



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년06월14일
 (11) 등록번호 10-1275445
 (24) 등록일자 2013년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/06 (2006.01) *A61K 38/55* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7012924
 (22) 출원일자(국제) 2006년11월09일
 심사청구일자 2010년11월16일
 (85) 번역문제출일자 2008년05월29일
 (65) 공개번호 10-2008-0070049
 (43) 공개일자 2008년07월29일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/043503
 (87) 국제공개번호 WO 2007/056464
 국제공개일자 2007년05월18일
 (30) 우선권주장
 60/736,118 2005년11월09일 미국(US)
 60/842,582 2006년09월05일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 Molcecular Cell, Vol.7, pp.411-420(2001.)
 KR1020040106291 A
 US6831099 B1
 전체 청구항 수 : 총 26 항

(73) 특허권자
프로테올릭스, 인코퍼레이티드
 미국, 캘리포니아 94080, 사우스 샌프란시스코,
 알레르톤 애버뉴 333
 (72) 발명자
쥬, 한-지에
 미국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 아르구스
 코트 830
선, 콩콩 엠.
 미국, 캘리포니아 95014, 쿠페르티노, 톨슨 애버
 뉴 18785
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이경민, 강명구

심사관 : 김지연

(54) 발명의 명칭 **효소 저해를 위한 화합물**

(57) 요약

헤테로원자-보유, 3-원 고리를 포함하는 펩티드-기초된 화합물은 프로테아좀(proteasome)과 연결된 N-말단 친핵체(Ntn) 가수분해효소의 특이적인 활성을 효율적이고 선택적으로 저해한다. 이들 펩티드-기초된 화합물은 에폭시드 또는 아지리딘 및 N-말단에서 기능화(functionalization)를 포함한다. 다른 치료 활용에서, 이들 펩티드-기초된 화합물은 소염 특성 및 세포 증식의 저해를 나타낼 것으로 기대된다. 이들 펩티드-기초된 프로테아좀 저해물질의 경구 투여는 그들의 생체이용효율 프로파일(bioavailability profile)로 인하여 가능하다.

(72) 발명자

셴크, 케빈 디.

미국, 캘리포니아 94306, 팔로 알토, #203, 아라스
트라테로 로드565

레이디그, 가이 제이.

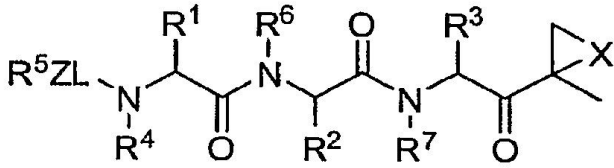
미국, 캘리포니아 94025, 멘로 파크, 와벨레이 스
트리트 329

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I) 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염:

화학식 I



L은 C=O이고;

X는 O이고;

Z는 부재이고;

R¹, R², R³은 각각, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시알킬, C₁₋₆아르알킬, C₁₋₆헤테로아르알킬에서 독립적으로 선택되고;

R⁴는 수소이고;

R⁵는 N, O 또는 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

R⁶과 R⁷은 수소이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

청구항 제 1항에 있어서, R¹, R², R³은 독립적으로 C₁₋₆알콕시알킬, C₁₋₆아르알킬에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

청구항 제 5항에 있어서, R¹, R², R³은 독립적으로 C₁₋₆하이드록시알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학

적으로 허용되는 이의 염.

청구항 10

청구항 제 9항에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 은 하이드록시메틸과 하이드록시에틸에서 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 11

청구항 제 1항에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 은 독립적으로 C_{1-6} 알콕시알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 12

청구항 제 11항에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 은 메톡시메틸과 메톡시에틸에서 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 13

청구항 제 5항에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 은 독립적으로 C_{1-6} 헤테로아르알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 14

청구항 제 13항에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 은 이미다졸릴메틸, 피라졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 피리딜메틸에서 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 15

삭제

청구항 16

청구항 제 1항에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 은 모두 상이한 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 17

청구항 제 1항에 있어서, R^1 과 R^2 중에서 하나 이상은 C_{1-6} 알콕시알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 18

삭제

청구항 19

청구항 제 17항에 있어서, R^1 과 R^2 중에서 하나 이상은 메톡시메틸과 메톡시에틸에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 20

청구항 제 1항에 있어서, R^3 은 C_{1-6} 알킬과 C_{1-6} 아르알킬에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 21

청구항 제 20항에 있어서, R³은 C₁₋₆알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 22

청구항 제 21항에 있어서, R³은 메틸, 에틸, 이소프로필, sec-부틸, 또는 이소부틸에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 23

청구항 제 22항에 있어서, R₃은 이소부틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 24

청구항 제 20항에 있어서, R³은 C₁₋₆아르알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 25

청구항 제 24항에 있어서, R³은 페닐메틸인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

청구항 제 1항에 있어서, R⁵는 이속사졸-3-일 또는 이속사졸-5-일인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 32

청구항 제 31항에 있어서, R⁵는 5-위치에서 치환기를 보유하는 이속사졸-3-일인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 33

청구항 제 31항에 있어서, R⁵는 3-위치에서 치환기를 보유하는 이속사졸-5-일인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 34

청구항 제 32 또는 33항에 있어서, 치환기는 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₆헤테로사이클로알킬에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 35

청구항 제 34항에 있어서, 치환기는 메틸 및 이소프로필에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 36

청구항 제 34항에 있어서, 치환기는 C₁₋₆헤테로아르알킬 및 C₁₋₆헤테로사이클로알킬에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 37

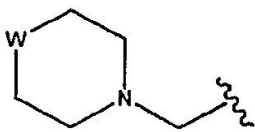
삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

청구항 제 36항에 있어서, 치환기는



이고, 여기서 W는 O인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

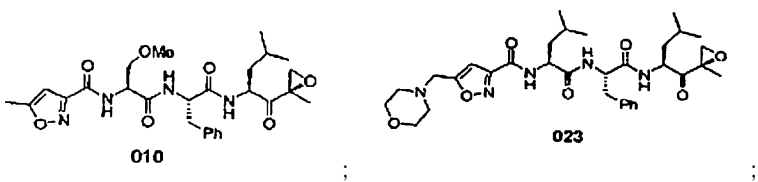
삭제

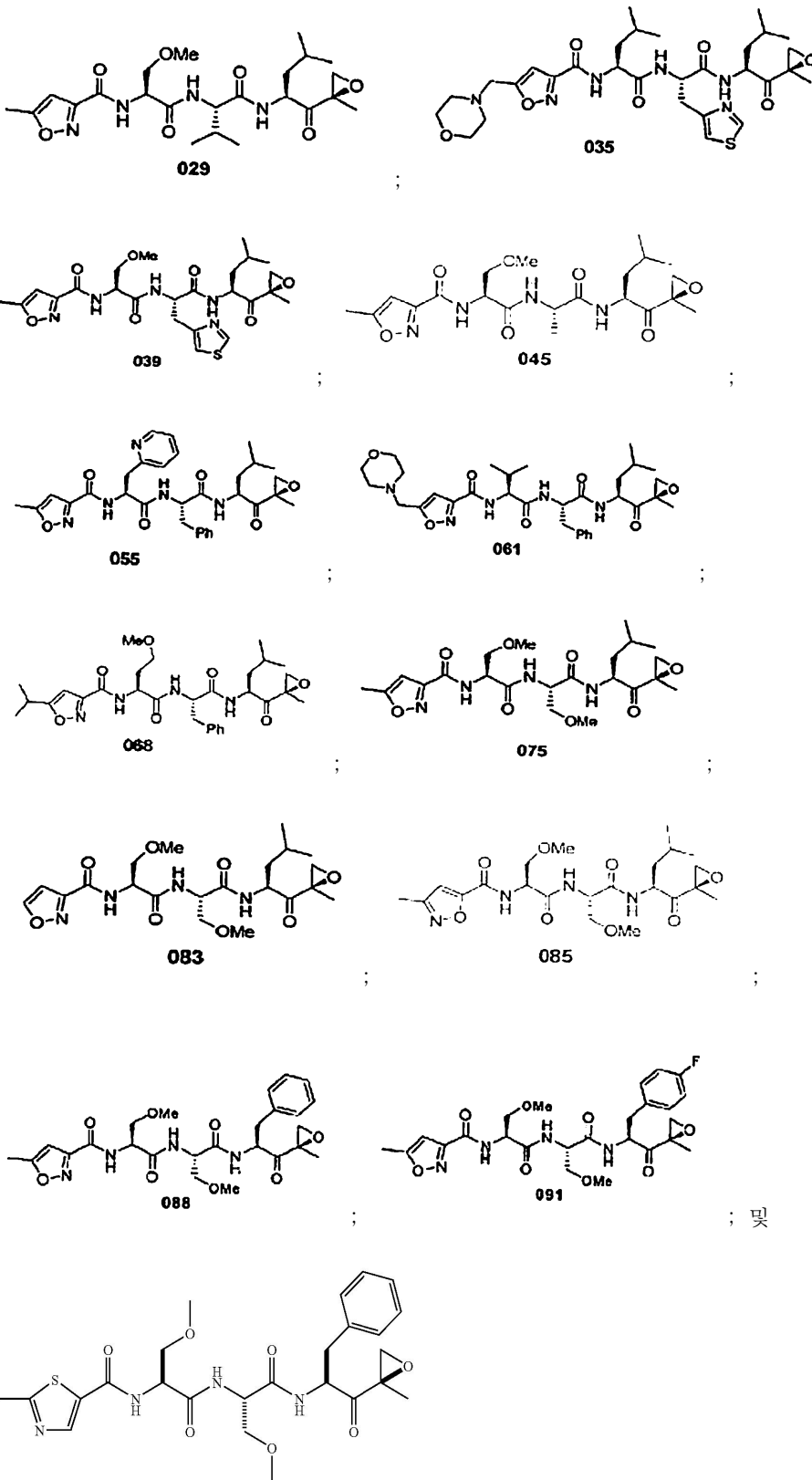
청구항 44

삭제

청구항 45

아래에서 선택되는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염:





청구항 46

삭제

청구항 47

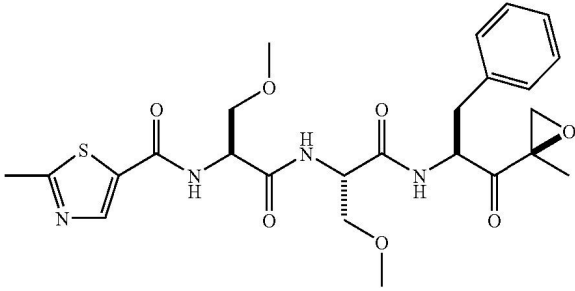
삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

청구항 제 1항에 있어서,



인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 제약학적으로 허용되는

이의 염.

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

명세서

기술분야

[0001] 헤테로원자-보유, 3-원 고리를 포함하는 펩티드-기초된 화합물은 프로테아좀(proteasome)과 연결된 N-말단 친핵체(Ntn) 가수분해효소의 특이적인 활성을 효율적이고 선택적으로 저해한다. 이들 펩티드-기초된 화합물은 에폭시드 또는 아지리딘 및 N-말단에서 기능화(functionalization)를 포함한다. 다른 치료 활용에서, 이들 펩티드-기초된 화합물은 소염 특성 및 세포 증식의 저해를 나타낼 것으로 기대된다. 이들 펩티드-기초된 프로테아좀 저해물질의 경구 투여는 그들의 생체이용효율 프로파일(bioavailability profile)로 인하여 가능하다.

배경 기술

[0002] 진핵생물에서, 단백질 분해는 파괴의 표적이 되는 단백질이 76개 아미노산 폴리펩티드 유비퀴틴(ubiquitin)에 결합되는 유비퀴틴 경로를 통하여 주로 매개된다. 일단 표적된 유비퀴틴화된 단백질은 복수축매 프로테아제인 26S 프로테아좀(proteasome)에 대한 기질로서 기능하는데, 상기 프로테아제는 3가지 주요 단백질 분해 활성의 작용을 통하여 단백질을 짧은 펩티드로 절단한다. 프로테아좀-매개된 분해는 세포내 단백질 변경(intracellular protein turnover)에서 전반적인 기능을 나타내지만, 주요 조직접합성 복합체(MHC) 클래스 I 제시, 아포토시스, 세포 분열, NF-κB 활성화와 같은 여러 과정에서도 핵심적인 역할을 수행한다.

[0003] 20S 프로테아좀은 4개의 고리로 조직화된 28개 아단위로 구성되는 700 kDa 원통형 복수축매 프로테아제 복합체이고, 세포 성장 조절, 주요 조직접합성 복합체(MHC) 클래스 I 제시, 아포토시스, 항원 처리, NF-κB 활성화, 친염증성 신호의 전달에서 중요한 역할을 수행한다. 효모와 다른 진핵생물에서, 7개의 상이한 α 아단위가 외부 고리를 형성하고, 7개의 상이한 β 아단위가 내부 고리를 형성한다. α 아단위는 19S(PA700)와 11S(PA28) 조절 복합체에 대한 결합 신호로서 기능할 뿐만 아니라 2개의 β 아단위 고리에 의해 형성되는 내부 단백질 분해 챔버에 대한 물리적 장벽으로서 기능한다. 따라서, 생체내에서, 상기 프로테아좀은 26S 입자("26S 프로테아좀")로서 존재하는 것으로 생각된다. 생체내 실험에서, 20S 형태 프로테아좀의 저해는 26S 프로테아좀의 저해와 밀접하게 관련될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 입자 형성 동안 β 아단위의 아미노-말단 프로서열(prosequence)의 절단은 아미노-말단 트레오닌 잔기를 노출시키는데, 이들 잔기는 축매 친핵체로서 기능한다. 따라서, 프로테아좀에서 축매 활성을 담당하는 아단위는 하나의 아미노 말단 친핵성 잔기를 보유하는데, 이들 아단위는 N-말단 친핵체(Ntn) 가수분해효소의 집단에 속한다(여기서, 친핵성 N-말단 잔기는 예로써, Cys, Ser, Thr 및 다른 친핵성 모이어티(moiety)이다). 상기 집단에는 예로써, 페니실린 G 아실라아제(PGA), 페니실린 V 아실라아제(PVA), 글루타민 PRPP 아미도전이효소(GAT), 박테리아 글리코실아스파라기나아제가 포함된다. 편재하여 발견되는 β 아단위에 더하여, 고등 척추동물은 3개의 γ-인터페론-유도성 β 아단위(LMP7, LMP2, MECL1)를 보유하는데, 이들 아단위는 각각, 정상적인 대응물, X, Y, Z를 대체하여 프로테아좀의 축매 활성을 변화시킨다. 상이한 펩티드 기질의 사용을 통하여, 3가지 주요 단백질 분해 활성이 진핵생물 20S 프로테아좀에서 정의되었다: 대형 소수성 잔기 뒤를 절단하는 키모트립신-유사 활성(CT-L); 염기성 잔기 뒤를 절단하는 트립신-유사 활성(T-L); 산성 잔기 뒤를 절단하는 펩티딜글루타미드 펩티드 가수분해 활성(PGPH). 충분히 특성화되지 않은 2가지 추가의 활성 역시 프로테아좀에 기인한다: 분지된-사슬 아미노산 뒤를 절단하는 BrAAP 활성 및 작은 중성 아미노산 뒤를 절단하는 SNAAP 활성. 주요한 프로테아좀 단백질 분해 활성은 상이한 축매 부위에 의해 기여되는 것으로 보이는데, 그 이유는 저해물질, β 아단위에서 점 돌연변이(point mutation), γ 인터페론-유도 β 아단위의 교환이 이들 활성을 다양한 정도로 변화시키기 때문이다.

[0004] 최근에, 프로테아좀은 암, 면역 질환과 자가-면역 질환, 염증, 허혈 장애, 신경변성 질환 및 다른 질환에서 치료적 개입(therapeutic intervention)을 위한 매력적인 표적으로 부상하였다. 현재, 유일하게 FDA-승인된 프로테아좀 저해물질은 보르테조미브(bortezomib)(VELCADE™)이지만, 여러 다른 프로테아좀 저해물질이 현재 임상 시험 중에 있다. 지금까지, 모든 치료적 프로테아좀 저해물질은 IV를 통하여 투여된다. 골수종(myeloma)과 림프종(lymphoma)과 같은 혈액 종양 질환(hematologic malignancy)의 치료에서 프로테아좀 저해물질의 임상적 적용은 부분적으로, 빈번한 IV 투여의 필요로 인하여 제한되기 때문에, 경구(PO) 투여에 의해 개선될 수 있다. 하지만, 이들 분자의 펩티드 특성으로 인하여, 이들 저해물질의 PO 투여후 전신 노출은 위 pH, 위와 장 펩티다아제, 배출 펌프(efflux pump), 담즙 분비(biliary excretion), 장과 간 물질대사 활동을 비롯한 여러 인자에 의해 제한된다.

[0005] 펩티드가 효소에 의해 분해되는 능력을 극복하고 소화관(digestive tract)으로부터 혈류(blood stream) 내로 흡수를 개선하는데 이용되는 방법에는 구조에서 펩티드에 덜 유사하고 크기가 축소된 유사체를 제조하는 것이 포함된다. 이들 방법은 펩티드 유사체가 경구 투여후 만족스런 혈액 수준을 달성하거나, 또는 프로테아좀 저해물질의 경우에, 혈액 내에서 프로테아좀 활성이 만족스럽게 감소될 때 성공적인 것으로 간주된다.

[0006] 앞서 언급된 기술은 펩티드 에폭시케톤 프로테아좀 저해물질의 유사체를 제조하여 이들이 경구로 생체이용가능

하도록 하는데 적용되고 있다.

[0007] 본 발명의 요약

[0008] 본 발명은 펩티드 $\alpha' \beta'$ - 에폭시드 및 펩티드 $\alpha' \beta'$ -아지리딘으로 알려져 있는 분자 종류에 관계한다. 이들 부모 분자들은 N-말단 친핵체(Ntn) 가수분해효소에 효율적으로, 비가역적으로, 그리고 선별적으로 결합하는 것으로 생각되고, 복수 촉매 활성을 갖는 효소의 특정 활성을 특이적으로 저해할 수 있다.

[0009] 단순히 변성되고 잘못 접힘된 단백질로서 생각되었던 프로테아좀은 현재, 신호-의존성 방식으로 그들의 분해를 통하여 다양한 세포내 단백질의 수준을 조절하는 구성적 단백질 분해 기구로서 인정되고 있다. 이런 이유로, 프로테아좀 및 다른 Ntn 가수분해효소의 활성을 특이적으로 교란하여 생물학적 과정에서 이들 효소의 역할을 조사하는 프로브로서 이용될 수 있는 시약을 확인하는데 많은 관심이 집중되고 있다. 본 발명에서는 Ntn 가수분해효소를 표적하는 화합물을 기술하고, 합성하고, 조사한다. 특정 프로테아좀 활성을 선별적으로, 비가역적으로, 그리고 강력하게 저해할 수 있는 펩티드 에폭시드와 펩티드 아지리딘이 개시되고 청구된다.

[0010] 여러 다른 펩티드-기초된 저해물질과 달리, 본 명세서에 기술된 펩티드 에폭시드와 펩티드 아지리딘은 최대 50 μM 농도까지 비-프로테아좀 프로테아제, 예를 들면, 트립신, 키모트립신, 카텝신 B, 파파인, 칼파인(calpain)을 실질적으로 저해하지 않을 것으로 기대된다. 더욱 높은 농도에서 저해가 관찰되긴 하지만, 상기 저해물질이 기질과 단순히 경쟁하면, 이러한 저해는 비가역성이 아닌 경쟁성일 것이다. 신규한 펩티드 에폭시드와 펩티드 아지리딘은 또한, 세포 배양액에서 NF- κB 활성화를 저해하고 p53 수준을 안정화시킬 것으로 기대된다. 게다가, 이들 화합물은 소염 활성을 나타낼 것으로 기대된다. 따라서, 이들 화합물은 통상의 생물학적, 병리학적인 과정에서 Ntn 효소 기능을 조사하는데 다양하게 이용되는 독특한 분자 프로브일 수 있다.

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 헤테로원자-보유 3-원 고리를 포함하는 저해물질을 제시한다. 이들 저해물질은 대략 50 μM 미만의 농도로 존재하는 경우에, N-말단 친핵체 가수분해효소 효소(가령, 20S 프로테아좀 또는 26S 프로테아좀)의 촉매 활성을 저해할 수 있다. 20S 프로테아좀과 관련하여, 특정 가수분해효소 저해물질은 대략 5 μM 미만의 농도로 존재하는 경우에, 20S 프로테아좀의 키모트립신-유사 활성을 저해하지만 20S 프로테아좀의 트립신-유사 활성 또는 PGPH 활성을 저해하지 않는다. 상기 가수분해효소 저해물질은 예로써, 펩티드 $\alpha' \beta'$ -에폭시 케톤 또는 $\alpha' \beta'$ -아지리딘 케톤이고, 상기 펩티드는 테트라펩티드(tetrapeptide)이다. 이러한 펩티드는 분지되거나 분지되지 않은 측쇄, 예를 들면, 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{1-6} 알콕시알킬, 아릴, C_{1-6} 아르알킬, C_{1-6} 알킬아마이드, C_{1-6} 알킬아민, C_{1-6} 카르복실산, C_{1-6} 카르복실 에스테르, C_{1-6} 알킬티올, 또는 C_{1-6} 알킬티오에테르이고, 예로써, 이소부틸, 1-나프틸, 페닐메틸, 2-페닐에틸이다. $\alpha' \beta'$ -에폭시 케톤 또는 $\alpha' \beta'$ -아지리딘 케톤의 α' -탄소는 본 명세서에 정의된 바와 같이, 키랄 탄소 원자(chiral carbon atom), 예를 들면, (R) 또는 β 형태 탄소이다.

[0012] 다른 측면에서, 본 발명은 제약학적으로 허용되는 담체 및 이러한 가수분해 저해물질의 제약학적 효과량을 함유하는 제약학적 조성물을 제시하는데, 이들 조성물은 특히, 신경변성 질환(가령, 알츠하이머병), 근육-쇠약(muscle-wasting) 질환, 암, 만성 감염성 질환, 열병, 근육 폐용(muscle disuse), 신경제거(denervation), 신경 손상, 단식(fasting), 면역-관련된 질환의 효과를 완화시킨다.

[0013] 다른 측면에서, 본 발명은 경구로 생체이용가능한 화합물과 제약학적 조성물을 제시한다.

[0014] 다른 측면에서, 본 발명은 소염 조성물을 제시한다.

[0015] 다른 측면에서, 본 발명은 개체에서 HIV 감염의 저해 또는 감소 방법; 개체에서 바이러스 유전자 발현의 수준에 영향을 주는 방법; 생물체에서 프로테아좀에 의해 생산된 항원성 펩티드의 다양성을 변화시키는 방법; 생물체에서 세포, 발달 또는 생리의 과정이나 생산물이 특정 Ntn 가수분해효소의 단백질 분해 활성에 의해 조절되는 지를 결정하는 방법; 개체에서 알츠하이머병을 치료하는 방법; 세포에서 근육 단백질 분해의 속도를 감소시키는 방법; 세포에서 세포내 단백질 분해의 속도를 감소시키는 방법; 세포에서 p53 단백질 분해의 속도를 감소시키는 방법; 개체에서 p53-관련된 암의 성장을 저해하는 방법; 세포에서 항원 제시를 저해하는 방법; 개체의 면역계를 억제하는 방법; 생물체에서 I κ B- α 분해를 저해하는 방법; 세포, 근육, 장기 또는 개체에서 NF- κB 의 함량을 감소시키는 방법; 사이클린(cyclin)-의존성 진핵 세포 주기에 영향을 주는 방법; 개체에서 증식성 질환을 치료하는 방법; 세포에서 종양단백질(oncoprotein)의 프로테아좀-의존성 조절에 영향을 주는 방법; 개체에서 암 성장을 치료하는 방법; 개체에서 p53-관련된 아포토시스를 치료하는 방법; 세포에서 N-말단 친핵체 가수분해효소에 의해 처리되는 단백질을 스크리닝하는 방법을 제시한다. 이들 각 방법은 본 명세서에 기술된 가수분해효소

저해물질을 함유하는 조성물의 효과량을 개체, 세포, 조직, 장기, 또는 생물체에 투여하거나, 또는 이들 대상과 접촉시키는 단계를 수반한다.

[0016] 본 발명의 다른 특징과 이점은 아래의 상세한 설명 및 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

발명의 상세한 설명

[0017] 본 발명은 효소 저해물질로서 유용한 화합물에 관계한다. 이들 화합물은 전반적으로, N-말단에 친핵성 기를 갖는 효소를 저해하는데 유용하다. 가령, 측쇄에 친핵체를 갖는 N-말단 아미노산, 예를 들면, 트레오닌, 세린, 또는 시스테인을 보유하는 효소 또는 효소 아단위의 활성화는 본 명세서에 기술된 효소 저해물질에 의해 성공적으로 저해될 수 있다. N-말단에 비-아미노산 친핵성 기, 예를 들면, 보호기 또는 탄수화물을 갖는 효소 또는 효소 아단위의 활성화 역시 본 명세서에 기술된 효소 저해물질에 의해 성공적으로 저해될 수 있다.

