(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07D 403/12
C07D 401/12

(45) 공고일자 2001년09월17일
(11) 등록번호 10-0295353
(24) 등록일자 2001년04월27일

(21) 출원번호 10-1995-0020257
(22) 출원일자 1995년07월11일

(65) 공개번호 특1996-0004342
(43) 공개일자 1996년02월23일

(30) 우선권주장 9413936.7 1994년07월11일 영국(GB)
94/7350 1994년09월21일 남아프리카(ZA)

(73) 특허권자
후지사와 야꾸힝 고교 가부시키가이샤
후지야마 아키라
일본 오사카후 오사카시 츄오쿠 도쇼마치 3-4-7

(72) 발명자
오쿠보미쓰루
일본국효고켄가와베군이나가와초후시미다이5-1-65
다카하시후미에
일본국오사카후히가시오사카시히시야니시3-4-29
야마나카도시오
일본국오사카후오사카시아사히쿠아카가와1-4-5
사카이히로요시
일본국교토후우지시고와다히라오28-134
가토마사유키
일본국교토후교토시니시쿄쿠고료오에야마초6-16-12

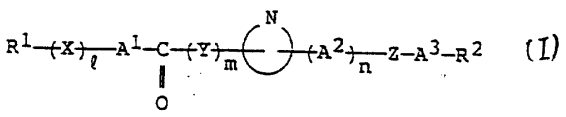
(74) 대리인
이병호

심사관 : 김희수

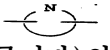
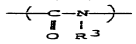
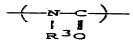
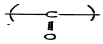
(54) 베타-알라닌유도체및이의제조방법

요약

본 발명은 당단백질 IIb/IIIa 길항제, 혈소판 응집 억제제 및 혈소판에 대한 피브리노겐의 결합 억제제인 하기 일반식(I) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 사람 또는 동물에서 명세서에서 기술된 질환을 예방 및/또는 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.



(I)

상기식에서, R^1은 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 N-함유 사이클로알킬이고, R^2는 카복시 또는 보호된 카복시이며, A^1은 각각 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌, 저급 알카닐-일리덴 또는 저급 알케닐렌이고, A^2는 저급 알킬렌이며, A^3는 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급알킬렌이고,  은 식  (여기서,  은 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 N-함유 헤테로 사이클릭 그룹이다)의 그룹이며, X는 O, S 또는 NH이고, Y는 NH이며, Z는  ,  또는  (여기서, R^3는 수소 또는 저급 알킬이다)이고, ℓ, m 및 n은 각각 동일하거나 상이하며, 0 또는 1인 정수이다.

명세서

[발명의 명칭]

β-알라닌 유도체 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 β-알라닌 유도체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 더욱 특히는, 당단백질인 IIb/IIIa 길항제, 혈소판 응집 억제제 및 혈소판에 대한 피브리노겐의 결합 억제제인 β-알라닌 유도체 및 이의 염에 관한 것이다.

유럽 특허원 제512,831.A1호에는 피브리노겐 수용체 길항제가 기술되어 있다.

유럽 특허원 제445,796.A2호에는 혈소판 응집 억제제가 기술되어 있다.

본 발명은 β-알라닌 유도체 및 이의 염에 관한 것이다. 좀더 상세히, 당단백질인 IIb/IIIa 길항제, 혈소판 응집 억제제, 및 혈전 형성에 의해 유발되는 질환, 예를 들면 동맥 혈전증; 동맥 경화증: 허혈성 심장 질환[예: 협심증(예: 안정한 협심증, 급성 경색 등을 포함하는 불안정한 협심증), 심근 경색(예: 급성 심근경색 등), 관상 혈전증 등]; 혀혈성 뇌 질환[예: 뇌 경색{예: 뇌혈전증(예: 급성 뇌혈전증 등), 뇌 색전증 등}, 일시적 뇌 허혈(예: 일시적 허혈 발작 등), 뇌 출혈 후 뇌혈관 경축(예: 지망막하 출혈후 뇌혈관 경축 등), 등], 폐 혈관 질환(예: 폐 혈전증, 폐 색전증 등): 말초 순환계 질환[예: 폐색성 동맥경화증, 폐색성 혈전혈관염(예: 버거씨 병), 레이나드씨 병, 당뇨병의 합병증(예: 당뇨성 맥관병, 당뇨성 신경병 등), 정맥혈전증(예: 심부 정맥 혈전증 등), 등] 등의 예방 및/또는 치료에 유용한 약물;

재협착 및/또는 재폐색, 예를 들면 경피 트랜스루미날 관상 혈관성형술(PTCA) 후 재협착 및/또는 재폐색, 혈전용해성 약물(예: 조직 프라스미노겐 활성화제(TPA) 등)등의 투여후 재협착 및/또는 재폐색의 치료 및/또는 예방용 약물;

혈전용해성 약물(예: TPA 등) 또는 항응고제(예: 헤파린 등)와의 보조 치료용 약물;

혈관 수술, 판막 교체, 체외 순환[예: 수술(예: 개방 심장 수술, 펌프-산소 공급기 등) 혈액 투석 등], 이식 등의 경우의 혈전 형성의 예방 및/또는 치료용 약물;

파종성 혈관내응고(DIC), 혈전증성 혈소판감소증, 본태성 혈소판증가증, 염증(예: 신경염 등), 면역 질환 등의 예방 및/또는 치료용 약물;

전이의 억제용 약물 등으로서 유용하다.

본 발명의 β-알라닌 유도체는 세포 접착의 억제제로서 유용할 것으로 기대되므로 파종성 혈관내응고(DIC); 혈전증성 혈소판감소증; 본태성 혈소판증가증; 염증(예: 신경염 등); 면역 질환의 예방 또는 치료용 약물; 전이를 억제하는 약물 등으로서 유용할 것으로 기대된다.

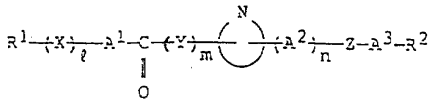
따라서, 본 발명의 한가지 목적은 전술한 바와 같이 유용한 β-알라닌-유도체 또는 이의 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 β-알라닌 유도체 또는 이의 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 활성 성분으로서 β-알라닌 유도체 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 사람 또는 동물에서 전술한 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 β-알라닌 유도체 또는 이의 염을 사용하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 목적물 β-알라닌 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 하기 일반식(I)로 나타낼 수 있다.



(I)

상기 식에서, R^1은 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 N-함유 사이클로알킬이고, R^2는 카복시 또는 보호된 카복시이며, A^1은 각각 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌, 저급 알카닐-일리덴 또는 저급 알케닐렌이고, A^2는 저급 알킬렌이며, A^3는 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,



Z는 , 또는 (여기서, R^3는 수소 또는 저급 알킬이다)이고, ℓ, m 및 n은 각각 동일하거나 상이하며, 0 또는 1인 정수이다.

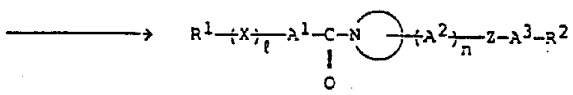
목적 화합물(I) 또는 이의 염은 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.

[방법 1]



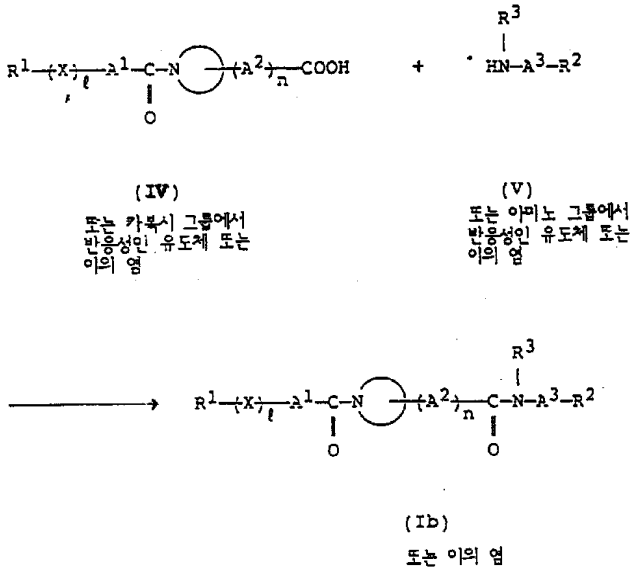
(II)
또는 카복시 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염

(III)
또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염



(Ia)
또는 이의 염

[방법 2]

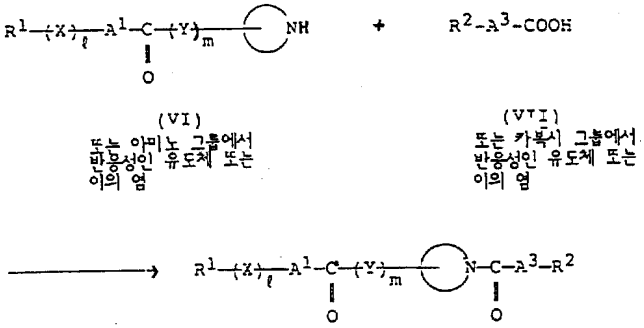


(IV)
또는 카복시 그룹에서 반응성인 유도체 또는 이의 염

(V)
또는 아미노 그룹에서 반응성인 유도체 또는 이의 염

(Ib)
또는 이의 염

[방법 3]

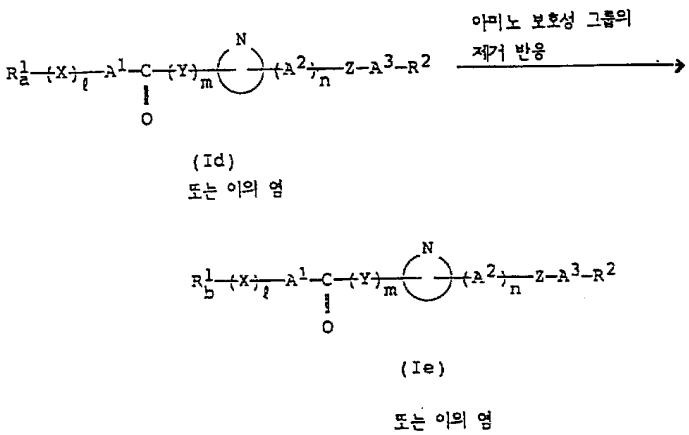


(VI)
또는 아미노 그룹에서 반응성인 유도체 또는 이의 염

(VII)
또는 카복시 그룹에서 반응성인 유도체 또는 이의 염

(Ic)
또는 이의 염

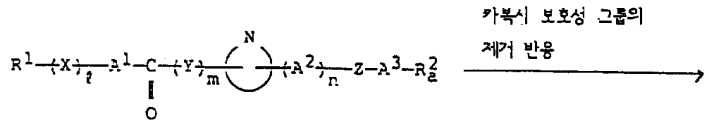
[방법 4]



(Id)
또는 이의 염

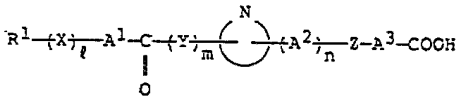
(Ie)
또는 이의 염

[방법 5]



(If)

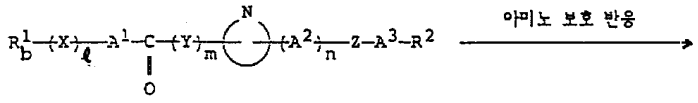
또는 이의 염



(Ig)

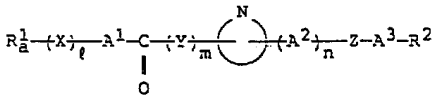
또는 이의 염

[방법 6]



(Ie)

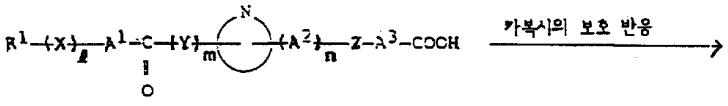
또는 아미노 그룹에서 반응성인 유도체 또는 이의 염



(Id)

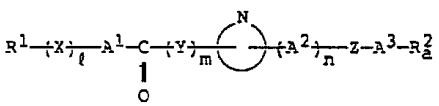
또는 이의 염

[방법 7]



(Ig)

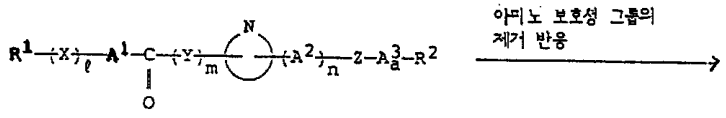
또는 카복시 그룹에서 반응성인 유도체 또는 이의 염



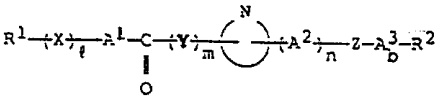
(If)

또는 이의 염

[방법 8]

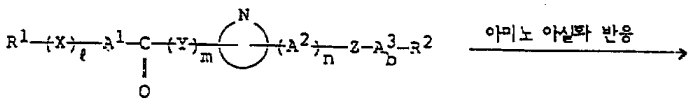


(Ih)
또는 이의 염

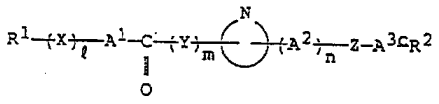


(Ii)
또는 이의 염

[방법 9]



(Ii)
또는 아미노 그룹에서
반응성인 유도체 또는
이의 염



(Ih)
또는 이의 염

상기 식에서, R^1, R^2, R^3, A^1, A^2, A^3,  , , X, Y, Z, ℓ, m 및 n은 각각 위에 정의된 바와 같으며, R_a^1은 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는, 아미노 보호성 그룹을 갖는 N-함유 사이클로알킬이고, R_b^1은 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는, N-함유 사이클로알킬이며,

R_a^2는 보호된 카복시이고,

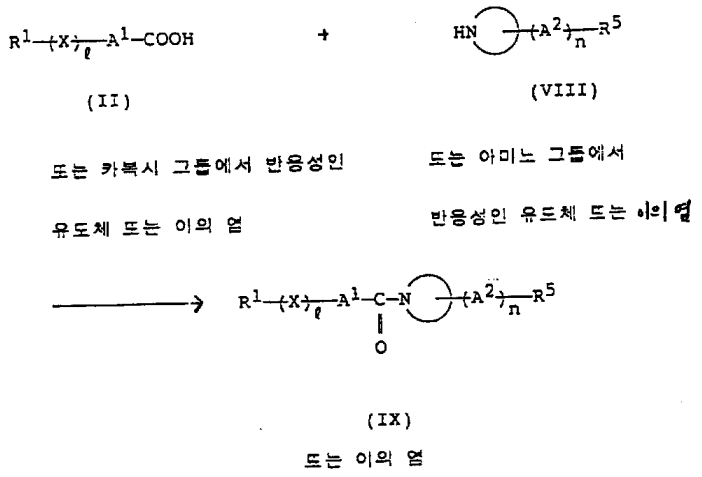
A_a^3은 보호된 아미노를 갖는 저급 알킬렌이며,

A_b^3은 아미노를 갖는 저급 알킬렌이고,

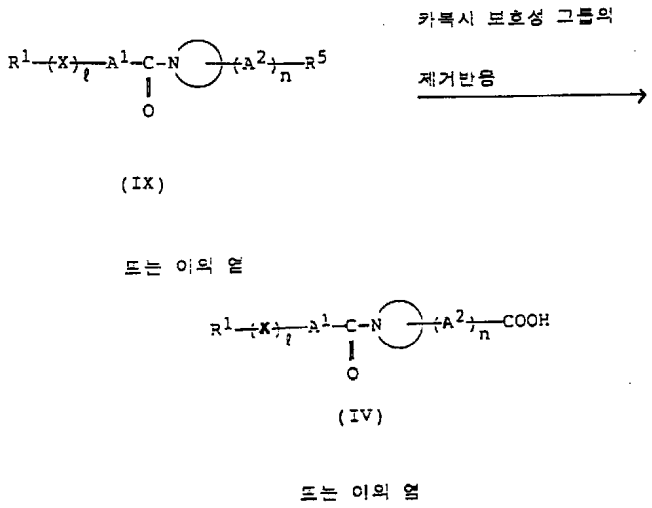
A_c^3은 아실아미노이다.

출발 화합물(IV) 또는 이의 염은 신규하고 하기 도식에 의해 제조될 수 있다.

[방법 A]



[방법 B]

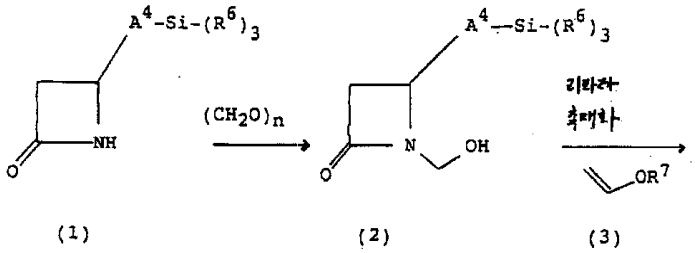


상기식에서,

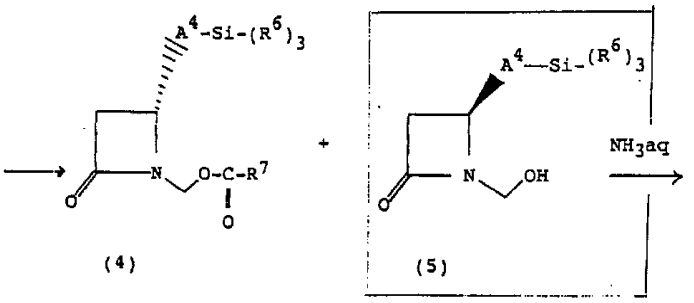
R^1, A^1, A^2, -, X, ℓ 및 n은 각각 위에 정의된 바와 같고 R^5는 보호된 카복시이다.

출발 화합물(V) 또는 이의 염은 신규하며 하기 도식에 의해 제조할 수 있다.

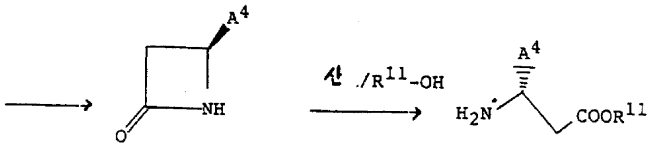
[방법 C]



(1) (2) (3)



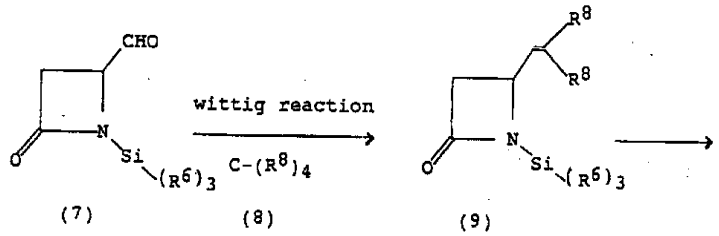
(4) (5)



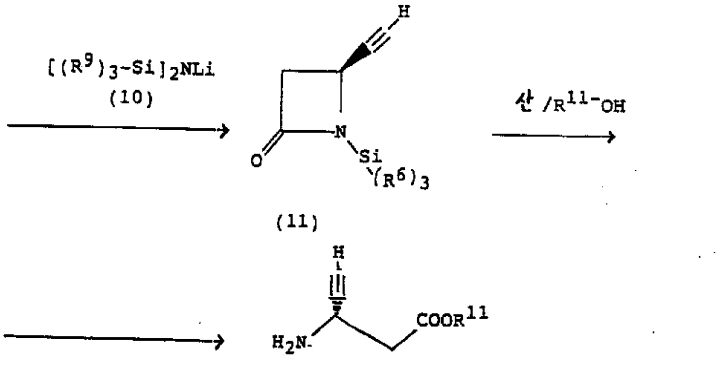
(6) (Va)

또는 이의 염

[방법 D]



(7) (8) (9)



(11) (Vb)

또는 이의 염

상기 식에서,

A^4는 저급 알키닐렌이고,

3개의 R^6은 독립적으로 저급 알킬이며,

R^7은 저급 알킬이고,

두개의 R^8은 독립적으로 할로겐이며,

3개의 R^9는 독립적으로 저급 알킬이고

R^{11}은 저급 알킬이다.

출발 화합물(II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) 및 (IX)중 신규한 화합물들이 있다. 이들은 당해 기술 분야 또는 본 발명의 명세서에서 이후에 기술되는 제법 및/또는 실시예에 기술된 것과 유사한 방식으로 공지된 화합물로부터 제조될 수 있다.

목적 화합물(I)의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 무-독성 염이고 알칼리 금속염[예: 나트륨 염, 칼륨 염 등] 및 알칼리 토금속 염[예: 칼슘염, 마그네슘 염], 암모늄 염, 유기 염기 염[예: 트리메틸아민 염, 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염 디사이클로헥실아민 염, N,N-디벤질에틸렌디아민 염 등], 유기산 부가염(예: 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말리에이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트 등], 무기 산부가염[예: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 설페이트, 포스페이트 등], 아미노산과의 염[예: 아르기닌 염, 아스파르트산 염, 글루탐산 염 등] 등을 포함한다.

본 명세서에 상기 및 하기 설명에서, 다양한 정의의 적합한 예는 하기와 같이 상세히 설명된다:

" 저급" 이란 용어는 특별한 지시가 없는한 탄소수 1 내지 6을 의미한다.

" 고급" 이란 용어는 특별한 지시가 없는한 탄소수 7 내지 20인 그룹을 의미한다.

" 하나 이상의 적합한 치환체(들)" 이란 용어에서 " 하나 이상" 의 바람직한 수는 1 내지 4일 수 있다.

적합한 " 저급 알킬" 은 예를 들면, 메틸, 에틸, 이소 프로필, 프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실 등과 같은 직쇄 또는 측쇄일 수 있다.

적합한 " 보호된 카복시" 는 에스테르화된 카복시 그룹과 같은 통상적인 보호 그룹일 수 있고, 상기 에스테르화된 카복시 그룹에서 에스테르 잔기의 자세한 예로는 예를 들면, 저급 알킬 에스테르[예: 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, 3급-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 헥실 에스테르, 1-사이클로 프로필에틸 에스테르 등]이며, 이들은 적합한 치환체를 가질 수 있으며, 예를 들면 저급 알카노일옥시(저급)알킬 에스테르[예: 아세톡시메틸 에스테르, 프로피오닐옥시메틸 에스테르, 부티릴옥시메틸 에스테르, 발레릴옥시메틸 에스테르, 피바로일옥시메틸 에스테르, 1-아세톡시에틸 에스테르, 1-프로피오닐옥시에틸 에스테르, 피바로일옥시에틸 에스테르, 2-프로피오닐옥시에틸 에스테르, 헥사노일옥시메틸 에스테르 등], 저급-알칸설포닐(저급)알킬 에스테르[예: 2-메실에틸 에스테르 등] 또는 모노 (또는 디 또는 트리) 할로(저급)알킬 에스테르[예: 2-요오도에틸 에스테르, 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르 등]; 고급 알킬 에스테르[예: 헵틸 에스테르, 옥틸 에스테르, 3,5-디메틸옥틸 에스테르, 3,7-디메틸옥틸 에스테르, 노닐 에스테르, 데실 에스테르, 운데실 에스테르, 도데실 에스테르, 운데실 에스테르, 도데실 에스테르, 트리데실 에스테르, 테트라데실 에스테르, 펜타데실 에스테르, 헥사데실 에스테르, 헵타데실 에스테르, 옥타데실 에스테르, 노나데실 에스테르, 아다만틸 에스테르 등]; 저급 알케닐 에스테르[예: (C_2-C_6)알케닐 에스테르 (예: 비닐 에스테르, 알릴 에스테르 등)]; 저급 알키닐 에스테르[예: (C_2-C_6)알키닐 에스테르 (예: 에티닐 에스테르, 프로피닐 에스테르 등)]; 하나 이상의 적합한 치환체(들)를 가질 수 있는 아르(저급)알킬 에스테르[예: 1개 내지 4개의 저급 알콕시, 할로겐, 니트로, 하이드록시, 저급 알킬, 페닐 또는 할로(저급)알킬을 가질 수 있는 페닐(저급)알킬 에스테르(예: 벤질 에스테르, 4-메톡시벤질 에스테르, 4-클로로벤질 에스테르, 4-니트로벤질 에스테르, 펜에틸 에스테르, 트리틸 에스테르, 벤질히드릴 에스테르, 비스(메톡시페닐)메틸 에스테르, 3,4-디메톡시벤질 에스테르, 4-하이드록시-, 3,5-디-3급-부틸벤질 에스테르, 4-트리플루오로메틸벤질 에스테르 등)]; 하나 이상의 적합한 치환체(들)를 가질 수 있는 아릴 에스테르[예: 1개 내지 4개 저급 알킬, 또는 할로겐을 가질 수 있는 페닐 에스테르(예: 페닐 에스테르, 4-클로로페닐 에스테르, 톨릴 에스테르, 4-3급-부틸페닐 에스테르, 크실릴 에스테르, 메시틸 에스테르, 쿠메닐 에스테르 등)]; 저급 알킬을 가질 수 있는 사이클로알킬옥시카보닐옥시 (저급)알킬 에스테르(예: 사이클로펜틸옥시카보닐옥시메틸 에스테르, 사이클로헥실옥시카보닐옥시메틸 에스테르, 사이 클로헵틸옥시 카보닐옥시 메틸 에스테르, 1-메틸사이클로헥실옥시 카보닐옥시 메틸 에스테르, 1-(또는 2)-[사이클로펜틸옥시카보닐옥시]에틸 에스테르, 1-(또는 2-)-[사이클로헥실옥시카보닐옥시]에틸 에스테르, 1-(또는 2-)-사이클로헵틸옥시카보닐옥시]에틸 에스테르 등), 등]; (5-(저급)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)(저급)알킬 에스테르(예: (5-메틸-2-옥소-(1,3-디옥솔-4-일)메틸 에스테르, (5-에틸-2-옥소-(1,3-디옥솔-4-일)메틸 에스테르, (5-프로필-2-옥소-(1,3-디옥솔-4-일)메틸 에스테르, 1-(또는 2-)(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)에틸 에스테르, 1-(또는 2-)(5-에틸 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)에틸 에스테르, 1-(또는 2-)(5-프로필 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)에틸 에스테르, 등]; 또는 기타 유사한것, 여기서 하나 이상의 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬 에스테르, 저급 알카노일옥시(저급)알킬 에스테르, 아르(저급)알킬 에스테르, 저급 알킬을 가질 수 있는 사이클로알킬옥시카보닐옥시(저급)알킬 에스테르, 고급 알킬 에스테르 및 [5-(저급) 알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](저급) 알킬 에스테르가 바람직하며; 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, 부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 헥실 에스테르, 벤질 에스테르, 4-트리플루오로메틸벤질 에스테르, 4-클로로벤질 에스테르, 아다만틸 에스테르, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 에스테르, (1-사이 클로헥실옥시카보닐옥시)에틸 에스테르 및 피발로일옥시메틸 에스테르가 더욱 바람직하다.

적합한 " 저급 알카닐-일리덴" 은 예를 들면, 메틴, 1-에타닐-2-일리덴, 1-프로파닐-3-일리덴, 2-메틸-1-프로파닐-3-일리덴, 7-펜타닐-5-일리덴, 1-헥사닐-6-일리덴 등과 같은 직쇄 또는 측쇄를 포함할 수 있고, (C_1-C_4)알카닐-일리덴이 바람직하며, 메틴이 더욱 바람직하다.

적합한 " 저급 알킬렌" 은 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 메틸 메틸렌, 1-에틸에틸렌, 2-에틸프로필렌 등과 같은 직쇄 또는 측쇄를 포함할 수 있고 (C_1-C_4)알킬렌이 바람직하며, 메틸렌, 에틸렌 및 트리메틸렌이 더욱 바람직할 수 있다.

적합한 " 저급 알케닐렌" 은 탄소수 2 내지 6인 직쇄 또는 측쇄일 수 있고, 예를 들면 비닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 1 또는 2 또는 3-펜테닐렌, 1 또는 2 또는 3-헥세닐렌, 메틸 비닐렌, 에틸 비닐렌, 1 또는 2 또는 3-메틸프로페닐렌, 1 또는 2 또는 3-에틸프로페닐렌, 1 또는 2 또는 3 또는 4-메틸-1 또는 2-부테닐렌 등이다.

적합한 " 아미노 보호 그룹" 은 하기 기술되는 아실 그룹, 통상적인 보호 그룹, 예를 들면 적합한 치환체(들)을 1개 내지 3개 가질 수 있는 아르(저급)알킬(예: 벤질, 펜에틸, 1-페닐에틸, 벤즈히드릴, 트리틸 등), [5-(저급)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일] (저급)알킬 [예: (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 등]; 그밖의 같은 것을 포함한다.

적합한 " 아실 그룹" 및 " 아실" 은 지방족 아실, 방향족 아실, 아릴 지방족 아실 및 카복실산, 카르본산, 카르밤산, 설폰산등으로 부터 유도된 헤테로사이클릭-지방족 아실 등을 포함할 수 있다.

상기 " 아실 그룹" 의 적합한 예는 하기와 같다.

지방족 아실, 예를 들면, 저급 또는 고급 알카노일(예: 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 2-메틸프로파노일, 펜타노일, 2,2-디메틸프로파노일, 헥사노일, 헵타노일, 옥타노일, 노타노일, 데카도일, 운데카노일, 도데카노일, 트리데카노일, 테트라데카노일, 펜타데카노일, 헥사데카노일, 헵타데카노일, 옥타데카노일, 노난데카노일, 이코사노일, 등);

저급 또는 고급 알콕시카보닐(예: 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, t-부톡시카보닐, t-펜틸옥시카보닐, 헵틸옥시카보닐 등);

저급 또는 고급 알킬설포닐(예: 메틸설포닐, 에틸 설포닐 등);

저급 또는 고급 알콕시설포닐(예: 메톡시설포닐, 에톡시 설포닐 등); 등;

방향족 아실, 예를 들면, 아로일(예: 벤조일, 톨루오일, 나프토일, 등); 아르(저급)알카노일(예: 페닐(C_1-C_6)알카노일(예: 페닐아세틸, 페닐프로파노일, 페닐부타노일, 페닐이소부타노일, 페닐펜타노일, 페닐헥사노일 등), 나프틸(C_1-C_6)알카노일(예: 나프틸아세틸, 나프틸프로파노일, 나프틸부타노일 등), 등];

아르(저급)알케노일[예: 페닐(C_3-C_6)알케노일(예: 페닐프로페노일, 페닐부테노일, 페닐메타크릴오일, 페닐펜테노일, 페닐헥세노일, 등), 나프틸(C_3-C_6)알케노일(예: 나프틸프로페노일, 나프틸부테노일, 등)등];

아르(저급)알콕시 카보닐[예: 페닐(C_1-C_6)알콕시 카보닐(예: 벤질옥시 카보닐, 등)등];

아릴옥시카보닐(예: 펜옥시 카보닐, 나프틸옥시카보닐, 등);

아릴옥시(저급)알카노일(예: 펜옥시아세틸, 펜옥시프로피오닐, 등);

아릴카바모일(예: 페닐카바모일, 등); 아릴티오카바모일(예: 페닐티오카바모일, 등);

아릴글리옥실오일(예: 페닐글리옥실오일, 나프틸글리 옥시오일, 등);

1개 내지 4개의 저급 알킬을 가질 수 있는 아릴설포닐(예: 페닐설포닐, p-톨루일설포닐, 등); 등;

헤테로사이클릭 아실, 예를 들면

헤테로사이클릭카보닐;

헤테로사이클릭(저급)알카노일(예: 헤테로사이클릭 아세틸, 헤테로사이클릭 프로파노일, 헤테로사이클릭부타노일, 헤테로사이클릭펜타노일, 헤테로사이클릭 헥사노일 등);

헤테로사이클릭(저급)알케노일(예: 헤테로사이클릭프로페노일, 헤테로사이클릭 부테노일, 헤테로사이클릭 펜테노일, 헤테로사이클릭 헥세노일, 등);

헤테로사이클릭 글리옥실오일; 등;

여기서, 전술한 용어 " 헤테로사이클릭카보닐" , " 헤테로사이클릭(저급)알킬" , " 헤테로사이클릭(저급)알케노일" 및 " 헤테로사이클릭글리옥실오일" 에서 적합한 " 헤테로사이클릭 잔기" 는 좀더 상세하게는 산소, 황, 질소 원자 등과 같은 1개 이상의 헤테로-원자를 함유한 포화 또는 불포화 일환 또는 다환 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다.

또한, 특히 바람직한 헤테로사이클릭 그룹은

질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유한 불포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5- 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 피롤릴, 피로리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 디하이드로피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴(예 : 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴 등), 테트라졸릴(예: 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴 등)등;

질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5- 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 피롤리디닐, 이미다졸릴디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 등;

질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 디하이드로 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 퀴녹살리닐, 디하이드로퀴녹사리닐, 벤조트리아졸릴 등;

산소 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 3 내지 8-원 (더욱 바람직하게는 5-또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴(예: 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 등)등;

산소 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유한 포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 모르폴리닐, 시드노닐 등;

산소 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴 등;

황 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5 또는 6-원)헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴(예: 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 등) 디하이드로 티아지닐 등;

황 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5 또는 6-원)헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 티아졸릴디닐 등,

황 원자(들) 1개 내지 2개를 함유하는 불포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 티에닐, 디하이드로디티이닐, 디하이드로디티오닐 등;

황 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 등;

산소 원자를 함유하는 불포화 3 내지 8-원 (더욱 바람직하게는 5 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 푸릴, 등;

산소 원자 및 황 원자(들) 1개 내지 2개 함유하는 불포화 3 내지 8-원 (더욱 바람직하게는 5 또는 6-원) 헤테로 모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 디하이드로옥시티이닐, 등;

황 원자(들) 1개 내지 2개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 벤조티에닐, 벤조디티이닐 등;

산소 원자 및 황 원자(들) 1개 내지 2개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면 벤즈옥사티이닐, 등; 기타 이와 같은 것일 수 있다.

