

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0041702 (43) 공개일자 2012년05월02일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07C 233/45</i> (2006.01) <i>C07C 233/64</i> (2006.01) <i>A61K 31/165</i> (2006.01) <i>A61P 9/12</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-7031123 (22) 출원일자(국제) 2010년05월26일 심사청구일자 2011년12월27일 (85) 번역문제출일자 2011년12월27일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/057213 (87) 국제공개번호 WO 2010/136474 국제공개일자 2010년12월02일 (30) 우선권주장 61/181,753 2009년05월28일 미국(US) (뒷면에 계속)	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35 (72) 발명자 코폴라, 개리 마크 미국 07828 뉴저지주 버드 레이크 엘더스게이트 서클 18 이와키, 유키 미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치 인크. (뒷면에 계속) (74) 대리인 위혜숙, 양영준

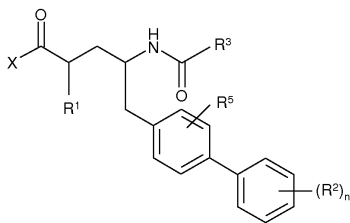
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **네프릴리신 억제제로서의 치환된 아미노부티르산 유도체**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며,

<화학식 I'>



상기 식에서 R^1 , R^2 , R^3 , X 및 n는 본원에서 정의된다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하는 방법 및 그의 치료 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 약리학적 활성제 및 제약 조성물의 조합물을 제공한다.

(72) 발명자

카르키, 라제쉬리 가네쉬

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리
서치 인크.

카와나미, 토시오

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리
서치 인크.

크산더, 개리 마이클

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리
서치 인크.

모기, 무네토

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리
서치 인크.

선, 로버트

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스
퀘어 100 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리
서치 인크.

(30) 우선권주장

61/263,141 2009년11월20일 미국(US)

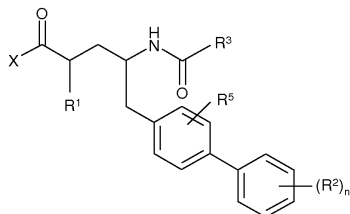
61/324,938 2010년04월16일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I'>



상기 식에서,

R¹은 C₁₋₇알킬이고;

각 경우에, R²는 독립적으로 C₁₋₇알킬, NO₂, CN, 할로, C₃₋₇시클로알킬, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로-C₁₋₇알킬, NR^bR^c, C₆₋₁₀아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R^b 및 R^c는 각 경우에, 독립적으로 H 또는 C₁₋₇알킬이고;

R³은 A¹C(O)X¹ 또는 A²-R⁴이고;

R⁴는 C₆₋₁₀아릴 또는 헤테로아릴이고, 이는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 히드록시, 히드록시-C₁₋₇알킬, NR^bR^c, 니트로, C₁₋₇알콕시, 할로, C₁₋₇알킬, 할로-C₁₋₇알킬, C₂₋₇알케닐, C₆₋₁₀아릴, 헤테로아릴, -C(O)C₁₋₇알킬, -NHS(O)₂-C₁₋₇알킬, -SO₂C₁₋₇알킬 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

R⁵는 H, 할로, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로, C₁₋₇알킬 또는 할로-C₁₋₇알킬이고;

X 및 X¹은 독립적으로 OH, -O-C₁₋₇알킬, -NR^bR^c, -NHS(O)₂-C₁₋₇알킬, -NHS(O)₂-벤질 또는 -O-C₆₋₁₀아릴이고; 여기서 알킬은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₆알킬 및 -C(O)N(C₁₋₆알킬)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

A¹은 결합이거나 또는 할로, O-아세테이트, C₁₋₇알킬 및 C₃₋₇시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 선형 C₁₋₄알킬렌이고; 여기서 2개의 같은자리 알킬은 임의로 조합되어 C₃₋₇시클로알킬을 형성할 수 있거나; 또는

A¹은 선형 또는 분지형 C₂₋₆알케닐렌이거나; 또는

A¹은 1개 이상의 탄소 원자(들)가 O, NR^a로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 선형 C₁₋₄알킬렌이고; A¹은 할로 및 C₁₋₇알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^a는 각 경우에, 독립적으로 H, C₁₋₇알킬 또는 CH₂C(O)OH이거나; 또는

A¹은 C₃₋₇시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 C₁₋₇알킬, C₃₋₇시클로알킬, 할로-C₁₋₇알킬, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로, NR^bR^c, OCH₂CO₂H 및 OCH₂C(O)NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

A^1 은 $-C_{1-4}$ 알킬렌- C_{6-10} -아릴-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로아릴- 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로시클릴-이고, 여기서 A^1 은 어느 한 방향으로 존재할 수 있고;

A^2 는 결합이거나 또는 할로, C_{1-7} 알콕시, 히드록시, 0-아세테이트 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-7} 알킬렌이고;

n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

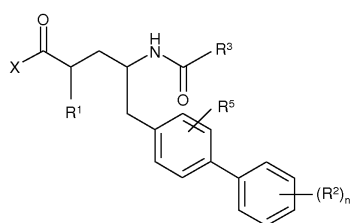
여기서 각각의 헤테로아릴은 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로부터 선택된 5-10개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리이고,

각각의 헤테로시클릴은 탄소 원자 및 1-5개의 헤테로원자로부터 선택된 4-7개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭의 포화 또는 부분 포화이지만 비-방향족인 모이어티이고, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 이 C_{1-7} 알킬이고;

각 경우에, R^2 가 독립적으로 C_{1-7} 알킬, NO_2 , CN, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로- C_{1-7} 알킬, $NR^b R^c$, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R^b 및 R^c 는 각 경우에 독립적으로 H 또는 C_{1-7} 알킬이고;

R^3 이 $A^1C(O)X^1$ 또는 A^2-R^4 이고;

R^4 가 C_{6-10} 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 히드록시, 히드록시- C_{1-7} 알킬, 니트로 C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, $-SO_2C_{1-7}$ 알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

R^5 가 H, 할로, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬 또는 할로- C_{1-7} 알킬이고;

X 및 X^1 이 독립적으로 OH, $-O-C_{1-7}$ 알킬 또는 $NR^b R^c$, $-O-C_{6-10}$ 아릴이고; 여기서 알킬은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $C(O)NH_2$, $C(O)NH-C_{1-6}$ 알킬 및 $C(O)N(C_{1-6}알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

A^1 이 결합이거나 또는 할로, 0-아세테이트, C_{1-7} 알킬 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 2개의 같은자리 알킬은 임의로 조합되어 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있거나; 또는

A^1 이 1개 이상의 탄소 원자(들)가 O, NR^a 로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 A^1 은 할로 및 C_{1-7} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^a 는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-7} 알킬 또는 $CH_2C(O)OH$ 이거나; 또는

A^1 이 C_{3-7} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, NR^bR^c , OCH_2CO_2H 및 $OCH_2C(O)NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는

A^1 이 - C_{1-4} 알킬렌- C_{6-10} -아릴-, - C_{1-4} 알킬렌-헤테로아릴- 또는 - C_{1-4} 알킬렌-헤테로시클릴-이고, 여기서 A^1 은 어느 한 방향으로 존재할 수 있고;

A^2 가 결합이거나 또는 할로, C_{1-7} 알콕시, 히드록시, O-아세테이트 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-7} 알킬렌이고;

n 이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

여기서 각각의 헤테로아릴은 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로부터 선택된 5-10개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리이고,

각각의 헤테로시클릴은 탄소 원자 및 1-5개의 헤테로원자로부터 선택된 4-7개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭의 포화 또는 부분 포화이지만 비-방향족인 모이어티이고, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 이 C_{1-7} 알킬이고;

각 경우에, R^2 가 독립적으로 C_{1-7} 알킬, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로- C_{1-7} 알킬, NR^bR^c , C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R^b 및 R^c 는, 각 경우에, 독립적으로 H 또는 C_{1-7} 알킬이고;

R^3 이 $A^1C(O)X^1$ 또는 A^2-R^4 이고;

R^4 가 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, -NHS(O)₂- C_{1-7} 알킬, -SO₂- C_{1-7} 알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

R^5 가 H이고;

X 및 X^1 이 독립적으로 OH, -O- C_{1-7} 알킬 또는 NR^bR^c 이고;

A^1 이 할로, O-아세테이트, C_{1-7} 알킬 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 2개의 같은자리 알킬은 임의로 조합되어 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있거나; 또는

A^1 이 1개 이상의 탄소 원자(들)가 O, NR^a 로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 A^1 은 할로 및 C_{1-7} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^a 는

각 경우에, 독립적으로 H, C₁₋₇알킬 또는 CH₂C(O)OH이거나; 또는

A¹이 C₃₋₇시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 C₁₋₇알킬, C₃₋₇시클로알킬, 할로-C₁₋₇알킬, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로, NR^bR^c, OCH₂CO₂H 및 OCH₂C(O)NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

A²가 결합이거나 또는 할로, C₁₋₇알콕시, 히드록시, O-아세테이트 및 C₃₋₇시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C₁₋₇알킬렌이고;

n이 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

여기서 각각의 헤테로아릴은 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로부터 선택된 5-10개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리이고,

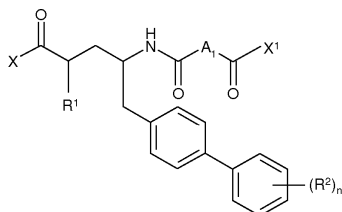
각각의 헤테로시클릴은 탄소 원자 및 1-5개의 헤테로원자로부터 선택된 4-7개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭의 포화 또는 부분 포화이지만 비-방향족인 모이어티이고, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택되는 것인,

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

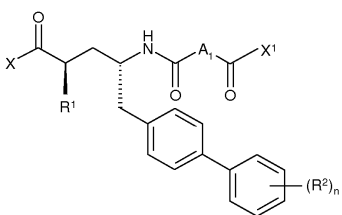
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 II 또는 IIA를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 II>



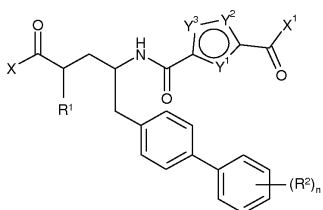
<화학식 IIA>



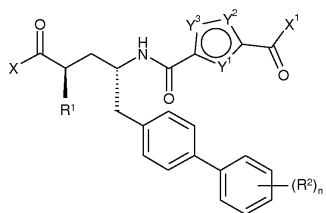
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 III 또는 IIIA를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 III>



<화학식 IIIA>

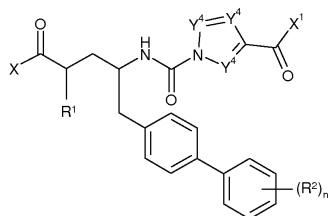


상기 식에서, Y^1 , Y^2 및 Y^3 은 독립적으로 N, NH, S, O 또는 CH이다.

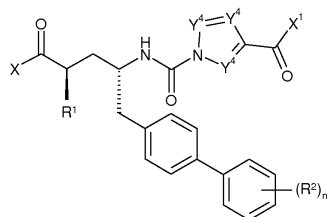
청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 IV 또는 IVA를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 IV>



<화학식 IVA>

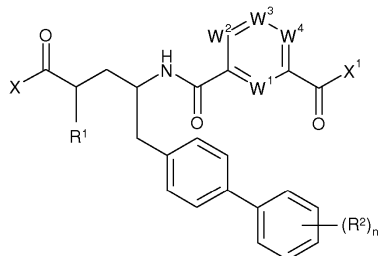


상기 식에서, 각각의 Y^4 는 독립적으로 N, S, O 또는 CH이다.

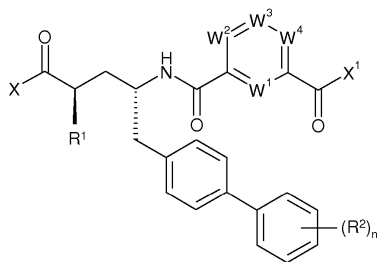
청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 V 또는 VA를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 V>



<화학식 VA>

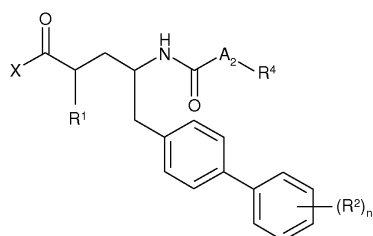


상기 식에서, W^1 , W^2 , W^3 및 W^4 는 독립적으로 N 또는 CR^e 이고, 여기서 각각의 R^e 는 독립적으로 H, C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, NR^bR^c , OCH_2CO_2H 및 $OCH_2C(O)NH_2$ 로부터 선택된다.

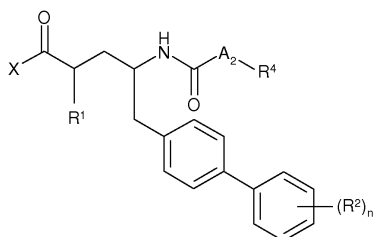
청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 VI 또는 VIA를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 VI>



<화학식 VIA>



상기 식에서, A^2 는 $(CH_2)_p$ 이고, p는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 9

제8항에 있어서, A^2 가 결합이고, R^4 가 옥사졸, 피롤, 피라졸, 이소옥사졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 옥사디아졸론, 티아졸, 이소티아졸, 티오펜, 이미다졸 및 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 고리 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 히드록시, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 할로, 할로- C_{1-7} 알킬 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 메틸이고, R^2 가 독립적으로 할로, C_{1-7} 알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, 히드록시 및 C_{1-7} 알콕시이고, n이 0, 1 또는 2이고, X 및 X^1 이 독립적으로 OH 또는 $-O-C_{1-7}$ 알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1 또는 2이고; R^2 가 메타-클로로이고, 다른 임의의 R^2 기가 할로, C_{1-7} 알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, 히드록시 및 C_{1-7} 알콕시인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 HMG-Co-A 리덕타제 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 칼슘 채널 차단제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 이노제, ApoA-I 모방제, 항당뇨병제, 비만-감소제, 알도스테론 수용체 차단제, 엔도텔린 수용체 차단제, 알도스테론 신타제 억제제, CETP 억제제 및 유형 5의 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제로부터 선택된 1종 이상의 치료 활성제를 포함하는 조합물.

청구항 14

중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성을 억제하는 것을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성을 억제하는 방법.

청구항 15

중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 장애 또는 질환을 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 장애 또는 질환이 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전, 신부전, 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병증, 신증후군, 사구체신염, 경피증, 사구체 경화증, 원발성 신질환의 단백뇨, 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막병증 및 말기 신질환 (ESRD), 내피 기능장애, 이완기 기능장애, 비후성 심근병증, 당뇨병성 심근병증, 심실상성 및 심실성 부정맥, 심방 세동 (AF), 심장 섬유증, 심방 조동, 유해한 혈관 재형성, 플라크 안정화, 심근경색 (MI), 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환 (PKD), 폐 동맥 고혈압, 신부전, 주기적 부종, 메니에르병, 고알도스테론 증 고칼슘뇨증, 복수, 녹내장, 월경 장애, 조기 진통, 자간전증, 자궁내막증, 생식 장애, 천식, 폐쇄성 수면 무호흡, 염증, 백혈병, 통증, 간질, 정동 장애, 우울증 및 정신병적 상태, 치매, 노인성 혼란, 비만 및 위장 장애, 상처 치유, 패혈성 쇼크, 위산 분비 기능장애, 고레닌혈증, 남성 섬유증, 재협착, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병성 합병증, 아테롬성동맥경화증, 남성 및 여성 성 기능장애로부터 선택된 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 장애 또는 질환을 치료하기 위한 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 19

제18항에 있어서, 장애 또는 질환이 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전, 신부전, 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병

증, 신증후군, 사구체신염, 경피증, 사구체 경화증, 원발성 신질환의 단백뇨, 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막병증 및 말기 신질환 (ESRD), 내피 기능장애, 이완기 기능장애, 비후성 심근병증, 당뇨병성 심근병증, 심실상성 및 심실성 부정맥, 심방 세동 (AF), 심장 섬유증, 심방 조동, 유해한 혈관 재형성, 플라크 안정화, 심근경색 (MI), 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환 (PKD), 폐 동맥 고혈압, 신부전, 주기적 부종, 메니에르병, 고알도스테론 증 고칼슘뇨증, 복수, 녹내장, 월경 장애, 조기 진통, 자간전증, 자궁내막증, 생식 장애, 천식, 폐쇄성 수면 무호흡, 염증, 백혈병, 통증, 간질, 정동 장애, 우울증 및 정신병적 상태, 치매, 노인성 혼란, 비만 및 위장 장애, 상처 치유, 폐혈성 쇼크, 위산 분비 기능장애, 고레닌혈증, 남성 섬유증, 재협착, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병성 합병증, 아테롬성동맥경화증, 남성 및 여성 성 기능장애로부터 선택된 것인 용도.

명세서

배경 기술

- [0001] 심방 나트륨이뇨 인자 (ANF)라고도 일컬어지는 내인성 심방 나트륨이뇨 펩티드 (ANP)는 포유동물에서 이뇨, 나트륨이뇨 및 혈관이완 기능을 갖는다. 천연 ANF 펩티드는, 특히, 또한 예를 들어 엔케팔린의 대사 불활성화의 원인이 되는 효소 중성 엔도펩티다제 (NEP) EC 3.4.24.11에 작용하는 것으로 인식되는 분해 효소에 의해 대사적으로 불활성화된다.
- [0002] 중성 엔도펩티다제 (EC 3.4.24.11; 엔케팔리나제; 아트리오펩티다제; NEP)는 소수성 잔기의 아미노 측쇄 상에서 다양한 펩티드 기질을 절단하는 아연-함유 메탈로프로테아제이다 (문헌 [Pharmacol Rev, Vol. 45, p. 87 (1993)] 참조). 이 효소에 대한 기질에는, 이들로 한정되지는 않지만, 심방 나트륨이뇨 펩티드 (ANP, 또한 ANF로도 공지됨), 뇌 나트륨이뇨 펩티드 (BNP), met- 및 leu-엔케팔린, 브라디키닌, 뉴로키닌 A, 엔도텔린-1 및 물질 P가 포함된다. ANP는 강력한 혈관이완 및 나트륨이뇨제이다 (문헌 [J Hypertens, Vol. 19, p. 1923 (2001)] 참조). 정상 대상체에서 ANP의 주입은 나트륨 분획 배설, 소변 유속 및 사구체 여과율의 증가를 비롯한 나트륨이뇨 작용 및 이뇨 작용의 재현가능한 현저한 향상을 유발한다 (문헌 [J Clin Pharmacol, Vol. 27, p. 927 (1987)] 참조). 그러나, ANP는 순환 반감기가 짧고, 신장 피질 막에서 NEP는 상기 펩티드의 분해를 유발하는 주요 효소인 것으로 밝혀진 바 있다 (문헌 [Peptides, Vol. 9, p. 173 (1988)] 참조). 따라서, NEP의 억제제 (중성 엔도펩티다제 억제제, NEPi)가 ANP의 혈장 수준을 증가시켜, 나트륨이뇨 효과 및 이뇨 효과를 유도할 것으로 예상된다.
- [0003] 이 효소는 소수성 아모니산 잔기의 아미노 측쇄 상의 펩티드 결합을 절단하는 등, 여러 생물활성 올리고펩티드의 분해와 관련이 있다. 대사된 펩티드에는 심방 나트륨이뇨 펩티드 (ANP), 볼베신, 브라디키닌, 칼시토닌 유전자-관련 펩티드, 엔도텔린, 엔케팔린, 네우로텐신, 물질 P 및 혈관활성 장 펩티드가 포함된다. 이들 펩티드 중 몇몇은 강력한 혈관확장 및 신경호르몬 기능, 이뇨 및 나트륨이뇨 활성을 갖거나, 또는 행동 효과를 매개한다.

발명의 내용

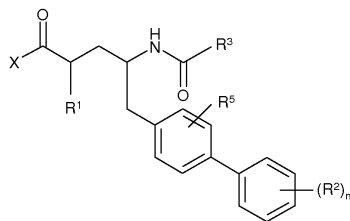
- [0004] 발명의 개요:
- [0005] 본 발명의 목적은 중성 엔도펩티다제 억제제, 예를 들어 포유동물에서의 ANF-분해 효소의 억제제로서 유용한 신규한 화합물을 제공하여, 덜 활성인 대사물로의 그의 분해를 억제함으로써 포유동물에서의 ANF의 이뇨, 나트륨이뇨 및 혈관확장 특성을 지속시키고 강화시키는 것이다.
- [0006] 따라서 본 발명의 화합물은 중성 엔도펩티다제 (NEP) EC 3.4.24.11의 억제에 반응을 보이는 상태 및 장애를 치료하는데 특히 유용하다.
- [0007] 따라서, 본 발명의 화합물은 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11을 억제함으로써, 생물활성 펩티드의 생물학적 효과를 강화시킬 수 있다. 따라서, 특히 화합물은 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전 (당뇨병성 또는 비-당뇨병성), 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병증, 신증후군, 사구체신염, 경피증, 사구체 경화증, 원발성 신질환의 단백뇨, 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막병증 및 말기 신질환 (ESRD), 내피 기능장애, 이완기 기능장애, 비후성 심근병증, 당뇨병성 심근병증, 심실상성 및 심실성 부정맥, 심방 세동 (AF), 심장 섬유증, 심방 조동, 유해한 혈관 재형성, 플라크 안정화, 심근경색 (MI), 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환 (PKD),

폐 동맥 고혈압, 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 주기적 부종, 메니에르병, 고알도스테론증 (원발성 및 속발성) 및 고칼슘뇨증, 복수를 비롯한 수많은 장애를 치료하는데 유용성을 갖는다. 또한, ANF의 효과를 강화시키는 그의 능력으로 인해, 상기 화합물은 녹내장을 치료하는데 있어서 유용성을 갖는다. 중성 엔도렙티다제 E.C.3.4.24.11을 억제하는 그의 능력으로 인한 추가의 결과로서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 월경 장애, 조기 진통, 자간전증, 자궁내막증, 및 생식 장애 (특히 남성 및 여성 불임, 다낭성 난소 증후군, 착상 실패)의 치료를 비롯한 다른 치료 영역에서 활성을 가질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 천식, 폐쇄성 수면 무호흡, 염증, 백혈병, 통증, 간질, 정동 장애, 예컨대 우울증 및 정신병적 상태, 예컨대 치매 및 노인성 혼란, 비만 및 위장 장애 (특히 설사 및 과민성 장 증후군), 상처 치유 (특히 당뇨병 및 정맥 궤양 및 욕창), 패혈성 쇼크, 위산 분비의 조절, 고레닌혈증의 치료, 남성 섬유증, 재협착, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병성 합병증 및 아테롬성동맥경화증, 남성 및 여성 성 기능장애를 치료할 것이다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 심혈관 장애를 치료하는데 유용하다.

[0008] 본 발명은 본원에서 기재하는 바와 같은 화합물, 그의 사용 방법 및 그의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 화합물의 예에는, 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 실시예의 화합물이 포함된다.

[0009] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며,

[0010] <화학식 I'>



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] R^1 은 C_{1-7} 알킬이고;

[0014] 각 경우에, R^2 는 독립적으로 C_{1-7} 알킬, NO_2 , CN, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로- C_{1-7} 알킬, $NR^b R^c$, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R^b 및 R^c 는 각 경우에, 독립적으로 H 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0015] R^3 은 $A^1C(O)X^1$ 또는 A^2-R^4 이고;

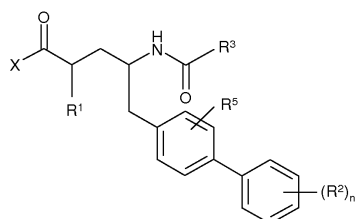
[0016] R^4 는 C_{6-10} 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 히드록시, 히드록시- C_{1-7} 알킬, $NR^b R^c$, 니트로, C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)C_{1-7}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-7}$ 알킬, $-SO_2C_{1-7}$ 알킬 및 벤질로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

[0017] R^5 는 H, 할로, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬 또는 할로- C_{1-7} 알킬이고;

[0018] X 및 X^1 은 독립적으로 OH, $-OC_{1-7}$ 알킬, $-NR^b R^c$, $-NHS(O)_2C_{1-7}$ 알킬, $-NHS(O)_2$ -벤질 또는 $-OC_{6-10}$ 아릴이고; 여기서 알킬은 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-6}$ 알킬 및 $-C(O)N(C_{1-6}알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0019] A^1 은 결합이거나 또는 할로, O-아세테이트, C_{1-7} 알킬 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 2개의 같은자리 알킬은 임의로 조합되어 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있거나; 또는

- [0020] A^1 은 선형 또는 분지형 C_{2-6} 알케닐렌이거나; 또는
- [0021] A^1 은 1개 이상의 탄소 원자(들)가 O, NR^a 로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; A^1 은 할로 및 C_{1-7} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^a 는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-7} 알킬 또는 $CH_2C(O)OH$ 이거나; 또는
- [0022] A^1 은 C_{3-7} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, NR^bR^c , OCH_2CO_2H 및 $OCH_2C(O)NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는
- [0023] A^1 은 $-C_{1-4}$ 알킬렌- C_{6-10} -아릴-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로아릴- 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로시클릴-이고, 여기서 A^1 은 어느 한 방향으로 존재할 수 있고;
- [0024] A^2 는 결합이거나 또는 할로, C_{1-7} 알콕시, 히드록시, O-아세테이트 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-7} 알킬렌이고;
- [0025] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0026] 여기서 각각의 헤테로아릴은 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로부터 선택된 5-10개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리이고,
- [0027] 각각의 헤테로시클릴은 탄소 원자 및 1-5개의 헤테로원자로부터 선택된 4-7개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭의 포화 또는 부분 포화이지만 비-방향족인 모이어티이고, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된다.
- [0028] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며,
- [0029] <화학식 I>



- [0030]
- [0031] 상기 식에서,
- [0032] R^1 은 C_{1-7} 알킬이고;
- [0033] 각 경우에, R^2 는 독립적으로 C_{1-7} 알킬, NO_2 , CN, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로- C_{1-7} 알킬, NR^bR^c , C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R^b 및 R^c 는 각 경우에 독립적으로 H 또는 C_{1-7} 알킬이고;
- [0034] R^3 은 $A^1C(O)X^1$ 또는 A^2-R^4 이고;
- [0035] R^4 는 C_{6-10} 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 히드록시, 히드록시- C_{1-7} 알킬, 니트로, C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, $-SO_2C_{1-7}$ 알킬 또는 벤질로 임의로 치환될 수 있고;

- [0036] R^5 는 H, 할로, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬 또는 할로- C_{1-7} 알킬이고;
- [0037] X 및 X^1 은 독립적으로 OH, $-O-C_{1-7}$ 알킬 또는 NR^bR^c , $-O-C_{6-10}$ 아릴이고; 여기서 알킬은 아틸, 헤테로아틸, 헤테로시클릴, $C(O)NH_2$, $C(O)NH-C_{1-6}$ 알킬 및 $C(O)N(C_{1-6}알킬)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;
- [0038] A^1 은 결합이거나 또는 할로, O-아세테이트, C_{1-7} 알킬 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 2개의 같은자리 알킬은 임의로 조합되어 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있거나; 또는
- [0039] A^1 은 1개 이상의 탄소 원자(들)가 O, NR^a 로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; A^1 은 할로 및 C_{1-7} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^a 는 각 경우에, 독립적으로 H, C_{1-7} 알킬 또는 $CH_2C(O)OH$ 이거나; 또는
- [0040] A^1 은 C_{3-7} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아틸이고, 여기서 페닐 및 헤테로아틸은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, NR^bR^c , OCH_2CO_2H 및 $OCH_2C(O)NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되거나; 또는
- [0041] A^1 은 $-C_{1-4}$ 알킬렌- C_{6-10} -아틸-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로아틸- 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로시클릴-이고, 여기서 A^1 은 어느 한 방향으로 존재할 수 있고;
- [0042] A^2 는 결합이거나 또는 할로, C_{1-7} 알콕시, 히드록시, O-아세테이트 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-7} 알킬렌이고;
- [0043] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;
- [0044] 여기서 각각의 헤테로아틸은 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로부터 선택된 5-10개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리이고,
- [0045] 각각의 헤테로시클릴은 탄소 원자 및 1-5개의 헤테로원자로부터 선택된 4-7개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭의 포화 또는 부분 포화이지만 비-방향족인 모이어티이고, 여기서 헤테로아틸 또는 헤테로시클릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 (NEP)의 억제에 반응을 보이는 장애 또는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 화학식 I-VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하여, 대상체에서 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 (NEP)의 억제에 반응을 보이는 장애 또는 질환을 치료하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 (NEP)의 억제에 반응을 보이는 장애 또는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하여 대상체를 치료하는 것을 포함하는, 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전 (당뇨병성 또는 비-당뇨병성), 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병증, 신증후군, 사구체신염, 경피증, 사구체 경화증, 원발성 신질환의 단백뇨, 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막병증 및 말기 신질환 (ESRD), 내피 기능장애, 이완기 기능장애, 비후성 심근병증, 당뇨병성 심근병증, 심실상성 및 심실성 부정맥, 심방 세동 (AF), 심장 섬유증, 심방 조동, 유해한 혈관 재형성, 플라크 안정화, 심근경색 (MI), 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환 (PKD), 폐 동맥 고혈압, 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 주기적 부종, 메니에르병, 고알도스테론증 (원발성 및 속발성) 및 고칼슘뇨증, 복수, 녹내장, 월경 장애, 조기 진통, 자간전증, 자궁내막증, 및 생식 장애 (특히 남성 및 여성 불임, 다낭성 난소 증후군, 착상 실패), 천식, 폐쇄성 수면 무호흡, 염증, 백혈병, 통증, 간질, 정동 장애, 예컨대 우울증 및 정신병적 상태, 예컨대 치매 및 노인성 혼란, 비만 및 위장 장

에 (특히 설사 및 과민성 장 증후군), 상처 치유 (특히 당뇨병 및 정맥 궤양 및 욕창), 패혈성 쇼크, 위산 분비 기능장애, 고레닌혈증, 남성 섬유증, 재협착, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병성 합병증 및 아테롬성동맥경화증, 남성 및 여성 성 기능장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I-VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I-VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 조합물, 및 1종 이상의 치료 활성제의 제약 조합물에 관한 것이다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11을 억제하는 것을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I-VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하여 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11을 억제하는 것을 포함하는, 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0051] **발명의 상세한 설명:**

[0052] 본 발명의 화합물

[0053] 화학식 I' 또는 I의 화합물에 대한 이하의 언급은 화학식 IB 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물에도 동일하게 적용된다.

