

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 275/42

(11) 공개번호 특2001-0034317
(43) 공개일자 2001년04월25일

(21) 출원번호	10-2000-7008039	(87) 국제공개번호	WO 1999/37605
(22) 출원일자	2000년07월22일	(87) 국제공개일자	1999년07월29일
번역문제출일자	2000년07월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1999/00384		
(86) 국제출원출원일자	1999년01월21일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 크로아티아 인도네시아 시에라리온 짐바브웨 유고슬라비아 가나 감비아 인도 그레나다		

(30) 우선권주장	09/012,336 1998년01월23일 미국(US) 60/110,723 1998년12월03일 미국(US)
(71) 출원인	노파르티스 아게 한스 루돌프 하우스 스위스 체하-4058 바젤 슈바르츠발달레 215노파르티스 아게 헨리테 브룬너 스위스 체하-4058 바젤 슈바르츠발달레 215노파르티스 아게 베아트리체 권터 스위스 체하-4058 바젤 슈바르츠발달레 215
(72) 발명자	와타나신, 솜퐁 미국 07843 뉴저지주 호패트콩 디비토 트레일 11 폰 매트, 페터, 요셉 스위스 4102 비닝겐 브루더홀쯔스트라쎄 36
(74) 대리인	주성민, 김영

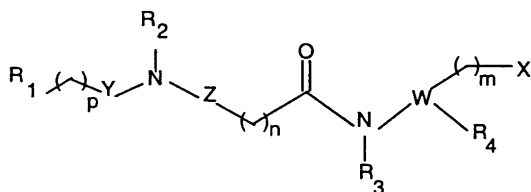
심사청구 : 없음

(54) V L A-4 길항제

요약

하기 화학식 (1)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 VLA-4 길항제이다.

<화학식 1>



이들은 세포 유착의 저해에 유용하고, 염증성 및 자가면역 질환, 특히 염증성 기도 질환의 치료 또는 예방적

R_3 은 H, 알킬, 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R_4 는 H, 아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알킬 및 아릴-치환된 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 아미노카르보닐, 아미도, 모노- 또는 디-알킬아미노카르보닐, 모노- 또는 디-아릴아미노카르보닐, 알킬아릴아미노카르보닐, 디아릴아미노카르보닐, 모노- 또는 디-아실아미노카르보닐, 방향족 또는 지방족 아실; 또는 아미노, 할로, 히드록시, 메르캅토, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 알킬아릴아미노, 모노- 또는 디-아실아미노, 알콕시, 알케녹시, 아릴옥시, 티오알콕시, 티오알케녹시, 티오알킬옥시, 티오아릴옥시 및 헤테로시클릴로 구성된 군에서 선택된 치환체로 임의로 치환된 알킬이고;

R_5 는 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴-치환된 알킬, 아릴-치환된 알케닐 또는 알킬닐; 또는 아미노, 할로, 히드록시, 메르캅토, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 알킬아릴아미노, 모노- 또는 디-아실아미노, 알콕시, 알케녹시, 아릴옥시, 티오알콕시, 티오알케녹시, 티오알킬옥시, 티오아릴옥시 및 헤테로시클릴로 구성된 군에서 선택된 치환체로 임의로 치환된 알킬이고;

R_6 은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아르알킬, 아릴-치환된 알케닐 또는 알킬닐, 히드록시-치환된 알킬, 알콕시-치환된 알킬, 아르알콕시-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, (아릴-치환된 알킬옥시카르보닐아미노)-치환된 알킬, 티올-치환된 알킬, 알킬술포닐-치환된 알킬, (히드록시-치환된 알킬티오)-치환된 알킬, 티오알콕시-치환된 알킬, 아실아미노-치환된 알킬, 알킬술포닐아미노-치환된 알킬, 아릴술포닐아미노-치환된 알킬, 모르폴리노-알킬, 티오모르폴리노-알킬, 모르폴리노카르보닐-치환된 알킬, 티오모르폴리노카르보닐-치환된 알킬, [N-(알킬, 알케닐 또는 알킬닐)- 또는 N,N-(디알킬, 디알케닐 또는 디알킬닐)-아미노] 카르보닐-치환된 알킬, 카르복실-치환된 알킬, 디알킬아미노-치환된 아실아미노알킬; 또는 아르기닌, 아스파라긴, 글루타민, S-메틸 시스테인, 메티오닌 및 상응하는 그의 술포사이드 및 술포 유도체, 글리신, 류신, 이소류신, 알로-이소류신, 3급-류신, 노르류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 알라닌, 오르니틴, 히스티딘, 글루타민, 발린, 트레오닌, 세린, 아스파르트산, 베타-시아노알라닌 및 알로트레오닌중에서 선택된 아미노산 축쇄이고;

R_7 및 R_8 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 탄소환상 아릴, 헤테로아릴; 또는 아미노, 히드록시, 메르캅토, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 알킬아릴아미노, 모노- 또는 디-아실아미노, 알콕시, 알케녹시, 아릴옥시, 티오알콕시, 티오알케녹시, 티오알킬옥시, 티오아릴옥시 및 헤테로시클릴로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 알킬, 알케닐, 탄소환상 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는

R_2 및 R_6 은 이들이 결합된 원자들과 함께 헤테로환을 형성할 수도 있고;

V는 O, NH, S, SO 또는 SO_2 이고;

X는 CO_2R_5 , PO_3H , SO_2R_5 , SO_3H , OPo_3H , CO_2H 또는 $CON(R_4)_2$ 이고;

W는 CH 또는 NI이고;

Y는 CO, SO_2 또는 PO_2 이고;

Z는 $(CH_2)_n$, CHR_6 또는 NR_7 이고;

n 및 n'은 독립적으로 0 내지 4이고;

m은 1 내지 4이고;

p는 1 내지 4이고;

q 및 q'은 독립적으로 1 내지 5이고;

r은 0 또는 1이다.

본 발명의 화합물, 즉 화학식 (1)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 VLA-4 길항제이고, 세포 유착을 예방, 억제 또는 저해하기에 유용하다. 따라서, 이들은 VLA-4-매개성 세포 유착 질환 상태, 특히 염증 및 자가면역 질환에 유용하다. 이들은 특히 외과수술로 인한 염증, 특히 이식 수술에 유용하다. 본 발명의 화합물은 단독으로 사용하거나 또는 세포 유착의 예방, 억제 또는 저해에 활성있는 다른 제제와 병용할 수 있다.

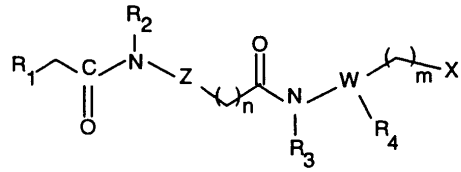
본 발명의 다른 실시양태는 유효량의 본 발명의 화합물을, 임의로는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물, 특히 VLA-4 길항작용을 위한 조성물이다.

다른 양상에서, 본 발명은 또한 특히 VLA-4 길항작용에서 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 즉 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

또 하나의 양상에서, 본 발명은 VLA-4를 길항하는 치료가 필요한 포유동물, 바람직하게는 인간에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하는, 포유동물에서 VLA-4를 길항하는 방법을 제공한다.

또 하나의 양상에서, 본 발명은 VLA-4에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 화학식 (1a)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 1a

상기 식에서,

R₂는 C₁₋₄알킬-옥시-C₁₋₆알킬이고;

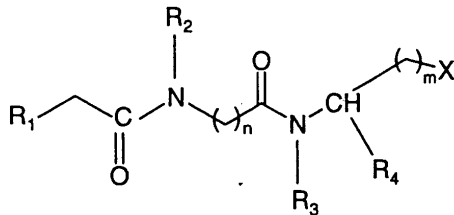
R₄는 H, 알킬, 알케닐, 탄소환상 아릴 또는 헤테로아릴이고;

X는 CO₂H 또는 CO₂알킬이고;

다른 기호는 화학식 (1)에 대해 정의한 바와 같다.

본 발명의 더 바람직한 화합물은 R₁이 아릴이고; R₂가 메톡시-n-프로필이고; R₃이 H이고; R₄가 알케닐 또는 아릴이고; X가 CO₂H이고; n이 0이고; W가 CH인 화학식 (1a)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

본 발명의 특정 실시양태는 하기 화학식 (1b)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 1b

상기 식에서,

R₁은 N-아릴우레이도페닐이고;

R₂는 C₁₋₄알킬-옥시-C₂₋₄알킬이고;

R₃은 H이고;

R₄는 H, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐 또는 탄소환상 아릴이고;

n은 1 또는 2이고;

m은 1, 2 또는 3이고;

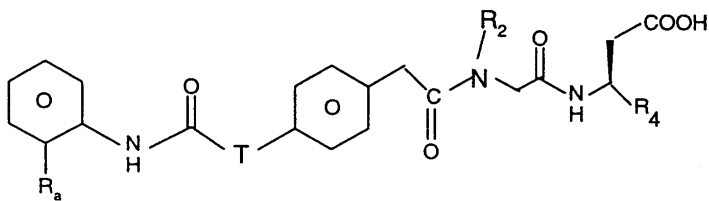
X는 COOH 또는 CO₂R₅이고;

R₅는 임의로 치환된 저급 알킬이다.

R₁이 N-(임의로 치환된 페닐)-우레이도페닐이고; R₂가 메톡시프로필이고; R₃이 H이고; R₄가 C₂₋₄알케닐 또는 임의로 치환된 페닐이고; n이 1이고; m이 1이고; X가 COOH인 화학식 (1b)의 화합물이 바람직하다.

본 발명의 가장 바람직한 화합물은 하기 화학식 (1c)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 Ic



상기 식에서,

R_a 는 H, CH_3 , Cl 또는 NH_2 이고;

R_2 는 $(CH_2)_3OCH_3$ 또는 $(CH_2)_4OCH_3$ 이고;

R_4 는 $-(CH)=CH-CH_3$, 페닐, 4-메톡시페닐 또는 3,4-디메톡시페닐이고;

T는 NH 또는 CH_2 이다.

"알킬"이란 탄소수 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 6, 더 바람직하게는 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 뜻한다. 이러한 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소아밀, 헥실 및 데실이 있다.

"알케닐"이란 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 6, 더 바람직하게는 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 라디칼을 뜻한다. 이러한 라디칼의 예로는 에틸렌, E- 및 Z-프로페닐, 이소프로페닐, E- 및 Z-부틸렌, E- 및 Z-이소부틸렌, E- 및 Z-펜틸렌 및 데켈렌이 있다.

상기 용어들과 관련하여 "저급"이란 탄소수 6 이하의 상기 라디칼을 뜻한다.

상기 용어들과 관련하여 "치환"이란 용어는 상기 라디칼이, 예컨대 아미노, 할로, 히드록시, 메르캅토, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 아릴, 티오아릴옥시, 티오알콕시 또는 헤테로시클릴로 치환됨을 뜻한다.

"알킬닐"이란 탄소수 2 내지 10, 바람직하게는 2 내지 6, 더 바람직하게는 2 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 라디칼을 뜻한다. 이러한 라디칼의 예로는 에틸닐(아세틸레닐), 프로피닐, 프로파르길, 부틸닐, 헥실닐 및 데카닐이 있다.

"시클로알킬"이란 탄소수 3 내지 8, 바람직하게는 3 내지 6의 환상 알킬 라디칼을 뜻한다. 이러한 시클로알킬 라디칼의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로프로필 메틸이 있다.

"시클로알케닐"이란 탄소수가 4 내지 8, 바람직하게는 5 또는 6이고 1개 이상의 이중결합을 함유하는 환상 탄소환을 뜻한다. 이러한 시클로알케닐 라디칼의 예로는 시클로펜텐닐, 시클로헥세닐, 시클로펜타디에닐 및 2-메틸-2-부틸렌이 있다.

아릴이란 탄소환상 또는 헤테로환상 아릴(헤테로아릴)을 뜻한다.

