당 또는 폴리사카라이드가 대체 사용될 수 있다.

별법으로, 소수성 제약 화합물을 위한 다른 전달계가 사용될 수 있다. 리포좀 및 에멀젼은 소수성 약물을 위한 전달 비히클 또는 담체의 잘 알려진 예이다. 또, 디메틸술폭사이드와 같은 일부 유기 용매도 통상적으로 큰 독성이 있긴 하지만 사용될 수 있다. 게다가, 본 발명의 화합물은 치료제를 함유하는 고체 소수성 폴리머의 반투성 매트릭스와 같은 지속방출계를 이용하여 전달될 수 있다. 다양한 지속방출 물질은 확립되어 있고, 당업계 숙련자에게 공지되어 있다. 지속방출형 캡슐은 그의 화학적 특성에 따라서 화합물을 수 주일 동안에서부터 100 일 동안까지 방출한다. 치료제의 화학적 특성 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가 방법도 사용될 수 있다.

또, 제약 조성물은 적당한 고체 또는 겔상 담체 또는 부형제로 이루어질 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 여러가지 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리머를 포함한다.

많은 향신경성 인자가 당업계에 확인되어 있으며, 이러한 인자들 중 어떠한 것이라도 본 발명의 조성물에 이용될 수 있다. 본 명세서에서, "향신경성 인자"라는 용어는 신경조직의 성장 또는 증식을 자극할 수 있는 물질 (그러나, 본 발명의 FKBP-로타마제 억제 화합물은 배제됨), 예를 들면 신경성장인자(NGF), 인슐린 성장 인자 (IGF-1) 및 그의 활성 절단된 유도체 (gIGF-1), 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(aFGF 및 bFGF), 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF), 뇌 유래 성장 인자 (BDNF), 모양체 향신경성 인자 (CNTF), 신경교 세포주 유래 향신경성 인자(GDNF), 뉴로트로핀-3 (NT-3), 및 뉴로트로핀 4/5(NT-4/5)를 의미한다. 제약 조성물은 활성 성분으로서 1 개 이상의 본 발명의 화합물 이외에 1 개 이상의 이러한 향신경성 인자를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 가장 바람직한 향신경성 인자는 NGF이다.

본 발명의 제약학적으로 허용되는 조성물의 다른 성분들은 벤질 알콜 또는 다른 적당한 방부제, 생체이용가능성을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및(또는) 다른 통상의 안정화제 또는 분산제를 포함할 수 있다.

제약 조성물은 목적하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 전체량의 활성 화합물을 함유한다. 더 구체적으로, 제약 조성물은 치료적 유효량(즉, FKBP에 의해 매개되는 질환 또는 증상의 현존하는 증세의 진행을 막거나 또는 그 증세를 경감시키는 데 유효한 양)의 본 발명의 FKBP 억제제를 함유한다. 단일 투여형을 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 본 발명의 FKBP 억제제 및 임의의 향신경성 인자의 전체량은 치료 대상 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 FKBP 억제제 및 향신경성 인자를 모두 함유하며, FKBP 억제제는 향신경성 인자의 활성을 증강시키는 작용을 하여 신경세포돌기 성장 자극을 증진시킨다. 이러한 조성물에서 향신경성 인자의 양은 그 인자만을 이용하는 단일 치료에서 필요한 양보다 적다는 잇점이 있다. 조성물은 그를 수용하는 환자에게 0.01 내지 100 mg/kg(체중)/일의 FKBP12 억제제 및 0.01 내지 100 μg/kg(체중)/일의 향신경성 인자가 투여되도록 제제화되는 것이 바람직하다.

본 발명의 제약 조성물은 그 조성물을 환자에게 투여하는 것으로 이루어지는, FK-506 결합 단백질의 로타마제 효소 활성을 억제하는 방법에 이용된다. 또, 본 발명의 조성물은 신경세포의 신경세포돌기 성장을 자극하거나, 신경 재생을 자극하거나, 또는 뉴우런 재생을 촉진하는 데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 향신경성 인자를 추가로 포함한다.

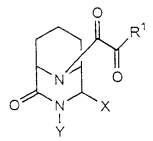
본 발명을 구체적이고 바람직한 실시태양과 관련하여 예시하였기 때문에, 당업계 숙련자라면 예를 들면 본 발명의 통례적인 실험 및 실시를 통해 변화 및 변경을 행할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들면, 당업계 숙련자는 제약 조성물에서의 효력에 유의하게 불리한 영향을 줌이 없이 화학식 (I-a) 및 (I-b)의 화합물을 명백하게 변화 또는 치환시킬 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 상기 설명으로 제한되는 것이 아니라, 첨부하는 특허 청구의 범위 및 균등물에 의해 정의되는 것으로 의도된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그 화합물의 제약학적으로 허용되는 유도체.

