(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07K 5/06

(45) 공고일자 2003년03월06일
(11) 등록번호 10-0366328
(24) 등록일자 2002년12월13일

(21) 출원번호 10-1996-0706819
(22) 출원일자 1996년11월30일
번역문 제출일자 1996년11월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US1995/05363
(86) 국제출원출원일자 1995년05월01일
(65) 공개번호 특1997-0703360
(43) 공개일자 1997년07월03일
(87) 국제공개번호 WO 1995/33762
(87) 국제공개일자 1995년12월14일

(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 그루지야, 헝가리, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 몽고, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 슬로베니아, 슬로바키아, 트리니다드토바고,
AP ARIPO특허: 케냐, 말라위, 수단,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 영국, 룩셈부르크, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 08/252,857 1994년06월02일 미국(US)
08/327,520 1994년10월20일 미국(US)

(73) 특허권자
메렐 파마슈티칼스 인크.
미국 뉴저지 (우편번호 08807) 브릿지워터 소머셋 코포레이트 블러바드 300

(72) 발명자
메츠, 윌리암, 에이., 쥬니어
미국 45140 오하이오주 러브렌드 팩스톤 사우스 드라이브 1695
커란, 티모시, 티.
미국 45236 오하이오주 신시내티 디어크로스 파크웨이 9251 아파트먼트 2비
버크하트, 조셉, 피.
미국 45069 오하이오주 웨스트 체스터 배렛 로드 7290
앤젤라스트로, 마이클, 알.
미국 45040 오하이오주 메이슨 시더 노울 9853
피트, 노톤, 피.
미국 45241 오하이오주 신시내티 체스터셔 드라이브 8028

(74) 대리인 주성민

심사관 : 김재현

(54) 엘라스타제의퍼플루오로알킬케톤억제제및이들의제조방법

요약

본 발명은 엘라스타제, 특히 인간 호중구 엘라스타제의 억제제인 화합물, 및 이들을 제조하기 위한 신규한 방법에 관한 것이다. 인간 호중구 엘라스타제의 억제제로서, 화합물은 호중구 관련된 염증성 질병 환자의 치료에서 유용하다.

명세서

발명의 배경

본 발명은 각종 생리학적 및 최종 사용 응용에 유용한 엘라스타제, 특히 인간 호중구 엘라스타제의 억제제인 화합물, 및 상기 억제제의 제조 방법에 관한 것이다.

인간 호중구 엘라스타제는 만성 기관지염, 낭포성 섬유증 및 변형 관절염과 같은 다수의 염증성 질병과 관련된 조직 파괴에 기여하는 물질로 알려져 왔다[참조: J. L. Malech 및 J. I. Gallin, New Engl. J. Med., 317(11), 687(1987)]. 엘라스타제는 엘라스틴, 피브로넥틴, 콜라겐 및 프로테오글리칸을 포함하는 다수의 결합 조직 거대 분자에 대해 광범위한 단백질 분해 활성을 갖는다. 효소 엘라스타제의 존재는 이들 조직의 병리학적 상태에 기여할 수 있다.

정상 혈장은 결합 조직 교체 및 염증에 포함된 각종 효소를 제어하는 프로테아제 억제제를 다량으로 포함한다. 예를 들면, 알파-1-프로테이나제 억제제(알파-1-PI)는 엘라스타제 활성을 차단하는 세린 프로테아제 억제제이다. 알파-1-PI는 상당한 관심을 받고 있는데, 정상의 15 % 미만까지 하강한 혈장 수준 하강이 기종(emphysema)의 초기 진행과 관련되기 때문이다. 혈장 유도된 프로테아제 억제제외에, 기관지, 코, 목 점액을 포함하는 분비액, 및 정액은 엘라스타제를 불활성화시킬 수 있고 염증성 세포 프로테아제의 존재 하에서 상피의 통합성을 유지시키는데 중요한 역활을 하는 것으로 여겨지고 있는 분비 백혈구 단백 효소 억제제(SLPI)로 불리는 내생 프로테아제 억제제를 포함한다. 특정 병리학적 상태에서 알파-1-PI 및 SLPI는 실질적으로 억제제 부재 환경에서 호중구 프로테아제가 기능하도록 하는 호중구 산화성 기전에 의해 불활성된다. 예를 들면, 성인 호흡 고통 증상(ARDS) 환자의 기관지 세정액은 활성 엘라스타제, 및 산화에 의해 불활성화된 알파-1-PI를 포함하는 것으로 밝혀졌다.

신화성 기전 외에, 호중구는 항프로테아제에 의한 억제를 모면하기 위한 비산화성 기전을 갖는다. 만성 육아종증 질병 환자의 호중구는 과량의 알파-1-PI의 존재 하에서 내피 세포 매트릭스(matrix)를 퇴보시킬 수 있다. 자극을 받은 호중구가 이들의 기질과 단단히 결합하여서 혈청 항프로테아제가 이들 세포-기질의 견고한 접촉 미세 환경에 접근할 수 없게 된다는 시험관내 증거가 상당히 많이 있다. 염증성 부위로의 대다수 호중구의 유입이 상당한 조직 손상을 초래할 수 있는데, 단백질 분해가 상기 영역에서 발생하기 때문이다.

본 발명자들은 엘라스타제가 연골 매트릭스 프로테오글리칸을 퇴보시킬 수 있는 호중구 용해질(lysate), 정제된 엘라스타제 및 자극 받은 호중구의 능력에 의해 측정된 바와 같은 연골 매트릭스 퇴화의 원인이 되는 주된 호중구 프로테아제 중 하나인 것으로 결론 지었다. 또한, 본 발명자들은 이미, 엘라스타제 억제제로서 유용한 펩티드 유도체가 유용한 약물학적 활성을 발휘함을 밝혀내었다. 예를 들면, 말단 카르복실기가 펜타플루오로에틸카르보닐(-$C(O)C_2F_5$)기에 의해 대체되고 N말단 아미노산은 다양한 보호기에 의해 치환되는, 엘라스타제 억제제로서 유용한 펩티드 유도체는 유럽 특허 출원 OPI 제0529568호 (발명자: Peet등; 공고일: 1993년 3월 3일) 및 유럽 특허 출원 OPI 제0410411호 (발명자: Bey등; 공고일: 1991년 1월 30일)에 기재되어 있다. 퍼플루오로알킬카르보닐 펩티드의 신규 제조 방법 때문에, 본 발명자들은 최근에 엘라스타제 억제제의 헵타플루오로프로닐카르보닐, 및 노나플루오로부틸카르보닐 부분을 발견하였다.

발명의 요약

본 발명은 엘라스타제의 억제제로서 유용한 하기 화학식 (I) (SEQ. ID NO. 1)의 화합물, 또는 이들의 수화물, 동배체 또는 제약학적 허용성 염에 관한 것이다:

$K-P_4-P_3-P_2-NH-CH(R_1)-C(=O)-X'$ (I)

상기 식에서,

P_4는 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, NVa, bVal, Nle 또는 단일 결합이고;

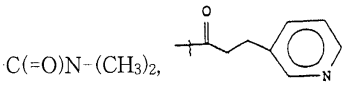
P_3은 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Nle 또는 N-메틸 유도체, Pro, Ind, Tic 또는 Tca, Lys의 엡실론 아미노기 상에서 모르폴리노-B 기에 의해 치환된 Lys 또는 Orn의 델타 아미노기 상에서 모르폴리노-B 기에 의해 치환된 Orn이고;

P_2는 Pro, Ind, Tic, Pip, Tca, Pro(4-OBzl), Aze, Pro(4-OAc) 또는 Pro(4-OH)이고;

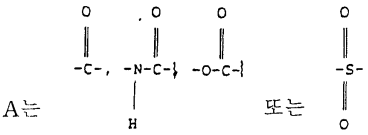
R_1은 Ala, Leu, Ile, Val, Nva 또는 bVal의 측쇄이고;

X'은 $-CF_2CF_2CF_3$ 또는 $-CF_2CF_2CF_2CF_3$이고;

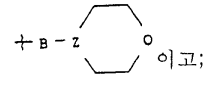
K는 수소, 포르밀, 아세틸, 숙시닐, 벤조일, 3급 부틸옥시카길보닐, 카르보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시숙시닐, 1-아다만탄술포닐, 1-아다만탄아세틸, 2-카르복시벤조일, 페닐아세틸, 3급 부틸아세틸, 비스((1-나프닐)메틸)아세틸,



, -A-Rz{여기에서,

A는  이고;

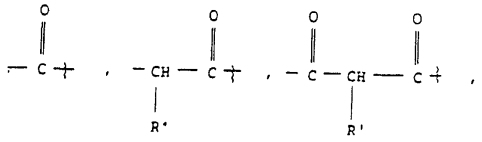
Rz는 하기 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3종에 의해 적함하게 치환된 C_6, C_{10} 또는 C_{12} 아릴기이다: 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카르복시, 알킬기가 C_{1-6} 알킬기인 알킬카르보닐아미노, 5-테트라졸릴, 및 아실술폰아미도가 아릴을 포함하는 경우 아릴이 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로로부터 선택된 1원에 의해 추가로 치환될 수 있는

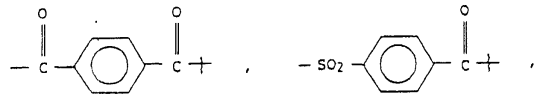
C_{1-15} 아실술폰아미도} 또는  이고;

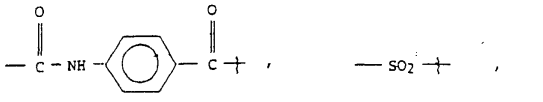
Z는 N 또는 CH이고;

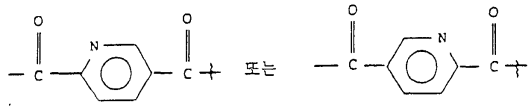
B는 하기 화학식의 1기이고; 여기에서,

파선 은 Z와의 부착이 아니고, 분자 잔기와의 부착이고; R' 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬기이다:









화학식(I)의 화합물은 통풍, 변형 관절염, 및 성인 호흡 고통 증상, 패혈증, 이화된 맥관 내 응고, 낭포성 섬유증, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐동맥 질병, 염증성 장질병 (특히 궤양성 대장염 또는 크론 병(Crohn's disease))과 같은 기타 염증성 질병의 치료 및 기종의 치료에서 유용한 항 염증성 효과를 나타낸다.

추가의 양태에서, 본 발명은

(a) 화학식 $NH_2-CH(R_1)C(=O)OR_2$의 아미노산 에스테르 {여기에서, R_2는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-12} 시클로알킬이다}를 적합한 커플링화제의 존재 하 및 적절한 커플링화 용매의 존재 하에서 화학식 K'-P_4-P_3-P_2-OH의 적합하게 N보호된 펩티드와 커플링시켜 적합하게 N보호된 펩티드 에스테르를 수득하고;

(b) 적합하게 N보호된 펩티드 에스테르를 적합한 알칼리 금속 염기 및 적절한 무수 용매의 존재 하에서 적합한 과불소화제와 반응시키는

단계로 이루어지는, 하기 화학식 (II) (SEQ. ID NO. 2)의 화합물의 신규한 제조 방법을 제공한다:

$$K'-P_4-P_3-P_2-NH-CH(R_1)-C(=O)-X \qquad (II)$$

상기 식에서,

P_4는 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Nle 또는 단일 결합이고;

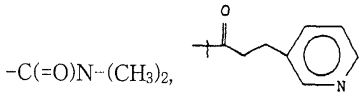
P_3은 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Nle 또는 N-매틸 유도체, Pro, Ind, Tic 또는 Tca, Lys의 엡실론 아비노기 상에서 모르폴리노-B 기에 의해 치환된 Lys 또는 Orn의 델타 아미노기 상에서 모르폴리노-B 기에 의해 치환된 Orm이고;

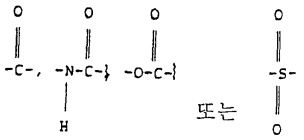
F_2는 Pro, Ind, Tic, Pip, Tca, Pro(4-OBzl), Aze, Pro(4-OAc) 또는 Pro(4-OH)이고;

R_1은 Ala, Leu, Ile, Val, Nva 또는 bVal의 측쇄이고;

X는 $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$ 또는 $-CF_2CF_2CF_2CF_3$이고;

K'은 수소, 포르밀, 아세틸, 숙시닐, 벤조일, 3급 부틸옥시카르보닐, 카르보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시숙시닐, 1-아다만탄술포닐, 1-아다만탄아세틸, 2-카르복시벤조일, 페닐아세틸, 3급 부틸아세틸, 비스((1-나프닐)메틸)아세틸,



A는  또는 이고;

Rz는 하기 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3종에 의해 적합하게 치환된 C_6, C_{10} 또는 C_{12} 아릴기이다: 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카르복시, 알킬기가 C_{1-6} 알킬기인 알킬카르보닐아미노, 5-테트라졸릴, 및 아실술폰아미도가 아릴을 포함하는 경우 아릴이 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로로부터 선택된 1원에 의해 추가로 치환될 수 있는 C_{1-15} 아실술폰아미도.

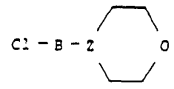
본 발명은 추가로

(a) 화학식 $NH_2-CH(R_1)C(=O)OR_2$의 아미노산 에스테르 {여기에서, R_2는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-12} 시클로알킬이다}를 적합한 커플링화제의 존재 하 및 적절한 커플링화 용매의 존재 하에서 화학식 $K'-P_4-P_3-P_2-OH$의 적합하게 N보호된 펩티드와 커플링시켜 적합하게 N보호된 펩티드 에스테르를 수득하고;

(b) 적합하게 N보호된 펩티드 에스테르를 적합한 알칼리 금속 염기 및 적절한 무수 용매의 존재 하에서 적합한 과불소화제와 반응시켜 적합하게 N보호된 퍼플루오로알킬 펩티드를 수득하고;

(c) 적합하게 N보호된 퍼플루오로알킬 펩티드를 적절한 유기 용매의 존재 하에서 적합한 탈보호제를 사용하여 탈보호시켜 퍼플루오로알킬 펩티드를 수득하고;

(d) 퍼플루오로알킬 펩티드를 적합한 비-구핵적 염기 및 적절한 유기 용매의

존재 하에서 화학식 

의 화합물과 반응시키는

단계로 이루어지는, 하기 화학식 (III) (SEQ. ID NO. 3)의 화합물의 신규한 제조 방법을 제공한다:

$$K''-P_4-P_3-P_2-NH-CH(R_1)-C(=O)-X \qquad (III)$$

상기 식에서,

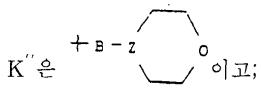
P_4는 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Nle 또는 단일 결합이고;

P_3은 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Nle 또는 N-매틸 유도체, Pro, Ind, Tic 또는 Tca, Lys의 엡실론 아미노기 상에서 모르폴리노-B 기에 의해 치환된 Lys 또는 Orm의 델타 아미노기 상에서 모르폴리노-B 기에 의해 치환된 Orn이고;

P_2는 Pro, Ind, Tic, Pip, Tca, Pro(4-OBzl), Aze, Pro(4-OAc) 또는 Pro(4-OH)이고;

R_1은 Ala, Leu, Ile, Val, Nva 또는 bVal의 측쇄이고;

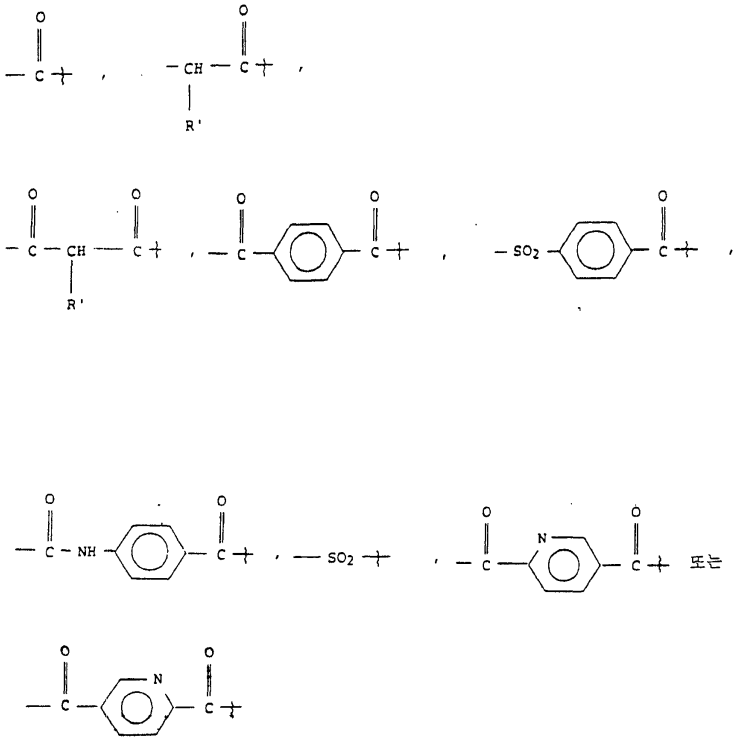
X는 $-CF_2CF_3$, $-CF_2CF_2CF_3$ 또는 $-CF_2CF_2CF_2CF_3$이고;

