

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 209/44
C07D 307/91
C07D 209/08
C07D 307/81

(11) 공개번호 10-2005-0115337
(43) 공개일자 2005년12월07일

(21) 출원번호 10-2005-7020619

(22) 출원일자 2005년10월29일

번역문 제출일자 2005년10월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/013700

(87) 국제공개번호 WO 2004/099171

국제출원일자 2004년04월30일

국제공개일자 2004년11월18일

(30) 우선권주장 60/466,870 2003년04월30일 미국(US)

(71) 출원인 디 인스티튜트스 포 파마슈티컬 디스커버리, 엘엘씨
미국 코네티컷 브랜포드 비지니스 파크 드라이브 23 (우:06405)

(72) 발명자 화이트하우스, 대렌
미국 06498 코네티컷 웨스트브룩 피싱 브룩 로드 40
후, 샤오징
미국 06514 코네티컷 함덴 유니트 121 믹스 애브뉴 900
반 잔트, 마이클, 씨.
미국 06437 코네티컷 길포드 골든 힐 드라이브 91
파커, 가렛
미국 06405 코네티컷 브랜포드 폭스브리지 빌리지 로드 116

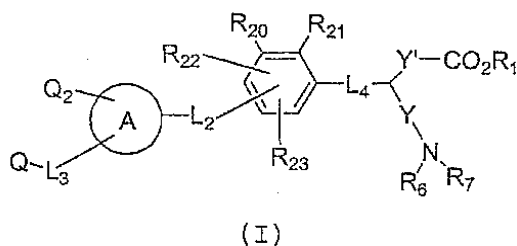
(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 단백질 티로신 포스파타제 -1 B의 억제제로서의 치환된아미노 카르복실산

요약

본 발명은 인슐린 내성, 렙틴 내성 또는 고혈당증과 관련된 대사 질환의 치료에 유용한 하기 화학식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



본 발명의 화합물은 당뇨병 및 암, 퇴행성신경 질환 등과 그 밖의 PTP 매개 질병을 치료하는 데 유용한 단백질 티로신 포스파타제, 특히 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B)의 억제제를 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제 조성물 및 이러한 화합물을 사용하여 상술된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 치환된 카르복실산에 관한 것이며, 보다 구체적으로 증후군 X(비만, 고지혈증, 과응고증, 고혈압, 인슐린 내성, 심장병 및 당뇨병 유발과 같은 이상으로 구성됨), 비만, 당뇨병, 면역 질병, 출혈 이상 및/또는 암을 치료하는 데 유용한 화합물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 인슐린 및 렙틴(leptin) 신호전달 경로의 네가티브 조절제이며 인슐린 감수성을 개선시키는, 단백질 티로신 포스파타제(PTP), 특히 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B)를 억제할 수 있는 화합물에 관한 것이다.

배경기술

본 발명은 다양한 PTP, 특히 PTP-1B의 억제제인 헤테로사이클 치환된 카르복실산 부류에 관한 것이다.

단백질 티로신 포스파타제는 다양한 조절 과정에 관련되는 기질을 탈인산화하는 막이동(transmembrane) 또는 세포내 효소 패밀리아다[참조: Fischer et al., 1991, Science 253: 401-406]. 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B)는 약 50 kd의 세포내 단백질로서, 다양한 사람 조직에 다량으로 존재한다 [참조: Charbonneau et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5252-5256; Goldstein, 1993, Receptor 3: 1-15].

어떠한 단백질이 PTP-1B의 기질인가를 결정하는 것은 상당한 관심사였다. 특히 관심을 불러일으켰던 기질이 인슐린 수용체이다. 인슐린 수용체에 대한 인슐린의 결합은 도메인의 자동인산화를 초래한다. 이것은 인슐린 수용체 티로신 키나제의 활성화를 초래하여, 다양한 인슐린 수용체 기질(IRS) 단백질을 인산화시키고 인슐린 신호화 이벤트를 다운스트림으로 더욱 전개시켜 인슐린의 다양한 생물학적 작용을 매개한다.

실리(Seely) 등의 문헌(1996, Diabetes 45: 1379-1385 ("실리"))은 시험관내에서 PTP-1B와 인슐린 수용체의 관계를 연구하였다. 실리는 PTP-1B 촉매 도메인에 점 돌연변이를 가진 PTP-1B의 글루타티온 S-트랜스페라제(GST) 융합 단백질을 제작하였다. 이 융합 단백질은 촉매적으로 불활성이지만, 인슐린 수용체와 결합할 수 있었고, 이는 인슐린 수용체를 발현하는 세포로부터 유래되는 전세포 용해물로부터 그리고 정제된 수용체 제조물로부터 인슐린 수용체를 침전시키는 능력에 의해 입증되었다.

아마드(Ahmad) 등의 문헌(1995, J. Biol. Chem. 270: 20503-20508)은 래트 KRC-7 간종양 세포에 PTP-1B 중화 항체를 도입하기 위해 삼투적 로딩(loading)을 이용하였다. 간종양 세포내의 항체의 존재는 인슐린 자극된 DNA 합성 및 포스포타디이노시톨 3' 키나아제 활성을 각각 42% 및 38% 증가시켰다. 인슐린 수용체 자동인산화 및 인슐린 수용체 기질-1 티로신 인산화는 항체 로딩 세포에서 각각 2.2배 및 2.0배로 증가하였다. 항체 로딩 세포는 또한 외인성 펩티드 기질에 대한 인슐린 자극된 인슐린 수용체 키나아제 활성에 있어서 57% 증가를 나타내었다.

케네디(Kennedy) 등의 문헌(1999, Science 283: 1544-1548)은 단백질 티로신 포스파타제 PTP-1B가 인슐린 신호화 경로의 네가티브 조절인자라는 것을 입증하였고, 이는 이 효소의 억제제가 인슐린 수용체 자체의 구조적 결함이라기 보다는 인슐린 신호 변환 초기 과정의 결함과 관련되는 것으로 보이는 II형 당뇨병의 치료에 유익하다는 것을 의미한다[참조: J. M. Olefsky, W. T. Garvey, R. R. Henry, D. Brillon, S. Matthai 및 G. R. Freidenberg, G. R. (1988); 인슐린 비의존성 (II형) 당뇨병에서 인슐린 내성의 세포 메커니즘 (Am. J. Med. 85: Suppl. 5A, 86-105]. 인슐린 감수성을 개선시킨 약제는, 인슐린 내성을 경감시키지 않지만, 대신 인슐린 분비를 증가시킴에 의해 보상작용을 하는 설폰닐우레아를 사용한 NIDDM의 전통적인 치료법에 비해 여러가지 장점을 가질 것이다.

라갯(Ragab) 등의 문헌(2003, J. Biol. Chem 278(42), 40923-32)에서는, PTP 1B가 혈소판 응집을 조절하는 데 관여함을 보여주었다. 따라서, PTP 1B의 억제는 출혈 질환 및 심혈관 질병에 영향을 미치는 것으로 예상할 수 있다.

롬식키(Romsicki) 등의 문헌(2003, Arch biochem. Biophys 414(1), 40-50)은 TC PTP가 구조적으로, 그리고 기능적으로 매우 유사함을 보여주었다. PTP 1B 억제제는 또한 TC PTP를 억제할 가능성이 크다. TC PTP 유전자의 녹아웃(knockout)은 손상된 면역 기능을 갖는 페노타입을 생성시킨다[참조: You-Ten et al., 1997, J. Exp. Med. 186(5), 683-93]. 따라서, PTP 1B의 억제제는 TC PTP를 억제하고, 면역 반응을 조절하는 것으로 예상할 수 있다.

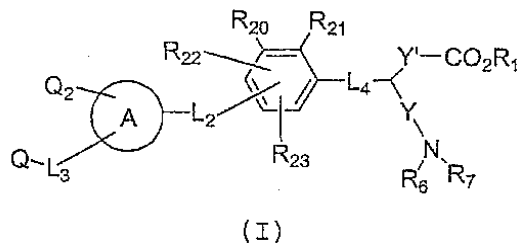
또한, PTP 1B는 렙틴 신호전달의 네가티브 조절제인 것으로 입증되었다[참조: Kaszua et al. MolCell. Endocrinology, 195: 109-118, 2002]. PTP-1B 결핍 마우스는 음식물 섭취를 억제하는 외인성 렙틴에 대해 증진된 효능을 나타내었다[참조: Cheng, et al. Developmental Cell 2:497-503, 2002]. 따라서, PTP-1B의 억제제는 정상적인 개인 및 렙틴 내성 개인에게서 음식물 섭취에 대한 렙틴의 유리한 효과, 체중 조절능 및 대사능을 증대시킨다.

그러므로, PTP 억제제, 특히 PTP-1B의 억제제는 필요한 환자에서 비만, 증후군 X, II형 당뇨병의 억제 또는 치료, 글루코오스 내성의 개선, 및 인슐린 감수성의 개선에 유용하다. 또한, 화합물은 다른 PTP-1B 매개 질환의 치료 또는 억제, 예를 들어 암, 퇴행성신경 질환, 면역학적 질환, 출혈 및 심혈관 질환 등의 치료에 유용하다.

발명의 요약

광범위한 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약제 조성물, 및 당뇨병 및/또는 암의 치료에 이러한 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 포함한다.

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



상기 식에서, R₁ 은 H, C₁-C₆ 알킬, 페닐(C₁-C₆)알킬, 또는 C₃-C₆ 알케닐이고;

R₆ 및 R₇ 은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 또는 아미노, 모노 또는 디알킬아미노, -NH아릴, -N(C₁-C₆알킬)아릴, 및 CO₂H로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은(C₁-C₆)알카노일, 아릴(C₁-C₆)알카노일, (C₁-C₆)알콕시카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬카르보닐, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, -C(=NH)NH₂, -C(=N-C(O)C₁-C₆알콕시)NH-C(O)C₁-C₆알콕시, 또는 -SO₂-아릴이고, 여기에서 상기 각각의 시클릭 부분은 독립적으로 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, NO₂, OH, CO₂H, CN, C₂-C₆ 알카노일, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R₈ 는 H, (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알카노일이고, 여기에서, 아릴 기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠, NO₂, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 C₁-C₄ 할로알콕시로 치환되거나 치환되지 않으며;

R₂₀, R₂₁, R₂₂, 및 R₂₃ 는 독립적으로 H, 아릴알콕시, 아릴알킬, 할로젠, 알킬, OH, 알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, NH-아릴, N(C₁-C₄)알킬-아릴, -NHSO₂-아릴, -N(C₁-C₄알킬)SO₂아릴이고, 상기 아릴기는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆알콕시, 할로젠, OH, NO₂, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L₂ 는 결합, -O-(C₁-C₆)알킬-, -(C₁-C₆)알킬-O-, -N(R₈)C(O)-(C₁-C₆)알킬-, -(C₁-C₄)알킬-C(O)N(R₈)-이고;

L_3 은 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C_2-C_6$ 알케닐-, $-C(O)-$, (C_1-C_4) 알킬-O-, $-C(O)NH-$, 또는 $-NEC(O)-$ 이고;

L_4 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬-, (C_1-C_4) 알킬- $S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C_2-C_6$ 알케닐-, $-C_1-C_6$ 알콕시 C_1-C_6 알킬-, $-O-C_1-O_6$ 알킬-, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $O(O)-$, $-C_1-C_6$ 알킬-O-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $NR_N-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

여기에서, R_N 은 (C_1-C_6) 알킬 또는 수소를 나타내고;

u 는 0, 1, 또는 2이고;

A 고리는 페닐, 나프틸, 이소인돌릴, 인돌릴, 피리딜, 티아졸릴, 피리미딜, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 1H-인다졸릴이고, 이들 각각은 독립적으로, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6 알킬인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q는 -헤테로아릴- (C_1-C_4) 알킬-아릴-, -아릴- (C_1-C_4) 알킬-헤테로아릴-, 헤테로아릴-, 또는 아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6 알킬, 페닐, C_1-C_6 알카노일인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q_2 는 H 또는 아릴이고, 여기에서 아릴은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 할로젠인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Y 및 Y' 는 독립적으로 결합 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이다.

화학식(I)의 화합물은 PTP, 특히 PTP-1B와 결합한다. 효소, 특히 PTP-1B와의 상호작용은 바람직하게는 상기 효소의 억제제를 초래한다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 중간체를 포함한다.

본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 용매, 보조제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

본 발명은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 화학식(I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하여 당뇨병, 증후군 X, 암, 면역 질환, 출혈 질환, 또는 심혈관 질환과 같은 질병의 치료가 필요한 환자의 질병을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 단백질 티로신 포스파타제, 바람직하게는 PTP-1B를 억제하는 방법을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화학식(I)의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 인슐린 내성 또는 고혈당증과 관련된 대사장애를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 당뇨병 또는 암 또는 그 밖의 PTP 관련 질환의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식(I)의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는 방법 및 이러한 방법에 사용되는 중간체를 제공한다.

본 발명은 또한 I형 및 II형 당뇨병의 조합 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 구체예에서, 본 발명은 제형 및 약제 조성물 및 화학식(I)의 PTPase 억제제와 이하에서 상세하게 개시되는 화합물 및 의약으로 I형 및 II형 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 구체예에서, 본 발명의 방법은 화학식(I)의 PTPase 억제제가 치료학적 유효량의 추가의 화합물 및 의약과 함께 제형화되어 있는 것을 특징으로 하는 I형 및 II형 당뇨병을 치료하는 방법을 포함할 수 있다. 대안적인 구체예에서, 본 발명의 I형 및 II형 당뇨병 치료 방법은 본원에 기재된 화학식(I)의 화합물을 치료학적 유효량의 추가의 화합물 및 의약과 동반하여, 동시에 또는 함께 투여하는 것을 포함한다.

발명의 상세한 설명

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-a)의 화합물, 즉,

R_6 및 R_7 가 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 또는 독립적으로 아미노, 모노 또는 디알킬아미노, $-NH$ 페닐, $-N(C_1-C_6$ 알킬)아릴, 및 CO_2H 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알카노일, 페닐(C_1-C_6)알카노일, (C_1-C_6)알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 피리딜, 피리미딜, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 피리딜카르보닐, 피라졸릴카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=N-C(O)C_1-C_4$ 알콕시)NH- $C(O)C_1-C_4$ 알콕시, $-SO_2$ -페닐, 또는 $-SO_2$ -나프틸이고, 여기에서, 상기 각각의 시클릭 부분은 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , OH, CO_2H , CN, C_1-C_6 알카노일, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, C_1-C_4 할로알킬 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q는 $-$ 벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, $-$ 피리딜-(C_1-C_4)알킬-페닐, $-$ 디벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, 인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐, 벤조[b]티에닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, $-$ 페닐-(C_1-C_4)알킬-벤조푸라닐, 인돌릴, 페닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 2, 3-디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디벤조티에닐, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이고, 이들 각각은 독립적으로 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 페닐 또는 C_1-C_6 알카노일인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q_2 는 H 또는 페닐인 화학식(I)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-b)의 화합물, 즉,

R_1 은 H, C_1-C_6 알킬, 벤질, 또는 알릴이고;

R_{20} , R_{21} , R_{22} 및 R_{23} 는 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, NH-아릴, $N(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, $-NHSO_2$ -페닐, $-N(C_1-C_4$ 알킬) SO_2 페닐로부터 선택되며, 여기에서, 페닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

A 고리는 페닐, 나프틸, 피리딜, 티아졸릴, 피리미딜, 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 1H-인다졸릴이고, 이들 각각은 독립적으로, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L_2 는 결합, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-O-, $-N(R_8)C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)N(R_8)-$ 이고, 여기에서 R_8 은 H, (C_1-C_6)알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 페닐(C_1-C_6)알카노일이고, 페닐기는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로젠, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L_3 는 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 C(O)인 화학식(I-a)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-b-1)의 화합물, 즉, L_4 가 $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-S(O)_u-CH_2-$, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬이고, u 가 0, 1 또는 2인 화합물(I-b)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-b-2)의 화합물, 즉, L_4 가 $-C_2-C_6$ 알케닐-, $-C_1-C_4$ 알콕시 C_1-C_4 알킬-, $-O-C_1-C_4$ 알킬-, 또는 C_1-C_4 알킬-O-인 화합물(I-b)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-b-3)의 화합물, 즉, L_4 가 $-(C_1-C_4)$ 알킬-C(O)-, C_1-C_4 알킬-O-, $-(C_1-C_4)$ 알킬-C(O)- $-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $NR_N-(C_1-C_4)$ 알킬-이고, R_N 이 (C_1-C_5) 알킬 또는 수소인 화합물(I-b)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-c)의 화합물, 즉, A 고리가 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 1H-인다졸릴이고, 이들 각각이 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식(I-b), (I-b-1), (I-b-2), 또는 (I-b-3)중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다. 또 다른 일면에서, A 고리는 치환되지 않는다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-c-1)의 화합물, 즉, A 고리가 피리딜, 티아졸릴, 또는 피리미딜이고, 이들 각각이 독립적으로, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식(I-b), (I-b-1), (I-b-2), 또는 (I-b-3) 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다. 또 다른 일면에서, A 고리는 치환되지 않는다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-d)의 화합물, 즉, R_1 이 H인 화학식(I-b), (I-b-1), (I-b-2), (I-b-3) 또는 (I-c-1) 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

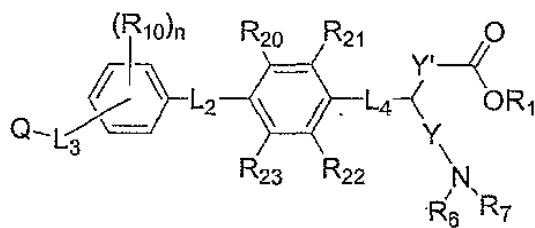
또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-e)의 화합물, 즉, R_{20} 및 R_{21} 이 둘 모두 수소인 화학식(I-d)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-f)의 화합물, 즉, Q_2 가 수소인 화학식(I-b), (I-b-1), (I-b-2), (I-c), (I-d) 또는 (I-e) 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-f-1)의 화합물, 즉, Q_2 가 페닐인 화학식(I-b), (I-b-1), (I-b-2), (I-c), (I-d) 또는 (I-e) 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I-g)의 화합물, 즉, Y' 가 결합이고, R_{22} 및 R_{22} 중 하나가 수소이고, 나머지가 수소, NO_2 , 할로젠, CF_3 또는 페닐알콕시인 화학식(I-b), (I-b-1), (I-b-2), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f) 또는 (I-f-1) 중 어느 하나에 따른 화합물을 제공한다. 또 다른 일면에서, R_{20} 및 R_{21} 는 둘 모두 수소이다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II)의 화합물, 즉, 화학식(I) 또는 화학식(I-b)의 화합물이 하기 화학식(II)인 화합물이다:



(II)

상기 식에서, n 이 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R_{10} 이 독립적으로 H, 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, C_1 - C_4 할로알킬, C_1 - C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬이고;

Q는 -벤조푸라닐-(C_1 - C_4)알킬-페닐, -피리딜-(C_1 - C_4)알킬-페닐, -디벤조푸라닐-(C_1 - C_4)알킬-페닐, 인돌릴-(C_1 - C_4)알킬-페닐, -페닐-(C_1 - C_4)알킬-벤조푸라닐, 인돌릴, 페닐, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1 - C_6 알콕시카르보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로젠, C_1 - C_2 할로알킬, C_1 - C_2 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-a)의 화합물, 즉,

n 이 0, 1, 2, 또는 3이고;

L_3 가 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C_2-C_6$ 알케닐-, 또는 $-C(O)-$ 이고;

R_1 이 H, C_1 - C_6 알킬, 페닐(C_1 - C_4)알킬, 또는 C_3-C_6 알케닐이고,

R_6 및 R_7 이 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 아릴(C_1 - C_6)알킬, (C_2 - C_6)알카노일, 페닐(C_1 - C_6)알카노일, (C_1 - C_6)알콕시카르보닐, 페닐알콕시카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 $-SO_2$ -아릴이고, 여기에서 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식(II)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-b)의 화합물, 즉, R_{20} , R_{21} , R_{22} , 및 R_{23} 이 독립적으로 페닐알콕시, 페닐알킬, 할로젠, C_1 - C_6 알킬, OH, C_1 - C_6 알콕시, NO_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 화학식(II-a)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-c)의 화합물, 즉,

R_1 이 H, C_1 - C_4 알킬, 또는 벤질이고,

R_6 및 R_7 이 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬, 페닐(C_1 - C_6)알킬, (C_2 - C_6)알카노일, 페닐(C_1 - C_6)알카노일, (C_1 - C_6)알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 티오모르폴리닐카르보닐, 티오모르폴리닐 S,S 디옥사이드-카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 피리딜카르보닐, 피라졸릴카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬

(C₁-C₆)알킬, 또는 -SO₂-페닐이고, 여기에서 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, C₁-C₂ 할로알킬 또는 C₁-C₂ 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식(II) 또는 화학식(II-b)의 화합물이다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-d)의 화합물, 즉, R₂₃가 H인 화학식(II-c)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-e)의 화합물, 즉, R₂₂ 및 R₂₃가 둘 모두 H인 화학식(II-d)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-f)의 화합물, 즉, L₂가 결합 또는 -(C₁-C₄)알킬이고, L₃가 결합, -(C₁-C₄)알킬-O-, 또는 -O-(C₁-C₄)알킬, 또는 -(C₁-C₄)알킬-인 화학식(II-c), (II-d), 또는 (II-e)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-g)의 화합물, 즉, L₂가 결합이거나 (C₁-C₄)알킬이고, L₃가 결합, -C₂-C₆ 알케닐-, 또는 -C(O)-인 화학식(II-c), (II-d), (II-e)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-h)의 화합물, 즉, L₂가 -O-(C₁-C₆)알킬-, 또는 -(C₁-C₆)알킬-O-이고, L₃가 결합, -(C₁-C₄)알킬-O-, 또는 -O-(C₁-C₄)알킬, 또는 -(C₁-C₄)알킬-인 화학식(II-c), (II-d), 또는 (II-e)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-i)의 화합물, 즉, L₂가 -O-(C₁-C₆)알킬-, 또는 -(C₁-C₆)알킬-O-이고; L₃가 결합, -C₂-C₆ 알케닐-, 또는 -C(O)-인 화학식(II-c), (II-d), 또는 (II-e)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(II-j)의 화합물, 즉, L₂가 -N(R₈)C(O)-(C₁-C₄)알킬-, 또는 -(C₁-C₄)알킬-O(O)N(R₈)-이고, 여기에서 R₈는 H, (C₁-C₆)알킬, 벤질, 또는 페닐-CO-(여기에서, 페닐기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠, NO₂, CF₃로 치환되거나 치환되지 않는다)이고, L₃가 결합, -(C₁-C₄)알킬-O-, 또는 -O-(C₁-C₄)알킬, 또는 -(C₁-C₄)알킬인 화학식(II-c), (II-d), 또는 (II-e)의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 II-k의 화합물, 즉, L₂는 -N(R₈)C(O)-(C₁-C₄)알킬- 또는 -(C₁-C₄)알킬-C(O)N(R₈)-이며[여기서, R₈는 H, (C₁-C₆)알킬, 벤질, 또는 페닐-CO-이며, 페닐기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 할로젠, NO₂, CF₃, 또는 OCF₃로 치환되거나 치환되지 않음], L₃는 결합, -C₂-C₆ 알케닐-, 또는 -C(O)-인 화학식 II-c, II-d, 또는 II-e의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 II-l의 화합물, 즉, L₄는 -(C₁-C₄)알킬-인 화학식 II-f, II-g, II-h, II-I, II-j 또는 II-k의 화합물을 제공한다.

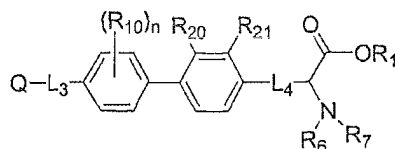
또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 II-m의 화합물, 즉, L₄는 -S(O)_u-CH₂-인[여기서, u는 0, 1 또는 2임] 화학식 II-f, II-g, II-h, II-I, II-j, 또는 II-k의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 II-n의 화합물, 즉, L₄는 -(C₁-C₄)알킬-S(O)_u-(C₁-C₄)알킬-인[여기서, u는 0, 1 또는 2임] 화학식 II-f, II-g, II-h, II-I, II-j, 또는 II-k의 화합물을 제공한다.

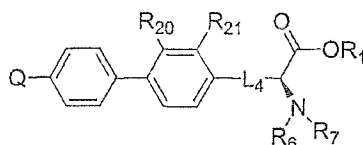
다른 일면에서, 본 발명은 화학식 II-o의 화합물, 즉, L₂는 결합이며, L₃는 결합인 화학식 II-e의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 II-p의 화합물, 즉, L₄는 -S(O)_u-CH₂-, 또는 -(C₁-C₄)알킬-S(O)_u-CH₂-인[여기서, u는 0, 1, 또는 2임] 화학식 II-e의 화합물을 제공한다. 다른 일면에서, u는 0이다. 또 다른 일면에서, u는 2이다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물, 즉, 하기 구조식을 갖는 화학식 II, II-a, II-b, II-c, II-d, II-e 또는 II-f의 화합물을 제공한다:



또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-a의 화합물, 즉, 하기 화학식을 갖는 화학식 III의 화합물을 제공한다:



또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-b의 화합물, 즉, Q는 -벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, -디벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, 인돌릴, 페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 III 또는 화학식 III-a의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-c의 화합물, 즉, R₁은 H, 또는 C₁-C₆ 알킬 (바람직하게는 H임)이며; R₆은 H이며, R₂₀ 및 R₂₁ 중 적어도 하나는 H이며, L₄는 -(C₁-C₄)알킬-, -S(O)_u-CH₂-, 또는 -CH₂-S(O)_u-CH₂-인 [여기서, u는 0, 1, 또는 2임] 화학식 III-b의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-d의 화합물, 즉, L₄는 -CH₂-, -CH₂-S-CH₂- 또는 -S-CH₂-인 화학식 III-b 또는 III-c의 화합물을 제공한다. 다른 일면에서, L₄는 -CH₂-S-CH₂- 또는 -S-CH₂-이다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-e의 화합물, 즉, R₇은 C₁-C₆ 알킬, (C₂-C₆) 알카노일, (C₁-C₆) 알콕시카르보닐, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬, 또는 -C(O)N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 화학식 III-b, III-c 또는 III-d의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-f의 화합물, 즉, R₇은 C₂ 알카노일 또는 C₄ 알콕시카르보닐인 화학식 III-e의 화합물을 제공한다.

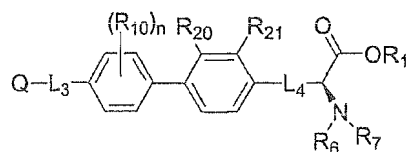
또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-g의 화합물, 즉, R₇은 페닐(C₁-C₄)알킬, 페닐(C₁-C₆)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 -SO₂-페닐이며, 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 III-b, III-c 또는 III-d의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-h의 화합물, 즉, R₂₁은 H 또는 NO₂인 화학식 III-g의 화합물을 제공한다. 다른 일면에서, R₂₁은 H이다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-h-1의 화합물, 즉, Q는 -벤조푸라닐-CH₂-페닐, -디벤조푸라닐-CH₂-페닐, 또는 디벤조푸라닐인 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, 또는 III-h의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-h-2의 화합물, 즉, Q는 인돌릴, 페닐, 벤조푸라닐, 또는 벤즈이미다졸릴인 화학식 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, 또는 III-h의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-h-3의 화합물, 즉, 하기 화학식을 갖는 화학식 III의 화합물을 제공한다:



다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-h-4의 화합물, 즉, R₁은 H이며, n은 1, 2 또는 3이며, L₃는 결합, -CH₂-, 또는 -(C₁-C₂)알킬-O-이며, 각각의 R₁₀은 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 화학식 III-h-3의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-i의 화합물, 즉, Q는 -벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, 인돌릴, 페닐, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, III-g, 또는 III-h의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-j의 화합물, 즉, Q는 -벤조푸라닐-CH₂-페닐, 인돌릴 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 III-i의 화합물을 제공한다. 다른 일면에서, Q는 치환되지 않는다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-k의 화합물, 즉, n은 0, 1 또는 2이며, L₃는 결합이며, R₁은 H이며, R₂₀은 H인 화학식 III-j의 화합물을 제공한다.

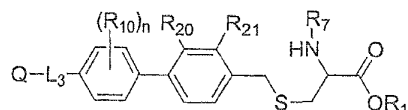
다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-l의 화합물, 즉, L₄는 -CH₂-, -CH₂-S-CH₂- 또는 -S-CH₂-인 화학식 III-j의 화합물을 제공한다. 다른 일면에서, L₄는 -CH₂-S-CH₂- 또는 -S-CH₂-이다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-m의 화합물, 즉, R₇은 벤질, 페닐(C₁-C₄)알카노일 (어느 한 일면에서, -C(O)페닐, 또는 -C(O)CH₂-페닐, 더욱 바람직하게는 -C(O)페닐), 벤질옥시카르보닐, 또는 -SO₂-페닐이며, 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 III-i의 화합물을 제공한다.

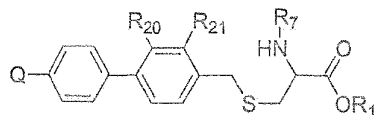
다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-n의 화합물, 즉, R₇은 -SO₂-페닐인[여기서, 페닐기는 파라 위치에 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, 또는 OH 기로 치환됨] 화학식 III-m의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 III-o의 화합물, 즉, R₇은 벤질옥시카르보닐인 화학식 III-n의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물, 즉, 하기 화학식을 갖는 화학식 III의 화합물을 제공한다:



다른 일면에서, 본 발명은 화학식 IV-a의 화합물, 즉, 하기 화학식을 갖는 화학식 IV의 화합물을 제공한다:



또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 IV-a-1의 화합물, 즉, R_{20} 및 R_{21} 은 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, NH-페닐, $N(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, - $NHSO_2$ -페닐, 또는 - $N(C_1-C_4)$ 알킬 SO_2 페닐로부터 선택된 [여기서, 페닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않음] 화학식 IV 또는 IV-a의 화합물을 제공한다.

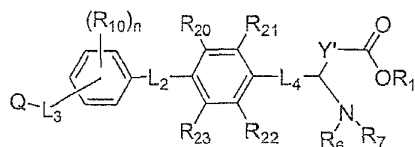
다른 일면에서, 본 발명은 화학식 IV-b의 화합물, 즉, R_1 은 H, C_1-C_6 알킬 또는 벤질 (어느 한 일면에서, R_1 은 H)이며, R_7 은 페닐(C_1-C_4)알킬, 페닐(C_1-C_6)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 - SO_2 -페닐이며, 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 IV, IV-a, 또는 IV-a의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 IV-c의 화합물, 즉, L_3 는 결합, $-CH_2-$, 또는 $-(C_1-C_2)$ 알킬-O-이며, Q는 -벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, -피리딜-(C_1-C_4)알킬-페닐, -디벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, 인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐, -페닐-(C_1-C_4)알킬-벤조푸라닐, 인돌릴, 페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며, R_{20} 및 R_{21} 은 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬로부터 선택된 화학식 IV-b의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 IV-d의 화합물, 즉, n은 0, 1 또는 2이며, L_3 는 결합이며, R_1 은 H이며, R_{20} 은 H인 화학식 IV-c의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 IV-e의 화합물, 즉, R_7 은 벤질, 페닐(C_1-C_6)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 또는 - SO_2 -페닐이며, 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 IV-d의 화합물을 제공한다.

