



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0086610
(43) 공개일자 2007년08월27일

(21) 출원번호 10-2007-7014376

(22) 출원일자 2007년06월22일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년06월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/042139

(87) 국제공개번호 WO 2006/057961

국제출원일자 2005년11월21일

국제공개일자 2006년06월01일

(30) 우선권주장 60/630,926 2004년11월24일 미국(US)

(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠브리지 웨이벌리 스트리트 130

(72) 발명자 샤리에 장-다미앵
영국 오엑스14 4알와이 옥스포드셔 애빙던 밀톤 파크 유닛 88
크네그텔 로날트
영국 오엑스14 4알와이 옥스포드셔 애빙던 밀톤 파크 유닛 88
모르티모어 마이클
영국 오엑스14 4알와이 옥스포드셔 애빙던 밀톤 파크 유닛 88
스터들리 존 알.
영국 오엑스14 4알와이 옥스포드셔 애빙던 밀톤 파크 유닛 88

(74) 대리인 이범래

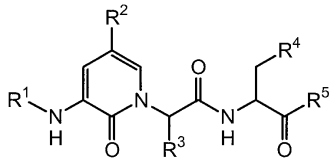
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 3-[2-(3-아실아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-아세틸아미노]-4-옥소-펜탄산 유도체 및 카스파제 억제제로서의 이의용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5 는 본원에서 정의한 바와 같다.

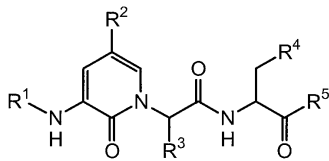
본 발명은 또한 약제학적 조성물 및 카스파제 매개된 질환을 치료하기 위한 이러한 조성물을 사용하는 방법 및 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^1 은 $R^6C(O)-$, $HC(O)-$, R^6SO_2- , $R^6OC(O)-$, $(R^6)_2NC(O)-$, $(R^6)(H)NC(O)-$, $R^6C(O)C(O)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)-$, $(R^6)(H)NC(O)C(O)-$ 또는 $R^6OC(O)C(O)-$ 이고,

R^2 는 수소, $-CF_3$, 할로, $-OR^7$, $-NO_2$, $-OCF_3$, $-CN$ 또는 R^8 이고,

R^3 은 $-T-R^9$ 이고,

R^4 는 $-COOH$ 또는 $-COOR^8$ 이고,

R^5 는 $-CH_2F$ 또는 $-CH_2O-2,3,5,6$ -테트라플루오로페닐이고,

R^6 은 R^{6a} 또는 R^{6b} 이고, 2개의 R^6 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고; 여기서 환은 (C_6-C_{10}) 아릴, (C_5-C_{10}) 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) 헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, $N(R^7)$, S, SO 및 SO_2 로부터 선택된 그룹에 의해 대체될 수 있고, 여기서 각각의 R^6 은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 독립적으로 치환되고,

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₃)-지방족-, (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고,

R은 할로젠, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, 옥소, 티옥소, =NR⁷, =N(OR⁷), 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ 또는 -P(O)(H)(OR⁷)이고,

2개의 R⁷ 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, N, N(R⁷), O, S, SO 또는 SO₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고, 여기서 환은 (C₆-C₁₀)아릴, (C₅-C₁₀)헤테로아릴 (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)헤테로사이클릴에 임의로 융합하고, 여기서, 임의의 환은 J₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖거나,

각각의 R⁷은 수소-, (C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₆-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R⁷은 J₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖고,

J₂는 할로젠, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, 옥소, 티옥소, =NR⁷, =NOR⁷, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -CN, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂, 또는 -P(O)(H)(OR⁷)이고,

R⁸은 (C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R⁸은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

T는 직접 결합 또는 (C₁-C₆) 지방족이고 여기서 T에 존재하는 2개 이하의 지방족 탄소원자는 화학적으로 안정한 배열로 S, -SO-, SO₂, O, N(R⁷) 또는 N으로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 T는 3개 이하의 R 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

R⁹는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)-아릴 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R⁵가 -CH₂O-2,3,5,6-테트라플루오로페닐인, 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R⁵가 -CH₂F인, 화학식 I의 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 R⁶C(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-, (R⁶)(H)NC(O)C(O)- 또는 R⁶OC(O)C(O)- (여기서, R⁶은 R^{6b}이다)인, 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)- 또는 (R⁶)(H)NC(O)- (여기서, R⁶은 R^{6a}이다)인, 화학식 I의 화합물.

청구항 6.

제4항 또는 제5항에 따르는 화학식 I의 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 R⁶C(O)-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 R⁶SO₂-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 (R⁶)₂NC(O)-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 (R⁶)(H)NC(O)-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 11.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R¹이 (R⁶)OC(O)-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 12.

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{6a}가 (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이거나, 2개의 R^{6a}가 이들이 부착된 동일한 원자와 함께, 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고; 여기서 임의의 환은 (C₆-C₁₀)아릴, (C₅-C₁₀)헤테로아릴, (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^{6a}는 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 독립적으로 치환되고,

R^{6b}가 R^{6a} 또는 (C₁-C₃)-지방족-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 13.

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{6a}가 (C₄)-지방족-(여기서, 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있다), (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₆-C₁₀)-아릴- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-알킬-이고, 여기서 R^{6a}는 임의로 치환되는, 화학식 I의 화합물.

청구항 14.

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, R^{6a}가 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-(여기서, 헤테로아릴 또는 아릴은 임의로 치환되거나 각각의 R^{6a}가 이들이 부착된 N-원자와 함께 (C₃-C₇)-지환족 그룹이 된다)인, 화학식 I의 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서, 각각의 R^{6a}가 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-(여기서, 아릴은 임의로 치환된다)인, 화학식 I의 화합물.

청구항 16.

제13항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6b}가 R^{6a} 또는 (C₁-C₃)-지방족-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 17.

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, R²가 수소, CF₃ 또는 CH₃인, 화학식 I의 화합물.

청구항 18.

제17항에 있어서, R²가 수소 또는 CF₃인, 화학식 I의 화합물.

청구항 19.

제1항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, T가 결합 또는 (C₁-C₄) 지방족(여기서, 1개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷) 및 S로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있다)인, 화학식 I의 화합물.

청구항 20.

제19항에 있어서, T가 직접 결합, -CH₂-, -CH(Me)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(Me)-O-CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-O-CH₂-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 21.

제19항에 있어서, T가 (C₁-C₄) 지방족(여기서, 0개의 탄소원자는 O, N, N(R⁷) 및 S로부터 선택된 그룹으로 대체된다)인, 화학식 I의 화합물.

청구항 22.

제21항에 있어서, T가 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 23.

제22항에 있어서, T가 -CH₂-인, 화학식 I의 화합물.

청구항 24.

제1항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, R⁹가 임의로 치환된 C₆ 아릴 또는 C₅-헤테로아릴인, 화학식 I의 화합물.

청구항 25.

제24항에 있어서, R⁹가 임의로 치환된 페닐인, 화학식 I의 화합물.

청구항 26.

제25항에 있어서, R⁹가 치환되지 않은 페닐인, 화학식 I의 화합물.

청구항 27.

표 1로부터 선택된 화합물.

청구항 28.

제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물(a) 및

약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클(b)을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29.

치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제28항에 따르는 약제학적 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에서 IL-1 매개된 질환, 아홉토시스 매개된 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 파괴성 골 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 퇴행성 질환, 세포사와 관련된 질환, 바이러스 매개된 질환 또는 간 질환을 치료하는 방법.

청구항 30.

치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중의 어느 하나의 항에 따르는 화합물 또는 제28항에 따르는 약제학적 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에서 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증, 전신성 홍반성 루프스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브병, 중증 근무력증, 자가면역 호중구감소증, 자가면역 용혈 빈혈, 혈소판감소증, 소아성 류마티스성 관절염, 통풍, 베세트 증후군, 스틸 증후군, 대식세포 활성화 증후군, 사코이드증, 머클 웰스 증후군, 가족성 지중해 열, 만성 유아 신경 피부 관절 증후군, TNFR1-관련 주기적 증상(TRAPS), 하이퍼-IgD 주기적 열 증상(HIDS), 블러 증후군, 건선, 아토피 피부염, 상흔, 탈모증, 여드름, 천포상, 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 낭성 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 자발성 폐 섬유증, 염증성 복막염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염, 자가면역 위염, 에이치.피롤리-관련 위 궤양 및 십이지장궤양, 당뇨병, 췌장염, 사구체신염, 만성 활성 간염, 과량의 식이성 알코올 섭취 질환, 신장 질환, 다낭포 신장 질환, 화상, 화상후 기관 아홉토시스, 출혈성 쇼크, 기관 부전, 자궁내막증, 이식 대 숙주 질환 및 기관 이식 거부, 백혈병, 골수이형성 증후군, 다발 골수증 관련 골 질환, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 흑색종, 만성 심장 질환, 급성 심장 질환, 심근 경색, 심근 허혈, 울혈성 심부전, 죽상경화증, 관상동맥우회술(CABG), 관상동맥우회술과 관련된 합병증, 급성 관상 증후군, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 케네디병, 광우병, 뇌허혈, 간질, 척수성 근육위축, 근위축성 측삭경화증, 다발성 경화증, HIV-관련 뇌염, 외상성 두뇌 손상, 척수 손상, 뇌졸중으로 인한 신경학적 손상, 당뇨병성신경병증, 급성 및 만성 통증, 포도막염, 망막 장애, 당뇨병성 망막증, 녹내장, 각막염, 바이러스 매개 질환, 패혈증, 패혈성 쇼크, 세균성 이질, B형 간염, C형 간염, G형 간염, 황열, 탕기열, 일본뇌염, HIV 감염, 결핵, 수막염, 슈도모나스 감염 및 악시네토박터 감염 또는 노화를 치료하는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 질환이 골관절염, 췌장염, 천식, 성인 호흡곤란 증후군, 사구체신염, 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 루프스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브병, 자가면역 위염, 인슐린 의존성 당뇨병(타입 I), 자가면역 용혈 빈혈, 자가면역

호중구감소증, 혈소판감소증, 만성 활성 간염, 중증 무력증, 염증성 장질환, 크론병, 건선, 이식 대 숙주 질환, 골다공증, 다발 골수증 관련 골 질환, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 흑색종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 세균성 이질, 뇌허혈, 심근 허혈, 척수성 근육 위축, 뇌졸중으로 인한 신경 손상인 방법.

청구항 32.

제30항에 있어서, 질환이 관상동맥 우회술과 관련된 합병증인 방법.

청구항 33.

치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제28항에 따르는 약제학적 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에서 카스파제 매개된 기능을 억제하는 방법.

청구항 34.

치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제28항에 따르는 약제학적 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에서 IGIF(인터페론- γ 유도 인자) 또는 IFN- γ (인터페론- γ) 생성을 감소시키는 방법.

청구항 35.

치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 용액에 세포를 베이딩(bathing)하는 단계를 포함하여 세포를 보존하는 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 세포가 이식하려는 기관(a) 또는 혈액 제품(b)에 존재하는 방법.

청구항 37.

구성성분으로서 제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하는 면역요법을 사용하여 암을 치료하는 방법.

청구항 38.

치료학적 유효량의 제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 제28항에 따르는 약제학적 조성물을 환자에게 투여함을 포함하여 환자에서 안구 건조증, 쇼그렌 증후군, 눈의 노화, 중독성 표피 용해, 발작, 발작 장애, 경련, 대식세포 활성화 증후군, 부상, 알레르기, 화학적 자극 또는 눈의 화상을 치료하는 방법.

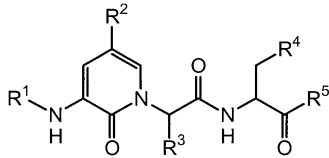
청구항 39.

제29항 내지 제38항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제를 투여함을 포함하는 방법.

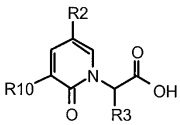
청구항 40.

화학식 III의 화합물을 커플링 조건 및 용매의 존재하에 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계(a)를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

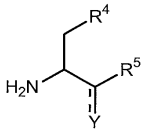
화학식 I



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I, III 및 IV에서,

R¹은 R⁶C(O)-, HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, (R⁶)(H)NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-, (R⁶)(H)NC(O)C(O)- 또는 R⁶OC(O)C(O)-이고,

R²는 수소, -CF₃, 할로, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN 또는 R⁸이고,

R³은 -T-R⁹이고,

R⁴는 -COOH 또는 -COOR⁸이고,

R⁵는 -CH₂F 또는 -CH₂O-2,3,5,6-테트라플루오로페닐이고,

R⁶은 R^{6a} 또는 R^{6b}이고, 2개의 R⁶ 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고; 여기서 임의의 환은 (C₆-C₁₀)아릴, (C₅-C₁₀)헤테로아릴, (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹에 의해 대체될 수 있고, 여기서 각각의 R⁶은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 치환되고,

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₃)-지방족-, (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고,

R은 할로젠, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, 옥소, 티옥소, $=NR^7$, $=N(OR^7)$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

2개의 R^7 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, N, $N(R^7)$, O, S, SO 또는 SO_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고, 여기서 환은 (C_6-C_{10}) 아릴, (C_5-C_{10}) 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) 헤테로사이클릴에 임의로 융합하고, 여기서, 임의의 환은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖거나,

각각의 R^7 은 수소-, (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_6-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R^7 은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖고,

J_2 는 할로젠, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, 옥소, 티옥소, $=NR^7$, $=NOR^7$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-CN$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

R^8 은 (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, $N(R^7)$, S, SO 및 SO_2 로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^8 은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

T는 직접 결합 또는 (C_1-C_6) 지방족이고 여기서 T에 존재하는 2개 이하의 지방족 탄소원자는 화학적으로 안정한 배열로 S, $-SO-$, SO_2 , O, $N(R^7)$ 또는 N으로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 T는 3개 이하의 R 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

R^9 는 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) -아릴 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴이고,

R¹⁰은 -NO₂, -C(O)OR¹¹, -CN, R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- 또는 R⁶OC(O)C(O)N(H)-이고,

R¹¹은 독립적으로 수소, (C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N (R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고 여기서 R¹¹은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

Y는 카보닐 그룹 또는 OH 그룹이고,

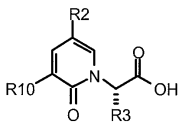
단, Y가 OH 그룹인 경우, 당해 방법은 당해 OH 그룹을 산화시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계(b)를 추가로 포함하고;

단, R¹⁰이 -NO₂, -C(O)OR¹¹ 또는 -CN인 경우, 당해 방법은 당해 -NO₂, -C(O)OR¹¹ 또는 -CN을 R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- 또는 R⁶OC(O)C(O)N(H)-로 전환시키는 단계를 추가로 포함한다.

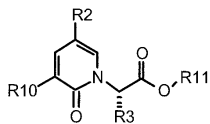
청구항 41.

제40항에 있어서, 화학식 V의 화합물을 탈보호 조건하에 용매 속에서 반응시키는 단계(c)를 포함하는 방법으로 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 III



화학식 V



위의 화학식 III 및 V에서,

R²는 수소, -CF₃, 할로, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN 또는 R⁸이고,

R³은 -T-R⁹이고,

R¹⁰은 -NO₂, -C(O)OR¹¹, -CN, R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- 또는 R⁶OC(O)C(O)N(H)-이고,

R⁶은 R^{6a} 또는 R^{6b}이고, 2개의 R⁶ 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고; 여기서 임의의 환은 (C₆-C₁₀)아릴, (C₅-C₁₀)헤테로아릴, (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹에 의해 대체될 수 있고, 여기서 각각의 R⁶은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 독립적으로 치환되고,

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₃)-지방족-, (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고,

R은 할로젠, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, 옥소, 티옥소, =NR⁷, =N(OR⁷), 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ 또는 -P(O)(H)(OR⁷)이고,

2개의 R⁷ 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, N, N(R⁷), O, S, SO 또는 SO₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고, 여기서 임의의 환은 (C₆-C₁₀)아릴, (C₅-C₁₀)헤테로아릴, (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)헤테로사이클릴에 임의로 융합하고, 여기서, 임의의 환은 J₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖거나,

각각의 R⁷은 수소-, (C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₆-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R⁷은 J₂로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖고,

J₂는 할로젠, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, 옥소, 티옥소, =NR⁷, =NOR⁷, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -CN, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂, 또는 -P(O)(H)(OR⁷)이고,

R⁸은 (C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R⁸은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고, T는 직접 결합 또는 (C₁-C₆) 지방족이고 여기서 T에 존재하는 2개 이하의 지방족 탄소원자는 화학적으로 안정한 배열로 S, -SO-, SO₂, O, N 또는 N(R⁷)으로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 T는 3개 이하의 R 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

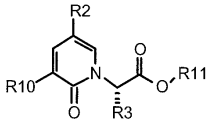
R⁹는 임의로 치환된 (C₆-C₁₀)-아릴 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴이고,

R¹¹은 독립적으로 수소, (C₁-C₁₂)-지방족-(C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있다.

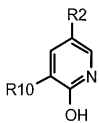
청구항 42.