[0018] 특정 작업 이론에 제한됨 없이, Ntn의 이들 N-말단 친핵체는 본 명세서에 기술된 효소 저해물질의 에폭시드 기능기와 공유 부가물(covalent adduct)을 형성한다. 가령, 20S 프로테아좀의 $\beta 5/Pre2$ 아단위에서, N-말단 트레오닌은 아래에 기술된 것들과 같은 펩티드 에폭시드 또는 아지리딘과의 반응이후 모르폴리노(morpholino) 또는 피페라지노(piperazino) 부가물을 비가역적으로 형성하는 것으로 생각된다. 이런 부가물 형성은 에폭시드 또는 아지리딘의 개환 절단(ring-opening cleavage)을 수반한다.

[0019] α' 탄소에 결합된 이들 기를 포함하는 구체예에서, α' 탄소(에폭시드 또는 아지리딘 고리의 일부를 형성하는 탄소)의 입체화학구조는 (R) 또는 (S)일 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기술된 구조-기능 정보에 부분적으로 기초하는데, 상기 정보는 아래의 선호되는 입체화학적 상관관계를 암시한다. 선호되는 화합물은 지정된 업-다운(up-down)(또는 $\beta - \alpha$, 본 명세서에서 β 는 페이지의 평면 위에 존재한다) 또는 (R)-(S) 상관관계를 갖는 다수의 입체중심(stereocenter)을 보유한다(즉, 화합물 내에서 모든 입체중심이 지정된 선호(preference)에 부합할 필요가 없다). 일부 바람직한 구체예에서, α' 탄소의 입체화학구조는 (R)이다, 다시 말하면, X 원자가 β 이거나, 또는 분자의 평면 위에 존재한다.

[0020] 입체화학구조와 관련하여, 절대 입체화학을 결정하기 위한 Cahn-Ingold-Prelog 규칙이 추종된다. 이들 규칙은 예로써, Organic Chemistry, Fox and Whitesell; Jones and Bartlett Publisher, Boston, MA(1994); Section 5-6, pp 177-178에서 기술된다. 펩티드는 측쇄가 골격 단위로부터 연장되는 반복 골격 구조를 보유할 수 있다. 일반적으로, 각 골격 단위는 그들과 연결된 측쇄를 보유하지만, 일부 경우에 측쇄는 수소 원자이다. 다른 구체예에서, 모든 골격 단위가 연결된 측쇄를 보유하는 것은 아니다. 펩티드 에폭시드 또는 펩티드 아지리딘에 유용한 펩티드는 2개 이상의 골격 단위를 보유한다. 프로테아좀의 키모트립신-유사(CT-L) 활성을 저해하는데 유용한 일부 구체예에서는 2개 내지 4개의 골격 단위가 존재하고, CT-L 저해의 일부 바람직한 구체예에서는 3개의 골격 단위가 존재한다.

[0021] 골격 단위로부터 연장되는 측쇄에는 자연의 지방족이나 방향족 아미노산 측쇄, 예를 들면, 수소(글리신), 메틸(알라닌), 이소프로필(발린), sec-부틸(이소류이신), 이소부틸(류이신), 페닐메틸(페닐알라닌) 및 아미노산 프롤린을 구성하는 측쇄가 포함될 수 있다. 이들 측쇄는 다른 분지되거나 분지되지 않은 지방족이나 방향족 기, 예를 들면, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸 및 아릴 치환된 유도체, 예를 들면, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, (1-나프틸)메틸, (2-나프틸)메틸, 1-(1-나프틸)에틸, 1-(2-나프틸)에틸, 2-(1-나프틸)에틸, 2-(2-나프틸)에틸, 유사한 화합물일 수도 있다. 아릴 기는 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₆알킬 기, 또는 치환된 알킬 기, 아세틸 등, 또는 다른 아릴 기, 또는 치환된 아릴 기, 예를 들면, 벤조일 등으로 더욱 치환될 수 있다. 헤테로아릴과 헤테로사이클릴 기는 측쇄 치환기로서 이용될 수도 있다. 헤테로아릴 기에는 질소-, 산소-, 황-보유 아릴 기, 예를 들면, 티에닐, 벤조티에닐, 나프토티에닐, 티안트레닐, 푸릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 인돌릴, 퓨리닐, 퀴놀릴 등이 포함된다. 헤테로사이클릴 기에는 테트라하이드로푸란, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등이 포함된다.

[0022] 일부 구체예에서, 극성이나 하전된 잔기가 펩티드 에폭시드 또는 펩티드 아지리딘 내로 도입될 수 있다. 가령, 자연 발생 아미노산, 예를 들면, 하이드록시-보유(Thr, Tyr, Ser) 또는 황-보유(Met, Cys) 아미노산 및 비-필수 아미노산, 예를 들면, 타우린(taurine), 카르니틴(carnitine), 시트룰린(citrulline), 시스틴(cystine), 오르니틴(ornithine), 노르류이신(norleucine) 등이 도입될 수 있다. 극성이나 하전된 모이어티를 갖는 비-자연 발생 측쇄 치환기, 예를 들면, 하나이상의 하이드록시, 짧은 사슬 알콕시, 설펜아이드, 티오, 카르복실, 에스테르, 포스포, 아미도 또는 아미노 기를 갖는 C₁₋₆알킬 사슬 또는 C₆₋₁₂아릴 기, 또는 하나이상의 할로젠 원자로 치환된 이들 치환기 역시 도입될 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 펩티드 모이어티의 측쇄 내에 적어도 하나의 아

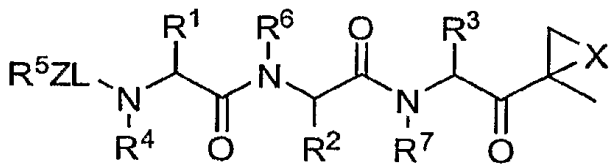
릴 기가 존재한다.

[0023] 일부 구체예에서, 골격 단위는 아마이드 단위[-NH-CHR-C(=O)-]인데, 여기서 R은 측쇄이다. 이런 명칭은 자연 발생 아미노산 프롤린, 또는 당업자에게 인지되는 다른 비-자연 발생 환형 2차 아미노산을 배제하지 않는다.

[0024] 다른 구체예에서, 골격 단위는 N-알킬화된 아마이드 단위(가령, N-메틸 등), 올레핀 유사체(여기서, 하나이상의 아마이드 결합이 올레핀 결합으로 대체된다), 테트라졸 유사체(여기서, 테트라졸 고리가 골격에 cis-배열을 강제한다), 또는 이들 골격 연쇄의 조합이다. 또 다른 구체예에서, 아미노산 α-탄소는 α-알킬 치환, 예를 들면, 아미노이소부틸산에 의해 변형된다. 일부 다른 구체예에서, 측쇄는 예로써, 측쇄의 α와 β 원자 사이에 이중 결합이 존재하는 Δ^E 또는 Δ^Z 디하이드로변형, 또는 측쇄의 α와 β 원자 사이에 사이클로프로필 기가 존재하는 Δ^E 또는 Δ^Z 사이클로프로필 변형에 의해 국지적으로 변형된다. 아미노산 기를 이용하는 또 다른 구체예에서, D-아미노산이 사용될 수 있다. 다른 구체예에는 측쇄-골격 고리화(side chain-to-backbone cyclization), 이황화 결합(disulfide bond) 형성, 락탐(lactam) 형성, 아조 연쇄(azo linkage) 및 Hruby and Boteju, "Molecular Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference", ed. Robert A. Meyers, VCH Publishers(1995), pp. 658-664의 "Peptides and Mimics, Design of Conformationally Constrained" 에 기술된 다른 변형이 포함될 수 있다.

[0025] 본 발명의 한 측면은 화학식 (I) 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 이의 염에 관계한다:

화학식 I



- [0026]
- [0027] L은 C=O, C=S, SO₂에서 선택되고, 바람직하게는 C=O이고;
- [0028] X는 O, S, NH, N-C₁₋₆알킬에서 선택되고;
- [0029] Z는 부재하거나, C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시이고, 바람직하게는 부재하고;
- [0030] R¹, R², R³은 각각, 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알케닐, C₁₋₆알키닐, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, 아릴, C₁₋₆아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, C₁₋₆헤테로사이클로알킬, C₁₋₆헤테로아르알킬, 카르보사이클릴, C₁₋₆카르보사이클로알킬에서 독립적으로 선택되고;
- [0031] R⁴는 수소, C₁₋₆아르알킬, C₁₋₆알킬에서 선택되고;
- [0032] R⁵는 헤테로아릴이고;
- [0033] R⁶과 R⁷은 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆아르알킬에서 독립적으로 선택된다.
- [0034] 특정 구체예에서, R¹, R², R³은 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, C₁₋₆알콕시알킬, C₁₋₆아르알킬, C₁₋₆헤테로사이클로알킬, C₁₋₆헤테로아르알킬, C₁₋₆카르보사이클로알킬에서 독립적으로 선택된다. 특정 구체예에서, R¹, R², R³은 독립적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸에서 선택되는 C₁₋₆알킬이다. 특정 구체예에서, R¹, R², R³은 독립적으로, C₁₋₆하이드록시알킬이다. 바람직한 특정 구체예에서, R¹, R², R³은 하이드록시메틸과 하이드록시에틸에서 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 하이드록시메틸이다. 특정 구체예에서, R¹, R², R³은 독립적으로 C₁₋₆알콕시알킬. 특정 구체예에서, R¹, R², R³은 메톡시메틸과 메톡시에틸에서 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 메톡시메틸이다. 특정 구체예에서, R¹, R², R³은 독립적으로 C₁₋₆헤테로아르알킬이다. 특정 구

체에서, R^1 , R^2 , R^3 은 이미다졸릴메틸, 피라졸릴메틸, 티아졸릴메틸, 피리딜메틸에서 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 이미다졸-4-일메틸, 티아졸-4-일메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 또는 4-피리딜메틸이다. 특정 구체예에서, R^1 , R^2 , R^3 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구체예에서, R^1 , R^2 , R^3 은 페닐메틸(벤질)과 페닐메틸에서 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 페닐메틸이다. 특정 구체예에서, R^1 , R^2 , R^3 은 독립적으로 C_{1-6} 카르보사이클로알킬이다. 특정 구체예에서, R^1 은 사이클로헥실메틸이다. 특정 구체예에서, R^1 , R^2 , R^3 은 모두 상이하다. 특정 구체예에서, R^1 , R^2 , R^3 중에서 2개는 동일하다. 특정 구체예에서, R^1 , R^2 , R^3 은 모두 동일하다.

[0035] 특정 구체예에서, R^1 과 R^2 중에서 적어도 하나는 C_{1-6} 하이드록시알킬과 C_{1-6} 알콕시알킬에서 선택된다. 특정 구체예에서, R^1 과 R^2 중에서 적어도 하나는 알콕시알킬이다. 특정 구체예에서, R^1 과 R^2 중에서 적어도 하나는 메톡시메틸과 메톡시에틸에서 선택된다.

[0036] 특정 구체예에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬과 C_{1-6} 아르알킬에서 선택되고, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구체예에서, R^3 은 메틸, 에틸, 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸에서 선택된다. 특정 구체예에서, R^3 은 이소부틸이다. 대안적 구체예에서, R^3 은 페닐메틸과 페닐에틸에서 선택되고, 바람직하게는 페닐메틸이다.

[0037] 특정 구체예에서, R^4 , R^6 , R^7 은 수소와 메틸에서 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 수소이다.

[0038] 특정 구체예에서, R^5 는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 특정 구체예에서, R^5 는 이속사졸, 이소티아졸, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 또는 이미다졸에서 선택되고, 바람직하게는 이속사졸, 푸란, 또는 티아졸이다.

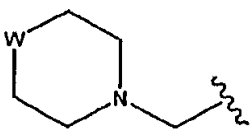
[0039] 특정 구체예에서, R^5 는 이중환 헤테로아릴이다. 특정 구체예에서, 이중환 헤테로아릴은 벤즈이속사졸, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸에서 선택된다.

[0040] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R^5 는 이속사졸-3-일 또는 이속사졸-5-일이다. 바람직한 특정 구체예에서, 이속사졸-3-일은 치환될 때, 적어도 5-위치에서 치환된다. 바람직한 특정 구체예에서, 이속사졸-5-일은 치환될 때, 적어도 3-위치에서 치환된다.

[0041] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R^5 는 치환되지 않은 이속사졸-3-일이다.

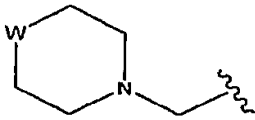
[0042] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R^5 는 치환된 이속사졸-3-일이다. 특정 구체예에서, R^5 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 카르복실산, 아미노카르복실레이트, C_{1-6} 알킬아미노카르복실레이트, $(C_{1-6}알킬)_2$ 아미노카르복실레이트, C_{1-6} 알킬카르복실레이트, C_{1-6} 헤테로아르알킬, C_{1-6} 아르알킬, C_{1-6} 헤테로사이클로알킬, C_{1-6} 카르보사이클로알킬에서 선택되는 치환기로 치환된 이속사졸-3-일이다. 바람직한 특정 구체예에서, R^5 는 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필메틸에서 선택되는 치환기로 선택된 이속사졸-3-일이다.

[0043] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R^5 는 4- 내지 6-원 질소-보유 C_{1-6} 헤테로사이클로알킬로 치환된 이속사졸-3-일이다. 특정 구체예에서, R^5 는 아제티딘닐메틸, 바람직하게는 아제티딘-1-일메틸로 치환된 이속사졸-3-일이다. 대안적 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R^5 는



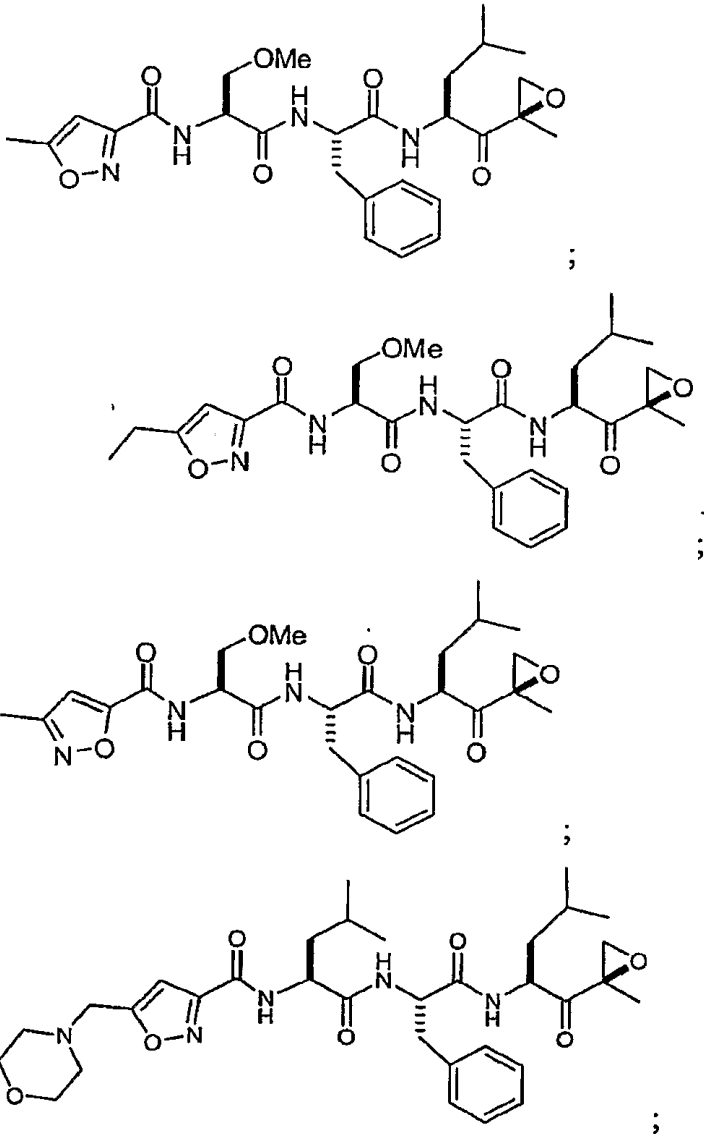
[0044] 로 치환된 이속사졸-3-일이고, 여기서 W는 O, NR, 또는 CH_2 이고, R은 H 또는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구체예에서, W는 O이다.

- [0046] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 5-원 질소-보유 C₁₋₆헤테로아르알킬, 예를 들면, 피라졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 트리아졸-5-일메틸, 바람직하게는 1,2,4-트리아졸-5-일메틸로 치환된 이속사졸-3-일이다.
- [0047] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알콕시알킬, 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 또는 메톡시에틸로 치환된 이속사졸-3-일이다.
- [0048] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 C₁₋₆하이드록시알킬, 바람직하게는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸로 치환된 이속사졸-3-일이다.
- [0049] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 카르복실산, 아미노카르복실레이트, C₁₋₆알킬아미노카르복실레이트, (C₁₋₆알킬)₂아미노카르복실레이트, 또는 C₁₋₆알킬카르복실레이트로 치환된 이속사졸-3-일이다. 특정 구체예에서, R⁵는 메틸 카르복실레이트 또는 에틸 카르복실레이트, 바람직하게는 메틸 카르복실레이트로 치환된다.
- [0050] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 치환되지 않은 이속사졸-5-일이다.
- [0051] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 치환된 이속사졸-5-일이다. 특정 구체예에서, R⁵는 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시알킬, C₁₋₆하이드록시알킬, 카르복실산, 아미노카르복실레이트, C₁₋₆알킬아미노카르복실레이트, (C₁₋₆알킬)₂아미노카르복실레이트, C₁₋₆알킬카르복실레이트, C₁₋₆헤테로아르알킬, C₁₋₆아르알킬, C₁₋₆헤테로사이클로알킬, C₁₋₆카르보사이클로알킬에서 선택되는 치환기로 치환된 이속사졸-5-일이다. 바람직한 특정 구체예에서, R⁵는 메틸, 에틸, 이소프로필, 사이클로프로필메틸에서 선택되는 치환기로 치환된 이속사졸-3-일이다.
- [0052] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 4- 내지 6-원 질소-보유 C₁₋₆헤테로사이클로알킬로 치환된 이속사졸-3-일이다. 특정 구체예에서, R⁵는 아제티딘메틸, 바람직하게는 아제티딘-1-일메틸로 치환된 이속사졸-5-일이다. 대안적 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는

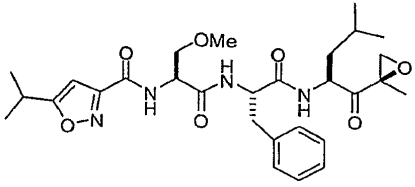


- [0053] 로 치환된 이속사졸-3-일이고, W는 O, NR, 또는 CH₂이고, R은 H 또는 C₁₋₆알킬이다. 특정 구체예에서, W는 O이다.
- [0054] 로 치환된 이속사졸-3-일이고, W는 O, NR, 또는 CH₂이고, R은 H 또는 C₁₋₆알킬이다. 특정 구체예에서, W는 O이다.
- [0055] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 5-원 질소-보유 C₁₋₆헤테로아르알킬, 예를 들면, 피라졸릴메틸, 이미다졸릴메틸, 트리아졸-5-일메틸, 바람직하게는 1,2,4-트리아졸-5-일메틸로 치환된 이속사졸-5-일이다.
- [0056] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 C₁₋₆알콕시 또는 C₁₋₆알콕시알킬, 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 메톡시메틸, 또는 메톡시에틸로 치환된 이속사졸-5-일이다.
- [0057] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 C₁₋₆하이드록시알킬, 바람직하게는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸로 치환된 이속사졸-5-일이다.
- [0058] 특정 구체예에서, L은 C=O이고, Z는 부재하고, R⁵는 카르복실산, 아미노카르복실레이트, C₁₋₆알킬아미노카르복실레이트, (C₁₋₆알킬)₂아미노카르복실레이트, 또는 C₁₋₆알킬카르복실레이트로 치환된 이속사졸-3-일이다. 특정 구체예에서, R⁵는 메틸 카르복실레이트 또는 에틸 카르복실레이트, 바람직하게는 메틸 카르복실레이트로 치환된다.

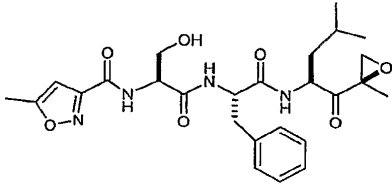
[0059] 특정 구체예에서, 화학식 I 화합물은 아래에서 선택된다:



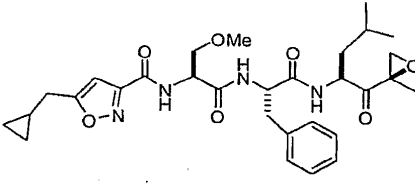
[0060]



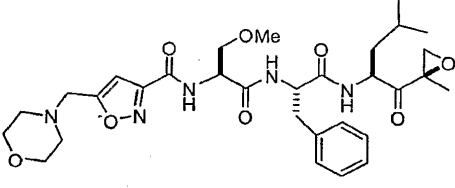
;



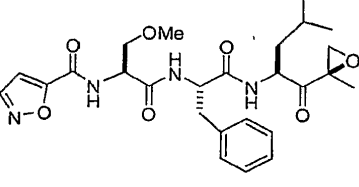
;



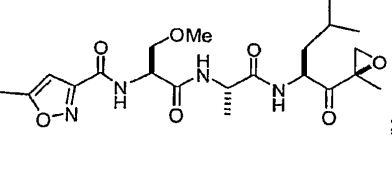
;



;

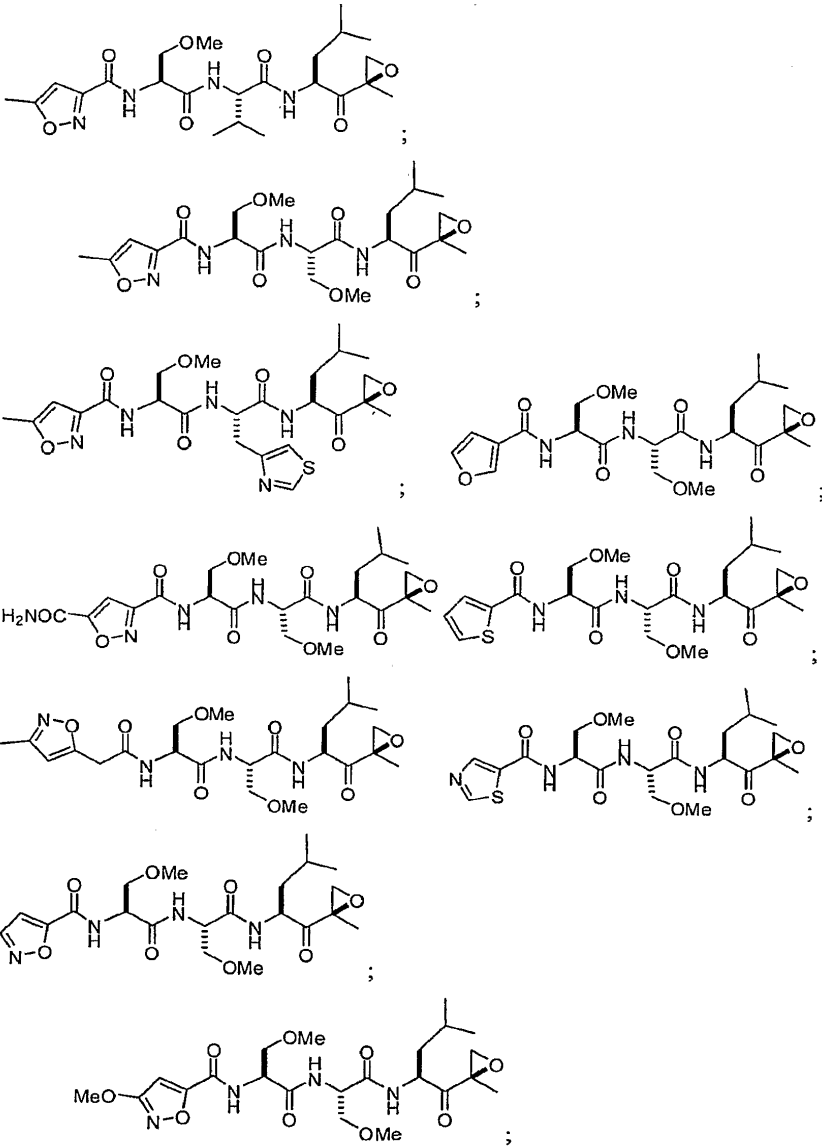


;