전술한 아실 잔기는 1 내지 10개의, 동일하거나 상이한 적합한 치환체(들), 예를 들면

저급 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 등);

저급 알콕시(예: 메톡시, 에톡시, 프로폭시 등);

저급 알킬티오(예: 메틸티오, 에틸티오, 등);

저급 알킬아미노(예: 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필 아미노, 등);

사이클로(저급)알킬[예: 사이클로(C_3 - C_6)알킬(예: 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 등]);

사이클로(저급)알케닐[예: 사이클로(C_3 - C_6)알케닐(예: 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 등);

할로겐(예: 불소, 염소, 브롬, 요오드); 아미노; 전술한 바와 같은 아미노 보호성 그룹; 하이드록시; 이후 기술되는 보호성 하이드록시; 시아노; 니트로; 카복시, 전술한 바와 같은 보호된 카복시; 설포; 설파모일; 이미노; 옥소;

아미노(저급)알킬(예: 아미노메틸, 아미노에틸 등); 카바모일옥시; 하이드록시(저급)알킬(예: 하이드록시메틸, 1, 2-하이드록시에틸, 1 또는 2 또는 3-하이드록시프로필, 등) 등이다.

적합한 " 보호된 하이드록시" 는 전술한 아실, 1개 이상의 치환체(들)을 가질 수 있는 페닐(저급)알킬(예: 벤질, 4-메톡시벤질, 트리틸, 등), 삼치환된 실릴[예: 트리(저급)알킬실릴(예: 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 등)등], 테트라하이드로 피라닐 등이다.

더욱 바람직한 " 아미노 보호성 그룹" 의 예는 저급 알콕시카보닐 또는 아르(저급)알콕시카보닐이고 가장 바람직한 것은 t-부톡시카보닐 또는 벤질옥시카보닐이다.

" 1개 이상의 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌" 이란 용어에서 적합한 " 저급 알킬렌" 은 상기 예시한 것중 하나를 의미한다.

" 1개 이상의 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌" 이란 용어에서 " 적합한 치환체(들)" 은

저급 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 1-펜틸, 헥실, 등);

저급 알콕시(예: 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로 폭시, 이소부톡시, t-부톡시, 펜틸옥시, 네오펜틸옥시, 1-펜틸옥시, 헥실옥시, 등);

저급 알케닐[예: (C_2 - C_6) - 알케닐(예: 비닐, 1-프로페닐, 알릴, 1-메틸알릴, 1 또는 2 또는 3-부테닐, 1 또는 2 또는 3 또는 4-펜테닐, 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5-헥세닐 등)];

저급 알키닐[예: (C_2 - C_6)알키닐(예: 에티닐, 1-프로피닐, 프로파르길, 1-메틸 프로파르길, 1-에틸 프로파르길, 1 또는 2 또는 3-부티닐, 1 또는 2 또는 3 또는 4-펜티닐, 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 헥세닐, 등);

모노 (또는 디 또는 트리) 할로(저급)알킬(예: 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리디플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리플로로메틸, 브로모메틸, 디브로모메틸, 트리브로모메틸, 1 또는 2-플루오로에틸, 1 또는 2-브로모에틸, 1 또는 2-클로로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸 등);

할로겐(예: 염소, 브롬, 불소, 요오드); 카복시; 전술한 보호된 카복시; 하이드록시; 전술한 보호된 하이드록시;

아릴(예: 페닐, 나프틸 등);

전술한 헤테로사이클릭 그룹[예: 질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유한 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 디하이드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 퀴녹살리닐, 디하이드로퀴녹사리닐, 벤조트리아졸릴 등]; 등);

아르(저급)알킬, 예를 들면 페닐(저급)알킬(예: 벤질, 펜에틸, 페닐프로필, 등);

하나 이상(바람직하게는 1개 내지 4개)의 저급 알콕시, 할로겐, 시아노, 할로(저급)알킬, 저급 알킬렌 디옥시 등과 같은 하나 인상의 적합한 치환체(들)을 갖는 아르(저급)알킬;

카복시(저급)알킬; 보호된 카복시(저급)알킬; 니트로; 아미노;

보호된 아미노, 즉 전술한 " 아미노 보호성 그룹" 에 의해 보호된 아미노, 바람직하게는 아실아미노, 여기서 아실 잔기는 전술한 " 아실" , 예를 들면 지방족 아실 아미노, 예를 들면 저급 또는 고급 알카노일(예: 포르밀 아미노, 아세틸 아미노, 프로파노일 아미노, 부타노일 아미노, 2-메틸프로파노일 아미노, 펜타노일 아미노, 2,2-디메틸프로파노일 아미노, 헥사노일 아미노, 헵타노일 아미노, 옥타노일 아미노, 노나노일 아미노, 데카노일 아미노, 운데카노일 아미노, 도데카노일 아미노, 트리데카노일 아미노, 테트라데카노일 아미노, 펜타데카노일 아미노, 헥사데카노일 아미노, 헵타데카노일 아미노, 옥타데카노일 아미노, 노나데카노일 아미노, 이코사노일 아미노, 등), 사이클로(저급)알킬 카보닐아미노[예: 사이클로(C_3-C_6)알킬카보닐아미노(예: 사이클로프로필카보닐아미노, 사이클로부틸카보닐아미노, 사이클로펜틸카보닐아미노, 사이클로헥실카보닐아미노 등)], 저급 또는 고급 알콕시카보닐아미노(예: 메톡시카보닐아미노, 에톡시카보닐아미노, t-부톡시카보닐아미노, 펜틸옥시카보닐아미노, 헵틸옥시카보닐아미노 등), 저급 알콕시(저급)알카노일아미노(예: 메톡시아세틸아미노, 2- 또는 3-메톡시프로피오닐아미노, 에톡시아세틸아미노, 2- 또는 3-에톡시프로피오닐아미노 등), 저급알키닐카보닐아미노[예: (C_2-C_6)알키닐카보닐아미노(예: 프로파길카보닐아미노, 1-메틸프로파르길카보닐아미노, 1- 또는 2- 또는 3-부티닐카보닐아미노 등), 저급 또는 고급 알킬 설포닐아미노(예: 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노, 프로필설포닐아미노, n-부틸설포닐아미노, sec-부틸설포닐아미노, t-부틸설포닐아미노, n-펜틸설포닐아미노, neo-펜틸설포닐아미노, 헥실설포닐아미노 등), 저급 또는 고급 알콕시설포닐아미노(예: 메톡시설포닐아미노, 에톡시설포닐아미노 등), 하나 이상(바람직하게는 1 내지 3개) 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 아로일아미노(예: 벤조일아미노, 톨루오일아미노, 나프토일아미노, 2- 또는 3- 또는 4-하이드록시벤조일아미노, 2- 또는 3- 또는 4-메톡시벤조일아미노, 2- 또는 3- 또는 4-클로로벤조일아미노, 페닐벤조일아미노 등), 아르(저급)알카노일아미노[예: 페닐(C_1-C_6)알카노일아미노(예: 페닐아세틸아미노, 페닐프로파노일 아미노, 페닐부타노일아미노, 페닐이소부타노일아미노, 펜타노일아미노, 페닐헥사노일 아미노 등), 나프틸(저급)알카노일아미노(예: 나프틸아세틸아미노, 나프틸프로파노일아미노, 나프틸부타노일아미노 등), 등],

아르(저급)알케노일 아미노[예: 페닐(C_3-C_6)알케노일 아미노(예: 페닐프로페노일 아미노, 페닐부테노일 아미노, 페닐 메타크릴오일 아미노, 페닐프로페노일 아미노, 페닐부테노일 아미노, 페닐메타크릴오일 아미노, 페닐펜테노일 아미노, 페닐헥세노일 아미노, 등), 나프틸(C_3-C_6)알케노일아미노(예: 나프틸프로페노일 아미노, 나프틸부테노일 아미노, 등)등],

아르(저급)알콕시카보닐아미노[예: 페닐(C_1-C_6) 알콕시카보닐아미노(예: 벤질옥시카보닐아미노, 펜에틸옥시카보닐아미노, 등)등],

아릴옥시카보닐아미노(예: 펜옥시카보닐아미노, 나프틸옥시카보닐아미노, 등),

아릴옥시(저급)알카노일아미노(예: 펜옥시아세틸아미노, 펜옥시프로피오닐아미노, 등),

아릴카바모일아미노(예: 페닐카바모일아미노, 등);

아릴티오카바모일아미노(예: 페닐티오카바모일아미노, 등);

아릴글리옥실오일아미노(예: 페닐글리옥실오일아미노, 나프틸글리옥시오일아미노, 등);

아릴설포닐아미노(예: 페닐설포닐아미노, p-톨릴설포닐아미노, 등), 등일 수 있다.

디(저급)알킬아미노(예: 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디이소프로필아미노, 에틸메틸아미노, 이소프로필메틸아미노, 에틸메틸아미노, 에틸프로필아미노, 등);

하이드록시(저급)알킬; 보호된 하이드록시(저급알킬); 전술한 아실; 시아노; 머캅토; 옥소; 저급 알킬티오(저급)알킬(예: 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 프로필티오에틸, 이소프로필티오에틸, 부틸티오메틸, 메틸티오에틸,에틸티오에틸 등);

아릴티오(저급)알킬(예: 페닐티오메틸, 페닐티오에틸 등); 아릴설포닐(저급)알킬(예: 페닐설포닐메틸, 페닐설포닐에틸, p-톨릴설포닐메틸, p-톨릴설포닐에틸 등);

저급 알킬설포닐(저급)알킬(예: 메틸설포닐메틸, 에틸설포닐메틸, 프로필설포닐메틸 등);

아실 잔기가 전술한 " 아실" 일 수 있는 아실아미노(저급)알킬[예: 아릴설포닐아미노(저급)알킬(예: 페닐설포닐아미노메틸, 페닐설포닐아미노에틸, p-톨릴설포닐아미노메틸, p-톨릴설포닐에틸 등),

저급 알킬설포닐아미노(저급)알킬(예: 메틸설포닐아미노메틸, 에틸설포닐아미노메틸, 프로필설포닐아미노메틸, 부틸설포닐아미노메틸, t-부틸설포닐아미노메틸, 펜틸설포닐아미노에틸, 등), 등];

저급 알킬카보닐(저급)알킬(예: 메틸카보닐메틸, 에틸카보닐메틸, 프로필카보닐메틸, 등);

아로일(저급)알킬(예: 벤조일메틸, 나프토일메틸, 톨루오일메틸, 아니솔메틸, 등);

헤테로사이클릭(저급)알킬, 예를 들면, 상기 예시한 헤테로사이클릭 그룹을 갖는 (저급)알킬[예: 질소원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹을 갖는(C_1-C_6)알킬 예를 들면, 인돌릴 에틸, 이소인돌릴에틸, 인돌리닐메틸, 인돌리지닐에틸, 벤즈이미다졸릴메틸, 퀴놀릴에틸, 디하이드로퀴놀릴메틸, 이소퀴놀릴에틸, 인다졸릴에틸, 퀴녹살리닐 에틸, 디하이드로퀴녹사리닐메틸, 벤조트리아졸릴에틸 등;

저급 알킬 설파모일(저급)알킬(예: 메틸설파모일메틸, 에틸설파모일메틸, n-프로필설파모일메틸, 이소프로필설파모일메틸, n-부틸설파모일메틸, t-부틸설파모일메틸, 메틸설파모일 에틸 등);

아릴설파모일(저급)알킬(예: 페닐설파모일메틸, 톨릴 설파모일메틸, 페닐설파모일에틸, 나프틸설파모일메틸 등);

저급 알킬카바모일(저급)알킬(예: 메틸카바모일메틸, 에틸카바모일메틸, n-프로필카바모일메틸, 이소프로필카바모일메틸, n-부틸카바모일메틸, t-부틸카바모일메틸, 메틸카바모일에틸 등);

아릴카바모일(저급)알킬(예: 페닐카바모일메틸, 톨릴 카바모일메틸, 페닐카바모일에틸, 나프틸카바모일메틸, 등);

하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 아르(저급)알킬카바모일[예: 1개 내지 3개의 저급 알콕시를 가질 수 있는 페닐(C_1-C_6)알킬카바모일(예: 2-메톡시펜에틸카바모일, 3-메톡시펜에틸카바모일, 4-메톡시펜에틸카바모일, 등)등], 이중에서 (C_1-C_6)알킬; (C_2-C_6)알케닐; (C_2-C_6)알키닐; 페닐; 페닐(C_1-C_6)알킬; 1개 내지 4개의 (C_1-C_6)알콕시, 할로(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알킬렌 디옥시를 갖는 페닐(C_1-C_6)알킬; 1개 내지 4개 질소 원자(들)을 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹을 갖는 (C_1-C_6)알킬; 시아노; 아미노; (C_1-C_6)알카노일아미노; 1개 내지 3개 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, 할로겐 또는 페닐을 가질 수 있는 아로일아미노; 사이클로(C_3-C_6)알킬카보닐아미노; (C_1-C_6)알콕시 (C_1-C_6)알킬카보닐아미노; (C_2-C_6)알키닐카보닐아미노; (C_1-C_6)알킬설포닐아미노; 페닐설포닐아미노; 페닐(C_1-C_6)알킬카바모일이 바람직하며;

메틸, 에틸, 비닐, 에티닐, 시아노, 페닐, 펜에틸, 2-메톡시펜에틸, 3-메톡시펜에틸, 4-메톡시펜에틸, 3,4-디메톡시

펜에틸, 3-트리플루오로메틸펜에틸, 3,4-메틸렌디옥시펜에틸, 2-인돌릴에틸, 4-메톡시펜에틸카바모일, 페닐설포닐아미노, n-부틸설포닐아미노메틸, 벤조일아미노, 아미노, 아세틸아미노, p-하이드록시벤조일아미노, p-메톡시 벤조일아미노, p-클로로벤조일아미노, n-부타노일아미노, 사이클로프로필카보닐아미노, n-메톡시프로피오닐아미노, 비페닐카보닐아미노 및 프로파르길카보닐아미노가 더욱 바람직하다.

적합한 "N-함유 헤테로사이클릭 그룹"은 적어도 질소 원자를 함유하고 산소, 황 원자 등과 같은 다른 헤테로-원자를 또한 함유할 수 있는 포화 또는 불포화 일환 또는 다환 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다.

또한, 특히 바람직한 N-함유 헤테로사이클릭 그룹은

질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유한 불포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5- 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 디하이드로피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴(예: 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴 등), 테트라졸릴(예: 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴 등)등;

질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5- 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 피롤리디닐, 이미다졸릴디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 등;

질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴(예: 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀릴 등), 디하이드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 퀴녹살리닐, 디하이드로퀴녹사리닐, 벤조트리아졸릴 등;

산소 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 3 내지 8-원 (더욱 바람직하게는 5-또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴(예: 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 등)등;

산소 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유한 포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 모르폴리닐, 시드노닐 등;

산소 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴 등;

황 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5 또는 6-원)헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴(예: 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 등), 디하이드로티아지닐 등;

황 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 포화 3 내지 8-원(더욱 바람직하게는 5 또는 6-원) 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐 등;

황 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 등 같은 헤테로사이클릭 그룹일 수 있으며,

1개 내지 4개의 질소 원자(들)를 함유하는 포화 5 또는 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 1개 내지 4개의 질소원자(들)을 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹, 또는 1개 내지 2개 산소 원자(들) 및 1개 내지 3개의 질소 원자(들)을 함유하는 포화 5 또는 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹이 바람직하며;

피페리딜, 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 1,2,3,4-테트라 하이드로퀴놀릴이 더욱 바람직하다.

"하나 이상의 치환체를 가질 수 있는 N-함유 사이클로(저급)알킬" 이란 용어에서 적합한 "N-함유 사이클로(저급)알킬" 은 1개 내지 3개 질소 원자(들)을 함유할 수 있는 3 내지 8-원 사이클로알킬, 예를 들면, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐 등을 포함할 수 있다.

"하나 이상의 치환체를 가질 수 있는 N-함유 사이클로(저급)알킬" 이란 용어에서 "적합한 치환체" 는 전술한 옥소, 아미노 보호성 그룹을 포함할 수 있다.

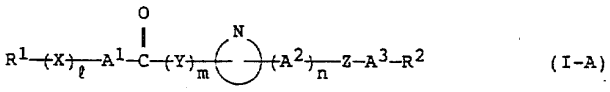
각각 "하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌, 저급 알카닐-일리덴 또는 저급 알케닐렌" 이란 용어에서 적합한 "적합한 치환체(들)" 은 저급알킬 또는 옥소를 포함할 수 있다.

각각 "하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 N-함유 헤테로사이클릭 그룹" 이란 용어에서 적합한 "적합한 치환체(들)" 은 저급 알킬, 페닐, 할로겐 또는 옥소를 포함할 수 있다.

적합한 "저급 알키닐렌" 은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들면 에티닐렌, 2-프로피닐렌, 2- 또는 3-부티닐렌, 2- 또는 3- 또는 3-펜티닐렌 또는 2- 또는 3- 또는 4- 또는 5-헥시닐렌을 포함할 수 있다.

전술한 일반식(I)에서, 하기 화합물(I-A)이 바람직하다.

화합물(I-A) :



(I-A)

상기식에서,

R^1 은 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있고 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 가질 수 있는 3 내지 8원 사이클로 알킬이고,

R^2 는 카복시 또는 에스테르화된 카복시이며,

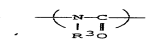
A^1 은 각각 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌, 저급 알카닐-일리덴 또는 저급 알케닐렌이고,

A^2 는 저급 알킬렌이며,

A^3 는 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급알킬렌이고,  은 식  (여기서, 은 하나 이상의 치환체(들)을 가질 수 있고 질소 원자(들) 1개 내지 4개를 함유한 3 내지 8원 헤테로모노사이클릭 그룹, 하나 이상의 치환체(들)을 가질 수 있고 질소원자(들) 1개 내지 4개를 함유한 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹 또는 하나 이상의 치환체(들)을 가질 수 있고 산소 원자(들) 1개 내지 2개 및 질소 원자(들) 1개 내지 3개를 함유한 포화 3 내지 8-원 헤테로모노사이클릭 그룹이다)의 그룹이며,

X는 O, S 또는 NH이고,

Y는 NH이며,

Z는  , 또는  (여기서, R^3 는 수소 또는 저급 알킬이다)이고,

ℓ은 0 또는 1인 정수이고,

m은 0 또는 1인 정수이며,

n은 0 또는 1인 정수이고,

더욱 바람직하게는,

R^1은 1개 또는 2개의 옥소를 가질 수 있는 피페리딜 또는 [5-(저급)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](저급)알킬이고, 은 피페리딜, 모르폴리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 또는 피롤리디닐이며,

A^3은 (C_1-C_6)알킬; (C_2-C_6)알케닐: (C_2-C_6)알키닐; 페닐; 페닐(C_1-C_6)알킬; 1개 내지 4개의 (C_1-C_6)알콕시를 갖는 페닐 (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알킬렌 디옥시; 질소원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹을 갖는 (C_1-C_6)알킬; 시아노; 아미노; (C_1-C_6)알카노일아미노; 1개 내지 3개의 하이드록시(C_1-C_6) 알콕시, 할로겐 또는 페닐을 가질 수 있는 아로일아미노; 사이클로(C_3-C_6)알킬카보닐아미노; (C_1-C_6)알콕시(C_1-C_6)알킬카보닐아미노; (C_2-C_6)알키닐카보닐아미노; (C_1-C_6)알킬 설포닐아미노; 페닐설포닐아미노 및 페닐(C_1-C_6)알킬카바모일로 이루어진 그룹에서 선택되는 적합한 치환체(들) 1개 내지 3개를 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,

R^2, R^3, A^1, A^2, X, Y 및 Z는 각각 상기에서 정의된 바와 같으며,

ℓ은 정수 0이고,

m은 정수 0이며,

n은 정수 0인 화합물(I-A)이고,

훨씬 더 바람직하게는

R^1은 피페리디닐이고,

A^1은 저급 알킬렌 또는 저급 알카닐-일리덴이며,

A^3는 저급 알킬, 저급 알키닐 또는 저급 알카노일아미노를 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,



Z는 이고,

R^2, R^3, A^2, Y, ℓ, m 및 n은 각각 상기 정의된 바와 같은 화합물(I-A)이며,

훨씬 더 바람직하게는

R^1은 피페리디닐이고,

A^1은 저급 알킬렌 또는 저급 알카닐-일리덴이며,

A^3는 저급 알킬, 저급 알키닐 또는 저급 알카노일아미노를 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,

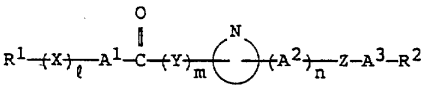


Z는 이고,

R^2, R^3, A^2, Y, ℓ, m 및 n은 각각 상기 정의된 바와 같은 화합물(I-A)이다.

전술한 일반식(I)에서, 하기 화합물(I-B)가 또한 바람직하다.

화합물(I-B) :



(I-B)

상기 식에서,

R^1은 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 N-함유 사이클로알킬이고,

R^2는 카복시 또는 에스테르화된 카복시이며,

A^1은 각각 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급 알킬렌, 저급 알카닐-일리덴 또는 저급 알케닐렌이고,

A^2는 저급 알킬렌이며,

A^3는 하나 이상의 적합한 치환체(들)을 가질 수 있는 저급알킬렌이고,



X는 0이고,

Y는 NH이며,

Z는  ,  또는 (여기서, R^3는 수소 또는 저급 알킬이다)이고,

ℓ은 1인 정수이며,

m은 0 또는 1인 정수이고,

n은 0 또는 1인 정수이며,

더욱 바람직하게는,

R^1은 각각 1개 또는 2개의 옥소를 가질 수 있는 피페리딜, 피페라지닐 또는 아제티디닐 또는 [5-(저급)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](저급)알킬이고,



A^3은 (C_1-C_6)알킬; (C_2-C_6)알케닐; (C_2-C_6)알키닐; 페닐; 페닐(C_1-C_6)알킬; 1개 내지 4개의 (C_1-C_6)알콕시, 할로(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알킬렌디옥시를 갖는 페닐(C_1-C_6)알킬, 질소원자(들) 1개 내지 4개를 함유하는 불포화 축합된 헤테로사이클릭 그룹을 갖는 (C_1-C_6)알킬; 시아노; 아미노; (C_1-C_6)알카노일아미노; 1개 내지 3개의 하이드록시, (C_1-C_6)알콕시, 할로겐 또는 페닐을 가질 수 있는 아로일 아미노; 사이클로(C_3-C_6)알카노일아미노; (C_1-C_6)알콕시 (C_1-C_6)알킬카보닐아미노; (C_2-C_6)알키닐카보닐아미노; (C_1-C_6)알킬설포닐아미노; 페닐설포닐아미노 및 페닐(C_1-C_6)알킬 카바모일로 이루어진 그룹에서 선택되는 적합한 치환체(들) 1개 내지 3개를 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,

R^2, R^3, A^1, A^2, X, Y, Z 및 ℓ은 상기 정의된 바와 같으며,

m은 정수 0이며,

n은 정수 0인 화합물(I-B)이고,

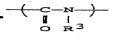
훨씬 더 바람직하게는

R^1은 피페리디닐이고,

A^1은 저급 알킬렌이며,

A^3는 저급 알킬, 저급 알키닐 또는 저급 알카노일 아미노를 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,



Z는  이고,

R^2, R^3, A^2, X, Y, ℓ, m 및 n은 각각 상기 정의된 바와 같은 화합물(I-B)이며,

훨씬 더 바람직하게는

R^1은 피페리딜이고,

A^1은 저급 알킬렌이며,

A^3는 저급 알킬, 저급 알키닐 또는 저급 알카노일아미노를 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,

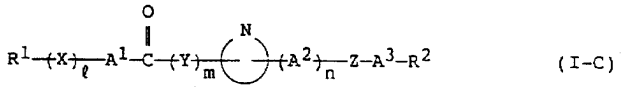


Z는 이고,

R^2, R^3, A^2, Y, X, ℓ, m 및 n은 각각 상기 정의된 바와 같은 화합물(I-B)이다.

전술한 화합물(I)에서, 하기 화합물(I-C)가 또다른 바람직한 화합물이다.

화합물(I-C):



(I-C)

R^1은 1개 또는 2개의 옥소를 가질 수 있는 피페리딜 또는 [5-(저급)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](저급)알킬이고,

R^2는 카복시 또는 에스테르화된 카복시이며,

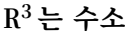
A^1은 저급 알카닐-일리덴 또는 저급 알케닐렌이고,

A^2는 저급 알킬렌이며,

A^3는 저급 알킬, 저급 알키닐 또는 저급 알카노일아미노를 가질 수 있는 저급 알킬렌이고,



Y는 NH이며,

Z는  (여기서, R^3는 수소이다)이고,

ℓ은 정수 0이며,

m은 정수 0 또는 1이고,

n은 정수 0 또는 1인 화합물(I-C)이며,

다른 바람직한 화합물은

A^3는 저급 알키닐 또는 저급 알카노일아미노를 갖는 수 있는 저급 알킬렌이고,



R^1, R^2, R^3, A^1, A^2, X, Y, Z 및 ℓ은 각각 상기 정의된 바와 같은 화합물(I-C)이다.

본 발명의 목적 화합물(I)의 제조방법은 다음에 상술된다.

[방법 1]

일반식(II)의 화합물 또는 카복시 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염과 일반식(III)의 화합물 또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염을 반응시켜 목적 화합물(1a) 또는 이의 염을 수득할 수 있다.

화합물(II)의 카복시 그룹에서 반응성인 적합한 유도체는 산 할라이드, 산 무수물, 활성화된 아미드, 활성화된 에스테르 등을 포함할 수 있다. 반응성 유도체의 적합한 예는 산 클로라이드; 산 아지드; 산과의 혼합된 산 무수물, 예를 들면, 치환된 인산[예: 디알킬인산, 페닐인산, 디페닐인산, 디벤질인산, 할로겐화된 인산등], 디알킬포스포레스산, 아황산, 티오황산, 황산, 설폰산[예: 메탄설폰산 등], 지방족 카복실산[예: 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 피발산, 펜탄산, 이소펜탄산, 2-에틸부티르산, 트리클로로아세트산등] 또는 방향족 카복실산[예: 벤조산등]; 대칭성 산 무수물; 이미다졸, 4-치환된 이미다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸, 테트라졸 또는 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸로 활성화된 아미드; 또는 활성화된 에스테르[예: 시아노메틸 에스테르, 메톡시메틸 에스테르, 디메틸이미노메틸[$(CH_3)_2N=C$-]에스테르, 비닐 에스테르, 프로파길 에스테르, p-니트로페닐 에스테르, 2,4-디니트로페닐 에스테르, 트리클로로페닐 에스테르, 펜타클로로 페닐 에스테르, 메실페닐 에스테르, 페닐아조페닐 에스테르, 페닐 티오 에스테르, p-니트로페닐 티오 에스테르, p-크레실 티오 에스테르, 카복시메틸 티오 에스테르, 피라닐 에스테르, 피리딜 에스테르, 피페리딜 에스테르, 8-퀴놀린 티오 에스테르, 등], 또는 N-하이드록시 화합물과의 에스테르[예: N,N-디메틸 하이드록시아민, 1-하이드록시-2-(1H)-피리돌, N-하이드록시석신이미드, N-하이드록시프탈이미드, 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 등]등이다. 이들 반응성 유도체는 사용될 화합물(II)의 종류에 따라서 임의로 선택될 수 있다.

적합한 화합물(II)의 염 및 이의 반응성 유도체는 화합물(I)에 대해 예시된 것을 의미한다.

화합물(III)의 아미노 그룹에서 적합한 반응성 유도체는 알데하이드, 케톤등과 같은 카보닐 화합물과 화합물(III)의 반응에 의해 형성된 시프스 염기 유형 이미노 또는 이의 토토머 엔아민 유형 이성체; 비스(트리메틸실린)아세트아미드, 모노(트리메틸실릴)아세트아미드, 비스(트리메틸실릴)우레아 등과 같은 실릴 화합물과 화합물(III)의 반응에 의해 형성된 실릴 유도체; 삼염화인 또는 포스겐과 화합물(III)의 반응에 의해 형성된 유도체 등을 포함할 수 있다.

화합물(III)의 적합한 염 및 이의 반응성 유도체는 화합물(I)에 대해 예시한 것을 의미할 수 있다.

반응은 통상적으로 물, 알콜[예: 메탄올, 에탄올 등], 아세톤, 디옥산, 아세토니트릴, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸산, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 또는 반응에 나쁜 영향을 주지 않는 임의의 다른 유기 용매와 같은 통상적인 용매에서 수행된다. 이들 통상적인 용매는 또한 물과의 혼합물로 사용될 수 있다.

이 반응에서, 화합물(II)가 유리산 형태 또는 이의 염 형태로 사용될 경우, 반응은 바람직하게는 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드; N-디사이클로헥실-N'-모르폴리노에틸카보디이미드; N-디사이클로헥실-N'-(4-디에틸아미노사이클로헥실)카보디이미드; N,N'-디에틸카보디이미드; N,N'-디이소프로필카보디이미드; N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드; N,N'-카보닐비스-(2-메틸이미다졸); 펜타메틸렌케텐-N-사이클로헥실이민; 에톡시아세틸렌; 1-알콕시-1-클로로에틸렌; 트리 알킬포스파이트; 에틸 폴리포스페이트; 이소프로필 폴리포스페이트; 포스포러스 옥시클로라이드(포스포릴 클로라이드); 삼상염화인; 티오닐 클로라이드; 옥살릴 클로라이드; 저급 알킬 할로포르메이트[예: 에틸 클로로프로메이트, 이소프로틸 클로로포르메이트 등]; 트리페닐포스핀; 2-에틸-7-하이드록시벤즈이속사졸리옴 염; 2-에틸-5-(m-설포페닐)이속사졸리움 하이드록사이드 내부분자 염; 1-(p-클로로벤젠설포닐옥시)-6-클로로-1H-벤조트리아졸; N,N-디메틸포름아미드와 티오닐 클로라이드, 포스겐, 트리클로로메틸 클로로포르메이트, 포스포러스 옥시클로라이드, 메탄설포닐 클로라이드등 과의 반응에 의해 제조된 소위 빌스미어 시약(Vilsmeier reagent)등과 같은 통상적인 축합제의 존재하에 수행된다.

반응은 또한 무기 또는 유기 염기, 예를 들면 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속 중탄산염, 트리(저급)알킬아민, 피리딘, N-(저급)알킬모르폴린, N,N-디(저급)알킬벤질아민 등의 존재하에 수행될 수 있다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상적으로 냉각 내지 가온하에서 수행된다.

[방법 2]

일반식(IV)의 화합물 또는 카복시 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염과 일반식(V)의 화합물 또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염을 반응시켜 목적 화합물(Ib)를 제조할 수 있다.

반응은 방법 1과 유사한 방식으로 수행될 수 있으므로 반응의 반응 유형 및 반응 조건(예: 반응성 유도체, 용매, 반응 온도 등]은 방법 1에 설명된 바와 같다.

[방법 3]

일반식(VII)의 화합물 또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염과 일반식(VI)의 화합물 또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염을 반응시켜 목적 화합물(Ic)를 제조할 수 있다.

반응은 방법 1과 유사한 방식으로 수행될 수 있으므로 반응의 반응 유형 및 반응 조건[예: 반응성 유도체, 용매, 반응 온도 등]은 방법 1에 설명된 바와 같다.

[방법 4]

일반식(Id)의 화합물 또는 이의 염의 아미노 보호성 그룹을 제거하여 목적 화합물(Ie) 또는 이의 염을 제조할 수 있다.

본 반응은 가수분해, 환원 등과 같은 통상적인 방법에 따라서 수행된다.

가수분해는 바람직하게는 루이스산을 포함하는 산 또는 염기의 존재하에 수행된다.

적합한 염기는 무기염기 및 유기염기, 예를 들면 알칼리 금속[예: 나트륨, 칼륨 등], 알칼리 토금속[예: 마그네슘, 칼슘 등], 이의 하이드록사이드 또는 탄산염 또는 중탄산염, 트리알킬아민[예: 트리메틸아민, 트리에틸아민 등], 피콜린, 1,5-디아자비사이클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 등을 포함할 수 있다.

적합한 산은 유기산[예: 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 등] 및 무기산[예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 염화수소, 브롬화수소 등]을 포함할 수 있다.

트리할로아세트산[예: 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 등]등과 같은 루이스 산을 사용하는 제거는 양이온 트래핑 제[예: 아니솔, 페놀 등]의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

반응은 통상적으로 물, 알콜[예: 메탄올, 에탄올 등], 메틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 반응에 나쁜 영향을 주지 않는 임의의 다른 유기 용매와 같은 통상적인 용매에서 수행된다. 액상 염기 또는 산이 또한 용매로서 사용될 수 있다. 반응 온도는 중요하지 않으며 반응은 통상적으로 냉각 내지 가온하에서 수행된다.

제거 반응에 적용가능한 환원 방법은 화학 환원 및 촉매 환원을 포함할 수 있다.

화학 환원에 사용되는 적합한 환원제는 금속[예: 주석, 아연, 철 등] 또는 금속 화합물[예: 염화크롬, 아세트산크롬 등] 및 유기산 및 무기산[예: 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔 설폰산, 염산, 브롬화수소산 등]이다.