제41항에 있어서, 화학식 VI의 화합물을 용매 및 염기의 존재하에 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계(d)를 포함하는 방법으로 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법.

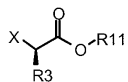
화학식 V



화학식 VI



화학식 VII



위의 화학식 V, VI 및 VII에서,

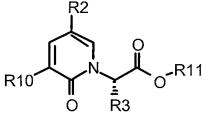
R², R³, R¹⁰ 및 R¹¹은 제41항에서 정의한 바와 같고,

X는 적합한 이탈 그룹이다.

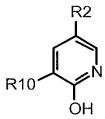
청구항 43.

화학식 IX의 화합물을 용매 및 염기의 존재하에 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계(e)를 포함하는, 화학식 VIII의 화합물의 제조방법.

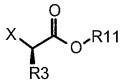
화학식 VIII



화학식 IX



화학식 VII



위의 화학식 VIII, IX 및 VII에서,

R²는 -CF₃, -Cl, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN 또는 R⁸이고,

R³은 -T-R⁹이고,

R¹⁰은 -NO₂, -C(O)OR¹¹, -CN, R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- 또는 R⁶OC(O)C(O)N(H)-이고,

R¹¹은 독립적으로 수소, (C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N(H), N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R¹¹은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

R⁶은 R^{6a} 또는 R^{6b}이고, 2개의 R⁶ 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고; 여기서 임의의 환은 (C₆-C₁₀)-아릴, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴, (C₃-C₁₀)-사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹에 의해 대체될 수 있고, 여기서 각각의 R⁶은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 독립적으로 치환되고,

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₃)-지방족-, (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고,

R은 할로젠, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, 옥소, 티옥소, $=NR^7$, $=N(OR^7)$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$, 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

2개의 R^7 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, N, $N(R^7)$, O, S, SO 또는 SO_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고, 여기서 환은 (C_6-C_{10}) 아릴, (C_5-C_{10}) 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) 헤테로사이클릴에 임의로 융합하고, 여기서, 임의의 환은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖거나,

각각의 R^7 은 수소-, (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_6-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R^7 은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖고,

J_2 는 할로젠, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, 옥소, 티옥소, $=NR^7$, $=NOR^7$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-CN$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

R^8 은 (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, $N(R^7)$, S, SO 및 SO_2 로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^8 은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

T는 직접 결합 또는 (C_1-C_6) 지방족이고 여기서 T에 존재하는 2개 이하의 지방족 탄소원자는 화학적으로 안정한 배열로 S, $-SO-$, SO_2 , O, N 또는 $N(R^7)$ 으로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 T는 3개 이하의 R 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

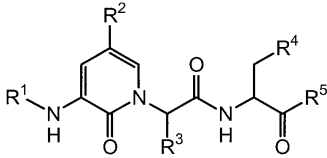
R^9 는 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) -아릴 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴이고,

X는 적합한 이탈 그룹이다.

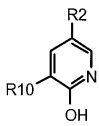
청구항 44.

화학식 III의 화합물을 커플링 조건 및 용매의 존재하에 화학식 X의 화합물과 반응시키는 단계(a)를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

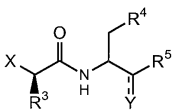
화학식 I



화학식 III



화학식 X



위의 화학식 I, III 및 X에서,

R¹은 R⁶C(O)-, HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, (R⁶)(H)NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-, (R⁶)(H)NC(O)C(O)- 또는 R⁶OC(O)C(O)-이고,

R²는 수소, -CF₃, 할로, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN 또는 R⁸이고,

R³은 -T-R⁹이고,

R⁴는 -COOH 또는 -COOR⁸이고,

R⁵는 -CH₂F 또는 -CH₂O-2,3,5,6-테트라플루오로페닐이고,

R⁶은 R^{6a} 또는 R^{6b}이고, 2개의 R⁶ 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고; 여기서 임의의 환은 (C₆-C₁₀)아릴, (C₅-C₁₀)헤테로아릴, (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹에 의해 대체될 수 있고, 여기서 각각의 R⁶은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 독립적으로 치환되고,

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₃)-지방족-, (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고,

R은 할로젠, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, 옥소, 티옥소, $=NR^7$, $=N(OR^7)$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

2개의 R^7 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, N, $N(R^7)$, O, S, SO 또는 SO_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고, 여기서 환은 (C_6-C_{10}) 아릴, (C_5-C_{10}) 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) 헤테로사이클릴에 임의로 융합하고, 여기서, 임의의 환은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖거나,

각각의 R^7 은 수소-, (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_6-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-으로부터 독립적으로 선택되고,

여기서 R^7 은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖고,

J_2 는 할로젠, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, 옥소, 티옥소, $=NR^7$, $=NOR^7$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-CN$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

R^8 은 (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, $N(R^7)$, S, SO 및 SO_2 로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^8 은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

T는 직접 결합 또는 (C_1-C_6) 지방족이고 여기서 T에 존재하는 2개 이하의 지방족 탄소원자는 화학적으로 안정한 배열로 S, $-SO-$, SO_2 , O, N 또는 $N(R^7)$ 으로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 T는 3개 이하의 R 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

R^9 는 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) -아릴 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴이고,

R^{10} 은 $-NO_2$, $-C(O)OR^{11}$, $-CN$, $R^6C(O)N(H)-$, $R^6SO_2N(H)-$, $R^6OC(O)N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)N(H)-$, $R^6C(O)C(O)N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)N(H)-$ 또는 $R^6OC(O)C(O)N(H)-$ 이고,

Y는 카보닐 그룹 또는 OH 그룹이고,

단, Y가 OH 그룹인 경우, 당해 방법은 당해 OH 그룹을 산화시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계(b)를 추가로 포함하고;

단, R^{10} 이 $-NO_2$, $-C(O)OR^{11}$ 또는 $-CN$ 인 경우, 당해 방법은 당해 $-NO_2$, $-C(O)OR^{11}$ 또는 $-CN$ 을 $R^6C(O)N(H)-$, $R^6SO_2N(H)-$, $R^6OC(O)N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)N(H)-$, $R^6C(O)C(O)N(H)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)N(H)-$ 또는 $R^6OC(O)C(O)N(H)-$ 로 전환시키는 단계를 추가로 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 약품 화학 분야이고, 세포 아폽토시스 및 염증을 매개하는 카스파제를 억제하는 화합물 및 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이들 화합물 및 본 발명의 약제학적 조성물을 사용하여 카스파제 활성이 관여하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

아폽토시스, 즉 프로그램된 세포사는 이에 의해 원하지 않는 세포를 제거하는 주요 메카니즘이다. 아폽토시스의 기능 해제(deregulation), 즉 과량의 아폽토시스 또는 아폽토시스의 부재는 다수의 질환, 예를 들어, 암, 급성 염증 및 자가면역 장애, 허혈성 질환 및 특성의 신경퇴행성 장애와 관련된다[참조: *Science*, 1998, 281, 1283-1312; Ellis et al., *Ann. Rev. Cell. Biol.*, 1991, 7, 663].

카스파제는 시스테인 프로테아제 효소 계열인데, 이는 아폽토시스 및 세포 분해의 신호 전달 경로에서의 주요 매개체이다 [참조: Thornberry, *Chem. Biol.*, 1998, 5, R97-R103]. 이러한 신호 전달 경로는 세포 유형 및 자극에 따라 변하지만, 모든 아폽토시스 경로가 주요 단백질의 단백질 분해를 유발하는 통상의 효능자에서 집중되는 것으로 보인다. 카스파제는 신호 경로의 반응기(effector phase) 및 추가로 이의 개시에서의 업스트림 둘 다에 관여한다. 개시 상황에 연루된 업스트림 카스파제는 활성화되고 아폽토시스의 후기(later phase)에 관여하는 기타의 카스파제를 또한 활성화시킨다.

카스파제-1, 즉, 1차로 동정된 카스파제는 또한 인터루킨 전환 효소 또는 "ICE"로 공지되어 있다. 카스파제-1은 전구체 인터루킨-1 β ("pIL-1 β ")를 프로 염증 활성 형태로, Asp-116과 Ala-117 사이의 pIL-1 β 의 특이 개열에 의해 전환시킨다. 카스파제-1 이외에도 또한 기타 공지된 사람 카스파제가 있고 이들 모두는 아스타틸 잔기에서 특이적으로 개열된다. 이들은 또한 개열 부위의 N 말단측에서의 4개 이상의 아미노산 잔기에 대해 엄격한 필수 사항인 것으로 관찰된다.

카스파제는 바람직하거나 우선적으로 인식되는 아미노산 서열에 의존하는 3개의 그룹으로 분리되어 있다. 카스파제 그룹, 카스파제 1, 4, 5 및 13을 포함하는 카스파제 그룹은 개열 부위의 N 말단측 위치 4에서 소수성 방향족 아미노산을 선호하는 것으로 나타나 있다. 카스파제 2, 3 및 7을 포함하는 다른 그룹은 개열 부위의 N 말단측 위치 1 및 4 둘 다에서 아스타틸 잔기, 바람직하게는 Asp-Glu-X-Asp의 서열을 인식한다. 카스파제 6, 8, 9 및 10을 포함하는 제3 그룹은 1차 인식 서열에서 다수의 아미노산을 수용할 수 있지만 분지된 지방족 측쇄, 예를 들어, 위치 4에서 발린 및 류신을 갖는 잔기를 선호하는 것처럼 보인다.

카스파제는 또한 이의 인식된 기능에 따라 분류되어 왔다. 제1 서브패밀리(subfamily)는 카스파제-1 (ICE), 4, 5 및 13으로 이루어진다. 이들 카스파제는 프로 염증성 사이토킨 진행에 관여하여 염증에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다. 이러한 부류중 가장 많이 연구된 효소는 단백질분해성 개열(proteolytic cleavage)에 의해 IL-1 β 전구체를 활성화한

다. 따라서 이러한 효소는 염증 반응에서 주요 역할을 한다. 카스파제-1은 또한 인터페론- γ 유도 인자(IGIF, IL-18로서 또한 공지)의 진행에 관여하는데, 이는 항원 발현(presentation), T-세포 활성화 및 세포 부착을 조절하는 주요 면역조절자인 인터페론 감마의 생성을 자극한다.

나머지 카스파제는 제 2 및 제3 서브패밀리를 구성한다. 이들 효소는 아포토시스를 유도하는 세포내 신호전달 경로에 매우 중요하다. 하나의 서브패밀리는 혈장막으로부터의 신호 전달을 포함하는, 아포토시스 경로에서의 개시 상황과 관련되는 효소로 구성된다. 이러한 서브패밀리의 구성원은 카스파제-2, 8, 9 및 10을 포함한다. 효능자 카스파제 3, 6 및 7로 이루어진 다른 서브패밀리는 최종 다운스트림 분해 상황에 관여하여 아포토시스에 의한 세포사와 전신(systematic) 파괴를 유도한다. 업스트림 신호 전달에 관여하는 카스파제는 다운스트림 카스파제를 활성화하고, 이는 이어서 DNA 회복 메커니즘을 불가능하게 하고, DNA를 분열시키고, 세포 골격을 해체시키고 최종적으로 세포를 분열시킨다.

카스파제에 의해 우선적으로 인식되는 4개의 아미노산 서열에 대한 지식이 카스파제 억제제를 고안하는데 사용되어 왔다. 화학식 H₃CO-[P4]-[P3]-[P2]-CH(R)CH₂CO₂H의 가역성 테트라펩티드 억제제가 제조되어 왔는데, 여기서 P2 내지 P4는 최적의 아미노산 인식 서열을 나타내며 R은 카스파제 시스테인 설프하이드릴에 결합가능한 알데히드, 니트릴 또는 케톤이다[참조: Rano and Thornberry, *Chem. Biol.* 4, 149-155(1977); Mjalli, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 2689-2692 (1993); Nicholson et al., *Nature* 376, 37-43 (1995)]. 유사 테트라펩티드 인식을 기본으로 하는 비가역성 억제제가 제조되어 왔다.

세포 아포토시스에서의 증가와 관련된 다양한 포유 동물 상태를 치료하는 카스파제 억제제의 유용성은 펩티드성 카스파제 억제제를 사용하여 입증되어 있다. 예를 들면, 설치류 모델에서 카스파제 억제제는 심근 경색 후 심근 세포 아포토시스를 억제하고 경색부 크기를 감소시키고, 뇌졸중으로 인한 신경성 결손 및 병변 용적을 감소시키고, 외상후 아포토시스 및 외상성 뇌 손상에서의 신경성 결손을 감소시키고, 극성간부전(fulminant liver destruction) 치료에 효과적이고, 내독성 쇼크 후의 생존율을 증가시키는 것으로 나타났다[참조: Yaoita et al., *Circulation*, 97, 276 (1998); Endres et al., *J Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, 238, (1998); Cheng et al., *J. Clin. Invest.*, 101, 1992 (1998); Yakovlev et al., *J Neuroscience*, 17, 7415 (1997); Rodriguez et al., *J. Exp. Med.*, 184, 2067 (1996); Grobmyer et al., *Mol. Med.*, 5, 585 (1999)].

일반적으로, 상기에 기재한 펩티드 억제제는 특정 카스파제 효소에 매우 강력하다. 그러나, 이러한 효능이 아포토시스의 세포상 모델에 반드시 반영되는 것은 아니었다. 또한 펩티드 억제제는 전형적으로는 바람직하지 않은 약물학적 특성, 예를 들어, 불량한 경구 흡수성, 불량한 안정성 및 급속한 대사를 특징으로 [참조: Plattner and Norbeck, in *Drug Discovery Technologies*, Clark and Moos, Eds. (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990)].

펩티드성 카스파제 억제제의 약물학적 특성을 개선시킬 필요를 인식하면서, 펩티드 유사 억제제가 보고되어 있다. 이들 중에서, P3 아미노산이 3-아미노피리딘-2-온 및 5-아미노피리딘-4-온 유도체로 대체된 억제제가 보고되어 있다[참조: US 특허 5,756,466(Bemis et al.); PCT 공보 WO95/35308(Bemis et al.); Dolle et al. *J. Med. Chem.* 39, 2438, (1996); Golec et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, 2181, (1997); Semple et al, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 7, 1337, (1997)].

펩티드성 카스파제 억제제의 고유 문제점으로 인해, 효능이 우수하고, 안정하고, 막에 침투하여 생체내에서의 아포토시스를 효과적으로 억제하는 소분자의 비펩티드(nonpeptide) 카스파제 억제제에 대한 요구가 지속되어 왔다. 이러한 화합물은 카스파제 효소가 주요 역할을 하는 상기 언급한 질환을 치료하는데 매우 유용할 것이다.

발명의 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다.



위의 화학식 I에서,

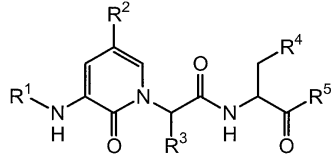
R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 본원에서 정의한 바와 같다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 카스파제 매개된 질환을 치료하기 위한 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R¹은 R⁶C(O)-, HC(O)-, R⁶SO₂-, R⁶OC(O)-, (R⁶)₂NC(O)-, (R⁶)(H)NC(O)-, R⁶C(O)C(O)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)-, (R⁶)(H)NC(O)C(O)- 또는 R⁶OC(O)C(O)-이고,

R²는 수소, -CF₃, 할로, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN 또는 R⁸이고,

R³은 -T-R⁹이고,

R⁴는 -COOH 또는 -COOR⁸이고,

R⁵는 -CH₂F 또는 -CH₂O-2,3,5,6-테트라플루오로페닐이고,

R⁶은 R^{6a} 또는 R^{6b}이고, 2개의 R⁶ 그룹은 이들이 결합한 동일한 원자와 함께 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 (nonaromatic) 환을 임의로 형성하고; 여기서 환은 (C₆-C₁₀)아릴, (C₅-C₁₀)헤테로아릴, (C₃-C₁₀)사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹에 의해 대체될 수 있고, 여기서 각각의 R⁶은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 독립적으로 치환되고,

R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 독립적으로 (C₁-C₃)-지방족-, (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이고,

R은 할로젠, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, 옥소, 티옥소, =NR⁷, =N(OR⁷), 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -

$N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

2개의 R^7 그룹은 이들이 결합한 원자와 함께, N, $N(R^7)$, O, S, SO 또는 SO_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 갖는 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고, 여기서 환은 (C_6-C_{10}) 아릴, (C_5-C_{10}) 헤테로아릴, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) 헤테로사이클릴에 임의로 융합하고, 여기서, 임의의 환은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖거나,

각각의 R^7 은 수소-, (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_6-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^7 은 J_2 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체를 갖고,

J_2 는 할로젠, $-OR^7$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^7$, 옥소, 티옥소, $=NR^7$, $=NOR^7$, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, $-N(R^7)_2$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_2N(R^7)_2$, $-SO_3R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)C(O)R^7$, $-C(O)C(O)OR^7$, $-C(O)C(O)N(R^7)_2$, $-C(O)CH_2C(O)R^7$, $-C(S)R^7$, $-C(S)OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-C(S)N(R^7)_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^7$, $-N(R^7)N(R^7)COR^7$, $-N(R^7)N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)N(R^7)CON(R^7)_2$, $-N(R^7)SO_2R^7$, $-N(R^7)SO_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^7$, $-N(R^7)C(O)R^7$, $-N(R^7)C(S)R^7$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(S)N(R^7)_2$, $-N(COR^7)COR^7$, $-N(OR^7)R^7$, $-CN$, $-C(=NR^7)N(R^7)_2$, $-C(O)N(OR^7)R^7$, $-C(=NOR^7)R^7$, $-OP(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(R^7)_2$, $-P(O)(OR^7)_2$ 또는 $-P(O)(H)(OR^7)$ 이고,

R^8 은 (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -지환족-, (C_6-C_{10}) -아릴-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴-, (C_5-C_{10}) -헤테로아릴-, (C_3-C_{10}) -지환족- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_6-C_{10}) -아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-, (C_3-C_{10}) -헤테로사이클릴- (C_1-C_{12}) -지방족- 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴- (C_1-C_{12}) -지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, $N(R^7)$, S, SO 및 SO_2 로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^8 은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

T는 직접 결합 또는 (C_1-C_6) 지방족이고 여기서 T에 존재하는 2개 이하의 지방족 탄소원자는 화학적으로 안정한 배열로 S, $-SO-$, SO_2 , O, $N(R^7)$ 또는 N으로 임의로 대체될 수 있고, 여기서 각각의 T는 3개 이하의 R 치환체로 임의로 치환될 수 있고,

R^9 는 임의로 치환된 (C_6-C_{10}) -아릴 또는 (C_5-C_{10}) -헤테로아릴이다.