K''은 
이고;

Z는 N 또는 CH이고;

B는 하기 화학식의 1기이고; 여기에서,

R'은 수소 또는 C_{1-6} 알킬기이다:



본 발명은 추가로

(a) 화학식 Pg-NH-CH(R_1)C(=O)OR_2의 적합하게 보호된 아미노산 에스테르 {여기에서, R_2는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-12} 시클로알킬이고 Pg는 적합한 보호기이다}를 적합한 알칼리 금속 염기 및 적절한 무수 용매의 존재 하에서 적합한 과불소화제와 반응시켜 적합하게 N보호된 퍼플루오로알킬 케톤을 수득하고;

(b) 적합하게 N보호된 퍼플루오로알킬 케톤을 적절한 유기 용매의 존재 하에서 적합한 탈보호제를 사용하여 탈보호시켜 퍼플루오로알킬 케톤을 수득하고;

(c) 퍼플루오로알킬 케톤을 적합한 커플링화제의 존재 및 적절한 커플링화 용매의 존재 하에서 화학식 K'-P_4-P_3-P_2-OH의 적합하게 보호된 펩티드와 커플링시키는

단계로 이루어지는, 화학식 (II)의 화합물의 신규한 제조 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로

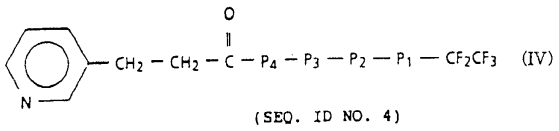
(a) 화학식 Pg-NH-CH(R_1)C(=O)OR_2의 적합하게 보호된 아미노산 에스테르 {여기에서, R_2는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-12} 시클로알킬이고 Pg는 적합한 보호기이다}를 적합한 알칼리 금속 염기 및 적절한 무수 용매의 존재 하에서 적합한 과불소화제와 반응시켜 적합하게 N보호된 퍼플루오로알킬 케톤을 수득하고;

(b) 적합하게 N보호된 퍼플루오로알킬 케톤을 적절한 유기 용매의 존재 하에서 적합한 탈보호제를 사용하여 탈보호시켜 퍼플루오로알킬 케톤을 수득하고;

(c) 퍼플루오로알킬 케톤을 적합한 커플링화제의 존재 및 적절한 커플링화 용매의 존재 하에서 화학식 K"-P_4-P_3-P_2-OH의 적합하게 보호된 펩티드와 커플링시키는

단계로 이루어지는, 화학식 (III)의 화합물의 신규한 제조 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 하기 화학식 (IV) (SEQ. ID NO. 4)의 화합물, 또는 이들의 수화물, 동배체 또는 제약학적 허용성 염을 제공한다:



(SEQ. ID NO. 4)

상기 식에서,

P_1은 Ala, Val, Nva, bVal, Leu, Ile 또는 Nle 이고;

P_2는 알파 아미노기의 질소가 R기에 의해 치환될 수 있고, 여기에서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, C_{4-11} 비시클로알킬, C_{4-11} 비시클로알킬 C_{1-6} 알릴, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 헤테로시클로알킬, C_{3-7} 헤테로시클로알킬 C_{1-6} 알킬, C_{5-9} 헤테로아릴, C_{5-9} 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬, 융합된 C_{6-10} 아릴 C_{3-12} 시클로알킬, 융합된 C_{6-10} 아릴 C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 융합된 C_{5-9} 헤테로아릴C_{3-12} 시클로알킬, 또는 융합된 C_{5-9} 헤테로아릴 C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬인, Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Met, Nle, Gly, Phe, Tyr, Trp 또는 Nal (1)이거나, 또는

P_2는 Pro, Ind, Tic 또는 Tca이고;

P_3은 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal 또는 Nle이고;

P_4는 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Nle 또는 단일 결합이다.

발명의 상세한 설명

화학식 (I)-(IV)의 화합물의 동배체는 (a) (천연 형상이 존재하는 경우) P_2-P_4 치환체의 알파 아미노 잔기 1종 이상이 이의 비천연적 형상으로 존재하거나 (b) 정상 펩티드성 아미드 연결 [-C(=O)NH-]이 개질되는 경우, 예를 들면 그런 것이 $-CH_2NH-$ (환원됨), $-COCH_2-$ (케토) $-CH(OH)CH_2-$ (히드록시), $-CH(NH_2)CH_2-$ (아미노), $-CH_2CH_2-$ (히드로카본), -CH=CH- (알켄)을 형성시키는 것들을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 동배체 형태이어서는 안되고; 특히 개질된 펩티드성아미드기가 부재하는것은 바람직하지만, 존재하는 경우, 동배체 개질을 최소로 유지시키는 것은 바람직하다.

본원에서 사용한 바와 같은 용어 "C_{1-6} 알킬" 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 3급 부틸, n-펜틸, 2급 펜틸, 이소펜틸 및 n-헥실과 같은 직쇄 또는 분지된 C_{1-6} 알킬기를 의미한다. 용어 "C_{3-12} 시클로알킬은 저급 알킬기, 예를 들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 4-메틸시클로헥실, 4-에틸시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸에 의해 치환될 수 있는 3-8원 환으로 이루어지는 시클릭 알킬기를 의미한다. 용어 "C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬" 은 시클로헥실메틸 또는 시클로펜틸에틸기와 같은 C_{3-12} 시클로알킬기에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬기를 의미한다. 용어 "C_{4-11} 비시클로알킬" 은 2-비시클로[1.1.0]부틸, 2-비시클로[2.2.1]헥실 및 1-비시클로[2.2.2]옥탄과 같은 1쌍의 교두보 탄소 원자를 포함하는 알킬기를 의미한다. 용어 "C_{4-11} 비시클로알킬 C_{1-6} 알킬" 은 2-비시클로헥실메틸과 같은 C_{4-11} 비시클로알킬에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬을 의미한다. 용어 "C_{6-10} 아릴" 은 공역된 탄소 원자의 시클릭 방향족 집합물, 예를 들면 페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸을 의미한다. 용어 "C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬" 은 벤질, 펜에틸 및 1-나프틸메틸과 같은 C_{6-10} 아릴에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬을 의미한다. 용어 "C_{3-7} 헤테로시클로알킬" 은 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1-3종의 헤테로 원자를 포함하는, 모르폴리닐 및 피페리디닐과 같은 비방향족 탄소 함유 시클릭기를 의미한다. 용어 "C_{3-7} 헤테로시클로알킬 C_{1-6} 알킬" 은 C_{3-7} 헤테로시클로알킬기, 예를 들면 모르폴리노메틸에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬기를 의미한다. 용어 "C_{5-9} 헤테로아릴" 은 공역된 탄소 원자 및 1-3종이 질소, 산소 및 황 원자의 시클릭 또는 비시클릭 방향족 집합물, 예를 들면 피리디닐, 2-퀴녹살리닐 및 퀴놀리닐을 의미한다. 용어 "C_{5-9} 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬" 은 3-퀴놀리닐메틸과 같은 C_{5-9} 헤테로아릴기에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬기를 의미한다. 용어 "융합된 C_{6-10} 아릴 C_{3-12} 시클로알킬" 은 "C_{6-10} 아릴" 기에 의해 공유된 1종 이상의 측쇄를 가지며, 예를 들면 벤젠 및 시클로펜탄의 융합에 의해 유도된 기, 즉 2-인다닐을 포함할 수 있는 "C_{3-12} 시클로알킬" 기를 의미한다, 용어 "융합된 C_{6-10} 아릴 C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬" 은 융합된 C_{6-10} 아릴 C_{3-12} 시클로알킬기에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬을 의미한다. 용어 "융합된 C_{5-9} 헤테로아릴 C_{3-8} 시클로알킬" 은 C_{3-8} 시클로알킬기에 의해 공유된 1종 이상의 측쇄를 가지며, 예를 들면 시클로헥산 및 피리딘의 융합에 의해 유도된 기, 즉 테트라히드로퀴놀린을 포함할 수 있는 C_{5-9} 헤테로아릴기를 의미한다. 최종적으로 용어 "융합된 C_{5-9} 헤테로아릴 C_{3-8} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬" 은 융합된 C_{5-9} 헤테로아릴 C_{3-8} 시클로알킬기에 의해 치환된 C_{1-6} 알킬을 의미한다.

화학식 (I)-(IV)의 화합물은 무독성, 유기 또는 무기 산과의 제약학적 허용성 염을 형성시킬 수 있다. 적합한 염을 형성시키는 예시적 무기 산은 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 오르토인산 일수소 나트륨 및 황산 수소 칼륨과 같은 산 금속 염을 포함한다. 적합한 염을 형성시키는 예시적 유기 산은 모노, 디 및 트리카르복실산을 포함한다. 그러한 산의 예는 예를 들면, 아세트, 글리콜, 락트, 피루브, 말론, 숙신, 글루타르, 푸마르, 말, 타르타르, 시트르, 아스코르브, 말레, 히드록시말레, 벤조, 히드록시벤조, 페닐아세트, 신남, 살리시클, 2-페녹시벤조, 및 메탄 술폰산 및 2-히드록시에탄 술폰산과 같은 술폰산을 포함한다.

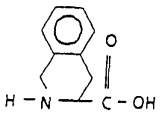
각각의 알파 아미노산은 특징적 "R기" 를 가지며, 이때 R기는 알파 아미노산의 알파 탄소 원자에 부착된 측쇄 또는 잔기이다. 예를 들면, 글리신에 대한 R기 측쇄는 수소이고, 알라닌에 대해서는 그것이 메틸이고, 발린에 대해서는 그것이 이소프로필이다 (따라서, 본 명세서를 통해, R_1 부분은 표시된 알파 아미노산 각각에 대한 R기이다). 알파 아미노산의 특정 R기 또는 측쇄에 대해 생화학에 관한 문헌[참조: A.L. Lehninger, 특히 Chapter 4]의 참조는 유용하다.

글리신을 제외한 천연 아미노산은 키랄 탄소 원자를 포함한다. 특별한 언급이 없는 한, 바람직한 화합물은 L 형상의 광학 활성 아미노산이지만; 본 발명자들은 화학식 (I) - (IV) 화합물의 아미노산이 D 또는 L 형상 중 하나일 수 있거나, 라세미 혼합물을 포함하여 D 및 L 이성체의 혼합물일 수 있음을 심사숙고한다. 알파 아미노산에 대해 인지된 약어는 표 I에 설명된다:

표 1

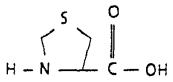
아미노산	약어
알라닌	Ala
이소로이신	Ile
로이신	Leu
리신	Lys
프롤린	Pro
발린	Val
노르발린	Nva
노르로이신	Nle
1-나프틸알라닌	Nal(1)
2-인돌린카르복실산	Ind
베타 알라닌	bAla
베타 발린	bVal
메티오닌	Met
오르니틴	Orn

또한, 이하에 제공된 구조 및 이름에 의해 표시된 알파 아미노산에 대해 인지된 약어는 하기와 같다:



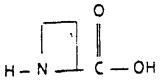
Tic

1,2,3,4 - 테트라히드로 - 3 - 이소퀴놀린 카르복실산,



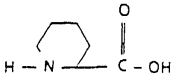
Tca

티아졸리딘 - 4 - 카르복실산,



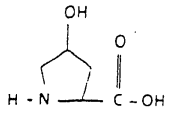
Aze

아제티딘 카르복실산,



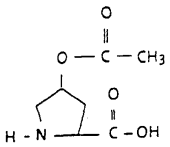
Pip

피페콜린산,



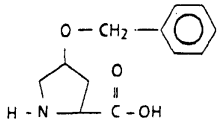
Pro(4-OH)

4-히드록시프롤린,



Pro(4-OAc)

4-아세톡시프롤린 및



Pro(4-OBzl)

4-벤질옥시프롤린.

특별한 포괄적인 유용성을 갖는 구조상 관련 화합물의 임의의 기와 함께, 특정 기 및 형상은 바람직하다. 바람직한 화학식 (I)의 화합물은 하기 군을 포함한다.

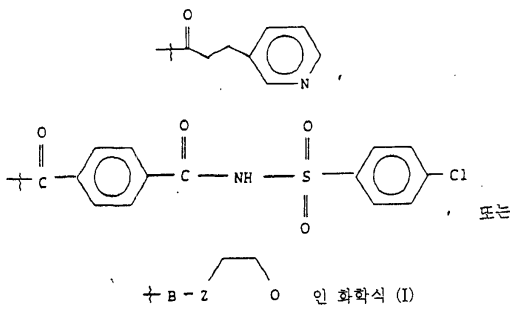
치환체 P_4에 대해, P_4가 Ala 또는 단일 결합인 화학식 (I)의 화합물은 바람직하다. P_4가 단일 결합인 화학식 (I)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_3에 대해, P_3이 Ile, Val 또는 Ala인 화학식 (I)의 화합물은 바람직하다. P_3이 Val인 화학식 (I)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_2에 대해, P_2가 Pro, Tic, Pip, Tca, Pro(4-OBzl), Aze, Pro(4-OAc) 또는 Pro(4-OH)인 화학식 (I)의 화합물은 바람직하다. P_2가 Pro인 화학식 (I)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 R_1에 대해, R_1이 $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 이때 아미노산의 특징적 "R기"가 각각 Val 및 Nva인 화학식 (I)의 화합물은 바람직하다. R_1이 $-CH(CH_3)_2$인 화학식 (I)의 화합물은 특히 바람직하다.

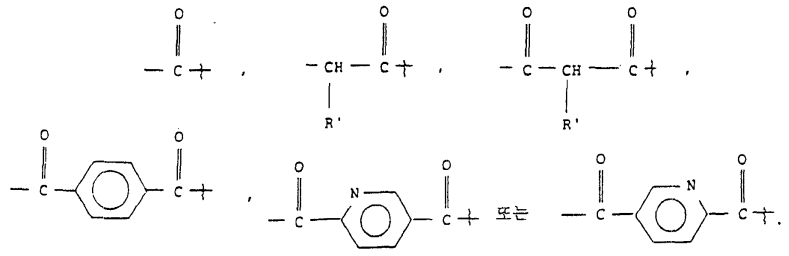
치환체 K에 대해, K가 벤조일, 3급 부틸옥시카르보닐, 카르보벤질옥시, 이소발레릴, $-C(=O)N(CH_3)_2$,

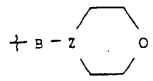


인 화학식 (I)

의 화합물은 특히 바람직하고, 여기에서

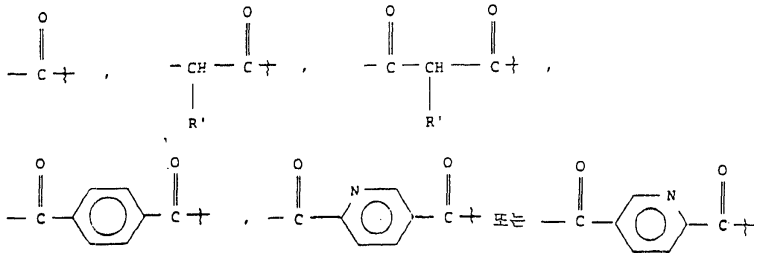
Z는 N이고 B는 하기 화학식의 1기이고, 여기에서 R'은 수소 또는 C_{1-6} 알킬기이다:



K가  인 화학식 (I)의 화합물은 특히 바람직하고, 여기에서 Z는 N이

고 B는 하기 화학식의 1기이고, 여기에서

R'은 수소 또는 C_{1-6} 알킬기이다:



바람직한 화학식 (I)의 화합물의 특정 예는 하기를 포함한다:

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1--메틸에틸)-2-옥소헥실]-L-프롤린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로기-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-2-아제트아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1--메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-2-아제트아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-2-아제트아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로기-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-2-아제트아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-2-피페콜린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-2-피페콜린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-2-피페콜린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로기-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-2-피페콜린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1--메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로기-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-D,L-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-티아졸리딘-4-카르복실산;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1--메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-티아졸리딘-4-카르복실산;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-티아졸리딘-4-카르복실산; 및

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로기-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-티아졸리딘-4-카르복실산;

바람직한 화학식 (II)의 화합물은 하기 군을 포함한다.

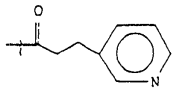
치환체 P_4에 대해, P_4가 Ala 또는 단일 결합인 화학식 (II)의 화합물은 바람직하다. P_4가 단일 결합인 화학식 (II)의 화합물은 특히 바람직하다.

