



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년04월02일
<i>C07C 311/32</i> (2006.01)	(11) 등록번호	10-0701811
<i>A61K 31/00</i> (2006.01)	(24) 등록일자	2007년03월26일
<i>A61K 35/00</i> (2006.01)		

(21) 출원번호	10-2004-7019250	(65) 공개번호	10-2005-0004250
(22) 출원일자	2004년11월26일	(43) 공개일자	2005년01월12일
심사청구일자	2005년03월16일		
번역문 제출일자	2004년11월26일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/016336	(87) 국제공개번호	WO 2003/101382
국제출원일자	2003년05월23일	국제공개일자	2003년12월11일

(30) 우선권주장 60/383,996 2002년05월29일 미국(US)

(73) 특허권자 머크 앤드 캄파니 인코포레이티드
 미국 뉴저지 07065 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

(72) 발명자 송유생
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

 채프만케빈
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

 싱슈래쉬
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

 구오지안
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

 팻체트아더에이
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애브뉴 126

(74) 대리인 김영관
 장훈
 신현문
 홍동오
 정상구
 이범래

심사관 : 강영진

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 탄저병의 치료 및 치사 인자의 억제에 유용한 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 조성물을 투여하여 탄저병을 치료하거나 또는 치사 인자를 억제하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 탄저 감염증에 관련된 기타 병리상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

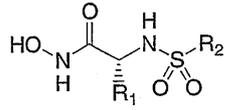
N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드; 및

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰닐)]아미노-3-(S)-사이클로프로필부티르아미드로 이루어진 그룹 및 아래의 표 1 및 표 2로부터 선택되는 화합물; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물.

표 1a



실시예 번호	R1	R2
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

표 1b

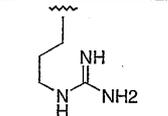
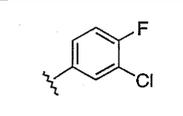
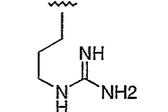
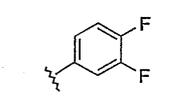
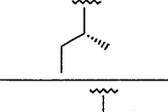
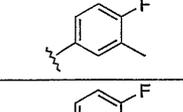
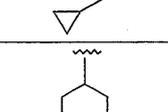
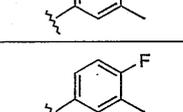
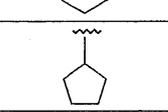
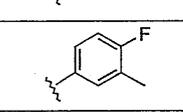
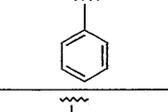
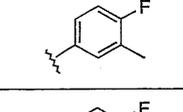
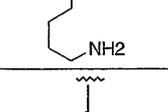
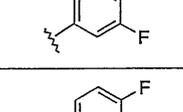
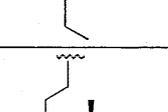
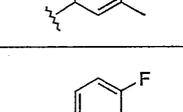
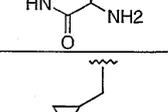
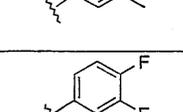
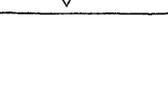
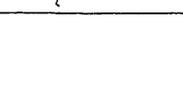
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

표 1c

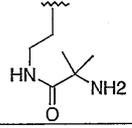
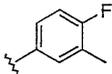
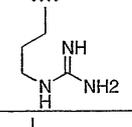
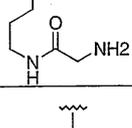
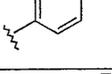
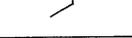
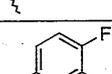
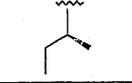
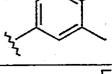
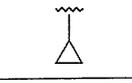
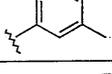
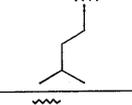
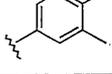
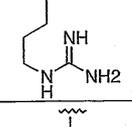
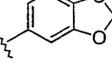
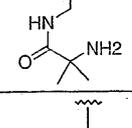
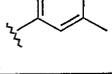
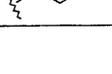
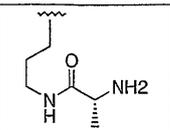
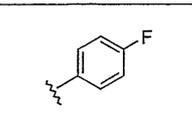
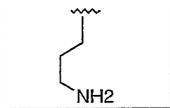
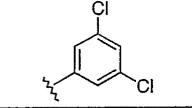
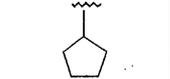
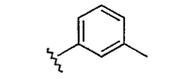
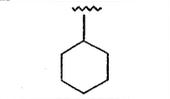
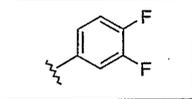
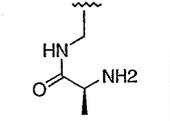
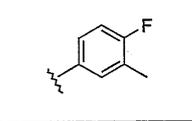
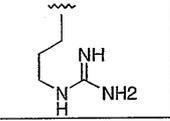
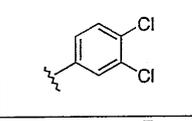
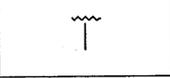
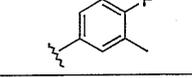
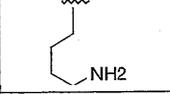
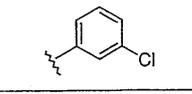
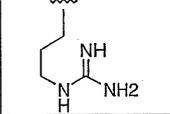
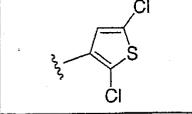
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

표 1d

31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

표 1e

41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
50		

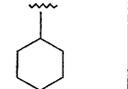
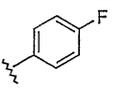
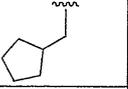
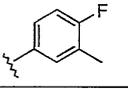
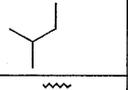
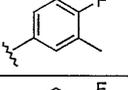
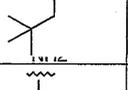
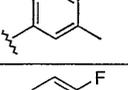
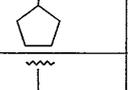
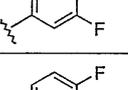
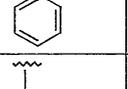
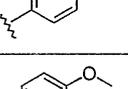
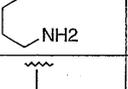
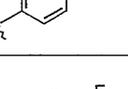
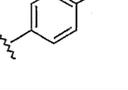
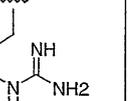
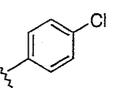
52		
53		
54		
55		
57		
58		
59		
60		
61		

표 1g

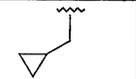
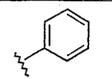
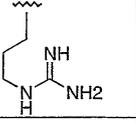
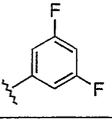
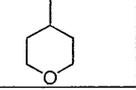
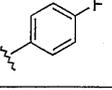
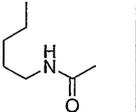
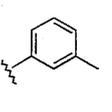
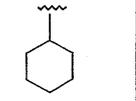
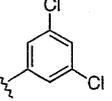
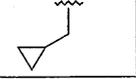
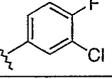
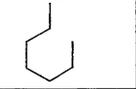
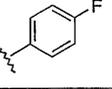
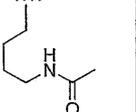
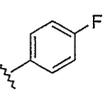
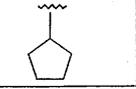
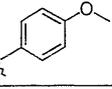
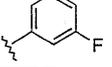
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		

표 1h

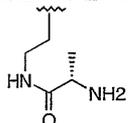
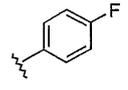
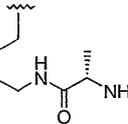
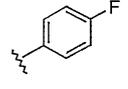
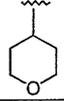
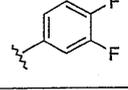
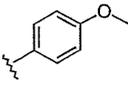
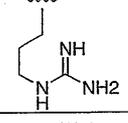
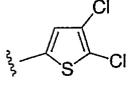
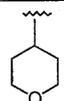
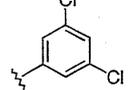
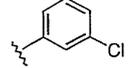
72		
73		
74		
76		
77		
78		
79		

표 1i

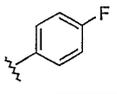
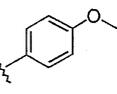
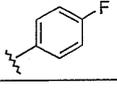
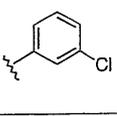
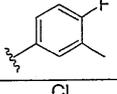
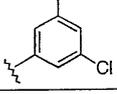
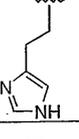
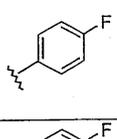
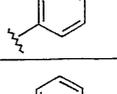
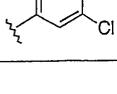
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		

표 1j

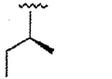
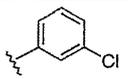
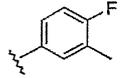
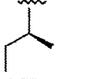
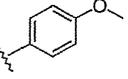
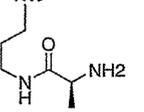
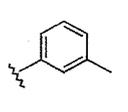
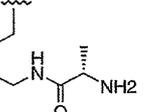
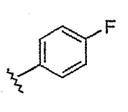
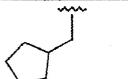
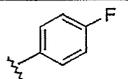
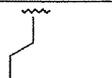
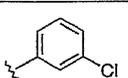
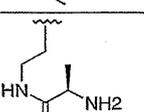
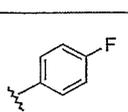
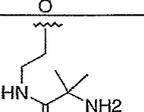
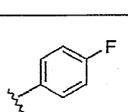
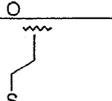
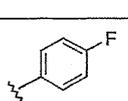
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		

표 1k

102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		

표 11

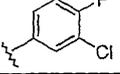
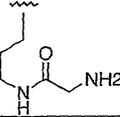
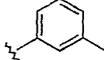
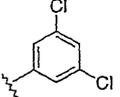
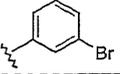
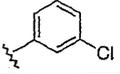
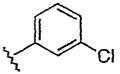
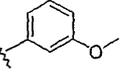
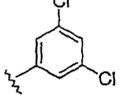
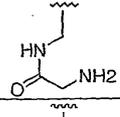
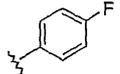
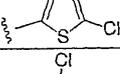
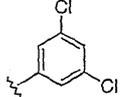
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