본 발명의 한 실시 양태에 따르면, R^1 은 $R^6C(O)-$, $(R^6)_2NC(O)-$, $R^6C(O)C(O)-$, $(R^6)_2NC(O)C(O)-$, $(R^6)(H)NC(O)C(O)-$ 또는 $R^6OC(O)C(O)-$ 이다. 특정 실시 양태에서, R^6 은 R^{6a} 이다. 다른 실시 양태에서, R^6 은 R^{6b} 이다.

다른 실시 양태에 따르면 R^1 은 $HC(O)-$, R^6SO_2- , $R^6OC(O)-$ 또는 $(R^6)(H)NC(O)-$ 이다. 특정 실시 양태에서 R^6 은 R^{6a} 이다. 다른 실시 양태에서, R^6 은 R^{6b} 이다

또 다른 실시 양태에 따르면 R¹은 R⁶C(O)- 또는 R⁶SO₂-이다. 또 다른 실시 양태에서, R¹은 R⁶C(O)-이다. 또 다른 실시 양태에서, R¹은 R⁶SO₂-이다.

본 발명의 또 다른 실시 양태에 따르면 R¹은 (R⁶)₂NC(O)-, (R⁶)(H)NC(O)- 또는 (R⁶)OC(O)-이다. 바람직한 실시 양태에서, R¹은 (R⁶)₂NC(O)-이다. 또 다른 바람직한 실시 양태에서, R¹은 (R⁶)(H)NC(O)-이다. 또한 또 다른 바람직한 양태에서, R¹은 (R⁶)OC(O)-이다.

본 발명의 한 실시 양태에 따르면, R⁶은 R^{6a}이다. 또 다른 실시 양태에 따르면, R⁶은 R^{6b}이다. 제3의 실시 양태에 따르면, R⁶은 R^{6a} 또는 R^{6b}이다.

본 발명의 한 실시 양태에서, R^{6a}는 (C₄-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-이거나, 2개의 R^{6a}가 이들이 부착된 원자와 함께 3 내지 10원 방향족 또는 비방향족 환을 임의로 형성하고; 여기서 환은 (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴에 임의로 융합하고; 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^{6a}는 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 치환되고,

R^{6b}는 R^{6a} 또는 (C₁-C₃)-지방족-이다.

본 발명의 또 다른 실시 양태에 있어서, R^{6a}는 (C₁-C₄)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₆-C₁₀)-아릴- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-(여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^{6a}는 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의 치환되거나; R^{6a}는 본 명세서에 기재된 임의의 실시 양태에 기재된 바와 같이 치환된다)이다.

또 다른 실시 양태에서, 각각의 R^{6a}는 독립적으로 (C₄)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₆-C₁₀)-아릴- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-(여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N, N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고, 여기서 R^{6a}는 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의 치환되거나; R^{6a}는 본 명세서에 기재된 임의의 실시 양태에 기재된 바와 같이 치환된다)이다.

한 실시 양태에서, 각각의 R^{6a}는 독립적으로 (C₄)-지방족-, (C₃-C₇)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 및 아릴은 독립적으로 임의 치환되거나, 각각의 R⁶은 이들이 부착된 N-원자와 함께 (C₃-C₇)-지환족이 된다.

또 다른 실시 양태에 따르면, 각각의 R^{6a}는 독립적으로 (C₃-C₇)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴 및 아릴은 독립적으로 임의 치환되거나, 각각의 R⁶은 이들이 부착된 N-원자와 함께 (C₃-C₇)-지환족이 된다.

또 다른 실시 양태에서, 각각의 R^{6a}는 독립적으로 (C₄)-지방족-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-이고, 여기서 헤테로아릴 및 아릴은 임의로 치환되거나, 2개의 R^{6a}그룹이 이들이 부착된 N-원자와 함께 (C₃-C₇)-지환족 그룹을 형성하고; 바람직한 실시 양태에서 각각의 R^{6a}는 독립적으로 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-이다.

또 다른 실시 양태에서, 각각의 R^{6a}는 독립적으로 H, (C₄)-지방족- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-이고, 바람직한 실시 양태에서 각각의 R^{6a}는 (C₆-C₁₀)-아릴-이거나; 각각의 R^{6a}는 이들이 부착된 N-원자와 함께 (C₃-C₇)-지환족이 된다.

또 다른 실시 양태에서, 각각의 R^{6a}는 독립적으로 (C₄)-지방족- 또는 (C₆-C₁₀)-아릴-이고, 여기서 아릴은 임의로 치환되거나, 2개의 R⁶ 그룹은 이들이 부착된 N-원자와 함께 (C₃-C₇)-지환족을 형성하고; 또 다른 실시 양태에서, 각각의 R^{6a}는 독립적으로 (C₆-C₁₀)-아릴-이다.

특정 실시 양태에 따르면, 각각의 R^{6b}는 독립적으로 R^{6a} 또는 (C₁-C₃)-지방족-이다.

본 발명의 한 실시 양태에 따르면, R²는 수소, C1-, C2-, C3- 또는 C4-알킬, CF₃, -Cl, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃ 또는 -CN이다. 더 바람직하게는, R²는 수소, C1-알킬-, C2-알킬- 또는 CF₃이다. 더 바람직하게는, R²는 수소 또는 CF₃이다.

한 실시 양태에 따르면, T는 (C₁-C₄) 지방족이고 여기서 1개 이하의 지방족 탄소원자가 O, N, N(R⁷) 및 S로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있다.

또 다른 실시 양태에 따르면, T는 (C₁-C₄) 지방족이고 여기서 0개의 지방족 탄소원자가 O, N, N(R⁷) 및 S로부터 선택된 그룹으로 대체된다.

또한 또 다른 실시 양태에서, T는 직접 결합, -CH₂-, -CH(Me)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(Me)-O-CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-O-CH₂-이다.

한 실시 양태에서, T는 -CH₂- 또는 -CH₂-CH₂-이고, 또 다른 실시 양태에서 T는 -CH₂-이다.

또 다른 실시 양태에 따르면, R⁹는 임의로 치환된 C₆ 아릴 또는 C₅-헤테로아릴이다.

한 실시 양태에 따르면, R⁹는 치환된 페닐이다. R⁹에서의 바람직한 페닐 치환체의 예는 할로젠, -OR⁷, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, -O-벤질, -O-페닐, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -COOR⁷ 및 -CON(R⁷)₂를 포함하며 여기서 R⁷은 상기에서 정의한 바와 같다.

또 다른 실시 양태에 따르면, R⁹는 비치환된 페닐이다.

한 실시 양태에 따르면, R⁵는 -CH₂O-2,3,5,6-테트라플루오로페닐이다.

또 다른 실시 양태에 따르면, R⁵는 -CH₂F이다.

또 다른 실시 양태에 따르면, R⁸은 (C₁-C₁₂)-알킬이다. 더 바람직하게는, R⁸은 (C₁-C₄)-알킬이다.

바람직한 실시 양태에 따르면, 각각의 R 및 J₂는 독립적으로 할로젠, -OR⁷, -OC(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, 옥소, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)N(R⁷)₂ 또는 -OC(O)N(R⁷)₂이다.

본원에서 사용된 바와 같이, 탄소원자의 한정은 지적된 정수 및 임의의 개재된 정수를 가질 수 있다. 예를 들면, (C₁-C₄)-알킬 그룹의 탄소원자 수는 1, 2, 3 또는 4이다. 이러한限정은 적합한 그룹에서의 전체 원자 수를 의미하는 것으로 이해해야 한다. 예를 들면, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴에서 전체 탄소원자 수 및 헤테로원자 수는 3(아지리딘으로서), 4, 5, 6(모르폴린으로서), 7, 8, 9 또는 10이다.

본원에서 사용된 바와 같이, 지방족 그룹은 특정화된 원자수를 갖는 직쇄 및 측쇄 그룹을 포함한다. 원자수가 특정되지 않은 경우, 지방족 그룹의 탄소수는 1 내지 12이다. 이해할 수 있는 바와 같이, 알케닐 및/또는 알킬닐 지방족 그룹의 최소 탄소수는 2이다. 바람직한 지방족 그룹은 알킬 그룹(바람직한 원자수는 1 내지 6)이다.

따라서, 달리 특정하지 않는 한, 본 발명의 바람직한 지방족 그룹은 탄소수가 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인 알킬 그룹이다. 더 바람직한 알킬 그룹의 탄소수는 1, 2, 3 또는 4이다. 본 발명의 바람직한 알케닐 및 알킬닐 그룹의 탄소수는 2, 3, 4, 5 또는 6이고 더 바람직하게는 2, 3 또는 4이다.

사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹의 탄소수는 3 내지 10이고, 모노사이클릭 또는 바이사이클릭이며, 이는 선형 융합, 분지 또는 스피로사이클릭을 포함한다. 지환족 그룹은 바람직하게는 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐이다. 더 바람직한 지환족 그룹은 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7 원 환인고, 더 바람직하게는 사이클로알킬 환이다.

본원에서 사용된 바와 같이, "방향족 그룹" 또는 "아릴"은 하나 이상의 방향족 환을 함유하는 6-10원 환 시스템을 의미한다. 방향족 환의 예는 페닐 및 나프틸이다.

본원에서 사용된 바와 같이 "헤테로아릴"은 N, N(R⁷), O, S, SO 및 SO₂로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5-10원 환 시스템을 의미하고, 여기서 하나 이상의 환은 헤테로방향족(예: 피리딜, 티오펜 또는 티아졸)이다. 바람직한 헤테로아릴 그룹은 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 환이다. 본 발명의 특정 실시 양태에서, 더 바람직한 헤테로아릴 그룹은 "=N" 그룹을 함유하는 것이다.

헤테로아릴 환의 예는 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 피리다지닐(예: 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴(예: 5-테트라졸릴), 트리아졸릴(예: 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 벤조푸릴, 벤조티오펜, 인돌릴(예: 2-인돌릴), 피라졸릴(예: 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 퓨리닐, 피라지닐, 1, 3, 5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예: 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐) 및 이소퀴놀리닐(예: 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐 또는 4-이소퀴놀리닐)을 포함한다.

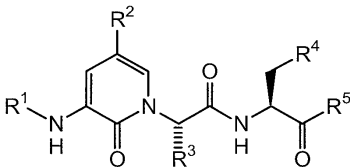
본원에서 사용된 바와 같이 "헤테로사이클"은 N, N(R⁷), O, S, SO 및 SO₂로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 3-10원 환 시스템을 의미하고, 여기서 어떠한 환도 방향족이 아니다(예: 피페리딘 및 모르폴린). 바람직한 헤테로사이클릴 그룹은 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 환이다. 헤테로사이클릭 환의 예는 3-1H-벤즈이미다졸-2-온, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-온, 2-테트라하이드로푸라닐, 3-테트라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로티오펜, 3-테트라하이드로티오펜, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-테트라하이드로피페라지닐, 2-테트라하이드로피페라지닐, 3-테트라하이드로피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 2-티아졸리디닐, 3-티아졸리디닐, 4-티아졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 벤조디티안 및 1,3-디하이드로-이미다졸-2-온을 포함한다.

이들 치환족, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 그룹 중의 어느 것도 5원 또는 6원아릴 또는 헤테로아릴 환에 임의로 융합된다. 또한, 각각의 임의의 지방족, 아릴, 치환족, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 예를 들면 카보닐 및 R로부터 독립적으로 선택된 적합한 치환체(바람직하게는 5개 이하, 더 바람직하게는 3개 이하, 및 더욱 더 바람직하게는 0 또는 1개)를 함유할 수 있다. 바람직한 치환체(R 및 J₂ 포함)는 할로젠, -OR⁷, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -R⁷, 옥소, -OR⁷, -O-벤질, -O-페닐, 1,2-메틸렌디옥시, 1,2-에틸렌디옥시, -N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -COOR⁷ 또는 -CON(R⁷)₂이고, 여기서 R⁷은 본원에서 정의한 바와 같고 (바람직하게는 H, (C₁-C₆)-알킬 또는 (C₂-C₆)-알케닐 및 알키닐이다), (C₁-C₆)-알킬이 바람직하다. 이러한 정의는 과불소화 알킬 그룹을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

본 발명의 양태에서, R은 질소 원자상의 치환체이고, 바람직한 R 그룹은 -R⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₂N(R⁷)₂, -SO₃R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)C(O)R⁷, -C(O)C(O)OR⁷, -C(O)C(O)N(R⁷)₂, -C(O)CH₂C(O)R⁷, -C(S)R⁷, -C(S)OR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -C(S)N(R⁷)₂, -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R⁷, -N(R⁷)N(R⁷)COR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)N(R⁷)CON(R⁷)₂, -N(R⁷)SO₂R⁷, -N(R⁷)SO₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)OR⁷, -N(R⁷)C(O)R⁷, -N(R⁷)C(S)R⁷, -N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂, -N(COR⁷)COR⁷, -N(OR⁷)R⁷, -C(=NR⁷)N(R⁷)₂, -C(O)N(OR⁷)R⁷, -C(=NOR⁷)R⁷, -OP(O)(OR⁷)₂, -P(O)(R⁷)₂, -P(O)(OR⁷)₂ 및 -P(O)(H)(OR⁷)로 이루어진 그룹으로 선택되고, 여기서 R⁷은 본원에서 정의한 바와 같고 (바람직하게는 H, (C₁-C₆)-알킬 또는 (C₂-C₆)-알케닐 및 알키닐이다), (C₁-C₆)-알킬이 가장 바람직하다. 더 바람직하게는, 이러한 R 그룹은 -R⁷ 및 -C(O)R⁷로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

소분자, 비펩티드 카스파제 억제제로서, 본 발명의 화합물은 특히 그 자체가 치환체인 변수에서 합리적인 다수의 치환체를 가질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 제1 R⁷ 그룹이 제2 R⁷ 그룹을 포함하는 J₂ 치환체를 포함하는 경우, 제2 R⁷ 그룹은 바람직하게는 또 다른 J₂ 그룹으로 치환되지 않을 것이다.

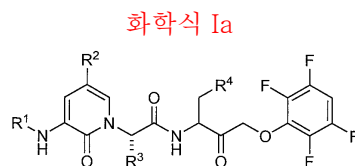
본 발명의 바람직한 화합물에서, 입체화학구조는 다음과 같이 도시된다:



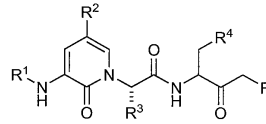
본원에 기재된 어떠한 실시 양태도 본 발명의 또 다른 실시 양태와 조합될 수 있다 본 발명의 구체적인 실시 양태는 표 1의 화합물에 도시된 치환체로부터 선택될 수 있다.

본 발명의 화합물은 광범위한 카스파제 억제제이고 아포토시스를 억제하는 것으로 보고된 화합물들에 비해 개선된 능력을 갖는다.

한 실시 양태에 따르면, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물을 제공한다:

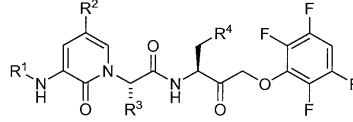


화학식 Ib

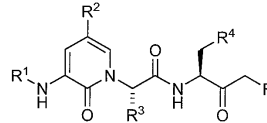


또 다른 실시 양태에 따르면, 본 발명의 화합물은 화학식 Ic 또는 Id의 화합물을 제공한다:

화학식 Ic



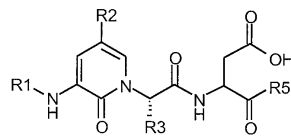
화학식 Id



상기식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 본원의 임의의 실시 양태에서 정의한 바와 같다.