< 화학식 I-a>



상기 식에서,

R^1은 수소; 비치환되거나 또는 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 아릴기; 비치환되거나 또는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_4-C_6-시클로알케닐 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬 또는 알케닐기; 비치환되거나 또는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 C_3-C_8-시클로알킬 또는 C_5-C_7-시클로알케닐기; 또는 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ (여기서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 저급 알킬이거나, 또는 R^{11} 및 R^{12}는 그들이 결합된 원자와 함께 시클로알킬을 형성하고, R^{13}은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 또는 $(CH_2)_n$-O-W^1 (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이고, W^1은 R^2 또는 $C(O)R^2$이고, R^2는 비치환되거나 또는 1 또는 2 개의 메톡시기로 치환된 C_1-C_3-알킬임)임)이고;

X는 수소, 시아노, C_1-C_2-알킬옥시, 디메톡시메틸 또는 ="O이고;"

Y는 수소; 비치환되거나 또는 히드록실, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 알케닐 또는 시클로알킬기; 또는 $(CH_2)_p$-O-W^2 또는 $(CH_2)_p$-N-W^2 (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2는 R^3 또는 $C(O)R^3$이고, R^3은 비치환되거나 또는 알킬, 아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 알케닐 또는 아릴임)이거나; 또는

X 및 Y는 그들이 각각 결합된 탄소 고리 원자 및 질소 헤테로원자와 함께 비치환되거나 또는 1 개 이상의 치환체 J, K 및 L로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하고, 여기서, J, K 및 L은 산소, 및 비치환되거나 또는 C_3-C_5-시클로알킬, 메톡시, 메톡시페닐 및 디메톡시페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 C_3-C_5-시클로알킬 및 C_1-C_5-알킬기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체를 나타내거나; 또는 J 및 K는 함께 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 산소, 질소, 탄소 또는 황을 통해 페닐 고리에 연결되는 치환체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환되거나 또는 비치환된 페닐 고리를 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^1이 비치환되거나 또는 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 아릴인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

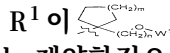
청구항 3.

제1항에 있어서, R^1이 아다만틸, 나프틸, 인돌릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것이고, 상기 페닐은 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 치환체를 갖는 것인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

청구항 4.

제3항에 있어서, R^1이 3,4,5-트리메톡시페닐인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

청구항 5.

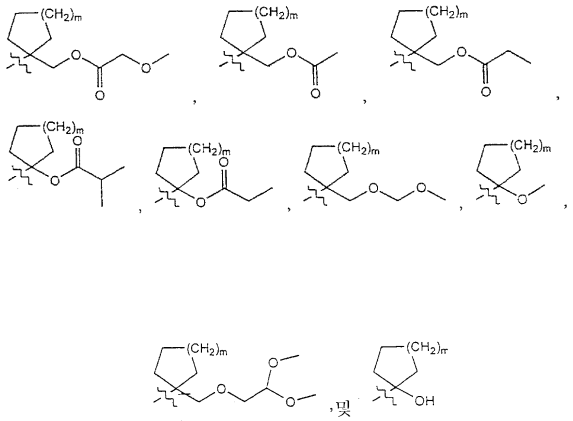
제1항에 있어서, R^1이  (여기서, m은 1 또는 2이고, n은 0, 1 또는 2이고, W^1은 제 1 항에서 정의한 바와 같음)인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

청구항 6.

제1항에 있어서, R^1이 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ (여기서, R^{11} 및 R^{12}는 그들이 결합된 원자와 함께 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하고; R^{13}은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 및 $(CH_2)_n-O-W^1$ (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이고, W^1은 R^2 또는 $C(O)R^2$이고, R^2는 비치환되거나 또는 1 또는 2 개의 메톡시기로 치환된 C_1-C_3-알킬임)으로부터 선택되는 것임)인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

청구항 7.

제6항에 있어서, R^1이 하기 식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.



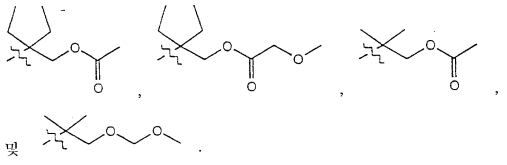
(여기서, m은 1 또는 2임)

청구항 8.

제1항에 있어서, R^1이 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ (여기서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 메틸 또는 에틸이고; R^{13}은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 또는 $(CH_2)_n-O-W^1$이고, n은 0, 1, 2 또는 3이고, W^1은 R^2 또는 $C(O)R^2$이고, R^2는 비치환되거나 또는 1 또는 2 개의 메톡시기로 치환된 C_1-C_3-알킬임)인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

청구항 9.