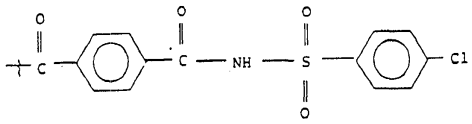
치환체 P_3에 대해, P_3이 Ile, Val 또는 Ala인 화학식 (II)의 화합물은 바람직하다. P_3이 Val인 화학식 (II)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_2에 대해, P_2가 Pro, Tic, Pip, Tca, Pro(4-OBzl), Aze, Pro(4-OAc) 또는 Pro(4-OH)인 화학식 (II)의 화합물은 바람직하다. P_2가 Pro인 화학식(II)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 R_1에 대해, R_1이 $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 이때 아미노산의 특징적 "R기"가 각각 Val 및 Nva인 화학식 (II)의 화합물은 바람직하다. R_1이 $-CH(CH_3)_2$인 화학식 (II)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 K'에 대해, K'이 벤조일, 3급 부틸옥시카르보닐, 카르보벤질옥시, 이

소발레릴, $-C(=O)N(CH_3)_2$,  또는



인 화학식 (II)의 화합물은 바람직하다.

바람직한 화학식 (II)의 화합물의 특정 예는 하기를 포함한다:

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸-L-프롤린아미드; 및

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소헥실-L-프롤린아미드.

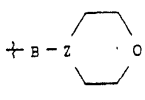
바람직한 화학식 (III)의 화합물은 하기 군을 포함한다.

치환체 P_4에 대해, P_4가 Ala 또는 단일 결합인 화학식 (III)의 화합물은 바람직하다. P_4가 단일 결합인 화학식 (III)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_3에 대해, P_3이 Ile, Val 또는 Ala인 화학식 (III)은 바람직하다. P_3이 Val인 화학식 (III)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_2에 대해, P_2가 Pro, Tic, Pip, Tca, Pro(4-OBzl), Aze, Pro(4-OAc) 또는 Pro(4-OH)인 화학식 (III)의 화합물은 바람직하다. P_2가 Pro은 화학식 (III)의 화합물은 특히 바람직하다.

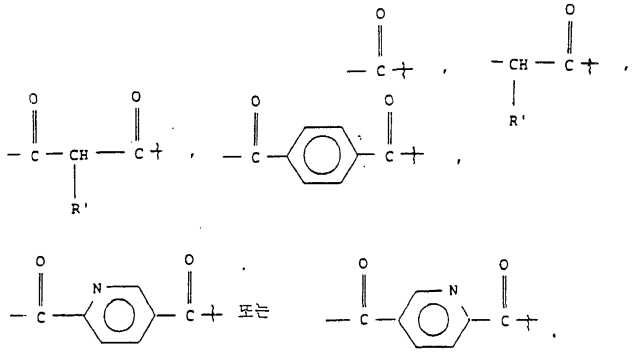
치환체 R_1에 대해, R_1이 $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 이때 아미노산의 특징적 "R기"가 각각 Val 및 Nva인 화학식 (III)의 화합물은 바람직하다. R_1이 $-CH(CH_3)_2$인 화학식 (III)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 K"에 대해, K"이  인 화학식 (III)의 화합물은 특히

바람직하고, 여기에서

Z는 N이고 B는 하기 화학식의 1기이고, 여기에서

R'은 수소 또는 C_{1-6} 알킬기이다:



바람직한 화학식 (III)의 화합물의 특정 예는 하기를 포함한다:

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드; 및

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소헥실]-L-프롤린아미드.

바람직한 화학식 (IV)의 화합물은 하기 군을 포함한다.

치환체 P_4에 대해, P_4가 Ala 또는 단일 결합인 화학식 (IV)의 화합물은 바람직하다. P_4가 단일 결합인 화학식 (IV)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_3에 대해, P_3이 Ile, Val 또는 Ala인 화학식 (IV)의 화합물은 바람직하다. P_3이 Val인 화학식 (IV)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_2에 대해, P_2가 Pro, Ind, Tic 또는 Tca인 화학식 (IV)의 화합물은 바람직하다. P_2가 Pro인 화학식 (IV)의 화합물은 특히 바람직하다.

치환체 P_1에 대해, P_1이 Val 및 Nva인 화학식 (IV)의 화합물은 특히 바람직하다.

바람직한 화학식 (IV)의 화합물의 특정 예는 하기를 포함한다:

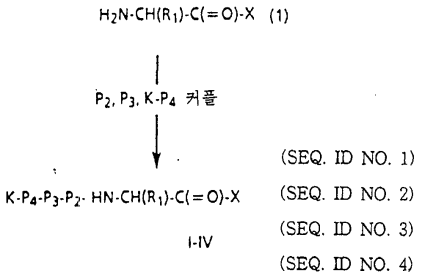
N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드;

N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-D,L-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀린아미드; 및

N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-티아졸리딘-4-카르복실산.

통상, 화학식 (I)-(IV)의 화합물은 당해 분야에서 유사하게 공지된 표준 화학반응을 이용하여 반응 도식 A에 묘사한 바와 같이 제조할 수 있다.

반응 도식 A



P_2, P_3 및 K-P_4 기는 화학식 (I)의 아미노산 유도체의 유리 아미노기와 연결될 수 있다. 화학식 (1)이 유리 카르복실산기가 상기 정의한 바와 같은 "X" 부분에 의해 치환된 P_1 부분을 나타냄을 주지한다. P_2, P_3 및 K-P_4는 널리 공지된 펩티드 커플링 기술에 의해, 비보호된 유리 아미노 화합물 (P_1-X)과 연결될 수 있다. 또한, P_1, P_2, P_3 및 K-P_4 기는 최종 화합물이 K-P_4-P_3-P_2-P_1-X인 한은 임의의 순서로 함께 연결될 수 있다. 예를 들면, K-P_4는 P_3과 연결되어 P_2-P_1-X와 연결된 K-P_4-P_3을 제공할 수 있거나; P_3-P_2와 연결된 K-P_4를 제공한 다음 거의 C말단 보호된 P_1, 및 X로 전환된 C말단 보호기와 연결될 수 있다.

통상, 펩티드는 N말단 잔기의 알파 아민을 탈보호시키고 기술한 방법을 이용하여 후속의 적합하게 N 보호된 아미노산을 펩티드 연결을 통해 커플링시킴에 의해 연장된다. 상기 탈보호 및 커플링 공정은 목적하는 서열이 수득될 때까지 반복된다. 상기 커플링은 반응 도식 A에서 묘사한 바와 같이 계단식 양상으로 구성분 아미노산을 사용하여, 또는 단편 (2 내지 수종의 아미노산)의 축합, 또는 두 방법의 혼용에 의해, 또는 이의 기재가 본원에서 참조로서 인용된 문헌 [참조: Merrifield, J. Am. Chern. Soc., 1963, 85, 2149-2154]에 의해 최초 기술된 방법에 따른 고상 펩티드 합성에 의해 수행될 수 있다. 고상 합성 접근을 이용하는 경우, C말단 카르복실산은 불용성 담체(통상 폴리스티렌)에 부착된다 이들 불용성 담체는 알데히드기와 반응하여, 연장 조건에 대해 안정하지만 이후에 용이하게 분해된 결합을 형성할 기를 포함한다. 이들의 예는 : 클로로- 또는 브로모메틸 수지, 히드록시메틸 수지 및 아미노메틸 수지이다. 이들 수지 중 다수는 이미 혼입된 목적하는 C말단 아미노산과 함께 상업적으로 입수 가능하다.

별법으로, 본 발명의 화합물은 자동화된 펩티드 합성 장치를 사용하여 합성될 수 있다. 상기에 더하여, 펩티드 합성은 이의 기재가 본원에서 참조로서 인용된 문헌 [참조: Stewart 및 Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984); Gross, Meienhofer, Udenfriend, Eds., "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol 1, 2, 3, 5 및 9, Academic Press, New York, 1980-1987; Bodanszky, "Peptides Chemistry: A Practical Textbook", Springer-Verlag, New York (1988); 및 Bodanszky 등, "The Practice of Peptide Synthesis" Springer-Verlag, New York (1984)]에 기술된다.

2종의 아미노산, 아미노산 및 펩티드, 또는 2종의 펩티드 단편 사이의 커플링은 아지드 방법, 혼합된 카르본-카르복실산 무수물 (이소부틸 클로로포르메이트) 방법, 카르보디이미드 (디시클로헥실카르보디이미드, 디이소프로필카르보디이미드, 또는 수용성 카르보디이미드) 방법, 활성 에스테르 (p-니트로페닐 에스테르, N-히드록시-숙시닉 이미도 에스테르) 방법, 우드워드(Woodward) 시약 K 방법, 카르보닐디이미드아졸 방법, BOP-Cl과 같은 인 시약, 또는 산화 환원 방법과 같은 표준 커플링 공정을 이용하여 수행될 수 있다. 이들 방법 중 다소 (특히 카르보디이미드 방법)는 1-히드록시벤조트리아졸, N-히드록시숙신이미드, 디메틸아미노 피리딘 등을 가함으로써 증진될 수 있다. 이들 커플링 반응은 용액 (액상) 또는 고상 중 하나 중에서 수행될 수 있다.

구성분 아미노산의 관능기는 통상, 목적하지 않는 결합의 형성을 배제하기 위한 커플링 반응 동안에 보호되어야 한다. 사용될 수 있는 보호기는 이와 기재가 본원에서 참조로서 인용된 문헌 [참조: Greene, " Protective Groups in Organic Chemistry" , John Wiley & Sons, New York (1981) 및 " The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology" , Vol. 3, Academic Press, New York (1981)]에 기재된다.

C말단 잔기의 알파 카르복실기는 통상, 카르복실산을 제공하기 위해 분해될 수 있는 에스테르에 의해 보호되지만, 보호되어야 하는 것은 아니다. 사용될 수 있는 보호기는 하기를 포함한다: 1) 메틸 및 3급 부틸과 같은 알킬 에스테르, 2) 벤질 및 치환된 벤질과 같은 아릴 에스테르, 또는 3) 트리클로로에틸 및 펜아실 에스테르와 같은 온화한 염기 처리 또는 온화한 환원성 수단에 의해 분해될 수 있는 에스테르.

그로잉 (growing) 펩티드 쇄와 커플링시키려는 아미노산 각각의 알파 아미노기는 보호되어야 한다. 당해 분야에서 공지된 임의의 보호기를 사용할 수 있다. 그것의 예는 하기를 포함한다: 1) 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴 및 p-톨루엔술포닐과 같은 아실 형태; 2) 벤질옥시카르보닐 (Cbz 또는 Z) 및 치환된 벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카르보닐, 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)과 같은 방향족 카르바메이트 형태; 3) 3급 부틸옥시카르보닐 (Boc), 에톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 및 알릴옥시카르보닐과 같은 지방족 카르바메이트 형태; 4) 시클로펜틸옥시카르보닐 및 아다만틸옥시카르보닐과 같은 시클릭 알킬 카르바메이트; 5) 트리페닐메틸 및 벤질과 같은 알킬 형태; 6) 트리메틸실란과 같은 트리알킬실란; 및 7) 페닐티오카르보닐 및 디티아숙시노일과 같은 티올 함유형태. 바람직한 알파 아미노 보호기는 Boc 또는 Fmoc 중 하나, 바람직하게는 Boc이다. 펩티드 합성을 위해 적합하게 보호된 다수의 아미노산 유도체는 상업적으로 입수 가능하다.

새로 가해진 아미노산 잔기의 알파 아미노기 보호기는 후속의 아미노산의 커 플링 이전에 분해된다. Boc기가 사용된 경우, 선택된 방법은 순수하거나 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산, 또는 디옥산 디에틸 에테르 중의 HCl, 또는 에틸아세테이트이다. 이어서, 생성된 암모늄 염은 커플링 또는 동일 반응계 내 중 하나 이전에, 수성 완충액과 같은 염기성 용액, 또는 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드중의 3급 아민을 사용하여 중화된다. Fmoc기가 사용된 경우, 선택된 시약은 디메틸포름아미드 중의 피페리딘 또는 치환된 피페리딘이지만, 임의의 2급 아민 또는 염기성 수용액을 사용할 수 있다 탈보호는 0 ℃- 실온에서 수행된다.

임의의 아미노산 함유 측쇄 관능기는 상기 기술한 임의의 기를 사용하는 펩티드의 제조 동안에 보호되어야 한다. 당해 분야의 숙련가들은 이들 측쇄 관능기에 대한 적절한 보호기의 선택 및 사용이 아미노산 및 펩티드 내의 기타 보호기의 존재에 의존함을 이해할 것이다. 그러한 보호기의 선택은 그것이 알파 아미노기의 탈보호 및 커플링 동안에 제거되어서는 안된다는 점에 있어서 중요하다.

예를 들면, Boc가 알파 아미노 보호기로서 사용된 경우, 하기 측쇄 보호기는 적합하다: p-톨루엔술포닐 (토실) 부분을 사용하여 Lys 및 Arg과 같은 아미노산의 아미노 측쇄를 보호할 수 있고; p-메틸벤질, 아세트아미도메틸, 벤질 (Bzl), 또는 3급 부틸술포닐 부분을 사용하여 시스테인과 같은 아미노산의 황화물을 보호할 수 있고 벤질 (Bzl) 에테르를 사용하여 Ser 또는 Thr과 같은 아미노산의 히드록시 함유 측쇄를 보호할 수 있다.

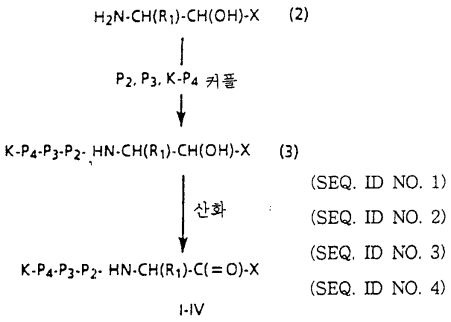
Fmoc가 알파 아민 보호를 위해 선택된 경우, 통상 3급 부틸계 보호기는 허용 가능하다. 예를 들면, Boc는 리신을 위해, 3급 부틸 아테르는 세린 및 트레오닌을 위해, 및 3급 부틸 에스테르는 글루탐산을 위해 사용될 수 있다.

일단 펩티드의 연장이 완결되면, 모든 보호기를 제거한다 액상 합성이 이용된 경우, 보호기는 보호기의 선택에 의해 지시된 임의의 방법으로 제거된다. 이들공정은 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되어 있다.

고상 합성이 이용된 경우, 펩티드는 통상 보호기 제거와 동시에 수지로부터 분해된다. Boc 보호 반응 도식이 합성에서 이용된 경우, 0℃에서 황화디메틸, 아니솔, 티오아니솔 또는 p-크레졸과 같은 무수 HF 함유 첨가제에 의한 처리는 펩티드를 수지로부터 분해하기 위해 바람직한 방법이다. 또한, 펩티드의 분해는 트리플루오로메탄술폰산/트리플루오로아세트산과 같은 기타 산 시약에 의해 수행될 수 있다. Fmoc 보호 반응 도식이 이용된 경우, N말단 Fmoc기는 상기 기술한 시약에 의해 분해된다. 기타 보호기 및 펩티드는 트리플루오로아세트산 용액, 및 아니솔 등과 같은 각종 첨가제를 사용하여 수지로부터 분해된다.

별법으로, 화학식 (I) - (IV)의 화합물은 당해 분야에서 유사하게 공지된 표준 화학 반응을 이용하고 반응 도식 B에 묘사한 바와 같이 제조할 수 있다.

반응 도식 B

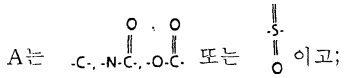


반응 도식 B는 화학식 (I) - (IV)의 화합물을 제조하기 위한 별법의 포괄적인 합성 반응 도식을 제공한다.

P_2, P_3 및 K-P_4기는 반응 도식 A에서 이미 기술한 바와 같은 화학식 (2)의 아미노 알콜 유도체의 유리 아미노기와 연결되어 화학식 (3)의 펩티도 알콜을 제공할 수 있다.

이어서, 화학식 (3)의 펩티도 알콜의 알콜 관능기는 염화옥살릴 또는 트리플루오로아세트산 무수물 및 디메틸술폭시드를 사용하는 스원(Swern) 산화와 같은 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 널리 공지되고 이해된 기술 및 공정에 의해 산화되어 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

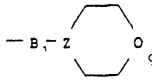
반응 도식 A 및 B에서 사용하기 위한 출발 물질은 당해 분야의 통상의 기술자에게는 용이하게 입수 가능하다. 예를 들면, 아미노산 P_2, P_3, 및 K가 수소인 K-P_4는 상업적으로 입수 가능하고 화학식 (LI)의 링커 화합물은 문헌 [참조: J. Am. Chem. Soc., 114, 3157-59 (1992)]에 기술된다. 또한, K가 아세틸, 숙시닐, 벤조일, 3급 부틸옥시카르보닐, 카르보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시숙시닐, 1-아다만탄술포닐, 1-아다만탄아세틸, 2-카르복시벤조일, 페닐아세틸, 3급 부틸아세틸, 비스[(1-나프틸)메틸]아세틸 또는 -A-R_2이고, 여기에서,

A는  이고;

R_z는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카르복시, 알킬기가 C_{1-6} 알킬기인 알킬카르보닐아미노, 5-테트라졸릴, 및 아실술폰아미도가 아릴을 포함하는 경우 아릴이 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로로부터 선택된 1원에 의해 추가로 치환될 수 있는 C_{1-15} 아실술폰아미도 (즉, 아실아미노술포닐 및 술포닐아미노카르보닐)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된 1-3 종에 이해 적합하게 치환된 C_6, C_{10} 또는 C_{12} 아릴기; 및 유럽 특허 출원: OPI 제 0363284호(출원일: 1990년 4월 11일)에 기술된 바와 관능적으로 등가인 기타 말단 아미노 보호기이다.