다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V의 화합물, 즉, 하기 화학식을 갖는 화학식 1의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



상기 식에서,

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이며,

L_2 는 결합, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-O-, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬이며,

L_3 는 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, C_2-C_6 알케닐, 또는 $C(O)$ 이며,

L_4 는 $-S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)-$, (C_1-C_4) 알킬- $C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $NR_N-(C_1-C_4)$ 알킬-이며[여기서, R_N 은 $-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 수소임],

여기서, u 는 0, 1, 또는 2이며,

R_1 은 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 또는 C_3-C_6 알케닐이며,

R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6) 알카노일, 아릴(C_1-C_6)알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 $-SO_2$ -아릴이며, 여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며,

각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬이며,

R_{20} , R_{21} , R_{22} , 및 R_{23} 은 독립적으로 H, 아릴알콕시, 아릴알킬, 할로젠, 알킬, OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬로부터 선택되며,

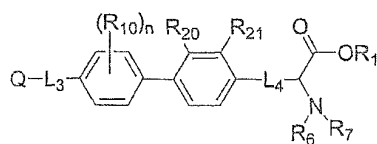
Q 는 -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, -피리딜- (C_1-C_4) 알킬-페닐, -디벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌릴- (C_1-C_4) 알킬-페닐, -페닐- (C_1-C_4) 알킬-벤조푸라닐, 인돌릴, 페닐, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 중 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며,

Y' 는 결합 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-a의 화합물, 즉, R_1 은 H, C_1-C_6 알킬, 벤질, 또는 알킬이며, R_{23} 은 H이며, R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6) 알카노일, 페닐(C_1-C_6)알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 티오모르폴리닐카르보닐, 티오모르폴리닐 S,S 디옥사이드-카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 $-SO_2$ -페닐이며, 여기서, 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, C_1-C_2 할로알킬 또는 C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-b의 화합물, 즉, L_2 는 결합, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-O-이며, L_3 는 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이며, L_4 는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-S(O)_u-CH_2-$, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_u-CH_2-$ 이며, 여기서, u 는 0, 1, 또는 2인 화학식 V-a의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-c의 화합물, 즉, 하기 화학식의 화학식 V-b의 화합물을 제공한다:



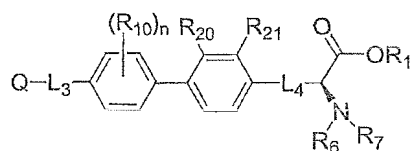
또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-d의 화합물, 즉, Q는 -벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, -디벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, 인돌릴, 페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬 (C₁-C₆)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V-c의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-e의 화합물, 즉, R₁은 H, 또는 C₁-C₆ 알킬이며, R₆은 H이며, R₂₀ 및 R₂₁ 중 적어도 하나는 H이며, L₄는 -(C₁-C₄) 알킬, -S(O)_u-CH₂-, S(O)_u-CH₂CH₂-, 또는 -CH₂-S(O)_u-CH₂-이며, 여기서 u는 0, 1, 또는 2인 화학식 V-d의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-f의 화합물, 즉, R₇은 C₁-C₆ 알킬, (C₂-C₆)알카노일, (C₁-C₆)알콕시카르보닐, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬, 또는 -C(O)N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 화학식 V-e의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-g의 화합물, 즉, R₇이 페닐(C₁-C₄)알킬, 페닐(C₁-C₆)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 -SO₂-페닐이고, 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V-e의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-f의 화합물, 즉, n은 0, 1, 또는 2이며; L₃은 결합, -CH₂-, 또는 -(C₁-C₂)알킬-O-이며; 각각의 R₁₀은 독립적으로 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 하기 화학식 V-e의 화합물을 제공한다:



또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-g의 화합물, 즉, Q가 -벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, 인돌릴, 페닐, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V-f의 화합물을 제공한다.

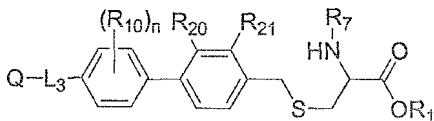
또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-h의 화합물, 즉, R₇이 벤질, 페닐(C₁-C₄)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 또는 -SO₂-페닐이며, 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, CF₃ 또는 OCF₃인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V-g의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-i의 화합물, 즉, Q가 -벤조푸라닐-CH₂-페닐, 인돌릴 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, CF₃, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V-h의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-j의 화합물, 즉, n 은 0, 1, 또는 2이며, L_3 은 결합이며, R_1 은 H이며, R_{20} 은 H인 화학식 V-i의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-k의 화합물, 즉, L_4 가 $-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-S-CH_2CH_2-$, 또는 $-S-CH_2-$ 인 화학식 V-i의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-l의 화합물, 즉, R_{20} 및 R_{21} 이 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, NH-페닐, $N(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, $-NHSO_2$ -페닐, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬 SO_2 페닐로부터 선택되며, 페닐기가 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 하기 화학식 V의 화합물을 제공한다:



또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-m의 화합물, 즉, R_1 이 H, C_1-C_4 알킬 또는 벤질이며, R_7 이 페닐(C_1-C_4)알킬, 페닐(C_1-C_6)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐 또는 $-SO_2$ -페닐이며, 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V-l의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-n의 화합물, 즉, L_3 가 결합, $-CH_2-$, 또는 $-(C_1-C_2)$ 알킬-O-이며, Q가 -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, -디벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌릴, 페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, CF_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며, 각각의 R_{10} 은 독립적으로 H, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며, R_{20} 및 R_{21} 은 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬로부터 선택된 화학식 V-m의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-o의 화합물, 즉, n 이 0, 1 또는 2이며, L_3 가 결합이며, R_1 이 H이며, R_{20} 이 H인 화학식 V-n의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 V-p의 화합물, 즉, R_7 이 벤질, 페닐(C_1-C_6)알카노일, 벤질옥시카르보닐, C_1-C_4 알콕시카르보닐, 피리딜카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 또는 SO_2 -페닐이며, 각각의 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화학식 V-o의 화합물을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 당뇨병 치료를 필요로 하는 환자에게 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (1)의 화합물을 투여함을 포함하는 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 구체예 1의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매, 담체, 보조제 또는 부형제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

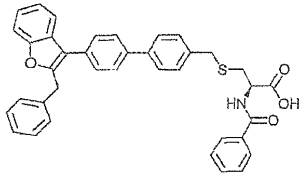
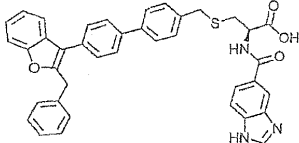
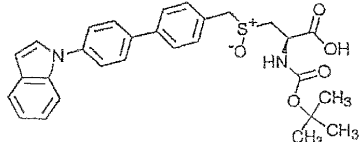
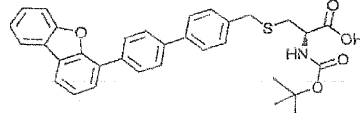
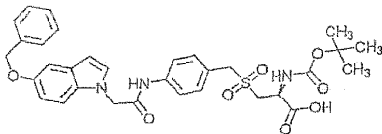
또 다른 일면에서, 본 발명은 당뇨병 치료를 필요로 하는 환자에게 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I)의 화합물을 투여함을 포함하는 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 당뇨병 치료를 필요로 하는 환자에게 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제 조성물을 투여함을 포함하는 당뇨병을 치료하는 방법을 포함한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 TPT-1B를 억제제를 필요로 하는 환자에게 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제 조성물을 투여함을 포함하는 TPT-1B를 억제하는 방법을 포함한다.

또 다른 일면에서, 본 발명은 암 또는 퇴행성신경질환 치료를 필요로 하는 환자에게 약제학적으로 허용되는 양의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염, 또는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제 조성물을 투여함을 포함하는 암 또는 퇴행성신경질환을 치료하는 방법을 포함한다.

기술된 본 발명의 화합물은 하기에 포함하는데, 이는 캄드로우(ChemDraw) v. 6.02 (캠브리지의 Cambridgesoft.com에서 판매) 또는 명칭 프로 IUPAC 명명 소프트웨어 (Name Pro IUPAC Naming Software, version 5.09, 어드벤스드 케미칼 디벨로프먼트사 (Advanced Chemical Development, Inc., 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, Canada)에서 시판)를 사용하여 명명되었다.

N-벤조일-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인	
N-(1H-벤즈이미다졸-5-일카보닐)-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인	
N-(3차-부톡시카보닐)-3-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)술피닐)-L-알라닌	
N-(3차-부톡시카보닐)-S-([4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인	
3-([4-([5-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일]아세트)아미노]벤질]술포닐)-N-(3차-부톡시카보닐)-D-알라닌	

상기 주지된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 PTP-1B에 결합하여, 바람직하게는 이를 억제한다. 결과적으로, 본 발명의 화합물은 II형 당뇨병을 조절하거나 치료하는 것을 포함하는 다양한 질환의 치료, 당 내성의 개선, 및 이를 필요로 하는 환자에게서 인슐린 감수성을 개선시키는데 유용하다. 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 암, 퇴행성신경 질환 등과 같은 기타 PTP-1B 매개된 질환의 치료 또는 조절에 유용하다.

용어 "알콕시"는 산소 결합을 통해 모 분자 부분에 결합된 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 나타낸다. 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 및 이소프로톡시가 있다.

본원에 사용된 용어 "알킬"에는 의도된 수의 탄소 원자를 갖는 그러한 알킬기가 포함된다. 알킬기는 선형 또는 분지형일 수 있다. "알킬"의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-, 2차- 및 3차-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 3-에틸부틸 등이 있다.

용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 함유하는 방향족 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 이러한 방향족 고리는 임의적으로, 융합되거나 그렇지 않으면 다른 방향족 탄화수소 고리 또는 비방향족 탄화수소 고리에 결합될 수 있다. 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌 및 비페닐이 있다. 아릴기의 바람직한 예로는 페닐, 나프틸 및 안트라세닐이 있다. 보다 바람직한 아릴기는 페닐 및 나프틸이다. 가장 바람직한 아릴기는 페닐이다.

용어 "시클로알킬"은 $C_3 - C_8$ 고리형 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸이 있다.

용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 가리킨다.

용어 "헤테로시클로알킬"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 고리 또는 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 상기 헤테로원자는 비방향족 고리 내에 있다. 헤테로시클로알킬 고리는 임의적으로, 융합되거나 그렇지 않으면 다른 헤테로시클로알킬 고리 및/또는 비방향족 탄화수소 고리 및/또는 페닐 고리에 결합된다. 바람직한 헤테로시클로알킬기로는 3 내지 7원을 갖는다. 헤테로시클로알킬기의 예로는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피리디노닐 및 피라졸리디닐이 있다. 바람직한 헤테로시클로알킬기로는 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피리디노닐, 디히드로피롤리디닐 및 피롤리디노닐이 있다.

용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 고리를 지칭한다. 이러한 헤테로아릴 고리는 융합되거나 그렇지 않으면 하나 이상의 헤테로아릴 고리, 방향족 또는 비방향족 탄화수소 고리 또는 헤테로시클로알킬 고리에 결합될 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는 피리딘, 푸란, 티에닐, 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린 및 피리미딘이 있다. 헤테로아릴기의 바람직한 예로는 티에닐, 벤조티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 피라졸릴, 피리미딜, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 피라졸릴 및 벤조피라졸릴이 있다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유함으로써 결과적으로 상이한 입체화학적 형태로 존재할 수 있다. 이들 화합물은, 예를 들어 라세미체, 키랄 비라세미 또는 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. 이러한 경우에, 단일 거울상 이성질체, 즉, 광학적으로 활성인 형태를 라세미체의 비대칭적 합성 또는 분할에 의해 얻을 수 있다. 라세미체의 분할은, 예를 들어 분할제 존재하에서의 결정화; 예를 들어 키랄 HPLC 칼럼을 이용하는 크로마토그래피; 또는 라세미 혼합물을 분할제를 이용하여 유도시켜 부분입체 이성질체를 형성시키고, 크로마토그래피를 통해 분리시킨 다음, 상기 분할제를 제거하여 거울상 이성질체가 풍부하게 존재하는 형태의 고유 화합물을 형성시키는 것과 같은 통상의 방법에 의해 수행될 수 있다. 상기 과정 중 어느 것도, 화합물의 거울상 이성질체의 순도를 증가시키기 위해 반복 실시될 수 있다.

본원에 기술된 화합물이 올레핀 이중 결합을 갖거나 기하학적으로 비대칭인 다른 중심을 갖는 경우에 그리고 별 다르게 명시되지 않는 한, 상기 화합물은 시스, 트랜스, Z- 및 E- 배열을 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되어야 한다.

화학식 (I)의 화합물은 통상의 비독성인 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제형으로, 경구적으로, 국소적으로, 비경구적으로, 흡입 또는 분무에 의해, 또는 직장내로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구적"에는 경피적, 피하적, 혈관내 (예를 들어, 정맥내), 근육내, 또는 경막내 주사 또는 주입 기법 등이 포함된다. 또한, 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제 제형이 제공된다. 화학식 (I)의 화합물 하나 이상은 하나 이상의 비독성의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제와 함께, 및 필요에 따라 다른 활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 약제 조성물은 경구 사용을 위해 적당한 형태, 예를 들어 정제, 트로치, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀션, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르일 수 있다.

경구 용도로 사용하기 위한 조성물은 약제 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 그러한 조성물에는 약제학적으로 기품있고 풍미있는 제제를 제공하도록 감미제, 향미제, 착색제 및 방부제로 이루어지는

군으로부터 선택된 하나 이상의 성분이 함유될 수 있다. 정제는 정제 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용되는 부형제와의 혼합물로 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예컨대 스테아린산 마그네슘, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 이러한 정제는 코팅되지 않거나, 공지된 기법에 의해 코팅될 수 있다. 일부 경우에, 상기 코팅은 소화관 내에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 보다 긴 시간에 걸쳐 지속적인 작용을 나타내도록 공지된 기법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다.

경구 사용을 위한 제형은 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐; 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

경구 사용을 위한 제형은 또한 로젠지로서 존재할 수 있다.

수성 현탁액에는 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 부형제와의 혼합물로 활성 물질이 함유된다. 그러한 부형제는 현탁화제, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시-메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아이며; 분산 또는 습윤화제는 천연 포스파티딜, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 에틸렌 옥사이드와, 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 현탁액에는 또한 하나 이상의 방부제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로오스 또는 사카린이 함유될 수 있다.

유성 현탁액은 식물성유, 예를 들어 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 땅콩유, 또는 액체 파라핀과 같은 광유 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 상기 유성 현탁액에는 증점제, 예를 들어 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올이 함유될 수 있다. 감미제 및 향미제는 풍미있는 경우 제제를 제공하도록 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르빈산과 같은 산화방지제를 첨가시켜 보존될 수 있다.

물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하는데 적합한 분산가능한 분말 및 과립은, 분산화제 또는 습윤화제, 현탁화제 및 하나 이상의 방부제와의 혼합물 형태의 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산화제 또는 습윤화제 또는 현탁화제의 예로는 상기 언급된 것들이 있다. 부가적인 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

본 발명의 약제 조성물은 또한 수중유형 에멀션 형태일 수 있다. 유성 상은 식물성유 또는 광유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀션화제는 천연 검, 예를 들어 검 아카시아 또는 검 트라가칸트; 천연 포스파티딜, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 무수물, 예를 들어 소르비탄 모노올레이트, 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 이러한 에멀션에는 또한 감미제 및 향미제가 함유될 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 글루코오스 또는 수크로오스로 제형화될 수 있다. 그러한 제형에는 또한 완화제, 방부제, 향미제 및 착색제가 함유될 수 있다. 약제 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산화제 또는 습윤화제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 이러한 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균성의 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균성의 비휘발성 유(fixed oil)가 용매 또는 현탁되는 매질로서 통상적으로 사용되고 있다. 이를 위해 합성된 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 온화한 비휘발성유가 사용될 수 있다. 또한, 올레인산과 같은 지방산이 주사가 가능 물질의 제조에 사용되고 있음이 확인된다.

화학식 (I)의 화합물은 또한, 예를 들어 약물의 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은, 실온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이어서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출시키는 적합한 비자극성 부형제와 약물을 혼합시켜 제조될 수 있다. 그러한 물질로는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다.

화합식 (I)의 화합물은 멸균성 매질 내에 비경구적으로 투여될 수 있다. 사용된 비히클 및 농도에 따라 달라지나 약물은 비히클 내에 현탁되거나 용해될 수 있다. 유리하게는, 국소 마취제, 방부제 및 완충제와 같은 보조제를 비히클 내에 용해시킬 수 있다.

눈 또는 기타 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 질환에 대해서, 상기 제형은 전체 량에 대해 예를 들어 0.075 내지 30% w/w, 바람직하게는 0.2 내지 20% w/w 및 가장 바람직하게는 0.4 내지 15% w/w의 양으로 활성 성분을 함유하는 국소 겔, 스프레이, 연고 또는 크림으로서, 또는 좌약으로서 적용되는 것이 바람직하다. 연고로 제형화시키는 경우에, 활성 성분은 파라핀 또는 수산화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다.

대안적으로, 활성 성분은 수증유형 크림 베이스를 사용하여 크림으로 제형화될 수 있다. 필요에 따라, 크림 베이스의 수성 상에는, 예를 들어 30% w/w 이상의 다가 알코올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물이 포함될 수 있다. 국소 제형은 바람직하게는, 피부 또는 그 밖의 치료해야 할 영역을 통해 활성 성분이 흡수 또는 침투되는 것을 향상시키는 화합물을 포함할 수 있다. 그러한 피부 침투 향상제의 예로는 디메틸설폭사이드 및 관련된 유사물이 있다. 본 발명의 화합물은 경피 장치(transdermal device)에 의해 투여될 수도 있다. 바람직하게는 국소 투여는 저장소 및 다공성 멤브레인 유형의 패치 또는 고체 매트릭스 변종 패치를 사용하여 수행될 것이다. 어느 하나의 경우에, 활성 성분은 저장소 또는 미소캡슐로부터 멤브레인을 통해, 피부 또는 수용체 점막과 접촉하는 활성 성분 침투가능한 접촉제 내로 연속적으로 전달된다. 활성 성분이 피부를 통해 흡수되는 경우에, 활성 성분의 조절된 소정량의 흐름이 수용체 내로 투여된다. 미소캡슐의 경우에, 캡슐화제가 또한 멤브레인으로서 작용할 수 있다. 경피 패치에는 아크릴 에멀션과 같은 접착 시스템을 구비한 적합한 용매 시스템 내의 화합물, 및 폴리에스테르 패치가 포함된다. 본 발명의 에멀션의 유성 상은 공지된 방식으로 공지된 성분을 사용하여 제조될 수 있다. 이 상은 에멀션화제만을 포함할 수 있지만, 이는 지방, 오일, 또는 지방 및 오일 모두와 하나 이상의 에멀션화제의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 에멀션화제가, 안정화제로서 작용하는 친유성 에멀션화제와 함께 포함된다. 또한, 오일과 지방이 모두 포함되는 것이 바람직하다. 또한, 안정화제를 함유하거나 함유하지 않은 에멀션화제는 소위 에멀션화되는 왁스(emulsifying wax)를 구성하며, 오일 및 지방과 함께 상기 왁스는 소위 에멀션화되는 연고 베이스를 구성하는데, 이 연고 베이스는 크림 제형의 유성의 분산된 상을 형성한다. 본 발명의 제형에 사용하기에 적합한 에멀션화제 및 에멀션 안정화제에는 특히 트윈 60, 스팬 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트가 포함된다. 제형에 대해 적합한 오일 또는 지방의 선택은 목적하는 미용학적 특성을 달성하는 것에 기초하여 이루어는데, 왜냐하면 사용될 대부분의 오일 내에서의 에멀션 약제 제형의 용해도가 매우 낮기 때문이다. 따라서, 크림은 튜브 또는 기타 용기로부터 누출되지 않도록 기름기가 없고, 얼룩이 없으며, 적당한 점도를 가진 세척가능한 제품인 것이 바람직하다. 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트와 같은 직쇄 또는 분지쇄, 모노- 또는 2염기성 알킬 에스테르, 분지쇄 에스테르의 혼합물을 사용할 수 있다. 이들은 요구되는 특성에 따라 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있다. 다르게는, 흰색 연질 파라핀 및/또는 액체 파라핀 또는 다른 미네랄 오일과 같은 고 융점 지질을 사용할 수 있다.

안구에 국소 투여하기 적합한 제제는 활성 성분을 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매에 용해 또는 현탁한 점안제를 또한 포함한다. 항염증성 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제중에 0.5 내지 20%, 이롭게는 0.5 내지 10%, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다. 치료적 목적을 위해, 본 조합 발명의 활성 화합물은 통상 지시된 투여 경로에 적합한 하나 이상의 보조제와 혼합된다. 만일 경구 투여할 경우, 화합물은 락토스, 수크로오스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 및/또는 폴리비닐 알코올과 혼합할 수 있고, 간편한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화할 수 있다. 이와 같은 캡슐 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스에서 활성 화합물을 분산하여 제공함으로써 조절성 방출 제제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 또는 현탁액은 경구 제제에서 사용이 언급된 하나 이상의 담체 또는 희석제를 포함하는 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알코올, 염화나트륨, 및/또는 여러 가지 버퍼에서 용해할 수 있다. 다른 보조제 및 투여경로는 약제학적 분야에서 매우 잘 알려져 있다.

1일당 체중의 킬로그램당 약 0.1 mg 내지 약 140 mg의 용량값이 상기의 질환을 치료하는데 유용하다(1일당 환자당 약 0.5 mg 내지 약 7 g). 단일 용량 형태를 생산하기 위한 담체 물질과 혼합될 수 있는 활성 성분의 함량은 치료될 숙주 및 특정 투여경로에 따라 변화될 수 있다. 용량 단일 형태는 일반적으로 활성성분의 약 1 mg 내지 약 500 mg을 포함할 수 있다. 1일 용량은 1일당 1 내지 4회분으로 투여될 수 있다. 피부 질환의 경우, 본 발명의 화합물의 국소 제제를 1일 2번 내지 4번 영향받는 영역에 적용하는 것이 바람직할 수 있다.

그러나, 모든 특정 환자에 대한 특정 용량 수치는 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 건강, 성별, 식이, 투여시간, 투여경로 및 배출율, 약물 조합 및 치료를 받는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존할 수 있다고 이해된다.

비-인간 동물의 투여를 위해, 제제는 동물의 사료 또는 음료수에 첨가할 수 있다. 동물들이 식이와 함께 조성물의 치료적으로 적합한 함량을 섭취할 수 있기 때문에 동물 사료 및 음료수에 제제화하는 것이 편리할 수 있다. 사료 또는 음료수에 첨가하기 위한 프리믹스로서 조성물이 존재하는 것도 편리할 수 있다. 바람직한 비-인간 동물은 사육하는 동물을 포함한다.

상기와 같이, 본 발명은 또한 I형 및 II형 당뇨병의 조합치료를 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일면에서, 본 발명은 증후군 X 또는 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병)을 경험하거나 겪고 있는 환자의 심혈관 위험 프로필을 개선하기 위한 하나 이상의 안지오텐신 변환 효소(ACE) 억제제와 조합된 화학식 (I)의 화합물의 사용방법을 제공한다. 이 방법은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비에 대한 위험인자의 감소를 특징으로 한다.

이들 방법은 증후군 X 또는 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 고지혈증의 감소를 포함한다. 이들 방법은 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치를 감소시키고 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치를 증가시키는 방법을 포함한다. 이 방법은 또한 II형 당뇨병에서 죽상 동맥 경화증의 억제, 예방 또는 감소, 또는 그의 위험인자의 감소에 유용한 특징을 갖는다.

이 방법은 또한 II형 당뇨병에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소를 포함한다.

본 발명에서 사용될 수 있는 ACE 억제제는 퀴나프릴, 라미프릴, 베라파릴, 캅토프릴, 딜티아젠크, 클로니딘, 히드로클로르티아지드, 베나제프릴, 프라조신, 포시노프릴, 리시노프릴, 아테놀롤, 에날라프릴, 페린드로프릴, 페린드로프릴 3차-부틸아민, 트란돌라프릴 및 모엑시프릴, 또는 이들 화합물의 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다.

본 발명은 또한 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병)을 경험하거나 겪고 있는 환자, 바람직하게는 인간 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 또는 뇌혈관 위험 프로필을 개선하기 위한 화학식 (I)의 PTPase 억제제의 사용방법을 제공한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심장질환, 뇌졸중, 또는 심장마비의 위험 인자의 감소를 특징으로 한다.

본 발명은 또한 치료가 필요한 환자에서 II형 당뇨병 또는 증후군 X의 치료를 위한 하나 이상의 PTPase 억제제, 하나 이상의 바이구아니드제, 및 임의의 하나 이상의 설폰닐우레아제의 약제학적 조합의 사용방법을 제공한다. 또한 치료가 필요한 환자에서 인슐린 내성 또는 고혈당증에 의해 매개되는 대사적 질환의 치료 또는 억제를 위한 이들 제제의 사용방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료가 필요한 환자에 혈액 글루코스 수치를 조절하는 방법을 포함한다.

각각의 이들 방법은 그의 필요를 요하는 환자에 약제학적 유효량의

- a) 화학식 (I)의 PTPase 억제제; 및
- b) 바이구아니드제; 및
- c) 임의의 설폰닐우레아제의 투여를 포함한다.

본 발명에 유용한 바이구아니드제(biguanide agent)는 메트포민 및 그의 약제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다. 본 발명의 방법 및 조성물에 유용한 설폰닐우레아제는 글리부라이드, 글리부라이드, 글리피지드, 글리메프리드, 클로르프로파미드, 톨부타미드, 또는 톨라자미드, 또는 이들 약물의 약제학적으로 허용되는 염 형태로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

본 발명은 또한 증후군 X 또는 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병), 바람직하게는 인간 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 위험 프로필을 개선하기 위한 미그리톨 또는 마카르보스와 같은 하나 이상의 알파-글리코시테이즈 억제제와 조합된 화학식 (I)의 PTPase 억제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 사용방법을 제공한다. 이들 방법은 필요를 요하는 환자에서 심장질환, 뇌졸중 또는 심장 마비에 대한 위험 인자의 감소를 특징으로 한다.

이들 방법은 II형 당뇨병에서 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치의 감소 및 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치의 증가를 위한 방법을 포함하는 II형 당뇨병에서 고지혈증의 감소를 포함한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 죽상 동맥 경화증 또는 그의 위험 인자의 억제, 예방 또는 감소에 유용한 특징을 갖는다.

이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소를 포함한다.

본 발명에 사용될 수 있는 알파-글루코시데이즈 억제제는 미그리톨 또는 아카르보스 또는 이들 화합물의 하나 이상의 억제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다.

본 발명은 또한 하기 질환을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 증후군 X 또는 II형 당뇨병의 관리 및 심혈관 위험 프로파일의 개선을 위한 본 발명의 PTPase 억제제 및 설포닐우레아제의 사용방법을 제공한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비를 위해 환자에서 위험 인자의 감소를 특징으로 한다. 이들 방법은 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 고지혈증의 감소를 포함하고, 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치, 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치, 및 총 혈액 지질단백 수치의 감소를 위한 방법을 포함한다. 이들 방법은 또한 증후군 X 또는 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 죽상 동맥 경화증 및 이의 위험 인자의 억제, 예방 또는 감소를 특징으로 한다. 이들 방법은 또한 이같은 환자에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소를 포함한다.

대표적 설포닐우레아제는 글리피지드, 글리부리드(글리벤클라미드), 클로르프로파미드, 톨부타미드, 톨라자미드, 및 글리메프리리드 또는 이들 약물의 억제학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다.

또한, 본 발명은 본 발명의 PTPase 억제제 및 적어도 하나의 티아졸리딘디온제의 조합을 제공한다. 상기 조합은 치료가 필요한 환자에서 증후군 X 또는 II형 당뇨병의 치료, 억제 또는 유지에 유용하다. 따라서, 이 조합의 사용방법을 본 발명에서 제공한다. 이와 같이, 본 발명은 필요한 환자에서 인슐린 내성 또는 고혈당증에 의해 매개되는 대사 질환의 치료 또는 억제를 위한 이들 제제의 사용방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료가 필요한 환자에서 혈액 글루코스 수치를 조절하는 방법을 포함한다.

각각의 이들 방법은 그의 필요한 환자에게 억제학적 유효량의:

- a) 피오글리타존 및 로시글리타존, 또는 이들 약물의 억제학적으로 허용되는 염 형태에서 선택된 것과 같은 티아졸리딘디온제; 및
- b) 화학식 (I)의 화합물의 투여를 포함한다.

본 발명은 또한 하나 이상의 항지혈증제와 조합된 PTPase 억제제를 포함하는 억제학적 조성물 및 그의 사용방법을 제공한다. 상기 방법 및 조성물은 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병), 바람직하게는 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 위험 프로파일의 개선에 유용하다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비의 위험 인자의 감소를 포함한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병에서 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치의 감소 및 고밀도 지질단백(HDL) 혈액 수치의 증가를 포함하는 II형 당뇨병에서 고지혈증의 감소를 포함한다. 이들 조성물 및 방법은 또한 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 죽상 동맥 경화증, 또는 이의 위험 인자의 억제, 예방 또는 감소에 유용하다. 이같은 면에서, 상기 조성물 및 방법은 II형 당뇨병 또는 증후군 X를 경험하거나 겪고 있는 환자에서 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 감소에 유용하다.

본 발명에 사용하기 적합한 대표적인 항지혈증제는 담즙산 억제제, 피브릭산 유도체, HMG-CoA 환원효소 억제제 및 니코틴산 화합물을 포함한다. 본 발명에 유용한 담즙산 억제제는 콜레티폴 및 콜레세벨람 및 그의 억제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 발명에서 사용될 수 있는 피브릭산 유도체는 클리포피르레이트, 젬피프로질 및 페토피브레이트를 포함한다. 본 발명에 유용한 HMG-CoA 환원효소 억제제는 세리바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴 및 심바스타틴, 또는 그의 억제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 니아신은 본 발명의 방법에 사용할 수 있는 니코틴산 화합물의 예이다. 또한 오르리스탯과 같은 리페이즈 억제제가 유용하다.

본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 알도스 환원효소 억제제(ARI)의 조합인 억제학적 조성물을 제공한다. 상기 조합은 II형 당뇨병, 또는 이에 관련된 증상 및 질환의 치료, 억제 또는 예방을 위한 방법에 유용하다. 이들 방법은 이같은 치료가 필요한 환자에게 억제학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및 ARI의 조합을 포함하는 억제학적 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 이들 조성물 및 방법은 당뇨병성 신증, 망막증, 각막증, 당뇨병성 포도막염, 백내장의 치료, 예방 또는 억제에 유용하다.

대표적인 적합한 ARI는 미국특허 제6,420,426호 및 제6,214,991호에 기재되어 있다.

화학식 (I)의 화합물 및 ARI의 조합은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비에 대한 위험 인자의 억제 또는 감소에 유용하다. 따라서, 이같은 면에서 본 발명은 II형 당뇨병에서 고지혈증 및/또는 저밀도 지질단백(LDL) 혈액 수치를 감소시키는데 유용하다. 또한 이같은 면에서, II형 당뇨병에서 죽상 동맥 경화증 또는 그의 위험 인자의 억제, 예방 또는 감소를 위한 방법을 포함한다. 이같은 면은 유리 지방산 혈액 수치 및 트리글리세라이드 수치의 저하를 포함한다.

본 발명은 또한 I형 또는 II형 당뇨병의 관리를 위한 화학식 (I)의 화합물 및 인슐린(들)의 사용방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 조합 치료, 즉, 화학식 (I)의 화합물을 인슐린과 조합하여 투여하는 것을 제공한다. 상기 조합 치료는 화학식 (I)의 화합물 및 인슐린의 동시 또는 순차적 투여를 포함한다. 이 면에 유용한 인슐린은 천연적으로 발생하는 인슐린 및 합성 인슐린을 포함한다.

본 발명의 방법 및 조합에 유용한 인슐린은 속효성 인슐린, 중시간 작용 인슐린, 지속성 인슐린, 및 중시간 작용 및 속효성 인슐린의 조합을 포함한다.

상업적으로 구입가능한 속효성 인슐린 생성물은 HUMALOG[®] 브랜드 리스프로 주사 (rDNA 기원); HUMULIN[®] 표준 인간 주사, USP [rDNA 기원]; HUMULIN[®] 표준 U-500 농축 인간 주사, USP [rDNA 기원]; Eli Lilly로부터 구입가능한 REGULAR ILETIN II (인슐린 주사, USP, purified pork); 및 NOVALIN[®] 인간 인슐린 주사 및 VENOSULIN[®] BR 버퍼화 표준 인간 주사(각각 Novo Nordisk Pharmaceuticals에 구입가능)을 포함한다.

본 발명에 유용한 상업적으로 구입가능한 중시간 작용 인슐린은, 제한되지는 않지만, HUMULIN[®]L 브랜드 LENTE[®] 인간 인슐린 [rDNA 기원] 아연 현탁액, HUMULIN[®]N NPH 인간 인슐린 [rDNA 기원] 이소페인(isophane) 현탁액, LENTE[®]ILETIN.RTM. II 인슐린 아연 현탁액, USP, 돼지에서 정제됨, 및 Eli Lilly에서 구입가능한 NPH ILETIN[®] II 이소페인 인슐린 현탁액, USP, 돼지에서 정제됨, Aventis Pharmaceuticals에서 구입가능한 LANTUS[®] 인슐린 글라진 [rDNA 기원] 주사, 및 NOVOLIN L Lente[®] 인간 인슐린 아연 현탁액 (제조합 DNA 기원), 및 Novo Nordisk Pharmaceuticals, Inc, Princeton N.J에서 구입가능한 NOVALIN N NPH 인간 인슐린 이소페인 현탁액(제조합 DNA 기원) 생성물을 포함한다.

본 발명의 방법 및 제제에 유용한 중시간 작용 및 속효성 인슐린 조합은, 예컨대, HUMALOG[®] Mix 75/25 (75% 인슐린 리스프로 프로타민 현탁액 및 25% 인슐린 리스프로 주사), HUMULIN[®] 50/50 (50% 인간 인슐린 이소페인 현탁액 및 50% 인간 인슐린 주사) 및 HUMULIN[®] 70/30 (70% 인간 인슐린 이소페인 현탁액 및 30% 인간 인슐린 주사)(각각은 Eli Lilly 사로부터 구입가능)이다. 또한 Novo Nordisk Pharmaceuticals에서 구입가능한 조합생성물의 NOVALIN[®] 70/30 (70% NPH, 인간 인슐린 이소페인 현탁액 및 30% 표준, 인간 인슐린 주사) 계통을 사용할 수 있다.