촉매 환원에 사용되는 적합한 촉매는 백금 촉매[예: 백금판, 스폰지 백금, 백금 블랙, 콜로이드 백금, 산화백금, 백금선 등], 팔라듐 촉매[예: 스폰지 팔라듐, 팔라듐 블랙, 산화 팔라듐, 탄소상 팔라듐, 콜로이드 팔라듐, 황산 바륨상 팔라듐, 탄산바륨상 팔라듐 등], 니켈 촉매[예: 환원된 팔라듐, 산화 팔라듐, 라니 팔라듐 등], 코발트 촉매[예: 환원된 팔라듐, 라니 팔라듐 등], 철 촉매[예: 환원된 철, 라니첼 등], 구리촉매[예: 환원된 구리, 라니구리, 울만 구리 등]등과 같은 통상적인 것이다.

환원은 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, N,N-디메틸포름아미드 또는 이의 혼합물과 같은 반응에 나쁜 영향을 주지 않는 통상적인 용매에서 수행한다. 추가로, 화학 환원에 사용되는 전술한 산은 액체이며, 이들은 또한 용매로서 사용할 수 있다. 또한, 촉매 환원에 사용되는 적합한 용매는 전술한 용매 및 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란 등, 또는 이의 혼합물과 같은 다른 통상적인 용매일 수 있다.

이러한 환원의 반응 온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상적으로 냉각 내지 가온하에서 수행된다.

본 발명은 R^2에서 보호된 카복시가 카복시로 변환되는 경우를 본 발명의 영역내에 포함한다.

[방법 5]

화합물(If) 또는 이의 염을 카복시 보호 그룹의 제거 반응에 적용시켜 목적 화합물(Ig) 또는 이의 염을 제조할 수 있다.

본 반응은 전술한 방법 4와 유사한 방법으로 수행할 수 있으며, 따라서 본 반응의 반응 방식 및 반응 조건[예: 염기, 산, 촉매, 용매, 반응온도 등]은 방법 4에서 전술한 것이 인용될 수 있다.

[방법 6]

목적 화합물(Id) 또는 이의 염은 화합물(Ie) 또는 이의 염을 아미노 보호 반응으로 반응시켜 제조할 수 있다.

본 반응은 실시예에 기술된 방법 또는 이와 유사한 방법 같은 종래의 방법으로 제조할 수 있다.

[방법 7]

목적 화합물(If) 또는 이의 화합물은 화합물(Ig) 또는 이의 염을 카복시 보호 반응을 시켜 제조될 수 있다.

본 반응은 실시예에 기술된 방법 또는 이와 유사한 방법 같은 통상적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[방법 8]

목적 화합물(Ii) 또는 이의 염은 화합물(Ih) 또는 이의 염을 아미노 보호 그룹의 제거 반응에 적용시켜 제조할 수 있다.

본 반응은 전술한 방법 4와 유사한 방법으로 수행할 수 있으며, 따라서 본 반응의 반응방식 및 반응 조건(예: 반응성 유도체, 용매, 반응온도 등)은 방법 4에서 전술한 것이 인용될 수 있다.

[방법 9]

목적 화합물(Ih) 또는 이의 염은 화합물(Ii) 또는 아미노 그룹에서 이의 반응성 유도체, 또는 이의 염을 아실화 반응시켜 제조할 수 있다.

당해 아실화 반응에 사용되는 아실화제는 일반식 R^{10}-OH(X)의 화합물(여기서, R^{10}은 전술한 아실이다) 또는 이의 반응성 유도체, 또는 이의 염을 포함할 수 있다.

화합물(Ii)의 아미노 그룹에서의 적당한 반응성 유도체는 쉬프의 염기(Schiff's base) 형태의 이미노 또는 카보닐 화합물[예: 알데히드, 케톤 등]과 화합물(Ii)의 반응에 의해 형성되는 이의 토토머성 엔아민 형태의 이성체; 실릴 화합물[예: N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드, N-트리메틸실리아세트아미드 등]과 화합물(Ii)의 반응에 의해 형성되는 실릴 유도체; 삼염화인 또는 포스겐과 화합물(Ii)의 반응에 의해 형성되는 유도체 등을 포함할 수 있다.

일반식(X)의 적당한 반응성 유도체는 산 할라이드, 산무수물, 활성화된 에스테르 등을 포함할 수 있다. 적당한 예는 산 클로라이드; 산 아자이드; 예를 들어 치환된 인산(예: 디알킬인산, 페닐인산, 디페닐인산, 디벤질인산, 할로겐화 인산 등), 디알킬아인산, 아황산, 티오황산, 알칸설폰산(예: 메탄설폰산, 에탄설폰산 등), 황산, 알킬카본산, 지방족 카복실산(예: 피발산, 펜타노산, 이소펜타노산, 2-메틸부티르산, 트리클로로아세트산 등)과 같은 산을 갖는 혼합된 산 무수물; 방향족 카복실산(예: 벤조산 등); 대칭성 산 무수물; 이미다졸, 4-치환된 이미다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸 또는 테트라졸을 갖는 활성화된 아미드; 활성화된 에스테르(예: 시아노메틸 에스테르, 메톡시메틸 에스테르 디메틸이미노메틸[$(CH_3)_2{}^+N{=}CH-$] 에스테르, 비닐 에스테르, 프로파길 에스테르, p-니트로페닐 에스테르, 2,4-디니트로페닐 에스테르, 트리클로로페닐 에스테르, 펜타클로로페닐 에스테르, 메틸페닐 에스테르, 페닐라조페닐 에스테르, 페닐티오 에스테르, p-니트로페닐 티보에스테르, 피라닐 티보에스테르, 피리딜 티보에스테르, 피페리딜 티보에스테르, 8-퀴놀린 티오에스테르 등); N-하이드록시 화합물(예: N,N-디메틸하이드록실아민, 1-하이드록시-2-(1H)-피리돈, N-하이드록시석신이미드, N-하이드록시벤조트리아졸, N-하이드록시프탈이미드, 1-하이드록시-6-클로로-1H-벤조트리아졸)을 갖는 에스테르 등을 들수 있다. 이들 반응성 유도체는 사용되는 화합물(Ii)의 종류에 따라 이로부터 임의로 선택될 수 있다.

반응은 예를 들어 물, 아세톤, 디옥산, 아세토니트릴 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 또는 반응에 악영향을 주지 않는 임의의 다른 유기용매와 같은 통상의 용매 또는 이들의 혼합물 중에서 통상적으로 수행한다.

화합물(Ii)가 반응 중에서 유리산 형태 또는 이의 염 형태로 사용되는 경우 반응은, 예를 들어 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드; N-사이클로헥실-N'-모르폴리노에틸카보디이미드; N-사이클로헥실-N'-(4-디메틸아미노사이클로헥실)카보디이미드; N,N'-디이소프로필카보디이미드; N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드; N,N-카보닐-비스(2-메틸이미다졸); 펜타메틸렌케톤-N-사이클로헥실아민; 디페닐케텐-N-사이클로헥실이민; 에톡시아세틸렌; 1-알콕시-1-클로로에틸렌; 트리알킬 포스파이트; 이소프로필 폴로포스페이트; 포스포러스옥시클로라이드(포스포린클로라이드); 포스포러스트리클로라이드; 티보닐 클로라이드; 옥스아릴 클로라이드; 트리페닐포스파이트; 2-에틸-7-하이드록시벤즈이속사졸늄 염; 2-에틸-5-(m-설포페닐)이속사졸린 하이드록사이드 내부 분자염; 1-(p-클로로벤젠설포닐옥시)-6-클로로-1H-벤조트리아졸; 티오닐 클로라이드, 포스겐, 포스포러스 옥시클로라이드 등과 N,N-디메틸포름아미드의 반응에 의해 제조된 소위 빌스미어 시약의 존재하에 바람직하게 수행된다.

반응은 또한 예를 들어 알칼리 금속 중탄산염, 트리(저급)알킬아민, 피리딘, N-(저급)알킬모르포린, N,N-디(저급)알킬벤질아민 등과 같은 유기 또는 무기 염기의 존재하에 수행될 수 있다.

반응온도는 중요하지 않으며, 반응은 통상적으로 냉각 내지 가열하에 수행된다.

출발 화합물(IV) 및 (V)를 제조하기 위한 방법은 하기에서 상세하게 설명한다.

[방법 A]

목적 화합물(IX) 또는 이의 염은 화합물(II) 또는 카복시 그룹에서의 이의 반응성 유도체 또는 이의 염을 화합물(VIII) 또는 아미노 그룹에서의 이의 반응성 유도체 또는 이의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

본 반응은 전술한 방법 1과 유사한 방법으로 수행될 수 있으며, 따라서 본 반응의 반응 방식 및 반응 조건[예: 반응성 유도체, 용매, 반응온도 등]은 방법 1에서 언급한 것이 인용된다.

[방법 B]

목적 화합물(IV) 또는 이의 염은 화합물(IX) 또는 이의 염을 카복시 보호 그룹의 제거 반응에 적용시켜 제조할 수 있다.

본 반응은 전술한 방법 4와 유사한 방법으로 수행될 수 있으며, 따라서 본 반응의 반응방식 및 반응조건[예: 염기, 산, 촉매, 용매, 반응온도 등]은 방법 4에서 언급한 것이다.

본 발명은 R^1 중의 아미노 보호 그룹을 아미노로 전환시키는 경우를 발명의 범주내에 포함한다.

[방법 C]

목적 화합물(Va) 또는 이의 염은 화합물(6)을 산과 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물(6)은 다음과 같이 제조할 수 있다.

화합물(1)을 포르말린과 반응시켜 화합물(2)를 제조하고, 화합물(2)를 화합물(3)과 리파제-촉매화 반응시켜 화합물(4) 및 화합물(5)를 제조하고 화합물(5)를 수성 암모니아와 반응시켜 화합물(6)을 제조할 수 있다.

각 단계의 반응은 제법에 기술된 것 중 하나와 같은 통상의 방법으로 수행될 수 있다.

[방법 D]

목적 화합물(Vb) 또는 이의 염은 화합물(11)을 산과 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물(11)은 다음과 같이 제조될 수 있다.

화합물(7)을 화합물(8)과 반응(비티히 반응)시켜 화합물(9)를 제조하고, 화합물(9)를 화합물(10)과 반응시켜 화합물(11)을 제조할 수 있다.

각 단계의 반응은 제법에 기술된 하나와 같은 통상의 방법으로 수행될 수 있다.

상기 방법에 의해 수득되는 목적 화합물이 유리 형태인 경우, 이를 통상의 방법으로 염 형태로 전환시킬 수 있다. 한편, 목적 화합물(I)이 염 형태로 수득되는 경우에는 이를 또한 통상의 방법으로 유리 형태 또는 또 다른 형태로 전환시킬 수 있다.

방법 1 내지 9 및 A 내지 D에 의해 수득된 화합물은 예를들어 분쇄, 재결정, 칼럼 크로마토그래피, 재석출 등과 같은 통상의 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있다.

목적 화합물(I) 각각은 비대칭성 탄소원자 및 이중 결합으로 인한 광학이성체 및 기하이성체와 같은 하나 이상의 입체이성체를 포함할 수 있으며 이러한 이성체 및 이의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

다음으로 목적 화합물(I)의 유용성을 입증하기 위해 본 발명의 대표적 화합물(I)의 몇몇 약리학적 시험 데이타를 하기에서 제시한다.

[시험 1]

[아데노신 디포스페이트(ADP)에 의해 유발되는 혈소판 응집에 관한 효과시험 화합물]

(1) 실시예 21(3)의 화합물

[시험 방법]

ml당 3×10^8개의 혈소판을 함유하는 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)을 사람의 혈액으로부터 제조한다. 225㎕의 PRP에 25㎕의 약제 용액*을 첨가한 다음, 37℃에서 2분동안 교반한다. 상기 용액에 5㎕의 ADP(최종 농도 2.5㎛M)를 응집 유발-물질로서 첨가한다. 응집검출계(NBS HEMA-TRACER 801)를 사용하여 응집을 측정한다. 억제제(시험 화합물)의 활성은 IC_{100} 값 즉, 혈소판 응집의 완전한 억제에 요구되는 용량으로서 표현된다. 약제 용액*. . . 시험 화합물을 물에 용해시킨 것이다.

[시험 결과]

시험 화합물 IC_{100} (M)

(1) 1.0×10^{-6}

[급성 독성 시험]

[시험 화합물]

실시예 23(1)의 화합물의 유리 화합물

[시험 방법]

염수에 용해된 시험 화합물을 2주 동안 32mg/kg/일의 투여량으로 각각 5마리의 암컷 및 수컷 래트에 정맥내 투여한다.

[시험 결과]

시험 화합물을 2주 동안 32mg/kg/일의 투여량으로 투여해도 독성은 검출되지 않았다.

본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적 제제 형태, 예를 들어 고체, 반고체 또는 액체 형태로 사용될 수 있으며, 상기 조성물은 직장, 폐(경비 또는 경구 흡입), 코, 눈, 외부(국소), 경구 또는 비경구(경피, 정맥내 및 근육내) 투여 또는 흡입에 적합한 무기 또는 유기 담체 또는 부형제와의 부가 혼합물 중의 활성성분으로서 목적 화합물(I) 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염을 함유한다.

활성 성분은 예를 들어 정제, 환제, 알약, 캡슐제, 좌제, 크림, 연고, 에어로졸, 흡입용 분말, 용액, 유화액, 현탁액, 및 사용에 적합한 다른 형태를 위한 통상의 비독성이고 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합할 수 있다. 필요에 따라 또한, 보조제, 안정화제, 농후화제, 착색제 및 향료가 사용될 수 있다.

목적 화합물(I) 또는 약제학적으로 허용가능한 이의 염은 약제학적 조성물 중에 질병의 진행 또는 상태에 목적하는 효과를 나타내기에 충분한 양으로 포함된다.

본 발명의 약제학적 조성물은 당해 분야에서 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 필요한 경우 약제의 생체유용성을 향상시키기 위해 당해 분야에서 사용되는 기술을 본 발명의 약제학적 조성물에 적용시킬 수 있다.

조성물을 사람 또는 동물에 적용시킴에 있어서, 이를 정맥내(흡입 포함), 근육내, 폐 또는 경구 투여 또는 미터링한 용량 흡입기, 살포기 또는 건조 분말 흡입기로부터의 에어로졸을 포함하는 흡입에 의해 적용하는 것이 바람직하다.

치료학적 유효량의 목적 화합물의 복용량은 치료 대상인 환자 각자의 연령 및 상태에 따라 가변적이며 또한 이에 의존적이고 정맥내 투여의 경우 사람 또는

동물의 체중 1kg당 1일 복용량은 목적 화합물(I) 0.001 내지 l00mg, 근육내 투여의 경우 사람 또는 동물의 체중 1kg당 1일 복용량은 목적 화합물(I) 0.001 내지 100mg, 경구 투여의 경우 사람 또는 동물의 체중 1kg당 1일 복용량은 목적 화합물 (I) 0.001 내지 200mg이 사람 또는 동물의 전술한 질병의 예방 및/또는 치료를 위해 통상적으로 제공된다.

하기 제법 및 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 나열하기 위함이다.

[제법 1]

(1) N,N-디메틸포름아미드(20m1)중 (R)-에틸 니페코티네이트(1.86g), 3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피온산(3.04g) 및 1-하이드록시벤즈트리아졸 (1.60g)의 혼합물에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(2.16m1)를 0℃에서 교반하에 가한다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공증발시킨다. 잔사를($CHCl_3$: MeOH) = (100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (R)-에틸 1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피페리딘카복실레이트를 오일(4.01g)로서 수득한다.

IR(필름) : 2960, 2900, 2840, 1710, 1665, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.20 (1H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.48-1.88 (9H, m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.31-2.51 (3H, m), 2.62-3.12 (4H, m), 3.35-3.47 (1/2H, m), 3.65-3.85 (1H, m), 4.00-4.22 (4H, m), 4.56-4.69 (1/2H, m)

질량(m/z) : 397 (M^++1)

제법 1(1)과 유사한 방법으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) 에틸 1-[2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸]-3-피페리딘카복실레이트

IR(필름) : 2930, 2860, 1720, 1690, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46-1.94 (7H, m), 2.00-2.16 (1H, m), 2.40-2.59 (1H, m), 2.85-3.40 (4H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.73-3.98 (3H, m), 4.04-4.32 (2+1/2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.7Hz), 4.49-4.60 (1/2H, m), 5.12 (2H, s), 7.30-7.37 (5H, m)

질량(m/z) : 433 (M^++1)

(3) (R)-에틸 1-[3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐]-3-피페리딘카복실레이트

IR(필름) : 2980, 2920, 2840, 1715, 1690, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05-1.30 (5H, m), 1.40-1.88 (8H, m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.30-2.50 (3H, m), 2.70-3.10 및 3.35-3.47 (총 4H, m), 3.67-3.83 (1H, m), 3.98-4.21 및 4.55-4.66 (총 5H, m), 5.12 (2H, s), 7.29-7.37 (5H, m)

질량(m/z) : 431 (M^++1)

(4) 메틸 1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피롤리딘카복실레이트

IR(필름) : 3450, 1730, 1680, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.07-1.18 (2H, m), 1.453 (9H, s), 1.57-1.69 (3H, m), 1.63 (3H, s), 2.12-2.31 (3H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 3.02-3.20 (1H, m), 3.45-3.75 (7H, m), 4.05-4.15 (2H, m)

질량(m/z) : 369 (M^++1)

(5) 3-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]아미노피리딘

융점 : 152-153 °C

IR (누졸) : 1680, 1600cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.51 (1H, m), 1.61-1.75 (4H, m), 2.43 (2H, t, J=7.6Hz), 2.39-2.46 (2H, m), 4.03-4.14 (2H, m), 7.28 (1H, t, J=7.0Hz), 8.22 (1H, dd, J=5.7 및 2.3Hz), 8.32 (1H, dd, J=4.7 및 1.4Hz), 8.59 (1H, d, J=2.4Hz), 8.65 (1H, s)

질량(m/z) : 334 (M^++1)

(6) 에틸 (S)-1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐]-3-피페리딘카복실레이트

IR(필름) : 2930, 2860, 1720, 1680, 1635cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.23 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.53-1.74 (9H, m), 1.98-2.15 (1H, m), 2.32-2.51 (3H, m), 2.60-3.11 (4H, m), 3.68-3.86 (1H, m), 4.03-4.22 (4H, m)

질량(m/z) :397 (M^++1)

(7) N-[(R)-(1-벤질옥시카보닐)-3-피페리딜카보닐]-2(S)-3급-부톡시카보닐아미노-β-알라닌 에틸 에스테르

IR(필름) : 3320, 2975, 2930, 2860, 1700, 1680, 1660cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.23-1.32 (1H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.43 (9H, s), 1.47-1.67 (4H, m), 1.72-2.03 (2H, m), 2.23-2.40 (1H, m), 3.45-3.90 (4H, m), 4.13-4.25 (3H, m), 4.31-4.42 (1H, m), 5.16 (2H, d, J=6.7Hz), 7.36-7.39 (5H, m)

질량(m/z) :478 (M^++1)

(8) N-(3-피리딜)-3(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)-숙신암산 메틸 에스테르

IR(필름) : 2975, 1700, 1680, 1600cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.49 (9H, s), 2.77 (1H, dd, J=17.1 및 6.2Hz), 3.05 (1H, dd, J=17.1 및 4.4Hz), 3.74 (3H, s), 4.63-4.72 (1H, m), 5.91-6.00 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 8.11 (1H, dq, J=8.3 and 1.0Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.8 및 1.4Hz), 8.59 (1H, d, J=2.4Hz), 8.83-8.87 (1H, br)

질량(m/z) :324 (M^++1)

(9) N-[(3-피리딜)-2(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)]-숙신암산 에틸 에스테르

융점 : 134-135℃

IR (누졸) : 3300, 1720, 1680, 1665cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 2.96 (1H, dd, J=16.1 및 4.6Hz), 3.09 (1H, dd, J=16.1 및 5.2Hz), 4.24 (2H, q, J=7.1Hz), 4.58 (1H, dt, J=8.3 및 4.9Hz), 5.71-5.75 (1H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 8.13-8.20 (1H, m), 8.32-8.37 (1H, m), 8.43-8.47 (1H, m), 8.57-8.61 (1H, m)

질량(m/z) :338 (M^++1)

(10) N-[(3-피리딜)-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노)]-숙신암산 벤질 에스테르

IR(필름) : 2970, 1705, 1670cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.47 (9H, s), 2.83 (1H, dd, J=15.6 및 6.3Hz), 3.07 (1H, dd, J=17.1 및 4.7Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33 (5H, s), 8.07 (1H, dq, J=8.3 및 1.0Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.7 및 1.4Hz), 8.57 (1H, d, J=2.4Hz), 8.87 (1H, s)

질량(m/z) :400 (M^++1)

[제법 2]

(1) 메탄올(10m1), 테트라하이드로푸란(10m1) 및 물(10m1)의 혼합물중 (R)-에틸 1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피페 리딘카복실이트(1 .99g)의 용액을 수산화리튬(1.27g)에 0℃에서 교반하에 가한다. 주위 온도에서 1시간 교반한 후, 이 혼합물을 5% $KHSO_4$ 수용액으로 산성화하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물, 염소로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공 증발시켜 (R)-1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피페리딘 카복실산(3.34g)을 수득한다.

융점 : 102-104 °C

IR (누졸) : 1720, 1680, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.10 (2H, m), 1.38-1.76 (8H, m), 1.38 (9H, s), 1.82-2.01 (1H, m), 2.20-2.45 (3H, m), 2.59-2.76 (2H, m), 2.89-3.09 (1H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.69-3.98 and 4.31-4.44 (총 4H, m)

제법 2(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) (R)-1-[3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딘)프로피오닐]-3-피페리딘카복실산

융점 : 134-135 °C

IR (누졸) : 1715, 1680, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.90-1.10 (2H, m), 1.30-1.73 (8H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.20-2.49 (3H, m), 2.65-2.86 (2H, m), 2.94-3.06 (1H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.69-3.84 and 4.34-4.42 (총 2H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.27-7.41 (5H, m), 12.38 (1H, s)

질량(m/z) :403 (M^++1)

(3) (S)-1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피페리딘카복실산

융점 : 111-112 °C

IR (누졸) : 3100, 1720, 1680, 1620, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.88-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.28-1.74 (8H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 2.15-2.79 (6H, m), 2.94-3.08 (1H, m), 3.70-3.94 (4H, m), 12.31-12.49 (1H, br)

질량(m/z) :269 (M^++1-Boc)

[제법 3]

(1) 테트라하이드로푸란(10ml), 에탄올(10ml) 및 물(10ml)의 용매중 에틸 1-[2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸]-3-피페리딘 카복실레이트(2.06g) 및 1N NaOH 수용액(14.29ml)의 혼합물을 주위온도에서 1시간 교반한다. 이 혼합물을 $KHSO_4$의 10%수용액으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$위에서 건조시킨 후 진공 증발시킨다. 이 잔사를 디에틸에테르로부터 재결정화하여 1-[2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸]-3-피페리딘카복실산(1.51g)을 수득한다.

융점 : 102-104 °C

IR (누졸) : 1720, 1690, 1615, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.34-2.00 (8H, m), 2.23-2.50 (1H, m), 2.73-3.86 (9H, m), 4.14-4.36 (2H, m), 5.07 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 12.34-12.55 (1H, br)

질량(m/z) :405 (M^++1)

제법 3(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) 1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피롤리딘카복실산

융점 : 102-103 °C

IR (누졸) : 1720, 1680, 1480cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.92-0.98 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.60-1.66 (2H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 2.52-2.66 (2H, m), 2.96-3.14 (1H, m), 3.33-3.68 (7H, m), 3.88-3.94 (2H, m)

[제법 4]

(1) N,N-디메틸포름아미드(50ml)중 N-3급-부톡시카보닐-0-메실-(L)-세린 에틸 에스테르(5g)에 아지드화 나트륨(2.09g)을 주위 온도에서 교반하에 가한다. 60℃에서 3시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$위에서 건조시킨 후, 진공 증발시킨다. 잔사를(n-헥산: EtOAc=7:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 3-아지도메틸-2(S)-(3급-부톡시카보닐)아미노프로피오네이트(1.5g)을 수득한다.

IR(필름) : 3450, 2960, 2090, 1700cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46 (9H, s), 3.73 (1H, d, J=3.6Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.41-4.51 (1H, m), 5.34-5.45 (1H, m)

질량(m/z) :159 (M^++1-Boc)

제법 4(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-아지도메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르

IR(필름) : 3300, 2100, 1720cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.44 (9H, s), 2.51 (2H, d, J=6.0Hz), 3.48-3.52 (2H, m), 4.08-4.18 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.40 (1H, br), 7.34-7.36 (5H, m)

질량(m/z) :333 (M^+-1)

[제법 5]

(1) 에탄올(5ml) 중 에틸 3-아지도-2(S)-(3급-부톡시카보닐)아미노프로피오네이트(0.5g) 및 10% Pd-C(0.1g, 50% 습윤)의 혼합물을 대기압하에서 1시간 동안 수소화한다. 촉매를 여과로 제거한 후, 여액을 진공중 농축시켜 2(S)-(3급-부톡시카보닐)아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(0.45g)를 수득한다.

IR(필름) : 3350, 2960, 1720, 1680, 1650cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17 (3H, t, J=7.4Hz), 1.39 (9H, s), 1.30-1.85 (3H, m), 2.75-2.78 (1H, m), 3.33-3.49 (1H, m), 4.07 (2H, q, J=7.1Hz), 6.80-6.89 및 7.11-7.23 (총 1H, m)

제법 5(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) 2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 IR(필름):

$[\alpha]^{25}_D$ = -39.9° (C=1.0, EtOH)

IR (필름) : 1740, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.20 (3H, t, J=7.1Hz), 1.89 (3H, s), 2.99-3.23 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.1Hz), 4.46-4.57 (1H, m), 8.30 (2H, br), 8.63 (1H, d, J=7.68Hz)

질량(m/z) : 175 (M^++1)

[제법 6]

(1) 테트라하이드로푸란(300m1)중 N-3급-부톡시카보닐-L-세린 에틸 에스테르(8.20g) 용액에 트리페닐포스핀(10.15g, 387mmo1), 디에틸디아조카보네이트(6.09ml, 38.7mmol) 및 디페닐포스폰산(8.34ml, 38.7mmol)을 -5℃에서 차례로 가한다. 실온에서 3시간 교반한 후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공 증발시킨다. 잔사를(EtOAc: n-헥산=10:90)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 에틸 3-아지도-2(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)프로피오네이트(5.0g)를 수득한다.

IR(필름) : 3450, 2960, 2090, 1700cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.31 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46 (9H, s), 3.73 (1H, d, J=3.6Hz), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.41-4.51 (1H, m), 5.34-5.45 (1H, m)

질량(m/z) : 159 (M^++1-Boc)

[제법 7]

에틸 아세테이트(5ml) 중 에틸 3-아지도-2(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)프로피오네이트(7.5g)의 용액에 에틸 아세테이트(5ml)중 4N HCl을 0℃에서 가한다. 실온에서 2시간 교반후, 이 혼합물을 진공 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로부터 재결정화하여 에틸 2(S)-아미노-3-아지도프로피오네이트 하이드로클로라이드(0.3g)를 수득한다.

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 3.97 (2H, d, J=4.0Hz), 4.22 (2H, q, J=7.1Hz), 4.34 (1H, t, J=4.0Hz)
질량 (m/z) : 159 (M^++1) (free of compound)

[제법 8]

디클로로메탄(10m1)중 3-아미노피리딘(1g)의 용액에 트리에틸아민(1.63ml) 및 3-메톡시카보닐프로피오닐 클로라이드(1.44ml)를 교반하 0℃에서 가한다. 주위 온도에서 1시간 교반후, 이 혼합물을 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 물, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키며, 진공중 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$: MeOH=100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-피리딜) 숙신암산 메틸 에스테르(0.73g)을 수득한다.

융점: 78-79 °C

IR (누졸) : 1730, 1685, 1610cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.66-2.81 (4H, m), 3.72 (3H, s), 7.22-7.29 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=8.3 및 1.2Hz), 8.58 (2H, d, J=8.6Hz)

질량(m/z) : 209 (M^++1)

제법 8(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) 에틸 2(S)-아세틸아미노-3-아지도프로피오네이트 IR(필름):

IR(필름) : 3300, 2100, 1720, 1650cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.07 (3H, s), 3.69-3.85 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.70-4.77 (1H, m), 6.36 (1H, br)

질량(m/z) : 201 (M^++1)

[제법 9]

테트라하이드로푸란(50m1)중 N-(3-피리딜)-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노)숙신암산 벤질 에스테르(4.28g) 및 10% Pd-C(0.86g, 50% 습윤)의 혼합물을 대기압하에서 2시간 동안 수소화한다. 여과로 촉매를 제거한 후, 여액을 진공중 농축시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로부터 재결정화하여 N-(3-피리딜)-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노) 숙신암산(2.55g)을 수득한다.

융점: 98-100 °C

IR (누졸) : 3430, 1735, 1700, 1680cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.39 (9H, s), 2.57-2.77 (2H, m), 3.33-3.46 (1H, m), 4.39-4.50 (1H, m), 7.27-7.38 (2H, m), 8.03-8.07 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 8.76 (1H, s), 10.28 (1H, s)

[제법 10]

N,N-디메틸포름아미드(5ml)중 N-(3-피리딜)-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노) 숙신암산(1g) 및 탄산수소나트륨(0.54g)의 현탁액에 N,N-디메틸포름아미드(5ml)중 에틸 브로마이드(1.76g)의 용액을 가한다. 실온에서 4일간 교반한후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨후, 진공 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH)=(100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(3-피리딜)-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노)숙신암산 에틸 에스테르(0.63g)을 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 2980, 2940, 1715, 1675cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.49 (9H, s), 2.76 (1H, dd, J=17.2 및 6.4Hz), 3.04 (1H, dd, J=17.2 및 4.3Hz), 4.19 (2H, q, J=7.1Hz), 4.60-4.72 (1H, m), 5.86-5.96 (1H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 8.10 (1H, dq, J=8.3 and 1.1Hz), 8.36 (1H, dd, J=4.7 및 1.4Hz), 8.59 (1H, d, J=2.4Hz), 8.76-8.81 (1H, br)

질량(m/z) : 338 (M^++1)

[제법 11]

N-(3-피리딜)-3(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)숙신암산 메틸 에스테르(3.91g) 및 디옥산(3.36m1) 중 4N HCl 및 메탄올(40ml)중 PtO_2 (0.39g)의 혼합물을 대기압하에 2시간 동안 수소화한다. 촉매를 여과로 제거한 후, 여액을 진공중 농축시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로부터 재결정화하여 N-(3-피페리딜)-3(S)-(3급-부톡시카보닐아미노) 숙신암산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(3.67g)를 수득한다.

IR (누졸) : 1740, 1680, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.38 (9H, s), 1.64-1.95 (4H, m), 2.48-2.92 (3H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.60 (3H, d, J=5.1Hz), 3.83-4.04 (2H, m), 4.20-4.43 (1H, m), 7.06-7.20 (1H, m), 8.12-8.29 (1H, m)

질량 (m/z) : 330 (M^++1) (free of compound)

제법 11(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-(3-피페리딜)숙신암산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드

융점: 87-89 °C

IR (누졸) : 3300, 2920, 1720, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.36-1.91 (5H, m), 2.34-2.40 (2H, m), 2.47-3.01 (3H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.84-4.02 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=7.3Hz), 9.05-9.20 (1H, br), 9.28-9.40 (1H, br)

질량 (m/z) : 215 (M^++1) (free of compound)

(3) N-(3-피페리딜)-2(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)-숙신암산 에틸 에스테르

IR(필름) : 3400, 1840, 1700, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.16 (3H, t, J=7.1Hz), 1.17-1.79 (6H, m), 1.37 (9H, s), 2.22-2.58 (2H, m), 2.71-2.93 (2H, m), 3.49-3.64 (1H, m), 4.06 (2H, q, J=7.1Hz), 4.29 (1H, q, J=7.4Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=7.8Hz)

질량 (m/z) : 344 (M^++1)

(4) 3-[[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-아미노]피페리딘

IR(필름) : 3400, 2930, 1635cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.04 (2H, m), 1.27-1.49 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.55-1.77 (5H, m), 1.99-2.40 (2H, m), 2.60-2.91 (5H, m), 3.46-3.64 (2H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m)

질량 (m/z) : 340 (M^++1)

[제법 12]

아세트산(12m1)중 N-(3-피리딜)-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노)숙신암산 에틸 에스테르(0.62g) 및 PtO_2 (0.06g)의 혼합물을 대기압하에 6시간 동안 수소화한다. 촉매를 여과 제거한 후, 여액을 진공중 농축시킨다. 잔사를 수중에 용해한다. 용액의 pH를 탄산칼륨 포화 수용액으로써 10으로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공 증발시켜 N-(3-피페리딜)-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노)숙신암산 에틸 에스테르(0.51g)를 오일로 수득한다.

