

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07C 233/22

(11) 공개번호 10-2001-0020452
(43) 공개일자 2001년03월 15일

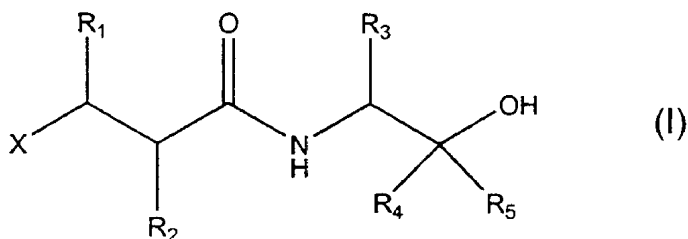
(21) 출원번호	10-1999-7010779	(87) 국제공개번호	WO 98/52910
(22) 출원일자	1999년11월22일	(87) 국제공개일자	1998년11월26일
번역문제출일자	1999년11월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB 98/01445		
(86) 국제출원출원일자	1998년05월 19일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 국내특허 : 오스트레일리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 이스라엘 일본 대한민국 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 미국 폴란드 러시아 싱가포르		
(30) 우선권주장	9710490.5 1997년05월21일 영국(GB)		
(71) 출원인	브리티쉬 바이오테크 파마슈티칼스 리미티드 폴 리틀우드 영국 옥스포드 오엑스4 5엘와이 카우리 워링톤 로드		
(72) 발명자	백케트레이몬드포울 영국옥스포드오엑스45엘와이카우리워링톤로드브리티쉬바이오테크파마슈티칼스리미티드 마틴피오나미첼 영국옥스포드오엑스45엘와이카우리워링톤로드브리티쉬바이오테크파마슈티칼스리미티드 토드리차드시몬 영국옥스포드오엑스45엘와이카우리워링톤로드브리티쉬바이오테크파마슈티칼스리미티드		
(74) 대리인	이훈		

심사청구 : 없음

(54) 금속 단백질 분해효소 억제제

요약

X가 -CO₂H 또는 -CONHOH기 이고, R₁-R₅가 명세서에서 정의한 바와 같은 일반식 (I)의 화합물은 기질 금속 단백질 분해효소 억제제이다.



명세서

기술분야

본 발명은 치료적으로 활성을 갖는 히드록삼산과 카르복실산 유도체, 이들의 제조방법, 이들을 함유하는 약학적 조성물과 의약으로서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히 화합물은 조직 퇴화에 포함되는 금속 단백질 분해효소의 억제제이다.

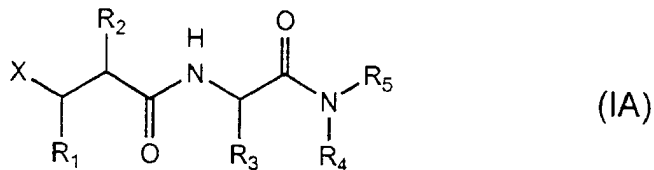
배경기술

기질 금속 단백질 분해효소(MMPs)는 조직내 콜라겐 분해효소, 호중성 콜라겐 분해효소, 콜라겐 분해효소-3, 72 kDa 젤라틴 분해효소, 92 kDa 젤라틴 분해효소, 스트로멜리신-1, 스트로멜리신-2, 스트로멜리신-3,

매트릴리신, 대식세포 금속 엘라스틴 분해효소, 박막-형 금속 단백질 분해효소와 박막-형 금속 단백질 분해효소-2를 포함하는 효소계이다. 이들 효소는 잠복시간을 유지하는 보통 아연-함유 촉매영역과 pro-서열로 나누어진다. 광범위한 세포와 조직은 인터류킨-1 또는 종양 괴사인자- α (TNF- α)와 같은 염증자극에 의한 활성화에 반응하여 MMPs를 발현할 수 있다. 다른 자극은 아직도 별개의 MMPs 레퍼토리를 중복하여 유도할 수 있고, 다른 세포형은 별개의 MMPs 조합물의 발현에 의하여 동일한 자극에 반응할 수 있다. MMPs는 콜라겐, 비트로넥틴과 엘라스틴과 같은 세포외 기질의 단백질 성분을 침범할 수 있고, 최근 용해성 TNF- α 을 방출하기 위하여 pro-TNF- α 와 같은 박막 단백질을 처리하는 것으로 나타났다. MMPs는 종양 성장과 전이에서는 물론 류마티스성 관절염과 염증질환의 병리학에서 중심역할을 하는 것으로 생각된다.

MMPs의 활동을 억제하는 성질을 갖는 화합물은 이러한 조직파괴, 예를 들어 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증과 같은 골결핍증, 치주염, 치은염, 각막 표피증 또는 위궤양과 종양전이 및 침해와 성장을 포함한 증상의 치료 또는 예방에 아주 유용한 것으로 생각된다. 또한 MMP 억제제는 미엘린 붕괴, 예를 들어 다중 경화증 포함한 신경염증의 치료에는 물론, 관절염 증상과 고체 종양성장 및 건선, 증식성 망막증, 신혈관 녹내장, 눈종양, 맥관 섬유증과 혈관종을 포함한 맥관 생성 의존형 질병의 관리에 우수하다.

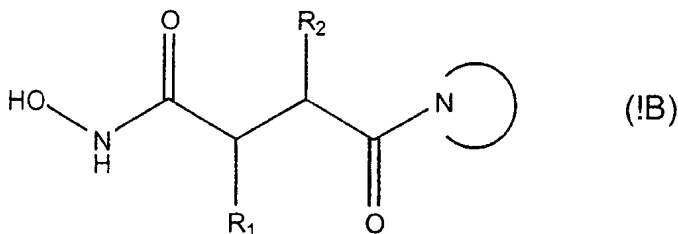
유사펩티드 또는 펩티드 의태 MMP 억제제의 공지된 두가지 종류는 이들의 아연 결합기로서 각각 히드록삼산기 또는 카르복실기를 갖는다. 이와 같은 공지된 여러가지 MMPs는 다음 구조식 (IA)으로 표시된다:



상기 식에 X는 아연결합 히드록삼산(-CONHOH) 또는 카르복실산(-COOH)기 이고, R₁ 내지 R₅기는 이러한 화합물의 특수한 종래 설명에 따라서 변할 수 있다.

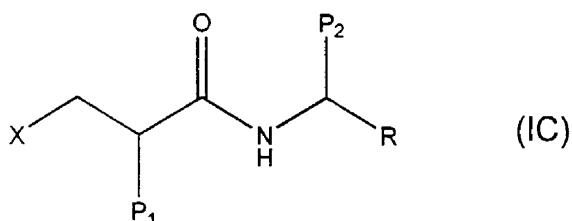
WO 96/16027(신텍스/아고우론)에는 상기 식(IA)으로 표시될 수 있는 MMP 억제제 화합물의 종류가 기재되어 있다. WO 96/16027에 기재되어 있는 화합물의 주요 구조적 특징은 기 R²-X[이 식에서 X는 -(CH₂)_m-Y-(CH₂)_n(여기서 Y는 O, S 또는 단일결합을 나타내고, m과 n은 0, 1, 2, 3 또는 4 이고, m+n은 0, 1, 2, 3 또는 4 이다) 이고, R²는 (그 중에서도) 아릴 또는 헤테로아릴 이고, 후자는 비페닐과 같은 비아릴과 4-피리딜페닐과 같은 헤테로아릴-아릴이 있다]로서 공보에서 정의한 R₂기에 있다.

다른 공지된 종류의 콜라겐 분해효소 억제제는 EP-A-0574758(로슈), EP-A-0684240(로슈)과 WO 95/33731(로슈)에 기재되어 있는 것으로 표시된다. 일반적으로 이들 공보에 기재된 화합물은 다음 구조식(IB)으로 표시된다:



상기 식에서 R₁, R₂와 N-함유 고리는 공보들의 특수한 설명에 따라 변할 수 있다.

엠. 에이. 애브레오등은 1997. 4월 13~17일자 샌프라스코의 213차 ACS 회의에서 "여러가지 MMPs에 대한 나노물 역가를 갖는 절단 석신아미드 히드록삼산염" 제목의 포스터를 발표했다. 이 포스터에 다음 식(IC)의 화합물이 기재되어 있다:



상기 식에서 X는 -COOH 또는 -CONHOH 이고, P₁은 비페닐 프로필 이고, R은 히드록시메틸 이고, P₂는 다음 아미노산 중의 하나 즉, 세린, tert-부틸글리신, 히스티딘, 0-벤질트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 메티오닌, 트레오닌과 3-(3-피리딜)알라닌에서 발견되는 측쇄이다. 또한, 식(IC)의 화합물이 기재되어 있으며(여기서 X와 P₁은 상기에서 정의한 바와 같고, P₂와 R은 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 트랜스-시클로헥산-2-올 또는 글루고실 고리를 형성한다. 저자는 P₂=히스티딘 측쇄 이고, R=히드록시메틸인 화합물(IC)은 위에 정맥내와 경구 투여한 후 양호한 혈장 수준을 나타냄을 설명하고 있다. 또한 이들은 P₂=tert-부틸 이고, R=히드록시메틸인 화합물(IC)의 X-선 결정구조를 스트로멜리신-1로 얻고, R에서 히드록실 부분은 효소의 P₃ 지역에 H-결합을 이루는 반면에 tert-부틸기는 P₂ 지역에서 양호한 소수성 접촉을 이루는 것을

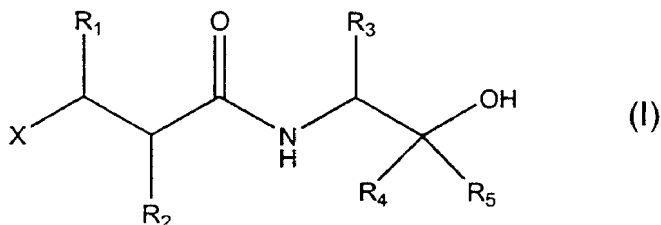
설명하고 있다.

발명의 주요설명

본 발명은 X기를 갖는 탄소원자에 시클로알킬, 시클로알켄일 또는 비-방향족 이종환식 치환기를 존재시켜서 구조를 주요한 상기 화합물(IC)과 다르게 한, 히드록삼산 또는 카르복실산 아연 결합 X기를 갖는 새로운 종류의 MMP 억제제를 이용할 수 있다. 본 분야에 공지되어 있는 화합물(IA)와 (IB)는 R₁=시클로알킬, 시클로알켄일 또는 비-방향족 이종환식을 갖는 것은 포함하지 않는다. 새로운 종류의 화합물은 여러가지 MMP 효소에 대하여 양호한 억제 역가를 갖는다. 이러한 종류에는 경구흡수에 좋은 적당한 수용성, pKa, log P와 분자량을 갖는 화합물이 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이들의 약학적 수용할 수 있는 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



상기 식에서

X는 -CO₂H 또는 -CONHOH기 이고;

R₁은 시클로알킬, 시클로알켄일 또는 3개 이하의 이종원자를 함유하는 비-방향족 이종환식 고리이고, 이들 중 어느 것은 (i) C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, 할로, 시아노(-CN), -CO₂H, -CO₂R, -CONH₂, -CONHR, -CON(R)₂, -OH, -OR, 옥소-, -SH, -SR, -NHCOR과 -NHCO₂R(여기서 R는 C₁-C₆ 알킬 또는 벤질 이다)에서 선택한 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환되고, 또는 (ii) 시클로알킬 또는 이종환식 고리에 융합된다;

R₂는 C₁-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 알켄일, C₂-C₁₂ 알킨일, 페닐(C₁-C₆ 알킬)-, 헤테로아릴(C₁-C₆ 알킬)-, 시클로알킬(C₁-C₆ 알킬)-, 시클로알켄일(C₁-C₆ 알킬)-, 펜옥시(C₁-C₆ 알킬)-, 헤테로아릴옥시(C₁-C₆ 알킬)-, 페닐(C₁-C₆ 알킬)O(C₁-C₆ 알킬)-, 헤테로아릴(C₁-C₆ 알킬)O(C₁-C₆ 알킬)-, 페닐(C₁-C₆ 알킬)S(C₁-C₆ 알킬)- 또는 헤테로아릴(C₁-C₆ 알킬)S(C₁-C₆ 알킬)기 이고, 이들중 어느 하나는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로, 시아노(-CN), 페닐, 치환 페닐 또는 헤테로아릴에 의하여 임의로 치환된다.