표 1m

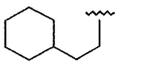
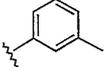
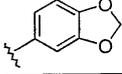
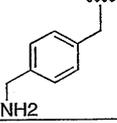
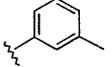
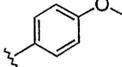
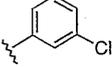
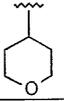
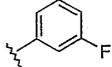
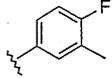
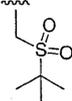
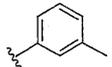
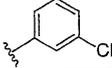
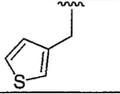
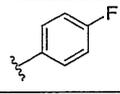
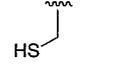
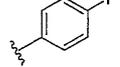
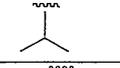
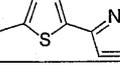
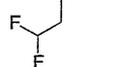
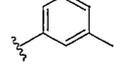
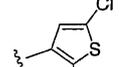
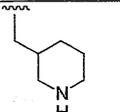
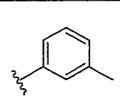
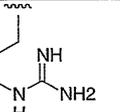
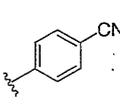
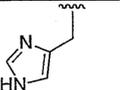
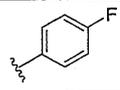
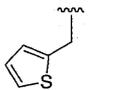
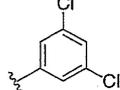
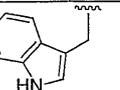
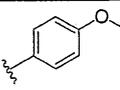
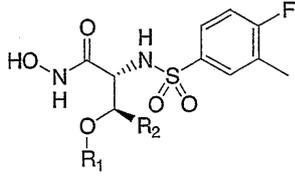
125		
126		
127		
128		
129		
130		
132		
133		
134		

표 1n

135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		



실시에 번호	R1	R2
146		Me
147		Me
148		Me
149		H
150		Me
151		Me
152		Me
153		Me

청구항 7.

제6항에 있어서, N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-(S)-사이클로프로필부티르아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물.

청구항 8.

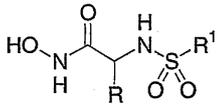
제7항에 있어서, N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드; 또는

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물.

청구항 9.

치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 탄저병 치료용 약제학적 조성물.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R¹은 C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로아릴 또는 C₅₋₁₀ 헤테로사이클릴이고, 이때 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 R^a의 1 내지 3개의 그룹으로 치환되거나 비-치환되고;

R^a는 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, OH, 아릴(C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₆)알콕시(C₁₋₆)알킬, 할로(C₁₋₆)알킬, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디-N-(C₁₋₆)알킬아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카복시, 카복시 염, 카복시 에스테르, 카바모일, 모노- 및 디-N-(C₁₋₆)알킬카바모일, (C₁₋₆)알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 우레이도, 구아니디노, 설포닐아미노, 아미노설포닐, (C₁₋₆)알킬티오, (C₁₋₆)알킬설피닐, (C₁₋₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴(C₁₋₆)알킬이고;

R은 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₅₋₁₀ 헤테로아릴 또는 C₅₋₁₁ 헤테로사이클릴이고, 이때 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 R^a의 1 내지 3개의 그룹으로 치환되거나 비-치환되고, 상기 알킬은 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁₋₆)알킬티오, 시아노, 헤테로아릴, 구아니디노, ((1-아미노에틸)카보닐)아미노, ((아미노메틸)카보닐)아미노, ((2-아미노)프로프-2-일)카보닐)아미노, 아세트아미도, 4-(아미노메틸)페닐, 티오, t-부틸 설포닐, (C₂₋₆)알케닐티오, (C₂₋₆)알킬닐티오, 아미노, 모노- 또는 디-(C₁₋₆)알킬아미노, 아릴티오, 헤테로사이클릴티오, (C₁₋₆)알콕시, 아릴(C₁₋₆)알콕시, 아릴(C₁₋₆)알킬티오, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 카복시 및 이의 에스테르, 하이드록시 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 치환되거나 비-치환된다.

청구항 10.

삭제

청구항 11.

제9항에 있어서, 화합물이 N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

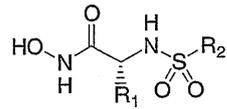
N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드; 및

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-(S)-사이클로프로필부티르아미드로 이루어진 그룹 및 아래의 표 1 및 표 2로부터 선택되는 화합물; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물인 약제학적 조성물.

표 1a



실시예 번호	R1	R2
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

표 1b

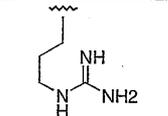
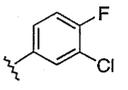
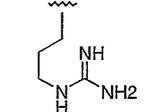
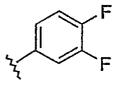
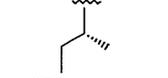
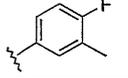
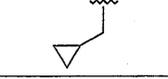
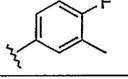
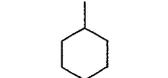
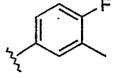
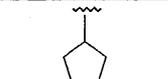
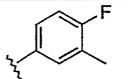
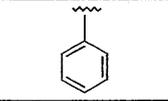
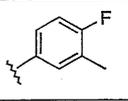
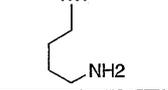
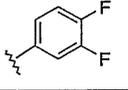
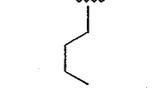
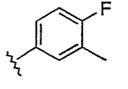
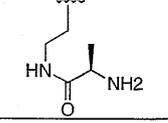
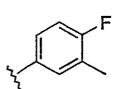
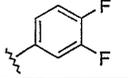
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

표 1c

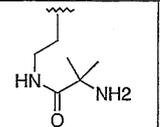
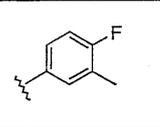
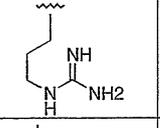
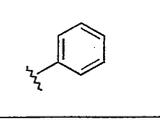
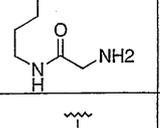
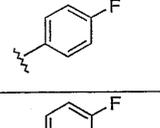
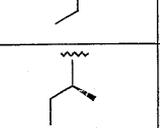
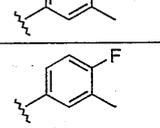
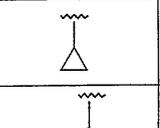
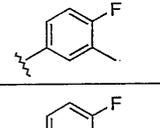
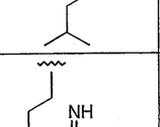
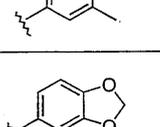
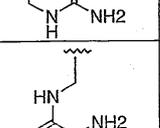
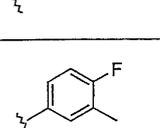
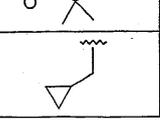
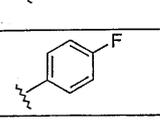
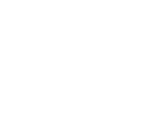
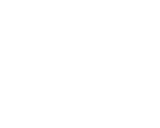
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

표 1d

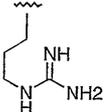
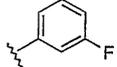
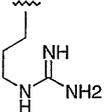
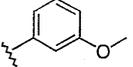
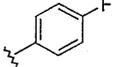
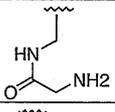
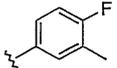
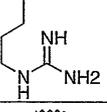
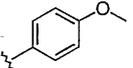
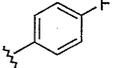
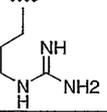
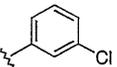
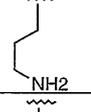
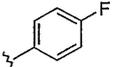
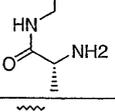
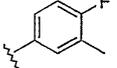
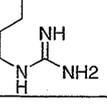
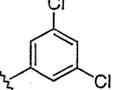
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

표 1e

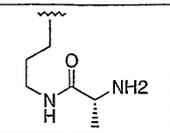
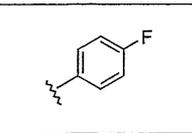
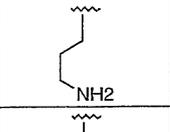
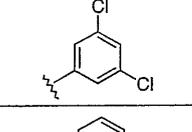
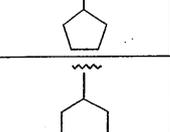
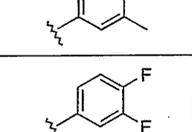
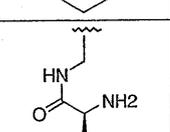
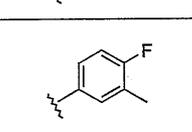
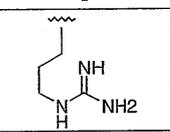
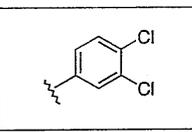
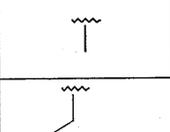
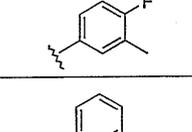
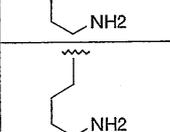
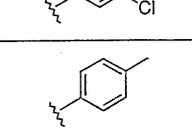
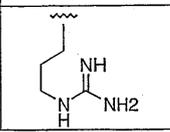
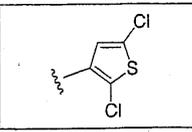
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		

표 1f

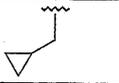
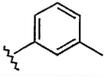
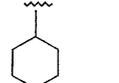
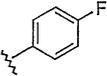
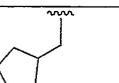
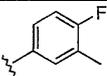
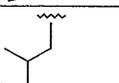
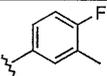
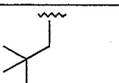
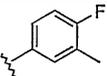
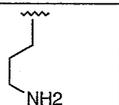
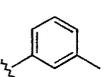
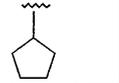
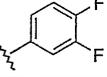
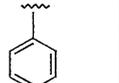
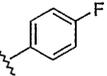
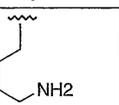
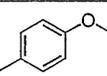
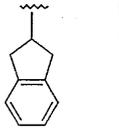
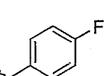
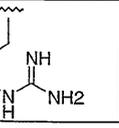
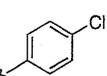
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