화학식 (I)의 출발 아미노 화합물은 당해 분야의 통상의 기술자에게 용이하게 입수 가능하다. 예를 들면, X가 $-CF_2CF_3$인 화학식 (I)의 아미노 화합물은 유럽 특허 출원 OPI 제 0503202호(출원일: 1992년 9월 16일)에 기술된다. 또한, X가 $-CF_2CF_3$인 화학식 (I)의 아미노 화합물은 유럽 특허 출원 OPI 제 0410411호(출원일: 1991년 1월 30일)에 기술된다.

또한, 반응 도식 A 및 B에서 사용하기 위한 기타의 출발 물질은 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되고 이해되기 합성 공정에 의해 제조될 수 있다.

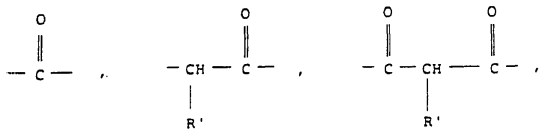
K가  인 치환된 아미노산 K-P_4는 당해 분야에 유사하게 공지

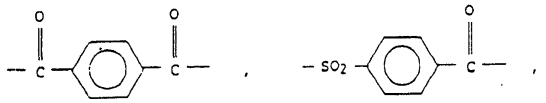
된 표준 화학 반응을 이용하여 제조되고, 여기에서

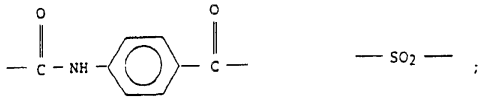
Z는 N 또는 CH이고;

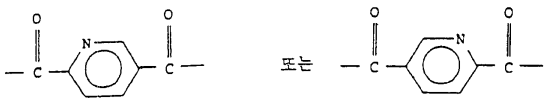
B는 하기 화학식 중 1기이고; 여기에서,

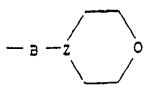
R'은 수소 또는 C_{1-6} 알키기이다:







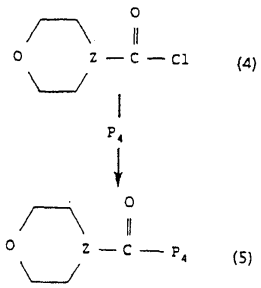


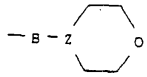
K가  이고, 여기에서

B는 -C(=O)-이고;

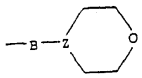
Z는 이미 정의한 바와 같거나 이들 기의 관능적 등가물이고, P_4는 이미 정의한 바와 같거나 이들 기의 관능적 등가물인 치환된 아미노산 K-P_4의 제조 방법은 반응 도식 C에 묘사된다.

반응 도식 C

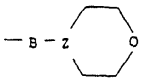


특히, K가  인 아미노산 K-P_4는 K가 수소이고, 여기에서

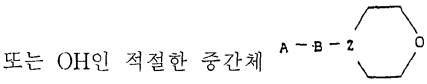
B는 -C(=O)-인 아미노산 K-P_4를 할로겐화수소 수용체로서 작용할 수 있는 적합한 아민 1-4몰 당량의 존재 하에서 화학식 (4)의 산 염화물과 커플링시킴으로써 제조된다. 할로겐화수소 수용체로서 사용하기에 적합한 아민은 트리(저급 알킬) 아민, 예를 들면 트리에틸아민과 같은 3급 유기 아민, 또는 피콜린, 콜리딘 및 피리딘과 같은 방향족 아민이다. 피리딘, 피콜린 또는 콜리딘이 사용된 경우, 이들은 초과량으로 사용될 수 있고 따라서 또한 반응 용매로서도 작용할 수 있다. 반응에 특히 적합한 것은 N-메틸모르폴린 ("NMM")이다. 커플링 반응 1-5배, 바람직하게는 약 4배 몰 과량과 같은 과량의 아민 및 이어서 화학식 (4)의 산 염화물을 K가 수소인 아미노산 K-P4의 용액에 가함으로써 수행될 수 있다. 용매는 임의의 적합한 용매, 예를 들면 석유 에테르, 사염화탄소, 염화에틸렌, 염화메틸렌 또는 클로로포름과 같은 염소화된 탄화수소; 1,2,4-트리클로로벤젠 또는 o-디클로로벤젠과 같은 염소화된 방향족; 이황화탄소; 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산과 같은 에테르성 용매; 또는 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 방향족 용매일 수 있다. 염화메틸렌은 상기 커플링 반응에 대해 바람직한 용매이다. 반응은 반응물, 용매, 농도, 및 약 0-약 60 ℃, 편리하게는 거의 실온 즉, 25 ℃ 에서일 수 있는 온도와 같은 기

타 인자에 따라서 약 15분-약 6시간 동안 진행된다. K가  이고, 여기

에서 B는 -C(=O)-인 N보호된 아미노산 K-P_4는 실리카 겔 상 크로마토그래피에 의해서와 같은 임의의 적절한 기술에 의해 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다.

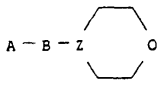
K가  이고, 여기에서

B는 -C(=O)-가 아닌 치환된 아미노산 K-P_4는 B가 -C(=O)-가 아니고 A는

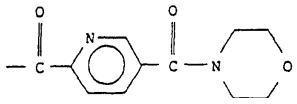
Cl 또는 OH인 적절한 중간체  (대응하는 산, 산 염화물 또는 염화술

포닐)를 반응 도식 C의 화학식 (5)의 화합물을 대신함으로써 간단히 유사하게 제조될 수 있다.

화학식 (4)의 산 염화물 및 하기 화학식의 적절한 중간체 (대응하는 산, 산염화물 또는 염화술포닐)는 상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되고 이해된 기술 및 공정에 의해 용이하게 제조될 수 있다:

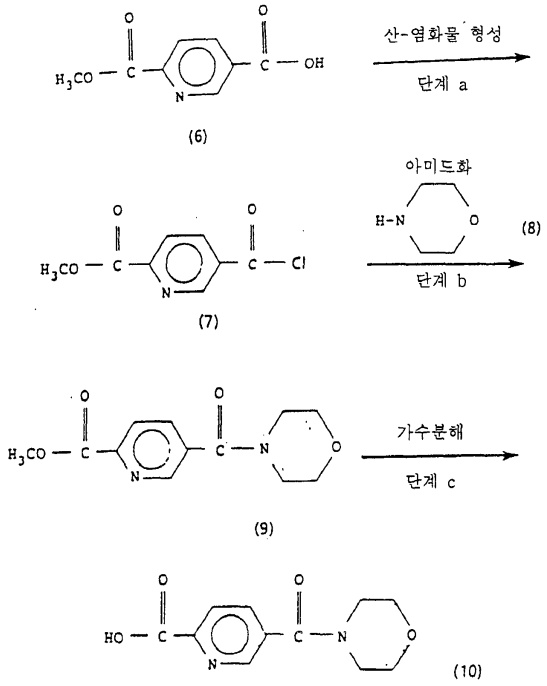


상기 식에서, B는 -C(=O)-가 아니고, A는 Cl 또는 OH이다.

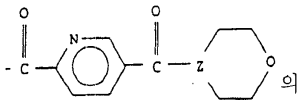
예를 들면, 화학식  의 적절한 중간체는 반응

도식 D에서 묘사된 바와 같이 제조될 수 있고, 여기에서 모든 치환체는 이미 정의한 바와 간다.

반응 도식 D



반응 도식 D는 Z가 이미 정의한 바와 같은 화학식

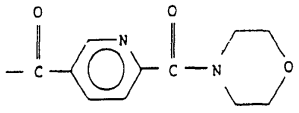


의 적절한 중간체의 포괄적인 합성 공정을 제공한다

단계 a에서, 적절한 2,5-피리딘디카르복실산, 2-메틸 에스테르 (6)의 카르복실산 관능기 [참조: Nippon Kagaku Zasshi, 1967, 88, 563]를 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되고 이해된 기술 및 공정을 이용하여 염화티오닐과 같은 그것의 산 염화물로 전환시켜 대응하는 6-염화카르보메톡시니코티노일 (7)을 제공한다.

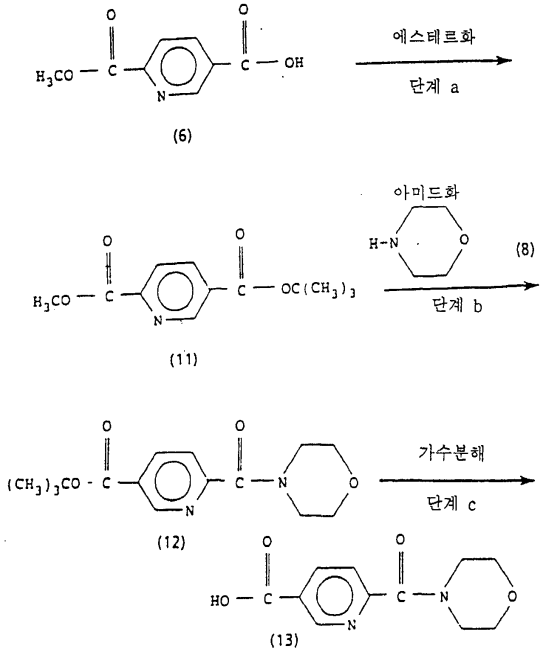
단계 b에서, 산 염화물 (7)을 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되고 이해된 기술 및 공정을 이용하여 아미드화시켜 대응하는 5-(모르폴린-4-카르보닐)-2-피리딘카르복실산, 메틸 에스테르 (9)를 제공한다.

단계 c에서, 메틸 에스테르 관능기 (9)를 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되고 이해된 기술 및 공정을 이용하여, 예를 들면 메탄올 중의 수산화리튬을 사용하여 가수분해시켜 5-(모르폴린-4-카르보닐)-2-피리딘카르복실산 (10)을 제공한다.

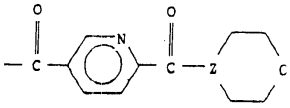
또한, 화학식  의 적절한 중간체는 반응 도식 E

에 묘사된 바와 같이 제조될 수 있고, 여기에서 모든 치환체는 이미 정의한 바와 같다.

반응 도식 E



반응 도식 E는 Z가 이미 정의한 바와 같은 화학식



의 적절한 중간체를 제조하기 위한 포괄적인 합성 공정

을 제공한다.

단계 a에서, 2,5-피리딘디카르복실산, 2-메틸 에스테르 (6)의 유리 카르복실산 관능기[참조: Nippon Kagaku Zasshi, 1967, 88, 563]를 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되고 이해된 기술 및 공정을 이용하여, 디시클로헥실카르보디이미드의 3급 부틸 알콜 부가물 [참조: Syuthesis, 1979, 570]과 같은 그것의 3급 부틸 에스테르로 전환시켜, 대응하는 2,5-피리딘디카르복실산, 2-메틸 에스테르, 5-3급 부틸에스테르 (11)를 제공한다.

예를 들면, 2,5-피리딘디카르복실산, 2-메틸 에스테르 (6)를 염화메틸렌과 같은 적절한 유기 용매 중에서 디시클로헥실카르보디이미드의 3급 부틸 알콜 부가물 과몰량과 혼합시킨다. 반응은 전형적으로 0 ℃-실온에서 2-24 시간 동안 수행된다. 2,5-피리딘디카르복실산, 2-메틸 에스테르, 5-3급 부틸 에스테르 (11)는 당해 분야에서 공지된 바와 같은 표준 추출 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리되고 결정화에 의해 정제될 수 있다.

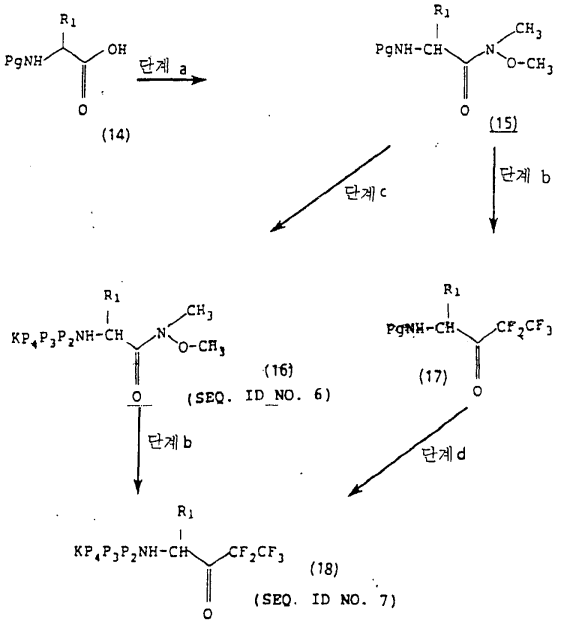
단계 b에서, 화합물 (11)의 메틸 에스테르 관능기는 모르폴린 (8)에 의해 아미드화되어 대응하는 6-(모르폴린-4-카르보닐)니코틴산, 3급 부틸 에스테르 (12)를 제공한다.

예를 들면, 2,5-피리딘디카르복실산, 2-메틸 에스테르, 5-3급 부틸 에스테르 (11)는 테트라히드로푸란과 같은 적절한 유기 용매 중에서 과몰량의 모르폴린과 접촉된다. 반응은 전형적으로 실온-환류 온도에서 5 시간-3일 동안 수행된다. 6-(모르폴린-4-카르보닐)니코틴산, 3급 부틸 에스테르 (12)는 당해 분야에 공지된 바와 같은 표준 추출 방법에 의해 반응 혼합물로부터 분리되고 결정화에 의해 정제될 수 있다.

단계 c에서, 화합물 (12)의 3급 부틸 에스테르 관능기는 예를 들면, 니트로메탄 중의 HCl을 사용하여 가수분해되어 대응하는 6-(모르폴린-4-카르보닐)니코틴산 (13)을 제공한다.

X가 $-CF_2CF_3$ 인 화학식 (I)의 화합물의 제조에 대한 별법 경로는 반응 도식 F에 도시된다.

반응 도식 E



화합물 (14)에 의해 정의된 필요한 출발 물질은 상업적으로 또는 공지된 선행 기술 원리 및 기술을 적용시킴으로써 중 하나로 용이하게 입수 가능하다. 용어 " Pg" 는 이미 보다 완전히 정의한 바와 같은 적합한 보호기를 의미한다.

반응 도식 F, 단계 a에서, 보호된 아미노산 (14)을 히드록사메이트 (15)로 변형된다. 이 아미드화는 보호된 아미노산 (14)을 사용하는 2종의 아미노산과 N-알킬 O-알킬히드록실아민 사이에서와 같이 커플링 반응을 이용하여 수행될 수 있다. 표준 커플링 반응은 2종의 아미노산에 대해 이미 기술한 바와 같은 표준 커플링 공정을 이용하여 수행되어 히드록사메이트 (15)를 제공할 수 있다.

단계 b에서, 보호된 히드록사메이트 (15)는 보호된 펜타플루오로케톤 (17) [또는 (18)]으로 변형된다. 이 반응은 하기 문헌 [참조: M.R. Angelastro, J.P. Burkhart, P. Bey, N.P. Peet, Tetrahedron Letters, 33(1992)]에 기술된 형태의 반응을 이용하여 수행될 수 있다.

단계 c에서, 히드록사메이트 (15)는 문헌 [참조: Green " Protection Groups in Organic Synthesis" , John Wiley and Sons, 1981, Chapter 7]에 기술된 바와 같은 당해 분야에서 널리 공지된 조건 하에서 탈보호되어 탈보호된 히드록사메이트를 제공한다. 탈보호된 히드록사메이트는 이미 반응 도식 A에 기술한 방법을 이용하여, 또는 단편의 축합에 의해, 또는 두 방법의 혼용에 의해, 후속의 적합하게 보호된 아미노산을 펩티드 연결을 통해 커플링시켜 연장된 펩티드 (16)를 제공한다.

단계 d에서, 케톤 (17)은 이미 기술한 바와 같은 조건 하에서 탈보호된다. 탈보호된 케톤 (17)은 이미 반응 도식 A에 기술한 방법을 이용하여, 또는 단편의 축합에 의해, 또는 두 방법의 혼용에 의해, 후속의 적합하게 보호된 아미노산을 펩티드 연결을 통해 커플링시켜 연장된 케톤(18)을 제공한다.

별법으로, 화학식 (14)의 대응하는 N보호된 아미노산 에스테르 [즉, R_2 및 Pg 가 상기 정의한 바와 같을 $PgNH-CH(R_1)C(=O)OR_2$] (15a)는 히드록사메이트 (15)에 대해 대체될 수 있다. 화학식 (14)의 대응하는 보호된 아미노산 에스테르는 상업적으로 입수 가능하거나 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 공정에 의해 화합물 (14)로부터 용이하게 합성된다. 단계 b에서, 아미노산 에스테르 (15a)는 대응하는 히드록사메이트에 대해 이용된 바와 직접적으로 유사한 방법으로 N보호된 펜타플루오로케톤 (17) [또는 (18)]으로 변형된다. 단계 c 및 d는 히드록사메이트 (15)를 사용할 때 사용된 것과 동일한 것일 것이다.