제8항에 있어서, R^1이 하기 식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

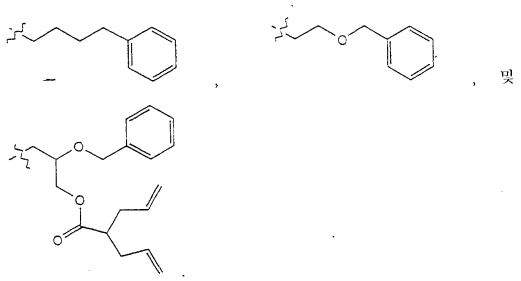


청구항 10.

제1항에 있어서, Y가 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시, 히드록시, $(CH_2)_p-O-W^2$ 및 $(CH_2)_p-N-W^2$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2는 R^3 또는 $C(O)R^3$이고, R^3은 비치환되거나 또는 알킬, 아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 알케닐, 아릴알킬 또는 아릴임)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

청구항 11.

제10항에 있어서, Y가 하기 식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.



청구항 12.

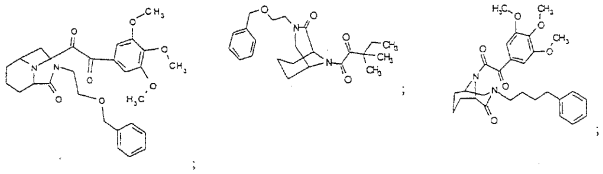
제1항에 있어서, X 및 Y가 그들이 각각 결합된 탄소 고리 원자 및 질소 헤테로원자와 함께, 상기 질소 헤테로원자 이외에 O 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개의 추가 헤테로원자를 임의로 갖는 비치환되거나 또는 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하는 것인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

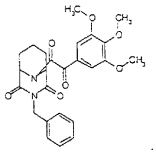
청구항 13.

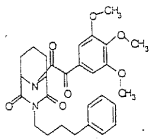
제12항에 있어서, 상기 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리가 피페리딘 및 피페라진으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 제약학적으로 허용되는유도체.

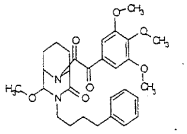
청구항 14.

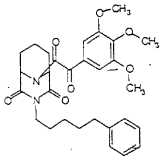
제1항에 있어서, 하기 식의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

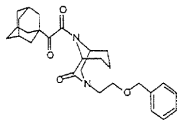


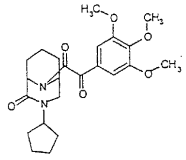

;

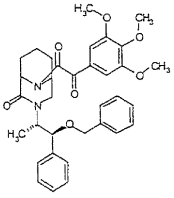

;

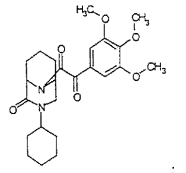

;

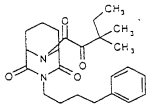

;

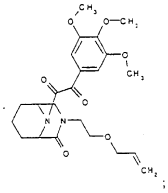

;

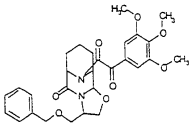

;

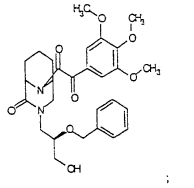

;

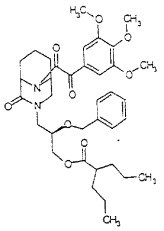

;


;

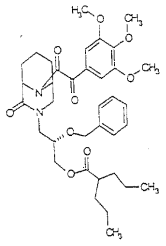

;


;

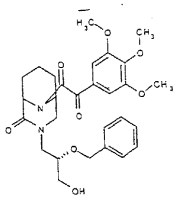

;



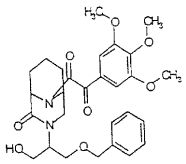
;



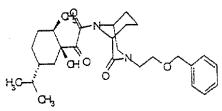
;



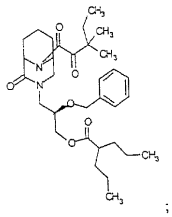
;



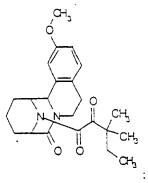
;



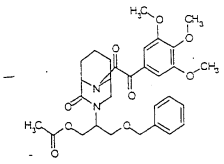
;



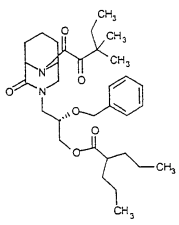
;



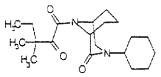
;

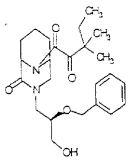


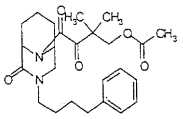
;