[0054] 본 발명의 실시양태에 대한 이하의 언급은 실시양태가 존재하는 한, 화학식 I' 또는 I의 화합물 및 화학식 IB 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물에도 동일하게 적용된다.

[0055] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 개시된다. 각 실시양태에 명시된 특징을 다른 구체화된 특징과 조합하여 추가의 실시양태를 제공할 수 있음이 인식될 것이다.

[0056] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 I'의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서

[0057] R^1 은 C_{1-7} 알킬이고;

[0058] 각 경우에 R^2 는 독립적으로 C_{1-7} 알킬, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로- C_{1-7} 알킬, NR^bR^c , C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이고; 여기서 R^b 및 R^c 는 각 경우에, 독립적으로 H 또는 C_{1-7} 알킬이고;

[0059] R^3 은 $A^1C(O)X^1$ 또는 A^2-R^4 이고;

[0060] R^4 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이는 모노시클릭 또는 비시클릭일 수 있고, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, C_{1-7} 알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, $-NHS(O)_2-C_{1-7}$ 알킬, $-SO_2C_{1-7}$ 알킬 및 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고;

[0061] R^5 는 H이고;

[0062] X 및 X^1 은 독립적으로 OH, $-O-C_{1-7}$ 알킬 또는 NR^bR^c 이고;

[0063] A^1 은 할로, O-아세테이트, C_{1-7} 알킬 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 2개의 같은자리 알킬은 임의로 조합되어 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있거나; 또는

[0064] A^1 은 1개 이상의 탄소 원자(들)가 O, NR^a 로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; 여기서 A^1 은 할로 및 C_{1-7} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-7} 알킬 또는 $CH_2C(O)OH$ 이거나; 또는

[0065] A^1 은 C_{3-7} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클

로알킬, 할로-C₁₋₇알킬, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로, NR^bR^c, OCH₂CO₂H 및 OCH₂C(O)NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0066] A²는 결합이거나 또는 할로, C₁₋₇알콕시, 히드록시, 0-아세테이트 및 C₃₋₇시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 선형 또는 분지형 C₁₋₇알킬렌이고;

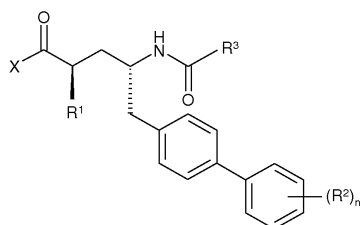
[0067] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0068] 여기서 각각의 헤테로아릴은 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로부터 선택된 5-10개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리이고,

[0069] 각각의 헤테로시클릴은 탄소 원자 및 1-5개의 헤테로원자로부터 선택된 4-7개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭의 포화 또는 부분 포화이지만 비-방향족인 모이어티이고, 여기서 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴의 각각의 헤테로원자는 독립적으로 O, N 및 S로부터 선택된다.

[0070] 화학식 I 또는 I'의 특정 화합물은 하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

[0071] <화학식 IA>

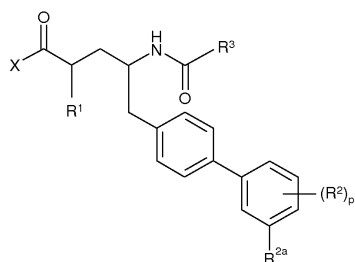


[0072]

[0073] 상기 식에서, X, R¹, R², R³ 및 n은 상기 화학식 I의 정의를 갖는다.

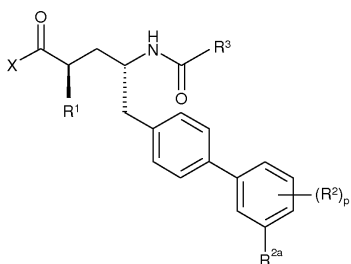
[0074] 화학식 I 또는 I'의 특정 화합물은 n이 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R²가 할로이고, 메타 위치에 부착되고, 다른 임의의 R²기가 독립적으로 C₁₋₇알킬, NO₂, CN, 할로, C₃₋₇시클로알킬, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로-C₁₋₇알킬, NR^bR^c, C₆₋₁₀아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴이다. 이러한 실시양태는 하기 화학식 IB 및 IC의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 설명되며,

[0075] <화학식 IB>



[0076]

[0077] <화학식 IC>

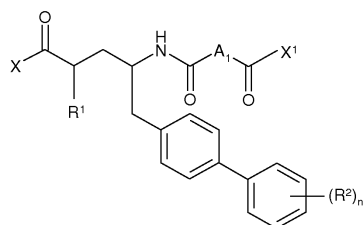


[0078]

[0079] 상기 식에서, X, R¹, R², R³은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖고; p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, R^{2a}는 할로이다.

[0080] 화학식 I 또는 I'의 특정 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

[0081] <화학식 II>

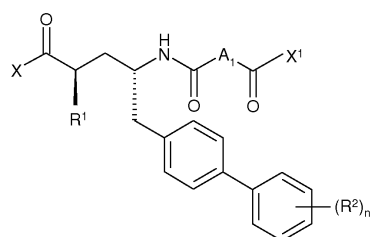


[0082]

[0083] 상기 식에서, X, X¹, A¹, R¹, R² 및 n은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖는다.

[0084] 화학식 I, I' 또는 II의 특정 화합물은 하기 화학식 IIA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

[0085] <화학식 IIA>

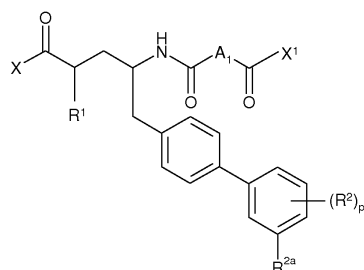


[0086]

[0087] 상기 식에서, X, X¹, A¹, R¹, R² 및 n은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖는다.

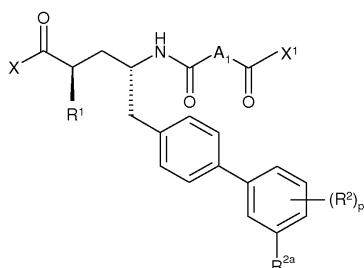
[0088] 화학식 I 또는 I'의 특정 화합물은 하기 화학식 IIB 및 IIC의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

[0089] <화학식 IIB>



[0090]

[0091] <화학식 IIC>

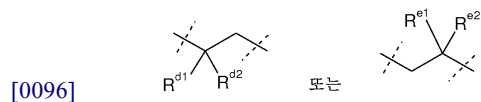


[0092]

[0093] 상기 식에서, X, X¹, A¹, R¹, R²은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖고; p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, R^{2a}는 할로이다.

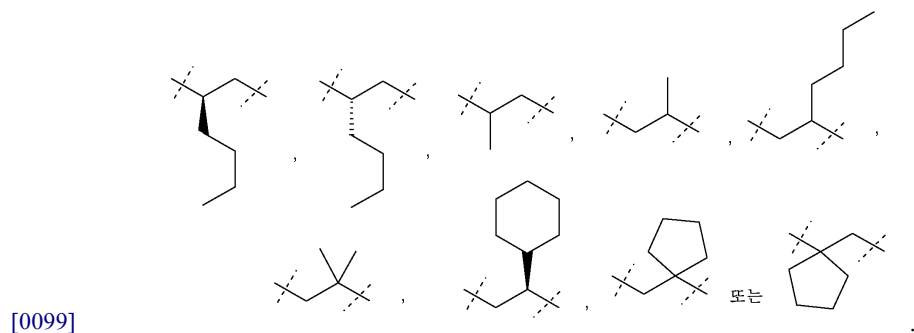
[0094] 또 다른 실시양태에서 본 발명은 A^1 이 할로, O-아세테이트, C_{1-7} 알킬 및 C_{3-7} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 선형 C_{1-4} 알킬렌인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 또는 본원에서 기재하는 임의의 부류 및 하위부류 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공하며; 여기서 2개의 같은자리 알킬은 임의로 조합되어 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있다.

[0095] 추가 실시양태는 A^1 이 하기 화학식을 갖는 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 또는 본원에서 기재하는 임의의 부류 및 하위부류 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

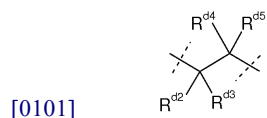


[0097] 상기 식에서, R^{d1} 및 R^{d2} 는 독립적으로 H, 할로, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{1-7} 알킬이고, R^{d1} 및 R^{d2} 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; 다르게는 R^{d1} 및 R^{d2} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있고;

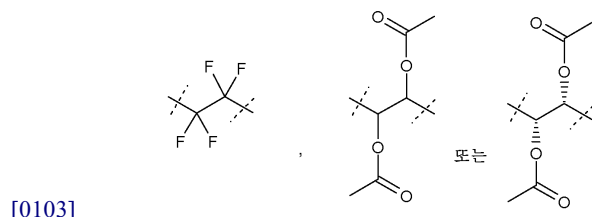
[0098] R^{e1} 및 R^{e2} 는 독립적으로 H, 할로, C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{1-7} 알킬이고, R^{e1} 및 R^{e2} 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고; 다르게는 R^{e1} 및 R^{e2} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C_{3-7} 시클로알킬을 형성할 수 있다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, A^1 은 다음 중 하나이다:



[0100] 또 다른 추가 실시양태는 A^1 이 하기 화학식을 갖는 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC, 또는 본원에서 기재하는 임의의 부류 및 하위부류 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

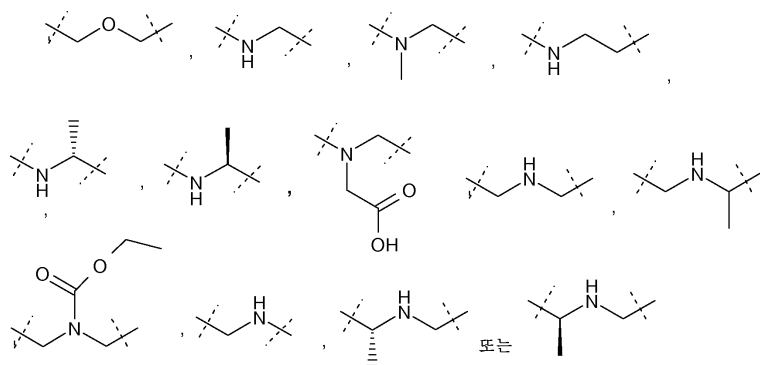


[0102] 상기 식에서, R^{d3} , R^{d4} , R^{d5} 및 R^{d6} 은 독립적으로 H, 할로, O-아세테이트 또는 C_{1-7} 알킬이고, R^{d3} , R^{d4} , R^{d5} 및 R^{d6} 중 적어도 하나는 H 이외의 것이다. 이러한 실시양태의 추가 측면에서, A^1 은 다음 중 하나이다:



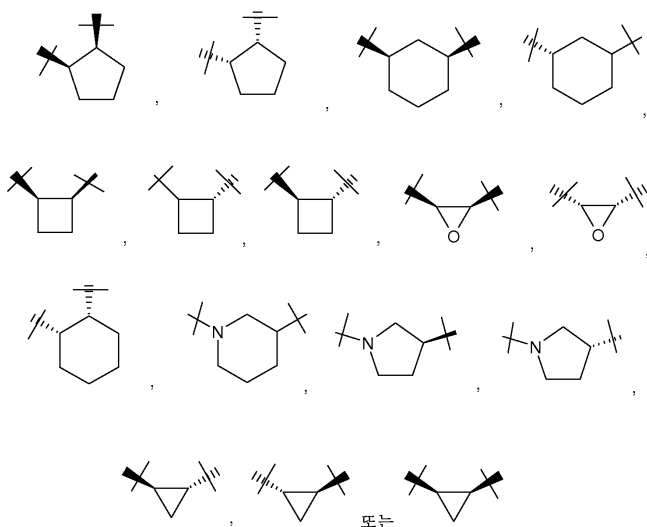
[0104] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 A^1 이 1개 이상의 탄소 원자(들)가 O, NR^a 로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 선형 C_{1-4} 알킬렌이고; A^1 이 할로 및 C_{1-7} 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고; R^a 가 각 경우에 독립적으로 H, C_{1-7} 알킬 또는 $CH_2C(O)OH$ 인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지

IIC, 또는 본원에서 기재하는 임의의 부류 및 하위부류 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 하나의 추가 실시양태는 A¹이 다음 중 하나인 화합식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물을 포함한다:



[0105]

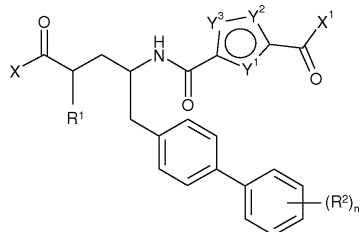
또 다른 실시양태에서, 본 발명은 A¹이 C₃₋₇시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 C₁₋₇알킬, C₃₋₇시클로알킬, 할로-C₁₋₇ 알킬, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로, NR^bR^c, OCH₂CO₂H 및 OCH₂C(O)NH₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC, 또는 본원에서 기재하는 임의의 부류 및 하위부류 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 본 발명은 A¹이 임의로 치환된 C₃₋₇ 시클로알킬 또는 임의로 치환된 헤테로시클릴인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 하나의 추가 실시양태는 A¹이 다음 중 하나인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.



[0107]

상기 실시양태의 특정 화합물은 A¹이 5-원 고리 헥테로아릴인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이러한 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 의해 설명되며,

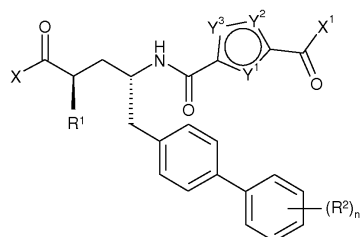
[0109] <화학식 III>



[0110]

[0111] 상기 식에서, X, X¹, R¹, R² 및 n은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖고, Y¹, Y² 및 Y³은 독립적으로 N, NH, S, O 또는 CH이며, 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 5-원 헤테로아릴 고리를 형성한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IIIA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로,

[0112] <화학식 IIIA>

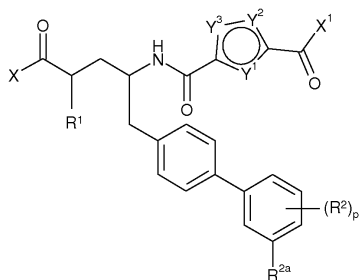


[0113]

[0114] 상기 식에서, X, X¹, R¹, R² 및 n은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖고, Y¹, Y² 및 Y³은 독립적으로 N, NH, S, O 또는 CH이며, 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 5-원 헤테로아릴 고리를 형성한다.

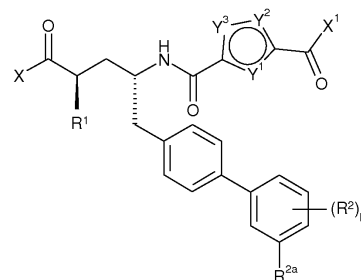
[0115] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 IIIB 또는 IIIC의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로,

[0116] <화학식 IIIB>



[0117]

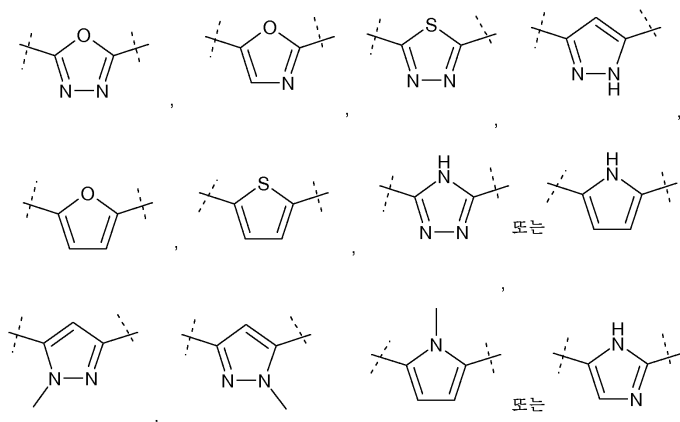
[0118] <화학식 IIIC>



[0119]

[0120] 상기 식에서, X, X¹, R¹, R²는 상기 화학식 I의 정의를 갖고, Y¹, Y² 및 Y³은 독립적으로 N, NH, S, O 또는 CH이며, 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하고, p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, R^{2ᵃ}는 할로이다.

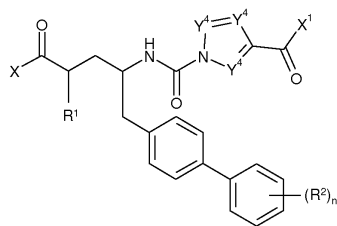
[0121] 추가 실시양태에서, 본 발명은 Y^1 , Y^2 및 Y^3 이 이들이 부착되어 있는 고리 원자와 함께 푸란, 티오펜, 피롤, 피라졸, 옥사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸 및 트리아졸로부터 선택된 5-원 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 III 내지 IIIC의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 하나의 추가 실시양태는 5-원 헤테로아릴이 다음 중 하나인 화학식 III의 화합물을 포함한다:



[0122]

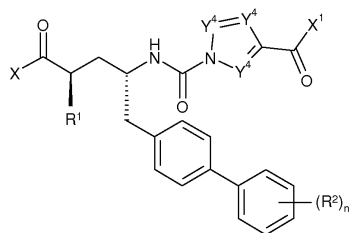
[0123] 상기 실시양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 A^1 이 질소 원자에 부착된 5-원 헤테로아릴인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 이러한 실시양태는 하기 화학식 IV 또는 IVA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 의해 설명되며,

[0124] <화학식 IV>



[0125]

[0126] <화학식 IVA>



[0127]

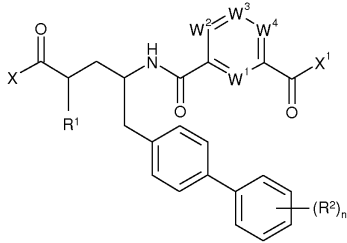
[0128] 상기 식에서, X , X^1 , R^1 , R^2 및 n 은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖고, 각각의 Y^4 는 독립적으로 N, S, O 또는 CH이다.

[0129] 추가 실시양태에서, 본 발명은 n 이 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^2 가 메타 위치의 할로이고, 다른 임의의 R^2 기가 독립적으로 C_{1-7} 알킬, NO_2 , CN, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로- C_{1-7} 알킬, NR^bR^c , C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인 화학식 IV 또는 IVA의 화합물에 관한 것이다.

[0130] 상기 실시양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 A^1 이 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 C_{1-7} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로- C_{1-7} 알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로, NR^bR^c , OCH_2CO_2H 및 $OCH_2C(O)NH_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 또는 본원에서 기재하는 임의의 부류 및 하위부류 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용

되는 염 또는 용매화물을 제공한다. 이러한 실시양태의 한 측면은 A¹이 아마이드 C(O)NH 모이어티 및 C(O)X¹ 모이어티에 파라 배열로 연결된 화학식 I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면은 A¹이 아마이드 C(O)NH 모이어티 및 C(O)X¹ 모이어티에 메타 배열로 연결된 화학식 I' 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이러한 실시양태의 화합물에는 하기 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 포함되며,

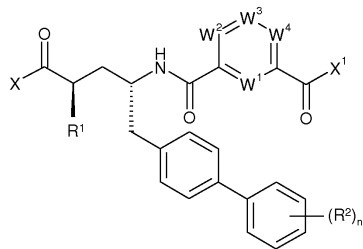
[0131] <화학식 V>



[0132] 상기 식에서, X, X¹, R¹, R² 및 n은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖고, W¹, W², W³ 및 W⁴는 독립적으로 N 또는 CR^e이고, 각각의 R^e는 독립적으로 H, C₁₋₇알킬, C₃₋₇시클로알킬, 할로-C₁₋₇알킬, 히드록시, C₁₋₇알콕시, 할로, NR^bR^c, OCH₂CO₂H 및 OCH₂C(O)NH₂로부터 선택된다.

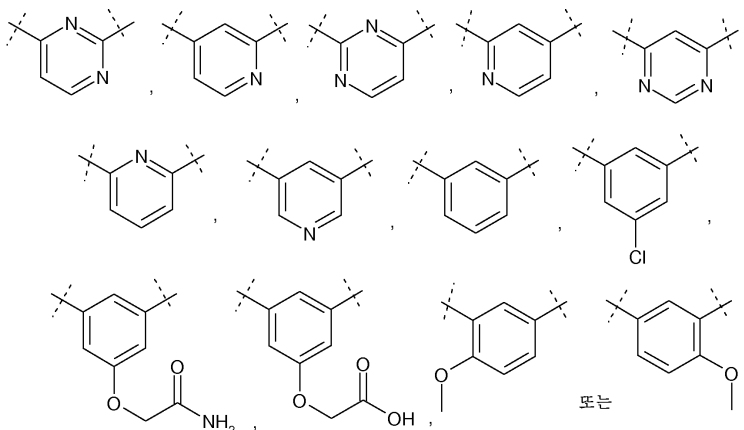
[0134] 추가 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로,

[0135] <화학식 VA>



[0136] 상기 식에서, X, X¹, R¹, R², W¹, W², W³ 및 W⁴ 및 n은 상기 화학식 I, I' 또는 V의 정의를 갖는다.

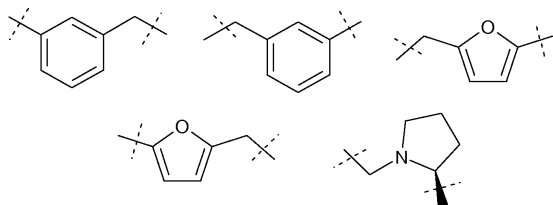
[0137] 이러한 실시양태의 한 측면에서, 본 발명은 A¹이 페닐, 피리딘 또는 피리미딘인 화학식 V 또는 VA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 한 추가 실시양태는 A¹이 다음 중 하나인 화학식 V 또는 VA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다:



[0139]

[0140] 상기 실시양태의 추가 측면에서, 본 발명은 n 이 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^2 가 메타 위치의 할로이고, 다른 임의의 R^2 기가 독립적으로 C_{1-7} 알킬, NO_2 , CN, 할로, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시, C_{1-7} 알콕시, 할로- C_{1-7} 알킬, NR^bR^c , C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴인 화학식 V 또는 VA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

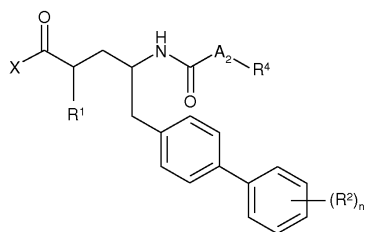
[0141] 상기 실시양태의 특정 화합물은 A^1 이 $-C_{1-4}$ 알킬렌- C_{6-10} -아릴-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로아릴- 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로시클릴-, $-C_{6-10}$ 아릴- C_{1-4} -알킬렌-, $-$ 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬렌 또는 $-$ 헤테로시클릴- C_{1-4} 알킬렌-인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, A^1 은 $-C_{1-4}$ 알킬렌- C_{6-10} -아릴-, $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로아릴- 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-헤테로시클릴-이고, 여기서 알킬렌 부분은 $C(O)NH$ 기에 부착되고, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴 모이어티는 $C(O)X^1$ 에 부착된다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, A^1 은 $-CH_2$ -페닐- 또는 $-$ 페닐- CH_2 -이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, A^1 은 $-CH_2$ -헤테로아릴 또는 $-$ 헤테로아릴- CH_2 -이다. 추가 실시양태에서, A^1 은 $-CH_2$ -헤테로시클릴 또는 $-$ 헤테로시클릴- CH_2 -이다. A^1 의 대표적인 예는 다음과 같다:



[0142]

[0143] 화학식 I 또는 I'의 특정 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며:

[0144] <화학식 VI>

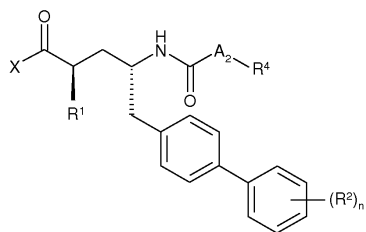


[0145]

[0146] 상기 식에서, X, A^2 , R^1 , R^2 , R^4 및 n 은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖는다.

[0147] 추가 실시양태는 하기 화학식 VIA의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

[0148] <화학식 VIA>

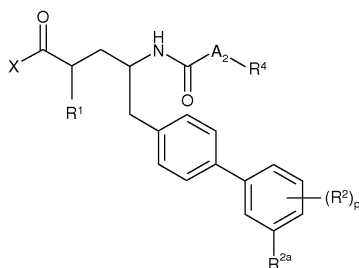


[0149]

[0150] 상기 식에서, X, A^2 , R^1 , R^2 , R^4 및 n 은 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖는다.