본 발명에서 유용한 상업적으로 구입가능한 지속성 인슐린은 Eli Lilly사로부터 구입가능한 HUMULIN[®] U Ultralente[®] 인간 인슐린 [rDNA 기원] 연장된 아연 현탁액을 포함한다.

또한 본 발명의 방법에는 흡입성 인슐린 생성물, 예컨대, Pfizer사 및 Aventis SA에서 개발한 EXUBERA[®] 흡입성 인슐린 생성물이 유용하다.

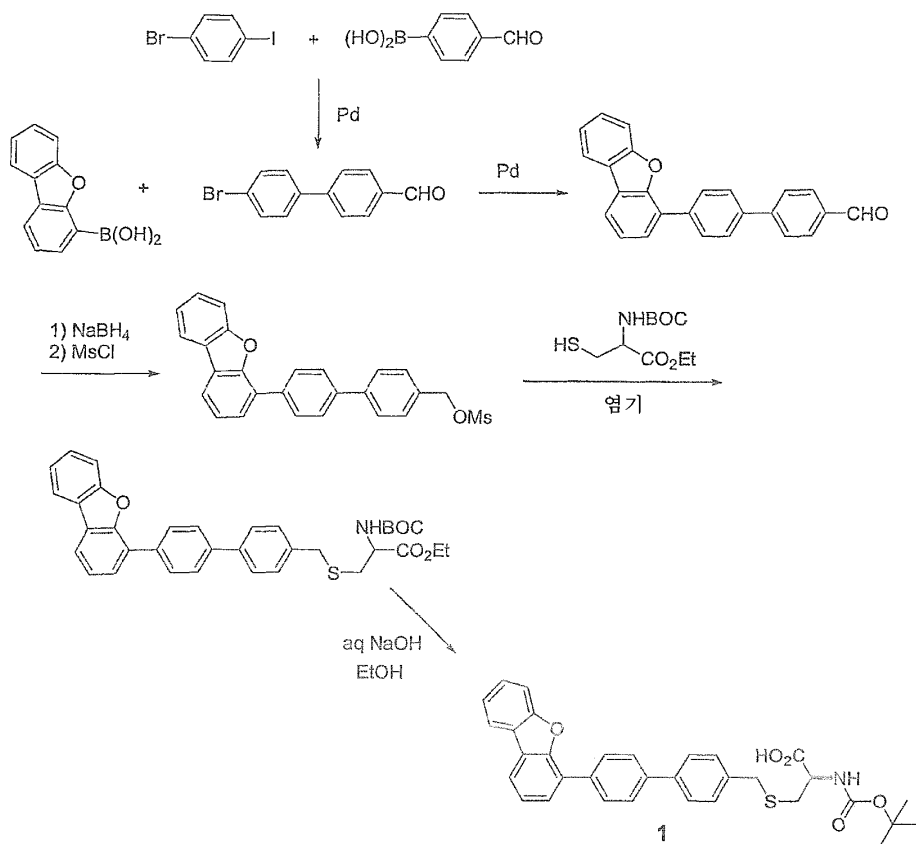
각각의 이들 인슐린 생성물은 본 명세서에 참조로서 삽입된 관련된 섹션인 Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, published by Medical Economics Company, Inc. at Montvale, N.J.에서 각각의 제품에 대해 기술된 공지의 투여, 용량 및 요법을 사용하여 의학 전문가에 의해 직접 투여될 수 있다.

이러한 일면에서, 본 발명은 예컨대, I형 또는 II형 당뇨병(비-인슐린-의존성 당뇨병), 바람직하게는 인간 II형 당뇨병을 경험하거나 겪고 있는 환자에서 심혈관 및 뇌혈관 위험 프로필을 개선하는 방법을 포함한다. 이들 방법은 또한 II형 당뇨병에서 심장병, 뇌졸중 또는 심장마비에 대한 위험 인자의 억제 또는 감소를 특징으로 한다.

본 발명의 화합물은 공지의 화학적 반응 및 방법을 사용함에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 합성하는 대표적인 방법을 하기에 제시한다. 목적하는 표적 화합물을 위해 필요한 치환체의 특성은 대체로 합성의 바람직한 방법을 결정한다는 것이 이해된다. 이들 방법의 모든 가변기는 이들을 하기에 특정하지 않는다면 일반적인 기술되는 것에 따라 기술된다.

제조방법

반응식 1



본 발명의 화합물을 제조하는 방법은 반응식 1에 개략되었다. 여기에서, 비페닐 코어는 전이 금속 촉매 반응을 통하여 Q-고리에 커플링된다. 얻어진 커플링된 생성물에서 알데히드는 환원된 후 당해 분야에서 공지된 방법을 사용하여 이탈기로 전환된다. 이후 이탈기는 친핵성 치환을 통하여 대체된다. 목적하는 최종 생성물에 따라, CO₂R₁ 기 (여기서, R₁은 C₁-C₆ 알킬이다)는 가수분해되어 CO₂H 기를 형성시킬 수 있으며, 임의의 보호기는 당해 분야에서 공지된 방법을 사용하여 제거될 수 있다.

추가적으로, 친핵체가 티올 (상기에서 보는 바와 같이)인 경우, 얻어진 티오에테르 연결기는 당해 분야에서 공지된 방법을 사용하여 설폭시드 또는 설포노로 산화될 수 있다.

더욱이, 분자 중에 아민이 존재하는 경우, 이는 당해 분야에 공지된 방법에 의해 정교화되어(elaborate) 아마이드 또는 설포 아마이드를 형성시키거나, 아민은 알데히드와 환원제와 함께 반응되어 N-알킬 아민을 형성시킬 수 있다.

당해 분야에서 기술을 가진 사람들은 하기 실시예로 증명되는 바와 같이 출발 물질 및 반응 조건이 다양할 수 있고, 반응 순서가 변경되고, 추가 단계가 본 발명에서 발생하는 화합물을 생성하기 위하여 이용된다는 것을 인식할 것이다. 일부 경우에, 특정 반응 작용의 보호가 상기 변형의 일부를 달성하는데 필요할 수도 있다. 일반적으로, 보호기의 필요뿐만 아니라 상기 기를 제거하고 부착하는데 필요한 조건이 유기 합성의 당업자에게 자명할 것이다.

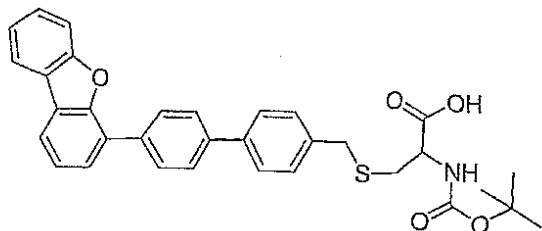
본 출원에서 언급된 모든 설명 및 참고문헌의 개시는, 특허를 포함하여 전체적으로 본원에서 참고문헌으로 통합되어 있다.

본 발명의 화합물의 제조는 하기 실시예에 의하여 추가로 예시되고, 이 실시예는 본 발명의 범위 또는 사상을 설명된 특정 방법 및 화합물로 한정하는 것으로 해석되지는 않는다. 모든 경우에, 다르게 특정되지 않는다면, 칼럼 크로마토그래피는 실리카겔 고체상을 사용하여 수행된다.

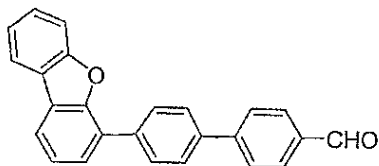
실험 과정

실시예 1

2-3차-부록시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산



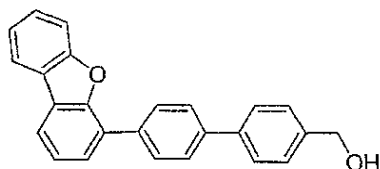
단계 1: 4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-카르보알데히드의 제조



에탄올 (10mL) 중의 디벤조푸란-4-보론산 (1.0 g, 4.7 mmol) 용액을 톨루엔 (40 mL) 중의 1-브로모-4-요오도벤젠 (1.33 g, 4.7 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐 (O) (271 mg, 5 mol%)의 교반 용액에 첨가하였다. 2 N 탄산나트륨 (4.7 mL, 9.4 mmol)을 첨가한 다음, 반응이 완료될 때까지 반응물을 90℃ (오일욕 온도)까지 2 내지 3시간 동안 가열하였다(TLC 조절). 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고 수성상을 디에틸 에테르 (2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물과 NaCl 포화 수용액으로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조시키고 진공 농축하여 4-(4-브로모페닐)-디벤조푸란을 황색 고형물로서 수득하고, 이를 더 정제하지 않고 바로 사용하였다.

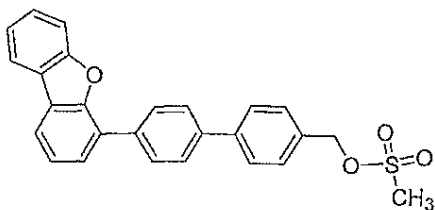
에탄올 (10mL) 중의 4-포르밀페닐보론산 (0.9 g, 5.64 mmol) 용액을 톨루엔 (40 mL) 중의 미정제 4-(4-브로모페닐)-디벤조푸란 (이전 반응으로부터 수득한 것)의 교반 용액에 첨가하였다. 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(O) (270 mg, 5 mol%) 및 2 N 탄산나트륨 (4.7 mL, 9.4 mmol)을 첨가한 다음, 반응이 완료될 때까지 반응물을 100℃ (오일욕 온도)로 2 내지 3시간 동안 가열하였다 (TLC 조절). 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추가로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 0.5 N 염산, 물, 및 NaCl 포화 수용액으로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헵탄중의 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다(1.51g).

단계 2: (4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)메탄올의 제조



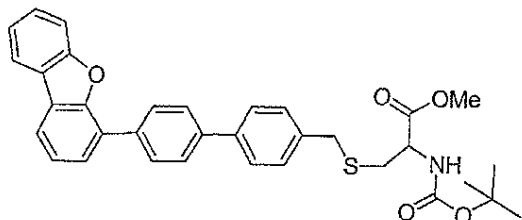
수소화붕소 나트륨 (322 mg, 8.4 mmol)을 실온에서 무수 THF 및 에탄올 의 혼합물(1:2, 50 mL) 중의 알데히드(이전 단계에서 제조된 것)(1.48 g, 4.2 mmol)의 교반 용액에 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 내지 10분 동안 교반하고(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고 2N 염산으로 pH 4까지 산성화한 다음, 디에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 0.5 N 염산 (2 x 10 mL), 물 및 마지막으로 NaCl 포화 수용액으로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고, 진공 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄중의 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다(1.40g).

단계 3: 메탄설폰산, 4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸 에스테르의 제조



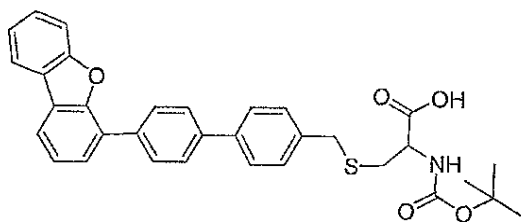
메탄설폰닐 클로라이드 (490 mg, 330 μ L, 4.3 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (50 mL)중의 알코올 (이전 단계에서 제조된 것) (1.38 g, 3.9 mmol) 및 트리에틸아민 (800 mg, 1.1 mL, 7.9 mmol)의 냉각 용액(0℃)에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 0℃에서 2 내지 4시간 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고, 디에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 0.5 N 염산 (2 x 10 mL), 물 및 마지막으로 NaCl 포화 수용액으로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 미정제 메실레이트를 더 정제하지 않고 후속 알킬화 단계에서 사용하였다.

단계 4: (R)-메틸-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피오네이트의 제조.



L-N-(3차) 부톡시카르보닐 시스테인 메틸 에스테르 (940 mg, 4.0 mmol) 를 실온에서 무수 DMF (50 mL)중의 메실레이트 (이전 단계에서 제조된 것) (1.65 g, 3.8 mmol) 및 탄산세슘 (2.6 g, 8.0 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물(50 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물 (2 x 30 mL), NaCl 포화 수용액 (3 x 30 mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄중의 20-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고형물로서 수득하였다(1.96g).

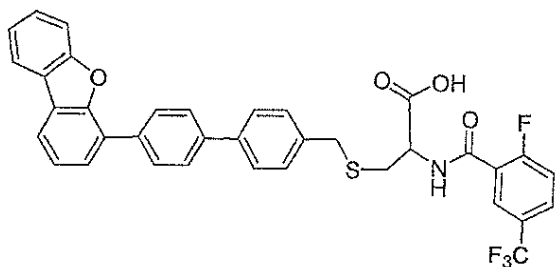
단계 5: (R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산의 제조.



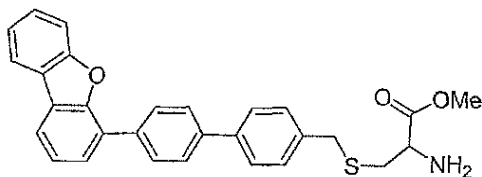
2 N 수산화나트륨 용액(1.32 mL, 2.64 mmol)을 메틸-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)프로판 (15 mL) 및 메탄올 (3 mL)의 교반 용액에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 실온에서 교반한 다음(TLC 조절), 물 (10 mL)로 희석하고, pH 3까지 2 N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드중의 5-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(420 mg, mp 205-206℃)로서 수득하였다.

실시예 2

3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-프로피온산의 제조

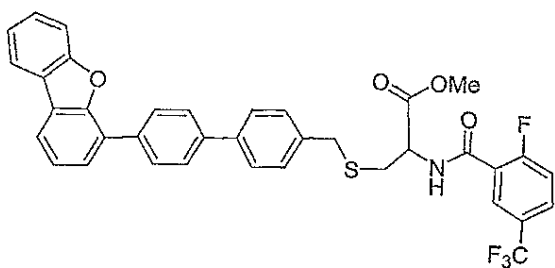


단계 1: 메틸-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피오네이트의 제조



TMS-I (290 mg, 0.21 mL, 1.45 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드(20 mL)중의 메틸-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸-설파닐)-프로피오네이트 (748 mg, 1.32 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 내지 30분 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물 (20 mL)로 희석하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 용액의 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (메틸렌 클로라이드중의 5% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고형물(596 mg)로서 수득하였다.

단계 2: 메틸-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일아미노)-프로피오네이트의 제조.



2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조산 (49 mg, 0.24 mmol)을 무수 메틸렌 클로라이드 (5 mL)중의 메틸-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피오네이트 (92 mg, 0.2 mmol), EDCI (58 mg, 0.3 mmol) 및 트리 에틸아민 (404 mg, 0.56 mL, 0.4 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 내지 6시간 동안 교반한 다음 (TLC 조절), 물 (10 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄중의 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(117 mg)로서 수득하였다.

단계 3: 3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤조일아미노) 프로피온산의 제조

2N 수산화나트륨 용액 (0.25 mL, 0.5 mmol)을 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 메탄올(1 mL)중의 메틸-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일아미노)-프로피오네이트 (110 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 실온에서 반응이 완료될 때까지 교반한 다음(TLC 조절), 물 (5 mL)로

회석하고, pH 3까지 2 N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드중의 5-10% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(98 mg)로서 수득하였다.

실시예 3

(4'-인돌-1-일-비페닐-4-일)메탄올

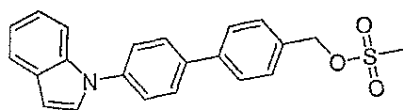


수소화붕소 나트륨 (783 mg, 20.6 mmol)을 실온에서 무수 THF 및 에탄올의 혼합물(1:1; 100 mL)중의 알데히드(3.06 g, 10.3 mmol)의 교반 용액에 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고, pH 4까지 2N 염산으로 산성화시킨 다음, 디에틸 에테르 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 0.5 N 염산 (2 x 10 mL), 물 및 마지막으로 염수로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다.

30 % 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(2.80 g, 91%)로서 수득하였다 ; ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55-7.78 (7H, m, Ar-H), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.41(1H, d, J = 3.5 Hz, Ar-H), 7.22 (3H, m, Ar-H), 6.72(1H, d, J = 3.5 Hz, Ar-H), 4.79 (2H, d, J = 5.5 Hz, CH_2O).

실시예 4

메탄설폰산, (4'-인돌-1-일-비페닐-4-일) 메틸 에스테르.



메탄설폰닐 클로라이드 (194 mg, 131 μL , 1.7 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (10 mL)중의 알코올(이전 단계에서 제조된 것) (620 mg, 1.54 mmol) 및 트리에틸아민 (311 mg, 0.43 mL, 3.08 mmol)의 냉각 (0 $^\circ\text{C}$) 용액에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 2 내지 4시간 동안 교반한 다음 (TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고, 디에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 0.5 N 염산 (2 x 10 mL), 물 및 마지막으로 염수로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 미정제 메실레이트를 더 정제하지 않고 후속 알킬화 단계에서 사용하였다.

실시예 5

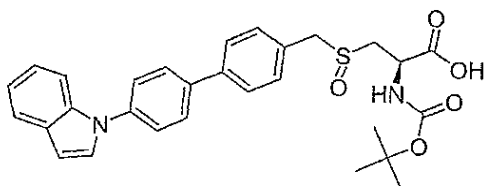
(2R)-메틸-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피오네이트.

L-N-3차-부톡시카르보닐 시스테인 메틸 에스테르 (3.0 g, 2.6 mL, 12.43 mmol)를 실온에서 무수 DMF (100 mL)중의 메실레이트 (이전 단계의 방법에 따라 제조된 것) (4.8 g, 12.43 mmol) 및 탄산세슘 (8.3 g, 25 mmol)의 교반 용액에 적가하였다, 반응 혼합물을 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고, 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 (2 x 30 mL), 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 30 % 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(4.68 g, 75%)로서 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.69-7.82(3H, m, Ar-H), 7.58(5H, m, Ar-H), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz, , Ar-H), 7.38(1H, d, J = 3.5 Hz, Ar-H), 7.22 (2H, m, Ar-H), 6.72(1H, d, J = 3.5 Hz, Ar-H), 5.34(1H, d, J = 8 Hz, NH), 4.59(1H, m, CHN), 3.80 (2H, s, PhCH_2), 3.76 (3H, s, OMe), 2.97(1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.86 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 1.47 (9H, s, CMe_3).

실시예 6

(2R)-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피온산.

1N 수산화나트륨 용액(2.14 mL, 2.14 mmol)을 테트라히드로푸란 (15mL) 및 메탄올 (3 mL)중의 (2R)-메틸-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피오네이트 (552 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 교반한 다음(TLC 조절), 물 (10 mL)로 희석하고, pH 3까지 2N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 메틸렌 클로라이드중의 5-10% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(486 mg, 90 %)로서 수득하였다, m.pt.171-173°C. Rf: 0.35 (디클로로메탄중의 10 % 메탄올); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.86 (2H, d, J= 8 Hz, Ar-H), 7.68 (6H, m, Ar-H), 7.61(1H, d, J= 8 Hz, , Ar-H), 7.43 (2H, d, J= 8 Hz, Ar-H), 7.11-7.22 (2H, m, Ar- H), 6.80(1H, br s, NH), 6.72(1H, d, J= 3.5 Hz, Ar-H), 4.06(1H, m, CHN), 3.80 (2H, s, $PhCH_2$), 2.86(1H, dd, J= 13, 5 Hz, CH_2CHN), 2.72(1H, dd, J= 13, 8 Hz, CH_2CHN), 1.40 (9H, s, CMe_3), ESI-LCMS e/z $C_{29}H_{30}N_2O_4S$ 에 대한 계산치: 502.632, 실측치 503 ($M+H$)⁺, 525 ($M+Na$)⁺.

실시예 7**(2R)-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피온산.**

과붕산나트륨 4수화물 (151 mg, 0.95 mmol) 고형물을 40°C에서 아세트산 (10 mL)중의 (2R)-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피온산 (380 mg, 0.76 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이 용액을 40°C에서 2시간 동안 교반한 다음(HPLC 대조), 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 생성물을 디에틸 에테르와 함께 분쇄에 의해 정제하여 부분입체이성질체 2:1 혼합물로서 표제 화합물을 회백색 고형물(372 mg, 95 %)로서 수득하였다: mp.169-170 °C. Rf 0.65(디클로로메탄중의 20% 메탄올). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.88 (2H, d, J=8 Hz, Ar-H), 7.62-7.78 (7H, m, Ar-H), 7.44 (2H, d, J= 8 Hz, Ar-H), 7.36(1H, d, J= 8 Hz, NH), 7.11- 7.22 (2H, m, Ar-H), 6.72 (1H, d, J= 3.5 Hz, Ar-H), 4.06-4.26 (3H, m, CHN + $PhCH_2$), 2.96-3.04 (2H, m, CH_2CHN), 1.39 (3H, s, CMe_3 , 부 이성질체), 1.36 (6H, s, CMe_3 , 주 이성질체), ESI-LCMS e/z $C_{29}H_{30}N_2O_5S$ 에 대한 계산치 : 518.631, 실측치 519($M+H$)⁺, 541 ($M+Na$)⁺.

실시예 8**(2R)-메틸-2-아미노-3-[4'인돌-1-일-비펜-4-일메틸설파닐] 프로피오네이트.**

TMSI (1.56 mL, 10.63 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (50 mL)중의 (2R)-메틸-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피오네이트 (4.47 g, 8.66 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음, 1N 중탄산나트륨 용액(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 메틸렌 클로라이드중의 5% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 황색 오일(3.43 g, 95%)로서 수득하였다: Rf = 0.65(디클로로메탄중의 10% 메탄올). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.86 (2H, d, J= 8 Hz, Ar-H), 7.64- 7.72 (6H, m, Ar-H), 7.61(1H, d, J= 8 Hz, , Ar-H), 7.42(1H, d, J= 8 Hz, Ar-H), 7.21(1H, td, J= 7, 2 Hz, Ar-H), 7.14(1H, td, J= 7, 2 Hz, Ar-H), 6.72(1H, d, J= 3.5 Hz, Ar-H), 3.80 (2H, s, $PhCH_2$), 3.62 (3H, s, OMe), 3.56(1H, t, J= 6.5 Hz, CHN), 2.68(1H, dd, J= 6.5, 3 Hz, CH_2CHN), 2.63 (1H, dd, J= 6.5, 3 Hz, CH_2CHN), 2.04 (2H, br s, NH_2).

실시예 9

2-N-아미도산 합성의 일반법 (N-아실화 및 후속 에스테르 가수분해)

방법 A:

메틸렌 클로라이드 (5 mL) 및 디메틸포름아미드(1 mL)의 혼합물중의 (2R)-메틸-2-아미노-3-[4'인돌-1-일-비펜-4-일메틸설파닐]-프로피오네이트 (0.3 mmol) 용액에 필요한 카르복실산(0.37 mmol), EDCI (85 mg, 0.43 mmol), HOBt (5 mg) 및 트리에틸아민 (82 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르 (25 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하여 미정제 아미도-메틸 에스테르 화합물을 수득하였다.

2N 수산화나트륨 (0.5 mL)을 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물중의 아미도 메틸 에스테르의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, pH 3까지 2N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다.

메틸렌 클로라이드중의 5-20% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

방법 B:

1,2-디클로로에탄중의 (2R)-메틸-2-아미노-3-[4'인돌-1-일-비펜-4-일메틸설파닐]-프로피오네이트 (0.3 mmol)의 용액에 필요한 산 클로라이드, 설폰일 클로라이드, 카르바모일 클로라이드 또는 이소시아네이트 (0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르 (25 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하여 미정제 아미도-메틸 에스테르 화합물을 수득하였다.

2N 수산화나트륨 (0.5 mL)을 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물중의 아미도 메틸 에스테르의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, pH 3까지 2N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다.

메틸렌 클로라이드중의 5-20% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

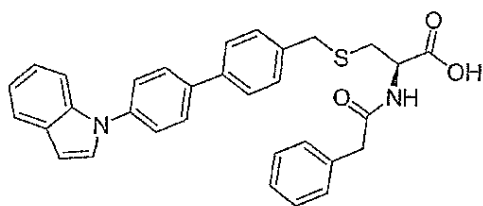
실시예 10

(2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-[2-(3-니트로페닐)아세틸아미노]-프로피온산

실시예 9, 방법 A에 기술된 방법에 따라, 상응하는 카르복실산을 3-니트로페닐아세트산을 사용하여 (2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-[2-(3-니트로페닐)아세틸아미노]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 담황색 고형물로서 분리하였다: mp. 94°C. Rf = 0.18 (디클로로메탄중의 10% 메탄올). 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.46 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.21 (1H, t, J = 2 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, ddd, J = 8, 2, 1 Hz, Ar-H), 7.84 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.76 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.58-7.69 (6H, m, Ar-H), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.21 (1H, td, J = 7, 2 Hz, Ar-H), 7.14 (1H, td, J = 7, 2 Hz, Ar-H), 6.72 (1H, dd, J = 3, 1 Hz, Ar-H), 4.38 (1H, m, CHN), 3.72 (4H, m, $PhCH_2CO + PhCH_2S$), 2.89 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, $CHHCHN$), 2.71 (1H, dd, J = 13, 8 Hz, $CHHCHN$); ESI-LCMS m/z $C_{32}H_{27}N_3O_5S$ 에 대한 계산치 565.647, 실측치 566 ($M+H$) $^+$, 588 ($M+Na$) $^+$.

실시예 11

(2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-페닐아세틸아미노-프로피온산



실시예 9, 방법 A에 기술된 방법에 따라, 상응하는 카르복실산으로서 페닐아세트산을 사용하여 (2R)-3-(4'-(인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-페닐아세틸아미노-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 연분홍색 고형물로서 분리하였다:

R_f = 0.20 (디클로로메탄중의 10% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.40 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 7.86 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.60-7.69 (7H, m, Ar-H), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.28 (4H, m, Ar-H), 7.12 - 7.25 (3H, m, Ar-H), 6.72 (1H, dd, J = 3, 1 Hz, Ar-H), 4.41 (1H, m, CHN), 3.76 (2H, s, PhCH₂CO) 3.50 (2H, s, PhCH₂S), 2.86 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.73(1H, dd, J = 13, 8Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₂H₂₈N₂O₃S에 대한 계산치 520.650, 실측치 521 (M+H)⁺, 543(M+Na)⁺.

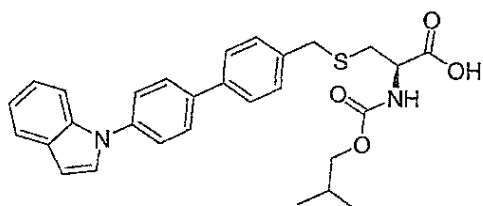
실시예 12

(2R)-3-(4'-(인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산.

실시예 9, 방법 B에 기재된 방법에 따라, 메틸 클로로포르메이트를 상응하는 아실화제로 사용하여 (2R)-3-(4'-(인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-메톡시카르보닐아미노-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 크림색 고형물로서 분리하였다: mp. 81-82°C. R_f = 0.45 (디클로로메탄중의 20% 메탄올); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.58 (3H, m, Ar-H), 7.46 (5H, m, Ar-H), 7.26 (3H, m, Ar-H), 7.10 (2H, m, Ar-H), 6.72 (1H, s, Ar-H), 5.52 (1H, br s, NH), 4.32 (1H, m, CHN), 3.70 (2H, s, PhCH₂), 3.58 (3H, s, OMe), 2.88 (2H, s, CH₂CHN); ESI-LCMS e/z C₂₆H₂₄N₂O₄S에 대한 계산치 460.552, 실측치 461 (M+H)⁺.

실시예 13

(2R)-3-(4'-(인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-이소부톡시카르보닐아미노-프로피온산.



실시예 9, 방법 B에 기재된 방법에 따라, 이소부틸 클로로포르메이트를 상응하는 아실화제로 사용하여 (2R)-3-(4'-(인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-이소부톡시카르보닐아미노-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 베이지색 고형물로서 분리하였다: mp. 85-86°C. R_f = 0.50 (디클로로메탄중의 20% 메탄올); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.56(3H, m, Ar-H), 7.52 (5H, m, Ar-H), 7.36(3H, m, Ar-H), 7.17(2H, m, Ar-H), 6.67 (1H, s, Ar-H), 5.62(1H, br s, NH), 4.58 (1H, m, CHN), 3.86 (2H, m, OCH₂), 3.78 (2H, s, PhCH₂), 2.98 (2H, s, CH₂CHN) 1.92(1H, m, CHMe₂), 0.91 (6H, d, J = 6.5 Hz, CHMe₂); ESI-LCMS e/z C₂₉H₃₀N₂O₄S에 대한 계산치 502.632, 실측치 503 (M+H)⁺.

실시예 14

(2R)-3-(4'-(인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-[(모르폴린-4-카르보닐)-아미노]-프로피온산.

실시에 9, 방법 B에 기재된 방법에 따라, 4-모르폴리닐카르보닐 클로라이드를 상응하는 아실화제로 사용하여 (2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-[(모르폴린-4-카르보닐)-아미노]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 베이지색 고형물로서 분리하였다: mp. 195 °C (dec.) : Rf = 0.30 (디클로로메탄중의 20% 메탄올) ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.82 (3H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.60-7.69 (7H, m, Ar-H, NH), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.19(1H, td, J = 7, 2 Hz, Ar-H), 7.12(1H, td, J = 7, 2 Hz, Ar-H), 6.71(1H, d, J = 3 Hz, Ar-H), 4.00(1H, m, CHN), 3.76 (2H, d, J = 3.5 Hz, PhCH_2S), 3.56 (4H, m, CH_2OCH_2), 3.26 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.91(1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN); 2.79(1H, dd, J = 13, 8 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 515.631, 실측치 516 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시에 15

(2R)-2-(3,3-디메틸우레이도)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피온산.

실시에 9, 방법 B에 기재된 방법에 따라서, N,N-디메틸-카르바모일 클로라이드를 상응하는 아실화제로 사용하여 (2R)-2-(3,3-디메틸우레이도)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 베이지색 고형물로서 분리하였다: mp: Rf = 0.40 (디클로로메탄중의 15% 메탄올) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.66 (2H, m, Ar-H), 7.48-7.62 (6H, m, Ar-H), 7.36 (3H, m, Ar-H), 7.17 (2H, m, Ar-H), 6.68(1H, s, Ar-H), 5.42(1H, br s, NH), 4.50 (1H, m, CHN), 3.80 (2H, s, PhCH_2), 3.05 (2H, s, CH_2CHN), 2.89 (6H, s, NMe_2) ; ESI-LCMS e/z $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 473.594, 실측치 475 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

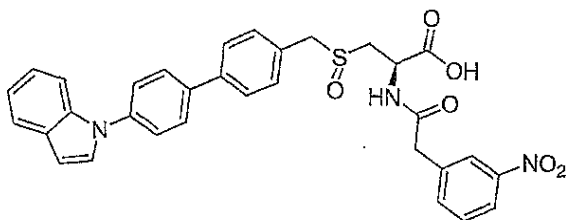
실시에 16

(2R)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피온산.

실시에 9, 방법 B에 기재된 방법에 따라서, 벤질 클로로포르메이트를 상응하는 아실화제로 사용하여 (2R)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 연분홍색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.50 (디클로로메탄중의 15% 메탄올); ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.70 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.48-7.62 (6H, m, Ar-H), 7.17-7.36(10H, m, Ar-H), 6.67(1H, d, J = 3 Hz, Ar-H), 5.80(1H, br s, NH), 5.16 (2H, m, PhCH_2O), 4.60(1H, m, CHN), 3.76 (2H, s, PhCH_2), 2.95 (2H, s, CH_2CHN) ; ESI-LCMS e/z $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 536.649, 실측치 537 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시에 17

(2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-[2-(3-니트로페닐)아세틸아미노]-프로피온산.



과불산나트륨 4수화물 (97 mg, 0.63 mmol) 고형물을 40°C에서 아세트산 (10 mL)중의 (2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-[2-(3-니트로페닐)-아세틸아미노]-프로피온산 (330 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이 용액을 40°C에서 2시간 동안 교반한 다음(HPLC 대조), 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 생성물을 디에틸 에테르와 함께 분쇄에 의해 정제하여 표제 화합물을

담갈색 고형물 (206 mg, 61%)로서 수득하였다 : mp. 197-198°C. Rf 0.15(디클로로메탄중의 15% 메탄올): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.46(1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.18(1H, t, J = 2 Hz, Ar-H), 8.08(1H, ddd, J = 8, 2, 1 Hz, Ar-H), 7.87 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.72 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.54-7.69 (7H, m, Ar-H), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz,

Ar-H), 7.21(1H, td, J = 7, 2 Hz, Ar-H), 7.14(1H, td, J = 7, 2 Hz, Ar-H), 6.71(1H, d, J = 3 Hz, Ar-H), 4.36(1H, m, CHN), 4.20(1H, d, J = 13 Hz, PhCH₂HS), 3.84(1H, d, J = 13 Hz, PhCH₂HS), 3.66 (2H, m, PhCH₂CO), 3.11(1H, dd, J = 13, 5 Hz, CH₂HCHN), 2.99(1H, dd, J = 13, 8 Hz, CH₂HCHN); ESI-LCMS e/z C₃₂H₂₇N₃O₆S에 대한 계산치 581.646, 실측치 582 (M+H)⁺, 604 (M+Na)⁺.

