

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 323/58

(11) 공개번호 특2000-0070070
(43) 공개일자 2000년11월25일

(21) 출원번호	10-1999-7006291		
(22) 출원일자	1999년07월12일		
번역문제출일자	1999년07월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1998/00096	(87) 국제공개번호	WO 1998/30537
(86) 국제출원출원일자	1998년01월09일	(87) 국제공개일자	1998년07월16일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 북한 대한민 국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크 메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키 스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 짐바브웨 시에라리온 감비아 기네비소 유고슬라비아 인도네 시아 키르기즈		
(30) 우선권주장	8/783,402 1997년01월13일 미국(US)		
(71) 출원인	글락소 그룹 리미티드 그레이엄 브레레톤, 레슬리 에드워즈		
(72) 발명자	영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포우드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스 빔즈, 리차드, 맨스필드 영국씨알05에이디서리셔리브라이어레인1"스퀴얼즈" 드라이스데일, 마틴, 제임스 영국씨비12제이피캠브리지스테이션로드1케트하우스리보타겟츠 프랜츠맨, 칼, 위틀드 영국에스더블유23제이더블유런던덜스힐노쓰스테드로드6 프렌드, 안토니, 조셉 영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지거널즈우드로드글락소웰컴피엘씨 하드슨, 하롤드, 프란시스 영국비알33에이더블유켄트베켄햄파크랭글리화이트크로프트웨이69 노우레스, 리차드, 그레이엄 영국에스지12엔와이허트포드셔스티브니지거널즈우드로드글락소웰컴피엘씨 리즈, 데럴, 데이비드 영국비알26비엔켄트케스톤레이크즈로드13 소이어, 데이비드, 앨런 영국비알33제이제트켄트베켄햄통그글로즈9		
(74) 대리인	장수길, 김영		

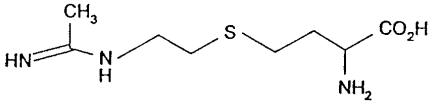
심사청구 : 없음

(54) 산화질소 신타아제 억제제

요약

본 발명은 하기 화학식 1의 신규한 아미디노 화합물, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물 및 치료에 사용되는 이의 용도, 특히 유도성 산화질소 신타아제의 선택적 억제제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

<화학식 1>



색인어

아미디노 화합물, 유도성 산화질소 신타아제, 억제제

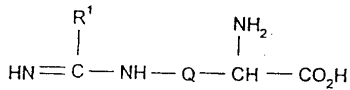
명세서

본 발명은 신규한 아미노 화합물, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 치료에 사용되는 이의 용도, 특히 유도성(inducible) 산화질소 신타아제의 선택적 억제제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

산화질소는 구아닐레이트 시클라제 효소의 내생적 자극제이고, 다수의 생물학적 작용에 관련된다. 과량의 산화질소 생성은 또한 패혈성 쇼크 및 다수의 감염성 질병을 포함하는 다수의 상태에 관련되는 것으로 생각된다. L-아르기닌으로부터 산화질소를 생화학적으로 합성하는 것은, 효소 NO 신타아제에 의해 촉매화된다. NO 신타아제의 다수의 억제제가 기재되어 있고, 치료용으로 제안되어 왔다.

보다 최근에, 이 분야의 목적은 내피성 NO 신타아제(eNOS)에 비해 유도성 NO 신타아제(iNOS) 또는 뉴로날 NO 신타아제(nNOS)에 대해 선택성을 보여주는 NO 신타아제 억제제를 제공하는 것이었다.

즉, WO93/13055호에는 하기 화학식의 선택적 NO 신타아제 억제제 및 그의 염, 및 제약상 허용되는 에스테르 및 아미드에 대해 개시되어 있다.



상기 식 중,

R₁은 C₁₋₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, C₂₋₆ 알케닐기, C₂₋₆ 알킬닐기, C₃₋₆ 시클로알킬기 또는 C₃₋₆ 시클로알킬 C₁₋₆ 알킬기이고,

Q는 C₁₋₃ 알킬기 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는, 탄소수 3 내지 6의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌기,

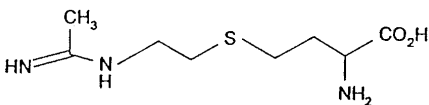
화학식 -(CH₂)_pX(CH₂)_q- {여기서, p는 2 또는 3이고, q는 1 또는 2이고, X는 S(O)_x(여기서, x는 0, 1 또는 2이다), 또는 NR²(여기서, R²는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이다)}의 기,

화학식 -(CH₂)_rA(CH₂)_s- {여기서, r은 0, 1 또는 2이고, s는 0, 1 또는 2이고, A는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 히드록시, 할로, 니트로, 시아노, 트리플루오로 C₁₋₆ 알킬, 아미노, C₁₋₆ 알킬아미노 또는 디 C₁₋₆ 알킬아미노와 같은 적합한 치환체 1개 이상에 의해 임의로 치환될 수 있는 3 내지 6원의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리이다}의 기이다.

본 발명자들은 본 발명에 이르러 WO 93/13055호의 범위에 속하면서 선택적 iNOS 억제제인 화합물이 긴 반감기를 가지며 생체내 투여될 때 경구 생체이용성을 갖는 장점이 있다는 것을 알게 되었다.

즉, 본 발명에 따라, 하기 화학식 1의 화합물, 그의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다.