R₃는 기능이 보호되는 천연 또는 비-천연 α 아미노산의 특징기 이고;

R₄는 수소, C₁-C₆ 알킬, 페닐(C₁-C₆ 알킬) 또는 헤테로시클릴(C₁-C₆ 알킬) 이고;

R₅는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬기 이고;

또는 (R₅가 수소일 때) R₃와 R₄는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 2-히드록시시클로헥실 또는 C₆ 당분(헥소스)고리를 형성하거나;

또는 R₄와 R₅는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 5 또는 6-원환 탄소환식 또는 이종환식 고리를 형성한다.

여기에 사용된 "시클로알킬"이란 3~8개의 탄소원자를 갖는 포화 지환식 고리를 뜻하는 것으로 예를 들면, 시클로헥실, 시클로옥틸, 시클로헵틸, 시클로펜틸, 시클로부틸, 시클로프로필이 있다.

여기에 사용된 "시클로알켄일"이란 5-8개의 탄소원자를 갖는 불포화 지환식 고리를 뜻하며, 예를 들면 시클로헥센일, 시클로옥텐일, 시클로헵텐일과 시클로펜텐일이 있다. 고리는 하나 이상의 이종결합을 함유한다.

여기에 사용된 "이종환식" 또는 "헤테로시클릴"이란 무제한의 술어는 (i) S, N와 O에서 선택되고, 벤젠 고리에 임의로 융합되는 하나 또는 그 이상의 이종원자를 함유하는 3~8 원환 이종환식 고리를 뜻하고, 예를 들면 피롤린, 푸릴, 티에닐, 이미다졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤리딘일, 피리미딘일, 몰폴린일, 피페라진일, 인돌일, 벤즈이미다졸일, 말레이미도, 석신이미도, 프탈이미도, 1,2-디메틸-3,5-디옥소-1,2,4-트리아졸리딘-4-일, 3-메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리딘일과 3,4,4-트리에틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리딘일이 있고, 또는 (ii) 나프탈이미도(즉, 1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일), 1,3-디하이드로-1-옥소-2H-벤즈[f]이소인돌-2-일, 1,3-디하이드로-1,3-디옥소-2H-피롤로[3,4-b]퀴놀린-2-일 또는 2,3-디하이드로-1,3-옥소-1H-벤즈[d,e]이소퀴놀린-2-일기를 뜻한다.

"비-방향족 이종환식 고리"란 술어는 최소한 두개의 인접한 원자가 포화되는 S, N과 O에서 선택한 하나, 둘 또는 세개의 이종원자를 함유하는 5-7원환 이종환식 고리를 뜻한다. 예를 들면, 몰폴린일, 티오몰폴린일, 디하이드로푸란일, 테트라하이드로티엔일, 디하이드로티엔일, 피페리딘일, 피롤리딘일, 피롤린일, 디옥솔란일, 옥사티올란일, 이미다졸리딘일, 이미다졸리딘일, 피라졸리딘일, 피라졸리딘일, 피란일, 디옥산일, 디티안일, 옥사티안일과 피페라진일이 있다.

"헤테로아릴"이란 술어는 하나 또는 그 이상의 이종원자를 함유하는 5-7 원환 방향족 이종환식 고리를 뜻한다. 이와 같은 고리를 예시하면 티엔일, 푸릴, 피롤일, 이미디졸일, 티아졸일, 피라졸일, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 트리azol일, 티아디아졸일, 옥사디아졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일과 트리아진일이 있다.

본 문맥에 다른 언급이 없는 한 여기의 어느 부분에 사용된 "치환"이란 술어는 페닐기 또는 네개 이하의 치환기로 치환되는 것을 뜻하고, 각 치환기는 독립적으로 (C₁-C₆)알콕시, 히드록시, 머캅토, (C₁-C₆)알킬티오, 아미노, 할로(플루오로, 클로로, 브로모와 요오드), 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, -COHO, -CONH₂, -CONHR^A 또는 -CONR^AR^A(여기서 R^A는 (C₁-C₆)알킬기 또는 천연 알파-아미노산의 잔기이다)이다.

"천연 또는 비-천연 알파-아미노산의 측쇄"란 술어는 식 NH₂-CH(R)-COHO의 천연 또는 비-천연 아미노산의 R기를 뜻한다.

천연 알파 아미노산의 측쇄의 예를 들면, 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스팔트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 히스티딘, 5-히드록시리신, 4-히드록시프롤린, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, α-아미노아디프산, α-아미노-n-부티르산, 3,4-디히드록시페닐알라닌, 호모세린, α-메틸세린, 오르니틴, 피페콜산과 티록신이 있다.

측쇄에 기능 치환기 예를 들어, 아미노, 카르복실, 히드록시, 머캅토, 구아니딘일, 이미다졸일 또는 인독실기를 함유하는 천연 알파-아미노산에는 알기닌, 리신, 글루탐산, 아스팔트산, 트립토판, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 티로신과 시스테인이 있다. 본 발명의 화합물에서 R₃가 이들 측쇄 중의 하나일 때, 기능 치환기는 임의로 보호될 수 있다.

천연 알파-아미노산의 측쇄에서 기능 치환기와 관련하여 사용될 때, "보호"란 술어는 실질적으로 비-기능적인 이러한 치환기의 유도체를 뜻한다. 예를 들면, 카르복실기는(예를 들어, C₁-C₆ 알킬 에스테르로서) 에스테르화 되고, 아미노기는 아미드(예를 들어, NHCOC₁-C₆ 알킬아미드)로 또는 카르바메이트(예를 들어, NHC(=O)OC₁-C₆ 알킬 또는 NHC(=O)OC₁-C₆ Ph 카르바메이트)로 변환되고, 히드록실기는 에테르(예를 들어, OC₁-C₆ 알킬 또는 O(C₁-C₆ 알킬)페닐에테르) 또는 에스테르(예를 들어, OC(=O)C₁-C₆ 알킬 에스테르)로 변환되고, 티올기는 티오에테르(예를 들어, tert-부틸 또는 벤질 티오에테르) 또는 티오에스테르(예를 들어, SC(=O)C₁-C₆ 알킬 티오에스테르)로 변환된다.

비-천연 알파 아미노산의 측쇄의 예를 들면, 본 발명의 화합물에 사용한 적당한 R₃기의 다음 설명에서 언급한 것이 있다.

본 발명 화합물의 염에는 생리학적으로 수용할 수 있는 산 부가염 예를 들어, 염화수소산염, 브롬화수소산염, 황산염, 메탄술폰산염, P-톨루엔술폰산염, 인산염, 초산염, 시트르산염, 석신산염, 락트산염, 타르타르산염, 푸마르산염과 말레산염이 있다. 또한 염은 염기, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 마그네슘과 칼슘염으로 형성될 수 있다.

비대칭 탄소원자의 존재 때문에 본 발명에 따른 화합물에는 몇개의 비대칭 중심이 있다. 몇개의 비대칭 탄소원자의 존재는 각 비대칭 중심에서 R 또는 S 입체화학을 갖는 여러가지 부분입체 이성질체를 일으킨다. 본 명세서에서 일반식(1)과 (다른 언급이 없는 한) 이러한 모든 입체 이성질체와 이의 혼합물(예를 들어, 라세미 혼합물)이 포함됨을 이해할 것이다.

본 발명의 화합물에서 바람직한 입체화학은 일반적으로 다음과 같다.

R₁과 X기를 갖는 C원자 -S,

R₂기를 갖는 C원자 -R,

R₃기를 갖는 C원자 -S,

그러나, 상기 배치가 우세한 혼합물이 예측된다.

본 발명의 화합물에서 R₁기는 예를 들면, 시클로헥실, 4-메틸시클로헥실, 시클로옥틸, 시클로헵틸, 시클로펜틸, 시클로부틸, 시클로프로필, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1,1-디옥소-테트라하이드로티엔-3-일, N-아세틸-피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일 또는 올폴린-4-일이 있다. 현재 특히 바람직한 것은 R₁이 시클로펜틸, 시클로헥실과 시클로프로필인 경우이다.

전술한 바와 같이 본 발명의 화합물은 주로 R₁기의 동일성에 의하여 상기에 열거된 종래 특허공보에 기재된 화합물과 구별된다. 따라서, R₂와 R₃기에는 상기에서 열거한 종래 특허공보에 기재된 화합물의 해당 위치에 기재된 것이 있다. 전술한 일반성에 제한을 두지 않고, R₂와 R₃ 치환기의 예를 들면 하기와 같다:

R₂는 예를 들면 C₁-C₁₂ 알킬, C₃-C₆ 알킬일, 페닐(C₁-C₆ 알킬)- 또는 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 페닐에 의하여 페닐환이 임의로 치환된 페녹시(C₁-C₆ 알킬)이 있다. 이러한 기의 특수한 예를 들면, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-논일, n-데실, 페닐프로필, 4-클로로페닐프로필, 4-메틸페닐프로필, 4-메톡시페닐프로필, 4-페닐-페닐프로필과 페녹시부틸이 있다. 현재 바람직한 것은 R₂가 이소부틸, n-옥틸, 벤질옥시프로필, 페녹시부틸 또는 4-페닐-페닐프로필인 화합물이다.