실시예 18

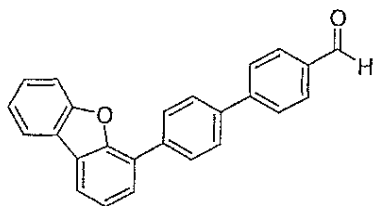
(2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-페닐아세틸아미노-프로피온산.

과붕산나트륨 4수화물 (97 mg, 0.63 mmol) 고형물을 40℃에서 아세트산 (10 mL)중의 (2R)-3-(4'-인돌-1-일비펜-4-일메틸설파닐)-2-페닐아세틸아미노-프로피온산 (300 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음(HPLC 대조), 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 디클로로메탄중의 15 % 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 부분입체이성질체 1:1 혼합물로서 표제 화합물을 회백색 고형물 (261 mg, 84%)로서 수득하였다;

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.98(1H, s, COOH), 8.75 및 8.80 (둘 모두 0.5H, d, J = 8 Hz, NH), 8.40(1H, d, J = 8 Hz, NH), 7.84 (2H, m, Ar-H), 7.60-7.78 (7H, m, Ar-H), 7.44 및 7.39 (둘 모두 1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.12-7.28 (7H, m, Ar-H), 6.72(1H, d, J = 3 Hz, Ar-H), 4.68 및 4.48 (둘 모두 0.5H, m, CHN), 4.16 (2H, m, PhCH₂CO) 3.52 및 3.32 (둘 모두 1H, s, PhCH₂S), 3.09(1H, m, CH₂HCHN), 2.96(1H, m, CH₂HCHN); ESI-LCMS e/z C₃₂H₂₈N₂O₄S에 대한 계산치 536.649, 실측치 537 (M+H)⁺.

실시예 19

4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-카르보알데히드



에탄올 (10 mL)중의 디벤조푸란-4-보론산 (1.0 g, 4.7 mmol)의 용액을 톨루엔 (40 mL)중의 1-브로모-4-요오도벤젠 (1.33g, 4.7 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (271 mg, 5 mol%)의 교반 용액에 첨가하였다. 2N 탄산나트륨 (4.7 mL, 9.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90℃ (오일욕 온도)로 2 내지 3시간 가열하여 반응을 완료시켰다(TLC 조절).

반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고 수성상을 추가로 디에틸 에테르 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 및 염수로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공 농축하여 4-(4-브로모페닐)-디벤조푸란을 황색 고형물로서 수득하고, 이를 더 정제하지 않고 바로 사용하였다.

에탄올 (10 mL)중의 4-포르밀페닐보론산 (0.9 g, 5.64 mmol) 용액을 톨루엔 (40 mL)중의 미정제 4-(4-브로모페닐)-디벤조푸란 (이전 반응에서 수득)의 교반 용액에 첨가하였다. 테트라키스-(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (270 mg, 5 mol%) 및 2N 탄산나트륨 (4.7 mL, 9.4 mmol)을 첨가하고 반응물을 100℃(오일욕 온도)로 2 내지 3시간 동안 가열하여 반응을 완료시켰다(TLC 조절). 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 더 추출하였다. 추출물을 합하여 0.5 N 염산, 물 및 염수로 세척한 다음, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 헥산중의 10-20% 에틸 아세테이트를 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(1.51g)로서 수득하였다.

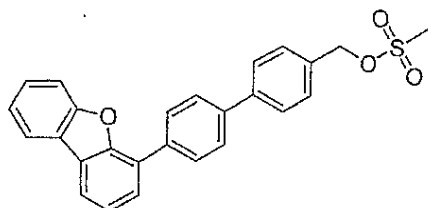
실시예 20

(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)메탄올

수소화붕소 나트륨 (322 mg, 8.4 mmol)을 실온에서 무수 THF 및 에탄올 의 혼합물(1:2; 50mL)중의 알데히드(이전 단계에서 제조된 것) (1.48 g, 4.2 mmol)의 교반 용액에 소량씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 내지 10분 동안 교반하고 (TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고 pH 4까지 2N 염산으로 산성화시킨 다음, 디에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 0.5 N 염산 (2 x 10 mL), 물 및 마지막으로 염수로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 30 % 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물 (1.40 g)로서 수득하였다.

실시예 21

메탄설폰산, 4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일-메틸 에스테르



메탄설폰일 클로라이드 (490 mg, 330 μ L, 4.3 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (50 mL)중의 알코올(이전 단계에서 제조된 것) (1.38 g, 3.9 mmol) 및 트리에틸아민 (800 mg, 1.1 mL, 7.9 mmol)의 냉각(0 $^{\circ}$ C) 용액에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 0 $^{\circ}$ C에서 2 내지 4시간 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고, 디에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 0.5 N 염산 (2 x 10 mL), 물 및 마지막으로 염수로 세척하였다. 에테르성 용액을 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 미정제 메실레이트를 더 정제하지 않고 후속 알킬화 단계에 사용하였다.

실시예 22

(2R)-메틸-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피오네이트.

L-N-3차-부톡시카르보닐 시스테인 메틸 에스테르 (940 mg, 4.0 mmol)를 실온에서 무수 DMF (50 mL)중의 메실레이트(이전 단계에서 제조된 것) (1.65 g, 3.8 mmol) 및 탄산세슘 (2.6 g, 8.0 mmol)의 교반 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 (2 x 30 mL), 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 20-40 % 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 담황색 고형물(1.96 g, 91 %)로서 수득하였다: Rf: 0.4(헵탄중의 30% 에틸 아세테이트).

실시예 23

(2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산.

2N 수산화나트륨 용액 (1.32 mL, 2.64 mmol)을 테트라히드로푸란 (15 mL) 및 메탄올 (3 mL)중의 (2R)-메틸-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐) 프로피오네이트 (500 mg, 0.88 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 투명한 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 실온에서 교반한 다음(TLC 조절), 물 (10 mL)로 희석하고, pH 3까지 2N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 메틸렌 클로라이드중의 5-10% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물 (420 mg, 87%)로서 수득하였다. m. pt. 205-206 $^{\circ}$ C ; Rf: 0.40 (디클로로메탄중의 10% 메탄올); 1H NMR (MeOH- d_4): δ 7.90 (4H, m, Ar-H), 7.67 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.56 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.53 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.29-7.41(5H, m, Ar-H), 4.34 (1H, m, CHN), 3.87 (2H, s, $PhCH_2S$), 2.95(1H, dd, J = 15, 5 Hz, $CHHCHN$), 2.86(1H, dd, J = 15, 7 Hz, $CHHCHN$), 1.42 (9H, s, CMe_3) ; ESI-LCMS e/z $C_{33}H_{31}NO_5S$ 에 대한 계산치 553.676, 실측치 554 (M+H) $^{+}$, 576 (M+Na) $^{+}$.

실시예 24

(2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설폰닐)-프로피온산.

과붕산나트륨 4수화물 (42 mg, 0.27 mmol) 고형물을 40℃에서 아세트산 (5 mL)중의 (2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸-설폰닐)-프로피온산 (150 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이 용액을 40℃에서 1시간 동안 교반한 다음 (HPLC 대조) 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 생성물을 디에틸 에테르와 함께 분쇄에 의해 정제하여 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 표제 화합물을 백색 고형물(144 mg, 93%)로서 수득하였다: Rf 0.25(디클로로메탄중의 20% 메탄올).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.19(1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.15(1H, dd, J = 8, 1 Hz, Ar-H), 8.01 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.87 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.78 (4H, m, ArH), 7.52 (2H, m, Ar-H), 7.44 (4H, m, Ar-H, NH), 4.39(1H, m, CHN), 4.05-4.27 (2H, m, PhCH_2), 3.04 (1H, m, CHHCHN), 2.92(1H, m, CHHCHN), 1.39 및 1.37 (둘 모두 4.5H, s, CMe_3 부분입체이성질체); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 569.675, 실측치 570 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 592 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

실시예 25

(2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설폰닐)-프로피온산.

과붕산나트륨 4수화물 (105 mg, 0.68 mmol) 고형물을 50℃에서 아세트산 (10 mL)중의 (2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸-설폰닐)-프로피온산 (150 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음(HPLC 대조), 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 생성물을 디에틸 에테르와 함께 분쇄에 의해 정제하여 표제 화합물을

백색 고형물(138 mg, 87%)로서 수득하였다: Rf 0.5(디클로로메탄중의 20% 메탄올). ^1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz): δ 7.90 (4H, m, Ar-H), 7.70 (4H, m, Ar-H), 7.53 (2H, m, Ar-H), 7.29- 7.49 (5H, m, Ar-H), 4.62(1H, m, CHN) 4.41 (2H, s, PhCH_2S), 3.42 (2H, m, CH_2CHN), 1.46 (9H, s, CMe_3); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{S}$ 에 대한 계산치 585.674, 실측치 586 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 608 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

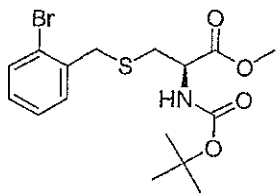
실시예 26

(2R)-메틸-3-(3-브로모벤질설폰닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트.

L-N-3차-부톡시카르보닐 시스테인 메틸 에스테르 (1.0 g, 4.25 mmol)를 실온에서 무수 DMF (25 mL)중의 3-브로모벤질 클로라이드 (1.31g, 6.3 mmol), 탄산세슘 (2.77 g, 8.50 mmol) 및 테트라-n-부틸 암모늄 요오다이드 (10 mg)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반한 다음 (TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 (2 x 30 mL), 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 20-40 % 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다(1.54 g, 90 %): Rf: 0.4 (헥탄중의 30% 에틸 아세테이트); ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.48(1H, s, Ar-H), 7.38(1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.40 (2H, m, Ar-H), 5.30(1H, d, J = 8 Hz, NH), 4.56(1H, m, CHN), 3.78 (3H, s, OMe), 3.71 (2H, s, PhCH_2S), 2.89(1H, dd, J = 13, 5Hz, CHHCHN), 2.81(1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 1.49 (9H, s, CMe_3).

실시예 27

(2R)-메틸-3-(2-브로모벤질설폰닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트.



L-N-3차-부톡시카르보닐 시스테인 메틸 에스테르 (1.0 g, 4.25 mmol)를 실온에서 무수 DMF (25 mL)중의 2-브로모벤질 브로마이드 (1.06 g, 4.25 mmol) 및 탄산세슘 (2.77 g, 8.50 mmol)의 교반 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 내지 3시간 교반한 다음(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 (2 x 30 mL), 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 20-40 % 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일 (1.12 g, 66 %)로서 수득하였다: Rf: 0.4(헥탄중의 30% 에틸 아세테이트); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.58(1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.38(1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.32(1H, t, J = 8 Hz, Ar-H), 7.12(1H, t, J = 8 Hz, Ar-H), 5.38(1H, d, J = 8 Hz, NH), 4.58(1H, m, CHN), 3.86 (3H, s, OMe), 3.77 (2H, s, PhCH_2S), 2.97(1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.89(1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 1.46 (9H, s, CMe_3).

실시예 28

(2R)-메틸-3-(4-브로모-2-플루오로벤질설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트.

L-N-3차-부톡시카르보닐 시스테인 메틸 에스테르 (1.0 g, 4.25 mmol)를 실온에서 무수 DMF (25 mL)중의 2-플루오로-4-브로모벤질 브로마이드 (1.14 g, 4.25 mmol) 및 탄산세슘 (2.77 g, 8.50 mmol)의 교반 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물 (50 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물 (2 x 30 mL), 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 20-40% 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 담황색 오일 (1.12 g, 66 %)로서 수득하였다: Rf: 0.25(헥탄중의 30% 에틸 아세테이트); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.42 (4H, m, Ar-H), 5.32(1H, d, J = 8 Hz, NH), 4.58(1H, m, CHN), 3.77 (3H, s, OMe), 3.72 (2H, s, PhCH_2S), 2.94(1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.86 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 1.48 (9H, s, CMe_3).

실시예 29

스즈키 커플링: 일반법

일반법 A:

메탄올 (10 mL)중의 4-(디벤조푸란-4-일) 페닐 보론산 (5.0 mmol)의 용액을 톨루엔 (40 mL)중의 필요한 아릴 브로마이드 (4.0 mmol) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (5 mol %)의 교반 용액에 첨가하였다. 2N 탄산나트륨 (4 mL, 8.0 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 80°C (오일욕 온도)로 2 내지 3시간 동안 가열하여 반응을 완료시켰다 (TLC 조절). 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물 (30 mL)과 디에틸 에테르 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 디에틸 에테르 (2 x 30 mL)로 더 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, 물 및 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하여 커플링된 생성물을 수득하였다. 20-50% 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물의 상응하는 메틸 에스테르를 수득하였다.

2N 수산화나트륨 (1.0 mL)를 테트라히드로푸란 (10mL) 및 메탄올 (2 mL)의 혼합물중의 아미도 메틸 에스테르의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, pH 3까지 2N 염산로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 메틸렌 클로라이드중의 5-20% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

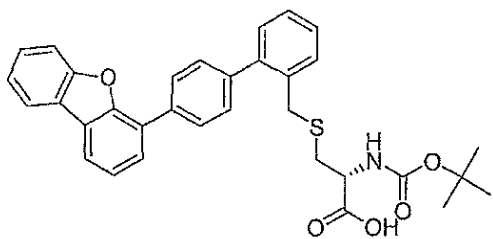
일반법 B:

무수 디옥산 (20 mL) 중의 필요한 아릴 브로마이드 (1 mmol), 4-(디벤조푸란-4-일) 페닐 보론산 (1.2 mmol), 탄산세슘 (3.0 mmol), [1.1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센] 디클로로팔라듐 (II) 과 디클로로메탄의 착체 (3 mol %) 및 1.1'-비스-(디페닐포스피노)페로센 (3 mol %)의 현탁액을 4 내지 6시간 동안 가열 환류하였다 (TLC 조절). 반응 완료시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물 (25 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하여 커플링된 생성물을 수득하였다. 20-50% 에틸 아세테이트/헥산을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물의 상응하는 메틸 에스테르를 수득하였다.

2N 수산화나트륨 (1.0 mL)를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 메탄올 (2 mL)의 혼합물 중의 아미도 메틸 에스테르의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, pH 3까지 2N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고 여과하고 진공 농축하였다. 메틸렌 클로라이드 중의 5-20% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 30**(2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-3-일 메틸설파닐)-프로피온산.**

스즈키 커플링 방법 A에 기재된 방법에 따라, (2R)-메틸-3-(3-브로모벤질설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트를 필요한 아릴 브로마이드로 사용하여 (2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-3-일 메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다. Rf: 0.30 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올); 1H NMR (MeOH- d_4 , 300 MHz): δ 7.93 (4H, m, Ar-H), 7.72 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.58 (4H, m, Ar-H), 7.29-7.41 (5H, m, Ar-H), 4.39 (1H, m, CHN), 3.80 (2H, s, $PhCH_2S$), 2.97 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, $CHHCHN$), 2.88 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, $CHHCHN$), 1.40 (9H, s, CMe_3); ESI-LCMS e/z $C_{33}H_{31}NO_5S$ 에 대한 계산치 553.576, 실측치 576 ($M+Na$) $^+$.

실시예 31**(2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-2-일 메틸설파닐)-프로피온산**

스즈키 커플링 방법 A에 기재된 방법에 따라, (2R)-메틸-3-(2-브로모벤질설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트를 필요한 아릴 브로마이드로 사용하여 (2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-2-일 메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. Rf: 0.30 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올); 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.97 (4H, q, J = 9 Hz, Ar-H), 7.78 (4H, m, Ar-H), 7.42 (2H, m, Ar-H), 7.26 - 7.41 (5H, m, Ar-H), 4.41 (1H, m, CHN), 3.80 (2H, s, $PhCH_2S$), 2.95 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, $CHHCHN$), 2.84 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, $CHHCHN$), 1.38 (9H, s, CMe_3); ESI-LCMS e/z $C_{33}H_{31}NO_5S$ 에 대한 계산치 553.676, 실측치 576 ($M+Na$) $^+$.

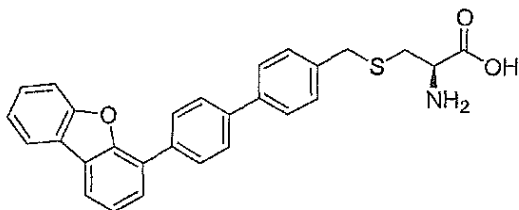
실시예 32

(2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-3-플루오로비페닐-4-일메틸-설패닐)-프로피온산

스즈키 커플링 방법 A에 기재된 방법에 따라, (2R)-메틸-3-(4-브로모-2-플루오로벤질설패닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트를 필요한 아틸 브로마이드로 사용하여 (2R)-2-3차-부톡시카르보닐-3-(4'-디벤조푸란-4-일-3-플루오로비페닐-4-일메틸-설패닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로 분리하였다: Rf: 0.30 (디클로로메탄중의 10% 메탄올); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.83 (4H, m, Ar-H), 7.78(2H, m Ar-H), 7.64 (2H, m, Ar-H), 7.26 - 7.38 (7H, m, Ar-H), 4.43 (1H, m, CHN), 3.78 (2H, s, PhCH_2S), 3.02 (1H, dd, $J = 15, 5$ Hz, CHHCHN), 2.91 (1H, dd, $J = 15, 7$ Hz, CHHCHN), 1.39 (9H, s, CMe_3); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{FNO}_5\text{S}$ 에 대한 계산치 571.666, 실측치 594 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

실시예 33**(2R)-메틸-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설패닐)-프로피오네이트.**

TMS-I (870 mg, 0.63 mL, 4.35 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드(50 mL)중의 (2R)-메틸-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸-설패닐)-프로피오네이트 (2.24 g, 3.96 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 내지 30분 동안 교반한 다음(TLC 조절), 물(50 mL)로 희석하였다. 중탄산나트륨 포화용액을 첨가하여 용액의 pH를 pH 8-9로 조정하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고 무수 MgSO_4 로 건조하고 여과하고 진공 농축하였다. 메틸렌 클로라이드중의 5% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 담황색 고형물 (1.76 g, 95%)로서 수득하였다; Rf: 0.20 (디클로로메탄중의 5% 메탄올) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.00 (3H, d, $J = 8$ Hz, Ar-H), 7.94 (1H, d, $J = 8$ Hz, Ar-H), 7.76 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.64 (4H, m, Ar-H), 7.34 - 7.51 (5H, m, Ar-H), 3.81 (2H, s, PhCH_2S), 3.75 (3H, s, OMe), 3.67 (1H, m CHN), 2.91 (1H, dd, $J = 15, 5$ Hz, CHHCHN), 2.86 (1H, dd, $J = 15, 8$ Hz, CHHCHN), 1.91 (2H, s, NH_2); EST-LCMS e/z $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 467.586, 실측치 468 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 34**(2R)-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설패닐)-프로피온산.**

2N 수산화나트륨 (0.5 mL)를 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 메탄올(1 mL)의 혼합물중의 아미노 메틸 에스테르, (2R)-메틸-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설패닐)-프로피오네이트 (100 mg)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, pH 3까지 2N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하고 진공 농축하였다. 메틸렌 클로라이드중의 25% 메탄올을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 생성물을 정제하여 표제 화합물을 크림색 고형물 (83 mg, 86%)로서 수득하였다; Rf: 0.10(디클로로메탄중의 25% 메탄올); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 11.20 (3H, br s, NH, OH), 7.94(1H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.91(1H, d, $J = 8$ Hz, Ar-H), 7.86 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.67 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.48-7.57 (4H, m, Ar-H), 7.21-7.39(5H, m, Ar-H), 4.02(1H, dd, $J = 8, 5$ Hz, CHN), 3.74 (2H, s, PhCH_2S), 2.94(1H, dd, $J = 16, 5$ Hz, CHHCHN), 2.86(1H, dd, $J = 16, 8$ Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 453.560, 실측치 454 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 35

N-아세틸화산의 형성에 대한 일반법: (N-아실화 및 후속 에스테르 가수분해).

방법 A:

메틸렌 클로라이드 (5 mL) 및 디메틸포름아미드 (1 mL)의 혼합물중의 (2R)-메틸-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸-설펜닐)-프로피오네이트 (140 mg, 0.296 mmol)의 용액에 카르복실산 (0.37 mmol), EDCI (85 mg, 0.43 mmol), HOBt (5 mg) 및 트리에틸아민 (82μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르 (25 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하고 진공 농축하여 미정제 아미도-메틸 에스테르 화합물을 수득하였다.

2N 수산화나트륨 (0.5 mL) 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 메탄올 (1 mL)의 혼합물중의 아미도 메틸 에스테르의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, pH 3까지 2N 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다. 메틸렌 클로라이드 중의 5-20% 메탄올을 용리제로서 사용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

방법 B:

1,2-디클로로에탄 중의 (2R)-메틸-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸-설펜닐)-프로피오네이트 (140 mg, 0.296 mmol) 및 트리에틸아민 (75 mg, 0.10 mL, 0.74 mmol)의 용액에 요구되는 아실화제 (산 클로라이드, 설펜닐 클로라이드, 카르바모일 클로라이드 또는 이소시아네이트)(0.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음 디에틸 에테르 (25 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공으로 농축시켜 미정제 아미도-메틸 에스테르 화합물을 수득하였다.

2N 수산화나트륨 (0.5 mL)을 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 메탄올 (1 mL)의 혼합물 중의 아미도 메틸 에스테르의 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음 2N 염산을 이용하여 pH 3까지 산화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다. 메틸렌 클로라이드 중의 5-20% 메탄올을 용리제로서 사용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

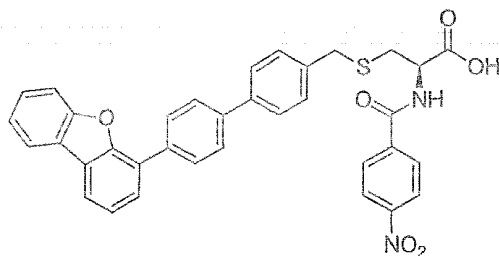
실시예 36

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설펜닐)-2-(2,4-디플루오로벤조일-아미노)-프로피온산

2,4-디플루오로벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설펜닐)-2-(2,4-디플루오로벤조일-아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: R_f = 0.60 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) : δ 8.21 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.50 (2H, m, Ar-H), 7.38 (5H, m, Ar-H, NH), 7.19 (2H, t, J = 9 Hz, Ar-H), 4.30 (1H, m, CHN), 3.80 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHS), 3.73 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHS), 3.07 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.95 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₅H₂₅F₂N₄O₄S에 대한 계산치 593.648, 실측치 594 (M+H)⁺, 616 (M+Na)⁺.

실시예 37

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설펜닐)-2-(4-니트로벤조일-아미노)-프로피온산



4-니트로벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-(4-니트로벤조일)-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-니트로벤조일-아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 옅은 황색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.40 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.10 (1H, d, J = 9 Hz, NH), 8.32 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.17 (2H, dd, J = 13, 8 Hz, Ar-H), 8.10 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.72 (4H, m, Ar-H), 7.50 (2H, q, J = 9 Hz, Ar-H), 7.42 (3H, m, Ar-H), 4.62 (1H, m, CHN), 3.85 (2H, s, PhCH_2S), 3.01 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.89 (1H, dd, J = 15, 11 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 602.664, 실측치 603 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 38

(2R)-3-(4'-(4-니트로벤조일)-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[(피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로피온산

니코틴산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-(4-니트로벤조일)-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[(피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.40 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.02 (2H, m, Ar-H, NH), 8.71 (2H, dd, J = 5, 2 Hz, Ar-H), 8.19 (3H, m, Ar-H), 8.01 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.74 (4H, m, Ar-H), 7.52 (3H, m, Ar-H), 7.42 (3H, m, Ar-H), 4.65 (1H, m, CHN), 3.85 (2H, s, PhCH_2S), 3.00 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.89 (1H, dd, J = 15, 11 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 558.655, 실측치 559 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 39

N-[1-카르복시-2-(4'-(4-니트로벤조일)-비페닐-4-일메틸설파닐)-에틸]-테레프탈람산

테레프탈산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 N-[1-카르복시-2-(4'-(4-니트로벤조일)-비페닐-4-일메틸설파닐)-에틸]-테레프탈람산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.10 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.95 (1H, d, J = 9 Hz, NH), 8.26 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.10 (2H, dd, J = 13, 8 Hz, Ar-H), 7.98 (4H, m, Ar-H), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.72 (3H, m, Ar-H), 7.45 - 7.58 (6H, m, Ar-H), 4.61 (1H, m, CHN), 3.83 (2H, s, PhCH_2S), 3.00 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.89 (1H, dd, J = 15, 11 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 601.676, 실측치 602 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 624 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

실시예 40

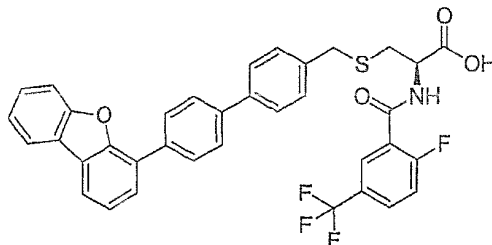
(2R)-2-벤조일아미노-3-(4'-(4-니트로벤조일)-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산

벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-벤조일아미노-3-(4'-(4-니트로벤조일)-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.50 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.18 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, dd, J = 8, 1 Hz, Ar-H), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.84 (4H, m, Ar-H), 7.74 (2H, m, Ar-H), 7.66 (2H, d, J =

9 Hz, Ar-H), 7.38 - 7.56 (8H, m, Ar-H, NH), 4.39 (1H, m, CHN), 3.81 (1H, d, J = 15 Hz, PhCH₂HS), 3.75 (1H, d, J = 15 Hz, PhCH₂HS), 3.09 (1H, dd, J = 13, 8 Hz, CH₂HCHN), 2.92 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CH₂HCHN); ESI-LCMS e/z C₃₅H₂₇N₄O₄S에 대한 계산치 557.667, 실측치 558 (M+H)⁺, 580 (M+Na)⁺.

실시예 41

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일아미노)-프로피온산



트리플루오로메틸벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조일아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.60 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.45 (1H, t, J = 7 Hz, Ar-H), 8.18 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.05 (1H, d, J = 7 Hz, Ar-H), 7.97 (3H, m, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.66 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.54 (4H, m, Ar-H, NH), 7.42 (2H, m, Ar-H), 4.34 (1H, m, CHN), 3.80 (1H, d, J = 15 Hz, PhCH₂HS), 3.76 (1H, d, J = 15 Hz, PhCH₂HS), 3.09 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, CH₂HCHN), 2.92 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, CH₂HCHN); ESI-LCMS e/z C₃₆H₂₅F₄N₄O₄S에 대한 계산치 643.654, 실측치 644 (M+H)⁺, 666 (M+Na)⁺.

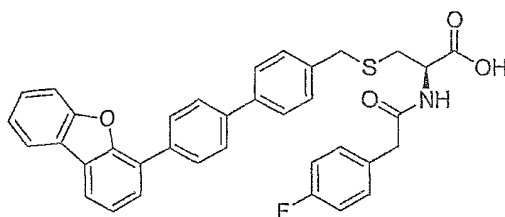
실시예 42

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸벤조일아미노)-프로피온산

2-플루오로-4-트리플루오로메틸벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸벤조일아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.60 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.41 (1H, t, J = 7 Hz, Ar-H), 8.18 (1H, dd, J = 8, 1 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.97-8.05 (3H, m, Ar-H), 7.82 (3H, m, Ar-H), 7.74 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.66 (3H, m, Ar-H), 7.40-7.52 (5H, m, Ar-H, NH), 4.34 (1H, m, CHN), 3.81 (1H, d, J = 15 Hz, PhCH₂HS), 3.76 (1H, d, J = 15 Hz, PhCH₂HS), 3.10 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CH₂HCHN), 2.92 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, CH₂HCHN); ESI-LCMS e/z C₃₆H₂₅F₄N₄O₄S에 대한 계산치 643.654, 실측치 666 (M+Na)⁺.

실시예 43

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-플루오로페닐아세틸아미노)-프로피온산



4-플루오로페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-플루오로페닐아세틸아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.15 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.19 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, dd, J = 9, 1 Hz, Ar-H), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.91 (1H, m, NH), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.66 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.30-7.56 (7H, m, Ar-H), 7.09 (2H, m, Ar-H), 4.20 (1H, m, CHN), 3.75 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHS), 3.69 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHS), 3.53 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHCO), 3.49 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHCO), 2.90 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.74 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{FNO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 589.684, 실측치 590 (M+H) $^+$.

실시예 44

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-메톡시벤조일-아미노)-프로피온산

4-메톡시벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-메톡시벤조일-아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.20 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.18 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, dd, J = 8, 1 Hz, Ar-H), 8.04 (1H, m, NH), 7.97 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.82 (4H, t, J = 10 Hz, Ar-H), 7.72 (2H, dd, J = 9, 4 Hz, Ar-H), 7.64 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.38 - 7.56 (5H, m, Ar-H), 6.99 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 4.41 (1H, m, CHN), 3.79 (2H, s, PhCH $_2$ S), 3.08 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.92 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$ 에 대한 계산치 587.693, 실측치 588 (M+H) $^+$, 610 (M+Na) $^+$.

실시예 45

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2,4,6-트리플루오로-벤조일-아미노)-프로피온산

2,4,6-트리플루오로벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2,4,6-트리플루오로-벤조일-아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.15 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.41 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.18 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.98 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.72 (4H, m, Ar-H), 7.46 (5H, m, Ar-H, NH), 7.20 (2H, t, J = 9 Hz, Ar-H), 4.38 (1H, m, CHN), 3.81 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHS), 3.76 (1H, d, J = 15 Hz, PhCHHS), 3.06 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.84 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{35}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 611.638, 실측치 612 (M+H) $^+$, 634 (M+Na) $^+$.

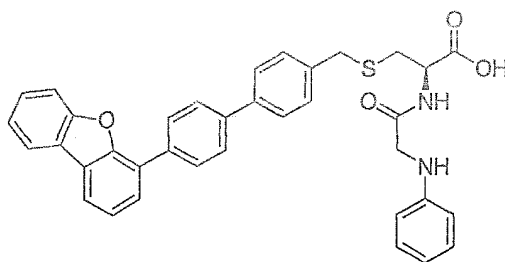
실시예 46

(2R, 2'S)-2-[(1-아세틸피롤리딘-2-카르보닐)아미노]-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산

L-N-아세틸피롤린을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R, 2'S)-2-[(1-아세틸피롤리딘-2-카르보닐)아미노]-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.05 (디클로로메탄 중의 15% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.41 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.18 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.02 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.72 (4H, m, Ar-H), 7.58 (2H, m, Ar-H), 7.40 (3H, m, Ar-H), 4.40 (2H, m, 2 x CHN), 3.81 (2H, s, PhCH $_2$ S), 3.50 (2H, m, CH $_2$ N), 2.96 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.84 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN), 2.21 (1H, m), 1.98 (3H, s, CH $_3$ CO), 1.88 (3H, m); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 에 대한 계산치 592.713, 실측치 593 (M+H) $^+$, 615 (M+Na) $^+$.

실시예 47

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2페닐아미노-아세트-아미노)-프로피온산



2-페닐아미노아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(2페닐아미노-아세트-아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: $R_f = 0.20$ (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.18 (1H, d, $J = 8$ Hz, Ar-H), 8.13 (1H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.99 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.82 (3H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 7$ Hz, Ar-H), 7.67 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.52 (2H, m, Ar-H), 7.40 (4H, m, Ar-H, NH), 7.06 (2H, t, $J = 9$ Hz, Ar-H), 6.58 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 6.09 (1H, t, $J = 6$ Hz, NH), 4.19 (1H, m, CHN), 3.75 (1H, d, $J = 15$ Hz, PhCHHS), 3.71 (1H, d, $J = 15$ Hz, PhCHHS), 3.62 (2H, m, CH_2N), 2.96 (1H, dd, $J = 15, 5$ Hz, CHHCHN), 2.92 (1H, dd, $J = 15, 6$ Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 586.709, 실측치 588 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 609 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

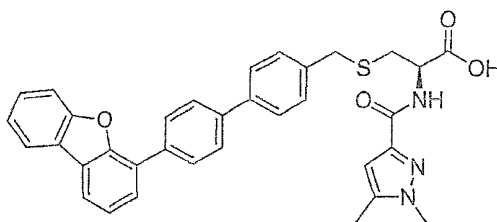
실시예 48

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[2-(3-(트리플루오로메틸-페닐)-아세트아미노)-프로피온산

2-(3-트리플루오로메틸페닐)아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[2-(3-(트리플루오로메틸-페닐)-아세트아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: $R_f = 0.40$ (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.17 (3H, dd, $J = 14, 9$ Hz, Ar-H), 8.00 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, $J = 8$ Hz, Ar-H), 7.66 (3H, m, Ar-H), 7.56 (5H, m, Ar-H, NH), 7.41 (1H, t, $J = 8$ Hz, Ar-H), 7.32 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 4.27 (1H, m, CHN), 3.70 (4H, m, $\text{PhCH}_2\text{S} + \text{PhCH}_2\text{CO}$), 2.91 (1H, dd, $J = 15, 5$ Hz, CHHCHN), 2.76 (1H, dd, $J = 15, 8$ Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{37}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 639.691, 실측치 662 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

실시예 49

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-프로피온산



1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: $R_f = 0.30$ (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.18 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.14 (1H, dd, J = 9, 1 Hz, Ar-H), 7.99 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.91 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 7.82 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, m, Ar-H), 7.66 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.52 (2H, m, Ar-H), 7.40 (3H, m, Ar-H), 6.41 (1H, s, 피라졸-CH), 4.36 (1H, m, CHN), 3.76 (5H, m, PhCH₂S + NMe), 3.10 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.95 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN), 2.26 (3H, s, Me); ESI-LCMS e/z C₃₄H₂₉N₃O₄S에 대한 계산치 575.686, 실측치 598 (M+ Na)⁺.