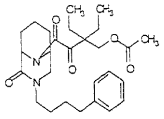


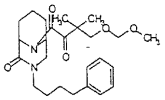
;

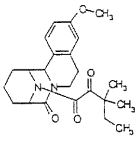

;

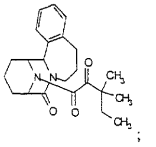

;

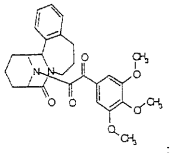

;

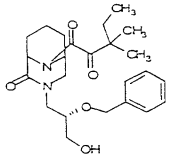

;

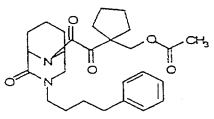

;

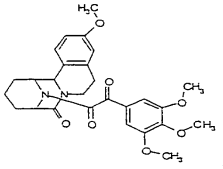

;

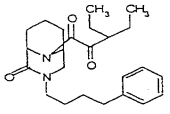

;

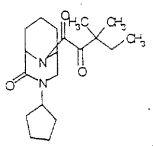

;


:

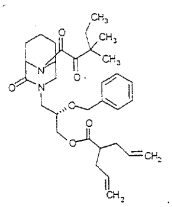

;


;

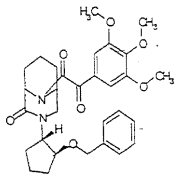

;



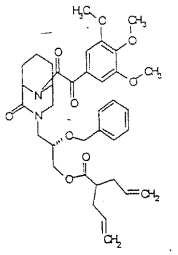
;



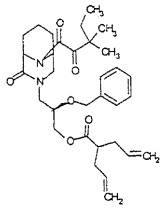
;



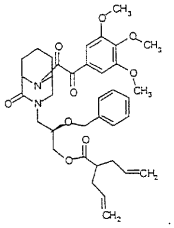
;



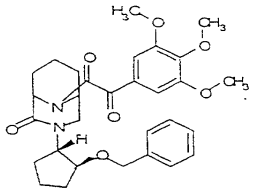
;



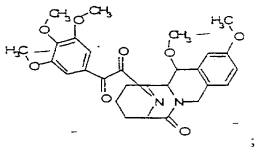
;



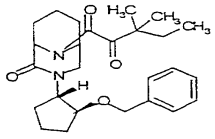
;



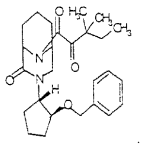
;



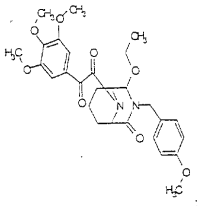
;



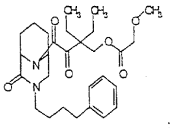
;



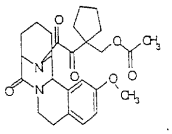
;



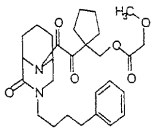
;



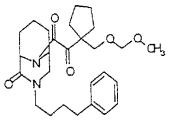
;



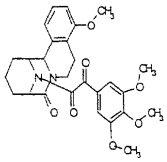
;



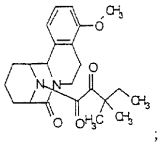
;



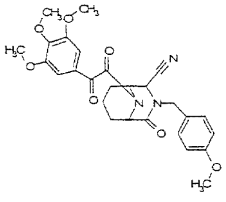
;



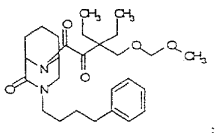
;



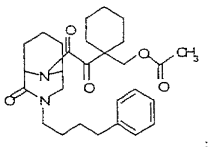
;



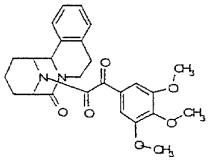
;



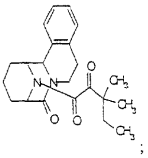
;



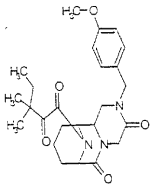
;



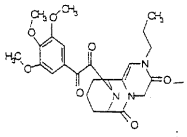
;



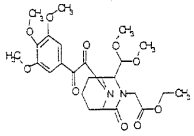
;



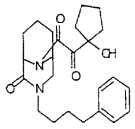
;



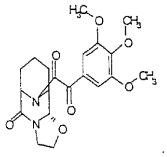
;



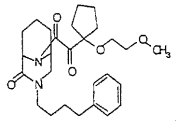
;



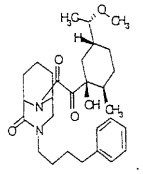
;



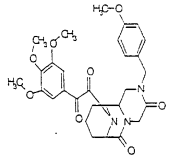
;