IR(필름) : 3500, 2980, 2940, 1710, 1660cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.38 (9H, s), 1.32-1.70 (6H, m), 2.28-2.88 (4H, m), 3.50-3.64 (1H, br), 4.00 (2H, q, J=7.1Hz), 4.20-4.33 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m)

질량 (m/z) : 344 (M^++1)

[제법 13]

디클로로메탄(25m1)중 N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-하이드록시메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(3.1g) 및 트리에틸아민(1.35ml)의 혼합물에 디클로로메탄(5ml)중 메탄설포닐 클로라이드(1.35m1)의 용액을 방냉하에 가한다 실온에서 1시간 교반후, 이 혼합물을 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공 증발시킨다. 잔사를 $CHCl_3$ 로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-메탄설포닐옥시메틸)-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(3.1g)을 무색 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 3330, 1710cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.44 (9H, s), 2.56-2.59 (2H, m), 2.74 (1H, br), 2.98 (3H, s), 4.25-4.34 (3H, m), 5.11 (2H, s), 5.44-5.48 (1H, m), 7.35-7.42 (5H, m)

[제법 14]

테트라하이드로푸란(30m1)중 N-벤질옥시카보닐(L) 아스파르트산 ω-3급-부틸에스테르(3.0g) 및 트리에틸아민(1.55ml)의 혼합물에 에틸 클로로카보네이트(1.06m1)를 -30℃에서 질소 대기하에 가한다. 1시간 교반후, 침전물을 여과하고 여액을 테트라하이드로푸란(30ml)-물(6ml)중 $NaBH_4$ 용액에 0℃에서 가한다. 30분간 교반한 후, 혼합물을 10% $KHSO_4$ 수용액으로 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공 증발시킨다. 잔사를 2%(MeOH/$CHCl_3$)로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-하이드록시메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(2.5g)을 무색 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 3320, 1700cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.43 (9H, s), 2.53-2.57 (3H, s), 3.68-3.73 (2H, m), 3.99-4.08 (1H, m), 5.10 (2H, m), 5.29-5.52 (1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 310 (M^++1)

[제법 15]

(1) N-벤질옥시 카보닐-3(S)-하이드록시메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르 (2.0g), 트리페닐포스핀(1.87g), 이미다졸(0.66g) 및 I_2 (1.80g)의 혼합물을 30분간 실온에서 교반한다. 침전물을 여과하고 여액을 진공중 증발시킨다. 잔사를 5%(EtOAc/n-헥산)으로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-벤질옥시카보닐-3(S)-요오도메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(1.8g)을 백색 고체로서 수득한다.

IR (누졸) : 3350, 1700cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.44 (9H, s), 2.48-2.64 (2H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.30-5.35 (1H, m), 7.35-3.37 (5H, m)

제법 15(1)와 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-(n-부탄설포닐)-아미노메틸)-β-알라닌 3급-부틸 에스테르

IR($CHCl_3$) : 1710cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.43 (9H, s), 1.66-1.83 (4H, m), 2.54 (2H, d, J=6.0Hz), 2.95-3.03 (2H, m), 3.26-3.32 (2H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.60-5.61 (1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 429 (M^++1)

[제법 16]

N,N-디메틸포름아미드(6ml)중 티오페놀(0.15m1)의 용액에 NaH(58mg)를 빙냉하에 가한다. 실온에서 30분간 교반후, N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-요오도메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(0.6g)를 가하고 추가로 1시간 교반한다. 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물, 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공 증발시킨다. 잔사를 5%(EtOA/n-헥산)으로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-페닐티오메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(0.64g)을 담황색 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 3320, 1720cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.41 (9H, s), 2.50-2.66 (2H, m), 3.02-3.25 (2H, m), 4.10-4.38 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.45-5.50 (1H, m), 7.18-7.38 (10H, m)

질량 (m/z) : 402 (M^++1)

[제법 17]

클로로포름(10ml)중 N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-페닐티오메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(0.60g)의 용액에 m-클로로퍼벤조산(0.64g)을 0℃에서 가한다. 실온에서 2시간 교반후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액에 붓고 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 $NaHSO_3$ 수용액, 물, 염수로, 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 진공증발시켜 N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-페닐설포닐메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르 (0.4g)를 무색 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 3350, 1720, 1520cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 2.64-2.79 (2H, m), 3.36-3.46 (1H, m), 3.58-4.61 (1H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.37-5.65 (1H, m), 7.33-7.36 (5H, m), 7.49-7.64 (3H, m), 7.88-7.92 (2H, m)

질량 (m/z) : 434 (M^++1)

[제법 18]

(1) 아세트산(5ml)중 N-(벤질옥시카보닐)-3(S)-페닐설포닐메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(0.44g) 및 10% Pd-C(0.1g, 50%습윤)의 혼합물 1 대기압의 수소하에 1시간 동안 수소화한다. 촉매를 여과하고 여액을 진공 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트중에 용해하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척한다. 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고 진공중 증발시켜 3(S)-페닐설포닐메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르(0.3g)를 무색 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 3570, 3370, 1710cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.42 (9H, s), 2.31-2.52 (2H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 7.54-7.72 (3H, m), 7.91-7.96 (2H, m)

질량 (m/z) : 300 (M^++1)

제법 18(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) 3(S)-(n-부탄설포닐아미노)메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.89 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40 (9H, s), 1.54-2.13 (4H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.81-2.87 (2H, m), 2.94-3.02 (4H, m)

질량 (m/z) : 295 (M^++1)

[제법 19]

에틸 아세테이트(4ml)중 N-[(R)-(1-벤질옥시카보닐-3-피페리딜)카보닐]-2(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)-β-알라닌 에틸 에스테르(0.4g)의 용액에 에틸 아세테이트 (2.1ml)중 4N HCl을 0℃에서 교반하게 가한다. 주위 온도에서 2시간 교반후, 수득되는 침전물을 여과로 수집하여 N-[(R)-1-벤질옥시카보닐-3-피페리딜)카보닐]-2(S)-아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.31g)을 수득한다.

IR (누졸) : 3300, 1735, 1680, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.02-1.91 (7H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.42-3.67 (2H, m), 3.90-4.15 (5H, m), 5.07 (2H, d, J=2.7Hz), 7.28-7.42 (5H, m), 8.43-8.49 (1H, m), 8.64-8.73 (2H, br)

질량 (m/z) : 378 (M^++1) (free of compound)

[제법 20]

디클로로메탄(3ml)중 N-[(R)-(1-벤질옥시카보닐-3-피페리딜)카보닐]-2(S)-아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(300mg)에 교반하 0℃에서 트리에틸아민(222μl) 및 벤조일 클로라이드(93μl)를 가한다. 주위 온도에서 1시간 교반한 후, 이 혼합물을 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 물, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시킨 후, 진공 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로부터 재결정화하여 N-[(R)-(1-벤질옥시카보닐-3-피페리딜)카보닐]-2(S)-벤조일아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(349mg)를 수득한다.

용점: 135 °C

IR (누졸) : 3290, 1730, 1685, 1655, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.33-2.10 (6H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 3.26-4.03 (5H, m), 4.14-4.30 (2H, m), 4.78-4.89 (1H, m), 5.10 (2H, d, J=3.9Hz), 7.24-7.55 (10H, m), 7.85-7.95 (1H, m)

질량 (m/z) : 482 (M^++1)

[제법 21]

(1) 수중 N-[(1R)-(1-벤질옥시카보닐-3-피페리딜)카보닐]-2(S)-아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드의 용액을 K_2CO_3 수용액으로 염기성화한 후, 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 진공중 증발시킨다. 잔사(198mg)를 에틸 아세테이트(5ml)중에 용해하고, $NaHCO_3$ (269mg) 및 벤젠설포닐 클로라이드(136μl)를 가한다. 이 혼합물을 4시간 동안 환류시킨다. 불용성 물질을 여과로 제거한 후 여액을 진공중 농축시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH=100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 N-[(R)-(1-벤질옥시카보닐-3-피페리딜)카보닐]-2(S)-페닐설포닐아미노-β-알라닌 에틸 에스테르를 오일(255mg)로서 수득한다.

IR(필름) : 1720, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40-2.11 (7H, m), 2.23-2.50 (1H, m), 3.33-3.83 (3H, m), 3.98 (2H, q, J=7.1Hz), 3.93-4.19 (1H, m), 5.16 (2H, q, J=10.0Hz), 7.31-7.40 (10H, m), 7.81-7.86 (2H, m)

질량 (m/z) : 518 (M^++1)

제법 21(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[(R)-(1-벤질옥시카보닐-3-피페리딜)카보닐]-2(S)-(n-부탄설포닐아미노)-β-알라닌 에틸 에스테르

IR(필름) : 2940, 2860, 1730, 1665cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 1.37-1.48 (4H, m), 1.56-1.84 (7H, m), 1.91-2.43 (1H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.35-3.87 (4H, m), 4.15-4.31 (3H, m), 5.10-5.25 (2H, m), 5.82-6.01 (1/2H, m), 6.63-6.83 (1/2H, m), 7.33-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 498 (M^++1)

[제법 22]

테트라하이드로푸란(18.0ℓ)중 트리메틸실릴아세틸렌(1715ml)의 용액에 에틸 마그네슘 클로라이드(테트라하이드로푸란중 2.0M 용액; 6.19ℓ)를 -30℃ 이하에서 질소 대기하에 적가한다. 반응 혼합물이 0℃가 되게한 후 1시간 교반한다. -30℃로 냉각후, 4-아세톡시-2-아제티디논(320g)을 가하고 실온으로 가온하며, 2시간 동안 교반한다. -20℃로 냉각후, 포화된 염화암모늄(4.0ℓ)을 가한다(에틸 아세테이트(20ℓ)를 가하고 물(10ℓ×2) 및 염수로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘 위에서 건조, 여과 및 진공중 증발시켜, 4-(2-트리메틸실릴에티닐)-2-아제티디논(425g)을 수득하며, 이는 순수하여서 추가의 정제 없이도 다음 단계에서 사용된다.

IR (누졸) : 3150, 2130, 1740, 1330, 1240, 1090, 1060, 950, 840, 750, 740cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.16 (9H, s), 3.02 (1H, ddd, J=14.7 and 2.7 및 1.6Hz), 3.30 (1H, ddd, J=14.7 및 5.3 및 1.8Hz), 4.24 (1H, dd, J=5.3 및 2.7Hz), 6.41 (1H, br)

[제법 23]

4-(2-트리메틸실릴에티닐)-2-아제티디논(485g) 및 파라포름알데히드(261g)를 135℃에서 45분간 가열한다. 수득되는 혼합물을 실온으로 냉각하고 실리카 겔(CH_2Cl_2 : EtOAc=8:2)상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-하이드록시메틸-4-(2-트리메틸실리에티닐)-2-아제티디논(429g)을 수득한다.

IR (누졸) : 3300, 1710, 1280, 1230, 1020, 820cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.18 (9H, s), 3.02 (1H, dd, J=14.8 및 2.7Hz), 3.26 (1H, dd, J=14.8 및 5.4Hz), 3.69 (1H, dd, J=9.4 및 5.3Hz), 4.41 (2H, m), 5.01 (1H, dd, J=11.8 및 5.2Hz)

FAB-질량 : 197 (M^++1)

[제법 24]

디클로로메탄(6.5ℓ)중 N-하이드록시메틸-4-(2-트리메틸실릴에티닐)-2-아제티디논(250g)의 용액에 비닐 아세테이트(350ml) 및 Lipase PS(상품명; Amano Pharmaceutical Co., Ltd. 제조원)(190g)을 가한다. 이 혼합물을 37℃로 가온하고 32시간 동안 교반한다. 촉매를 여과하고 디클로로메탄으로 세척한다. 용매는 증발 제거한다. 잔사를(n-헥산: EtOAc=8:2 내지 0:1)로 용출하는 실리카겔 컬럼크로마토그래피에 적용시켜 (R)-N-하이드록시메틸-4-(2-트리메틸실릴에티닐)-2-아제티디논 (192g)을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -133.9° (C=1.12, $CHCl_3$)

IR (누졸) : 3300, 1710, 1280, 1230, 1020, 820cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.18 (9H, s), 3.02 (1H, dd, J=14.8 및 2.7Hz), 3.26 (1H, dd, J=14.8 및 5.4Hz), 3.69 (1H, dd, J=9.4 및 5.3Hz), 4.41 (2H, m), 5.01 (1H, dd, J=11.8 및 5.2Hz)

FAB-질량 : 197.8 (M^+)

[제법 25]

수성 암모니아(300ml) 및 메탄올(100ml)에 (S)-N-하이드록시메틸-4-(2-트리메틸실릴에티닐)-2-아제티디논(101g)을 가한다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새교반한다. 용매를 진공중 증발시켜 잔사를 에틸 아세테이트(1.5ℓ)에 가하여 물(100ml×3) 및 염수로 세척한다. 유기층을 $MgSO_4$ 위에서 건조 여과 및 진공중 증발시킨다. 잔사를 (CH_2Cl_2 : EtOAc=9:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (S)-4-에티닐-2-아제티디논(29.8g)을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -63.3° (C=1.09, $CHCl_3$)

IR (누졸) : 3200, 2080, 1400, 1320, 1160cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.46 (1H, d, J=2.0Hz), 3.11 (1H, ddd, J=14.8 및 2.5 및 1.6Hz), 3.35 (1H, ddd, J=14.8 및 5.3 및 1.8Hz), 4.27 (1H, m), 6.46 (1H, br)

[제법 26]

에탄올(140ml)중 (S)-4-에티닐-2-아제티디논(28.5g)의 용액에 에탄올(5.86N)중 HCl 용액을 10℃ 이하에서 가하고, 실온에서 1시간 교반한다. 이 혼합물을 진공 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로 세척하고 여과하고 수집하여 에틸 (S)-3-아미노-4-펜티노에이트 하이드로클로라이드(50.3g)를 백색 결정으로서 수득한다. 에난티오머의 비는 CROWNPAK CR(+)(상품명; DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)을 사용하는 키랄성 HPLC에 의해 98.5:1.5임이 측정되었다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -6.27° (C=1.11, MeOH)

IR (누졸) : 3210, 2190, 1710, 1560cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.84 (1H, dd, J=16.1 및 9.1Hz), 3.07 (1H, dd, J=16.1 및 5.0Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.29 (1H, m), 8.94 (3H, br)

질량 (m/z): 142(M^++1)

[제법 27]

디클로로메탄(15ml)중 CBr_4 (3.11g)의 용액에 디클로로메탄(15ml)중 트리페닐포스핀(4.92g)의 용액을 0℃에서 적가한다. 10분간 교반후 디클로로메탄(10ml)중 (S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-포르밀-2-아제티디논(1.0g)의 용액을 0℃에서 적가하고 20분간 교반한다. 이 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 진공중 증발시킨다. 잔사를(디에틸 에테르:n-헥산 = 1:5)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-(2,2-디브로모에테닐)-2-아제티디논(0.83g)을 담황색 오일로서 수득한다.

IR (필름) : 3450, 3300, 1740, 1600cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.12 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.85 (9H, s), 2.75 (1H, dd, J=2.8 및 15.6Hz), 3.30 (1H, dd, J=5.6 및 15.6Hz), 4.13-4.22 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=8.8Hz)

질량 (m/z) 370 (M^++1)

[제법 28]

(S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-(2,2-디브로모에테닐)-2-아제티디논(0.63g)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (3.75ml, n-헥산중 1mol 용액)를 -75℃에서 가한다. -75℃에서 1시간 교반후, NH_4Cl 포화수용액을 가하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 진공중 증발시킨다. 잔사를(디에틸 에테르:n-헥산 = 1:5)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-에티닐-2-아제티디논(0.20g)을 무색 오일로서 수득한다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -61.5° (C=1.0, MeOH)

IR (필름) : 3420, 3250, 2100, 1720cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.19 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.35 (1H, d, J=2.2Hz), 3.02 (1H, dd, J=3.0 및 15.1Hz), 3.28 (1H, dd, J=5.6 및 15.1Hz), 4.00-4.05 (1H, m)

질량 (m/z) : 210 (M^++1)

[제법 29]

(S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-에티닐-2-아제티디논(120g)의 용액에 에탄올 (2ml)중 HCl을 실온에서 가한다. 1시간 교반후 이 혼합물을 진공증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르로부터 재결정화하여 (S)-3-아미노-4-펜티노에이트 하이드로 클로라이드(50ml)을 백색 고체로서 수득한다. 에난티오머의 비는 CROWNPAK CR(+)을 사용하는 키랄성 HPLC에 의해 99.5:0.5임이 측정되었다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -7.1° (C=1.0, MeOH)

IR (누졸) : 3210, 2190, 1710, 1560cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 2.84 (1H, dd, J=16.1 및 9.1Hz), 3.07 (1H, dd, J=16.1 및 5.0Hz), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 4.29 (1H, m), 8.94 (3H, br)

질량 (m/z) : 142 (M^++1)

[제법 30]

테트라하이드로푸란(215ml)중 아연(11.9g)의 혼합물에 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(6.0ml)를 주위온도에서 가하고 수득되는 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 다음 메틸렌요오다이드(8.1ml)의 용액을 혼합물에 가하고 30분 동안 교반한다. 수득되는 혼합물에 테트라하이드로푸란(130ml)중 (S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-포르밀-2-아제티디논(4.3g)의 용액을 적가하고 2시간 교반한다. 이 혼합물을 디에틸 에테르(500ml) 및 1N HCl(300ml)의 혼합물에 붓는다. 유기층을 물, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조 및 진공 증발시킨다. 잔사를 (EtOAc:n-헥산=1:10)으로 용출하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피로 정제하여 (S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-비닐-2-아제티디논(2.13g)을 무색 오일로서 수득한다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -15.6° (C=1.0, MeOH)

IR (필름) : 2940, 2860, 1730cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.17 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.96 (9H, s), 2.77 (1H, dd, J=2.8 및 14.7Hz), 3.30 (1H, dd, J=5.6 및 14.7Hz), 3.97-4.06 (1H, m), 5.15-5.13 (2H, m), 5.58-5.76 (1H, m)

질량 (m/z) : 212 (M^++1)

[제법 31]

에탄올(5ml)중 (S)-N-3급-부틸디메틸실릴-4-비닐-2-아제티디논(1.0g)의 용액에 에탄올(5ml)중 6N HCl을 0℃에서 가한다. 1시간 교반후, 이 혼합물을 진공중 증발시키고 수득되는 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 에틸 (S)-3-아미노-4-펜테노에이트 하이드로클로라이드(0.67g)를 백색 고체로서 수득한다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -8.9° (C=1.0, MeOH)

IR (누졸) : 3420, 2100, 1720, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.19 (3H, t, J=7.1Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.4 및 16.0Hz), 2.91 (1H, dd, J=5.7 및 16.0Hz), 3.93-4.00 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 5.31 (1H, d, J=8.0Hz), 5.38 (1H, d, J=15.0Hz), 5.80-5.97 (1H, m), 8.54 (3H, br)

$C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot 0.2C_2H_5OH$에 대한 원소분석 :

계산치 : C 47.11, H 8.01, N 7.42

실측치 : C 47.26, H 8.37, N 7.79

[실시예 1]

(1) N,N-디메틸포름아미드(5ml)중 에틸 3-아미노-2-에티닐프로피오네이트 하이드로클로라이드(0.5g), (R)-1-[3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피페리딘카복실산(1.04g) 및 1-하이드록시벤즈트리아졸(0.38g)의 혼합물에 0℃에서 교반하에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(0.51ml)를 가한다. 주위온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며, 진공중 증발시킨다. 잔사를 $CHCl_3$:MeOH = (100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르를 오일(1.38g)로서 수득한다.

IR (필름) : 3440, 3270, 2960, 2920, 2850, 1720, 1710, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98-1.20 (1H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.45-1.78 (8H, m), 1.89-2.07 (2H, m), 2.26-2.39 (4H, m), 2.61-2.74 (4H, m), 3.20-3.34 (2H, m), 3.53-3.69 및 3.82-3.97 (총 1H, m), 4.02-4.50 (5H, m), 5.03-5.18 (1H, m), 6.80-6.90 및 7.06-7.16 (총 1H, m)

질량 (m/z) : 492 (M^++1)

실시예 1(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) 3(R)-N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3350, 2980, 2930, 2860, 1710, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02-1.15 (2H, m), 1.22 (3H, d, J=6.8Hz), 1.45 (9H, s), 1.34-1.79 (9H, m), 1.99-2.16 (1H, m), 2.05-2.73 (7H, m), 3.18-3.58 (2H, m), 3.67-3.70 (3H, m), 3.85-4.14 (3H, m), 4.29-4.49 (1H, m), 6.32-6.43 및 6.69-6.79 (총 1H, m)

질량 (m/z) : 468 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3420, 3300, 2920, 2850, 1725, 1665, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-1.77 (7H, m), 1.83-2.09 (2H, m), 2.17-2.39 (3H, m), 2.48-2.73 (4H, m), 3.16-3.68 및 3.83-3.96 (총 5H, m), 4.02-4.25 및 4.36-4.99 (총 3H, m), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 6.23-6.26 및 6.55-6.66 (총 1H, m)

질량 (m/z) : 468 (M^++1)

(4) N-[1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3320, 3000, 2940, 2860, 1730, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.40-2.01 (9H, m), 2.21-2.36 (1H, m), 2.53 (2H, t, J=5.9Hz), 3.13-3.34 (3H, m), 3.48-3.61 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.97-4.00 (3H, m), 4.11-4.41 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.20-6.30 및 6.42-6.51 (총 1H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 490 (M^++1)

(5) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-(4-메톡시펜에틸)아미노카보닐-β-알라닌 벤질 에스테르

융점 : 143 °C

IR (누졸) : 3280, 1735, 1680, 1635cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98-1.26 (3H, m), 1.34-1.84 (9H, m), 1.45 (9H, s), 2.19-2.36 (3H, m), 2.52-2.82 (6H, m), 3.01-3.28 (1H, m), 3.39-3.64 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.01-4.44 (3H, m), 4.76-4.86 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.64-5.72 (1/3H, m), 6.00-6.07 (2/3H, m), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 6.86-7.20 (3H, m), 7.34 (5H, s)

질량 (m/z) : 607 (M^++1-Boc)

(6) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-펜에틸-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3450, 3310, 2980, 2930, 2860, 1720, 1640cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.20 (2H, m), 1.22-1.30 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-2.05 (13H, m), 2.28-2.72 (8H, m), 3.16-3.59 (2H, m), 3.91-4.48 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7.1Hz), 6.40 (1/3H, d, J=9.0Hz), 6.76 (2/3H, d, J=8.8Hz), 7.16-7.31 (5H, m)

질량 (m/z) : 572 (M^++1)

(7) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 벤질 에스테르

IR (필름) : 2910, 2840, 1720, 1630cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.22 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.33-2.00 (6H, m), 2.18-2.35 (3H, m), 2.54-2.73 (5H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 3.81-3.95 (1/2H, m), 4.02-4.19 (3H, m), 4.35-4.49 (1/2H, m), 5.14 (2H, s), 6.12-6.25 (1/3H, m), 6.54-6.63 (2/3H, m), 7.36 (5H, s)

질량 (m/z) : 530 (M^++1)

(8) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 1-사이클로헥실옥시카보닐옥시)에틸 에스테르

IR (필름) : 2920, 2850, 1740, 1630cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.00-1.83 (13H, m), 1.45 (9H, s), 1.53 (3H, d, J=5.5Hz), 1.89-2.08 (5H, m), 2.02-2.44 (4H, m), 2.52-2.73 (5H, m), 3.11-3.29 (2H, m), 3.39-3.72 (3H, m), 3.88-4.31 (4H, m), 3.87-4.48 (1H, m), 6.30-6.40 (1/3H, m), 6.60-6.69 (2/3H, m), 6.72-6.77 (1H, m)

질량 (m/z) : 610 (M^++1)

(9) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-페닐설포닐메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르

IR (필름) : 3300, 1720, 1660, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.14 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.52-1.87 (8H, m), 2.20-2.36 (3H, m), 2.67-2.72 (4H, m), 3.27-3.38 (3H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.86-4.15 (3H, m), 4.48-4.60 (2H, m), 7.58-7.62 (3H, m), 7.90-7.94 (2H, m)

질량 (m/z) : 650 (M^++1)

(10) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-(n-부탄설포닐아미노메틸)-β-알라닌 3급-부틸 에스테르

IR (필름) : 3280, 1720, 1650, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18-1.20 (2H, m), 1.45 (18H, s), 1.50-2.10 (15H, m), 2.36-2.40 (3H, m), 2.48-2.72 (4H, m), 2.89-3.05 (3H, m), 3.28-3.35 (2H, m), 3.42-3.55 (1H, m), 3.98-4.24 (3H, m), 4.90-5.10 (1H, m)

질량 (m/z) : 645 (M^++1)

(11) N-(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(4-메톡시펜에틸)-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 2930, 2860, 1730, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-1.89 (10H, m), 2.00-2.23 (1H, m), 2.29-2.73 (9H, m), 3.16-3.59 (3H, m), 3.66 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=13.8 및 3.6Hz), 4.08 (2H, d, J=12.7Hz), 4.23-4.37 (1H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6Hz)

질량 (m/z) : 588 (M^++1)

(12) 에틸 [N-[(R)-(1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-피페리딜]아세테이트

IR (필름) : 2980, 2930, 2860, 1720, 1675, 1625cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.30 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-1.87 (14H, m), 2.31-3.28 (11H, m), 3.61-3.89 (2H, m), 4.03-4.16 (4H, m), 4.50-4.69 (2H, m), 4.69-4.75 (1/3H, m), 5.13-5.28 (2/3H, m)

질량 (m/z) : 522 (M^++1)

(13) N-[4-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-2-모르폴리닐카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 2910, 2850, 1720, 1600cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.21 (1H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, m), 1.45-1.73 (6H, m), 2.30-2.47 (2H, m), 2.52-2.93 (5H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 3.49-3.62 (3H, m), 3.86-4.38 (6H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2Hz), 7.09-7.19 (1H, m)

질량 (m/z) : 470 (M^++1)

(14) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-페닐-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 2940, 2860, 1735, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.99-1.24 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.89 (9H, m), 2.00-2.16 (1H, m), 2.25-2.44 (3H, m), 2.61-2.96 (4H, m), 3.19-3.55 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.62-4.48 (4H, m), 5.37-5.47 (1H, m), 7.28-7.35 (5H, m)

질량 (m/z) : 530 (M^++1)

(15) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3,4-디메톡시펜에틸)-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3290, 2980, 2925, 2850, 1720, 1650, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02-1.23 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.94 (9H, m), 2.03-2.73 (11H, m), 3.18-3.67 (3H, m), 3.66 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92-4.11 (2H, m), 4.23-4.47 (1H, m), 6.69-6.81 (4H, m)

질량 (m/z) : 618 (M^++1)

(16) N-[(R)-1-{3-1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-하이드록시메틸-β-알라닌 3급-부틸 에스테르

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.18 (3H, m), 1.45 (18H, s), 1.56-1.99 (8H, m), 2.32-2.36 (3H, m), 2.50-2.73 (4H, m), 3.00-3.33 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.69 (3H, t, J=5.2Hz), 4.04-4.20 (4H, m), 6.92 및 7.27 (총 1H, br)

(17) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3-메톡시펜에틸)-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3280, 1640, 1420, 1240, 1150, 860, 740, 680cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.80-1.15 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.50-1.96 (6H, m), 2.02-3.10 (16H, m), 3.55 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.95 (2H, m), 4.08-4.22 (1H, m), 6.73 (3H, m), 7.17 (1H, m), 7.84 (1H, m), 8.31 (1H, s)

질량 (m/z) : 588 (M^++1)

(18) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-[2-(3-인돌릴)에틸]-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3450, 1710, 1660, 1610cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.14 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.45-2.24 (18H, m), 2.34-2.79 (7H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.64 및 3.68 (총 1H, s), 3.91-4.11 (2H, m), 4.37 (1H, br), 6.67-6.71 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.04-7.26 (2H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 8.14-8.20 (1H, m)

질량 (m/z) : 597 (M^++1)

(19) N-[(R)-1-3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐-3-피페 리 딜카보닐]-3(R)-(3-트리플루오로메틸펜에틸)-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 2980, 2925, 2860, 1720, 1645cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.72 (9H, m), 1.84-2.20 (3H, m), 2.34-2.77 (9H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.63-3.69 (4H, m), 3.80-3.81 (1H, m), 4.02-4.17 (2H, m), 4.25-4.39 (1H, m), 6.45-6.53 (1/3H, m), 6.89-6.93 (2/3H, m), 7.35-7.43 (4H, m)

질량 (m/z) : 626 (M^++1)

(20) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(2-메톡시펜에틸)-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 2990, 2930, 2860, 1725, 1660, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-2.15 (11H, m), 2.21-2.38 (3H, m), 2.48-2.66 (6H, m), 3.15-3.60 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86-4.50 (4H, m), 6.23-6.35 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=8.6Hz), 6.81-6.91 (2H, m), 7.09 7.19 (2H, m)

질량 (m/z) : 588 (M^++1)

(21) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3,4-메틸렌디옥시펜에틸)-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 2980, 2925, 2860, 1725, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.56 (2H, d, J=7.4Hz), 1.45-2.11 (8H, m), 2.34-2.73 (10H, m), 3.16-3.60 (3H, m), 3.66 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=13.7 및 3.5Hz), 4.02-4.15 (2H, m), 4.20-4.34 (1H, m), 5.91 (2H, s), 6.59-6.74 (3H, m), 6.79 (1H, d, J=8.7Hz)

질량 (m/z) : 602 (M^++1)

(22) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-비닐-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3300, 1720, 1680, 1630, 1530cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.21 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.45 (9H, s), 1.52-2.05 (10H, m), 2.33-2.41 (3H, m), 2.55-2.73 (4H, m), 3.27-3.54 (2H, m), 4.07-4.18 (5H, m), 4.62-4.90 (1H, m), 5.12-5.24 (2H, m), 5.76-5.92 (1H, m), 6.64-6.68, 6.88-6.92 (총 1H, m)

질량 (m/z) : 494 (M^++1)

(23) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3250, 1730, 1670, 1630, 1610cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 1.50 (9H, s), 1.52-2.03 (9H, m), 1.98 (1H, s), 2.28-2.40 (4H, m), 2.62-2.73 (4H, m), 3.21-3.62 (2H, m), 4.07-4.23 (5H, m), 5.08-5.12 (1H, m), 7.06 및 7.28 (총 1H, br)

(24) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-프로파르길아미노카보닐-β-알라닌 벤질 에스테르

IR (필름) : 3020, 2910, 2840, 1720, 1640, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98-1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.71 (7H, m), 1.84-2.04 (2H, m), 2.20-2.40 (4H, m), 2.60-3.10 (5H, m), 3.16-3.36 (2H, m), 3.54-3.91 (1H, m), 3.97-4.44 (5H, m), 4.79 (1H, q, J=6.4Hz), 5.14 (2H, s), 6.81-6.89 (1H, m), 7.35 (5H, s)

질량 (m/z) : 611 (M^++1)

(25) N-[1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피롤리디닐카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3280, 1730, 1670, 1630, 1530cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.8-1.18 (2H, m), 1.26-1.33 (3H, t, J=7.4Hz), 1.45 (9H, s), 1.59-1.69 (2H, m), 1.64 (3H, s), 2.09-2.31 (5H, m), 2.61-2.96 (5H, m), 3.44-3.76 (4H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 4.22 (2H, q, J=7.4Hz), 5.05-5.12 (1H, m), 6.50-6.70 (1H, m)

(26) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리 딜카보닐]-2-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3260, 1720cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.45 (4H, m), 1.52 (9H, s), 1.60-1.63 (7H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.25-2.39 (3H, m), 2.62-2.73 (3H, m), 3.24-3.56 (5H, m), 3.71 (3H, s), 3.56-3.70 (1H, m), 4.05-4.11 (3H, m), 6.42-6.58 (1H, m)

질량 (m/z) : 468 (M^++1)

(27) N-[(S)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 2980, 2930, 2860, 1730, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.21 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.40-1.80 (7H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.28 (1H, d, J=2.4Hz), 2.32-2.46 (3H, m), 2.61-2.74 (6H, m), 3.33 (1H, dd, J=13.6 및 9.2Hz), 4.02-4.14 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.1Hz), 5.03-5.14 (1H, m), 6.68-7.02 (1H, m)

질량 (m/z) : 492 (M^++1)

(28) 4-[3-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐-아미노}-1-피페리딜]-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르

IR (필름) : 2970, 2920, 2850, 1725, 1650, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-1.92 (9H, m), 2.23 (2H, q, J=7.0Hz), 2.36-2.99 (6H, m), 3.15-3.59 (3H, m), 3.69 (3H, s), 3.74-3.92 (1H, m), 4.00-4.13 (3H, m), 6.09 및 6.24 (1H, d, J=6.5 및 7.6Hz)

(m/z) : 354 (M^++1-Boc)

질량 (m/z) : 354 (M^++1-Boc)

(29) 4-[3-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐아미노}피페리딜]-4-옥소-2(S)-벤질옥시카보닐아미노 부티르산 3급-부틸 에스테르

IR (필름) : 2950, 2900, 2850, 1700, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97-1.19 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.52-2.05 (9H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 2.45-2.74 (4H, m), 2.88-3.58 (3H, m), 3.73-4.48 (5H, m), 4.81-5.19 (3H, m), 6.75-6.79 및 6.76-6.82 (총 1H, m), 7.34 (5H, s)

질량 (m/z) : 645 (M^++1)

(30) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3300, 1730, 1660cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.13 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.54-1.74 (10H, m), 2.06 (3H, s), 2.25-2.47 (4H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 3.25-3.38 (2H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.03-4.26 (6H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m)

질량 (m/z) : 525 (M^++1)

(31) 에틸 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-피페리딜카복실레이트

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.82-1.09 (2H, m), 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.38 (9H, s), 1.31-1.99 (11H, m), 2.25-2.39 (2H, m), 2.53-3.14 (8H, m), 3.32-4.08 (6H, m), 4.03 (2H, q, J=7.1Hz), 4.16-4.37 (2H, m)

질량 (m/z) : 508 (M^++1)

(32) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-벤질-β-알라닌 에틸 에스테르

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.21 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.89 (11H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 2.52-3.29 (9H, m), 3.68-4.08 (4H, m), 4.13-4.41 (1H, m), 7.14-7.31 (5H, m), 7.95-8.12 (1H, m)

질량 (m/z) : 558 (M^++1)

(33) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-페닐-β-알라닌 에틸 에스테르

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.07 (2H, m), 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 1.38 (9H, s), 1.38-1.86 (9H, m), 1.99-2.43 (3H, m), 2.51-3.08 (4H, m), 3.33-4.34 (9H, m), 7.28-7.38 (5H, m), 7.96-8.12 (1H, m)

질량 (m/z) : 544 (M^++1)

[실시예 2]

1) 2(S)-(3급-부톡시카보닐)아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(2.89g)의 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드(2.27ml)중 (R)-1-[3-(1-벤질옥시-카보닐-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피페리딘카복실산(5.02g) 및 1-하이드록시벤즈트리아졸(1.69g)을 교반하 0℃에서 가한다. 주위온도에서 밤새 교반후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 진공중 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH =100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(3급-부톡시카보닐)아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(6.0g)를 수득한다.