표 1g

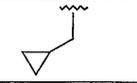
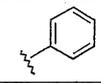
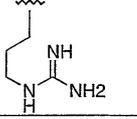
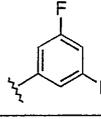
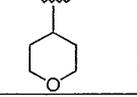
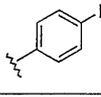
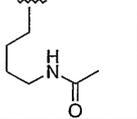
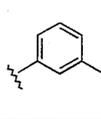
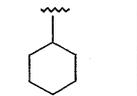
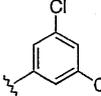
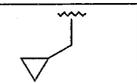
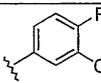
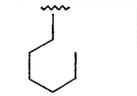
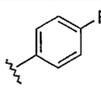
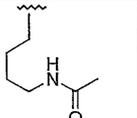
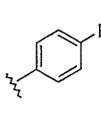
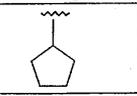
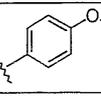
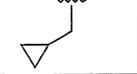
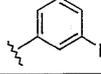
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		

표 1h

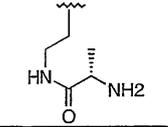
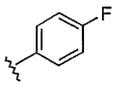
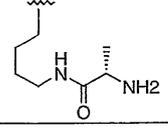
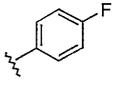
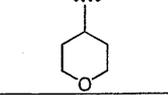
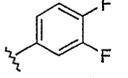
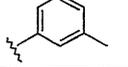
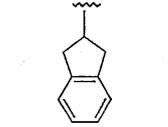
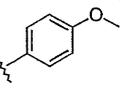
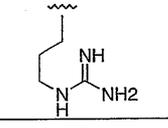
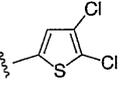
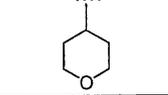
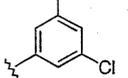
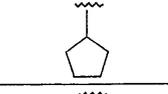
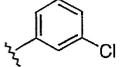
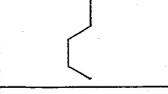
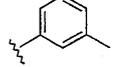
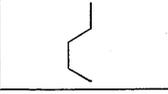
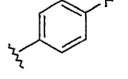
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		

표 1i

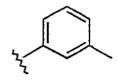
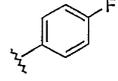
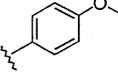
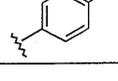
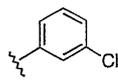
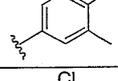
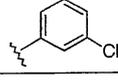
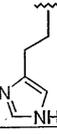
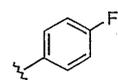
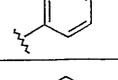
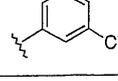
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		

표 1j

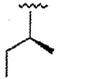
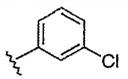
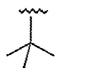
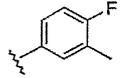
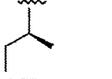
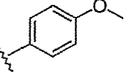
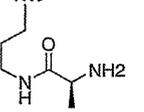
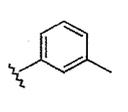
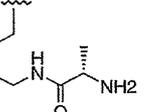
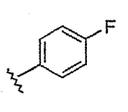
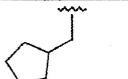
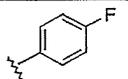
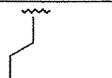
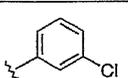
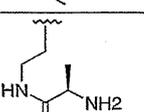
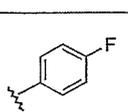
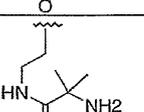
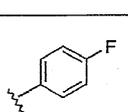
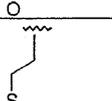
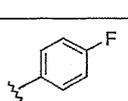
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		

표 1k

102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		

표 11

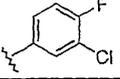
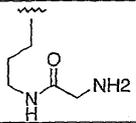
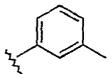
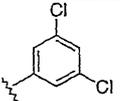
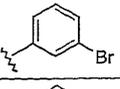
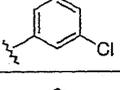
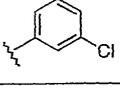
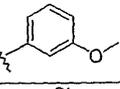
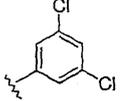
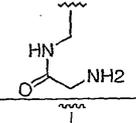
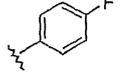
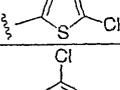
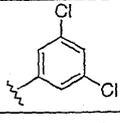
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

표 1m

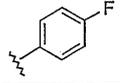
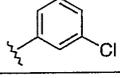
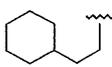
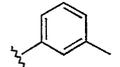
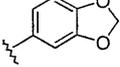
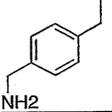
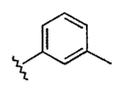
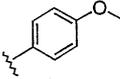
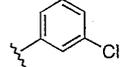
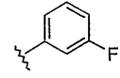
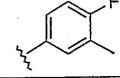
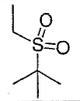
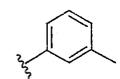
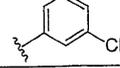
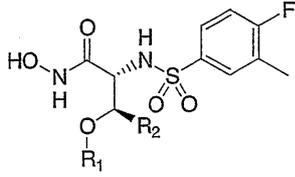
123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

표 1n

135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		

표 2



실시에 번호	R1	R2
146		Me
147		Me
148		Me
149		H
150		Me
151		Me
152		Me
153		Me

청구항 12.

제11항에 있어서, 화합물이 N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-(S)-사이클로프로필부티르아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물인 약제학적 조성물.

청구항 13.

제12항에 있어서, 화합물이 N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드; 또는

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물인 약제학적 조성물.

청구항 14.

제9항에 있어서, 베타-락탐, 아미노글리코시드, 베타-락타마제의 억제제, 신세노관 차단제, 대사 효소의 억제제 및 N-아실화 아미노산으로부터 선택된 하나 이상의 공지된 약물을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15.

제14항에 있어서, 공지된 약물이 이미페넴, 메로페넴, 반코마이신, 실라스타틴, 세폭시틴, 페니실린, 클라불란산, 프로베네시드, 테트라사이클린, 시프로플록사신, 노르플록사신 또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 이미페넴과 실라스타틴의 배합물(PRIMAXIN^R)인 약제학적 조성물.

명세서

배경기술

본원에서 인용된 참조문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술인 것으로 인정되지 않는다.

탄저병은 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*)에 의해 발병하는 세균 감염증이다. 바실러스 안트라시스 내포자는 피부 찰과상, 흡입, 또는 섭취를 통하여 체내로 들어갈 수 있다. 바실러스 안트라시스는 종종 치명적인 탄저 독소를 생성한다 [Dixon *et al.*, (1999) *N. Engl. J. Med.* 341, 815-26].

탄저 독소는 3종의 단백질, 즉 보호 항원으로 명명된 수용체-결합 성분 및 부종 인자 및 치사 인자("LF")로 명명된 두개의 효소 성분으로 이루어진다 [Mock *et al.*, (2001) *Annu. Rev. Microbiol.* 55, 647-71]. 치사 인자는, 분열물질(mitogen)-활성화 단백질 키나제 키나제(MKK)를 절단함으로써 독성 효과를 발휘하는 것으로 여겨지는 아연-의존형 메탈로프로테아제이다 [Vitale *et al.*, (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 248, 706-11, Vitale *et al.*, (2000) *Biochem. J.* 352 Pt 3, 739-45, Duesbery *et al.*, (1998) *Science* 280, 734-7, Duesbery *et al.*, International Publication No. WO 99/50439, International Publication Date October 7, 1999].

비탈(Vitale) 및 공동 연구자들은 미세서열분석을 사용하여, 상이한 MKK에서 치사 인자에 의해 절단된 부위를 확인하였다 [참조; 표1, Vitale *et al.*, (2000) *Biochem. J.* 352 Pt 3, 739-45]. 상이한 MKK의 치사 인자 절단은 키나제 도메인 앞쪽의 N-말단 영역 내에서 일어났다. 절단 부위를 측면에 위치시키는 서열의 정렬은 몇몇 컨센서스 모티프를 보여주었다: 위치 P2 및 P1'의 소수성 잔기, 및 P4와 P7 사이의 하나 이상의 염기성 잔기 [Vitale *et al.*, (2000) *Biochem. J.* 352 Pt 3, 739-45].

치사 인자는 시험관내에서 합성 펩티드를 절단할 것으로 지목되었다 [Hammond *et al.*, (1998) *Infect. Immun.* 66, 2374-8]. 시험관내 절단은 1,10-펜안트롤린 또는 10mM EDTA(이 둘은 모두 아연을 킬레이트화한다)에 의해 억제되었다.

바실러스 안트라시스는 탄저병의 병인체인 포자 형성 그람-포지티브 바실러스이다. 탄저병은 온대 지역(예: 중남미, 동서 유럽, 아시아, 아프리카, 중동 및 카리브)에서 광범위하게 발견될 수 있으며, 오염된 동물 제품을 취급하거나 소비함으로써(예를 들면, 감염된 동물의 털 익은 고기를 섭취함으로써) 사람에게 전염될 수 있는 질환이다. 사슴, 누, 및 코끼리와 같은 야생동물, 및 염소, 양, 소, 말 및 돼지와 같은 가축은 당해 질환에 걸릴 위험이 높다. 일반적으로, 오염된 땅의 풀을 뜯어먹거나, 오염된 사료를 먹거나, 오염된 물웅덩이의 물을 마시으로써 병에 걸린다. 바실러스 안트라시스 포자는 토양에서 수 년 동안 생존하여 남아있을 수 있다. 바실러스 안트라시스에 관한 추가적인 논의는 다음 문헌을 참조한다 [Helgason *et al.*, *Applied and Environmental Microbiology* 2000 66(6) pgs. 2627-2630; Wber *et al.*, *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 1988 32(5): 642-645; and Doganay *et al.*, *Scand. J. Inf. Dis.* 1991 23:333-335].