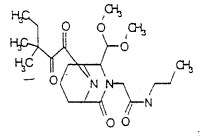
;



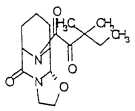
;



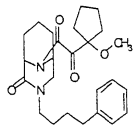
;



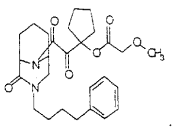
;

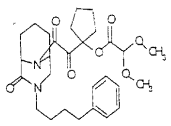


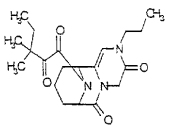
;

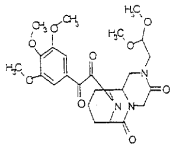


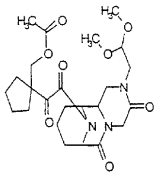
;

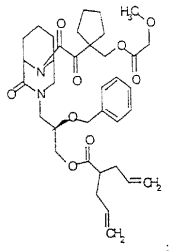

;

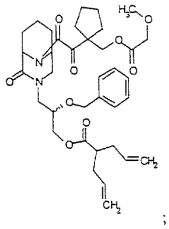

;

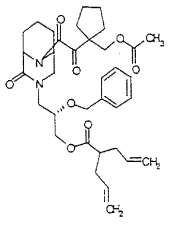

;

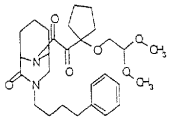

;

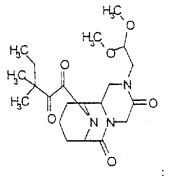

;

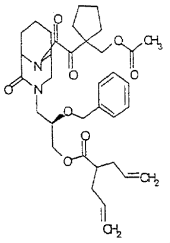

;

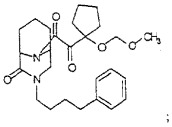

;

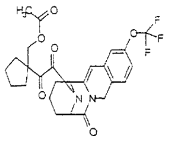

;

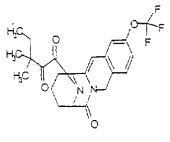

:

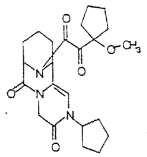

:

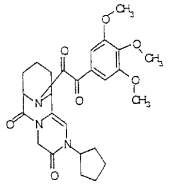

;

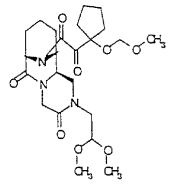

;

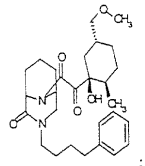

;

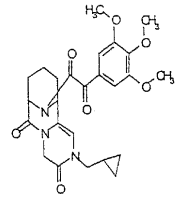

;

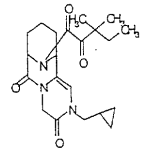

;

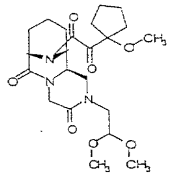

;

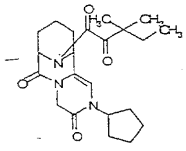

;

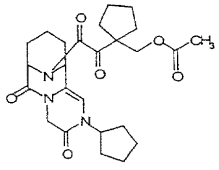

;

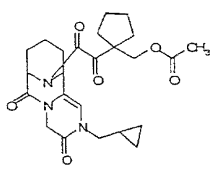

;

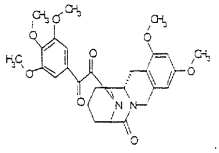

;

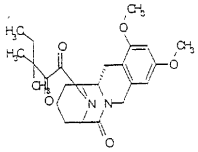

;

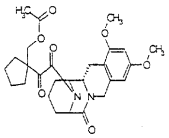

;

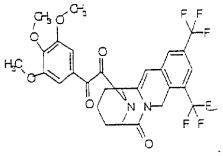

;

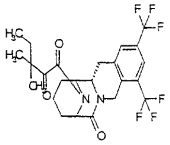

;

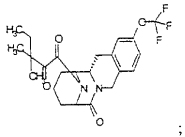

;

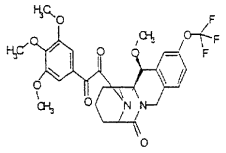

;

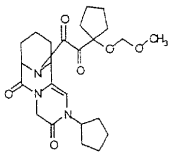

;

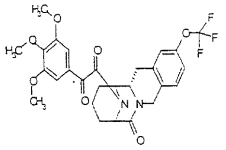

;

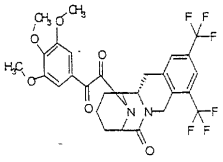

;

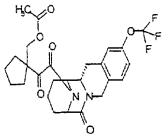

;

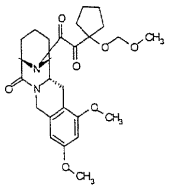

;