IR (필름) : 2970, 2930, 2850, 1720, 1680cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04-1.34 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.47-1.81 (9H, m), 2.18-2.49 (3H, m), 2.70-2.82 (2H, m), 3.18-3.40 (2H, m), 3.46-3.60 (2H, m), 3.91-4.25 (6H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.86-5.96 및 7.09-7.17 (중 1H, m), 7.32-7.36 (5H, m)

질량 (m/z) : 617 (M^++1)

실시예 2(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3050, 2930, 2850, 1730, 1680, 1635cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02-1.30 (5H, m), 1.40-2.69 (14H, m), 2.76 (2H, t, J=12.9Hz), 3.19-3.68 (5+1/2H, m), 3.83-4.01 (1/2H, m), 4.10-4.50 (4h, m), 5.12 (2h, s), 6.30-6.39 (1/3H, m), 6.50-6.54 (1/3H, m), 6.68-6.72 (1/3H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 502 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3300, 2940, 2870, 1720, 1680, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.43-1.96 (8H, m), 2.19-2.34 (1H, m), 2.51 (2H, t, J=6.0Hz), 3.05-3.31 (4H, m), 3.47-3.63 (3H, m), 3.69-3.96 (3H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.17-4.37 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.30-6.38 (1/3H, m), 6.51-6.59 (2/3H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 504 (M^++1)

(4) N-[(R)-1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)-아세틸}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 2930, 2860, 1720, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45-1.97 (8H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.27 (1H, d, J=1.5Hz), 2.70 (2H, t, J=5.7Hz), 3.13-3.29 (4H, m), 3.54-3.64 (1H, m), 3.75-4.04 (3H, m), 4.07-4.37 (5H, m), 5.03-5.12 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.66-6.97 (1H, m), 7.30-7.36 (5H, m)

질량 (m/z) : 528 (M^++1)

(5) N-[(S)-1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)-아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3305, 2940, 2860, 1720, 1680, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41-1.68 (4H, m), 1.76-1.97 (4H, m), 2.19-2.34 (1H, m), 2.51 (2H, t, J=5.9Hz), 3.06-3.31 (4H, m), 3.47-3.61 (3H, m), 3.70-4.00 (3H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.14-4.37 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.23-6.34 (1/3H, m), 6.44-6.53 (2/3H, m), 7.32-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 504 (M^++1)

(6) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-3급-부톡시카보닐아미노-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3000, 2970, 2930, 2850, 1740, 1680, 1650, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.24 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.53-2.05 (9H, m), 2.20-2.44 (3H, m), 2.60-2.84 (2H, m), 3.19-3.61 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.85-4.47 (5H, m), 5.12 (2H, s), 5.51-5.67 (1H, m), 6.44-6.51 및 6.74-6.81 (총 1H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 603 (M^++1)

[실시예 3]

(1) N,N-디메틸포름아미드(16ml)중 N-[(3-피페리딜)카보닐]-β-알라닌 메틸 에테르 하이드로클로라이드(1.57g), 3-(1-3급-부톡시카보닐기-4-피페 리딜)프로피온산(1.61g) 및 1-하이드록시 벤즈트리아졸(0.96g)의 혼합물을 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드(1.14ml)에 0℃에서 교반하면서 가한다. 주위온도에서 1시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$위에서 건조시키며, 진공중 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH = 100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N-[1-3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 메틸 에스테르를 오일(2.19g)로서 수득한다.

IR (필름) : 3410, 3280, 3070, 2910, 2850, 1725, 1680, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-2.05 (10H, m), 2.23-2.39 (3H, m), 2.49-2.73 (4H, m), 3.18-3.64 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.81-4.23 및 4.36-4.49 (총 3H, m), 6.23-6.35 및 6.52-6.62 (총 1H, m)

질량 (m/z) : 454 (M^++1)

실시예 3(1)과 유사한 방법으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[1-3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐-4-피페리딜카보닐]-β-알라닌 메틸 에스테르

융점 : 79 °C

IR (누졸) : 3290, 3100, 1740, 1690, 1640, 1615cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-1.77 (7H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.54 (2H, t, J=5.8Hz), 2.62-2.73 (3H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.52 (2H, q, J=5.8Hz), 3.71 (3H, s), 3.82-3.95 (1H, m), 4.02-4.15 (2H, m), 4.53-4.67 (1H, m), 6.20-6.29 (1H, m)

질량 (m/z) : 454 (M^++1)

(3) N-[2-[1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-4-피페리딜]아세틸]-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3300, 1730, 1660cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.14 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-1.76 (9H, m), 2.05-2.07 (2H, m), 2.29-2.37 (2H, m), 2.52-2.73 (4H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.78-3.82 (1H, m), 4.04-4.08 (2H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 6.04-6.08 (1H, m)

질량 (m/z) : 468 (M^++1)

(4) N-[1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-N-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3450, 2900, 1720, 1670, 1650, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08-1.36 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.87 (10H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.53-2.72 (6H, m), 2.91, 3.11 (총 3H, s), 3.60-3.70 (3H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 4.05-4.60 (2H, m), 4.60-4.66 (1H, m)

질량 (m/z) : 468 (M^+)

(5) N-[2-[1-{2-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-아세틸}-3-피페리딜]아세틸]-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3300, 2920, 2850, 1730, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.30 (3H, m), 1.30-2.11 (12H, m), 1.45 (9H, s), 2.13-2.19 (1/2H, m), 2.25 (2H, d, J=6.5Hz), 2.52-2.60 (2H, m), 2.64-2.81 (2+1/2H, m), 3.05-3.15 (1/2H, m), 3.23-3.36 (1/2H, m), 3.48-3.57 (2+1/2H, m), 3.70 (3H, d, J=1.5Hz), 4.31-4.44 (1/2H, m), 6.07-6.17 (1/2H, m), 6.59-6.69 (1/2H, m)

질량 (m/z) : 454 (M^++1)

(6) N-[1-{4-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)부티릴}-3-피페리딜카보닐]글리신 메틸 에스테르

IR (필름) : 3280, 2910, 2650, 1740cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.99-1.36 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-2.30 (9H, m), 2.31-2.54 (3H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78-4.20 및 4.37-4.52 (총 7H, m), 6.25-6.35 및 6.96-7.04 (총 1H, m)

질량 (m/z) : 454 (M^++1)

(7) N-[2-[1-{2-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜리덴)-아세틸}-3-피페리딜]아세틸1-β-알라닌 메틸 에스테르

융점 : 121°C

IR (누졸) : 3320, 1735, 1680, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.15-1.80 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.80-2.11 (4H, m), 2.25 (2H, t, J=5.0Hz), 2.46 (2H, t, J=5.7Hz), 2.56 (2H, q, J=6.3Hz), 2.74-2.87 (1H, m), 3.10-3.40 (1H, m), 3.43-3.55 (6+1/2H, m), 3.70 (3H, s), 3.82-3.96 (1H, m), 4.29-4.42 (1/2H, m), 5.86 (1H, s), 6.10-6.23 (1/2H, m), 6.65-6.80 (1H, m)

질량 (m/z) : 452 (M^++1)

(8) N-[1-{3-(1-3급-부록시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜]숙신암산 메틸 에스테르

IR (필름) : 2960, 2920, 2850, 1725, 1650, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-1.99 (9H, m), 2.31-2.48 (4H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.04-3.44 (2H, m), 3.60-3.95 (3H, m), 3.69 (3H, s), 4.03-4.11 (2H, m), 5.70-5.93 (1H, m)

질량 (m/z) : 454 (M^++1)

(9) N-[2-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]아세틸]-글리신 메틸 에스테르

IR (필름) : 2920, 2850, 1740, 1675, 1615cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.80 (10H, m), 1.80-2.43 (6H, m), 2.63-2.88 (3H, m), 3.37-3.69 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.95 (1/2H, m), 4.01-4.29 (4H, m) 4.29-4.42 (1/2H, m), 5.12 (2H, s), 6.01-6.10 (1/2H, m), 6.99-7.08 (1/2H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 488 (M^++1)

(10) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-2(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)-숙신암산 에틸 에스테르

IR (필름) : 3300, 2930, 2860, 1735, 1680, 1635cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.27 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.49-1.98 (9H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.68-2.84 (4H, m), 2.96-3.17 (1H, m), 3.35-3.53 (1H, m), 362-4.23 (5H, m), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 4.43-4.54 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.58-5.74 (1H, m), 5.83-5.96 (1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 617 (M^++1)

(11) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-(3급-부톡시카보닐아미노)-숙신암산 메틸 에스테르

IR (필름) : 3000, 2940, 2860, 1720, 1680, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.24 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.52-1.78 (11H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-3.39 (6H, m), 3.70 (3H, d, J=2.6Hz), 3.64-3.95 (2H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.62-5.75 and 6.55-6.69 (총 1H, m), 7.35-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 603 (M^++1)

(12) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐-3-피페리딜]-3(R)-(3급-부톡시카보닐아미노)숙신암산 에틸 에스테르

IR (필름) : 2960, 2910, 2840, 1710, 1680, 1660, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46 (9H, s), 1.46-1.98 (9H, m), 2.35 (2H, t, J=7.9Hz), 2.59-3.52 (6H, m), 3.65-3.98 (3H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1Hz), 4.09-4.20 (2H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.62-5.76 (1H, m), 6.59-6.61 (1H, m), 7.29-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 617 (M^++1)

[실시예 4]

(1) 에탄올(5ml) 및 테트라하이드로푸란(3ml)중 N-[(R)-3-(1-벤질옥시카보닐)-피페리딜카보닐]-2(S)-벤조일아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(230mg) 및 10% Pd-C(50mg, 50% 습윤)의 혼합물을 대기압에서 1시간 동안 수소화한다 촉매를 여과로 제거한 후, 여액을 진공중 농축시킨다. 잔사인, 3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피온산(123mg) 및 1-하이드록시벤즈트리아졸(65mg)을 N,N-디메틸포름아미드(5ml)중에 용해하고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(87μl)를 교반 하 0℃에서 가한다. 주위온도에서 밤새 교반한 후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수 세척하고 $MgSO_4$위에서 건조시키며 진공중 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH = 100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-벤조일아미노-β-알라닌 에틸 에스테르를 오일(213mg)로서 수득한다.

IR (필름) : 2960, 2920, 2850, 1730, 1650cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.85-1.33 (2H, m), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.45-2.12 (9H, m), 2.20-2.70 (7H, m), 3.14-3.79 (4H, m), 3.97-4.30 (5H, m), 4.80-4.96 (1H, m), 7.39-7.48 (3H, m), 7.51-7.60 (2/3H, m), 7.8-7.84 (1/3H, m), 7.96-8.04 (2H, m)

질량 (m/z) : 587 (M^++1)

실시예 4(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피로닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(n-부탄설포닐아미노)-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 2910, 2850, 1720, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, t, J=7.3Hz), 1.02-1.38 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.45 (9H, s), 1.45-1.89 (13H, m), 1.27-2.51 (4H, m), 2.61-2.73 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 4.01-4.30 (7H, m), 6.18 (1H, d, J=8.9Hz), 7.35-7.42 (1H, m)

질량 (m/z) : 603 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-페닐설포닐아미노-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3400, 1720, 1645, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.14 (2H, t, J=7.1Hz), 1.08-1.17 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.46-1.77 (9H, m), 2.24-2.50 (4H, m), 2.56-2.78 (2H, m), 3.17-3.34 (2H, m), 3.58-3.73 (1H, m), 3.87-4.23 (7H, m), 6.48 (1H, d, J=9.3Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.81-7.88 (2H, m)

질량 (m/z) : 623 (M^++1)

[실시예 5]

(1) N,N-디메틸포름아미드(3ml)중 3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피온산(0.18g)의 용액에 N-메틸모르폴린(0.09ml) 및 이소부틸클로로포르메이트(0.1ml)를 교반하 -15℃에서 가한다. -15℃에서 2시간 교반후, 테트라하이드로푸란(2ml) 중 N-[(1,2,3,4-테트라하이드로-3-퀴놀릴)카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르(0.22g) 및 N-메틸모르폴린(0.12ml)을 가한다. 0℃에서 2시간 및 주위온로에서 밤새 교반 후, 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% $KHSO_4$ 수용액 포화된 $NaHCO_3$ 수용액 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키며, 진공중 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH= 100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-1,2,3,4-테트라하이드로-3-퀴놀릴카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르를 오일(0.18g)로서 수득한다.

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.14 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.54-1.65 (4H, m), 2.48-2.56 (4H, m), 2.65-2.83 (3H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 3.53 (2H, q, J=6.0Hz), 3.72-3.87 (1H, m), 4.05-4.21 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 5.10 (2H, s), 6.60-6.67 (1H, m), 7.00-7.36 (9H, m)

질량 (m/z) : 550 (M^++1)

[실시예 6]

디에틸아민(6ml)중 N-플루오레닐메톡시카보닐-3-아미노-3(S)-시아노프로피온산 3급-부틸 에스테르(0.3g)의 용액을 1시간 동안 교반하고, 진공중 농축시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH = 100:3)으로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 오일을 수득한다. 이 오일 212mg에 N,N-디메틸포름아미드(4ml) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드(283μl)중 (R)-1-[3-(3급-부톡시카보닐)-4-피페리딜)프로피오닐]-3-피페리딘]카복실산(571mg) 및 1-하이드록시벤즈트리아졸(209mg)을 교반하 0℃ C에서 가한다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$위에서 건조시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH = 100:1)로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐)-3(S)-시아노-β-알라닌-3급-부틸에스테르(0.4g)를 수득한다.

IR (필름) : 2980, 2930, 2860, 2250, 1720, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.54-2.09 (10H, m), 2.32-2.39 (3H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.74 (2H, d, J=5.6Hz), 3.23-3.62 (3H, m), 4.00-4.14 (2H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 7.51 (1h, d, J=8.4Hz)

질량 (m/z) : 521 (M^++1)

[실시예 7]

(1) 에틸 아세테이트(60ml)중 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(3급-부톡시카보닐)아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(5.98g)의 용액에 에틸 아세테이트(24.2ml)중 4N HCl 용액을 교반하 0℃에서 가한다. 주위온도에서 2시간 교반후, 수득되는 침전물을 여과로 수집하여 N-[(R)-1-3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐-2(S)-아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(3.41g)을 수득한다.

IR (누졸) : 1745, 1695, 1650cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6$, δ) : 0.89-1.10 (2H, m), 1.19-1.91 (13H, m), 2.11-2.43 (3H, m), 2.57-3.17 (4H, m), 3.46-4.38 (4H, m), 5.06 (7H, s), 7.28-7.42 (5H, m)

질량 (m/z) : 517 (M^++1) (free of compound)

실시예 7(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐-3-피페리딜]-2(S)-아미노숙신암산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR (누졸) : 1730, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.33-1.51 (6H, m), 1.60-1.84 (5H, m), 2.22-2.37 (2H, m), 2.69-3.06 (7H, m), 3.51-3.87 (2H, m), 3.94-4.05 (1H, m), 4.12-4.29 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.42 (5H, m), 8.27-8.43 (1H, m)

질량 (m/z) : 517 (M^++1) (free of compound)

(3)N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-아미노-β-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR (누졸) : 1740, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.90-1.09 (2H, m), 1.21-1.91 (13H, m), 2.11-2.43 (4H, m), 2.61-3.17 (6H, m), 3.45-4.46 (5H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.42 (5H, m), 8.38-8.59 (1H, m)

질량 (m/z) : 503 (M^++1) (free of compound)

(4) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)-브로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-아미노 숙신암산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드

융점 : 75 °C

IR (누졸) : 1725, 1670, 1640, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.90-1.09 (2H, m), 1.31-1.88 (11H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 2.60-3.25 (7H, m), 3.49-3.74 (2H, m), 3.91-4.09 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.35 (5H, s), 8.66-8.84 (1H, m)

질량 (m/z) : 503 (M^++1) (free of compound)

(5) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(R)-아미노 숙신암산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR (KBr, 펠렛) : 2939, 2864, 1732, 1684, 1616cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.90-1.09 (2H, m), 1.20 (3H, t, J=7.0Hz), 1.37-1.53 (6H, m), 1.60-1.86 (4H, m), 2.20-2.39 (2H, m), 2.60-3.26 (6H, m), 3.51-3.73 (2H, m), 3.88-4.28 (3H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0Hz), 5.06 (2H, s), 7.30-7.42 (5H, m), 8.64-8.75 (1H, m)

질량 (m/z) : 517 (M^++1) (free of compound)

[실시예 8]

(1) 디클로로메탄(4ml)중 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐}-2(S)-아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(270mg)의 용액에 트리에틸아민(150μl) 및 아세틸 클로라이드(38μl)를 교반하 0℃에서 가한다. 주위온도에서 2시간 교반후, 이 혼합물을 물에 붓고 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 물, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 진공중 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH = 100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐-3-피페리딜카보닐}-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 에틸 에스테르를 오일(130mg)로서 수득한다.

IR (필름) : 3290, 3060, 3000, 2930, 2850, 1725, 1675, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.06-1.34 (2H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.41-1.76 (10H, m), 2.09 (3H, s), 2.31-2.50 (3H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.16-3.31 (3H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 4.05-4.34 (6H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.12 (2H, m), 7.05-7.22 (1H, m), 7.26-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 559 (M^++1)

실시예 8(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-n-헥사노일아미노-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3000, 2940, 2870, 1735, 1655, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.89 (3H, t, J=7.1Hz), 1.12-1.38 (12H, m), 1.51-1.75 (7H, m), 2.24-2.51 (5H, m), 2.70-2.84 (2H, m), 3.25-3.70 (7H, m), 4.05-4.25 (5H, m), 4.69-4.80 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.03-7.15 (1H, m), 7.30-7.38 (5H, m)

질량 (m/z) : 615 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-클로로벤조일아미노)-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3000, 2930, 2860, 1740, 1680, 1650, 1600cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.89-1.13 (2H, m), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.29-1.80 (11H, m), 2.20-2.55 (3H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.61-3.79 (1H, m), 4.07-4.42 (5H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.35-7.43 (6H, m), 7.41 (2H, d, J=8.6Hz), 8.00 (2H, d, J=8.6Hz)

질량 (m/z) : 655 (M^++1)

(4) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-4-메톡시벤조일아미노-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 2920, 1730, 1685, 1630, 1600cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.84-1.80 (13H, m), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 2.26-2.56 (3H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 3.15-3.86 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.05-4.38 및 5.87-5.97 (총 6H, m), 5.11 (2H, s), 5.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33-7.45 (6H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.00 (2H, d, J=8.8Hz)

질량 (m/z) : 651 (M^++1)

(5) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-2(S)-벤조일아미노숙신암산 에틸 에스테르

IR (필름) : 2920, 1730, 1680, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.33 (3H, m), 1.29 (3H, t, J=7.1Hz), 1.38-1.97 (8H, m), 2.22-2.40 (2H, m), 2.64-3.13 (5H, m), 3.34-4.00 (4H, m), 4.08-4.28 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.91-5.01 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.86-6.00 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 7.41-7.56 (4H, m), 7.78-7.87 (2H, m)

질량 (m/z) : 621 (M^++1)

(6) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-사이크롤프로필카보닐아미노-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 3000, 2930, 2860, 1730, 1650cm^{-}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.73-1.37 (6H, m), 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.40-1.80 (11H, m), 2.31-2.54 (3H, m), 2.68-2.88 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 4.08-4.32 (6H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.70-6.80 및 7.08-7.15 (총 1H, m), 7.21-7.48 (6H, m)

질량 (m/z) : 585 (M^++1)

(7) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-벤조일아미노-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 3060, 3010, 2960, 2860, 1740, 1690, 1640, 1610cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.99-1.21 (2H, m), 1.32-1.87 (8H, m), 2.03-2.48 (2H, m), 2.33 (2H, t, J=7.7Hz), 2.62-2.83 (2H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 3.62-3.80 및 4.33-4.44 (총 4H, m), 3.77 (3H, s), 4.10-4.22 (2H, m), 4.70-4.86 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.29-7.59 (9H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.04-8.09 (1H, m)

(8) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-벤조일 아미노숙신암산 메틸 에스테르

IR (필름) : 3000, 2940, 2860, 1735, 1680, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98-1.24 (2H, m), 1.34-1.95 (9H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 2.66-2.83 (3H, m), 3.01-4.00 (6H, m), 4.15 (3H, s), 4.07-4.23 (2H, m), 4.89-5.00 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.88-7.20 (1H, m), 7.31-7.37 (5H, m), 7.43-7.56 (3H, m), 7.78-7.89 (3H, m)

질량 (m/z) : 607 (M^++1)

(9) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-2(S)-아세틸 아미노숙신암산 에틸 에스테르

IR (필름) : 3050, 2990, 2920, 2850, 1725, 1650, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04-1.24 (2H, m), 1.27-1.28 (총 3H, t, J=7.1Hz), 1.41-1.99 (9H, m), 2.03 (3H, s), 2.31-2.41 (2H, m), 2.69-3.16 (5H, m), 3.34-4.05 (4H, m), 4.11-4.24 (2H, m), 4.22 (2H, q, J=7.1Hz), 4.71-4.82 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.02 및 6.09 (총 1H, d, J=7.1Hz), 6.71-6.88 (1H, m), 7.30-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 559 (M^++1)

(10) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-아세틸아미노-β-알라닌 메틸 에스테르

IR (필름) : 2940, 2850, 1740, 1650cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.28 (2H, m), 1.40-1.79 (9H, m), 2.03 (3H, s), 2.20-2.40 (3H, m), 2.64-2.84 (2H, m), 3.20-3.69 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.89 (1H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.55-4.68 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m)

질량 (m/z) : 545 (M^++1)

(11) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(R)-벤조일아미노숙신암산 에틸 에스테르

IR (필름) : 2990, 2920, 2850, 1720, 1660, 1635cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.96-1.16 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 1.40-1.95 (9H, m), 2.10-2.40 (2H, m), 2.63-2.84 (3H, m), 2.99-3.15 (2H, m), 3.22-3.41 (1H, m), 3.54-4.00 (3H, m), 4.09-4.27 (4H, m), 4.86-5.00 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.89-7.20 (1H, m), 7.30-7.37 (5H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.65-7.84 (3H, m)

질량 (m/z) : 621 (M^++1)

(12) 4-[3-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐아미노}-1-피페리딜]-4-옥소-2(S)-벤조일아미노부티르산 3급-부틸 에스테르

IR (필름) : 3050, 2970, 2930, 2850, 1750, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94-1.20 (2H, m), 1.45-1.79 (10H, m), 1.45 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.12-2.39 (7H, m), 2.52-2.80 (3H, m), 3.87-4.36 (4H, m), 7.31-7.58 (4H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

질량 (m/z) : 615 (M^++1)

[실시예 9]

(1) N,N-디메틸포름아미드(10ml)중 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(1g), 3-메톡시프로피온산(0.17ml) 및 1-하이드록시 벤즈트리아졸 (0.24g)의 혼합물에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(0.33ml)를 교반하 0℃에서 가한다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 진공중 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH = 100:1)로 용출하는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(3-메톡시프로피오닐)아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(0.59g)을 오일로서 수득한다.

IR (필름) : 3050, 2980, 2860, 1730, 1660, 1640, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05-1.33 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 1.42-1.82 (14H, m), 2.11-2.61 (4H, m), 2.67-2.84 (2h, m), 3.37 (3H, s), 3.40-3.57 (2H, m), 3.61-3.76 (2H, m), 3.85-4.03 (1H, m), 4.12-4.26 (4H, m), 4.67-4.76 및 6.93-7.06 (총 1H, m), 5.12 (2H, s), 7.32-7.39 (6H, m)

질량 (m/z) : 603 (M^++1)

실시예 9(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-하이드록시벤조일아미노)-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) : 2930, 1735, 1650, 1630cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.89-1.15 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.82 (9H, m), 2.18-2.51 (4H, m), 2.60-2.79 (2H, m), 3.11-3.86 (4H, m), 4.01-4.30 (6H, m), 4.76-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.79-6.87 (2H, m), 7.29-7.36 (5H, m), 7.50-7.58 및 7.65-7.72 (총 2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.6Hz), 8.25-8.30 및 8.60-8.70 (총 1H, br)

질량 (m/z) : 637 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-4-비페닐카보닐아미노-β-알라닌 에틸 에스테르

IR (필름) :2930, 2850, 1735, 1660, 1640cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.90-1.15 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.34-1.80 (10H, m), 2.29-2.77 (5H, m), 3.13-3.71 (4H, m), 4.02-4.40 (5H, m), 4.93-5.03 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.34 (5H, s), 7.36-7.51 (4H, m), 7.59-7.69 (4H, m), 7.80-7.99 (1H, m), 8.11 (2H, d, J=8.4Hz)

질량 (m/z) : 697 (M^++1)

[실시예 10]

(1) 테트라하이드로푸란(5ml), 에탄올(5ml) 및 물(5ml) 중 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌 에틸에스테르(1.38g)의 용액에 수산화리튬(0.35g)을 교반하에 0℃에서 가한다. 주위 온도에서 1시간 교반후, 이 혼합물을 5% $KHSO_4$ 수용액으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며, 진공중 증발시켜 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌(1.12g)을 수득한다.

IR (누졸) : 3200, 1720, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.68-1.16 (4H, m), 1.21 (9H, s), 1.44-2.29 (9H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.70-3.08 (2H, m), 3.52-4.28 (5H, m), 4.58-4.75 (1H, m), 8.22-8.29 (1H, m), 12.17-12.31 (1H, br)

질량 (m/z) : 464 (M^++1)

실시예 10(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) (3R)-N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-메틸-β-알라닌

IR (필름) : 3410, 2970, 2930, 2880, 1710, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.83-1.90 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.40-1.84 (9H, m), 2.03-2.42 (5H, m), 2.55-2.74 (3H, m), 2.87-3.11 (1H, m), 3.69-4.37 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz)

질량 (m/z) : 452 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌

IR (필름) : 3400, 2910, 1700, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.32-1.83 (9H, m), 2.26-2.40 (5H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.84-3.27 (3H, m), 3.71-3.98 (3H, m), 4.11-4.38 (1H, m), 7.90-8.02 (1H, m)

질량 (m/z) : 440 (M^++1)

[실시예 11]

(1) 에탄올(1.5ml) 및 테트라하이드로푸란(1.5ml)의 혼합물중 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 에틸 에스테르(130mg)의 용액에 수(1.5ml)중 수산화 리튬(11mg)의 용액을 교반하 0℃에서 가한다. 주위온도에서 1시간 교반후, 이 혼합물을 10% $KHSO_4$ 수용액으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 위에서 건조시키며 진공증발시켜 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌을 오일(67mg)로서 수득한다.

IR (필름) : 3810, 3000, 2950, 2880, 1730, 1655cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.80-1.09 (2H, m), 1.24-1.80 (10H, m), 1.99 (3H, s), 2.05-2.36 (3H, m), 2.56-3.51 (6H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.16-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.37 (5H, m), 7.95-8.09 (2H, m)

질량 (m/z) : 531 (M^++1)

실시예 11(1)과 유사한 방식으로 하기 화합물을 수득한다.

(2) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-펜에틸-β-알라닌

IR (필름) : 3400, 2920, 2850, 1700, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.63-0.86 (2H, m), 1.17 (9H, s), 1.17-1.29 (8H, m), 1.26-1.66 (5H, m), 2.04-2.18 (4H, m), 2.30-2.54 (5H, m), 3.49-3.90 (4H, m), 3.95-4.23 (1H, m), 6.94-7.09 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=8Hz)

질량 (m/z) : 544 (M^++1)

(3) N-[(R)-1-{2-(4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트

$[\alpha]^{20}_D$ = -19.11° (C=1.0, MeOH)

IR (필름) : 3360, 2940, 1760, 1710, 1625cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.22-2.36 (8H, m), 2.59 (1H, d, J=6.6Hz), 2.49-2.74 (1H, m), 2.84-3.21 (6H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 4.03-4.26 (3H, m), 4.77-4.88 (4H, m), 8.31-8.43 (2H, m)

질량 (m/z) : 366 (M^++1) (free of compound)

및

N-[(R)-1-{2-(4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트

IR (필름) : 3250, 2920, 1710, 1625cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.20-2.00 (6H, m), 2.11-2.76 (3H, m), 2.58 (1H, d, J=7.4Hz), 2.86-3.23 (6H, m), 3.95-4.32 (8H, m), 4.75-4.89 (1H, m), 8.42 (2H, t, J=8.6Hz)

질량 (m/z) : 366 (M^++1) (free of compound)

(4) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-피페리딜아세트산

IR (필름) : 3410, 2930, 2850, 1710, 1680, 1610cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.83-1.07 (3H, m), 1.34-1.71 (11H, m), 1.38 (9H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.55-3.14 (9H, m), 3.68-3.97 (4H, m), 4.27-4.39 (2H, m), 4.45-4.58 (1/3H, m), 4.88-5.03 (2/3H, m)

질량 (m/z) : 494 (M^++1)

(5) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-벤조일아미노-β-알라닌

IR (필름) : 2930,1720, 1650, 1635cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.83-1.06 (2H, m), 1.25-1.44 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.54-1.86 (5H, m), 2.15-2.33 (3h, m), 2.56-2.73 (2H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.39-3.98 (6H, m), 4.08-4.59 (2H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 8.13-8.23 (1H, m), 8.60-8.66 (1H, m)

질량 (m/z) : 559 (M^++1)

(6) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-페닐설포닐아미노-β-알라닌

IR (누졸) : 3370, 3250, 3180, 1700, 1685, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.80-1.06 (2H, m), 1.14-1.43 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.55-1.71 (3H, m), 1.88-2.34 (3H, m), 2.42-2.71 (2H, m), 2.83-3.14 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 3.71-3.97 (4H, m), 4.14-4.40 (1H, m), 7.50-7.68 (3H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 7.95-8.06 (1H, m), 8.16 (1H, t, J=8.6Hz), 12.66-12.80 (1H, br)

질량 (m/z) : 595 (M^++1)

(7) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-n-부탄설포닐아미노-β-알라닌

IR (누졸) : 3330, 3250, 1715, 1690, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.87 (3H, t, J=7.3Hz), 0.84-1.07 (2H, m), 1.30-1.46 (7H, m), 1.38 (9H, s), 1.57-1.90 (7H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.85-3.50 (3H, m), 2.96 (2H, t, J=7.7Hz), 3.77-4.01 (4H, m), 4.19-4.42 (1H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 8.02-8.11 (1H, m), 12.93-13.00 (1H, br

질량 (m/z) : 475 (M^++1-Boc)

(8) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌

IR (KBr) : 3430, 3300, 1731, 1686, 1662 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.92-1.17 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.49-1.77 (9H, m), 1.91, 1.99 (total 1H, s), 2.13-2.64 (8H, m), 2.89-3.06 (1H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 3.76-4.32 (3H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 8.37-8.44 (1H, m), 12.39 (1H, br)

(9) N-I (R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-프로파르길아미노카보닐-β-알라닌

IR (필름) : 3380, 1710, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.08 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.42-1.91 (8H, m), 2.26-2.37 (3H, m), 2.54-2.76 (6H, m), 2.88-3.12 (2H, m), 3.69-3.98 (5H, m), 4.08-4.37 (1H, m), 4.46-4.57 (1H, m), 7.18-7.33 (1H, m), 8.08-8.18 (1H, m), 8.31-8.36 (1H, m)

질량 (m/z) : 521 (M^++1)

(10) N-[(S)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌

IR (필름) : 3000, 2930, 2870, 1720, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.10 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.21-1.86 (8H, m), 2.08-2.40 (3H, m), 2.56-2.71 (4H, m), 2.87-3.12 (3H, m), 3.21 (1H, dd, J=5.4 and 2.3Hz), 3.71-4.43 (4H, m), 4.74-4.87 (1H, m), 8.39-8.46 (1H, m), 12.40-12.50 (1H, br)

질량 (m/z) : 464 (M^++1)

(11) N-[(S)-1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌

IR (필름) : 3300, 2930, 1720, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.32-1.91 (8H, m), 2.06-2.30 (1H, m), 2.36 (2H, t, J=6.9Hz), 2.57-2.71 (1H, m), 2.85-3.29 (5H, m), 3.47-3.79 (4H, m), 4.01-4.33 (3H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.37 (5H, m), 7.93-8.01 (1H, br), 12.15-12.30 (1H, br)

질량 (m/z) : 476 (M^++1)

(12) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐)-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-클로로벤조일)아미노-β-알라닌

IR (필름) : 3400, 1720, 1635, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.87-1.19 (2H, m), 1.31-1.44 (3H, m), 1.53-1.85 (4H, m), 2.12-2.34 (2H, m), 2.59-2.83 (11H, m), 3.93-4.05 (2H, m), 4.14-4.58 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.29-7.40 (5H, m), 7.57 (2H, d, J=8.5Hz), 7.82-7.89 (2H, m), 8.11-8.20 (1H, m), 8.66-8.74 (1H, m)