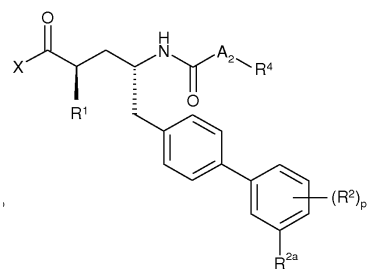
[0151] 화학식 VI 또는 VIA의 특정 화합물은 하기 화학식 VIB 및 VIC의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하며,

[0152] <화학식 VIB>



[0153]

[0154] <화학식 VIC>



[0155]

[0156] 상기 식에서, X, A², R¹, R², R⁴는 상기 화학식 I 또는 I'의 정의를 갖고; p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, R^{2a}는 할로이다.

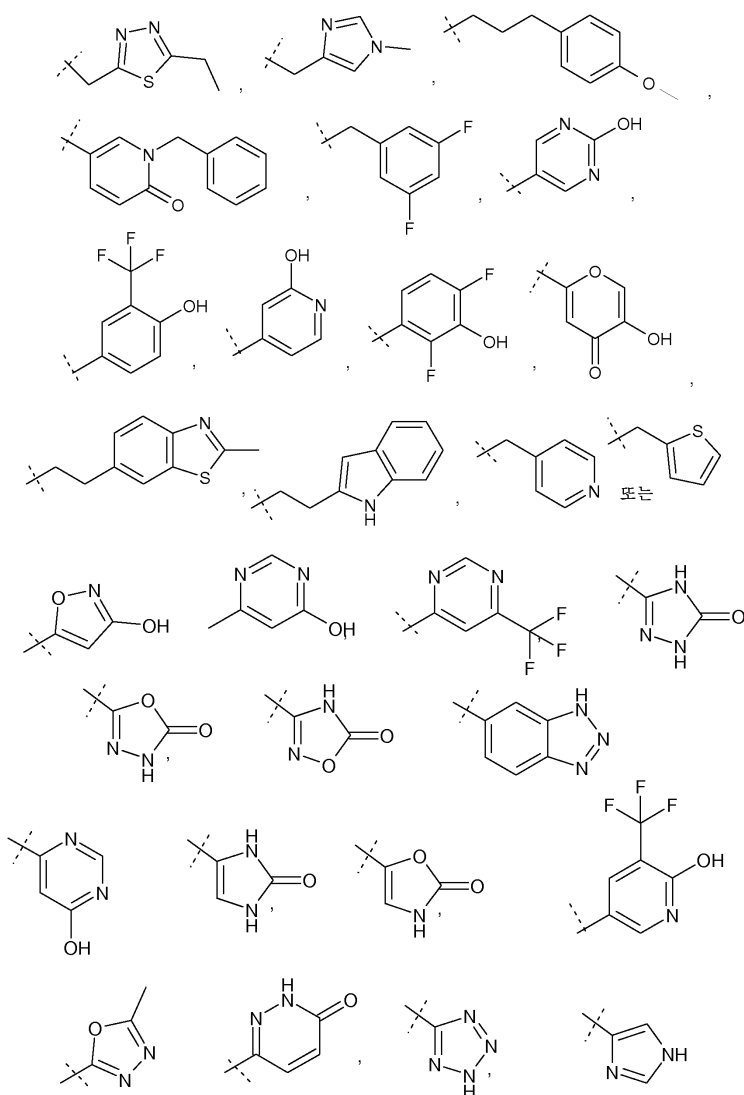
[0157] 이러한 실시양태의 추가 측면은 A²가 (CH₂)_p이고 p가 0, 1, 2 또는 3인 화학식 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, p는 0이고, 따라서 A²는 결합이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서 A²는 CH₂ 또는 CH₂-CH₂이다.

[0158] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 R⁴가 임의로 치환된 C₆₋₁₀아릴인 화학식 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 아릴의 대표적인 예는 벤조이미다졸론, 벤조이소티아졸론 또는 페닐이다. 이러한 실시양태의 하나의 추가 측면에서, R⁴는 페닐이다. 페닐 고리 상의 치환기에는, 예를 들어 할로 (예를 들어 F, Cl), 히드록시, 할로-C₁₋₇알킬 (예를 들어 CF₃), C₁₋₇알콕시 또는 C₁₋₇알킬이 포함된다.

[0159] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 R⁴가 임의로 치환된 비시클릭 헤테로아릴인 화학식 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0160] 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 R⁴가 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로아릴인 화학식 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 한 측면에서, R⁴는 피라지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 옥소-피라닐 (예를 들어 피라논, 임의로 치환된 피란-4-온, 피란-2-온, 예컨대 3-히드록시-피란-4-온, 3-히드록시-피란-2-온) 및 옥소-피리디닐 (예를 들어 피리디논, 임의로 치환된 피리딘-4-온 또는 피리딘-2-온, 예컨대 3-히드록시-1-메틸-피리딘-4-온 또는 1-벤질-피리딘-2-온) 또는 피리미디논 (즉 옥소-피리미디닐)로 이루어진 군으로부터 선택된 6-원 고리 헤테로아릴이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, R⁴는 옥사졸, 피롤, 피라졸, 이소옥사졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸 (예를 들어 1-옥사-3,4-디아졸, 1-옥사-2,4-디아졸), 옥사디아졸론 (예를 들어 옥사디아졸-2-온), 티아졸, 이소티아졸, 티오펜, 이미다졸 및 티아디아졸로 이루어진 군으로부터 선택된 5-원 고리 헤테로아릴이다. R⁴의 다른 대표적인 예는 옥사졸론, 티아졸론, 옥사디아졸론, 트리아졸론, 옥사졸론, 이미다졸론, 피라졸론이다. 추가 실시양태에서, C₆₋₁₀아릴 및 헤테로아릴에 대한 임의의 치환기는 히드록시, C₁₋₇알킬, C₁₋₇알콕시, 할로, 할로-C₁₋₇알킬 또는 벤질로부터 선택된다.

[0161] 상기 실시양태의 또 다른 측면에서, 본 발명은 R^4 가 비시클릭 헤테로아릴인 화학식 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 추가 실시양태는, R^4 가 인돌릴, 벤조티아졸릴 또는 벤즈이미다졸릴인 화학식 VI의 화합물을 포함한다. R^4 의 대표적인 예는 다음과 같다:



[0162]

[0163] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 메틸인 화학식 I', I 내지 IC, II 내지 IIC, III 내지 IIIC, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0164] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 각각의 R^2 가 독립적으로 할로, 알킬, 알콕시, 히드록시, 할로알킬이고, n 이 0, 1 또는 2인 화학식 I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 화학식 I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 추가 실시양태에서, n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이고, R^2 는 메타 위치의 할로이고, 다른 임의의 R^2 기는 독립적으로 할로, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 히드록시, 할로알킬이다. 추가 실시양태에서, 본 발명은 n 이 1 또는 2이고, R^2 가 메타-클로로이고, 다른 임의의 R^2 기가 할로, C_{1-7} 알킬, C_{1-7} 알콕시, 히드록시, 할로알킬인 화학식 I', I, IA, II, IIA, III, IIIA, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X 및 X^1 이 독립적으로 OH 또는 $-O-C_{1-7}$ 알킬 (예를 들어 O-에틸 또는 O-메틸)인 화학식 I', I 내지 IC, II 내지 IIC, III 내지 IIIC, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 이러한 실시양태의 하나의 특정 측면에서, X 및 X^1 은 OH이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X 및 X^1 은 독립적으로 $-O-C_{1-7}$ 알킬이고, 여기서 알킬은 C_{6-10} 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, $C(O)NH_2$, $C(O)NH-C_{1-6}$ 알킬 또는 $C(O)N(C_{1-6}알킬)_2$ 로 치환된다. X 또는 X^1 의 대표적인 예는 $-O-CH_2-C(O)N(CH_3)_2$, $-O-CH_2-CH_2-$ 모르폴린, $-O-CH_2-$ 디옥솔론 또는 $-O-$ 벤질이다. 이러한 실시양태의 또 다른 측면에서, X 및 X^1 은 $-O-C_{6-10}$ 아릴이다. $-O-C_{6-10}$ 아릴의 대표적인 예는 $-O-(2,3-디히드로-1H-인덴)$ 이다.

[0166] 또 다른 실시양태에서, X , X^1 , A^1 , A^2 , R^2 , R^1 및 R^4 기는 하기 실시예 섹션에서 X , X^1 , A^1 , A^2 , R^2 , R^1 및 R^4 기에 의해 정의되는 바와 같다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 따른 개별 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염들을 하기 실시예 섹션에서 열거하였다.

[0168] 본 명세서를 이해하기 위한 목적으로, 달리 명시되지 않는 한 하기 정의가 적용될 것이고, 적절할 경우, 단수형으로 사용된 용어는 또한 복수형도 포함할 것이고, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0169] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는, 완전 포화 분지형 또는 비분지형 (또는 직쇄 또는 선형) 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 바람직하게는, 알킬은 1 내지 7개의 탄소 원자를 포함하고, 보다 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예에는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소-프로필, n -부틸, sec -부틸, 이소-부틸, $tert$ -부틸, n -펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n -헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n -헵틸이 포함된다. 용어 " C_{1-7} 알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소를 지칭한다. 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 라디칼을 지칭하며, 알킬은 앞서 정의한 바와 같다.

[0170] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 분지형 또는 비분지형 탄화수소를 지칭한다. 용어 " C_{2-7} 알케닐"은 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 탄화수소를 지칭한다. 알케닐의 대표적인 예는 비닐, 프로프-1-에닐, 알릴, 부테닐, 이소프로페닐 또는 이소부테닐이다. 용어 "알케닐렌"은 2가 알케닐 라디칼을 지칭하며, 알케닐은 앞서 정의한 바와 같다.

[0171] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"은 본원에서 정의한 바와 같은 1개 이상의 할로 기에 의해 치환된, 본원에서 정의한 바와 같은 알킬을 지칭한다. 바람직하게는, 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬 또는 폴리할로알킬, 예를 들어 퍼할로알킬일 수 있다. 모노할로알킬은 알킬 기 내에 1개의 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기는 알킬 내에 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 바람직하게는, 폴리할로알킬은 12개 이하, 또는 10개, 또는 8개, 또는 6개, 또는 4개, 또는 3개, 또는 2개의 할로 기를 함유한다. 할로알킬의 대표적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필이다. 퍼할로알킬은 모든 수소 원자가 할로 원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 용어 "할로- C_{1-7} 알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖고 1개 이상의 할로 기에 의해 치환된 탄화수소를 지칭한다.

[0172] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, $tert$ -부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등이 포함되나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 알콕시기는 약 1 내지 7개, 보다 바람직하게는 약 1 내지 4개의 탄소를 갖는다.

[0173] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시클로알킬"은 3-12개의 탄소 원자, 바람직하게는 3-8, 또는 3-7개의 탄소 원자의 포화 또는 불포화되었지만 비-방향족인 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 비시클릭 및 트리시클릭 시클로알킬 시스템의 경우, 모든 고리는 비-방향족이다. 예시적인 모노시클릭 탄화수소 기에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐이 포함된다. 예시적인 비시클릭 탄화수소 기에는 보르닐, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 비시클로[2.2.2]옥틸이 포함된다. 예시적인 트리시클릭 탄화수소 기에는 아다만틸이 포함된다. 용어 " C_{3-7} 시클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다.

[0174] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소기를 지

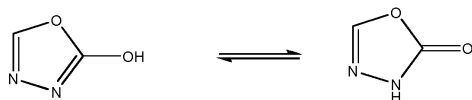
칭한다. 용어 "아릴"은 또한 방향족 고리가 시클로알킬 고리에 융합된 기를 지칭하고, 여기서 부착 라디칼은 방향족 고리 상이거나 또는 융합된 시클로알킬 고리 상이다. 아릴의 대표적인 예는 페닐, 나프틸, 헥사히드로인딜, 인다닐 또는 테트라히드로나프틸이다. 용어 "C₆₋₁₀아릴"은 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 탄화수소 기를 지칭한다.

[0175] 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로부터 선택된 5-10개의 고리원을 함유하는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴을 포함하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 O, N 또는 S로부터 선택되고, S 및 N은 다양한 산화 상태로 산화될 수 있다. 비시클릭 헤테로아릴 시스템의 경우, 이 시스템은 완전히 방향족이다 (즉 모든 고리가 방향족임).

[0176] 전형적인 모노시클릭 헤테로아릴 기에는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사-2,3-디아졸릴, 옥사-2,4-디아졸릴, 옥사-2,5-디아졸릴, 옥사-3,4-디아졸릴, 티아-2,3-디아졸릴, 티아-2,4-디아졸릴, 티아-2,5-디아졸릴, 티아-3,4-디아졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4-, 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3-, 또는 4-피리디닐, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4-, 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 2-, 4-, 또는 5-피리미디닐이 포함된다.

[0177] 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족, 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 지칭하며, 이때 부착 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리 상이거나 또는 융합된 아릴 고리 상이다. 비시클릭 헤테로아릴의 대표적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 퓨리닐, 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴나살리닐, 티에노[2,3-b]푸라닐, 푸로[3,2-b]-피라닐, 5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 피라지노[2,3-d]피리다지닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 7-벤조[b]티에닐, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사피닐, 벤족사지닐, 1H-피롤로[1,2-b][2]벤즈아자피닐, 벤조푸릴, 벤조티오펜, 벤조트리아졸릴, 피롤로[2,3-b]피리디닐, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피롤로[3,2-c]피리디닐, 피롤로[3,2-b]피리디닐, 이미다조[4,5-b]피리디닐, 이미다조[4,5-c]피리디닐, 피라졸로[4,3-d]피리디닐, 피라졸로[4,3-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-c]피리디닐, 피라졸로[3,4-d]피리디닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 피롤로[1,2-b]피리다지닐, 이미다조[1,2-c]피리미디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[4,3-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피리도[2,3-d]피리미디닐, 피리도[2,3-b]피라지닐, 피리도[3,4-b]피라지닐, 피리미도[5,4-d]피리미디닐, 피라지노[2,3-b]피라지닐 또는 피리미도[4,5-d]피리미디닐이다.

[0178] 헤테로아릴 모이어티가 히드록시로 치환된 경우, 본 발명은 또한 그의 옥소 호변이성질체와도 관련된다. 예를 들어, 히드록시로 치환된 옥사디아졸에는 또한 옥소-옥사디아졸 (또는 옥사디아졸론이라고도 공지됨)이 포함된다. 호변이성질체화는 다음과 같이 표현된다:



[0179]

[0180] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로시클릴"은 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 또는 12-원 비시클릭 또는 10-, 11-, 12-, 13-, 14- 또는 15-원 트리시클릭 고리계이며 O, S 및 N로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 포화 또는 불포화 비-방향족 (부분 불포화) 고리를 지칭하고, 여기서 N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 비시클릭 및 트리시클릭 헤테로시클릴 고리계의 경우, 비-방향족 고리계는 완전하지 않거나 또는 부분적으로 불포화된 고리계인 것으로 정의된다. 따라서 비시클릭 및 트리시클릭 헤테로시클릴 고리계에는 융합된 고리 중 하나가 방향족이지만, 다른 것(들)은 비-방향족인 헤테로시클릴 고리계가 포함된다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릴 모이어티는 5-7개의 고리 원자를 함유하고, O, S 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 포화 모노시클릭 고리를 나타낸다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴은 융합되거나 가교된 고리 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리도 포함할 수 있다. 헤테로사이클의 예에는 디히드로푸라닐, 디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 피페라지닐, 피롤리딘, 디히드로피라닐, 옥사티올라닐, 디티올라닐, 옥사티아닐, 티오모르폴리노, 옥시라닐, 아지리디닐, 옥세타닐, 옥세파닐, 아제티디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리노, 피페라지닐, 아제피닐, 옥사피닐, 옥사아제

파닐, 옥사티아닐, 티에파닐, 아제파닐, 디옥세파닐 및 디아제파닐이 포함된다.

- [0181] 용어 "히드록시알킬"은 알킬 기가 1 개 이상의 히드록시로 치환된, 상기에서 정의한 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.
- [0182] 용어 "히드록시"는 -OH를 갖는 기를 포함한다.
- [0183] 용어 "할로겐"은 불소, 브롬, 염소 및 요오드를 포함한다. 용어 "퍼할로겐화"는 일반적으로 모든 수소가 할로겐 원자로 대체된 모이어티를 지칭한다.
- [0184] 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외에 임의의 원소의 원자를 포함한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소, 황 및 인이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황이다.
- [0185] 본 발명의 일부 화합물의 구조는 비대칭 탄소 원자를 포함한다는 것에 주목할 것이다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 이러한 비대칭으로부터 생성되는 이성질체 (예를 들어, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 본 발명이 범주 내에 포함된다는 것이 이해되어야 한다. 이러한 이성질체는 고전적 분리 기술에 의해 및 입체화학적 제어 합성에 의해 실질적으로 순수한 형태로 수득될 수 있다. 또한, 본원에서 논의된 구조 및 다른 화합물 및 또한 모이어티는 그의 모든 호변이성질체를 포함한다.
- [0186] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 원자의 배열 및 배위가 다른, 상이한 화합물을 지칭한다. 또한 본원에 사용된 바와 같은 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 주어진 본 발명의 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭하고, 기하 이성질체를 포함한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본 발명은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다. "거울상이성질체"란 서로 중첩되지 않는 거울 상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세미" 혼합물이다. 적절한 경우, 이 용어는 라세미 혼합물을 지칭하는데 사용된다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 가지나, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 특정된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각 키랄 탄소에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 특정될 수 있다. 절대 배위가 밝혀지지 않은 분할된 화합물들은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향 (우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지칭될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하기 때문에, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 비롯한 모든 가능한 이성질체들을 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조하거나, 통상의 기술을 사용하여 분할할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 배위일 수 있다. 화합물이 이치환 시클로알킬을 함유하는 경우, 시클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 또한, 모든 호변 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0187] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상이성질체적으로 풍부한, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)-배위에서 적어도 50%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 60%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 70%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 80%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 90%의 거울상이성질체 과잉률, 적어도 95%의 거울상이성질체 과잉률, 또는 적어도 99%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.
- [0188] 따라서, 본원에 사용된 바와 같이 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변 이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물로 존재할 수 있다.
- [0189] 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0190] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체를 공지된 방법, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기에 의해 얻어진 그의 부분입체이성질체 염의 분리에 의해 광학 대장체로 분할하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킬 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 모이어티를 사용하여, 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-O,O'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포

르-10-술폰산을 사용하여 형성된 염의 분별 결정화에 의해 본 발명의 화합물을 그의 광학 대장체로 분할할 수 있다. 또한, 라세미 생성물은 키랄 흡착제를 사용하여 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분할할 수 있다.

[0191]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유되 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 의미한다. 다수의 경우에서, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 염 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 무기 산 및 유기 산을 사용하여 제약상 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있고, 예를 들어 아세트이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술피이트/술피이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸술피이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로겐 포스페이트/디히드로겐 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세트이트 염이 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 산에는, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 염이 유도될 수 있는 유기 산에는, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등이 포함된다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기에 의해 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기에는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등이 포함되고, 특히 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 바람직하다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기에는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민 (자연 발생의 치환된 아민 포함), 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 특히 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민이 포함된다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 모 화합물, 염기성 또는 산성 모이머티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 유리 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 전형적으로, 이러한 반응은 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 비-수성 매질, 예를 들어 에테르, 에틸 아세트이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 실시가능한 경우에 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)]; 및 ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0192]

본원에 기재된 임의의 화학식은 또한, 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태의 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본원의 화학식 중 임의의 것에서 "H"로 표시되는 임의의 수소는 모든 동위원소 형태의 수소 (예를 들어 ^1H , ^2H 또는 D, ^3H)를 나타내는 것으로 의도되고; 본원의 화학식 중 임의의 것에서 "C"로 표시되는 임의의 탄소는 모든 동위원소 형태의 탄소 (예를 들어 ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C)를 나타내는 것으로 의도되고; "N"으로 표시되는 임의의 질소는 모든 동위원소 형태의 질소 (예를 들어 ^{14}N , ^{15}N)를 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명에 포함되는 동위원소의 다른 예에는 산소, 황, 인, 불소, 요오드 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I 가 포함된다. 본 발명은, 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소로 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H , ^{13}C , 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 존재하는 화합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원의 화학식 중의 원자는 천연에서 풍부하게 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 1개 이상의 수소 원자는 ^2H 로 풍부할 수 있거나/있고, 1개 이상의 탄소 원자는 ^{11}C , ^{13}C 또는 ^{14}C 로 풍부할 수 있거나/있고; 1개 이상의 질소는 ^{14}N 로 풍부할 수 있다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (^{14}C 이용), 반응 속도 연구 (예를 들어, ^2H 또는 ^3H 이용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT), 또는 환자에 대한 방사성 치료에서 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물이 PET 또는 SPECT 연구에서 특히 바람직할 수 있다. 일반적으로, 동위원소 표지된 본 발명의 화합물 및 그의 전구약물은, 비-동위원소 표지된 시약을 용이하게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으

로써 하기에 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행하여 제조할 수 있다.

- [0193] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉, ^2H 또는 D)가 풍부하면 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소 또는 치료 지수의 개선으로부터 특정한 치료 이점을 제공할 수 있다. 이와 관련하여, 중수소는 화학식 I', I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물의 치환기로 간주된다는 것을 이해하여야 한다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 계수"는 동위원소 존재비 및 특정 동위원소의 천연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표시된 중수소인 경우, 이러한 화합물은 각 지정된 중수소 원자에 대하여 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5%의 중수소 혼입), 적어도 4000 (60%의 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5%의 중수소 혼입), 적어도 5000 (75%의 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5%의 중수소 혼입), 적어도 6000 (90%의 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95%의 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97%의 중수소 혼입), 적어도 6600 (99%의 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5%의 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.
- [0194] 동위원소가 풍부한 화학식 I', I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지되어 있는 통상의 기술에 의하거나, 또는 하기하는 실시예 및 제조예에서 기재한 것과 유사한 과정에 의해 종전에 사용된 동위원소가 풍부하지 않은 시약 대신 적절한 동위원소가 풍부한 시약을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0195] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것, 예를 들어 D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO를 포함한다.
- [0196] 수소 결합을 위한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I', I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물은 적합한 공결정 형성자와 함께 공결정을 형성할 수 있다. 이들 공결정은 공지된 공결정 형성 절차에 의해 화학식 I', I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물로부터 제조할 수 있다. 이같은 절차로는, 분쇄, 가열, 동시-승화, 동시-용융, 또는 화학식 I', I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물을 용액 중에서 결정화 조건하에 공결정 형성자와 접촉시키고 그로 인해 형성된 공결정을 분리하는 것을 포함한다. 적합한 공결정 형성자에는 WO 2004/078163에 기재되어 있는 것이 포함된다. 따라서, 본 발명은 추가로 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물을 포함하는 공결정을 제공한다.
- [0197] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같이 임의의 모든 용매, 분산매질, 코팅, 계면활성제, 향산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 운환제, 감미제, 향미제, 염료, 이러한 유사 물질 및 그의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용불가능한 경우를 제외하고, 치료 또는 제약 조성물에서의 사용이 고려된다.
- [0198] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 저속화 또는 지연, 또는 질환의 방지 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적인 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에 투여되는 경우에, (1) (i) 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11의 억제에 의해 개선되거나 또는 (ii) 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련되거나, 또는 (iii) 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11의 비정상적인 활성을 특징으로 하는 상태, 장애 또는 질환, 또는 그 증상을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 방지 및/또는 개선시키는데 효과적이거나; 또는 (2) 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11의 활성을 감소 또는 억제시키는데 효과적이거나; 또는 (3) 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11의 발현을 감소 또는 억제시키는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적인 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포성 생물학적 물질, 또는 배지에 투여하는 경우에 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제시키는데 효과적이거나; 또는 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제시키는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0199] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 바람직하게는, 상기 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0200] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는

저해를 지칭하거나, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.

- [0201] 본원에 사용된 바와 같은 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 적어도 하나의 임상적 증상의 발생의 둔화 또는 정지 또는 감소)를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 환자가 인식할 수 없는 것을 비롯한 적어도 하나의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 신체적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화) 또는 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화), 또는 이들 둘 다에서 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행을 방지하거나 지연시키는 것을 의미한다.
- [0202] 본원에 사용된 바와 같은 단수 용어 및 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥) 사용된 유사한 용어들은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형을 둘 다 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0203] 용어 "고혈압"은 혈관 내의 혈압이 신체 전체를 순환할 때에 정상보다 높은 질병을 가리킨다. 지속된 기간 동안 수축기압이 150 mmHg를 초과하거나 이완기압이 90 mmHg를 초과할 때, 신체에 손상이 가해진다. 예를 들어, 과도한 수축기압은 혈관을 어디서든 파열시킬 수 있고, 뇌에서 혈관 파열이 발생할 경우에 뇌졸중이 초래된다. 또한, 고혈압은 혈관의 비후화 및 협소화를 일으킬 수 있고, 이는 궁극적으로 아테롬성동맥경화증을 유발할 수 있다.
- [0204] 고혈압과 관련된 제2형 당뇨병을 비롯한 용어 "제2형 당뇨병"은 췌장이 췌장 베타-세포 기능의 손상으로 인해 충분한 인슐린을 분비하지 못하고/거나 생산된 인슐린에 대해 무감각한 (인슐린 저항성인) 질환을 지칭한다. 전형적으로, 공복 혈당 혈당은 126 mg/dL 미만인데, 당뇨병 전기란 예를 들어 다음 상태 중 하나를 특징으로 하는 상태이다: 공복 혈당 장애 (110-125 mg/dL) 및 내당능 장애 (공복 혈당 수준이 126 mg/dL 미만이고, 식후 혈당 수준이 140 mg/dL 내지 199 mg/dL). 제2형 당뇨병은 고혈압과 연관될 수 있거나 연관되지 않을 수 있다. 당뇨병은, 예를 들어 아프리카계 미국인, 라틴계/히스패닉계 미국인, 미국 원주민, 아시아계 미국인 및 태평양 섬 지역민들에서 빈번하게 발생한다. 인슐린 저항성의 마커로는 HbA1C, HOMA IR, 콜라겐 단편을 측정하는 것, 소변 중 TGF- β , PAI-1 및 프로레닌이 포함된다.
- [0205] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시용 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며 청구되는 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.
- [0206] 본 발명의 화합물은 또한 유리 형태, 그의 염 또는 그의 전구약물 유도체로 수득하였다.
- [0207] 염기성 기 및 산성 기 둘 다가 동일 분자 중에 존재하는 경우, 본 발명의 화합물은 또한 내부 염, 예를 들어 쓰비터이온성 분자를 형성할 수 있다.
- [0208] 또한, 본 발명은 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공한다. 전구약물은, 전구약물을 대상체에게 투여한 후에 가수분해, 대사 등과 같은 생체내 생리 작용을 통해 본 발명의 화합물로 화학적으로 변형되는 활성 또는 불활성 화합물이다. 전구약물의 제조 및 사용과 관련된 적합성 및 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 개념적으로, 전구약물은 2가지 비-배타적 카테고리인 생체전구체 전구약물 및 담체 전구약물로 분류될 수 있다. 문헌 [*The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)]을 참조한다. 일반적으로, 생체전구체 전구약물은 하나 이상의 보호기를 함유하여 상응하는 활성 약물 화합물에 비해 불활성이거나 또는 낮은 활성을 가지며, 대사 또는 가용매분해에 의해 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 활성 약물 형태 및 임의의 방출된 대사 산물은 둘 다 허용가능하게 낮은 독성을 가져야 한다. 담체 전구약물은 수송 모이어티를 함유하는 약물 화합물, 예를 들어 작용 부위(들)로의 흡수 및/또는 국부 전달을 개선하는 약물 화합물이다. 이러한 담체 전구약물에 있어서, 약물 모이어티와 수송 모이어티 사이의 연결이 공유 결합이고, 전구약물이 불활성이거나 또는 약물 화합물보다 활성이 낮고, 임의의 방출된 수송 모이어티가 허용가능하게 비-독성인 것이 바람직하다. 수송 모이어티가 흡수 향상을 목적으로 하는 전구약물의 경우, 전형적으로 수송 모이어티의 방출이 빨라야 한다. 다른 경우에는, 서방성 모이어티, 예를 들어 특정 중합체 또는 여타 모이어티, 예컨대 시클로덱스트린을 이용하는 것이 바람직하다. 담체 전구약물은, 예를 들어 하기 특성들 중의 한 가지 이상을 개선시키기 위해 사용될 수 있다: 증가된 친유성, 증가된 약리학적 효과 기간, 증가된 부위-특이성, 감소된 독성 및 유해 반응, 및/또는 약물 제제 상의 개선 (예를 들어, 안정성, 수용해도, 바람직하지 못한 감각수용성 또는 물리화학적 특성의 억제). 예를 들어, 친유성은 (a) 친유성 카르

복실산 (예를 들어, 적어도 하나의 친유성 모이어티를 갖는 카르복실산)을 갖는 히드록실 기, 또는 (b) 친유성 알콜 (예를 들어, 적어도 하나의 친유성 모이어티를 갖는 알콜, 예를 들어 지방족 알콜)을 갖는 카르복실산 기의 에스테르화에 의해 증가될 수 있다.