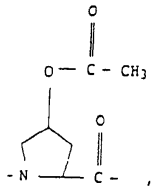
반응 도식 F는 또한, X가 $-CF_2CF_2CF_3$ 또는 $-CF_2CF_2CF_2CF_3$ 인 화학식 (I)의 화합물의 제조에 대해 적용 가능하고, 이때 아미노산 에스테르 (15a)는 등가의 브롬화물을 역시 사용할 수 있지만, 4-8 당량의 요오드화퍼플루오로프로필 또는 요오드화퍼플루오로부틸과 같은 적합한 과불소화제와 반응한다. 상기 반응은 에테르, 3급 부틸메틸 에테르 또는 톨루엔과 같은 적절한 무수 용매 (또는 혼합된 용매) 중의 적합한 알카릴 금속 염기, 예를 들면 4-8 당량의 MeLi/LiBr의 존재 하에서 수행된다. 적합한 알칼리 금속 염기의 기타 예는 3급 BuLi, EtMgBr, PhMgBr, n-BuLi 등을 포함한다. 반응은 -100 0 ℃, 바람직하게는 -30 -80 ℃의 하강된 온도에서 수행되어 각각 보호된 퍼플루오로프로필 아미노 케톤 및 보호된 퍼플루오로부틸 아미노케톤을 제공한다. 단계 c 및 d는 히드록사메이트 (15)를 사용할 때 이용된 바와 동일한 것일 것이다.

별법으로, N보호된 아미노산 에스테르 (15a)는 우선 탈보호되고 적합한 커플링제의 존재 하에서 및 적절한 커플링 용매의 존재 하에서 적합하게 N보호된 펩티드와 커플링시킬 수 있었다. 이어서, 후속적으로 형성된 N보호된 펩티드 에스테르 [$KP_4P_3P_2NH-CH(R_1)C(=O)OR_2$] (16a)는 대응하는 히드록사메이트에 대해 이용된 바와 직접적으로 유사한 방법으로 과불소화될 것이다. 단계 c 및 d는 히드록사메이트 (16)를 사용할 때 이용된 바와 동일한 것일 것이다.

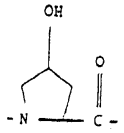
본 발명의 목적을 위해, 용어 " 적합한 커플링제" 및 " 적합한 커플링 용매" 는 상기 정의한 표준 커플링 공정에서 사용된 임의의 표준 커플링 시약 및 용매를 포함하여 의미한다. 유사하게, 용어 " 적합한 탈보호제" 및 " 적합한 유기 용매" 는 상기 기술한 표준 탈보호 공정에서 사용된 임의의 표준 탈보호제 및 용매를 포함하기 위한 의도이다. 관련 공정은 문헌 [참조: Gassman, P.G., O'Reilly, N.J., J. Org. Chem. 1987, 52, 2481 및 Portella, C., Doussot, P., Dondy,

B., Synthesis 1992, 995]에 기술된다.

화학식 (1)의 합성에서 사용된 모든 아미노산은 상업적으로 입수 가능하거나 적절한 분야의 기술자에 의해 용이하게 합성되거나 둘 중 하나이다. 예를 들면, P_2에서 정의된 아미노산 유도체



는 당해 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 기술을 이용함으로써

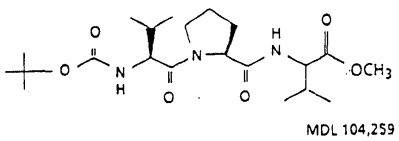


를 에스테르화시킴으로써 제조될 수 있다.

하기 실시예는 반응 도식 A-F에 기술된 바와 같은 전형적인 합성을 나타낸다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것으로 이해되며 어떠한 방법으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다. 본원에서 사용한 바와 같은 하기 용어는 지시된 의미를 갖는다: "g"는 그램을 의미하고; "mmol"은 밀리몰을 의미하고; "ml"는 밀리리터를 의미하고; "bp"는 비점을 의미하고; "℃"는 섭씨도를 의미하고; "mm Hg"는 수은의 밀리미터를 의미하고; "μℓ"는 미크로리터를 의미하고, "μg"는 미크로그램을 의미하고; "㎛"은 미크로몰을 의미하고; "DME"는 1,2-디메톡시에탄을 의미하고; "DCC"는 디시클로헥실카르보디이미드를 의미하고; "h"는 시를 의미하고; "DMF"는 N,N'-디메닐포름아미드를 의미하고; "conc"는 농축된을 의미하고; "NMM"은 N-메틸모르폴린을 의미하고; "in vacuo"는 감압 하에서의 용매 제거를 의미하고; "GC"는 기체 크로마토그래피를 의미하고; "R_t"는 보유 시간을 의미한다.

실시예 1

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3-메톡시-1-(1-메틸에틸)-2-옥소프로필]-L-프롤린아미드의 제조



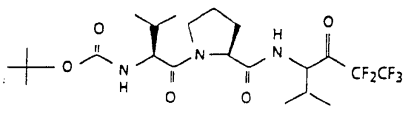
MDL 104,259

-20℃에서 이소부틸클로로포르메이트 (1.30 ㎖, 0.01 몰)를 CH_2Cl_2 (100 ㎖)중의 NMM (1.10 ㎖, 0.01몰) 및 N-(3급 부틸옥시카르보닐)-L-발릴-L-프롤린 (Advanced ChemTech로부터 입수됨, 3.1 g, 0.01몰) 용액에 가하였다. 20분 동안 교반한 후, 추가 당량의 NMM (1.10 ㎖, 0.01 몰)을 가한 다음 L-발린 메틸 에스테르 염산염 (1.67 g, 0.01 몰, Aldrich)을 고체로서 1회에 가하였다. -20℃에서 추가의 1시간 동안 반응물을 교반한 다음 실온까지 가온하였다. 이어서, 추가의 CH_2Cl_2 (50㎖)로 반응 혼합물을 희석시켰고 1N HCl (3 ×50 ㎖), 포화 $NaHCO_3$ (2 ×50 ㎖) 및 염수 (1 ×50 ㎖)로 세척시켰다. 생성된 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시켰고 진공 중에서 농후시켜 목적 생성물 (MDL 104,259) (4.27 g, 100 %)을 백색 포말로서 수득하였다.

TLC R_f 0.33 (3:1 Et_2O-헥산); FT-IR (KBr) 3553, 3537, 3520, 3510, 3310, 2968, 2935, 2876, 1741, 1687, 1631, 1527, 1440, 1390, 1367, 1338, 1309, 1244, 1203, 1172, 1114, 1093, 1043, 1016, 962, 923, 883, 831, 754, 665, 628, 603 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (br d, 1H, J=8.4 Hz, NH), 5.24 (br d, 1H, J=11.0 Hz, NH), 4.62 (dd, 1H, J=8.2, 2.9 Hz, Val의 CH), 4.43 (약 dd, 1H, J=8.6, 5.1 Hz, Pro의 CH), 4.30 (dd, 1H, J=9.5, 6.4 Hz, Val의 CH), 3.75-3.70 및 3.63-3.59 (pr m, 2H, CH_2N), 3.7 (s, 3H, OMe), 2.36 (m, 1H, Val의 베타 CH), 2.17-1.91 (m, 5H, CH_2CH_2 및 Val의 베타 CH), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 1.00 (d, 3H, J=6.7 Hz, CH_3), 0.95-0.90 (m, 9H, 3 X CH_3); ^{13}C NMR δ 172.5, 172.1, 170.9, 155.8, 79.5, 77.4, 77.1, 76.9, 76.8, 76.5, 59.9, 57.5, 56.7, 52.0, 47.6, 31.4, 31.0, 28.3, 28.2, 27.1, 25.1, 19.5, 18.9, 17.8, 17.3; MS (CI/CH_4) m/z (상대 강도) 428 (MH^+, 22), 372 (68), 328 (100). $C_{21}H_{37}N_3O_5$에 대한 분석, 계산치: C, 58.99; H, 8.72; N, 9.83. 실측치: C, 58.68; H, 8.79; N, 9.55.

실시예 2

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드의 제조



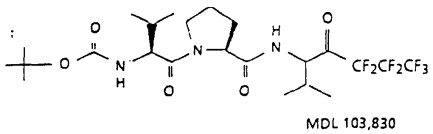
MDL 102,051

응축된 요오드화 펜타플루오로에틸 (5.5 ㎖, 48.0 밀리몰)을 Et_2O (100 ㎖) 중의 실시예 1 생성물의 -78 ℃ 용액 (3.8 g, 9.0 밀리몰)에 가하였다. 내부 반응 온도를 -70 ℃ 이하로 유지시키는 속도로 메틸리튬-브롬화리튬 착염 (28.5 ㎖, 42.0 밀리몰)을 상기 혼합물에 가하였다. -78 ℃ 에서 0.5 시간 동안 반응 혼합물을 교반하였고, 냉욕을 제거하였고 5 분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 H_2O (100 ㎖)로 부어 넣었고 1N HCl로 수성 상을 산성화시켰다. 추가의 Et_2O (100 ㎖)로 수성 상을 추출시켰고 혼합된 에테르성 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시켰다. 진공 중에서 용매를 제거하여 황색 조 오일을 수득하였고 이것을 즉시 섬광 크로마토그래피 (3:1 Et_2O-헥산으로 용출된 4.0x25 cm 컬럼)시켜 목적 생성물 (MDL 102,051) (1.95 g, 42 %)을 백색 포말로서 수득하였다;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (br d, 1H, J=7.6 Hz, NH), 5.23 (br d, 1H, J=9.2 Hz, NH), 4.94 (dd, 1H, J=7.6, 4.4 Hz, Val의 CH), 4.63 (dd, 1H, J=8.1, 2.8 Hz, Pro의 CH), 4.28 (dd, 1H, J=9.3, 6.5 Hz, Val의 알파 CH), 3.81-3.69 및 3.64-3.54 (pr m, 2H, CH_2N), 2.44-1.81 (일련의 m, 6H, Val의 베타 CH, CH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, t-Bu), 1.02 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH_3), 0.98 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH_3), 0.95 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH_3), 0.88 (d, 3H, J=6.8Hz, CH_3); ^{19}F NMR δ -82.15 (s, CF_3), -121.70 및 -122.70 (AB 쿼르텟, J=296 Hz, CF_2); MS (CI/CH_4) m/z (상대 강도) 516 (MH^+, 52), 460 (100), 416 (26).

실시예 3

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸-L-프롤린아미드의 제조



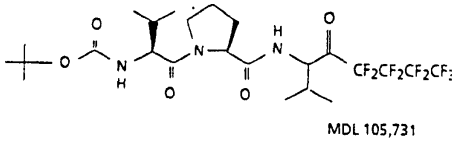
MDL 103,830

N_2 하에서 요오드화 퍼플루오로프로필 (6.6 ㎖, 48.0 밀리몰, Aldrich로부터 입수됨, Cu로 안정화됨)을 Et_2O (100 ㎖) 중의 실시예 1 생성물의 -78 ℃ 용액 (3.8 g, 9.0 밀리몰)에 적가하였다. 내부 반응 온도를 -70 ℃ 이하로 유지시키는 속도로 메틸리튬-브롬화리튬 착염 (28.5 ml, 42.0 밀리몰)을 상기 혼합물에 가하였다. -78 ℃에서 1시간 동안 반응 혼합물을 교반하였고, 냉욕을 제거하였고 5 분 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 H_2O (100 ㎖)로 부어 넣었고 1N HCl로 수성 상을 산성화시켰다. 추가의 Et_2O (100 ㎖)로 수성 상을 추출시켰고, 혼합된 에테르성 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시켰다. 진공 중에서 용매를 제거하여 황색 조 오일을 수득하였고 이것을 즉시 섬광 크로마토그래피 (3:1 Et_2O-헥산으로 용출된 4.0x25 cm 컬럼)시켜 목적 생성물 (MDL 103,830) (654 mg, 13 %)을 백색 포말로서 수득하였다;

FT-IR (KBr) 3423, 3292, 2972, 2937, 2879, 2823, 2771, 2739, 2253, 1755, 1687, 1635, 1525, 1444, 1392, 1367, 1348, 1313, 1232, 1178, 1126, 1041, 1018, 966, 922, 910, 877, 837, 798, 756, 736, 667, 650, 632, 596 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, 1H, J=8.2 Hz, NH), 5.44 (d, 1H, J=9.2 Hz, NH), 5.02 (dd, 1H, J=7.8, 4.5 Hz, Val의 CH), 4.64 (dd, 1H, J=8.0, 3.0 Hz, Pro의 CH), 4.30 (dd, 1H, J=9.2, 6.8 Hz, Val의 알파 CH), 3.80-3.74 및 3.66-3.60 (pr m, 2H, CH_2N), 2.31-1.92 (일련의 m, 6H, Val의 베타 CH, CH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, t-Bu), 1.02 (d, 3H, J=7.0 Hz, CH_3), 0.98 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH_3), 0.94 (d, 3H, J=6.7 Hz, CH_3), 0.88 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH_3), ^{13}C NMR δ 193.3, 193.0, 192.7, 172.9, 171.1, 155.7, 118.7, 115.8, 111.3, 108.9, 108.6, 108.2, 105.9, 79.6, 77.3, 77.2, 76.9, 76.6, 59.7, 59.3, 56.8, 47.8, 31.4, 29.0, 28.3, 26.9, 25.1, 19.9, 19.8, 19.7, 19.5, 19.4, 17.5, 17.4, 16.3, 16.1; ^{19}F NMR (376.3 MHz, $CDCl_3$) δ -80.91 (t, CF_3), -119.03 및 -120.43 (AB 쿼르텟, J=297 Hz, CF_2), -126.62 (s, CF_2); MS (CI/CH_4) m/z (상대 강도) 566 (MH^+, 100). HRMS ($C_{23}H_{34}F_7N_3O_5$) (M^+) 계산치 566.2492, 실측치 566.2475.

실시예 4

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소헥실]-L-프롤린아미드의 제조



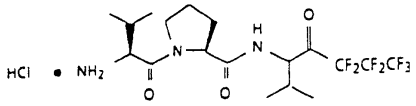
MDL 105,731

N_2 하에서 요오드화 퍼플루오로프로필 (7.6 ㎖, 48.0 밀리몰, Aldrich로부터 입수됨)을 무수 Et_2O (100 ㎖) 중의 실시예 1 생성물의 -78 ℃ 용액 (3.8 g, 9.0 밀리몰)에 적가하였다. 내부 반응 온도를 -70 ℃ 이하로 유지시키는 속도로 메틸리튬-브롬화리튬 착염 (28.5 ㎖, 42.0 밀리몰)을 상기 혼합물에 가하였다. -78 ℃에서 1시간 동안 반응 혼합물을 교반하였고, 냉욕을 제거하였고 5 분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 혼합물을 H_2O (100 ㎖)로 부어 넣었고 1N HCl로 수성 상을 산성화시켰다. 추가의 Et_2O (100 ㎖)로 수성 상을 추출시켰고 혼합된 에데르성 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시켰다. 진공 중에서 용매를 제거하여 황색 조 오일을 수득하였고 이것을 즉시 섬광 크로마토그래피 (3:1 Et_2O-헥산으로 용출된 4.0x25 cm 컬럼)시켜 목적생성물 (MDL 105,731) (493 mg, 9 %)을 백색 포말로서 수득하였다;

FT-IR (KBr) 3421, 3292, 2972, 2937, 2879, 2773, 1755, 1687, 1637, 1525, 1444, 1392, 1367, 1309, 1238, 1174, 1138, 1093, 1043, 1016, 960, 927, 875, 848, 744, 709, 690, 667, 653, 632, 599, 574 cm^{-1}; ^{13}C NMR δ 173.0, 170.9, 155.7, 79.7, 77.2, 77.1, 76.9, 76.6, 59.7, 59.3, 56.8, 47.8, 31.3, 28.9, 28.3, 26.7, 25.1, 19.8, 19.5, 17.4, 16.2; ^{19}F NMR (376.2 MHz, $CDCl_3$) δ -81.35 (s, CF_3), -118.27 및 -119.91 (AB 5쿼르텟, J=297 Hz, CF_2), -123.09 (s, CF_2), -125.97 (s, CF_2); MS (CI/CH_4) m/z (상대강도) 616 (MH^+, 68), 560 (100), 516 (31). $C_{24}H_{34}F_9N_3O_5$에 대한 분석, 계산치: C, 46.83; H, 5.57; N, 6.83. 실측치: C, 46.32; H, 5.65; N, 6.66. HRMS ($C_{24}H_{34}F_9N_3O_5$) (M^+) 계산치: 616.2433, 실측치: 616.2435.