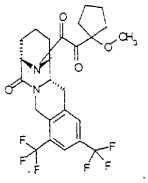

;

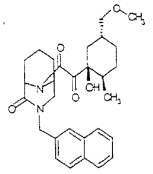

;

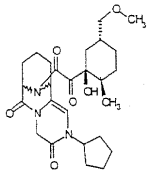

;

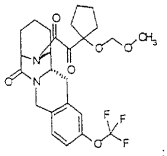

;

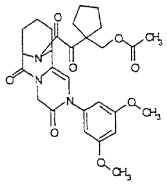

;

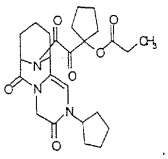

;

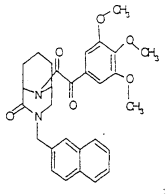

;

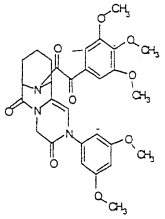

;

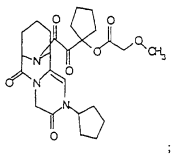

;

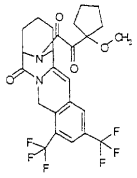

;

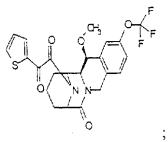

;

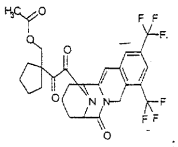

;

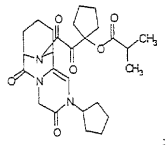

;

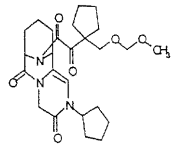

;

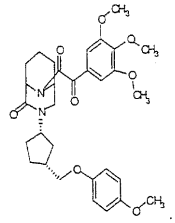

;

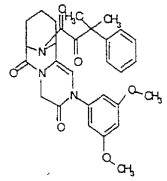

;

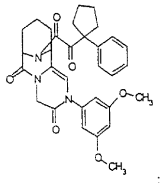

;

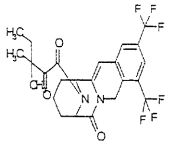

;

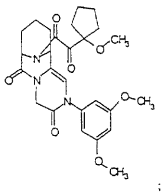

;

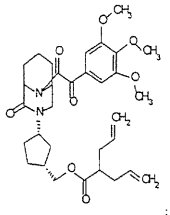

;

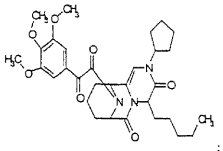

;

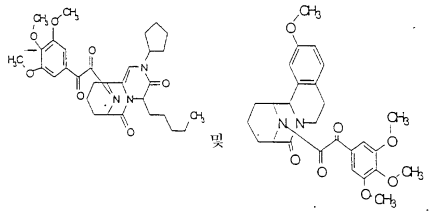

;


;


;

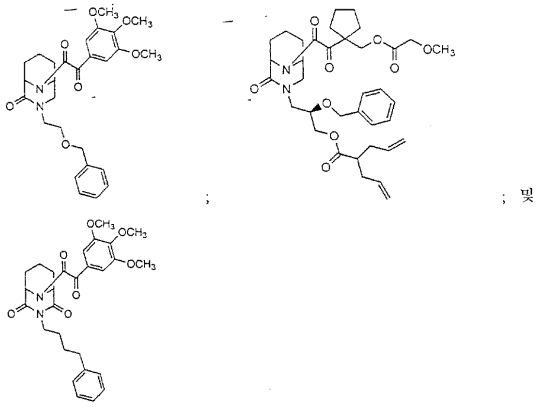

;


;



청구항 15.

제1항에 있어서, 하기 식의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.



청구항 16.

치료적 유효량의 1 개 이상의 제1항의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는유도체를 포함하는 로타마제 억제제 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 17.

제16항에 있어서, 향신경성 인자를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 18.

신경학적 질환 환자에게 치료적 유효량의 제1항의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체를 투여하는 것을 포함하는 신경학적 질환 치료 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 신경학적 질환이 물리적 부상 또는 질환으로 인한 말초신경병, 뇌의 물리적 손상, 척수의 물리적 손상, 뇌 손상과 관련된 졸중, 및 신경변성과 관련된 신경학적 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20.

제18항에 있어서, 신경학적 질환이 파킨슨씨병, 알쯔하이머병 또는 근위축성측삭경화증인 방법.

청구항 21.

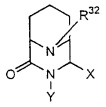
제18항에 있어서, 상기 환자에게 신경 성장 인자, 인슐린 성장 인자 및 그의 활성 절단된 유도체, 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 뇌 유래 향신경성 인자, 모양체 향신경성 인자, 신경교 세포주 유래 향신경성 인자, 뉴로트로핀-3, 및 뉴로트로핀 4/5로 이루어지는 군으로부터 선택되는 향신경성 인자를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 22.