사람에게는 3가지 형태, 즉 피부형, 위장형 및 흡입형의 탄저 감염증이 생길 수 있다. 피부형의 경우에, 세균 또는 포자가 피부상의 베인 상처 또는 찰과상 상처에 들어갔을 때, 감염증이 생긴다 [참조 문헌: Synder, J.W., Shapiro, D.S., Gilchrist, M.J.R., *et al.*, "Basic Diagnostic Testing Protocols for Level A Laboratories (For The Presumptive Identification of *Bacillus anthracis*)" at www.ban.asm.la.cp.10240f, Oct. 24, 2001, pgs. 1-20 and Dixon, *et al.*, *NEJM* 341:815-826 Sept 9, 1999 Number 11]. 피부 감염증의 증상은 일반적으로 가려운 부기 또는 곤충에 물렸을 때와 비슷한 부기를

일으킨다. 하루 내지 이틀 이내에, 부기(들)은 체액이 채워진 잔물집으로 발전하고, 이는 터져서 중심부에 특징적인 흑색의 피사(죽은) 부위가 있는 무통증의 궤양을 형성한다. 치료하지 않고 방치하는 경우에, 사망할 수 있으나, 적당한 항생물질 치료제를 투여하면 사망하는 경우는 드물다.

위장 탄저병은 일반적으로 세균에 오염된 고기를 소비함으로써 발생하며, 장관의 급성 염증을 초래한다. 복통, 각혈 및 심한 설사를 수반하는 구역질, 식욕의 상실, 구토, 발열의 징후는 위장 탄저병의 징후를 나타내는 것이다. 이러한 형태의 사람 탄저병의 사망률은 25% 내지 60%로 추정된다.

흡입 탄저병은 거의 대부분 바실러스 안트라시스의 의도적인 에어로졸 방출, 예컨대 생물테러 행위의 결과이다. 이러한 형태의 사람 탄저 감염증은 1일 내지 6일의 잠복기를 가지며, 발열, 권태감, 피로, 마른 기침 및/또는 가벼운 가슴 통증이 때때로 초기 징후로 나타난다. 이들 초기 증상들은 종종 단기간에 개선되기도하고, 힘겨운 호흡, 발한 및 남빛 피부색이 수반되는 심각한 호흡 곤란증으로 갑작스럽게 발전하기도 한다. 적극적인 치료에도 불구하고 호흡 곤란증이 발병한 후 24 내지 36시간 이내에 통상적으로 사망한다.

대부분의 바실러스 안트라시스 균주는 광범위한 항생물질에 민감하다. 오늘날 통상적으로 처방되는 치료제는 시프로플록사신, 페니실린 또는 독시사이클린이다. 그러나, 이들 약제의 효능 및 부작용은 이상적이지 않다.

항생물질이 탄저병을 일으키는 세균을 사멸시킬 수 있으나, 삼부로 이루어진(tripartite) 탄저 독소는, 당해 세균 자체가 사멸한 경우에도, 계속적으로 신체를 손상시킨다. 따라서, 효능이 향상되고, 부작용이 거의 없거나 전혀 없으며, 중요한 숙주 분자를 싹둑 잘라내는 치사 인자의 가위 같은 능력을 억제하는 새롭고 효과적인 치료법이 여전히 요구되고 있다.

발명의 요약

본 발명은 화학식 I의 신규한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체, 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르 또는 혼합물에 관한 것이다:



상기 화학식 I에서,

R¹은 C₆₋₁₀ 아릴, C₅₋₁₀ 헤테로아릴 또는 C₅₋₁₀ 헤테로사이클릴이고, 이때 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 R^a의 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고;

R^a는 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, OH, 아릴(C₁₋₆)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₆)알콕시(C₁₋₆)알킬, 할로(C₁₋₆)알킬, 니트로, 아미노, 모노- 또는 디-N-(C₁₋₆)알킬아미노, 아실아미노, 아실옥시, 카복시, 카복시 염, 카복시 에스테르, 카바모일, 모노- 및 디-N-(C₁₋₆)알킬카바모일, (C₁₋₆)알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 우레이도, 구아니디노, 설포닐아미노, 아미노설포닐, (C₁₋₆)알킬티오, (C₁₋₆)알킬설피닐, (C₁₋₆)알킬설포닐, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로사이클릴(C₁₋₆)알킬이고;

R은 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, C₅₋₁₀ 헤테로아릴, 또는 C₅₋₁₁ 헤테로사이클릴이고, 이 때 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴은 R^a의 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환되고, 상기 알킬은 아릴, 헤테로사이클릴, (C₁₋₆)알킬티오, 시아노, 헤테로아릴, 구아니디노, ((1-아미노에틸)카보닐)아미노, ((아미노메틸)카보닐)아미노, ((2-아미노)프로프-2-일)카보닐)아미노, 아세트아미도, 4-(아미노메틸)페닐, 티오, t-부틸 설포닐, (C₂₋₆)알케닐티오, (C₂₋₆)알킬닐티오, 아미노, 모노- 또는 디-(C₁₋₆)알킬아미노, 아릴티오, 헤테로사이클릴티오, (C₁₋₆)알콕시, 아릴(C₁₋₆)알콕시, 아릴(C₁₋₆)알킬티오, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 카복시 및 이의 에스테르, 하이드록시 및 할로젠으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된다.

또한, 본 발명은 탄저병 및 탄저 감염과 관련된 기타 병리상태를 치료하는 데 있어서의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 이러한 양상 및 기타 양상은 본 발명을 전체적으로 면밀히 검토함으로써 이해될 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 조성물을 바람직하게는 정맥내 또는 근육내로 투여하여 탄저병을 치료하거나 치사 인자를 억제하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 다른 언급이 없는 한 본원에서 아래의 정의된 용어를 사용하여 상세히 기술된다.

임의의 치환기(예: 아릴, 헤테로사이클, R^1 , R 등)가 임의의 성분에서 하나 이상 존재할 때, 각 경우에 이의 정의는 모든 다른 위치에서 독립적이다. 또한, 치환체/치환기의 조합으로 안정한 화합물이 생성될 때에만, 이러한 조합이 허용될 수 있다.

"알킬"이란 용어는 다른 정의가 없는 한 1가 알칸(탄화수소)-유도된, 탄소수 1 내지 10의 라디칼을 말한다. 이는 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭일 수 있다. 바람직한 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함한다. 알킬 그룹이 알킬 그룹으로 치환된 것을 말할 때는, 이는 "분지된 알킬 그룹"과 상호교환적으로 사용된다.

바람직하게는, 알케닐은 C_2-C_6 알케닐이다.

바람직하게는, 알키닐은 C_2-C_6 알키닐이다.

사이클로알킬은, 다른 언급이 없는 한, 탄소 원자 사이에 교대로 존재하거나 공명하는 이중 결합이 없는 탄소수 3 내지 15의 알킬 중이다. 이는 융합된 1 내지 4개의 환을 함유할 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸이 있다. 헤테로사이클로알킬은 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진 사이클로알킬 환 그룹을 의미하며, 모든 바이사이클릭을 포함한다. 이러한 헤테로사이클로알킬은 본원에 기술된 R^a 의 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예로는 옥산, 메틸옥산, 디옥산, 피란, 티오란, 피페리딘, 피롤리딘, 아지리딘, 아제티딘 등이 있다.

삭제

알콕시는 C_1-C_6 알킬-O-를 말하며, 이때 알킬 그룹은 본원에 기술된 바와 같이 임의로 치환된다. 알콕시 그룹의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시 및 이의 이성체 그룹이 있다.

할로는 할로겐의 생략형이고, 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드 및 요오다이드를 말한다.

본원에서 사용된 "아릴"은 각 환이 7원 이하이고, 하나 이상의 환이 방향족인 모든 안정한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄소 환을 의미한다. 이러한 아릴 요소의 예는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 바이페닐, 펜안트릴, 안트릴, 또는 아세나프틸을 포함한다.

본원에서 사용된 용어 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릭은, 포화되거나 불포화되고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어진, 안정한 5 내지 7원의 모노사이클릭 또는 안정한 8 내지 11원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 환을 나타내고, 상기-정의된 임의의 헤테로사이클릭 환이 벤젠 환에 융합된 모든 바이사이클릭 환을 포함한다. 당해 헤테로사이클릭 환은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착되어, 안정한 구조를 생성할 수 있다. 융합된 헤테로사이클릭 환 시스템은 카보사이클릭 환을 포함할 수 있으며, 단지 하나의 헤테로사이클릭 환을 포함할 필요가 있다. 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릭이란 용어는 헤테로아릴 잔기를 포함한다. 이러한 헤테로사이클릭 원소의 예는 아제피닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로벤조티에닐, 디하이드로벤조티오피라닐, 디하이드로벤조피라닐 설펜, 1,3-디옥솔라닐, 푸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴,

이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페르디닐, 2-옥소피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피리딜, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설피드, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에노푸릴, 티에노티에닐 및 티에닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 헤테로사이클릭 원소의 예들의 태양은 아제피닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로벤조티에닐, 디하이드로벤조티오피라닐, 디하이드로벤조티오피라닐 설피드, 푸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페르디닐, 2-옥소피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 피리딜, 2-피리디노닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설피드, 티아졸릴, 티아졸리닐, 티에노푸릴, 티에노티에닐, 티에닐 및 트리아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

바람직하게는, 헤테로사이클은 2-아제피노닐, 벤즈이미다졸릴, 2-디아자피노닐, 이미다졸릴, 2-이미다졸리디노닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 모르폴리닐, 페페리딜, 피페라지닐, 피리딜, 피롤리디닐, 2-피페리디노닐, 2-피리미디노닐, 2-피롤리디노닐, 퀴놀리닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 및 티에닐로 부터 선택된다.