화학식 1



화학식 1의 화합물은 아미노산기 중에 비대칭 중심을 포함하고, 화학식 1의 화합물은 아르기닌의 천연 L 또는 (S)형이 바람직하지만, 실질적으로 순수한 형태이거나 임의의 비율로 혼합된 (S) 및 (R) 거울상 이성질체 모두를 포함하는 것이다.

따라서, 다른 방법으로는, 본 발명은 (R/S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-DL-호모시스테인, (S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인 및 (R)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-D-호모시스테인으로부터 선택된 화합물, 그의 염, 용매화물, 및 생리학적 기능성 유도체를 제공한다.

바람직한 일 측면에서, 본 발명은 (S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인 또는 그의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체를 제공한다. 특히 바람직한 측면에서, 본 발명은 (S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인 또는 그의 염을 제공한다.

의약에서 사용하기에 적합한 화학식 1의 화합물의 염 및 용매화물은, 반대 이온 또는 관련 용매가 제약상 허용되는 것이다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 반대 이온 또는 관련 용매를 갖는 염 및 용매화물이 본 발명의 범위에 속하는데, 예를 들면 화학식 1의 기타 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 생리학적 기능성 유도체의 제조에 중간체로 유용하다.

'생리학적 기능성 유도체'라는 용어는, 예를 들면 그의 본체로 전환됨으로써 화학식 1의 유리 화합물과 동일한 생리학적 기능성을 갖는 화학식 1의 화합물의 화학적 유도체를 의미한다. 본 발명에 따라, 생리학적 기능성 유도체의 예로는 에스테르, 아마이드, 및 카르바메이트, 바람직하게는 에스테르 및 아마이드를 들 수 있다.

본 발명에 따른 적합한 염기로는, 유기 및 무기 산 또는 염기로부터 형성된 것을 들 수 있다. 제약상 허용되는 산 부가염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 시트르산, 타르타르산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 숙신산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 옥살로아세트산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 및 이세티온산으로부터 형성된 것을 들 수 있다. 제약상 허용되는 염기 염으로는 암모늄 염, 나트륨 및 칼륨의 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘의 염과 같은 알칼리 토금속 염, 및 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민과 같은 유기 염기와 염을 들 수 있다.

화학식 1의 화합물의 제약상 허용되는 에스테르 및 아마이드는 산기를 C₁₋₆ 알킬, 아릴, 아릴 C₁₋₆ 알킬, 또는 아미노산 에스테르 또는 아마이드로 전환시킬 수 있다. 화학식 1의 화합물의 제약상 허용되는 아마이드 및 카르바메이트는 아미노기를 C₁₋₆ 알킬, 아릴, 아릴 C₁₋₆ 알킬, 또는 아미노산 아마이드 또는 카르바메이트로 전환시킬 수 있다.

상기한 바와 같이, 화학식 1의 화합물은 하기의 NOS 억제제 분석에서 나타나는 바와 같이 NO 신타아제의 억제제이다.

따라서, 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 생리학적 기능성 유도체는, NO 신타아제의 억제제, 특히 iNOS의 억제제 치료를 필요로 하는 것으로 나타난 임상 상태의 예방 및 치료에 유용하다. 이와 같은 상태로는 염증성 상태, 쇼크 상태, 면역 질환, 및 위장 운동성의 질환을 들 수 있다. 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 및 생리학적 기능성 유도체는 또한 편두통을 포함하는 중추 신경계 질환의 예방 및 치료에 유용할 것이다.

쇼크 상태란, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크, 외상성 쇼크, 또는 급진성 간 손상 또는 시토킨, 예를 들면 TNF, IL-1 및 IL-2에 의한 치료 또는 시토킨 유도제, 예를 들면 5,6-디메틸크산테논 아세트산에 의한 치료에 의해 유발된 쇼크와 같은 NO의 과생성으로부터 얻어진 상태를 의미한다.

염증성 상태 및 면역성 질환의 예로는 관절 질환, 특히 관절염 (예를 들면, 류머티스 관절염, 골관절염, 보결성 관절 손상), 또는 위장관 질환 (예를 들면, 궤양성 대장염, 크론(Crohn) 질병, 및 기타 염증성 장 질환, 위염 및 감염에 기인하는 점막 염증, 비스테로이드성 항염증성 약물에 의해 유발된 장 질환), 허파 질환 (예를 들면, 성인 호흡 곤란 증후군, 천식, 낭포성 섬유증, 또는 만성 폐색성 폐 질환), 심장 질환 (예를 들면, 심근염), 신경 조직 질환 (예를 들면, 다중 경화증), 체장 질환 (예를 들면, 진성 당뇨병 및 그의 합병증), 신장 질환 (예를 들면, 사구체신염), 피부 질환 (예를 들면, 피부염, 건선, 습진, 당마진), 안 질환 (예를 들면, 녹내장), 뿐만 아니라 이식 기관 질환 (예를 들면, 거부증) 및 다기관 질환 (예를 들면, 전신 낭창 홍반증) 및 바이러스성 또는 박테리아성 감염의 염증성 속발증을 들 수 있다.

더욱이, 아테롬성 동맥경화증 및 예를 들면 뇌 또는 허혈성 심장병에서의 후속적인 저산소 또는 허혈성 발작 (재관류가 있거나 없는 상태)에서 iNOS에 의해 NO가 과생성된다는 증거가 있다.

위장 운동성 질환으로는 장폐쇄증, 예를 들면 수술후의 장폐쇄증 및 패혈 중의 장폐쇄증을 들 수 있다.