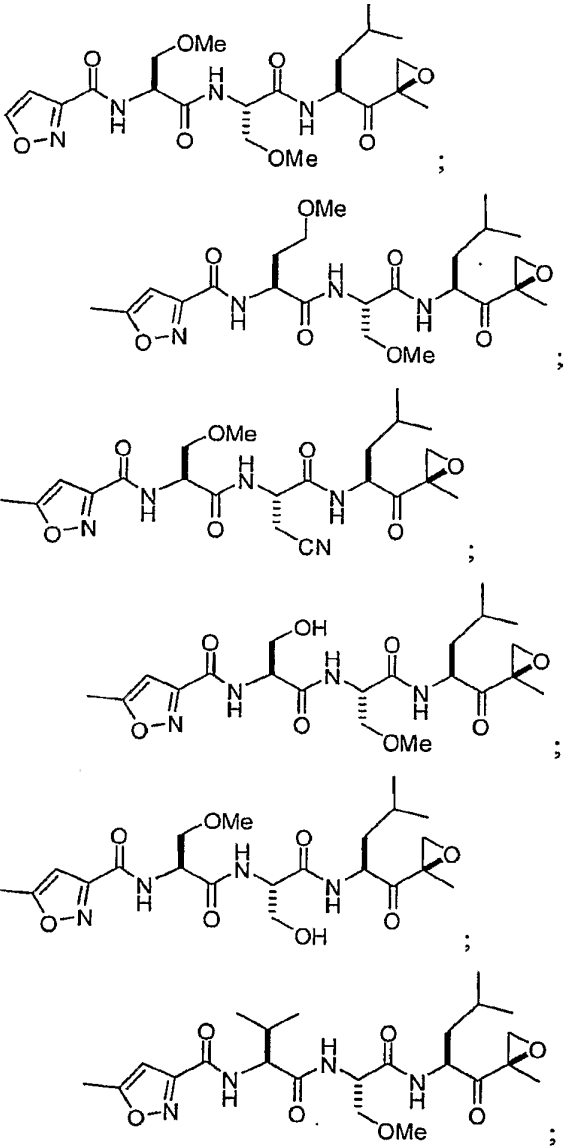


;

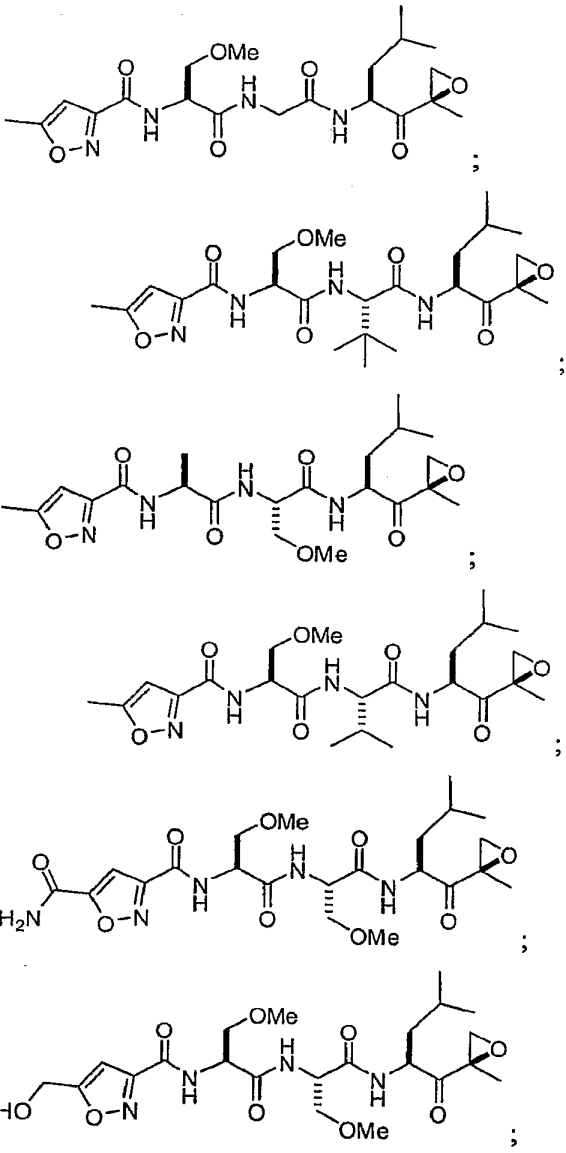
[0061]



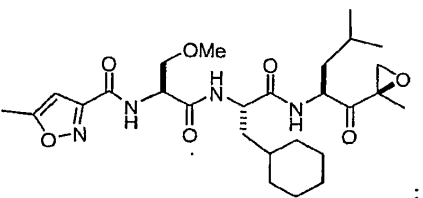
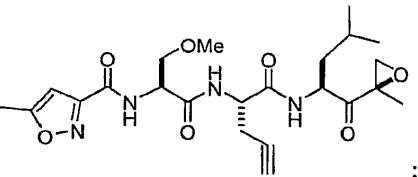
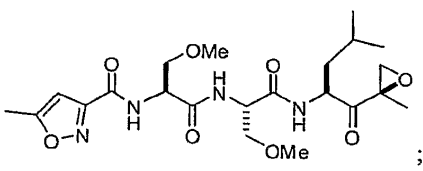
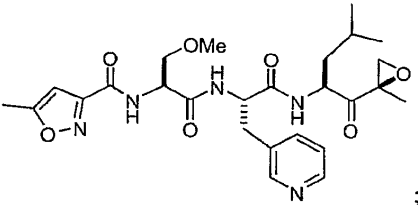
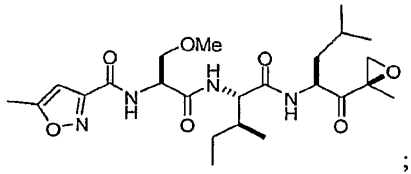
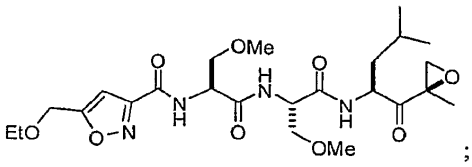
[0062]



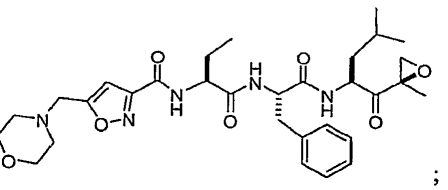
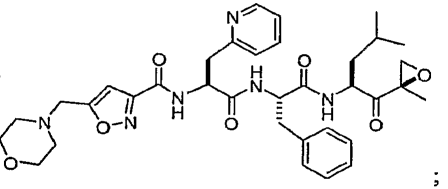
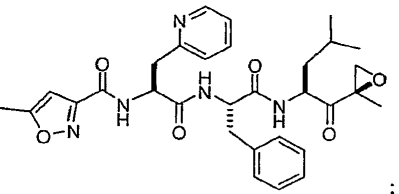
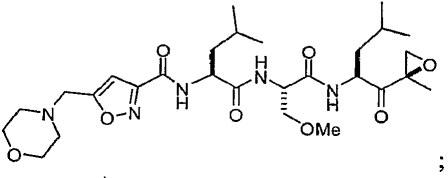
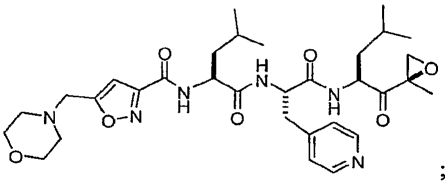
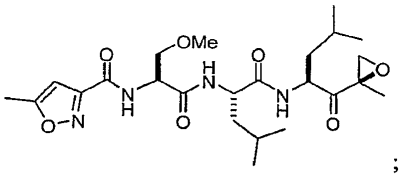
[0063]



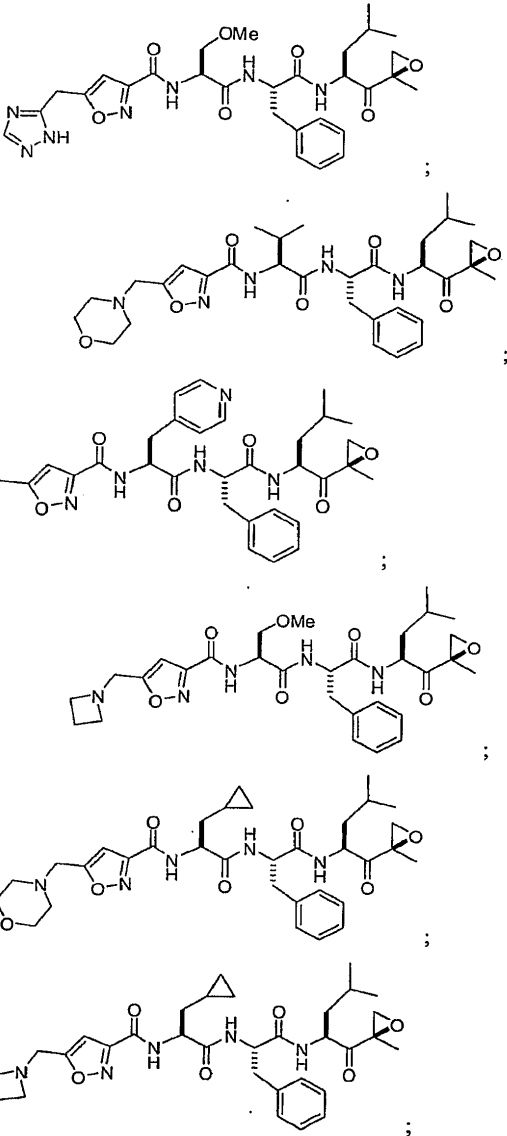
[0064]



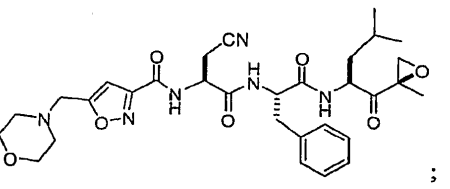
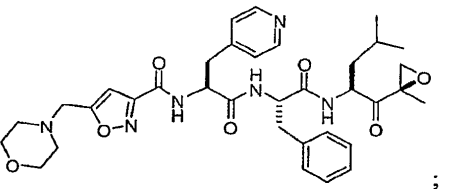
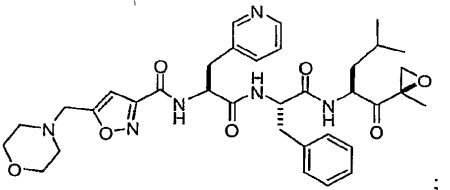
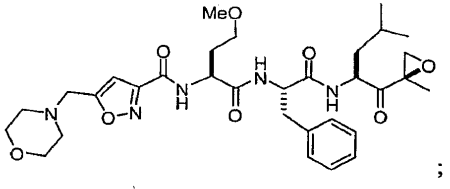
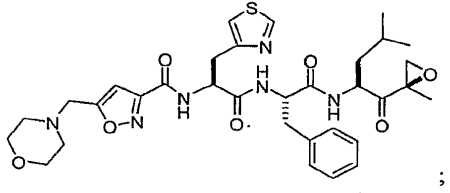
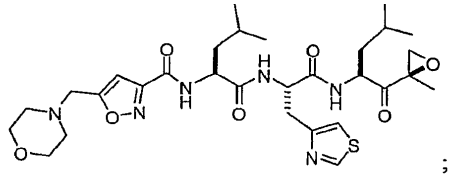
[0065]



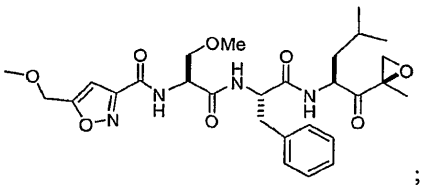
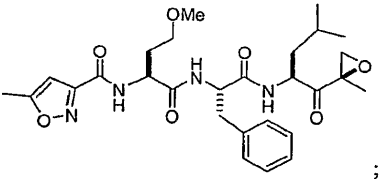
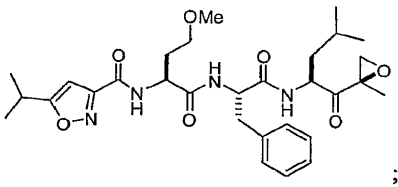
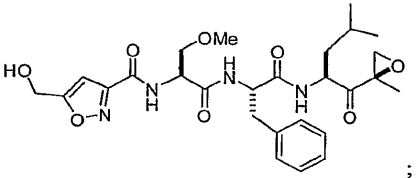
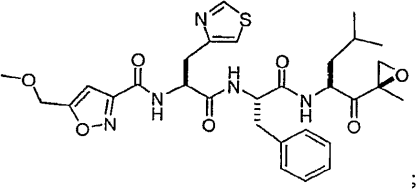
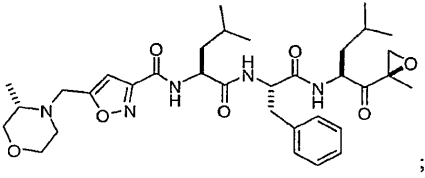
[0066]



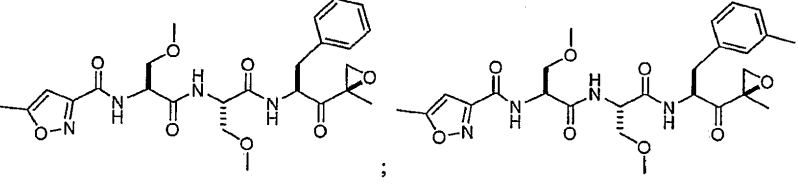
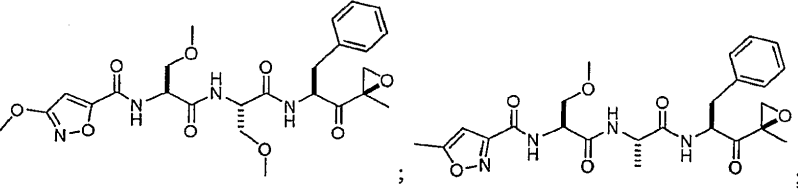
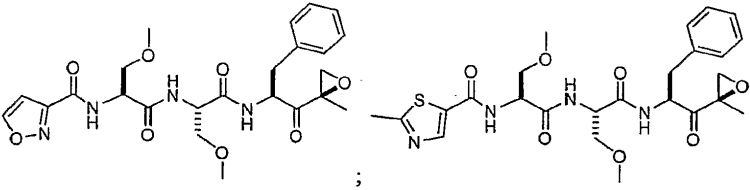
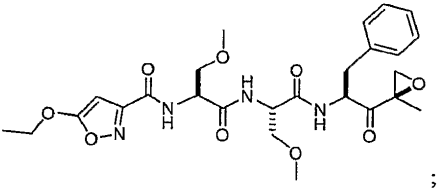
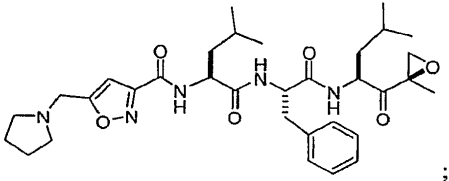
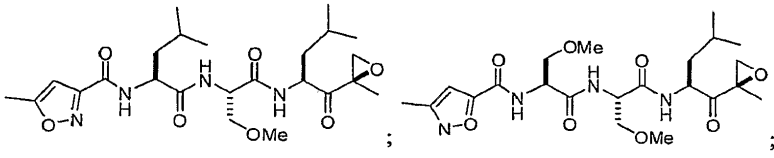
[0067]



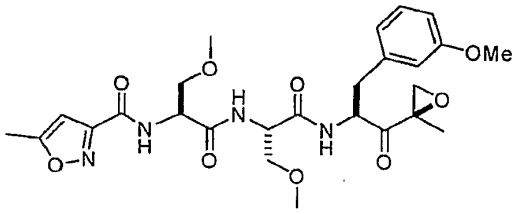
[0068]



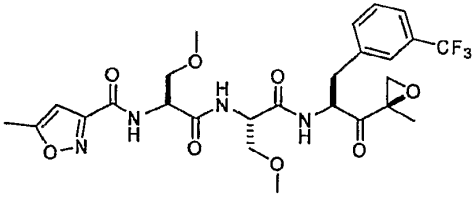
[0069]



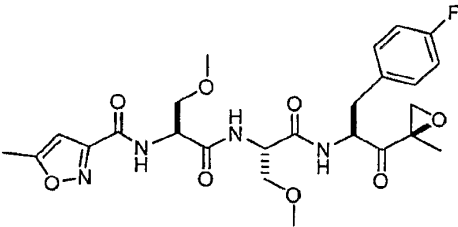
[0070]



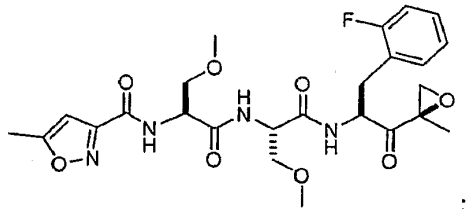
;



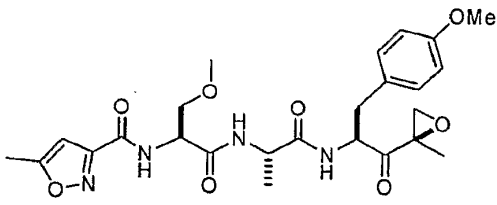
;



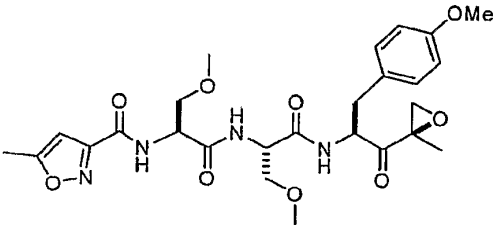
;



;

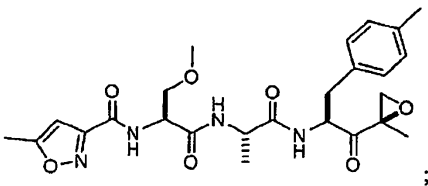


;

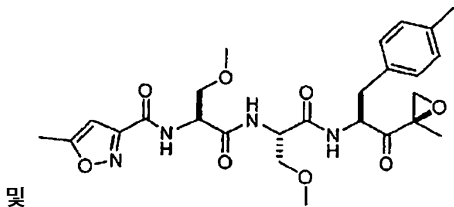


;

[0071]



;



및

[0072]

[0073] 본 발명의 한 측면은 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질을 함유하는 본 명세서에 개시된 조성물을 포함하는 의료 장치(medical device)에 관계한다. 한 구체예에서, 조성물은 의료 장치 내에 통합된다. 특정 구체예에서, 의료 장치는 중합체 매트릭스 또는 세라믹 매트릭스 및 저해물질을 포함하는 겔이다. 상기 중합체는 자연 발생되거나 합성될 수 있다. 다른 구체예에서, 상기 겔은 약제 저장소(drug depot), 접착제, 봉합사, 방벽 또는 밀봉제(sealant)로서 기능한다.

[0074] 본 발명의 다른 측면은 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질이 표면 상에 처리된 기질(substrate)을 포함하는 의료 장치에 관계한다. 한 구체예에서, 저해물질은 의료 장치 상에 직접적으로 처리된다. 다른 구체예에서, 화학식 I

의 구조를 갖는 저해물질이 그 속에 분산되거나 용해된 중합체 매트릭스 또는 세라믹 매트릭스를 포함하는 코팅이 이와 같이 처리된다.

[0075] 한 구체예에서, 의료 장치는 관상동맥(coronary), 혈관(vascular), 말초(peripheral), 또는 이원 스텐트(stent)이다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 스텐트는 팽창가능 스텐트이다. 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질을 포함하는 매트릭스로 코팅하는 경우에, 상기 매트릭스는 이런 팽창가능 스텐트의 압축되고 확장된 상태를 수용할 만큼 유연하다. 본 발명의 다른 구체예에서, 스텐트는 환자의 체내로 삽입되거나 이식될 수 있는 적어도 일부분을 보유하는데, 여기서 상기 부분은 신체 조직에 대한 노출에 적합한 표면을 보유하고, 상기 표면 중에서 적어도 일부는 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질, 또는 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질이 그 속에 분산되거나 용해된 매트릭스를 포함하는 코팅으로 코팅된다. 적절한 스텐트의 실례는 U.S. Pat. No. 4,733,665에서 기술된다.

[0076] 다른 구체예에서, 본 발명의 의료 장치는 수술 기구(surgical implement), 예를 들면, 혈관 이식물(vascular implant), 관내 장치(intraluminal device), 외과적 밀봉제(surgical sealant) 또는 혈관 서포트(vascular support)이다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 의료 장치는 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질로 직접적으로 코팅되거나, 또는 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질을 함유하는 매트릭스에 의해 코팅된 카테터(catheter), 이식가능 혈관 접근 포트(implantable vascular access port), 중심 정맥 카테터(central venous catheter), 동맥 카테터(arterial catheter), 혈관 이식물(vascular graft), 대동맥내 기구 펌프(intraaortic balloon pump), 봉합사, 심실 보조 펌프(ventricular assist pump), 약제-용리 장벽(drug-eluting barrier), 접착제, 혈관 랩(vascular wrap), 혈관밖/혈관주위 서포트, 혈액 필터, 또는 혈관 내에 배치에 적합한 필터이다.

[0077] 특정 구체예에서, 관내 의료 장치는 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질, 또는 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질과 생물학적으로 허용되는 매트릭스가 중합체 내에 분산된 코팅으로 코팅되는데, 상기 장치는 내부면(interior surface)과 외부면(exterior surface)을 보유하고, 상기 코팅은 내부면, 외부면, 또는 둘 모두의 적어도 일부에도포된다.

[0078] 특정 구체예에서, 이러한 의료 장치는 혈관성형술(angioplasty)이후 재협착증(restenosis)을 예방하는데 유용하다. 상기 의료 장치는 화학식 I의 구조를 갖는 저해물질의 국지적인 투여를 제공함으로써 다양한 질병과 질환의 치료에도 유용하다. 이런 질환과 질병에는 재협착증, 염증, 류머티스 관절염, 염증에 기인한 조직 손상, 과증식성 질환, 심각한 건선이나 관절염성 건선, 근육-쇠약 질환, 만성 감염성 질환, 비정상적 면역 반응, 동맥경화반(vulnerable plaque)을 수반하는 이상, 허혈성 이상과 연관된 손상, 바이러스 감염과 증식이 포함된다. 본 발명의 약제 코팅된 의료 장치를 포함하는 치료의 대상이 되는 질병과 질환의 실례는 죽상경화증(atherosclerosis), 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 암, 열병, 근육 폐용(muscle disuse)(위축증), 신경제거, 혈관 폐색(vascular occlusion), 뇌졸중(stroke), HIV 감염, 신경 손상, 산성증(acidosis)과 연관된 신부전, 간부전이다(참조: Goldberg, United States Patent No. 5,340,736).

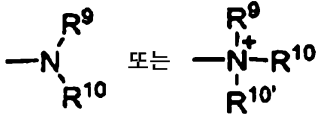
[0079] " C_{x-y} 알킬"은 사슬 내에 x 내지 y 개의 탄소를 보유하는 직쇄 알킬과 분지쇄 알킬 기, 예를 들면, 할로알킬 기, 가령, 트리플루오르메틸, 2,2,2-트리플루오르에틸 등을 비롯한 치환되거나 치환되지 않은 포화된 탄화수소 기를 의미한다. C_0 알킬은 말단 위치에서 단일 결합이 내재하는 수소를 의미한다. " C_{2-y} 알케닐"과 " C_{2-y} 알키닐"은 길이 및 상기한 알킬로의 치환 가능성에서 유사하지만 각각, 적어도 하나의 이중이나 삼중 결합을 보유하는 치환되거나 치환되지 않은 불포화된 지방족 기를 의미한다.

[0080] "알콕시"는 산소가 부착된 알킬 기를 의미한다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, tert-부톡시 등이다. "에테르"는 산소에 의해 공유 결합된 2개의 탄화수소이다. 따라서, 알킬을 에테르로 변화시키는 알킬의 치환기는 알콕시이거나 알콕시와 유사하다.

[0081] " C_{1-6} 알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환되어 에테르를 형성하는 C_{1-6} 알킬 기를 의미한다.

[0082] 본 명세서에서 " C_{1-6} 아르알킬"은 아릴 기로 치환된 C_{1-6} 알킬 기를 의미한다.

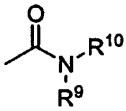
[0083] 본 명세서에서 "아민"과 "아미노"는 예로써, 아래의 화학식으로 대표될 수 있는 치환되지 않은 아민과 치환된 아민 및 이들의 염을 의미한다:



[0084]

[0085] R^9 , R^{10} , $R^{10'}$ 은 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 알케닐, $-(CH_2)_m-R^8$ 이고, 또는 R^9 와 R^{10} 은 그들이 부착되는 N 원자와 함께, 고리 구조 내에 4 내지 8개의 원자를 보유하는 헤테로환(heterocycle)을 형성하고; R^8 은 아릴, 사이클알킬, 사이클알케닐, 헤테로사이클릴 또는 폴리사이클릴이고; m은 0 또는 1 내지 8의 정수이다. 바람직한 구체예에서, R^9 와 R^{10} 중에서 하나만 카르보닐이다, 가령, R^9 , R^{10} , 상기 질소는 이미드를 형성하지 않는다. 더욱 바람직한 구체예에서, R^9 와 R^{10} (선택적으로, $R^{10'}$)은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 또는 $-(CH_2)_m-R^8$ 이다. 특정 구체예에서, 아미노기는 염기성인데, 이는 이의 양성자화된 형태가 $pKa \geq 7.00$ 을 보유한다는 것을 의미한다.