R₃는 예를 들면, C₁-C₆ 알킬, 벤질, 2-, 3- 또는 4-히드록시벤질, 2-, 3- 또는 4-벤질옥시벤질, 2-, 3- 또는 4-C₁-C₆ 알콕시벤질 또는 벤질옥시(C₁-C₆ 알킬)기; 또는,

기능기가 보호되고, 아미노기는 아실화 되고, 존재하는 카르복실기가 아마이드화 되는 천연 α 아미노산의 특징기; 또는

AIK가 하나 또는 그 이상의 $-O-$ 또는 $-S-$ 원자 또는 $-N(R_7)-$ 기[여기서 R_7 은 수소원자 또는 (C_1-C_6) 알킬기 이다]에 의하여 임의로 차단되는 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_2-C_6) 알켄일기 이고, n 는 0 또는 1 이고, R_6 가 임의로 치환되는 시클로알킬 또는 시클로알켄일기인 $-(AIK)_nR_6$ 기; 또는

R_8 이 히드록실, 아미노, (C_1-C_6) 알콕시, 페닐 (C_1-C_6) 알콕시, (C_1-C_6) 알킬아미노, 디 (C_1-C_6) 알킬아미노, 페닐 (C_1-C_6) 알킬아미노, 아미노산 또는 산 할라이드의 잔기, 이들의 에스테르 또는 아마이드 유도체 이고, 상기 잔기가 아마이드 결합을 통하여 결합되고, 상기 아미노산을 글리신, α 또는 β 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히드티딘, 알기닌, 글루탐산과 아스팔트산에서 선택한 식 OCH_2COR_8 기에 의하여 페닐고리가 치환된 벤질기; 또는

이중환식 고리가 할로, 니트로, 카르복시, (C_1-C_6) 알콕시, 시아노, (C_1-C_6) 알카노일, 트리플루오로메틸 (C_1-C_6) 알킬, 히드록시, 포르밀, 아미노, (C_1-C_6) 알킬아미노, 디 (C_1-C_6) 알킬아미노, 머캅토, (C_1-C_6) 알킬티오, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 머캅토 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_6) 알킬페닐메틸로 일- 또는 이- 치환되거나 비치환된 이중환식 (C_1-C_6) 알킬기; 또는

$-CR_aR_bR_c$ 기 이 식에서;

각 R_a , R_b 와 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 페닐 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬; 또는

R_c 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 페닐 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_3-C_8) 시클로알킬 이고, R_a 와 R_b 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 3 내지 8 원환 시클로알킬 또는 5- 내지 6-원환 이중환식 고리를 형성하거나; 또는

R_a , R_b 와 R_c 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 삼환식 고리(예를 들어, 아다만틸)를 형성하거나; 또는

R_a 와 R_b 는 각각 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 페닐 (C_1-C_6) 알킬 또는 수소 이외의 하기 R_c 에서 정의한 기이거나 또는 R_a 와 R_b 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 시클로알킬 또는 이중환식 고리를 형성하고, R_c 는 수소, $-OH$, $-SH$, 할로겐, $-CN$, $-CO_2H$, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, $-CH_2OH$, $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-O(C_2-C_6)$ 알켄일, $-S(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(C_2-C_6)$ 알켄일, $-SO(C_2-C_6)$ 알켄일, $-SO_2(C_2-C_6)$ 알켄일

일 또는 $-Q-W$ 기(여기서 Q 는 단일 결합 또는 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ 를 나타내고, W 는 페닐, 페닐알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬알킬, (C_4-C_8) 시클로알켄일, (C_4-C_8) 시클로알켄일알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬기 이고, 이 W 기는 히드록시, 할로겐, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONH(C_1-C_6)$ 알킬 $_2$, $-CHO$, $-CH_2OH$, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-NHCO(C_1-C_6)$ 알킬, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, (C_3-C_8) 시클로알킬, (C_4-C_8) 시클로알켄일, 페닐 또는 벤질에서 독립적으로 선택한 하나 또는 그 이상의 치환기에 의하여 임의로 치환된다)이다.

특수한 R_3 기의 예를 들면, 벤질, 이소-부틸, tert-이소부틸, 1-플루오로-1-메틸에틸, 1-히드록시-1-메틸에틸, 1-메톡시-1-메틸에틸, 1-벤질티오-1-메틸에틸, 1-메틸티오-1-메틸에틸과 1-머캅토-1-메틸에틸이 있다. 바람직한 것은 R_3 가 t-부틸 또는 1-머캅토-1-메틸에틸인 화합물이다.

본 발명의 화합물에서:

R_4 는 예를 들면, 수소, 메틸, 에틸, 벤질 또는 피리달메틸 이고, R_5 는 예를 들면, 수소 또는 메틸이다. R_4 와 R_5 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 예를 들어, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 몰폴리노 고리를 형성한다. 바람직한 것은 R_4 와 R_5 가 둘다 수소인 화합물이다.

R_6 가 수소일 때, R_3 와 R_4 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 2-히드록시시클로헥실 또는 글루코스 고리를 형성한다.

본 발명 화합물의 바람직한 서브그룹은 일반식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, 수화물과 용매화물로 구성되는 것이다: 상기 식에서

R_1 은 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로프로필 이고;

R_2 는 이소부틸, n-옥틸, n-논일, 벤질옥시프로필, 펜옥시부틸 또는 4-페닐-페닐프로필 이고;

R_3 는 t-부틸, 1-머캅토-1-메틸에틸 또는 천연 α 아미노산, 특히 히스티딘의 특징기 이고;

R_4 와 R_5 는 둘다 수소이다.

본 발명의 특수한 화합물에는 하기 실시예에서 제조한 것과 다음과 같은 화합물이 있다:

2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-2,2-디메틸프로필)-3R-옥틸-석신아미드,

3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-2,2-디메틸프로필)-석신아미드,

2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-[2-히드록시-1S-이미다졸-4-일메틸]-에틸]-3R-이소부틸 석신아미드,

3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(2-히드록시-1S-이미다졸-4-일메틸)-에틸]-3R-이소부틸 석신아미드,

2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-[2-히드록시-1S-(4-히드록시벤질)-에틸]-3R-이소부틸 석신아미드,

N⁴-(1S-벤질-2-히드록시-에틸)-N¹-히드록시-3R-이소부틸-2S-(테트라하이드로티오펜-2-일)-석신아미드,

N⁴-(1S-벤질-2R-히드록시-부틸)-3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드,

N⁴-(1S-벤질-2S-히드록시-부틸)-3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드,

3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-3-메틸부틸)-석신아미드,

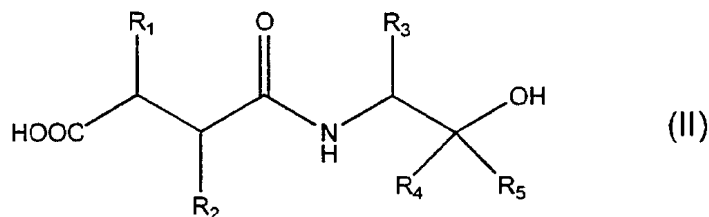
6-비페닐-4-일-2S-시클로펜탈-3R-(2S-히드록시메틸)-피롤리딘-1-카르보닐)-헥사노산 히드록시아미드,

3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-N⁴-(1S-tert-부틸-2R-히드록시-부틸)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드,

3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-N⁴-(1S-tert-부틸-2S-히드록시-부틸)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드와

이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, 수화물과 용매화물.

X가 히드록실산기 -CONHOH인 본 발명에 따른 화합물은 X가 카르복실산기 -CO₂H인 본 발명의 대응하는 화합물로부터 또는 대응하는 보호된 히드록실산 유도체로부터 제조한다. 본 발명의 다른 특징을 형성하는 제조방법은 다음 일반식(II)의 산:



(상기 식에서 R₄와 R₅기를 갖는 C원자에 결합되는 히드록시기는 보호되고, R₁, R₂, R₃, R₄와 R₅는 히드록실아민, O-보호 히드록실아민, N,O-탈보호 히드록실아민 또는 이들의 염과 우수하게 반응하는 R₁, R₂, R₃, R₄와 R₅의 어느 치환기가 이러한 반응으로부터 그들 자신을 보호하는 것을 제외하고, 일반식(I)에 정의된 바와 같다.)

또는 이들의 활성화 유도체를 히드록실아민, O-보호 히드록실아민 또는 N,O-탈보호 히드록실아민이나 이들의 염과 반응시킨 다음, 생성된 히드록실산 부분으로부터와 보호된 R₁, R₂, R₃, R₄와 R₅의 치환기로부터 보호기를 제거하여서 한다.

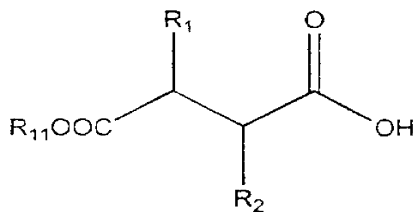
(II)를 펜타플루오로페닐, 히드록시석신일 또는 히드록시벤조트리아졸일 에스테르로 변환시키는 것은 디시클로헥실 디카르보디이미드(DCC), N,N-디메틸아미노프로필-N¹-에틸카르보디이미드(EDC) 또는 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ)과 같은 탈수제의 존재하에 적당한 알코올과 반응시켜서 행할 수 있다.

상기에서 언급한 보호기는 예를 들어 펩티드 화학기술에, 그 자체 잘 알려져 있다. 아미노기는 벤질옥시 카르보닐, t-부톡시카르보닐 또는 아세틸기에 의하여 또는 프탈이미도기의 형태로 보호할 수 있다. 히드록시기는 t-부틸 또는 벤질 에테르와 같은 쉽게 분해할 수 있는 에테르로서 또는 아세테이트와 같은 쉽게 분해할 수 있는 에스테르로서 보호할 수 있다. 카르복시기는 t-부틸 또는 벤질 에스테르와 같은 쉽게 분해할 수 있는 에스테르로서 보호할 수 있다.

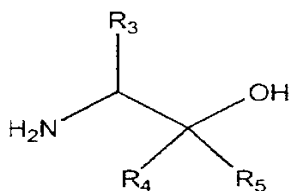
상기 방법(a)에서 사용하는 O-보호 히드록실아민의 예를 들면, O-벤질히드록실아민, O-4-메톡시벤질히드록실아민, O-트리메틸실릴히드록실아민과 O-tert-부톡시카르보닐히드록실아민이 있다.

상기 방법(a)에서 사용하는 O,N-탈보호 히드록실아민의 예를 들면 N,O-비스(벤질)히드록실아민, N,O-비스(4-메톡시벤질)히드록실아민, N-tert-부톡시카르보닐-O-tert-부틸디메틸실릴히드록실아민, N-tert-부톡시카르보닐-O-테트라하이드로피라닐히드록실아민과 N,O-비스(tert-부톡시카르보닐)히드록실아민이 있다.

X가 카르복실기, -COOH인 본 발명에 따른 화합물, 즉 상기 일반식(II)의 화합물은 다음 일반식(III)의 산 또는 이의 활성화 유도체를 다음 일반식(IV)의 아미노 알코올과 커플링시킨 다음 R₁, R₂, R₃, R₄와 R₅에서 보호기 R₁₁과 어떠한 보호기를 제거하여서 한 방법에 의하여 제조할 수 있다:



(III)

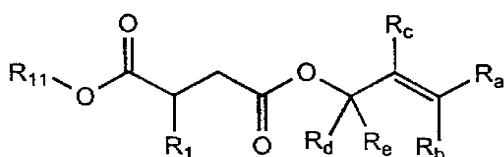


(IV)

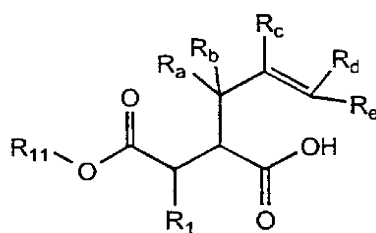
상기 식에서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 와 R_5 는 커플링 반응에서 우수하게 반응하는 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 와 R_5 치환기가 이러한 반응으로부터 그들 자신을 보호하는 것을 제외하고 일반식 (I)에서 정의한 바와 같고, R_{11} 은 히드록시 보호기를 나타낸다. 산(III)의 활성 유도체에는 펜타플루오로페닐 에스테르, 산 무수물과 산 할로겐화물, 예를 들어 염화물과 같은 활성화 에스테르가 있다. 적당한 히드록시 보호기는 본 분야에 알려져 있는 것에서 선택한다.

식(IV)의 아미노 알코올은 통상적으로 이용할 수 있고, 아니면 공지된 합성방법으로 제조한다. 식(III)의 화합물은 하나 또는 그 이상의 다음 방법으로 제조한다:

방법 1 : 다음 식(V)의 화합물의 아일랜드-클라이센 전위에 의하여 생성물(VI)로.