[0209] 예시적인 전구약물은, 예를 들어 유리 카르복실산의 에스테르, 티올의 S-아실 유도체, 및 알콜 또는 페놀의 O-아실 유도체이고, 여기서 아실은 본원에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다. 생리학적 조건 하에서의 가용태분해에 의해 모 카르복실산으로 전환될 수 있는 제약상 허용되는 에스테르 유도체, 예를 들어 저급 알킬 에스테르, 시클로알킬 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 벤질 에스테르, 일치환 또는 이치환된 저급 알킬 에스테르, 예컨대 ω -(아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐)-저급 알킬 에스테르, α -(저급 알카노일옥시, 저급 알콕시카르보닐 또는 디-저급 알킬아미노카르보닐)-저급 알킬 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸 에스테르 및 당업계에서 통상적으로 사용되는 것 등이 바람직하다. 또한, 아민은 생체내에서 에스테라제에 의해 절단되어 유리 약물 및 포름알데히드를 방출하는 아릴카르보닐옥시메틸 치환된 유도체로서 차폐된다 (문헌 [Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)]). 또한, 산성 NH 기, 예컨대 이미다졸, 이미드, 인돌 등을 함유하는 약물은 N-아실옥시메틸 기로 차폐된다 (문헌 [Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)]). 히드록시기는 에스테르 및 에테르로서 차폐된다. EP 039,051 (Sloan 및 Little)에는 만니히-염기 히드록삼산 전구약물, 그의 제조법 및 용도가 개시되어 있다.

[0210] 또한, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수도 있다.

[0211] 일반적 합성 측면

[0212] 본 발명의 화합물은 하기 반응식, 실시예에 기재된 방법 및 당업계에 인지된 기술을 이용하여 합성할 수 있다. 본원에 기재된 모든 화합물이 화합물로서 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물은 하기 반응식 1-3에 기재된 방법 중 적어도 하나에 따라 합성될 수 있다.

[0213] 문맥에서 달리 나타내지 않는 한, 본원의 범주 내에서, 본 발명의 화합물의 목적하는 특정한 최종 생성물의 구성성분이 아닌 단지 용이하게 제거가능한 기를 "보호기"로 명시한다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 그의 절단 반응은, 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999]에 기술되어 있다.

[0214] 적어도 하나의 염-형성기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은, 예를 들어 금속 화합물, 예컨대 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염, 예를 들어 2-에틸헥산산의 나트륨 염으로, 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물, 예컨대 상응하는 히드록시드, 카르보네이트 또는 탄산수소염, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨으로, 상응하는 칼슘 화합물로, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민으로 화합물을 처리함으로써 형성될 수 있으며, 바람직하게는 화학량론적 양 또는 단지 약간 초과하는 양의 염-형성제를 사용한다. 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식, 예를 들어 상기 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리하여 수득하였다. 산성 및 염기성 염-형성 기, 예를 들어 유리 카르복시기 및 유리 아미노기를 함유하는 본 발명의 화합물의 내부 염은 산 부가염과 같은 염을, 예를 들어 약염기를 사용하여 등전점으로 중화시키거나 또는 이온 교환체로 처리함으로써 형성될 수 있다.

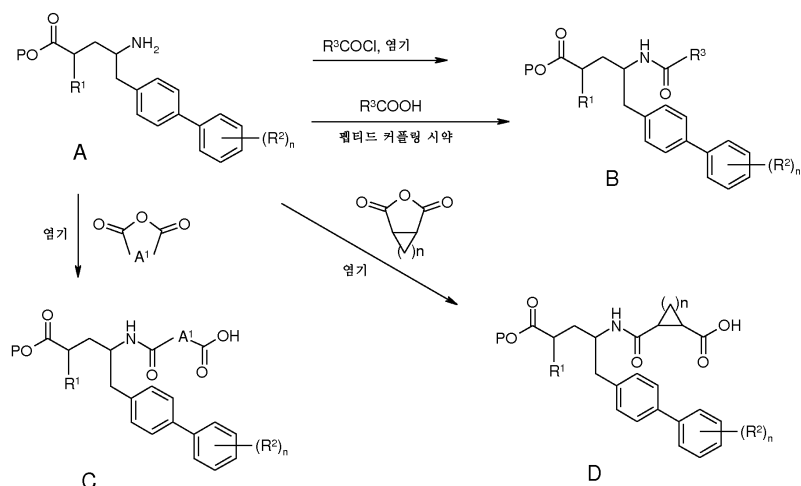
[0215] 염은 통상의 방식으로 유리 화합물로 전환될 수 있고, 금속 및 암모늄 염은 예를 들어 적합한 산으로 처리함으로써 전환될 수 있고, 산 부가염은 예를 들어 적합한 염기성 작용제로 처리함으로써 전환될 수 있다.

[0216] 본 발명에 따라 수득할 수 있는 이성질체의 혼합물은 공지된 방식 그 자체로 개별 이성질체로 분리될 수 있으며, 부분임체이성질체는 예를 들어, 다상 용매 혼합물 사이로의 분배, 재결정화 및/또는 예를 들어 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 분리, 또는 역상 칼럼 상에서의 중압 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있고, 라세미체는 예를 들어, 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 사용한 염의 형성 및 이와 같이 수득가능한 부분임체 이성질체 혼합물의 분리에 의해, 예를 들어 분별 결정화에 의해, 또는 광학 활성 칼럼 물질 상의 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다.

[0217] 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 분배 방법, (재)결정화 방법 등에 의해 후처리 및/또는 정제될 수 있다.

- [0218] 하기 기재는 일반적으로 본원에서 이전 및 이후에 언급된 모든 공정에 대해 적용한다.
- [0219] 상기 언급된 모든 공정 단계는 구체적으로 언급된 것을 비롯한 그 자체로 공지된 반응 조건 하에, 용매 또는 희석제 (예를 들어, 사용되는 시약에 대해 불활성이고 이를 용해시키는 용매 또는 희석제 포함)의 부재하에 또는 통상적으로는 존재하에, 촉매, 촉합제 또는 중화제, 예를 들어 이온 교환체, 예컨대 반응 및/또는 반응물의 본질에 따른 양이온 교환체 (예를 들어, H^+ 형태)의 부재 또는 존재하에, 감소된 온도, 통상의 온도 또는 승온에서, 예를 들어 약 $-100^{\circ}C$ 내지 약 $190^{\circ}C$ (예를 들어, 대략 $-80^{\circ}C$ 내지 대략 $150^{\circ}C$ 포함)의 온도 범위에서, 예를 들어 $-80^{\circ}C$ 내지 $-60^{\circ}C$ 에서, 실온에서, $-20^{\circ}C$ 내지 $40^{\circ}C$ 에서, 또는 환류 온도에서, 대기압하에 또는 밀폐된 용기 내에서, 적절한 경우 압력하에 및/또는 불활성 분위기 하에, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.
- [0220] 반응의 모든 단계에서, 형성된 이성질체의 혼합물은 예를 들어 "추가 공정 단계" 하에서 기재한 방법과 유사하게, 개별 이성질체, 예를 들어 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로, 또는 임의의 목적하는 이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.
- [0221] 선택될 수 있는 임의의 특정 반응에 적합한 용매로는 구체적으로 언급된 용매, 또는 공정의 설명에서 달리 나타내지 않는 한, 예를 들어 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 할로젠화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헥테로시클릭 질소 염기, 예를 들어 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 메틸시클로헥산 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액이 포함된다. 이러한 용매 혼합물은 또한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리에도 사용될 수 있다.
- [0222] 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 수화물 형태, 또는 예를 들어 결정화에 사용되는 용매를 포함할 수 있는 그의 결정 형태로 얻어질 수 있다. 다양한 결정질 형태가 존재할 수 있다.
- [0223] 본 발명은 또한, 임의의 공정 단계에서 중간체로 수득될 수 있는 화합물을 출발 물질로 사용하여 나머지 공정 단계를 수행하는 공정의 형태, 또는 출발 물질이 반응 조건하에서 형성되거나 또는 유도체의 형태, 예를 들어 보호된 형태 또는 염의 형태로 사용되는 공정의 형태, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득될 수 있는 화합물이 공정 조건하에서 생성되고 계내에서 추가로 가공되는 공정의 형태에 관한 것이다.
- [0224] 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 상업적으로 이용 가능하거나, 당업자에게 공지되어 있는 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])으로 생성할 수 있다.
- [0225] 전형적으로, 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물은 이하에서 제공하는 반응식 1 내지 3에 따라 제조할 수 있다.
- [0226] 본원에서 기재하는 화합물의 제조법 및 합성법의 일반적인 방법을 반응식 1, 2, 3 및 4에서 설명한다.

[0227] <반응식 1>

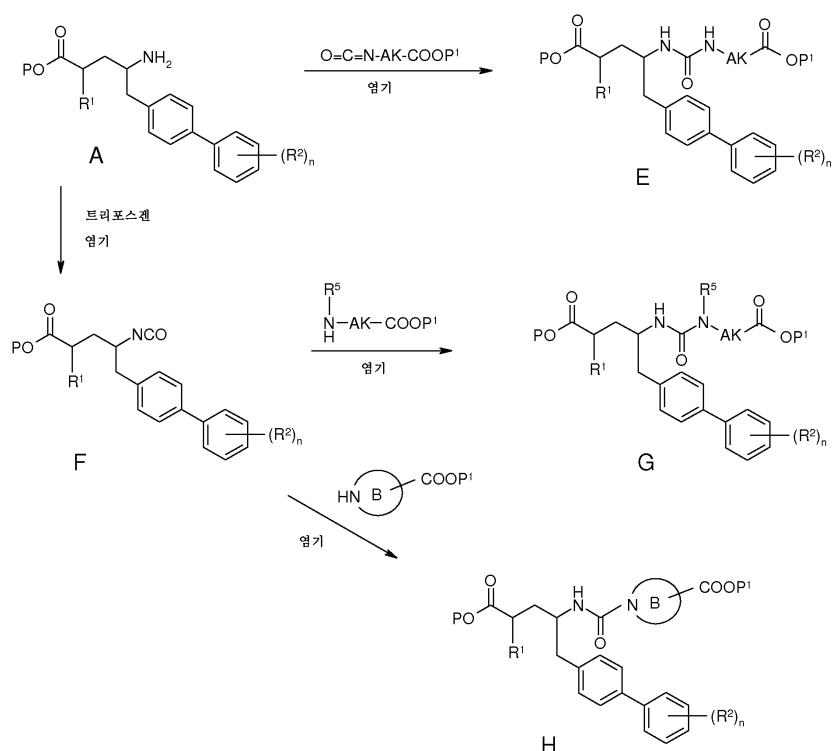


[0228]

[0229] 중간체 A, 또는 그의 염은 미국 특허 US 5,217,996 또는 W02008083967에 기재되어 있는 루트에 따라 제조할 수 있고, 여기서 P는 알킬 또는 벤질이고, R^1 은 상기 화학식 I 또는 I'에서와 같이 정의된다. R^3 이 상기 정의된 바와 같은 아미드 B는 염기, 예컨대 이들로 한정되는 것은 아니지만, 피리딘, 트리에틸아민 및 디이소프로필에틸아민의 존재하에 중간체 A를 알킬 또는 아릴 산 클로라이드와 축합시켜 제조한다. 중간체 A는 또한, 커플링 시약, 예컨대 이들로 한정되는 것은 아니지만, EDCI 또는 HATU를 이용한 다양한 알킬 또는 아릴 카르복실산과의 아미드화 반응에 의해 화학식 B의 화합물로 전환시킬 수 있다. 화학식 C의 화합물은 염기, 예컨대 이들로 한정되는 것은 아니지만, 피리딘, 트리에틸아민 및 디이소프로필에틸아민의 존재하에서의 적절한 무수물과의 반응에 의해 중간체 A로부터 수득한다 (A^1 은 상기에서 정의함). 유사하게, A^1 이 시클로알킬인 화학식 D의 화합물은 $n = 1-4$ 인 비시클릭 무수물을 이용하여 수득할 수 있다.

[0230] 반응식 2는 A^1 이 선형 C_{1-4} 알킬렌이고, 하나의 탄소가 질소 원자에 의해 대체되거나, 또는 A^1 이 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴인 화학식 I', I 내지 IC 및 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물의 합성을 설명한다.

[0231] <반응식 2>

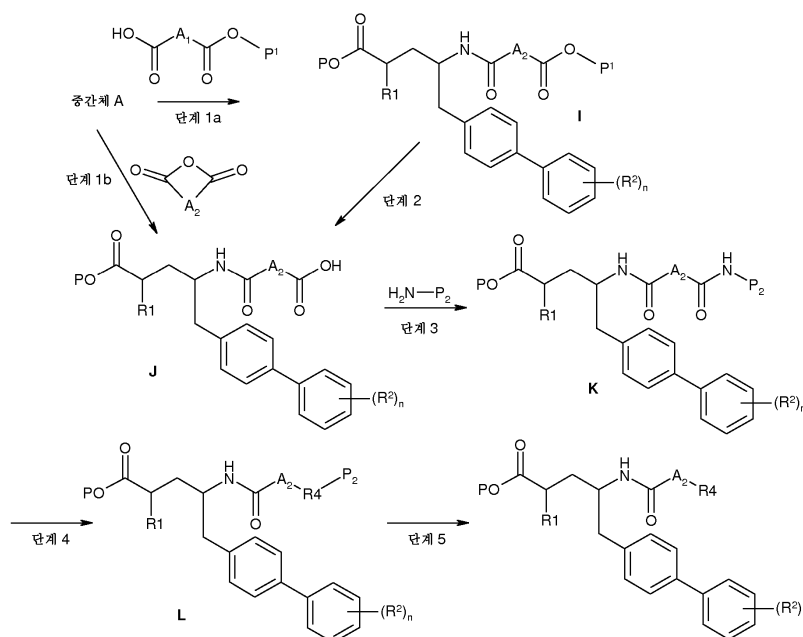


[0232]

[0233] A^1 이 선형 C_{1-4} 알킬렌이고, 하나의 탄소가 질소 원자에 의해 대체된, 화합물 E로 표시되는 화학식 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물은, 중간체 A로부터 P^1 이 알킬 또는 벤질이고 AK가 알킬인 알킬 이소시아네이트와 염기, 예컨대 피리딘, 트리에틸아민 및 디이소프로필에틸아민 (이들로 한정되는 것은 아님)의 존재하에서 반응시켜 제조한다. 별법적으로, 중간체 A를 염기, 예컨대 $NaHCO_3$ (이것으로 한정되는 것은 아님)의 존재하에서 시약, 예컨대 트리포스겐 (이것으로 한정되는 것은 아님)을 이용하여 이소시아네이트 F로 전환시킨다. 화합물 G로 표시되는 치환된 유사체는 화합물 F를 염기, 예컨대 이것으로 한정되는 것은 아니지만 $NaHCO_3$ 의 존재하에서 적절한 보호된 아미노산과 반응시켜 제조한다. 유사하게, A^1 이 $C(O)NH$ 아마이드 결합에 연결된 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴인, 화합물 H로 표시되는 화학식 II 내지 IIC 중 어느 하나에 따른 화합물은, 화합물 F를 B가 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴인 보호된 시클릭 아미노산과 반응시키는 것으로부터 제조하고, 카르복실레이트 기는 헤테로원자에 의해 점유되지 않은 임의의 위치에 부착될 수 있다. 화합물 B 내지 H는 염기, 예컨대 이들로 한정되는 것은 아니지만, $NaOH$ 또는 $LiOH$ 를 이용한 표준 가수분해 방법에 의해 그들의 상응하는 카르복실산 ($P, P^1 = H$)으로 전환된다. 가수분해 반응은 주위 온도 또는 승온에서 행한다. P 또는 P^1 이 벤질일 경우, 바람직한 탈보호 방법은 대기압 또는 승압에서의 촉매, 예컨대 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 탄소상 팔라듐의 존재하에서의 수소화이다.

[0234] 반응식 3은 R^4 가 테트라졸인 화학식 V의 화합물의 합성을 설명한다.

[0235] <반응식 3>



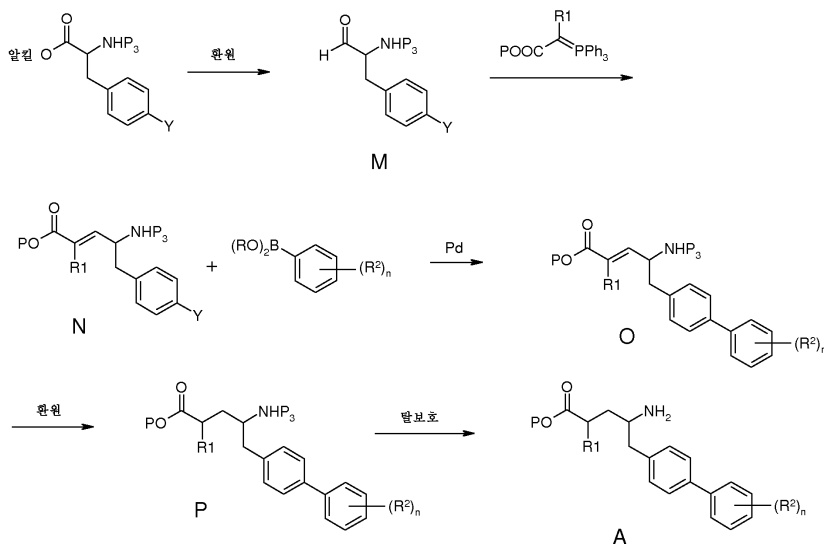
[0236]

[0237] 중간체 A를 단계 1a에서 기재한 바와 같이, DCC, EDCI, PyBOP 또는 BOP (이들로 한정되는 것은 아님)로부터 선택된 표준 커플링 시약을 이용하여 시약, 예컨대 1-히드록시벤자조트리아졸, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 또는 펜타플루오로페놀의 존재 또는 부재하에서 적절한 카르복실산과 반응시켜 중간체 I를 생성하고, 이때 보호기 P^1 은 $NaOH$, KOH 또는 $LiOH$ (이들로 한정되는 것은 아님)로부터 선택된 염기, 또는 TFA 또는 HCl (이들로 한정되는 것은 아님)로부터 선택된 산을 이용하여 제거할 수 있거나, 또는 수소화에 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 (이것으로 한정되는 것은 아님)을 이용하여 수소화하여 중간체 J를 생성하며; 별법적으로, 중간체 A를 단계 1b에서 기재한 바와 같이, 피리딘, 트리에틸아민 또는 디이소프로필아민 (이들로 한정되는 것은 아님)으로부터 선택된 염기의 존재하에 적절한 무수물과 반응시켜 중간체 J를 생성한다. 이어서 중간체 J를 DCC, EDCI, PyBOP 또는 BOP (이들로 한정되는 것은 아님)로부터 선택된 표준 커플링 시약을 이용하여 시약, 예컨대 1-히드록시벤자조트리아졸, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 또는 펜타플루오로페놀의 존재 또는 부재하에서 P_2 보호된 아민 (P^2 는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 벤질 또는 프로피오니트릴로부터 선택됨)과 커플링시켜 중간체 K

를 생성한다. 마지막으로 K를 시약, 예컨대 트리메틸실릴 아지드, 트리페닐포스핀 및 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (이들로 한정되는 것은 아님)를 이용하여 R^4 가 테트라졸인 화학식 V의 화합물로 전환시켜 중간체 L을 생성하고, 여기서 보호기 P_2 는 예를 들어 단계 3에서 사용된 보호된 아민인 P_2 가 3-아미노프로피오니트릴인 경우, 염기, 예컨대 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔을 이용하여 제거할 수 있다.

[0238] 반응식 4는 화학식 I' 또는 I의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체 A의 합성을 설명한다.

[0239] <반응식 4>



[0240]

[0241] 알데히드 M은 보호된 아미노산 에스테르를 환원제, 예컨대 디이소부틸 알루미늄 히드라이드 (이것으로 한정되는 것은 아님)로 환원시켜 제조한다. 보호기 P_3 은, Boc 또는 Cbz (이들로 한정되는 것은 아님)로부터 선택될 수 있으며, 기 Y는 할로겐 또는 트리플레이트 (이들로 한정되는 것은 아님)로부터 선택될 수 있다. 중간체 N은 중간체 M으로부터, 적절한 인 시약, 예컨대 트리페닐 포스포늄 일라이드 (이것으로 한정되는 것은 아님)를 이용하는 비티히(Wittig) 반응 (이것으로 한정되는 것은 아님)과 같은 방법으로 제조한다. 치환된 비페닐 중간체 O는 중간체 N으로부터, 팔라듐(O) 복합체, 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 또는 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (이들로 한정되는 것은 아님)에 의해 촉매되는, 반응물, 예컨대 아릴보론산 또는 아릴보론산 에스테르 (이들로 한정되는 것은 아님)를 이용한 스즈키(Suzuki) 반응 (이것으로 한정되는 것은 아님)과 같은 방법으로 제조한다. 중간체 O의 올레핀은 촉매, 예컨대 탄소상 백금 또는 백금 옥시드 (이들로 한정되는 것은 아님)의 존재하에서 대기압 또는 승압하에 수소화하는 것에 의해 환원시켜 중간체 P를 수득한다. 별법적으로, 환원은 키랄 촉매 및 리간드, 예컨대 이들로 한정되는 것은 아니지만 특허 출원 WO2008031567에 기재되어 있는 것을 이용하여 수행할 수 있다. 보호기 P_3 은 TFA 또는 HCl (이들로 한정되는 것은 아님)로부터 선택된 산으로 제거할 수 있거나, 또는 수소화에 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐 (이것으로 한정되는 것은 아님)를 이용하여 수소화하여 중간체 A를 수득할 수 있다.

[0242] 본 발명은 또한 본원의 방법의 임의의 변형을 포함하며, 여기서 그의 임의의 단계에서 얻을 수 있는 중간체 생성물이 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 반응 조건 하에 계내 형성되거나, 또는 반응 성분이 그의 염 또는 광학적으로 순수한 대장체 형태로 사용된다.

[0243] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한 일반적으로 그 자체로 공지된 방법에 따라 서로 전환될 수 있다. 2010년 4월 16일자로 출원된 출원인의 도켓 번호 PAT053601-US-USP3의 미국 특허 출원에는 또한, 화학식 I 또는 I'에 기재되어 있는 바와 같은 R^3 모이어티의 혼입을 위한 다양한 중간체의 합성법이 기재되어 있으며, 따라서 상기 출원은 참고로 포함된다.

[0244] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 특정 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장내 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제를 비롯한 고체 형태, 또는 용액, 현탁액 또는 에멀전을 비롯한 액체 형태로 제조될 수 있다. 제약 조성물

은 멸균과 같은 통상적인 제약학적 작업에 의해 처리될 수 있고/거나 통상적인 불활성 희석제, 윤활제, 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.

[0245] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을 다음과 함께 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐이다.

[0246] a) 희석제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0247] b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 및 정제의 경우에

[0248] c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 및 원하는 경우에

[0249] d) 봉해제, 예를 들어 전분, 아가, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는

[0250] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제.

[0251] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용성 코팅될 수 있다.

[0252] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산가능한 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을, 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 보다 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구용 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.

[0253] 주사가능한 특정 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제와 같은 아주반트를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료상 유의한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물들은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1 내지 75%, 또는 약 1 내지 50%의 활성 성분을 함유한다.

[0254] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물과 담체를 포함한다. 담체는 흡수가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 예정 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0255] 예를 들어 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤 또는 분무가능한 제제 (예를 들어, 에어로졸 등에 의한 전달을 위함)를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은 특히 피부에 적용하는데 적절할 것이다. 따라서, 이들은 당업계에 널리 공지된 국소 제제 (미용 제제 포함)로 사용하기에 특히 적합하다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.

[0256] 본원에 사용된 국소 적용은 또한 흡입 또는 비내 적용에 적합할 수 있다. 이는 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기 또는 연무기로부터, 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 형태로부터 건조 분말의 형태 (단독으로, 혼합물, 예를 들어 락토스와의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 성분 입자)로 전달된다.

[0257] 또한, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 제공하는데, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.

[0258] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 수분이 없거나 낮은 성분 및 낮은 수분 또는 낮은 습기 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서,

적합한 규정 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려져 있는 물질을 이용하여 무수 조성물을 포장하는 것이 바람직하다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0259] 또한, 본 발명은 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 1종 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 제공한다. 이러한 작용제 (본원에서 "안정화제"로 지칭됨)는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0260] 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태의 화학식 I', I 내지 VIC, II 내지 IIC, III 내지 IIIC, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물은 유익한 약리 특성, 예를 들어 다음 섹션에서 제공되는 시험관 내 및 생체내 시험에서 나타난 바와 같은, 예를 들어 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 조절 특성을 나타내며, 이에 따라 요법에 제안된다.

[0261] 본 발명의 화합물은 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전 (당뇨병성 또는 비-당뇨병성), 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병증, 신증후군, 사구체신염, 경피증, 사구체 경화증, 원발성 신질환의 단백뇨, 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막병증 및 말기 신질환 (ESRD), 내피 기능장애, 이완기 기능장애, 비후성 심근병증, 당뇨병성 심근병증, 심실상성 및 심실성 부정맥, 심방 세동 (AF), 심장 섬유증, 심방 조동, 유해한 혈관 재형성, 플라크 안정화, 심근경색 (MI), 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환 (PKD), 폐 동맥 고혈압, 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 주기적 부종, 메니에르병, 고알도스테론증 (원발성 및 속발성) 및 고칼슘뇨증, 복수, 녹내장, 월경 장애, 조기 진통, 자간전증, 자궁내막증과 생식 장애 (특히 남성 및 여성 불임, 다낭성 난소 증후군, 착상 실패), 천식, 폐쇄성 수면 무호흡, 염증, 백혈병, 통증, 간질, 정동 장애, 예컨대 우울증 및 정신병적 상태, 예컨대 치매 및 노인성 혼란, 비만 및 위장 장애 (특히 설사 및 과민성 장 증후군), 상처 치유 (특히 당뇨병 및 정맥 궤양 및 욕창), 패혈성 쇼크, 위산 분비의 조절, 고레닌혈증, 남성 섬유증의 치료, 재협착, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병성 합병증 및 아테롬성동맥경화증, 남성 및 여성 성 기능장애로부터 선택된 적응증을 치료하는데 유용할 수 있다. 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 화학식 I', I 내지 VIC, II 내지 IIC, III 내지 IIIC, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 요법은 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택되고, 적합하게는 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전, 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병증, 제2형 당뇨병 및 당뇨병성 합병증으로부터 선택되며, 가장 적합하게는 심혈관 장애, 예컨대 고혈압, 부종을 비롯한 신기능 부전, 및 울혈성 심부전으로부터 선택된다.