실시예 5

N-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드의 제조

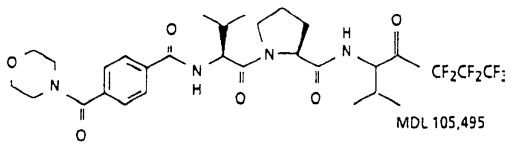


HCl 기체를 빙수 욕에서 냉각된 EtOAc (10 ㎖) 중의 실시예 3 생성물의 교반된 용액 (0.21 g, 0.37 밀리몰)으로 4 분 동안 버블링시켰다. 버블링을 중단하였고 반응물을 건조용 관으로 막은 다음 교반 하에서 주위 온도까지 가온하였다. 1 시간 후에 반응물을 농축시켰고 CCl_4와 공비등시켰고 고진공 하에 두어 목적 생성물 (185 mg, 100 %)을 백색 고체로서 수득하였다;

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (br s, 2H, NH_2), 7.88 (br s, 1H, NH), 5.70 (m, 1H, CH), 4.89 (m, 1H, CH), 4.16-3.55 (일련의 m, 4H, CH, CH, CH_2N), 2.40-1.94 (일련의 m, 5H, Val의 베타 CH 및 CH_2CH_2), 1.13 (br s, 6H, 2 X CH_3), 1.01 (d, 3H, J=5.8 Hz, CH_3), 0.94 (d, 3H, J=4.8 Hz, CH_3); ^{19}F NMR δ -81.02 (s, CF_3), -120.11 (s, CF_2), -126.75 (s, CF_2).

실시예 6

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드의 제조

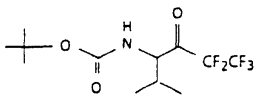


염화티오닐 (0.05 ㎖, 0.53 밀리몰)을 1,2-디클로로메탄 (20 ㎖) 중의 염화 벤질트리에틸암모늄 (1 mg, 0.004 밀리몰) 및 4-(4-모르폴리닐카르보닐) 벤조산 (0.13 g, 0.53 밀리몰)의 교반된 현탁액에 가하였고 환류 하에서 반응물을 가열하였다. 2.5 시간 후에 반응물을 실온까지 냉각시켰고 진공 중에서 농축시켰다. 이어서, 잔사를 CCl_4와 공비등시켰고 진공 하에 두어 밝은 오렌지색 오일 (정량적임)을 수득하였고 추가의 정제없이 이것을 사용하였다. CH_2CH_2 (10 ㎖) 중의 실시예 5 생성물의 교반된 용액 (185 mg, 0.37 밀리몰)을 개별적 RB 플래스크에서 -20 ℃까지 냉각시켰다. NMM (0.2 ㎖, 2.0 밀리몰)을 가한 즉시 내부 반응 온도를 -10 ℃ 이하로 유지시키는 속도로 CH_2Cl_2 (5 ㎖) 중의 산 염화물을 적가하였다. 첨가를 완결한 후 반응 혼합물을 실온까지 가온하였다. 실온에서 1.5 시간 후에 CH_2Cl_2 (20 ㎖)로 반응 혼합물을 희석시켰고 1N HCl (2x20 ㎖), 포화 $NaHCO_3$ (2x20 ㎖) 및 염수 (1x20 ㎖)로 세척하였다. 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 중의 농축에 의해 조 형태의 목적 생성물 (260 mg)을 수득하였다. 백색 조 포말을 즉시 섬광 크로마토그래피 (1:27 MeOH-CH_2Cl_2로 용출된 2x15 cm 컬럼)시켜 목적 생성물 (MDL 105,495) (162 mg, 64 %)을 백색 포말로서 수득하였다;

IR (KBr) 3431, 3323, 3049, 2970, 2935, 2877, 1755, 1693, 1631, 1529, 1437, 1394, 1346, 1300, 1278, 1259, 1232, 1161, 1118, 1068, 1014, 933, 896, 862, 842, 798, 785, 740, 686, 653, 628, 596 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, 2H, J=8.4 Hz, 아릴), 7.52 (d, 1H, J=8.4 Hz, NH), 7.46 (d, 2H, J=8.3 Hz, 아릴), 7.12 (d, 1H, J=8.7 Hz, NH), 5.04 (dd, 1H, J=8.2, 4.2 Hz, Val의 알파 CH), 4.84 (dd, 1H, J=8.6, 7.3 Hz, Val의 알파 CH), 4.62 (dd, 1H, J=7.9, 2.9 Hz, Pro의 CH), 3.94-3.37 (m, 10H, 2 X NCH_2CH_2O 및 Pro의 NCH_2), 2.29-1.97 (일련의 m, 6H, 2 X Val의 β-CH 및 CH_2CH_2), 1.06 (d, 3H, J=6.8 Hz, CH_3), 1.01 (d, 6H, J=6.7 Hz, 2 X CH_3), 0.86 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH_3); ^{13}C NMR δ 172.2, 170.9, 169.2, 166.3, 138.5, 135.1, 127.4, 127.3, 77.4, 77.1, 76.9, 76.5, 66.7, 59.9, 59.3, 55.9, 47.9, 31.8, 29.1, 27.0, 25.1, 19.8, 19.5, 17.8, 16.2; ^{19}F NMR (470.2 MHz, $CDCl_3$) δ -80.24 (t, J=9 Hz, CF_3), -118.39 및 -119.87 (dq, J=295, 9 Hz, $COCF_2$), -125.99 (AB m, CF_2); MS (CI/CH_4) m/z (상대 강도) 683 (MH+, 59), 367 (100). $C_{30}H_{37}F_7N_4O_6 \cdot 1.3\ H_2O$에 대한 분석, 계산치: C, 51.01; H, 5.65; N, 7.92. 실측치: C, 51.34; H, 5.27; N, 7.87.

실시예 7

Boc-Val-$CF2_2CF3_3$의 제조



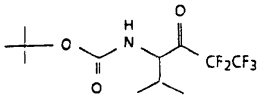
MDL 101,286

Et_2O (14 ㎖)/PhMe (11.3 ㎖) 중의 Boc-Val-OCH_3 (2.27 g, 9.81 밀리몰) 용액을 -50 ℃까지 냉각시켰고 CF_3CF_2I (3.7 ㎖, 31.1 밀리몰, 3.2 당량)로 처리한 다음, -60 ℃까지 추가로 냉각시켰고 메틸리튬-브롬화리튬 착염 (Et_2O 중의 1.5M, 20 ㎖, 30 밀리몰, 3.1 당량)으로 적가 처리 (55 분, -60 -50 ℃)하였다. 생성된 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음 이소프로판올로 적가 처리 (20 분; < -50 ℃)하였다. 30분 동안 교반한 후에 반응 혼합물을 0 ℃까지 가온한 다음 1M $KHSO_4$ (60 ㎖)로 부어 넣었다. 상을 분리하였고 Et_2O (1x50 ㎖)로 수성 상을 추출시켰다. 유기 상을 혼합하였고 건조 ($MgSO_4$)시켰고, 여과시켰고 여액을 진공 (실온, 15 mmHg) 중에 증발시켜 백색 고체를 수득하였다. 조 물질은 전체 영역의 1 %를 초과하는 기타 순도(GC)가 부재하는 3:1의 목적 생성물 : 출발 물질의 비를 나타내었다. 백색 조 고체를 SiO_2 상에서 크로마토그래피 (40 g, 3x6.5 cm; 헥산 (400 ㎖)이어서 400 ㎖의 10 % EtOAc/헥산)시켜 2.20 g (70 % 수율)의 목적 생성물을 수득하였다. 상기 고체를 헥산으로부터 재결정화 (40 ㎖, 환류시킨 다음 0 ℃까지 냉각시킴)시켜 1.62 g (57%)의 순수한 목적 생성물 (MDL 101,286)을 수득하였다 (제1 수확; 모액 중의 잔류 물질); 20 % EtOAc/헥산 중의 R_f = 0.77; Mp 69-70 ℃;

^1H NMR ($CDCL_3$) 5.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.1 (d, 3H, J=6.8 Hz), 0.84 (d, 3H, J=6.9 Hz); ^{19}F NMR ($CDCl_3$) -82.1 (s), -121.4 (d, J=297 Hz), -122.8 (d, J=297 Hz); IR ($CHCl_3$) νmax 3443, 2976, 1753, 1716, 1500, 1369, 1234, 1197, 1163 cm^{-1}; UV (MeOH) λmax 225 nm (ε=754); CIMS (CH_4) m/e (% 상대 강도) 320 (M^+H^+, 100). $C_{12}H_{18}NO_3F_5$에 대한 분석, 계산치: C, 45.14; H, 5.68; N, 4.39. 실측치: C, 45.28; H, 5.71; N, 4.26.

실시예 8

Boc-Val-$CF2_2CF3_3$의 별법 제조



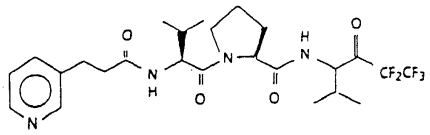
MDL 101,286

교반기, 온도계, 건조 빙 콘덴서, 기체 분산관 및 연속성 N_2 퍼지가 구비된 12 l들이 3구 플래스크에 288.0 g (1.11몰)의 Boc-Val N-메틸-O-메틸히드록삼산과 4.7 l의 무수 Et_2O와의 혼합물을 충전시켰다. 생성된 용액을 -60 65 ℃까지 냉각시켰다. 약 -65 ℃의 온도를 유지시키면서 기체 분산 관을 통해 총 885.2 g (3.60 몰)의 C_2F_5I를 약 30 분에 걸쳐서 용액에 가하였다. 기체 첨가를 완결시킨 즉시 -52 -58 ℃의 반응 온도를 유지시키면서 Et_2O (3.59 몰) 중의 총 2.39 l의 1.5M CH_3Li · LiBr을 1 시간에 걸쳐 가하였다. 약 1/3의 CH_3Li · LiBr이 가해진 후에 침전물이 형성되었지만 첨가 말기에서 완전한 용액이 나타났다. 생성된 용액을 -52 -58 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. GC에 의해 반응물이 모니터링 (MDL 101,286의 R_t = 1.3 분, Boc-Val N-메틸-O-메틸 히드록삼산의 R_t =5.1 분)되었고, 7.2 %의 Boc-Val N-메틸-O-메틸 히드록삼산을 함유하는 것으로 밝혀졌다. -52 -58 ℃의 반응 온도를 유지시키면서 총 255 ㎖ (3.47 몰)의 아세톤을 약 15 분에 걸쳐서 가하였고 생성된 혼합물을 10 분 동안 교반시켰다. 약 0 ℃까지 냉각시켰던, 4.7 l의 0.75 M $KHSO_4$ 함유 22 l들이 플래스크로 혼합물을 급냉시켰다. 유기 층을 분리시켰고 3 l의 H_2O로 세척하였다. 500 g의 $MgSO_4$를 사용하여 유기 층을 건조시켰고 여과시켜 건조화제를 제거하였다. 40 ℃/100 토르에서 여액이 중량 409 g의 반고체가 되도록 농축시켰다. 45 ℃에서 1.2 l의 헥산 중에서 조 물질을 용해시켰고 약 30 분때 걸쳐서 -25 30 ℃까지 서서히 냉각시켰다. 결정화된 고체를 완전히 여과시켰고 -30 ℃에서 250 ㎖의 헥산으로 세척하였다. 수득한 MDL 101,286을 진공 건조 (25 ℃/100 토르)시켜 176.7 g을 수득하였다. 35 ℃/100 토르에서 여액이 중량 153.5 g의 잔사가 되도록 농축시켰다. 쿠겔로어 (Kugelrohr) 증류 장치 상에 상기 물질을 두었고 40 ℃/0.6 토르 이하에서 전구체를 수집하였다. 수용체를 교환하였고 40 60 ℃/0.6 토르에서 총 100.5 g의 조 MDL 101,286을 수집하였다. 약 50 ℃에서 500 ㎖의 헥산 중에서 조 생성물을 용해시켰다. 결정화된 고체를 완전히 여과시켰고 100 ㎖의 냉 (-30 ℃) 헥산으로 세척하였다. 25 ℃/100 토르에서 상기 생성물을 진공 건조시켜, GC에 의해 99.9 % 순도인 총 수율 244.7 g (70 % 수율)에 대한 또다른 68.0 g의 MDL 101,286을 수득하였다.

$C_{12}H_{18}F_5NO_3$ (319.28)에 대한 분석, 계산치: C, 45.14, H, 5.68, N, 4.39; 실측치: C, 45.30, 45.49, H, 5.50, 5.58, N, 4.26, 4.35.

실시예 9

N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드



a) H-Val-$CF2_2CF3_3$ · 염산염의 제조

에틸 아세테이트 (50 ㎖) 중에서 Boc-Val-CF_2CF_3 (350 mg, 1.1 밀리몰)를 용해시키고 0 ℃까지 냉각시킨다. 염화수소 기체로 5 분 동안 처리하고 30 분 동안 교반한다. 진공 중에서 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득한다.

b) Boc-Val-Prp-Val-$CF2_2CF3_3$의 제조

염화메틸렌 (4 ㎖) 중에서 Boc-Val-Pro-OH (314 mg, 1.0 밀리몰)를 용해시키고 N-메틱모르폴린 (252 mg, 2.5 밀리몰)을 가한다 -22 ℃까지 냉각시키고 이소부틸클로로포르메이트 (136 mg, 1.0 밀리몰)를 가한다. 20 분 동안 교반하고 H-Val-CF_2CF_3 · 염산염 (11 밀리몰)을 가한다. -22 ℃에서 1 시간 동안 교반한 다음 실온까지 가온하고 3 시간 동안 교반한다. 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제 (40 %, 에틸 아세테이트/헥산)시켜 표제 화합물 (405 mg)을 수득한다.

c) H-Val-Pro-Val-$CF2_2CF3_3$ · 염산염의 제조

에틸 아세테이트 (50 ㎖) 중에서 Boc-Val-Pro-Val [CF_2CF_3] (385 mg, 0.74 밀리몰)을 용해시키고 0 ℃까지 냉각시킨다. 5 분 동안 염화수소로 처리하고 30분 동안 교반한다. 용매를 진공 중에서 증발시켜 표제 화합물 (334 mg)을 수득한다.

d) N-[2-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드의 제조

염화메틸렌 (15 ㎖) 중에서 3-(3-피리딜) 프로피온산 (174 mg, 1.15 밀리몰) [참조: Walker, F.A. 등, J. Amerr. Chem. Soc., 102, 5530-5538 (1980)]을 현탁시킨다. N-메틸모르폴린 (0.38 ㎖, 3.45 밀리몰) 및 트리에틸아민 (0.32 ㎖, 2.30 밀리몰)을 가하고 생성된 무색 투명한 용액을 -18 ℃까지 냉각시킨다. 이소부틸클로로포르메이트 (0.15 ㎖, 1.15 밀리몰)를 가하고 20 분 동안 교반한다. 이어서, N-메틸모르폴린 (0.13 ㎖, 1.15 밀리몰) 및 H-Val-Pro-Val-CF_2CF_3 · 염산염 (520 mg, 1.15 밀리몰)을 가하고 -20 ℃에서 1 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 추가의 염화메틸렌 (35 ㎖)으로 반응 혼합물을 희석시키고 1N HCl (3 ×20 ㎖), 포화 $NaHCO_3$ (2 × 20 ㎖) 및 염수 (1 ×20 ㎖)로 연속적으로 세척한다. 조 생성물을 건조 및 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피 (75:25의 아세톤:EtOAc)에 의해 조생성물을 정제시켜 표제 화합물을 백색 고체 포말로서 수득한다 (수율: 470 mg, 74 %, 3:1의 LLL:LLD).

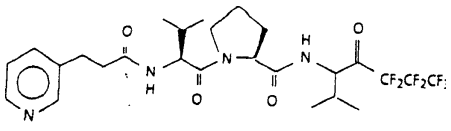
TLC R_f0.42 (3:1의 아세톤:EtOAc);

^{1}H NMR δ 8.49 (br s, 1H, 아릴), 8.45 (br d, 1H, J=4.2 Hz, 아릴), 7.84 (br d, 1/4H, J=7.7 Hz, NH), 7.53 (dt, 1H, J=7.8, 1.7 Hz, 아릴), 7.50 (br d, 3/4H, NH), 7.21 (dd, 1H, J=7.7, 4.8 Hz, 아릴), 6.31 (br d, 3/4H, J=8.9 Hz, NH), 6.24 (br d, 1/4H, J=8.9 Hz, NH), 5.02-4.92 (m, 1H, CH), 4.67 (dd, 1/4H, J=8.1, 2.1 Hz, Pro의 알파 CH), 4.63-4.55 (m, 1 3/4 H, Pro의 알파 CH 및 Val의 알파 CH), 3.87-3.72 및 3.70-3.55 (pr m, 2H, CH_2N), 3.07-2.87 및 2.63-2.50 (pr m, 4H, 아릴 CH_2CH_2CO), 2.50-1.80 (m, 6H, 2Xβ-CH 및 CH_2CH_2), 1.12-0.79 (일련의 d, 12H, 4XCH_3); ^{19}F NMR δ -82.13 (s, CF_3, 주된 이성체), -82.17 (s, CF_3, 소수 이성체), -121.53 및 -122.71 (AB 쿼르텟 , J=295 Hz, CF_2, 소수 이성체), -121.59 및 -122.61 (AB 쿼르텟, J=295 Hz, CF_2, 주된 이성체); MS (EI) *m/z* (상대 강도) 548 (M+, 4), 401 (6), 233 (65), 205 (100), 134 (45), 106 (35), 70 (77).