본원에서 사용된 "헤테로아릴"은 각 환이 7원 이하이고, 하나 이상의 환이 방향족이고 1 내지 4개의 탄소 원자가 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로 부터 선택된 헤테로원자에 의해 치환된, 모든 안정한 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄소 환을 의미한다. 이러한 헤테로사이클릭 원소의 예는 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조푸라자닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 벤족사졸릴, 크로마닐, 신놀리닐, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤조티에닐, 디하이드로벤조티오피라닐, 디하이드로벤조티오피라닐 설피드, 푸릴, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 니프티리디닐, 옥사디아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티에노푸릴, 티에노티에닐, 티에닐 및 트리아졸릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

화학식 I의 화합물에 관한 본 발명의 일 태양에서, R은 헤테로사이클로알킬이고 모든 다른 치환기는 처음에 기재된 바와 같다.

화학식 I의 화합물에 관한 본 발명의 일 태양에서, R은 헤테로아릴이고 모든 다른 치환기는 처음에 기재된 바와 같다.

화학식 I의 화합물에 관한 본 발명의 또 다른 태양에서, R¹은 R^a의 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐 그룹이고, R은 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹이다.

화학식 I의 화합물에 관한 본 발명의 또 다른 태양에서, R¹은 메톡시, 할로젠, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 나프틸, 5-(2-피리딜)티오펜-2-일 또는 이의 혼합물의 1 내지 3개의 그룹으로 치환된 페닐 그룹이고, R은 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹이다.

화학식 Ia의 화합물에 관한 본 발명의 일 태양에서, R은 헤테로사이클로알킬이고 모든 다른 치환기는 처음에 기재된 바와 같다.

화학식 Ia의 화합물에 관한 본 발명의 일 태양에서, R은 헤테로아릴이고 모든 다른 치환기는 처음에 기재된 바와 같다.

화학식 Ia의 화합물에 관한 본 발명의 일 태양에서, R은 C₁₋₄ 알킬이고 모든 다른 치환기는 처음에 기재된 바와 같다.

화학식 Ia의 화합물에 관한 본 발명의 또 다른 태양에서, R¹은 R^a의 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 페닐 그룹이고, R은 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 그룹이다.

화학식 Ia의 화합물에 관한 본 발명의 또 다른 태양에서, R¹은 메톡시, 할로겐, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 나프틸, 5-(2-피리딜)티오펜-2-일 또는 이의 혼합물의 1 내지 3개의 그룹으로 치환된 페닐 그룹이고, R은 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이다.

본 발명의 또 다른 태양은 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 태양은 탄저병 및 이와 관련된 병리상태의 치료 또는 예방용 약제를 제조하는데 있어서의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또 다른 태양은 치사 인자를 억제하기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

화학식 I의 화합물은, 임상적으로 유용한 항균제(예를 들어, 기타 베타-락탐 또는 아미노글리코시드), 베타-락탐아제의 억제제, 신세노관 차단제(예: 프로베네시드) 및 대사 효소의 억제제(예를 들어, 테하이드로펩티다제의 억제제, 예를 들면, 실라스타틴과 같은 Z-2-아실아미노-3-치환된 프로페노에이트), 및 신장에 대한 부작용을 감소시키는 N-아실화 아미노산(예를 들어, EP-A 제178911호 참조)으로부터 선택된 하나 이상의 공지된 약물과 배합될 수 있다. 화학식 I의 화합물과 배합될 수 있는 약물의 예로는 이미페넴, 메로페넴, 반코마이신, 실라스타틴, 세콕시틴, 페니실린, 클라불란산, 프로베네시드, 테트라사이클린, 시프로플록사신, 노르플록사신 또는 이의 혼합물이 있다. 이미페넴이 약물로서 사용되는 경우에, 이는 실라스타틴과 배합되어 사용되는 것이 바람직하다(이러한 배합물은 PRIMAXIN^R로서 시판되고 있다).

본 발명에서 사용되는 화합물의 약제학적으로 허용되는 적합한 염은 산 부가염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 시트레이트, 말레에이트, 및 인산 및 황산과 형성된 염을 포함한다. 또 다른 양상에서, 적합한 염은 알칼리 금속(예: 나트륨 또는 칼륨) 염, 알칼리 토금속(예: 칼슘 또는 마그네슘) 염, 유기 아민(예: 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸피페리딘, N-에틸피페리딘, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질에틸아민 또는 아미노산, 예를 들면 리신) 염과 같은 염기 염이다. 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 나트륨 및 칼륨 염이다.

생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르는 인체내에서 가수분해되어 모(母) 화합물을 생성하는 약제학적으로 허용되는 에스테르이다. 이러한 에스테르는 시험중인 화합물을 시험 동물에게 예컨대 정맥내로 투여한 후, 시험 동물의 체액을 검사함으로써 확인될 수 있다. 카복시에 대한 적합한 생체내 가수분해성 에스테르는 C₁₋₆알콕시메틸 에스테르, 예를 들면, 메톡시메틸, C₁₋₆알카노일옥시메틸 에스테르, 예를 들면, 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르 및 미국 특허 제5,478,820호(본원에 참조로서 이의 전문이 인용된다)에 기술된 또 다른 에스테르를 포함한다.

본 발명에서 사용된 화합물은 다음과 같다:

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰일)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰일)]아미노-3-메틸부티르아미드;

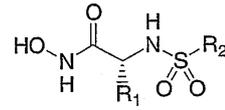
N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰일)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰일)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설폰일)]아미노-3-(S)-사이클로프로필부티르아미드; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물.

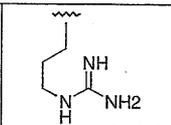
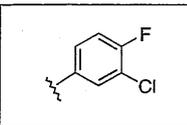
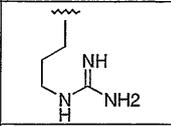
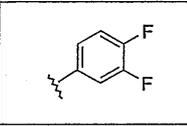
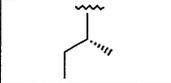
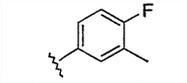
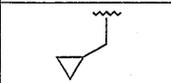
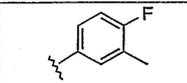
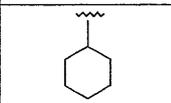
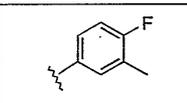
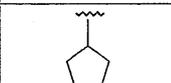
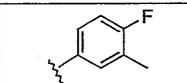
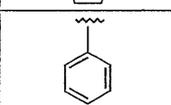
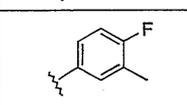
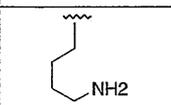
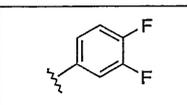
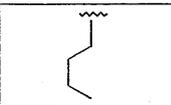
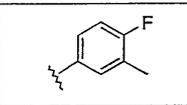
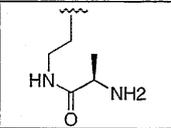
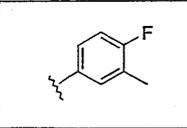
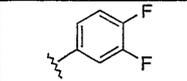
본 발명의 추가적 화합물로는 표 1에 기재된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물이 있다.

[표 1a]



실시예 번호	R1	R2
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

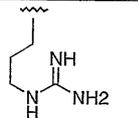
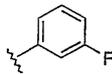
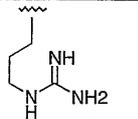
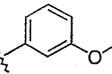
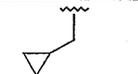
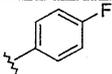
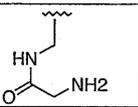
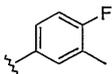
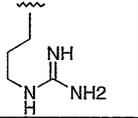
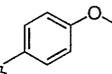
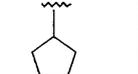
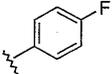
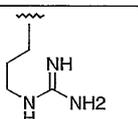
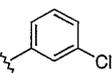
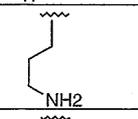
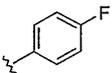
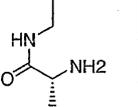
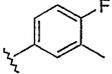
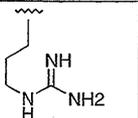
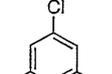
[표 1b]

10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

[표 1c]

21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

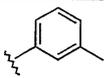
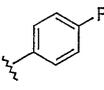
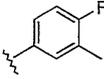
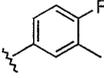
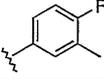
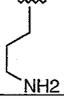
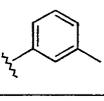
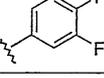
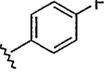
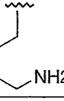
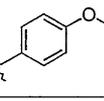
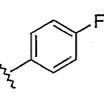
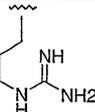
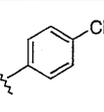
[표 1d]

31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

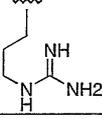
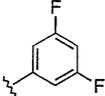
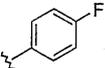
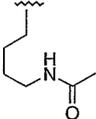
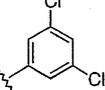
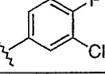
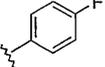
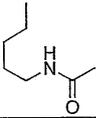
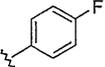
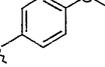
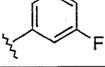
[표 1e]

41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		

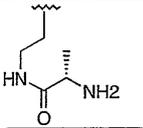
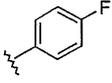
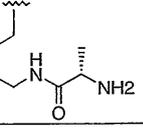
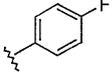
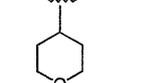
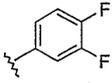
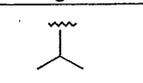
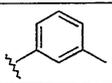
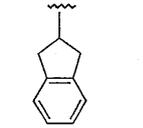
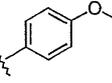
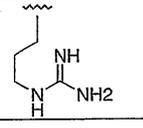
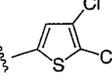
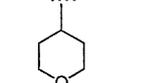
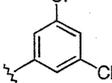
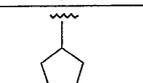
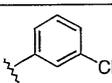
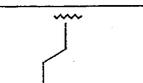
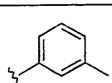
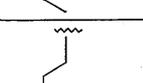
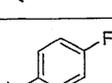
[표 1f]