질량 (m/z) : 627 (M^++1)

(13) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-메톡시벤조일아미노)-β-알라닌

IR (필름) : 3350, 2920, 1715, 1630, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.84 (12H, m), 2.07-2.44 (3H, m), 2.56-3.23 (5H, m), 3.37-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.91-4.08 (2H, m), 4.14-4.56 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.37 (5H, m), 7.83 (2H, d, J=8.7Hz), 8.11-8.19 (1H, m), 8.42-8.49 (1H, m), 12.68-12.75 (1H, br)

질량 (m/z) : 623 (M^++1)

(14) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐)-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-2(S)-벤조일아미노숙신암산

IR (필름) : 3250, 2900,1710, 1635cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.05 (2H, m), 1.31-1.47 (5H, m), 1.57-1.83 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.62-2.82 (4H, m), 2.94-3.09 (2H, m), 3.50-3.82 (3H, m), 3.90-4.03 (2H, m), 4.69-4.81 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.33-7.40 (5H, m), 7.44-7.57 (3H, m), 7.83-8.05 (3H, m), 8.58-8.68 (1H, m)

질량 (m/z) : 593 (M^++1)

(15) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-사이클로프로필카보닐아미노-β-알라닌

IR (필름) : 3300, 3000, 2930, 2860, 1720, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.66 (4H, d, J=6.5Hz), 0.89-1.10 (2H, m), 1.21-1.87 (10H, m), 2.07-2.37 (3H, m), 2.58-3.55 (6H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.17-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.35-7.39 (5H, m), 7.96-8.06 (1H, m), 8.24-8.31 (1H, m), 12.63-12.71 (1H, br)

질량 (m/z) : 557 (M^++1)

(16) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(3-메톡시프로피오닐)아미노-β-알라닌

IR (필름) : 3480, 2920, 1710, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.94-1.29 (2H, m), 1.37-1.84 (11H, m), 2.06-2.40 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=6.5Hz), 2.56-3.04 (3H, m), 3.20 (3H, s), 3.36-3.55 (2H, m), 3.51 (2H, t, J=6.5Hz), 3.73-3.83 (1H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 4.18-4.39 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.35 (5H, s), 7.90-8.09 (2H, m)

질량 (m/z) : 575 (M^++1)

(17) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-하이드록시벤조일)아미노-β-알라닌

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.89-1.86 (12H, m), 2.11-2.34 (3H, m), 2.51-3.09 (4H, m), 3.45-3.84 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.12-4.54 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=6.8Hz), 7.30-7.39 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=7.2Hz), 8.10-8.19 (1H, m), 8.32-8.39 (1H, m), 10.02 (1H, s), 12.65-12.74 (1H, br)

질량 (m/z) : 609 (M^++1)

(18) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-2(S)-아세틸아미노숙신암산

IR (필름) : 3270, 2900, 1720, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.90-1.12 (2H, m), 1.29-1.52 (5H, m), 1.61-1.80 (4H, m), 1.82 (3H, s), 1.92-2.36 (2H, m), 2.44-3.08 (5H, m), 3.17-3.87 (3H, m), 3.94-4.05 (3H, m), 4.39-4.59 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.23-7.39 (6H, m), 7.76-8.13 (1H, m)

질량 (m/z) : 531 (M^++1)

(19) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐)-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(R)-벤조일아미노숙신암산

IR (필름) : 3280, 2910, 2850, 1715, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.05 (2H, m), 1.22-1.50 (5H, m), 1.54-1.83 (4H, m), 2.11-2.35 (2H, m), 2.55-2.83 (4H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.17-3.76 (3H, m), 3.88-4.05 (2H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.33 (5H, s), 7.40-7.54 (3H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 7.92-8.11 (1H, m), 8.60-8.69 (1H, m)

질량 (m/z) : 593 (M^++1)

(20) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-비페닐카보닐아미노-β-알라닌

IR (필름) : 3300, 2940, 1730, 1690, 1660, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.86-1.05 (2H, m), 1.11-1.45 (4H, m), 1.54-1.88 (6H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 2.58-3.11 (3H, m), 3.23-3.80 (4H, m), 3.90-4.57 (3H, m), 5.05 (2H, s), 7.34 (5H, s), 7.40-7.55 (3H, m), 7.72-7.82 (4H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.14-8.23 (1H, m), 8.64-8.71 (1H, m)

질량 (m/z) : 669 (M^++1)

(21) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(n-헥사노일)아미노-β-알라닌

IR (필름) : 3350, 3000, 2930, 2860, 1700, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85 (3H, t, J=6.6Hz), 0.90-1.09 (2H, m), 1.14-1.29 (5H, m), 1.39-1.85 (10H, m), 2.09 (2H, t, J=7.4Hz), 2.28-2.36 (2H, m), 2.57-3.54 (7H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 4.17-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.30-7.42 (5H, m), 7.90-8.03 (2H, m)

질량 (m/z) : 587 (M^++1)

(22) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌

IR (필름) : 3280, 2960, 2920, 1720, 1650cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.83-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.80 (9H, m), 1.84 (3H, s), 2.07-2.39 (3H, m), 2.51-3.22 (6H, m), 3.73-4.40 (5H, m), 7.96-8.10 (2H, m)

질량 (m/z) : 497 (M^++1)

[실시예 12]

(1) 메탄올(10ml), H_2O(10ml) 및 테트라하이드로푸란(10m1) 중의 N-[1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 메틸 에스테르 (1.33g) 용액에 0℃에서 교반하에 1N NaOH(8.55ml)를 가한다. 주위 온도에서 3시간 동안 교반한 후 혼합물을 10% $KHSO_4$수용액으로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물과 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고 진공중에서 증발시켜 오일로서 N-[1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌(1.22g)을 오일로서 수득한다.

IR (필름) : 3330, 2940, 1700, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.25-1.90 (8H, m), 2.09-2.31 (1H, m), 2.36 (2H, t, J=6,9Hz), 2.56-2.70 (1H, m), 2.85-3.29 (5H, m), 3.50-3.84 (4H, m), 4.10-4.34 (3H, m), 5.06 (2H, s), 7.28-7.39 (5H, m), 7.91-8.03 (1H, m), 12.09-12.10 (1H, br)

질량 (m/z) : 476 (M^++1)

하기 화합물을 실시예 12(1)과 유사한 방법으로 수득한다.

(2) N-[2-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]아세틸]글리신

IR (필름) : 3400, 2920, 2850, 1660, 1640, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.50 (7H,), 1.52-1.94 (5H, m), 2.03 (2H, t, J=7.9Hz), 2.22-2.41 (2H, m), 2.61-3.03 (4H, m), 3.67-3.88 (1H, m), 3.73 (2H, d, J=5.3Hz), 3.98-4.28 (3H, m), 5.06 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 8.14-8.29 (1H, m), 12.20-12.37 (1H, br)

질량 (m/z) : 472 (M^++1)

(3) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-메틸-β-알라닌

IR (필름) : 3380, 2910, 2850, 1660, 1615cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.88-1.13 (5H, m), 1.24-1.51 (4H, m), 1.51-1.83 (5H, m), 2.03-2.43 (5H, m), 2.55-3.18 (4H, m), 3.68-3.89 (1H, m), 3.90-4.40 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.35-7.39 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=7.9Hz)

질량 (m/z) : 488 (M^++1)

(4) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-(1,2,3,4-테트라하이드로-3-퀴놀릴)카보닐]-β-알라닌

IR (필름) : 3410, 3940, 1760, 1650, 1635cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.06 (2H, m), 1.43-2.20 (6H, m), 2.39(2H, t, J=6.9Hz), 2.88-2.84(4H, m), 3.23-3.32(2H, m), 3.55-3.99(5H, m), 5.05(2H, s), 5.53-5.61(1H, m), 7.09-7.23(4H, m), 7.30-7.42(5H, m) 8.10-8.18(1H, m)

질량 (m/z) : 522 (M^++1)

[실시예 13]

(1) 메탄올(10ml) 및 물(10ml)중의 N-[1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 메틸 에스테르(2.03g) 용액에 0℃에서 교반하에 수산화리튬(0.56g)을 가한다. 주위온도에서 1시간 동안 교반한 후 혼합물을 5% $KHSO_4$ 수용액으로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물과 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공중에서 증발시켜 오일로서 N-[1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 (1.62g)을 수득한다.

IR (필름) : 3300, 2920, 1715, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.83-1.07 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.42-1.83 (9H, m), 2.26-2.40 (4H, m), 2.52-2.74 (2H, m), 2.87-3.27 (5H, m), 3.70-3.95 (3H, m), 4.16-4.38 (1H, m), 7.92-8.02 (1H, m), 12.05-12.10 (1H, br)

질량 (m/z) : 440 (M^++1)

실시예 13(1)과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조한다.

(2) N-[1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-4-피페리딜카보닐]-β-알라닌

IR (필름) : 3400, 3050, 2910, 1720, 1610cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.80-1.07 (2H, m), 1.23-1.46 (6H m), 1.38 (9H, s), 1.55-1.71 (4H, m), 2.27-2.36 (3H, m), 2.36 (2H, t, J=6.9Hz), 2.46-2.75 (2H, m), 2.89-3.05 (1H, m), 3.22 (2H, q, J=5.9Hz), 3.78-3.99 (3H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 7.89 (1H, t, J=5.5Hz)

질량 (m/z) : 438 (M^++1)

(3) N-[1-{4-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)부티릴}-3-피페리딜카보닐]글리신

IR (필름) : 3390, 2920, 2850, 1720, 1650cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.10 (2H, m), 1.18-1.29 (2H, m), 1.38(9H, s), 1.46-1.91(8H, m), 2.24-2.38(3H, m), 2.59-3.20(4H, m), 3.69-4.00(6H, m), 4.12-4.28 및 4.38-4.49(총 1H, m), 8.25(1H, t, J=5.8Hz)

질량 (m/z) : 440 (M^++1)

(4) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(4-메톡시펜에틸)-β-알라닌

IR (필름) : 3400, 3930, 3860, 1700, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85-1.09 (2H, m), 1.25-1.49 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.39-1.88 (8H, m), 2.10-2.72 (9H, m), 2.89-3.16 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.77-4.06 (4H, m), 4.12-4.39 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 12.08 (1H, s)

질량 (m/z) : 574 (M^++1)

(5) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리 딜카보닐]-3-페닐-β-알라닌

IR (필름) : 3380, 3020, 2940, 2870, 1710, 1660, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.86-1.06 (2H, m), 1.21-1.91 (9H, m), 1.38 (9H, s), 2.16-2.35 (3H, m), 2.58-2.67 (5H, m), 2.86-3.06 (1H, m), 3.63-3.97 (3H, m), 4.05-4.42 (1H, m), 5.11-5.23 (1H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 8.40-8.47 (1H, m)

질량 (m/z) : 516 (M^++1)

(6) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3,4-디메톡시펜에틸)-β-알라닌

IR (필름) : 3300, 3430, 3360, 1720, 1640, 1625cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.83-1.10 (2H, m), 1.21-1.46 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.61-1.91 (8H, m), 2.07-2.73 (10H, m), 2.87-3.20 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.76-4.08 (3H, m), 6.64-6.68 (1H, m), 6.74-6.85 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.2Hz), 11.97-12.14 (1H, br)

질량 (m/z) : 604 (M^++1)

(7) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3-메톡시펜에틸)-β-알라닌

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.92-1.12 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.98 (13H, m), 2.03-3.20 (14H, m), 3.72 (3H, s), 3.75-4.38 (6H, m), 6.73 (3H, d, J=6.0Hz), 7.17 (1H, t, J=8.3Hz), 7.84 (1H, d, J=8.6Hz)

질량 (m/z) : 574 (M^++1)

(8) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3-트리플루오로메틸펜에틸)-β-알라닌

IR (필름) : 3280, 2920, 2850, 1720, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.86-1.09 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.30-1.44 (4H, m), 1.59-1.86 (6H, m), 2.28-2.40 (5H, m), 2.60-2.74 (5H, m), 2.82-3.14 (1H, m), 3.71-4.05 (5H, m), 4.15-4.40 (1H, m), 7.48-7.56 (4H, m), 7.85-7.90 (1H, m)

질량 (m/z) : 612 (M^++1)

(9) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(2-메톡시펜에틸)-β-알라닌

IR (필름) : 3290, 3000, 2930, 2850, 1715, 1640, 1615cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.08 (2H, m), 1.30-1.45 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.59-1.91 (7H, m), 2.09-2.74 (10H, m), 2.89-3.18 (1H, m), 3.71-4.02 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.16-4.39 (1H, m), 6.81-6.94 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=8.5Hz), 12.12 (1H, s)

질량 (m/z) : 574 (M^++1)

(10) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3,4-메틸렌디옥시펜에틸)-β-알라닌

IR (필름) : 3380, 2960, 2920, 2860, 1710, 1650, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.86-1.07 (2H, m), 1.24-1.94 (5H, m), 1.38 (9H, s), 1.59-1.87 (7H, m), 2.30-2.70 (9H, m), 2.90-3.15 (1H, m), 3.70-4.00 (4H, m), 4.14-4.39 (1H, m), 5.95 (2H, s), 6.59-6.63 (1H, m), 6.74-6.81 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.3Hz), 12.09-12.19 (1H, br)

질량 (m/z) : 588 (M^++1)

(11) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-벤조일마미노-β-알라닌

IR (필름) : 3260, 2900, 1710, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.86-1.04 (2H, m), 1.23-1.45 (4H, m), 1.56-1.83 (5H, m), 2.12-2.36 (3H, m), 2.57-3.81 (7H, m), 3.91-4.04 (2H, m), 4.14-4.62 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.28-7.35 (5H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 7.83-7.97 (2H, m), 8.15-8.23 (1H, m), 8.64 (1H, t, J=7.1Hz)

질량 (m/z) : 593 (M^++1)

(12) N-[1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-벤조일 아미노숙신암산

IR (필름) : 3290, 2930, 1745, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.87-1.06 (2H, m), 1.32-1.83 (9H, m), 2.15-2.35 (3H, m), 2.58-3.07 (8H, m), 3.51-3.79 (2H, m), 3.87-4.03 (2H, m), 4.67-4.80 (1H, m), 5.05 (2h, s), 7.29-7.39 (5H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.81-7.89 (2H, m), 8.57-8.68 (1H, m)

질량 (m/z) : 593 ($M^+ +1$)

(13) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-아세틸아미노-β-알라닌

IR (필름) : 3400, 2930, 2860, 1720, 1655, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.90-1.12 (2H, m), 1.23-1.79 (9H, m), 1.84 (3H, s), 2.11-2.40 (4H, m), 2.61-3.48 (5H, m), 3.74-3.88 (1H, m), 3.96-4.08 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m), 7.98-8.08 (2H, m)

질량 (m/z) : 531 ($M^+ +1$)

실시예 12(1)과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조한다.

[실시예 14]

(1) N-[2-[1-{2-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)아세틸}-3-피페리딜]아세틸]-β-알라닌

IR (필름) : 3300, 2920, 2850, 1710, 1635cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.87-1.31 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.55-2.06 (9H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=6.8Hz), 2.60-3.02 (4H, m), 3.23 (2H, q, J=6.0Hz), 3.68-4.27 (4H, m), 7.91-8.03 (1H, m)

질량 (m/z) : 438 ($M^+ -1$)

(2) N-[2-[1-{2-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜리덴)아세틸}-3-피페리딜]아세틸]-β-알라닌

IR (필름) : 3200, 2925, 1680, 1650cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.09-1.41 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.57-1.91 (4H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.28-2.40 (3+1/2H, m), 2.64-2.83 (1H, m), 2.91-3.06 (1/2H, m), 3.19-3.46 (5H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 4.02-4.26 (1H, m), 5.90 및 5.96 (총 1H, s), 7.69-8.03 (1H, m), 12.17-12.24 (1H, br)

질량 (m/z) : 438 ($M^+ +1$)

(3) 4-[3-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐아미노}-1-피페리딜]-4-옥소-부티르산

IR (필름) : 3250, 2920, 1710, 1660, 1640, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.82-1.04 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.85 (11H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.41-2.43 (3H, m), 2.56-2.76 (2H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 3.60-3.76 및 4.09-4.20 (총 3H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 7.73, 7.84 (총 1H, d, J=8.0 및 6.4Hz), 12.03 (1H, s)

질량 (m/z) : 440 ($M^+ +1$)

(4) N-[4-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-2-모르폴리닐카보닐]-β-알라닌

IR (필름) : 3400, 2980, 2920, 2880, 1710, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.08 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.38-1.49 (3H, m), 1.59-1.70 (4H, m), 2.29-2.44 (1H, m), 2.40 (2H, t, J=7.0Hz), 2.58-2.92 (3H, m), 3.09-3.56 (3H, m), 3.70-3.98 (5+1/2H, m), 4.41-4.51 (1/2H, m), 7.77-7.94 (1H, m)

질량 (m/z) : 440 ($M^+ -1$)

(5) N-[1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]숙신암산

IR(필름) : 3400, 1710, 1680, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.06 (2H, m), 1.26-1.31 (6H, m), 1.38 (9H, s), 1.59-1.84 (4H, m), 2.20-2.46 (6H, m), 2.57-2.74 (2H, m), 2.91-3.08 (2H, m), 3.45-3.76 (2H, m), 3.84-3.96 (2H, m), 7.76-7.92 (1H, m), 12.00-12.06 (1H, br)

질량(m/z) : 340($M^+ +1$ - Boc)

(6) N-[(R)-1-{2-(4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 트리플루오로아세테이트

$[\alpha]^{20}_D$ = 20.07° (C=1.0, MeOH)

IR(필름) : 2940, 1760, 1820, 1660, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.25-2.02 (8H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.37 (2H, t, J=6.8Hz), 2.55-2.71 (1H, m), 2.86-3.25 (7H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 4.07-4.31 (3H, m), 7.99 (1H, t, J=5.5Hz), 8.42-8.60 (2H, br)

질량(m/z) : 342($M^+ +1$) (free of compound)

[실시예 15]

에탄올(10ml) 중의 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리 딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-비닐-β-알라닌 에틸 에스테르(0.8g) 및 PtO_2 (0.2g)의 혼합물을 대기압에서 2시간 동안 수소화시킨다. 여과하여 촉매를 제거시킨 후 진공 중에서 여과물을 농축시켜 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐-3(S)-에틸-β-알라닌 에틸 에스테르(0.73g)을 무색의 오일 로서 수득한다.

IR(필름) : 3300, 1740, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.92 (3H, t, J=7.5Hz), 1.08-1.30 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-2.03 (11H, m), 2.33-2.74 (6H, m), 3.26-3.51 (2H, m), 3.72 (2H, q, J=7.5Hz), 3.77-4.17 (5H, m), 6.64-6.69 (1H, br)

[실시예 16]

테트라하이드로푸란(10ml) 및 메탄올(10ml) 중의 4-[3-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐아미노}-1-피페리딜]-4-옥소-2(S)벤질옥시 카로닐아미노부티르산 3급-부틸 에스테르(1.35g)의 용액에 10% Pd-C(0.27g, 50% 습윤) 가하고 대기압에서 6시간 동안 수소화시킨다. 여과하여 촉매를 제거시킨 후 진공 중에서 여과액을 농축시켜 오일로서 4-[3-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐아미노)-1-피페리딜]-4-옥소-2(S)-아미노부티르산 3급-부틸 에스테르(1.07g)를 오일 로서 수득한다.

IR(필름) : 2970, 2930, 2880, 1720, 1650cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97-1.20 (2H, m), 1.45 (18H, s), 1.33-1.84 (9H, m), 2.15-2.46 (2H, m), 2.53-2.76 (3H, m), 2.85-3.60 (5H, m), 3.70-4.40 (4H, m), 7.35 (1H, s)

질량(m/z) : 511(M^++1)

[실시예 17]

테트라하이드로푸란(150ml) 중의 티오아니졸(13.7ml) 및 m-크레졸(12.2ml)의 혼합물에 N-[(R)-1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르(1.54g)을 가한다. 주위온도에서 2시간 동안 교반한 후 혼합물을 물 속에 붓고 디에틸에테르로 세척한다. 추출물을 (0.1% TFA 수용액 : CH_3CN=4:1)로 용출시키면서 Cl8 실리카 겔 상에서 HPLC에 의해 정제하여 N-[(R)-1-{2-(4-피페리 딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트를 오일(0.17g)로서 수득한다.

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.78 및 1.18 (중 3H, t, J=7.1 및 7.0Hz), 1.29-2.71 (10H, m), 2.65 (1H, d, J=7.2Hz), 2.90-3.2 (5H, m), 3.57-3.63 (3H, m), 4.01-4.39 (7H, m), 4.80-4.90 (1H, m), 8.45-8.56 (1H, m)

질량(m/z) : 394(M^++1) (free of compound)

[실시예 18]

아세트산(10ml) 중의 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시 카보닐-4-피페리딜)프로피오닐)-3-피페리딜카보닐]-3(S)-(4-메톡시펜에틸아미노)카보닐-β-알라닌 벤질 에스테르(0.9g) 및 10% Pd-C(0.2g, 50% 습도)의 혼합물을 3시간 동안 대기압에서 수소화 시킨다. 여과에 의해 촉매를 제거한 후 여과액을 진공중에서 농축시킨다. 잔사를 물속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물과 염수로 세척하고 $MgSO_4$상 에서 건조시키고 진공중에서 증발시킨다. N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐)-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-(4-메톡시펜에틸아미노)카보닐-β-알라닌을 오일(0.79g)로서 수득한다

IR(필름) : 3390, 2930, 1710, 1645cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.80-1.10 (3H, m), 1.30-1.84 (9H, m), 1.38 (9H, s), 1.91-1.99 (2H, m), 2.15-2.40 (3H, m), 2.58-2.69 (4H, m), 2.88-3.26 (5H, m), 3.71 (3H, s), 3.76-4.53 (3H, m), 6.84 (2H, d, J=8.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.3Hz), 7.93-8.02 (1H, m), 8.09-8.18 (1H, m), 12.11-12.28 (1H, br)

질량(m/z) : 617(M^++1)

[실시예 19]

(1) -10℃에서 교반하면서 에탄올(1ml)에 티오닐 클로라이드(0.05ml)를 가한다.

-10℃에서 10분 동안 교반한 후 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3-메톡시펜에틸)-β-알라닌 하이드로클로라이드(100mg)을 가한다.

혼합물을 주위온도에서 2시간 동안 교반시키고 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 물속에 용해시키고 (IPA:물=1:1)로 용출시키면서 HP-20에 의해 탈염시켜 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3-메톡시펜에틸-β-알라닌 에틸 에스테르(80mg)을 수득한다.

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.15 (3H, t, J=7.1Hz), 1.19-1.93 (12H, m), 2.10-3.19 (14H, m), 3.72 (3H, s), 3.96-4.05 (5H, m), 4.12-4.39 (1H, m), 6.72-6.75 (3H, m), 7.14-7.22 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=8.2Hz)

질량(m/z) : 502(M^++1)

하기 화합물은 실시예 19(1)과 유사한 방법으로 수득한다.

(2) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(필름) : 3300, 2950, 1725, 1640, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.20-1.87 (12H, m), 2.14-2.42 (3H, m), 2.60-3.29 (7H, m), 3.16 (3H, s), 3.59-3.84 (2H, m), 4.10-4.40 (1H, m), 4.77-4.92 (1H, m), 8.51 및 8.61 (총 1H, d, J=8.0 및 8.3Hz), 8.74-8.90 (1H, br), 9.05-9.15 (1H, br)

질량(m/z) : 378(M^++1) (free of compound)

[실시예 20]

테트라하이드로푸란(2ml), 에탄올(2ml) 중의 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(250mg)의 용액에 0℃에서 교반하에 수(2ml)중 수산화리튬(17mg)의 용액을 가한다. 주위온도에서 1시간 동안 교반한 후 혼합물을 진공 중에서 증발시킨다. 잔사를 0.1% 트리플루오로아세트산 수용액 중의 40% CHCN 용액으로 용출시키면서 C18 실리카 겔 상에서 HPLC에 의해 정제한다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고 진공중에서 증발시키고 냉동 건조시켜 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아미노-β-알라닌 트로플루오로아세테이트(230mg)을 수득한다.

IR(누졸) : 1770, 1730, 1650cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6$, δ) : 0.87-1.14 (2H, m), 1.24-1.56 (4H, m), 1.60-1.91 (4H, m), 2.09-2.17 (3H, m), 2.59-3.23 (5H, m), 3.32-3.84 (2H, m), 3.93-4.04 (4H, m), 4.13-4.43 (1H, m), 5.06 (2H, s), 4.88-5.28 (1H, br), 7.27-7.40 (5H, m), 8.14-8.28 (3H, m)

질량(m/z) : 489(M^++1) (free of compound)

[실시예 21]

(1) 에틸 아세테이트(12m1) 중의 N-[(R)-1-{3-(1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-에티닐-β-알라닌(1.12g)의 용액에 0℃에서 교반 하에 에틸 아세테이트(6.04m1) 중의 4N HCl을 가한다. 주위온도에서 2시간 동안 교반한 후 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 (0.1% 트리플루오로아세트산 수용액(TFA: CH_3CN=89:11)로 용출시키는 C18 실리카 겔 컬럼 상에서 HPLC에 의해 정제하여 N-[(R)-1-{3-(4-피 페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트의 하나의 이성체를 수득한다.

[[α]$_D^{20}$ -31.63° (C=1.0, MeOH) : 목적 화합물(1)] (0.32g) 및 기타 이성체 [α]$_D^{20}$ -1.47° (C=1.0, MeOH) : 목적 화합물(2)] (0.35g).

목적 화합물 (1)

IR(필름) : 3270, 2930, 1720, 1630cm^{-1}

NMR ($DMSO-d_6$, δ) : 1.15-1.73 (8H, m), 1.81 (3H, d, J=13.6Hz), 2.08-2.37 (3H, m), 2.59 (2H, d, J=8.8Hz), 2.69-2.93 (3H, m), 2.97-3.28 (4H, m), 3.68-3.83 (2H, m), 4.10-4.34 (1H, m), 4.75-4.89 (1H, m), 8.14-8.30 (1H, br), 8.39-8.46 (1H, m), 8.50-8.61 (1H, br)

질량(m/z) : 364(M^++1) (free of compound)

목적 화합물 (2)

IR(필름) : 3230, 2930, 1725, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.14-1.66 (8H, m), 1.81 (3H, d, J=13.8Hz), 2.08-2.43 (3H, m), 2.58 (2H, d, J=7.6Hz), 2.69-3.00 (5H, m), 3.10-3.29 (4H, m), 3.69-3.85 (1H, m), 4.04-4.16 and 4.31-4.42 (total 1H, m), 8.11-8.27 (1H, br), 8.40-8.45 (1H, m), 8.44-8.59 (1H, br)

질량(m/z) : 364(M^+ +1) (free of compound)

추가로 연구한 결과 목적 화합물(1)이 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세 테이트이고 목적 화합물(2)가 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜-카보닐]-3(R)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트임을 확인했다.

하기 화합물은 실시예 21(1)과 유사한 방법으로 수득한다.

(2) (3R)-N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-메틸-β-알라닌 하이드로클로라이드

용점 : 105-108℃

IR(누졸) . 1720, 1620, 1605cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.04-1.09 (3H, m), 1.28-1.83 (12H, m), 2.06-2.49 (5H, m), 2.58-3.23 (6H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.16-4.33 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J=17 and 7.8Hz), 8.71-8.98 (1H, m), 9.01-9.20 (1H, m)

질량(m/z) : 354(M^+ +1) (free of compound)

$C_{17}H_{29}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.25AcOEt \cdot 1.6H_2O$(%)에 대한 원소분석

계산치 : C 51.32, H 8.46, N 8.16

실측치 : C 51.22, H 8.77, N 7.92

(3) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ -24.3° (C=1.0, MeOH)

융점 : 84℃

IR(누졸) : 3320, 1700, 1650cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.65 (7H, m), 1.80 (3H, d, J=13.2Hz), 2.29-2.41 (4H, m), 2.56-3.07 (4H, m), 3.15-3.26 (4H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.13-4.37 (4H, m), 7.97-8.10 (1H, m), 8.60-8.76 (1H, br), 8.91-9.03 (1H, br)

질량(m/z) : 340(M^+ +1) (free of compound)

$C_{17}H_{29}N_3O_4$ · HCl · 15AcOEt · 3H_2O에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 49.15, H 8.61, N 7.48

실측치 : C 49.08, H 8.23, N 7.29

(4) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-(4-메톡시펜에틸-아미노카보닐)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -19.07℃ (C=1.0, MeOH)

융점 : 82℃

IR(누졸) : 3280, 1725, 1630, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.99-1.69 (10H, m), 2.11-2.82 (11H, m), 2.94-3.09 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.86-4.30 (4H, m), 6.63 (2H, d, J=8.4Hz), 6.90 (2H, d, J=8.5Hz), 7.81-8.19 (2H, m), 8.41-8.68 (1H, br), 8.71-8.85 (1H, br)

질량(m/z) : 515(M^+ - 1) (free of compound)

(5) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-펜에틸-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{25}_D$ = -32.33° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 3300, 1700, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.03-1.91 (13H, m), 2.06-3.07 (11H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.98-4.38 (2H, m), 7.16-7.51 (5H, m), 7.93-8.05 (1H, m), 8.71-9.01 (12H, m), 9.08-9.20 (1H, br)

질량(m/z) : 444(M^+ +1) (free of compound)

$C_{25}H_{37}N_3O_4$ · HCl · 2.7H_2O에 대한 원소분석

계산치 : C 56.80, H 8.27, N 7.95

실측치 : C 56.94, H 8.01, N 7.58

(6) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(4-메톡시펜에틸)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_{D}$ = 43.1° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1715, 1620, 1600cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.22-1.86 (12H, m), 2.11-3.24 (12H, m), 3.71-4.36 (5H, m), 3.71 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.5Hz), 7.90 (1H, t, J=8.8Hz), 8.63-8.74 (1H, br), 8.90-9.01 (1H, br)

질량(m/z) : 474(M^+ +1) (free of compound)

$C_{26}H_{39}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 2H_2O$에 대한 원소분석

계산치 : C 57.19, H 8.12, N 7.69

실측치 : C 56.82, H 8.17, N 7.51

(7) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-(2-피페리딜)아세트산 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3350, 1705, 1600cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.27-1.83 (16H, m), 2.23-2.40 (2H, m), 2.56-3.23 (6H, m), 3.70-4.55 (8H, m), 4.87-5.02 (1H, m), 8.65-8.84 (1H, br), 8.96-9.10 (1H, br)

질량(m/z) : 394(M^+ +1) (free of compound)

(8) N-[4-{3-(4-피페리딜)프로피오닐)-2-모르폴리닐카보닐]-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3300, 1705, 1625cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.29-1.50 (5H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 2.30-2.60 (4H, m), 2.70-2.94 (2+1/2H, m), 3.08-3.35 (5+1/2H, m), 3.40-3.57 (1H, m), 3.72-4.05 (3+1/2H, m), 4.43-4.49 (1/2H, m), 7.79-7.97 (1H, m), 8.73-8.89 (1H, br), 9.04-9.16 (1H, br)

질량(m/z) · 342(M^+ +1) (free of compound)

(9) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-페닐-β-알라닌 하이드로클로라이드

융점 : 67℃

IR(누졸) : 1710, 1630, 1600cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.24-1.91 (10H, m), 2.10-2.41 (3H, m), 2.59-3.09 (5H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.63-3.86 (1H, m), 4.08-4.41 (1H, m), 5.18 (1H, q, J=7.8Hz), 7.20-7.27 (1H, m), 7.31 (5H, s), 8.49-8.66 (1H, m), 8.80-8.94 (1H, br), 9.06-9.20 (1H, br)

질량(m/z) : 416(M^+ +1) (free of compound)

(10) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3,4-디메톡시펜에틸)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[(\alpha)^{20}_D$ = -13.33° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1730, 1635cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.01-1.50 (9H, m), 1.66-1.83 (8H, m), 1.83-3.23 (11H, m), 3.71 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.15-4.38 (2H, m), 6.65-6.69 (1H, m), 6.77-6.85 (2H, m), 8.88-9.02 (1H, br), 9.15-9.25 (1H, br)

질량(m/z) : 504(M^+ +1) (free of compound)

(11) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-(3-메톡시펜에틸)-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 1710, 1600, 720cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.13-2.00 (14H, m), 2.01-3.70 (9H, m), 3.17-3.29 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97-4.08 (1H, m), 4.10-4.37 (1H, m), 6.74 (3H, d like), 7.18 (1H, t like), 7.92 (1H, t like), 8.72 (1H, br), 8.99 (1H, br)

질량(m/z) : 474(M^+ +1) (free of compound)

(12) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-(S)-벤조일아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3100, 1725, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.2-1.85 (12H, m), 2.27-2.36 (2H, m), 2.57-3.10 (4H, m), 3.12-3.25 (2H, m), 3.39-3.82 (3H, m), 4.07-4.59 (3H, m), 7.45-7.56 (3h, m), 7.87-7.91 (2H, m), 8.22-8.40 (1H, m), 8.65-8.75 (1H, m), 8.89-9.02 (1H, m)

질량(m/z) : 459(M^+ +1) (free of compound)

(13) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3-트리플루오로메틸펜에틸)-β-알라닌 하이드로클로라이드