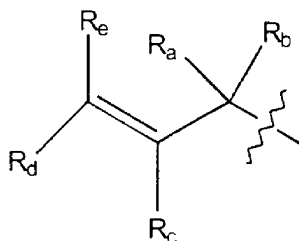


(V)



(VI)

상기 식에서 R_1 과 R_{11} 은 식(III)에서 언급한 의미를 갖고, R_a - R_e 는 다음 부분구조(VII) :

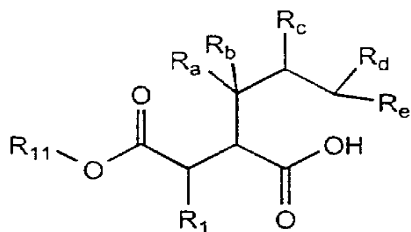


(VII)

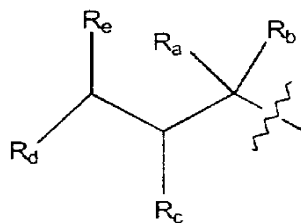
가 화합물(III)에서 원하는 R_2 치환기에 해당하도록 선택한 치환기이다. 알릴 엔올 에테르의 클라이센 전위는 입체 조절되는 탄소-탄소 결합 생성에 유용하다(피. 와이프의 최근 논문 Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 5 참조(Eds. : 비. 엠. 트로스트, 아이. 플레밍, 로스엔젤러스 파켓). 퍼가몬, 뉴욕, 1991, p827; 에스. 블리처트, Synthesis, 1989, 71; 에프. 이. 지글러, Chem. Rev., 1988, 88, 1423). 이러한 [3,3] 시그마 결합 전위를 행하는 이용할 수 있는 방법중에는 아일랜드-클라이센 방법이 있고, 이 방법에 의하여 알릴 에스테르의 실릴 케텐을 α -알릴 카르복실산으로 변환시킬 수 있다. 아일랜드 클라이센 전위의 특히 중요한 특징은 케텐 아세탈 기하학의 효과적인 조절을 통하여 출발물질로부터 생성물로 입체화학의 높이 믿을 수 있는 전이를 실현할 수 있는 것이다(알. 이. 아일랜드, 피. 와이프와 제이. 디. 암스트롱, J. Org. Chem. 1991, 56, 650; 같은 페이지 56, 3572).

전위는 테트라하이드로푸란과 같은 비양성자성 용매에서 먼저, 예를 들어 라툼 디이소프로필아민과 같은 강한 유기 염기로 처리하여, 치환된 알릴 에스테르(V)를 엔올 형태로 변환시킨 다음, 실릴화제(예를 들어, 염화 트리메틸실릴, 염화 트레에틸실릴, 염화트리프로필실릴, 염화 tert-부틸디메틸실릴 또는 염화 tert-부틸디페닐실릴)를 사용하여, 엔올히드록시기를 실릴화 시켜서 행할 수 있다. 다음, 반응 생성물 실릴 케텐아세탈을 원하는 전위를 받게 하여 화합물(V)의 쉽게 가수분해할 수 있는 에스테르를 제조한다. 상기 방법에서, 엔올화와 실릴화는 저온, 예를 들어 -70°C 또는 그 이하의 온도에서 행하는 것이 바람직하고, 전위는 온도를 상승시켜서, 예를 들어 약 4°C 내지 55°C 로 상승시켜서 유도할 수 있다.

(V) 전위의 생성물(VI)의 알릴 이중결합을 예를 들어 촉매 수소 첨가에 의하여 환원시켜서 하기 화합물(VIA)을 형성시키며, 이 화합물에서, R_1 과 R_{11} 은 식(III)에서 언급한 의미를 갖고, R_a - R_e 는 부분구조(VIIA)



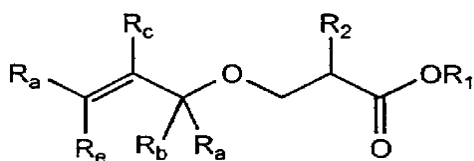
(VIA)



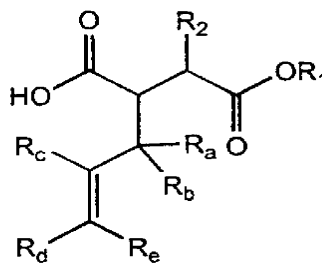
(VIIA)

가 화합물(III)에서 원하는 R_2 치환기에 해당하도록 선택한 치환기 이다. 화합물(IV)을 (V)로 전위한 다음, 알릴 이중결합을 환원시키는 것을 포함하는 화합물(III)에 대한 이 방법 1은 2,3-이치환 석시네이트의 합성에 아일랜드-클라이센 전위를 새롭게 사용하는 것을 나타낸다.

방법 2 : 식(VII)의 화합물의 방법 1에 관한 상술한 아일랜드-클라이센 전위에 의하여 생성물(IX)로

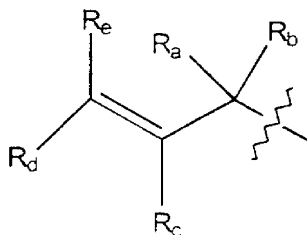


(VIII)



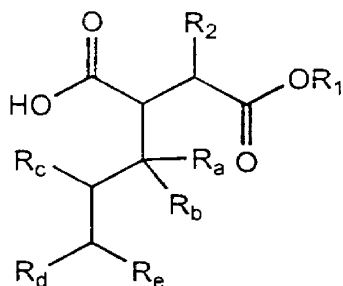
(IX)

상기 식에서 R_2 와 R_{11} 은 식(III)에 언급한 의미를 갖고, R_a - R_e 는 다음 부분 구조(VII),



(VII)

가 화합물(III)에서 원하는 R_2 치환기에 해당하도록 선택한 치환기 이다. 이 예에서, R_a 와 R_d 기는 결합하여 원하는 치환식 또는 이중환식 고리의 부분, R_1 을 형성한다. 생성물(IX)의 부분 구조(VI)에서 이중결합을 환원하여 다음 화합물(IXA)을 형성시킨다.

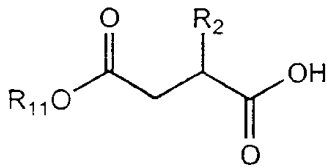


(IXA)

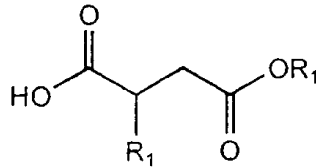
상기 식에서 R_1 과 R_{11} 은 식(III)에서 언급한 의미를 갖고, R_a - R_e 는 부분 구조(VIIA)가 화합물(III)에서 원하는 R_1 치환기에 해당하도록 선택한 치환기이다.

화합물(VIII)을 (IX)로 전위한 다음, 알릴 이중결합을 환원시키는 것을 포함하는 화합물(III)에 대한 이 방법 2는 2,3-이치환 석시네이트의 합성에 아일랜드-클라이센 전위를 새롭게 사용하는 것을 나타낸다.

방법 3 : 다음 식(X)의 석시네이트를 알킬화제 R_1 -L로 알킬화 하거나, 다음 식(X)의 석시네이트를 알킬화제 R_2 -L로 알킬화 시키며, 여기서 L은 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 트리플레이트 또는 메실레이트와 같은 적당한 이탈기 이다.



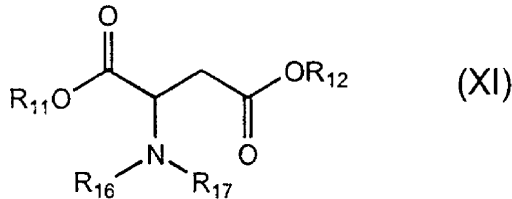
(X)



(XA)

상기 식에서 R_1 , R_2 와 R_{11} 은 상기 식(III)에서 정의한 바와 같다.

식(V), (VI), (VIII), (IX), (X)와 (XA)의 석시네이트는 이들이 문헌에 공지되어 있지 않는 한 본 분야에 공지되어 있는 방법에 의하여, 원하는 동형 비대칭 형태로 제조할 수 있다. R_1 이 질소원자를 통하여 결합된 질소-함유 이중환식인 특수한 경우에, 식(III)의 화합물은 적당하게 보호된 아스팔트산 유도체(XI)로부터 방법 1에 따라서 제조할 수 있다.



(XI)

상기 식에서 R_{11} 과 R_{12} 는 카르복실 보호기이고, R_{16} 과 R_{17} 은 이에 결합되는 질소원자와 함께 원하는 질소 함유 비-방향족 이중환식 R_1 을 형성한다.

상술한 바와 같이, 식(1)의 화합물은 이들이 MMPs의 억제제로서 활성을 갖기 때문에 사람 또는 수의 약품으로 유용하다.

따라서, 본 발명의 다른 특징으로는 :

(i) 포유동물, 특히 사람에게 MMPs에 의하여 매개되는 질병 또는 증상의 관리(이는 치료 또는 예방을 뜻한다)방법, 이 방법은 상기 식(1)에서 정의한 유효량의 화합물, 또는 이의 약학적으로 수용할 수 있는 염을 포유동물에 투여하는 것을 뜻하며;

(ii) MMPs에 의하여 매개되는 질병 또는 증상의 관리(이는 치료 또는 예방을 뜻한다)에 있어, 사람 또는 수의약품으로 사용하는 식(1)으로 정의한 화합물;

(iii) MMPs에 의하여 매개되는 질병 또는 증상의 관리(이는 치료 또는 예방을 뜻한다)용 약제의 제조에 있어 식(1)으로 정의한 화합물의 용도가 있다.

MMPs에 의하여 매개되는 질병 또는 증상에는 골흡수, 염증질환, 피부병과 이차 전이에 의한 중앙침투와 같은 조직파괴, 특히 류마티스성 관절염, 골관절염, 치주염, 치은염, 각막 표피증과 이차 전이에 의한 중앙침투는 물론, 미엘린 붕괴를 포함하는 것, 예를 들어 다중 경화증을 포함하여, 신경염증이 있다. TNF에 의하여 매개되는 질병 또는 증상에는 염증, 열병, 순환계 질환, 출혈, 응고와 급성 상 반응, 악태증과 식욕감퇴증, 급성감염, 쇼크상태, 이식에 대한 숙주반응과 자가면역병이 있다.

본 발명의 또 다른 특징으로는 약학적으로 또는 수의학적으로 수용할 수 있는 부형제 또는 담체와 함께 일반식(1)의 화합물을 함유하는 약학적 또는 수의학적 조성물을 제공하는데 있다. 본 발명에 따른 화합물의 경구 생체 이용성 장점과 수용성을 볼 때, 본 발명의 다른 특징은 조성물이 경구투여에 적합함을 특징으로 하는 약학적으로 또는 수의학적으로 수용할 수 있는 부형제 또는 담체와 함께, 일반식(1)의 화합물을 함유하는 약학적 또는 수의학적 조성물을 이루는 것이다.

일반식(1)의 하나 또는 그 이상의 화합물이 하나 또는 그 이상의 부형제 또는 담체와 함께 조성물에 존재한다.