51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

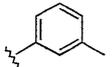
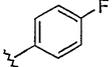
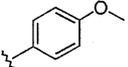
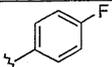
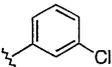
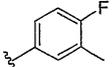
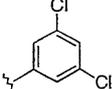
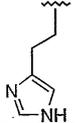
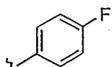
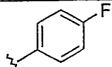
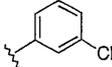
[표 1g]

62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		

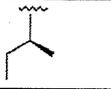
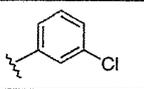
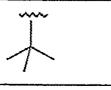
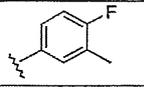
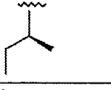
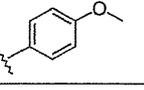
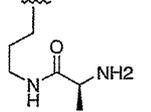
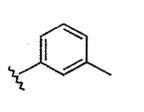
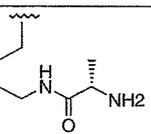
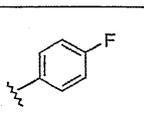
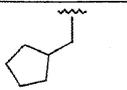
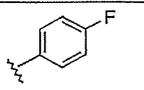
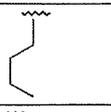
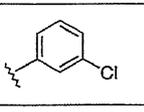
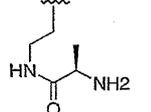
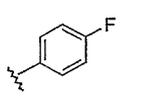
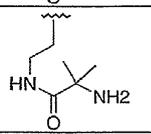
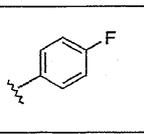
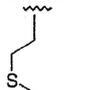
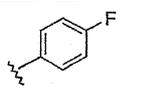
[표 1h]

72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		

[표 1i]

82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		

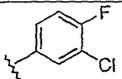
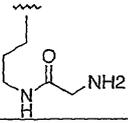
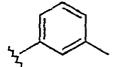
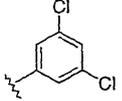
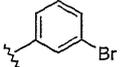
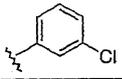
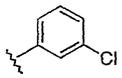
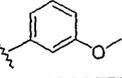
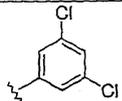
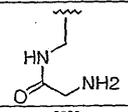
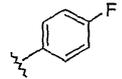
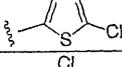
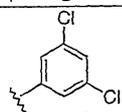
[표 1j]

92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		

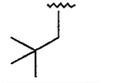
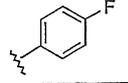
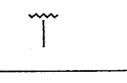
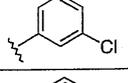
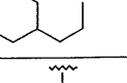
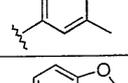
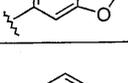
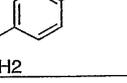
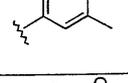
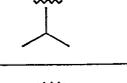
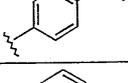
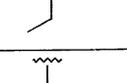
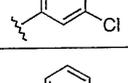
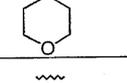
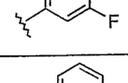
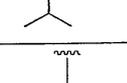
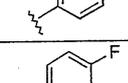
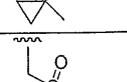
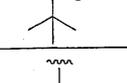
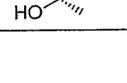
[표 1k]

102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		

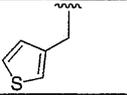
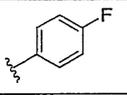
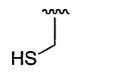
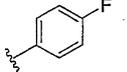
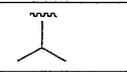
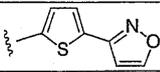
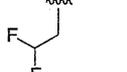
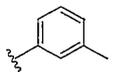
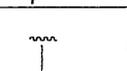
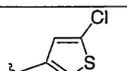
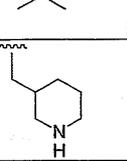
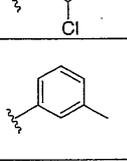
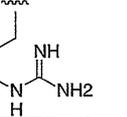
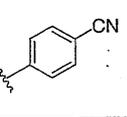
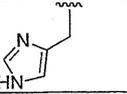
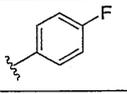
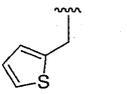
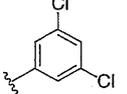
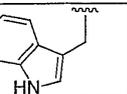
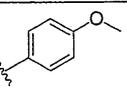
[표 11]

112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

[표 1m]

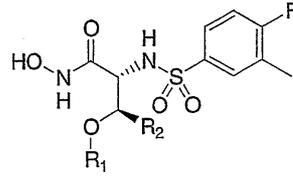
123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

[표 1n]

135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		

본 발명의 또 다른 화합물로는 표 2에 기재된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물이 있다.

[표 2]



실시에 번호	R1	R2
146		Me
147		Me
148		Me
149		H
150		Me
151		Me
152		Me
153		Me

본 발명에 사용된 바람직한 화합물은 다음과 같다:

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드;

N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드;

N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-(S)-사이클로프로필부티르아미드; 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 이들의 혼합물.

사람을 포함한 포유동물을 치료학적으로 조치함에 있어서, 특히 탄저병을 치료하거나 치사 인자를 억제하는데 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에난티오머, 부분입체이성체 또는 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르, 또는 혼합물을 사용하기 위하여, 이는 통상적으로 약제학적 조성물로서의 표준 약제학적 관행에 따라 제형화된다.

본 발명에서 사용된 화합물은 치료학적 유효량으로 정맥내로, 피하로, 근육내로 또는 당업자에게 공지된 기타 방법(예: 직장내, 경구, 비경구)으로 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용된 적합한 약제학적 조성물은, 본 발명에서 사용된 화합물을 1 내지 50% w/w 함유하는 멸균 주사액으로 제조된 것이다.

본 발명의 제형을 투여하기에 적합한 피험체로는 영장류, 사람 및 기타 동물, 특히 사람 및 가축, 예를 들면 고양이, 토끼 및 개가 있다.

설명을 위해 제공된 아래의 비-제한적인 실시예는, 본 발명에서 사용된 화합물이 탄저병을 치료하고 치사 인자를 억제하는데 유용하다는 것을 명백히 보여준다.

용어의 정의는 다음과 같다:

HOBT - 하이드록시벤조트리아졸

DMF - 디메틸포름아미드

DIEA - 디이소프로필에틸아민

TMSONH2 - O-트리메틸실릴하이드록실아민

PyBOP - 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스노늄 헥사플루오로포스페이트

TFA - 트리플루오로아세트산

HPLC - 고성능 액체 크로마토그래피

DCM - 디클로로메탄

EDC - 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드

THF - 테트라하이드로푸란

DIC - N,N'-디이소프로필카보디이미드

MDF - 디메틸포름아미드

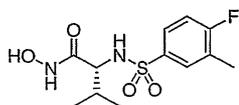
DMAP - 4-디메틸아미노피리딘

NMP - 1-메틸-2-피롤리디논

EDTA - 에틸렌디아민테트라아세트산

실시예

실시예 1



N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)아미노-3-메틸부티르아미드 (1.8g, 4.99mmol)를 0℃에서 에탄올 (0.30ml, 5mmol)을 함유하는 무수 디클로로-에탄 75ml 중에 용해시켰다. 염화수소 가스를 30분 동안 발포시켰다. 당해 플라스크를 격막으로 닫고, 반응 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 용매를 회전증발기(rotavap) 상에서 제거한 후, 잔사를 메탄올(1 내지 2ml) 중에 용해시키고, DCM(20ml)으로 희석시켰다. 형성된 결정을 수집하고 보다 많은 DCM으로 세척하고, 진공 건조한 후에, N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)아미노-3-메틸부티르아미드를 수득하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.86 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.30 (d, 3H), 3.30 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.72 (m, 1H).

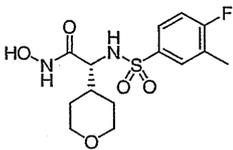
실시예 1의 출발 물질을 다음과 같이 제조하였다:

D-발린(1.39g, 11.9mmol)을 K₂CO₃(3.3g, 24mmol)를 함유하는 디옥산/물(1:1) 80ml 중에 용해시켰다. 디옥산(4ml) 중의 4-플루오로-3-메틸페닐-설포닐클로라이드(10mmol)를 적당히 교반하며 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간

교반하였다. 에틸아세테이트(80ml) 및 1N HCl(50ml)을 첨가하였다. 유기층을 1N HCl로 2회 세척하고, 5% K₂CO₃(3x 25 ml)로 추출하였다. 합한 염기 추출물을 산성화시키고, 에틸아세테이트(80ml)로 추출하였다. 유기층을 염수(2x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 회전증발기 상에서 제거하고, 잔사를 헥산으로 연마하였다. 생성된 고체를 건조시켜 2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르산을 수득하였다.

2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르산(2.64g, 9.12mmol)을 DCM(30ml) 중에 용해시킨 다음, DIEA(3.18ml, 2당량) 및 O-t-부틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(2.3g, 2당량)를 첨가하였다. EDC.HCl(2.1g, 1.2 당량)을 고체로서 분할하여 첨가하였다. 40분 후, 더 많은 EDC(0.6, 0.5당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 용매를 실온에서 회전증발기 상에서 제거하고, 잔사를 에틸아세테이트(80ml) 및 1N HCl(50ml)로 분배시켰다. 유기층을 1N HCl 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 조 생성물을 DCM 구배 용매 중의 5% 내지 12% 에틸아세테이트를 사용하여 플래시 칼럼으로 정제하여, 생성물 N-t-부톡시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드를 백색 발포체로서 수득하였다. TLC (1:10 에틸아세테이트:DCM) Rf 0.16. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.89 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 2.30 (d, 3H), 3.44 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.77 (m, 1H).

실시예 2

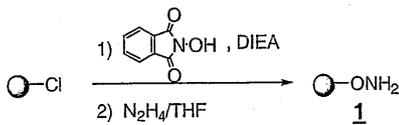


실시예 2의 N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드를 실시예 1에서와 동일한 방법으로 D-4'-테트라하이드로피라닐글리신으로부터 제조하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.19 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.80(m, 1H), 2.32 (d, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.37 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.72 (m, 1H).