더 바람직한 실시 양태에 따르면, 본 발명은 표 1로부터 선택된 화학식 II의 화합물이다:

화학식 II



[표 1]

본 발명의 화합물

하기 표에서, 하기 정의가 사용된다: "Ph"는 페닐이고, "Bn"은 벤질[-CH₂-Ph]이고, "Et"는 에틸[-CH₂-CH₃]이고, "i-Pr"은 이소프로필[-CH(CH₃)₂]이다.

실시예	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
II.1	Ph(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.2	Ph(C=O)-	H	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ F
II.3	Ph(C=O)-	CH ₃	Bn	CH ₂ F
II.4	2,6 디메틸페닐(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.5	2,6 디클로로페닐(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.6	(Et) ₂ N(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.7	Bn(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.8	2,6 디클로로페닐(C=O)-	H	Bn	CH ₂ O- 2,3,4,5-테트라플루오로페닐
II.9	PhNH(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.10	Ph(C=O)	CF ₃	Bn	CH ₂ F
II.11	i-Pr(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.12	Ph(C=O)-	H	3-티에닐 메틸	CH ₂ F
II.13	Et(C=O)-	H	Bn	CH ₂ F
II.14	Ph(C=O)-	H	2-티에닐 메틸	CH ₂ F
II.15	Ph(C=O)-	H	3-인돌릴 메틸	CH ₂ F
II.16	Et(SO ₂)-	H	Bn	CH ₂ F
II.17	Et(C=O)-	H	(CH ₂) ₂ -Obn	CH ₂ F
II.18	Et(C=O)-	H	CH(Me)-Obn	CH ₂ F
II.19	Et(C=O)-	H	Ph	CH ₂ F
II.20	Et(C=O)-	H	CH ₂ Obn	CH ₂ F

또 다른 실시 양태에 따르면, 본 발명은

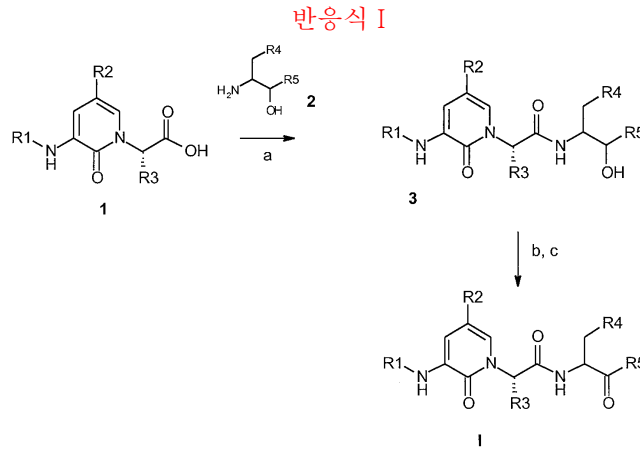
본원에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(a) 및

약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클(b)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명의 특정 화합물은 토토머 형태 또는 수화된 형태로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태의 화합물이 본 발명의 범위 내에 있는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 달리 언급이 없는 한, 본원에 도시한 구조는 또한 모든 입체이성체 구조, 즉 각각의 비대칭 중심에 대해 R 및 S 배열을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 단일 입체화학 이성체 뿐만 아니라 거울상 및 부분입체이성체 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 달리 언급이 없는 한, 본원에 도시한 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함한다. 예를 들면, 수소의 이중수소 또는 삼중수소로의 대체, 또는 탄소의 ¹³C- 또는 ¹⁴C- 풍부 탄소로의 대체를 제외하고는 본 구조를 갖는 화합물이 본 발명의 범위 내에 있다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 유사한 화합물에 대해 당업자에게 공지된 방법으로 제조하고 후술하는 제조 실시예에 의해 제조할 수 있다[참조: WO 2004/106304]. 예시하기 위해, 본 발명의 화합물 합성을 하기 반응식 I 내지 III으로 나타내었다. 반응식에 도시된 어떠한 보호 그룹도 기타 치환체와의 적합성의 관점에서 적절하게 변화시킬 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

여러가지 보호 그룹이 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다[참조: T.W. Greene & P.G.M Wutz, "Protective 그룹 in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999) 및 당해 문헌의 초기 관 참조]. 보호되어야 하는 전형적인 작용성 그룹은 아민이다. 어떠한 아민 및 기타 작용성 그룹도 당업계에 공지된 방법에 따라 보호될 수 있다. 아민을 포함하는 화합물은 반응 혼합물로부터 분리 또는 분리없이 사용될 수 있다.

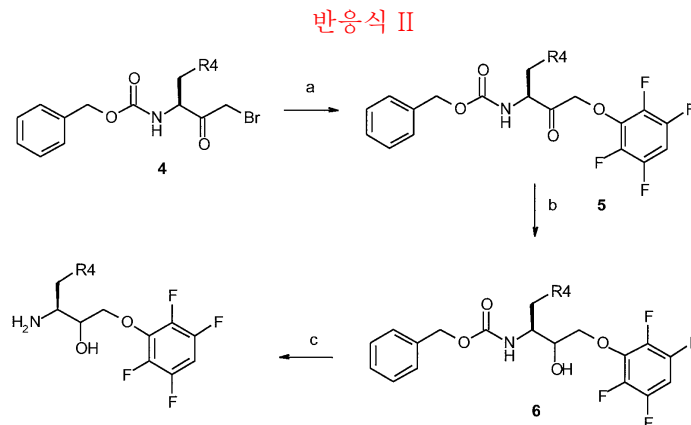


반응식 I (a) EDC/DMAP/HOBt/THF; (b) 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane); (c) TFA/DCM

위의 반응식 I에서, 하기 약자가 사용된다: EDC는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드이고, HOBt는 1-하이드록시벤조트리아졸; THF는 테트라하이드로푸란이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, DCM은 디클로로메탄이고, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이다. 산 1을 아미노 아미노 알코올 2에 결합시킨다. 본 반응식에서 결합은 EDC/DMAP/HOBt/THF를 사용하지만, 기타 적합한 조건이 또한 사용될 수 있다. R⁴ 및 R⁵의 특성에 따라서, 아미노 알코올 대신에 아미노 케톤을 사용할 있어 후속되는 산화 단계를 피한다. R⁵가 CH₂F인 플루오로메틸 케톤의 경우, 아미노 알코올 2는 문헌 [참조: Revesz *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9693]의 방법에 따라 수득할 수 있다. R⁵가 -CH₂O-2,3,5,6-테트라플루오로페닐인 테트라플루오로페녹시 케톤의 경우, 아미노 알코올 2는 문헌 [참조: analogous to those of Semple *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7, 1337]의 방법에 따라 수득할 수 있다(반응식 II).

최종적으로 화합물 3의 하이드록시 그룹을 산화시키고(예: 데스-마틴 페리오디난 사용) 생성된 화합물을 R⁴의 특성에 따라 적합하게 처리한다 예를 들면, R⁴가 카복실산인 경우의 생성물 I에서, 생성물 3에서의 R⁴는 바람직하게는 반응식의 최종 단계에서 가수분해되는 에스테르이다. 당해 에스테르가 t-부틸 에스테르(즉, R⁴가 CO₂tBu)인 경우, 트리플루오로아세트산으로 처리하여 당해 산을 수득한다. 에스테르는 바람직하게는 생성물 I의 기타 치환체가 산성 조건하에 적합성인 경우 t-부틸 에스테르이다.

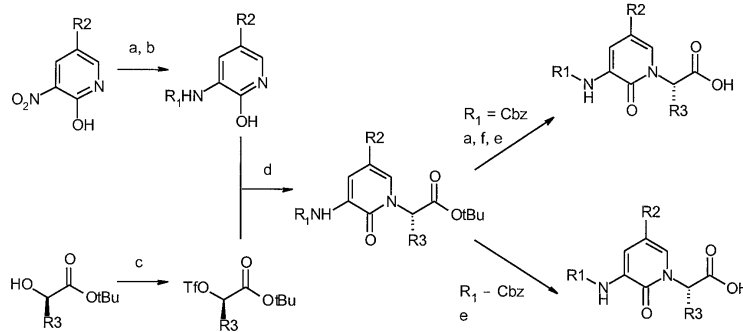
생성물 I의 R⁴가 에스테르인 경우, 목적하는 에스테르는 상응하는 산을 에스테르화하거나 화합물 2에 미리 목적하는 에스테르 그룹을 존재시킴으로써 제조할 수 있다.



반응식 II (a)KF/DMF/ArOH; (b) NaBH₄/THF; (c) H₂/Pd/C/MeOH

위의 반응식 II에서, 하기 약자가 사용된다: KF는 불소화칼륨이고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이고, ArOH는 2,3,5,6-테트라플루오로페놀이고, THF는 테트라하이드로푸란이고, MeOH는 메탄올이다. 시판되는 브로모케톤 4(R⁴=CO₂tBu)를 2,3,5,6-테트라플루오로페놀 및 불화칼륨과 반응시켜 폐녹시 케톤 5를 수득한다. 이어서 수득된 케톤을 적합한 환원제, 예를 들면, 수소화붕소산나트륨으로 환원시켜 알코올 6을 수득하고, 이를 수소 기체 및 적합한 촉매, 예를 들면, 탄소상 팔라듐을 사용하여 수화시켜 아미노 알코올 2 (R⁴= CO₂tBu, R⁵= CH₂O-2,3,5,6-테트라플루오로페닐)를 수득한다.

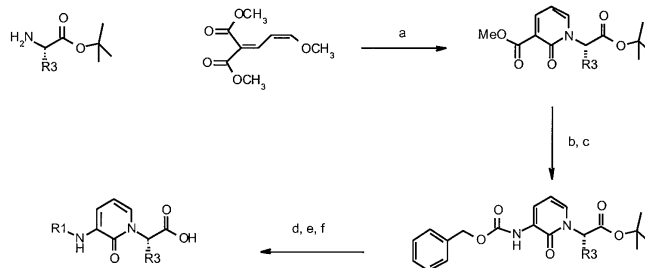
반응식 III



반응식 III(a) H₂ Pd/C MeOH; (b) R¹-Cl, Na₂CO₃, H₂O/THF; (c) (CF₃SO₂)₂O, 2,6-루티딘중 DCM; (d) NaH, THF; (e) TFA/DCM; (f) R¹-Cl, Et₃N, DMAP, DCM;

위의 반응식 III에서, 하기 약자가 사용된다: Cbz는 벤질옥시카보닐 보호 그룹이고, MeOH는 메탄올이고, DCM은 디클로로메탄이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, DMAP는 4-디메틸아미노피리딘이고, THF는 테트라하이드로푸란이다. 피리돈 산 유도체 1을 반응식 III에 도시된 합성 경로에 따라서 키랄 형태로 제조할 수 있다. 시판되는 니트로피리돈을 수소 및 팔라듐/탄소를 사용하여 상응하는 아민으로 환원시킨다. 이어서 아미노 그룹을 적합한 친전자체로 작용한다: R¹ = Cbz 인 경우 벤질옥시카보닐 보호된 아민을 문헌[참조:Warner *et al J. Med. Chem.* 1994, 37(19), 3090-3099]에 기재된 바와 유사한 방법에 따라 제조한다. 기타의 경우 당해 아민은 표준 방법을 사용하여 유도체화한다. (R)-3급-부틸-2-하이드록시 에스테르를 DCM중의 2,6-루티딘 및 트리플루오로메탄설폰산 무수물로 처리하여 상응하는 트리플레이트를 수득한다. 트리플레이트를 작용화된 2-하이드록시피리딘의 음이온과 반응시켜 (THF 중의 수소화나트륨으로 탈양성자화하여 제조) N-알킬화 피리돈을 수득한다. R¹이 벤질옥시카보닐 보호 그룹인 경우, 이를 수소 및 탄소상 팔라듐을 사용하여 당해 단계에서 제거하여 상응하는 아민을 수득할 수 있고, 이어서, 이를 적합한 전자치환체, DCM 중의 트리에틸아민 및 DMAP와 반응시킨다. 예를 들면 R¹이 R⁶C=O(아미드)인 경우 적합하게 치환된 산 클로라이드를 사용할 수 있다. R¹이 R⁶S(=O)₂(설포아미드)인 경우 적합하게 치환된 설포닐 클로라이드를 사용할 수 있다. R¹이 (R⁶)₂N(C=O)(우레아)인 경우 적합하게 치환된 카바모일 클로라이드 또는 이소시아네이트를 사용할 수 있다. 기타 R¹ 그룹은 이에 따라서 제조할 수 있다. 이어서 산 1을 예를 들면, 트리플루오로아세트산을 사용하여 당해 에스테르를 탈보호함으로써 제조한다. 이어서 산을 산 알코올 2에 결합시킨다(반응식 I).

반응식 IV

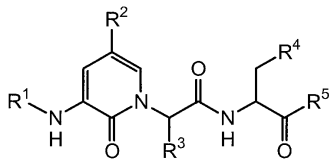


반응식 IV (a) NaOMe, MeOH; (b) LiOH/H₂O/디옥산; (c) DPPA, TEA, BnOH, 디옥산; (d) H₂ Pd/C MeOH; (e) R¹-Cl, Et₃N, DMAP, DCM; (f) TFA/DCM;

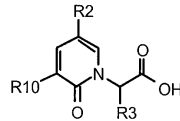
위의 반응식 IV에서, 하기 약자가 사용된다: MeOH는 메탄올이고, DPPA는 디페닐포스포릴 아지드이고, BnOH는 벤질 알코올이고, TEA는 트리에틸아민이고, DCM은 디클로로메탄이고, TFA는 트리플루오로아세트산이고, THF는 테트라하이드로푸란이다. 피리돈 산 유도체 1은 반응식 IV에 도시된 또 다른 경로를 사용하여 키랄 형태로 제조할 수 있다. 메톡사이드의 존재하에 2-(3-메톡시-알릴리덴)-말론산 디메틸 에스테르 및 아미노산 3급-부틸 에스테르를 반응시켜 폐환 피리돈 생성물을 수득한다. 메틸 에스테르를 산으로 가수분해시킨 다음, 벤질 알코올의 존재하에 커티우스(Curtius) 전위 조건하에 산으로 처리하여 벤질옥시카보닐 보호된 아미노피리돈을 수득한다. 벤질옥시카보닐 보호 그룹을 가수분해 조건하에 제거한 다음, 생성된 아민을 전자치환체, DCM 중의 트리에틸아민 및 DMAP와 반응시킨다. 예를 들면 R¹이 R⁶C=O(아미드)인 경우 적합하게 치환된 산 클로라이드를 사용할 수 있다. R¹이 R⁶S(=O)₂(설폰아미드)인 경우 적합하게 치환된 설포닐 클로라이드를 사용할 수 있다. R¹이 (R⁶)₂N(C=O)(우레아)인 경우 적합하게 치환된 카바모일 클로라이드 또는 이소시아네이트를 사용할 수 있다. 기타 R¹ 그룹은 이에 따라서 제조할 수 있다. 이어서 산 1은, 예를 들면, 트리플루오로아세트산을 사용하여 당해 에스테르를 탈보호함으로써 제조한다. 이어서, 산을 산 알코올 2에 결합시킨다(반응식 I).

따라서, 본 발명의 또 다른 실시 양태는 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 펩티드 커플링 조건 및 용매의 존재하에 반응시키는 단계(a)를 포함하여 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

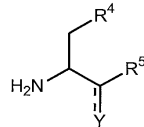
화학식 I



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I, III 및 IV에서,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 본원의 임의의 실시 양태에서 정의한 바와 같고,

R¹⁰은 -NO₂, -C(O)OR¹¹, R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- 또는 R⁶OC(O)C(O)N(H)-이고,

R¹¹은 독립적으로 수소, (C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-지환족-, (C₆-C₁₀)-아릴-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-, (C₅-C₁₀)-헤테로아릴-, (C₃-C₁₀)-지환족-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₆-C₁₀)-아릴-(C₁-C₁₂)-지방족-, (C₃-C₁₀)-헤테로사이클릴-

(C₁-C₁₂)-지방족- 또는 (C₅-C₁₀)-헤테로아릴(C₁-C₁₂)-지방족-이고, 여기서 3개 이하의 지방족 탄소원자는 O, N(H), N(R⁷), S, SO 및 SO₂로부터 선택된 그룹으로 대체될 수 있고 여기서 R¹¹은 R로부터 독립적으로 선택된 6개 이하의 치환체로 임의로 치환되고,

Y는 카보닐 그룹 또는 OH 그룹이고,

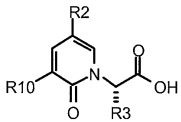
단, Y가 OH 그룹인 경우, 당해 방법은 당해 OH 그룹을 산화시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계(b)를 추가로 포함하고,

단, R¹⁰이 -NO₂, -C(O)OR¹¹ 또는 -CN인 경우, 당해 방법은 당해 -NO₂, -C(O)OR¹¹ 또는 -CN을 R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- 또는 R⁶OC(O)C(O)N(H)-로 전환시키는 단계를 추가로 포함한다.