중추신경계 질환은, NO 과생성이 관련된 질환, 예를 들면 편두통, 정신병, 불안증, 정신분열증, 수면 질환, 뇌 빈혈, CNS 외상, 간질, 다중 경화증, AIDS 치매, 만성 신경퇴화성 질환 (예를 들면 류이 바디(Lewy Body) 치매, 헌팅톤(Huntington) 병, 파킨슨씨(Parkinson) 병, 또는 알츠하이머(Alzheimer) 병) 및 급성 및 만성 통증, 및 지속발기증, 비만 및 과식증과 같은 비아드레날린성 비콜린성 신경이 관련될 수 있는 상태를 의미한다.

급성 통증의 예로는 근육골격 통증, 수술후 통증 및 수술에 의한 통증을 들 수 있다. 만성 통증의 예로는 만성 염증성 통증 (예를 들면, 류마티스 관절염 및 골관절염), 신경병질 통증 (예를 들면, 후포진성 신경통, 당뇨병과 연관된 당뇨병성 신경병질, 3차 신경 신경통, 기능성 장 질환과 연관된 통증, 예를 들면 과민성 장 증후군, 비 심장 흉부 통증 및 동정에 의해 지속되는 통증), 및 암 및 섬유근육통과 연관된 통증을 들 수 있다.

더욱이, NO 신타아제의 억제는 HIV 감염과 연관된 림프세포의 예방, 방사선요법 중 종양의 방사선 감수성의 증가, 및 종양 성장, 종양 진행, 혈관형성, 및 전이의 감소에 있어서 유리할 수 있다.

따라서, 본 발명은 화학식 1의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체를 치료 유효량 투여하는 것을 포함하는, 산화질소 신타아제의 억제제, 예를 들면 iNOS 억제제 치료를 필요로 하는 사람 등의 포유류에서 임상적 상태의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 관절염 또는 천식과 같은 염증성 및(또는) 면역성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 바람직한 측면에서, 본 발명은 관절염, 천식, 장폐쇄증, 및 편두통으로부터 선택된 임상 상태의 예방 또는 치료 방

법을 제공한다.

다른 방법에서, 특히 산화질소 신타아제의 억제제, 예를 들면 iNOS 억제제 치료를 필요로 하는 사람 등의 포유류의 임상 상태의 예방 또는 치료에 사용되는 의학 치료에 유용한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다. 특히, 관절염 또는 천식과 같은 염증성 및(또는) 면역성 질환의 예방 또는 치료를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다. 바람직한 측면에서, 관절염, 천식, 장폐쇄증, 및 편두통의 예방 또는 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다.

화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체의 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 양은, 물론 특정 화합물, 투여 경로, 치료 대상, 및 치료될 특정 질환 또는 질병에 따라 가변적이다. 본 발명의 화합물은 하루 당 0.1 내지 1500 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 500 mg/kg의 투여량으로 경구로 또는 주사에 의해 투여될 수 있다. 성인에 대한 투여량 범위는 일반적으로 5 mg 내지 35 g/일, 바람직하게는 5 mg 내지 2 g/일이다. 개별 단위로 공급되는 정제 또는 다른 형태의 투여제는, 용이하게는 본 발명의 화합물을 단일 투여하거나 동일한 양, 예를 들면 5 mg 내지 500 mg, 일반적으로 약 10 mg 내지 200 mg를 함유하는 단위체를 수회 투여하도록 유효량 함유할 수 있다.

화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체가 단독으로 투여될 수 있으나, 제약 제제로 투여하는 것이 바람직하다.

즉, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의의 1종 이상의 다른 치료 성분을 포함하는 제약 제제를 제공한다.

본 발명은 또한, 산화질소 신타아제의 억제제, 예를 들면 iNOS 억제제 치료를 필요로 하는 임상 상태, 예를 들면 관절염 또는 천식과 같은 염증성 및(또는) 면역성 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체의 용도를 제공한다. 바람직한 측면에서, 관절염, 천식, 장폐쇄증, 및 편두통으로부터 선택된 임상 상태의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체가 제공된다.

본 명세서에서, 이후에 '활성 성분'이라는 용어는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체를 의미한다.

가장 적합한 경로는 예를 들면 수용자의 상태 및 질환에 좌우될 수 있지만, 제제로는 경구, 비경구(피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 관절내를 포함함), 흡입(계량된 투여량의 가압 에어로졸, 분무제 또는 분사제의 다양한 형태에 의해 형성될 수 있는 미립자 분진 또는 연무를 포함함), 직장내 및 국부(경피, 구강내, 설하, 및 협측) 투여에 적합한 제제를 들 수 있다. 제제는 용이하게는 단위 투여형으로 제형화되거나 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 1종 이상의 부성분을 포함하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액상 담체 또는 미분화 고상 담체 또는 이들 모두와 균일하게 충분히 회합시키고, 이어서 필요에 따라 생성물을 필요 한 제제로 성형시킴으로써 제조된다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는, 각각 소정량의 활성 성분을 포함하는 캡슐, 카세 또는 정제와 같은 개별 단위로; 수제 또는 입제로; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로; 또는 수중 유 액상 유제 또는 유중수 액상 유제로 제형화될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼러스, 지제 또는 페이스 트 형태로 제형화될 수 있다.