실시예 3 내지 144

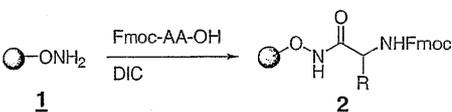
표 1에 제시된 실시예 3 내지 144를 고체상에서 제조하였으며, 아래와 같이 예시된다:

단계 1. 수지 관능성화



디클로로메탄(30ml) 및 DMF(15ml) 중의 N-하이드록시프탈이미드(2.8g, 17mmol) 및 DIEA(3.0ml, 17mmol)의 용액을 프릿-설치된 카트리지 속의 4.39g의 2-클로로트리릴 수지(1.1mmol/g 충전량)에 신속하게 첨가하였다. 당해 수지 현탁액을 간헐적으로 진탕시키고 작업대 위에 밤새 방치하였다. 당해 수지를 DMF로 5회 세척한 다음, 40ml의 하이드라진 용액(THF중의 0.5M)으로 2시간 동안 처리하였다. 다량의 백색 고체가 수지 주변에 형성되었다. 이를 DMF-H₂O(1:1)로 2회, DMF로 4회 세척하였다. 하이드라진 처리를 추가로 3시간 동안 1회 이상 반복하였다. 당해 수지를 DMF-H₂O(1:1)로 2회, DMF로 4회, DCM으로 5회 세척하고, 진공하에 밤새 건조시켜, 4.53g의 수지 **1**을 수득하였다. 충전량은 중량 변화당 약 1.0mmol/g이다.

단계 2. 아미노산의 충전



O-고정(anchored) 하이드록시아민 수지 **1**, 500mg(약 1.0mmol/g 충전량)을 프릿-설치된 카트리지에서 DCM으로 팽윤시키고, 배수시켰다. 3ml의 DMF 중의 Fmoc-D-알로-이소류이신(530mg, 1.5mmol, 3당량), DIC(0.120ml, 0.75mmol, 1.5당량)의 용액을 첨가하였다. 당해 카트리지를 잠시 진탕시키고, 1시간 동안 작업대 위에 방치시켰다. 추가 용량의 DIC(0.04ml, 0.25mmol, 0.5당량)를 첨가하였다. 추가로 1시간 후, 당해 수지를 DMF로 4회, DCM으로 4회 세척하고, 밤새 진공 건조시켜, 수지 **2**를 수득하였다. 대략적인 충전량은 수득 중량당 0.70mmol/g이다.

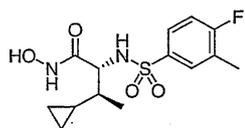
단계 3



수지 **2**, 150mg(약 0.7mmol/g 충전량)을 2ml의 피페리딘/DMF(25%)로 2시간 동안 처리하였다. 당해 수지를 DMF로 3회, DCM으로 3회 세척하였다. DMAP(약 2 mg)를 함유하는 THF-DCM(1:1, 0.5ml) 중의 DIEA(73 μ l, 0.42mmol, 4당량)의 용액을 당해 수지에 첨가한 다음, THF-DCM(0.5ml) 중의 3-클로로페닐설폰일 클로라이드(66mg, 3당량)의 용액을 첨가하였다. 3시간 후, 당해 수지를 DMF로 3회, DCM으로 3회 세척하고, 5% TFA/DCM(0.5ml)으로 30분 동안 2회 절단하였다. 합한 절단 용액을 증발시키고, 잔사를 CH₃CN:H₂O 중에 용해시키고, 역상 HPLC 상에서 정제하여, 실시예 25, N-하이드록시-2(R)-(3-클로로페닐설폰일)아미노-3(S)-메틸발레르 아미드를 수득하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 0.82 (d, d, 6H), 1.04 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.60(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.84 (m, 1H).

표 1은 실시예 3 내지 144의 구조를 보여준다. 당업자가 인지할 수 있는 바와 같이, 실시예 4 내지 144는 실시예 3에 기재된 내용에 약간의 변형을 가하여 제조되었다. 몇몇 화합물은 수지를 절단하여 제거한 후 탈보호 단계(50% TFA/DCM에 의한 처리)를 필요로 하였다.

실시예 145



2-(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐)설폰일]아미노-3-(S)-사이클로프로필-부티르산(10mg, 31 μ mol)을, HOBT(4.5mg, 0.031mmol), DIEA(11 μ l, 0.062mmol), O-트리메틸실릴하이드록실아민(20 μ l, 0.16mmol)과 함께 DMF(0.3ml) 중에 용해시켰다. DMF(0.3ml) 중의 PyBOP(20mg, 0.038mmol)의 용액을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 CH₃CN:H₂O(1:1, 5% TFA)로 급냉시키고, 역상 HPLC에 통과시키고, 동결건조한 후, N-하이드록시-2-(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐)설폰일]아미노-3-(S)-사이클로프로필부티르아미드를 수득하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : -0.04 (m, 1H), 0.20 (m, 1H), 0.35 (m, 1H), 0.41 (m, 1H), 0.54 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 1.08 (m, 1H), 2.32 (d, 3H), 3.60 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.75 (m, 1H). MS: 331.1 (M + H⁺).

실시예 145에 대한 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

메틸 글리콜레이트(10.4g, 114mmol), 크로틸 알코올(100ml, 과량)을 K₂CO₃(0.8g)의 존재하에서 1시간 동안 환류시키고, 이 시간 동안에 약 10ml의 응축물을 Dean-Stock 트랩을 통해 제거하였다. 헥산(100ml)으로 희석시킨 후, 고체를 짧은 실리카 겔 칼럼(50g)을 통해 여과시키고, 1:5 에틸아세테이트:헥산(250ml)으로 세척하였다. 합한 여액 및 세척물을 100ml로 농축시키고, 헥산(100ml)으로 다시 희석하고, 실리카 겔 칼럼에 통과시키고, 세척하였다. 당해 용액을 약 12.5g

의 오일로 농축시키고, 이를 진공 증류시켜 크로틸 글리콜레이트를 수득하였다: 시스:트랜스(1:10)의 혼합물로서의 9.3g (97°C/20mmHg). NMR(500 MHz, CDCl₃) δ: 1.3 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 5.6 (m, 1H), 5.84 (m, 1H). 시스 이성체: 1.71 (m, 3H), 정지 피크(rest peak)는 트랜스 이성체와 중첩된다.

THF(10ml) 중의 위에서 제조된 크로틸 글리콜레이트(9.3g, 71mmol)를 서서히 -78°C에서 THF(200ml) 중의 LiN(TMS)₂(200ml, 1.0M)의 용액에 첨가하였다. 이 온도에서 40분 후, 트리메틸실릴 클로라이드(25.5ml, 200mmol)를 첨가하였다. 냉각욕을 제거하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 약 150ml로 농축하고, 에틸아세테이트(500ml)로 희석시켰다. 이를 2N HCl로 2회 세척하였다. 세척물을 보다 많은 에틸아세테이트로 역으로 추출하였다. 합한 유기층을 5% K₂CO₃로 3회 추출하였다. 합한 염기 용액을 냉 농축 HCl로 산성화시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 에틸아세테이트 용액을 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 진공 건조하여, 2-하이드록시-3-메틸프로펜-4-엔산을 부분입체이성체의 혼합물로서 수득하였다. 부분입체이성체 1[(2R, 3S) 및 (2S, 3R)]에 대한 NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.02 (d, 3H), 2.60 (m, 1H), 4.05 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.87 (m, 1H); 부분입체이성체 2[(2R, 3R) 및 (2S, 3S)] δ: 1.11(d, 3H), 2.6 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.80 (m, 1H). NMR에 의한 부분입체이성체의 비는 약 7 대 1이고, 부분입체이성체 1이 주요부분이다.

위에서 제조된 산(8.5 g, 65mmol)을 무수 DMF(100ml) 및 DIEA(16ml, 91mmol) 중에 용해시켰다. 메틸 요오다이드(11.7ml, 85mmol)를 첨가하였다. 이는 15시간 동안 교반하고, 에틸아세테이트(500ml)로 희석시키고, 0.1N HCl로 3회, 염수로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜, 메틸 2-하이드록시-3-메틸펜텐-4-엔산 에스테르를 수득하였다. 부분입체이성체 1[(2R, 3S) 및 (2S, 3R)]에 대한 NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.02 (d, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.04 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.81 (m, 1H); 부분입체이성체 2[(2R, 3R) 및 (2S, 3S)] δ: 1.08 (d, 3H), 2.58 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.07 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.80 (m, 1H).

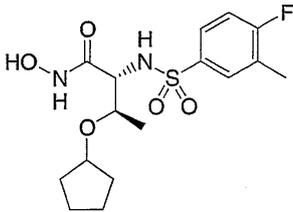
위에서 제조된 메틸 에스테르(2.9g, 20mmol)를 디요오도메탄(8.1ml, 100mmol)과 함께 무수 DCM(100ml) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 디에틸아연(100ml, 헥산 중의 1.0M)의 용액을 첨가하였다. 냉각 욕을 제거하고, 혼합물을 질소하에 3일 동안 교반하였다. NH₄Cl의 용액을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 유기 층을 HCl로 2회, 염수로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜, 생성물, 메틸 2-하이드록시-3-사이클로프로필부티레이트 70% 및 출발 물질 30%를 함유하는 오일을 수득하였다. 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

무수 DCM(10ml) 중의 상기 제조된 에스테르(3g, 20mmol) 및 피리딘(2.0ml, 24mmol)의 용액을 0°C에서 DCM(100ml) 중의 Tf₂O(4.0ml, 24mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 0°C에서 1시간 후, 물을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 이어서, 이를 HCl(0.1N) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 5.3g의 트리플레이트를 오일로서 수득하였다. 이를 DMF(80ml)중에서 NaN₃(2.4g, 36mmol)와 함께 15시간 동안 교반하였다. 당해 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(400ml)로 희석시키고, 묽은 HCl로 3회, 염수로 2회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시켜, 2.96g의 오일을 수득하였다. 헥산 중의 5% 에테르로 용출시키는 실리카 겔을 통한 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여 메틸 2-아지도-3-사이클로프로필-부티레이트를 무색 오일로서 수득하였다. 목적하는 부분입체이성체 1[(2R, 3S) 및 (2S, 3R)]은 CH₃CN:H₂O 구배 용매로 용출시키는 분취용 역상 HPLC를 통해 분리될 수 있었다. 부분입체이성체 1[(2R, 3S) 및 (2S, 3R)]에 대한 NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (m, 1H), 0.18 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 1.09 (d, 3H), 1.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (d, 1H).