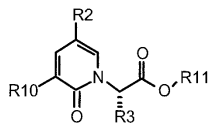
커플링 조건은 펩티드 결합을 형성하기 위해 당업자에게 알려진 어떠한 방법이라도 가능하다. 바람직한 커플링 조건은 EDC/DMAP/HOBt이다. 상기 실시 양태에서 바람직한 용매는 THF이다.

바람직한 실시 양태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 V의 화합물을 탈보호 조건하의 용매 중에 반응시키는 단계(c)를 포함하는 방법에 의해 제조한다.

화학식 III



화학식 V



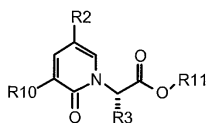
위의 화학식 III 및 V에서

R, R², R³, R⁹ 및 R¹⁰은 본원에서 정의한 바와 같다.

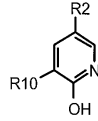
탈보호 조건은 특정 보호 그룹(즉, R¹¹)에 의존한다. 예를 들면, R¹¹이 t-부틸인 경우, 바람직한 탈보호 조건은 산 가수분해를 포함할 것이다. 바람직한 산은 TFA이다. 바람직한 용매는 DCM이다. 더 바람직하게는 용매 및 가수분해 조건은 TFA 및 DCM을 포함한다. R¹¹이 메틸 또는 에틸인 경우, 바람직한 탈보호 조건은 염기성일 것이다(예: 수성 NaOH). R¹¹이 벤질인 경우, 벤질 그룹은 가수분해에 의해 제거될 것이다.

바람직한 실시 양태에서, 화학식 V의 화합물은 (d) 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 화합물과 용매 및 염기의 존재하에 반응시킴을 포함하는 방법에 의해 제조한다.

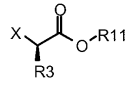
화학식 V



화학식 VI



화학식 VII



위의 화학식 V, VI 및 VII에서,

R², R³, R¹⁰ 및 R¹¹은 본원에 정의한 바와 같고,

X는 적합한 이탈 그룹이다.

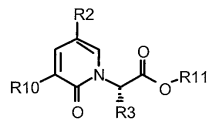
바람직하게는, X는 -I, -Br, -Cl, -OH, 알킬설포네이트 또는 아릴 설포네이트이다. X가 -OH인 경우, 적합한 이탈 그룹은 동일 반응계에서 생성될 수 있다 (예: 미쓰노부 반응: Mitsunobu reaction). 바람직한 설포네이트는 -O-트리플루오로메탄설포네이트, -O-메탄설포네이트, -O-벤젠설포네이트, -O-p-톨루엔설포네이트, -O-m-니트로벤젠설포네이트 및 -O-p-니트로벤젠설포네이트를 포함한다. 본 발명의 방법에 유용한 적합한 이탈 그룹은 당업계에 공지되어 있다[참조: "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York (2001)].

음이온의 생성에 적합한 어떠한 용매라도 사용할 수 있다. 바람직한 용매는 DMF, 톨루엔 및 THF이다.

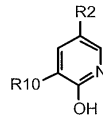
적합한 염기는 화학식 V에서 하이드록시 그룹으로부터의 양성자를 제거할 수 있는 어떠한 것도 포함한다. 이러한 염기는 BuLi, LDA, LHMDs 및 NaH이다. 바람직하게는, 염기는 NaH이다.

본 발명의 또 다른 실시 양태는 화학식 IX의 화합물을 용매 및 염기의 존재하에 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계(e)를 포함하여 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

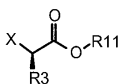
화학식 VIII



화학식 IX



화학식 VII



위의 화학식 VIII, IX 및 VII에서,

R²는 -CF₃, -Cl, -OR⁷, -NO₂, -OCF₃, -CN 또는 R⁸이고,

R³, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 본원에 정의한 바와 같고,

X는 적합한 이탈 그룹이다.

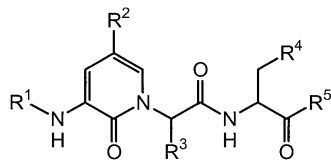
바람직하게는, X는 -I, -Br, -Cl, -OH, 알킬설포네이트 또는 아릴 설포네이트이다. X가 -OH인 경우, 적합한 이탈 그룹은 동일 반응계에서 생성될 수 있다(예: 미쓰노부 반응). 바람직한 설포네이트는 -O-트리플루오로메탄설포네이트, -O-메탄설포네이트, -O-벤젠설포네이트, -O-p-톨루엔설포네이트, -O-m-니트로벤젠설포네이트 및 -O-p-니트로벤젠설포네이트를 포함한다.

음이온의 생성에 적합한 어떠한 용매라도 사용할 수 있다. 이러한 용매는 DMF, 톨루엔 및 THF를 포함한다. 바람직하게는 용매는 THF이다.

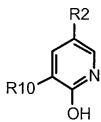
적합한 염기는 화학식 V에서 하이드록시 그룹으로부터의 양성자를 제거할 수 있는 어떠한 것도 포함한다. 이러한 염기는 BuLi, LDA, LHMDs 및 NaH이다. 바람직하게는, 염기는 NaH이다.

본 발명의 또 다른 실시 양태는 본원에 정의한 커플링 조건 및 용매의 존재하에 화학식 VI 또는 IX의 화합물을 화학식 X의 화합물과 반응시킴을 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

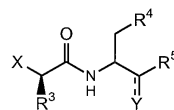
화학식 I



화학식 VI 또는 IX



화학식 X



위의 화학식 I, VI, IX 및 X에서,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 본원의 임의의 실시 양태에서 정의한 바와 같고,

R¹⁰은 -NO₂, -C(O)OR¹¹, -CN, R⁶C(O)N(H)-, R⁶SO₂N(H)-, R⁶OC(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)N(H)-, R⁶C(O)C(O)N(H)-, (R⁶)₂NC(O)C(O)N(H)- 또는 R⁶OC(O)C(O)N(H)-이고,

Y는 카보닐 그룹 또는 OH 그룹이고,

단, Y가 OH 그룹인 경우, 당해 방법은 당해 OH 그룹을 산화시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계(b)를 추가로 포함하고,

단, R^{10} 이 $-NO_2$, $-C(O)OR^{11}$ 또는 $-CN$ 인 경우, 당해 방법은 당해 $-NO_2$, $-C(O)OR^{11}$ 또는 $-CN$ 을 $R^{6b}C(O)N(H)-$, $R^{6a}SO_2N(H)-$, $R^{6b}OC(O)N(H)-$, $(R^{6b})_2NC(O)N(H)-$, $R^{6b}C(O)C(O)N(H)-$, $(R^{6b})_2NC(O)C(O)N(H)-$ 또는 $R^{6b}OC(O)C(O)N(H)-$ 로 전환시키는 단계를 추가로 포함한다.

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 이들 조성물에 사용할 경우, 이들 염은 바람직하게는 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유도된다. 이러한 산 염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠 설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포 설포네이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌 설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피실페이트, 3-페닐-프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트가 포함된다. 염기 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 및 칼륨 염, 알칼리 토 금속 염, 예를 들어 칼슘 염 및 마그네슘 염, 유기 염기와 염, 예를 들어 디클로헥실아민 염, N-메틸-D-글루카민, 및 아미노산, 예를 들어 아르기닌, 리신 등과의 염이 포함된다.

또한, 염기성 질소 함유 그룹은 저급 알킬 할라이드, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디알킬 설페이트, 예를 들어 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 설페이트, 장쇄 할라이드, 예를 들어 데실, 라우릴, 미리스필 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드, 아르알킬 할라이드, 예를 들어 벤질 및 페닐 브로마이드 등과 같은 제제로 4급화될 수 있다. 수용성 또는 지용성 또는 분산성 생성물이 이로 인해 수득된다.

본 발명의 화합물은 또한 적합한 작용기를 부가함으로써 개질시켜 선택적인 생물학적 특성을 향상시킬 수 있다. 이러한 개질은 당업계에 공지되어 있고 소정의 생물학적 시스템(예: 혈액, 림프계, 중추신경계)으로의 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용율을 증가시키고, 용해도를 증가시켜 주입에 의한 투여를 가능하게 하고, 대사를 변경시키고, 분비율을 변경시키는 것을 포함한다.

예를 들면, 본 발명의 화합물내에 있는 카복실산 그룹은 예를 들면, 에스테르로 유도체화시킬 수 있다. 바람직한 에스테르는 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알케닐, 또는 알키닐(여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐은 아릴, CF_3 , Cl, F, OMe, OEt, OCF_3 , CN 또는 NMe_2 로 임의로 치환된다); 또는 C_{1-6} 사이클로알킬(여기서 사이클로알킬내의 1개 또는 2개의 탄소원자는 $-O-$ 또는 NR^9- 으로 임의로 대체된다)로부터 유도될 것이다.

카보닐 그룹을 갖는 본 발명의 화합물은 유사하게는 예를 들어, 아세탈, 케탈, 옥심(=NOR⁹), 하이드라진(=NN(R⁹)₂), 티오아세탈 또는 티오케탈로서 유도체화시킬 수 있다.

아민의 적합한 유도체는 당업계에 공지되어 있고 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다.

특정한 상기 유도체는 당업자에게 공지된 보호 그룹을 포함할 것이다[참조: T.W. Greene & P.G.M Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999)]. 보호되어야 할 전형적인 작용성 그룹은 아민이다. 특정의 아민 및 기타 작용성 그룹은 당업계에 공지된 방법에 따라 보호될 수 있다. 아민을 포함한 화합물은 반응 혼합물로부터 분리하거나 분리하지 않고 사용할 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 이들 보호 그룹은 또한 본 발명의 방법에 사용할 수 있다.

이론에 얽매이지 않고, 본 출원인의 사이클릭 아세탈 화합물을 전구체인 것으로 여겨진다. 즉, 아세탈 부분은 생체내에서 개열되어 상응하는 산-알데하이드 화합물을 제공한다 당업자에게 인식되는 바와 같이, 화학적 화합물은 생체내에서의 프로드럭 개열 부위 이외의 장소에서 대사될 수 있다. 이러한 어떠한 대사물도 본원 발명의 범위에 포함된다.

본 발명의 화합물은 아포토시스 II-1 β 의 방출을 또는 카스파제 활성을 억제하는 이들의 능력에 대해 검정될 수 있다. 각각의 활성 검정은 당업계에 공지되어 있다. 그러나, 당업자에게 인식될 수 있는 바와 같이, 본 발명의 프로드럭은 프로드럭 잔기가 개열될 수 있는 검정에만, 전형적으로는 생체내에서만 활성일 수 있다. 선택된 검정은 하기에 기재되어 있다.

이들 조성물에 사용할 수 있는 약제학적 담체는 이로써 제한되는 것은 아니지만 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 프로트아민 설페이트, 인산수소 이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산나트륨, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-프로필렌 블럭 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 울 지방(wool fat)을 포함할 수 있다.

바람직한 실시 양태에 따르면, 본 발명의 조성물은 약제 조성물용으로 포유 동물, 바람직하게는 사람에게 투여될 수 있다.

본 발명의 이러한 약제학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장내, 비내, 구강내, 질내 또는 이식된 저장소(implanted reservoir)로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 "비경구"라는 용어는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 외피내, 간장내, 병변내 및 구개골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구 또는 정맥내 투여한다.

본 발명의 조성물의 적합한 주사용 형태는 수성 또는 유질(oleaginous) 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 방법에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사용 제제는 무독성의 경구용으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예를 들면, 1,3-부탄디올의 용액으로서, 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매중에 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적으로, 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 어떠한 블랜드 고정 오일(bland fixed oil)도 사용할 수 있다. 지방산, 예를 들어 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 주사용 제제에, 천연 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 피마자 오일이, 특히 이의 폴리옥시에틸화 형태로서 사용된다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 에멀전 또는 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 투여 형태의 제형에서 통상적으로 사용되는 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들어 카복시메틸셀룰로오스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 기타 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들어 트윈(Tween), 스펀(Spans) 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 기타 유화제 또는 생체이용률 증강제를 또한 제형의 목적으로 사용될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 이로써 제한되지는 않으나, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하는 임의로 경구적으로 허용되는 투여 형태로 경구 투여할 수 있다. 경구 투여용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분이다. 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트를 또한 전형적으로 첨가한다. 캡슐 형태의 경구 투여용으로, 유용한 희석제는 락토오스 및 옥수수 전분이다. 수성 현탁액을 경구용으로 사용할 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 배합한다. 필요한 경우, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제를 또한 첨가할 수 있다.

또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여할 수 있다. 이들은 당해 제제를 실온에서 고체이지만 직장내 온도에서는 액체이므로 직장내에서 용융되어 약물을 방출하는 무자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

본 발명의 약제학적 조성물은 또한, 특히 치료의 표적이 눈, 피부 또는 하부 소장관 질환을 포함하는 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우 국소 투여할 수 있다. 적합한 국소용 제형은 이들 부위 또는 기관용으로 용이하게 제조한다.

하부 소장관 국소 투여용으로 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장용 제형으로 수행할 수 있다. 국소 경피 패치를 또한 사용할 수 있다.

국소 투여용으로, 약제학적 조성물은, 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고제로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 이로써 제한되지는 않지만, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함한다. 또는, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션제 또는 크림제로 제형화될 수 있다. 적합한 국소 투여용 담체는 이로써 제한되지는 않지만, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세티아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.

안과용으로, 약제학적 조성물을 등장성 pH 조정된 멸균 염수중의 미세화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성 pH 조정된 멸균 염수중의 용액으로서, 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제를 사용하거나 사용하지 않고 제형화할 수 있다. 안과용으로, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고제로 제형화시킬 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 비내 에어로졸 또는 흡입으로 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 익히 공지된 방법에 따라 벤질 알코올 또는 기타 적합한 방부제, 생체이용율을 증가시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및 또는 기타 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용한 염수중의 용액으로서 제조할 수 있다.

상기 기재한 조성물은 IL-1 매개된 질환, 아토피시스 매개된 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 파괴성 골 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 퇴행성 질환, 세포사와 관련된 질환, 또는 여러가지 형태의 간 질환과 관련한 치료학적 적용에 특히 유용하다. 이러한 질환은 류머티즘학 및 자가면역성과 관련된 것, 예를 들어 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증, 전신성 홍반성 루프스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브병, 중증 근무력증, 자가면역 호중구감소증, 자가면역 용혈 빈혈, 혈소판 감소증, 소아성 류마티스성 관절염, 통풍, 베세트 증후군, 스틸 증후군(Still's syndrome), 대식세포 활성화 증후군 및 사코이드증; 자가염증성 증후군, 예를 들어 크라이오피린 관련 주기적 증상(때때로 자가염증성 발열 증후군으로 언급), (머클 웰스 증후군, 가족성 한냉 두드러기(또한 가족성 한냉 염증성 증후군으로 공지) 포함), 만성 유아 신경 피부 관절 증후군(a.k.a. 신생아 다발성 전신 염증성 질환), 가족성 지중해 열, TNFR1-관련 주기적 증상(TRAPS), 하이퍼-IgD 주기적 열 증상(HIDS), 블러 증후군(Blau's syndrome) 및, 뿐만 아니라 전신 소아기 자발성 관절염(또한 스틸병으로 공지), 및 대식세포 활성화 증후군; 피부병학, 예를 들어, 건선, 아토피 피부염, 상흔, 탈모증, 여드름, 및 천포상 뿐만 아니라 중독성 표피 용해(toxic epidermal necrolysis); 호흡성, 예를 들어 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 섬유증, 폐기종, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성폐질환, 및 자발성 폐 섬유증; 내부 의학, 예를 들어, 염증성 복막염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 결장염, 자가면역 위염, 에이치.피롤리-관련 위궤양 및 십이지장궤양, 당뇨병, 췌장염, 사구체신염, 만성 활성 간염, 과량의 식이성 알코올 섭취 질환, 신장 질환, 다낭포 신장 질환, 화상, 화상후 기관 아토피시스, 출혈성 쇼크, 기관 부전(예: 간 부전, 급성 신 부전, 및 급성 호흡기 부전), 자궁내막증; 이식, 예를 들어 이식 대 숙주 질환(GVHD) 및 기관 이식 거부; 종양학, 예를 들어 백혈병 및 관련 장애, 골수이형성 증후군, 다발 골수증 관련 골 질환, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이성 흑색 종, 카포시 육종, 및 다발성 흑색종; 심혈관계, 예를 들어 만성 심장 질환, 급성 심장 질환, 심근 경색, 심근 허혈, 울혈성 심 부전, 죽상경화증, 관상동맥우회술(CABG), 및 급성 관상 증후군; 중추 및 말초 신경계, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 케네디병, 광우병, 뇌허혈, 간질, 척수성 근육위축, 근위축성 측삭경화증, 다발성 경화증, HIV-관련 뇌염, 외상성 두뇌 손상, 척수 손상, 뇌졸중으로 인한 신경학적 손상, 당뇨병성신경병증, 및 급성 및 만성 통증, 뿐만 아니라, 발작, 발작성 질환 및 경련; 안과학, 예를 들어 포도막염, 망막 장애, 당뇨병성 망막증, 녹내장 및 각막염, 뿐만 아니라 눈 감염, 부상(injuries), 알레르기, 화학적 자극, 화상, 안구 건조증, 쇼그렌 증후군, 및 노안[문헌 참조: WO 2005/053665]; 감염성 질환, 예를 들어 바이러스 매개 질환, 패혈증, 패혈성 쇼크, 세균성 이질, B형 간염, C형 간염, G형 간염, 황열, 뎅기열, 일본뇌염, HIV 감염, 결핵, 수막염, 슈도모나스 감염 및 악시네토박터(Acinetobacter) 감염, 뿐만 아니라 기타 세균, 바이러스, 기생충, 또는 진균 감염, 특히 눈 감염; 및 기타 질환, 예를 들어 노화를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 관상동맥우회술과 관련된 합병증 치료에 유용하다. 상기 기재한 조성물에 존재하는 화합물의 양은, 당분야에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 측정된 바와 같이, 질환의 중증도에 또는 카스파제 활성화 및/또는 세포 아토피시스에서 감지할 수 있는 감소를 유발하기에 충분한 양이어야 한다.