[0086] "아마이드"와 "아미도"는 당분야에서, 아미노-치환된 카르보닐로서 인지되고, 아래의 화학식으로 대표될 수 있는 모이어티를 포함한다:



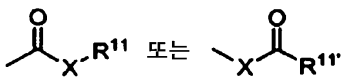
[0087]

[0088] R^9 , R^{10} 은 앞서 정의된 바와 동일하다. 아마이드의 바람직한 구체예에는 불안정한 이미드가 포함되지 않는다.

[0089] 본 명세서에서 "아릴"은 치환되거나 치환되지 않은 5-, 6-, 7-원 단일-고리 방향족 기를 포함하는데, 여기서 고리의 각 원자는 탄소이다. "아릴"은 2개 이상의 환형 고리를 보유하는 다중환형 고리 시스템 역시 포함하는데, 여기서 2개 이상의 탄소는 2개의 인접하는 고리에 의해 공유되고, 이들 고리 중에서 적어도 하나는 방향족이다, 가령, 다른 환형 고리가 사이클알킬, 사이클알케닐, 사이클알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴 기에는 벤젠, 나프탈렌, 펜난트렌, 페놀, 아닐린 등이 포함된다.

[0090] 본 명세서에서 "탄소환(carbocycle)"과 "카르보사이클릴"은 치환되거나 치환되지 않은 비-방향족 고리를 의미하는데, 여기서 고리의 각 원자는 탄소이다. "탄소환"과 "카르보사이클릴"은 2개 이상의 환형 고리를 보유하는 다중환형 고리 시스템 역시 포함하는데, 여기서 2개 이상의 탄소는 2개의 인접하는 고리에 의해 공유되고, 이들 고리 중에서 적어도 하나는 탄소환이다, 가령, 다른 환형 고리가 사이클알킬, 사이클알케닐, 사이클알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다.

[0091] "카르보닐"은 아래의 화학식으로 대표될 수 있는 모이어티를 포함한다:



[0092]

[0093] X는 단일 결합이거나, 또는 산소 또는 황이고, R^{11} 은 수소, 알킬, 알케닐, $-(CH_2)_m-R^8$ 또는 제약학적으로 허용되는 염이고, $R^{11'}$ 은 수소, 알킬, 알케닐 또는 $-(CH_2)_m-R^8$ 이고, m과 R^8 은 앞서 정의된 바와 동일하다. X가 산소이고 R^{11} 또는 $R^{11'}$ 이 수소가 아니면, 상기 화학식은 "에스테르"를 나타낸다. X가 산소이고 R^{11} 이 수소이면, 상기 화학식은 "카르복실산"을 나타낸다.

[0094] 본 명세서에서 "효소"는 촉매 방식으로 화학 반응을 수행하는 부분적으로 또는 완전히 단백질성 분자일 수 있다. 이런 효소는 고유 효소, 융합 효소, 전효소(proenzyme), 아포효소(apoenzyme), 변성된 효소, 파네실화(farnesylation)된 효소, 유비퀴틴화(ubiquitination)된 효소, 지방 아실화(fatty acylation)된 효소, 제란제라닐화(gerangeranylation)된 효소, GPI-결합된 효소, 지질-결합된 효소, 프레닐화(prenylation)된 효소, 자연 발생되거나 인공적으로 생성된 변이 효소, 측쇄 또는 골격 변형을 보유하는 효소, 리더 서열(leader

sequence)을 보유하는 효소, 비-단백질성 물질, 예를 들면, 프로테오글리칸(proteoglycan), 프로테올리포솜(proteoliposome)과 복합된 효소일 수 있다. 효소는 자연 발현, 촉진된 발현, 클로닝, 다양한 용액-기초된/고체-기초된 펩티드 합성, 당업자에게 공지된 유사한 방법을 비롯한 임의의 수단으로 제조될 수 있다.

- [0095] 본 명세서에서 " C_{1-6} 헥테로아르알킬"은 헥테로아릴 기로 치환된 C_{1-6} 알킬 기를 의미한다.
- [0096] "헥테로아릴"은 치환되거나 치환되지 않은 방향족 5- 내지 7-원 고리 구조, 더욱 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하는데, 이들 고리 구조는 1개 내지 4개의 헥테로원자를 포함한다. "헥테로아릴" 역시 2개 이상의 환형 고리를 보유하는 다중환형 고리 시스템을 포함하는데, 여기서 2개 이상의 탄소는 2개의 인접하는 고리에 의해 공유되고, 이들 고리 중에서 적어도 하나는 헥테로방향족이다, 가령, 다른 환형 고리가 사이클알킬, 사이클알케닐, 사이클알키닐, 아릴, 헥테로아릴 및/또는 헥테로사이클릴일 수 있다. 헥테로아릴 기에는 예로써, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등이 포함된다.
- [0097] 본 명세서에서 "헥테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헥테로원자는 질소, 산소, 인, 황이다.
- [0098] "헥테로사이클릴" 또는 "헥테로환형 기"는 치환되거나 치환되지 않은 비-방향족 3- 내지 10-원 고리 구조, 더욱 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 의미하는데, 이들 고리 구조는 1개 내지 4개의 헥테로원자를 포함한다. "헥테로사이클릴" 또는 "헥테로환형 기" 역시 2개 이상의 환형 고리를 보유하는 다중환형 고리 시스템을 포함하는데, 여기서 2개 이상의 탄소는 2개의 인접하는 고리에 의해 공유되고, 이들 고리 중에서 적어도 하나는 헥테로환이다, 가령, 다른 환형 고리가 사이클알킬, 사이클알케닐, 사이클알키닐, 아릴, 헥테로아릴 및/또는 헥테로사이클릴일 수 있다. 헥테로사이클릴 기에는 예로써, 테트라하이드로푸란, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등이 포함된다.
- [0099] 본 명세서에서, " C_{1-6} 헥테로사이클로알킬"은 헥테로사이클릴 기로 치환된 C_{1-6} 알킬 기를 의미한다.
- [0100] " C_{1-6} 하이드록시알킬"은 하이드록시 기로 치환된 C_{1-6} 알킬 기를 의미한다.
- [0101] 본 명세서에서 "저해물질"은 효소의 활성을 차단하거나 감소시키는 화합물을 의미한다(가령, 표준 형광 펩티드 기질, 예를 들면, suc-LLVY-AMC, Box-LLR-AMC, Z-LLE-AMC의 단백질 분해 절단의 저해, 20S 프로테아좀의 다양한 촉매 활성의 저해). 저해물질은 경쟁성(competitive), 무경쟁성(uncompetitive), 또는 비경쟁성(noncompetitive) 저해로 작용할 수 있다. 저해물질은 가역적으로 또는 비가역적으로 결합할 수 있고, 이런 이유로, 상기 용어는 효소의 자살 기질(suicide substrate) 화합물을 포함한다. 저해물질은 효소의 활성 부위에서 또는 활성 부위 근처에서 하나 이상의 부위를 변화시키거나, 또는 효소의 다른 부분에서 형태 변화를 유도할 수 있다.
- [0102] 본 명세서에서, "경구로 생체이용가능한"은 생쥐에 40 mg/kg 이하, 20 mg/kg 이하, 또는 심지어 10 mg/kg 이하로 투여된 화합물을 기술하도록 의도되는데, 여기서 경구 투여 후 1시간 시점에 이런 화합물은 혈액 내에서 프로테아좀 CT-L 활성의 적어도 50%, 적어도 75% 또는 심지어 적어도 90% 저해를 나타낸다.
- [0103] 본 명세서에서 "펩티드"는 표준 α -치환기의 표준 아마이드 연쇄뿐만 아니라 하기에 상술된 바와 같이, 통상적으로 이용되는 펩티드유사체(peptidomimetic), 다른 변형된 연쇄, 비-자연 발생 측쇄, 측쇄 변형을 포함한다.
- [0104] "폴리사이클릴" 또는 "다중환형"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접하는 고리에 의해 공유되는 2개 이상의 고리(가령, 사이클알킬, 사이클알케닐, 사이클알키닐, 아릴, 헥테로아릴 및/또는 헥테로사이클릴)를 의미한다, 가령, 이들 고리는 "융합된 고리"이다. 다중환의 각 고리는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.
- [0105] "예방"은 국소적 재발(가령, 통증), 암과 같은 질환, 심부전과 같은 복합적 증후군 또는 임의의 다른 의학적 장애와 같은 이상과 관련하여, 조성물을 복용하지 않은 개체에 비하여 개체에서 의학적 장애의 빈도를 감소시키거나 이의 발병이나 증상을 지연시키는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서, 암의 예방은 예로써, 통계학적으로 및/또는 임상적으로 유의하게, 치료되지 않은 대조 개체군에 비하여 예방적 치료를 받은 환자 개체군에서 탐지가 가능한 암 성장의 횡수를 감소시키고 및/또는 치료되지 않은 대조 개체군에 비하여 치료된 개체군에서 탐지가 가능한 암 성장의 출현을 지연시키는 것을 포함한다. 감염의 예방은 예로써, 치료되지 않은 대조 개체군에 비하여 치료된 개체군에서 감염 진단의 횡수를 감소시키고 및/또는 치료되지 않은 대조 개체군에 비하여 치료된 개체군에서 감염 증상의 발병을 지연시키는 것을 포함한다. 통증 예방은 예로써, 치료되지 않은 대조 개체군에 비하여 치료

된 개체군에서 개체들이 경험하는 통증 감각의 크기를 감소시키거나, 또는 대안으로 이런 통증 감각을 지연시키는 것을 포함한다.

[0106] "프로드러그"는 생리 조건하에 치료 활성 성분으로 전환되는 화합물을 의미한다. 프로드러그를 제조하는 일반적인 방법은 생리 조건하에 가수분해되어 원하는 분자를 노출시키는 선택된 부분을 포함시키는 것이다. 다른 구체예에서, 프로드러그는 대상 동물의 효소 활성에 의해 전환된다.

[0107] "예방적 또는 치료적" 치료는 한가지이상의 목적 조성물을 대상 동물에 투여하는 것을 포함한다. 원치 않는 상태(가령, 대상 동물의 질병이나 다른 원치 않는 상태)의 임상적 표현에 앞서 투여되는 경우에, 이러한 치료는 예방적이고(즉, 이는 원치 않는 상태의 발생에 대하여 대상 동물을 보호한다), 반면에 원치 않는 상태의 표현 이후 투여되는 경우에, 이러한 치료는 치료적이다(즉, 이는 현재하는 원치 않는 상태 또는 이의 부작용을 감소시키거나, 개선하거나, 또는 안정화시킨다).

[0108] 본 명세서에서 "프로테아좀"은 면역 프로테아좀과 구성 프로테아좀을 포괄한다.

[0109] "치환된"은 골격의 하나이상의 탄소 상에서 수소를 대체하는 치환기를 보유하는 모이어티를 의미한다. "치환"은 이런 치환이 치환된 원자와 치환기의 허용된 원자가에 따르고, 치환에 의해 안정한 화합물, 예를 들면, 재정렬(rearrangement), 고리화(cyclization), 제거 등에 의해 자발적으로 변화되지 않는 화합물이 생성된다는 암묵적인 단서를 포함한다. 본 명세서에서 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기를 포괄한다. 넓은 의미에서, 허용가능한 치환기에는 유기 화합물의 비환형과 환형 치환기, 분지되고 분지되지 않은 치환기, 탄소환과 헤테로환 치환기, 방향족과 비방향족 치환기가 포함된다. 허용가능한 치환기는 적절한 유기 화합물의 경우에 하나이상이고, 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에서, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 본 명세서에 기술된 유기 화합물에서 이들 헤테로원자의 원자가(valence)를 충족시키는 임의의 허용가능한 치환기를 보유할 수 있다. 치환기는 예로써, 할로젠, 하이드록실, 카르보닐(가령, 카르복실, 알콕시카르보닐, 포밀 또는 아실), 티오카르보닐(가령, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설피드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설피아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족이나 헤테로방향족 모이어티이다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 탄화수소 사슬 상에서 치환된 이들 모이어티는 적절한 경우에, 자체적으로 치환될 수 있다.

[0110] 본 발명의 치료 방법과 관련하여 화합물의 "치료 효과량"은 원하는 투약 섭생(포유동물, 바람직하게는 인간에 대한)의 일부로서 투여되는 경우에, 치료되는 질병이나 질환 또는 미용에 대한 임상적으로 허용되는 기준에 따라, 예로써, 임의의 약제 치료에 적용되는 합리적인 이익/위험 비율로, 증상을 완화시키거나, 질병을 개선하거나, 또는 질병 상태의 발병을 지연시키는 제조물 내에서 상기 화합물의 양을 의미한다.

[0111] "티오에테르"는 황 모이어티가 부착된, 앞서 정의된 알킬 기를 의미한다. 바람직한 구체예에서, "티오에테르"는 -S-알킬로 대표된다. 대표적인 티오에테르 기는 메틸티오, 에틸티오 등이다.

[0112] 본 명세서에서, "치료"는 개체의 상태를 개선하거나 안정화시키는 방식으로, 질환의 증상, 임상적 징후, 기초병리를 반전시키거나, 감소시키거나, 또는 정지시키는 것을 의미한다.

[0113] 20S 프로테아좀에 대한 선택성

[0114] 본 명세서에 기술된 효소 저해물질은 부분적으로, 20S 프로테아좀의 작용을 저해한다는 점에서 유용하다. 부가적으로, 다른 20S 프로테아좀 저해물질과 달리, 본 명세서에 기술된 화합물은 다른 프로테아제 효소와 관련하여 20S 프로테아좀에 대하여 고도로 선택적이다. 다시 말하면, 본 발명의 화합물은 카텝신(cathepsin), 칼파인(calpain), 파파인(papain), 키모트립신(chymotrypsin), 트립신(trypsin), 트리펩티딜 펩시다아제(tripeptidyl peptidase) II와 같은 다른 프로테아제에 비하여 20S 프로테아좀에 대한 선택성(selectivity)을 나타낸다. 20S 프로테아좀에 대한 이들 효소 저해물질의 선택성은 대략 50 μ M 미만의 농도에서, 이들 효소 저해물질은 20S 프로테아좀의 촉매 활성(catalytic activity)의 저해를 나타내는 반면, 다른 프로테아제, 예를 들면, 카텝신(cathepsin), 칼파인(calpain), 파파인(papain), 키모트립신(chymotrypsin), 트립신(trypsin), 트리펩티딜 펩시다아제(tripeptidyl peptidase) II의 촉매 활성의 저해를 나타내지 않는다. 바람직한 구체예에서, 이들 효소 저해물질은 대략 10 μ M 미만의 농도에서 20S 프로테아좀의 촉매 활성의 저해를 나타내지만, 이들 농도에서 다른 프로테아제의 촉매 활성의 저해를 나타내지 않는다. 더욱 바람직한 구체예에서, 이들 효소 저해물질은 대략 1 μ M 미만의 농도에서 20S 프로테아좀의 촉매 활성의 저해를 나타내지만, 이들 농도에서 다른 프로테아제의 촉매 활성의 저해를 나타내지 않는다. 효소 동역학 측정검사는 U.S. 출원 No. 09/569748, 실시예 2 및 Stein et

al., Biochem. (1996), 35, 3899-3908에서 기술된다.

[0115] 키모트립신-유사 활성에 대한 선택성

[0116] 본 명세서에 기술된 화합물을 저해하는 효소의 특정 구체에는 트립신-유사 활성과 PGPH 활성과 비교하여 20S 프로테아좀의 키모트립신-유사 활성을 효과적이고 선택적으로 저해할 수 있기 때문에 더욱 유용하다. 20S 프로테아좀의 키모트립신-유사 활성은 대형 소수성 잔기의 인근에서 펩티드의 절단으로 특성화된다. 특히, Ntn 가수분해효소의 키모트립신-유사 활성은 기준 기질(standard substrate)의 절단으로 결정될 수 있다. 이런 기질의 사례는 당분야에 공지되어 있다. 가령, 루아실발리닐티로신(leucylvalinyltyrosine) 유도체가 이용될 수 있다. 효소 동역학 측정검사는 U.S. 출원 No. 09/569748, 실시예 2 및 Stein et al., Biochem. (1996), 35, 3899-3908에서 기술된다.

[0117] 효소 저해물질의 용도

[0118] 프로테아좀 저해의 생리학적 결과는 다양하다. 프로테아좀 저해는 증식성 질환, 신경독성/퇴행성 질환, 알츠하이머병, 허혈성 질환, 염증, 자가면역 질환, HIV, 암, 장기 이식 거부반응, 패혈성 쇼크, 항원 제시의 저해, 바이러스 유전자 발현의 감소, 기생충 감염, 산혈증과 연관된 이상, 황반 변성, 폐 질환, 근육 쇠약 질환, 섬유성 질환, 골과 체모 성장 질환이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 질환의 예방제 및/또는 치료제로서 제안되었다. 이런 이유로, 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물, 예를 들면, 경구로 생체이용가능한 펩티드 에폭시 케톤 계통의 분자는 이들 질환을 치료하는 수단을 제공한다.

[0119] 프로테아좀 저해물질 조성물은 프로테아좀의 단백분해 기능에 의해 직접적으로 매개되는 질환(가령, 근육 쇠약), 또는 프로테아좀에 의해 가공되는 단백질, 예를 들면, NF- κ B를 통하여 간접적으로 매개되는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 프로테아좀은 세포 조절(가령, 세포 주기, 유전자 전사, 대사 경로), 세포내 소통(intercellular communication), 면역 반응(가령, 항원 제시(antigen presentation))에 관여하는 단백질(가령, 효소)의 급속한 제거와 번역후 가공(post-translational processing)에 참여한다. 하기에 언급된 구체적인 사례는 β -아밀로이드 단백질과 조절 단백질, 예를 들면, 사이클린과 전사 인자 NF- κ B이다.

[0120] 다양한 프로테아좀 저해물질로 세포의 처리이후 세포 수준에서, 다중유비퀴틴화(polyubiquitination)된 단백질의 축적, 세포 형태 변화, 아포토시스가 보고되었다. 프로테아좀은 성숙 망상적혈구(reticulocyte)와 성장 섬유아세포에서 여러 단백질을 분해한다. 인슐린 또는 혈청이 고갈된 세포에서는 단백분해 속도가 거의 2배로 증가한다. 프로테아좀 저해는 단백분해를 감소시키고, 따라서 근육 단백질 손실 및 신장이나 간에서 질소성 하중(nitrogenous load)을 감소시킨다. 본 발명의 다른 구체에는 약액질과 근육-쇠약 질환에 관계한다. 본 발명의 화합물은 암, 만성 감염성 질환, 열병, 근육 폐용(muscle disuse)(위축증), 신경계, 신경 손상, 단식, 산혈증(acidosis)과 연관된 신부전, 간부전을 치료하는데 유용하다(참조: Goldberg, U.S. Patent No. 5,340,736). 이런 이유로, 본 발명의 구체에는 세포에서 근육 단백질 분해의 속도를 감소시키는 방법; 세포내 단백질 분해의 속도를 감소시키는 방법; 세포에서 p53 단백질의 분해 속도를 감소시키는 방법; p53-관련된 암의 성장을 저해하는 방법을 포괄한다. 이들 각 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질을 함유하는 제약학적 조성물의 효과량을 세포(생체내 또는 시험관내, 예를 들면, 개체 내에 근육)와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0121] 세포내 단백질분해는 MHC 클래스 I-매개된 면역 반응을 유도하는, T-림프구로의 제시를 위한 소형 펩티드를 생성한다. 면역계는 바이러스로 감염되거나 발암 형질전환(oncogenic transformation)이 진행되는 자가 세포를 선별한다. 한 구체에는 세포에서 항원 제시를 저해하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 화합물에 상기 세포를 노출시키는 단계를 포함한다. 본 발명의 프로테아좀 저해물질은 면역-관련된 이상, 예를 들면, 알레르기, 천식, 장기/조직 거부반응(이식편-대-숙주 질환) 및 자가-면역 질환, 예를 들면, 낭창(lupus), 류머티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 건선(psoriasis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease)(가령, 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 크론병(Crohn's disease))을 치료하는데 사용될 수 있다. 따라서, 특정 구체에 있어서, 본 발명은 개체의 면역계를 억제하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 화합물의 효과량을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0122] 특정 구체에 있어서, 본 발명은 프로테아좀 또는 복수축매 활성을 보유하는 다른 Ntn에 의해 생성된 항원성 펩티드의 레퍼토리를 변화시키는 방법에 관계한다. 가령, 20S 프로테아좀의 PGPH 활성이 선별적으로 저해되면, 임의의 효소 저해 없이 또는 예로써, 프로테아좀의 키모트립신-유사 활성의 선별적 저해에서 생성되고 제시될 때와 상이한 세트의 항원성 펩티드가 프로테아좀에 의해 생성되고 MHC 분자내에서 세포의 표면 상에 제시된다.

[0123] 본 발명의 다른 측면은 뇌졸중, 신경계에 허혈성 손상, 신경 외상(가령, 충격적 뇌 손상(percussive brain

damage), 척수(spinal cord) 손상, 신경계에 외상성 손상), 다발성 경화증(multiple sclerosis)과 다른 면역-관련된 신경병증(immune-mediated neuropathy)(가령, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)과 이의 변종, 급성 운동 축삭 신경병증(acute motor axonal neuropathy), 급성 염증성 탈수초성 다발신경병증(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy), 피셔 증후군(Fisher Syndrome)), HIV/AIDS 치매 복합증(dementia complex), 악소노미(axonomy), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 파킨슨씨병(Parkinson's disease), 헌팅턴병(Huntington's disease), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 박테리아, 기생충, 진균, 바이러스 수막염(meningitis), 뇌염(encephalitis), 혈관성 치매(vascular dementia), 다발경색 치매(multi-infarct dementia), 루이 소체 치매(Lewy body dementia), 전두엽 치매(frontal lobe dementia)(가령, 픽병(Pick's disease)), 피질하성 치매(subcortical dementia)(가령, 헌팅턴(Huntington) 또는 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy)), 국소 대뇌피질 위축 증후군(focal cortical atrophy syndrome)(가령, 초기 실어증(primary aphasia)), 대사-독성 치매(metabolic-toxic dementia)(가령, 만성 갑상선기능저하증(chronic hypothyroidism) 또는 B12 결핍), 감염(가령, 매독(syphilis) 또는 만성 수막염(chronic meningitis))에 의해 유발된 치매가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 신경변성 질환과 이상의 치료에서 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물의 용도에 관계한다.

[0124] 알츠하이머병은 노인성 병반(senile plaque)과 대뇌 혈관(cerebral vessel)에서 β -아밀로이드 단백질(β -AP)의 세포외 침착으로 특성화된다. β -AP는 아밀로이드 단백질 전구체(amyloid protein precursor, APP)로부터 유래된 39개 내지 42개 아미노산의 펩티드 단편이다. APP의 적어도 3가지 동등형(isoform)(695, 751, 770개 아미노산)이 알려져 있다. mRNA의 대안적 절단점합이 이들 동등형을 생성한다; 정상적인 가공은 β -AP 서열의 일부분에 영향을 주고, 따라서 β -AP의 발생을 예방한다. 프로테아좀에 의한 비정상적인 단백질 가공이 알츠하이머 뇌에서 β -AP 존재(abundance)의 원인이 되는 것으로 생각된다. 쥐에서 APP-가공 효소는 대략 10개의 상이한 아단위(22 kDa-32 kDa)를 보유한다. 상기 25 kDa 아단위는 X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser의 N-말단 서열을 보유하는데, 이러한 서열은 인간 마크로파인(macropain)의 β -아단위에 일치한다(Kojima, S. et al., Fed. Eur. Biochem. Soc., (1992) 304:57-60). 상기 APP-가공 효소는 Gln¹⁵--Lys¹⁶ 결합에서 절단한다; 칼슘 이온의 존재에서, 상기 효소는 Met¹--Asp¹ 결합 및 Asp¹--Ala² 결합에서 절단하여 β -AP의 세포외 도메인을 방출한다.

[0125] 이런 이유로, 본 발명의 한 측면은 알츠하이머병을 치료하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물의 효과량을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 이런 치료는 β -AP 가공의 속도를 감소시키고, β -AP 플라크 형성의 속도를 감소시키고, β -AP 생성의 속도를 감소시키고, 알츠하이머병의 임상적 징후를 감소시키는 것을 포함한다.

[0126] 섬유증(fibrosis)은 섬유아세포의 과증식성 성장에 기인한 반흔 조직(scar tissue)의 과도하고 지속적인 형성이며, TGF- β 신호전달 경로의 활성화와 연관된다. 섬유증은 세포외 기질의 과도한 침착을 수반하고, 거의 모든 조직 내에서 또는 여러 상이한 조직에 걸쳐 발생할 수 있다. 정상적으로, TGF- β 자극이후 표적 유전자의 전사를 활성화시키는 세포내 신호전달 단백질(Smad)의 수준은 프로테아좀 활성화에 의해 조절된다(Xu et al., 2000). 하지만, TGF- β 신호전달 성분의 가속화된 분해가 암과 다른 과증식성 질환에서 관찰되었다. 따라서, 본 발명의 특정 구체에는 당뇨병 망막증(diabetic retinopathy), 황반 변성(macular degeneration), 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 사구체경화증(glomerulosclerosis), IgA 신경병증, 간경변(cirrhosis), 담도 폐쇄(biliary atresia), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 경피증(scleroderma), 방사선-유도된 섬유증(radiation-induced fibrosis), 폐섬유증(lung fibrosis)(특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 교원성 혈관 질환(collagen vascular disease), 유육종증(sarcoidosis), 간질성 폐 질환(interstitial lung disease), 외인성 폐 질환(extrinsic lung disorders))과 같은 과증식성 질환을 치료하는 방법에 관계한다. 화상 환자의 치료가 빈번하게, 섬유증에 의해 방해되기 때문에, 본 발명의 특정 구체에는 화상을 치료하기 위한 본 발명의 저해물질의 국소 또는 전신 투여에 관계한다. 수술이후 상처 봉합(wound closure)은 빈번하게, 보기 싫은 흉터와 연관되는데, 이는 섬유증의 저해로 예방될 수 있다. 따라서, 특정 구체에서, 본 발명은 흉터의 예방 또는 감소를 위한 방법에 관계한다.