본 발명에 관련되는 화합물은 그들의 약동학적 성질과 일치하는 경로에 의하여 투여하는 것으로 제조할 수 있다. 경구투여성 조성물은 정제, 캡슐, 분제, 과립, 함당정제, 경구제, 국부제와 같은 액체 또는 겔 제제 또는 살균 비경구 액제 또는 현탁제 형태로 할 수 있다. 경구투여용 정제와 캡슐은 단위투약 표시 형태로 할 수 있고, 결합제 예를 들면, 시럽, 아라비아고무, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐-피롤리돈; 충전제 예를 들면 락토오스, 당분, 옥수수-전분, 인산칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 정제용 윤활제, 예를 들면 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제 예를 들면 감자전분 또는 황상 라우릴 나트륨과 같은 수용할 수 있는 습윤제와 같은 통상의 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 통상 약학계에서 잘 알려져 있는 방법에 따라 피복한다. 경구액제는 예를 들면 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀션, 시럽 또는 엘릭스 형태로 하거나 또는 사용 전에 물 또는 다른 적당한 부형제와 재구성 하는 건성 생성물로서 나타낼 수 있다. 이와 같은 액제는 현탁제, 예를 들면 솔비톨, 시럽, 메틸셀룰로오스, 글루코오스 시럽, 젤라틴 수소화 식용지방; 유타제 예를 들면, 렉시틴, 모노올레산 솔비탄 또는 아라비아고무; 비-수성 부형제(이는 식용유를 포함한다), 예를 들면 아몬드유, 분유된 코코넛유, 글리세린과 같은 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알코올; 방부제 예를 들면 메틸 또는 프로필 P-히드록시벤조에이트 또는 솔브산과 같은 통상의 첨가제와 필요하면 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

피부 국소 사용시에는 약제를 크림, 로션 또는 연고로 만들 수 있다. 약제에서 사용될 수 있는 크림 또는 연고 제형은 예를 들어 영국 약전과 같은 표준 약학서에 기재된 바와 같이, 본 분야에 잘 알려져 있는 일반적 제형을 뜻한다.

눈의 국소 사용에 있어서는 약제를 적당한 살균 수성 또는 비수성 부형제의 용액 또는 현탁액으로 제조한다. 또한 첨가제, 예를 들면 메타중아 황산나트륨 또는 에데산 이나트륨과 같은 완충제; 페닐 수은 초산염 또는 질산염, 염화 벤즈알코늄 또는 클로르헥시딘과 같은 살박테리아제와 살균제를 포함한 방부제와 하이프로멜로오스와 같은 농후제도 포함시킬 수 있다.

유효성분은 살균매체에서 비경구적으로 투여할 수 있다. 약제는 사용되는 부형제와 농도에 따라, 부형제에 현탁시키거나 아니면 용해시킬 수 있다. 유리하기로는 국소마취제, 방부제와 완충제와 같은 보조제를 부형제에 용해시키는 것이다.

본 발명을 실시예를 들어 구체적으로 예시하면 다음과 같다.

전체적으로 다음 약자를 사용한다 :

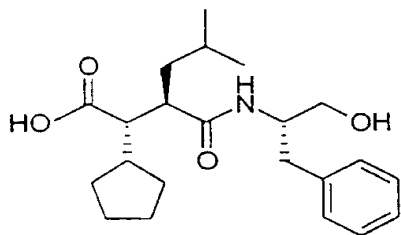
DMAP	4-디메틸-아미노피리딘
DMF	N,N-디메틸포름아미드
EDC	N-에틸-N ¹ -(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드
HOBt	1-히드록시벤조트리아졸
NMR	핵 자기공명
NMM	N-메틸몰폴린
NaHMDS	나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드
TESCI	클로로트리메틸실란
TFA	트리플루오로초산
THF	테트라하이드로푸란
TLC	얇은 층 크로마토그래피

¹H와 ¹³C NMR 스펙트럼은 각각 250.1과 62.9 Mhz에서 BruKer AC 250E 분광기를 사용하여 기록한다. 원소 미량분석은 영국 라이세스터 엘이8 2피제이, 사우스 위그스톤, 카운트에스토어프 로드, 알파 하우스의 CHN 분석회사 아니면 영국 유비8 3피에이치 미들섹스, 엑스브리지, 브루넬 유니버시티, 화학부의 MEDAC 회사에 의하여 행한다.

실시예

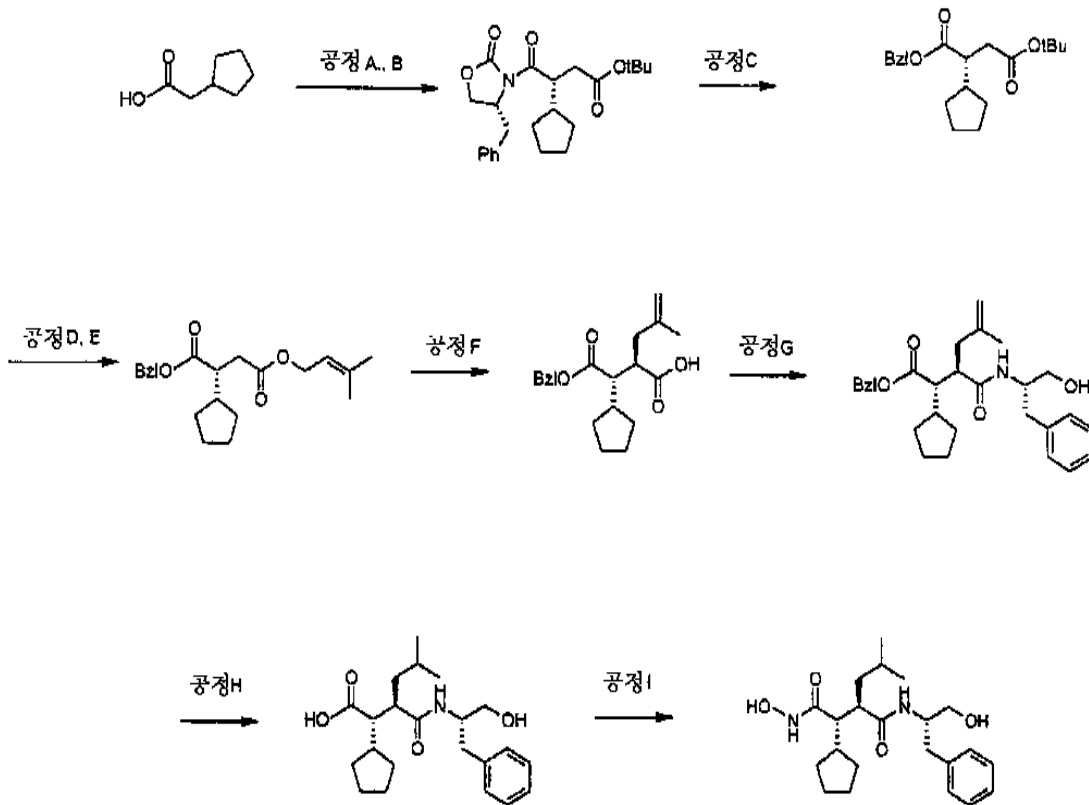
실시예 1

2S-시클로펜틸-3R-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노산



제목의 화합물에 대한 합성방법은 하기 개요도 1에서 그 개요를 상세히 기재했다.

개요도 1



시약과 조건 : (a) tBuCOCl , Et_3N , (R)-에반스 보조제, THF, -78°C ; (b) $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$, THF, -78°C ; (c) BzO^-Li^+ , THF, -5°C ; (d) TFA, CH_2Cl_2 , 4°C , 하룻밤; (e) $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OH}$, EDC, DMAP, CH_2Cl_2 ; (f) LDA, THF, -78°C 다음 Et_3SiCl , 55°C 하룻밤; (g) 페닐알라닌, HOBT, EDC, DMF, 하룻밤; (h) H_2 , 10% Pd/C, 페탄올; (i) HOBT, EDC, DMF 다음 $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}/\text{NMM}$.

공정 A :

4R-벤질-3-시클로펜틸아세틸-옥사졸리딘-2-온

시클로펜틸 초산(59ml, 470.4mmol)을 건조 THF(1 l)에 용해시키고, 알곤하에 -78°C 로 냉각시킨다. 염화 피발로일(58ml, 470.4mmol)과 트리에틸아민(85ml, 611.5mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 -78°C 에서 교반한 다음, 0°C 로 가온하고 40분 동안 교반한 후, -78°C 로 역으로 냉각시킨다. 분리 플라스크에서 4R-벤질-옥사졸리딘-2-온(100g, 564.5mmol)을 건조 THF(1 l)에 용해시키고, 용액을 알곤하에 -78°C 로 냉각한다. 이 교반된 용액에 헥산(226ml, 565mmol)에서 2.5M n-부틸리튬을 가한다. 첨가가 완료된 후 생성용액을 앞 반응 플라스크로 넣고, 혼합물을 15분 동안 더 -78°C 에서 교반한 후 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반한다. 1M 탄산수소칼슘 용액(600ml)을 가하여 반응을 억제시킨다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔재를 초산에틸($\times 3$)로 추출한다. 조합된 초산에틸 추출물을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조하고 여과한다. 감압하에 용액을 농축하여 방치하면, 결정화된 황색유(잔유 용매를 포함하여, 139.8g)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.37-7.20(5H, m), 4.69(1H, m), 4.23-4.12(2H, m), 3.30(1H, dd, $J=13.3, 3.3$ Hz), 3.04(1H, dd, $J=16.6, 7.1$ Hz), 2.91(1H, dd, $J=16.6, 7.1$ Hz), 2.77(1H, dd, $J=13.3, 3.3$ Hz), 2.34(1H, m), 1.94-1.83(2H, m), 1.69-1.52(4H, m)와 1.30-1.14(2H, m).

공정 B :

4-(4R-벤질-2-옥소-옥사졸리딘-3-일-3R-시클로펜틸-4-옥소-부티르산 tert-부틸 에스테르

4R-벤질-3-시클로펜틸아세틸-옥사졸리딘-2-온(공정 A)(135g, 469.8mmol)을 건조 THF(2 l)에 용해시키고 용액을 알곤하에 -78°C 로 냉각시킨다. 이 냉각된 용액에 THF(705ml, 705mmol)에서 1.0M NaHMDS 용액을 가한다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 더 -78°C 에서 교반하고, tert-부틸 브로모아세테이트(114ml, 705mmol)를 가한 다음 반응 혼합물을 냉동기(-20°C)에서 48시간 동안 저장한다. 염화 암모늄(500ml)의 포화용액을 가하고 용매를 감압하에 제거한다. 생성한 수성 잔재를 초산에틸($\times 3$)로 추출한다. 초산에틸 추출물을 조합하고, 염수로 세척하고, 황산 마그네슘에서 건조하고, 여과하고 감압하에 증발시키면 백색 고체를

얻는다. 초산에틸/헥산으로 재결정하면 원하는 생성물(98.5g, 52%)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.38-7.23(5H, m), 4.67(1H, m), 4.25(1H, m), 4.15-4.13(2H, m), 3.38(1H, dd, $J=13.5, 3.2$ Hz), 2.86(1H, dd, $J=16.8, 11.2$ Hz), 2.73(1H, dd, $J=13.5, 11.2$ Hz), 2.53(1H, dd, $J=16.8, 3.2$ Hz), 2.00(1H, m), 1.83-1.44(6H, m), 1.42(9H, s)와 1.41-1.17(2H, m).