또 다른 실시 양태에 따르면, 본 발명의 조성물은 또 다른 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 제제는 이로써 제한되는 않지만, 트롬빈분해제(thrombolytic agents), 예를 들어 조직 플라스미노겐 활성화제 및 스트렙토키나제를 포함한다. 제2 제제를 사용할 경우, 제2 제제는 본 발명의 화합물 또는 조성물과 분리된 투여 형태로 또는 단일 투여 형태의 일부로서 투여될 수 있다. 따라서, 동시, 분리 또는 후속 사용을 위한 배합 제제가 본 발명에 따라 제공된다.

본원에 기재한 프로테아제 억제제 화합물의 1일당 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 75mg/kg 체중의 용량 수준이 카스파제 활성화 및/또는 아토피시스가 관여하는 질환의 예방 및 치료용 단일요법에서 유용하다.

전형적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 연속 주입으로서 매일 또는 교대로, 약 1 내지 약 5회 투여한다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 치료법으로서 사용할 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정한 투여 방법에 따라 달라질 것이다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95%(w/w)의 활성 성분을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유한다.

본 발명의 조성물이 화학식 I의 화합물과 하나 이상의 추가의 치료제 또는 예방제와의 배합물을 포함하는 경우, 화합물 및 추가의 제제 둘 다는 단일요법 섭생에서 통상적으로 투여되는 용량의 약 10 내지 100%, 더 바람직하게는 약 10 내지 80%의 용량 수준으로 존재할 수 있다.

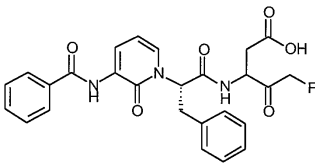
어떠한 특정 환자의 특정 용량 및 치료 섭생은 여러가지 인자, 예를 들어 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 분비 속도, 약물 배합 및 치료하는 의사의 판단 및 치료하는 특정 질환의 중증도에 따라 달라질 것이다. 활성 성분의 양은 또한 특정 화합물 및 존재하는 경우, 조성물중 기타 치료제에 따라 달라진다.

바람직한 실시 양태에서, 본 발명은 상기 언급한 질환 중의 어느 하나를 갖는 포유 동물에게 상기한 약제학적으로 허용되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하여 상기 포유동물을 치료하는 방법을 제공한다. 당해 실시 양태에서, 환자에게 또한 또 다른 치료제 또는 카스파제 억제제를 투여하는 경우, 단일 용량 형태로, 또는 분리된 용량 형태로 본 발명의 화합물을 전달할 수 있다. 분리된 용량 형태로 투여되는 경우, 다른 카스파제 억제제 또는 제제를 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하기 전, 투여와 동시에 또는 투여 후 투여할 수 있다.

본 발명이 더 충분히 이해되도록, 하기 제조 및 시험 실시예를 기재한다. 이들 실시예는 단지 설명을 위한 것이지만 본 발명의 범위를 어떠한 식으로도 제한하고자 하는 것은 아니다. ¹H-NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker) DPX 400 기구를 사용하여 400 MHz에서 판독하였다. 질량 스펙트럼 샘플은 전자스프레이 이온화로 단일 MS 모드에서 작동하는 MicroMass Quattro Micro 질량 분석기상에서 분석하였다.

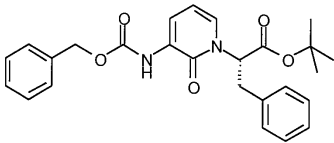
실시예 II.1

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산



방법 A:

(S)-2-(3-벤질옥시카보닐아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르



디클로로메탄(50ml) 중의 (R)-2-하이드록시-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르(2.50g, 15.6mmol)의 냉각(0℃) 용액에, 2,6-루티딘(3.3g, 30.8mmol)을 서서히 첨가한 다음, 트리플루오로메탄설포산 무수물(8.25g, 29.2mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 3급-부틸메틸 에테르(200ml)와 1M HCl 수용액(60ml)에 분배하였다. 유기층을 염수(60ml)로 세척하고, 건조시킨(황산나트륨) 다음, 여과 농축시켜 트리플레이트를 담갈색 오일로서 수득하였다.

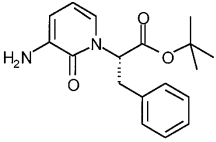
무수 THF(100ml) 중의 (2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-카바산벤질 에스테르(참조: P. Warner et al., J. Med. Chem., 37, 19, 1994, 3090-3099)(4.34g, 17.8mmol) 용액에 수소화 나트륨(60% 분산액, 711mg, 17.8mmol)을 첨가하고 용액을 45분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 생성 혼합물을 카놀라를 사용하여 THF(30ml) 중의 상기에서 제조한 트리플레이트의 용액으로 서서히 옮겼다. 반응 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하고 수성 염화암모늄(20ml)으로 급냉하였다. 대부분의 용매를 증발시키고 잔류물을 EtOAc와 포화 수성 NH₄Cl에 분배하였다. 유기층을 염수(30ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 여과 증발시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(10% 에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(5.1g, 76%)로서 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

1.48 (9H, s), 3.35 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 5.23 (2H, s),
5.53 (1H, m), 6.18 (1H, t), 6.85 (1H, d), 7.12 (2H, m),
7.20-7.48 (8H, m), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, m).

방법 B:

(S)-2-(3-아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르

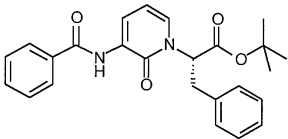


MeOH(40ml)와 EtOAc(10ml)와의 혼합물 중의 (S)-2-(3-벤질옥시카보닐아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르(4g, 8.92mmol) 용액에 10% Pd/C(500mg)을 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 실온에서 수소 압(별론압)하에 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과시킨 다음 MeOH로 플러싱하였다. 합해진 여액을 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(2.6g, 92%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.32 (1H, dd), 3.52 (1H, dd), 3.95 (2H, br s), 5.55 (1H, dd), 6.00 (1H, t), 6.55 (1H, d), 6.72 (1H, d), 7.18-7.35 (5H, m).

방법 C:

(S)-2-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르

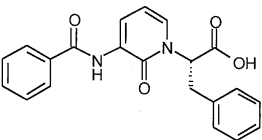


디클로로메탄(50ml) 중의 (S)-2-(3-아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르(2.6g, 8.26mmol)의 냉각(0°C) 용액에 트리에틸아민(918mg, 9.09mmol) 및 DMAP(20mg)를 첨가한 다음, 벤조일 클로라이드(1.27g, 9.1mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, EtOAc와 포화 수성 NH_4Cl 용액에 분배하였다. 유기층을 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 건조(MgSO_4)시킨 다음, 여과 증발시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(10-25% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일(2.07g, 60%)로서 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.35 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 5.5 (1H, m), 6.26 (1H, t), 6.90 (1H, d), 7.15 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.52 (3H, m), 7.95 (2H, m), 8.52 (1H, d), 9.22 (1H, br s).

방법 D:

(S)-2-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피온산

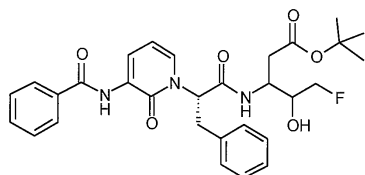


디클로로메탄(25ml) 중의 (S)-2-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르(2.07g, 4.95mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(25ml)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 5 시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄중에 재용해시켰다. 당해 방법을 수회 반복하여 과량의 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 생성된 고체를 디에틸 에테르중에서 슬러리화하고 추가의 디에틸 에테르로 세척하였다. 이어서 고체를 건조시켜 진공하에 일정중량이 되도록하였다. 이로써 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다(1.61g, 90%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.48 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 5.32 (1H, m), 6.35 (1H, t), 6.80 (1H, m), 7.08 (2H, d), 7.27-7.35 (3H, m), 7.56-7.65 (3H, m), 7.92 (2H, d), 8.65 (1H, d), 9.18 (1H, br s).

방법 E:

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4(R,S)-하이드록시-펜탄산 3급 부틸 에스테르

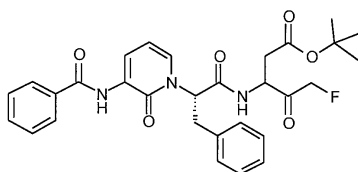


(S)-2-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오산(2.20g, 6.07mmol), 3(R,S)-아미노-5-플루오로-4(R,S)-하이드록시-펜탄산 3급 부틸 에스테르(1.39g, 6.68mmol), HOBt(902mg, 6.68mmol), DMAP(853mg, 6.98mmol) 및 THF(20ml)의 교반 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음 EDC(1.28mg, 6.68mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 16시간 동안 가온한 다음, 감압하 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(30-70 내지 55-45% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 발포체(foam)로서 수득하였다(1.23g, 32%);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88-0.93 (3H, m), 1.35-1.42 (9H, 2s), 2.50-2.65 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.10-4.32 (3H, m), 5.62-5.70 (1H, m), 6.44 (1H, m), 6.80-6.98 (1H, m), 7.21-7.41 (5H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.95 (2H, m), 8.58 (1H, t), 9.18 (1H, br s).

방법 F:

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산 3급 부틸 에스테르



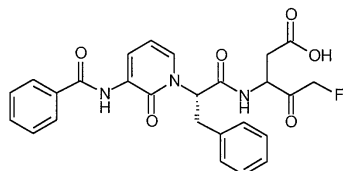
무수 DCM(25ml) 중의 3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4(R,S)-하이드록시-펜탄산 3급 부틸 에스테르(1.23g, 2.23mmol) 교반 용액을 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디하이드로-1,2-벤즈요독솔-3(1H)-온(테스-마틴 페리오디난)(1.13g, 2.67mmol)으로 0°C에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 유지시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨 다음, 포화 수성 탄산수소 나트륨과 포화 수성 나트륨 티오설피이트의 1:1 혼합물에 부었다. 유기층을 제거하고 수성층을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 합해진 유기 추출물을 건조(황산마그네슘) 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(40-60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)하여 표제 화합물을 적색 검(gum)으로서 수득하였다(776mg, 64%);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

1.32-1.40 (3H, s), 2.60 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.27 (1H, m), 3.61 (1H, m), 4.78-4.88 (1H, m), 4.97-5.05 (2H, m), 5.77 (1H, m), 6.43 (1H, m), 7.22-7.38 (7H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.95 (2H, m), 8.62 (1H, m), 9.22 (1H, m).

방법 G:

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산



디클로로메탄(6ml) 중의 3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산 3급 부틸 에스테르 (776mg, 1.41mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(2 ml)을 첨가하고h 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 생성 혼합물을 감압하 농축시켜 잔류물을 디클로로메탄에 재용해시켰다. 이러한 과정을 수회 반복하여 과량의 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 이어서 고체를 일정중량으로 진공하 건조시켰다. 이로써 표제 생성물을 분홍색 고체로서 수득하였다.

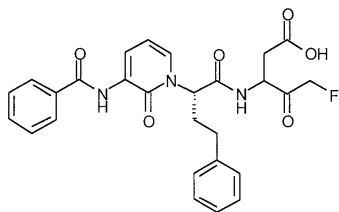
(627mg, 90%);

¹H NMR (400

MHz, d6-DMSO) δ 2.59-2.95 (2H, m), 3.34-3.47 (2H, m), 4.30-4.81 (2H, m), 5.15-5.33 (2H, m), 5.87-6.09 (1H, m), 6.38 (1H, t), 7.15-7.32 (5H, m), 7.60-7.78 (4H, m), 7.92 (2H, d), 8.17-8.21 (1H, m), 9.01-9.11 (1H, m), 9.28 (1H, m), 12.51 (1H, br s); ¹⁹F NMR (376 MHz, d6-DMSO, 양성자-디커플링됨) δ -226.8, 232.6; M+H 494.4, M-H 492.4.

실시예 II.2

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-4-페닐-부티릴아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

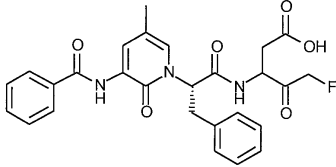


방법 A에서 {문헌(참조: Lei et al., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500)에 보고된 방법과 유사한 방법으로 제조된} (R)-2-하이드록시-4-페닐-부티르산 3급 부틸 에스테르 및 N-(2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-벤즈아미드를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라 백색 고체를 제조하였다; IR (고체) 1643, 1578, 1521, 1490, 1213, 753cm⁻¹;

^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 2.3-2.9 (6H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.3-4.7 (3H, m), 5.1-5.35 (1.5H, m), 5.6-5.8 (1H, m), 6.4-6.45 (1H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.6-7.8 (4H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 8.3-8.35 (1H, m), 8.9-9.0 (1H, m), 9.35-9.4 (1H, m); M+H 508.4, M-H 506.4.

실시예 II.3

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-5-메틸-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

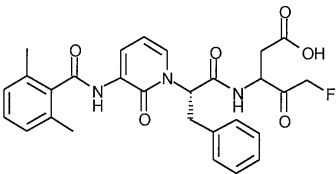


단계 A에서의 (R)-2-하이드록시-3-페닐-프로피온산 3급 부틸 에스테르 및 *N*-(5-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-벤즈아미드를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라서, 백색 고체를 수득하였다; IR (고체) 1650, 1516, 1224, 692 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 0.83-0.86 (3H, m), 2.30-2.67 (4H, m), 4.32-4.95 (2H, m), 5.12-5.24 (1H, m), 5.83-6.04 (1H, m), 7.15-7.61 (9H, m), 7.86-7.88 (2H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.70-9.02 (1H, m), 9.21 (1H, d), 12.41 (1H, br s); M+H 508.4, M-H 506.4.

실시예 II.4

3(R,S)-{2(S)-[3-(2,6-디메틸-벤조일아미노)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-3-페닐-프로피오닐아미노}-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

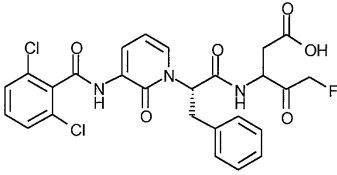


방법 C에서의 2,6 디메틸-벤조일 클로라이드를 사용하여 방법 A-G에 따라서, 회백색 고체를 수득하였다;

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 2.50 (6H, s), 2.51-2.98 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.15-3.30 (3H, m), 5.61-6.00 (1H, m), 6.25 (1H, m), 7.00-7.25 (8H, m), 7.45-7.70 (1H, m), 8.12 (1H, m), 8.65-9.10 (2H, m); ^{19}F (376 MHz, d_6 -DMSO, 양성자-디커플링됨) δ -226.8, -226.8, -227.5, -230.8, -231.8, -232.7, -232.8, -232.8, -232.9, -233.4; M+H 522.5, M-H 520.5.

실시예 II.5

3(R,S)-{2(S)-[3-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-3-페닐-프로피오닐아미노}-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

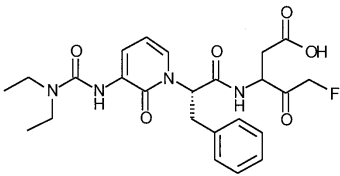


방법 C에서의 2,6 디메틸-벤조일 클로라이드를 사용하여 방법 A-G에 따라서 제조하였다;

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 2.35-2.99 (2H, m), 3.05-3.50 (2H, m), 4.15-5.35 (3H, m), 5.66-6.05 (1H, m), 6.29 (1H, m), 7.10-7.30 (5H, m), 7.37-7.52 (3H, m), 7.51-7.70 (1H, m), 8.25 (1H, m), 8.70-9.11 (1H, m), 10.00-10.15 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, d6-DMSO, 양성자-디커플링됨) δ -226.7, -226.8, -230.7, -231.4, -232.6, -232.7, -232.9; M+H 562.28, M-H 560.28.