위에서 분리된 아지드 [(2R, 3S) 및 (2S, 3R)] 부분입체이성체(400mg, 2.2mmol)를 MeOH(10ml) 중에 용해시키고, 20°C의 수욕에서 냉각시켰다. 염화제1주석(860mg, 4.4mmol)을 첨가하였다. 이를 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 중에 디옥산(10ml) 및 K₂CO₃(1.5g 10.1mmol)/H₂O(10ml)를 첨가하였다. 당해 고체를 여과하고, 디옥산(5ml)으로 세척하였다. 합한 여액 및 세척물에 디옥산(5ml) 중의 4-플루오로-3-메틸페닐설폰일 클로라이드(560mg, 2.4mmol)를 첨가하였다. 약 30분 후에, 반응물을 HCl로 pH 3으로 산성화시키고, CH₃CN:H₂O로 희석시켰다. 당해 생성물을 분취용 역상 HPLC(반복된 주사)를 통해 메틸 2-(4-플루오로-3-메틸페닐설폰아미도)-3-사이클로부티레이트로 분리하였다. 헵탄 중의 7% EtOH로 용출시키는 Chiralpk 칼럼 AD를 통해 추가로 분리하여 2종의 에난티오머를 수득하였으며, 이때 목적하는 이성체 1(2R, 3S)이 먼저 용출되었다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.01 (m, 2H), 0.39 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 1.19 (m, 1H), 2.312 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.73 (m, 1H).

메틸 2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐)설포닐]아미노-3-(S)-사이클로프로필-부티르산 에스테르(20mg, 0.061mmol)를 MeOH(0.2ml) 중에 용해시킨 후, LiOH(8mg, 과량)/H₂O(0.15ml)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 1.5ml의 CH₃CN:H₂O(1:1, 5% TFA)로 산성화시키고, 역상 HPLC로 크로마토그래피하여 2-(R)-(4-플루오로-3-메틸페닐-설포니아미도)-3-(S)-사이클로프로필부티르산을 수득하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: -0.01 (m, 1H), 0.15 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 1.02 (d, 3H), 1.22 (m, 1H), 2.31 (d, 3H), 4.83 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.75 (m, 1H).

실시예 146



2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐)설포닐]아미노-3(R)-사이클로펜톡시부티르산(11mg, 0.03mmol)을, DIEA(12 μ l, 0.12mmol), HOBT(8mg, 0.06mmol), 및 TMSNH₂(10 μ l, 0.08mmol)와 함께 DMF(200 μ l) 중에 용해시켰다. DMF(100 μ l) 중의 PyBOP(31mg, 0.06mmol)의 용액을 첨가하였다. 20분 후, 당해 반응물을 5% TFA/H₂O로 급냉시키고, 생성물을 역상 HPLC로부터 분리하고, 동결건조시킨 후, N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐)설포닐]아미노-3(R)-사이클로펜톡시부티르아미드를 수득하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 0.97 (d, 3H), 1.44~1.68 (m, 8H), 2.32 (d, J_{H-F}, 3H), 3.61 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.76 (m, 1H).

실시예 146에 대한 출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

N-트리틸-D-트레오닌 벤질 에스테르(2.5g, 5.5mmol) 및 TEA(2.8ml, 20mmol)를 -50°C에서 100ml의 무수 톨루엔 중에 용해시켰다. 톨루엔(20ml) 중의 설푸릴 클로라이드(800 μ l, 8mmol)의 용액을 15분 동안 첨가하였다. 반응물을 최대 실온까지 승온시켰다. 에틸아세테이트(100ml)를 첨가하고 이를 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 생성물을 MeOH(10ml) 중에서 결정화시켜, 벤질 N-트리틸-3(S)-메틸아지리딘-2(R)-카복실레이트를 수득하였다. NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.95 (d, 1H), 5.15(d, J = 12 Hz, 1H), 5.28(d, J = 12 Hz, 1H), 7.19~7.28 (m, 12 H), 7.33~7.36 (m, 1H), 7.36~7.39 (m, 3H), 7.51~7.54 (m, 4H).

벤질 N-트리틸-3(S)-메틸아지리딘-2(R)-카복실레이트(2.13g, 4.92mmol)를 0°C에서 20ml의 MeOH:DCM(1:1) 중에 용해시킨 후, TFA(20ml)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 과량의 시약 및 용매를 회전증발기(T < 25°C) 상에서 제거하였다. 잔사를 DCM(50ml) 및 H₂O(100ml)로 분배시켰다. 수성상을 DCM으로 1회 세척하고, pH를 NaHCO₃로 염기성으로 조정하고, 에틸아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 650mg의 벤질 3(S)-메틸아지리딘-2(R)-카복실레이트를 수득하였다. 이를 0°C에서 DMF(15ml) 중에 용해시켰다. TEA(2.1ml, 15mmol)를 첨가한 후, Boc₂O(1.64g, 7.5mmol)를 첨가하였다. 당해 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(100ml) 및 H₂O (100ml)를 첨가하고, 유기층을 10% 시트르산으로 2회 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 조 생성물을, 0.1% TEA를 함유하는 5% 내지 10% EA/헥산 구배 용매로 용출시키는 플래시 칼럼 크로마토그래피를 수행하여, 벤질 N-Boc-3(S)-메틸아지리딘-2(R)-카복실레이트를 수득하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.21(d, 3H), 1.44(s, 9H), 2.82 (m, 1H), 3.21(d, 1H), 5.2 (q, 2H), 7.30~7.38(m, 5H).

벤질 N-Boc-3(S)-메틸아지리딘-2(R)-카복실레이트(50mg, 0.17mmol) 및 사이클로펜틸 알코올(0.5ml, 5.5mmol)을 DCM(0.5ml) 중에 용해시킨 다음, 몇 방울의 BF₃·Et₂O를 가하였다. 이를 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 당해 용매를 제거하고, 잔사를 역상 HPLC를 통해 정제하였다. 생성물을 수집하고, 50% TFA/DCM으로 처리하여, 벤질 2(R)-아미노-

3(R)-사이클로펜톡실부티레이트 트리플루오로아세테이트를 수득하였다. NMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 1.28 (d, 3H), 1.4~1.7 (m, 8 H), 3.92 (m, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.14 (dq, 1H), 5.26 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.38 (m, 3H), 7.43 (m, 2H).

벤질 2(R)-아미노-3(R)-사이클로펜톡실부티레이트 트리플루오로아세테이트(63mg, 0.16mmol), DIEA(174μl, 1.0mol) 및 DMAP(1mg)를 디옥산(2ml) 중에 용해시킨 다음, 디옥산(1ml) 중의 4-플루오로-3-메틸페닐설포닐 클로라이드(약 0.33mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 15분 후, 5% TFA/H₂O로 반응물을 급냉시키고, 역상 HPLC를 통해 정제하여, 벤질 2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐)설포닐]아미노-3(R)-사이클로펜톡시부티레이트를 수득하였다. 벤질 에스테르 보호 그룹을, 10% Pd/C(2mg)을 사용하여 MeOH:EA(1ml) 중에서 밤새 수소화하여 제거하여, 2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐)-설포닐]아미노-3(R)-사이클로펜톡시부티르산을 수득하였다.

당업자에게 공지된 약간의 변형을 가하여, 표 2의 실시예 147 내지 153을 실시예 146에 따라 제조하였다.

치사 인자 억제율을 측정하기 위한 검정

아래의 검정은 본원에 이의 전문이 참조로서 인용된 문헌[Cummings et al., PNAS, May 14, 2002, vol. 99, no. 10, page 6603-6606 및 PCT 출원 US03/05552(2003년 2월 21일 출원)(미국 특허원 제60/359,707, 2002년 2월 25일 출원)]에 기재되어 있다. 이는 치사 인자의 억제제인 것으로 여겨지는 화합물과 반응시킨 후, 치사 인자 억제율을 측정하는데 사용된다.

치사 인자 억제제 화합물을 사용하여 치사 인자 활성을 추가로 연구할 수 있으며, 적당한 약리학적 특성을 갖는 이들 억제제 화합물을 사용하여 탄저병을 치료 또는 예방할 수 있다. 적당한 약리학적 특성은 효능, 대사성, 및 수용할 수 없는 부작용의 부존재를 포함한다.

치사 인자 억제제에 대한 고 효율 스크리닝을 다수의 화합물을 스크리닝하는데 사용하여 치사 인자 활성에 영향을 주는 화합물을 동정할 수 있다. 고 효율 스크리닝은 용이하게 자동화되고 저 수준의 정제된 효소를 활용하는 검정에 의해 촉진된다.

활성의 측정

치사 인자 기질은 바실러스 안트라시스 치사 인자 활성 및 이러한 활성에 대해 화합물이 미치는 효과를 측정하는 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 본원에 기술된 치사 인자 기질을 바실러스 안트라시스 치사 인자와 함께, 바실러스 안트라시스 치사 인자가 활성이고 시험될 화합물이 존재할 수 있는 항온처리 배지에서 항온처리시킴을 포함한다. 기질의 절단은, 바실러스 안트라시스 치사 인자 활성 또는 치사 활성에 미치는 화합물의 효과의 척도로써 검출될 수 있다. 측정은 정성적 또는 정량적일 수 있다. 본 발명의 화합물에 대한 치사 인자 효소 결합 검정 IC₅₀ 결과는 15μM 이하이다. 구체적으로, N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-3-메틸부티르아미드 및 N-하이드록시-2(R)-[(4-플루오로-3-메틸페닐설포닐)]아미노-2-(4'-테트라하이드로피라닐)-아세트아미드에 대한 IC₅₀은 각각 0.13μM 및 0.06μM 이다.