[0262] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 화학식 I', I 내지 VIC, II 내지 IIC, III 내지 IIIC, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택되고, 적합하게는 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전, 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병증, 제2형 당뇨병, 및 당뇨병성 합병증으로부터 선택되며, 가장 적합하게는 심혈관 장애, 예컨대 고혈압, 부종을 비롯한 신기능 부전 및 울혈성 심부전으로부터 선택된다.

[0263] 본 발명의 제약 조성물 또는 조합물은 약 50 내지 70 kg의 대상체에 대해 활성 성분(들) 약 1 내지 1000 mg, 또는 활성 성분 약 1 내지 500 mg, 약 1 내지 250 mg, 약 1 내지 150 mg, 약 0.5 내지 100 mg 또는 약 1 내지 50 mg의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 제약 조성물 또는 그의 조합물의 치료 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료할 장애 또는 질환, 또는 그의 중증도에 따라 달라진다. 통상의 의사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는 데 필요한 각 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0264] 상기 언급된 투여량 특성은, 유리하게는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 개, 원숭이 또는 단리된 기관, 조직 및 그의 제제를 사용한 시험관내 및 생체내 시험에서 입증될 수 있다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어 바람직하게는 수용액의 형태로 시험관내에서 적용될 수 있고, 경장, 비경구, 유리하게는 정맥내 경로를 통해, 예를 들어 현탁액 또는 수용액으로 생체내에서 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-3} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내 치료 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1 내지 500 mg/kg, 또는 약 1 내지 100

mg/kg의 범위일 수 있다.

[0265] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 시험관내 및 생체내 방법에 따라 및/또는 당업계에 널리 기술되어 있는 시험관내 및 생체내 방법에 따라 평가할 수 있다. 문헌 [A fluorescence lifetime-based assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7 Doering K, Meder G, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U Biomol Screen. 2009 Jan; 14(1):1-9]을 참조한다.

[0266] 특히, 재조합 인간 중성 엔도펩티다제 (NEP, EC 3.4.24.11)의 시험관내 억제제는 다음과 같이 결정할 수 있다:

[0267] 재조합 인간 중성 엔도펩티다제 (곤충 세포에서 발현시키고 표준 방법을 이용하여 정제한 것, 최종 농도 7 pM)를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 1 시간 동안 실온에서 150 mM NaCl 및 0.05% (w/v) CHAPS를 함유하는 10 mM 인산나트륨 완충제 (pH 7.4) 중에서 사전 인큐베이션시킨다. 효소 반응은 합성 펩티드 기질 Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH를 최종 농도 0.7 μM로 첨가하는 것에 의해 개시된다. 기질 가수분해는 문헌 [Doering et al., (2009)]에 기재되어 있는 바와 같이 FLT 판독기에 의해 측정되는 PT14의 형광 수명 (FLT)을 증가시킨다. 효소 활성에 대한 화합물의 효과는 실온에서의 1 시간 (t = 60 분) 인큐베이션 후에 결정한다. 억제제의 부재하에서 측정된 FLT 값의 50% 감소를 나타내는 억제제 농도에 상응하는 IC₅₀ 값은 비-선형 회귀 분석 소프트웨어를 사용하여 억제 백분율 vs. 억제제 농도의 플롯으로부터 계산한다.

[0268] (상기한 바와 같은) 시험 검정을 이용할 경우, 본 발명의 화합물은 이하에서 제공하는 바와 같이 표 1에 따른 억제 효능을 나타내었다.

표 1

화합물의 억제 활성

화합물: 실시예 번호	인간 NEP IC ₅₀ (nM)
실시예 1-1	283
실시예 2-1	267
실시예 3-6	250
실시예 3-32	1
실시예 3-60	7.3
실시예 5-1	350
실시예 6-1	450
실시예 7-1	93
실시예 9-1	142
실시예 13-1	14
실시예 49-1	0.04
실시예 49-2	0.03
실시예 49-3	0.3

[0269]

[0270] 본 발명의 화합물은 적어도 1종의 다른 치료제와 동시에, 또는 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 별도로 투여되거나, 또는 동일한 제약 조성물로 함께 투여될 수 있다.

[0271] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 조합 제제로서 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용하기 위한, 화학식 I', I 내지 VIC, II 내지 IIC, III 내지 IIIC, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 및 적어도 하나의 다른 치료제를 포함하는 제품을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 것이다.

[0272] 조합 제제로서 제공되는 제품은 화학식 I', I 내지 VIC, II 내지 IIC, III 내지 IIIC, IV, IVA, V, VA 및 VI 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 치료제(들)을 동일한 제약 조성물 내에 함께 포함하는 조성물, 또는 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 다른 치료제(들)을 개별 형태, 예를 들어 키트 형태로 포함하는 조성물을 포함한다.

[0273] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로, 제약 조성물은 상술한 바와 같이, 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.

[0274] 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나가 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는, 2개 이상의 개별 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서,

키트는 상기 조성물을 따로 보관하기 위한 수단, 예컨대 용기, 나누어진 병, 또는 나누어진 호일 포켓을 포함한다. 그러한 키트의 예는 블리스터 팩으로, 이는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용된다.

[0275] 본 발명의 키트는 다양한 투여 형태, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 별도의 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 별도의 조성물을 서로 적정하기 위해 사용될 수 있다. 편의를 도모하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

[0276] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조되고/거나 제제화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 함께, (i) 의사에게 조합 생성물의 방출 전에 (예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사 지시 하에서); (iii) 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차 투여 동안에 환자 자신에서, 조합 요법이 이루어질 수 있다.

[0277] 따라서, 본 발명은 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된 것이다. 본 발명은 또한 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 의약은 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 투여하기 위해 제조된 것이다.

[0278] 본 발명은 또한 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된 것이다. 본 발명은 또한 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 투여하기 위해 제조된 것이다. 본 발명은 또한 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공하며, 여기서 다른 치료제는 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 투여된다.

[0279] 본 발명은 또한 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어 24시간 내에) 또 다른 치료제로 치료받은 적이 있다. 본 발명은 또한 중성 엔도펩티다제 EC 3.4.24.11 활성과 관련된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 의약의 제조에 있어서의 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 환자는 이전에 (예를 들어 24시간 내에) 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료받은 적이 있다.

[0280] 한 실시양태에서, 다른 치료제는 HMG-Co-A 리덕타제 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, 안지오텐신 II 수용체 길항제), 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제 (CCB), 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 이뇨제, ApoA-I 모방제, 항당뇨병제, 비만-감소제, 알도스테론 수용체 차단제, 엔도텔린 수용체 차단제, 알도스테론 신타제 억제제 (ASI), CETP 억제제 또는 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5) 억제제로부터 선택된다.

[0281] 용어 제2 작용제 또는 치료제"와 함께"란, 본 발명의 화합물 (예를 들어, 화학식 I' 및 I 내지 VIC 중 어느 하나에 따른 화합물 또는 본원에서 다르게 기술한 화합물)과 제2 작용제 또는 치료제와의 병용 투여, 먼저 본 발명의 화합물의 투여에 이은 제2 작용제 또는 치료제의 투여, 및 먼저 제2 작용제 또는 치료제의 투여에 이은 본 발명의 화합물의 투여를 포함한다.

[0282] 용어 "제2 작용제"는 본원에서 기재하는 질환 또는 장애의 증상, 예를 들어 중성 엔도펩티다제의 억제에 반응을 보이는 장애 또는 질환, 예컨대 고혈압, 폐고혈압, 단리성 수축기 고혈압, 저항성 고혈압, 말초 혈관 질환, 심부전, 울혈성 심부전, 좌심실 비대증, 협심증, 신기능부전 (당뇨병성 또는 비-당뇨병성), 신부전 (부종 및 염저류 포함), 당뇨병성 신장병증, 비-당뇨병성 신장병증, 신증후군, 사구체신염, 경피증, 사구체 경화증, 원발성 신질환의 단백뇨, 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막병증 및 말기 신질환 (ESRD), 내피 기능장애, 이완기 기능장

에, 비후성 심근병증, 당뇨병성 심근병증, 심실상성 및 심실성 부정맥, 심방 세동 (AF), 심장 섬유증, 심방 조동, 유해한 혈관 재형성, 플라크 안정화, 심근경색 (MI), 신장 섬유증, 다낭성 신장 질환 (PKD), 폐 동맥 고혈압, 신부전 (부종 및 염 저류 포함), 주기적 부종, 메니에르병, 고알도스테론증 (원발성 및 속발성) 및 고칼슘뇨증, 복수, 녹내장, 월경 장애, 조기 진통, 자간전증, 자궁내막증, 및 생식 장애 (특히 남성 및 여성 불임, 다낭성 난소 증후군, 착상 실패), 폐쇄성 수면 무호흡, 천식, 염증, 백혈병, 통증, 간질, 정동 장애, 예컨대 우울증 및 정신병적 상태, 예컨대 치매 및 노인성 혼란, 비만 및 위장 장애 (특히 설사 및 과민성 장 증후군), 상처 치유 (특히 당뇨병 및 정맥 궤양 및 욕창), 패혈성 쇼크, 위산 분비의 조절, 고레닌혈증의 치료, 남성 섬유증, 재협착, 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병성 합병증 및 아테롬성동맥경화증, 남성 및 여성 성 기능장애의 증상을 치료하거나, 방지하거나, 또는 감소시키는 것으로 당업계에서 공지되어 있는 임의의 작용제를 포함한다.

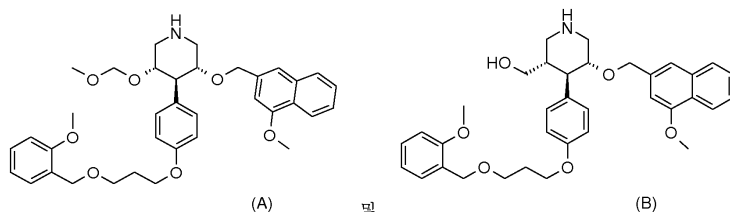
[0283] 제2 작용제의 예에는 HMG-Co-A 리덕타제 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제 (CCB), 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 이노제, ApoA-I 모방제, 항당뇨병제, 비만-감소제, 알도스테론 수용체 차단제, 엔도텔린 수용체 차단제, 알도스테론 신타제 억제제 (ASI) 및 CETP 억제제가 포함된다.

[0284] 용어 "HMG-Co-A 리덕타제 억제제" (또한 베타-히드록시-베타-메틸글루타릴-co-효소-A 리덕타제 억제제로 지칭됨)는 혈중 콜레스테롤을 비롯한 지질 수준을 낮추는데 사용될 수 있는 활성제를 포함한다. 그 예는 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 콤팩틴, 달바스타틴, 디히드로콤팩틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 심바스타틴 및 벨로스타틴, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0285] 용어 "ACE-억제제" (또한 안지오텐신 전환 효소 억제제로 지칭됨)는 안지오텐신 I의 안지오텐신 II로의 효소적 분해를 방해하는 분자를 포함한다. 상기 화합물은 혈압 조절 및 울혈성 심부전 치료에 사용될 수 있다. 그 예는 알라세프릴, 베나제프릴, 베나제프릴라트, 카프토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 텔라프릴, 에날라프릴, 에나프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 데모카프릴 및 트란돌라프릴, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0286] 용어 "엔도텔린 길항제"는 보센탄 (EP 526708A 참조), 테조센탄 (WO 96/19459 참조), 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0287] 용어 "레닌 억제제"는 디테키렌 (화학 명칭: [1S-[1R*,2R*,4R*(1R*,2R*)]]-1-[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]-L-프롤릴-L-페닐알라닌-N-[2-히드록시-5-메틸-1-(2-메틸프로필)-4-[[[2-메틸-1-[(2-피리디닐메틸)아미노]카르보닐]부틸]아미노]카르보닐]헥실]-N-알파-메틸-L-히스티딘아미드); 테를라키렌 (화학 명칭: [R-(R*,S*)]-N-(4-모르폴리닐카르보닐)-L-페닐알라닌-N-[1-(시클로헥실메틸)-2-히드록시-3-(1-메틸에톡시)-3-옥소프로필]-S-메틸-L-시스테인아미드); 알리스키렌 (화학 명칭: (2S,4S,5S,7S)-5-아미노-N-(2-카르바모일-2,2-디메틸에틸)-4-히드록시-7-[[4-메톡시-3-(3-메톡시프로폭시)페닐]메틸]-8-메틸-2-(프로판-2-일)노난아미드) 및 잔키렌 (화학 명칭: [1S-[1R*(R*),2S*,3R*]]-N-[1-(시클로헥실메틸)-2,3-디히드록시-5-메틸헥실]-알파-[[2-[(4-메틸-1-피페라지닐)술포닐]메틸]-1-옥소-3-페닐프로필]-아미노]-4-티아졸프로판아미드), 또는 그의 히드로클로라이드 염, 또는 스피델(Spedel)에 의해 개발된 것으로서 SPP630, SPP635 및 SPP800 또는 하기 화학식 A 및 B의 RO 66-1132 및 RO 66-1168



[0288] 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

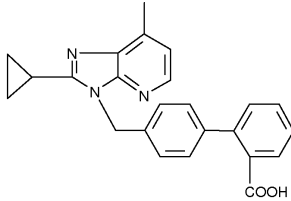
[0290] 구체적으로 정의되지 않는다면, "알리스키렌"이란 용어는 그의 유리 염기 및 염 둘 모두, 특히 그의 제약상 허용되는 염, 가장 바람직하게는 그의 헤미-푸마레이트 염으로 이해될 것이다.

[0291] 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 그의 제약상 허용되는 염은 안지오텐신 II 수용체의 AT₁-수용체 아형에 결합

하지만 상기 수용체의 활성화는 야기하지 않는 활성 성분으로 이해된다. AT_1 수용체 억제제의 결과로서, 이들 길항제는, 예를 들어 항고혈압제로서 또는 울혈성 심부전을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0292]

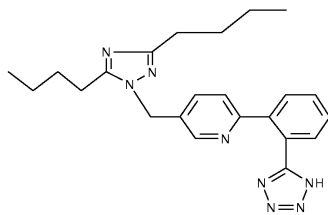
AT_1 수용체 길항제 부류에는 다양한 구조적 특징을 갖는 화합물이 포함되며, 비-펩티드성인 것이 본질적으로 바람직하다. 예를 들어, 발사르탄, 로사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 사프리사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 하기 화학식의 E-1477로 명명된 화합물



[0293]

[0294]

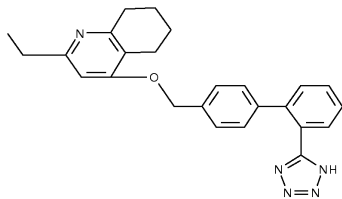
하기 화학식의 SC-52458로 명명된 화합물



[0295]

[0296]

하기 화학식의 ZD-8731로 명명된 화합물



[0297]

[0298]

또는 각 경우의 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 언급할 수 있다.

[0299]

바람직한 AT_1 -수용체 길항제는 시판되는 작용제이고, 가장 바람직한 것은 발사르탄 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0300]

용어 "칼슘 채널 차단제 (CCB)"는 디히드로피리딘 (DHP) 및 비-DHP (예를 들어, 딜티아젬-유형 및 베라파밀-유형 CCB)를 포함한다. 그 예는 암로디핀, 펠로디핀, 리오시딘, 이스라디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니굴디핀, 닐루디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀 및 니발디핀을 포함하고, 플루나리진, 프레닐아민, 딜티아젬, 펜딜린, 갈로파밀, 미베프라딜, 아니파밀, 티아파밀 및 베라파밀, 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 비-DHP 표본이 바람직하다. CCB는 항-고혈압, 항-협심증 또는 항-부정맥 약물로서 사용될 수 있다.

[0301]

용어 "이뇨제"은 티아지드 유도체 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 메틸클로로티아지드 및 클로로탈리돈)를 포함한다.

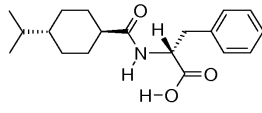
[0302]

용어 "ApoA-I 모방체"는 D4F 펩티드 (예를 들어, 화학식 $D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F$)를 포함한다.

[0303]

용어 "항당뇨병제"는 췌장 β -세포로부터 인슐린의 분비를 촉진하는 인슐린 분비 증진제를 포함한다. 그 예는 비구아니드 유도체 (예를 들어, 메트포르민), 술폰우레아 (SU) (예를 들어, 톨부타미드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 4-클로로-N-[(1-피롤리딘)아미노]카르보닐-벤젠술폰아미드 (글리코피라미드), 글리벤클라미드 (글리부리드), 글리클라지드, 1-부틸-3-메타닐릴우레아, 카르부타미드, 글리보르누리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리부티아졸, 글리부졸, 글리헥사미드, 글리미딘, 글리피나미드, 펜부타미드 및 톨릴시클라미드), 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 추가의 예에는 페닐알라닌 유도체 (예를 들어, 하기 화학식의 나테글리니드 [N-(트랜스-4-이소프로필시클로헥실카르보닐)-D-페닐알라닌] (EP 196222 및

EP 526171 참조)



[0304]

[0305]

레파글리니드 [(S)-2-에톡시-4-{2-[[3-메틸-1-[2-(1-피페리디닐)페닐]부틸]아미노]-2-옥소에틸}벤조산] (EP 589874, EP 147850 A2, 특히 페이지 61의 실시예 11, 및 EP 207331 A1 참조); 칼슘 (2S)-2-벤질-3-(시스-헥사히드로-2-이소인돌리닐카르보닐)-프로피오네이트 2수화물 (예를 들어, 미티글리니드 (EP 507534 참조)); 및 글리메피리드 (EP 31058 참조)를 포함한다. 추가의 예에는 DPP-IV 억제제, GLP-1 및 GLP-1 효능제가 포함된다.

[0306]

DPP-IV는 GLP-1의 불활성화를 담당한다. 보다 구체적으로, DPP-IV는 GLP-1 수용체 길항제를 생성하고, 이에 따라 GLP-1에 대한 생리학적 반응을 단축시킨다. GLP-1은 췌장 인슐린 분비의 주요 자극인자이며, 글루코스 처리에 직접적인 유익한 효과를 갖는다.

[0307]

DPP-IV 억제제는 펩티드성 또는 바람직하게는 비-펩티드성일 수 있다. DPP-IV 억제제는 각 경우에서, 예를 들어 WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 및 WO 95/15309 (각 경우에서, 특히 화합물 청구항)에 일반적으로 및 구체적으로 개시되어 있고, 작업 실시예의 최종 생성물, 최종 생성물의 대상 물질, 제약 제제 및 청구 범위는 본원에서 상기 공개공보를 참고로 하는 본 출원에 포함된다. 각각 WO 98/19998의 실시예 3 및 WO 00/34241의 실시예 1에 구체적으로 개시된 화합물이 바람직하다.

[0308]

GLP-1은, 예를 들어 문헌 [W.E. Schmidt et al., in *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707] 및 US 5,705,483에 기재되어 있는 인슐린분비자극 단백질이다.

[0309]

용어 "GLP-1 효능제"는 특히 US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 및 문헌 [C. Orskov et al., in *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826]에 개시되어 있는 GLP-1(7-36)NH₂의 변이체 및 유사체를 포함한다.

추가적 예는 GLP-1(7-37) (이때, 상기 화합물에서 Arg³⁶의 카르복시-말단 아미드 관능기는 GLP-1(7-36)NH₂ 분자의 37번째 위치에서 Gly로 대체됨) 및 그의 변이체 및 유사체, 예를 들어 GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), 아세틸 LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) 및, 특히 GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) 및 4-이미다조프로피오닐-GLP-1을 포함한다. 또한, 문헌 [Greig et al., in *Diabetologia* 1999, 42, 45-50]에 기술된 GLP 효능제 유사체인 엑센딘-4가 특히 바람직하다.

[0310]

또한, 정의 "항당뇨병제"에는 인슐린 저항성을 감소시키는 손상된 인슐린 수용체 기능을 복구하여 결론적으로 인슐린 감수성을 개선하는 인슐린 감수성 증진제가 포함된다. 그 예는 저혈당 티아졸리딘디온 유도체 (예를 들어, 글리타존, (S)-((3,4-디히드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존), 5-{{4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥소프로필)-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존), 5-{{4-(1-메틸-시클로헥실)메톡시}-페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (시글리타존), 5-{{4-(2-(1-인돌릴)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (DRF2189), 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-에톡시]}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246), 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637), 비스{4-[(2,4-디옥소-5-티아졸리딘)메틸]페닐}메탄 (YM268), 5-{{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-2-히드록시에톡시]벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (AD-5075), 5-{{4-(1-페닐-1-시클로프로판카르보닐아미노)-벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (DN-108), 5-{{4-(2-(2,3-디히드로인돌-1-일)에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로-페닐)]-2-프로피닐]-5-페닐술포닐}티아졸리딘-2,4-디온, 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-(4-플루오로페닐-술포닐)티아졸리딘-2,4-디온, 5-{{4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐}메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로시글리타존), 5-{{4-(2-(5-에틸-2-피리디닐)에톡시)페닐}-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존), 5-{{4-((3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐}-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (트로글리타존), 5-[6-(2-플루오로-벤질옥시)나프탈렌-2-일메틸]-티아졸리딘-2,4-디온 (MCC555), 5-{{2-(2-나프틸)-벤조사졸-5-일}-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (T-174) 및 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (KRP297))를 포함한다.

[0311]

추가로 항당뇨병제는 인슐린 신호전달 경로 조절자, 예컨대 단백질 티로신 포스파타제 (PTPase)의 억제제, 항당뇨 비-소분자 모방체 화합물 및 글루타민-프룩토스-6-포스페이트 아미도트랜스퍼라제 (GFAT)의 억제제; 이상조절된 간 글루코스 생산에 영향을 미치는 화합물, 예컨대 글루코스-6-포스파타제 (G6Pase)의 억제제, 프룩토스-

1,6-비스포스파타제 (F-1,6-Bpase)의 억제제, 글리코겐 포스포릴라제 (GP)의 억제제, 글루카곤 수용체 길항제, 및 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제 (PEPCK)의 억제제; 피루베이트 데히드로게나제 키나제 (PDHK) 억제제; 위 배출 억제제; 인슐린; GSK-3의 억제제; 레티노이드 X 수용체 (RXR) 효능제; 베타-3 AR의 효능제; 커플링되지 않은 단백질 (UCP)의 효능제; 비-글리타존 유형 PPAR γ 효능제; 이중 PPAR α /PPAR γ 효능제; 항당뇨성 바나듐 함유 화합물; 인크레틴 호르몬, 예컨대 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 및 GLP-1 효능제; 베타-세로 이미다졸린 수용체 길항제; 미글리톨; α_2 -아드레날린성 길항제; 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0312] 용어 "비만-감소제"는 리파제 억제제 (예를 들어, 오를리스타트) 및 식욕 억제제 (예를 들어, 시부트라민 및 펜테르민)를 포함한다.

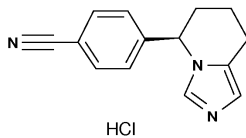
[0313] 알도스테론 신타제 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염은 알도스테론의 생산을 억제하는 특성을 갖는 활성 성분으로 이해된다. 알도스테론 신타제 (CYP11B2)는 부신 피질에서 알도스테론 생성의 최종 단계, 즉 11-테옥시 코르티코스테론을 알도스테론으로 전환시키는 단계에 대해 촉매 작용하는 미토콘드리아 시토크롬 P450 효소이다. 소위 알도스테론 신타제 억제제에 의한 알도스테론 생산의 억제는 저칼륨혈증, 고혈압, 울혈성 심부전, 심방 세동 또는 신부전의 치료에 성공적인 변형인 것으로 알려져 있다. 이러한 알도스테론 신타제 억제 활성은 표준 검정법 (예를 들어, US 2007/0049616)에 따라 당업자에 의해 쉽게 측정된다.

[0314] 알도스테론 신타제 억제제의 부류는 스테로이드성 및 비-스테로이드성 알도스테론 신타제 억제제를 둘 다 포함하고, 후자가 가장 바람직하다.

[0315] 시판되는 알도스테론 신타제 억제제 또는 보건 당국이 승인한 알도스테론 신타제 억제제가 바람직하다.

[0316] 알도스테론 신타제 억제제의 부류는 구조적 특징이 상이한 화합물을 포함한다. 예를 들어, 비-스테로이드성 아로마타제 억제제인 아나스트로졸, 파드로졸 (그의 (+)-거울상이성질체를 포함함) 및 또한 스테로이드성 아로마타제 억제제인 엑세메스탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 적용가능한 각각의 경우에는 이들의 제약상 허용되는 염을 언급할 수 있다.

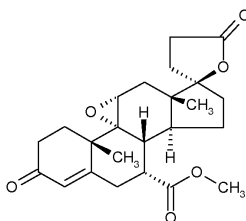
[0317] 가장 바람직한 비-스테로이드성 알도스테론 신타제 억제제는 하기 화학식의 파드로졸의 히드로클로라이드의 (+)-거울상이성질체 (US 특허 4617307 및 4889861)



[0318]

또는 사용가능한 경우, 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0320] 바람직한 스테로이드성 알도스테론 길항제는 하기 화학식의 에플레레논 (EP 122232 A 참조)



[0321]

또는 스피로놀락톤; 또는, 각 경우에, 사용가능한 경우, 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0323] 상기 조합물에 유용한 알도스테론 신타제 억제제는 예를 들어 US2007/0049616, 특히 화합물 청구항에 일반적이고 구체적으로 개시되어 있는 화합물 및 유사체이고, 작업 실시예의 최종 생성물, 최종 생성물의 주요 대상체, 제약 제제 및 청구항은 본원에서 상기 공개공보를 참고로 하는 본 출원에 포함된다. 본 발명에서 사용하는데 적합한 바람직한 알도스테론 신타제 억제제에는, 비제한적으로 4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-3-메틸벤조니트릴; 5-(2-클로로-4-시아노페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-카르복실산 (4-메톡시벤질)메틸아미드; 4'-플루오로-6-(6,7,8,9-테트라히드로-5H-이미다조[1,5-a]아제핀-5-일)비페닐-3-카르보니트릴; 5-(4-시아노-2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-카르복실산 부틸 에스테르; 4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-2-메톡시벤조니트릴; 5-(2-클로로-4-시아노페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-카르복실산 4-플루오로벤질 에스

테르; 5-(4-시아노-2-트리플루오로메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-카르복실산 메틸 에스테르; 5-(4-시아노-2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-카르복실산 2-이소프로폭시에틸 에스테르; 4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-2-메틸벤조니트릴; 4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-3-플루오로벤조니트릴;

4-(6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)-2-메톡시벤조니트릴; 3-플루오로-4-(7-메틸렌-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-5-일)벤조니트릴; 시스-3-플루오로-4-[7-(4-플루오로-벤질)-5,6,7,8-테트라히드로-이미다조[1,5-a]피리딘-5-일]벤조니트릴; 4'-플루오로-6-(9-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-5H-이미다조[1,5-a]아제핀-5-일)비페닐-3-카르보니트릴; 4'-플루오로-6-(9-메틸-6,7,8,9-테트라히드로-5H-이미다조[1,5-a]아제핀-5-일)비페닐-3-카르보니트릴 또는 각 경우에, 그의 (R) 또는 (S) 거울상이성질체; 또는 사용가능하다면, 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

[0324] 용어 알도스테론 신타제 억제제는 또한 W02008/076860, W02008/076336, W02008/076862, W02008/027284, W02004/046145, W02004/014914, W02001/076574에 개시되어 있는 화합물 및 유사체를 포함한다.