융점 118℃

$[\alpha]^{20}_D$ = -21.4° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 3300, 1715, 1630, 1610cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.23-2.13 (14H, m), 2.35-2.45 (5H, m), 2.61-2.83 (5H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.72-3.89 (1H, m), 3.99-4.10 (1H, m), 4.15-4.41 (1H, m), 7.49-7.55 (4H, m), 7.94-8.05 (1H, m), 8.75-8.93 (1H, m), 9.03-9.17 (1H, m)

질량(m/z) : 512(M^+ +1) (free of compound)

$C_{26}H_{36}F_3N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$에 대한 원소분석

계산치 : C 53.80, H 7.05, N 7.24

실측치 : C 53.72, H 7.10, N 7.02

(14) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-페닐설포닐아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{25}_D$ = -14.23° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1720, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.83 (11H, m), 2.04-2.37 (3H, m), 2.70-3.40 (7H, m), 3.74-3.91 (2H, m), 4.12-4.39 (2H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.75-7.79 (2H, m), 8.01-8.26 (2H, m), 8.50-8.66 (1H, br), 8.82-8.94 (1H, br)

질량(m/z) : 495(M^+ +1) (free of compound)

(15) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(2-메톡시펜에틸)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -17.73° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1725, 1640, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.91 (16H, m), 2.30-3.24 (11H, m), 3.75 (3H, s), 3.70-3.89 (1H, m), 4.12-4.39 (1H, m), 6.81-6.94 (2H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.84-7.94 (1H, m), 8.60-8.75 (1H, br), 8.91-9.03 (1H, br)

질량(m/z) : 474(M^++1) (free of compound)

(16) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(n-부탄설포닐 아미노)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{25}_D$ = -31.37° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1715, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.14-1.89 (15H, m), 2.29-2.40 (2H, m), 2.77-3.06 (6H, m), 3.19-3.27 (2H, m), 3.77-4.41 (5H, m), 7.51-7.60 (1H, m), 8.04-8.18 (1H, m), 8.43-8.18 (1H, m), 8.43-8.60 (1H, br), 8.73-8.86 (1H, br)

질량(m/z) : 475(M^++1) (free of compound)

(17) N^+[(R)-1-{3-(3-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-(3,4-메틸렌디옥시-펜에틸)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{25}_D$ = -17.27° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1725, 1685, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.84-1.50 (6H, m), 1.59-1.91 (6H, m), 1.06-3.28 (12H, m), 3.60-4.27 (5H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 5.95 (2H, s), 6.59-6.63 (1H, m), 6.75-6.81 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m)

질량(m/z) : 488(M^++1) (free of compound)

$C_{26}H_{37}N_3O_6 \cdot HCl \cdot 1/4EtOAc \cdot 1.4H_2O$에 대한 원소분석

계산치 : C 56.77, H 7.55, N 7.36

실측치 : C 56.81, H 7.69, N 7.11

(18) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(KBr) : 3425, 3250, 1726, 1638, 1614cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.27-1.83 (11H, m), 2.08-2.32 (3H, m), 2.58-3.09 (5H, m), 3.18-3.22 (3H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 4.08-4.32 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, m), 8.42-8.54 (1H, m), 8.75 (1H, br), 9.04 (1H, br)

질량(m/z) : 364(M^++1) (free of compound)

(19) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]숙신암산 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3200, 1710, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.25-1.52 (7H, m), 1.69-1.86 (4H, m), 2.21-2.46 (6H, m), 2.69-3.06 (4H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 3.47-3.84 (2H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 7.80-7.97 (1H, m), 8.64-8.78 (1H, br) 8.95-9.06 (1H, br)

질량(m/z) : 340(M^++1) (free of compound)

(20) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-프로파르길아미노카보닐-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -11.9° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1735, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.69 (7H, m), 1.75-1.86 (3H, m), 2.06-2.40 (3H, m), 2.56-3.04 (5H, m), 3.17-3.26 (4H, m), 3.68-3.87 (3H, m), 4.08-4.56 (3H, m), 8.11-8.30 (1H, m), 8.34-8.50 (1H, m), 8.60-8.73 (1H, br), 8.90-9.02 (1H, m)

질량(m/z) : 421(M^++1) (free of compound)

(21) 4-[3-{3-(4-피페리딜)프로피오닐아미노}-1-피페리딜]-4-옥소-부티르산 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 1735, 1700, 1610cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.25-1.50 (9H, m), 1.71-1.83 (4H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.39-2.46 (3H, m), 2.70-2.87 (2H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.52-3.76 (2H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 7.84, 7.95 (total 1H, d, J=7.8 and 6.5Hz), 8.73-8.88 (1H, br), 9.00-9.10 (1H, br)

질량(m/z) : 340(M^++1) (free of compound)

(22) N-[(S)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜-카보닐]-3(R)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트

$[\alpha]^{20}_D$ = 35.7° (C=0.65, MeOH)

IR(필름) : 3250, 2930, 2850, 1760, 1700, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.14-1.84 (1H, m), 2.09-2.40 (3H, m), 2.57-3.28 (9H, m), 3.69-3.83 (1H, m), 4.08-4.33 (1H, m), 4.75-4.86 (1H, m), 4.14-8.29 (1H, br), 8.38-8.47 (1H, m), 8.49-8.60 (1H, br)

질량(m/z) : 364(M^+ +1) (free of compound)

및

N-[(S)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜-카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌트리플루오로아세테이트

IR(필름) : 3250, 2930, 2850, 1740, 1700, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.15-1.85 (11H, m), 2.05-2.40 (3H, m), 2.56-3.00 (6H, m), 3.11-3.28 (3H, m), 3.70-3.88 (1H, m), 4.05-4.15 and 4.30-4.44 (total 1H, m), 4.75-4.90 (1H, m), 8.15-8.30 (1H, br), 8.40-8.49 (1H, m), 8.49-8.60 (1H, br)

질량(m/z) : 364(M^+ +1) (free of compound)

[실시예 22]

1N HCl(2.44m1) 및 테트라하이드로푸란(20m1)의 용액 중의 N-[1-{2-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌(1.16g) 및 10% Pd-C(0.23g, 50% 습도)의 혼합물을 대기압에서 2시간 동안 수소화시킨다. 여과에 의해 촉매를 제거한 후 진공중에서 여과액을 농축시키고 냉동 건조시켜 N-[1-{2-(4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 하이드로클로라이드(0.69g)을 수득한다.

IR(누졸) : 3290, 1700, 1625cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.15-2.09 (9H, m), 2.11-2.69 (2H, m), 2.84-3.25 (8H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 4.07-4.32 (3H, m), 8.06-8.24 (1H, m)

질량(m/z) : 342(M^+ +1) (free of compound)

$C_{16}H_{27}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 46.84, H 7.76, N 10.24

실측치 : C 47.09, H 7.46, N 9.91

[실시예 23]

(1) 1N HCl(0.13m1) 및 테트라하이드로푸란(2ml)의 혼합물 중의 N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌(67mg) 및 10% Pd-C(15mg, 50% 습도)의 혼합물을 대기압에서 1시간 동안 수소화시킨다. 여과에 의해 촉매를 제거한 후 여과액을 진공중에서 농축시킨다. 잔사를 물(5ml) 속에 용해시킨 다음 냉동건조시켜 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드(50mg)를 수득한다.

$[\alpha]^{20}_{D}$ = -21.37° (C=0.75, MeOH)

IR(누졸) : 1720, 1640, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.20-1.82 (12H, m), 1.85 (3H, s) 2.10-2.43 (5H, m), 2.59-3.27 (4H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.14-4.37 (2H, m), 8.02-8.19 (2H, m), 8.42-8.59 (1H, br), 8.72-8.84 (1H, br)

질량(m/z) : 397(M^++1) (free of compound)

하기의 화합물은 실시예 23(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

(2) N-[2-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]아세틸]글리신 하이드로클로 라이드

IR(필름) : 3350, 2940, 1715, 1630cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.11-1.82 (12H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 2.62-3.03 (4H, m), 3.20 (2H, d, J=12.6Hz), 3.64-3.82 (3H, m), 4.07-4.24 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.75-8.91 (1H, br), 9.09-9.20 (1H, br)

질량(m/z) : 340(M^+=1) (free of compound)

(3) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-메틸-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3250, 1705, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.04-1.09 (3H, m), 1.28-1.83 (11H, m), 2.10-3.44 (9H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 3.98-4.34 (2H, m), 7.86-7.96 (1H, m), 8.74-8.87 (1H, m), 9.01-9.15 (1H, m)

질량(m/z) : 354(M^++1) (free of compound)

(4) N-[(R)-1-{2-(4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜-카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(필름) : 2930, 1720, 1625cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.18 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46-2.47 (11H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.86-3.27 (8H, m), 3.55-3.72 (2H, m), 4.05 (2H, q, J=7.1Hz), 4.17-4.30 (2H, m), 8.06-8.21 (1H, m), 9.00-9.14 (2H, br)

질량(m/z) : 370(M^++1) (free of compound)

(5) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-1,2,3,4-테트라하이드로-3-퀴놀릴카보닐]-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(필름) : 3450, 3930, 1720, 1630cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.12-1.89 (9H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.39 (2H, d, J=6.7Hz), 2.70-3.84 (7H, m), 4.26 (2H, t, J=7.0Hz), 7.06-7.20 (4H, m), 8.13-8.24 (1H, m)

질량(m/z) : 386(M^+-1) (free of compound)

(6) N-[(S)-1-{2-(4-피페리딜옥시)아세틸}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 하이드로 클로라이드

IR(필름) : 3290, 2920, 1710, 1620cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.24-2.07 (9H, m), 2.11-2.69 (2H, m), 2.89-3.27 (8H, m), 3.57-3.74 (2H, m), 4.07-4.30 (3H, m), 8.03-8.87 (1H, m)

질량(m/z) : 342(M^++1) (free of compound)

(7) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(n-헥사노일아미노)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -27.7° (C=1.0, MeOH)

융점 : 156-157℃

IR(누졸) : 3200, 1720, 1660, 1600cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.85 (3H, t, J=6.5Hz), 1.55-1.88 (17H, m), 2.10 (2H, t, J=7.4Hz), 2.27-3.82 (12H, m), 4.14-4.35 (2H, m), 7.97-8.10 (2H, m), 8.37-8.51 (1H, br), 8.69-8.89 (1H, br)

질량(m/z) : 453(M^+ +1) (free of compound)

(8) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-클로로벤조일아미노)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -35.6° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 3200, 1730, 1710, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.16-1.85 (11H, m), 2.11-2.34 (3H, m), 2.60-3.25 (6H, m), 3.34-3.82 (3H, m), 4.18-4.35 (1H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 7.44-7.59 (2H, m), 7.84-7.92 (2H, m), 8.18-8.31 (1H, m), 8.41-8.55 (1H, m), 8.60-8.83 (2H, m)

질량(m/z) : 493(M^+ +1) (free of compound)

(9) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-메톡시벤조일아미노)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -31.8° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) · 3210, 1720, 1620, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.11-1.89 (12H, m), 2.12-2.39 (3H, m), 2.60-3.79 (8H, m), 3.82 (3H, s), 4.10-4.35 (1H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (2H, d, J=8.1Hz), 8.13-8.31 (1H, m), 8.44-8.55 (2H, m), 8.70-8.84 (1H, m)

질량(m/z) : 489(M^+ +1) (free of compound)

(10) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(필름), : 3250, 2910, 1745, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.19-1.91 (12H, m), 2.07-2.43 (4H, m), 2.58-3.24 (2H, m), 3.50-3.57 (2H, m), 3.74-4.40 (3H, m), 8.30-8.96 (5H, m)

질량(m/z) : 355(M^+ +1) (free of compound)

(11) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-벤조일아미노-β-알라닌 1-(사이클로헥실옥시카보닐옥시)에틸 에스테르 하이 드로클로라이드

IR(누졸) : 3240, 1750, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.01-1.91 (23H, m), 1.76 (3H, d, J=5.7Hz), 2.11-2.39 (3H, m), 2.58-3.25 (2H, m), 3.35-4.40 (7H, m), 4.49-4.66 (2H, m), 6.63 (1H, t, J=5.1Hz), 7.43-7.57 (5H, m), 7.85-7.95 (1H, m)

질량(m/z) : 629(M^+ +1) (free ofcompound)

(12) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-2(S)-벤조일아미노숙신암산 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3300, 1720, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.16-1.54 (6H, m), 1.64-1.85 (6H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.63-3.03 (5H, m), 3.13-3.84 (7H, m), 4.70-4.83 (1H, m), 7.41-7.53 (3H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.60-8.72 (1H, m)

질량(m/z) :459(M^+ +1) (free of compound)

(13) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-사이클로프로 필카보닐아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -20.2° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1715, 1645, 1610cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.67 (4H, d, J=6.3Hz), 1.18-1.84 (12H, m), 2.10-2.43 (3H, m), 2.60-3.34 (7H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 8.04-8.22 (1H, m), 8.39 (1H, dd, J=19.6 and 7.9Hz), 8.51-8.69 (1H, br), 8.82-8.86 (1H, br)

질량(m/z) : 423(M^+ +1) (free of compound)

(14) N-[(R)-7-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(3-메톡시프로피오닐)아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -20.2° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 3250, 1720, 1650, 1610cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.12-1.89 (15H, m), 2.11-2.43 (3H, m), 2.37 (2H, t, J=6.5Hz), 2.72-3.12 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.25-3.44 (2H, m), 3.52-2H, t, J=6.5Hz), 3.61-3.84 (2H, m), 4.14-4.39 (2H, m), 7.94-8.09 (2H, m)

질량(m/z) · 441(M^++1) (free of compound)

(15) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-벤조일아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -14.3° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1750, 1730, 1640cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.15-1.86 (12H, m), 2.25-3.05 (6H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.37-3.84 (3H, m), 4.12-4.61 (2H, m), 7.45-7.63 (3H, m), 7.88-7.97 (2H, m), 8.28-8.45 (1H, m), 8.72-8.77 (1H, m), 8.66-8.84 (1H, br), 8.97-9.11 (1H, br)

질량(m/z) : 459(M^++1) (free of compound)

(16) N-[(R)-1-(3-(4-피 페리딜)프로피오닐}-3-퍼페 리딜카보닐]'-2(S)-(4-하이드록시벤조일아미노)-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -40.5° (C=1.0, MeOH)

IR(누졸) : 1715, 1630, 1640, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17-1.85 (12H, m), 2.11-2.38 (3H, m), 2.60-3.06 (3H, m), 3.11-3.23 (2H, m), 3.36-3.84 (4h, m), 4.01-4.51 (2H, m), 6.83 (2h, d, J=8.5Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20-8.46 (2H, m), 8.56-8.71 (1H, br), 8.85-8.98 (1H, br)

질량(m/z) : 473(M^+-1) (free of compound)

(17) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-벤조일아미노숙신암산 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 2949, 2393, 1734, 1718, 1651cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.16-1.89 (11H, m), 2.11-2.38 (1H, m), 2.61-3.07 (4H, m), 3.13-3.85 (8H, m), 4.66-4.86 (1H, m), 7.44-7.59 (3H, m), 7.85-7.88 (2H, m), 7.93-8.11 (1H, m), 8.44-8.60 (1H, br), 8.63-8.74 (1H, m), 8.77-8.90 (1H, br)

질량(m/z) : 457(M^+-1) (free of compound)

(18) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-2(S)-아세아미노숙신암산 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3057, 2945, 2864, 1734, 1653, 1618cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.20-1.59 (7H, m), 1.73-1.97 (4H, m), 1.83 (3H, s), 2.24-2.36 (2H, m), 2.44=3.10 (4H, m), 3.17-3.28 (3H, m), 3.47-4.21 (4H, m), 4.43-4.59 (1h, m), 7.81-8.21 (2H, m), 8.56-8.76 (1H, br), 8.89-9.03 (1H, br)

질량(m/z) : 397(M^+ +1) (free of compound)

(19) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(R)-아세틸아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{20}_D$ = -21.7° (C=1.0, MeOH)

IR(KBr, 펠렛) : 2947, 2864, 1734, 1653, 1616cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17-1.90 (12H, m), 1.85 (3H, s), 2.09-2.65 (4H, m), 2.70-3.08 (2H, m), 3.15-3.34 (3H, m), 3.60-3.88 (2H, m), 4.17-4.40 (2H, m), 8.00-8.20 (2H, m), 8.30-8.46 (1H, br), 8.61-8.74 (1H, br)

질량(m/z) : 397(M^+ +1) (free of compound)

(20) N-[1-(3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(R)-벤조일아미노숙신암산 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 2947, 2864, 1734, 1647, 1605cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.15-1.55 (7H, m), 1.64-1.89 (5H, m), 2.18-2.35 (1H, m), 2.60-3.26 (8H, m), 3.48-3.86 (4H, m), 4.69-4.84 (1H, m), 7.45-7.56 (3H, m), 7.85-7.88 (2H, m), 8.42-8.60 (1H, br), 8.75-8.89 (1H, br), 8.61-8.75 (1H, m)

질량(m/z) : 459(M^+ +1) (free of compound)

(21) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-(4-비페닐카보닐아미노)-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(KBr, 꾈렌) : 2947, 2729, 1734, 1647, 1608cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.14-1.86 (10H, m), 2.20-2.36 (2H, m), 2.63-3.26 (5H, m), 3.40-3.86 (4H, m), 4.10-4.60 (4H, m), 7.41-7.54 (3H, m), 7.74-7.82 (4H, m), 7.98-8.01 (2H, m), 8.25-8.43 (1H, m), 8.57-8.80 (1H, br), 8.68-8.82 (1H, m), 8.92-9.02 (1H, br)

질량(m/z) : 535(M^+ +1) (free of compound)

[실시예 24]

(1) 에틸 아세테이트(16m1) 중의 N-[1-{3-(1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐}-β-알라닌(1.58g) 용액에 0℃에서 교반하에 에틸 아세테이트(13.5ml) 중의 4N HCl을 가한다. 주위온도에서 2시간 동안 교반한 후 생성된 침전물을 여과에 의해 수거하여 N-[1-{3-(4-피페리딜)-프로피오닐}-3-피페리덜카보닐]-β-알라닌 하이드로클로라이드(1.27g)을 수득한다.

융점 : 70-72℃

IR(KBr) : 3200, 2850, 1780, 7600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.29-1.83 (10H, m), 2.09-2.42 (6H, m), 2.60-3.24 (7H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 4.13-4.40 (1H, m), 7.97-8.18 (1H, m), 8.76-8.86 (1H, m), 9.09-9.23 (1H, m)

질량(m/z) : 340(M^+ +1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 24(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

(2) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-4-피페리딜카보닐]-β-알라닌 하이드로클로라이드

융점 : 63-65℃

IR(KBr) : 3250, 2800, 1710cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.28-1.90 (11H, m), 2.23-2.40 (5H, m), 2.48-3.12 (4H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.79-3.98 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 7.98 (1H, t, J=5.4Hz), 8.85-8.98 (1H, br), 9.13-9.21 (1H, br)

질량(m/z) : 340(M^+ +1) (free of compound)

(3) N-[2-[1-{2-(4-피페리딜)아세틸}-3-피페리딜]아세틸]-β-알라닌 하이드로클로라이드

융점 : 73℃

IR(누졸) : 3200, 1725, 1605cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.22-1.51 (4H, m), 1.68-1.87 (3H, m), 1.92-2.09 (4H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.35-2.45 (3H, m), 2.60-3.02 (4H, m), 3.16-3.31 (5H, m), 3.67-3.81 (1H, m), 4.11-4.28 (1H, m), 8.00-8.16 (1H, m)

질량(m/z) : 340(M^++1) (free of compound)

$C_{17}H_{29}N_3O_4$ · HCl · 1.S5cOEt · 2H_2O에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 50.78, H 8.52, N 7.72

실측치 : C 50,76, H 8.48, N 7.70

(4) N-[1-{4-(4-피페리딜)부티릴}-3-피페리딜카보닐]-글리신 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 1740cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.20-1.94 (13H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.60-3.14 (5H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 3.72-4.00 (2H, m), 4.00-4.10 and 4.09-4.17 (total 1H, m), 8.28-8.43 (1H, m)

질량(m/z) : 340(M^++1) (free of compound)

$C_{17}H_{29}N_3O_4$ · HCl · 1.25AcOEt · 1.5H_2O에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 51.51, H 8.45, N 8.19

실측치 : C 51.38, H 8.43, N 8.00

(5) N-[2-[1-{2-(4-피페리딜리덴)아세틸}-3-피페리딜]아세틸]-β-알라닌 하이드로 클로라이드

융점 : 63℃

IR(누졸) : 3200, 1730cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.08-1.41 (3H, m), 1.60-1.76 (3H, m), 1.76-1.92 (3H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=6.5Hz), 2.44-2.51 (3H, m), 2.60-2.83 (3H, m), 2.93-3.50 (4H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 4.04-4.28 (1H, m), 6.04 and 6.08 (total 1H, s), 8.01-8.17 (1H, m)

질량(m/z) · 338(M^++1) (free of compound)

$C_{17}H_{27}N_3O_4$ · HCl · 1.5AcOEt · 2.5H_2O에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 50.50, H 7.55, N 7,68

실측치 : C 50.29, H 7.91, N 7.66

(6) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-페닐설포닐메틸-β-알라닌 하이드로 클로라이드

IR(누졸) : 1730, 1650, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.28-1.83 (13H, m), 2.25-2.34 (2H, m), 2.48-3.23 (9H, m), 3.54-3.67 (2H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 7.61-7.76 (3H, m), 7.85-7.99 (2H, m), 8.02-8.13 (1H, m), 8.76 (1H, br), 9.03 (1H, br)

질량(m/z) : 492(M^+ +1) (free of compound)

[실시예 25]

(1) 에틸 아세테이트(8ml) 중의 N-1(R)-1-{3-(1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로 피오닐}-3-피페리딜카보닐-β-알라닌 에스테르(0.78g)의 용액에 0℃에서 교반하에 에틸 아제테이트(4.17m1) 중의 4N HCl을 부가한다. 주위온도에서 2시갈 동안 교반한 후 진공중에서 증발시키고 냉동 건조시켜 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.59g)을 수득한다.

IR(필름) : 3320, 1700, 1605cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.18 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26-1.65 (7H, m), 1.80 (2H, d, J=13Hz), 2.06-2.70 (5H, m), 2.75-3.10 (3H, m), 3.17-3.30 (4H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=7.2Hz), 4.17-4.38 (4H, m), 8.01-8.13 (1H, m), 8.63-8.78 (1H, br), 8.95-9.06 (1H, br)

질량(m/z) : 368(M^+ +1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 25(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

(2) (3R)-N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-메틸-β-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3300, 2930, 2850, 1710, 1640, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.04-1.10 (3H, m), 1.20-1.83 (12H, m), 2.29-2.46 (4H, m), 2.58-3.25 (7H, m), 3.58 (3H, s), 4.02-4.36 (2H, m), 7.91 (1H, t, J=8.2Hz), 8.57-8.72 (1H, br), 8.84-9.00 (1H, m)

$C_{19}H_{23}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 2.8H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 50.23, H 8.79, N 9.25

실측치 : C 50.36, H 8.51, N 8.97

질량(m/z) : 368(M^+ +1) (free of compound)

(3) N-1[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 벤질에스테르 하이드로클로라이드

IR(필름) : 3400, 1710, 1630cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17-1.91 (12H, m), 2.29-2.36 (3H, m), 2.56-3.09 (4H, m), 3.17-3.33 (5H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.31-7.38 (5H, m), 7.99-8.14 (1H, m), 8.60-8.72 (1H, br), 8.89-8.99 (1H, br)

질량(m/z) : 430(M^++1) (free of compound)

$C_{24}H_{35}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 54.26, H 7.63, N 7.91

실측치 : C 54.23, H 7,54, N 7.88

(4) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-β-알라닌 1-(사이클로헥실옥시카보닐옥시)에틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(필름) : 3380, 2940, 2850, 1740, 1630cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.15-1.53 (13H, m), 1.44 (3H, d, J=5.4Hz), 1.60-1.92 (10H, m), 2.05-2.39 (3H, m), 2.46-3.08 (5H, m), 3.18-3.30 (4H, m), 4.15-4.37 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.60-6.68 (1H, m), 8.00-8.13 (1H, m), 8.47-8.64 (1H, br), 8.79-8.90 (1H, br)

질량(m/z) : 510(M^++1) (free of compound)

$C_{26}H_{43}N_3O_7 \cdot HCl \cdot 3H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 52.04, H 8.40, N 7.00

실측치 : C 51.85, H 8.51, N 7.14

(5) (R)-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-피페리딘카복실산 에틸 에스테르 트리플루오로 아세테이트

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.18 (3H, t, J=7.0Hz), 1.27-2.02 (16H, m), 2.23-2.43 (3H, m), 2.57-3.15 (7H, m), 3.67-3.91 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 4.20-4.40 (1H, m), 4.54-4.75 (2H, m), 8.09-8.34 (1H, br), 8.51-8.65 (1H, br)

질량(m/z) : 408(M^+ +1) (free of compound)

(6) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-페닐-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3421, 2943, 1728, 1643, 1624cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.05-1.85 (14H, m), 2.04-2.34 (3H, m), 2.69-3.06 (3H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 3.32-3.75 (3H, m), 3.80-3.92 (1H, m), 3.99-4.34 (4H, m), 7.20-7.38 (5H, m), 8.07-8.20 (1H, m), 8.75-8.90 (1H, br), 9.04-9.15 (1H, br)

질량(m/z) : 444(M^+ +1) (free of compound)

(7) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐1-3(S)-에티닐-β-알라닌 2-아다만틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 1720, 1650, 1600cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.18-1.60 (8H, m), 1.70-1.99 (15H, m), 2.10-2.39 (3H, m), 2.59-3.02 (5H, m), 3.09-3.29 (3H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 4.15-4.55 (4H, m), 4.83-4.95 (2H, m), 8.50 and 8.60 (total 1H, d, J=8.1 and 8.2Hz), 8.72-8.89 (1H, br), 9.03-9.12 (1H, br)

질량(m/z) : 498(M^+ +1) (free of compound)

$C_{29}H_{43}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 28H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 59.58, H 8.55, N 7.19

실측치 : C 59.57, H 8.64, N 7.03

(8) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌-n-부틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 2958, 2872, 1734, 1647, 1616cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.27-1.69 (12H, m), 1.59 (1H, d, J=2.4Hz), 1.75-1.86 (3H, m), 2.08-2.40 (3H, m), 2.60-3.08 (6H, m), 3.17-3.27 (3H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=6.5Hz), 4.79-4.92 (1H, m), 8.50 and 8.59 (total (1H, d, J=8.3 and 8.0Hz), 8.74-8.86 (1H, br), 9.02-9.13 (1H, br)

$C_{23}H_{37}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.6H_2O$ 에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 56.98, H 8.56, N 8.67

실측치 : C 56.99, H 8.63, N 8.39

(9) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 5-메틸-옥소-1,3-디옥솔-4-일-메틸 에스테르 하이드로클로라이드

융점 : 70℃

IR(KBr, 펠렛) : 2947, 2866, 2729, 1817, 1743, 1653, 1616cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.29-1.85 (11H, m), 2.09-2.40 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.60-3.09 (5H, m), 3.13-3.29 (3H, m), 3.70-3.84 (1H, m), 4.79-4.91 (1H, m), 4.98 (2H, s), 5.12-5.40 (2H, m), 8.53 and 8.62 (total 1H, d, J=8.0Hz), 8.76-8.90 (1H, br), 9.03-9.15 (1H, br)

질량(m/z) : 476(M^++1) (free of compound)

(10) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 이소부틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3446, 3230, 3030, 2960, 2873, 1734, 1653, 1616cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.21-1.91 (12H, m), 1.99-2.37 (3H, m), 2.60-3.02 (6H, m), 3.18-3.26 (3H, m), 3.83 (2H, d, J=6.5Hz), 4.13-4.32 (2H, m), 4.80-4.94 (1H, m), 8.46-8.57 (1H, m), 8.53-8.71 (1H, br), 8.89-9.00 (1H, br)

질량(m/z) : 420(M^++1) (free of compound)

(11) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌-4-트리플루오로메틸벤질 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3456, 3240, 2947, 2864, 2360, 1740, 1653, 1618cm^{-1}

(3H, m), 2.60-3.06 (6H, m), 3.12-3.31 (3H, m), 4.07-4.35 (1H, m), 4.85-4.96 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.60 (2H, d, J=8.2Hz), 7.76 (2H, d, J=8.2Hz), 8.48-8.58 (1H, m), 8.44-8.58 (1H, br) 8.74-8.85 (1H, br)

질량(m/z) : 522(M^++1) (free of compound)

(12) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 2947, 2862, 1718, 1697, 1684, 1668cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 1.24-1.69 (9H, m), 1.74-1.99 (4H, m), 2.07-2.40 (4H, m), 2.59-3.11 (4H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.73-3.86 (1H, m), 4.02 (2H, q, J=7.1Hz), 4.15-4.31 (2H, m), 8.12-8.43 (2H, m), 8.63-8.75 (1H, br), 8.93-9.04 (1H, br)

질량(m/z) : 425(M^++1) (free of compound)

(13) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 벤질 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr) : 3377, 2943, 2864, 2731, 1740, 1653, 1608cm^{-1}

(14) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 1-(사이클로헥실옥시카보닐옥시)에틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr) : 3417, 3062, 2945, 2862, 1761, 1653, 1608cm^{-1}

[실시예 26]

(1) 메탄올(7ml) 중의 N-[2-[1-{3-(1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-4-피페리딜]아세틸]-β-알라닌 메틸 에스테르(0.58g) 용액에 1N NaOH 수용액(1.5ml)를 가하고 주위온도에서 1시간 동안 교반시킨다. 생성 혼합물을 에틸 아세테이트 (20ml) 및 물(10ml)의 혼합물에 붓고 10% $KHSO_4$ 수용액을 사용하여 PH 3.0으로 산성화시킨다. 유기층을 분리시키고 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨다. 진공 중에서 용액을 증발시킨다. 에틸 아세테이트(5ml)로 잔사를 용해시키고 에틸 아세테이트(3.1ml) 중의 4N HCl 용액을 부가한다. 생성 혼합물을 주위온도에서 1시간 동안 교반시키고 진공중에서 증발시켜 N-[2-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-4-피페리딜]아세틸]-β-알라닌 하이드로클로라이드(0.2g)을 수득한다.

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.95-1.14 (1H, m), 1.21-1.62 (7H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 2.26-2.40 (4H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 3.17-3.24 (5H, m), 3.78-3.84 (2H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.70 (1H, br), 8.95 (1H, br)

하기 화합물은 실시예 26(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

(2) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-N-메틸-β-알라닌 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.39-1.45 (7H, m), 1.59-1.83 (5H, m), 2.36-2.60 (4H, m), 2.69-2.88 (2H, m), 2.77, 3.02 (total 3H, s), 3.00-3.23 (3H, m), 3.40-3.80 (3H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 8.76 (1H, br), 9.00 (1H, br)

질량(m/z) : 354(M^+ +1)

(3) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-[2-(3-인돌릴)에틸]-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(누졸) : 3200, 1720, 1630, 1610, 1540cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.14 (1H, t, J=7.0Hz), 1.21-1.45 (5H, m), 1.65-1.91 (6H, m), 2.10-2.42 (3h, m), 2.60-3.00 (6H, m), 3.19-3.25 (3H, m), 3.78-4.33 (7H, m), 6.91-7.08 (3H, m), 7.32 (1H, d, J=8.0Hz), 7.47 (1H, d, J=8.0Hz), 7.90-7.96 (1H, m), 8.58 (1H, br), 8.84 (1H, br)

질량(m/z) : 483(M^+ +1) (free of compound)

$C_{27}H_{38}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산산 : C 57.89, H 7.99, N 8.71

실측치 : C 57.97, H 8.16, N 8.31

(4) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-비닐-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(KBr) : 3428, 2946, 1724, 1629, 1621cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17-1.99 (11H, m), 2.32-2.60 (5H, m), 2.75-3.00 (2H, m), 3.19-3.24 (2H, m), 3.82-4.38 (4h, m), 4.54-4.62 (1H, m), 5.05-5.12 (2H, m), 5.74-5.92 (1H, m), 8.00-8.06 (1H, m)

질량(m/z) : 366(M^+ +1) (free of compound)

(5) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에틸-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(KBr) : 3407, 3257, 1724, 1637cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.76-0.83 (3H, t, J=6.3Hz), 1.21-1.91 (14H, m), 2.18-2.40 (5H, m), 2.59-3.23 (5H, m), 3.76-4.35 (3H, m), 7.7-7.83 (1H, m)

질량(m/z) : 368(M^+ +1) (free of compound)

(6) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 하이드로클로라이드

$[\alpha]^{25}_{D}$ = -21.37° (C=0.75, MeOH)

IR(누졸) : 1720, 1640, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.20-1.82 (12H, m), 1.85 (3H, s), 2.10-2.43 (5H, m), 2.59-3.27 (4h, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.14-4.37 (2H, m), 8.02-8.19 (2H, m), 8.42-8.59 (1H, br), 8.72-8.84 (1H, br)

질량(m/z) : 397(M^+ +1) (free of compound)

(7) N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피롤리디닐카보닐]-3(5)-에티닐-β-알라닌 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.30 (4H, m), 1.76-1.83 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.23-2.50 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 2.76-3.06 (4H, m), 3.18-3.25 (4H, m), 3.50-3.60 (6H, m), 4.81-4.85 (1H, m)

질량(m/z) : 350(M^+ +1) (free of compound)

(8) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-메틸-β-알라닌

NMR (D_2O, δ) : 1.05 (3H, d, J=7.2Hz), 1.33-1.76 (8H, m), 1.90-1.98 (3H, m), 2.32-2.57 (4H, m), 2.76-3.01 (3H, m), 3.11-3.42 (5H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 4.12-4.30 (1H, m)

질량(m/z) : 354(M^+ +1)

[실시예 27]

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트[실시예 25의 목적 화합물(I)](80.0g)을 물 속에 용해 시키고, (이소프로판올:H_2O=1:3)으로 용출시키면서 DIAION HP-20 (Mitsubishi Chemical Industries의 상표명)에 의해 탈염시킨다. 용출 용액을 진공중에서 농축 시키고 냉동건조시켜 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌(49.8g)을 백색 고체로서 수득한다.