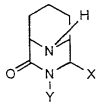
(a) 환원 조건 하에서 하기 화학식 (III-a)의 화합물을 하기 화학식 (III-b)의 화합물로 전환시키고;

(b) 화학식 (III-b)의 화합물을 하기 화학식 (IV)의 화합물과 커플링시키는 것을 포함하는 제1항의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체의 제조 방법.

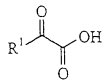
< 화학식 III-a>



< 화학식 III-b>

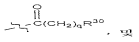


< 화학식 IV>



상기 식에서,

R^1 은 수소; 비치환되거나 또는 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 아릴기; 비치환되거나 또는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_4-C_6-시클로알케닐 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬 또는 알케닐기; 비치환되거나 또는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 C_3-C_8-시클로알킬 또는 C_5-C_7-시클로알케닐기; 또는 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ (여기서, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 저급 알킬이거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 결합된 원자와 함께 시클로알킬을 형성하고, R^{13} 은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 또는 $(CH_2)_n$-O-W^1 (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이고, W^1 은 R^2 또는 $C(O)R^2$ 이고, R^2 는 비치환되거나 또는 1 또는 2 개의 메톡시기로 치환된 C_1-C_3-알킬임)임)이고;

R^{32} 는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐,  및 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고, 여기서, q는 0 또는 1이고, R^{30} 은 비치환되거나 또는 히드록실, C_1 - C_6 - 알킬, C_2 - C_6 - 알케닐, C_1 - C_4 - 알킬옥시, C_2 - C_4 - 알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체에 의해 치환된 알킬 또는 아릴기이고;

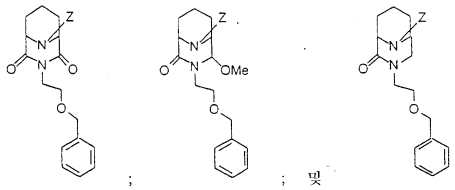
X는 수소; 시아노; C_1 - C_2 - 알킬옥시; 디메톡시메틸; 또는 산소이고, 여기서 X가 산소일 때, 고리 탄소 원자와 X를 연결하는 결합은 이중 결합이고;

Y는 수소; 비치환되거나 또는 히드록실, C_1 - C_6 - 알킬, C_2 - C_6 - 알케닐, C_1 - C_4 - 알킬옥시, C_2 - C_4 - 알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 알케닐 또는 시클로알킬기; 또는 $(CH_2)_p$ - O - W^2 또는 $(CH_2)_p$ - N - W^2 (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2 는 R^3 또는 $C(O)R^3$ 이고, R^3 은 비치환되거나 또는 알킬, 아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 알케닐 또는 아릴임)이거나; 또는

X 및 Y는 그들이 각각 결합된 탄소 고리 원자 및 질소 헤테로원자와 함께 비치환되거나 또는 1 개 이상의 치환체 J, K 및 L로 치환된 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하고, 여기서, J, K 및 L은 산소, 및 비치환되거나 또는 C_3 - C_5 - 시클로알킬, 메톡시, 메톡시페닐 및 디메톡시페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 C_3 - C_5 - 시클로알킬 및 C_1 - C_5 - 알킬기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체를 나타내거나; 또는 J 및 K는 함께 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1 - C_6 - 알킬, C_2 - C_6 - 알케닐, C_1 - C_4 - 알킬옥시, C_2 - C_4 - 알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 산소, 질소, 탄소 또는 황을 통해 페닐 고리에 연결되는 치환체로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환되거나 또는 비치환된 페닐 고리를 형성한다.

청구항 23.

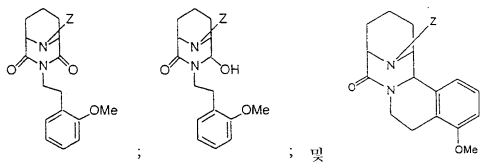
제22항에 있어서, 화학식 (III-a)의 화합물이 하기 식의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.



(여기서, Z는 벤질옥시카르보닐임)

청구항 24.

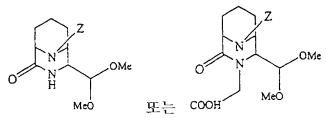
제22항에 있어서, 화학식 (III-a)의 화합물이 하기 식의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.



(여기서, Z는 벤질옥시카르보닐임)

청구항 25.