[0325] 또한, 알도스테론 신타제 억제제는 미국 특허 출원 US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 및 PCT 출원 W02006/005726, W02006/128853, W02006128851, W02006/128852, W02007065942, W02007/116099, W02007/116908, W02008/119744 및 유럽 특허 출원 EP 1886695에 개시되어 있는 화합물 및 유사체를 포함한다. 본 발명에서 사용하는데 적합한 바람직한 알도스테론 신타제 억제제에는, 비제한적으로 스피텔에 의해 개발된 8-(4-플루오로페닐)-5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진; 4-(5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)-2-플루오로벤조니트릴; 4-(5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)-2,6-디플루오로벤조니트릴; 4-(5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)-2-메톡시벤조니트릴; 3-(5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)벤조니트릴; 4-(5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)프탈로니트릴; 4-(8-(4-시아노페닐)-5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)벤조니트릴; 4-(5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)벤조니트릴; 4-(5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진-8-일)나프탈렌-1-카르보니트릴; 8-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]-5,6-디히드로-8H-이미다조[5,1-c][1,4]옥사진, 또는 각 경우에, 그의 (R) 또는 (S) 거울상이성질체; 또는 사용가능하다면, 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

[0326] 용어 "엔도텔린 수용체 차단제"는 보센탄을 포함한다.

[0327] 용어 "CETP 억제제"는, HDL에서 LDL 및 VLDL으로의 다양한 콜레스테릴 에스테르 및 트리글리세리드의 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 (CETP) 매개 수송을 억제하는 화합물을 지칭한다. 이러한 CETP 억제 활성은 표준 검정 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,140,343)에 따라 당업자에 의해 쉽게 측정된다. 예로는, 미국 특허 번호 6,140,343 및 미국 특허 번호 6,197,786에 개시되어 있는 화합물 (예를 들어, [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카르보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디히드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 (토르세트라피브); 미국 특허 번호 6,723,752에 개시되어 있는 화합물 (예를 들어, (2R)-3-{[3-(4-클로로-3-에틸-페녹시)-페닐]-[3-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-페닐]-메틸}-아미노}-1,1,1-트리플루오로-2-프로판올); 미국 특허 출원 연속 번호 10/807,838에 개시되어 있는 화합물; 미국 특허 번호 5,512,548에 개시되어 있는 폴리펩티드 유도체; 문헌 [*J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996)], 및 [*Bioorg. Med. Chem. Lett.*: 6:1951-1954 (1996)]에 각각 개시되어 있는 콜레스테릴 에스테르의 로세노놀락톤 유도체 및 포스페이트-함유 유사체가 포함된다. 또한, CETP 억제제에는 W02000/017165, W02005/095409 및 W02005/097806에 개시되어 있는 것들이 포함된다.

[0328] 특허 관심 대상인 제2 작용제로는 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 칼슘 채널 차단제, 이뇨제, 항당뇨병제, 예컨대 DPPIV 억제제 및 알도스테론 신타제 억제제가 포함된다.

[0329] 본 발명의 예시:

약어:

ATP: 아데노신 5'-트리포스페이트	AS: 알도스테론 신장제
BINAP: 라세미 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸	BOC: 3급 부틸 카르복시
br: 넓음	bs: 넓은 단일선
Ac: 아세틸	Atm: 기압
Aq: 수성	calcd: 계산치
Bn: 벤질	Boc: tert-부톡시카르보닐
BOP-Cl: 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)-포스포산 클로라이드	CDI: 카르보닐디이미다졸
d: 이중선	DAST: (디에틸아미노)술퍼 트리플루오라이드
dd: 이중선의 이중선	DCM: 디클로로메탄
DIEA: 디이소프로필에틸아민	DME: 1,4-디메톡시에탄
DMF: N,N-디메틸포름아미드	DMSO: 디메틸술폰
DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민	DMAP: N,N-디메틸아미노피리딘

[0330]

DAD: 다이오드 어레이 검출기	DTT: 디티오프레일
DPPA: 디페닐포스포릴아지드	EDCI, EDIC: N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
EDTA: 에틸렌디아민 테트라아세트산	ESI: 전기분무 이온화
Et 및 EtOAc: 에틸 및 에틸 아세테이트	EDC: N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
HATU: O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트	HOBt: 1-히드록시-7-아조벤조트리아졸
HBTU: 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄-헥사플루오로포스페이트	hrs: 시간
HPLC: 교압 액체 크로마토그래피 HPLC-RT (체류 시간)	LC 및 LCMS: 액체 크로마토그래피 및 액체 크로마토그래피 및 질량 분광측정법
H: 시간	HOAt: 1-히드록시-7-아조벤조트리아졸
IR: 적외선	LDA: 리튬 디이소프로필아미드
MeOD: 메탄올-d4	MeOH: 메탄올
MS: 질량 분광측정법	m: 다중선
min: 분	m/z: 질량 대 전하 비
Ms: 메실	Me: 메틸
M 및 mM: 몰 및 밀리몰	Mg: 밀리그램
n.d.: 측정되지 않음	NMR: 핵 자기 공명
ppm: 백만분율	Pr 및 iPr: 프로필 및 이소프로필
Ph: 페닐	Pd/C: 탄소 상 팔라듐
PyBOP: 벤조트리아졸-1-일옥시 트리플루오로포스폰헥사플루오로포스페이트	RT: 실온
PS: 중합체 지지됨	RP: 역상
q: 사중선	
s: 단일선	t: 삼중선
TFA: 트리플루오로아세트산	THF: 테트라히드로퓨란

[0331]

TMSCl: 트리메틸실릴 클로라이드	TEA: 트리에틸아민
Tf: 트리플레이트	tBu: tert-부틸
TLC: 박층 크로마토그래피	트리스·HCl: 아미노트리스(히드록시메틸)메탄 히드록클로라이드
μL, mL 및 L: 마이크로리터, 밀리리터 및 리터	UV: 자외선

[0332]

[0333]

하기 실시예는 본 발명을 설명하도록 의도되고, 이에 대해 제한으로서 해석되지 않는다. 온도를 섭씨온도로 나타냈다. 달리 언급되지 않는다면, 모든 증발을 감압 하에, 바람직하게는 약 15 mm Hg 내지 100 mm Hg (= 20 내지 133 mbar) 사이에서 수행하였다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특성, 예를 들어 MS, IR, NMR로 확인하였다. 사용된 약어는 당업계에 통상적인 것들이다.

[0334]

본 발명의 화합물을 합성하는데 사용되는 모든 출발 물질, 빌딩 블록, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매 및 촉매는 시판되는 것이거나, 또는 당업자에게 공지된 유기 합성 방법 (문헌 [Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21])으로 제조될 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에서 나타낸 바와 같이 당업자에게 공지된 유기 합성 방법으로 제조될 수 있다.

[0335]

실시예 1-1 내지 59-1의 화합물들은 NEP에 대해 약 0.01 nM 내지 약 10,000 nM 범위의 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 나타났다.

[0336]

체류 시간을 측정하기 위한 조건은 다음과 같았다:

[0337]

HPLC 조건 A:

[0338]

칼럼: 이너트실(INERTSIL) C8-3, 40°C에서 3 μm x 33 mm x 3.0 mm

[0339]

유량: 2 ml/분

[0340]

이동상: H₂O (5 mM NH₄HCOO⁻)

[0341]

구배: 2 분 내 5%→95% MeCN의 선형 구배

[0342]

검출: DAD-UV, 200-400 nm

[0343]

HPLC 조건 B:

[0344]

칼럼: 이너트실 C8-3, 40°C에서 3 μm x 33 mm x 3.0 mm

[0345]

유량: 2 ml/분

[0346]

이동상: 0.1% 포름산

[0347]

구배: 2 분 내 5%→95% MeCN/MeOH의 선형 구배

[0348]

검출: UV, 215 nm

[0349]

HPLC 조건 C:

[0350]

칼럼: 이너트실 C8-3, 40°C에서 3 μm x 33 mm x 3.0 mm

[0351]

유량: 2 ml/분

[0352]

이동상: A) H₂O (5 mM NH₄HCOO⁻), B) 50% MeOH/50% MeCN

[0353]

구배: 2분 내 5% B→95% B의 선형 구배

[0354]

검출: DAD-UV, 200-400 nm

[0355]

HPLC 조건 D:

[0356]

칼럼: 이너트실 C8-3, 40°C에서 3 μm x 33 mm x 3.0 mm

[0357]

유량: 2 ml/분

[0358] 이동상: A) H₂O (5 mM NH₄HCOO⁻), B) 50% MeOH/50% MeCN

[0359] 구배: 2 분 내 40% B→95% B의 선형 구배

[0360] 검출: UV, 214 nm

[0361] HPLC 조건 E:

[0362] 칼럼: 이너트실 C8-3, 40℃에서 3 μm x 33 mm x 3.0 mm

[0363] 유량: 2 ml/분

[0364] 이동상: A) H₂O (5 mM NH₄HCOO⁻), B) 50% MeOH/50% MeCN

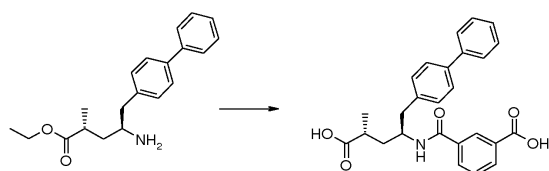
[0365] 구배: 2 분 내 60% B→95% B의 선형 구배

[0366] 검출: UV, 214 nm

[0367] 관련 입체화학은 2차원 NMR을 이용하여 결정하였다. 반응 조건하에서, 비스페닐-메틸 기와 관련된 입체중심이 라세미화될 것으로는 예상되지 않는다. 따라서, 절대 입체화학은 관련 입체화학 및 비스페닐-메틸 기와 관련된 입체중심의 절대 입체화학을 기초로 결정하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0368] 실시예 1-1: N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸)-이소프탈람산의 합성



[0369]

[0370] 메틸렌 클로라이드 (0.5 mL) 중의 (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드록로라이드 (70 mg, 0.201 mmol) 및 3-클로로카르보닐벤조산 메틸 에스테르 (0.302 mmol)의 혼합물에 피리딘 (0.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 용액을 수성 1 M HCl 및 염수로 세척하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 메틸렌 클로라이드를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸)-이소프탈람산을 수득하였다.

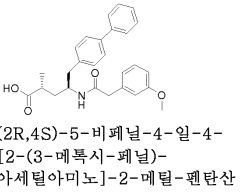
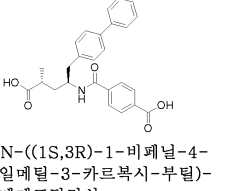
[0371] 다음으로, 에탄올 (10 mL) 중의 N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸)-이소프탈람산 (0.287 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (1.2 mL, 1.12 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50-60℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 에탄올을 감압하에 제거하고, 물을 첨가하였다. 용액을 1 M HCl로 산성화하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸)-이소프탈람산을 수득하였다.

HPLC 체류 시간

1.05 분 (조건 A) ; MS 432.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55-7.66 (m, 5H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.46 Hz, 1H).

[0372]

[0373] 다음 화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 1-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

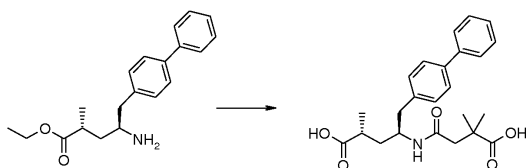
실시예 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 1-2	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[2-(3-메톡시-페닐)-아세틸아미노]-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.31 분 (A)	432.4
실시예 1-3	 N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-3-메틸-3-카르복시-부틸)-테레프탈산		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.09 분 (A)	432.3

[0374]

실시예 1-2: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.71 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=5.56 Hz, 5.70 Hz, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.14 (t, J=8.34 Hz, 3H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.56 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.97 Hz, 1H).
실시예 1-3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 0.96 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.44 (t, 1H), 7.59 (td, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H), 7.85 (q, 4H), 10.46 (m, 1H).

[0375]

[0376] 실시예 2-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시-3-메틸-부티릴아미노)-2-메틸-펜탄산의 합성



[0377]

[0378] 1:1 메틸렌 클로라이드/피리딘 (1.4 mL) 중의 (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (100 mg, 0.287 mmol) 및 3,3-디메틸-디히드로-푸란-2,5-디온 (0.431 mmol)의 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 수득한 잔류물을 후속 가수분해 반응에 바로 사용하였다.

[0379]

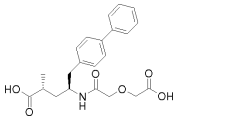
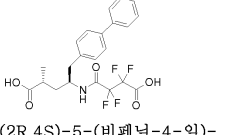
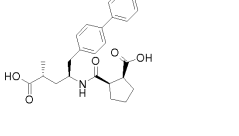
다음으로, 에탄올 (10 mL) 중의 수득한 잔류물 (0.287 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (2 mL, 6.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 수성 1 M HCl로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MeCN/물 (0.1% TF A)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시-3-메틸-부티릴아미노)-2-메틸-펜탄산을 수득하였다.

HPLC 채류 시간 1.03

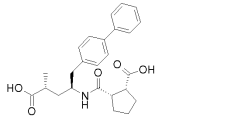
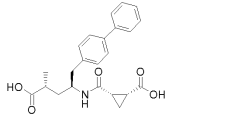
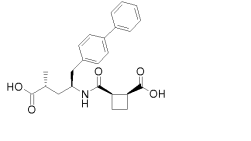
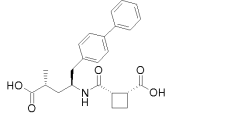
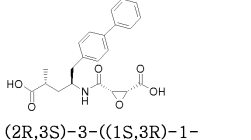
분 (조건 A); MS 412.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 0.97-1.07 (m, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.88 (s, 넓음, 1H).

[0380]

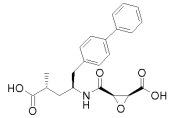
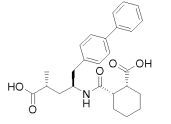
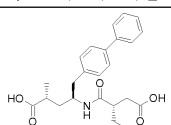
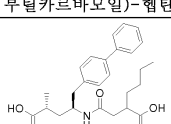
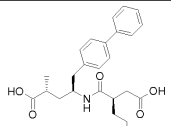
[0381] 다음 화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 2-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

실시예 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 2-2	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(2-카르복시메톡시-아세틸아미노)-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.91 분 (A)	400.3
실시예 2-3	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(3-카르복시-2,2,3,3-테트라플루오로프로판아미도)-2-메틸펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.06 분 (A)	456.3
실시예 2-4	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로펜탄카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.09 분 (A)	424.4

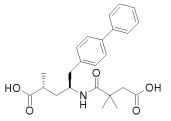
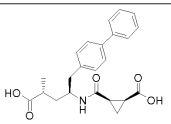
[0382]

실시예 2-5	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로펜탄카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.12 분 (A)	424.4
실시예 2-6	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로프로판카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.99 분 (A)	396.3
실시예 2-7	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로부탄카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.01 분 (A)	410.3
실시예 2-8	 (1R,2S)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로부탄카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.04 분 (A)	410.3
실시예 2-9	 (2R,3S)-3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-옥시란-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.87 분 (A)	398.3

[0383]

실시예 2-10	 (2S,3R)-3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-에틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-옥시란-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.93 분 (A)	398.3
실시예 2-11	 (1R*,2S*)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-에틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로헥산카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 분 (A)	438.3
실시예 2-12	 (S)-3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-에틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-헥산산	 용매로서 피리딘이 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.28 분 (A)	440.3
실시예 2-13	 2-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일-에틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-메틸]-헥산산	 용매로서 피리딘이 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.21 분 (A)	440.4
실시예 2-14	 (R)-3-((2S,4R)-1-(비페닐-4-일)-4-카르복시펜탄-2-일카르바모일)헥산산	 용매로서 피리딘이 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.24 분 (A)	440.3

[0384]

실시예 2-15	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(3-카르복시-2,2-디메틸프로판아미도)-2-메틸펜탄산	 용매로서 피리딘이 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.13 분 (A)	412.3
실시예 2-16	 (1S,2R)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-에틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로프로판카르복실산	 용매로서 피리딘이 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.99 분 (A)	396.3

[0385]

실시예 2-2: ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) • ppm 1.11 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.6 (d, J=7.58 Hz, 2H).

실시예 2-3: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.16 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.43 (t, 2H), 7.54 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.34 Hz, 1H), 8.99 (d, J=8.58 Hz, 1H).

실시예 2-4: ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) • ppm 1.07 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 5H), 4.0.6 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H).

실시예 2-5: ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) • ppm 1.09 (d, J=6.69 Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 3H), 4.0.6 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.71 Hz, 2H).

실시예 2-6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.05 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.34 Hz, 1H).

[0386]

실시예 2-7: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.01 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 3H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 3H).

실시예 2-8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.25 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 3H).

실시예 2-9: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.02 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.69 (d, J=5.05 Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.05 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.59 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.59 Hz, 1H).

실시예 2-10: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.59 (d, J=5.18 Hz, 1H), 3.72 (d, J=4.93 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.84 Hz, 1H).

실시예 2-11: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.30-2.08 (m, 11H), 2.40 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 7.26 (t, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53-7.66 (m, 4H).

실시예 2-12: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 0.88 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.90 (m, 1H), 2.24 (dd, J=6.69 Hz, 6.57 Hz, 1H), 2.39 (dd, J=7.58 Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (m, 2H).

실시예 2-13: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 0.85 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 7H), 1.92 (m, 1H), 2.21 (dd, J=7.71 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.59 (m, 2H).

실시예 2-14: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 0.73 (t, J=7.33 Hz, 3H), 0.97 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.74 (dd, J=9.09 Hz, 8.97 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=5.18 Hz, 4.67 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=0.63 Hz, 1.26 Hz, 2H).

[0387]

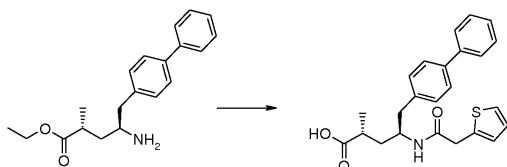
실시예 2-15: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) • ppm 1.02 (m, 9H), 1.31 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J=0.76$ Hz, 1.14 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).

실시예 2-16: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) • ppm 1.05 (d, $J=7.06$ Hz, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.28 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59 (d, $J=8.25$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=7.15$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=8.25$ Hz, 1H).

[0388]

[0389] 실시예 3-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(2-티오펜-2-일-아세틸아미노)-펜탄산의 합성

[0390]



[0391]

DMF (5 mL) 중의 티오펜-2-일-아세트산 (0.144 mmol)의 용액에 HATU (0.216 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드록로라이드 (0.144 mmol) 및 트리에틸아민 (0.359 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 혼합물을 수성 1 M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(2-티오펜-2-일-아세틸아미노)-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였고, 이것을 후속 가수분해 반응에 바로 사용하였다.

[0392]

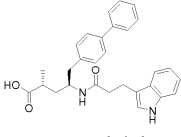
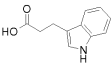
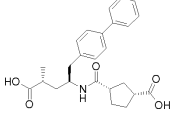
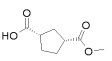
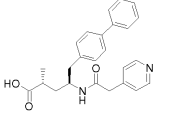
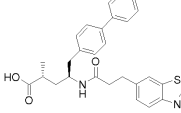
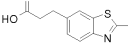
다음으로, 에탄올 (10 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(2-티오펜-2-일-아세틸아미노)-펜탄산 에틸 에스테르 (0.287 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (2 mL, 6.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 수성 1 M HCl로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(2-티오펜-2-일-아세틸아미노)-펜탄산을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 1.23 분 (조건 A); MS 408.3

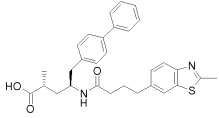
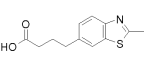
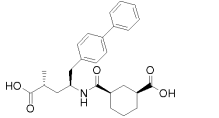
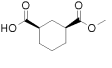
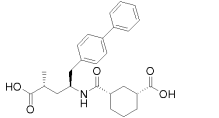
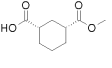
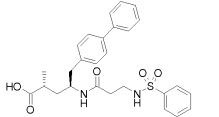
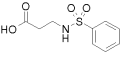
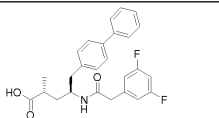
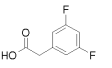
($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) • ppm 1.16 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=7.71$ Hz, 7.58 Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=5.81$ Hz, 5.66 Hz, 1H), 3.64 (d, $J=1.26$ Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.59$ Hz, 1H).

[0393]

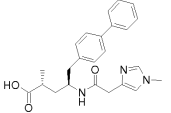
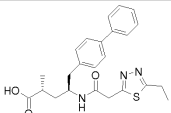
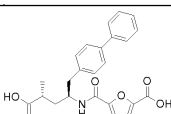
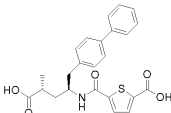
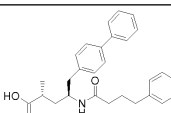
[0394] 다음 화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 3-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

실시예 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 3-2	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-1H-인돌-3-일-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.31 분 (A)	455.4
실시예 3-3	 (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로펜탄카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.09 분 (A)	424.4
실시예 3-4	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(2-피리딘-4-일-아세틸아미노)-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.08 분 (A)	403.4
실시예 3-5	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[3-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-프로피오닐아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 분 (A)	487.3

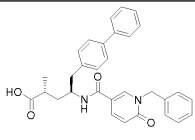
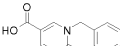
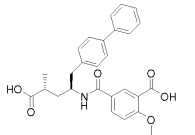
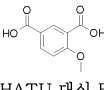
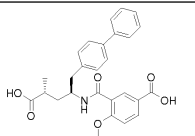
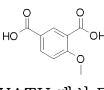
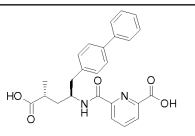
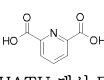
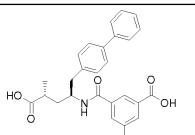
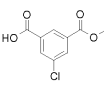
[0395]

실시예 3-6	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[4-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-부틸릴아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.26 분 (A)	501.3
실시예 3-7	 (1S,3R)-3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로헥산카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.08 분 (A)	438.4
실시예 3-8	 (1R,3S)-3-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로헥산카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.09 분 (A)	438.4
실시예 3-9	 (2R,4S)-4-(3-벤젠술폰아미노-프로피오닐아미노)-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.19 분 (A)	495.3
실시예 3-10	 (2R,4S)-5-비페닐-4-		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.21 분 (A)	438.4

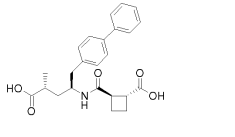
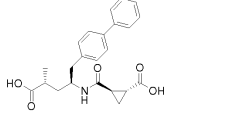
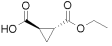
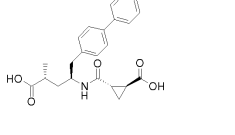
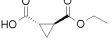
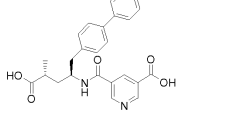
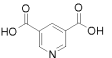
[0396]

	일-4-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-아세틸아미노]-2-메틸-펜탄산				
실시예 3-11	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-아세틸아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.99 분 (A)	406.4
실시예 3-12	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[2-(5-에틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-아세틸아미노]-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15 분 (A)	438.3
실시예 3-13	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-푸란-2-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.18 분 (A)	422.3
실시예 3-14	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-티오펜-2-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.17 분 (A)	438.3
실시예 3-15	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[4-(4-메톡시-페닐)-아세틸아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.44 분 (A)	460.3

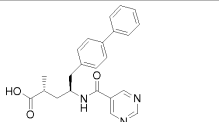
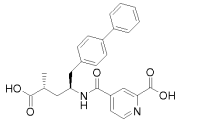
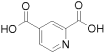
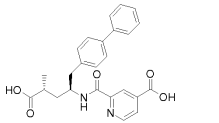
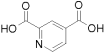
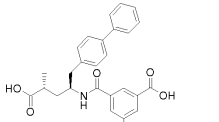
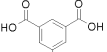
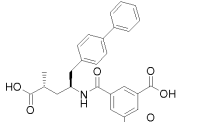
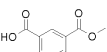
[0397]

	부티릴아미노]-2- 메틸-펜탄산				
실시예 3-16	 (2R,4S)-4-[(1-벤질-6- 옥소-1,6-디히드로- 피리딘-3-카르보닐)- 아미노]-5-비페닐-4- 일-2-메틸-펜탄산	 Aq. NaOH, EtOH, RT	1.28 분 (A)	495.3	
실시예 3-17	 N-((1S,3R)-1-비페닐-4- 일메틸-3-카르복시- 부틸)-6-메톡시- 이소프탈람산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.31 분 (A)	462.3
실시예 3-18	 N-((1S,3R)-1-비페닐-4- 일메틸-3-카르복시- 부틸)-4-메톡시- 이소프탈람산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.24 분 (A)	462.3
실시예 3-19	 6-((1S,3R)-1-비페닐-4- 일메틸-3-카르복시- 부틸카르바모일)- 피리딘-2-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.95 분 (A)	433.3
실시예 3-20	 N-((1S,3R)-1-비페닐-4- 일메틸-3-카르복시- 부틸)-6-메톡시- 이소프탈람산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.02 분 (A)	466.2

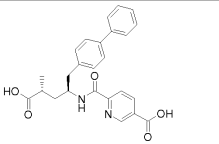
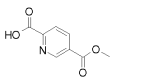
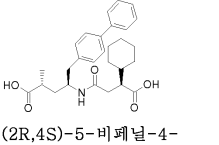
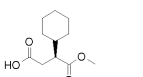
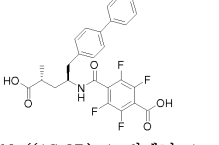
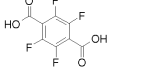
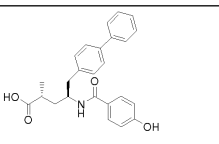
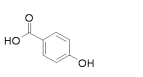
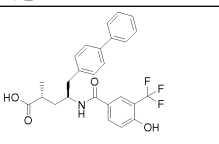
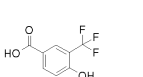
[0398]

	일메틸-3-카르복시-부틸)-5-클로로-이소프탈람산				
실시예 3-21	 (1R*,2R*)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로부탄카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	0.97 분 (A)	410.3
실시예 3-22	 (1R,2R)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로프로판카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.01 분 (A)	396.3
실시예 3-23	 (1S,2S)-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-시클로프로판카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.04 분 (A)	396.3
실시예 3-24	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-니코틴산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 60 °C	1.04 분 (A)	433.2

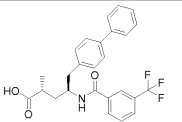
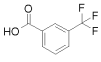
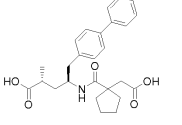
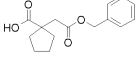
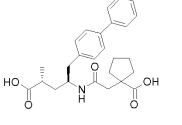
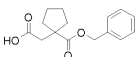
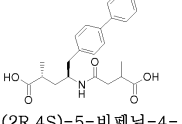
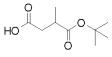
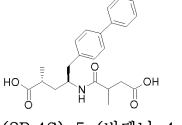
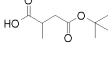
[0399]

실시예 3-25	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(피리미딘-5-카르복스아미도)펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.40 분 (A)	390.3
실시예 3-26	 4-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-1H-피리딘-2-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.07 분 (A)	433.3
실시예 3-27	 2-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-1H-피리딘-2-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.14 분 (A)	433.3
실시예 3-28	 N-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-1H-피리딘-2-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.00 분 (A)	462.0
실시예 3-29	 N-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-1H-피리딘-2-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.98 분 (A)	505.2