"아릴"(탄소환상 아릴 및 헤테로아릴)이란 0, N 및 S중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원의 탄소환상 방향족 또는 헤테로방향족 고리; 0, N 및 S중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 9원 또는 10원의 이환상 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템; 또는 0, N 및 S중에서 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 13원 또는 14원의 삼환상 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 뜻하며; 각각의 고리는, 예컨대 저급 알킬, 알케닐, 알킬닐, 치환된 저급 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알킬닐, =O, NO_2 , 할로겐, 히드록시, 알콕시, 시아노, $-NR'R'$, 아실아미노, 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고, 상기 페닐, 벤질, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴 및 헤테로아릴옥시는 각각, 예컨대 저급 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로겐, 히드록시, 알콕시, 시아노, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, 카르복시, 카르보알콕시, 카르복시아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, NO_2 및 $-NR'R'$ 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고, 이때 R'은 H 또는 저급 알킬이다. 탄소환상 방향족 고리 시스템은 페닐, 나프틸, 인데닐, 인다닐, 아졸레닐, 플루오레닐, 안트라세닐을 포함한다. 헤테로환상 방향족 고리 시스템은 푸릴, 티에닐, 피리달, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 벤조[b]티오페닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시놀리닐, 프탈라지닐, 쿠나졸리닐, 퀴놀살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐 및 페녹시아지닐을 포함한다.

상기 화학식들에서 특히 R_1 기에 관련된 "아릴"이란, 예컨대 할로, 히드록실, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 시아노, 카르복시, 카르보알콕시, Ar'-치환된 알킬, Ar'-치환된 알케닐 또는 알킬닐, 1,2-디옥시메틸렌, 1,2-디옥시에틸렌, 알콕시, 알케녹시 또는 알킬녹시, Ar'-치환된 알콕시, Ar'-치환된 알케녹시 또는 알킬녹시, 알킬아미노, 알케닐아미노 또는 알킬닐아미노, Ar'-치환된

알킬아미노, Ar'-치환된 알케닐아미노 또는 알킬아미노, Ar'-치환된 카르보닐옥시, 알킬카르보닐옥시, 지방족 또는 방향족 아실(예: 알카노일, Ar'-치환된 알카노일 또는 Ar'-치환된 카르보닐, Ar'-치환된 알킬카르보닐옥시, Ar'-치환된 카르보닐아미노, Ar'-치환된 아미노, Ar'-치환된 옥시, 알킬카르보닐아미노, Ar'-치환된 알킬카르보닐아미노, Ar'-치환된 아미노카르보닐알킬, 알콕시-카르보닐아미노, Ar'-치환된 알콕시카르보닐아미노, Ar'-옥시카르보닐아미노, 알킬술포닐아미노, 모노- 또는 비스-(Ar'-술포닐) 아미노, Ar'-치환된 알킬-술포닐아미노, 모르폴리노카르보닐아미노, 티오모르폴리노카르보닐아미노, N-알킬 구아니디노, N-Ar' 구아니디노, N-Ar' 시아노구아니디노, N-N-(Ar'-, 알킬) 구아니디노, N,N-(Ar', Ar') 구아니디노, N,N-디알킬 구아니디노, N,N,N-트리알킬 구아니디노, N-알킬-우레이도, N,N-디알킬-우레이도, N-Ar'-우레이도, N,N-(Ar', 알킬) 우레이도 및 N,N-(Ar')₂ 우레이도중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 탄소환상 또는 헤테로환상 아릴, 특히 페닐; 아실카르보닐아미노; Ar'-치환된 아릴; 방향족 아실-치환된 방향족 또는 지방족 아실; Ar'-치환된 헤테로시클릴; Ar'-치환된 시클로알킬 또는 시클로알케닐; 헤테로시클릴알콕시; N,N-(Ar', 히드록실) 우레이도; Ar'-치환된 시클로알킬 및 시클로알케닐; Ar'-치환된 비아릴; Ar'-치환된 아미노카르보닐아미노; Ar'-메르캅토-치환된 알킬; Ar'-아미노-치환된 아릴; Ar'-옥시-치환된 알킬; Ar'-치환된 아미노시클로알킬 및 시클로알케닐; 아르알킬아미노술포닐; 아르알콕시알킬; N-Ar'-치환된 티오우레이도; N-아르알콕시우레이도; N-히드록실우레이도; N-알케닐우레이도; N,N-(알킬, 히드록실)우레이도; 헤테로시클릴; 티오아릴옥시-치환된 아릴; N,N-(아릴, 알킬)히드라지노; Ar'-치환된 술포닐헤테로시클릴; 아르알킬-치환된 헤테로시클릴; 시클로알킬 및 시클로알케닐-치환된 헤테로시클릴; 시클로알킬-융합된 아릴; 아릴옥시-치환된 알킬; 헤테로시클릴아미노; Ar'-치환된 아릴아미노술포닐; Ar'-치환된 알케노일; 지방족 또는 방향족 아실아미노카르보닐; 지방족 또는 방향족 아실-치환된 알케닐; Ar'-치환된 아미노카르보닐옥시; Ar', Ar'-이치환된 아릴; 지방족 또는 방향족 아실-치환된 아실; 벤조융합된 헤테로시클릴카르보닐아미노; Ar'-치환된 히드라지노; Ar'-치환된 아미노술포닐; Ar'-치환된 알킬아미노; Ar'-치환된 헤테로시클릴; Ar', Ar'-이치환된 알카노일아미노; Ar'-치환된 시클로알카노일아미노; 헤테로시클릴알콕시; N,N-Ar', 히드록실우레이도; N,N'-Ar', 히드록실우레이도; 헤테로시클릴카르보닐아미노; Ar'-치환된 아미노카르보닐헤테로시클릴; Ar'-치환된 아미노카르보닐; Ar'-치환된 카르보닐아미노; Ar'-치환된 아미노술포닐아미노; Ar'-치환된 메르캅토알킬; Ar'-아미노 치환된 비아릴; 아르알킬아미노알콕시; 알킬- 및 아릴옥시-치환된 알콕시; 헤테로시클릴카르보닐; Ar'-치환된 술포닐알킬; Ar'-아미노 카르보시클릴; 아르알킬술포닐; 아릴-치환된 알케닐; 헤테로시클릴알킬아미노; 헤테로시클릴알킬아미노카르보닐; Ar'-치환된 술포닐아미노알킬; Ar'-치환된 시클로알킬; 티오아릴옥시알킬; 티오아릴옥시메르캅토; 시클로알킬카르보닐알킬; 시클로알킬-치환된 아미노; Ar'-치환된 아릴아미노; 아릴옥시카르보닐알킬; 포스포로디아미달 산 또는 에스테르; 아릴옥시디메틸실록시; 1,3-인단티오닐카르보닐알킬; 1,3-인단티오닐카르보닐; 옥사미달; 헤테로시클릴알킬리데닐; 포름아미디닐; 벤잘리지닐; 벤잘히드라지노; 아릴술포닐우레이도; 벤질릴아미노; 4-(N-2-카르복시알킬-1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-아미노-N-류시닐알킬아미달아릴우레이도); Ar'-카르바모일옥시 및 알킬- 및 아릴옥시-치환된 우레이도를 뜻하며, 이때 "Ar"은 수소, 할로겐, 히드록실, 아미노, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 1,2-디옥시메틸렌, 1,2-디옥시메틸렌, 알콕시, 알케녹시, 알킬아미노, 알케닐아미노 또는 알킬아미노, 알킬카르보닐옥시, 지방족 또는 방향족 아실, 알킬카르보닐아미노, 알콕시카르보닐아미노, 알킬술포닐아미노, N-알킬 또는 N,N-디알킬우레이도로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는, 상기 정의된 바와 같은 탄소환상 또는 헤테로환상 아릴이다.

"알콕시"란 알킬 에테르 라디칼을 뜻한다. 알킬 에테르 라디칼의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, 2급-부톡시 및 3급 부톡시가 있다. "알케녹시"란 일반식 알케닐-O-의 라디칼을 뜻하며, 단 이 라디칼은 에놀 에테르는 아니다. 알케녹시 라디칼의 예로는 알릴옥시 및 E- 및 Z-3-메틸-2-프로페녹시가 있다. "알킬닐옥시"란 일반식 알킬-O-의 라디칼을 뜻하며, 단 이 라디칼은 이놀 에테르는 아니다. 알킬닐옥시 라디칼의 예로는 프로파르길옥시 및 2-부틸닐옥시가 있다. "티오알콕시"란 일반식 알킬-S-의 티오에테르 라디칼을 뜻한다. "알킬아미노"란 모노- 또는 디-알킬-치환된 아미노 라디칼(즉, 일반식 알킬-NH- 또는 (알킬)₂N-의 라디칼)을 뜻한다. 알킬아미노 라디칼의 예로는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, t-부틸아미노 및 N,N-디에틸아미노가 있다. "알케닐아미노"란 일반식 알케닐-NH- 또는 (알케닐)₂N-의 라디칼을 뜻하며, 단 이 라디칼은 에나민은 아니다. 알케닐아미노 라디칼의 예는 알릴아미노 라디칼이다. "알킬아미노"란 일반식 알킬-NH- 또는 (알킬)₂N-의 라디칼을 뜻하며, 단 이 라디칼은 이나민은 아니다. 알킬아미노 라디칼의 예는 프로파르길 아미노 라디칼이다. "아릴옥시"란 일반식 아릴-O-의 라디칼을 뜻한다. 아릴옥시 라디칼의 예로는 페녹시, 나프톡시 및 피리딜옥시가 있다. "아릴아미노"란 일반식 아릴-NH-의 라디칼을 뜻한다. 아릴아미노 라디칼의 예로는 페닐아미노 (아닐리노), 나프틸아미노, 2-, 3- 또는 4-피리딜아미노가 있다. "비아릴"이란 일반식 아릴-아릴-의 라디칼을 뜻한다. "티오아릴"이란 일반식 아릴-S-의 라디칼을 뜻한다. 티오아릴 라디칼의 예는 티오펜 라디칼이다. "아릴-융합된 시클로알킬"이란 용어는 2개의 인접 원자를 아릴 라디칼과 공유하는 시클로알킬 라디칼을 뜻한다. 아릴-융합된 시클로알킬 라디칼의 예는 벤조융합된 시클로부틸 라디칼이다. "지방족 아실"이란 카르복실산으로부터 유도된 일반식 알킬-CO-, 알케닐-CO- 또는 알킬닐-CO-의 라디칼을 뜻한다. 지방족 아실 라디칼의 예로는 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 발레릴, 4-메틸발레릴, 아크릴로일, 크로틸, 프로피올릴 및 메틸프로피올릴이 있다. "방향족 아실"이란 일반식 아릴-CO-의 라디칼을 뜻한다. 방향족 아실 라디칼의 예로는 벤질릴, 4-할로벤질릴, 4-카르복시벤질릴, 나프토일 및 피리딜카르보닐이 있다. "모르폴리노카르보닐" 및 "티오모르폴리노카르보닐"이란 각각 N-카르보닐화 모르폴리노 및 N-카르보닐화 티오모르폴리노 라디칼을 뜻한다. "알킬카르보닐아미노"란 일반식 알킬-CONH-의 라디칼을 뜻한다. "알콕시카르보닐아미노"란 일반식 알킬-OCONH-의 라디칼을 뜻한다. "알킬술포닐아미노"란 일반식 알킬-SO₂NH-의 라디칼을 뜻한다. "아릴술포닐아미노"란 일반식 아릴-SO₂NH-의 라디칼을 뜻한다. "N-알킬우레이도" 또는 "N-알킬우레이도"란 일반식 알킬-NH-CO-NH-의 라디칼을 뜻한다. "N-아릴우레이도" 또는 "N-아릴우레이도"란 일반식 아릴-NH-CO-NH-의 라디칼을 뜻한다. "할로겐" 또는 "할로"란 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 뜻한다. "헤테로환"이란, 달리 정의하지 않는 한, 포화 또는 불포화된, 임의로는 벤조융합될 수 있는 안정한 3원 내지 7원의 단일환상 헤테로환상 고리 또는 8원 내지 11원의 이환상 헤테로환상 고리를 뜻한다. 각각의 헤테로환은 1개 이상의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황중에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자, 질소 및 황의 임의의 산화 형태, 및 임의의 염기성 질소의 4급화 형태로 구성된다. 임의의 고리 질소는 화학식 (I)의 화합물에 대해 본원에서 정의된 바와 같은 치환체 R₄로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로환은 임의의 내향 고리 탄소 또는 헤테로원자에서 결합되어 안정한 구조를 생성할

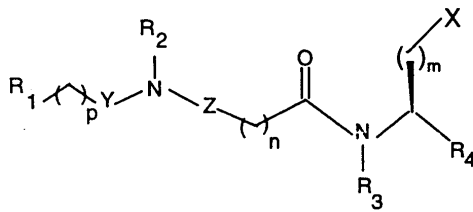
수 있다. 바람직한 헤테로환으로는 5원 내지 7원의 단일환상 헤테로환 및 8원 내지 10원의 이환상 헤테로환이 있다. 헤테로환은 1 내지 3의 고리 위치에서 임의로 옥소-치환될 수 있고, 임의로는 1 내지 4개의 아릴 치환체로 독립적으로 치환될 수 있다. 본원에서 정의한 바와 같은 헤테로아릴 기 및 포화된 헤테로환(예: 피페리딘, 모로폴린, 피롤리딘, 티아졸리딘, 피페라진 등)이 포함된다.