실시예 50

(1'R)-N-[2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-메톡시카르보닐-에틸]-숙시남산

숙신산 무수물을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (1'R)-N-[2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-메톡시카르보닐-에틸]-숙시남산을 제조하였다. 표제 화합물을 모노-메틸 에스테르로서, 회백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.40 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.45 (1H, d, J = 9 Hz, NH), 8.19 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, dd, J = 9, 1 Hz, Ar-H), 8.01 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.86 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.74 (4H, m, Ar-H), 7.53 (2H, m, Ar-H), 7.42 (3H, m, Ar-H), 4.52 (1H, m, CHN), 3.82 (2H, s, PhCH₂S), 3.64 (3H, s, OMe), 2.82 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, CHHCHN), 2.71 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN), 2.41 (4H, m, CH₂CH₂); ESI-LCMS e/z C₃₃H₂₉NO₆S에 대한 계산치 567.659, 실측치 568 (M+ H)⁺, 590 (M+ Na)⁺.

실시예 51

(1'R)-N-[1-카르복시-2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-에틸]-숙시남산

실시예 35의 방법 B에 기술된 가수분해 조건에 따라 (1'R)-N-[2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-메톡시카르보닐-에틸]-숙시남산을 가수분해시킴에 의해 (1'R)-N-[1-카르복시-2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-에틸]-숙시남산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.20 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.31 (1H, d, J = 9 Hz, NH), 8.19 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, dd, J = 9, 1 Hz, Ar-H), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.85 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.73 (4H, m, Ar-H), 7.53 (2H, m, Ar-H), 7.42 (3H, m, Ar-H), 4.47 (1H, m, CHN), 3.82 (2H, s, PhCH₂S), 3.64 (3H, s, OMe), 2.81 (1H, dd, J = 15, 6 Hz, CHHCHN), 2.69 (1H, dd, J = 15, 9 Hz, CHHCHN), 2.42 (4H, m, CH₂CH₂); ESI-LCMS e/z C₃₂H₂₇NO₆S에 대한 계산치 553.632, 실측치 554 (M+ H)⁺.

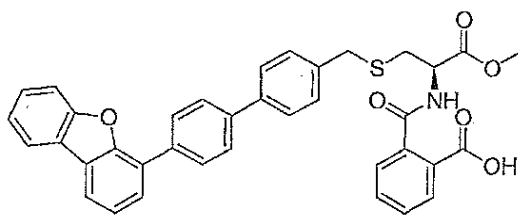
실시예 52

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-플루오로벤조일-아미노)-프로피온산

4-플루오로벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-플루오로벤조일-아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.30 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.37 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.18 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.98 (4H, m, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.73 (2H, m, Ar-H), 7.66 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.48 (3H, m, Ar-H, NH), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.28 (2H, t, J = 9 Hz, Ar-H), 4.45 (1H, m, CHN), 3.78 (2H, s, PhCH₂S), 3.07 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.84 (1H, dd, J = 15, 9 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₅H₂₆FNO₄S에 대한 계산치 575.657, 실측치 576 (M+ H)⁺.

실시예 53

(1'R)-N-[2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-메톡시카르보닐-에틸]-프탈람산



프탈산 무수물을 상응하는 아실화제로서 이용하여, 실시예 35의 방법 B에 기술된 방법에 따라 (1'R)-N-[2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-메톡시카르보닐-에틸]-프탈람산을 제조하였다. 표제 화합물을 모노-메틸 에스테르로서, 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.20 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.76 (4H, m, Ar-H), 7.64 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.58 (4H, m, Ar-H), 7.42 (4H, m, Ar-H), 7.32 (5H, m, Ar-H), 4.98 (1H, m, CHN), 3.78 (2H, s, PhCH_2S), 3.62 (3H, s, OMe), 3.02 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, CHHCHN), 2.90 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{37}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 615.703, 실측치 617 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 54

(1'R)-N-[1-카르복시-2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-에틸]-프탈람산

실시예 35의 방법 B에 기술된 가수분해 조건에 따라 (1'R)-N-[2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-1-메톡시카르보닐-에틸]-프탈람산을 가수분해시킴에 의해 (1'R)-N-[1-카르복시-2-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-에틸]-프탈람산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.05 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.76 (1H, d, J = 9 Hz, NH), 8.19 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.15 (1H, dd, J = 9, 1 Hz, Ar-H), 8.00 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.86 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.73 (5H, m, Ar-H), 7.56 (2H, m, Ar-H), 7.48 (6H, m, Ar-H), 4.62 (1H, m, CHM), 3.86 (2H, s, PhCH_2S), 2.92 (1H, dd, J = 15, 6 Hz, CHHCHM), 2.69 (1H, dd, J = 15, 9 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 601.676, 실측치 603 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 55

(2R)-2-(4-시아노벤조일아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸-설파닐)-프로피온산

4-시아노벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(4-시아노벤조일아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸-설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.50 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.59 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.26 (1H, s, Ar-H), 8.16 (2H, m, Ar-H), 8.10 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.93 (3H, m, Ar-H), 7.76 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.68 (2H, m, Ar-H), 7.62 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.38 - 7.48 (3H, m, Ar-H), 7.34 (3H, m, Ar-H), 4.46 (1H, m, CHN), 3.77 (2H, s, PhCH_2S), 3.05 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.84 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 582.677, 실측치 605 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

실시예 56

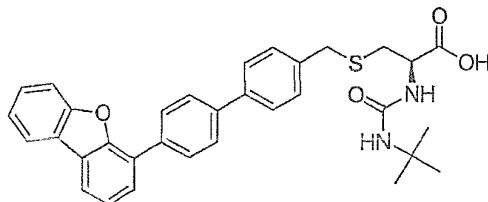
(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(3,3-디메틸부티릴-아미노)-프로피온산

3,3-디메틸부티르산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(3,3-디메틸부티릴-아미노)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 옅은 황색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.30 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.24 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.17 (2H, t, J = 9 Hz, Ar-H), 8.04 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.90 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H),

7.76 (4H, m, Ar-H), 7.56 (2H, q, J = 9 Hz, Ar-H), 7.44 (3H, m, Ar-H), 4.48 (1H, m, CHN), 3.85 (2H, PhCH₂S), 2.86 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CH₂CHN), 2.71 (1H, dd, J = 15, 9 Hz, CH₂CHN), 2.06 (2H, s, CH₂CO), 0.99 (9H, s, CMe₃); ESI-LCMS e/z C₃₄H₃₃NO₄S에 대한 계산치 551.704, 실측치 552 (M+H)⁺, 574 (M+Na)⁺.

실시예 57

(1R)-2-(3-3차-부틸-우레이도)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산



3차-부틸 이소시아네이트를 상응하는 아실화제로서 이용하여, 실시예 35의 방법 B에 기술된 방법에 따라 (1R)-2-(3-3차-부틸-우레이도)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 무색 포말로서 분리하였다: R_f = 0.10 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.19 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, dd, J = 9, 1 Hz, Ar-H), 7.98 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.84 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.74 (2H, m, Ar-H), 7.67 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.53 (2H, m, Ar-H), 7.42 (3H, m, Ar-H), 6.28 (1H, s, NH), 6.06 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 4.13 (1H, m, CHN), 3.78 (2H, s, PhCH₂S), 2.86 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CH₂CHN), 2.75 (1H, dd, J = 15, 6 Hz, CH₂CHN), 1.24 (9H, s, CMe₃); ESI-LCMS e/z C₃₃H₃₂N₂O₄S에 대한 계산치 552.692, 실측치 553 (M+H)⁺.

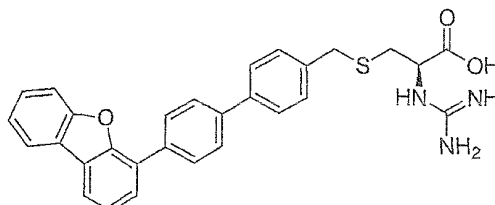
실시예 58

(2R)-2-[2,3-비스-(3차-부톡시카르보닐)구아니디노]-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산

N,N'-비스-(3차-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복사미딘을 상응하는 아실화제로서 이용하여, 실시예 35의 방법 B에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-[2,3-비스-(3차-부톡시카르보닐)구아니디노]-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 회백색 고형물로서 분리하였다: R_f = 0.40 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11.13 (1H, s, NH), 9.06 (1H, s, NH), 7.96 (4H, m, Ar-H), 7.74 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.62 (4H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.46 (3H, m, Ar-H), 7.36 (2H, m, Ar-H), 4.65 (1H, m, CHN), 3.86 (2H, s, PhCH₂S), 3.10 (2H, m, CH₂CHN), 1.54 (9H, s, CMe₃), 1.48 (9H, s, CMe₃); ESI-LCMS e/z C₃₉H₄₁N₃O₇S에 대한 계산치 695.833, 실측치 696 (M+H)⁺, 718 (M+Na)⁺.

실시예 59

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-구아니디노-프로피온산



트리플루오로아세트산 (2 mL)을 무수 디클로로메탄 (10 mL) 중의 (2R)-2-[2,3-비스-(3차-부톡시카르보닐)구아니디노]-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산 (250 mg, 0.36 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 교반한 다음 (HPLC 조절) 진공으로 농축하였다. 생성된 갈색 오일을 재구성하여 메탄올 (3 x 10

mL)에 이어 디클로로메탄 (2 x 10 mL)으로부터 농축시켜 회백색 고형물로서 표제 화합물 (175 mg, 99%)을 수득하였다: Rf = 0.20 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.19 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 8.13 (1H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8.02 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.84 (3H, m, Ar-H), 7.74 (4H, m, 2 x Ar-H, 2 x NH), 7.53 (3H, m, Ar-H), 7.42 (3H, m, Ar-H), 7.26 (1H, d, J = 9 Hz, NH), 7.10 (1H, br s, NH), 4.58 (1H, m, CHN), 3.86 (2H, s, PhCH_2S), 2.92 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.75 (1H, dd, J = 15, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 495.600, 실측치 496 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 60

(2R)-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-트리플루오로메틸벤질-아미노)-프로피온산

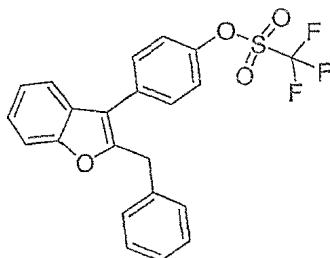
아질산나트륨 (31 mg, 0.45 mmol)을 2N 황산 (5 mL) 중의 (2R)-메틸-2-아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설파닐)프로피오네이트 (140 mg, 0.3 mmol) 및 브롬화칼륨 (180 mg, 1.5 mmol)의 교반된 슬러리에 0°C에서 부분씩 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음 (TLC 조절) 물 (20 mL)로 희석하고 디에틸 에테르 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물 (2 x 10 mL), 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축시켜 미정제 메틸-2-브로모-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-트리플루오로메틸벤질-아미노)프로피오네이트를 수득하였고, 이것을 정제 없이 바로 이용하였다.

무수 디메틸포름아미드 (5 mL) 중의 브롬화물에 (이전 단계에서 제조됨) 4-트리플루오로메틸벤질아민 (80 mg, 0.45 mmol) 및 트리에틸아민 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음 물에 붓고, 디에틸 에테르 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물 (2 x 10 mL), 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축시켜 메틸-3-(4'-디벤조푸란-4-일비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-트리플루오로메틸벤질-아미노)-프로피오네이트를 수득하였다.

2N 수산화나트륨 (0.5 mL)을 테트라히드로푸란 (5 mL) 및 메탄올 (1 mL)의 혼합물 중의 아미노 메틸 에스테르의 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음 2N 염산을 이용하여 pH 4까지 산화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축시켰다. 메틸렌 클로라이드 중의 20% 메탄올을 용리제로서 이용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득하였다. Rf: 0.40 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.87 (3H, m, Ar-H), 7.57 (3H, m, Ar-H), 7.56 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.31 - 7.41 (6H, m, Ar-H), 7.29 (2H, t, J = 9 Hz, Ar-H), 7.19 (3H, m, Ar-H), 3.98 (2H, s, PhCH_2S), 3.70 (3H, m, CHN + PhCH_2N), 3.09 (1H, m, CHHCHN), 2.89 (1H, m, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 611.681, 실측치 613 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 61

트리플루오로-메탄설폰산 4-(2-벤질-벤조푸란-3-일)-페닐 에스테르



무수 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중의 공지된 페놀인 4-(2-벤질벤조푸란-3-일)-페놀 (7.2 g, 24 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민 (4.86 g, 6.7 mL, 48 mmol)에 이어 N-페닐트리플루오로메탄설폰이미드 (9.4g, 26.4 mmol)를 고형물로서 부분씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 물로 희석하고, 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추

출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축시켰다. 헵탄 중의 10% 에틸 아세테이트를 용리제로서 이용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제시켜 백색 고형물로서 표제 화합물 (9.35 g, 90%)을 수득하였다.

실시예 62

4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-카르보알데히드

톨루엔 (70 mL) 중의 트리플레이트 (실시예 61) (9.35 g, 21.6 mmol) 및 *테트라키스*-(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (750 mg, 0.65 mmol)의 교반된 용액에 에탄올 (20 mL) 및 2N 탄산나트륨 (21.6 mL, 43.2 mmol) 중의 4-포르밀페닐붕산 (4.06 g, 27.05 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다 (TLC 조절). 반응물을 냉각하고, 물 (50 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다.

생성된 갈색 고형물을 테트라히드로푸란 (50 mL)에 재용해시켰다. 2N 염산 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 물 (50 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다. 헵탄 중의 20% 에틸 아세테이트를 용리제로서 이용하여, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제시켜 표제 화합물을 백색 고형물 (7.34g, 88%)로서 수득하였다.

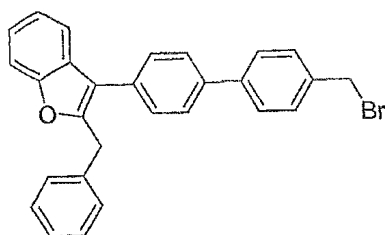
실시예 63

4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-메탄올

에탄올 (100 mL) 및 테트라히드로푸란 (25 mL) 중의 4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-카르보알데히드 (5.0 g, 12.9 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (980 mg, 25.8 mmol)를 고형물로서 3부분으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 (TLC 조절) 물 (100 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축시켜 백색 고형물로서 표제 화합물 (5.02g, 99%)을 수득하였다.

실시예 64

2-벤질-3-(4'-브로모메틸비페닐-4-일)벤조푸란



무수 아세토니트릴 (75 mL) 중의 4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-메탄올 (5.01g, 12.7 mmol)의 용액에 디브로모트리페닐포스포란 (5.45g, 12.7 mmol)을 고형물로서 15분에 걸쳐 부분씩 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음 (TLC 조절) 물 (100 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축시켜 회백색 고형물로서 표제 화합물 (4.98g, 87%)을 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.70 (2H, m, Ar-H), 7.63 (4H, m, Ar-H), 7.50 (3H, m, Ar-H), 7.30 (4H, m, Ar-H), 7.25 (4H, m, Ar-H), 4.57 (2H, s, CH_2Br), 4.26 (2H, PhCH_2).

실시예 65

(2R)-메틸-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페넨-4-일메틸설파닐]-2-3차-부톡시카르보닐아미노프로피오네이트

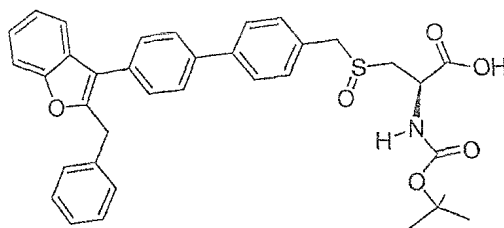
N-Boc-L-시스테인 메틸 에스테르 (260 mg, 0.23 mL, 1.1 mmol)를 무수 디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 2-벤질-3-(4'-브로모메틸비페넨-4-일)벤조푸란 (500 mg, 1.1 mmol) 및 탄산세슘 (720 mg, 2.21 mmol)의 교반된 현탁액에 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 (TLC 조절) 물 (100 mL)에 붓고 디에틸 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수 (3x)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다. 헵탄 중의

30% 에틸 아세테이트를 용리제로서 사용하여 정제시켜 백색 고형물로서 표제 화합물 (620 mg, 92%)을 수득하였다: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.70 (2H, m, Ar-H), 7.64 (2H, m, Ar-H), 7.60 (3H, m, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.42 (2H, m, Ar-H), 7.26 - 7.36 (7H, m, Ar-H), 5.32 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH), 4.58 (1H, m, CHN), 4.26 (2H, PhCH_2), 3.79 (2H, s, PhCH_2S), 3.76 (3H, s, OMe), 2.95 (1H, dd, $J = 13, 5$ Hz, CHHCHN), 2.84 (1H, dd, $J = 13, 7$ Hz, CHHCHN), 1.46 (9H, s, CMe_3); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{S}$ 에 대한 계산치 607.760, 실측치 608 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, 630 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

실시예 66**(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페넨-4-일메틸설파닐]-2-3차-부톡시-카르보닐아미노-프로피온산**

1N 수산화나트륨 (2 mL)을 테트라히드로푸란 (6 mL) 및 메탄올 (2 mL)의 혼합물 중의 (2R)-메틸-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페넨-4-일메틸설파닐]-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트 (100 mg)의 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음 1N 염산을 이용하여 pH 3까지 산화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다.

메틸렌 클로라이드 중의 5% 메탄올을 용리제로서 이용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제시켜 백색 고형물로서 표제 화합물 (82 mg, 84%)을 수득하였다: mp. 89-90°C. Rf = 0.50 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.8 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.6 (6H, m, Ar-H), 7.4 (2H, d, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.28 (5H, m, Ar-H), 7.21 (2H, d, $J = 8$ Hz, Ar-H), 6.42 (1H, d, $J = 8$ Hz, NH), 4.26 (2H, s, PhCH_2), 3.95 (1H, m, CHN), 3.75 (2H, s, PhCH_2S), 2.9 (1H, dd, $J = 15, 5$ Hz, CHHCHN), 2.74 (1H, dd, $J = 15, 8$ Hz, CHHCHN), 1.39 (9H, s, tBu); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{S}$ 에 대한 계산치 593.74, 실측치 617 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺.

실시예 67**(2R, 4RS)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페넨-4-일메틸설파닐]-2-3차-부톡시카르보닐아미노프로피온산**

과불산나트륨 4수화물 (18.3 mg, 0.12 mmol)를 고형물로서 아세트산 (3 mL) 중의 (2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페넨-4-일메틸설파닐]-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 (70 mg, 0.12 mmol)의 교반된 용액에 40°C에서 첨가하였다. 이 용액을 40°C에서 1시간 동안 교반한 다음 (HPLC 조절) 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다. 디에틸 에테르와 함께 생성물을 분쇄함에 의해 정제하여 백색 고형물로서 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 표제 화합물 (68 mg, 93%)을 수득하였다: mp, 195-196°C.

Rf 0.15 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.82 (2H, m, Ar-H) 7.56-7.80 (6H, m, Ar-H), 7.4 (2H, d, m, Ar-H), 7.34-7.18 (7H, m, Ar-H), 6.42 (1H, br s, NH), 4.26 (2H, s, PhCH_2), 4.20 (1H, m), 3.90 (2H, m, PhCH_2S), 2.9 (2H, m, CHHCHN), 1.40 (9H, s, tBu); ESI-LCMS m/z $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 609.730, 실측치 610 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 68

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설포닐]-2-3차-부톡시카르보닐아미노프로피온산

과붕산나트륨 4수화물(320 mg, 2.1 mmol)를 고형물로서 아세트산 (10 mL) 중의 (2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설포닐]-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 (440 mg, 0.74 mmol)의 교반된 용액에 40℃에서 첨가하였다. 이 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음 (HPLC 조절) 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물, 염수 (2x)로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다. 메틸렌 클로라이드 중의 15% 메탄올을 용리제로서 이용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제시켜 백색 고형물로서 표제 화합물 (426 mg, 92%)을 수득하였다: mp. 202-203℃. Rf 0.40 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.84 (2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.74 (2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.60 (4H, m, Ar-H), 7.48 (2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.29 (5H, m, Ar-H), 7.22 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 6.58 (1H, br s, NH), 4.51 (2H, s, PhCH_2), 4.27 (2H, s, PhCH_2S), 4.16 (1H, m, CHN), 3.56 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 3.20 (1H, dd, J = 15, 8 Hz, CHHCHN), 1.37 (9H, s, tBu); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{NO}_7\text{S}$ 에 대한 계산치 625.739, 실측치 626 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 69

(2R)-메틸-2-아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설포닐]-2-프로피오네이트

TMSI (0.41 g, 0.29 mL, 2.06 mmol)를 무수 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중의 (2R)-메틸-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설포닐]-2-3차-부톡시-카르보닐아미노프로피오네이트 (1.0 g, 1.64 mmol)의 교반된 용액에 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 다음 1N 중탄산나트륨 용액 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 ml)로 추출하였다. 합친 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공으로 농축하였다. 메틸렌 클로라이드 중의 5% 메탄올을 용리제로서 이용하여, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제시켜 옅은 황색 오일로서 표제 화합물 (790 mg, 950)을 수득하였다. Rf = 0.50 (디클로로메탄 중의 5% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.7 (2H, m, Ar-H), 7.62 (5H, m, Ar-H), 7.44 (4H, m, Ar-H), 7.28 (6H, m, Ar-H), 4.26 (2H, s, PhCH_2), 3.80 (2H, s, PhCH_2S), 3.74 (3H, s, OMe), 3.65 (1H, dd, J = 7.5, 5 Hz, CHN), 2.89 (1H, dd, J = 15, 5 Hz, CHHCHN), 2.73 (1H, dd, J = 15, 7.5 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ 에 대한 계산치 507.65, 실측치 509 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

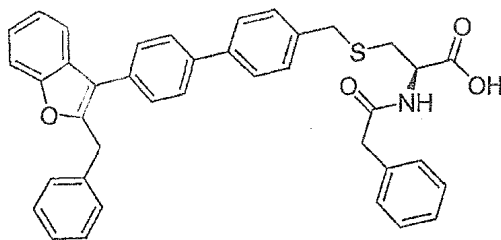
실시예 70

(2R)-2-벤조일아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설포닐]-프로피온산

벤조산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-벤조일아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설포닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 138-139℃. Rf = 0.25 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.74 (2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.48 - 7.62 (6H, m, Ar-H), 7.30 - 7.42 (6H, m, Ar-H), 7.22 (8H, m, Ar-H), 6.90 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 4.88 (1H, d, J = 8 Hz, CHN), 4.18 (2H, s, PhCH_2), 3.76 (2H, s, PhCH_2S), 3.06 (2H, d, J = 8 Hz, CH_2CHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{38}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 597.732, 실측치 599 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 71

(2R)-2-페닐아세틸아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸-설포닐]-프로피온산



페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-페닐아세틸아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비펜-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 77-78°C. Rf = 0.25 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.56 - 7.72 (7H, m, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.20 - 7.40 (14H, m, Ar-H), 6.29 (1H, d, C = 7 Hz, NH), 4.77 (1H, dd, J = 13, 6 Hz, CHM), 4.25 (2H, s, PhCH_2), 3.66 (2H, s, PhCH_2CO), 3.62 (2H, s, PhCH_2S), 2.92 (2H, m, CH_2CHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 611.759, 실측치 613 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

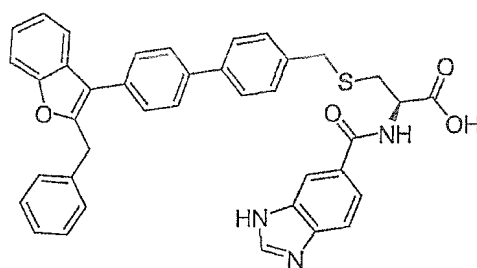
실시예 72

(2R)-2-{3-페닐프로피오닐아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비펜-4-일메틸설파닐]}-프로피온산

3-페닐프로피온산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-{3-페닐프로피오닐아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비펜-4-일메틸설파닐]}-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 158-159°C. Rf = 0.28 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.58-7.66 (7H, m, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.38 (2H, m, Ar-H), 7.12 - 7.23 (12H, m, Ar-H), 6.16 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 4.76 (1H, dd, J = 13, 6 Hz, CHN), 4.26 (2H, s, PhCH_2), 3.74 (2H, s, PhCH_2S), 2.94 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CHN} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.52 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 625.786, 실측치 626 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 73

(2R)-2-[(3H-벤조이미다졸-5-카르보닐)아미노]-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비펜-4-일메틸설파닐]}-프로피온산



3H-벤조이미다졸-5-카르복실산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-[(3H-벤조이미다졸-5-카르보닐)아미노]-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비펜-4-일메틸설파닐]}-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 회백색 고형물로서 분리하였다: mp. 149-150°C. Rf = 0.35 (디클로로메탄 중의 15% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.76 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.36 (1H, s, $\text{CHN}(=\text{N})$), 8.20 (1H, br s, NH), 7.76 - 7.82 (3H, m, Ar-H), 7.54 - 7.72 (8H, m, Ar-H), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.20 - 7.35 (7H, m, Ar-H), 4.65 (1H, m, CHN), 4.26 (2H, s, PhCH_2), 3.84 (2H, s, PhCH_2S), 2.94 (2H,

m, CH_2CHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 637.757, 실측치 638 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 74

(2R)-2-(4-플루오로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산

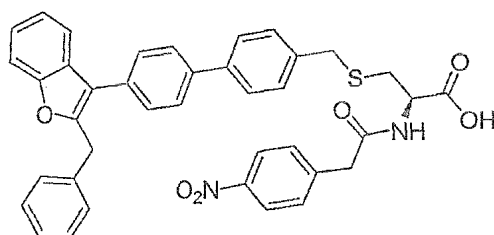
4-플루오로페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(4-플루오로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 82-84°C. Rf = 0.15 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.48 - 7.62 (7H, m, Ar-H), 7.42 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.12 - 7.28 (11H, m, Ar-H), 6.94 (3H, m, Ar-H), 6.24 (1H, d, J = 7 Hz, NH), 4.70 (1H, dd, J = 13, 6 Hz, CHN), 4.18 (2H, s, PhCH_2), 3.62 (2H, s, PhCH_2CO), 3.50 (2H, s, PhCH_2S), 2.84 (2H, m, CH_2CHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{FNO}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 629.749, 실측치 630 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 75**(2R)-2-(3-니트로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산**

3-니트로페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(3-니트로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 회백색 고형물로서 분리하였다: mp. 108-109°C. Rf = 0.10 (디클로로메탄 중의 10% 메탄올). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.17 (1H, t, J = 3 Hz, Ar-H), 8.12 (1H, dd, J = 8, 3 Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.56 - 7.62 (6H, m, Ar-H), 7.48 (2H, m, Ar-H), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.24 - 7.32 (7H, m, Ar-H), 6.36 (1H, d, J = 7 Hz, NH), 4.80 (1H, dd, J = 13, 6 Hz, CHN), 4.24 (2H, s, PhCH_2), 3.74 (2H, s, PhCH_2CO), 3.66 (2H, s, PhCH_2S), 2.90 (2H, d, J = 6 Hz, CH_2CHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 656.756, 실측치 657 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 76**(2R)-2-[(1H-인돌-5-카르보닐)아미노]-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산**

1H-인돌-5-카르복실산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-[(1H-인돌-5-카르보닐)아미노]-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 181-182°C. Rf = 0.40 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 11.36 (2H, br s, OH, NH), 8.16 (2H, s, Ar-H), 7.78 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.54 - 7.66 (7H, m, Ar-H), 7.40 (4H, m, Ar-H), 7.18 - 7.36 (6H, m, Ar-H), 6.54 (1H, br s, Ar-H), 4.45 (1H, m, CHN), 4.26 (2H, s, PhCH_2), 3.78 (2H, dd, J = 15, 13 Hz, PhCH_2S), 3.04 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.95 (1H, dd, J = 13, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z $\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 계산치 636.769, 실측치 638 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

실시예 77**(2R)-2-(4-니트로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산**

4-니트로페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(4-니트로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페놀-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물은 회백색 고형물로서 분리하였다: mp. 102-103°C. Rf = 0.70 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$,

300 MHz) δ 8.68 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 8.16 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.64 (5H, m, Ar-H), 7.56 (3H, m, Ar-H), 7.31 (6H, m, Ar-H), 7.24 (3H, m, Ar-H), 4.46 (1H, ddd, J = 13, 8, 5 Hz, CHN), 4.26 (2H, s, PhCH₂), 3.77 (2H, s, PhCH₂CO), 3.68 (2H, s, PhCH₂S), 2.82 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.70 (1H, dd, J = 13, 8 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₉H₃₂N₂O₆S에 대한 계산치 656.756, 실측치 657 (M+H)⁺.

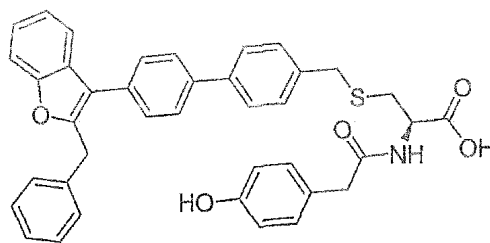
실시예 78

(2R)-2-(2-니트로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산

2-니트로페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(2-니트로페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 회백색 고형물로서 분리하였다: mp. 189-191°C. Rf = 0.72 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.16 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.64 (65H, m, Ar-H), 7.52 (3H, m, Ar-H), 7.38 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.30 (4H, m, Ar-H), 7.24 (3H, m, Ar-H), 4.30 (3H, m, CHN + PhCH₂), 3.96 (2H, s, PhCH₂CO), 3.68 (2H, dd, J = 16, 12 Hz, PhCH₂S), 2.85 (1H, dd, J = 16, 5 Hz, CHHCHN), 2.70 (1H, dd, J = 16, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₉H₃₂N₂O₆S에 대한 계산치 656.756, 실측치 657 (M+H)⁺.

실시예 79

(2R)-2-(4-히드록시페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산



4-히드록시페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(4-히드록시페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 148-149°C. Rf = 0.60 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (1H, br s, OH), 7.82 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.70 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 7.62 (5H, m, Ar-H), 7.56 (1H, d, J = 7 Hz, Ar-H), 7.30 (6H, m, Ar-H), 7.22 (3H, m, Ar-H), 7.18 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 6.67 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 4.26 (2H, s, PhCH₂), 4.18 (1H, m, CHN), 3.73 (2H, d, J = 13 Hz, PhCHHCO), 3.66 (1H, d, J = 13 Hz, PhCHHCO), 3.38 (2H, m, PhCH₂S), 2.88 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.76 (1H, dd, J = 13, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₉H₃₃N₂O₅S에 대한 계산치 627.758, 실측치 628 (M+H)⁺.

실시예 80

(2R)-2-아세틸아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산

아세틸 클로라이드를 상응하는 아실화제로서 이용하여, 실시예 35의 방법 B에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-아세틸아미노-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 131-132°C. Rf = 0.60 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.82 (2H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 7.64 (5H, m, Ar-H), 7.56 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 7.40 (2H, m, Ar-H), 7.31 (5H, m, Ar-H), 7.24 (3H, m, Ar-H), 4.26 (2H, s, PhCH₂), 4.18 (1H, m, CHN), 3.73 (2H, d, J = 13 Hz, PhCHHCO), 3.66 (1H, d, J = 13 Hz, PhCHHCO), 3.38 (2H, m, PhCH₂S), 2.88 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.76 (1H, dd, J = 13, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₉H₃₃N₂O₅S에 대한 계산치 627.758, 실측치 628 (M+H)⁺.

m, Ar-H), 4.26 (3H, m, CHN + PhCH₂), 3.77 (2H, s, PhCH₂S), 2.82 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.69 (1H, dd, J = 13, 8 Hz, CHHCHN), 1.85 (3H, s, CH₃CO); ESI-LCMS e/z C₃₃H₂₉N₄O₄S에 대한 계산치 536.661, 실측치 537 (M+H)⁺.

실시예 81

(2R)-2-(4-메톡시페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산

4-메톡시페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(4-메톡시페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 분리하였다: mp. 59-60°C. Rf = 0.75 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.40 (1H, d, J = 8 Hz, NH), 7.84 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.64 (5H, m, Ar-H), 7.30 (5H, m, Ar-H), 7.20 (5H, m, Ar-H), 6.84 (3H, m, Ar-H), 4.42 (1H, m, CHN), 4.27 (2H, s, PhCH₂), 3.76 (2H, s, PhCH₂CO), 3.71 (2H, s, PhCH₂S), 3.68 (3H, s, OMe), 2.84 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.68 (1H, dd, J = 13, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₄₀H₃₅N₅O₅S에 대한 계산치 641.784, 실측치 643 (M+H)⁺.