공정 C :

2R-시클로펜틸석신산 1-벤질 에스테르 4-tert-부틸 에스테르

벤질 알코올(40mL, 386.1mmol)을 건조 THF(800mL)에 용해시키고, 용액을 알곤하에 놓고 메탄올/얼음 욕조를 사용하여 -5°C 로 냉각시킨다. 이 교반된 용액에 헥산(116mL, 290mmol)에서 45분 이상 동안 2.5M n-부틸리튬을 서서히 가하고, 첨가하는 동안 온도를 0°C 이하로 유지한다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 -5°C 에서 40분 동안 더 교반한다. 건조 THF(400mL)에 용해시킨 4-(4R-벤질-2-옥소-옥사졸리딘-3-일-3R-시클로펜틸-4-옥소-부티르산 tert-부틸 에스테르(공정 B)(77.9g, 193mmol) 용액을 분리하여 알곤하에 놓고, -5°C 로 냉각시키고 앞 반응 플라스크로 넣고 혼합물을 -5°C 에서 15분 동안 더 교반한 후, 실온으로 가온하고 하룻밤 교반한다. 염화 암모늄 포화용액(450mL)으로 반응을 억제하고, 용매를 감압하에 잔재를 초산에틸($\times 2$)로 추출한다. 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 여액을 감압하에 농축하면 투명한 오일을 얻는데, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산에서 20% 초산에틸) 하여 정제하면, 투명한 오일인 제목의 화합물(40.9g, 86%)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.45-7.29(5H, m), 5.19(2H, m), 2.92-2.73(2H, m), 2.49(1H, m), 2.01(1H, m), 1.84-1.49(6H, m), 1.41(9H, s)와 1.38-1.19(2H, m).

공정 D :

2R-시클로펜틸 석신산 1-벤질 에스테르

2R-시클로펜틸-석신산 1-벤질 에스테르 4-tert-부틸 에스테르(공정 C) (36.43g, 109.6mmol)를 디클로로메탄(300mL)과 TFA(200mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 4°C 에서 하룻밤 저장한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔재를 톨루엔($\times 3$)과 함께 끓이면 갈색오일인 생성물(30.30g, 정량)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 11.50(1H, br s), 7.45-7.29(5H, m), 5.19(2H, m), 2.94-2.74(2H, m), 2.60(1H, m), 2.07(1H, m), 1.84-1.52(6H, m)와 1.38-1.22(2H, m).

공정 E :

2R-시클로펜틸 석신산 1-벤질 에스테르 4-(2-메틸알릴)에스테르

2R-시클로펜틸 석신산 1-벤질 에스테르(공정 D)(23.5g, 85mmol)를 디클로로메탄(200mL)과 EDC(19.5g, 102mmol)에 용해시키고, DMAP(200mg, 촉매)와 2-메틸 2-프로펜-1-올(7.5mL, 89mmol)을 가한다. 생성된 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔재를 초산에틸에 용해시킨다. 유기용액을 연속적으로 1M 염산, 1M 탄산나트륨과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조하고 여과한다. 용매를 감압하에 제거하면 오일이 남는데 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산에서 20% 초산에틸)하여 정제하면, 무색오일인 제목의 화합물(21.4g, 76%)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.36-7.27(5H, m), 5.19-5.07(2H, m), 4.93(2H, d, $J=5.4$ Hz), 4.46(2H, s), 2.89-2.71(2H, m), 2.58(1H, m), 2.03(1H, m), 1.73(3H, s), 1.64-1.49(6H, m), 1.36-1.16(2H, m).

공정 F :

2S-시클로펜틸-3R-(2-메틸알릴)석신산 4-벤질 에스테르

디이소프로필아민(29.3mL, 209mmol)을 건조 THF(700mL)에 용해시키고, 알곤하에 -78°C 로 냉각시킨 후, 헥산(83.3mL, 192mmol)에서 부틸리튬의 2.3M 용액을 가한다. 반응물을 주로 -30°C 로 가온한 다음, -78°C 로 역으로 냉각시킨다. 2R-시클로펜틸석신산 1-벤질 에스테르 4-(2-메틸알릴)에스테르(공정 E)(57.54g, 174mmol)를 가하고, 생성한 혼합물을 45분 동안 교반한다. TESC(32.2mL, 192mmol)를 가하고, -78°C 에서 30분 동안 더 교반한 후, 반응 혼합물을 55°C 로 가온하고, 하룻밤 교반한다. 메탄올에서 1M 염산을 가하여, 반응을 억제하고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔재를 초산에틸에 용해시키고, 1M 염산과 염수로 연속적으로 세척하고, 황산 마그네슘에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하면 갈색오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄에서 10% 메탄올)하여 정제하면, 황색오일인 제목의 화합물(24.74g, 43%)이 나타난다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.36(5H, m), 5.12(2H, m), 4.71(2H, d, $J=11.2$ Hz), 2.94(1H, m), 2.74(1H, dd, $J=8.3, 8.4$ Hz), 2.33(1H, m), 2.14(2H, m), 1.89-1.45(6H, br m), 1.68(3H, s)과 1.28(2H, br m).

공정 G

2S-시클로펜틸-3R-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸카르바모일)-5-메틸-헥스-에노산 벤질 에스테르

2S-시클로펜틸-3R-(2-메틸알릴)석신산 4-벤질 에스테르(공정 F)(519mg, 1.57mmol)를 DMF(20mL)에 용해시키고, 용액에 페닐알라니놀(262mg, 1.73mmol), HOBt(255mg, 1.89mmol)와 EDC(332mg, 1.73mmol)를 가한다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 용매를 감압하에 제거하고, 잔재를 초산에틸(50mL)에 용해시킨다. 유기용액을 1M 염산과 1M 탄산나트륨 용액으로 연속적으로 세척하고, 황산 마그네슘에서 건조하고 여과한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 디클로로메탄에서 2% 메탄올)하여 정제하면 백색고체인 제목의 화합물(533mg, 73%)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.41(5H, m), 7.27(5H, m), 5.82(1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.20(1H, dd, $J=17.4$ Hz), 5.15(1H, dd, $J=17.4$ Hz), 4.76(2H, d, $J=18.0$ Hz), 4.25(1H, m), 3.69(1H, m), 3.59(1H, dd, $J=11.1, 11.1$ Hz), 2.97(1H, dd, $J=6.4, 14.0$ Hz), 2.81(1H, m), 2.61(1H, m),

2.42(1H, dd, J=13.5, 13.4 Hz), 2.01(1H, m), 1.83(1H, m), 1.71(3H, s)과 1.67-1.16(10H, br m).

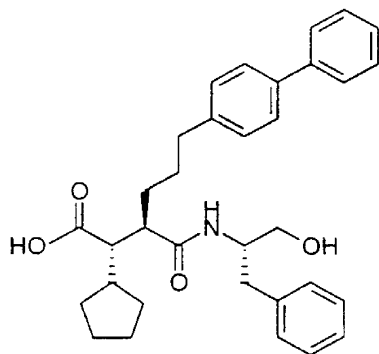
공정 H

2S-시클로펜틸-3R-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노산

2S-시클로펜틸-3R-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸카르바모일)-5-메틸-헥스-5-에노산 벤질 에스테르(공정 G)(533mg, 1.15mmol)를 메탄올(35mL)에 용해시키고, 용액을 알콘의 블랭킷하에 놓는다. 목탄(30mL)상의 10% 팔라듐을 가하고, 현탁액을 수소 분위기하에 놓고 하룻밤 교반한다. TLC는 출발물질 모두가 소모되었음을 나타낸다. 장치는 알콘으로 정화하고, 촉매를 여과하여 제거한다. 용매를 증발시키면 백색고체인 원하는 생성물(399mg, 92%)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$), 7.16(5H, m), 4.08(1H, m), 3.49(2H, d, J=4.78 Hz), 2.86(1H, dd, J=6.6, 13.9 Hz), 2.71(1H, dd, J=8.3, 13.9 Hz), 2.36(2H, m), 1.74(1H, m), 1.68-1.00(11H, br m)과 0.76(6H, d, J=7.3 Hz).

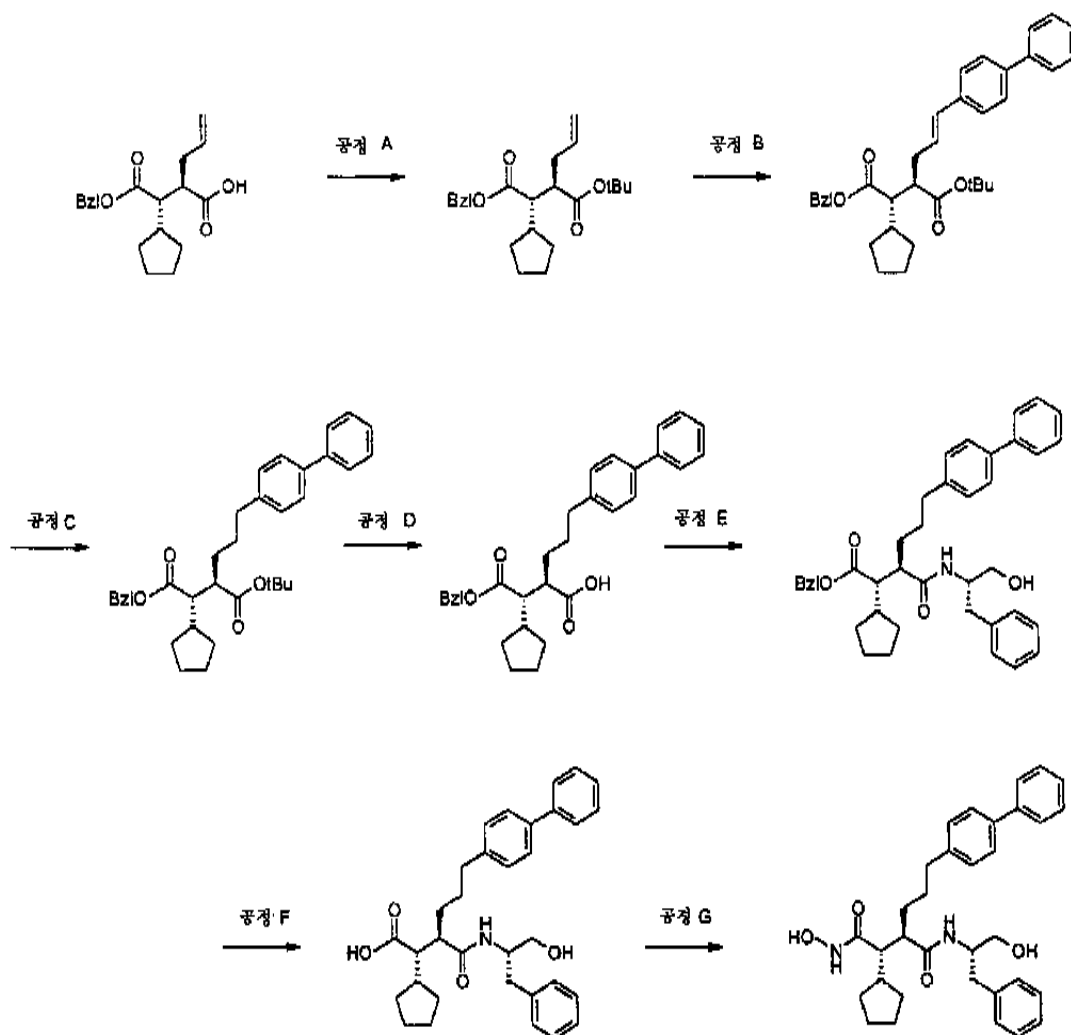
실시예 2

3R-(1S-벤질-2-히드록시-에틸카르바모일)-6-비페닐-4-일-프로필-2S-시클로펜틸-헥사노산



제목의 화합물에 대한 합성방법은 하기 개요도 2에서 그 개요를 상세히 기재했다. 출발물질 2R-알릴-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르를 공정 E의 2-메틸 2-프로펜-1-올 대신에 알릴 알코올로 치환하여 실시예 1과 유사하게 제조한다.