특정 분자에서 임의의 치환체 또는 기호의 정의는 그 분자의 다른 곳에서의 정의와는 무관하다. 따라서, 예를 들어 $-N(R_4)_2$ 는 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등을 나타낸다.

본원에 기술된 일부 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유하며, 따라서 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 그밖에 아미노산에 대하여 (R) 또는 (S), 또는 (D) 또는 (L)로서 절대 입체화학적으로 정의될 수 있는 입체 이성질체를 생기게 할 수 있다. 본 발명은 그러한 모든 가능한 부분입체 이성질체 뿐만 아니라 이들의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하려고 한다. 광학활성 (R) 및 (S), 또는 (D) 및 (L) 이성질체는 키랄 합성 단위체 또는 키랄제를 사용하여 제조하거나 또는 통상의 기법을 사용하여 분할할 수 있다. 본원에 기술된 화합물이 올레핀성 이중결합 또는 기타 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 달리 명시하지 않는 한, E 및 Z 기타 이성질체를 둘다 포함할 것이다. 마찬가지로, 모든 토토머 형태가 포함될 것이다.

화학식 (1)의 W가 C인 본 발명의 화합물의 바람직한 군에서, 그 탄소 원자에서의 입체화학은 (S)이다. 즉, 하기 화학식 (1d)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 1d



상기 식에서,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , Z , m , n 및 p 는 화학식 (1)에 대하여 정의한 바와 같다.

본 발명의 약학 조성물은 활성 성분으로서 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로는 기타 치료 성분을 함유할 수도 있다. "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 유기 및 무기 산 또는 염기를 포함하는 약학적으로 허용가능한 무독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 가리킨다.

본 발명의 화합물이 산일 경우, 염은 약학적으로 허용가능한 무독성 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기의 모든 안정한 형태로부터 유도된 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 특히 바람직하다. 약학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유도된 염으로는 1급, 2급 및 3급 아민, 천연의 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 환상 아민 및 염기성 이온교환 수지(예: 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸-아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루코사민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리메틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 등)가 있다.

본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 약학적으로 허용가능한 무독성 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 산으로는 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산 등이 있다. 시트르산, 브롬화수소산, 말레산, 인산, 황산 및 타르타르산이 특히 바람직하다. 염기 염은 또한 암모늄, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 유기 염기와 염(예: 디시클로헥실아민 염) 및 아미노산(예: 아르기닌 및 리신)과의 염을 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유기는 저급 알킬 할라이드(예: 메틸 클로라이드), 디알킬 술페이트(예: 디메틸 술페이트), 장쇄 할라이드(예: 스테아릴 클로라이드) 및 아르알킬 할라이드(예: 벤질 클로라이드)와 같은 시약으로 4급화될 수 있다.

본 발명의 화합물은 포유동물에서 VLA-4 길항제 및 VLA-4 관련 세포 유착의 저해제로서 특히 유용하다.

VLA-4-관련 세포 유착을 저해하는 화학식 (1)의 화합물의 능력으로 인해 이들은 각종 염증성, 면역 및 자가면역 질환의 치료, 개선 또는 예방에 유용하다. 바람직하게는, 본 발명의 방법으로 치료될 질환은 호흡 장애(예: 천식), 관절염, 건선, 이식 거부, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병 및 염증성 장 질환, 간세포 가동화 및 인그래프먼트(engraftment), 및 경상적혈구중증에서 선택된다. 화학식 (1)의 화합물은 또한 이식 수술에서, 특히 만성 및 급성의 이종이식편 및 동종이식편 거부의 치료에 유용하다.

호흡 질환에 대하여는, 본 발명의 화합물은 염증성 기도 질환의 증상 또는 예방 치료를 위한 제제로서 유용하다. 이러한 질환은 내인성(비알러지성) 천식 및 특히 외인성(알러지성) 천식을 포함한 모든 유형 또는 발생의 천식을 포함한다. 이들은 기관지염성 천식, 운동으로 인한 천식, 직업성 천식, 세균 감염에 의해 유도된 천식 및 다른 비알러지성 천식의 치료에 유용하다. 천식의 치료는 또한 특히 밤에 천명(wheezy) 증상을 나타내고, "천명 유아"로서 진단되거나 진단될 수 있는 4 또는 5세 미만의 환자의 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 한

다.

천식 치료의 예방 효능은 증상 공격의 감소된 빈도 또는 감소된 중증도, 폐 기능의 개선 또는 개선된 기도 활동향진에 의해 나타난다. 또한 증상 치료, 즉 증상 공격이 일어날 때 증상 공격을 억제하거나 저지하려는 치료, 예를 들어 코르티코스테로이드를 사용한 항염증성 치료의 필요에 대한 감소에 의해 나타난다.

본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 기타 염증성 기도 질환으로는, 예를 들어 알루미늄증, 석면폐증, 석분증, 철중, 규폐증, 타바코시스(tabacosis) 및 면폐증을 포함한 진폐증(분진을 반복하여 흡입함으로써 일어나는 염증성, 일반적으로는 직업성 폐 질환)이 있다.

본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 또다른 염증성 기도 질환으로는 성인 호흡성 질환 증후(ARDS), 악화기의 만성 폐색성 폐 질환(COPD) 및 다른 약물 치료, 예컨대 아스피린 또는 b-작용약 기관지확장제 치료에 따른 기도 활동향진의 악화가 있다.

항염증성 활성, 특히 호산성 활성화의 저해와 관련된 항염증성 활성을 고려하여, 본 발명의 화합물은 또한 기도의 관련 장애, 예컨대 호산구증가증, 과호산구증가증, 호산성 폐렴, 기생충 감염(열대 호산구증가증 포함), 기관지폐 아스페르질루스증, 다발성 동맥염 결절, 호산성 육아종 및 약물 반응에 의해 초래된 기도에 걸린 호산구-관련 장애의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 알러지성 비염과 같은 알러지성 염증성 질환의 치료에 사용될 수도 있다.

전술한 내용에 따라, 본 발명은 (A) 염증성, 면역 또는 자가면역 질환, 특히 관절염, 이식 거부 또는 염증성 기도 질환, 특히 천식을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물, 즉 전술한 바와 같은 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도; 및 (B) 염증성, 면역 또는 자가면역 질환, 특히 관절염, 이식 거부 또는 염증성 기도 질환, 특히 천식의 치료가 필요한 포유동물, 특히 인간에게 전술한 바와 같은 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

생체외 투여량은 약 10^{-6} 내지 10^{-10} 몰 농도, 바람직하게는 약 10^{-7} 내지 10^{-9} 몰 농도일 수 있다.

본 발명의 화합물의 예방 또는 치료 투여량의 크기는 치료할 상태의 성질 및 위중도, 해당 포유동물 및 본 발명의 특정 화합물 및 그의 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 1일 투여량은 1회 또는 분할 투여 시 포유동물 체중 1kg당 0.001 내지 200mg, 바람직하게는 0.05 내지 50mg, 가장 바람직하게는 0.1 내지 1.0 mg이다. 일부 경우에는, 이 범위 밖의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수도 있다. 정맥내 투여용 조성물이 사용되는 경우, 적합한 1일 투여량 범위는 체중 1kg당 본 발명의 화합물 약 0.0005 내지 50mg(바람직하게는 0.01 내지 20mg)이다. 경구 투여용 조성물이 사용되는 경우, 적합한 1일 투여량 범위는 체중 1kg당 본 발명의 화합물 약 0.001 내지 20mg(바람직하게는 0.01 내지 10mg)이다. 눈 투여용 조성물이 사용되는 경우, 적합한 1일 투여량 범위는 전형적으로는 허용가능한 눈 배합물내 0.1 내지 2.0중량%의 화합물 용액 또는 현탁액으로서 제조된 본 발명의 화합물 약 0.01 내지 10%(바람직하게는 0.5 내지 5.0%)이다.

본 발명의 화합물은 또한 다른 약학적으로 활성있는 성분과 병용할 수 있다. 예를 들어, 전형적인 배합물은 화합물을 단독으로 포함하거나 b-아드레날린성 차단제(예: 티몰롤 말리에이트) 또는 부교감신경흥분제(예: 필로카르핀)와 병용할 수 있다. 병용하는 경우, 두 활성 성분은 거의 동일한 양으로 존재한다.

포유동물, 특히 인간에게 유효 투여량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위하여 임의의 적합한 투여 경로가 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 눈, 폐, 코 등의 경로를 사용할 수 있다. 투여 형태로는 정제, 구내정, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등이 있다.

본 발명의 약학 조성물은 활성 성분으로서 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 또한 약학적으로 허용가능한 담체 및 임의로 기타 치료 활성 성분을 함유할 수도 있다. 본 발명은 염증성, 면역 또는 자가면역 질환, 특히 관절염, 이식 거부 또는 염증성 기도 질환, 특히 천식의 치료에 사용하기 위한 조성물을 포함한다.

이 조성물은 경구, 직장, 국소(경피 장치, 에어로졸, 크림, 연고, 로션 및 살포제 포함), 비경구(피하, 근육 내 및 정맥내 포함), 눈(눈), 폐(코 또는 구강 흡입) 또는 코 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에서 가장 적합한 경로는 대개 치료할 상태의 성질 및 위중도에 따라 좌우되고, 활성 성분의 성질에 따라 좌우될 것이다. 이들은 편리하게 단위 투여 형태로 존재하고, 약학 분야에 널리 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

예를 들어, 기도 질환의 치료에서, 본 발명의 화합물을 경구적으로, 예를 들어 정제 형태로, 또는 당업계에 공지된 것과 같은 적당한 흡입 장치를 사용하여, 흡입에 의해, 예를 들어 에어로졸 또는 다른 분무성 배합물로, 또는 건조 분말 배합물로 투여할 수 있다. 알러지성 비염의 치료에 사용하기 위하여, 본 발명의 화합물을 코를 통하여 투여할 수도 있다.

통상적인 제약 배합 기법에 따라 약학 담체와의 균질 혼합물의 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 혼합할 수 있다. 담체는 투여, 즉 경구, 비경구 투여 등에 바람직한 제제의 성질에 따라 광범위한 형태를 가질 수 있다. 경구 투여 형태를 제조할 때, 경구 액체 제제(예컨대, 현탁액, 엘리시르 및 용액)의 경우에, 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향료, 방부제, 착색제 등과 같은 통상의 약학 매질; 또는 분말, 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제제의 경우에, 전분, 당, 미정질 셀룰로즈, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕괴제 등과 같은 담체를 사용할 수 있다. 고체 경구 제제가 액체 경구 제제보다 바람직하다. 투여의 용이함때문에, 정제 및 캡슐은 바람직한 경구 투여 단위 형태이다. 경우에 따라, 표준의 수성 또는 비수성 기법에 의해 캡슐을 코팅할 수 있다.