정제는 임의로 1종 이상의 조성분과 함께 압축하거나 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 활성 성분을 임의로 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 윤활, 계면 활성 또는 분산제와 혼합하여 분제 또는 입제와 같은 자유 유동 형태로 압축하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 비활성 액상 희석제로 습윤화된 분말화 화합물의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로 피복되거나 새김처리(score)될 수 있고, 활성 성분이 천천히 또는 조절되어 방출되도록 제형화될 수 있다.

비경구 투여용 제제로는 산화방지제, 완충액, 정균제 및 의도된 수용자의 혈액과 제제가 등장성이 되도록 하는 용질을 포함하는 있는 수성 및 비수성 무균 주사 용액; 및 현탁제 및 침전농축제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 무균 현탁액을 들 수 있다. 제제는 단일 투여 또는 다중 투여 용기, 예를 들면 밀봉된 앰플 및 바이알 형태로 제형화되거나, 사용 직전에 무균 액상 담체, 예를 들면 염수 또는 주사용 물을 부가하기만 하면 되는 동결 건조 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기한 종류의 무균 분제, 입제 및 정제로부터 제조될 수 있다.

직장 투여용 제제는 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 통상의 담체와의 좌제로 제형화될 수 있다.

구강내 국부 투여용, 예를 들면 협측 또는 설하 투여용 제제로는 자당 및 아카시아 또는 크라가칸트와 같은 향미제 기재 중에 활성 성분을 포함하는 로젠제, 및 젤라틴 및 글리세린 또는 자당 및 아카시아와 같은 기재 중에 활성 성분을 포함하는 트로키를 들 수 있다.

바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분을 하기와 같은 유효 투여량 또는 그의 적합한 부분으로 포함하는 것이다.

상기에서 특별히 언급한 성분 이외에, 본 발명의 제제는 당해 제제 형태와 관련된 당 업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 경구 투여에 적합한 작용제로는 풍미제를 들 수 있다.

본 발명의 일 측면에 따라,

(i) 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 염, 또는 보호된 유도체를 하기 화학식 III의

화합물 또는 그의 염과 반응시키는 단계, 및 이어서

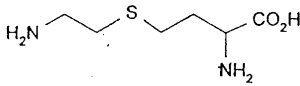
(ii) 임의의 보호기를 임의로 제거하는 단계,

(iii) 거울상 이성질체의 혼합물로부터 거울상 이성질체를 임의로 분리하는 단계,

(iv) 생성물을 상응하는 그의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체로 임의로 전환하는 단계

를 임의 순서로 수행하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체의 제조 방법이 제공된다.

화학식 II



화학식 III



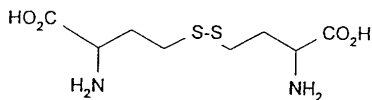
식 중,

L은 이탈기, 가장 적합하게는 C₁₋₆ 알콕시기, 예를 들면 에톡시; 또는 알킬티오, 아르알킬티오 또는 아릴티오기, 예를 들면 벤질티오 또는 1- 또는 2-나프틸메틸티오기이다.

L이 C₁₋₆ 알콕시인 경우, 상기 단계 (i)에서의 반응은 예를 들면 pH 8 내지 11, 적합하게는 pH 10.5의 알칼리성 pH이고, 예를 들면 -5 내지 20 °C, 적합하게는 0 내지 5 °C의 저온인 용액에서 수행될 수 있다. L이 알킬티오, 아르알킬티오, 또는 아릴티오기인 경우, 반응은 유기 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 또는 에탄올과 같은 C₁₋₄ 알코올 중에서, 적합한 온도, 예를 들면 10 내지 40 °C, 적합하게는 주변 온도에서 수행될 수 있다.

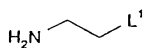
화학식 III의 화합물 및 그의 염은 시판되거나, 당업계 숙련자에게 공지된 유기 화학 방법, 예를 들면 문헌 [Shearer et al in Tetrahedron Letters, 1997, 38, 179-182]에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 II의 화합물 및 그의 염 및 보호된 유도체는 디설피드 결합을 절단하여 호모시스테인 또는 그의 보호된 유도체를 형성하거나, 화학식 IV의 화합물 또는 그의 보호된 유도체와 커플링함으로써, 하기 호모시스틴



또는 그의 보호된 유도체로부터 제조될 수 있다.

화학식 IV



상기 식 중,

L¹은 이탈기, 예를 들면 브로모와 같은 할로, 또는 톨루엔술포닐과 같은 알킬, 아릴 또는 아르알킬 술포네이트이다.

호모시스테인 또는 그의 보호된 유도체를 형성하기 위해 호모시스틴 또는 그의 보호된 유도체의 디설피드 결합을 절단하는 것은, 당업계 숙련자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들면 액상 암모니아, 디티오프레이트롤, 또는 나트륨 보로하이드라이드 중의 나트륨을 사용하여 수행될 수 있다.

호모시스테인, 예를 들면 N-t-부톡시카르보닐호모시스테인-t-부틸 에스테르의 보호된 유도체는, 적합한 유기 용매 (예를 들면 톨루엔) 중에서, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 또는 당업계 숙련자에게 의해 인지될 수 있는 유사한 작용제와 같은 염기에 의해 매개된 반응 조건하에서, 화학식 IV의 화합물과 반응할 수 있다.

호모시스틴, 화학식 IV의 화합물 및 그의 보호된 유도체는 시판되거나 당업계 숙련자에게 공지된 유기 화학 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 제조에 사용되는 보호기는, 예를 들면 문헌 ['Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W Green, 2nd edition (John Wiley and Sons, 1991)]에 기재된 방법 (보호기의 제거 방법에 대해서도 기재되어 있다)을 사용하여 통상의 방식으로 사용될 수 있다.