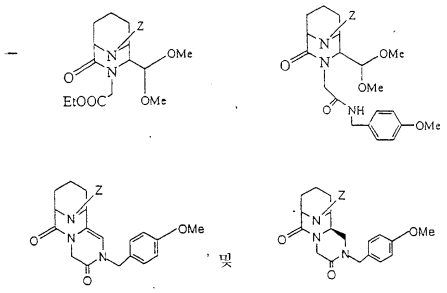
제22항에 있어서, 화학식 (III-a)의 화합물이



(여기서, Z는 벤질옥시카르보닐임)인 방법.

청구항 26.

제22항에 있어서, 화학식 (III-a)의 화합물이 하기 식의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 방법.



(여기서, Z는 벤질옥시카르보닐임)

청구항 27.

제22항에 있어서, 하기 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III-a)의 화합물로 전환시키는 것을 더 포함하는 방법.

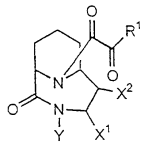
< 화학식 II>

상기 식에서, Z는 $-C(=O)O(CH_2)_qR^{30}$ (여기서, q는 0 또는 1이고, R^{30} 은 비치환되거나 또는 히드록실, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬 또는 아릴임)이다.

청구항 28.

하기 화학식의 화합물 또는 그 화합물의 제약학적으로 허용되는 유도체.

< 화학식 I-b>



상기 식에서,

R^1 은 수소; 비치환되거나 또는 할로겐, 히드록실, NO_2, CF_3, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시, 아미노 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 아릴기; 비치환되거나 또는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_4-C_6-시클로알케닐 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬 또는 알케닐기; 비치환되거나 또는 C_1-C_4-알킬, C_2-C_4-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시 및 히드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 C_3-C_8-시클로알킬 또는 C_5-C_7-시클로알케닐기; 또는 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ (여기서, R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 저급 알킬이거나, 또는 R^{11} 및 R^{12} 는 그들이 결합된 원자와 함께 시클로알킬을 형성하고, R^{13} 은 H, OH, 저급 알킬, 아릴 또는 $(CH_2)_n$-O-W^1 (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3이고, W^1 은 R^2 또는 $C(O)R^2$ 이고, R^2 는 비치환되거나 또는 1 또는 2 개의 메톡시기로 치환된 C_1-C_3-알킬임)임)이고;

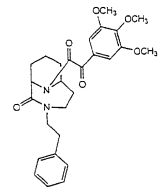
X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 수소, 시아노, C_1-C_2-알킬옥시, 디메톡시메틸 또는 ="O이거나;" 또는 X^1 및 X^2 는 함께 원자가 결합을 형성하고,

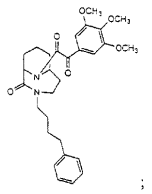
Y는 수소; 비치환되거나 또는 히드록실, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_1-C_4-알킬옥시, C_2-C_4-알케닐옥시, 벤질옥시, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 아릴, 알콕시, 히드록시알킬, 아릴옥시, 알케닐옥시 및 히드록시기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 개 이상의 치환체로 치환되거나 또는 비치환된 알킬, 알케닐 또는 시클로알킬기; 또는 $(CH_2)_p$-O-W^2 또는 $(CH_2)_p$-N-W^2 (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, W^2 는 R^3 또는 $C(O)R^3$ 이고, R^3 은 비치환되거나 또는 알킬, 아릴 및 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환체로 치환된 알킬, 알케닐 또는 아릴기임)이거나; 또는

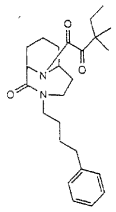
X^1 및 X^2 중 하나 및 Y는 Y가 연결된 고리 구조의 질소 헤테로원자와 함께 O 및 N으로부터 선택되는 1 개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리를 형성하고, 이 5원 내지 7원 포화 또는 불포화 헤테로시클 고리는 J, K 및 L로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서, J, K 및 L은 독립적으로 산소, 또는 C_3-C_5-시클로알킬, 메톡시, 메톡시페닐 또는 디메톡시페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되는 C_3-C_5-시클로알킬 또는 C_1-C_5-알킬이거나, 또는 J 및 K는 함께 메톡시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 및 산소, 질소, 탄소 또는 황을 통해 페닐 고리에 연결되는 적당한 치환체로부터 선택되는 1 개 이상의 치환체로 임의로 치환되는 페닐 고리를 형성한다.

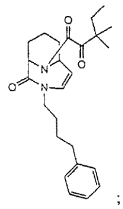
청구항 29.

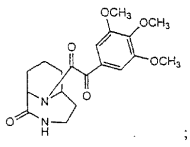
제28항에 있어서, 하기 식의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 유도체.

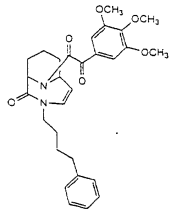



;


;


;


;및


;