전술한 투여 형태 외에, 본 발명의 화합물을 서방성 수단 및 장치에 의해 투여할 수 있다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물은 분말 또는 과립 형태에 예정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 가세제 또는 정제와 같은 별개 단위로서, 또는 수성 또는 비수성 액체내 또는 수중유형 또는 유중수형 유희액내 용액 또는 현탁액으로서 제조할 수 있다. 이러한 조성물은 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 이 조성물은 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 둘다와 균일하게 또한 균

질하게 혼합한 다음, 필요한 경우 생성물을 원하는 형태로 형상화하여 제조한다. 예를 들어, 정제는 임의로는 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서 활성 성분을, 임의로는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 또는 표면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유유동 형태로 압축할 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 보습된 분말상 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다. 본 삽입물은 활성 성분과 HPC의 분말상 혼합물에 1 내지 4분동 안 149°C에서 12,000lb(게이지)의 압축력을 가함으로써 카버 프레스(Carver press)에서 제조된 압축 성형 필름으로부터 제조된다. 플래튼(platen)에서 냉수를 순환시켜 압력하에 필름을 냉각한다. 그 다음, 삽입물을 막대형 펀치로 필름으로부터 개별적으로 절단한다. 각각의 삽입물을 바이알에 넣은 다음, 습윤 상자(30°C에서 상대 습도 88%)에 2 내지 4일동안 놓아 둔다. 상자로부터 꺼낸 후, 바이알에 뚜껑을 닫은 다음, 121°C에서 0.5시간동안 고온멸균한다.

본 발명의 화합물을 함유하는 조성물은 또한 코르티코스테로이드, 기관지확장제, 항천식제(비만 세포 안정제), 항염증제, 항류마티스제, 면역억제제, 항대사제, 면역조절제, 항건선제 및 항당뇨병제로 구성된 군에서 선택된 추가의 제제를 포함할 수 있다. 특정 화합물은 테오필린, 솔파살라진 및 아미노살리실레이트(항염증제); 시클로스포린, FK-506 및 라파마이신(면역억제제); 시클로포스파미드 및 메토트렉세이트(항대사제); 및 인터페론(면역조절제)을 포함한다.

본 발명은 흡입가능한 형태의 전술한 본 발명의 화합물 및 흡입가능한 형태의 이 화합물을 임의로는 흡입가능한 형태의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 흡입가능한 약제를 포함한다.

흡입가능한 형태는, 예를 들어 본 발명의 화합물을 수성, 유기 또는 수성/유기 매질내 본 발명의 화합물의 분산액을 포함하는 분사제 또는 연무성 조성물내의 용액 또는 분산액에 본 발명의 화합물을 포함하는 에어로졸, 또는 미분된 형태의 본 발명의 화합물을 임의로는 미분된 형태의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 미분된 미립자 형태와 같은 분무성 조성물일 수 있다.

흡입가능한 형태로서 사용하기에 적합한 에어로졸 조성물은 당업계에 공지된 임의의 분사제중에서 선택될 수 있는 분사제내 용액 또는 분산액에 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 적합한 이러한 분사제는 n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 또는 2종 이상의 이러한 탄화수소의 혼합물 및 할로겐-치환된 탄화수소, 예를 들어 플루오르-치환된 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 시클로프로판 또는 시클로부탄, 특히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA134a) 및 헵타플루오로프로판(HFA227), 또는 2종 이상의 할로겐-치환된 탄화수소의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물이 분사제내 분산액으로 존재하는 경우, 즉 분사제내에 분산된 미립자 형태로 존재하는 경우, 에어로졸 조성물은 또한 당업계에 공지된 윤활제 및 계면활성제중에서 선택될 수 있는 윤활제 및 계면활성제를 함유할 수도 있다. 에어로졸 조성물은 분사제의 중량을 기준으로 본 발명의 화합물을 약 5중량% 이하, 예를 들어, 0.002 내지 5중량%, 0.01 내지 3중량%, 0.015 내지 2중량%, 0.1 내지 2중량%, 0.5 내지 2중량% 또는 0.5 내지 1중량%로 함유할 수 있다. 존재하는 경우, 윤활제 및 계면활성제는 각각 에어로졸 조성물의 5중량% 이하 및 0.5중량% 이하일 수 있다. 에어로졸 조성물은 또한 특히 가압 계량된 투여량 흡입 장치로부터 투여하기 위하여 보조용매로서 에탄올을 조성물의 30중량% 이하로 함유할 수도 있다.

흡입가능한 형태로서 사용하기에 적합한 미분된 미립자 형태, 즉 건조 분말은 미분된 미립자 형태의 본 발명의 화합물, 임의로는 건조 분말 흡입 조성물의 담체로서 공지된 물질, 예를 들어 모노사카라이드, 디사카라이드 및 폴리사카라이드(예: 아라비노스, 글루코즈, 프럭토스, 리보스, 만노스, 슈크로즈, 락토스, 말토스, 전분 또는 덱스트란)을 포함한 사카라이드중에서 선택될 수 있는 미분된 미립자 담체와 함께 포함할 수 있다. 특히 바람직한 담체는 락토스이다. 건조 분말은 건조 분말 흡입 장치에 바람직하게는 활성 성분 5 μ g 내지 40mg의 투여 단위로 사용하기 위해 젤라틴 또는 플라스틱의 캡슐 또는 발포제일 수 있다. 또 다르게는, 건조 분말은 다수회 투여 건조 분말 흡입 장치에 저장소로서 함유될 수 있다.

본 발명의 화합물이 미립자 형태로 존재하는 미분된 미립자 형태 또는 에어로졸 조성물에서, 본 발명의 화합물은 평균 입경이 약 10 μ m 이하, 예를 들어 1 내지 5 μ m일 수 있다. 본 발명의 화합물의 입자 크기 및 건조 분말 조성물에 존재할 때 고체 담체의 입자 크기는 통상의 방법에 의해, 예를 들어 에어-제트 밀, 볼 밀 또는 진동기 밀에서의 분쇄, 미소침전, 분무-건조, 동결건조 또는 초임계 매질로부터의 재결정화에 의해 원하는 수준으로 줄일 수 있다.

흡입가능한 형태에 적합한 흡입 장치를 사용하여 흡입가능한 약제를 투여할 수 있으며, 그러한 장치는 당업계에 널리 공지되어 있다. 따라서, 본 발명은 또한 흡입 장치와 함께 전술한 바와 같은 흡입가능한 형태의 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 제품을 제공한다. 또 하나의 양상에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 전술한 바와 같은 흡입가능한 형태로 함유하는 흡입 장치를 제공한다.

흡입가능한 형태가 에어로졸 조성물인 경우, 흡입 장치는 계량된 투여량, 예를 들어 10 내지 100 μ l, 예컨대 25 내지 50 μ l의 조성물을 전달하도록 조절된 밸브를 갖춘 에어로졸 바이알, 즉 계량 투여량 흡입기로서 공지된 장치일 수 있다. 적합한 이러한 에어로졸 바이알 및 그안에 압력하에 에어로졸 조성물을 함유하기 위한 과정은 흡입 치료 분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있다. 흡입가능한 형태가 분무가능한 수성, 유기 또는 수성/유기 분산액인 경우, 흡입 장치는 예를 들어 1 내지 10ml, 일반적으로는 1 내지 10ml의 분산액을 함유할 수 있는 공지의 분무기, 예를 들어, 에어제트 분무기와 같은 통상의 공기압 분무기, 또는 초음파 분무기; 또는 통상의 분무기보다 훨씬 적은 분무 용적, 예컨대 10 내지 100 μ l를 허용하는 AERx(전 아라딘, 미국) 또는 BINEB(보링거 인겔하임)와 같은 손에 찰만한 크기의 분무기일 수 있다. 흡입가능한 형태가 미분된 미립자 형태인 경우, 흡입 장치는, 예를 들어 건조 분말의 투여량 단위를 함유하는 캡슐 또는 발포제로부터 건조 분말을 전달하도록 조절된 건조 분말 흡입 장치 또는 1회 작동에, 예를 들어 25mg의 건조 분말을 전달하도록 조절된 다수회 투여 건조 분말 흡입 장치일 수 있다. 적합한 이러한 건조 분말 흡입 장치는 널리 공지되어 있다.

본 발명의 화합물의 활성 및 VLA-4 특이성은 생체외 및 생체내 분석시험을 사용하여 결정할 수 있다.

이들 화합물의 세포 유착 저해 활성은 VLA-4-발현 세포의 피브로블린-, CS1- 또는 VCAM-1-피복 플레이트에 대한 결합을 차단하는데 필요한 저해제의 농도를 결정하여 측정할 수 있다. 이 분석시험에서 미소적정 웰을 피브로블린(CS-1 서열을 함유함) 또는 CS-1 또는 VCAM-1로 피복한다. CS-1이 사용되는 경우, 웰에 결합하기 위하여 소 혈청 알부민과 같은 담체 단백질에 쿨주게이트화되어야 한다. 웰이 피복되면, 다양한 농도의 시험 화합물을 적절히 표지된 VLA-4-발현 세포와 함께 첨가한다. 또 다르게는, 시험 화합물을 우선 첨가하고,

세포를 첨가하기 전에 피복된 웰과 함께 배양시킨다. 세포를 웰에서 적어도 30분동안 배양시킨다. 배양 후, 웰을 비우고 세척한다. 결합의 저해는 다양한 각 농도의 시험 화합물 및 시험 화합물을 함유하지 않는 콘트를에 대하여 플레이트에 결합된 형광 또는 방사능을 정량화하여 측정한다. 이 분석시험에 사용될 수 있는 VLA-4-발현 세포는 라모스(Ramos) 세포, 저캐트(Jurkat) 세포, A375 흑색종 세포 및 인간 말초 혈액 림프구(PBL)를 포함한다. 이 분석시험에 사용된 세포는 형광 또는 방사능 표지될 수 있다.

본 발명의 화합물의 저해 활성을 정량화하는데 또한 직접 결합 분석시험을 사용할 수 있다. 이 분석시험에서, IgG1 분자의 힌지 영역위에 결합된 VCAM(D1D2)의 처음 2개의 면역글로불린 도메인(VCAM 2D-IgG)을 함유하는 VCAM-IgG 융합 단백질을 알칼리성 포스파타제(AP)와 같은 표지 효소에 콘주게이트화한다. 이 VCAM-IgG 융합물의 합성은 PCT 공개공보 국제 특허 출원 공개 제90/13300호에 기술되어 있다. 그 융합물의 표지 효소에 대한 콘주게이트화는 널리 공지된 가교결합 방법에 의해 이루어진다. 그 다음, VCAM-IgG 효소 콘주게이트를 밀리포어 멀티스크린 어세이 시스템(Millipore Multiscreen Assay System, 미국 매사추세츠주 베드포드 소재의 밀리포어 코포레이션)에 함유된 것과 같은 다중-웰 여과 플레이트의 웰에 넣는다. 그 다음, 다양한 농도의 시험 저해 화합물을 웰에 첨가한 후 VLA-4-발현 세포를 첨가한다. 세포, 화합물 및 VCAM-IgG 효소 콘주게이트를 함께 혼합하고, 실온에서 배양시킨다. 배양 후, 웰을 진공 배수하여 세포 및 결합된 VCAM을 남긴다. 결합된 VCAM의 정량은 VCAM-IgG에 콘주게이트화된 효소에 대한 적당한 비색 기질을 첨가하고, 세포 유착 저해 활성의 반응량을 결정하여 결정한다.

실시예의 화합물들은 1나노몰 정도의 VLA-4 결합에 대한 IC50 값을 나타내었다.

본 발명의 화합물의 VLA-4 저해 특이성을 평가하기 위하여, 인테그린의 다른 주요 군, 즉 $\beta 2$ 및 $\beta 3$ 은 물론, 다른 $\beta 1$ 인테그린(예: VLA-5, VLA-6 및 $\alpha 4\beta 7$)에 대한 분석시험을 수행한다. 이들 분석시험은 전술한 유착 저해 및 직접 결합 분석시험과 유사할 수 있고, 적당한 인테그린-발현 세포 및 상응하는 리간드를 바꾼다. 예를 들어, 다형핵 세포(PMN)는 그의 표면에서 $\beta 2$ 인테그린을 발현하고 ICAM에 결합한다. $\beta 3$ 인테그린은 혈소판 응집에 관련되며, 표준의 혈소판 응집 분석시험으로 측정할 수 있다. VLA-5는 Arg-Gly-Asp 서열에 특이적으로 결합하는 한편, VLA-6은 라미닌에 결합한다. 실시예의 화합물들은 관련 인테그린에 비하여 VLA-4에 선택적인 것으로 밝혀졌다.