상기 반응에서, 1차 아민은 산성 조건하에서, 예를 들면 염산 또는 브롬화수소산으로 처리하거나 가수소분해에 의해 제거될 수 있는 t-부톡시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐기와 같은 아실기를 사용하여 적합하게 보호된다.

당업계 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 이와 같은 보호기를 사용하는 것은 일 기를 다른 기의 존재하에 선택적으로 제거하여 단일 아미노 관능기를 선택적으로 관능화시키도록 화학식 II의 화합물 중의 아미노기를 직교식으로 보호하는 것을 포함한다. 예를 들면, 벤질옥시카르보닐기는 가수소분해에 의해 선택적으로 제거될 수 있다. 당업계 숙련자는 또한 상기 테오도라(Theodora W Green)의 문헌에 기재된 통상의 수단에 의해 얻을 수 있는 다른 직교식 보호법을 이해할 것이다.

본 발명의 거울상 이성질체 화합물은 상응하는 라세미 혼합물 성분을, 예를 들면 키랄 크로마토그래피 칼럼, 효소 분해 방법에 의해 또는 적합한 부분입체 이성질체를 제조 및 분리하여, 또는 상기 방법에 의해 적합한 키랄 중간체로부터 직접 합성하여 분리함으로써 얻어질 수 있다.

화학식 I의 화합물을 상응하는 염으로 임의로 전환하는 것은, 용이하게는 적합한 산 또는 염기와 반응시켜 수행될 수 있다. 화학식 I의 화합물을 상응하는 용매화물 또는 생리학적 관능성 유도체로 임의로 전환하는 것은, 당업계 숙련자에게 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 신규한 중간체, 예를 들면 상기한 바와 같은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 염, 또는 보호된 유도체, 특히 하기의 화합물로부터 선택된 화합물을 제공한다:

- (S)-2,7-디아민-5-티오펜탄산,
- (S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (R,S)-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (R,S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (S)-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트,
- (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트,
- (R,S)-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (R,S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (R,S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트, 및
- (R,S)-t-부틸-2N-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트.

화학식 I의 화합물의 특정한 보호된 유도체는 또한 화학식 I의 화합물, 특히 하기의 화합물로부터 선택된 화합물 및 그의 염 및 용매화물 제조용 중간체로서 유용하다:

- (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트,
- (R,S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
- (R,S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트.

본 발명의 이해를 보다 쉽게하기 위해, 하기 실시예를 일례로 제시한다.

합성 실시예

실시예 1

(S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인 또는 (S)-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오펜탄산의 합성

(i) (S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산

- 80 °C로 냉각된 액상 암모니아 (130 mL)에, 청색이 15 분 동안 유지될 때까지 L-호모시스틴 (3 g), 이어서 나트륨 금속 (1.06 g)을 부가하였다. 이 시간 후, N-벤질옥시카르보닐-에탄올아민 토실레이트 (8.16 g)을 부가하고, 암모니아가 증발할 때까지 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 잔류물을 물 (80 mL)에 용해하고, 0.5 M EDTA 나트륨 염 (2 mL)로 처리하였다. 용액의 pH를 2N 황산으로 7.0으로 조절하고, 얻어진 백색 침전물을 여과하고, 차가운 물 및 아세톤으로 세척하고, 진공 건조기에서 건조하여 표제 화합물을 백색 고상물로서 5.3 g 얻었다.

질량 스펙트럼 MH 313

(ii) (S)-2,7-디아미노-5-티오헵탄산

(S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 (5.3 g)을 아세트산 (23 mL) 중의 45% HBr로 1 시간 동안 처리하였다. 난가공성 겜을 형성하고 에테르를 혼합물에 추가하여 생성물의 완전 침전을 확인하였다. 액체를 따라내고 고상물을 고온 SVM에 용해하였다. 침전물이 유지되고 혼합물이 실온으로 냉각될 때까지 고온 용액을 피리딘으로 처리하였다. 얻어진 침전물을 여과하고 SVM/물로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고상물 2.2 g (용점 222 °C (분해점))로 얻었다.

(iii) (S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인

(S)-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 (2.17 g)을 1 N NaOH (16.75 mL) 중에서 pH 10.5로 0 내지 5 °C에서 교반 하였다. 1 N NaOH로 pH를 10.5로 유지하면서 이 용액에 에틸 아세티미데이트 히드로클로라이드 (2.07 g)를 부분적으로 추가하였다. 반응이 완료될 때, pH를 1 N HCl로 3으로 조절하고, 혼합물을 Dowex AGX8 H형 이온 교환 칼럼에 가하였다. 칼럼을 중성이 되도록, 이어서 2.5 M 피리딘으로, 이어서 다시 물로 중성이 되도록 세척하였다. 0.5 M 암모니아에 의해 용출하고, 증발 후닌히드린 양성 분획을 수집하였다. 얻어진 잔류물을 1 N HCl로 pH 4.5로 처리하고, 증발 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 에탄올로 처리하고, 증발 건조시키고, 이어서 디에틸 에테르로 처리하고 증발 건조하여 표제 화합물의 모노히드로클로라이드를 백색 경질 발포체로 얻었다.