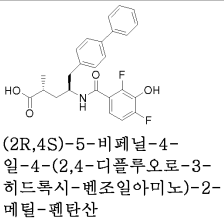
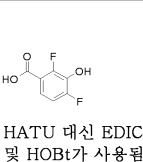
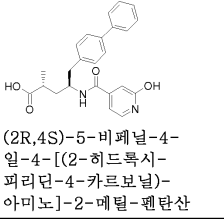
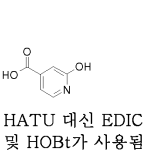
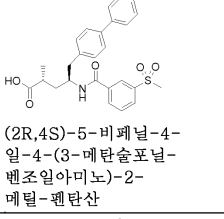
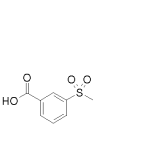
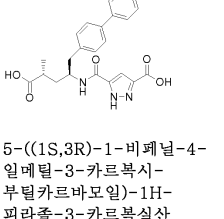
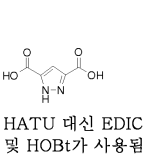
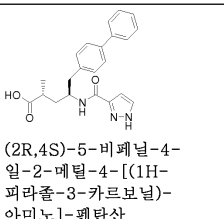
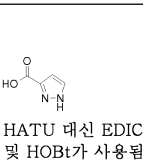
[0400]

실시예 3-34	 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-니코틴산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.24 분 (A)	433.2
실시예 3-35	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-((S)-3-카르복시-3-시클로헥실-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.17 분 (A)	466.4
실시예 3-36	 N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸)-2,3,5,6-테트라플루오로-테레프탈람산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.22 분 (A)	504.1
실시예 3-37	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(4-히드록시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.26 분 (A)	404.2
실시예 3-38	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.48 분 (A)	472.1

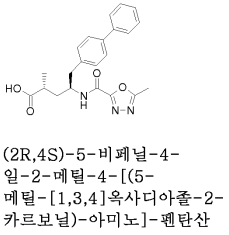
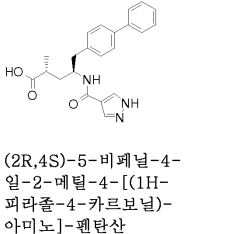
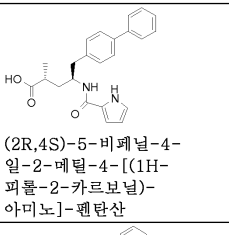
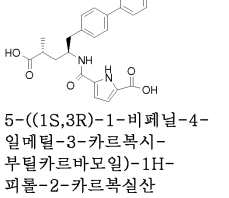
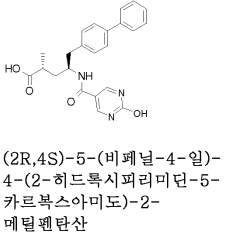
[0402]

실시예 3-39	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.53 분 (A)	456.2
실시예 3-40	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(1-(카르복시메틸)시클로펜탄카르복스아미도)-2-메틸펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.20 분 (A)	438.3
실시예 3-41	 1-(2-((2S,4R)-1-(비페닐-4-일)-4-카르복시펜탄-2-일아미노)-2-옥소에틸)시클로펜탄카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25 분 (A)	438.3
실시예 3-42	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(3-카르복시-부틸아미노)-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 분 (A)	398.4
실시예 3-43	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(3-카르복시-2-메틸프로판아미도)-2-메틸펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.99 분 (A)	398.4

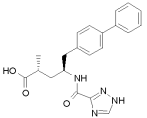
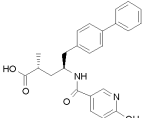
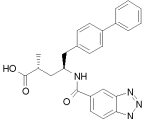
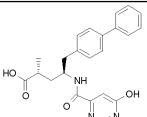
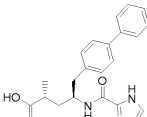
[0403]

실시예 3-44	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(2,4-디플루오로-3-히드록시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.55 분 (B)	440.0
실시예 3-45	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(2-히드록시-피리딘-4-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.33 분 (B)	405.0
실시예 3-46	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(3-메탄술포닐-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.33 분 (A)	466.2
실시예 3-47	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1H-피라졸-3-카르복실산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.32 분 (A)	422.2
실시예 3-48	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.13 분 (A)	378.0

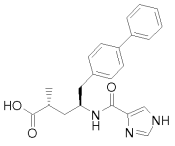
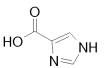
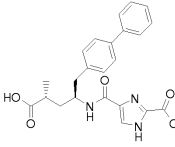
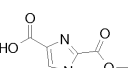
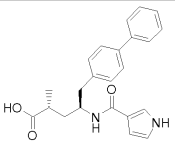
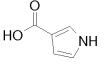
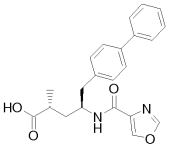
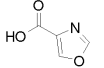
[0404]

실시예 3-49	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-카르보닐)-아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.95 분 (D)	394.0
실시예 3-50	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1H-피라졸-4-카르보닐)-아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.26 분 (A)	378.3
실시예 3-51	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1H-피롤-2-카르보닐)-아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.45 분 (A)	377.3
실시예 3-52	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1H-피롤-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.28 분 (A)	421.2
실시예 3-53	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(2-히드록시피리미딘-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOAt가 사용됨	Aq. NaOH, THF, MeOH, 50 °C	1.42 분 (C)	406.3

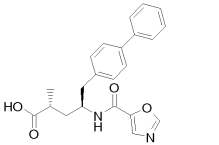
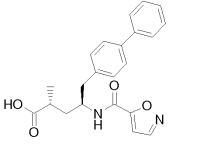
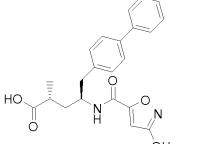
[0405]

실시예 3-54	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르보닐)-아미노]-펜탄산	 HATU 대신 EDIC 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, THF, EtOH, RT	1.12 분 (A)	379.3
실시예 3-55	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(6-히드록시-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.43 분 (B)	405
실시예 3-56	 (2R,4S)-4-[(1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-아미노]-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.61 분 (B)	429
실시예 3-57	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(6-히드록시-피리미딘-4-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.57 분 (B)	406
실시예 3-58	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(1H-이미다졸-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.19 분 (C)	378.3

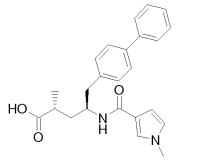
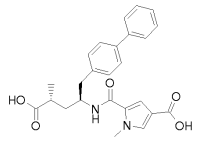
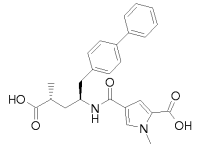
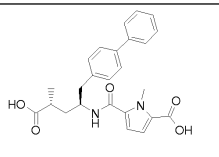
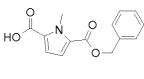
[0406]

실시예 3-59	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(1H-이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.16 분 (C)	378.3
실시예 3-60	 4-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1H-이미다졸-2-카르복실산	 중간체 27	Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 분 (C)	422.3
실시예 3-61	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1H-피롤-3-카르보닐)-아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.29 분 (C)	377.1
실시예 3-62	 (2R,4S)-5-비페닐-4-		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.14 분 (C)	379.1

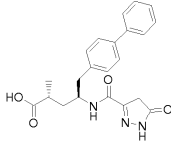
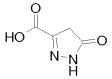
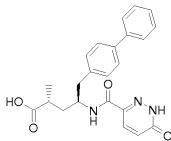
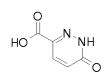
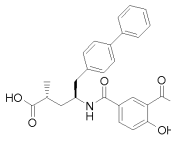
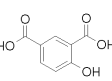
[0407]

	일-2-메틸-4- [(옥사졸-4-카르보닐)- 아미노]-펜탄산				
실시예 3-63	 (2R,4S)-5-비페닐-4- 일-2-메틸-4-[(옥사졸-5- 카르보닐)-아미노]-펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.10 분 (C)	379.2
실시예 3-64	 (2R,4S)-5-비페닐-4- 일-4-[(이속사졸-5- 카르보닐)-아미노]-2- 메틸-펜탄산	 + 중간체 2	BCl₃, DCM, RT	1.18 분 (C)	379.3
실시예 3-65	 (2R,4S)-5-비페닐-4- 일-4-[(3-히드록시- 이속사졸-5-카르보닐)- 아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.22 분 (C)	395.2

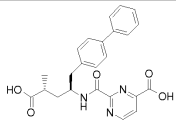
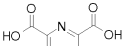
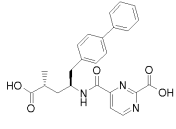
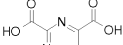
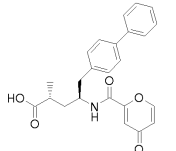
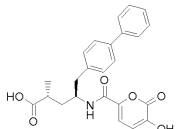
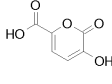
[0408]

실시예 3-66	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.32 분 (C)	392.1
실시예 3-67	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산	HATU 대신 EDCI 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.93 분 (C)	436.3
실시예 3-68	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-2-메틸-2H-피라졸-3-카르복실산	HATU 대신 EDCI 및 HOBt가 사용됨	Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	0.97 분 (C)	436.3
실시예 3-69	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.05 분 (C)	435.3

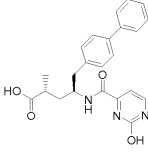
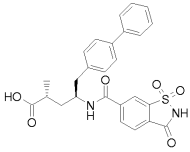
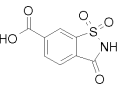
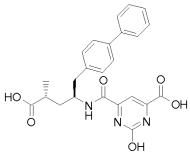
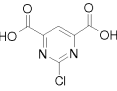
[0409]

	일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산				
실시예 3-70	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(5-옥소-4,5-디히드로-1H-피라졸-3-카르보닐)-아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 분 (C)	394.2
실시예 3-71	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(6-옥소-1,6-디히드로-피리다진-3-카르보닐)-아미노]-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 분 (C)	406.1
실시예 3-72	 N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸)-6-히드록시-이소프탈람산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 분 (C)	448.3

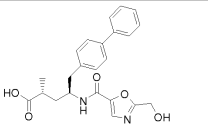
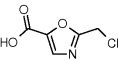
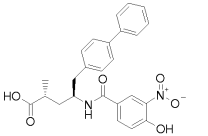
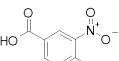
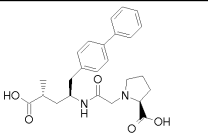
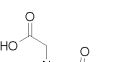
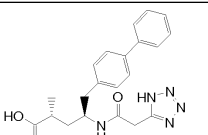
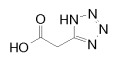
[0410]

실시예 3-73	 2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피리미딘-4-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.19 분 (C)	434.1
실시예 3-74	 4-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피리미딘-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.96 분 (C)	434.3
실시예 3-75	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-펜탄산	 + 중간체 2	BCl ₃ , DCM, RT	1.21 분 (C)	406.1
실시예 3-76	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(5-히드록시-6-옥소-6H-피란-2-카르보닐)-아미노]-펜탄산	 + 중간체 2	BCl ₃ , DCM, RT	1.13 분 (C)	422.1

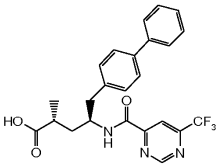
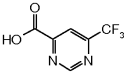
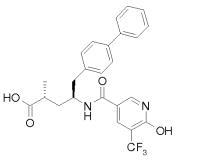
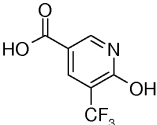
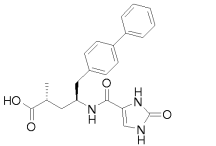
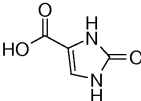
[0411]

	카르보닐)-아미노]-2- 메틸-펜탄산				
실시예 3-77	 (2R,4S)-5-비페닐-4- 일-4-[(2-히드록시- 피리미딘-4-카르보닐)- 아미노]-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.20 분 (C)	406.2
실시예 3-78	 (2R,4S)-5-비페닐-4- 일-2-메틸-4-[(1,1,3- 트ριο소-2,3-디히드로- 1H-1-벤조[d]이소티아졸- 6-카르보닐)-아미노]- 펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.10 분 (C)	493.1
실시예 3-79	 6-((1S,3R)-1- 비페닐-4- 일메틸-3-카르복시- 부틸카르바모일)-2- 히드록시-피리미딘-4- 카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.04 분 (C)	450.3

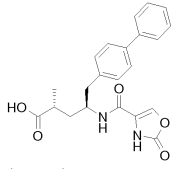
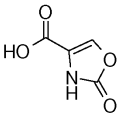
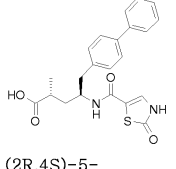
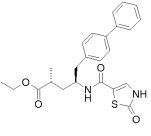
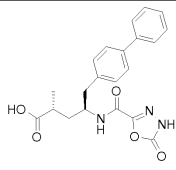
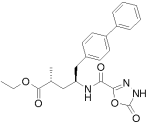
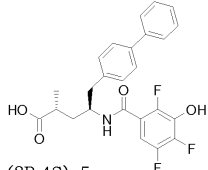
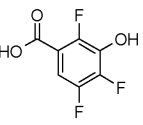
[0412]

실시예 3-80	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(2-히드록시메틸)-옥사졸-5-카르보닐]-아미노-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, THF, RT	1.30 분 (C)	409.4
실시예 3-81	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(4-히드록시-3-니트로-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.28 분 (C)	449.0
실시예 3-83	 (S)-1-[[[(1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일]-메틸]-피롤리딘-2-카르복실산		Aq. NaOH, THF, RT	1.05 분 (C)	439.2
실시예 3-84	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-[(2-아지도에틸)아미노]-2-메틸-펜탄산	 HATU 대신 BOP-Cl	Aq. NaOH, MeOH, RT	0.70 분 (D)	394.0

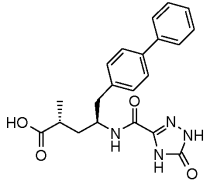
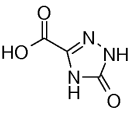
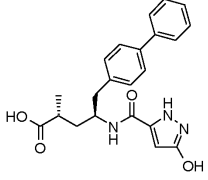
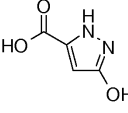
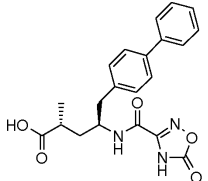
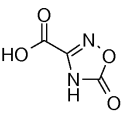
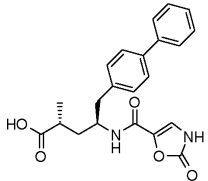
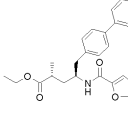
[0413]

	메틸-4-(2-1H-테트라졸-5-일-아세틸아미노)-펜탄산				
실시예 3-85	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-카르보닐)-아미노]-펜탄산	 Aq. NaOH, MeOH, RT	1.38 분 (D)	458.1	
실시예 3-86	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(6-히드록시-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)-2-메틸펜탄산	 Aq. NaOH, MeOH, RT	1.62 분 (B)	473.1	
실시예 3-87	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-카르복스아미도)펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨 Aq. NaOH, MeOH, RT	1.50 분 (B)	394.2	

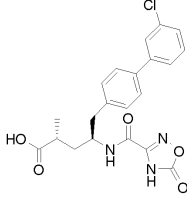
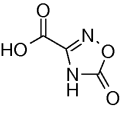
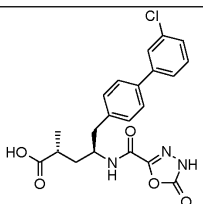
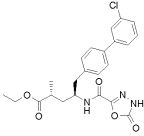
[0414]

실시예 3-89	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로옥사졸-4-카르복스아미도)펜탄산		Aq. NaOH, MeOH, RT	1.62 분 (B)	395.3
실시예 3-90	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로티아졸-5-카르복스아미도)펜탄산	 실시예 56-1의 가수분해	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.65 분 (B)	411.2
실시예 3-91	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜탄산	 실시예 57-1의 가수분해	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.63 분 (B)	396.2
실시예 3-92	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2,4,5-트리플루오로-3-히드록시벤즈아미도)펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.60 분 (B)	458.1

[0415]

실시예 3-93	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미도)펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.48 분 (B)	395.3
실시예 3-94	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(3-히드록시-1H-피라졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.66 분 (B)	394.3
실시예 3-95	 (2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미도)펜탄산	 중간체 35	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.83 분 (B)	396.2
실시예 3-96	 (2R,4S)-5-	 실시예 58-1의 가수분해	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.72 분 (B)	395.2

[0416]

	(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로옥사졸-5-카르복스아미도)펜탄산				
실시예 3-97	 (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미도)펜탄산	 중간체 35	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.64 분 (B)	430.2
실시예 3-98	 (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜탄산	 실시예 59-1의 가수분해	Aq. NaOH, MeOH, RT	1.60 분 (B)	430.1

[0417]

실시예 3-2: ¹H NMR (400 MHz, 아세톤 -d₆) • ppm 1.28 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.47 (M, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.7 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.33 Hz, 2H).

실시예 3-3: ¹H NMR (400 MHz, 아세톤 -d₆) • ppm 1.36 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 5H), 2.26-2.33 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 4.48 (M, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.67 (t, 2H), 7.80 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.87 (d, J=7.33 Hz, 2H).

실시예 3-4: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.71 (dd, J=8.84 Hz, 8.72 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=5.43 Hz, 5.32 Hz, 1H), 3.72(d, J=5.81 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.65 (d, J=6.32 Hz, 2H), 8.22 (d, J=9.09 Hz, 1H), 8.53 (d, J=6.32 Hz, 2H).

[0418]

실시예 3-5: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.01 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.66 (dd, J=7.33 Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.73(dd, J=5.81 Hz, 5.61 Hz, 1H), 2.99 (t, J=7.20 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (d, J=1.26 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.34 Hz, 1H).

실시예 3-6: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.18 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.54 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.87 (dd, J=5.43 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.57 (d, J=1.01 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.22 Hz, 1H).

실시예 3-9: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) • ppm 1.09 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.19-2.33 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 d, J=7.45 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.58 Hz, 1H).

실시예 3-10: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.77 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.88 (d, J=6.32 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H).

실시예 3-11: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.85 (dd, J=5.68 Hz, 5.81 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.33 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.52 (t, J=8.08 Hz, 3H), 7.59 (d, J=7.33 Hz, 2H).

실시예 3-12: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.52 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.59 Hz, 1H).

실시예 3-13: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.19 (d, J=3.66 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08, 2H), 8.43 (d, J=8.84 Hz, 1H).

실시예 3-14: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.71 (d, J=3.92 Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.92 Hz, 1H).

[0419]

실시예 3-15: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.59 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.46 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.60 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.59 Hz, 1H).

실시예 3-16: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.80 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.15 (q, 2H), 6.47 (d, J=9.47 Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.44 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.46 Hz, 1H).

실시예 3-17: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.97 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.46 Hz, 1H), 12.04 (s, 넓음, 1H), 12.84 (s, 넓음, 1H).

실시예 3-18: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.72 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.98-8.07 (m, 3H).

실시예 3-19: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.18-8.26 (m, 3H), 9.02 (d, J=9.22 Hz, 1H).

실시예 3-20: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.57 (d, J=8.46 Hz, 1H).

실시예 3-21: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.04 (t, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.71 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (m, 3H).

실시예 3-22: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.34 Hz, 1H).

[0420]

실시예 3-23: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.09 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.34 Hz, 1H).

실시예 3-24: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.88 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 7.31 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.58 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.14 (dd, J=14.02 Hz, 2H).

실시예 3-25: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.40 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.21 Hz, 8.34 Hz, 2H), 8.60 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.02 (m, 2H), 9.24 (m, 1H).

실시예 3-26: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), (7.90 m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.74 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.83 (d, J=4.42 Hz, 1H).

실시예 3-27: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83-2.99 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (d, J=9.35 Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.93 Hz, 1H).

실시예 3-28: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.46 Hz, 1H).

실시예 3-29: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.59 Hz, 1H).

실시예 3-30: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.29 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.46 Hz, 1H).

실시예 3-31: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.72 Hz, 1H).

[0421]

실시예 3-32: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.85 (dd, J=7.45 Hz, 6.19 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=7.96 Hz, 8.08 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 9.03 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 14.16 (s, 1H).

실시예 3-33: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.83 (dd, J=6.06 Hz, 6.06 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=7.83 Hz, 7.96 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.43 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.94 (d, J=1.26 Hz, 1.26 Hz, 1H), 8.91 (d, J=9.35 Hz, 1H), 9.03 (d, J=5.05 Hz, 1H), 9.34 (d, J=1.14 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H).

실시예 3-34: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.81-2.98 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.83 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.45 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.83 (d, J=9.22 Hz, 1H), 9.10 (m, 1H).

실시예 3-36: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.66 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.87 (d, J=8.49 Hz, 1H).

실시예 3-37: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.72 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.84 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.46 Hz, 1H), 9.92 (s, 불임, 1H).

실시예 3-38: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.46 Hz, 1H).

실시예 3-39: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.20 Hz, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.89 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.46 Hz, 1H).

실시예 3-40: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.54 (m, 7H), 1.93 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.82 (d, J=7.83 Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.56 (m, 2H).

실시예 3-41: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53 (m, 7H), 1.96 (m, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.74 (dd, J=7.83 Hz, 7.71 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=6.95 Hz, 6.06 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H).

[0422]

실시예 3-42: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.07, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.16 (dd, J=8.21 Hz, 8.21 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=6.19 Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=6.95 Hz, 7.83 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

실시예 3-43: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.09 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.15 (dd, J=7.96 Hz, 7.96 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=6.44 Hz, 6.32 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

실시예 3-44: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) • ppm 1.19 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.62 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, J=14.27, 11.12, 3.16 Hz, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.96 (dd, J=14.20, 5.90 Hz, 2 H) 4.49 - 4.61 (m, 1 H) 6.63 (dd, J=8.10, 4.50 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=8.20, 1.80 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.43 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.56 (t, J=8.10 Hz, 4 H) 7.75 (dt, J=8.53, 2.15 Hz, 1 H).

실시예 3-45: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) • ppm 1.17 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.61 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 - 2.04 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 1 H) 2.80 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 - 4.40 (m, 1 H) 6.53 - 6.60 (m, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 7.19 - 7.38 (m, 6 H) 7.43 - 7.55 (m, 4 H).

실시예 3-46: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.75 (t, 1H), 8.07 (d, J=8.08 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.83 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.56 (d, J=8.59 Hz, 1H).

실시예 3-47: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.0.8 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.28(d, J=8.34, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.05-8.45 (m, 넓음, 1H).

실시예 3-48: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.84 Hz, 1H).

실시예 3-49: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) • ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 2.51 - 2.63 (m, 4 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H), 4.35 - 4.49 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 8.94 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

[0423]

실시예 3-50: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.00 (s, 넓음, 2H).

실시예 3-51: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): • ppm 1.17-1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 - 1.66 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.32-4.37 (m, 1H), 6.14-6.16 (m, 1H), 6.79-6.81 (dd, J=1.26 Hz, 1.52 Hz, 1H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H).

실시예 3-52: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): • ppm 1.17-1.19 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 - 1.68 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.91-2.93 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.32-4.39 (m, 1H), 6.68-6.69 (d, J=3.79 Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, J=3.79 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H).

실시예 3-53: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.49 - 1.56 (m, 1H), 1.83 - 1.90 (m, 1H), 2.41 - 2.51 (m, 1H), 2.80 (AB의 A, J = 14.5 Hz, 1H), 2.81 (AB의 B, J = 14.5 Hz, 1 H) 4.14 - 4.23 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 1H) 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 - 7.65 (m, 2 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.65 (br s, 2 H) 12.04 (br s, 1 H).

실시예 3-54: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.78-2.94 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.09 (s, 넓음, 0.35H), 8.33 (s, 넓음, 0.5H), 8.61-8.81 (m, 2H), 12.04 (s, 넓음, 1h), 14.42 (s, 넓음, 0.45 H), 14.88 (s, 넓음, 0.35 H).

실시예 3-55: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) • ppm 1.19 (d, J=6.32 Hz, 3 H) 1.63 - 1.76 (m, 1 H) 1.95 - 2.08 (m, 1 H) 2.50 - 2.65 (m, 1 H) 2.83 - 2.97 (m, 2 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 6.51 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.52 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 7.88 - 7.96 (m, 2 H).

실시예 3-56: ¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴 -d₃) • ppm 1.17 (d, J=6.95 Hz, 3 H) 1.74 (ddd, J=14.24, 10.77, 3.66 Hz, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.97 - 3.02 (m, 2 H) 4.40 - 4.51 (m, 1 H) 7.22 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.33 - 7.48 (m, 5 H) 7.56 - 7.64 (m, 4 H) 7.85 (br. s., 1 H).

실시예 3-57: ¹H NMR (400 MHz, 아세토니트릴 -d₃) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.64 - 1.69 (m, 2 H) 2.43 - 2.50 (m, 1 H) 2.86 - 2.93 (m, 2 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.88 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 4 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 - 7.54 (m, 2 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 8.04 (d, J=1.01 Hz, 1 H).

[0424]

실시예 3-58: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.79-2.93 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.37 (d, J=9.35 Hz, 1H).

실시예 3-59: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.34 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.79 (s, 넓음, 1H).

실시예 3-60: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, J=9.09 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H).

실시예 3-61: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 6.45-6.46 (q, J=2.53 Hz, 4.29 Hz, 1H), 6.71-6.73 (q, J=2.27 Hz, 4.45 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 11.09 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).

실시예 3-62: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.62 (ddd, J=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.77, 9.47, 4.04 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.16 - 4.31 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 2 H) 8.15 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=1.01 Hz, 1 H).

실시예 3-63: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H).

실시예 3-64: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.58 (ddd, J=13.89, 9.73, 4.17 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.29 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 (dt, J=3.73, 1.80 Hz, 0 H) 2.77 - 2.94 (m, 2 H) 4.19 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 8.71 (d, J=2.02 Hz, 1 H).

실시예 3-65: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.08 Hz, 2H), 8.66 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.66 (s, 넓음, 1H).

[0425]

실시예 3-66: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.59 (ddd, J=14.02, 9.98, 4.55 Hz, 1 H) 1.84 (ddd, J=13.64, 9.60, 4.04 Hz, 1 H) 2.30 - 2.47 (m, 1 H) 2.67 - 2.82 (m, 1 H) 2.89 (dd, J=13.64, 7.58 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.23 (dd, J=9.60, 7.07 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.21 - 7.39 (m, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.74 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

실시예 3-67: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H).

실시예 3-68: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.91 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.14 (d, J=9.09 Hz, 1H).

실시예 3-69: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.80-2.81 (d, J=7.07 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.59-6.60 (d, J=4.04 Hz, 1H), 6.77-6.78 (d, J=4.04 Hz, 1H), 7.28-7.30 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 4H), 8.12-8.14 (d, J=8.84 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)

실시예 3-70: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.42 - 1.61 (m, 1 H) 1.86 (ddd, J=13.64, 9.47, 4.17 Hz, 1 H) 2.35 - 2.46 (m, 2 H) 2.75 - 2.86 (m, 2 H) 4.18 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.97 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

실시예 3-71: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.56 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 2.36 - 2.45 (m, 1 H) 2.74 - 2.96 (m, 2 H) 4.15 - 4.29 (m, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 7.27 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.63 (s, 2 H) 7.75 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 8.24 - 8.34 (m, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).

실시예 3-72: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.06-1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.99-7.01 (d, J=8.84 Hz, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.94-7.97 (dd, J=2.27 Hz, 1H), 8.25-8.27 (d, J=8.34 Hz, 1H), 8.31-8.32 (d, J=2.27 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H), 12.02 (s, 1H).

[0426]

실시예 3-73: ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.19-1.21 (d, $J=7.33$ Hz, 3H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.98-3.00 (d, $J=6.82$ Hz, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 6 H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.18-8.19 (d, $J=4.80$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=4.80$, 1H).

실시예 3-74: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.07-1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.86-2.95 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.41-7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.07-8.08 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 8.94-8.96 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 9.18-9.19 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.58 (s, 1H).