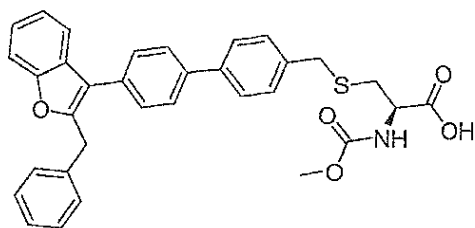
실시예 82

(2R)-2-(4-아미노페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산

4-아미노페닐아세트산을 상응하는 카르복실산으로서 이용하여, 실시예 35의 방법 A에 기술된 방법에 따라 (2R)-2-(4-아미노페닐아세틸아미노)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-프로피온산을 제조하였다. 표제 화합물을 엷은 황색 고형물로서 분리하였다: mp. 170-172°C. Rf = 0.50 (디클로로메탄 중의 20% 메탄올). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.81 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.64 (6H, m, Ar-H), 7.52 (1H, m, NH), 7.30 (7H, m, Ar-H), 7.21 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 6.84 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 6.48 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 4.26 (2H, s, PhCH₂), 4.16 (1H, m, CHN), 3.72 (1H, d, J = 13 Hz, PhCHHCO), 3.68 (1H, d, J = 13 Hz, PhCHHCO), 3.28 (2H, s, PhCH₂S), 2.89 (1H, dd, J = 13, 5 Hz, CHHCHN), 2.76 (1H, dd, J = 13, 7 Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z C₃₉H₃₄N₂O₄S에 대한 계산치 626.774, 실측치 627 (M+H)⁺.

실시예 83

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-2-메톡시-카르보닐아미노프로피온산



(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-2-메톡시카르보닐아미노프로피온산을 상응하는 아실화시약으로서 메틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 35 방법 B에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 흰색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.20(디클로로메탄중 10% 메탄올). ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.84(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.68(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.60(5H, m, Ar-H), 7.41(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.26(5H, m, Ar-H, NH), 7.20(2H, d, J = 8Hz, Ar-H), 4.28(2H, s, PhCH₂), 4.18(1H, m, CHN), 3.79(2H, s, PhCH₂S), 3.55(3H, s, OMe), 2.86(1H, dd, J = 13, 5Hz, CHHCHN), 2.69(1H, dd, J = 13, 8Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z 계산치 C₃₃H₂₉N₅O₅S 551.660, 실측치 551: M⁺.

실시예 84

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-이소부톡시-카르보닐아미노프로피온산.

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-이소부톡시-카르보닐아미노프로피온산을 상응하는 아실화 시약으로서 이소부틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 35 방법 B에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 연황색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.30(디클로로메탄중 10% 메탄올). ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.82(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.72(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.64(4H, m, Ar-H), 7.49(1H, d, J = 8Hz, NH), 7.40(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.31(5H, m, Ar-H), 7.24(2H, d, J = 8Hz, Ar-H), 4.26(2H, s, PhCH₂), 4.18(1H, m, CHN), 3.79(2H, s, PhCH₂S), 3.66(2H, m, OCH₂), 2.82(1H, dd, J = 13, 5Hz, CHHCHN), 2.71(1H, dd, J = 13, 8Hz, CHHCHN), 1.84(1H, m, CHMe₂), 0.87(6H, d, J = 7Hz); ESI-LCMS e/z 계산치 C₃₆H₃₅N₂O₅S 593.740, 실측치 617:(M+ Na)⁺.

실시예 85

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-[(모르폴린-4-카르보닐)아미노]프로피온산.

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-[(모르폴린-4-카르보닐)아미노]프로피온산을 상응하는 아실화 시약으로서 4-모르폴리닐카르보닐 클로라이드를 사용하여 실시예 35, 방법 B에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 회색을 띤 흰색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.10(디클로로메탄중 10% 메탄올). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.84(2H, d, J 9Hz, Ar-H), 7.78(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.64(4H, m, Ar-H), 7.42(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.32(5H, m, Ar-H), 7.26(2H, d, J = 8Hz, 6.82(1H, d, J = 8Hz, NH), 4.30(3H, m, PhCH₂ + CHN), 3.79(2H, s, PhCH₂H), 3.52(4H, m, CH₂CH₂), 3.31(4H, m, CH₂NCH₂), 2.82(1H, dd, J = 13, 5Hz, CHHCHN), 2.73(1H, dd, J = 13, 8Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z 계산치 C₃₆H₃₄N₂O₅S 606.740, 실측치 607: (M+ H)⁺.

실시예 86

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-(3,3-디메틸-우레이도)-프로피온산.

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-(3,3-디메틸-우레이도)-프로피온산을 상응하는 아실화 시약으로서 N,N-디메틸카르바모일 클로라이드를 사용하여 실시예 35, 방법 B에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 연황색 밀랍성 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.10(디클로로메탄중 10% 메탄올). ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.83(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.76(2H, m, Ar-H), 7.62(4H, m, Ar-H), 7.42(2H, d, m, Ar-H), 7.30(4H, m, Ar-H), 7.22(3H, d, J = 8Hz, Ar-H), 6.46(1H, d, J = 8Hz, NH), 4.26(3H, m, PhCH₂ + CHN), 3.80(2H, s, PhCH₂S), 3.18(2H, m CH₂CHN), 2.80(6H, s, NMe₂); EST-LCMS e/z 계산치 C₃₄H₃₂N₂O₄S 564.703, 실측치 565(M+ H)⁺.

실시예 87

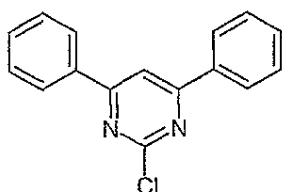
(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-벤질옥시-카르보닐아미노프로피온산.

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페-4-일메틸설파닐]-2-벤질옥시-카르보닐아미노프로피온산을 상응하는 아실화 시약으로서 벤질 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 35, 방법 B에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 회색을 띤 흰색 고형물로서 분리하였다: Rf = 0.20(디클로로메탄중 10% 메탄올). ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.84(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.58-7.75(6H, m, Ar-H, NH), 7.40(2H, d, J = 8Hz, Ar-H), 7.26-7.36(10H, m, Ar-H), 7.24(3H, d, J = 8Hz, 5.06(2H, s, OCH₂), 4.26(2H, s, PhCH₂), 4.18(1H, m, CHN), 3.82(2H, s, PhCH₂S), 2.85(1H, dd, J = 13, 5Hz, CHHCHN), 2.73(1H, dd, J = 13, 8Hz, CHHCHN); ESI-LCMS e/z 계산치 C₂₉H₃₃N₂O₇S 627.758, 실측치 628:(M+ H)⁺.

실시예 88

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-2-(4-메틸-3-니트로벤젠설포닐아미노)-프로피온산.

(2R)-3-[4'-(2-벤질벤조푸란-3-일)비페닐-4-일메틸설파닐]-2-(4-메틸-3-니트로벤젠설포닐아미노)-프로피온산을 상응하는 아실화 시약으로서 4-메틸-3-니트로벤젠설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 35, 방법 B에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 흰색 고형물로서 분리하였다: $R_f = 0.45$ (디클로로메탄중 10% 메탄올). $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ δ 8.56(1H, s, Ar-H), 7.99(1H, d, $J = 9\text{Hz}$, Ar-H), 7.58-7.75(7H, m, Ar-H), 7.42(2H, m, Ar-H), 7.36(2H, m, Ar-H), 7.21-7.36(7H, m, Ar-H), 4.21(3H, m, $\text{PhCH}_2 \text{ CHN}$), 3.82(2H, s, PhCH_2S), 2.95(2H, m, CH_2CHN), 2.42(3H, s, Me); EST-LCMS m/z 계산치 $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ 692.810, 실측치 693($\text{M} + \text{H}^+$).

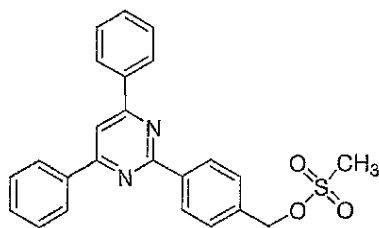
실시예 89**2-클로로-4,6-디페닐피리미딘.**

150mL의 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르중의 2,4,6-트리클로로피리미딘 2.76g(15.0 mmol), 페닐보론산 3.66g(30.0 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 86mg(0.38 mmol), 트리페닐포스핀 200mg(0.76 mmol)의 혼합물을 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 25mL의 4.0M Na_2CO_3 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물 70°C에서 24시간 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO_4). 용액을 농축한 후, 잔류물을 Et_2O -헵탄(1:3)으로 재결정하여 연황색 고형물로서 1.64g(41%)의 목적하는 생성물을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.15-8.12(m, 4H), 8.02(s, 1H), 7.57-7.81(m, 6H).

실시예 90**[4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-페닐]메탄올.**

2mL의 톨루엔 및 1mL의 메탄올중의 2-클로로-4,6-디페닐피리미딘 0.79g(2.96 mmol), 4-(히드록실메틸)페닐보론산 0.45g(2.96 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 342mg(0.296 mmol)의 혼합물을 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 2mL의 4.0M Na_2CO_3 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 18시간 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO_4). 용액을 농축한 후, 잔류물을 Et_2O -헵탄(1:1)으로 재결정하여 목적하는 생성물 0.38g(38%)을 황색 고형물로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 8.72(d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.52-8.47(m, 4H), 8.45(s, 1H), 7.64-7.57(m, 8H), 4.78(d, 2H, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.37(t, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$).

실시예 91**메탄설포산 4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질 에스테르.**



[4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-페닐]메탄올 0.38g(1.11 mmol), 트리에틸아민 0.34mL(2.45 mmol) 및 6mL의 메틸렌 클로라이드의 용액을 얼음물 용기에 넣어 0℃로 냉각하였다. 메탄설폰닐 클로라이드 0.10mL(1.23 mmol)를 5분동안 적 가하였다. 용액을 0℃에서 2시간 교반하였다. 용액을 20mL의 물로 켄칭하고, 20mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 EtOAc-헵탄(1:2)으로 재 결정하여 목적하는 생성물 0.44g(95%)을 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.77(d, 2H, J = 9.0), 8.44-8.41(m, 4H), 8.30(s, 1H), 7.68-7.61(m, 3H), 5.37(s, 2H), 3.11(s, 3H).

실시예 92

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질설파닐] 프로피온산 메틸 에스테르.

메탄설폰산 4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질 에스테르 0.15g(0.36 mmol), N-(3차-부톡시카르보닐)-1-시스테인 메틸 에스테르 0.08mL(0.36 mmol), 탄산세슘 235mg(0.72 mmol) 및 10mL의 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물을 4시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 10mL의 물로 희석하고, 2×50mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 2×50mL의 LiCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(7% EtOAc-헵탄으로 용리됨)로 정제하여 목적하는 생성물 0.18g(90%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) 8.67(d, 2H, 9.0Hz), 8.30-8.27(m, 4H), 8.02(s, 1H), 7.61-7.55(m, 6H), 7.97(d, 2H J = 9.0Hz), 5.30(d, 1H, J = 7.7Hz), 4.63-4.52(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.93(dd, 1H, J = 15.7, 6.7Hz), 2.84(dd, 1H, J = 15.7, 6.7Hz), 1.47(s, 9H).

실시예 93

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질설파닐] 프로피온산.

10mL의 테트라히드로푸란 및 5mL의 메탄올의 2-3차-부톡시 카르보닐아미노-3-[4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질 설파닐]-프로피온산 메틸 에스테르 0.18g(0.32 mmol)의 용액에 1.62mL의 1.0M KOH 수용액을 첨가하였다. 용액을 실 온에서 1시간동안 교반하였다. 용액을 10mL의 물로 희석하고, pH 1-2로 산화하였다. 수용액을 3×30mL의 디에틸 에테 르로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액 을 농축하여 목적하는 생성물 0.10g(57%)을 희색을 띤 흰색 고형물로서 수득하였다. MP 250℃ 분해, R_f 0.09(100% 에틸 아세테이트); ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.57(d, 2H, J = 9.3), 8.52-8.46b(m, 5H), 7.60-7.58(m, 6H), 7.51(d, 2H, J = 9.3), 4.11(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.81(dd, 1H, J = 14.8, 5.0Hz), 2.67(dd, 1H, J = 15.3, 10.3), 1.39(s, 9H). LCMS m/z 계산 치 C₃₁H₃₁N₃O₄S: 541.2 실측치 542.6(M+1).

실시예 94

2-아세틸아미노-3-[4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산 메틸 에스테르.

메탄설폰산 4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질 에스테르 0.14g(0.34 mmol), N-아세틸-1-시스테인 메틸 에스테르 60mg(0.346 mmol), 탄산세슘 219mg(0.67 mmol) 및 10mL의 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물을 실온에서 4시간 교반 하였다. 혼합물을 10mL의 물로 희석하고, 2×50mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 2×50mL의 LiCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(7%

EtOAc-헵탄으로 용리됨)로 정제하여 목적하는 생성물 90mg(54%)을 연황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.67(d, 2H, $J = 9.3\text{Hz}$), 8.30-8.25(m, 4H), 8.02(s, 1H), 7.61-7.55(m, 6H), 7.46(d, 2H, $J = 9.3\text{Hz}$), 6.16(d, 1H, 7.7Hz), 4.87-4.81(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.97(dd, 1H, $J = 15.0, 5.3\text{Hz}$), 2.91(dd, 1H, $J = 15.7, 6.3\text{Hz}$), 2.02(s, 3H).

실시예 95

2-아세틸아미노-3-[4-(4,6-디페닐-피리미딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산.

10mL의 테트라히드로푸란 및 5mL의 메탄올의 2-아세틸아미노-3-[4-(4,6-디페닐피리미딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산 메틸 에스테르 90mg(0.18 mmol)의 용액에 0.90mL의 1.0M KOH 수용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 10mL의 물로 희석하고, pH 1-2로 산화하였다. 수용액을 3×30mL의 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, NaHCO_3 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO_4). 용액을 농축하여 목적하는 생성물 60mg(69%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. MP 223-226°C, $R_f = 0.07$ (100% 에틸 아세테이트); ^1H NMR(CDCl_3) 8.55(d, 2H, $J = 9.3$), 8.20-8.15(m, 4H), 7.93(s, 1H), 7.52-7.45(m, 6H), 7.40(d, 2H, $J = 9.3$), 6.13(d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.63(q, 1H, $J = 13.3, 5.8\text{Hz}$), 3.74(s, 2H), 2.96(dd, 1H, $J = 15.7, 6.0\text{Hz}$), 2.87(dd, 1H, $J = 15.7, 6.3$), 1.94(s, 3H). LCMS m/z 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: 483.2 실측치 484.4($M+1$) $^+$.

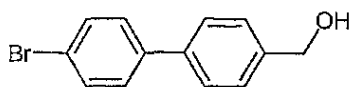
실시예 96

4'-브로모-비페닐-4-카르복실산 메틸 에스테르.

180mL의 톨루엔 및 100mL의 에탄올중의 메틸 4-요오도벤조에이트 9.38g(35.8 mmol), 4-브로모페닐보론산 7.18g(35.8 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 2.07g(1.79 mmol)의 혼합물을 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 30mL의 4.0M Na_2CO_3 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 4시간동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 300mL 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 2×300mL의 물, 2×300mL의 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO_4). 용액을 농축한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(7% EtOAc-헵탄으로 용리됨)로 정제하여 목적하는 생성물 7.8g(78%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3) 8.10(d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.62(d, 2H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.59(d, 2H, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.48(d, 2H, $J = 9.3\text{Hz}$), 3.95(s, 3H).

실시예 97

(4'-브로모-비페닐-4-일)-메탄올.



150mL의 테트라히드로푸란중의 4'-브로모-비페닐-4-카르복실산 메틸 에스테르 7.8g(27.9 mmol)의 용액을 얼음물 용기를 넣어 0°C로 냉각하였다. 수소화알루미늄리튬 1.1g(27.9 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 10mL의 이소프로필 알코올, 그 후 10mL의 물로서 천천히 켄칭하였다. 수성 혼합물을 3×50mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO_4). 용액을 농축하여 목적하는 생성물 7.01g(100%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

실시예 98

4'-브로모-4-브로모메틸-비페닐.

150mL의 메틸렌 클로라이드중의(4'-브로모-비페닐-4-일)-메탄올 7.01g(27.9 mmol) 및 디브로모-트리페닐포스포란 11.8g(27.9 mmol)의 용액을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 용액을 100mL의 물로 희석하고, 2×200mL의 디에틸 에테

로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 짧은 플러그의 실리카겔(50% EtOAc-헥산으로 용리됨)을 통해 정제하여 목적하는 생성물 9.1g(100%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

실시예 99

3-(4'-브로모비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르.

4'-브로모-4-브로모메틸-비페닐 9.1g(27.9 mmol), N-(3차-부톡시-카르보닐)-1-시스테인 메틸 에스테르 5.74mL(27.9 mmol), 탄산세슘 18.2g(55.8 mmol) 및 100mL의 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물을 실온에서 4h동안 교반하였다. 혼합물을 200mL의 물로 희석하고, 2×200mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 2×200mL의 LiCl 수용액, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 짧은 플러그의 실리카겔(20% EtOAc-헥산으로 용리됨)을 통해 정제하여 목적하는 생성물 8.8g(66%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) 7.55(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.50(d, 2H, J = 9.0Hz), 7.43(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.37(d, 2H, J = 9.0Hz), 5.31(d, 1H, J = 9.0Hz), 4.62-4.51(m, 1H), 3.76(s, 5H), 2.93(dd, 1H, 15.7, 5.7Hz), 2.84(dd, 1H, 15.7, 6.3Hz), 1.47(s, 9H).

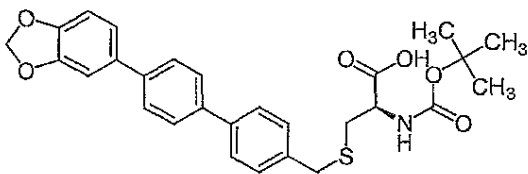
실시예 100

3-(4'-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐 아미노-프로피온산 메틸 에스테르.

5mL의 톨루엔 및 3mL의 에탄올중의 3-(4'-브로모비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 0.26g(0.54 mmol), 3,4-메틸렌디옥시페닐보론산 90mg(0.54 mmol), Pd(PPh₃)₄ 63mg(0.054 mmol)의 혼합물을 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 5mL의 0.4M Na₂CO₃ 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 2×50mL의 물, 2×50mL의 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(7% EtOAc-헥산으로 용리됨)로 정제하여 목적하는 생성물 0.13g(46%)을 흰색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) 7.64-7.56(m, 6H), 7.38(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.10(dd, 2H, J = 6.7, 2.0Hz), 6.90(d, 1H, J = 9.3Hz), 6.01(s, 2H), 5.32(d, 1H, J = 8.0Hz), 4.63-4.52(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.95(dd, 1H, J = 15.7, 5.3Hz), 2.85(dd, 1H, J = 15.7, 6.3Hz), 1.47(s, 9H).

실시예 101

3-(4'-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐 아미노-프로피온산.



3-(4'-벤조[1,3]디옥솔-5-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐 아미노-프로피온산 130mg(0.25 mmol)의 10mL의 테트라히드로푸란 용액에 1.25mL의 6.0M KOH 수용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 용액을 10mL의 물로 희석하고, pH 1-2로 산화하였다. 수용액을 3×30mL의 디에틸 에테르. 유기층을 혼합하고, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축하여 목적하는 생성물 78mg(61%)을 희색을 띤 흰색 고형물로서 수득하였다. MP 178-180℃, R_f 0.25(10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드);

¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.71-7.62(m, 6H), 7.39(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.29(d, 1H, J = 2.0Hz), 7.20-7.13(m, 2H), 6.99(d, 1H, J = 9.3Hz), 6.05(s, 2H), 4.19-4.08(m, 1H), 3.79(s, 2H), 2.80(dd, 1H, J = 15.0, 5.7Hz), 2.66(dd, 1H, J = 15.0, 10.3Hz), 1.40(s, 9H). LCMS m/z 계산치 C₂₈H₂₉NO₆S: 507.2 실측치 508.0(M+1).

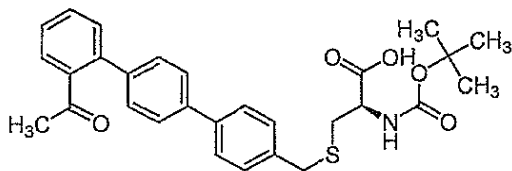
실시예 102

3-(2"-아세틸-[1,1',4',1"]터페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르.

5mL의 톨루엔 및 3mL의 에탄올중의 3-(4'-브로모비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 0.26g(0.54 mmol), 2-아세틸페닐보론산 89mg(0.54 mmol), Pd(PPh₃)₄ 63mg(0.054 mmol)의 혼합물을 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 5mL의 0.4M Na₂CO₃ 수용액을 넣었다. 반응 혼합물 80℃에서 4시간동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 2×50mL의 물, 2×50mL의 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(7% EtOAc-헵탄으로 용리됨)로 정제하여 목적하는 생성물 0.11g(39%)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7, 65(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.58(t, 3H, J = 9.3Hz), 7.52(d, 1H, J = 7.7Hz), 7.45-7.38(m, 6H), 5.32(d, 1H, J = 8.3Hz), 4.63-4.52(m, 1H), 3.78(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.94(dd, 1H, J = 15.2, 5.3Hz), 2.85(dd, 1H, J = 15.2, 6.3Hz), 2.09(s, 3H), 1.47(s, 9H).

실시예 103

3-(2"-아세틸-[1,1',4',1"]터페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산.



10mL의 테트라히드로푸란중의 3-(2"-아세틸-[1,1',4',1"]터페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 110mg(0.21 mmol)의 용액에 1.06mL의 6.0M KOH 수용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 용액을 10mL의 물로 희석하고, pH 1-2로 산화하였다. 수용액을 3×30mL의 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축하여 목적하는 생성물 60mg(56%)을 연황색 포움으로서 수득하였다. R_f 0.25(10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); ¹H NMR(DMSO-d₆) 7.73(dd, 2H, J = 9.0Hz), 7.67(d, 2H, J = 9.0Hz), 7.5.9(dd, 2H, J = 10.0, 8.3Hz), 7.47(dd, 2H, J = 10.0, 8.3Hz), 7.40(d, 2H, J = 9.0Hz), 7.37(d, 2H, J = 9.0Hz), 4.18-4.08(m, 1H), 3.80(s, 2H), 2.81(dd, 1H, J = 15.2, 5.3Hz), 2.66(dd, 1H, J = 15.2, 10.0Hz) 2.20(s, 3H), 1.10(s, 9H). LCMS m/z 계산치 C₂₉H₃₁N₅O₅S: 505.2 실측치 506.1(M+1).

실시예 104

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(2"-메톡시-[1,1',4',1"]터페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산 메틸 에스테르.

5mL의 톨루엔 및 3mL의 에탄올중의 3-(4'-브로모비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 0.26g(0.54 mmol), 2-메톡시페닐보론산 83mg(0.54 mmol), Pd(PPh₃)₄ 63mg(0.054 mmol)의 혼합물을 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 5mL의 0.4M Na₂CO₃ 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 2×50mL의 물, 2×50mL의 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 농축 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(7% EtOAc-헵탄으로 용리됨)로 정제하여 목적하는 생성물 80mg(29%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) 7.61-7.57(m, 6H), 7.39-7.30(m, 4H), 7.06(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.00(d, 1H, J = 9.7Hz), 5.35(d, 1H, J = 8.7Hz), 4.63-4.52(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.78(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.95(dd, 1H, J = 15.3, 5.3Hz), 2.85(dd, 1H, J = 15.3, 6.7), 1.48(s, 9H).

실시예 105

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(2"-메톡시-[1,1',4',1"]터페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산.

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(2"-메톡시-[1,1',4',1"]터페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산 메틸 에스테르 80mg(0.16 mmol)의 10mL의 테트라히드로푸란 용액에 0.79mL의 6.0M KOH 수용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 용액을 10mL의 물로 희석하고, pH 1-2로 산화하였다. 수용액을 3×30mL의 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축하여 목적 화합물 17mg(22%)을 연황색 포움으로서 수득하였다. R_f 0.25(10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); ¹H NMR(DMSO-d₅) 7.69-7.63(m, 3H), 7.54(d, 2H, J = 9.0Hz), 7.39(d, 2H, J = 9.0Hz), 7.32(d, 2H, 8.0Hz), 7.17-7.10(m, 2H), 7.03(t, 1H, J = 8.0Hz), 4.19-4.08(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.81(dd, 1H, J = 15.3, 5.0Hz), 2.67(dd, 1H, J = 15.3, 10.0Hz), 1.40(s, 9H). LCMS m/z 계산치 C₂₈H₃₁NO₅S: 493.2 실측치 494.4(M+1).

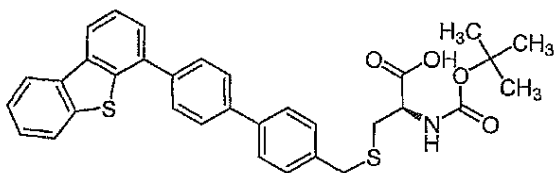
실시예 106

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조티오펜-4-일-비페닐-4-일메틸-설파닐)-프로피온산 메틸 에스테르.

5mL의 톨루엔 및 3mL의 에탄올중의 3-(4'-브로모비페닐-4-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 0.33g(0.69 mmol), 4-디벤조티오펜보론산 0.19g(0.82 mmol), Pd(PPh₃)₄ 80mg(0.069 mmol)의 혼합물을 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액에 5mL의 0.4M Na₂CO₃ 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물 80℃에서 4시간 동안 환류하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기층을 2×50mL의 물, 2×50mL의 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하였다(MgSO₄). 용액을 농축한 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(7% EtOAc-헵탄으로 용리됨)로 정제하여 목적하는 생성물 300mg(75%)을 흰색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) 8.26-8.16(m, 2H), 7.86-7.82(m, 3H), 7.74(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.64(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.60-7.44(m, 6H), 5.35(d, 1H, J = 12.5Hz), 4.63-4.52(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.97(dd, 1H, J = 15.3, 5.3Hz), 2.89(dd, 1H, J = 15.3, 6.3), 1.49(s, 9H).

실시예 107

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조티오펜-4-일-비페닐-4-일메틸-설파닐) 프로피온산



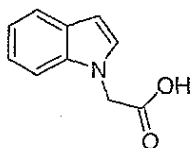
2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조티오펜-4-일-비페닐-4-일메틸-설파닐)-프로피온산 메틸 에스테르 0.27g(0.51 mmol)의 10mL의 테트라히드로푸란 용액에 0.43mL의 6.0M KOH 수용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 용액을 10mL의 물로 희석하고, pH 1-2로 산화하였다. 수용액을 3×30mL의 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 혼합하고, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하였다. 용액을 농축하여 목적 화합물 0.21g(72%)을 연황색 고형물로서 수득하였다. MP 108-110℃, R_f 0.25(10% 메탄올-90% 메틸렌 클로라이드); ¹H NMR(DMSO-d₆) 8.20-8.15(m, 2H), 7.87 7.80(m, 3H), 7.72(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.63(d, 2H, J = 9.3Hz), 7.57-7.35(m, 6H), 5.40(d, 1H, J = 7.0Hz), 4.63-4.52(m, 1H), 3.830(s, 2H), 2.99(dd, 1H, J = 15.3, 5.3Hz), 2.91(dd, 1H, J = 15.3, 6.3), 1.48(s, 9H). LCMS m/z 계산치 C₃₃H₃₁NO₄S₂: 569.2 실측치 570.4(M+1).

실시예 108

(2R)-메틸-3-(4-아미노-벤질설퍼닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피오네이트

DMF(25 mL)중의 1-브로모메틸-4-니트로-벤젠(2.15 g, 9.95 mmol), 탄산세슘(6.49 g, 19.9 mmol) 및 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-머캅토-프로피온산 메틸 에스테르(2.46 g, 10.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 종료 후(TLC 조절: 헵탄중의 30% 에틸 아세테이트), 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, 디에틸 에테르(3×50mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 계속해서 물 및 식염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂; 용리제로서 헵탄중의 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 티오에테르를 회색을 띤 흰색 고형물로서 수득하였다.

메탄올(50 mL)중의 (2R)-메틸-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-니트로-벤질설퍼닐)-프로피오네이트(3.75 g, 10.1 mmol) 및 주식(II) 클로라이드(5.76 g, 30.0 mmol)의 혼합물을 50℃에서 교반하였다. 종료후(TLC: 디클로로메탄중의 5% 메탄올), 혼합물을 실온으로 냉각하고, 불화칼륨 포화 용액(75 mL)으로 켄칭하고, 디에틸 에테르(3×75mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 계속해서 물 및 식염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂; 용리제로서 디클로로메탄중의 1-2% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 회색을 띤 흰색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.08(2H, d, J = 8Hz, ArH), 6.25(2H, d, J = 8Hz, ArH), 4.53(1H, m, CNN), 3.75(3H, s, OCH₃), 3.63(2H, s, PhCH₂S), 2.84(2H, m, CH₂CHN), 1.46(9H, s, CMe₃); ESI-LCMS e/z 계산치 C₁₆H₂₄N₂O₄S 340.146, 실측치 341(M+H)⁺, 363(M+Na)⁺.

실시예 109**인돌-1-일-아세트산.**

무수 DMF(10 mL)중의 1H-인돌(5.0 g, 42.7 mmol)을 질소 분위기하에서 0℃에서 화염으로 건조된 플라스크 중에서 무수 DMF(20 mL)중의 수소화나트륨(1.13 g, 46.9 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 가스 발생이 중지된 후 15분 후에, 브로모-아세트산 에틸 에스테르(5.7 mL, 51.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 70℃로 가열하고, 질소하에서 교반하였다. 종료후(TLC: 헵탄중의 50% 디클로로메탄), 반응 혼합물을 물(50 mL)로 켄칭하고, 디에틸 에테르(3×50mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 계속해서 물 및 식염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 미정제 인돌-1-일-아세트산 에틸 에스테르(9.37 g, 46.2 mmol)의 메탄올(20 mL) 및 THF(80 mL)의 용액에 6N NaOH 용액(25 mL)을 첨가하였다. 종료후(TLC: 디클로로메탄중 10% 메탄올), 혼합물을 6N HCl 용액으로 pH 2로 산화하고, 에틸 아세테이트(3×75mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 계속해서 물 및 식염수로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에서 건조하여 미정제 표제 화합물을 연남색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.51(1H, dd, J = 8, 1Hz, Ar-H), 7.35(1H, dd, J = 8, 1Hz, Ar-H), 7.30(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 7.09(1H, td, J = 7.5, 1Hz, Ar-H), 6.99(1H, td, J = 7.5, 1Hz, Ar-H), 6.41(1H, dd, J = 3, 1Hz, Ar-H), 4.99(2H, s, CH₂).

실시예 110**(5-플루오로-인돌-1-일)-아세트산.**

(5-플루오로-인돌-1-일)-아세트산을 1H-인돌 대신 5-플루오로-1H-인돌을 사용한 것을 제외하고, 실시예 109에서 예시한 것과 유사하게 제조하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.27(1H, dd, J = 9, 2Hz, Ar-H), 7.14(1H, dd, J = 9, 4Hz, Ar-H), 7.10(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 6.97(1H, td, J = 9, 2.5Hz, Ar-H), 6.53(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 4.88(2H, s, CH₂).

실시예 111

(5-벤질옥시-인돌-1-일)-아세트산.

(5-벤질옥시-인돌-1-일)-아세트산을 1H-인돌 대신 5-벤질옥시-1H-인돌을 사용한 것을 제외하고, 실시예 109에서 예시한 것과 유사하게 제조하였다. ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.45-7.24(7H, m, Ar-H), 7.10(1H, d, J = 2Hz, Ar-H), 6.82(1H, dd, J = 9, 2Hz, Ar-H), 6.31(1H, J = 3Hz, Ar-H), 5.07(2H, d, J = 4Hz, PhCH_2O), 4.94(2H, s, CH_2N).

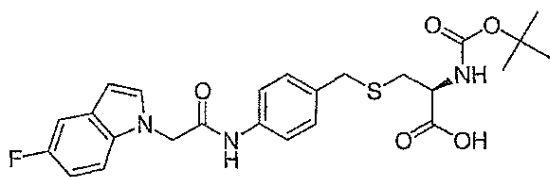
실시예 112

(2R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(2-인돌-1-일-아세틸아미노)-벤질설펜닐]-프로피온산.