생성물의 미량 분석은 1.75 수화물과 일치하였다:

실측치(계산치): C 33.56 (33.45); H 7.11 (7.49), N 13.74 (14.63)

실시예 2

(R/S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-D,L-호모시스테인을 D,L-호모시스테인으로부터 출발하여 실시예 1에 사용된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

생성물의 ¹H NMR은 제안된 구조와 일치하였다.

실시예 2a

실시예 2의 라세미 생성물을 키랄 Crownpac(+) HPLC 칼럼을 사용하고 수성 트리플루오로아세트산으로 pH 2로 용출하여 2 성분 거울상 이성질체[실시예 1 및 4의 (S) 생성물 및 실시예 3의 (R) 생성물과 동일함]로 실질적으로 분해하였다.

(S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인

생성물의 미량 분석은 디트리플루오로아세테이트 염 수화물 C₈H₁₇N₃O₂S · (CF₃CO₂H)₂ · H₂O와 일치하였다.

실측치(계산치): C 31.06 (30.97); H 4.53 (4.55), N 9.08 (9.03)

CD 스펙트럼 (0.1 N 수성 HCl) 210 (+0.80) nm.

(R)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-D-호모시스테인

생성물의 미량 분석은 염 형태의 1.67 트리플루오로아세테이트 · 0.3 HCl · 1.5 수화물 C₈H₁₇N₃O₂S · (CF₃CO₂H)_{1.67} · HCl_{0.3} · 1.5 H₂O와 일치하였다.

실측치(계산치): C 30.18 (30.40); H 4.92 (4.97), N 9.53 (9.41), S 7.41 (7.18), Cl 1.86 (2.38), F 21.36 (21.28).

CD 스펙트럼 (0.1 N 수성 HCl) 210 (-0.64) nm.

실시예 3

(R)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-D-호모시스테인을 D-호모시스테인으로부터 출발하여 실시예 1에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 4

(S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인의 합성

(i) (S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산

- 80 °C로 냉각된 액상 암모니아 (430 mL)에 L-호모시스테인 (10 g, 37.45 밀리몰)을 추가하였다. 냉각조를 제거하고, 나트륨 금속 (3.18 g, 138.26 밀리몰)을 25분 동안 적가하여 온도를 환류 온도로 상승시켰다. 30분 동안 더 환류하면서 계속 교반하였다. 이후, N-벤질옥시카르보닐-에탄올아민 토실레이트 (25 g, 74.9 밀리몰)을 추가하고, 암모니아가 증발될 때까지 반응물을 주변 온도에서 철야로 교반하였다. 잔류물을 40 °C에서 10 분 동안 물 (250 mL)와 함께 교반하고, 실온으로 냉각하고 여과하였다. 용액의 pH를 2 M 황산으로 7.0으로 조절하고, 얻어진 백색 침전물을 여과하고, 차가운 물 및 아세트산으로 세척하고, 진공 건조기에서 건조하여 (S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산을 백색 고상물 (용점 240 °C (분해점))로서 얻었다.

(ii) (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산

(S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산(15.5 g, 49.67 밀리몰)을 물 (110 mL) 중의 수산화 나트륨 (6.357 g, 159 밀리몰)에 추가하고, 이어서 디옥산 (55 mL)을 추가하였다. 이 혼합물에 디-t-부틸디카르보네이트 (16.26 g, 74.5 밀리몰)을 추가하고, 혼합물을 질소하에서 실온으로 철야 교반하였다. 이후에, 침전된 고상물을 여과하고, 톨루엔 (300 mL)를 추가하고, 층들을 분리하였다. 수성층을 냉각하고, 1 N HCl을 사용하여 pH 약 3의 산성으로 만들었다. 산성화된 분획을 톨루엔 (4 x 100 mL) 및 에틸

아세트레이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 분획을 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 감압하에서 합한 유기 물을 농축하여 (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산을 백색 검으로 얻었다.

질량 스펙트럼 M+H 413

(iii) (S)-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 포르메이트 염

질소 대기하에서 5 °C로 냉각된 메탄올 (50 mL)에, 팔라듐 블랙 (0.678 g)을 한번에 부가하였다. 이 냉각 용액에 1분 동안 메탄올(50 mL) 및 포름산(11 mL, 196 밀리몰)의 혼합물을 부가하고, 이어서 메탄올 (50 mL) 중의 (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산(2 g, 4.85 밀리몰)을 2 분 동안 부가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 철야 교반하고, 추가의 팔라듐 블랙 (257 mg)을 부가하고, 추가로 3 시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 하이플로 (Hyflo)를 통해 여과하고, 감압 농축하였다. 잔류물을 물과 에틸 아세트레이트 사이에 분배하고, 수성층을 추가의 에틸 아세트레이트로 세척하고, 수성층을 농축하여 (S)-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 포르메이트 염을 백색 고상물로 얻었다.

질량 스펙트럼 M+H 279 (65%), 223 (100 %)

(iv) (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 히드로클로라이드

질소 대기하에서 실온의 에탄올 (50 mL) 중의 (S)-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 포르메이트 염(2.154 g, 6.59 밀리몰)에, S-(1-나프틸메틸)티오아세트이미데이트 히드로클로라이드 (3.70 g, 14.75 밀리몰), 이어서 에탄올 (50 mL)을 부가하였다. 주변 온도에서 교반하고, 2 시간 후 고상물을 용해하고, 용액을 철야 교반하였다. 반응물을 진공 농축하고, 잔류물을 물로 처리하고, 수성 분획을 디에틸 에테르 (4x50 mL)로 세척하였다. 진공하에서 수성 분획을 농축하여 (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 히드로클로라이드를 백색 흡습성 고상물로 얻었다.