동물에서 접촉 과민성의 저해를 시험하는 생체내 분석시험은 키솜(P. L. Chisholm) 등의 문헌[Eur. J. Immunol., vol.23, pp.682-688(1993)]에 기술되어 있다.

아스카리스(Ascaris) 항원-유도성 말기 기도 반응 및 천식 양의 기도 반응성항진의 저해를 측정하는 분석시험은 아브라함(W. M. Abraham) 등의 문헌[J. Clin. Invest., vol.93, pp.776-87(1994)]에 기술되어 있다.

본 발명의 화합물을 또한 하기의 분석시험으로 시험할 수 있다.

쥐의 항원-유도성 폐 호산구증가증

쥐의 감작: 식염수 부형제내 수산화 알루미늄 겔 2mg에 흡착된 오브알부민(OVA) 8 μ g을 함유하는 알룸-침착된 항원 0.5m ℓ 를 정맥내 주사하여 숫컷 B6D2F1/J 쥐를 감작시킨다. 5일 후, 쥐에게 OVA/알룸으로 추가항원자극 주사한다. 콘트를 동물은 알룸만으로 감작시킨다. 각 군에 대하여 10마리의 쥐를 사용한다.

항원투여 및 약제 투여: 쥐를 12 \times 14 \times 10인치의 플렉시유리 챔버에 넣고 실험의 시작(t=0)에서 1시간동안 및 5시간후에 분무화된 OVA(식염수내 0.5%)에 노출시킨다. 저분자량의 길항제를 2% DMSO 및 150mM TRIS, pH 8.8에 용해한다. 각 실험에 대하여 용매 콘트를을 포함시킨다. OVA 노출되기 30분 전 및 최초 OVA 노출된 지 6시간 후에 약물을 경구 투여한다.

BAL액 수집 및 분석: 최초 항원투여한 지 24시간 후에 동물을 CO₂ 질식시켜 희생시킨다. 기관을 노출시켜 캐놀라 삽입한다. 폐를 0.6m ℓ 의 완충액(10mM 헤페스(Hepes), 0.5% BSA 및 10U/m ℓ 헤파린을 갖는 행크스(Hanks) 완충된 식염수)으로 세정한다. 각 샘플의 백혈구의 총수 및 호산구 백분율을 계수하여 세정물내의 호산구의 수를 평가한다.

저해율(%)은 하기 수학적 1에 의해 계산한다.

$$\text{저해율}(\%) = 1 - \frac{(\text{OA군의약제투여Eos수} - \text{비OA군의Eos수})}{(\text{OA군의Eos수} - \text{비OA군의Eos수})} \times 100$$

상기 식에서,

Eos는 호산구의 평균 수이고,

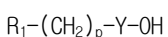
OA는 항원투여된 쥐이고,

비OA는 항원투여되지 않은 쥐이다.

이 분석시험에서, 30mg/kg의 투여량으로 투여된 실시예의 화합물들은 77% 이하의 호산구 저해율을 제공한다.

본 발명의 화합물은 공지된 기법을 사용하여 합성할 수 있다. 예컨대, 유사 화합물의 합성을 교시하고 있는, 본원에 참조로 인용된 국제 특허 출원 공개 제96/22966호를 참조한다. 본 발명은 또한 하기 실시예를 참조하여 정의되며, 실시예는 예시를 위한 것이지 제한을 위한 것이 아니다. 예를 들어, W가 CH인 화학식 (I)의 대표 화합물은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 반응성 작용 유도체를 하기 화학식 (III)의 화합물과 반응시키고, 경우에 따라 이렇게 얻어진 화합물을 본 발명의 다른 화합물로 전환시킴으로써 제조된다.

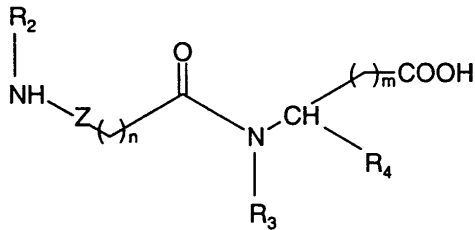
화학식 II



상기 식에서,

R_1 , p 및 Y 는 상기 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

화학식 III



상기 식에서,

카복실 기는 보호된 형태이고,

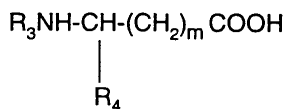
R_2 내지 R_4 , Z , n 및 m 은 상기 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

축합은 amid 형성 분야에 널리 공지된 방법에 따라, 예컨대 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 염산염과 같은 축합제 및 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 불활성 용매(예: 메틸렌 클로라이드)중에서, 바람직하게는 실온에서 수행한다.

임의로 치환된 페닐우레이도페닐아세트산과 같은 화학식 (II)의 출발물질은 당분야에 공지되어 있거나, 당분야에 공지된 방법에 따라, 예를 들어 *p*-아미노페닐아세트산 에스테르를 적당한 아릴 이소시아네이트와 축합하여 상응하는 페닐우레이도페닐아세트산 에스테르를 얻고 생성된 에스테르를 가수분해함으로써 제조한다.

화학식 (III)의 출발물질은 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 하기 화학식 (IV)의 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물(바람직하게는 그의 반응성 작용 유도체로서)과 반응시켜 하기 화학식 (VI)의 화합물을 얻고, 이를 당분야에 널리 공지된 조건하에 하기 화학식 (VII)의 아민과 반응시켜 보호된 형태(예컨대, 알킬 에스테르로서)의 화학식 (III)의 출발물질을 얻음으로써 제조한다.

화학식 IV

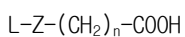


상기 식에서,

카르복실 기는 보호된 형태(예컨대, 알킬 에스테르로서)이고,

R_3 , R_4 및 m 은 상기 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

화학식 V

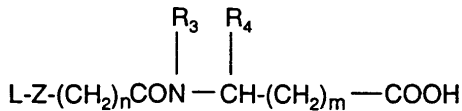


상기 식에서,

Z 는 $(\text{CH}_2)_{n'}$ 또는 CHR_6 이고,

n , n' 및 R_6 은 상기 정의한 바와 같은 의미를 가지고,

L 은 할로 또는 (알킬 또는 아릴)-술포닐옥시와 같은 이탈기이다.

화학식 VI

상기 식에서,
카르복실산은 보호된 형태(예컨대, 알킬 에스테르로서)이고,
L, R₁, R₂ 및 Z는 상기 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

화학식 VII

R₂-NH₂

상기 식에서,
R₂는 상기 정의한 바와 같은 의미를 갖는다.

예컨대, 수성 수산화 리튬과 같은 염기로 가수분해하여 화학식 (III)의 출발물질을 얻는다.

인용된 공정에서 상기 나타낸 바와 같이, 이 공정은 필요한 경우 간섭 반응성 기(들)를 임시로 보호한 다음 본 발명의 생성 화합물을 유리시켜 수행할 수 있다. 출발물질, 및 본원에 기술된 방식으로 본 발명의 화합물로 전환되는 중간생성물에서, 카르복실, 아미노 및 히드록시 기와 같은 존재하는 작용기는 유기 화합물 제조에서 일반적인 통상의 보호기에 의해 임의로 보호된다. 널리 공지된 보호기 및 그의 도입은, 예를 들어 맥코미(J. F. W. McMie)의 문헌["Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York], 그린(T. W. Greene)의 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York]에 기술되어 있다. 예를 들어, 히드록시 기는 유리하게는 촉매작용성 수소화에 의해 절단하여 히드록시 치환된 생성물을 얻을 수 있는 벤질 에테르의 형태로 보호된다.

X가 에스테르화 카르복실(COOR₆)인 화학식 (I)의 생성된 화합물을, 예컨대 당분야에 널리 공지된 방법에 따라 가수분해하여 상응하는 산으로 전환시킬 수 있다.

하기 실시예에서 사용된 약어는 다음의 의미를 갖는다.

conc.=진한

DEIA=디-이소프로필에틸아민

DMSO=디메틸 술폭사이드

EDAC=1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 염산염

HOBT=히드록시벤조트리아졸

HOSu=히드록시숙신아미드

HPLC=고압 액체 크로마토그래피

MS=질량 분광법

NMR=핵 자기 공명

OR=광학 회전

TEA=트리에틸아민

TLC=박층 크로마토그래피

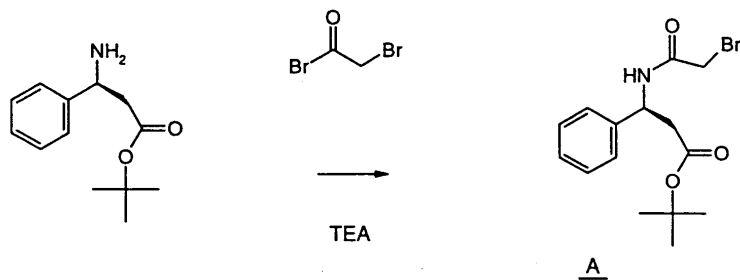
TRIS=트리스(히드록시메틸)아미노메탄

실시예

실시예 1

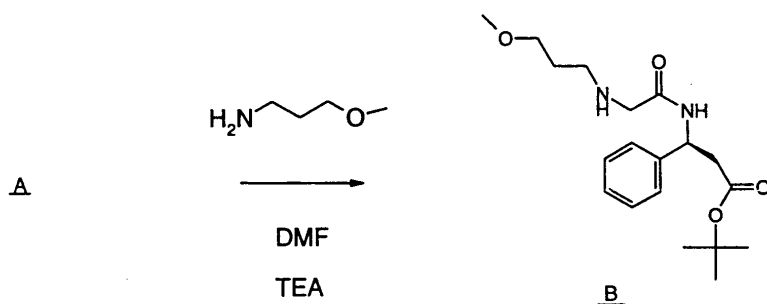
(S)-β-[3-메톡시프로필][4-[(2-메틸페닐아미노)카르보닐아미노]페닐]아세틸아미노아세틸아미노-벤젠프로판산

반응식 1-1



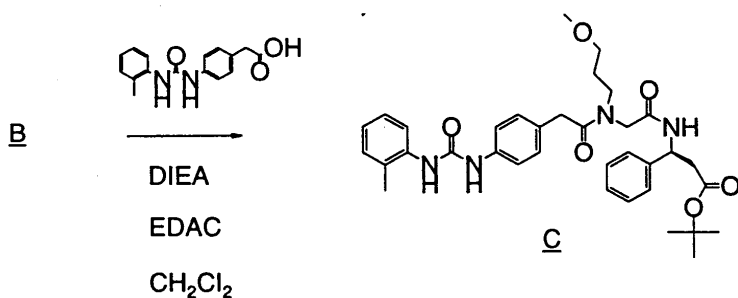
CH_2Cl_2 45mL에 1,1-디메틸 에틸 (3S)-3-아미노-3-페닐프로파노에이트 1g(4.5mmol)을 첨가한다. 그 다음, TEA 0.720mL(5.17mmol)를 첨가한다. 혼합물을 10분동안 교반하고, 0°C로 냉각한다. 이 혼합물에 CH_2Cl_2 5 mL내 브르모아세틸 브로마이드 0.450mL(5.17mmol)를 15분에 걸쳐 적가한다. 이 혼합물을 3시간에 걸쳐 교반하고, 실온에 도달하도록 한다. 50% 에틸 아세테이트/50% 헥산을 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시키고, 실리카 겔(메르크사, 9385 등급, 230-400메쉬, 60 Å) 30g, 25% 에틸 아세테이트/75% 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 1.75g의 진한 황색 오일을 얻는데, 이는 TLC상에 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

반응식 1-2



DMF 50mL에 A 1.5g 및 3-메톡시-프로필아민 1.0g(11mmol)을 첨가한다. 실온에서 트리에틸아민 0.74mL(5.3mmol)를 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 10% $\text{CH}_3\text{OH}/90\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시키고, 2%로 시작하여 점차 4%의 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 증가시키면서 실리카 겔 45g을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 1.6g의 황색 오일을 얻는데, 이는 TLC상에 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

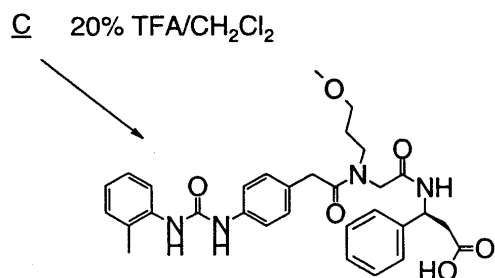
반응식 1-3



CH_2Cl_2 50mL에 B 1.5g을 첨가한다. 그 다음, N-(2-메틸)-N'-(4'-아세트산) 디페닐 우레아(부분적으로만 가용성임) 1.4g(4.8mmol) 및 DIEA 0.74mL(5.3mmol)를 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 15분동안 교반하여

투명한 황색의 용액을 얻는다. EDAC 0.98g(4.8mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3시간동안 교반한다. 10% CH₃OH/90% CH₂Cl₂를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 혼합물을 건조시키고, 1%로 시작하여 점차 5%의 CH₃OH/CH₂Cl₂로 증가시키면서 실리카 겔 90g을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 1.93g의 백색 발포체를 얻는다.