[0127] 특정 프로테아좀 저해물질은 시험관내에서와 생체내에서, 유비퀴틴화된 NF- κ B의 분해와 가공을 모두 차단한다. 프로테아좀 저해물질은 또한, I κ B- α 분해와 NF- κ B 활성화를 차단한다(Palombella, et al. Cell(1994) 78:773-785; Traenckner, et al., EMBO J.(1994) 13:5433-5441). 본 발명의 한 측면은 I κ B- α 분해를 저해하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 화합물을 상기 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 발명의 특정 구체에는 세포, 근육, 장기 또는 개체에서 NF- κ B의 세포 함량을 감소시키는 방법에 관계하는데,

상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 화합물을 상기 세포, 근육, 장기 또는 개체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0128] NF- κ B는 Rel 단백질 집단의 구성원이다. 전사 활성인자 단백질의 Rel 집단은 2가지 군으로 분류될 수 있다. 첫 번째 군은 단백질 분해 가공을 필요로 하고, p50(NF- κ B1, 105 kDa)과 p52(NF- κ 2, 100 kDa)가 포함된다. 두 번째 군은 단백질 분해 가공을 필요로 하지 않고, p65(RelA, Rel(c-Rel), RelB)가 포함된다. Rel 집단 구성원에 의해, 동중-과 이중-이량체 모두 형성될 수 있다; 가령, NF- κ B는 p50-p65 헤테로이량체이다. I κ B와 p105는 각각, 인산화(phosphorylation)와 유비퀴틴화(ubiquitination)이후, 분해되고 가공되어 세포질로부터 핵으로 전위되는 활성 NF- κ B를 생성시킨다. 유비퀴틴화된 p105 역시 정제된 프로테아좀에 의해 가공된다(Palombella et al., Cell(1994) 78:773-785). 활성 NF- κ B는 다른 전사 활성인자, 예를 들면, HMG I(Y)와 입체특이적 인핸서 복합체(stereospecific enhancer complex)를 형성하고, 특정 유전자의 선별적 발현을 유도한다.

[0129] NF- κ B는 면역 반응과 염증 반응 및 유사분열 현상에 관여하는 유전자를 조절한다. 가령, NF- κ B는 면역글로블린 경계 κ 유전자, IL-2 수용체 α -사슬 유전자, 클래스 I 주요 조직적합성 복합체 유전자 및 예로써, IL-2, IL-6, 과립구 콜로니-자극 인자, IFN- β 를 인코딩하는 다수의 사이토킨 유전자의 발현에 필요하다(Palombella et al., Cell(1994) 78:773-785). 본 발명의 특정 구체에는 IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α , IFN- β 또는 다른 앞서 언급된 단백질의 발현 수준에 영향을 주는 방법에 관계하는데, 이들 각 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물의 효과량을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. p50을 포함하는 복합체는 급성 염증 반응과 면역 반응의 급속 매개인자이다(Thanos, D. and Maniatis, T., Cell(1995) 80:529-532).

[0130] 지질다당류(LPS)-유도된 사이토킨, 예를 들면, TNF α 의 과다생산은 패혈성 쇼크(septic shock)와 연관된 과정에서 중심적인 역할을 하는 것으로 생각된다. 더 나아가, 일반적으로, LPS에 의한 세포의 활성화에서 첫 번째 단계는 특정 막 수용체에 LPS의 결합인 것으로 인정되고 있다. 20S 프로테아좀 복합체의 α -와 β -아단위는 LPS-결합 단백질로서 확인되었는데, 이는 LPS-유도된 신호 유도가 패혈증의 치료 또는 예방에서 중요한 치료 표적을 암시한다(Qureshi, N. et al., J. Immun.(2003) 171: 1515-1525). 이런 이유로, 특정 구체에서, 프로테아좀 저해물질 조성물은 패혈성 쇼크를 예방 및/또는 치료하기 위하여 TNF α 의 저해에 사용된다.

[0131] NF- κ B는 또한, E-셀렉틴(selectin), P-셀렉틴, ICAM, VCAM-1을 인코딩하는 세포 부착 유전자의 발현에도 참여한다(Collins, T., Lab. Invest.(1993) 68:499-508). 본 발명의 특정 구체에는 세포 부착(가령, E-셀렉틴, P-셀렉틴, ICAM, 또는 VCAM-1에 의해 매개되는 세포 부착)을 저해하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질을 함유하는 제약학적 조성물의 효과량을 세포와 접촉시키는 단계(또는 이를 개체에 투여하는 단계)를 포함한다.

[0132] NF- κ B는 또한, HIV-인핸서/프로모터에 특이적으로 결합한다. mac239의 Nef와 비교할 때, pbj14의 HIV 조절 단백질 Nef는 단백질 키나아제 결합을 제어하는 영역 내에 2개의 아미노산에 의해 차별된다. 상기 단백질 키나아제는 I κ B의 인산화를 신호하고, 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통하여 I κ B 분해를 유인하는 것으로 생각된다. 분해이후, NF- κ B는 핵으로 방출되고, 따라서 HIV의 전사를 강화시킨다(Cohen, J., Science,(1995) 267:960). 특정 구체에서, 본 발명은 개체에서 HIV 감염을 저해하거나 감소시키는 방법, 또는 바이러스 유전자 발현의 수준을 감소시키는 방법에 관계하는데, 이들 각 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물의 효과량을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0133] 바이러스 감염은 다양한 질환의 병인에 기여한다. 진행성 심근염(ongoing myocarditis)과 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy)과 같은 심장 이상은 콕사키바이러스(coxsackievirus) B3에 연관된다. 감염된 생쥐 심장의 전체-계놈 비교 마이크로어레이 분석에서, 만성 심근염(chronic myocarditis)이 발병한 생쥐의 심장에서 특정 프로테아좀 아단위가 상향-조절되었다(Szalay et al, Am J Pathol 168: 1542-52, 2006). 일부 바이러스는 바이러스 침입 단계(viral entry step)에서 유비퀴틴-프로테아좀 시스템을 이용하는데, 여기서 상기 바이러스는 엔도솜(endosome)으로부터 시토졸(cytosol)로 방출된다. 생쥐 간염 바이러스(mouse hepatitis virus, MHV)는 코로나바이러스 과(Coronaviridae family)에 속하는데, 여기에는 중증 급성 호흡기 증후군(severe acute respiratory syndrome, SARS) 코로나바이러스 역시 포함된다. Yu and Lai, J Virology 79:644-648, 2005에서는 MHV로 감염된 세포의 프로테아좀 저해물질로 치료가 바이러스 복제(viral replication)를 감소시키고, 치료되지 않은 세포의 바이러스 역가(viral titer)와 비교하여 감소된 바이러스 역가와 상관한다는 것을 입증하였다. 헤파드나바이러스 과(Hepadnaviridae family)의 구성원인 인간 B형 간염 바이러스(HBV)는 유사하게, 바이러스 인코딩된 외피 단백질의 증식을 필요로 한다. 프로테아좀 분해 경로의 저해는 분비된 외피 단백질의 양에서 현저한 감소를 유도한다(Simsek et al, J Virology 79:12914-12920, 2005). HBV 이외에, 다른 간염 바이러스(A, C, D,

E) 역시 분비(secretion), 형태형성(morphogenesis)과 발병(pathogenesis)을 위하여 유비퀴틴-프로테아좀 분해 경로를 이용할 수 있다. 따라서, 특정 구체에서, 본 발명은 바이러스 감염, 예를 들면, SARS 또는 A, B, C, D, E형 감염을 치료하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 화합물의 효과량을 세포와 접촉시키는 단계(또는 이를 개체에 투여하는 단계)를 포함한다.

[0134] 허혈(ischemia)과 재관류(reperfusion) 손상은 신체 조직에 도달하는 산소가 결핍되는 상태인 저산소증(hypoxia)을 유발한다. 이런 상태는 I κ -B α 의 증가된 분해를 유도하고, 궁극적으로 NF- κ B의 활성화를 유도한다(Koong et al., 1994). 저산소증을 유발하는 손상의 심각도는 프로테아좀 저해물질의 투여로 감소될 수 있는 것으로 보고되었다(Gao et al., 2000; Bao et al., 2001; Pye et al., 2003). 이런 이유로, 본 발명의 특정 구체에는 허혈 상태 또는 재관류 손상을 치료하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 발명에 기술된 프로테아좀 저해물질 화합물의 효과량을 이런 치료가 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 이런 상태 또는 손상의 실례에는 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome)(동맥경화반), 동맥 폐색성 질환(arterial occlusive disease)(심장, 대뇌, 말초 동맥, 혈관 폐색), 죽상경화증(atherosclerosis)(관상동맥 경화증(coronary sclerosis), 관상 동맥 질환(coronary artery disease)), 경색(infarction), 심부전(heart failure), 췌장염(pancreatitis), 심근 비대(myocardial hypertrophy), 협착증(stenosis), 재협착증(restenosis) 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0135] 단백질 분해 가공을 필요로 하는 다른 진행 전사 인자에는 보편적인 전사 인자 TFIIA, 단순 포진 바이러스 VP16 보조 단백질(숙주 세포 인자), 바이러스-유도성 IFN 조절 인자 2 단백질, 막-결합된 스테롤 조절 요소-결합 단백질 1이 포함된다.

[0136] 본 발명의 특정 구체에는 사이클린-의존성 진행 세포 주기(eukaryotic cell cycle)에 영향을 주는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물에 세포(시험관내 또는 생체내)를 노출시키는 단계를 포함한다. 사이클린은 세포 주기 제어에 관여하는 단백질이다. 프로테아좀은 사이클린의 분해에 참여한다. 사이클린의 실례는 유사분열 사이클린, G1 사이클린, 사이클린 B 등이다. 사이클린의 분해는 세포가 한 세포 주기 단계(가령, 유사분열)를 벗어나 다른 단계(가령, 분열)로 들어갈 수 있도록 한다. 모든 사이클린은 p34^{cdc2} 단백질 키나아제 또는 관련된 키나아제와 연관되는 것으로 생각된다. 단백질 분해 표적화 신호는 아미노산 42-RAALGNISEN-50(destruction box)에 국지화된다. 사이클린이 유비퀴틴 리가아제에 취약한 형태로 전환되거나, 또는 사이클린-특이적 리가아제가 유사분열 동안 활성화된다는 증거가 있다(Ciechanover, A., Cell, (1994) 79:13-21). 프로테아좀의 저해는 사이클린 분해를 저해하고, 이런 이유로, 예로써, 사이클린-관련된 암에서 세포 증식을 저해한다(Kumatori et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(1990) 87:7071-7075). 본 발명의 한 구체에는 개체에서 증식성 질환(가령, 암, 건선, 또는 재협착증)을 치료하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물의 효과량을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명에는 개체에서 사이클린-관련된 염증을 치료하는 방법 역시 포함되는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물의 효과량을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0137] 본 발명의 또 다른 구체에는 종양단백질의 프로테아좀-의존성 조절에 영향을 주는 방법 및 암 성장을 치료하거나 저해하는 방법에 관계하는데, 이들 각 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물에 세포(생체내에서, 예를 들면, 개체 내에서, 또는 시험관내에서)를 노출시키는 단계를 포함한다. HPV-16과 HPV-18-유래된 E6 단백질은 정제되지 않은 망상적혈구 용해질 내에서 p53의 ATP-와 유비퀴틴-의존성 공액과 분해를 촉진한다. 열성 종양유전자(recessive oncogene) p53은 높은 온도(nonpermissive temperature)에서, 돌연변이된 불내열성 E1을 포함하는 세포주 내에 축적되는 것으로 밝혀졌다. 상승된 수준의 p53은 아포토시스를 유도할 수 있다. 유비퀴틴 시스템에 의해 분해되는 프로토-종양단백질(proto-oncoprotein)의 실례는 c-Mos, c-Fos, c-Jun 등이다. 특정 구체에서, 본 발명은 p53-관련된 아포토시스를 치료하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 조성물의 효과량을 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0138] 특정 구체에서, 이들 개시된 조성물은 기생충 감염, 예를 들면, 원생동물 기생충에 의해 유발된 감염의 치료에 유용하다. 이들 기생충의 프로테아좀은 일차적으로, 세포 분화와 복제 활동에 관여하는 것으로 생각된다(Paugam et al., Trends Parasitol. 2003, 19(2): 55-59). 더 나아가, 아메바(entamoeba) 종은 프로테아좀 저해물질에 노출되는 경우에 포낭형성(encystation) 능력을 상실하는 것으로 밝혀졌다(Gonzales, et al., Arch. Med. Res. 1997, 28, Spec No: 139-140). 이와 같은 특정 구체에서, 이들 프로테아좀 저해물질 조성물에 대한 투여 프로토콜은 열원충(*Plasmodium*) 종(가령, 말라리아를 유발하는 열대열 말라리아(*P. falciparum*), 삼일열 말라리아(*P. vivax*), 사일열 말라리아(*P. malariae*), 난형열 말라리아(*P. ovate*)), 트리파노소마

(*Trypanosoma*) 종(가령, 샤가스병(Chagas' disease)을 유발하는 크르스파동편모충(*T. cruzi*) 및 아프리카 수면병(African sleeping sickness)을 유발하는 브르스파동편모충(*T. brucei*)), 리슈마니아(*Leishmania*) 종(가령, 리슈마니아 아마존엔시스(*L. amazonensis*), 리슈마니아 도노바니(*L. donovani*), 리슈마니아 인판툼(*L. infantum*), 리슈마니아 멕시카나(*L. mexicana*) 등), 주폐포자충(*Pneumocystis carinii*)(AIDS 환자 및 다른 면역억제된 환자에서 폐렴을 유발하는 것으로 알려져 있는 원생동물), 톡소포자충(*Toxoplasma gondii*), 이질아메바(*Entamoeba histolytica*), 뱀아메바(*Entamoeba invadens*), 지아디아 램블리아(*Giardia lamblia*)에서 선택되는 원생동물 기생충에 의해 유발되는, 인체에서 기생충 감염의 치료에 유용하다. 특정 구체예에서, 이들 개시된 프로테아좀 저해물질 조성물은 플라스모디움 헤르마니(*Plasmodium hermani*), 크립토스포리듐(*Cryptosporidium*) 종, 단방조충(*Echinococcus granulosus*), 아이메리아 테넬라(*Eimeria tenella*), 사르코시스티스 뉴로나(*Sarcocystis neurona*), 붉은빵곰팡이(*Neurospora crassa*)에서 선택되는 원생동물 기생충에 의해 유발되는, 동물과 가축에서 기생충 감염의 치료에 유용하다. 기생충 질환의 치료에서 프로테아좀 저해물질로서 유용한 다른 화합물은 WO 98/10779에서 기술된다.

[0139] 특정 구체예에서, 이들 프로테아좀 저해물질 조성물은 적혈구 세포와 백혈구 세포의 회복 없이, 기생충에서 프로테아좀 활성을 저해한다. 이와 같은 특정 구체예에서, 혈액 세포의 긴 반감기는 기생충에 되풀이되는 노출에 대한 치료와 관련하여 연장된 보호를 제공한다. 특정 구체예에서, 이들 프로테아좀 저해물질 조성물은 장래의 감염에 대한 화학적 예방(chemoprophylaxis)과 관련하여 연장된 보호를 제공한다.

[0140] 또한, 20S 프로테아좀에 결합하는 저해물질은 골 장기(bone organ) 배양액에서 골 형성을 촉진하는 것으로 입증되었다. 더 나아가, 이들 저해물질을 생쥐에 전신적으로 투여하는 경우에, 특정 프로테아좀 저해물질은 골 체적(bone volume)과 골 형성 속도(bone formation rate)를 70% 이상 증가시켰는데(Garrett, I. R. et al., J. Clin. Invest.(2003) 111: 1771-1782), 이는 유비퀴틴-프로테아좀 기구가 골아세포 분화(osteoblast differentiation)와 골 형성(bone formation)을 조절한다는 것을 암시한다. 이런 이유로, 이들 개시된 프로테아좀 저해물질 조성물은 골다공증과 같은 골 상실과 연관된 질환의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0141] 프로테아좀 저해는 이미, 암, 특히, 다발성 골수종(multiple myeloma)의 치료를 위한 치료 전략으로서 검증되었다. 하지만, 생체내와 시험관내 모형에 기초하여, 이는 다른 암, 특히, 헴(heme)-관련된 악성종양과 고형성 종양(solid tumor)에 대한 전략으로서 기능할 수 있을 것으로 예측된다. 이런 이유로, 본 발명의 특정 구체예는 암을 치료하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 프로테아좀 저해물질 화합물의 효과량을 이런 치료가 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[0142] 투여

[0143] 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조된 화합물은 치료되는 질환 및 환자의 연령, 상태, 체중에 따라, 당분야에 공지된 바와 같이 다양한 형태로 투여될 수 있다. 가령, 이들 화합물이 경구로 투여되는 경우에, 이들은 정제, 캡슐, 과립, 분말 또는 시럽으로 조제되고; 또는, 비경구로 투여되는 경우에, 이들은 주사제(정맥내, 근육내 또는 피하), 액적 주입 제제 또는 좌약으로 조제된다. 안구 점막 경로로 적용되는 경우에, 이들은 점안액(eye drop) 또는 눈 연고로 조제된다. 이들 제제는 통상적인 수단으로 제조될 수 있으며, 필요한 경우, 활성 성분은 결합제, 분해제(disintegrating agent), 윤활제(lubricant), 교정약(corrigent), 용해제, 현탁 보조제, 유흥제, 코팅제, 사이클로덱스트린 및/또는 완충제와 같은 통상적인 첨가제 또는 부형제와 혼합될 수 있다. 용량은 환자의 증상, 연령과 체중, 치료 또는 예방되는 질환의 성질과 중증도, 약제의 투여 경로와 형태에 따라 달라지긴 하지만, 일반적으로, 성인 환자의 경우 일일 용량 0.01 내지 2000 mg의 화합물이 권장되며, 이는 단일 분량 또는 분할 분량으로 투여된다. 단일 제형을 생산하기 위하여 담체 물질과 혼합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로, 치료 효과를 달성하는 화합물의 양이다.

[0144] 대상 환자의 치료 효율의 관점에서 가장 효과적인 결과를 산출하는 조성물의 투여의 정확한 시간 및/또는 양은 특정 화합물의 활성, 약동학, 생체이용률, 환자의 생리 조건(연령, 성별, 질병 유형과 단계, 전반적인 신체 조건, 일정한 용량에 대한 반응성, 약제 유형 포함), 투여 경로 등에 좌우된다. 하지만, 이러한 지침은 예로써, 대상을 모니터링하고 용량 및/또는 시간을 조절하는 것으로 구성되는 관례적인 실험을 요하는 최적의 시간 및/또는 투여 용량을 결정하는 것과 같은 치료의 미세-조율의 기초로서 이용될 수 있다.

[0145] 본 명세서에서 "제약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단 범위에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 인간과 동물의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 리간드, 물질, 조성물 및/또는 제형을 의미한다.

- [0146] 본 명세서에서 "제약학적으로 허용되는 담체"는 제약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 부형약, 예를 들면, 액체나 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제제의 다른 성분과 양립하고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 허용되어야 한다. 제약학적으로 허용되는 담체로 기능할 수 있는 물질의 일부 실례는 다음과 같다: (1) 락토오스, 글루코오스, 수크로오스와 같은 당; (2) 옥수수 전분, 감자 전분, 치환되거나 치환되지 않은 β -사이클로덱스트린과 같은 전분; (3) 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스와 이의 유도체; (4) 분말 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 완충제과 좌약 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩기름, 면실기름, 해바라기기름, 참기름, 올리브기름, 옥수수기름, 콩기름과 같은 기름; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레이트와 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 아가; (14) 수산화마그네슘과 수산화알루미늄과 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열원-없는 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충제; (21) 제약학적 조성물에 사용되는 다른 적합한 비-독성 물질. 특정 구제예에서, 본 발명의 제약학적 조성물은 비-발열원성이다, 다시 말하면, 환자에 투여될 때 현저한 온도 상승을 유발하지 않는다.
- [0147] "제약학적으로 허용되는 염"은 상기한 저해물질의 상대적으로 비-독성의 무기와 유기 산 부가염을 의미한다. 이들 염은 이들 저해물질의 최종 분리와 정제동안 *in situ*에서 제조되거나; 또는 적합한 유기산이나 무기산과의 유리 염기(free base) 형태의 정제된 저해물질을 개별적으로 반응시키고 이렇게 생성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 브롬화수소산염, 염화수소산염, 황산염, 이황산염, 인산염, 질산염, 아세테이트, 발레레이트, 올레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 라우릴설페이트 염, 아미노산 염 등이다(Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).
- [0148] 다른 경우에, 본 발명의 방법에 유용한 저해물질은 하나 이상의 산성 기능을 보유하고, 따라서 제약학적으로 허용되는 염기와 제약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이들 경우에 "제약학적으로 허용되는 염"은 저해물질의 상대적으로 비-독성의 무기와 유기 염기 부가염을 의미한다. 유사하게, 이들 염은 상기 저해물질의 최종 분리와 정제동안 *in situ*에서 제조되거나; 또는 적합한 염기, 예를 들면, 제약학적으로 허용되는 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염, 암모니아, 또는 제약학적으로 허용되는 유기 일차, 이차 또는 삼차 아민과의 유리 산(free acid) 형태의 정제된 저해물질을 개별적으로 반응시키고 이렇게 생성된 염을 분리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토류 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등이다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등이다(참조: Berge et al., supra).
- [0149] 적십제, 유화제, 율활제(가령, 나트륨 라우릴 설페이트와 마그네슘 스테아레이트), 착색제, 방출제, 코팅제, 감미료, 향료, 방향제, 보존제, 향산화제 역시 조성물 내에 포함될 수 있다.
- [0150] 제약학적으로 허용되는 향산화제의 실례는 다음과 같다: (1) 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 나트륨 비셀레이트, 나트륨 메타비셀피트, 나트륨 셀피트 등과 같은 수용성 향산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 지용성 향산화제; (3) 구연산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트화제.
- [0151] 경구 투여에 적합한 조성물은 캡슐, 까세(cachet), 알약, 정제, 마름모꼴 정제(퐁미 기준, 일반적으로 수크로오스와 아카시아 또는 트래거캔스 사용), 분말, 과립의 형태; 수성이나 비-수성 액체에서 용액 또는 현탁액; 수중 유 또는 유중수 액체 에멀전; 엘릭시르 또는 시럽; 향정(불활성 기질, 예를 들면, 젤라틴과 글리신, 또는 수크로오스와 아카시아 사용) 및/또는 구강청정제 등으로 투여되며, 이들 각각은 저해물질의 미리 결정된 양을 활성 성분으로 함유한다. 조성물은 거환, 연약 또는 페이스트로 투여될 수도 있다.
- [0152] 경구 투여를 위한 고형 제형(캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은 한가지이상의 제약학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 구연산나트륨이나 인산이칼슘 및/또는 다음 중에서 임의의 한가지: (1) 전분, 사이클로덱스트린, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 규산과 같은 충전제나 증량제; (2) 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스, 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 습윤제; (4) 아가-아가, 탄산칼슘, 감자나 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 탄산나트륨과 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용해 지연제; (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 가속화제; (7) 세틸 알코올과

글리세롤 모노스테아레이트와 같은 적십제; (8) 카올린과 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 활석, 스테아르 산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고품 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 이들의 혼합물과 같은 윤활제; (10) 착색제와 혼합된다. 캡슐, 정제, 알약의 경우에, 제약학적 조성물은 완충제를 추가로 함유한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토오스나 유당과 같은 부형제, 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등을 이용한 연성과 경성 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로 사용될 수도 있다.

[0153] 정제는 선택적으로 한가지이상의 보조 성분과 함께, 압착 또는 성형(molding)으로 제조된다. 압착된 정제는 결합제(가령, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예, 나트륨 진분 글리콜레이트 또는 교차-결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 표면-활성이나 분산제를 이용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제로 축축해진 분말 저해물질의 혼합물을 적절한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다.