질량 스펙트럼 M+H 320 (75%), 264 (100 %), 220 (15 %)

(v) (S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인

(S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오헵탄산 히드로클로라이드 (3.086 g, 8.69 밀리몰)에, 4N HCl/디옥산 (20 mL)를 천천히 부가하고, 반응 혼합물을 주변 온도에서 철야 교반하였다. 반응물을 진공 농축하고, 잔류물을 물 중에 용해하고, 디에틸 에테르 (3x20 mL)로 세척하였다. 수성층을 진공 농축하여 표제 화합물을 흡습성 고상물 형태의 염산염으로 얻었다.

질량 스펙트럼 M+H 220;

¹H NMR(D₂O) δ: 2.1-2.35 (5H, m), 2.76 (2H, t), 2.87 (2H, t), 3.51 (2H, t), 4.12 (1H, t).

실시예 5

(S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인의 합성

(i) (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵타노에이트

무수 톨루엔 (20 mL) 중의 N-t-부톡시카르보닐 시스테인 t-부틸 에스테르 (N-t-부톡시카르보닐 시스테인 t-부틸 에스테르를 디티오프탈레이트에 의해 환원하여 제조함) (291 mg, 1 밀리몰)의 용액에 N-벤질옥시카르보닐 에탄올아민 토실레이트 (349 mg, 1 밀리몰) 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔 (150 μL, 1 밀리몰)을 부가하고, 혼합물을 질소하에서 실온에서 철야로 충분히 교반하였다. 혼합물을 각 50 mL의 에틸 아세트레이트 및 1 N 수성 HCl에 분배하였다. 추가의 유기 추출물을 합하고, 이 추출물을 수성 중탄산 나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 이어서 건조하고 증발시켰다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

질량 스펙트럼 M+H 469 (25%), 369 (100%)

다른 방법에서, N,N-디메틸포름아미드 디-0-t-부틸 아세탈 또는 0-t-부틸 1,1,1 트리클로로아세트이미데이트를 사용하여 실시예 4, 단계 (ii)의 생성물을 그의 t-부틸 에스테르로 전환시켜 표제 화합물을 백색 결정질 고상물로 얻었다.

(ii) (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵타노에이트 포르메이트 염

에탄올 (50 mL) 중의 (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵타노에이트 (1 g, 2.1 밀리몰)의 용액에 탄소 상의 팔라듐 히드록사이드 (20%, 0.5 g) 및 암모늄 포르메이트 (1.34 g)을 부가하였다. 현탁액을 2.5 시간 동안 환류하고, 냉각하고 실리카의 플러그(plug)를 통해 여과하고, 이를 1:1 에탄올-물로 잘 세척하고 증발하여 표제 화합물을 포르메이트 염으로 얻었다.

질량 스펙트럼 M+H 335

(iii) (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오헵타노에이트 히드로클로라이드

단계 (ii)로부터의 (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오헵타노에이트 포르메이트 염을 테트라히드로푸란 50 ml로 슬러리화하고, 액상물을 가만히 따라내고, S-(1-나프틸메틸)티오아세트이미데이트 히드로클로라이드 (0.5 g, 2 밀리몰)과 혼합하고 24 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발하고, 잔류물을 각 25 mL의 에테르 및 물 사이에 분배시키고, 이어서 에테르로 2회 세척하였다. 후방의 수성 추출물을 합하고, 증발하여 백색 페이스트를 얻었다. 이를 2회 동결 건조하여 표제 화합물을 백색 흡습성 고상물로 얻었다.

질량 스펙트럼 M+H 376 (100%), 320 (15%), 276 (12%).

(iv) (S)-S-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인

실시에 4, 단계 (v)에서 사용된 것과 유사한 방법에 의해 디옥산 중의 4 N HCl을 사용하여 (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-(1-이미노에틸)-2,7-디아미노-5-티오헥타노에이트 히드로클로라이드를 탈보호시켜서 (S)-S-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인을 얻었다.

표제 화합물에 대한 특성 데이터는 실시에 4의 생성물에 대한 데이터와 일치하였다.

생물학적 활성

1. 래트 대동맥 환에서의 eNOS 및 iNOS 억제

래트 대동맥 환 중의 동일계에서의 eNOS 및 iNOS 억제는, NO 신타아제 억제에 의해 유발되는 환 장력의 증가를 측정하여 평가하였다. 기초 정상상태 (eNOS를 반영함)를 연구하기 위해, 손상되지 않은 내피와 흉부 대동맥 환을 전술한 바와 같이 제조하고 ([Rees et al. (1988) Br. J. Pharmacol. 96, 418-424] 참조), 역치 농도의 페닐에프린 (ED₁₀ 약 10 nM)의 존재하에 억제제에 대한 측정 농도 곡선을 얻었다. 유도된 연결 근육 정상상태 (iNOS를 반영함)를 연구하기 위해, 내피가 벗겨진 환을 상기한 바와 같이 6 시간 동안 약 ED₉₀에서 페닐에프린의 존재하에 LPS (S. typhosa로부터의 0.1 µg/ml)에 노출하였다 ([Rees et al. (1990) Biochem. Biophys. Res. Commun. 173, 541-547] 참조). 이 시간 중에 iNOS 유도에 의해 정상상태가 급격히 손상되었다. 이어서, 억제제에 대한 측정 농도 곡선을 얻었다.