인돌-1-일-아세트산(1.25 g, 7.14 mmol), (2R)-3-(4-아미노-벤질설펜닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노프로피온산 메틸 에스테르(2.67 g, 7.85 mmol), EDC(1.71 g, 8.93 mmol), 트리에틸아민(2.48 mL, 17.85 mmol) 및 DMAP(87 mg, 0.714 mmol)의 DCM(50 mL)의 용액을 상온에서 교반하였다. 종료후(TLC: 디클로로메탄중의 2% 메탄올), 반응물을 물(75 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 계속해서 물 및 식염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 용리제로서 30-40% 에틸 아세테이트/헵탄)로 정제하였다. (2R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(2-인돌-1-일-아세틸아미노)-벤질설펜닐]-프로피온산 메틸 에스테르(0.470 g, 0.945 mmol)의 메탄올(3 mL) 및 THE(12 mL)의 교반된 용액에 2N NaOH 용액(2.5 mL, 5.3 mmol)을 첨가하였다. 종료후(TLC 디클로로메탄중의 10% 메탄올), 혼합물을 2N HCl 용액로서 pH 2로 산화하고, 에틸 아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 추출물을 계속해서 물 및 식염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 연황색 고형물로서 수득하였다. R_f 0.40(디클로로메탄중의 20% 메탄올); ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.71(1H, d, J = 7Hz, Ar-H), 7.37-7.20(6H, m, Ar-H), 7.16(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 7.00(1H, m, Ar-H), 6.69(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 4.95(2H, s, NCH_2CO), 4.38(1H, m, CHN), 3.66(2H, s, PhCH_2S), 2.65(2H, m, CH_2CHN), 1.45(9H, s, CMe_3); ESI-LCMS e/z 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 433.183, 실측치 484($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 506($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

실시예 113

(2R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-아세틸아미노]-벤질설펜닐}-프로피온산.



(2R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-아세틸아미노]-벤질설펜닐}-프로피온산을 인돌-1-일-아세트산 대신 (5-플루오로-인돌-1-일)-아세트산을 사용한 것을 제외하고, 실시예 112에서 예시한 것과 유사하게 제조하였다. R_f 0.35(디클로로메탄중의 20% 메탄올); ^1H NMR(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32(1H, dd, J = 9, 2.5Hz, Ar-H), 7.23-7.11(6H, m, Ar-H), 7.00(1H, td, J = 9, 2.5Hz, Ar-H), 6.61(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 4.90(2H, s, NCH_2CO), 4.44(1H, m, CHN), 3.64(2H, s, PhCH_2S), 2.82(2H, m, CH_2CHN), 1.44(9H, s, CMe_3); ESI-LCMS e/z 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ 501.173, 실측치 502 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 524($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

실시예 114

(2R)-3-{4-[2-(5-벤질옥시-인돌-1-일)-아세틸아미노]-벤질설펜닐}-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산.

(2R)-3-4-[2-(5-벤질옥시-인돌-1-일)-아세틸아미노]-벤질설퍼닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산을 인돌-1-일-아세트산 대신 (5-벤질옥시-인돌-1-일)-아세트산을 사용한 것을 제외하고, 실시예 112에서 예시한 것과 유사하게 제조하였다. R_f 0.58(디클로로메탄중의 20% 메탄올); 1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 10.33(1H, s, COOH), 7.52-7.20(10H, m, Ar-H), 7.12(1H, d, J = 2Hz, Ar-H), 6.83(1H, dd, J = 9, 2Hz, Ar-H), 6.33(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 5.08(2H, s), 4.97(2H, s), 4.03(1H, m, CHN), 3.68(2H, s, $PhCH_2S$), 2.67(2H, m, CH_2CHN), 1.38(9H s, CMe_2); ESI-LCMS e/z 계산치 $C_{32}H_{35}N_3O_6S$ 589.225, 실측치 $590(M+H)^+$, $612(M+Na)^+$.

실시예 115

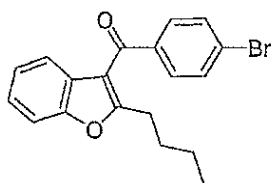
(2R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-아세틸아미노]-페닐메탄설퍼닐}-프로피온산.

(2R)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-{4-[2-(5-플루오로-인돌-1-일)-아세틸아미노]-벤질설퍼닐}-프로피온산(460 mg, 0.917 mmol)의 아세트산(20 mL)의 교반된 용액에 과붕산나트륨 4수화물(148 mg, 0.963 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 40°C에서 종료후까지 교반하고(TLC: 디클로로메탄중의 20% 메탄올), 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물 및 식염수로 계속해서 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 ; 용리제로서 디클로로메탄중의 10-20% 메탄올)로 정제하여 표제 화합물을 1:1의 부분입체 이성질체의 혼합물을 회색을 띤 흰색 고형물로서 수득하였다. R_f 0.09(디클로로메탄중의 20% 메탄올); 1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.32(2H, d, J = 9Hz, Ar-H), 7.44-7.34(2H, m, Ar-H), 7.31-7.19(3H, m, Ar-H), 6.94(1H, td, J = 9, 2.5Hz), 6.43(1H, d, J = 3Hz, Ar-H), 5.07(2H, s, NCH_2CO), 4.23-3.80(3H, m, $PhCH_2S$ 및 CHN), 2.87(2H, m, CH_2CHN), 1.37 및 1.35(모두 4.5H, s, CMe_3 부분입체이성질체); ESI-LCMS e/z 계산치 $C_{25}H_{28}FN_3O_6S$ 517.168, 실측치 518 ($M+H$) $^+$, 540 ($M+Na$) $^+$.

실시예 116

N-[4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-3-일]-옥살람산

단계 1:(4-브로모-페닐)-(2-부톡시-벤조푸란-3-일)-메탄온



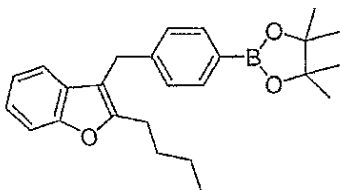
2-n-부틸벤조푸란(19.8 g, 114 mmol) 및 4-브로모벤조일 클로라이드(25.0 g, 114 mmol)의 무수 디클로로메탄(300 mL, 0.4 M)의 용액을 0°C로 냉각하고, $AlCl_3$ (16.6 g, 1.1 당량, 125.4 mmol)를 3번에 걸쳐 넣었다. 첨가가 종료된 후에, 용액을 3시간동안 교반하고, 조심스럽게 얼음 물을 첨가하였다. 분리후에, 수성층을 디클로로메탄(2×200 mL)으로 추출하고, 혼합된 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헵탄중의 1-2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (4-브로모-페닐)-(2-부틸-벤조푸란-3-일)-메탄온(14.6 g, 36%)을 수득하였다.

단계 2: 3-(4-브로모-벤질)-2-부틸-벤조푸란

(4-브로모-페닐)-(2-부틸-벤조푸란-3-일)-메탄온(2.25 g, 6.32 mmol)의 에탄올(20 mL, 0.3 M) 용액을 0°C로 냉각하고, $NaBH_4$ (0.263 g, 1.1 당량, 6.95 mmol)로 처리하였다. 1시간동안 교반한 후에, 혼합물을 수용액중의 50% 에테르(200 mL)에 부었다. 분리 후에, 수성층을 에테르(50 mL)로 추출하고, 혼합된 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 생성된 알코올은 계속해서 무수 디클로로메탄(50 mL)에 용

해하고, 0℃로 냉각하고, 트리에틸실란(2.0 mL, 2.0 당량, 12.64 mmol)을 실린지를 통해 적가하였다. 추가적으로 5분간 교반한 후에, 트리플루오로아세트산(2.43 mL, 5 당량, 31.6 mmol)을 2분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 3시간동안 교반하였다. 일단 종료한 후, 용액을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헵탄중의 0-2% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-(4-브로모-벤질)-2-부틸-벤조푸란을 연황색 오일(1.34 g, 63%)로서 수득하였다.

단계 3: 2-부틸-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)-벤질]-벤조푸란



DMSO(100 mL, 0.4 M)중의 3-(4-브로모-벤질)-2-부틸-벤조푸란(14.03 g, 41.5 mmol), 비스(피나콜라토)디보란(11.60 g, 1.1 당량, 45.7 mmol), 아세트산칼륨(12.2 g, 3.0 당량, 125 mmol)을 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(4.15 g, 0.1 당량, 4.15 mmol)로 처리하고, 80℃로 가열하였다. TLC로 종료한 후에, 용액을 실온으로 냉각하고, 물(150 mL)로 희석하고, 셀라이트로 여과하였다(에테르, 500 mL로 세척). 분리후에, 수성층을 에테르(2×150 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헵탄중의 2-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-부틸-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질]-벤조푸란을 연황색 오일로서 수득하였다(11.2 g, 69%).

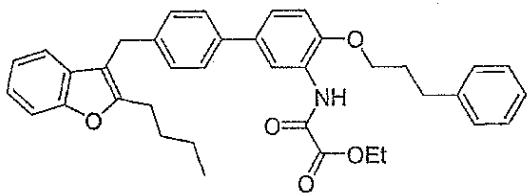
단계 4: 2-부틸-3-[3'-니트로-4'-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-4-일메틸]-벤조푸란

2-부틸-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질]-벤조푸란(100 mg, 0.256 mmol), 4-브로모-2-니트로-1-(3-페닐프로폭시)-벤젠(95 mg, 1.1 당량, 0.282 mmol) 및 K₂CO₃(136 mg, 3.5 당량, 0.987 mmol)의 물(1 mL) 및 DMF(2 mL)의 용액을 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(23 mg, 0.1 당량, 0.0282 mmol)로 처리하고, 120℃로 가열하였다. 종료후에(TLC에 의한), 용액을 실온으로 냉각하고, 10% HCl 수용액으로 pH < 4로 하고, 물(20 mL)로 희석하였다. 현탁 후, 수성층을 에테르(3×20 mL)로 추출하고, 혼합된 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 분취용 박막 크로마토그래피로 정제하여 2-부틸-3-[3'-니트로-4'-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-4-일메틸]-벤조푸란(53 mg, 41%)을 수득하였다.

단계 5: 4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐프로폭시)-비페닐-3-일아민

2-부틸-3-[3'-니트로-4'-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-4-일메틸]-벤조푸란(53 mg, 0.105 mmol)의 에탄올(1 mL) 및 아세트산(1 mL)의 용액을 Fe(26.4 mg, 4.5 당량, 0.472 mmol)로 처리하고, 120℃로 3시간 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 20% NaOH 수용액/얼음 물 용액(Ph > 8)에 붓고, 에테르(3×20 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 분취용 박막 크로마토그래피(헵탄중의 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-3-일아민(14.5 mg, 29%)을 수득하였다.

단계 6: N-[4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-3-일]-옥살람산 에틸 에스테르



4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-3-일아민(129 mg, 0.264 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.115 mL, 2.5 당량, 0.66 mmol)의 디클로로메탄(5 mL)의 용액을 에틸 클로로옥소아세테이트(44 mg, 1.2 당량, 0.317 mmol)의 디클로로메탄(1 mL)의 용액으로 처리하였다. 2시간동안 교반한 후에, 용액을 물로 희석하고, 디클로로메탄(2×15 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물, NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 분취용 박막 크로마토그래피(헵탄중의 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 N-[4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-3-일]-옥살람산 에틸 에스테르(120 mg, 77%)를 수득하였다.

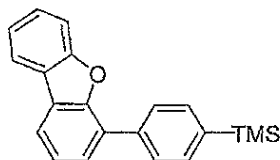
단계 7: N-[4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐프로폭시)-비페닐-3-일]-옥살람산

N-[4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐-프로폭시)-비페닐-3-일]-옥살람산 에틸 에스테르(120 mg, 0.204 mmol)의 에탄올(3 mL) 용액을 1 N NaOH 수용액(0.3 mL, 1.5 당량, 0.306 mmol)로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 1 시간동안 교반한 후에, 용액을 10% HCl로 pH < 4로 산화하고, 농축하고, 분취용 박막 크로마토그래피(디클로로메탄중 10% 메탄올)로 정제하여 N-[4'-(2-부틸-벤조푸란-3-일메틸)-4-(3-페닐프로폭시)-비페닐-3-일]-옥살람산(32 mg, 28%)을 수득하였다.

실시예 117

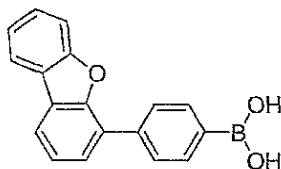
4-디벤조푸란-4-일-페닐-보론산

단계 1: (4-디벤조푸란-4-일-페닐)-트리메틸-실란



디벤조푸란-4-일-보론산(20.0 g, 94.3 mmol), (4-브로모-페닐)-트리메틸-실란(21.62 g, 94.3 mmol), K_2CO_3 (39.1 g, 3 당량, 283 mmol)의 톨루엔(100 mL), 에탄올 (60 mL) 및 물(30 mL)의 용액을 5분간 질소로 퍼지하고(용액중 포움), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.59 g, 2.9 mmol)를 처리하였다. 80℃에서 4시간 가열한 후, 용액을 실온으로 냉각하고, 물(300 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기상을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(헵탄중의 5-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (4-디벤조푸란-4-일-페닐)-트리메틸-실란을 무색의 오일(28.9 g, 96%)로서 수득하였다.

단계 2: 4-디벤조푸란-4-일-페닐-보론산



(4-디벤조푸란-4-일-페닐)-트리메틸실란(28.6 g, 90.2 mmol)의 디클로로메탄(350 mL, 0.26 M) 용액을 -78℃로 냉각하고, 보론트리브로마이드(135 mL, 1.5 당량, 135 mmol)로 조심스럽게 처리하였다. 첨가가 종료한 후에, 용액을 상온으로 가온하고, 3시간동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 -78℃로 재냉각하고, 무수 메탄올(30 mL)로 처리하고, 천천히 상온으로 가온하고, 1.5 시간 교반하였다. 그 후, 용액을 -78℃로 재냉각하고, 10% HCl 수용액(50 mL)로 조심스럽게 켄칭하고, 상온으로 가온하고, 1시간동안 교반하였다(고형물 형태). 생성된 용액을 물(500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3×700 mL)로 추출하였다. 혼합된 유기층을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 미정제 생성물을 헵탄 용액중의 10% 에틸 아세테이트에 현탁하고, 여과하고, 동일 용액(5×60 mL)으로 세척하여 4-디벤조푸란-4-일-페닐-보론산을 흰색 고형물(20.2 g, 77%)로서 수득하였다.

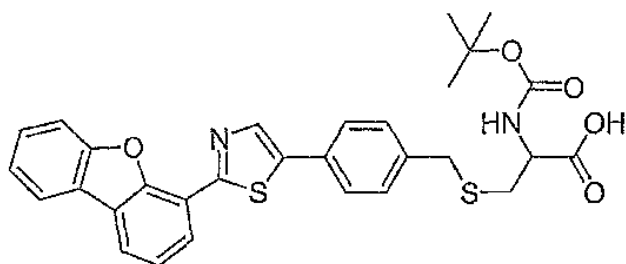
실시예 118

하기 화합물들을 기본적으로 상기한 방법 및 도식에 따라 제조하였다.

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(6-디벤조푸란-4-일-피리딘-3-일)-벤질설파닐]-프로피온산.

R_f 0.70 (50% 에틸 아세테이트 중 메탄올).

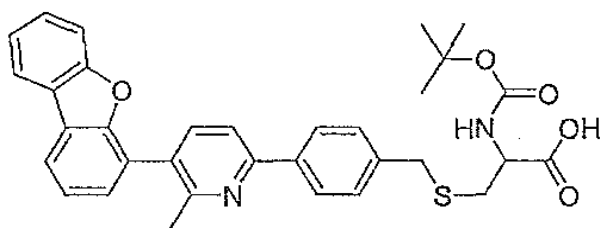
2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(2-디벤조푸란-4-일-티아졸-5-일)-벤질설파닐]-프로피온산.



R_f 0.81 (50% 에틸 아세테이트 중 메탄올).

실시예 119

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(5-디벤조푸란-4-일-6-메틸-피리딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산.



R_f 0.64 (20% 에틸 아세테이트 중 메탄올).

실시예 120

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산

1. (L)-N-3차-부톡시카르보닐호모세린

50% 아세톤 수용액 (25 mL) 중의 호모세린 (5.0 g, 42 mmol) 및 트리에틸아민 (8.8 mL, 63 mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고 디-3차-부틸 디카르보네이트 (10.1g, 46.4 mmol)로 처리하였다. 16 시간 교반 후에 반응 혼합물을 농축하여 미정제 (L)-N-3차-부톡시카르보닐호모세린 트리에틸아민 염 (13.4 g)을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 사용하였다.

2. (L)-N-3차-부톡시카르보닐호모세린 메틸 에스테르

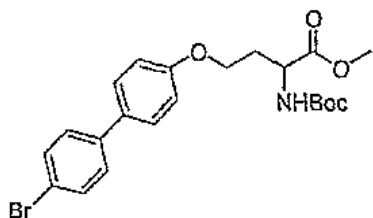
DMF (25 mL) 중의 미정제 (L)-N-3차-부톡시카르보닐호모세린 트리에틸아민 염 (13.4 g, 42 mmol) 용액을 메틸요오다이드 (3.2 mL, 46 mmol)로 처리하였다. 16시간 동안 교반 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 5% 시트르산, NaHCO₃ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하

였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (25% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 (L)-N-3차-부톡시카르보닐호모세린 메틸 에스테르 (7.8 g, 80% 두 단계)를 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3) 5.32 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 4.09 (t, $J = 10$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 1.61 (s, 9 H).

3. (L)-2- 3차-부톡시카르보닐아미노-4-브로모부티르산 메틸 에스테르

디클로로메탄 (20 mL) 중의 (L)-N-3차-부톡시카르보닐호모세린 메틸 에스테르 (1.2 g, 5.14 mmol) 및 카르보테트라브로마이드 (2.52 g, 7.71 mmol) 용액을 디클로로메탄 (15 mL) 중의 트리페닐포스핀 (1.34 g, 5.14 mmol)의 제 2 용액으로 처리하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후에 용액을 헵탄 (50 mL)으로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하고 헵탄, 5% NaHCO_3 , NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 (L)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-브로모부티르산 메틸 에스테르를 백색 고형물 (1.19 g, 78%)로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 5.10 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.44 (t, $J = 13$ Hz, 2 H), 2.40 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H).

4. 4-(4'-브로모비페닐-4-일옥시)-2-3차-부톡시카르보닐아미노부티르산 메틸 에스테르



DMF (10 mL) 중의 4'-브로모비페닐-4-올 (883 mg, 3.55 mmol) 용액을 NaH (148 mg, 3.72 mmol)로 처리하였다. 10분 동안 교반시킨 후에 (L)-4-브로모-2-3차-부톡시카르보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르 (1 g, 3.38 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 교반하였다. 완료된 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, NH_4Cl 포화 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 4-(4'-브로모비페닐-4-일옥시)-2-3차-부톡시카르보닐아미노부티르산 메틸 에스테르를 백색 고형물 (0.79g, 50%)로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.50 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5.28 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.08 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H). LCMS, 466 ($\text{M}^+ + 1$).

5. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산 메틸 에스테르

톨루엔 (10 mL) 및 에탄올 (3 mL) 중의 4-(4'-브로모비페닐-4-일옥시)-2-3차-부톡시카르보닐아미노부티르산 메틸 에스테르 (464 mg, 1 mmol), 4-디벤조푸란보론산 (222 mg, 1.1 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 mg, 5% mol)의 용액을 용액이 투명해질 때까지 가열하고 후속하여 2M K_2CO_3 (1.5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유성 층을 NH_4Cl 포화 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산 메틸 에스테르를 백색 고형물 (374 mg, 69%)로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), 7.95 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.62 (m, 4 H), 7.43 (m, 3 H), 6.96 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 5.33 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.53 (m, 1H), 4.11 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H). LCMS 552 ($\text{M}^+ + 1$).

6. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산 메틸 에스테르 (280 mg, 0.51 mmol)의 용액을 0°C 로 냉각시키고 2 N KOH (1.25 mL)로 처리하였다. 1시간 동안 교반시

킨 후에 용액을 10% HCl (pH 2로)로 켄칭하고 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 유성 층을 분리한 후에, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산을 백색 고형물 (250 mg, 91%)로서 수득하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$), 8.15 (q, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.95 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.71 (m, 6 H), 7.49 (m, 3 H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 4.04 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.00 (m, H), 1.36 (s, 9 H). LCMS 538 ($\text{M}^+ + 1$).

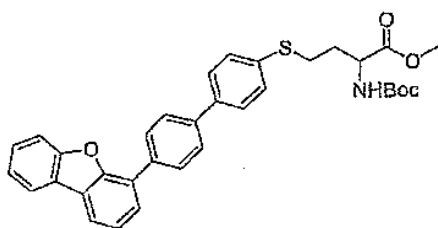
실시예 121

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산

1. 4-(4'-브로모페닐설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노부티르산 메틸 에스테르

DMF (15 mL) 중의 4-브로모벤젠티올 (670 mg, 3.55 mmol) 및 (L)-4-브로모-2-3차-부톡시카르보닐아미노-부티르산 메틸 에스테르 (1 g, 3.38 mmol) 용액을 0°C 로 냉각시키고 Cs_2CO_3 (1.2 g, 3.7 mmol)로 처리하였다. 첨가가 끝난 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 NH_4Cl 포화 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하였다. 생성된 용액을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하고 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 4-(4'-브로모페닐설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노부티르산 메틸 에스테르 (1.37g, 100 %)을 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.38 (d, $J = 12$ Hz, 2 H), 7.18 (d, $J = 12$ Hz, 2 H), 5.08 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.73(s, 3 H), 2.92 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.45 (s, 9 H).

2. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산 메틸 에스테르



톨루엔 (10 mL) 및 에탄올 (3 mL) 중의 4-(4'-브로모페닐설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노부티르산 메틸 에스테르 (404 mg, 1 mmol), (4-디벤조푸란-4-일-페닐) 보론산 (302 mg, 1.05 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 mg, 5% mol)의 용액을 용액이 투명해질 때까지 가열하고 후속하여 $2\text{M K}_2\text{CO}_3$ (1.5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하고 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유성 층을 NH_4Cl 포화 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제 (2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산 메틸 에스테르 (340 mg, 60%)를 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), 7.95 (m, 4 H), 7.75 (m, 2 H), 7.62 (m, 4 H), 7.41 (m, 5 H), 5.11 (d, $J = 12$ Hz, 1 H), 4.47 (m, 1 H), 3.78 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H). LCMS 569 ($\text{M}^+ + 1$).

3. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)부티르산 메틸 에스테르 (190 mg, 0.335 mmol)의 용액을 0°C 로 냉각시키고 2 N KOH (1.25 ml)로 처리하였다. 1시간 교반 후에 용액을 10% HCl (pH 2로)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(25mL)로 희석하였다. 유성 층을 분리한 후에 수성 층을 에틸 아세테이트(3×15mL)로 추출하고, 합쳐진 유성 층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산

파닐)-부티르산 (180 mg, 97%)을 옅은 색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (DMSO), 8.15 (dd, $J = 7, 12$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $J = 9$, 2 H), 7.69 (d $J = 9$ Hz, 4 H), 7.47 (m, 5 H), 7.23 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 1.37 (s, 9 H). LCMS 554 ($\text{M}^+ + 1$).

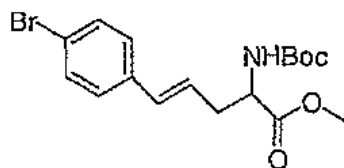
실시예 122

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산

1. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-펜텐산 메틸 에스테르

1,4-디옥산 (15 mL) 중의 디-3차-부틸 디카르보네이트 (11.4 g, 52.1 mmol) 용액을 0℃에서 1 N NaOH (55 mL) 중의 2-아미노-5-펜텐산 (5 g, 43.4 mmol)의 제 2 용액에 천천히 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후에, 용액을 5% HCl로 pH 2로 산성화하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유성 층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 DMF (50 mL) 중에 용해시키고 K_2CO_3 (7 g, 51 mmol)로 처리하였다. 15분 동안 교반시킨 후에 용액을 0℃로 냉각시키고 요오도메탄 (3.4 mL, 51 mmol)으로 처리하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 추가 4시간 동안 실온에서 교반하고, 여과하고 생성된 고형물을 에틸 아세테이트 (200 ml)로 세척하였다. 여과물을 5% HCl 수용액, NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(헵탄 중의 5% 에틸 아세테이트)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-펜텐산 메틸 에스테르 (9.03 g, 94%)를 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 5.73 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 4.38 (dd, $J = 6, 12$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.51 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

2. 5-(4-브로모페닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-펜텐산 메틸 에스테르



아세트니트릴 (2 mL) 중의 4-브로모요오도벤젠 (2.83g, 10 mmol), 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-펜텐산 메틸 에스테르 (2.52g, 11 mmol), 트리에틸아민 (1.55 mL, 11mmol) 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (90 mg, 4 mol%)가 충전된 밀봉 튜브를 질소로 탈기시키고, 밀봉하고 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 여과 (10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 5-(4-브로모페닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-펜텐산 메틸 에스테르 (2.61 g, 69%)를 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.40 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 6.38 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 6.06 (ddd, $J = 8, 8, 15$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.67 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

3. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산 메틸 에스테르

톨루엔 (10 mL) 및 에탄올 (2.5 ml) 중의 5-(4-브로모페닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-펜텐산 메틸 에스테르 (0.384g, 1.15 mmol), 4-(4-디벤조푸라닐)벤젠보론산 (0.302g, 1.05 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.052g, 5%mol)의 용액을 용액이 투명해질 때까지 가열하고 후속하여 2M K_2CO_3 (1.5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하였다. 유성 층을 2% HCl 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산 메틸 에스테르 (422 mg, 77%)를 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.98 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.66 (m, 4 H), 7.42 (m, 5 H), 6.53 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 6.14 (ddd, $J = 8, 8, 15$ Hz, 1 H), 5.11 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.72 (m, 2H), 1.52 (s, 9 H). LCMS 448 ($\text{M}^+ - 100$).

4. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산 메틸 에스테르 (0.2g, 0.365 mmol)를 0°C로 냉각시키고 2 N KOH (1.0 mL)로 처리하였다. 1시간 동안 실온에서 교반시킨 후에 10% HCl를 이용하여 pH 2로 산성화하고 25mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 분리된 후에, 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피의 정제 (디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산 (160 mg, 82%)을 백색 고형물로서 수득하였다. MP 180-182°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ 7.90 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.55 (m, 4 H), 7.32 (m, 5 H), 6.50 (d, J = 15 Hz, 1 H), 6.12 (ddd, J = 8, 8, 15 Hz, 1 H), 5.01 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.4 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H). LCMS 434 (M^+ -100).

실시예 123

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-펜탄산

1. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-펜탄산 메틸 에스테르

에틸 아세테이트 (15 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산 메틸 에스테르 (0.225 g, 0.5mmol) 및 10% Pd/C (25 mg, 5 mol%)의 용액을 1시간 동안 20 psi로 파르 장치에서 수소화시켰다. 반응이 완료된 후에, 용액을 여과하고 고형물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (5% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-펜탄산 메틸 에스테르 (222 mg, 98%)를 포움으로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ 7.98 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.63 (m, 4 H), 7.37 (m, 5 H), 5.01 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.38 (m, 1 R), 3.71 (s, 3 H), 2.72 (m, 2H), 1.80 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H). LCMS 450 (M^+ -100).

2. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-펜탄산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜탄산 메틸 에스테르 (250 mg, 0.454 mmol)을 0°C로 냉각시키고 2 N KOH (1.0 mL)로 추출하였다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후에, 용액을 10% HCl를 이용하여 pH 2로 산성화하고 25mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 분리한 후에, 이를 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 목적 생성물(210 mg, 87%)을 백색 고형물로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 9, 2 H), 7.62 (m, 4 H), 7.41 (m, 5 H), 5.01 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 2.72 (m, 2 H), 1.85 9m, 4 H), 1.47 (s, 9 H). LCMS 436 (M^+ -100).

실시예 124

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산

1. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-요오도페닐)-프로판산 메틸 에스테르

DMF (50 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-요오도페닐)-프로판산 (5.0 g, 12.8 mmol) 용액을 K_2CO_3 (2.2 g, 15.4 mmol)로 처리하였다. 15분 동안 교반한 후에 용액을 0°C로 냉각시키고 요오도메탄 (1.0 mL, 15.4 mmol)으로 처리하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 실온에서 교반하고, 생성된 고형물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 여과물을 5% HCl 수용액, NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(5% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물(5.74 g, 98%)을 오일로 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ 7.61 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 9, 2 H), 4.97 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.02 (ddd, J = 7, 7, 12 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

2. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산 메틸 에스테르

톨루엔 (25 mL) 및 에탄올 (6.0 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-요오도페닐)-프로판산 메틸 에스테르 (1.22 g, 3 mmol), 4-(4-디벤조푸라닐)벤젠보론산 (0.906g, 3.15 mmol) 및 Pd (PPh₃)₄ (160 mg, 5mol%)의 용액을 2 M K₂CO₃ (4.5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유성 층을 2% HCl 포화 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산 메틸 에스테르 (1.1g, 70%)를 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(CDC1₃), δ 7.98 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 9, 2 H), 7.66 (m, 4 H), 7.42 (m, 5 H), 5.04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.15 (m, 2 H), 1.57 (s, 9 H). LCMS 422 (M⁺ -100).

3. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-5 디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산 메틸 에스테르 (125 mg, 0.24 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 2 N KOH (1.0 mL)로 처리하였다. 1시간 동안 실온에서 교반시킨 후에, 용액을 10% HCl를 이용하여 pH 2로 산성화하고 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 수성 층을 분리한 후에, 이를 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산 (80 mg, 67%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (MC1₃), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 9, 2 H), 7.59 (m, 4 H), 7.41 (m, 5 H), 5.01 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.66 (m, 1. H), 3.30 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H). LCMS 408 (M⁺ - 100).

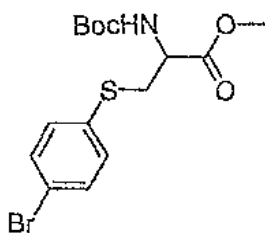
실시예 125

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산

1. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-메틸설포닐프로판산 메틸 에스테르

디클로로메탄 (50 mL) 중의 N-3차-부톡시카르보닐세린 (1.1 g, 5.0 mmol) 및 트리에틸아민 (0.84 mL, 6.0 mmol)을 0℃로 냉각시키고 메틸설포닐 클로라이드 (0.44 mL, 5.8 mmol)로 처리하였다. 추가 2시간 동안 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 2% HCl (20 mL)로 산성화하고 디클로로메탄 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유성 층을 NaHCO₃ 포화 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (5% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물 (1.25 g, 84%)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (CDC1₃), 5.71 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.56 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H).

2. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-브로모페닐설파닐)-프로판산 메틸 에스테르



DMF (10 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-메틸설포닐프로판산 메틸 에스테르 (0.86 g, 2.89 mmol) 및 4-브로모벤젠티올 (0.56 g, 2.89 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 Cs₂CO₃ (1.1 g, 3.2 mmol)로 처리하였다. 2시간 동안 실온에서 교반시킨 후에, 반응물을 5% HCl (15 mL)로 산성화하고 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 분리 후에, 수성

층을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 여과하고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(5% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물(857 mg, 76%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃), δ 7.40 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 9, 2 H), 5.30 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.56 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.35 (ddd, J = 7, 7, 12 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

3. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산 메틸 에스테르

톨루엔 (15 mL) 및 에탄올 (3.0 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-브로모페닐설파닐)-프로판산 메틸 에스테르 (0.55 g, 1.41 mmol), 4-(4-디벤조푸라닐)벤젠보론산 (0.44 g, 1.52mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.073 g, 5mol%)의 용액을 2 M K₂CO₃ (2.2 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유성 층을 2% HCl 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고 MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물(552 mg, 72%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃), δ 8.01 (d, J = 6 Hz, 2 H), 7.96 (da, J = 4 Hz, 8 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.66 (m, 4 H), 7.42 (m, 5 H), 5.41 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.45 (d, J = 4 Hz, 2 H), 1.57 (s, 9 H). LCMS 454 (M⁺ -100).

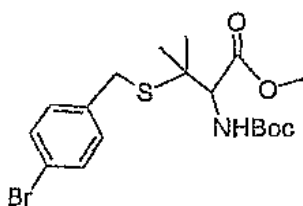
4. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산 메틸 에스테르 (0.150 g, 0.27 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 2 N KOH (1.0 mL)로 처리하였다. 1시간 동안 실온에서 교반시킨 후에 용액을 10% HCl을 이용하여 pH 2로 산성화하고 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 수성 층을 분리한 후에, 이를 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제(디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산 (110 mg, 75%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (CDCl₃), δ 8.18 (d, J = 7 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 1, 7 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.72 (m, 4 H), 7.51 (m, 3 H), 3.90 (m, 1 H), 3.48 (dd, J = 4, 12 Hz, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H). LCMS 440 (M⁺ -100).