분석 ($C_{25}H_{33}F_5N_4O_4$ · 0.3 H_2O) C,H,N.

실시예 10

N-[3-(3-피리딜) 프로파노일]-L-발릴-N-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드



a) Boc - Val - Pro - Val - $OCH3_3$ 의 제조

20 ℃에서 이소부틸클로로포르메이트 (1.30 ㎖, 0.01 몰)를 염화메틸렌 중의 Boc - Val - Pro - OH 용액 (3.1 g, 0.01 몰, Advanced ChemTech)에 가하고 20 분 동안 교반한다. 추가 당량의 N - 메틸모르폴린 (1.10 ㎖, 0.01 몰)을 가한다. L - 발린메틸 에스테르 염산염 (1.67 g, 0.01 몰, Aldrich)을 고체로서 1 회에 가한다. - 20 ℃ 에서 추가의 1 시간 동안 반응 혼합물을 교반한 다음 실온까지 가온한다. 추가의 염화메틸렐 (50 ㎖)으로 희석시키고 1N HCl (3 ×50 ㎖), 포화 $NaHCO_3$ (2 ×50 ㎖) 및 염수 (1x50 ㎖)로 세척한다. 생성된 유기 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 포말로서 수득한다 (수율: 4,27 g, 100 %).

TLC R_f 0.33 (3:1 Et_2O-헥산); FT-IR (KBr) 3553, 3537, 3520, 3510, 3310, 2968, 2935, 2876, 1741, 1687, 1631, 1527, 1440, 1390, 1367, 1338, 1309, 1244, 1203, 1172, 1114, 1093, 1043, 1016, 962, 923, 883, 831, 754, 665, 628, 603 cm^{-1}; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (br d, 1H, J=8.4 Hz, NH), 5.24 (br d, 1H, J=11.0 Hz, NH), 4.62 (dd, 1H, J=8.2, 2.9 Hz, Val의 CH), 4.43 (약 dd, 1H, J=8.6, 5.1 Hz, Pro의 CH), 4.30 (dd, 1H, J=9.5, 6.4 Hz, Val의 CH), 3.75-3.70 및 3.63-3.59 (pr m, 2H, CH_2N), 3.7 (s, 3H, OMe), 2.36 (m, 1H, Val의 베타 CH), 2.17-1.91 (m, 5H, CH_2CH_2 및 Val의 베타 CH), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 1.00 (d, 3H, J=6.7 Hz, CH_3), 0.95-0.90 (m, 9H, 3 x CH_3); ^{13}C CMR δ 172.5, 172.1, 170.9, 155.8, 79.5, 77.4, 77.1, 76.9, 76.8, 76.5, 59.9, 57.5, 56.7, 52.0, 47.6, 31.4, 31.0, 28.3, 28.2, 27.1, 25.1, 19.5, 18.9, 17.8, 17.3; MS (CI/CH_4) m/z (상대 강도) 428 (MH^+, 22), 372 (68), 328 (100). $C_{21}H_{37}N_3O_6$에 대한 분석, 계산치: C, 58.99; H, 8.72; N, 9.83. 실측치: C, 58.68; H, 8.79; N, 9.55.

b) Boc - Val - Pro - Val - $CF2_2CF2_2CF3_3$ 의 제조

N_2 하에서 요오드화 퍼플루오로프로필 (6.6 ㎖, 48.0 밀리몰, Aldrich로부터 입수됨, Cu로 안정화됨)을 무수 디에틸 에테르 (100 ㎖)중의 Boc-Val-Pro-Val-OCH_3의 -78 ℃ 용액 (3.8 g, 9.0 밀리몰)에 적가한다. 내부 반응 온도를 -70 ℃이하로 유지시키는 속도로 메틸리튬-브롬화리튬 착염 (28.5 ㎖, 42.0 밀리몰)을 가한다. -78 ℃ 에서 1 시간 동안 반응 혼합물을 교반한 다음, 냉욕을 제거하고 5분 동안 계속 교반한다. 반응 혼합물을 H_2O (100 ㎖)로 부어 넣고 1N HCl로 수성 상을 산성화시킨다. 추가의 디에틸 에테르 (100 ㎖)로 수성 상을 추출시키고 혼합된 에테르성 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시킨다. 진공 중에서 용매를 제거하고 생성된 황색 포말을 섬광 크로마토그래피 (3:1 Et_2O-헥산으로 용출된 4.0 x 25cm 컬럼)에 의해 정제 시켜 표제 화합물을 백색 포말로서 수록한다. (수율: 654 mg, 13 %).

FT-IR (KBr) 3423, 3292, 2972, 2937, 2879, 2823, 2771, 2739, 2253, 1755, 1687, 1635, 1525, 1444, 1392, 1367, 1348, 1313, 1232, 1178, 1126, 1041, 1018, 966, 922, 910, 877, 837, 798, 756, 736, 667, 650, 632, 596 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, 1H, J=8.2 Hz, NH), 5.44 (d, 1H, J=9.2 Hz, NH), 5.02 (dd, 1H, J=7.8, 4.5 Hz, Val의 CH), 4.64 (dd, 1H, J=8.0, 3.0 Hz, Pro 의 CH), 4.30 (dd, 1H, J=9.2, 6.8 Hz, Val의 알파 CH), 3.80-3.74 및 3.66-3.60 (pr m, 2H, CH_2N), 2.31-1.92 (일련의 m, 6H, Val의 베타 CH, CH_2CH_2), 1.44 (s, 9H, t-Bu), 1.02 (d, 3H, J=7.0 Hz, CH_3), 0.98 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH_3), 0.94 (d, 3H, J=6.7 Hz, CH_3), 0.88 (d, 3H, J=6.9 Hz, CH_3); ^{13}C NMR δ 193.3, 193.0, 192.7, 172.9, 171.1, 155.7, 118.7, 115.8, 111.3, 108.9, 108.6, 108.2, 105.9, 79.6, 77.3, 77.2, 76.9, 76.6, 59.7, 59.3, 56.8, 47.8, 31.4, 29.0, 28.3, 26.9, 25.1, 19.9, 19.8, 19.7, 19.5, 19.4, 17.5, 17.4, 16.3, 16.1; ^{19}F NMR (376.3 MHz, $CDCl_3$) δ -80.91 (t, CF_3), -119.03 및 -120.43 (AB 쿼르텟, J=297 Hz, CF_2), -126.62 (s, CF_2); MS (CI/CH_4) m/z (상대 강도) 566 (MH+, 100). HRMS ($C_{23}H_{34}F_7N_3O_5$) (M+) 계산치: 566.2492, 실측치: 566.2475.

c)H-Val-Pro-Val-$CF_2CF_2CF_3$ · 염산염의 제조

에틸 아세테이트 (50 ㎖) 중의 교반된 Boc-Val-Pro-Val-$CF_2CF_2CF_3$ 용액 (0.21 g, 0.37 밀리몰)에 HCl 기체를 버블링시키고 빙수 욕에서 냉각시킨다. 4 분 동안 염화수소 기체로 처리한다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 주위 온도까지 가온한다. 반응 혼합물을 농축시키고 CCl_4와 공비등시킨다. 고진공 하에 두어 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다 (수율: 185 mg, 100 %).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (br s, 2H, NH_2), 7.88 (br s, 1H, NH), 5.70 (m, 1H, CH), 4.89 (m, 1H, CH), 4.16-3.55 (일련의 m, 4H, CH, CH, CH_2N), 2.40-1.94 (일련의 m, 5H, Val의 베타 CH 및 CH_2CH_2), 1.13 (br s, 6H, 2 x CH_3), 1.01 (d, 3H, J=5.8 Hz, CH_3), 0.94 (d, 3H, J=4.8 Hz, CH_3); ^{19}F NMR δ -81.02 (s, CF_3), -120.11 (s, CF_2) -126.75 (s, CF_2).

d) 3-(3-피리딜) 프로파노일 염화물의 제조

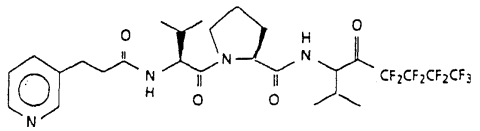
1,2-디클로로에탄 (20 ㎖) 중의 염화 벤질트리에틸암모늄 (1 mg, 0.004 밀리몰) 및 3-(3-피리딜) 프로피온산 (80.2 mg, 0.53 밀리몰)의 교반된 현탁액에 염화티오닐 (0.05 ㎖, 0.53 밀리몰)을 가하고 2.5 시간 동안 환류까지 가열한다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 진공 중에서 농축시킨다. 잔사를 CCl_4와 공비등시키고 진공 하에 둔다. 생성된 산 염화물을 추가의 정제없이 사용한다.

e) N-[3-(3-피리딜) 프로파노일]-L-발릴-N-[3, 3, 4, 4, 5, 5, 5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드의 제조

염화메틸렌 (10 ㎖) 중의 H-Val-Pro-Val-$CF_2CF_2CF_3$ · 염산염 (185 mg, 0.31 밀리몰)을 용해시키고 교반 하에 -20 ℃ 까지 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 (0.2 ㎖, 2.0 밀리몰)을 가한 직후 내부 반응 온도를 -10 ℃ 이하로 유지시키는 속도로 염화메틸렌 (5 ㎖) 중의 3-(3-피리딜)프로파노일 염화물을 적가한다. 첨가를 완결한 후 반응 혼합물을 실온까지 가온한다. 실온에서 1.5 시간 후에 염화메틸렌 (20 ㎖)으로 반응 혼합물을 희석시키고 1N HCl (2 × 20 ㎖), 포화 $NaHCO_3$ (2 × 20 ㎖) 및 염수 (1 × 20 ㎖)로 세척한다. 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 중의 농축에 의해 조 형태의 표제 생성물을 수득한다. 조 생성물을 즉시 섬광 크로마토그래피 (1:27 MeOH-CH_2Cl_2로 용출된 2 ×15cm 컬럼)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 수득한다.

실시예 11

N-[3-(3-피리딜) 프로파노일]-L-발릴-N-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드



a) Boc-Val-Pro-Val [$CF2_2CF2_2CF2_2CF3_3$]의 제조

N2 하에서 요오드화 퍼플루오로부틸 (7.6 ㎖, 48.0 밀리몰, Aldrich로부터 입수됨)을 무수 디에틸 에테르 (100 ㎖) 중의 Boc-Val-Pro-Val [CO_2CH_3]의 -78 ℃ 용액 (3.8 g, 9.0 밀리몰)에 적가한다. 내부 반응 온도를 -70 ℃ 이하로 유지시키는 속도로 메틸리튬-브롬화리튬 착염 (28.5 ㎖, 42.0 밀리몰)을 가한다. -78 ℃에서 1 시간 동안 반응 혼합물을 교반한 다음, 냉욕을 제거하고 5 분 동안 계속 교반한다. 반응 혼합물을 H_2O (100 ㎖)로 부어 넣고 1N HCl로 수성 상을 산성화시킨다. 추가의 디에틸 에테르 (100 ㎖)로 수성 상을 추출시키고 혼합된 에테르성 추출물을 건조 ($MgSO_4$)시킨다. 진공 중에서 용매를 제거하고 생성된 황색 조 오일을 섬광 크로마토그래피 (3:1 Et_2O-헥산으로 용출된 4.0 × 25cm 컬럼)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 백색 포말로서 수득한다 (수율: 493 mg, 9 %).

FT-IR (KBr) 3421, 3292, 2972, 2937, 2879, 2773, 1755, 1687, 1637, 1525, 1444, 1392, 1367, 1309, 1238, 1174, 1138, 1093, 1043, 1016, 960, 927, 875, 848, 744, 709, 690, 667, 653, 632, 599, 574 cm^{-1}; ^{13}C NMR δ 173.0, 170.9, 155.7, 79.7, 77.2, 77.1, 76.9, 76.6, 59.7, 59.3, 56.8, 47.8, 31.3, 28.9, 28.3, 26.7, 25.1, 19.8, 19.5, 17.4, 16.2; ^{19}F NMR (376.2 MHz, $CDCl_3$) δ -81.35 (s, CF_3), -118.27 및 -119.91 (AB 쿼

르텟, J=297 Hz, CF_2), -123.09 (s, CF_2), -125.97 (s, CF_2); MS (CI/CH_4) m/z (상대 강도) 616 (MH^+, 68), 560 (100), 516 (31). $C_{24}H_{34}F_9N_3O_5$에 대한 분석, 계산치: C: 46.83; H, 5.57; N, 6.83. 실측치: C, 46.32; H, 5.65; N, 6.66. HRMS ($C_{24}H_{34}F_9N_3O_5$) (M^+) 계산치 616.2433, 실측치 616.2435.

b) H-Val-Pro-Val-CF2 $_2$CF2$_2$ CF2$_2$ CF3$_3$ · 염산염의 제조

에틸 아세테이트 (50 ㎖) 중의 교반된 Boc-Val-Pro-Val-CF $_2$CF$_2$ CF$_2$ CF$_3$ 용액 (245 mg, 0.40 밀리몰)에 HCl 기체를 버블링시키고 빙수 욕에서 냉각시킨다. 4분 동안 염화수소 기체로 처리한다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 주위 온도까지 가온한다. 반응 혼합물을 농축시키고 CCl_4와 공비등시킨다. 고진공하에 두어 표제 화합물을 수득한다.

c) N-[3-(3-피리딜) 프로파노일]-L-발릴-N-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소헥실]-L-프롤린아미드의 제조

염화메틸렌 (10 ㎖) 중의 H-Val-Pro-Val-CF $_2$CF$_2$ CF$_2$ CF$_3$ · 염산염 (221.0 mg, 0.40 밀리몰)을 용해시키고 교반하에 -20 ℃까지 냉각시킨다. N-메틸모르폴린 (0.2 ㎖, 2.0 밀리몰)을 가한 직후 내부 반응 온도를 -10 ℃ 이하로 유지시키는 속도로 염화메틸렌 (5 ㎖) 중의 3-(3-피리딜)프로파노일 염화물을 적가한다. 첨가를 완결한 후 반응 혼합물을 실온까지 가온한다. 실온에서 1.5 시간 후에 염화메틸렌 (20 ㎖)으로 반응 혼합물을 희석시키고 1N HCl (2 × 20 ㎖), 포화 $NaHCO_3$ (2 × 20 ㎖) 및 염수 (1 x 20 ㎖)로 세척한다. 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 중의 농축에 의해 조 형태의 표제 생성물을 수득한다. 조 생성물을 즉시 섬광 크로마토그래피 (1:27 MeOH-CH_2Cl_2로 용출된 2 x 15cm 컬럼)에 의해 정제시켜 표제 화합물을 수득한다.

추가의 양태에서, 본 발명은 호중구 관련 염증성 질병 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 (I)-(IV) 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 호중구 관련 염증성 질병 환자의 치료 방법을 제공한다. 용어 "호중구 관련 염증성 질병"은 호중구의 염증 부위로의 이행 및 생물학적 상의 단백질 분해성 퇴화에서의 호중구 관여에 의해 특징지어진 질병 또는 상태를 의미한다. 그를 위해 화학식 (I)-(IV)의 화합물에 의한 치료가 특히 유용할 호중구 관련 염증성 질병은 하기를 포함한다: 기종, 낭포성 섬유증, 성인 호흡 고통 증상, 패혈증, 만성 기관지염, 염증성 장 질병 (특히 궤양성 대장염 또는 크론병), 이화된 맥관내 응고, 통풍 및 변형 관절염. 호중구 관련 염증성 질병의 치료 용으로 특히 바람직한 화학식 (I)-(IV)의 화합물은 하기를 포함한다:

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[4-(4-모르폴리닐카르보닐)벤조일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,5-헵타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,5,5,6,6,6-노나플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소펜틸]-L-프롤린아미드;

N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸 -D,L-1,2,3,4-테트라히드로-3-이소퀴놀린아미드; 및

N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸-L-티아졸리딘-4-카르복실산.

본원에서 사용한 바와 같은 용어 "환자"는 특별한 염증성 질병 상태에 있는 포유류와 같은 온혈 동물을 의미한다. 기니아 피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 말, 소, 양 및 인간이 용어의 의미 범위 내에서 동물의 예임을 이해한다.

용어 "치료학적 유효량"은 호중구 관련 염증성 질병과 관련있는 증상의 경감을 제공함에 있어서, 환자에게 단독 또는 복합 제형 투여 중에 유효한 양을 의미한다. 본원에서 사용한 바와 같은, 호흡 질병의 "증상 경감"은 치료 부재시 기재된 것 이상의 위중 저하를 의미하고 질병의 완전 제거 또는 치료를 나타낼 필요는 없다. 치료학적 유효량 또는 복용량을 결정함에 있어서, 하기를 포함하지만 이들로만 제한되지 않는 다수의 인자는 소속 진단 학자에 의해 간주된다: 환자의 체격, 연령 및 포괄적 건강; 수반된 특이 질병; 질병의 정도 또는 병발 또는 위중; 환자 개인의 반응, 투여된 특별 화합물; 투여 양상; 투여된 제제의 생물학적 유용성 특징; 선택된 복용량 섭생; 수반 약제의 사용; 및 기타 관련 환경.