결과를 하기 표에 나타낸다.

	iNOS IC ₅₀ (µM)	eNOS % 억제율 @ 300 µM	eNOS에 대한 iNOS의 선택도
실시에 1	0.73	43	> 500 배
실시에 2	0.45	53	> 500 배
실시에 3	6.6	20	> 150 배

대조적으로, 2-(1-이미노에틸아미노)에틸 시스테인 히드로클로라이드 (WO 93/13055호의 실시에 4)는 동일한 시험에서 eNOS에 비해 iNOS에 대해 33배 정도만의 선택성이 있었다.

2. 래트 피질 조각에서의 nNOS 억제

래트 뇌 조각에서의 nNOS에 미치는 화합물의 효과를 문헌 [Furfin et al(1994) J. Biol. Chem. 269, 26677-26683] 및 [Lizasoain et al(1995) J. Neurochem, 64, 636-642]에 기재된 바와 같이 측정하였다.

KCl(54 mM) - 자극된 NO 합성을, McIlwain의 조각난 (0.2 mm x 0.2 mm) 래트 뇌 피질 조각에서 2 시간의 주기 동안 37 °C에서, 이어서 화합물 또는 고농도의 KCl의 부재 중에 1 시간의 예비 인큐베이션 주기 동안 14C-아르기닌을 14C-시트룰린으로 전환하여 측정하였다.

실시에 1의 화합물은, 220 µM의 IC₅₀을 갖고, nNOS에 비해 iNOS에 대해 약 300배의 선택성이 있는 것으로 제시되었다.

3. iNOS 억제제 화합물의 경구 생체이용률의 측정 방법

동물에 대한 작업:

마우스 (시간 포인트 당 3 마리)에 수용액 중의 시험 화합물을 정맥내 (10 mg/kg), 경구 (50 mg/kg) 투여하였다. 투여한 후 시간 간격을 두어 혈액 시료를 입수하고, 원심분리하여 플라즈마를 제조하였다. 분석시까지 시료를 -20 °C에서 저장하였다.

플라즈마 중 화합물 분석:

플라즈마 (50 µl)를 탈단백질화시키고, 화합물을 4차 암모늄 시약으로 유도화시켰다. 이어서, 시료를 HPLC 시스템에 주입하고, 질량 분광 탐지법으로 화합물 농도를 측정하였다.

약동학 분석:

상기 방법에 의해 얻어진 플라즈마 농도를 약동학 소프트웨어 패키지 (PKCAL v 1.2s)에 입력하고, 비구분성 방법을 사용하여 데이터를 조정하였다. 경구 프로파일에 대한 소프트웨어에 의해 계산된 곡선 아래의 면적 (AUC) 값을 정맥내 프로파일에 대한 AUC와 비교하여 화합물의 경구 생체적합성을 측정하였다. 정맥내 프로파일의 말단 상 시간 포인트를 조정하여 반감기를 얻었다.

(S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인은 경구 생체이용률이 55%이고 반감기가 5.7 시간임이 밝혀졌다.

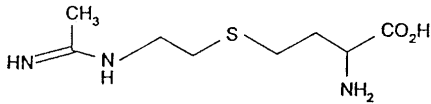
래트에 10 mg/kg의 투여량으로 iv 및 경구 투여를 반복하는 경우, (S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인은 생체 이용률이 92%였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체.

<화학식 I>



청구항 2

(R/S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-DL-호모시스테인,

(S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인, 및

(R)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-D-호모시스테인으로부터 선택된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체.

청구항 3

(S)-[2-(1-이미노에틸아미노)에틸]-L-호모시스테인 화학식 I의 화합물, 그의 염, 용매화물 또는 생리학적 기능성 유도체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체를 치료 유효량 투여하는 것을 포함하는, 산화질소 신타아제 억제제 치료를 필요로 하는 사람 등의 포유류의 임상 상태의 예방 또는 치료 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 임상 상태가 관절염, 천식, 장폐쇄증, 및 편두통으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 6

의학적 치료에 유용한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의로 1종 이상의 다른 치료 성분을 포함하는 제약 제제.

청구항 8

산화질소 신타아제의 억제제 치료를 필요로 하는 임상 상태의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 사용되는, 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체의 용도.

청구항 9

제8항에 있어서, 임상 상태가 관절염, 천식, 장폐쇄증, 및 편두통으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 10

(i) 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 거울상 이성질체, 염, 또는 보호된 유도체를 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 염과 반응시키는 단계, 및 이어서

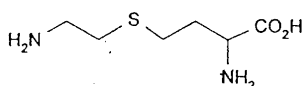
(ii) 임의의 보호기를 제거하는 임의 단계,

(iii) 거울상 이성질체의 혼합물로부터 거울상 이성질체를 분리하는 임의 단계,

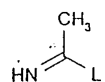
(iv) 생성물을 상응하는 그의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체로 전환하는 임의 단계

를 임의 순서로 수행하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체의 제조 방법.

<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식 중,

L은 이탈기이다.

청구항 11

(S)-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (R,S)-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (R,S)-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (S)-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트,
 (S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트,
 (R,S)-2N-t-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (R,S)-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜탄산,
 (R,S)-t-부틸-2N-t-부톡시카르보닐-7N-벤질옥시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트, 및
 (R,S)-t-부틸-2N-부톡시카르보닐-2,7-디아미노-5-티오펜타노에이트
 로부터 선택되는 화합물.