반응식 1-4



실온에서 CH₂Cl₂ 35ml에 C 1.7g을 첨가한다. 그 다음, TFA산 8ml를 CH₂Cl₂ 5ml와 함께 적가한다. 이 혼합물을 2시간동안 교반한다. 10% CH₃OH/90% CH₂Cl₂를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시킨다. 신선한 CH₂Cl₂를 수차례 첨가하여 모든 TFA를 제거한다. 실리카 겔 50g 및 2% 내지 5%의 CH₃OH/CH₂Cl₂를 사용하여 생성물을 플래시 크로마토그래피하여 백색 분말로서 1.5g의 표제의 화합물을 얻는다.

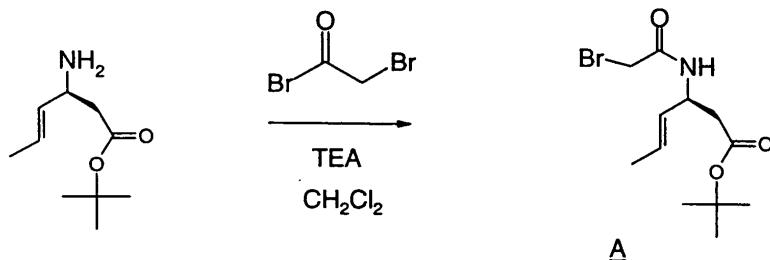
융점: 125-127°C

OR: -27.4°, DMSO(10mg/ml)

실시예 2

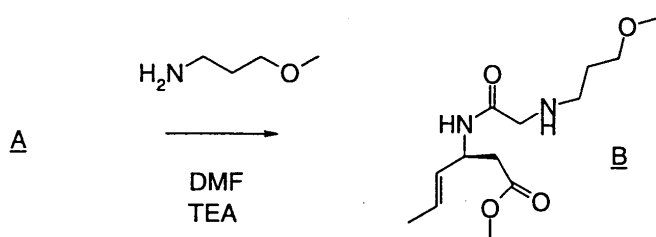
(S)-[3-메톡시프로필][[4-(2-메틸페닐아미노카르보닐아미노)페닐]아세틸]아미노]아세틸아미노-4-헥산산

반응식 2-1



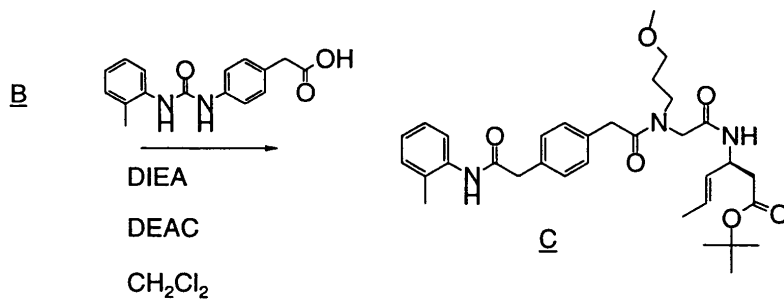
1,1-디메틸에틸 (3S)-3-아미노-4-헥사노에이트 0.834g(4.5mmol)으로 출발하는 것을 제외하고는 실시예 1의 반응식 1-1의 과정을 따라, 0.146g의 진한 황색의 오일을 얻는데, 이는 TLC상에 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

반응식 2-2



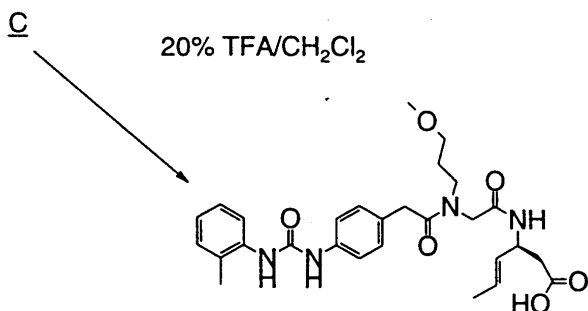
DMF 10ml에 A 0.31g(1mmol)을 첨가한다. 그 다음, 3-메톡시프로필아민 0.18g(2mmol)을 첨가한다. 실온에서 TEA 0.23ml(2mmol)를 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 10% CH₃OH/90% CH₂Cl₂를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시키고, 2%로 시작하여 점차 4%의 CH₃OH/CH₂Cl₂로 증가시키면서 실리카 겔 12g을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 0.1g의 황색 오일을 얻는데, 이는 TLC 상에 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

반응식 2-3



CH₂Cl₂ 50ml에 B 1.4g(4.4mmol)을 첨가한다. 그 다음, N-(2-메틸)-N'-(4'-아세트산) 디페닐 우레아(부분적으로만 가용성임) 1.4g(4.8mmol) 및 DIEA 0.74ml(5.3mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 15분동안 교반하여 투명한 황색의 용액을 얻는다. EDAC 0.98g(4.8mmol)을 첨가하고, 혼합물을 3시간동안 교반한다. CH₂Cl₂내 10% CH₃OH를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 혼합물을 건조시키고, 1%로 시작하여 점차 5%의 CH₃OH/CH₂Cl₂로 증가시키면서 실리카 겔 90g을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 1.8g의 백색 발포체를 얻는다.

반응식 2-4



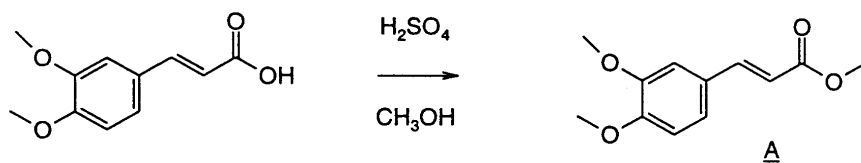
실온에서 CH₂Cl₂ 35ml에 C 1.7g을 첨가한다. 그 다음, TFA 8ml를 CH₂Cl₂ 5ml와 함께 적가한다. 이 혼합물을 2시간동안 교반한다. 10% CH₃OH/90% CH₂Cl₂를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시킨다. 신선한 CH₂Cl₂를 수차례 첨가하여 모든 TFA를 제거한다. 실리카 겔 50g 및 2% 내지 5%의 CH₃OH/CH₂Cl₂를 사용하여 생성물을 플래시 크로마토그래피하여 백색 분말로서 1.5g의 표제의 화합물을 얻는다.

용점: 88-90°C

실시예 3

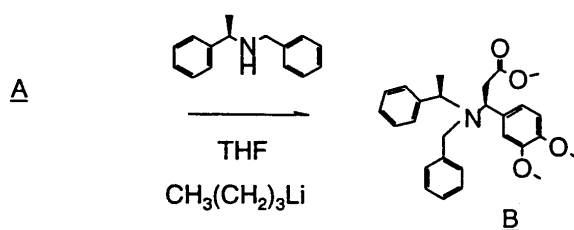
(S)-β-[3-메톡시프로필][4-[(2-메틸페닐아미노카르보닐아미노)페닐]아세틸]아미노]아세틸아미노-3,4-디메톡시-벤젠프로판산

반응식 3-1



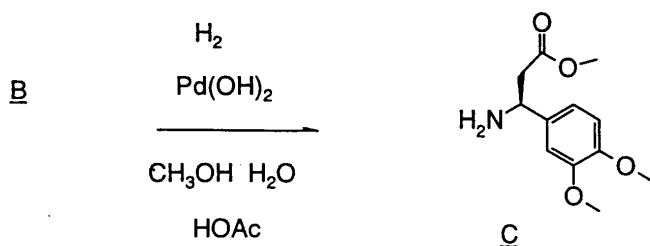
CH₃OH 300ml에 3,4-디메톡시시남산 30g(144.2mmol)을 첨가한다. H₂SO₄ 4방울을 첨가하고, 이 혼합물을 4시간동안 환류시킨다. 70/30 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시키고, 실리카 겔(60등급, 70-230메쉬) 350g상에서 20% 에틸 아세테이트/80% 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 A 14.14g을 얻는다.

반응식 3-2



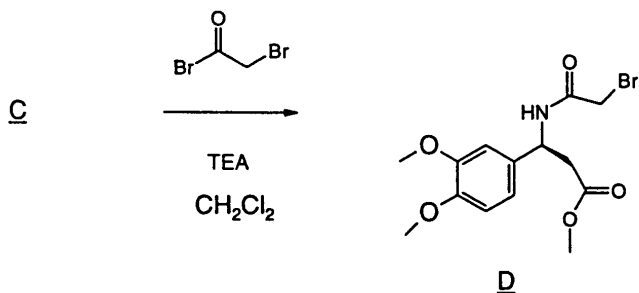
THF 200ml에 (R)-(+)-N-벤질 α-메틸벤질아민 11.8g(55.8mmol)을 첨가한다. 이 혼합물을 0℃로 냉각하고, n-buLi(헥산내 1.6M) 34.9ml(55.8mmol)를 30분에 걸쳐 적가한다. 이 혼합물을 추가의 30분동안 교반한다. 반응물을 -78℃로 냉각한다. 그 다음, THF 150ml에 용해된 메틸 3,4-디메톡시시나메이트 6.2g(27.9mmol)을 1시간에 걸쳐 적가한다. 이 혼합물을 -78℃를 유지하면서 -78℃에서 30분동안 천천히 교반하고, 포화 NH₄Cl 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 염수로 세척하고, 건조시킨다. 50/50 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 실리카 겔(메르크사, 9385 등급, 230-400메쉬, 60 Å) 180g상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 10.5g의 진한 황색의 오일을 얻는다.

반응식 3-3



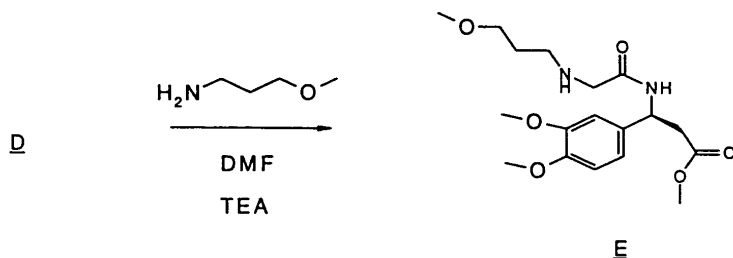
CH₃OH 250ml, H₂O 25ml 및 HOAc 7.5ml에 B 5.0g(11.5mmol)을 첨가한다. 펄만(Pearlman) 촉매(Pd(OH)₂) 1g을 첨가한다. 풍선을 사용하여, 혼합물을 실온에서 16시간동안 H₂ 분위기에서 환류시킨다. 5% CH₃OH/CH₂Cl₂를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, CH₃OH로 세척하고, 건조시킨다. 생성물을 건조시키기 위하여 CH₂Cl₂를 첨가하고, 포화 NaHCO₃으로 염기성으로 만든 식염수로 세척한다. 이 혼합물을 건조시키고, 실리카 겔(230-400메쉬) 150g, 1 내지 4%의 CH₃OH/CH₂Cl₂를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 1.54g의 황색 오일을 얻는다.