[0154] 정제 및 다른 고체 제형, 예를 들면, 당의정, 캡슐, 알약, 과립은 코팅과 외피, 예를 들면, 장용 코팅 및 약제-제조 분야에 공지된 다른 코팅으로 선택적으로 보관되거나 제조될 수 있다. 또한, 이들은 예로써 원하는 방출 프로필을 제공하는 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 기질, 리포솜 및/또는 미소구를 사용하여, 활성 성분의 서방을 제공하도록 제조될 수도 있다. 이들은 예로써, 박테리아-유지 필터를 통한 여과로 멸균하거나, 또는 사용 직전에 무균수 또는 다른 무균 주사가능 매체에 용해될 수 있는 무균 고체 조성물에 살균제를 혼합하여 멸균할 수 있다. 또한, 이들 조성물은 불투명제(opacifying agent)를 선택적으로 함유하고, 선택적으로 지연된 방식으로 위장관의 특정 부위에만 활성 성분을 방출할 수 있다. 사용될 수 있는 함침(embedding) 조성물의 실례는 중합성 물질과 왁스이다. 활성 성분은 적절한 경우에, 한가지이상의 앞서 기술된 부형제로 마이크로-캡슐화된 형태로 존재할 수도 있다.

[0155] 경구 투여용 액체 제형에는 제약학적으로 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 등이 포함된다. 활성 성분 이외에, 액체 제형은 당분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물이나 다른 용매; 용해제와 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 기름(특히, 면실기름, 땅콩기름, 옥수수기름, 배아기름, 올리브기름, 피마자기름, 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르; 이들의 혼합물을 함유한다.

[0156] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 적십제, 유화제, 현탁제, 감미료, 향료, 착색제, 방향제, 보존제와 같은 어쥬번트를 함유할 수도 있다.

[0157] 현탁액은 활성 저해물질 이외에, 현탁제, 예를 들면, 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨과 소르비탄 에스테르, 미세결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가, 트래거캔스, 또는 이들의 혼합물을 함유한다.

[0158] 직장이나 질 투여용 제제는 좌약 형태로 제공되고, 한가지이상의 저해물질을 한가지이상의 적절한 무자극 부형제나 담체, 예를 들면, 코코아 완충제, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트와 혼합하여 제조되는데, 이는 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고, 따라서 직장이나 질 강에서 녹아 활성 성분을 방출한다.

[0159] 질 투여에 적합한 본 발명의 제제에는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 거품 또는 당분야에 공지된 적절한 담체를 함유하는 스프레이 제제가 포함된다.

[0160] 저해물질의 국소 또는 경피 투여용 제형에는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치, 흡입제가 포함된다. 활성 성분은 무균 조건하에 제약학적으로 허용되는 담체, 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.

[0161] 연고, 페이스트, 크림, 젤은 저해물질 이외에, 부형제, 예를 들면, 동물과 식물 지방, 기름, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스, 셀룰로오스 유도제, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석, 아연 옥사이드, 또는 이들의 혼합물을 함유한다.

[0162] 분말과 스프레이는 저해물질 이외에, 락토오스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘, 폴리아마이드 분말, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 스프레이는 통상의 추진제, 예를 들면, 클로로플루오르하이드로카본 및 치환되지 않은 휘발성 탄화수소, 예를 들면, 부탄과 프로판을 추가로 함유할 수 있다.

[0163] 저해물질은 대안으로, 에어로졸로 투여될 수 있다. 이는 조성물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 달성된다. 비수성(가령, 플루오르카본 추진제) 현탁액이 사용될 수 있다. Sonic 분무

기(nebulizer)가 선호되는데, 그 이유는 이들이 화합물의 분해를 초래할 수 있는 전단에 대한 약제의 노출을 최소화하기 때문이다.

[0164] 통상적으로, 수성 에어로졸은 전통적인 제약학적으로 허용되는 담체 및 안정화제와 함께, 약제의 수성 용액 또는 현탁액을 조제함으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정 조성물의 요구사항에 따라 달라지지만, 전형적으로 비이온성 계면활성제(Tween, Pluronic, 소르비탄 에스테르, 레시틴, Cremophor), 폴리에틸렌 글리콜과 같은 제약학적으로 허용되는 보조-용매, 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 올레산, 글리신과 같은 아미노산, 완충제, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로, 등장액으로부터 제조된다.

[0165] 경피 패치는 저해물질의 조절된 전달을 신체에 제공하는 부가적인 이점을 갖는다. 이런 제형은 약제를 적절한 매체에 용해시키거나 분산시켜 만들 수 있다. 또한, 흡수 강화제를 사용하여 저해물질의 피부 유동을 증가시킬 수 있다. 이런 유동 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 또는 저해물질을 중합체 기질이나 질에 분산시켜 조절될 수 있다.

[0166] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제약학적 조성물은 한가지이상의 제약학적으로 허용되는 무균 수성이나 비수성 용액, 분산액, 현탁액이나 에멀전, 또는 사용 직전에 무균 주사가능 용액이나 분산액으로 재구성될 수 있는 무균 분말과 함께, 본 발명의 한가지이상 저해물질을 함유하고, 항산화제, 완충제, 계균제, 이런 제제를 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 또는 현탁제 또는 농후제를 추가로 함유할 수 있다.

[0167] 본 발명의 제약학적 조성물에 사용하는데 적합한 수성과 비수성 담체의 실례는 물, 에탄올, 폴리올(가령, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 등)과 이들의 적절한 혼합물, 식물 오일(가령, 올리브 오일), 주사가능 유기 에스테르(가령, 에틸 올레이트) 등이다. 적절한 유동성은 예로써, 레시틴과 같은 코팅 물질을 사용하거나, 분산액의 경우에 원하는 입자 크기를 유지하거나, 또는 계면활성제를 사용하여 유지할 수 있다.

[0168] 이들 조성물은 보존제, 적심제, 유화제, 분산제와 같은 어쥬번트를 함유할 수도 있다. 미생물의 작용 예방은 항생제와 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 내포함으로써 담보될 수 있다. 또한, 조성물 내로 등장제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 내포하는 것이 바람직하다. 이에 더하여, 주사가능 제형의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 약물, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트와 젤라틴을 내포함으로써 달성될 수 있다.

[0169] 일부 경우에, 약제의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약제의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 가령, 비경구 투여된 제형의 지연된 흡수는 약제를 유성 부형약에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다.

[0170] 주사가능 저장소 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에서 저해물질의 마이크로캡슐 기질을 형성함으로써 제조된다. 약제 방출 속도는 약제 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성으로 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 실례는 폴리(오르토에스테르)와 폴리(무수물)이다. 또한, 주사가능 저장소 제제는 신체 조직과 양립하는 리포솜 또는 마이크로에멀전에 약제를 피포함으로써 제조된다.

[0171] 약제 조성물은 경구, 비경구, 국소 또는 직장투여될 수 있다. 이들 조성물은 각 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다. 가령, 이들은 정제나 캡슐 형태로 투여되고; 주사, 흡입, 안약(eye lotion), 연고, 좌약, 주입에 의해 투여되고; 로션이나 연고에 의해 국소 투여되고; 좌약에 의해 직장 투여된다. 경구 투여가 선호된다.

[0172] 본 명세서에서 "비경구 투여"는 장과 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 투여 방식을 의미하는데, 여기에는 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 수정체낭내, 안구내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피밑, 관절내, 수정체낭하, 거미막밑, 두개강내, 흉골내 주사와 주입이 포함된다.

[0173] 본 명세서에서 "전신 투여"와 "말초 정맥 투여(peripheral administration)"는 리간드, 약제, 또는 다른 물질의 중추신경계로의 직접적인 투여 이외의 투여, 예를 들면, 피하 투여를 의미하고, 따라서 상기 물질은 환자 신체에 진입하여 대사 및 다른 유사한 과정을 겪게 된다.

[0174] 이들 저해물질은 분말, 연고 또는 드롭 형태로 구강, 비강 등을 비롯한 임의의 적합한 투여 경로, 예를 들면, 설하와 협측을 비롯하여 분무, 직장, 질내, 비경구, 대조내, 국소로 인간과 다른 동물에 투여될 수 있다.

[0175] 선택된 투여 경로에 상관없이, 적절한 수화된 형태 및/또는 본 발명의 제약학적 조성물에 사용되는 저해물질은 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약학적으로 허용되는 제형으로 조제된다.

[0176] 본 발명의 제약학적 조성물에서 활성 성분의 실제 용량 수준은 환자에 독성 없이 특정 환자, 조성물, 투여 방식

에서 원하는 치료 반응을 성취하는데 효과적인 활성 성분의 양을 달성하기 위하여 변화될 수 있다.

- [0177] 제약학적으로 허용되는 혼합물 내에서 본 발명의 화합물의 농도는 투여되는 화합물의 용량, 사용된 화합물의 약동학적 특성, 투여 경로를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 비경구 투여를 위하여, 본 발명의 화합물을 대략 0.1-10% w/v 함유하는 수용액 형태로 제공된다. 전형적인 용량 범위는 1-4회 분할된 분량으로, 일일 체중 kg당 대략 0.01 내지 50 mg/kg이다. 각 분할된 분량은 본 발명의 동일하거나 상이한 화합물을 함유한다. 용량은 환자의 전반적인 건강 및 선택된 화합물의 제제화와 투여 경로를 비롯한 여러 인자에 좌우되는 효과량이다.
- [0178] 본 발명의 다른 측면은 한가지이상의 다른 치료제가 프로테아좀 저해물질과 함께 투여되는 공동 치료법을 제시한다. 이런 공동 치료법은 개별 치료 성분의 동시, 순차적, 또는 개별적 투약으로 달성될 수 있다.
- [0179] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학치료제와 공동으로 투여된다. 적절한 화학치료제에는 자연 산물, 예를 들면, 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid)(즉, 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine)), 파실리탁셀(paclitaxel), 에피디포도필로톡신(epidipodophyllotoxin)(즉, 에토포시드(etoposide), 테니포시드(teniposide)), 항생제(다kti노마이신(dactinomycin)(악티노마이신 D(actinomycin D)), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 이다루비신(idarubicin)), 안트라사이클린(anthracycline), 미톡산트론(mitoxantrone), 블레오마이신(bleomycin), 플리카마이신(pliCAMycin)(미트라마이신(mithramycin))과 미토마이신(mitomycin), 효소(L-아스파라긴을 전신적으로 물질대사시키고, 자체 아스파라긴을 합성하는 능력이 없는 세포를 제거하는 L-아스파라기나아제); 항혈소판제(antiplatelet agent); 항증식성/항유사분열성 알킬화제, 예를 들면, 질소 겨자(메클로레타민(mechlorethamine), 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)와 유사체, 멜팔란(melphalan), 클로람부실(chlorambucil)), 에틸이민(ethylenimine)과 메틸멜라민(methylmelamine)(헥사메틸멜라민(hexamethylmelamine)과 티오테파(thiotepa)), 알킬 술포네이트(부설판(busulfan)), 니트로소우레아(nitrosourea)(카르무스틴(carmustine, BCNU)과 유사체, 스트렙토조신(streptozocin)), 트라젠(trazene)-다카르바지닌(dacarbazine)(DTIC); 항증식성/항유사분열성 항대사물질, 예를 들면, 엽산(folic acid) 유사체(메토크세이트(methotrexate)), 피리미딘 유사체(플루오로우라실(fluorouracil), 플록수리딘(floxuridine), 시타라빈(cytarabine)), 퓨린 유사체와 관련된 저해물질(메르캅토피린(mercaptopyrimine), 티오구아닌(thioguanine), 펜토스타틴(pentostatin), 2-클로로데옥시아데노신(chlorodeoxyadenosine)); 아로마타제(aromatase) 저해물질(아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스탄(exemestane), 레트로졸(letrozole)); 백금 착체(platinum coordination complex)(시스플라틴(cisplatin), 카르보플라틴(carboplatin)), 프로카르바진(procarbazine), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 미토탄(mitotane), 아미노글루테티마이드(aminoglutethimide); 히스톤 디아세틸라아제(histone deacetylase, HDAC) 저해물질; 호르몬(즉, 에스트로겐)과 호르몬 작용제, 예를 들면, 부신피질 자극호르몬 방출호르몬(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 작용제(고세렐린(goserelin), 레우프로리드(leuprolide), 트립토텐린(triptorelin))이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 다른 화학치료제는 메클로레타민(mechlorethamine), 캄토텐신(camptothecin), 이포스파마이드(ifosfamide), 타목시펜(tamoxifen), 랄록시펜(raloxifene), 겐시타빈(gemcitabine), 나벨빈(navelbine), 또는 이들의 유사체 또는 유도 변이체이다.
- [0180] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 사이토킨과 공동 투여된다. 사이토킨에는 인터페론- γ , - α , - β , 인터루킨 1-8, 10, 12, 과립구 단핵구 콜로니 자극인자(GM-CSF), TNF- α 와 - β , TGF- β 가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0181] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 스테로이드와 공동 투여된다. 적절한 스테로이드에는 21-아세톡시프레그네놀론(acetoxypregnenolone), 알클로메타손(alclometasone), 알제스톤(algestone), 암시노니드(amcinonide), 베클로메타손(beclomethasone), 베타메타손(betamethasone), 부테소니드(budesonide), 클로로프레드니손(chloroprednisone), 클로베타솔(clobetasol), 클로코르톨론(clocortolone), 클로프레드놀(cloprednol), 코르티코스테론(corticosterone), 코르티손(cortisone), 코르티바졸(cortivazol), 데플라자코르트(deflazacort), 데소니드(desonide), 데속시메타손(desoximetasone), 텍사메타손(dexamethasone), 디플로라손(diflorasone), 디플루코르톨론(diflucortolone), 디푸프레드네이트(difuprednate), 에녹솔론(enoxolone), 플루아자코르트(fluzacort), 플루클로로니드(flucoronide), 플루메타손(flumetasone), 플루니솔리드(flunisolid), 플루오시놀론 아세토니드(flucinolone acetonide), 플루오시노니드(flucinonide), 플루오코르틴 부틸(flucortin butyl), 플루오코르톨론(flucortolone), 플루오로메톨론(flucrometholone), 플루페롤론 아세테이트(fluperolone acetate), 플루프레드니텐 아세테이트(fluprednidene acetate), 플루프레드니솔론(fluprednisolone), 플루란드레놀리드(flurandrenolide), 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone

propionate), 포르모코르탈(formocortal), 할시노니드(halcinonide), 할로베타솔 프로피오네이트(halobetasol propionate), 할로메타손(halometasone), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 로테프레드놀 에타보네이트(loteprednol etabonate), 마지프레돈(mazipredone), 메드리손(medrysone), 메프레드니손(meprednisone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 파라메타손(paramethasone), 프레드니카르베이트(prednicarbate), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트(diethylaminoacetate), 프레드니솔론 나트륨 포스페이트(prednisolone sodium phosphate), 프레드니손(prednisone), 프레드니발(prednival), 프레드닐리덴(prednylidene), 리멕솔론(rimexolone), 티소코르톨(tixocortol), 트리아시놀론(triamcinolone), 트리아시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide), 트리아시놀론 베네토니드(triamcinolone benetonide), 트리아시놀론 헥사세토니드(triamcinolone hexacetonide), 이들의 염 및/또는 유도체가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

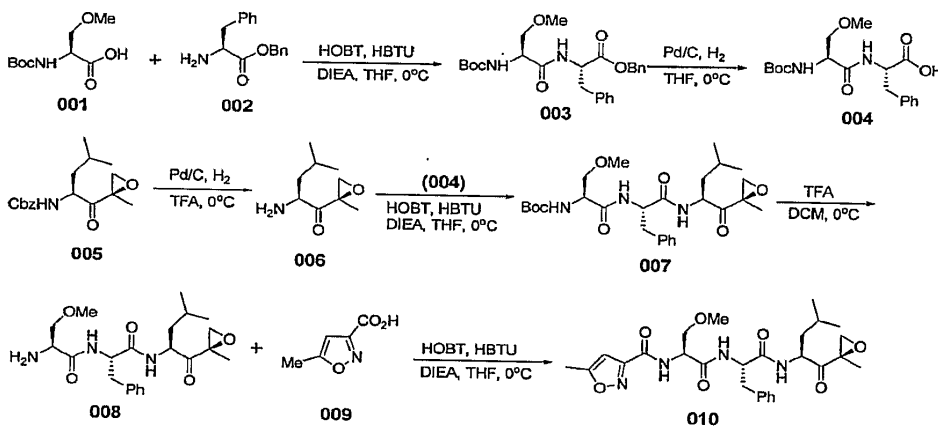
[0182] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 면역치료제와 공동 투여된다. 적절한 면역치료제에는 MDR 조절제(베라파밀(verapamil), 발스포르다르(valspodar), 비리코다르(biricodar), 타리퀴다르(tariquidar), 라니퀴다르(laniquidar)), 라파마이신(rapamycin), 미코페닐레이트 모페틸(mycophenylate mofetil), 사이클로포소마이드(cyclophosphamide), 사이클로스포린(cyclosporine), 탈리도마이드(thalidomide), 단클론 항체 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이들 단클론 항체, 예를 들면, 리툭시맙(rituximab), 토시투모맙(tositumomab), 알렘투주맙(alemtuzumab), 다클리주맙(daclizumab), 에프라투주맙(epratuzumab), 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 겐투주맙 오조가마이신(gemtuzumab ozogamicin), 베바시주맙(bevacizumab), 세특시맙(cetuximab), 엘로티닙(erlotinib), 트라스투주맙(trastuzumab)은 단독이거나 공액될 수 있다.

실시예

[0183] 실시예 1

[0184] 반응식 1: 화합물 010의 합성

반응식 1



[0185]

[0186] 화합물 (003):

[0187] 테트라하이드로푸란(400 ml)에 녹인 N-Boc 세린(메틸 에테르)(001)(2.5 g, 11.4 mmol), L-알라닌 벤질 에스테르 염산염(002)(3.3 g, 11.4 mmol), HOBT (2.5 g, 18.2 mmol), HBTU(6.9 g, 18.24 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(8.0 ml, 45.6 mmol)을 10분 동안 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 이들 용매의 대부분은 감압하에 제거하고, 생성된 물질은 에틸 아세테이트(300 ml)로 희석하였다. 이후, 상기 용액은 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(100 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하고, 목적 화합물(003)(4.4 g)은 분리하고 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 457.23)로 특성화하였다.

[0188] 화합물(004):

[0189] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (003)(5.14 g, 11.25 mmol)의 0°C 용액에, 10% Pd/C(500 mg)를 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 4시간동안 교반하였다. 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고,

필터 덩어리는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 유기 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 2시간 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 367.18)에 의해 확인되는 (004)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0190] 화합물(006):

[0191] 트리플루오르아세트산(50 ml)에 녹인 (005)((005)의 합성; U.S. Patent Application Serial No. 11/131,688 참조)(3.9 g, 13 mmol)의 용액에, 10% Pd/C(600 mg)를 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 6시간동안 교반하였다. 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 디클로메탄(200 ml)으로 세척하였다. 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 하룻밤동안 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 172.13)에 의해 확인되는 (006)을 제공하고, 추가 정제 없이 후속 변환(transformation)에 이용하였다.

[0192] 화합물(007):

[0193] 테트라하이드로푸란(400 ml)에 녹인 (004)와 (006), HOBt(2.5 g, 18 mmol), HBTU(6.9 g, 18 mmol)의 0℃ 용액에, 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 N,N-디에틸이소프로필아민(8 ml, 46 mmol) 용액을 10분 동안 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 대부분의 용매는 감압하에 제거하고, 남아있는 물질은 에틸 아세테이트(400 ml)로 희석하였다. 생성 용액은 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 100 ml)과 염수(100 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 520.29)에 의해 확인되는 (007)(3.5 g)을 제공한다.

[0194] 화합물(008):

[0195] 디클로메탄(10 ml)에 녹인 (007)(320 mg, 0.616 mmol)의 0℃ 용액에, 트리플루오르아세트산(10 ml)을 추가하고, 생성 용액은 추가로 1시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 유기층은 감압하에 농축하고, 이후 높은 진공 하에 2시간동안 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 420.24)에 의해 확인되는 (008)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

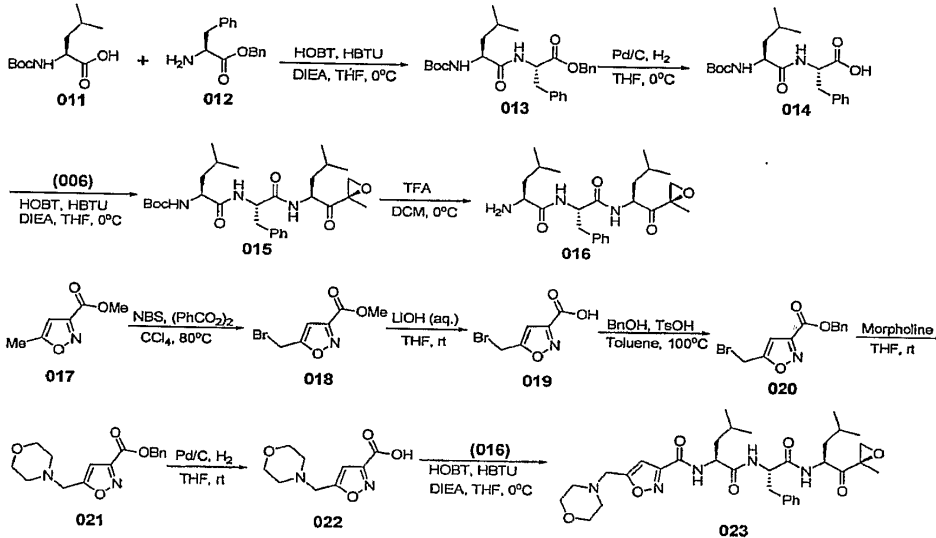
[0196] 화합물(010):

[0197] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (008)과 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산(009)(94 mg, 0.74 mmol), HOBt(135 mg, 1.0 mmol), HBTU(350 mg, 1.0 mmol)의 0℃ 용액에, 테트라하이드로푸란(2 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml, 2.5 mmol) 용액을 5분 동안 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하고, 이후 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하였다. 그 다음, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 529.26)에 의해 확인되는 (010)(195 mg)을 제공하였다; 40 mg/kg PO에서 >90% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0198] 실시예 2

[0199] 반응식 2: 실례 023의 합성

반응식 2



[0200]

[0201] 화합물(013):

[0202] 테트라하이드로푸란(200 ml)에 녹인 N-Boc L-루이신(011)(2.6 g, 11 mmol), L-페닐알라닌 벤질 에스테르 염산염(012)(2.9 g, 10 mmol), HOBT(1.7 g, 11 mmol), HBTU(3.9 g, 11 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(4.9 ml, 30 mmol) 용액을 5분 동안 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하고, 균질화시켰다. 이후, 에틸 아세테이트(300 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(100 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 469.26)에 의해 확인되는 (013)(4.4 g)을 제공하였다.

[0203] 화합물(014):

[0204] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (013)(4.32 g, 9.24 mmol)의 0°C 용액에, 10% Pd/C(500 mg)을 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 4시간동안 교반하였다. 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 유기 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 378.22)에 의해 확인되는 (014)(3.5 g)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0205] 화합물(015):

[0206] 테트라하이드로푸란(200 ml)에 녹인 (014)(3.5 g, 9.24 mmol), (006)(2.4 g, 11 mmol), HOBT(1.7 g, 11 mmol), HBTU(3.9 g, 11 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(4.9 ml, 30 mmol) 용액을 5분 동안 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하고 균질화시켰다. 이후, 에틸 아세테이트(400 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 100 ml)과 염수(100 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하고, 목적 화합물(015)(5.0 g)은 분리하고 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 532.33)로 특성화하였다.

[0207] 화합물(016):

[0208] 디클로메탄(50 ml)에 녹인 (015)(5.0 g, 9.40 mmol)의 0°C 용액에, 트리플루오르아세트산(20 ml)을 5분 동안 추가하고, 생성 용액은 추가로 1시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 유기층은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 432.33)에 의해 확인되는 (016)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0209] 화합물(018):

[0210] 탄소 테트라클로라이드(500 ml)에 녹인 메틸 5-메틸-3-이속사졸카르복실레이트 (017)(14.1g, 100 mmol)의 용액에, 실온에서 N-브로모숙시미드(23 g, 130 mmol)와 과산화벤조일(2.5 g, 10 mmol)을 추가하였다. 생성 혼합물은 아르곤 공기 하에 하룻밤동안 80°C에서 교반하였다. 반응물은 냉각시키고 500 ml의 디클로메탄으로 희석하고

포화된 수성 중탄산나트륨(3 x 100 ml)으로 세척하였다. 수상(aqueous phase)은 200 ml의 디클로메탄으로 추출하고, 모아진 유기층은 염수로 세척하고 MgSO₄에서 건조시켰다. 이들 용매는 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 219.95)에 의해 특성화되는 (018)(7.9 g)을 제공한다.

[0211] 화합물(019):

[0212] 테트라하이드로푸란(20 ml)에 녹인 (018)(12 g, 55 mmol)의 0°C 용액에, 수성 수산화리튬(35 ml, 4N)을 추가하였다. 생성 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이후, 염화수소산(2N)으로 pH =1로 산성화시키고 테트라하이드로푸란(3 x 200 ml)으로 추출하였다. 모아진 유기층은 염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하였다. 용매는 제거하고, 잔류물은 냉동 건조시켜 (019)(8.2 g)를 산출하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 205.95)으로 확인하고 추가 정제 없이 사용하였다.