개요도 2



시약과 조건 : (a) 이소부탄, H_2SO_4 , -78 to $0^\circ C$; (b) 4'-브로모비페닐, $Pd(OAc)_2$, $P(o-Tolyl)_3$, Et_3N , CH_3CN , $80^\circ C$; (c) $H_2NOH.HCl$, KOH , $DMF/EtOAc$, $100^\circ C$, 4 시간; (d) TFA , CH_2Cl_2 , $4^\circ C$ 하룻밤; (e) 페닐알라닌, $HOBt$, EDC , DMF , 하룻밤; (f) H_2 , 10% Pd/C , 페탄올; (g) $HOBt$, EDC , DMF 다음 $HONH_2.OH.HCl/NMM$.

공정 A :

2S-알릴-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르

2S-알릴-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르(9.46g, 29.9mmol)를 내압 병에서 디클로로메탄(45ml)에 용해시키고, 교반하면서 $-78^\circ C$ 로 냉각시킨 후, 농황산(3ml)을 가한다. 용액의 체적이 약 두배가 될 때까지 반응 혼합물을 이소부틸렌으로 응축하고, 반응 용기를 밀봉한다. 용액을 실온으로 가온하고 하룻밤 교반한다. $-78^\circ C$ 로 냉각한 후 용기를 개방한 다음 실온으로 역으로 가온한다. 용액을 교반하면서 1M 탄산나트륨 용액(200ml)에 붓고, 디클로로메탄을 증발시킨다. 남은 수성층을 초산에틸(3×500ml)로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 무수 황산 마그네슘에서 건조하고, 여과하고 증발시키면 오렌지색 오일인 제목의 화합물(10.72g, 96%)을 얻는다. ^1H-NMR : δ ($CDCl_3$), 7.36(5H, s), 5.75(1H, m), 5.14, 5.07(2H, AB system, $J_{AB}=12.2$ Hz), 5.03(2H, m), 2.72(2H, m), 2.38-2.08(3H, m), 1.76-1.15(8H, m)과 1.42(9H, s).

공정 B :

2S-(3-비페닐-4-일-알릴)-3S-시클로메틸-석신산 4-벤질 에스테르 1-tert 부틸 에스테르

2S-알릴-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르 (8.96g, 24mmol)를 아세토니트릴(48ml)에 용해시키고 용액을 대압병에서 알곤의 블랭킷하에 놓는다. 4'-브로모비페닐(11.18g, 48mmol), 트리-0-톨릴-포스핀(1.46g, 4.8mmol)과 트리에틸아민(6.6ml, 48mmol)을 가한 다음, 초산 팔라듐(II)(540mg, 2.4mmol)을 가한다. 용기를 밀봉하고, 3시간 동안 $80^\circ C$ 로 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 초산에틸(50ml)로 희석하고 여과한다. 여액을 초산에틸로 더 희석하고, 용액을 1M 염산, 물과 염수로 연속적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조하고, 여과하고 증발시킨다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산에서 9% 초산에틸)하여 정제하면, 백색 고체인 제목의 화합물(8.84g, 70%)을 얻는다. ^1H-NMR :

δ (CDCl_3), 7.60(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.54(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.46(2H, dd, $J=7.1, 7.1$ Hz), 7.37(8H, m), 6.42(1H, d, $J=15.8$ Hz), 6.20(1H, m), 5.18(1H, d, $J=12.4$ Hz), 5.10(1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.80(2H, m), 2.60-2.35(2H, m), 2.11(1H, m), 1.42(9H, s)와 1.80-1.29(8H, m). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (CDCl_3), 173.3, 172.9, 140.6, 139.7, 136.3, 128.8, 128.6, 128.4, 127.7, 127.0, 126.8, 126.5, 126.4, 80.8, 66.1, 51.7, 48.4, 41.3, 33.9, 30.6, 29.2, 27.9, 24.9와 24.6.

공정 C :

2R-(3-비페닐-4-일-프로필)-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르

히드록실아민 염화수소산염(89.8g, 1.29mmol)을 DMF(250ml)에 용해시키고, 용액을 알곤 블랭킷하에 놓는다. 분쇄된 수산화칼륨(85.3g, 1.52mol)을 교반하면서, 서서히 가하고 얼음 욕조에서 냉각시킨다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 15분 동안 더 교반한 다음 여과한다. 여액을 0°C로 냉각하고 초산에틸(50ml)을 가한다. 생성한 용액을 2S-(3-비페닐-4-일-알릴-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르 1-tert 부틸 에스테르(8.84g, 16.8mmol)를 함유하는 플라스크에 알곤하에 적하한다. 생성한 혼합물을 4시간 동안 100°C에 가열하고, 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고 초산에틸로 두 번 추출한다. 조합된 유기 추출물을 물, 1M 염산과 염수로 연속적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘에서 건조하고, 여과하고 증발시킨다. 잔재를 초산에틸에 재용해시키고, 물로 몇회 세척하여 DMF를 제거한다. 유기용액을 건조하고 8%의 출발 알켄과 함께 원하는 생성물을 함유하는 오일(7.97g)로 농축하고 이를 더 정제하지 않고 사용한다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.56(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.49(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.43(2H, dd, $J=7.0, 7.0$ Hz), 7.35(6H, m), 7.19(2H, d, $J=8.1$ Hz), 5.11, 5.07(2H, AB system, $J_{AB}=12.6$ Hz), 2.74-2.57(4H, m), 2.06(1H, m), 1.72-1.27(12H, m)과 1.43(9H, s).

실시에 1과 유사한 방법으로 2R-(3-비페닐-4-일-프로필)-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르로부터 3 공정으로 3R-(1S-벤질-2-히드록시-에틸카르바모일)-6-비페닐-4-일-프로필-2S-시클로펜틸-헥사노산을 얻는다.

공정 D :

2R-(3-비페닐-4-일-프로필)-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르

2R-(3-비페닐-4-일-프로필)-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르 1-tert-부틸 에스테르(570mg, 1.08mmol)를 TFA 가산분해 하면, 제목의 화합물이 무색 오일(510mg, 정량)로서 단리된다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.59(2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.53(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46(2H, dd, $J=7.1, 7.1$ Hz), 7.38(6H, m), 7.23(2H, d, $J=8.1$ Hz), 5.15(2H, s), 2.81(2H, m), 2.61(2H, m), 2.12(1H, m)과 1.79-1.40(12H, m).

공정 E :

3R-(1S-벤질-2-히드록시-에틸카르바모일)-6-비페닐-4-일-프로필-2S-시클로펜틸-헥사노산 벤질 에스테르

2R-(3-비페닐-4-일-프로필)-3S-시클로펜틸-석신산 4-벤질 에스테르(670mg, 1.42mmol)를 페닐알라니놀로 활성화에스테르 커플링하면 컬럼 크로마토그래피 한 후 백색 포말로서 제목의 화합물(230mg, 27%)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CDCl_3), 7.60-7.14(14H, m), 7.33(5H, s), 5.85(1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.06(2H, s), 4.20(1H, m), 3.62(2H, m), 2.88(2H, m), 2.76(3H, m), 2.51(2H, m), 2.33(1H, m)과 1.79-1.22(13H, m).

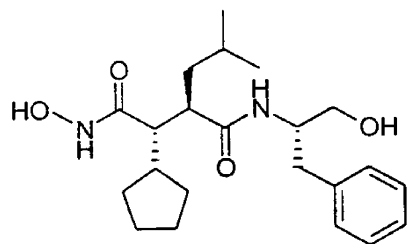
공정 F :

3R-(1S-벤질-2-히드록시-에틸카르바모일)-6-비페닐-4-일-프로필-2S-시클로펜틸-헥사노산

가수소분해와 정제 크로마토그래피 한 후 백색 포말로서 제목의 화합물(280mg, 89%)을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 60°C), 7.77(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.62(2H, d, $J=7.1$ Hz), 7.53(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.44(2H, dd, $J=7.1, 7.1$ Hz), 7.32(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.22(7H, m), 4.04(1H, m), 3.45(2H, m), 3.27(2H, m), 2.93(1H, ddd, $J=4.6, 14.0$ Hz), 2.66-2.47(4H, m)과 1.10-1.00(12H, m). $^{13}\text{C-NMR}$: δ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), 178.8, 173.7, 142.3, 141.0, 140.2, 138.4, 129.8, 128.8, 128.0, 127.4, 127.3, 126.7, 64.2, 54.8, 52.4, 48.1, 40.7, 37.2, 35.5, 31.8, 31.1, 29.3, 28.2, 25.7과 25.3.

실시예 3

2S-시클로펜틸-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸)-3R-이소부틸 석신아미드



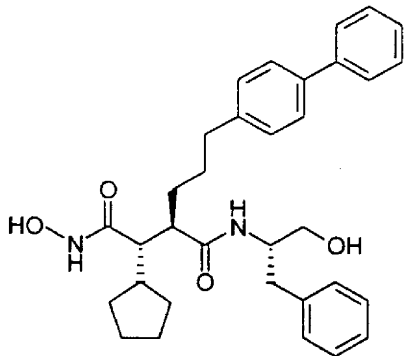
DMF(20ml)에 용해시킨 2S-시클로펜틸-3R-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노산(실시예 1)(399mg, 1.06mmol)의 냉각용액에 HOBt(173mg, 1.28mmol)와 EDC(245mg, 1.28mmol)를 가한다. 혼합물을 15분 동안 0°C에서 교반한 다음, 히드록실아민 염화수소산염(111mg, 1.59mmol)을 가한 후, NMM(175 μ l, 1.59mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음 18시간 동안 교반한다. 용매를 진공에서 제거하

고, 잔재를 디에틸 에테르(12mℓ)와 물(4mℓ) 사이에서 분쇄한다. 생성된 백색 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 진공하에 건조하면, 정제 역상 HPLC에 의하여 분리할 수 있는 최소량의 불순물(전체 119mg)과 함께 제목의 화합물을 얻는다. $^1\text{H-NMR}$: δ (CD_3OD), 7.16(5H, m), 4.11(1H, m), 3.46(1H, dd, $J=5.1, 10.7$ Hz), 3.36(1H, dd, $J=7.0, 10.7$ Hz), 2.91(1H, dd, $J=5.1, 14.4$ Hz), 2.59(1H, dd, $J=9.7, 14.2$ Hz), 2.47(1H, m), 2.32(1H, dd, $J=5.9, 10.2$ Hz), 1.57-0.89(12H, br m), 0.77(3H, d, $J=6.4$ Hz)과 0.73(3H, d, $J=6.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$: δ (CD_3OD), 176.5, 175.7, 139.1, 129.1, 128.4, 126.4, 63.8, 53.1, 46.7, 41.1, 41.0, 38.2, 36.7, 30.9, 28.6, 28.1, 26.0, 25.3, 23.6,과 20.7.