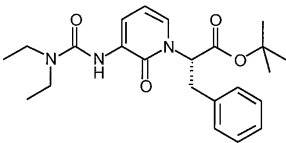
실시예 II.6

3(R,S)-{(2(S)-[3-(3,3-디에틸-우레이도)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-3-페닐-프로피오닐아미노)-5-플루오로-4-옥소-펜탄산



방법 H:

(S)-2-[3-(3,3-디에틸-우레이도)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-3-페닐-프로피오산 3급 부틸 에스테르



디클로로에탄(3ml) 중의 (S)-2-(3-아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오산 3급 부틸 에스테르(500mg, 1.59mmol)의 냉각 (0℃에서) 용액에 트리에틸아민(0.254ml, 1.82mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 디클로로에탄(7ml) 중의 디포스겐(0.11ml, 0.91mmol) 용액에 0℃에서 10 분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반한 다음, EtOAc와 수성 1M HCl에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 여과 증발시켜 이소시아네이트를 갈색 오일로서 수득하였다.

디클로로에탄(8ml) 중의 상기에서 제조된 이소시아네이트(541mg, 1.59mmol)의 냉각 (0℃에서) 용액에 트리에틸아민 (0.254ml, 1.59mmol), 이어서 디에틸아민 (0.16ml, 1.59mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음 EtOAc와 수성 1M HCl에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 여과 증발시켜 갈색 오일성 잔류물을 수득한 다음, 이를 섬광 크로마토그래피(25-75% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 디에틸우레아를 옅은 분홍색 오일로서 수득하였다.

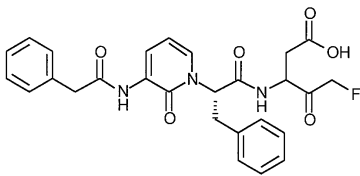
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s),
 3.35 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 5.5 (1H, m), 6.26 (1H, t),
 6.90 (1H, d), 7.15 (2H, m), 7.28 (3H, m), 7.52 (3H, m),
 7.95 (2H, m), 8.52 (1H, d), 9.22 (1H, br s).

이러한 중간체를 방법 D-G에 기재된 순서에 포함시켜 실시예 II.6의 화합물을 얻은 분홍색 고체로서 수득하였다;

IR (고체) 1794, 1737, 1664, 1640, 1588, 1515,
 1458, 1414, 1382, 1353, 1220, 1066 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,
 $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1.08-1.12 (6H, m), 2.50-2.90 (2H, m), 3.20-
 3.55 (6H, m), 4.30-5.30 (3H, m), 5.85 (1H, m), 6.19 (1H,
 m), 7.15-7.37 (6H, m), 7.64 (1H, m), 7.86 (1H, m), 9.00
 (1H, m); ^{19}F (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 양성자-디커플링됨) δ -226.8,
 -226.8, -230.8, -231.6, -232.9, -233.0; M+H 489.4 M-H
 487.4.

실시예 II.7

5-플루오로-4-옥소-3(R,S)-[2(S)-(2-옥소-3-페닐아세틸아미노-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노-펜탄산

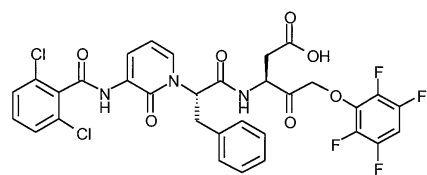


방법 C에서의 페닐 아세틸 클로라이드를 사용하여 방법 A-G에 따라서 제조하였다; 옅은 분홍색 고체;

IR (고체)
 1789, 1742, 1685, 1643, 1587, 1516, 1451 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400
 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2.50-2.90 (2H, m), 3.27-3.41 (2H, m),
 3.76 (2H, s), 4.30-5.30 (3H, m), 5.90 (1H, m), 6.17 (1H,
 m), 7.15-7.31 (10H, m), 7.50 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.85
 (1H, m), 9.25 (1H, m); ^{19}F (376 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 양성자-
 디커플링됨) δ -222.0, -222.1, -226.0, -226.5, -227.9,
 -228.0; M+H 508.5, M-H 506.5.

실시예 II.8

3(S)-{2(S)-[3-(2,6-디클로로-벤조일아미노)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-3-페닐-프로피오닐아미노}-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로-페녹시)-펜탄산

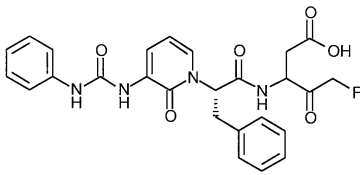


방법 C에서의 2,6 디클로로- 벤조일 클로라이드 및 방법 E에서의 3(S)-아미노-4(R,S)-하이드록시-5-(2,3,5,6-테트라플루오로-페녹시)-펜탄산 3급 부틸 에스테르를 사용하여 방법 A-G에 따라서 제조하였다; 분홍색 고체;

IR (고체) 1675, 1634, 1511, 1429 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 2.61-2.80 (2H, m), 3.29-3.52 (2H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 5.22 (2H, dd), 5.87-5.93 (1H, m), 6.26-6.31 (1H, m), 7.12-7.28 (5H, m), 7.41-7.72 (5H, m), 8.26 (1H, d), 9.12 (1H, d), 10.05 (1H, s); ^{19}F (376 MHz, d6-DMSO , 양성자-디커플링됨) δ -140.5, -140.6, -140.6, -140.6, -141.0, -141.0, -141.0, -141.1, -156.9, -156.9, -156.9, -156.9, -157.0; M+H 708.1 M-H 706.0.

실시예 II.9

5-플루오로-4-옥소-3(R,S)-{2(S)-[2-옥소-3-(3-페닐-우레이도)-2H-피리딘-1-일]-3-페닐-프로피오닐아미노}-펜탄산

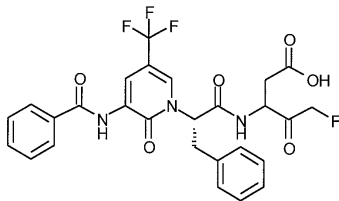


방법 C에 있어서의 페닐 이소시아네이트를 사용하여 방법 A-G에 따라서 제조하였다; 희백색 고체;

IR (고체) 1780, 1737, 1671, 1638, 1601, 1544, 1498 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 2.50-2.90 (2H, m), 3.20-3.55 (2H, m), 4.30-5.30 (3H, m), 5.90 (1H, m), 6.20 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.10-7.45 (11H, m), 8.00 (1H, m), 8.50 (1H, m), 9.00 (1H, m), 9.50 (1H, m), 12.50 (1H, br s); ^{19}F (376 MHz, d6-DMSO , 양성자-디커플링됨) δ -226.8, -226.8, -227.5, -230.9, -231.3, -232.7, -232.8, -233.4; M+H 509.5 M-H 507.45.

실시예 II.10

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-5-트리플루오로메틸-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

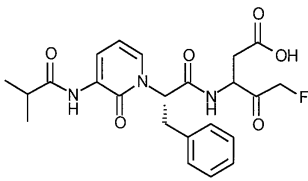


방법 A-G에 따라서 N-(2-옥소-5-트리플루오로메틸-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-카밤산 벤질 에스테르를 제조하였다;

IR **고체** 1655, 1521, 1450, 1322, 1173, 1127 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) δ 2.60-2.91 (2H, m), 3.45-3.64 (2H, m), 4.65 (1H, m), 5.18-5.37 (2H, m), 5.81-5.97 (1H, m), 7.16-7.25 (5H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.89-7.91 (2H, m), 8.02-8.14 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.10-9.19 (1H, m), 9.41 (1H, br s), 12.69 (1H, br s); ^{19}F (376 MHz, d6-DMSO , **양성자-디커플링됨**) δ -61.3, -61.3, -226.7, -226.9, -232.6, -232.7; M+H 562.4, M-H 560.4.

실시예 II.11

5-플루오로-3(R,S)-[2(S)-(3-이소부틸릴아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-4-옥소-펜탄산

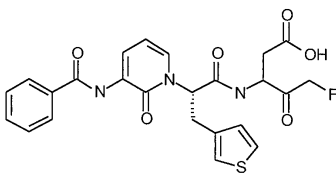


방법 C에서의 이소부틸릴 클로라이드를 사용하여 방법 A-G에 따라서 제조하였다; 희백색 고체;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) δ 1.05 (6H, m), 2.50-2.99 (3H, m), 3.11-3.50 (2H, m), 4.20-5.35 (3H, m), 5.70-6.10 (1H, m), 6.21 (1H, m), 7.07-7.28 (5H, m), 7.40-7.60 (1H, m), 7.85-8.15 (1H, m), 8.65-9.10 (2H, m); ^{19}F (376 MHz, d6-DMSO , **양성자-디커플링됨**) δ -226.7, -226.8, -230.7, -231.3, -232.7, -232.7; M+H 460.2, M-H 458.2.

실시예 II.12

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-티오펜-3-일-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

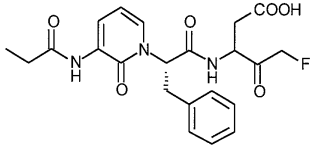


방법 A에서 {문헌(참조: Lei et al., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500)에 보고된 방법과 유사한 방법으로 제조된} 2-하이드록시-3-티오펜-3-일-프로피온산 3급 부틸 에스테르 및 N-(2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-벤즈아미드를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라서 제조하였다;

IR (**고체**) 1675, 1644, 1578, 1521, 705 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d6-DMSO) δ 2.6-2.9 (2H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 4.3-4.7 (3H, m), 5.1-5.35 (2H, m), 5.7-5.9 (1H, m), 6.3-6.4 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.15-7.2 (1H, m), 7.3-7.35 (1H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 7.9-7.9 (2H, m), 8.2-8.25 (1H, m), 9.0-9.1 (1H, m), 9.25-9.3 (1H, m); M+H 500.4, M-H 498.4.

실시예 II.13

5-플루오로-4-옥소-3(R,S)-[2(S)-(2-옥소-3-프로피오닐아미노-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-펜탄산



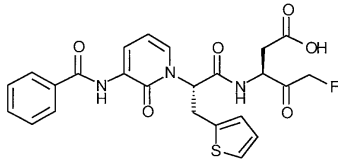
방법 C에서의 프로피오닐 클로라이드를 사용하여 방법 A-G에 따라서 제조하였다.; 페이지색 교체;

¹H NMR

(400Mhz, d6-DMSO) δ 0.99-1.02 (3H, m), 2.36-2.42 (2H, m),
2.53-2.94 (2H, m), 3.21-3.45 (3H, m), 4.33-5.29 (3H, m),
5.80-6.02 (1H, m), 6.16-6.21 (1H, m), 7.11-7.23 (5H, m),
7.43-7.53 (1H, m), 8.08-8.13 (1H, m), 8.68-9.05 (2H, m),
12.50 (1H, br s); M+H 446.4, M-H 444.4.

실시예 II.14

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-티오펜-2-일-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산



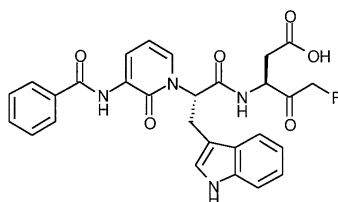
방법 A에서 {문헌(참조: Lei et al., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500)에 보고된 방법과 유사한 방법으로 제조된} 2-하이드록시-3-티오펜-3-일-프로피온산 3급 부틸 에스테르 및 N-(2-옥소-1,2-디하이드로-피리딘-3-일)-벤즈아미드를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라서 제조하였다;

IR (교체) 1644, 1521, 705 cm⁻¹; ¹H NMR (400

MHz, d6-DMSO) δ 2.6-2.9 (2H,m), 3.5-3.7 (2H,m), 4.3-4.7
(3H,m), 5.1-5.35 (1.5H,m), 5.7-5.9 (1H,m), 6.3-6.4 (1H,
m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.3-7.35 (1H, m), 7.4-7.7 (4H, m),
7.9-8.0 (3H, m), 8.2-8.25 (1H, m), 9.0-9.1 (1H, m), 9.25-
9.3 (1H, m); M+H 500.4, M-H 498.4

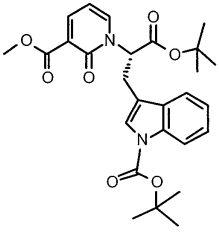
실시예 II.15

3(R,S)-[2(S)-(3-벤조일아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-(1H-인돌-3-일)-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산



방법 I

(S)-3-[2-3급-부톡시카보닐-2-(3-메톡시카보닐-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-에틸]-인돌-1-카복실산 3급 부틸 에스테르

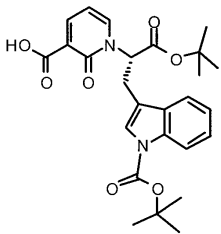


메탄올(15ml) 중의 (S)-3-(2-아미노-2-3급 부톡시카보닐-에틸)-인돌-1-카복실산 3급 부틸 에스테르(2.5g, 7mmol)용액에 2-(3-메톡시-알릴리덴)-말론산 디메틸 에스테르(1.5g, 7mmol)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 나트륨 메톡사이드(78mg, 1.4mmol)를 첨가하고 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석하고 에틸아세테이트(60ml)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 여과 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(30-70% 에틸아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(2.3g, 57%);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.72 (9H, s), 3.50 (2H, m), 3.91 (3H, m), 5.68 (1H, br s), 6.08 (1H, t), 7.2-7.5 (5H, m), 8.15 (2H, m); M+H 497.5, M-H 495.5.

방법 J

(S)-3-[2-3급 부톡시카보닐-2-(3-카복시-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-에틸]-인돌-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

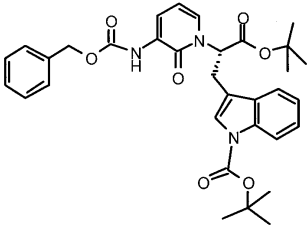


디옥산(60ml) 중의 (S)-3-[2-3급 부톡시카보닐-2-(3-메톡시카보닐-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-에틸]-인돌-1-카복실산 3급 부틸 에스테르(2.3g, 4.7mmol)의 용액에 물(30ml) 중의 수산화리튬(115mg, 4.7mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 1M HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화한 다음 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 여과 증발시켜 조 생성물을 백색 고체로서 수득하고 다음 단계에서 정제하지 않고 사용하였다(1.9g, 85%);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.74 (9H, s), 3.50 (2H, m), 5.65 (1H, br s), 6.08 (1H, t), 7.2-7.5 (5H, m), 8.15 (2H, m);

방법 K

3-[2-(3-벤질옥시카보닐아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-2-3급 부톡시카보닐-에틸]-인돌-1-카복실산 3급 부틸 에스테르



디옥산 중의 (S)-3-[2-3급 부톡시카보닐-2-(3-카복시-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-에틸]-인돌-1-카복실산 3급 부틸 에스테르(1.8g, 3.7mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(580mg, 5.9mmol), 디페닐포스포릴 아지드(91.5g, 5.6mmol) 및 벤질 알코올(680mg, 6.3mmol)을 첨가하고 혼합물을 100°C에서 18 시간 동안 환류하였다. 혼합물을 농축시키고 에틸아세테이트와 포화 중탄산염에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시킨 다음, 여과 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 섬광 크로마토그래피(30-70% 에틸아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(1.3g, 59%)로서 수득하였다;

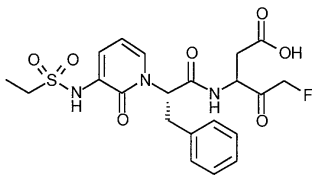
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 1.73 (9H, s), 3.45 (1H, m), 3.65 (1H, m), 5.2-5.25 (2H, m), 5.60 (1H, m), 6.15 (1H, t), 6.85 (1H, m), 7.25-7.55 (9H, m), 7.95 (1H, m), 8.02-8.18 (2H, m);

방법 K로부터의 생성물을 반응 B-G의 순서에 포함시켜 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다;

IR (고체) 1669, 1643, 1578, 1522, 1490, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 2.5-2.8 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.35-4.6 (1H, m), 4.65-4.8 (1H, m), 5.15-5.3 (1H, m), 5.85-6.0 (1H, m), 6.3-6.35 (1H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.25-7.3 (1H, m), 7.5-7.9 (8H, m), 8.2-8.25 (1H, m), 9.1-9.3 (2H, m), 10.8-10.9 (1H, br s); .40-7.60 (1H, m), 7.85-8.15 (1H, m), 8.65-9.10 (2H, m); ¹⁹F (376 MHz, d₆-DMSO, 양성자-디커플링됨) δ -226.3, 226.7, -232.5, -232.6; M+H 533.0, M-H 530.9.

실시예 II.16

3(R,S)-[2(S)-(3-에탄설폰닐아미노-2-옥소-2H-피리딘-1-일)-3-페닐-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

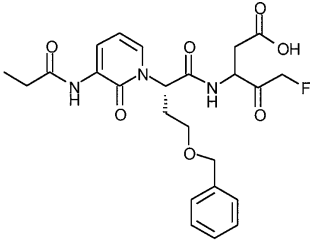


방법 C에서의 에탄설폰닐 클로라이드를 사용하여 방법 A-G에 따라서 제조하였다; 담청색 고체;

IR (고체) 1787, 1742, 1685, 1643, 1590, 1551, 1456 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.03-1.14 (3H, m), 2.51-2.94 (4H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 4.30-5.30 (3H, m), 5.90 (1H, m), 6.20 (1H, m), 7.14-7.26 (7H, m), 7.58 (1H, m), 8.80 (1H, m); ¹⁹F (376 MHz, d₆-DMSO, 양성자-디커플링됨) δ -226.8, -230.8, -232.8, -232.9; M+H 482.4 M-H 480.4.