[0213] 화합물(020):

[0214] 톨루엔(100 ml)에 녹인 (019)(6.0 g, 30 mmol), 벤질 알코올(3.5 ml), p-톨루엔설폰산(1.1g, 6 mmol)의 용액은 하룻밤동안 100°C에서 교반하였다. 이후, 냉각시키고, 300 ml의 에틸 아세테이트로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨으로 세척하였다. 수상은 이후, 200 ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 모아진 유기층은 염수로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하였다. 이들 용매는 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (020)(5.8 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 295.98)로 특성화하였다.

[0215] 화합물(021):

[0216] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (020)(2.0 g, 6.8 mmol)과 모르폴린(3.0 ml)의 용액은 실온에서 2시간동안 교반하였다. 이후, 용매는 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제하여 (021)(820 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 303.13)로 특성화하였다.

[0217] 화합물(022):

[0218] 테트라하이드로푸란(40 ml)에 녹인 (021)(400 mg, 1.32 mmol)의 용액에, 10 %Pd/C(100 mg)를 추가하고, 혼합물은 실온에서 1기압의 수소 하에 2시간동안 교반하였다. 이후, Celite를 통하여 여과하고 농축하여 (022)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 213.08)로 확인하고 추가 정제 없이 사용하였다.

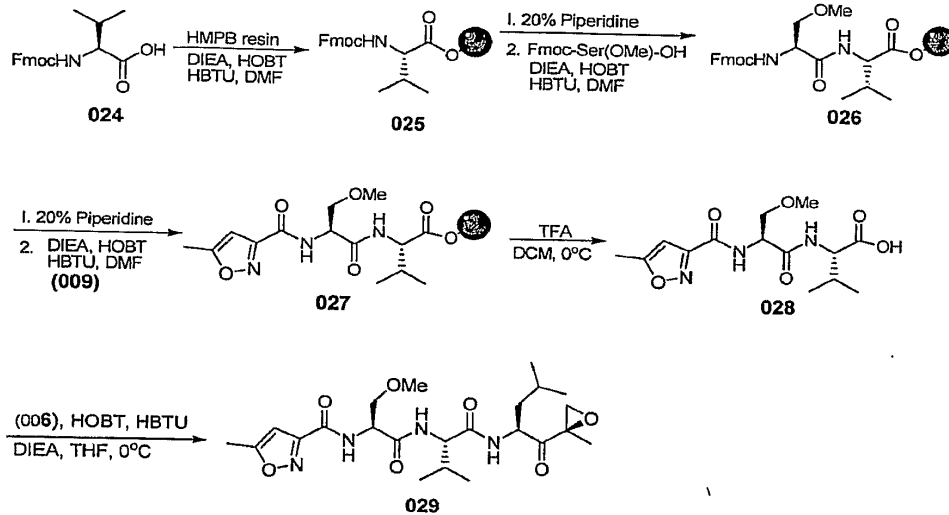
[0219] 화합물(023):

[0220] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (016)(130 mg, 0.3 mmol), (022)(70 mg, 0.4 mmol), HOBt(70 mg, 0.5 mmol), HBTU(170 mg, 0.5 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(5 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml, 2.5 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하고 균질화시켰다. 이후, 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 화합물(023)(125 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 626.35)로 특성화하였다; 40 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0221] 실시예 3

[0222] 반응식 3: 실례 029의 합성

반응식 3



[0223]

[0224] 화합물(025): 디클로메탄(4 ml)에 녹인 Fmoc-Val-OH(024)(348 mg, 1.6 mmol)의 0°C 용액에, MSNT(474 mg, 1.6 mmol)와 N-메틸-이미다졸(0.13 ml, 1.6 mmol)을 추가하였다. 혼합물이 균질화되면 HMPB 수지(400 mg, 0.32 mmol)를 추가하였다. 생성 반응 혼합물은 실온에서 2시간동안 진탕하였다. 상기 수지는 여과하고, N,N-디메틸포름아미드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (025)를 산출하였다.

[0225] 화합물(026):

[0226] 수지(025)는 N,N-디메틸포름아미드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 진탕하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아미드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다.

[0227] N,N-디메틸포름아미드(4 ml)에 녹인 Fmoc-Ser(OMe)-OH(546 mg, 1.6 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(245 mg, 1.6 mmol), HBTU(606 mg, 1.6 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.6 ml, 3.2 mmol)을 추가하였다. 반응 혼합물이 균질화되면 상기 수지를 추가하였다. 생성 혼합물은 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고, N,N-디메틸포름아미드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (026)을 산출하였다.

[0228] 화합물(027):

[0229] 수지(026)는 N,N-디메틸포름아미드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘의 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 진탕하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아미드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다.

[0230] N,N-디메틸포름아미드(4 ml)에 녹인 5-메틸-이소자졸-3-카복실산(009)(162 mg, 1.6 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(245 mg, 1.6 mmol), HBTU(606 mg, 1.6 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.6 ml, 3.2 mmol)을 추가하였다. 생성 혼합물이 균질화되면 상기 수지를 추가하고, 생성 반응 혼합물은 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아미드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하며, 이후 자연 건조시켜 (027)을 산출하였다.

[0231] 화합물(028):

[0232] 수지(027)에 디클로메탄(10 ml)에 녹인 50% 트리플루오르아세트산 용액을 추가하고, 생성 혼합물은 30분 동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다. 휘발물질은 감압하에 제거하여 (028)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 328.14)로 특성화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

[0233] 화합물(029):

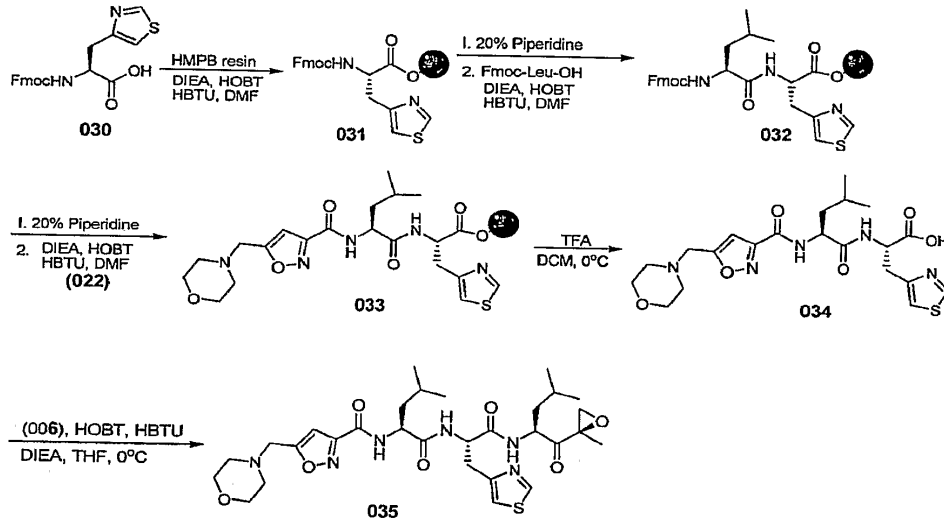
[0234] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (029)와 (006)(117 mg, 0.4 mmol), HOBT(70 mg, 0.5 mmol), HBTU(170 mg, 0.5 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(5 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml, 2.5 mmol)의 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하고 균질화시켰다. 이후, 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서

건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세트니트릴)로 정제하여 (029)(125 mg)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 481.26)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >70% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0235] 실시예 4

[0236] 반응식 4: 실시예 035의 합성

반응식 4



[0237]

[0238] 화합물(031):

[0239] 디클로메탄(4 ml)에 녹인 Fmoc-L-4-티아졸릴알라닌(030)(1.0 g, 2.5 mmol)의 0°C 용액에, N-메틸-이미다졸(150 μl, 1.9 mmol)과 MSNT(755 mg, 2.55 mmol)을 추가하고, 혼합물이 균질화되면 HMPB 수지(800 mg, 0.51 mmol)를 추가하였다. 생성 반응 혼합물은 실온에서 2시간동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고, N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (031)을 산출하였다.

[0240] 화합물(032):

[0241] 수지(031)(360 mg, 0.23 mmol)는 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다.

[0242] N,N-디메틸포름아마이드(4 ml)에 녹인 Fmoc-L-루이신(204 mg, 0.58 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(124 mg, 0.92 mmol), HBTU(349 mg, 0.92 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(402 μl, 2.3 mmol)을 추가하였다. 이후, 반응 혼합물이 균질화되면 상기 수지를 추가하였다. 생성 혼합물은 5°C에서 5시간동안 진탕하였다. 그 다음, 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하고, 생성 수지는 자연 건조시켜 (032)를 산출하였다.

[0243] 화합물(033):

[0244] 수지(032)(0.23 mmol)는 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다.

[0245] N,N-디메틸포름아마이드(4 ml)에 녹인 (022)(123 mg, 0.58 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(124 mg, 0.92 mmol), HBTU(349 mg, 0.92 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(402 μl, 2.3 mmol)을 추가하였다. 생성 혼합물이 균질화되면, 상기 수지를 추가하고, 생성 반응 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고, N,N-디메틸포름아마이드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (033)을 산출하였다.

[0246] 화합물(034):

[0247] 수지(033)에 디클로메탄(10 ml)에 녹인 50% 트리플루오르아세트산 용액을 추가하고, 생성 혼합물은 30분 동안 진탕하였다. 이후, 상기 혼합물은 여과하고, 상기 수지는 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다. 휘발물질을 감압하에 제거하여 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 480.18)로 특성화되는 (34)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

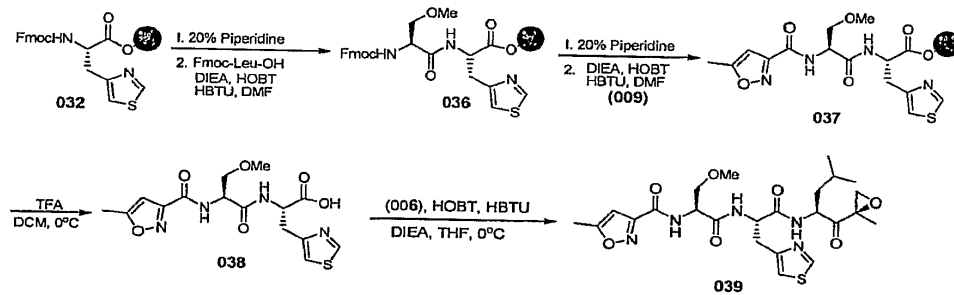
[0248] 화합물(035):

[0249] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (034)과 (006)(70 mg, 0.23 mmol), HOBT(50 mg, 0.37 mmol), HBTU(140 mg, 0.37 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(5 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml, 2.5 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 5시간동안 교반하고, 이후 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하였다. 그 다음, 상기 혼합물은 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하며, 이들 용매는 감압하에 제거하였다. 생성 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (035)(15 mg)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 633.3)로 특성화하였다; 40 mg/kg PO에서 >90% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0250] 실시예 5

[0251] 반응식 5: 실례 039의 합성

반응식 5



[0252]

[0253] 화합물(036):

[0254] 수지(031)(800 mg, 0.23 mmol)는 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 교반하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다.

[0255] N,N-디메틸포름아마이드(10 ml)에 녹인 Fmoc-L-Ser(OMe)-OH(435 mg, 1.3 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(276 mg, 2.0 mmol), HBTU(710 mg, 2.0 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.9 ml, 5.1 mmol)을 추가하였다. 이후, 반응 혼합물이 균질화되면 상기 수지를 추가하였다. 생성 혼합물은 5°C에서 5시간동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하고 자연 건조시켜 (036)을 산출하였다.

[0256] 화합물(037):

[0257] 수지(036)는 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 진탕하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하였다.

[0258] N,N-디메틸포름아마이드(4 ml)에 녹인 (009)(162 mg, 1.3 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(276 mg, 2.0 mmol), HBTU(710 mg, 2.0 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.9 ml, 5.1 mmol)을 추가하였다. 생성 혼합물이 균질화되면 수지를 추가하고, 생성 반응 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고, N,N-디메틸포름아마이드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (037)을 산출하였다.

[0259] 화합물(038):

[0260] (037)에 디클로메탄(10 ml)에 녹인 50% 트리플루오르아세트산 용액을 추가하고, 생성 혼합물은 30분간 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다. 휘발물질을 감압하에 제거하여 (38)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 383.09)로 특성화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

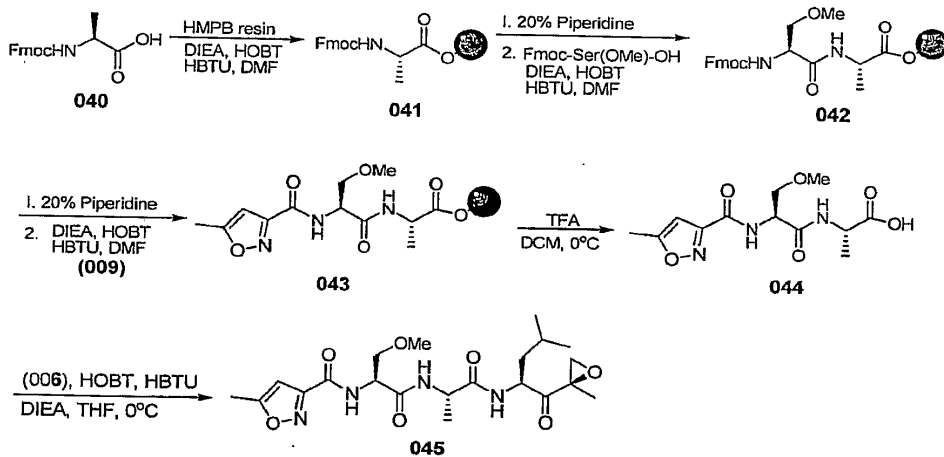
[0261] 화합물(039):

[0262] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (038)과 (006)(156 mg, 0.51 mmol), HOBT(111 mg, 0.82 mmol), HBTU(311 mg, 0.82 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(5 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml, 2.5 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 5시간동안 교반하고 균질화시켰다. 이후, 상기 혼합물은 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (039)(22 mg)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 536.21)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >75% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0263] 실시예 6

[0264] 반응식 6: 실례 045의 합성(접근방법 A)

반응식 6



[0265]

[0266] 화합물(041):

[0267] 디클로메탄(30 ml)에 녹인 Fmoc-L-알라닌(040)(1.0 g, 3.2 mmol)의 0°C 용액에, N-메틸-이미다졸 (190 μl, 12.4 mmol), MSNT(950 mg, 3.2 mmol), HMPB 수지(1.0 g, 0.64 mmol)를 추가하고, 혼합물이 균질화되면 상기 수지를 다시 추가하였다. 생성 반응 혼합물은 실온에서 2시간동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하여 (041)을 산출하였다.

[0268] 화합물(042):

[0269] 수지(041)는 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 진탕하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하였다.

[0270] N,N-디메틸포름아마이드(10 ml)에 녹인 Fmoc-Ser(OMe)-OH(546 mg, 1.6 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(346 mg, 2.6 mmol), HBTU(970 mg, 2.6 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.1 ml, 6.4 mmol)을 추가하였다. 이후, 반응 혼합물이 균질화되면 상기 수지를 추가하였다. 생성 혼합물은 5°C에서 5시간동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (042)를 산출하였다.

[0271] 화합물(043):

[0272] 수지(042)(0.23 mmol)는 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 1시간동안 교반하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 10 ml)와 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다.

[0273] N,N-디메틸포름아마이드(10 ml)에 녹인 (009)(203 mg, 1.6 mmol)의 0°C 용액에, HOBT(346 mg, 2.6 mmol), HBTU(970 mg, 2.6 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.1 ml, 6.4 mmol)을 추가하였다. 생성 혼합물이 균질화되면 상기 수지를 추가하고, 생성 반응 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고,

N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (043)을 산출하였다.

[0274] 화합물(044):

[0275] (043)에 디클로메탄(10 ml)에 녹인 50% 트리플루오르아세트산 용액을 추가하고, 생성 혼합물은 30분 동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다. 휘발물질은 감압하에 제거하여 (044)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 300.11)로 특성화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

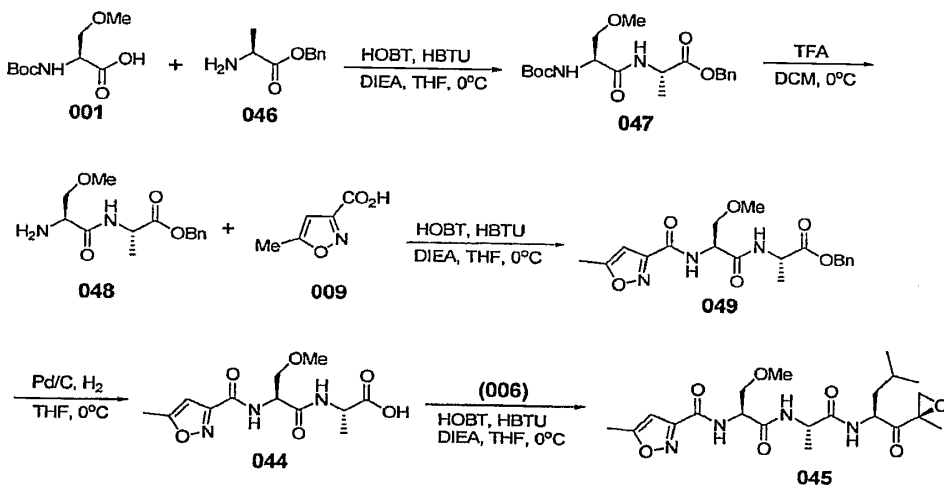
[0276] 화합물(045):

[0277] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 앞서 언급된 중간물질 (044)와 (006)(195 mg, 0.64 mmol), HOBT(137 mg, 1.0 mmol), HBTU(357 mg, 1.0 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(5 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml, 2.5 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 4시간동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물은 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC (수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (045)(84 mg)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 453.23)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0278] 실시예 7

[0279] 반응식 7: 실례 045의 합성(접근방법 B)

반응식 7



[0280]

[0281] 화합물(047):

[0282] 테트라하이드로푸란(400 ml)에 녹인 N-Boc-세린(메틸 에테르)(001)(6.57 g, 33 mmol), L-알라닌 벤질 에스테르 염산염(046)(6.45 g, 30 mmol), HOBT(5.05 g, 33 mmol), HBTU(11.8 g, 33 mmol)의 0°C 용액에 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(9.0 g, 70 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 균질화시키고, 실온에서 5시간동안 교반하였다. 이후, 대부분의 용매는 감압하에 제거하고, 생성된 물질은 에틸 아세테이트 (500 ml)로 희석하였다. 이는 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 150 ml)과 염수(200 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (047)(11.8 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 381.19)로 특성화하였다.

[0283] 화합물(048):

[0284] 디클로로메탄(100 ml)에 녹인 (047)(11.8 g, 31.0 mmol)의 0°C 용액에, 트리플루오르아세트산(50 ml)을 10분 동안 추가하고, 생성 혼합물은 추가로 3시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 이후, 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 높은 진공 하에 하룻밤동안 위치시켜 (048)의 TFA 염을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 281.15)로 특성화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

[0285] 화합물(049):

[0286] 테트라하이드로푸란(400 ml)에 녹인 (048), 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산(009)(3.93 g, 31 mmol), HOBT(4.7 g, 35 mmol), HBTU(12.5 g, 35 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(20 ml) 용액을 10분 동안 추가하고, 생성 혼합물의 pH는 ~8이었다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 이후, 대부분의 용매는 감압하에 제거하고 에틸 아세테이트(1.0 l)로 희석하였다. 그 다음, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 100 ml)과 염수(100 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (049)(10.8 g)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 390.16)로 특성화하였다.

[0287] 화합물(044):

[0288] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (049)(3.28 g, 8.4 mmol)의 0°C 용액에, 10% Pd/C (500 mg)를 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 4시간동안 교반하였다. 이후, 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 유기 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 2시간동안 위치시켜 (044)를 산출하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 281.15)로 특성화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

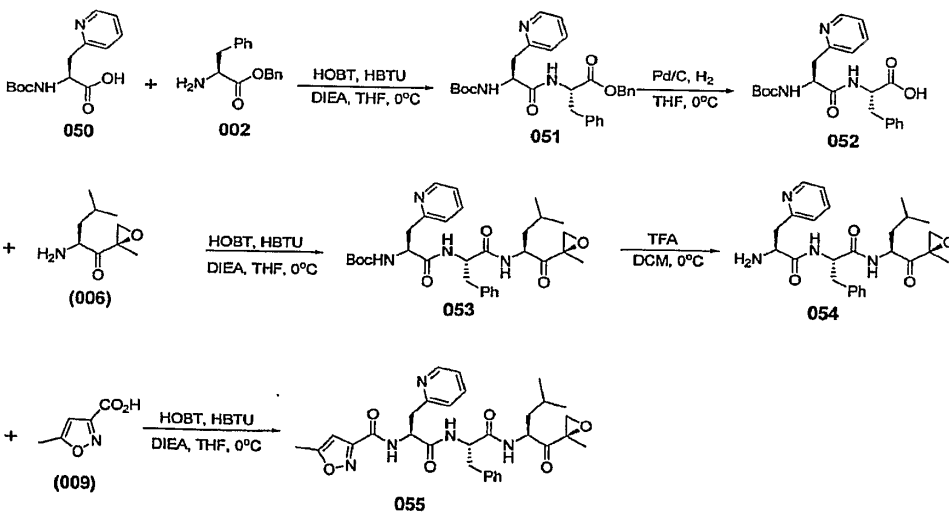
[0289] 화합물(045):

[0290] 테트라하이드로푸란(200 ml)에 녹인 (044)와 (006)(1.9 g, 8.5 mmol), HOBT(2.0 g, 13 mmol), HBTU(5.4 g, 14 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(5.4 g, 42 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 이후, 대부분의 용매는 감압하에 제거하고, 생성된 물질은 에틸 아세테이트(400 ml)로 희석하였다. 그 다음, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(50 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (045)(1.35 g)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 453.23)로 특성화하였다.

[0291] 실시예 8

[0292] 반응식 8: 실험 055의 합성

반응식 8



[0293]

[0294] 화합물(051):

[0295] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 N-Boc-L-2-피리딜알라닌(050)(1.0 g, 3.76 mmol), L-페닐알라닌 벤질 에스테르 염산염(002)(1.3 g, 3.76 mmol), HOBT(0.68 g, 5.0 mmol), HBTU(1.8 g, 5.0 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(1.6 ml) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 추가로 3시간동안 교반하고, 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(100 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (051)(1.45 g)을 제공하고, 이

는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 504.24)로 특성화하였다.

[0296] 화합물(052):

[0297] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (051)의 0°C 용액에, 10% Pd/C(100 mg)을 추가하고, 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 4시간동안 교반하였다. 이후, 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 이후, 유기 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 414.2)에 의해 확인되는 (052)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0298] 화합물(053):

[0299] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (052)와 (006)(0.85 g, 3.9 mmol), HOBT(0.70 g, 5.3 mmol), HBTU(1.70 g, 4.9 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(3 ml) 용액을 추가하고, 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물은 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(50 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하고, 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)와 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (053)(1.51 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 567.21)로 특성화하였다.

[0300] 화합물(054):

[0301] 디클로메탄(10 ml)에 녹인 (053)(200 mg, 0.352 mmol)의 0°C 용액에, 트리플루오르아세트산(10 ml)을 추가하고, 생성 용액은 추가로 1시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 상기 용액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 467.26)로 확인되는 (054)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

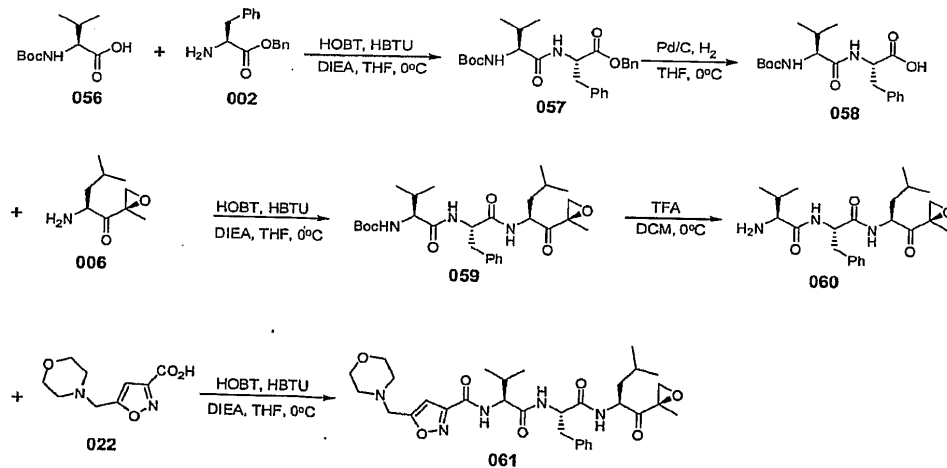
[0302] 화합물(055):

[0303] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (054)와 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산(009)(127 mg, 1.0 mmol), HOBT(135 mg, 1.0 mmol), HBTU(350 mg, 1.0 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(2 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 5시간동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물은 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하고, 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (055)(40 mg)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 576.27)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0304] 실시예 9

[0305] 반응식 9: 실례 061의 합성

반응식 9



[0306]

[0307] 화합물(057):

[0308] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 N-Boc-L-n-발린(056)(1.0 g, 4.6 mmol), L-페닐알라닌 벤질 에스테르 염산염(002)(1.4 g, 4.6 mmol), HOBT(1.0 g, 7.4 mmol), HBTU(2.8 g, 7.4 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란

(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(3.2 ml, 18.4 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 3시간동안 교반하고, 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(100 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (057)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 455.25)로 특성화하였다.