다음 화합물은 3R-(1S-벤질-2-히드록시-에틸카르바모일)-6-비페닐-4-일-프로필-2S-시클로펜틸-헥사노산(실시예 2)으로부터 유사하게 제조한다 :

실시예 4

N^1 -(1S-벤질-2-히드록시-에틸)-2R-(3-비페닐-4-일-프로필)-3S-시클로펜틸- N^4 -히드록시-석신아미드

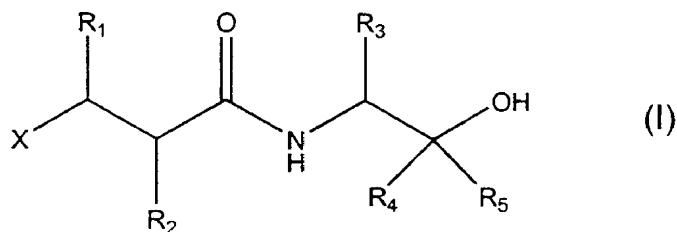


백색 고체. $^1\text{H-NMR}$: δ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 60°C), 7.61(2H, m), 7.53(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.43(2H, dd, $J=7.1, 7.1$ Hz), 7.33(1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.21(7H, m), 4.04(1H, m), 3.46-2.91(5H, m), 2.56-2.42(4H, m)와 1.70-1.02(12H, m). $^{13}\text{C-NMR}$: δ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), 175.8, 174.3, 142.4, 141.0, 140.3, 138.4, 129.8, 128.8, 128.1, 127.4, 127.3, 126.7, 64.2, 54.9, 52.4, 48.0, 40.7, 37.2, 35.5, 32.0, 31.1, 29.3, 28.3, 25.7과 25.3.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식 (I)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, 수화물 또는 용매화물 :



상기 식에서

X는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 $-\text{CONHOH}$ 기 이고;

R_1 은 시클로알킬, 시클로알켄일 또는 3개 이하의 이중원자를 함유하는 비-방향족 이종환식 고리이고, 이들 중 어느 것은 (i) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알켄일, 할로, 시아노($-\text{CN}$), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}$, $-\text{CON}(\text{R})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, 옥소-, $-\text{SH}$, $-\text{SR}$, $-\text{NHCOR}$ 과 $-\text{NHCO}_2\text{R}$ (여기서 R는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 벤질 이다)에서 선택한 하나 또는 그 이상의 치환기도 치환되고, 또는 (ii) 시클로알킬 또는 이종환식 고리에 융합된다;

R_2 는 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알켄일, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 알킨일, 페닐($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 헤테로아릴($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 시클로알킬($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 시클로알켄일($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 펜옥시($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 헤테로아릴옥시($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 페닐($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)O($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 헤테로아릴($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)O($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)-, 페닐($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)S($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)- 또는 헤테로아릴($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)S($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)기 이고, 이들중 어느 하나는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, 할로, 시아노($-\text{CN}$), 페닐, 치환 페닐 또는 헤테로아릴에 의하여 임의로 치환된다.

R_3 는 기능이 보호되는 천연 또는 비-천연 α 아미노산의 특징기 이고;

R_4 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 페닐($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) 또는 헤테로시클릴($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬) 이고;

R_5 는 수소 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기 이고;

또는 (R_5 가 수소일 때) R_3 와 R_4 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 2-히드록시시클로헥실 또는 C_6 당분(헥소스) 고리를 형성하거나;

또는 R_4 와 R_5 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 5 또는 6-원환 탄소환식 또는 이종환식 고리를 형성한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 입체화학이 다음과 같은 화합물.

R_1 과 X기를 갖는 C원자 -S,

R_2 기를 갖는 C원자 -R,

R_3 기를 갖는 C원자 -S.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, X가 -CONHOH기인 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서, R_1 이 시클로헥실, 4-메틸시클로헥실, 시클로옥틸, 시클로헵틸, 시클로부틸, 시클로프로필, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1,1-디옥소-테트라하이드로티엔-3-일, N-아세틸-피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일 또는 몰폴린-4-일인 화합물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항중 어느 한 항에 있어서, R_1 이 시클로펜틸인 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서, R_2 가 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-논일, n-데실, 페닐프로필, 4-클로로페닐프로필, 4-메틸페닐프로필 또는 4-메톡시페닐프로필인 화합물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서, R_2 가 이소-부틸, n-옥틸, 벤질옥시프로필, 펜옥시부틸 또는 4-페닐-페닐프로필인 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

R_3 가 C_1-C_6 알킬, 벤질, 2-, 3- 또는 4-히드록시벤질, 2-, 3- 또는 4-벤질옥시벤질, 2-, 3- 또는 4- C_1-C_6 알콕시벤질 또는 벤질옥시(C_1-C_6 알킬)기; 또는,

기능기가 보호되고, 아미노기가 아실화 되고, 존재하는 카르복실기가 아마이드화 되는 천연 α 아미노산의 특징기; 또는

AIK가 하나 또는 그 이상의 -O- 또는 -S- 원자 또는 -N(R_7)-기[여기서 R_7 은 수소원자 또는 (C_1-C_6)알킬기 이다]에 의하여 임의로 차단되는 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)알켄일기 이고, n는 0 또는 1 이고, R_6 가 임의로 차단되는 시클로알킬 또는 시클로알켄일기인 -[AIK] $_n$ R_6 기; 또는

R_6 이 히드록실, 아미노, (C_1-C_6)알콕시, 페닐(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬아미노, 디((C_1-C_6)알킬)아미노, 페닐(C_1-C_6)알킬아미노, 아미노산 또는 산 할라이드의 잔기, 이들의 에스테르 또는 아마이드 유도체 이고, 상기 잔기가 아마이드 결합을 통하여 결합되고, 상기 아미노산을 글리신, α 또는 β 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히드티딘, 알기닌, 글루탐산과 아스팔트산에서 선택한 식 OCH_2COR_6 기에 의하여 페닐고리가 차단된 벤질기; 또는

이종환식 고리가 할로, 니트로, 카르복시, (C_1-C_6)알콕시, 시아노, (C_1-C_6)알카노일, 트리플루오로메틸(C_1-C_6)알킬, 히드록시, 포트밀, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디(C_1-C_6)알킬아미노, 머캅토, (C_1-C_6)알킬티오, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 머캅토(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알킬페닐메틸로 일- 또는 이- 차단되거나 비치환된 이종환식 (C_1-C_6)알킬기; 또는

- $CR_aR_bR_c$ 기 이 식에서;

각 R_a , R_b 와 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일, (C_2-C_6)알킨일, 페닐(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬; 또는

R_c 는 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일, (C_2-C_6)알킨일, 페닐(C_1-C_6)알킬 또는 (C_3-C_8)시클로알킬 이고, R_a 와 R_b 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 3 내지 8 원환 시클로알킬 또는 5- 내지 6-원환 이종환식 고리를 형성하거나; 또는

R_a , R_b 와 R_c 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 삼환식 고리(예를 들어, 아다만틸)를 형성하거나; 또는 R_a 와 R_b 는 각각 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, 페닐 (C_1-C_6) 알킬 또는 수소 이외의 하기 R_c 에서 정의한 기이거나 또는 R_a 와 R_b 는 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 시클로알킬 또는 이중환식 고리를 형성하고, R_c 는 수소, $-OH$, $-SH$, 할로겐, $-CN$, $-CO_2H$, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, $-CH_2OH$, $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-O(C_2-C_6)$ 알켄일, $-S(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(C_2-C_6)$ 알켄일, $-SO(C_2-C_6)$ 알켄일, $-SO_2(C_2-C_6)$ 알켄일 또는 $-Q-W$ 기(여기서 Q 는 단일 결합 또는 $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$ 를 나타내고, W 는 페닐, 페닐알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬알킬, (C_4-C_8) 시클로알켄일, (C_4-C_8) 시클로알켄일알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬기 이고, 이 W 기는 히드록시, 할로겐, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_6)$ 알킬, $-CONH(C_1-C_6)$ 알킬₂, $-CHO$, $-CH_2OH$, (C_1-C_4) 퍼플루오로알킬, $-O(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO(C_1-C_6)$ 알킬, $-SO_2(C_1-C_6)$ 알킬, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-N((C_1-C_6)$ 알킬)₂, $-NHCO(C_1-C_6)$ 알킬, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알켄일, (C_2-C_6) 알킨일, (C_3-C_8) 시클로알킬, (C_4-C_8) 시클로알켄일, 페닐 또는 벤질에서 독립적으로 선택한 하나 또는 그 이상의 치환기에 의하여 임의로 치환된다)이다.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서, R_3 가 이소-부틸, 1-벤질티오-1-메틸에틸 또는 1-메틸티오-1-메틸에틸인 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서, R_3 가 t-부틸 또는 1-머캅토-1-메틸에틸인 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서, R_4 가 수소, 메틸, 에틸, 벤질 또는 피리딜메틸인 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항중 어느 한 항에 있어서, R_5 가 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서, R_4 와 R_5 가 둘다 수소인 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서, R_4 와 R_5 가 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 몰폴리노 고리를 형성하는 화합물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서, R_5 가 수소이고, R_3 와 R_4 가 이들에 결합되는 탄소원자와 함께 2-히드록시 시클로헥실 또는 글루코오스 고리를 형성하는 화합물.

청구항 16

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R_1 이 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로프로필 이고;

R_2 가 이소-부틸, n-옥틸, n-논일, 벤질옥시프로필, 펜옥시부틸 또는 4-페닐-페닐프로필 이고;

R_3 가 t-부틸, 1-머캅토-1-메틸에틸 또는 천연 α 아미노산, 특히 히스티딘의 특징기이고;

R_4 와 R_5 가 둘다 수소인 화합물 또는 이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, 수화물과 용매화물.

청구항 17

다음 중에서 선택한 화합물과 이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, 수화물과 용매화물;

2S-시클로펜틸-3R-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸카르바모일)-5-메틸-헥사노산,

3R-(1S-벤질-2-히드록시-에틸카르바모일)-6-비페닐-4-일-프로필-2S-시클로펜틸-헥사노산,

2S-시클로펜틸-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-2-페닐-에틸)-3R-이소부틸 석신아מיד,

N¹-(1S-벤질-2-히드록시-에틸)-2R-(3-비페닐-4-일-프로필)-3S-시클로펜틸-N⁴-히드록시-석신아מיד.

청구항 18

다음 중에서 선택한 화합물과 이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, 수화물과 용매화물.

2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-2,2-디메틸프로필)-3R-옥틸-석신아미드,
 3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-2,2-디메틸프로필)-석신아미드,
 2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-[2-히드록시-1S-이미다졸-4-일메틸]-에틸]-3R-이소부틸 석신아미드,
 3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(2S-히드록시-1S-이미다졸-4-일메틸)-에틸]-3R-이소부틸 석신아미드,
 2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-[2-히드록시-1S-(4-히드록시벤질)-에틸]-3R-이소부틸 석신아미드,
 N⁴-(1S-벤질-2-히드록시-에틸)-N¹-히드록시-3R-이소부틸-2S-(테트라하이드로티오펜-2-일)-석신아미드,
 N⁴-(1S-벤질-2R-히드록시-부틸)-3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드,
 N⁴-(1S-벤질-2S-히드록시-부틸)-3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드,
 3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-N⁴-(1S-히드록시메틸-3-메틸부틸)-석신아미드,
 6-비페닐-4-일-2S-시클로펜탈-3R-(2S-히드록시메틸)-피롤리딘-1-카르보닐)-헥사노산 히드록시아미드,
 3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-N⁴-(1S-tert-부틸-2R-히드록시-부틸)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드,
 3R-(3-비페닐-4-일-프로필)-N⁴-(1S-tert-부틸-2S-히드록시-부틸)-2S-시클로펜탈-N¹-히드록시-석신아미드.

청구항 19

약학적으로 수용할 수 있는 담체와 함께, 제 1 항 내지 제 18 항중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는 약학적 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 경구투여에 적합한 조성물.