반응식 3-4



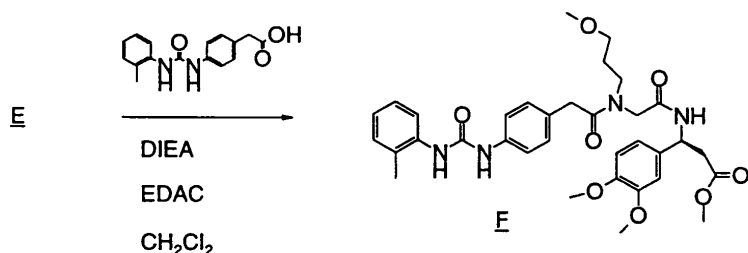
CH_2Cl_2 9mL에 C 0.2g(0.8mmol) 및 TEA 0.13mL(0.9mmol)을 첨가한다. 이 혼합물을 10분동안 교반하고, 혼합물을 0°C 로 냉각한다. CH_2Cl_2 1mL내 브로모아세틸 브로마이드 0.08mL(0.9mmol)를 15분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 3시간에 걸쳐 교반하고, 혼합물을 실온에 도달하도록 한다. 50% 에틸 아세테이트/50% 헥산을 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시키고, 실리카 겔(메르크사, 9385 등급, 230-400메쉬, 60Å) 30g 및 2% 에틸 아세테이트/75% 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 0.237g의 진한 황색 오일을 얻는데, 이는 TLC상에 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

반응식 3-5



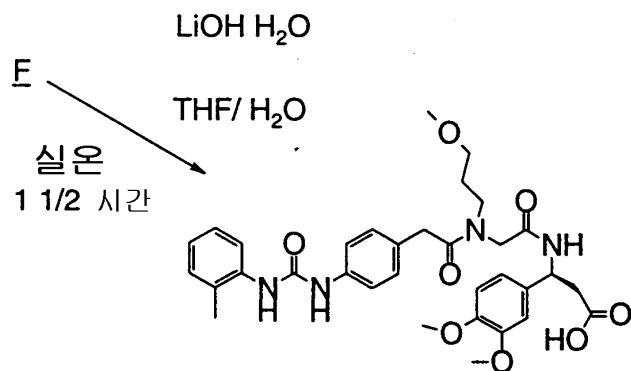
DMF 10mL에 D 0.36g(1mmol) 및 3-메톡시프로필아민 0.18g(2mmol)을 첨가한다. 실온에서 TEA 0.23mL를 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 10% $\text{CH}_3\text{OH}/90\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 혼합물을 건조시키고, 2%에서 시작하여 점차 4%의 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 증가시키면서 실리카 겔 12g을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 0.1g의 황색 오일을 얻는데, 이는 TLC상에 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

반응식 3-6



CHCl_2 5mL에 E 0.1g(0.27mmol) 및 부분적으로만 가용성인 N-(2-메틸)-N'-(4'-아세트산) 디페닐 우레아 0.0853g(0.30mmol)을 첨가한다. DIEA 0.056mL(0.34mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15분동안 교반하여 투명한 황색의 용액을 얻는다. EDAC 0.058g(0.30mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 3시간동안 교반한다. 10% $\text{CH}_3\text{OH}/90\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 혼합물을 건조시키고, 1%에서 출발하여 5%의 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 증가시키면서 실리카 겔 90g을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 0.113g의 백색 발포체를 얻는다.

반응식 3-7



THF 21ml 및 H₂O 8ml에 F 0.36g(0.57mmol)을 첨가한다. H₂O 1ml에 용해된 LiOH 0.36g(0.86mmol)을 5분에 걸쳐 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한다. 10% CH₃OH/CH₂Cl₂를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시키고, 100% CH₂Cl₂ 내지 5% CH₃OH/CH₂Cl₂를 사용하여 실리카 겔 20g상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 백색의 분말로서 0.36g의 표제의 화합물을 얻는다.

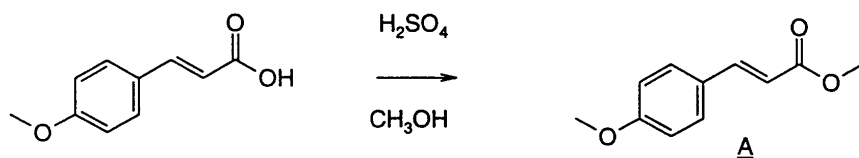
용점: 118-120°C

OR: -33.6°C, DMSO(10mg/ml)

실시예 4

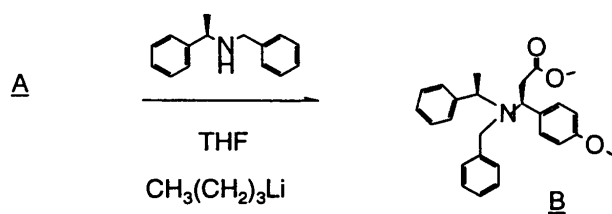
(S)-β-[3-메톡시프로필][4-[(2-메틸페닐아미노카르보닐아미노)페닐]아세틸]아미노]아세틸아미노-4-메톡시-벤젠 프로판산, 나트륨 염 산

반응식 4-1



CH₃OH 250ml에 4-디메톡시시남산 50g(280.8mmol) 및 진한 H₂SO₄ 2ml를 첨가한다. 이 혼합물을 6시간동안 재환류시킨다. 70/30 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. CH₃OH 약 30ml를 제거한다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 결정화하고, 여과하고, H₂O로 세척하고, 건조시켜, 49.23g의 원하는 생성물을 얻는다.

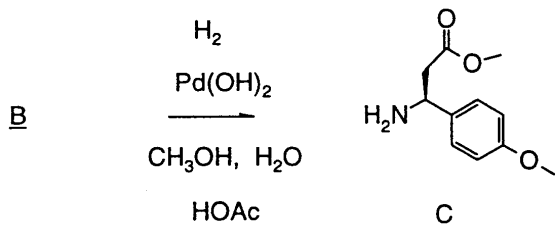
반응식 4-2



THF 300ml에 (R)-(+)-N-벤질-α-메틸벤질아민 10.99g(52mmol)을 첨가한다. 이 혼합물을 0°C로 냉각시키고, n-buLi(헥산내 1.6M) 32.5ml(52mmol)를 30분에 걸쳐 적가한다. 이 혼합물을 추가의 30분동안 교반

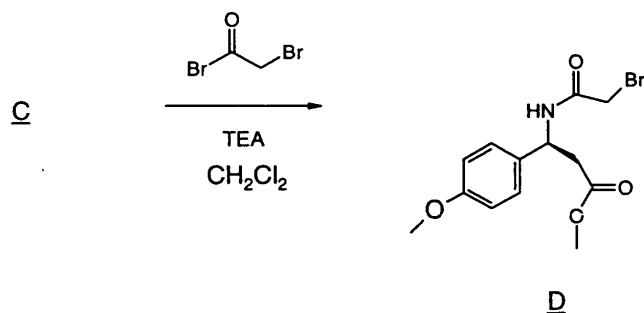
다. 반응물을 -78°C 로 냉각시킨다. 그 다음, THF 100ml에 용해된 메틸 4-메톡시시나메이트 5g(26mmol)을 1시간에 걸쳐 적가한다. 이 혼합물을 -78°C 를 유지시키면서 -78°C 에서 30분동안 천천히 교반하고, 포화 NH_4Cl 용액 25ml를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 염수로 세척하고, 건조시킨다. 50/50 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 혼합물을 실리카 겔(메르크사, 9385등급, 230-400메쉬, 60 \AA) 180g상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 9.738g의 진한 담황색 오일(EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 백색의 결정을 얻음)을 얻는다.

반응식 4-3



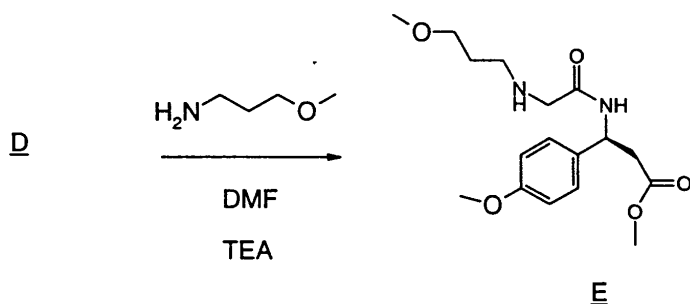
CH_3OH 250ml, H_2O 25ml 및 HOAc 7.5ml에 B 7.74g(19.2mmol)을 첨가한다. 펄만 촉매 1g을 첨가한다. 수소 풍선을 사용하여, 혼합물을 실온에서 16시간동안 H_2 분위기에서 환류시킨다. 5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고, CH_3OH 로 세척하고, 건조시킨다. 건조된 생성물에 CH_2Cl_2 를 첨가하고, 포화 NaHCO_3 으로 염기성으로 만든 식염수로 세척한다. 이 혼합물을 건조시키고, 230-400메쉬로 사용된 실리카 겔 150g, 1 내지 4%의 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 3.4g의 진한 담황색 오일(EtOH/헥산으로부터 재결정화하여 백색의 결정을 얻음)을 얻는다.

반응식 4-4



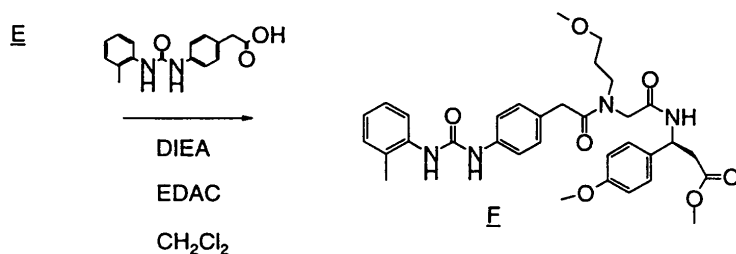
CH_2Cl_2 25ml에 C 0.8g(3.82mmol) 및 TEA 0.62ml(4.4mmol)를 첨가한다. 이 혼합물을 10분동안 교반하고, 혼합물을 0°C 로 냉각한다. CH_2Cl_2 5ml내 브로모아세틸 브로마이드 0.38ml(4.4mmol)를 15분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 3시간에 걸쳐 교반하고, 혼합물을 실온에 도달하도록 한다. 50% 에틸 아세테이트/50% 헥산을 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 이 혼합물을 건조시키고, 실리카 겔(메르크사, 9385 등급, 230-400메쉬, 60 \AA) 30g 및 25% 에틸 아세테이트/75% 헥산을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 0.13g의 진한 황색 오일을 얻는데, 이는 TLC상에서 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

반응식 4-5



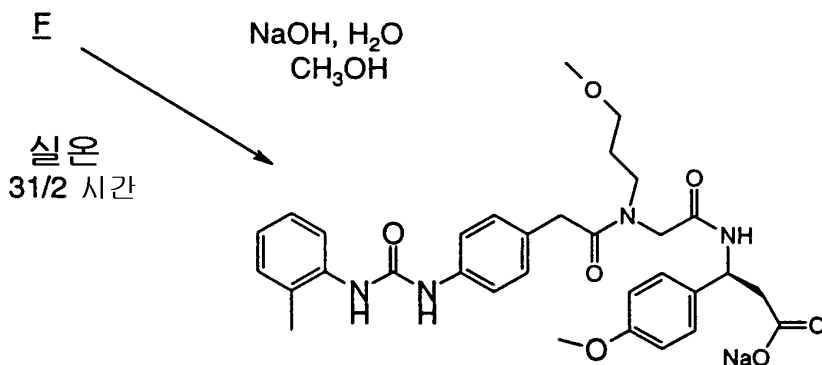
DMF 70ml에 D 1.3g(3.94mmol) 및 3-메톡시프로필아민 0.667g(7.49mmol)을 첨가한다. 실온에서 TEA 0.105ml(7.49mmol)를 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 10% CH₃OH/90% CH₂Cl₂를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 혼합물을 건조시키고, 2%에서 시작하여 점차 4%의 CH₃OH/CH₂Cl₂로 증가시키면서 실리카 겔 75g을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 1.29g의 황색 오일을 얻는데, 이는 TLC상에 하나의 점으로 나타난다. 생성물을 다음 단계에 계속 사용한다.