[0309] 화합물(058):

[0310] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (057)(1.30g, 2.875 mmol)의 0°C 용액에, 10% Pd/C(100 mg)를 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 4시간동안 교반하였다. 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 이후, 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 365.2)로 확인되는 (058)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0311] 화합물(059):

[0312] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (058)과 (006)(0.99 g, 4.6 mmol), HOBT(0.62 g, 4.6 mmol), HBTU(1.70 g, 4.9 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(2.4 ml) 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반하고 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(50 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이후, 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (059)(1.21 g)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 518.32)로 특성화하였다.

[0313] 화합물(060):

[0314] 디클로메탄(10 ml)에 녹인 (059)(250 mg, 0.48 mmol)의 0°C 용액에, 트리플루오르아세트산(10 ml)을 추가하고, 생성 용액은 추가로 1시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 유기층은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 418.26)로 확인되는 (060)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

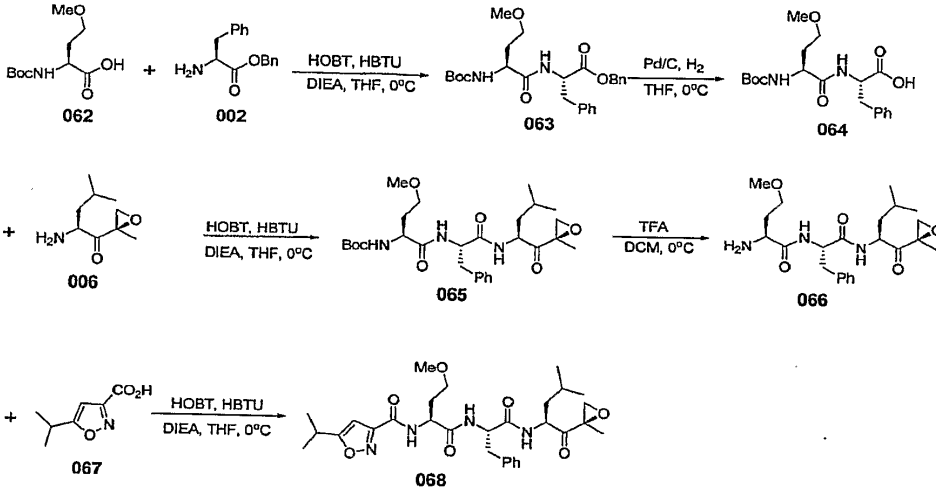
[0315] 화합물(061):

[0316] 테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (060)과 (022)(122 mg, 0.58 mmol), HOBT(104 mg, 0.77 mmol), HBTU(292 mg, 0.72 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(2 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.35 ml) 용액을 추가하고, 혼합물은 실온에서 추가로 4시간동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물은 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (061)(88.4 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 612.33)으로 특성화하였다; 40 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0317] 실시예 10

[0318] 반응식 10: 실례 068의 합성

반응식 10



[0319]

화합물(063):

[0321]

테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 N-Boc-HoSer(OMe)-OH (062)(1.0 g, 4.3 mmol), L-페닐알라닌 벤질 에스테르 염산염(002)(1.3 g, 4.3 mmol), HOBT(0.88 g, 6.5 mmol), HBTU(2.3 g, 6.5 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(5 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(2.0 ml) 용액을 추가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 추가로 3시간동안 교반하고 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(100 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (063)(1.81 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 471.24)로 특성화하였다.

[0322]

화합물(064):

[0323]

테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (063)(1.35 g, 2.875 mmol)의 0°C 용액에, 10% Pd/C(100 mg)을 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 4시간동안 교반하였다. 상기 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 유기 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 381.19)로 확인되는 (064)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0324]

화합물(065):

[0325]

테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (065)와 (006)(0.99 g, 4.6 mmol), HOBT(0.62 g, 4.6 mmol), HBTU(1.70 g, 4.9 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(10 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(2.4 ml)의 용액을 추가하였다. 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반하고 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 50 ml)과 염수(50 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (065)(1.11 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 534.31)로 특성화하였다.

[0326]

화합물(066):

[0327]

디클로메탄(20 ml)에 녹인 (065)(230 mg, 0.43 mmol)의 0°C 용액에, 트리플루오르아세트산(10 ml)을 추가하고, 생성 용액은 추가로 1시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 434.26)으로 확인되는 (066)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0328]

화합물(068):

[0329]

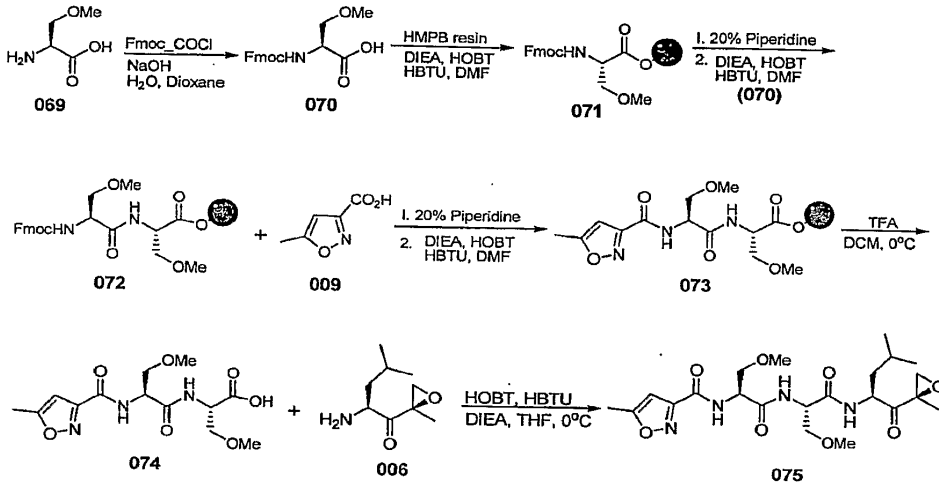
테트라하이드로푸란(100 ml)에 녹인 (066)과 5-이소프로필이소사졸-3-카르복실산(067)(81 mg, 0.52 mmol), HOBT(93 mg, 0.69 mmol), HBTU(262 mg, 0.69 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(2 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.30 ml) 용액을 추가하고, 혼합물은 추가로 4시간동안 실온에서 교반하였다. 이후, 상기 혼합물은 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거

하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (068)(75.7 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 571.31)로 특성화하였다; 40 mg/kg PO에서 >70% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0330] 실시예 11

[0331] 반응식 11: 실례 075의 합성(접근방법 A)

반응식 11



[0332]

[0333] 화합물(070):

[0334] 물/디옥산(1:1, 80 ml)에 녹인 L-세린(메틸 에테르)염산염(069)(1.0 g, 6.4 mmol)의 용액에 수산화나트륨(768 mg, 19.2 mmol)을 추가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반한 이후, 0°C로 냉각하고, 디옥산(16 ml)에 녹인 9-플루오레닐메틸 클로로포름산염(1.65 g, 6.4 mmol) 용액을 방울방울 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 추가로 4시간동안 교반하였다. 이후, 이들 용매는 제거하고, 잔류물은 물로 희석하고, pH는 1N HCl로 ~1로 조정하고, 수층은 에틸 아세테이트(4 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 342.13)로 확인되는 (070)(1.8 g)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0335] 화합물(071):

[0336] 수지 HMPB-BHA(500 mg, 0.32 mmol)은 디클로메탄으로 세척하였다. 건조 플라스크(dry flask) 내에서, Fmoc-Ser(Me)-OH(070)(546 mg, 1.6 mmol)는 디클로메탄에 용해시키고, 상기 용액에 1-메틸이미다졸(95 µl, 1.2 mmol)과 MSNT(474 mg, 1.6 mmol)를 순차적으로 추가하였다. 생성 혼합물은 균질화되면(10 분), 디클로메탄(5 ml)에 녹인 현탁액으로서 HMPB-BHA 수지에 추가하였다. 생성 반응 혼합물은 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 DMF(3 x 20 ml), MeOH(3 x 20 ml), DCM(3 x 20 ml)으로 세척하고 자연 건조시켜 (071)을 산출하였다.

[0337] 화합물(072):

[0338] 수지(071)(300 mg, 0.192 mmol)는 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액 내에 위치시키고, 생성 혼합물은 실온에서 30분 동안 진탕하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄(3 x 20 ml)으로 2회 세척하였다. N,N-디메틸포름아마이드(10 ml)에 녹인 Fmoc-Ser(Me)-OH(070)(0.48 mmol, 163 mg)의 0°C 용액에, HOBT(104 mg, 0.77 mmol), HBTU(291 mg, 0.77 mmol), 디이소프로필에틸아민(0.34 ml, 1.92 mmol)을 추가하였다. 생성 혼합물이 균질화되면, 상기 수지(0.13 mmol, 200 mg)를 추가하고, 생성 반응 혼합물은 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 DMF(10 ml), DCM(10 ml), MeOH(10 ml), H₂O(10 ml), DMF(10 ml), MeOH(10 ml), DCM(10 ml)으로 세척하고 자연 건조시켜 (072)을 산출하였다.

[0339] 화합물(073):

[0340] (072)(300 mg, 0.19 mmol)에 N,N-디메틸포름아마이드(20 ml)에 녹인 20% 피페리딘 용액을 추가하고, 생성 혼합물은 실온에서 30분 동안 진탕하였다. 상기 수지는 여과하고 N,N-디메틸포름아마이드(3 x 20 ml)와 디클로메탄

(3 x 20 ml)으로 2회 세척하였다.

[0341] N,N-디메틸포름아마이드(2 ml)에 녹인 (009)(61 mg, 0.48 mmol)의 0°C 용액에 HOBT(104 mg, 0.77 mmol), HBTU(291 mg, 0.77 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.34 ml, 1.92 mmol)을 추가하였다. 생성 혼합물이 균질화되면, 상기 수지(300 mg, 0.192 mmol)를 추가하고, 생성 반응 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고, DMF(10 ml), DCM(10 ml), MeOH(10 ml), H₂O(10 ml), DMF(10 ml), MeOH(10 ml), DCM(10 ml)으로 세척하고, 자연 건조시켜 (073)을 산출하였다.

[0342] 화합물(074):

[0343] (073)에 디클로메탄(10 ml)에 녹인 50% 트리플루오르아세트산 용액을 추가하고, 생성 혼합물은 30분 동안 진탕하였다. 이후, 상기 수지는 여과하고 디클로메탄(3 x 10 ml)으로 세척하였다. 휘발물질은 감압하에 제거하고, 목적 화합물(074)은 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 330.12)로 특성화하고 추가 정제 없이 사용하였다.

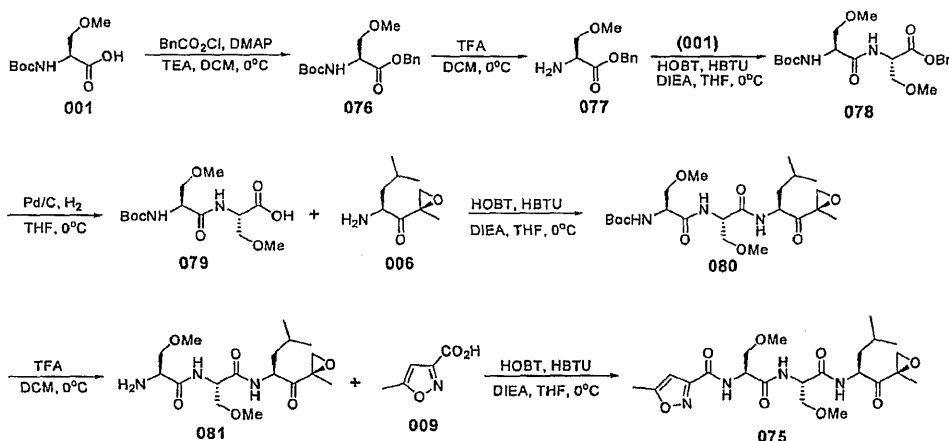
[0344] 화합물(075):

[0345] 아세토니트릴(50 ml)에 녹인 (074)과 (006)(78 mg, 0.38 mmol), HOBT(41 mg, 0.30 mmol), HBTU(116 mg, 0.30 mmol)의 0°C 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.1 ml, 0.6 mmol) 용액을 추가하였다. 혼합물은 0 - 4°C에서 하룻밤동안 교반하고 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하였다. 이후, 상기 혼합물은 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (075)(29 mg)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 483.24)로 확인하였다; 20 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0346] 실시예 12

[0347] 반응식 12: 실례 075의 합성(접근방법 B)

반응식 12



[0348]

[0349] 화합물(076):

[0350] 디클로메탄(1.2 l)에 녹인 N-Boc 세린(메틸 에테르)-OH(43.8 g, 200 mmol), 트리에틸아민(26.5 g, 260 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘의 0°C 용액에, 디클로메탄(250 ml)에 녹인 벤질 클로로포름산염(41 g, 240 mmol) 용액을 30분 동안 추가하고, 생성 혼합물은 추가로 3시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 이후, 포화된 수성 중탄산나트륨(200 ml)을 추가하고, 유기층은 포화된 수성 중탄산나트륨(200 ml)과 염수(200 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (076)(54 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 310.16)로 특성화하였다.

[0351] 화합물(077):

[0352] 디클로메탄(200 ml)에 녹인 (076)(54 g, 174.6 mmol)의 0°C 용액에, 트리플루오르아세트산(200 ml)을 10분 동안 추가하고, 생성 혼합물은 추가로 3시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 이후, 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 높은 진공 하에 하룻밤동안 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 210.11)로 확인되는 (077)의 TFA 염을

제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다,

[0353] 화합물(078):

[0354] 테트라하이드로푸란(1.2 ℓ)에 녹인 (077)(43.8 g, 200 mmol), N-Boc 세린(메틸 에테르)-OH(36.7 g, 167 mmol), HOBT(27 g, 200 mmol), HBTU(71.4 g, 200 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(250 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(75 g, 600 mmol) 용액을 10분 동안 추가하고, 생성 혼합물의 pH는 ~8이었다. 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 이후, 대부분의 용매는 감압하에 제거하고, 생성된 물질은 에틸 아세테이트(1.0 ℓ)로 희석하였다. 이후, 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 150 ml)과 염수(200 ml)로 세척하고, 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (078)(65 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 411.21)로 특성화하였다.

[0355] 화합물(079):

[0356] 테트라하이드로푸란(300 ml)에 녹인 (079)(13.4 g, 32.7 mmol)의 0°C 용액에, 10% Pd/C(2.7 g)를 추가하고, 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 4시간동안 교반하였다. 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 유기층은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 321.16)로 확인되는 (079)를 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0357] 화합물(080):

[0358] 테트라하이드로푸란(400 ml)에 녹인 (079)과 (006)(5.6 g, 26 mmol), HOBT(6.0 g, 41.4 mmol), HBTU(14.8 g, 41.4 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(40 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(23 ml) 용액을 추가하고, 혼합물은 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 이후, 대부분의 용매는 감압하에 제거하고, 생성된 물질은 에틸 아세테이트(500 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 100 ml)과 염수(100 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 플래시 크로마토그래피(헥산과 에틸 아세테이트)로 정제하여 (080)(9.2 g)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 474.27)로 특성화하였다.

[0359] 화합물(081):

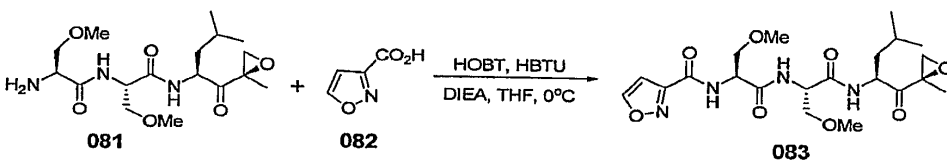
[0360] 디클로메탄(10 ml)에 녹인 (080)(200 mg, 0.43 mmol)의 0°C 용액에, 트리플루오르아세트산(10 ml)을 추가하고, 생성 용액은 추가로 1시간동안 동일한 온도에서 교반하였다. 유기층은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 374.22)로 확인되는 (081)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 사용하였다.

[0361] 화합물(075):

[0362] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (081)과 5-메틸-이속사졸-3-카르복실산(009)(65 mg, 0.5 mmol), HOBT(65 mg, 0.5 mmol), HBTU(175 mg, 0.5 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(2 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml) 용액을 추가하고, 상기 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 이후, 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (075)(85 mg)를 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 483.24)로 특성화하였다.

[0363] 실시예 13

[0364] 반응식 13: 실례 083의 합성



[0365]

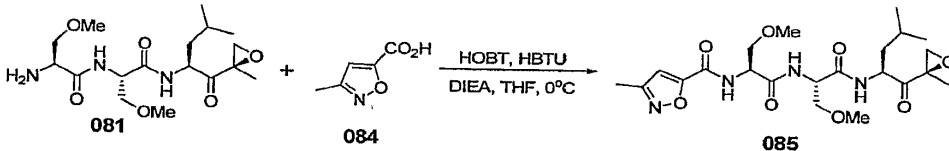
[0366] 화합물(083):

[0367] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (081)(160 mg, 0.43 mmol)과 이속사졸-3-카르복실산(082)(60 mg, 0.5 mmol), HOBT(65 mg, 0.5 mmol), HBTU(175 mg, 0.5 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(2 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml) 용액을 추가하고, 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 이후, 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (083)(74 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 469.22)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0368] 실시예 14

[0369] 반응식 14: 실례 085의 합성

반응식 14



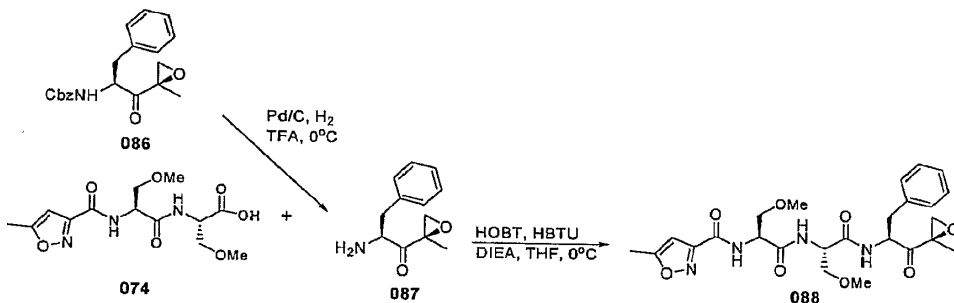
[0370]

[0371] 화합물(085):

[0372] 테트라하이드로푸란(50 ml)에 녹인 (081)(160 mg, 0.43 mmol)과 이속사졸-3-카르복실산(084)(65 mg, 0.5 mmol), HOBT(65 mg, 0.5 mmol), HBTU(175 mg, 0.5 mmol)의 0°C 용액에, 테트라하이드로푸란(2 ml)에 녹인 N,N-디이소프로필에틸아민(0.5 ml) 용액을 추가하고, 상기 혼합물은 실온에서 추가로 5시간동안 교반하였다. 이후, 반응물은 에틸 아세테이트(200 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하였다. 이들 용매는 감압하에 제거하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (085)(71 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 483.24)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >50% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0373] 반응식 15: 실례 088의 합성

반응식 15



[0374]

[0375] 화합물(087):

[0376] 트리플루오르아세트산(10 ml)에 녹인 (086)(Cbz-페닐알라닌이 Cbz-루이신으로 치환된 점을 제외하고 (005)와 동일한 절차를 이용하여 제조됨)(0.100 g, 0.0295 mmol)의 용액에, 10% Pd/C(20 mg)를 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 6시간동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 디클로메탄(50 ml)으로 세척하였다. 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 하룻밤동안 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 206.1)로 확인되는 (087)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 후속 변환에 사용되었다.

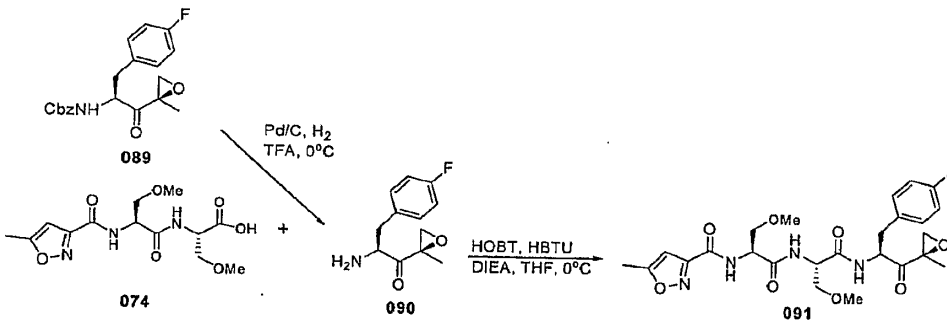
[0377] 화합물(088):

[0378] 테트라하이드로푸란(20 ml)에 녹인 (087)과 (074)(166 mg, 0.354 mmol), HOBT(54 mg, 0.354 mmol), HBTU(134 mg, 0.354 mmol)의 0°C 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 ml, 1.18 mmol)을 추가하였다. 혼합물은 0°C에서 하룻밤동안 교반하고 균질화시켰다. 이후, 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고 Celite-545를 통하여 여과하고 감압

하에 농축하고, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (088)(10 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 517.69)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0379] 반응식 16: 실례 091의 합성

반응식 16



[0380]

[0381] 화합물(090):

[0382] 트리플루오르아세트산(10 ml)에 녹인 (089)(Cbz-4-플루오르페닐알라닌이 Cbz-루이신으로 치환된 점을 제외하고 (005)에서와 동일한 절차를 이용하여 제조됨)(0.100 g, 0.28 mmol)의 용액에, 10% Pd/C(20 mg)를 추가하였다. 생성 혼합물은 1기압의 수소 하에 6시간동안 교반하였다. 상기 혼합물은 Celite-545를 통하여 여과하고, 필터 덩어리는 디클로메탄(50 ml)으로 세척하였다. 여과액은 감압하에 농축하고 높은 진공 하에 하룻밤동안 위치시켜 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 224.1)로 확인되는 (090)을 제공하고, 이는 추가 정제 없이 후속 변환에 사용하였다.

[0383] 화합물(091):

[0384] 테트라하이드로푸란(20 ml)에 녹인 (090)과 (074)(110 mg, 0.336 mmol), HOBt(51 mg, 0.336 mmol), HBTU(127 mg, 0.336 mmol)의 0°C 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(0.2 ml, 1.18 mmol)을 추가하였다. 혼합물은 0°C에서 하룻밤동안 교반하고 균질화시켰다. 이후, 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하고 포화된 수성 중탄산나트륨(2 x 10 ml)과 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층은 황산나트륨에서 건조시키고, Celite-545를 통하여 여과하고, 감압하에 농축하였다. 이후, 잔류물은 HPLC(수성 암모늄 아세테이트와 아세토니트릴)로 정제하여 (091)(60 mg)을 제공하고, 이는 LC/MS (LCRS (MH) m/z: 535.69)로 특성화하였다; 20 mg/kg PO에서 >80% 프로테아좀 CT-L 저해.

[0385] 생물학적 활성

[0386] 화합물은 10% PS80/NaCitrate(pH 3) 운반제 내에서 조제하고 쥐에 경구 투여하였다(PO)(3마리 동물/집단). 투약 후 1시간 시점에, 이들 동물은 희생시키고 아래의 조직을 수거하였다: 혈액, 뇌, 부신(adrenal gland), 심장, 간. 전혈(whole blood)(~200 μl)은 PBS로 2회 세척하고 저장성 쇼크(hypotonic shock)(300 μl 50 mM Tris pH 8, 5 mM EDTA)로 용해시켰다. 혈액 용해질(blood lysate)은 분석 때까지 -80°C에서 보관하였다. 혈액 용해질은 마이크로원심분리기(microcentrifuge)에서 원심분리(centrifugation)로 정화하였다. 각 용해질에서 프로테아좀의 CT-L 특이적인 활성은 a) 기준(standard)으로서 소 감마 글로불린(bovine gamma globulin)을 이용한 변형된 Bradford 측정검사에 의한 단백질 농도; b) 형광(fluorogenic) 프로테아좀 기질 LLVY-AMC의 절단 속도를 결정함으로써 평가하였다. 유사체-처리된 동물에 대한 프로테아좀 활성 비율은 운반제-투약된 집단의 평균 비활성(average specific activity)으로 각 유사체-투약된 집단의 평균 비활성을 나눈셈함으로써 산정하였다. 프로테아좀 저해 비율은 100으로부터 프로테아좀 활성 비율을 뺀셈함으로써 산정하였다.

[0387] 등가물

[0388] 당업자는 통상적인 실험을 이용하여, 본 명세서에 기술된 화합물 및 이들의 이용 방법에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이들 등가물은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주되고 아래의 특허청구범위에 의해 포섭된다.

[0389] 본 명세서에서 앞서 언급된 모든 참고문헌과 간행물은 순전히 참조로서 편입된다.