IR(KBr) : 3430, 3270, 1722, 1622cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.23-2.06 (11H, m), 2.30-2.35 (4H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.98-3.17 (4H, m), 3.01 (1H, d, J=2.2Hz), 3.53-3.59 (1H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 8.28-8.40 (1H, m)

질량(m/z) : 364(M^+ +1)

$C_{19}H_{29}N_3O_4 \cdot 1.7H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 57.91, H 8.29, N 10.66

실측치 : C 57.89, H 8.05, N 10.41

[실시예 28]

물(900m1) 중의 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 하이드로클로라이드 (89.6g)의 용액을 0.1% TFA 수용액 중의 17% CH_3CN의 용액으로 용출시키는 HPLC(C-18, 7×50cm)에 의해 정제하고 목적 화합물을 함유하는 분획을 합하고 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 물에 용해시키고(IPA:물=1:3)으로 용출시키는 HP-20에 의해 탈염시킨다 용출 용액을 진공 중에서 농축시키고 냉동건조시켜 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌(55.8g)을 백색 고체로서 수득한다.

IR(KBr) : 3430, 3270, 1722, 1622cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.23-2.06 (11H, m), 2.30-2.35 (4H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.98-3.17 (4H, m), 3.01 (1H, d, J=2.2Hz), 3.53-3.59 (1H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 8.28-8.40 (1H, m)

$C_{19}H_{29}N_3O_4 \cdot 1.7H_2O$에 대한 원소분석(%)

계산치 : C 57.91, H 8.29, N 10.66

실측치 : C 57.89, H 8.05, N 10.41

[실시예 29]

물(30m1) 속의 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3-페닐-β-알라닌 하이드로클로라이드 용액을 (10.1% TFA수용액 : CH_3CN=44:11)로 용출시키는 C18 실리카 겔 상에서 HPLC에 의해 정제하여 오일로서 N-[(1R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-페닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트(0.08g)을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -39.62° (C=0.45, MeOH)

IR(필름) : 2910, 2850, 1710, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.17-1.85 (11H, m), 2.12-2.36 (2+1/2H, m), 2.60-3.28 (7+1/2H, m), 3.71-3.83 (1H, m), 4.12-4.38 (2H, m), 5.18 (1H, q, J=7.8Hz), 7.20-7.38 (5H, m), 8.18-8.32 (1H, br), 8.42 (1H, d, J=8.3Hz), 8.54-8.64 (1H, br)

질량(m/z) : 416(M^++1) (free of compound);

및

오일로서 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(R)-페닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트 (0.08g)을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_{D}$ = -1.20° (C=1.0, MeOH)

IR(필름) : 3250, 2960, 1710, 1600cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.12-1.85 (11H, m), 2.11-2.36 (3H, m), 2.66 (2H, d, J=7.5Hz), 2.79-3.11 (3H, m), 3.17-3.29 (2H, m), 3.63-3.84 (1H, m), 4.11-4.33 (2H, m), 5.11-5.23 (1H, m), 7.24-7.34 (5H, m), 8.07-8.23 (1H, br), 8.40 (1H, d, J=8.1Hz), 8.40-8.53 (1H, br)

질량(m/z) : 416(M^++1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 13(1) 및 실시예 21(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 30]

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-벤질-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3439, 2941, 1724, 1639, 1618cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.86 (11H, m), 2.09-2.40 (3H, m), 2.55-2.89 (6H, m), 2.93-3.25 (5H, m), 3.72-3.86 (1H, m), 4.12-4.41 (1H, m), 7.17-7.31 (5H, m), 8.04-8.20 (1H, m), 8.71-8.86 (1H, br), 9.00-9.14 (1H, br)

질량(m/z) : 430(M^++1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 13(1) 및 실시예 21(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 31]

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐}-3-피페리딘카복실산 하이드로클로라이드

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.18-1.99 (17H, m), 2.17-2.40 (3H, m), 2.57-3.11 (5H, m), 3.13-3.25 (2H, m), 3.68-3.91 (2H, m), 4.27-4.40 (2H, m), 8.68-8.86 (1H, br), 8.99-9.11 (1H, br)

질량(m/z) : 380(M^++1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 13(1) 및 실시예 21(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 32]

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-페닐-β-알라닌 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3410, 3392, 2947, 1724, 1635, 1616cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.86 (11H, m), 2.04-2.61 (4H, m), 2.69-3.06 (3H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.31-3.84 (4H, m), 4.11-4.34 (1H, m), 7.24-7.33 (5H, m), 8.01-8.15 (1H, m), 8.73-8.85 (1H, br), 9.00-9.12 (1H, br)

질량(m/z) : 416(M^++1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 13(1) 및 실시예 21(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 33]

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-N-메틸-β-알라닌 트리플루오로아세테이트

IR(KBr, 펠렛) : 3419, 2951, 2866, 1724, 1680, 1620cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.14-1.91 (12H, m), 2.11-2.44 (3H, m), 2.70-3.15 (5H, m), 2.78 (3H, s), 3.20-3.32 (2H, m), 3.40-3.62 (2H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 4.26-4.40 (1H, m), 8.14-8.27 (1H, br), 8.47-8.59 (1H, br)

질량(m/z) : 354(M^++1) (free of compound)

[실시예 34]

디클로로메탄(3ml) 중의 N-[(R)-1-{3-(1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-하이드록시메틸-β-알라닌 t-부틸 에스테르(0.2g)의 용액에 주위온도에서 트리플루오로 아세트산(3ml)를 부가한다. 1시간 동안 교반한 후 혼합물을 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 물속에 용해시키고 냉동건조시켜 (S)-4-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로-2-푸라논(0.17g)을 담황색 오일로서 수득한다.

IR(KBr) : 3425, 1776, 1678, 1624, 1549cm $^{-1}$

NMR (D_2O, δ) : 1.30-2.22 (11H, m), 2.44-2.62 (4H, m), 2.81-3.10 (4H, m), 3.17-3.44 (3H, m), 3.77-3.92 (1H, m), 4.17-4.34 (2H, m), 4.61-4.82 (2H, m)

질량(m/z) : 352(M^+ +1) (free of compound)

[실시예 35]

(1) 디클로로메탄(5ml) 중의 N-[(R)-1-{3-(1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-시아노-β-알라닌 t-부틸 에스테르(460.9mg)의 용액에 트리플루오로아세트산(4.6ml)를 가한다. 주위온도에서 2시간 동안 교반한 후 혼합물을 진공중에서 농축시킨다. 잔사를 물 속에 용해시키고 (IPA:물=1:1)로 용출시키는 HP-20에 의해 탈염시킨다. 용출 용액을 진공 중에서 농축시키고 냉동건조시켜 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-시아노-β-알라닌(0.12g)을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_{D}$ = -31.63° (C=1.0, MeOH)

IR(필름) : 3400, 2950, 2850, 1680, 1620cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.96-1.82 (13H, m), 2.33-2.82 (6H, m), 2.90-3.34 (4H, m), 3.71-3.89 (1H, m), 4.21-4.47 (1H, m), 6.89-7.35 (1H, m)

질량(m/z) : 365(M^+ +1)

하기 화합물은 실시예 35(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

(2) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-(n-부탄설포닐아미노메틸)-β-알라닌 트리플루오로아세테이트

IR(누졸) : 1730cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.29-1.43 (14H, m), 1.78-1.84 (3H, m), 2.30-2.38 (3H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 2.75-3.10 (8H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m)

질량(m/z) : 489(M^+ +1) (free of compound)

(3) 4-[3-(4-피페리딜)프로피오닐아미노-1-피페리딜]-4-옥소-2(S)-벤조일아미노-부티르산

IR(KBr, 펠렛) : 3061, 2945, 2862, 1716, 1647, 1635cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.04-1.83 (8H, m), 2.03-2.46 (2H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.09-4.80 (13H, m), 4.98-5.23 (1H, m), 7.34-7.54 (3H, m), 7.84-7.94 (2H, m), 8.20-8.89 (1H, m)

질량(m/z) : 489(M^+ +1)

[실시예 36]

(1) 에탄올(30m1) 중의 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 트리플루오로아세테이트(0.57g) 및 4.9 HCl의 혼합물을 주위온도에서 2시간 동안 교반하고 혼합물을 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 0.1% 수성 TFA 용액 중의 18% CH_3CN 용액으로 용출시키는 C18 실리카 겔 상에서 HPLC에 의해 정제하고 목적 화합물을 함유하는 분획을'혼합하고 진공중에서 증발시키고 냉동건조시켜 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트(0.52g)을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_D$ = -25.60° (C=1.0, MeOH)

IR(필름) . 3280, 2930, 2850, 1760, 2720, 1630cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.18 (3H, t, J=7.1Hz), 1.26-1.84 (10H, m), 2.09-2.19 (3H, m), 2.55-3.28 (9H, m), 2.66 (1H, d, J=7.5Hz), 3.68-3.82 (1H, m), 4.08 (2H, q, J=7.1Hz), 4.13-4.31 (1H, m), 4.79-4.93 (1H, m), 8.10-8.63 (3H, m)

질량(m/z) : 394(M^++1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 36(1)과 유사한 방법으로 수득한다.

(2) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2-벤질-β-알라닌 에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

IR(KBr, 펠렛) : 2945, 2862, 1726, 1680, 1647, 1624cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.06 (3H, t, J=7.1Hz), 1.15-1.66 (7H, m), 1.75-1.87 (4H, m), 2.07-2.39 (3H, m), 2.71-2.95 (6H, m), 3.09-3.32 (5H, m), 3.68-3.84 (1H, m), 3.96 (2H, q, J=7.1Hz), 4.10-4.39 (1H, m), 7.14-7.39 (5H, m), 8.01-8.10 (1H, m), 8.16-8.30 (1H, br), 8.48-8.60 (1H, br)

질량(m/z) : 458(M^++1) (free of compound)

[실시예 37]

(1) N,N-디메틸포름아미드(6ml) 중의 N-[(R)-1-{1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌(0.61g)의 용액에 0℃에서 교반 하에 탄산 칼륨(182mg)을 가한다. 0℃에서 15분 동안 교반한 후 혼합물에 이소프로필브로마이드(0.9ml)를 부가한다. 주위 온도에서 3일 동안 교반한 후 혼합물을 포화된 수성 암모늄 클로라이드에 붓고 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 추출물을 물과 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공중에서 증발시킨다. 잔사를(CH_3Cl_3 : MeOH=100:1)로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-t-부톡시카보닐-4-피페리딜}프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 이소부틸 에스테르(0.63g)을 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 2920, 1720, 1660, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (6H, d, J=6.7Hz), 1.01-1.22 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.75 (8H, m), 1.92-2.02 (3H, m), 2.27 (1H, d, J=2.2Hz), 2.32-2.40 (3H, m), 2.61-2.73 (4H, m), 3.20-3.63 (2h, m), 3.90 (2H, d, J=6.4Hz), 3.83-4.15 and 4.35-4.47 (total 3H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.64-6.71 and 6.99-7.03 (total 1H, m)

질량(m/z) : 520 (M^+ +1)

하기 화합물은 실시예 37(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

(2) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-메틸 에스테르

IR(필름) : 3000, 2920, 2850, 1810, 1740, 1640, 1610cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02-1.23 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.53-2.10 (11H, m), 2.19 (3H, s), 2.30-2.36 (4H, m), 2.60-2.81 (3H, m), 2.73 (2H, d, J=5.7Hz), 3.20-3.61 (2H, m), 3.99-4.15 (2H, m), 4.88 (2H, s), 6.95-7.04 (1H, m)

질량(m/z) : 576(M^+ +1)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-벤질옥시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-벤조일아미노-β-알라닌 1-(사이클로헥실옥시카보닐옥시)에틸 에스테르

IR(필름) : 2920, 2950, 1740, 1680, 1650cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.99-2.00 (30H, m), 1.83 (3H, d, J=5.8Hz), 2.30-2.52 (3H, m), 2.64-2.80 (1H, m), 4.07-4.21 (2H, m), 4.57-4.83 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.35-7.51 (10H, m), 7.80-7.95 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m)

질량(m/z) : 763(M^+ +1)

(4) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 피발로일옥시메틸 에스테르

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.09-1.21 (2H, m), 1.23 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.56-1.70 (5H, m), 1.88-2.05 (5H, m), 2.27-2.36 (4H, m), 2.62-2.77 (4H, m), 3.33-3.53 (2H, m), 4.07-4.18 (3H, m), 5.08-5.13 (1H, m), 5.77 (2H, s), 7.01-7.04 (1H, m)

질량(m/z) : 578(M^++1)

(5) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-에티닐-β-알라닌 벤질 에스테르

IR(필름) : 2920, 2850, 1730, 1650, 1720cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03-1.22 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.35-1.77 (7H, m), 1.99 (2H, s), 2.08 (3H, s), 2.19-2.51 (4H, m), 2.59-2.74 (2H, m), 3.21-3.43 (2H, m), 3.47-3.89 (2H, m), 4.03-4.21 (3H, m), 4.64-4.85 (1H, m), 5.00-5.18 (2H, m), 7.06-7.19 (1h, m), 7.32-7.40 (6H, m)

(6) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 1-(사이클로헥실옥시카보닐)에틸 에스테르

IR(필름) : 2930, 2855, 1740, 1650, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.23 (2H, m), 1.28-1.80 (21H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-1.98 (3H, m), 2.04 (3H, s), 2.14-2.53 (4H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 3.12-3.33 (2H, m), 3.41-3.80 (2H, m), 4.02-4.14 (2H, m), 4.25-4.44 (1H, m), 4.57-4.71 (1H, m), 6.60-6.69 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m)

[실시예 38]

(1) 디클로로메탄(7ml) 중의 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)에티닐-β-알라닌(0.63g), 4-(트리플루오로메틸)벤질 알콜(0.23ml) 및 N,N-디메틸아미노피리딘 (18 mg)의 혼합물에 0℃에서 교반하에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(0.32g)을 가한다. 주위 온도에서 밤새 교반한후 용액을 진공중에서 증발시킨다. 잔사를 물 속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 진공 중에서 증발시킨다. 잔사를($CHCl_3$: MeOH=100:1)로 용출시키는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 4-트리플루오로메틸벤질 에스테르(0.71g)을 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 2920, 2850, 1730, 1650, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.22 (2h, m), 1.45 (9H, s), 1.43-1.72 (7H, m), 1.84-2.12 (2H, m), 2.28 (1H, d, J=2.4Hz), 2.31-2.39 (3H, m), 2.60-2.90 (2H, m), 2.77 (2H, d, J=5.8Hz), 3.19-3.42 (2H, m), 3.50-3.64 (1H, m), 3.98-4.16 (3H, m), 5.08-5.24 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.61 and 7.04 (total 1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (2H, d, J=8.1Hz), 7.63 (2h, d, J=8.2Hz)

질량(m/z) : 622(M^++1)

하기 화합물은 실시예 38(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

(2) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 n-부틸 에스테르

IR(필름) : 2910, 2850, 1720, 1650, 1620cm $^{-1}$

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, t, J=7.2Hz), 1.01-1.22 (2H, m), 1.31-1.77 (11H, m), 1.45 (9H, s), 1.86-2.11 (2H, m), 2.28 (1H, d, J=2.3Hz), 2.32-2.40 (3H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 3.20-3.41 (2H, m), 3.52-3.66 and 3.85-4.00 (total 1H, m), 4.12 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05-4.71 (3H, m), 5.05-5.16 (1H, m), 6.67-6.75 and 7.00-7.05 (total 1H, m)

질량(m/z) : 520(M^++1)

(3) H-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 2-아다만틸 에스테르

IR(누졸) : 1720, 1660, 1620cm $^{-1}$

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.35-1.63 (7H, m), 1.74-1.93 (9H, m), 2.00-2.05 (4H, m), 2.27-2.39 (4H, m), 2.61-2.81 (5H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.85-3.98 (1H, m), 4.05-4.16 (2H, m), 4.37-4.50 (1H, m), 4.97-5.03 (1H, m), 5.07-5.17 (1H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m)

질량(m/z) : 598(M^++1)

[실시예 39]

N,N-디메틸포름아미드(5ml) 중의 N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.47g)의 용액에 0℃에서 교반하에 탄산칼륨(0.2g)을 부가한다. 0℃에서 15분 동안 교반 한 후 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드(1ml) 중의 4-브로모메틸-5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔(0.19g)의 용액을 가한다. 주위 온도에서 밤새 교반한 후 혼합물을 포화된 수성의 암모늄 클로라이드에 붓고 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 추출물을 물과 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 진공 증발시킨다. 잔사를 ($CHCl_3$:MeOH = 100:1)로 용출시키는 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[(R)-1-{3-(1-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일-메틸)-4-피페리딜}프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 에틸 에스테르(90mg)을 오일로서 수득한다.

IR(필름) : 2930, 1810, 1730, 1700, 1655, 1620cm $^{-1}$

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.11-1.35 (2H, m), 1.28 (3H, t, J=7.0Hz), 1.45-1.80 (9H, m), 1.90-2.04 (4h, m), 2.23 (2H, s), 2.21-2.42 (5H, m), 2.65-3.00 (5H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.51-3.66 (1H, m), 4.06-4.61 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.1Hz), 5.05-5.15 (1H, m), 6.65-7.03 (1H, m)

질량(m/z) : 504(M^+ +1)

하기 화합물은 실시예 37(1) 및 실시예 21(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 40]

(1) N-[(R)-1-{3-{4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐}-3(S)-에티닐-β-알라닌 벤질 에스테르 트리플루오로아세테이트

IR(KBr) : 3380, 3284, 1780, 1737, 1675, 1623cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.26-1.83 (11H, m), 2.10-2.31 (3H, m), 2.56-3.01 (6H, m), 3.23-3.27 (3H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 4.10-4.32 (1H, m), 4.87-4.90 (1H, m), 5.41 (2H, s), 7.37 (5H, m), 8.22 (1H, br), 8.49 (1H, br)

질량(m/z) : 454(M^+ +1) (free of compound)

(2) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 1-(사이클로헥실옥시카보닐옥시)-1-에틸 에스테르 트리플루오로아세테이트

IR(KBr) . 3409, 3280, 1760, 1673, 1625cm^{-1}

질량(m/z) : 534(M^+ +1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 25(1) 및 실시예 27과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 41]

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 피발로일옥시메틸 에스테르

NMR (D_2O, δ) : 1.20 (9H, s), 1.32-1.82 (7H, m), 1.95-2.02 (3H, m), 2.54-2.64 (3H, m), 2.78 (1H, d, J=2.4Hz), 2.92-3.05 (5H, m), 3.16-3.32 (1H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 4.09-4.29 (2H, m), 4.92-5.01 (1H, m), 5.80 (2H, s)

질량(m/z) : 478(M^+ +1)

[실시예 42]

N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-벤조일아미 노숙신암산 하이드로클로라이드(245mg)을 물 속에 용해시키고(0.1% TFA 수용액:CH_3CN=85:15)로 용출시키는 C18 실리카 겔 상에서 HPLC에 의해 정제하여 N-[1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜]-3(S)-벤조일아미노숙신암산 트리플루오로아세테이트(283mg)를 수득한다.

IR(필름) : 2500, 1720, 1610cm $^{-1}$

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.12-1.88 (11H, m), 2.12-3.04 (8H, m), 3.15-3.31 (2H, m), 3.43-3.85 and 4.16-4.29 (total 3H, m), 4.69-4.83 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.82-7.95 (2H, m), 8.04-8.11 (1H, m), 8.13-8.26 (1H, br), 8.42-8.54 (1H, br), 8.65-8.74 (1H, m)

질량(m/z) : 459(M^++1) (free of compound)

하기 화합물은 실시예 38(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 43]

(1) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 n-펜틸 에스테르

IR(필름) : 2930, 2860, 1720, 1650, 1620cm $^{-1}$

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.91 (3H, t, J=6.7Hz), 1.01-1.23 (2H, m), 1.31-1.37 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-1.73 (9H, m), 2.28 (1H, d, J=2.3Hz), 2.33-2.40 (3H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.19-3.71 (3H, m), 4.04-4.15 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 5.05-5.15 (1H, m), 6.67-7.08 (1H, m)

(2) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 n-헥실 에스테르

IR(필름) . 2930, 2860, 1720, 1660, 1640, 1620cm $^{-1}$

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.89 (3H, t, J=6.6Hz), 1.00-1.22 (2H, m), 1.27-1.40 (7H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.79 (10H, m), 2.28 (1H, d, J=2.3Hz), 4.06-4.14 (3H, m), 4.11 (2H, t, J=6.6Hz), 5.05-5.16 (1h, m), 6.72-7.08 (1H, m)

(3) N-[(R)-1-{3-(1-3급-부톡시카보닐-4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 4-클로로벤질 에스테르

IR(필름) : 3000, 2980, 2925, 2860, 1730, 1675, 1660, 1620cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.39-1.77 (9H, m), 2.27 (1H, d, J=2.3Hz), 2.31-2.39 (3H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 3.20-3.60 (3H, m), 3.93-4.14 (3H, m), 5.05-5.19 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.86-7.07 (1H, m), 7.33 (4H, s)

하기 화합물은 실시예 25(1)과 유사한 방법으로 수득된다.

[실시예 44]

(1) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐 1-3(s)-에티닐-β-알라닌 n-펜틸 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3413, 3041, 2947, 2862, 1734, 1657, 1610cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 0.87 (3H, t, J=6.5Hz), 1.28-1.88 (17H, m), 2.06-2.38 (3H, m), 2.60-3.19 (8H, m), 3.32-3.80 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.5Hz), 4.10-4.32 (1H, m), 4.79-4.92 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J=13.3 and 8.1Hz), 8.51-8.69 (1H, br), 8.85-8.96 (1H, br)

(2) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 n-헥실 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr) : 3408, 3035, 2958, 2933, 2858, 1736, 1653, 1616cm^{-1}

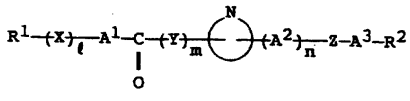
(3) N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌 4-클로로벤질 에스테르 하이드로클로라이드

IR(KBr, 펠렛) : 3458, 3034, 2949, 1736, 1649, 1618cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.21-1.84 (11H, m), 2.09-2.36 (3H, m), 2.59-3.10 (7H, m), 3.17-3.31 (3H, m), 4.09-4.34 (1H, m), 4.82-4.94 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.40 (2H, d, J=9.0Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7Hz), 8.47-8.58 (1H, m), 8.47-8.64 (1H, br), 8.80-8.90 (1H, br)

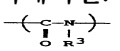
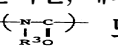
(57) 청구의 범위

청구항 1.

일반식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.



(I)

상기식에서, R^1은 1개 또는 2개의 옥소 또는 [5-(C_1-C_4)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](C_1-C_4)알킬을 가질 수 있는 피페리딜이고, R^2는 카복시 또는 에스테르화된 카복시이며, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌 또는 (C_1-C_4) 알카닐-일리덴이고, A^2는 (C_1-C_4) 알킬렌이며, A^3은 (C_1-C_4)알킬; (C_2-C_4)알케닐; (C_2-C_4)알키닐; 페닐; 페닐(C_1-C_4)알킬; 1개 내지 4개의 (C_1-C_4)알콕시, 할로 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬렌디옥시를 갖는 페닐 (C_1-C_4)알킬; 인돌릴을 갖는 (C_1-C_4)알킬; 시아노; 아미노; (C_1-C_4)알카노일아미노; 1개 내지 3개의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, 할로겐 또는 페닐을 가질 수 있는 아로일아미노; 사이클로(C_3-C_6)알킬카보닐아미노; (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬카보닐아미노; (C_2-C_4)카보닐아미노; (C_1-C_4)알킬설포닐아미노; 페닐설포닐아미노; 및 페닐(C_1-C_4)알킬카바모일로 이루어진 그룹중에서 선택되는 치환체(들) 1개 내지 3개를 가질 수 있는 (C_1-C_4)알킬렌이고,  은 피페리딜. 모르폴리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 또는 피롤리디닐이며, X는 O(산소)이고, Y는 NH이며, Z는   또는 [여기서, R^3는 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이다]이고, ℓ, m 및 n은 각각 동일하거나 상이하며, 0 또는 1인 정수이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, ℓ은 정수 0이고, m은 정수 0이며, n은 정수 0인 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R^1은 피페리딜이고, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌 또는 (C_1-C_4)알카닐-일리덴이며, A^3는 (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알키닐 또는 (C_1-C_4) 알카노일아미노를 가질 수 있는 (C_1-C_4) 알킬렌이고, 은 피페리딜이며, Z는 인 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R^3는 수소이고, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌이며, A^3는 (C_1-C_4) 알카노일아미노를 갖는 (C_1-C_4) 알킬렌인 화합물.

청구항 5.

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-2(S)-아세틸아미노-β-알라닌 또는 이의 염산염.

청구항 6.

제3항에 있어서, R^3은 수소이고, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌이며, A^3은 (C_2-C_4) 알키닐을 갖는 (C_1-C_4) 알킬렌인 화합물.

청구항 7.

N-[(R)-1-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-3-피페리딜카보닐]-3(S)-에티닐-β-알라닌.

청구항 8.

제2항에 있어서, R^1은 피페리딜이고, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌 또는 (C_1-C_4) 알카닐-일리덴이며 A^3는 (C_1-C_4) 알킬, (C_2-C_4) 알키닐 또는 (C_1-C_4) 알카노일아미노를 가질 수 있는 (C_1-C_4) 알킬렌이고, 은 모르폴리닐이며, Z는  인 화합물.

청구항 9.

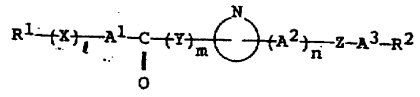
제8항에 있어서, R^3은 수소이고, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌이며, A^3는 (C_1-C_4) 알킬렌인 화합물.

청구항 10.

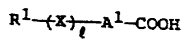
N-[(4-{3-(4-피페리딜)프로피오닐}-2-모르폴리닐카보닐]-β-알라닌 또는 이의 염산염.

청구항 11.

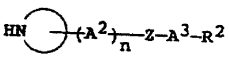
일반식(II)의 화합물 또는 카복시 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염과 일반식(III)의 화합물 또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염을 반응시켜 일반식(Ia)의 화합물, 이의 유도체 또는 이의 염을 수득함을 특징으로하여, 일반식(I)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.



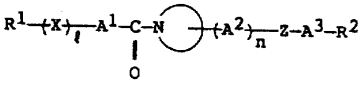
(I)



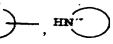
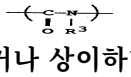
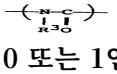
(II)



(III)

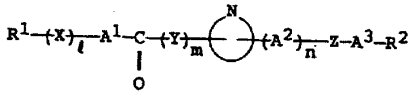


(Ia)

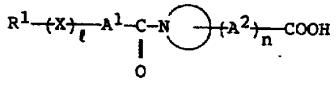
상기식에서, R^1은 1개 또는 2개의 옥소 또는 [5-(C_1-C_4)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](C_1-C_4)알킬을 가질 수 있는 피페리딜이고, R^2는 카복시 또는 에스테르화된 카복시이며, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌 또는 (C_1-C_4) 알카닐-일리덴이고, A^2는 (C_1-C_4) 알킬렌이며, A^3은 (C_1-C_4)알킬; (C_2-C_4)알케닐; (C_2-C_4)알키닐; 페닐; 페닐(C_1-C_4)알킬; 1개 내지 4개의 (C_1-C_4)알콕시, 할로 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬렌디옥시를 갖는 페닐 (C_1-C_4)알킬; 인돌릴을 갖는 (C_1-C_4)알킬; 시아노; 아미노; (C_1-C_4)알카노일아미노; 1개 내지 3개의 하이드록시, (C_1-C_4)알콕시, 할로겐 또는 페닐을 가질 수 있는 아로일아미노; 사이클로(C_3-C_6)알킬카보닐아미노; (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬카보닐아미노; (C_2-C_4)카보닐아미노; (C_1-C_4)알킬설포닐아미노; 페닐설포닐아미노; 및 페닐(C_1-C_4)알킬카바모일로 이루어진 그룹중에서 선택되는 치환체(들) 1개 내지 3개를 가질 수 있는 (C_1-C_4) 알킬렌이고, ,  및  은 피페리딜, 모르폴리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 또는 피롤리디닐이며, X는 O(산소)이고, Y는 NH이며, Z는   또는  [여기서, R^3는 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이다]이고, ℓ, m 및 n은 각각 동일하거나 상이하며, 0 또는 1인 정수이다.

청구항 12.

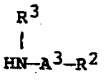
일반식(IV)의 화합물 또는 카복시 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염과 일반식(V)의 화합물 또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염을 반응시켜 일반식(Ib)의 화합물, 이의 유도체 또는 이의 염을 수득함을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.



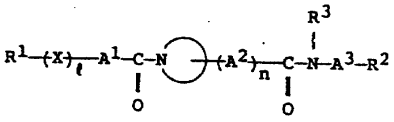
(I)



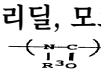
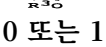
(IV)



(V)

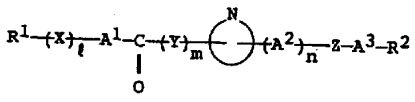


(Ib)

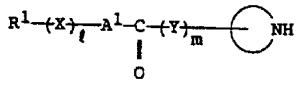
상기식에서, R^1은 1개 또는 2개의 옥소 또는 [5-(C_1-C_4)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](C_1-C_4)알킬을 가질 수 있는 피페리딜이고, R^2는 카복시 또는 에스테르화된 카복시이며, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌 또는 (C_1-C_4) 알카닐-일리덴이고, A^2 (C_1-C_4) 알킬렌이며, A^3은 (C_1-C_4)알킬; (C_2-C_4)알케닐; (C_2-C_4)알키닐; 페닐; 페닐(C_1-C_4) 알킬; 1개 내지 4개의 (C_1-C_4)알콕시, 할로 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬렌디옥시를 갖는 페닐(C_1-C_4)알킬; 인돌릴을 갖는 (C_1-C_4)알킬; 시아노; 아미노; (C_1-C_4)알카노일아미노; 1개 내지 3개의 하이드록시, (C_1-C_4) 알콕시, 할로겐 또는 페닐을 가질 수 있는 아로일아미노; 사이클로(C_3-C_6)알킬카보닐아미노; (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4) 알킬카보닐아미노;(C_2-C_4)카보닐아미노; (C_1-C_4)알킬설포닐아미노; 페닐설포닐아미노; 및 페닐(C_1-C_4)알킬카바모일로 이루어진 그룹중에서 선택되는 치환체(들) 1개 내지 3개를 가질 수 있는 (C_1-C_4) 알킬렌이고,  및  은 피페리딜, 모르폴리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 또는 피롤리디닐이며, X는 O(산소)이고, Y는 NH이며, Y Z는   또는 [여기서, R^3는 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이다]이고, ℓ, m 및 n은 각각 동일하거나 상이하며, 0 또는 1인 정수이다.

청구항 13.

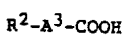
일반식(VI)의 화합물 또는 아미노 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염과 일반식(VII)의 화합물 또는 카복시 그룹에서 반응성인 이의 유도체 또는 이의 염을 반응시켜 일반식(Ic)의 화합물, 이의 유도체 또는 이의 염을 수득함을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.



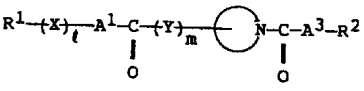
(I)



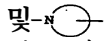
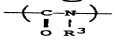
(VI)



(VII)



(Ic)

상기식에서, R^1은 1개 또는 2개의 옥소 또는 [5-(C_1-C_4)알킬-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일](C_1-C_4)알킬을 가질 수 있는 피페리딜이고, R^2는 카복시 또는 에스테르화된 카복시이며, A^1은 (C_1-C_4) 알킬렌 또는 (C_1-C_4)알카닐-일리덴이고, A^2는 (C_1-C_4) 알킬렌이며, A^3은 (C_1-C_4)알킬; (C_2-C_4)알케닐; (C_2-C_4)알키닐; 페닐; 페닐(C_1-C_4)알킬; 1개 내지 4개의 (C_1-C_4)알콕시, 할로 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬렌디옥시를 갖는 페닐 (C_1-C_4)알킬; 인돌릴을 갖는 (C_1-C_4)알킬; 시아노; 아미노; (C_1-C_4)알카노일아미노; 1개 내지 3개의 하이드록시, (C_1-C_4) 알콕시, 할로겐 또는 페닐을 가질 수 있는 아로일아미노; 사이클로(C_3-C_6)알킬카보닐아미노; (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬카보닐아미노; (C_2-C_4)카보닐아미노; (C_1-C_4)알킬설포닐아미노; 페닐설포닐아미노; 및 페닐(C_1-C_4)알킬카바모일로 이루어진 그룹중에서 선택되는 치환체(들) 1개 내지 3개를 가질 수 있는 (C_1-C_4) 알킬렌이고,  및  은 피페리딜, 모르폴리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 또는 피롤리디닐이며, X는 O(산소)이고, Y는 NH이며, Z는  또는  [여기서, R^3는 수소 또는 (C_1-C_4) 알킬이다]이고, ℓ, m 및 n은 각각 동일하거나 상이하며, 0 또는 1인 정수이다.