반응식 4-6



CH₂Cl₂ 30ml에 E 0.72g(2.1mmol) 및 부분적으로만 가용성인 N-(2-메틸)-N'-(4'-아세트산) 디페닐 우레아 0.739g(2.6mmol)을 첨가한다. DIEA 0.46ml(2.6mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15분동안 교반하여 투명한 황색의 용액을 얻는다. EDAC 0.499g(2.6mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 3시간동안 교반한다. 10% CH₃OH/90% CH₂Cl₂를 사용하는 TLC를 사용하여 반응을 관찰한다. 혼합물을 건조시키고, 1%에서 출발하여 5%의 CH₃OH/CH₂Cl₂로 증가시키면서 실리카 겔 90g을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피하여 0.920g의 백색 발포체를 얻는다.

반응식 4-7



EtOH 30ml 및 H₂O 8ml에 F 0.90g(1.49mmol)을 첨가한다. 이 혼합물에 H₂O 1ml내 NaOH 0.057g(1.42mmol)을 첨가한다. 이 혼합물을 실온에서 3.5시간동안 교반한다. 이 혼합물을 여과시키고, 건조시켜, 백색의 고체로서 0.720g의 표제의 화합물을 얻는다.

용점: 118-216°C(분해)

OR: -21.069°, DMSO(5.3mg/ml)

실시예 5

하기 표 1의 화학식의 화합물들을 선행 실시예와 유사하게 제조한다.

[표 1]

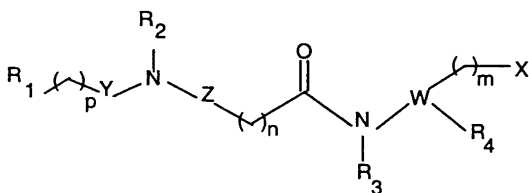
화합물	R _a	T	R ₂	R ₄	용점(°C)
(a)	CH ₃	NH	(CH ₂) ₄ OCH ₃	3,4-디메톡시페닐	114-117(분해)
(b)	CH ₃	NH	(CH ₂) ₄ OCH ₃	페닐	116-118(분해)
(c)	CH ₃	CH ₂	(CH ₂) ₃ OCH ₃	4-메톡시페닐	127-130(분해)
(d)	H	NH	(CH ₂) ₃ OCH ₃	페닐	107-111(분해)
(e)	Cl	NH	(CH ₂) ₃ OCH ₃	페닐	118-122
(f)	NH ₂	NH	(CH ₂) ₃ OCH ₃	페닐	105-109(분해)

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 1>



상기 식에서,

R₁은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴-융합된 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴-치환된 알킬(아르알킬), 아릴-치환된 알케닐 또는 알키닐, 시클로알킬-치환된 알킬, 시클로알케닐-치환된 시클로알킬, 비아릴, 알콕시, 알케녹시, 알키녹시, 아릴-치환된 알콕시(아르알콕시), 아릴-치환된 알케녹시 또는 알키녹시, 알킬아미노, 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, 아릴-치환된 알킬아미노, 아릴-치환된 알케닐아미노 또는 알키닐아미노, 아릴옥시, 아릴아미노, N-알킬우레아-치환된 알킬, N-아릴우레아-치환된 알킬, 알킬카르보닐아미노-치환된 알킬, 아미노카르보닐-치환된 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴-치환된 알킬, 헤테로시클릴-치환된 아미노, 카르복시알킬-치환된 아르알킬, 옥소카르보시클릴-융합된 아릴 또는 헤테로시클릴알킬이고;

R₂는 (CH₂)_q-V-(CH₂)_{q'}-V'-R₆이고;

R₃은 H, 알킬, 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R₄는 H, 아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐 및 아릴-치환된 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 아미노카르보닐, 아미도, 모노- 또는 디-알킬아미노카르보닐, 모노- 또는 디-아릴아미노카르보닐, 알킬아릴아미노카르보닐, 디아릴아미노카르보닐, 모노- 또는 디-아실아미노카르보닐, 방향족 또는 지방족 아실; 또는 아미노, 히드록시, 메르캅토, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 알킬아릴아미노, 모노- 또는 디-아실아미노, 알콕시, 알케녹시, 아릴옥시, 티오알콕시, 티오알케녹시, 티오알키녹시, 티오아릴옥시 및 헤테로시클릴로 구성된 군에서 선택된 치환체로 임의로 치환된 알킬이고;

R₅는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 아릴-치환된 알킬, 아릴-치환된 알케닐 또는 알키닐; 또는 아미노, 할로, 히드록시, 메르캅토, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 알킬아릴아미노, 모노- 또는 디-아실아미노, 알콕시, 알케녹시, 아릴옥시, 티오알콕시, 티오알케녹시, 티오알키녹시, 티오아릴옥시 및 헤테로시클릴로 구성된 군에서 선택된 치환체로 임의로 치환된 알킬이고;

R₆은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아르알킬, 아릴-치환된 알케닐 또는 알키닐, 히드록시-치환된 알킬, 알콕시-치환된 알킬, 아르알콕시-치환된 알킬, 아미노-치환된 알킬, (아릴-치환된 알킬옥시카르보닐아미노)-치환된 알킬, 티올-치환된 알킬, 알킬술포닐-치환된 알킬, (히드록시-치환된 알킬티오)-치환된 알킬, 티오알콕시-치환된 알킬, 아실아미노-치환된 알킬, 알킬술포닐아미노-치환된 알킬, 아릴술포닐아미노-치환

된 알킬, 모르폴리노-알킬, 티오모르폴리노-알킬, 모르폴리노카르보닐-치환된 알킬, 티오모르폴리노카르보닐-치환된 알킬, [N-(알킬, 알케닐 또는 알키닐)- 또는 N,N-(디알킬, 디알케닐 또는 디알키닐)-아미노] 카르보닐-치환된 알킬, 카르복실-치환된 알킬, 디알킬아미노-치환된 아실아미노알킬; 또는 아르기닌, 아스파라긴, 글루타민, S-메틸 시스테인, 메티오닌 및 상응하는 그의 술포사이드 및 술포 유도체, 글리신, 류신, 이소류신, 알로-이소류신, 3급-류신, 노르류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 알라닌, 오르니틴, 히스티딘, 글루타민, 발린, 트레오닌, 세린, 아스파르트산, 베타-시아노알라닌 및 알로트레오닌중에서 선택된 아미노산 측쇄이고;

R_7 및 R_8 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 탄소환상 아릴, 헤테로아릴; 또는 아미노, 히드록시, 메르캅토, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 알킬아릴아미노, 모노- 또는 디-아실아미노, 알콕시, 알케녹시, 아릴옥시, 티오알콕시, 티오알케녹시, 티오아릴옥시 및 헤테로시클로로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 알킬, 알케닐, 탄소환상 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는

R_2 및 R_6 은 이들이 결합된 원자들과 함께 헤테로환을 형성할 수도 있고;

V는 O, NH, S, SO 또는 SO_2 이고;

X는 CO_2R_5 , PO_3H , SO_2R_5 , SO_3H , OPO_3H , CO_2H 또는 $CON(R_4)_2$ 이고;

W는 CH 또는 NO이고;

Y는 CO, SO_2 또는 PO_2 이고;

Z는 $(CH_2)_n$, CHR_6 또는 NR_7 이고;

n 및 n'은 0 내지 4이고;

m은 1 내지 4이고;

p는 1 내지 4이고;

q 및 q'은 1 내지 5이고;

r은 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 이 아릴인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R_1 이 N-아릴우레이도-치환된 페닐인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, R_4 가 H, 알킬, 알케닐, 탄소환상 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

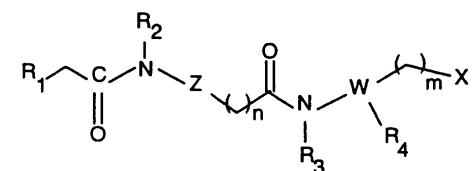
청구항 5

제1항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, X가 CO_2H 또는 CO_2 알킬인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식 (1a)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 1a>



상기 식에서,

R_2 는 C_{1-4} 알킬-옥시- C_{1-8} 알킬이고;

R_4 는 H, 알킬, 알케닐, 탄소환상 아릴 또는 헤테로아릴이고;

X는 CO_2H 또는 CO_2 알킬이고;

다른 기호는 제1항에서 화학식 (1)에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 7

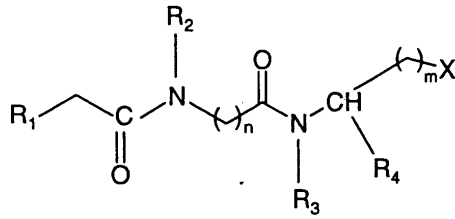
제6항에 있어서, R_1 이 아릴이고; R_2 가 메톡시-n-프로필이고; R_3 이 H이고; R_4 가 알케닐 또는 아릴이고; X가

CO₂H이고; n이 0이고; W가 CH인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식 (1b)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 1b>



상기 식에서,

R₁은 N-아릴우레이도페닐이고;

R₂는 C₁-C₄-알킬-옥시-C₂-C₄-알킬이고;

R₃은 H이고;

R₄는 H, C₁-C₄-알킬, C₂-C₄-알케닐 또는 탄소환상 아릴이고;

n은 1 또는 2이고;

m은 1, 2 또는 3이고;

X는 COOH 또는 CO₂R₅이고;

R₅는 임의로 치환된 저급 알킬이다.

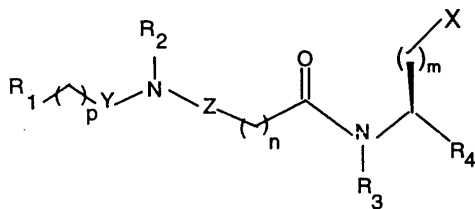
청구항 9

제8항에 있어서, R₁이 N-(임의로 치환된 페닐)-우레이도페닐이고; R₂가 메톡시프로필이고; R₃이 H이고; R₄가 C₂-C₄-알케닐 또는 임의로 치환된 페닐이고; n이 1이고; m이 1이고; X가 COOH인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 (1d)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 1d>



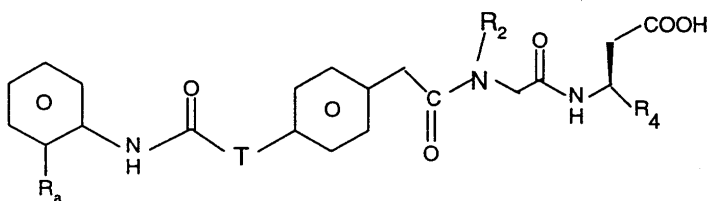
상기 식에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, Z, m, n 및 p는 각각 제1항 내지 제9항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 11

하기 화학식 (1c)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

<화학식 1c>



상기 식에서,

R_3 는 H, CH_3 , Cl 또는 NH_2 이고;

R_2 는 $(CH_2)_3OCH_3$ 또는 $(CH_2)_4OCH_3$ 이고;

R_4 는 $-(CH)=CH-CH_3$, 페닐, 4-메톡시페닐 또는 3,4-디메톡시페닐이고;

T는 NH 또는 CH_2 이다.

청구항 12

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제11항중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 13

활성 성분으로서 제1항 내지 제11항중 어느 항에 따른 화합물을, 임의로는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, VLA-4 길항제에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 염증성, 면역 또는 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 16

VLA-4에 의해 매개된 질환의 치료를 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제11항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 17

염증성, 면역 또는 자가면역 질환의 치료를 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제11항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