실시예 126

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산

1. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-브로모페닐메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산 메틸 에스테르



CF₃CO₂H (19 mL) 및 CF₃SO₃H (1 mL) 중의 4-브로모벤질 알코올 (1.87 g, 10 mmol)의 용액을 펜실아민(1.49 g, 10 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 추가 4 시간 동안 교반시키고 농축하였다. 생성된 잔류물을 2 M NaOH (20 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, 1,4-디옥산 (10 mL) 중의 디-3차-부틸 디카르보네이트의 제 2용액으로 적가하는 방식으로 처리하였다. 16 시간 동안 교반시킨 후에, 3N HCl을 용액이 pH 2가 될 때까지 첨가하고 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유성 층을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 농축하였다. 남은 잔류물을 DMF (15 mL) 중에 용해시키고 K₂CO₃ (2 g, 14.4 mmol) 및 MeI (1 mL, 16 mmol)로 처리하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반시키고 여과하여 고형물을 제거하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 여과물을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제

(10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물 (2.5 g, 58%, 3 단계)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.43 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5.36 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.35 (dd, J = 9, 30 Hz, 1 H), 3.75 (m, 5 H), 1.36 (s, 9 H).

2. 2-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산 메틸 에스테르

톨루엔 (10 mL) 및 에탄올 (3.0 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4-브로모페닐메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산 메틸 에스테르 (0.432 g, 1 mmol), 4-(4-디벤조푸라닐)벤젠 보론산 (0.305 g, 1.05 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.052 g, 5 mol%)의 용액을 2 M K_2CO_3 (1.5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유성 층을 2% HCl 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속적으로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물 (430 mg, 72%)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 8.01 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.66 (m, 4 H), 7.42 (m, 5 H), 5.44 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 9 Hz, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H). LCMS 618 (M^+ + 23).

3. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산 메틸 에스테르 (0.250 g, 0.42 mmol)를 0°C로 냉각시키고 2 N KOH (1.0 mL)로 처리하였다. 1시간 동안 실온에서 교반시킨 후에, 용액을 10% HCl을 이용하여 pH 2로 산성화하고 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 수성층을 분리한 후에, 이를 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 목적 생성물 (160 mg, 66%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 8.01 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.66 (m, 4 H), 7.42 (m; 5 H), 5.44 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 9 Hz, 1 H), 3.90 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H). LCMS 6041 (M^+ + 23).

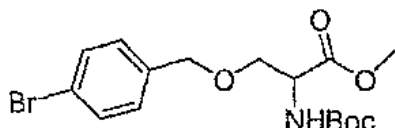
실시예 127

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메톡시)프로판산

1. 아지리딘-N-부톡시카르보닐-2-카르복실산 메틸 에스테르

THF (50 mL) 중의 아지리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.5 g, 15 mmol)의 용액을 Boc 무수물 (3.9 g, 18 mmol) 및 DMAP (100 mg)로 처리하였다. 16시간 동안 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 실리카겔의 짧은 패드를 통하여 여과시키고, 후속하여 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축하여 미정제 아지리딘-N-부톡시카르보닐-2-카르복실산 메틸 에스테르를 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), 3.77 (s, 3 H), 3.03 (dd, J = 3, 8 Hz, 1 H), 2.52 (dd, J = 1, 3 z, 1 H), 2.41 (dd, J = 18 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

2. 2-3차-부톡시카르보닐-3-(4-브로모펜-4-일메톡시)프로판산 메틸 에스테르



톨루엔 (15 mL) 중의 4-브로모페닐 알코올 (3.7 g, 20 mmol)의 용액을 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (150 μL)로 처리하였다. 15분 동안 교반시킨 후에, 아지리딘-N-3차-부톡시-카르보닐-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2 g, 10 mmol)를 첨가하고 교반을 16시간 지속하였다. 완료되면, 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, NaCl 포화 수용액으로 세척하고 MgSO_4 로 건조시

키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물 (1.2 g, 31%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 7.43 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 2 H), 5.36 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.47 (m, 3 H), 3.86 (dd, J = 1, 6 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 1, 6 Hz, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

3. 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-5 비펜-4-일메틸옥시)-프로판산 메틸 에스테르

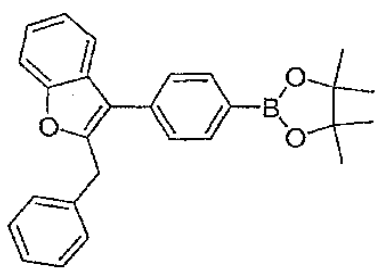
톨루엔 (10 mL) 및 에탄올 (3.0 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐-3-(4-브로모펜-4-일메톡시)프로판산 메틸 에스테르 (0.388 g, 1 mmol), 4-(4-디벤조푸라닐)벤젠보론산 (0.305 g, 1.05 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.052 g, 5%mol)의 용액을 2 M K_2CO_3 (1.5 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유성 층을 2% HCl 수용액 및 NaCl 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (2-10% 헵탄 중의 에틸 아세테이트)로 목적 생성물 (369 mg, 67%)을 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 8.01. (d, J =8 Hz, 2 H), 7.94. (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.78 (d, 8 Hz, 2 H), 7.65 (m, 4 H), 7.42 (m, 5 H), 5.44 (d, v 9 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J = 9, 21 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (dd, J =1, 6 Hz, 1 H), 3.78 (m, 4 H), 1.44 (s, 9 H). LCMS 574 (M^+ + 23).

4. 2-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸옥시)-프로판산

THF (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중의 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산 메틸 에스테르 (0.125g, 0.24 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고 2 N KOH (1.0 mL)로 처리하였다. 1시간 동안 실온에서 교반시킨 후에, 용액을 10% HCl을 이용하여 pH 2로 산성화하고 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 수성 층을 분리한 후에, 이를 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하고 합쳐진 유성 층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축하였다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 정제 (디클로로메탄 중의 2-5% 메탄올)로 목적 생성물 (80 mg, 67%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3), δ 8.01 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.66 (m, 4H), 7.42 (m, 5 H), 5.44 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.53 (m, 1 H), 4.02 (dd, J = 1, 6 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J = 1, 6 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H). LCMS 560 (M^+ + 23).

실시예 128

2-벤질-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)페닐]-벤조푸란



무수 DMSO (20 mL) 중의 비스-(피나콜레이트)디보론 (2.64 g, 10.41 mmol)의 용액을 무수 DMSO (20 mL) 중의, 공지된 트리플레이트, 트리플루오로메탄설폰산-4-(2-벤질벤조푸란-3-일)페닐 에스테르 (4.09 g, 9.47 mmol) 및 아세트산 칼륨 (3.71 g, 37.9 mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. [1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센]디클로로팔라듐(II)-DCM 복합체 (770 mg, 0.95 mmol)을 고형물로서 첨가하였고, 생성된 현탁액을 4 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 디에틸 에테르 (150 mL)로 희석하고 물 (2 x 50 mL), 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고 여과하여 진공에서 농축하였다. 10 % 에틸 아세테이트/헵탄을 용리제로 사용한 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의한 생성물의 정제로 표제 화합물을 백색 고형물 (2.96 g)로서 수득하였다.

실시예 129

상기 제시된 방법 및 공정에 따라 제조될 수 있는 화학식 I의 추가 화합물에는 하기 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 포함된다.

화합물 번호 화합물 명칭

1 S-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-6-플루오로-4-니트로비페닐-3-일]-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-시스테인;

2 S-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-시스테인;

3 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-시스테인;

4 3-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)설피닐)-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-알라닌;

5 3-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)설포닐)-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-알라닌;

6 N-벤조일-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

7 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(3-페닐프로파노일)-L-시스테인;

8 N-(1H-벤즈이미다졸-5-일카르보닐)-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

9 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-플루오로페닐)아세틸]-L-시스테인;

10 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(3-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;

11 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(페닐아세틸)-L-시스테인;

12 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(1H-인돌-5-일카르보닐)-L-시스테인;

13 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;

14 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(2-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;

15 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-히드록시페닐)아세틸]-L-시스테인;

16 N-아세틸-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

17 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-메톡시페닐)아세틸]-L-시스테인;

18 N-[(4-아미노페닐)아세틸]-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

19 N-(3차-부톡시카르보닐)-S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

20 N-(3차-부톡시카르보닐)-3-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)설피닐)-L-알라닌;

21 3-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)설피닐)-N-(페닐아세틸)-L-알라닌;

22 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-L-시스테인;

23 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-메틸-3-니트로페닐)설포닐]-L-시스테인;

24 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(메톡시카르보닐)-L-시스테인;

- 25 S-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(이소부톡시카르보닐)-L-시스테인;
- 26 S-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(모르폴린-4-일카르보닐)-L-시스테인;
- 27 S-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸}-N-[(디메틸아미노)카르보닐]-L-시스테인;
- 28 S-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸}-N-[(벤질옥시)카르보닐]-L-시스테인;
- 29 N-(3차-부톡시카르보닐)-3-({4-[(1H-인돌-1-일아세틸)아미노]벤질}설폰일)-D-알라닌;
- 30 3-{[4-({[5-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일]아세틸}아미노)벤질]설폰일}-N-(3차-부톡시카르보닐)-D-알라닌;
- 31 S-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(메톡시카르보닐)-L-시스테인;
- 32 S-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(이소부톡시카르보닐)-L-시스테인;
- 33 S-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(모르폴린-4-일카르보닐)-L-시스테인;
- 34 메틸 S-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(페닐아세틸)-L-시스테인레이트;
- 35 메틸 S-{[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(3-페닐프로파노일)-L-시스테인레이트;
- 36 S-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}-N-[(3-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;
- 37 S-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}-N-(페닐아세틸)-L-시스테인;
- 38 N-[(디메틸아미노)카르보닐]-S-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}-L-시스테인;
- 39 3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[(피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로피온산;
- 40 N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{{[4'-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]설폰일}-L-알라닌;
- 41 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산;
- 42 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메탄설폰일)-프로피온산;
- 43 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산;
- 44 N-[(벤질옥시)카르보닐]-S-{[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}-L-시스테인;
- 45 N-(3차-부톡시카르보닐)-S-[[4'-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-L-시스테인;
- 46 N-(3차-부톡시카르보닐)-S-[[4'-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 47 N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{{[4'-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]설파닐}알라닌;
- 48 N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{{[4'-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]설폰일}알라닌;
- 49 N-(3차-부톡시카르보닐)-O-[[4'-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]세린;
- 50 N-(3차-부톡시카르보닐)-5-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)노르발린;
- 51 (4E)-2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-5-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)펜트-4-엔산;

- 52 N-(3차-부톡시카르보닐)-S-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)호모시스테인;
- 53 2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)설폰일]부탄산;
- 54 N-(3차-부톡시카르보닐)-O-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)호모세린;
- 55 N-(3차-부톡시카르보닐)-S-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)시스테인;
- 56 N-(3차-부톡시카르보닐)-3-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오}발린;
- 57 N-(3차-부톡시카르보닐)-3-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오}발린;
- 58 N-(3차-부톡시카르보닐)-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 59 5-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(3,3-디메틸부타노일)시스테인;
- 60 N-[(3차-부틸아미노)카르보닐]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 61 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 62 N-[아미노(이미노)메틸]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 63 N-(Z)-[(3차-부톡시카르보닐)아미노][(3차-부톡시카르보닐)이미노]메틸}-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 64 N-벤조일-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일-비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 65 2-[(2-[(4-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오)-1-카르복시에틸]아미노]카르보닐)벤조산;
- 66 4-[[[1-카르복시-2-[[[4'-(4-디벤조푸라닐)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸]티오]에틸]아미노]카르보닐]-벤조산;
- 67 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-1-일비페닐-4-일)메틸]-N-(4-니트로벤조일)시스테인;
- 68 N-(4-시아노벤조일)-S-[(4-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 69 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(4-플루오로벤조일)시스테인;
- 70 5-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(2,4-디플루오로벤조일)시스테인;
- 71 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(2,4,6-트리플루오로벤조일)시스테인;
- 72 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조일]시스테인;
- 73 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조일]시스테인;
- 74 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-1-일비페닐-4-일)메틸]-N-(4-메톡시벤조일)시스테인;
- 75 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(피리딘-3-일카르보닐)시스테인;
- 76 N-페닐글리실-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 77 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}시스테인;

- 78 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[(4-플루오로페닐)아세틸]시스테인;
- 79 N-[(1-아세틸-5-히드록시피롤리딘-3-일)카르보닐]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 80 N-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)카르보닐]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;
- 81 S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐]시스테인;
- 82 4-[(2-{[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오}-1-카르복시에틸)아미노]-4-옥소부탄산;
- 83 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-3-일설파닐)-프로피온산;
- 84 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-3-플루오로-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산;
- 85 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(4,6-디페닐-피리미딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산;
- 86 3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-프로피온산
- 87 3-(2-아세틸-[1,1';4',1'']티페닐-4"-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산;
- 88 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(2-메톡시-[1,1';4',1'']티페닐-4"-일메틸설파닐)-프로피온산;
- 89 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조티오펜-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산;
- 90 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(6-디벤조푸란-4-일-피리딘-3-일)-벤질설파닐]-프로피온산;
- 91 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(2-디벤조푸란-4-일-티아졸-5-일)-벤질설파닐]-프로피온산;
- 92 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(5-디벤조푸란-4-일-6-메틸-피리딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산
- 93 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산;
- 94 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산;
- 95 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산 메틸 에스테르;
- 96 2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산;
- 97 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-5-펜텐산;
- 98 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-5-펜텐산 메틸 에스테르;
- 99 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-5-펜텐산;
- 100 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-펜탄산;
- 101 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-펜탄산 메틸 에스테르;
- 102 2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-펜탄산;
- 103 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-프로판산;
- 104 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일)-프로판산 메틸 에스테르;

105 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일)-프로판산;

106 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일설파닐)-프로판산;

107 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일설파닐)-프로판산 메틸 에스테르;

108 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일설파닐)-프로판산;

109 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산;

110 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산 메틸 에스테르;

111 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일메톡시)프로판산;

112 2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일메틸옥시)-프로판산 메틸 에스테르;

113 2-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비헨-4-일메틸옥시)-프로판산;

114 2-벤질-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)페닐]-벤조푸란.

실시예 130

PTP-1B 활성 측정 방법

시험 화합물들을 포스포티로실 도데카펩티드 TRDI(P)YETD(P)Y(P)YRK를 이용한 재조합 인간 PTP1B에 대한 이들의 시험관내 억제 활성에 대해 평가하였다. 이는 기질의 공급원으로서 1146번, 1150번, 및 1151번 티로신 잔기 상에서 인산화된 1142번-1153번의 인슐린 수용체 키나아제 조절 도메인; IR-트리포스포펩티드에 해당한다. 효소 반응 진행을 말라카이트 그린에 의해 검출되는 무기 인산의 방출을 통해 모니터링하였다-포스포펩티드에 대한 암모늄 몰리브데이트 방법.

본 발명의 바람직한 화합물들은 10 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 보였고, 본 발명의 보다 바람직한 화합물들은 1 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 보였다. 특히 바람직한 화합물들은 300nm 미만의 IC₅₀ 값을 보였다.

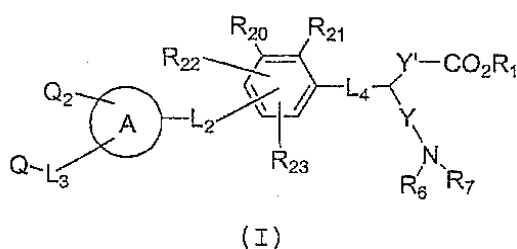
본원에 개시된 모든 참조문헌은 본원에 어떠한 목적으로도 참조로 통합된다.

본 발명 및 이를 제조하고 사용하는 방식 및 공정은 이제 완전하고 명료하고 간결하고 명확한 용어로 기재되어 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 이를 제조하고 사용할 수 있도록 하였다. 상기는 본 발명의 바람직한 구체예를 기재하고 있고, 본 발명의 정신 또는 범위로 부터 벗어남 없이 변형될 수 있는 것으로 이해된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, R_1 은 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 또는 C_3-C_6 알케닐이고;

R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, 또는 아미노, 모노 또는 디알킬아미노, $-NH$ 아릴, $-N(C_1-C_6)$ 알킬)아릴, 및 CO_2H 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_8)알카노일, 아릴 (C_1-C_6)알카노일, (C_1-C_6)알콕시카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=N-C(O)C_1-C_6)$ 알콕시)NH- $C(O)C_1-C_6$ 알콕시, 또는 $-SO_2$ -아릴이고, 여기에서 상기 각각의 시클릭 부분은 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , OH, CO_2H , CN, C_2-C_6 알카노일, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 할로알킬 또는 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_8 는 H, (C_1-C_6)알킬, 아릴(C_1-C_6)알킬, 아릴(C_1-C_6)알카노일이고, 여기에서, 아릴기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로젠, NO_2 , C_1-C_4 할로알킬, 또는 C_1-C_4 할로알콕시로 치환되거나 치환되지 않으며;

R_{20} , R_{21} , R_{22} , 및 R_{23} 는 독립적으로 H, 아릴알콕시, 아릴알킬, 할로젠, 알킬, OH, 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, NH-아릴, $N(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, $-NHSO_2$ -아릴, $-N(C_1-C_4)$ 알킬)SO₂아릴이고, 상기 아릴기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, OH, NO_2 , C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L_2 는 결합, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-O-, $-N(R_8)C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)N(R_8)$ -이고;

L_3 은 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C_2-C_6$ 알케닐-, $-C(O)-$, (C_1-C_4) 알킬-O-, $-C(O)NH-$, 또는 $-NEC(O)-$ 이고;

L_4 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬-, (C_1-C_4) 알킬- $S(O)_u-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-C_2-C_6$ 알케닐-, $-C_1-C_6$ 알킬-O- C_1-C_6 알킬-, $-O-C_1-O_6$ 알킬-, 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-O-이고; 여기에서, u 는 0, 1, 또는 2이고;

A 고리는 페닐, 나프틸, 이소인돌릴, 인돌릴, 피리딜, 티아졸릴, 피리미딜, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 1H-인다졸릴이고, 이들 각각은 독립적으로, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q는 -헤테로아릴- (C_1-C_4) 알킬-아릴, -아릴- (C_1-C_4) 알킬-헤테로아릴, 헤테로아릴, 또는 아릴이고, 이들 각각은 독립적으로 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_6 알카노일, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 페닐, C_1-C_6 알카노일인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q_2 는 H 또는 아릴이고, 여기에서 아릴은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 할로젠인 1, 2, 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Y 및 Y' 는 독립적으로 결합 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

R_6 및 R_7 가 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 또는 독립적으로 아미노, 모노 또는 디알킬아미노, $-NH$ 페닐, $-N(C_1-C_6$ 알킬)아릴, 및 CO_2H 로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알카노일, 페닐(C_1-C_6)알카노일, (C_1-C_6)알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 피리딜, 피리미딜, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 피리딜카르보닐, 피라졸릴카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=N-C(O)C_1-C_4$ 알콕시)NH- $C(O)C_1-C_4$ 알콕시, $-SO_2$ -페닐, 또는 $-SO_2$ -나프틸이고, 여기에서, 상기 각각의 시클릭 부분은 독립적으로 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , OH, CO_2H , CN, C_1-C_6 알카노일, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, C_1-C_4 할로알킬 또는 C_1-C_4 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q가 -벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, -피리딜-(C_1-C_4)알킬-페닐, -디벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, 인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐, 벤조[b]티에닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, -페닐-(C_1-C_4)알킬-벤조푸라닐, 인돌릴, 페닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디벤조티에닐, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이고, 이들 각각은 독립적으로 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 페닐 또는 C_1-C_6 알카노일인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

Q_2 가 H 또는 페닐인 화합물.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

R_1 가 H, C_1-C_6 알킬, 벤질, 또는 알틸이고;

R_{20} , R_{21} , R_{22} 및 R_{23} 이 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, NH-아릴, $N(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, $-NHSO_2$ -페닐, $-N(C_1-C_4$ 알킬) SO_2 페닐로부터 선택되며, 여기에서, 페닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

A 고리가 페닐, 나프틸, 피리딜, 티아졸릴, 피리미딜, 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 1H-인다졸릴이고, 이들 각각은 독립적으로, 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 할로알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 1, 2, 3, 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며;

L_2 가 결합, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-O-, $-N(R_8)C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)N(R_8)-$ 이고, 여기에서 R_8 이 H, (C_1-C_6)알킬, 페닐(C_1-C_6)알킬, 페닐(C_1-C_6)알카노일이고, 페닐기는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로젠, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, 또는 C_1-C_2 할로알콕시로 치환되거나 치환되지 않으며;

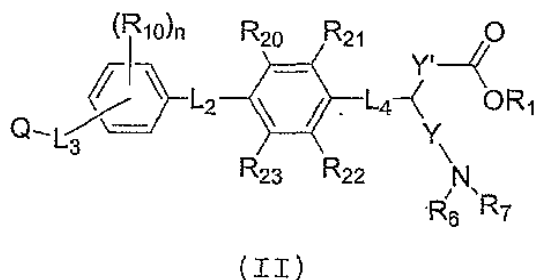
L_3 는 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, $-(C_1-C_4)$ 알킬-, 또는 C(O)인 화합물.

청구항 4.

제 3항에 있어서, A 고리가 이소인돌릴, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 1H-인다졸릴이고, 이들 각각이 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 5.

제 3항에 있어서, 하기 화학식(II)의 화합물인 화합물:



상기 식에서,

n이 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R₁₀이 독립적으로 H, 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 할로알킬, C₁-C₄ 할로알콕시, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, 또는 N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬이고;

Q는 -벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, -피리딜-(C₁-C₄)알킬-페닐, -디벤조푸라닐-(C₁-C₄)알킬-페닐, 인돌릴-(C₁-C₄)알킬-페닐, -페닐-(C₁-C₄)알킬-벤조푸라닐, 인돌릴, 페닐, 인돌리닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C₁-C₆ 알콕시카르보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, C₁-C₂ 할로알킬, C₁-C₂ 할로알콕시, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 6.

제 5항에 있어서,

R₁ 이 H, C₁-C₄ 알킬, 또는 벤질이고,

R₆ 및 R₇이 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, 페닐(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알카노일, 페닐(C₁-C₆)알카노일, (C₁-C₆)알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 티오모르폴리닐카르보닐, 티오모르폴리닐 S,S 디옥사이드-카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 피리딜카르보닐, 피라졸릴카르보닐, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)알킬, -C(O)N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, 또는 -SO₂-페닐이고, 여기에서 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)알킬, N(C₁-C₆)알킬(C₁-C₆)알킬, C₁-C₂ 할로알킬 또는 C₁-C₂ 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 7.

제 6항에 있어서,

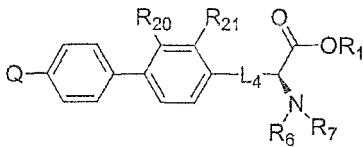
L_2 가 결합, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬-, $-(C_1-C_6)$ 알킬-O-, $-N(R_8)C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-(C_1-C_4)$ 알킬- $C(O)N(R_8)-$ 이고, 여기에서 R_8 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 벤질, 페닐-CO-이고, 페닐기는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 할로젠, NO_2 , CF_3 , 또는 OCF_3 로 치환되거나 치환되지 않으며;

L_3 가 결합, $-(C_1-C_4)$ 알킬-O-, $-O-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬-이고;

L_4 가 $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-S(O)_u-CH_2-$, 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬- $S(O)_u-CH_2-$ 이며, 여기에서 u 는 0, 1, 또는 2인 화합물.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 하기 화학식의 화합물:



청구항 9.

제 8항에 있어서, Q가 -벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, -디벤조푸라닐- (C_1-C_4) 알킬-페닐, 인돌릴, 페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, CF_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬 (C_1-C_6) 알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 10.

제 9항에 있어서,

R_1 이 H, 또는 C_1-C_6 알킬이며;

R_6 이 H이며,

R_{20} 및 R_{21} 중 적어도 하나가 H이며,

L_4 가 $-(C_1-C_4)$ 알킬-, $-S(O)_u-CH_2-$, 또는 $-CH_2-S(O)_u-CH_2-$ [여기서, u 는 0, 1, 또는 2임]인 화합물.

청구항 11.

제 10항에 있어서,

R_7 이 C_1-C_6 알킬, (C_2-C_6) 알카노일, (C_1-C_6) 알콕시카르보닐, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $-C(O)N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 화합물.

청구항 12.

제 10항에 있어서,

R_7 이 페닐(C_1-C_4)알킬, 페닐(C_1-C_6)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2$ -페닐이며, 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 13.

제 12항에 있어서,

Q가 -벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, 인돌릴, 페닐 또는 디벤조푸라닐이고, 이들 각각이 독립적으로 C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, CF_3 , OCF_3 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬인 화합물.

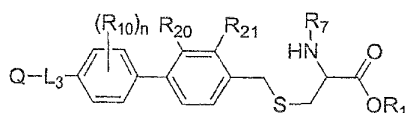
청구항 14.

제 13항에 있어서,

R_7 이 벤질, 페닐(C_1-C_4)알카노일, 벤질옥시카르보닐 또는 $-SO_2$ -페닐이며, 시클릭기가 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2 또는 3개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 15.

제 1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물:



상기 식에서,

R_{20} 및 R_{21} 은 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, NH-페닐, $N(C_1-C_4)$ 알킬-아릴, $-NHSO_2$ -페닐, 또는 $-N(C_1-C_4)$ 알킬(C_1-C_4)알킬로부터 선택되며, 여기서, 페닐기는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, OH, NO_2 , C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 16.

제 15항에 있어서,

R_1 이 H, C_1-C_6 알킬 또는 벤질이며,

R_7 은 페닐(C_1-C_4)알킬, 페닐(C_1-C_6)알카노일, 벤질옥시카르보닐, 벤즈이미다졸릴카르보닐, 벤조푸라닐카르보닐, 티아졸릴카르보닐, 인돌릴카르보닐, 모르폴리닐카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐, 피롤리디닐카르보닐, 또는 $-SO_2$ -페닐이며, 시클릭기는 독립적으로 할로젠, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, CF_3 또는 OCF_3 인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되거나 치환되지 않은 화합물.

청구항 17.

제 16항에 있어서,

L_3 가 결합, $-CH_2-$, 또는 $-(C_1-C_2)$ 알킬-O-이며,

Q가 -벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, -피리딜-(C_1-C_4)알킬-페닐, -디벤조푸라닐-(C_1-C_4)알킬-페닐, 인돌릴-(C_1-C_4)알킬-페닐, -페닐-(C_1-C_4)알킬-벤조푸라닐, 인돌릴, 페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 디벤조푸라닐이며, 이들 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로젠, C_1-C_2 할로알킬, C_1-C_2 할로알콕시, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬, 또는 페닐인 1, 2, 3, 4 또는 5개의 기로 치환되거나 치환되지 않으며,

R_{20} 및 R_{21} 은 독립적으로 H, 벤질옥시, 벤질, 할로젠, C_1-C_6 알킬, OH, C_1-C_6 알콕시, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ 알킬, 또는 $N(C_1-C_6)$ 알킬(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 화합물.

청구항 18.

제 1 항에 따른 약제학적으로 허용되는 양의 화합물을 당뇨병의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 19.

제 1항에 따른 화합물과, 약제학적으로 허용되는 용매, 담체, 애주번트 또는 부형제 중 하나 이상을 포함하는 약제 조성물.

청구항 20.

제 1항에 있어서,

S-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-6-플루오로-4-니트로비페닐-3-일]-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-시스테인;

S-[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)-3-니트로비페닐-4-일]-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-시스테인;

3-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)설퍼닐)-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-알라닌;

3-({[4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸}설퍼닐)-N-(3차-부톡시카르보닐)-L-알라닌;

N-벤조일-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(3-페닐프로파노일)-L-시스테인;

N-(1H-벤즈이미다졸-5-일카르보닐)-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-플루오로페닐)아세틸]-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(3-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(페닐아세틸)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(1H-인돌-5-일카르보닐)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(2-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-히드록시페닐)아세틸]-L-시스테인;

N-아세틸-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-메톡시페닐)아세틸]-L-시스테인;

N-[(4-아미노페닐)아세틸]-S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

N-(3차-부톡시카르보닐)-S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

N-(3차-부톡시카르보닐)-3-({[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}설퍼닐)-L-알라닌;

3-({[4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸}설퍼닐)-N-(페닐아세틸)-L-알라닌;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(4-메틸-3-니트로페닐)설퍼닐]-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(메톡시카르보닐)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(이소부톡시카르보닐)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(모르폴린-4-일카르보닐)-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(디메틸아미노)카르보닐]-L-시스테인;

S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(벤질옥시)카르보닐]-L-시스테인;

N-(3차-부톡시카르보닐)-3-({4-[(1H-인돌-1-일)아세틸]아미노}벤질)설퍼닐)-D-알라닌;

3-({4-({[5-(벤질옥시)-1H-인돌-1-일]아세틸}아미노}벤질)설퍼닐)-N-(3차-부톡시카르보닐)-D-알라닌;

S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(메톡시카르보닐)-L-시스테인;

S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(이소부톡시카르보닐)-L-시스테인;

S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(모르폴린-4-일카르보닐)-L-시스테인;

메틸 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(페닐아세틸)-L-시스테인네이트;

메틸 S-([4'-(2-벤질-1-벤조푸란-3-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(3-페닐프로파노일)-L-시스테인네이트;

S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-N-[(3-니트로페닐)아세틸]-L-시스테인;

S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-N-(페닐아세틸)-L-시스테인;

N-[(디메틸아미노)카르보닐]-S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-[(피리딘-3-카르보닐)-아미노]-프로피온산;

N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]설포닐}-L-알라닌;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메탄설포닐)-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산;

N-[(벤질옥시)카르보닐]-S-([4'-(1H-인돌-1-일)비페닐-4-일]메틸)-L-시스테인;

N-(3차-부톡시카르보닐)-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-L-시스테인;

N-(3차-부톡시카르보닐)-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]설포닐}알라닌;

N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]설포닐}알라닌;

N-(3차-부톡시카르보닐)-O-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]세린;

N-(3차-부톡시카르보닐)-5-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)노르발린;

(4E)-2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-5-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)펜트-4-엔산;

N-(3차-부톡시카르보닐)-S-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)호모시스테인;

2-[(3차-부톡시카르보닐)아미노]-4-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)설포닐]부탄산;

N-(3차-부톡시카르보닐)-O-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)호모세린;

N-(3차-부톡시카르보닐)-S-(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)시스테인;

N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오}발린;

N-(3차-부톡시카르보닐)-3-{[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오}발린;

N-(3차-부톡시카르보닐)-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

5-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(3,3-디메틸부타노일)시스테인;

N-[(3차-부틸아미노)카르보닐]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

N-[아미노(이미노)메틸]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

N-(Z)-[(3차-부톡시카르보닐)아미노][(3차-부톡시카르보닐)이미노]메틸-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

N-벤조일-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일-비페닐-4-일)메틸]시스테인;

2-[[2-[[[(4-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오]-1-카르복시에틸]아미노]카르보닐]벤조산;

4-[[[1-카르복시-2-[[[(4'-디벤조푸라닐)[1,1'-비페닐]-4-일]메틸]티오]에틸]아미노]카르보닐]-벤조산;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-1-일비페닐-4-일)메틸]-N-(4-니트로벤조일)시스테인;

N-(4-시아노벤조일)-S-[(4-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(4-플루오로벤조일)시스테인;

5-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(2,4-디플루오로벤조일)시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(2,4,6-트리플루오로벤조일)시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조일]시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤조일]시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-1-일비페닐-4-일)메틸]-N-(4-메톡시벤조일)시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-(피리딘-3-일카르보닐)시스테인;

N-페닐글리실-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]아세틸}시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[(4-플루오로페닐)아세틸]시스테인;

N-[(1-아세틸-5-히드록시피롤리딘-3-일)카르보닐]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

N-[(1-아세틸피롤리딘-3-일)카르보닐]-S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]시스테인;

S-[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]-N-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)카르보닐]시스테인;

4-[(2-[[[(4'-디벤조[b,d]푸란-4-일비페닐-4-일)메틸]티오]-1-카르복시에틸]아미노]-4-옥소부탄산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-3-일설파닐)-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-3-플루오로-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(4,6-디페닐-피리미딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산;

3-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-2-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-프로피온산

3-(2-아세틸-[1,1';4',1'']터페닐-4"-일메틸설파닐)-2-3차-부톡시카르보닐아미노-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(2-메톡시-[1,1';4',1'']터페닐-4"-일메틸설파닐)-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조티오펜-4-일-비페닐-4-일메틸설파닐)-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(6-디벤조푸란-4-일-피리딘-3-일)-벤질설파닐]-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(2-디벤조푸란-4-일-티아졸-5-일)-벤질설파닐]-프로피온산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-[4-(5-디벤조푸란-4-일-6-메틸-피리딘-2-일)-벤질설파닐]-프로피온산

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일옥시)부티르산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산 메틸 에스테르;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-4-(4'-디벤조푸란-4-일-비페닐-4-일설파닐)-부티르산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산 메틸 에스테르;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-5-펜텐산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-펜탄산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-펜탄산 메틸 에스테르;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-5-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-펜탄산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산 메틸 에스테르;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일)-프로판산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산 메틸 에스테르;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일설파닐)-프로판산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸설파닐)-3,3-디메틸프로판산 메틸 에스테르;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메톡시)프로판산;

2-3차-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸옥시)-프로판산 메틸 에스테르;

2-부톡시카르보닐아미노-3-(4'-디벤조푸란-4-일-비펜-4-일메틸옥시)-프로판산;

2-벤질-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)페닐]-벤조푸란 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.