치료학적 유효량의 화학식 (I)-(IV) 화합물은 약 0.1-약 100 mg/체중 kg/일로 변하는 것으로 기대된다. 바람직한 양은 약 0.5-약 10 mg/kg/일로 변하는 것으로 기대된다.

본 발명의 화합물은 엘라스타제, 특히 인간 호중구 일라스타제의 고잠재성 억제제이다. 본 발명의 화합물이 효소 엘라스타제를 통해 이들의 억제 효과를 나타내고 이에 의해 하기를 포함하지만 이들로만 제한되지 않는 엘라스타제 매개된 질병에 대한 경감을 제공하는 것으로 밝혀졌다: 기종, 낭포성 섬유증, 성인 호흡 고통증상, 만성 기관지염, 염증성 장 질병, 패혈증, 이화된 맥관내 응고, 통풍 및 변형 관절염. 그러나, 최종 사용 적용에서의 그것의 효과를 설명하기 위해 본 발명이 임의의 특별 이론 또는 제안된 기전에 의해 제한되지 않는 것은 이해된다.

상기 기술한 질병 상태의 환자의 치료를 수행함에 있어서, 화학식 (I)-(IV)의 화합물은 유효량의 생물학적으로 유용한 화합물을 제조하는, 경구적, 에어로졸 및 비경구적 경로를 포함하는 임의의 제형 또는 양상으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I)-(IV)의 화합물은 경구로, 분무 주입법에 의해, 피하로, 근육 내로, 정맥내로, 경피로, 비 내로, 직장으로, 국소적으로 등으로 투여될 수 있다. 경구 또는 에어로졸 투여는 통상적으로 바람직하다. 제형 제조 분야의 기술자는 선택된 화합물의 특별한 특징, 치료하려는 질병 상태, 질병 단계 및 기타 관련 환경에 따라 적합한 투여 제형 및 양상을 용이하게 선택할 수 있다 [참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)].

화합물은 단독 투여될 수 있거나, 그 비율 및 성질이 선택된 화합물의 가용성 및 화학적 특성, 선택된 투여 경로, 및 표준 제약 실행에 의해 결정된 제약학적 허용성 합체 또는 부형제와 혼합하여 제약 조성물 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 그 자체가 유효한 동안, 안정성, 결정화의 편리성, 증진된 가용성 등의 목적을 위해, 예를 들면 산부가 염과 같은 이들의 제약학적 허용성 염의 형태로 제형 및 투여될 수 있다.

또다른 양태에서, 본 발명은 화학식 (I) - (IV)의 화합물을 혼합물로 또는 1종 이상의 불활성 담체와 결합하여 함유하는 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 예를 들면, 분석 기준으로서, 체적 부하물을 형성하는 편리한 수단으로서, 또는 제약 조성물로서 유용하다. 화학식 (I) - (IV)의 화합물의 분석 가능한 양은 당해 분야의 숙련가들에게 널리 공지되고 이해된 바와 같은 표준 분석 공정 및 기술에 의해 용이하게 측정 가능한 양이다. 화학식 (I) - (IV)의 화합물의 분석 가능한 양은 통상 약 0.001 - 약 75 중량%의 조성물로 변할 것이다. 불활성 담체는 퇴화하지 않거나, 화학식 (I) - (IV)의 화합물과 공유 반응하는 임의의 물질일 수 있다. 적합한 불활성 담체의 예는 물; 통상 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석에서 유용한 것과 같은 수성 완충액; 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 헥산 등과 같은 유기 용매; 및 제약학적 허용성 담체 또는 부형제이다.

보다 특히, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식 (I) - (IV)의 화합물을 혼합하여, 또는 1종 이상의 제약학적 허용성 담체 또는 부형제와 결합하여 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

제약 조성물은 제약 분야에 널리 공지된 방법으로 제조된다. 담체 또는 부형제는 활성 성분을 위한 비히클 또는 매체로서 작용할 수 있는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 적합한 담체 또는 부형제는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 제약 조성물은 경구적, 비경구적 또는 국소적 용도 용으로 적용될 수 있고 정제, 캡슐제, 좌제, 액제, 현탁제 등의 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 예를 들면, 불활성 희석제와 함께 또는 식용 합체와 함께 경구 투여될 수 있다. 이들은 젤라틴 캡슐 내에 밀봉될 수 있거나 정제로 압착될 수 있다. 치료학적 경구 투여의 목적을 위해, 화합물은 부형제에 혼입될 수 있고 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭시르제, 현탁액제, 시럽제, 오블라제, 츄잉 검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제제는 본 발명의 화합물, 활성 성분 4 % 이상을 함유해야 하지만, 특별 제형에 따라 변할 수 있고 편리하게는 4 - 약 70 중량%의 단위일 수 있다. 조성물에 존재하는 화합물의 양은 적합한 제형이 수득될 정도의 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 경구 제형 단위 형태가 본 발명의 화합물 5.0 - 300 mg을 함유하도록 제조된다.

정제, 필제, 캡슐제, 트로키제 등은 또한 1종 이상의 하기 보조제를 함유할 수 있다: 미세 결정 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 유당과 같은 부형제; 알긴산, 프리모겔 (Primogel), 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스 (Sterotex)와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활주제. 또한, 자당 또는 사카린과 같은 감미료 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 가할 수 있다. 제형 단위 형태가 캡슐제인 경우, 그것은 상기 형태의 물질에 더하여, 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방유와 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 기타 제형 단위 형태는 예를 들면, 코팅물로서 제형 단위의 물리적 형태를 개질시키는 기타의 다양한 물질을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 또는 필제는 당, 셸락 또는 기타 장용피제로 코팅될 수 있다. 시럽은 본 화합물에 더하여, 감미료로서 자당, 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다. 이들 다양한 조성들을 제조하는데 사용된 물질은 제약학적으로 순수해야 하고 사용된 양으로 무독성이어야 한다.

치료학적 비경구적 투여의 목적을 위해, 본 발명의 화합물은 용액 또는 현탁액에 혼입될 수 있다. 이들 제제는 본 발명의 화합물 0.1 % 이상을 함유해야 하지만, 이의 0.1 - 약 50 중량%로 변할 수 있다. 그러한 조성물에 존재하는 본 발명의 화합물의 양은 적합한 제형이 수득될 정도의 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 비경구적 제형 단위가 본 발명의 화합물 5.0 - 100 mg을 함유하도록 제조한다.

화학식 (I) - (IV)의 본 발명의 화합물은 또한 에어로졸에 의해 투여될 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드성 성질의 시스템으로부터 가압된 패키지로 이루어지는 시스템까지의 다양한 시스템을 나타내기 위해 사용된다. 운반은 액화된 또는 압축된 기체에 의해, 또는 활성 성분을 투약하는 적합한 펌프 시스템에 의해 수행될 수 있다. 화학식 (I) - (IV)의 화합물의 에어로졸은 단일 상, 2상 또는 3상 시스템으로 운반되어 활성 성분을 운반할 수 있다. 에어로졸의 운반은 필수적인 용기, 활성제, 밸브, 부 용기 등을 포함한다. 바람직한 에어로졸은 당해 분야의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

화학식 (I) - (IV)의 본 발명의 화합물은 또한 국소 투여될 수 있고, 국소 투여된 경우 담체는 용액, 연고 또는 겔 기재를 적합하게 함유할 수 있다. 예를 들면, 기재는 1종 이상의 하기를 함유할 수 있다: 석유, 라놀린롤린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광유, 물 및 알콜과 같은 희석제, 및 유화제 및 안정제. 국소적 제형은 화학식 (I)의 농축물 또는 이의 제약학적 염 약 0.1 - 약 10% w/v(중량/단위 체적)를 함유할 수 있다.

용액 또는 현탁액은 또한 1종 이상의 하기 보조제를 함유할 수 있다. 주사 용수, 영수 용액, 비휘발성 유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 살균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨과 같은 산화 방지제, 에틸렌 디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트 또는 인산염과 같은 완충액; 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은 긴장성 조정제. 비경구적 제제는 유리 또는 플래스틱제 앰플, 1 회용 주사기 또는 복합 제형 바이알에서 밀봉될 수 있다.

인간 호중구 엘라스타제는 상업적으로 입수 가능한 N - MeOSuc - Ala - Ala - Pro - Val - p - 니트로아닐리드를 기질로서 사용하여 진공 중에서 분석된다. 분석 완충액, pH 및 분석 기술은 문헌 [참조: Mehdi 등, Biochermical and Biophysical Research Communications, 166, 595 (1990)]에 기술된 것들과 유사하다. 효소는 최근에 상업적으로 입수 가능해졌지만 인간 정자로부터 정제된다. 직접 억제제의 운동학적 특징화는 딕슨 플럿 (Dixon plot)의 수단에 의해서인 반면, 느린 - 및/또는 밀착된 - 결합 억제제의 특징화는 윌리엄스 및 모리슨 (Williams & Morrison)에 의해 검토된 데이터 분석 기술을 이용하였다. 엘라스타제의 고감성 및 편리한 기질의 합성 및 분석적 사용은 문헌 [참조: J. Bieth, B. Spiess 및 C.G. Wermuth, Biochemical Medicine, 11 (1974) 350 - 375]에 기술된다. 표 2는 엘라스타제를 억제할 수 있는 선택된 본 발명 화합물의 능력을 요약한다. 이 표의 목적을 위해, MCBz는 4 - (4 - 모르폴리닐카르보닐) 벤조일을 의미하고 Pyr은 3 - (3 - 피리딜)프로파노일을 의미한다.

표 2

화합물	효소 인간 호중구 엘라스타제 Ki(nM)
Boc-Val-Pro-Val-$CF_2CF_2CF_3$	490
Boc-Val-Pro-Val-$CF_2CF_2CF_2CF_3$	590
MCBz-Val-Pro-Val-$CF_2CF_2CF_3$	18
Pyr-Val-Pro-Val-CF_2CF_3	29

생체내 분석

설치류에서 HNE의 기관내 점안법은 기관지 세정액 (" BAL")에서 헤모글로빈 (" Hgb")을 측정함으로써 용이하게 정

량될 수 있는 급성 폐 손상을 초래한다 [참조: Fletcher, D.S. 등, Am. Rev. Resp. Dis. 141,672-677 (1990)]. 생체내 인간 호중구엘라스타제 (" HNE")의 폐동맥 출혈 및/또는 느린 억제를 저하시키기 위한 화학식 (I)-(IV) 화합물의 효능은 문헌 [참조: Fletcher, D.S 등, 동일 문헌 및 Shah, S.K. 등, J. Med, Chem. 35, 3745-3754 (1992)]에 설명된 바와 같은 설치류에서 폐동맥 출혈 모델에 의해 나타날 수 있다.

예를 들면, 햄스터는 HNE (20μg, 기관내 투여)에 의한 챌린지 30 분 전에 N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드(" Pyr-Val-Pro-Val-CF_2CF_3") (10mg/kg, 25mg/kg 또는 50 mg/kg, 경구 투여)에 의해 전처리될 수 있다. 동물은 챌린지 1 시간 후에 희생될 수 있다. HNE에 의한 기관내 챌린지 이전에 경구 투여량 25 mg/kg의 Pyr-Val-Pro-Val-CF_2CF_3가 제공된 햄스터에 대해, BAL Hgb에 의해 측정된 바와 같은 HNE 유도된 폐동맥 출혈의 67 ±6 % 억제가 주지되었다.

서열 목록

(1) 종합 정보:

(i) 출원인:

(A) 명칭: 메렐 다우 파마슈티칼스 인크.

(B) 가: 이스트 갈브레이스 로드 2110

(C) 도시: 신시내티

(D) 주: 오하이오

(E) 국가: 미합중국

(F) 우편 번호 (ZIP): 45215

(G) 전화 번호: 513-948-7960

(H) 텔레팩스: 513-948-7961

(I) 텔렉스: 214320

(ii) 발명의 명칭: 엘라스타제의 퍼플루오로알킬 케톤 억제제 및 이들의 제조 방법

(iii) 서열의 갯수: 6

(iv) 컴퓨터 판독 형태:

(A) 미디엄 타입: 플로피 디스크

(B) 컴퓨터: IBM PC 겸용식

(C) 운영 체계: PC-DOS/MS-DOS

(D) 소프트웨어: 릴리즈 #1.0, 버전 #1.30 (EPO)으로 특허

(2) SEQ ID NO:1에 대한 정보:

(i) 서열 특성:

(A) 길이: 4 아미노산

(B) 타입: 아미노산

(D) 토폴로지: 선형

(ii) 분자 타입: 펩티드

(xi) 서열 설명: SEQ ID NO:1:

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

(2) SEQ ID NO:2에 대한 정보.

(i) 서열 특성.

(A) 길이: 4 아미노산

(B) 타입: 아미노산

(D) 토폴로지: 선형

(ii) 분자 타입: 펩티드

(xi) 서열 설명: SEQ ID NO:2:

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

(2) SEQ ID NO:3에 대한 정보:

(i) 서열 특성:

(A) 길이: 4 아미노산

(B) 타입: 아미노산

(D) 토폴로지: 선형

(ii) 분자 타입: 단백질

(xi) 서열 설명: SEQ ID NO:3:

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

(2) SEQ ID NO:4에 대한 정보:

(i) 서열 특성:

(A) 길이: 4 아미노산

(B) 타입: 아미노산

(D) 토폴로지: 선형

(ii) 분자 타입: 펩티드

(xi) 서열 설명: SEQ ID NO:4:

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

(2) SEQ ID NO:5에 대한 정보

(i) 서열 특성:

(A) 길이. 4 아미노산

(B) 타입: 아미노산

(D) 토폴로지: 선형

(ii) 분자 타입: 펩티드

(xi) 서열 설명: SEQ ID NO:5:

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

(2) SEQ ID NO:6에 대한 정보.

(i) 서열 특성:

(A) 길이. 4 아미노산

(B) 타입: 아미노산

(D) 토폴로지· 선형

(ii) 분자 타입: 펩티드

(xi) 서열 설명: SEQ ID NO:6:

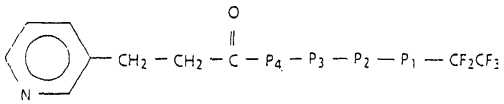
Xaa Xaa Xaa Xaa

1

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식의 화합물(SEQ. ID. NO.4), 또는 이들의 수화물, 동배체 또는 제약학적 허용성 염:



(SEQ. ID NO. 4)

상기 식에서,

P_1 은 Ala, Val, Nva, bVal, Leu, Ile 또는 Nle 이고;

P_2는 알파 아미노기의 질소가 R기에 의해 치환될 수 있고, 여기에서 R은 C_{1-6} 알킬, C_{3-12} 시클로알킬, C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, C_{4-11} 비시클로알킬, C_{4-11} 비시클로알킬 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 헤테로시클로알킬, C_{3-7} 헤테로시글로알킬 C_{1-6} 알킬, C_{5-9} 헤테로아릴, C_{5-9} 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬, 융합된 C_{6-10} 아릴 C_{3-12} 시클로알킬, 융합된 C_{6-10} 아릴 C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬, 융합된 C_{5-9} 헤테로아릴 C_{3-12} 시클로알킬, 또는 융합된 C_{5-9} 헤테로아릴 C_{3-12} 시클로알킬 C_{1-6} 알킬인 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, NVa, bVal, Met, Nle, Gly, Phe, Tyr, Trp 또는 Nal (1)이거나, 또는

P_2는 Pro, Ind, Tic 또는 Tca이고;

P_3은 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal 또는 Nle이고;

P_4는 Ala, bAla, Leu, Ile, Val, Nva, bVal, Nle 또는 단일 결합이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, P_1이 Val 또는 Nva이고; P_2는 Pro, Tic 또는 Tca이고; P_3은 Val, Nva, Ala 또는 bAla이고; P_4는 Ala 또는 단일 결합인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, P_1이 Val이고; P_3은 Val이고 P_4는 단일 결합인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 화합물이 N-[3-(3-피리딜)프로파노일]-L-발릴-N'-[3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(1-메틸에틸)-2-옥소부틸]-L-프롤린아미드인 화합물.

청구항 5.

임의적으로 제약학적 허용성 담체와 함께 제1항 내지 제4항 중 어느한 항에서 청구한 화합물을 포함하는, 인간 호중구 엘라스타제 억제제의 제조를 위한 제약 조성물.

청구항 6.

임의적으로 제약학적 허용성 담체와 함께 제1항 내지 제4항 중 어느한 항에서 청구한 화합물을 포함하는, 호중구 관련 염증성 질병의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 7.

임의적으로 제약학적 허용성 담체와 함께 제1항 내지 제4항 중 어느한 항에서 청구한 화합물을 포함하는, 기종의 치료를 위한 제약 조성물.