실시예 II.17

3(R,S)-[4-벤질옥시-2(S)-(2-옥소-3-프로피오닐아미노-2H-피리딘-1-일)-부티릴아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

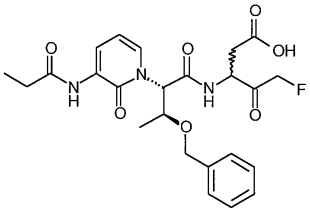


방법 A에서 {문헌(참조: Lei et al., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500)에 보고된 방법과 유사한 방법으로 제조된} (R)-4-벤질옥시-2-하이드록시-부티르산 3급 부틸 에스테르를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라서 제조하였다; 옅은 분홍색 고체;

IR (고체) 1784, 1740, 1675, 1589, 1515, 1451, 1368 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.23-1.27 (3H, t), 2.20 (1H, m), 2.46-2.48 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.75-3.09 (2H, m), 3.39 (1H, m), 3.55 (1H, m), 4.42-4.50 (3H, m), 4.70-5.01 (2H, m), 5.47-5.87 (1H, m), 6.40 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.02-7.06 (5H, m), 7.68 (1H, m), 8.26 (1H, m), 8.48 (1H, m); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , 양성자-디커플링됨) δ -230.2, -230.46, -231.9, -232.4; M+H 490.4, M-H 488.4.

실시예 II.18

3(R,S)-[3(S)-벤질옥시-2(S)-(2-옥소-3-프로피오닐아미노-2H-피리딘-1-일)-부티릴아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산

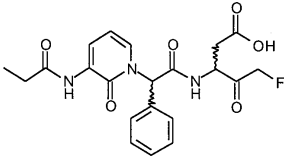


방법 A에서 {문헌(참조: Lei et al., J. Carbohydrate Chemistry, 15, 4, 1996, 485-500)에 보고된 방법과 유사한 방법으로 제조된} 3(S)-벤질옥시-2-(R)-하이드록시-부티르산 3급 부틸 에스테르를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라서 제조하였다; IR (고체) 1738, 1644, 1518, 1371, 1205 cm^{-1} ;

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.13-1.25 (3H, m), 1.25-1.35 (3H, m), 2.40-2.5 (2H, m), 2.7-3.2 (2H, m), 4.3-5.2 (6H, m), 6.40-6.5 (1H, m), 7.3-7.55 (5H, m), 7.68 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.5-8.6 (1H, m); M+H 490.4, M-H 488.4.

실시예 II.19

5-플루오로-4-옥소-3(R,S)-[2(R,S)-(2-옥소-3-프로피오닐아미노-2H-피리딘-1-일)-2-페닐-아세틸아미노]-펜탄산

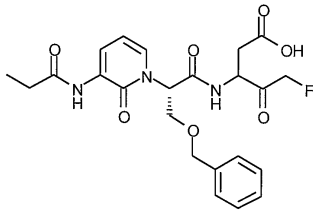


단계 A에서의 브로모-페닐-아세트산 메틸 에스테르를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라서 제조하였다;

IR (고체) 1671, 1643, 1581, 1520 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 1.0-1.08 (3H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.6-2.9 (2H, m), 4.3-4.8 (2H, m), 5.2-5.4 (2H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 6.7-6.8 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 8.2-8.25 (1H, m), 9.1-9.3 (1H, m); M+H 432.4, M-H 430.4.

실시예 II.20

3(R,S)-[3-벤질옥시-2(S)-(2-옥소-3-프로피오닐아미노-2H-피리딘-1-일)-프로피오닐아미노]-5-플루오로-4-옥소-펜탄산



방법 A에서 {문헌[참조: Lei et al., *J. Carbohydrate Chemistry*, 15, 4, 1996, 485-500]에 보고된 방법과 유사한 방법으로 제조된} (R)-3-벤질옥시-2-하이드록시-프로피온산 3급 부틸 에스테르를 사용하여 방법 A 및 D-G에 따라서 제조하였다; 희백색 고체;

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.05 (3H, t), 2.30-2.90 (4H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.20-4.80 (4H, m), 5.05-5.40 (2H, m), 5.70 (1H, m), 6.35 (1H, m), 7.30 (5H, m), 7.40-7.55 (1H, m), 8.25 (1H, m), 8.95 (1H, m), 9.15 (1H, m); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3 , 양성자-디커플링됨) δ -226.9, -232.9; M+H 476.3.

실시예 II.21

효소 검정

카스파제 억제 검정은 재조합 정제된 사람 카스파제 -1, -3 또는 8에 의한 형광 기질의 개열에 기초한다. 검정은 각각의 효소에 특이적인 기질을 사용하여 근본적으로는 문헌[참조: Garcia-Calvo et al., *J. Biol. Chem.* 273 (1998), 32608-32613]에 보고된 방법과 동일하게 수행한다. 카스파제-1의 기질은 아세틸-Tyr-Val-Ala-Asp-아미노-4-메틸쿠마린이다. 카스파제 -3 및 -8의 기질은 아세틸-Asp-Glu-Val-Asp-아미노-4-메틸쿠마린이다. 이들 기질 둘 다 당업계에 공지되어 있다.

특정 억제제 농도에서의 효소 불활성화 속도 k_{obs} 는 비선형최소자승 컴퓨터 프로그램(PRISM 2.0; GraphPad software)을 사용하여 문헌[참조: Thornberry et al., Biochemistry 33 (1994), 3943-3939]으로부터 유도된 방정식에 데이터를 직접 적용함으로써 계산한다. 2차 반응 속도 상수(the second order rate constant) k_{inact} 를 획득하기 위해 k_{obs} 값은 이들 각각의 억제제 농도에 대해 플롯팅하고 후속적으로 k_{inact} 값은 컴퓨터화된 선형회귀로 산출한다.

본 발명의 선택된 화합물에 대한 카스파제-1, -3 및 -8 활성을 상기 방법으로 측정하였다. 화합물 II.1-II.20 억제된 카스파제-1의 k_{inact} 는 $> 60,000 M^{-1} s^{-1}$ 이고, 카스파제-3의 k_{inact} 는 0 내지 $300,000 M^{-1} s^{-1}$ 이고, 카스파제-8의 k_{inact} 는 $> 35,000 M^{-1} s^{-1}$ 이다.

실시에 II.22

PBMC 세포 검정

사람 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 풍부한 부착성 단핵 세포를 사용한 IL-1 β 검정

ICE에 의한 pre-IL-1 β 의 프로세싱은 여러가지 세포 공급원을 사용하여 세포 배양물에서 측정할 수 있다. 건강한 공여자로부터 수득한 사람 PBMC는 많은 부류의 생리학적 자극인자에 반응하는 다수의 인터루킨 및 사이토킨을 생성하는 림프구세포 서브타입의 혼합된 군집(population)을 제공한다. PBMC로부터의 부착성 단핵 세포는 활성화된 세포에 의한 사이토킨 생성의 선택적 연구를 위한 정상 단핵 세포의 풍부한 공급원을 제공한다.

실험 절차:

DMSO 또는 에탄올 중의 초기 희석된 일련의 시험 화합물을 준비하고 RPMI-10% FBS 배지(2mM L-글루타민, 10mM HEPES, 50 U 및 50ug/ml 펜/스트렙 함유)에 각각 후속적으로 희석하여 약물을 0.4% DMSO 또는 0.4% 에탄올 함유 4 × 최종 시험 농도로 수득한다. DMSO의 최종농도는 모든 약물 희석용으로 0.1%이다. ICE 억제 검정에서 측정된 시험 화합물의 K_i 는 일반적으로 주요 화합물 스크린용으로 사용한다.

일반적으로 5 내지 6개의 시험 화합물 희석물을 시험하고 검정의 세포상 성분은 각각의 세포 배지 상등액 상에서 이중 ELISA 측정하여 2회 반복 수행한다.

PBMC 분리 및 IL-1 검정:

1 파인트 사람 혈액으로부터 분리한 백혈구층(buffy coat) 세포(40-45ml의 최종 용적의 혈장 플러스 세포)를 배지로 80ml 까지 희석하고 루코(Leuko)PREP 분리 튜브(Becton Dickinson)를 각각 10ml의 세포 현탁액으로 덮는다. 1500 내지 1800 xg에서 15분 원심분리한 후, 혈장/배지 층을 제거한 다음, 단핵 세포층을 파스퇴르(Pasteur) 피펫으로 수집하고 15 ml 원뿔 원심분리 튜브(Corning)로 옮긴다. 배지를 용적 15ml가 되도록 첨가하고, 세포를 역으로 부드럽게 혼합하고 300 xg에서 15분 동안 원심분리한다. PBMC 펠릿을 소 용적의 배지에 재현탁시키고, 세포를 계수하여 6×10^6 개의 세포/ml로 조정한다.

세포 검정용으로, 1.0ml 세포 현탁액을 24-웰 편평 하부 조직 배양 플레이트(Corning)의 각각의 웰에 첨가하고, 0.5ml 시험 화합물 희석액 및 0.5ml LPS 용액(Sigma #L-3012; 완전 RPMI 배지에서 제조된 20ng/ml 용액; 최종 LPS 농도 0.5ng/ml)을 첨가한다. 시험 화합물 및 LPS의 0.5ml 첨가는 웰의 성분을 혼합하기에는 일반적으로 충분하다. 대조 혼합물은 실험마다 사용하는데, LPS 단독, 용매 비히클 대조군, 및/또는 추가의 배지를 사용하여 최종 농도 2.0ml로 조정한다. 세포 배양물은 16-18시간 동안 37°C에서 5% CO₂의 존재하에 항온처리한다.

항온처리 기간 말기에, 세포를 수확하고 15ml 원뿔 원심분리 튜브로 옮긴다. 10분 동안 200 xg에서 원심분리한 후, 상등액을 수확하여 1.5ml 에펜도르프(Eppendorf) 튜브에 옮긴다. 세포 펠릿을, 웨스턴 블로팅 또는 ELISA에 의한 pre-IL-1 β 특이 항혈청을 사용한 시토줄 추출물중의 성숙 IL-1 β 성분 및/또는 pre-IL-1 β 의 생물학적 평가용으로 사용할 수 있음을 알 것이다.

부착성 단핵 세포의 분리:

PBMC를 상기에 기재한 바와 같이 분리하고 제조한다. 배지(1.0ml)를 먼저 웰에 첨가하고 이어서 0.5ml의 PBMC 현탁액에 첨가한다. 1시간 동안 항온처리한 후, 플레이트를 부드럽게 진탕하고 비부착성 세포를 각각의 웰로부터 제거한다. 이어서 웰을 1.0ml의 배지로 3회 세척하고 1.0ml 배지에 최종적으로 재현탁시킨다. 부착성 세포의 풍부는 일반적으로 웰당 $2.5-3.0 \times 10^5$ 개의 세포를 수득하는 것이다. 시험 화합물, LPS, 세포 항온처리 조건 및 상등액의 프로세싱은 상기 기재한 바와 같이 진행한다.

ELISA:

퀀티킨 키트(Quantikine kits: R&D Systems)를 사용하여 성숙 IL-1 β 를 측정할 수 있다. 검정은 제조자의 지시에 따라 수행한다. PBMC 및 부착성 단핵 세포 포지티브 대조군 둘 다에서 성숙 IL-1 β 수준 약 1-3ng/ml가 관찰된다. ELISA 검정은 LPS-포지티브 대조군으로부터의 상등액의 1:5, 1:10 및 1:20 희석을 수행하고 시험 패널에서의 상등액의 최적 희석을 선택한다.

화합물의 억제 효능은 IC₅₀ 값으로 나타낼 수 있는데, 이는 포지티브 대조군에 비해, 상등액에서 50% 성숙 IL-1 β 가 탐지되는 때의 억제제의 농도이다.

당업자는 세포 검정에서 수득한 결과들이 다중 인자에 의존할 수 있다는 것을 인식한다. 수득한 값이 미세 정량적 결과를 반드시 의미하는 것은 아닐 것이다.

본 발명의 선택된 화합물을 시험한 결과 PBMC로부터의 IL-1 β 방출을 IC₅₀ 값 300nM 내지 10 μ M로 억제하는 것으로 나타났다.

항-Fas 유도된 아포토시스 검정

세포상 아포토시스는 Fas 리간드(FasL)를 이의 수용체 CD95 (Fas)에 결합함으로써 유도할 수 있다. CD95는 사멸 수용체로서 공지된 관련 수용체 계열 중 하나이고, 이는 카스파제 효소 캐스케이드의 활성화를 통해 세포내 아포토시스를 유발시킬 수 있다. 당해 과정은 어댑터 분자 FADD/MORT-1을 CD-95 수용체-리간드 복합체의 세포질 도메인에 결합시킴으로써 개시된다. 이어서, 카스파제-8이 FADD에 결합하고 활성화되어 다운스트림 카스파제의 활성화 및 후속 세포상 아포토시스와 관련된 캐스케이드식 상황을 개시시킨다. 아포토시스는 또한 세포 발현 CD95에서 유도될 수 있는데, 예를 들어 FasL이라기 보다는 항체를 사용하여 Jurkat E6.1 T 세포 림프종 세포주에서 유도되어 세포 표면 CD95를 가교결합한다. 항-Fas 유도된 아포토시스는 또한 카스파제-8의 활성화를 통해 유발된다. 이는 카스파제-8 매개된 아포토시스 경로의 억제를 위한 화합물을 선별하는 세포 기본 검정의 근거를 제공한다.

실험 절차

Jurkat E6.1 세포를 RPMI-1640(Sigma No) + 10% 태아 송아지 혈청(Gibco BRL No.10099-141) + 2mM L-글루타민(Sigma No. G-7513)으로 이루어진 완전 배지에서 배양한다. 세포를 성장 로그상에서 수확한다. $5-8 \times 10^5$ 개의 세포/ml에서의 100ml 세포를 멸균 50ml 팔콘(Falcon) 원심분리 튜브에 옮기고 5분 동안 100xg에서 실온에서 원심분리한다. 상등액을 제거하고 합해진 세포 펠렛을 25ml의 완전 배지에 재현탁시킨다. 세포를 계수하고 밀도는 완전 배지를 사용하여 2×10^6 개의 세포/ml로 조정한다

시험 화합물을 디메틸 설펝사이드(DMSO)(Sigma No. D-2650)에 용해시켜 모액 100mM 모액을 수득한다. 이를 400 μ M 완전 배지에 희석한 다음, 세포 검정 플레이트에 첨가하기 이전에 연속적으로 96-웰 플레이트에서 희석한다.

100 μ l의 세포 현탁액(2×10^6 개 세포)을 멸균 96-웰 환저 클러스터 플레이트(Costar No. 3790)의 각각의 웰에 첨가한다. 적합하게 희석된 50 μ l의 화합물 용액 및 50 μ l의 항-Fas 항체, 클론 CH-11(Upstate, Cat No.1 544 675)를 최종 농도 10ng/ml에서 웰에 첨가한다. 대조군 웰에서는 항체 및 화합물을 사용하지 않지만 비히클 대조군으로서 일련의 DMSO 희석액을 사용한다. 플레이트를 16-18 시간 동안 37 $^{\circ}$ C에서 5% CO₂ 및 95% 습도로 항온처리한다.

세포의 아폽토시스는 (Roche diagnostics, No. 1544 675로부터의) '세포사 탐지 검정'을 사용하여 DNA 분획화의 정량분석으로 측정한다. 16-18 시간동안 항온처리한 후 검정 플레이트를 100xg에서 실온에서 5분 동안 원심분리한다. 150 μ l의 상등액을 제거하고 150 μ l의 신선 완전 배지로 대체한다. 이어서 세포를 수확하고 검정 키트에 공급된 200 μ l의 용해 완충액을 각각의 웰에 첨가한다. 세포를 분쇄하여 완전 용해를 확보하고 30분 동안 4 $^{\circ}$ C에서 항온처리한다. 이어서 플레이트를 1900xg에서 10분 동안 원심분리하고 상등액을 제공된 항온처리 완충액에서 1:20으로 희석한다. 이어서 당해 용액 100 μ l를 키트에 제공된 제조자의 지시사항에 따라 검정한다. OD405nm를 SPECTRAMax Plus 플레이트 판독기 (Molecular Devices)에서 최종 기질의 첨가 후 20분에서 측정한다. 4개의 파라미터 피트 옵션(fit option)을 사용하는 OD405nm를 커브-핏팅 프로그램 SPECTRAMax Pro(Molecular Devices)를 사용하여 화합물의 IC50 값을 산출한다. 선택된 화합물을 당해 검정에서 시험한 결과 Jurkat 세포의 Fas 유도된 아폽토시스를 IC50 값 0.013 μ M 내지 8 μ M로 억제하는 것으로 나타났다.

본 발명의 다수의 실시 양태를 기술하였지만, 이러한 기본 실시예들을 변경하여 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하여 기타 실시 양태를 제공할 수 있는 것은 명백하다. 따라서, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해 한정되는 것이고 상기 실시예에 의해 대표되는 구체적인 실시양태에 의해서가 아님을 이해할 것이다.