실시예 3-75: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.07 (d, 4 H) 1.51 - 1.69 (m, 1 H) 1.87 (ddd, $J=13.83, 9.66, 4.04$ Hz, 1 H) 2.43 (ddd, $J=9.54, 7.14, 4.55$ Hz, 2 H) 2.74 - 2.92 (m, 2 H) 4.12 - 4.29 (m, 1 H) 6.42 (dd, $J=5.81, 2.53$ Hz, 1 H) 6.73 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 8.22 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.78 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 12.07 (br. s., 1 H).

실시예 3-76: ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.07 (d, $J=7.06$ Hz, 3 H) 1.62 (s, 1 H) 1.84 (s, 1 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 4.20 (br. s., 1 H) 6.71 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=7.52$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.16$ Hz, 2 H) 7.30 - 7.36 (m, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.57 (d, $J=7.98$ Hz, 2 H) 7.64 (s, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H).

실시예 3-77: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.06-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.63-1.70 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.88-2.94 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.25-7.27(d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, $J= 8.34$ Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.63-8.65 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 12.03 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

실시예 3-78: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1.09 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.61 (ddd, $J=14.02, 10.11, 4.42$ Hz, 1 H) 1.90 (ddd, $J=13.71, 9.66, 3.92$ Hz, 1 H) 2.86 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 4.23 - 4.32 (m, 2 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.32 - 7.36 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.57 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.60 - 7.67 (m, 2 H) 7.96 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 8.18 (dd, $J=7.96, 1.39$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

실시예 3-79: ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 1.16-1.18 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.92-2.94 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3 H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 5H), 8.61-8.63 (d, $J=9.53$, 1H).

[0427]

실시예 3-80: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1.05-1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 3H).

실시예 3-81: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) • ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.98 (dd, $J=8.59$ 및 2.27, 1H), 8.34 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.27$ Hz, 1H), 11.57 (s, 넓음, 1H).

실시예 3-83: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) • ppm 1.08 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.64, 9.60, 4.04$ Hz, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 2 H) 2.26 - 2.36 (m, 1 H) 2.43 (td, $J=4.74, 2.65$ Hz, 1 H) 2.70 (dd, $J=13.39, 7.33$ Hz, 1 H) 2.75 - 2.85 (m, 1 H) 3.04 (d, $J=10.36$ Hz, 1 H) 3.82 (d, $J=15.41$ Hz, 1 H) 3.96 - 4.10 (m, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.35 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.46 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 2 H) 8.36 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H).

실시예 3-84: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) • ppm 1.07 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.78 - 1.87 (m, 1 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 2.73 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.45 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.64 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 2 H), 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 12.02 (br. s., 1 H).

실시예 3-85: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) • ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H), 1.86 - 1.97 (m, 1 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 2.86 (dd, $J=13.6, 6.1$ Hz, 1 H), 2.97 (dd, $J=13.6, 7.8$ Hz, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 9.11 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 12.01 (br. s., 1 H).

실시예 3-86: ^1H NMR (400 MHz, 아세트니트릴- d_3) δ ppm 1.04 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.56 (ddd, $J=14.1, 10.7, 3.7$ Hz, 1 H), 2.38 - 2.54 (m, 1 H), 2.68 - 2.87 (m, 3 H), 4.18 - 4.35 (m, 1 H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.26 (dt, $J=7.4, 1.6$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.49 - 7.55 (m, 2 H), 7.97 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H).

실시예 3-87: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.07 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.44 (ddd, $J=13.9, 9.9, 4.6$ Hz, 1 H), 1.85 (ddd, $J=13.6, 9.4, 4.0$ Hz, 1 H), 2.42 (ddd, $J=9.3, 7.1, 4.6$ Hz, 1 H), 2.78 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H), 4.02 - 4.19 (m, 1 H), 7.00 (t, $J=2.2$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.50 - 7.61 (m, 3 H), 7.61 - 7.71 (m, 2 H), 10.11 (s, 1 H), 10.22 (br. s., 1 H), 12.03 (br. s., 1 H).

[0428]

실시예 3-89: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.48 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 4.6 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, *J*=13.8, 9.6, 4.2 Hz, 1 H), 2.43 (ddd, *J*=9.4, 7.0, 4.6 Hz, 1 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 3.98 - 4.22 (m, 1 H), 7.27 (m, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.34 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.39 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (m, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.71 (m, 3 H), 8.06 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 11.12 (s, 1 H), 12.04 (br. s., 1 H).

실시예 3-90: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.63 (ddd, *J*=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1 H), 1.98 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.54 (ddd, *J*=9.7, 7.1, 4.2 Hz, 1 H), 2.86 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 4.22-4.39 (m, 1 H), 7.23-7.34 (m, 3 H), 7.34-7.44 (m, 3 H), 7.47-7.54 (m, 2 H), 7.54-7.61 (m, 2 H), 7.90 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H).

실시예 3-91: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.68 (ddd, *J*=14.2, 10.4, 4.2 Hz, 1 H), 1.99 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H), 2.46-2.61 (m, 1 H), 2.88 (dd, 2 H), 4.28-4.42 (m, 1 H), 7.24-7.33 (m, 3 H), 7.40 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.57 (dd, *J*=8.3, 1.3 Hz, 2 H).

실시예 3-92: ¹H NMR (400 MHz, 아세트ونی트릴-*d*₃) δ ppm 1.06 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, *J*=14.2, 10.5, 3.9 Hz, 1 H) 1.86 - 1.92 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 4.21 - 4.37 (m, 1 H) 6.84 (dd, *J*=8.5, 5.4 Hz, 1 H) 6.91 (ddd, *J*=10.7, 8.5, 6.1 Hz, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.52 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H)

실시예 3-93: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.49 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, *J*=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1 H) 2.43 (ddd, *J*=10.6, 6.9, 4.0 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=13.6, 5.8 Hz, 1 H) 4.24 - 4.50 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H)

실시예 3-94: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.53 (ddd, *J*=13.9, 9.9, 4.6 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, *J*=13.7, 9.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.42 (ddd, *J*=9.2, 7.1, 4.7 Hz, 1 H) 2.75 - 2.90 (m, 2 H) 4.13 - 4.23 (m, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.56 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H).

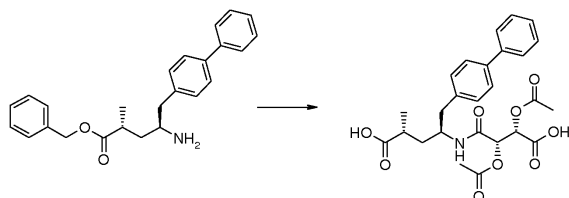
실시예 3-95: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H) 2.00 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.48 - 2.63 (m, 1 H) 2.86 - 2.91 (m, 2 H) 4.30 - 4.40 (m, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.37 - 7.43 (m, 3 H) 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.55 - 7.60 (m, 2 H)

[0429]

실시예 3-96: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.47 - 1.61 (m, 1 H) 1.75 - 1.88 (m, 1 H) 2.31 - 2.45 (m, 1 H) 2.75 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 4.06 - 4.24 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.51 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 8.09 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 11.24 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).

[0430]

[0431] 실시예 4-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-((2S,3S)-2,3-디아세톡시-3-카르복시-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산의 합성



[0432]

[0433] 1:1 메틸렌 클로라이드/피리딘 (1.4 mL) 중의 (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 히드로클로라이드 (100 mg, 0.287 mmol) 및 아세트산 (3S,4S)-4-아세톡시-2,5-디옥소-테트라히드로-푸란-3-일 에스테르 (0.431 mmol)의 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 수득한 잔류물을 후속 가수분해 반응에 바로 사용하였다.

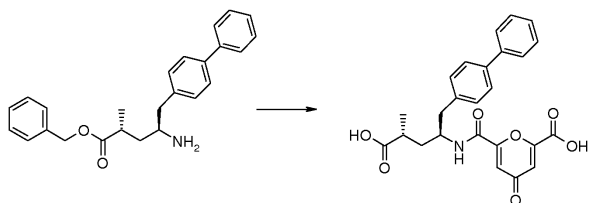
[0434] 다음으로, 에틸 아세테이트 중의 벤질 에스테르의 용액을 1 atm 하에 10% Pd/C 상에서 18 시간 동안 수소화하

었다. 메탄올을 첨가하고, 촉매를 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-((2S,3S)-2,3-디아세톡시-3-카르복시-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 0.95 분 (조건 A); MS 500.3 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.70 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.38 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.53 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.72 Hz, 1H).

실시예 5-1: 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산의 합성



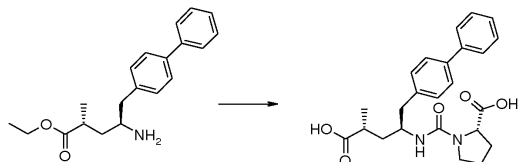
DMF (10 mL) 중의 4-옥소-4H-피란-2,6-디카르복실산 (99 mg, 0.535 mmol)의 용액에 HOBt (98 mg, 0.643 mmol) 및 EDCI (123 mg, 0.643 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 이어서, 여기에 (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 히드로클로라이드 (200 mg, 0.535 mmol) 및 트리에틸아민 (0.224 mL, 1.61 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여, 생성물, 6-((1S,3R)-3-벤질옥시카르보닐-1-비페닐-4-일메틸-부틸카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산을 용출시켰다. MS 540.2 (M+1).

다음으로, 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중의 6-((1S,3R)-3-벤질옥시카르보닐-1-비페닐-4-일메틸-부틸카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산 (100 mg, 0.185 mmol)의 용액에 BC1₃ (65.1 mg, 0.556 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 1 M HCl로 pH 2-3으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여, 생성물을 용출시켰다. 적절한 분획을 동결건조시켜, 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산을 수득하였다.

MS 450.1 (M+1); ¹H-NMR

(400 Hz, DMSO-d₆); • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.84 (d, J=6.69 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.08 Hz, 6.57 Hz, 3H), 7.45 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.61 (d, J=8.72 Hz, 1H).

실시예 6-1: (S)-1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피롤리딘-2-카르복실산의 합성



강하게 교반한 메틸렌 클로라이드/8% 수성 NaHCO₃의 1:1 혼합물 (30 mL)에 0℃에서 트리포스젠 (114 mg, 0.384 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반한 후, (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (400 mg, 1.15 mmol)를 첨가하고, 15 분 동안 교반을 계속하였다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이

토-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0444]

다음으로, 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이트-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (1.15 mmol)의 용액에 (S)-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (1.15 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (2.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 1 M HCl로 세척하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 헥산/메틸렌 클로라이드를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 용출시켰다.

[0445]

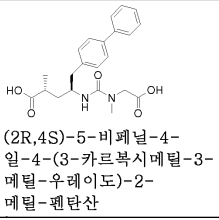
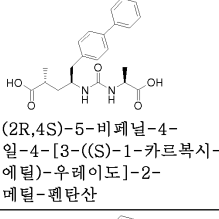
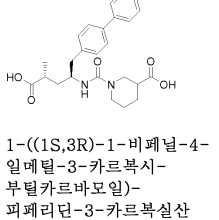
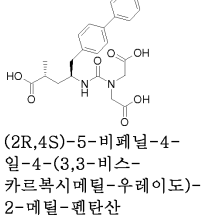
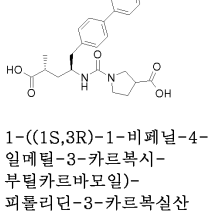
다음으로, 에탄올 (10 mL) 중의 수득한 잔류물 (0.287 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (2 mL, 6.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 수성 1 M HCl로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MeCN/물 (0.1% TF A)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (S)-1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일 메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 0.97

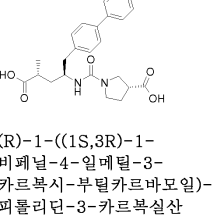
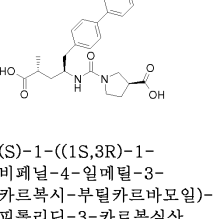
분 (조건 A); MS 425.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 6.00 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

[0446]

[0447] 다음 화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 6-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

실시예 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 6-2	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시메틸-3-메틸-우레이도)-2-메틸-펜탄산	 다이소프로필에틸아민 대신 트리에틸아민	Aq. NaOH, EtOH, RT	0.94 분 (A)	399.3
실시예 6-3	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[3-((S)-1-카르복시-에틸)-우레이도]-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 분 (A)	399.3
실시예 6-4	 1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피페리딘-3-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15 분 (A)	439.3
실시예 6-5	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3,3-비스-카르복시메틸-우레이도)-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.90 분 (A)	443.3
실시예 6-6	 1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피롤리딘-3-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 분 (A)	425.3

[0448]

실시예 6-7	 (R)-1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피롤리딘-3-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.16 분 (A)	425.2
실시예 6-8	 (S)-1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피롤리딘-3-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, 50 °C	1.17 분 (A)	425.2

[0449]

실시예 6-2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.02 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 3.81 (m, 3H), 7.26 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20 Hz, 2H).

실시예 6-3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.20 (d, J=7.20, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 5.99 (d, J=8.46 Hz, 1H), 6.07 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

실시예 6-4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.39-1.58 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 4H), 3.79 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 6.28 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.83 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.20 Hz, 2H).

실시예 6-5: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.03 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.78 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 6.33 (d, J=7.96 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.55 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

실시예 6-6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.46 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=7.96 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

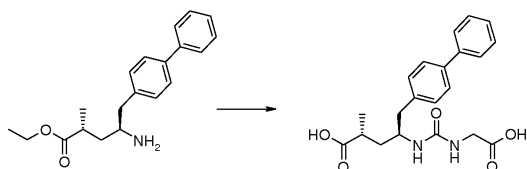
실시예 6-7: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.04 (d, J=6.95 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

실시예 6-8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.04 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.27-3.46 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.94 (d, J=8.46 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

[0450]

[0451]

실시예 7-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시메틸-우레이도)-2-메틸-펜탄산의 합성



[0452]

[0453]

DMF (8 mL) 중의 (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드록로라이드 (50 mg, 0.161 mmol) 및 이소시아네이트-아세트산 에틸 에스테르 (0.161 mmol)의 혼합물에 피리딘 (0.161 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x). 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 에스테르 생성물을 수득하였다. 이것을 후속 가수분해 반응에 사용하였다.

[0454]

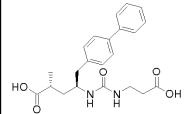
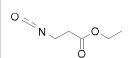
다음으로, 에탄올 (10 mL) 중의 수득한 잔류물 (0.287 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (2 mL, 6.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 수성 1 M HCl로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (S)-1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일-메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피롤리딘-2-카르복실산을 수득하였다.

HPLC 체류 시간

0.91 분 (조건 A); MS 385.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.15 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.32 Hz, 2H), 3.85 (d, J=1.89 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 2H).

[0455]

[0456] 다음 화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 7-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

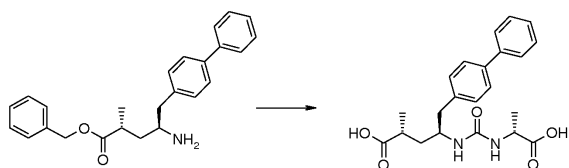
실시예 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 7-2	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[3-(2-카르복시-에틸)-우레이도]-2-메틸-펜탄산		Aq. NaOH, EtOH, RT	0.98 분 (A)	399.4

[0457]

실시예 7-2: ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) • ppm 1.14 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.39 (t, J=6.44 Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

[0458]

[0459] 실시예 8-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[3-((R)-1-카르복시-에틸)-우레이도]-2-메틸-펜탄산의 합성



[0460]

[0461] 강하게 교반한 메틸렌 클로라이드/8% 수성 NaHCO₃의 1:1 혼합물 (30 mL)에 0℃에서 트리포스젠을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반한 후, (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로 클로라이드 (400 mg, 1.15 mmol)를 첨가하고, 15 분 동안 교반을 계속하였다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이트-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0462]

다음으로, 메틸렌 클로라이드 (10 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이트-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (1.15 mmol)의 용액에 (R)-2-아미노-프로피온산 벤질 에스테르 (1.15 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (2.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 1 M HCl로 세척하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 핵산/메틸렌 클로라이드를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물을 용출시켰다.

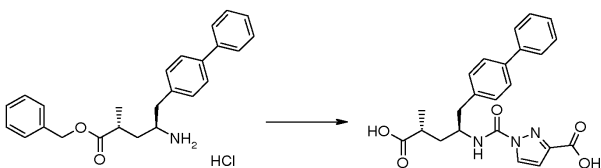
[0463]

다음으로, 에틸 아세테이트 중의 벤질 에스테르의 용액을 1 atm 하에 10% Pd/C 상에서 18 시간 동안 수소화하였다. 메탄올을 첨가하고, 촉매를 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[3-((R)-1-카르복시-에틸)-우레이도]-2-메틸-펜탄산을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 0.94 분 (조건 A); MS 399.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.03 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.23 (d, J=7.20, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.71 (d, J=6.19 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 5.98 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.07 (d, 넓음, J=6.44 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.20, 2H).

[0464]

[0465] 실시예 9-1: 1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1H-피라졸-3-카르복실산의 합성



[0466]

[0467] 강하게 교반한 메틸렌 클로라이드/8% 수성 NaHCO₃의 1:1 혼합물 (6 mL)에 0℃에서 트리포스젠 (18 mg, 0.061 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 5 분 동안 교반한 후, (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산

벤질 에스테르 히드로클로라이드 (75 mg, 0.183 mmol)를 첨가하고, 15 분 동안 교반을 계속하였다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이토-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르를 수득하였다.

[0468]

다음으로, DMF (1 mL) 중의 1H-피라졸-3-카르복실산 (20.5 mg, 0.183 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.032 mL, 0.183 mmol)을 첨가하였다. 15 분 후에, DMF 중의 상기 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이토-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르의 용액 (1 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% MeCN→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, 1-((1S,3R)-3-벤질옥시카르보닐-1-비페닐-4-일메틸-부틸카르바모일)-1H-피라졸-3-카르복실산을 수득하였다.

[0469]

다음으로, EtOAc (10 mL) 중의 1-((1S,3R)-3-벤질옥시카르보닐-1-비페닐-4-일메틸-부틸카르바모일)-1H-피라졸-3-카르복실산 (60 mg, 0.117 mmol)의 용액을 10% Pd/C (40 mg) 상에서 1 atm 하에 5 시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 10% MeCN→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, 1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1H-피라졸-3-카르복실산을 수득하였다.

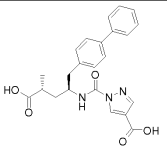
HPLC 체류 시간 0.96 분 (조건 A); MS 422.0

(M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 6.84 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.78 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.09 Hz, 1H).

[0470]

[0471]

다음 화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 9-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

실시에 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 9-2	 1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-1H-피라졸-4-카르복실산	1H-피라졸-3-카르복실산 대신 1H-피라졸-4-카르복실산이 사용됨	10% Pd/C, 1 atm, H ₂ , EtOAc	1.32 분 (A)	422.2

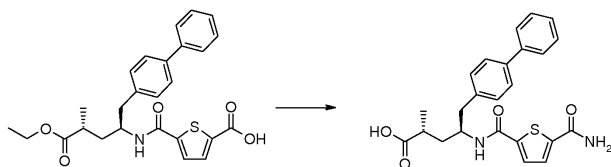
[0472]

실시예 9-2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (d, J=9.09 Hz, 1H).

[0473]

[0474]

실시예 10-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-카르바모일-티오펜-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산



[0475]

[0476]

THF (1 mL) 중의 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-티오펜-2-카르복실산 (115 mg, 0.247 mmol)의 용액에 0℃에서 디이소프로필에틸아민 (63.8 mg, 0.494 mmol)을 첨가한 후, THF (0.1 mL) 중의 이소부틸 클로로포르메이트 (33.7 mg, 0.247 mmol) 용액을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 수산화암모늄 (14.8 M 용액 0.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음, 수성 1 M HCl (3 mL)을 첨가하였다. 대부분의 THF를 감압하에 제거하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-카르바모일-티오펜-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다. MS 465.3 (M+1).

[0477]

다음으로, 에탄올 (8 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-카르바모일-티오펜-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (115 mg, 0.248 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (0.866 mL, 0.866 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3.5 시간 동안 교반하였다. 에탄올을 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 생성된 용액을 수성 1 M HCl로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 50% MeCN/물을 이용한 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 용출시켰다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-카르바모일-티오펜-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산을 수득하였다.

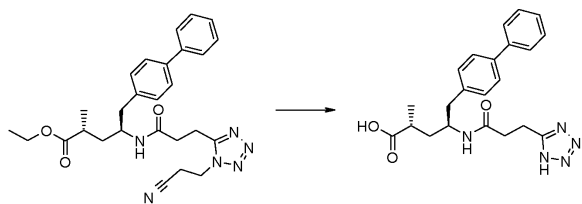
MS 437.2 (M+1);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆); δ ppm 1.09 (d, J=7.20 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.28 (d, J=8.21 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33, 2H), 7.69 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.59 Hz, 1H), 12.07 (s, NH, 1H).

[0478]

[0479]

실시예 11-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(3-1H-테트라졸-5-일-프로피오닐아미노)-펜탄산의 합성



[0480]

[0481]

디클로로메탄 (1 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-[1-(2-시아노-에틸)-1H-테트라졸-5-일]-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (32 mg, 0.065 mmol)의 용액에 DBU (24 mg, 0.164 mmol)를 첨가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 추가의 DBU (24 mg, 0.146 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 수성 NH₄Cl로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고, 수성 2 M NaOH로 처리하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 1 M HCl로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 역상 HPLC (0.1% TFA-H₂O/MeCN)에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(3-1H-테트라졸-5-일-프로피오닐아미노)-펜탄산 (14 mg)을 수득하였다.

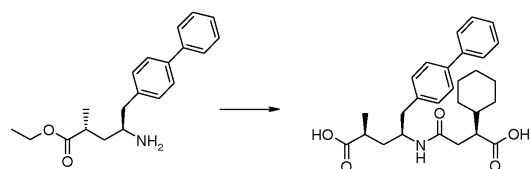
HPLC 체류 시간

1.17 분 (조건 C); MS 408.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.34 (ddd, J=4.80, 10.11, 14.91Hz, 1H), 1.78 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.68 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.03 (dd, J=7.58, 7.58Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=9.09Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.34Hz, 1H), 11.99 (bs, 1H).

[0482]

[0483]

실시예 12-1: (2S,4S)-5-비페닐-4-일-4-((S)-3-카르복시-3-시클로헥실-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산의 합성



[0484]

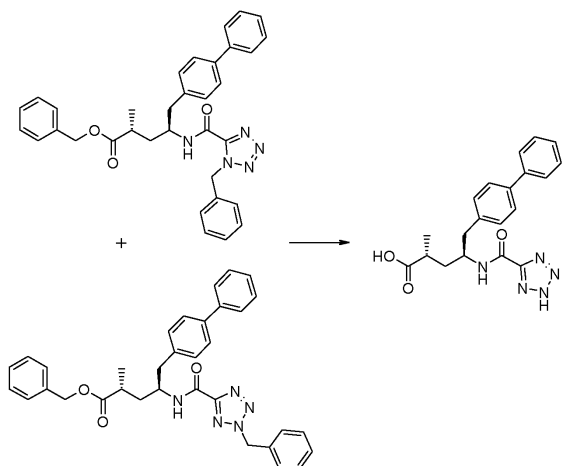
[0485]

DMF (5 mL) 중의 (S)-2-시클로헥실-숙신산 1-메틸 에스테르 (0.144 mmol)의 용액에 HATU (0.216 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드록로로라이드 (0.144 mmol) 및 트리에틸아민 (0.359 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 혼합물을 수성 1 M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여, 에스테르 생성물을 수득하였고, 이것을 후속 가수분해 반응에 바로 사용하였다.

[0486] 다음으로, 에탄올 (10 mL) 중의 수득한 에스테르 생성물 (0.287 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (2 mL, 6.97 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 수성 1 M HCl로 세척하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 정제하고, MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC에 의해 부분입체이성질체를 분리시켰다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (2S,4S)-5-비페닐-4-일-4-((S)-3-카르복시-3-시클로헥실-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산을 수득하였다.

[0487] HPLC 체류 시간 1.21 분 (조건 A); MS 466.4 (M+1).

[0488] **실시예 13-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-펜탄산의 합성**



[0489]

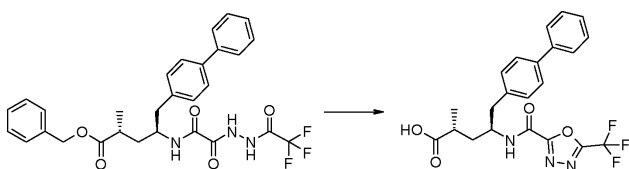
[0490] MeOH 중의 (2R,4S)-4-[(1-벤질-1H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 및 (2R,4S)-4-[(2-벤질-2H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 (126 mg, 0.225 mmol)의 혼합물을 10% Pd/C로 6 시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(1H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-펜탄산을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 1.16 분 (조건 D); MS 380.0 (M+1);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, J=7.83, 7.83Hz, 2H), 7.55 (d, J=10.23Hz, 2H), 7.61-7.64 (2H, m), 9.16 (d, J=9.09Hz, 1H), 12.03, (s, 1H).

[0491]

[0492] **실시예 14-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(5-트리플루오로메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-카르보닐)-아미노]-펜탄산의 합성**



[0493]

[0494] THF (10 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-{2-옥소-2-[N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-아세틸아미노}-펜탄산 벤질 에스테르 (177 mg, 0.319 mmol)의 용액에 실온에서 버지스(Burgess) 시약 (304 mg, 1.274 mmol)을 첨가하였다. 마이크로웨이브 중에서 130°C에서 30 분 동안 반응시켰다. 반응물을 염수로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 역상 HPLC [70%→85% 아세토니트릴-H₂O (0.1% TFA 함유)]에 의해 정제하여, 표제 화합물의 벤질 에스테르를 수득하였다. 수득한 벤질 에스테르 중간체를 MeOH (4 mL)에 용해시키고, 10% Pd/C로 실온에서 20 분 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 역상 HPLC [45%→70% 아세토니트릴-H₂O (0.1% TFA 함유)]에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(5-트리플루오로메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-카르보닐)-아미노]-펜탄산을 수득하였다.

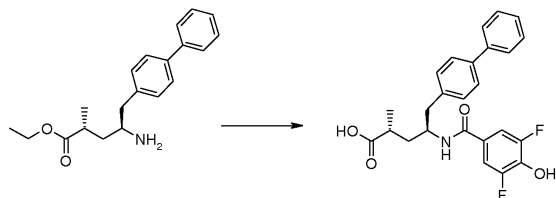
HPLC 체류 시간 1.38 분

(조건 D); MS 448 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) • ppm 1.09 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 2.80 - 2.88 (m, *J*=13.9, 6.1 Hz, 1 H), 2.92 (dd, *J*=13.6, 7.8 Hz, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 9.50 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 12.05 (br. s., 1 H).

[0495]

[0496]

실시예 15-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3,5-디플루오로-4-히드록시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산의 합성



[0497]

[0498]

CH₂Cl₂ (2 mL) 및 DMF (2 mL) 중의 (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 염 (200 mg, 0.58 mmol)의 용액에 실온에서 3,5-디플루오로-4-메톡시 벤조산 (108 mg, 0.58 mmol)을 첨가한 후 TEA (0.32 mL, 2.3 mmol) 및 HATU (262 mg, 0.69 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 포화 NaHCO₃으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 중에서 희석시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 물질을 정제용 실리카겔 박층 크로마토그래피 플레이트 (용리액: EtOAc/헵탄 = 3/2)에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 265 mg을 수득하였다.

[0499]

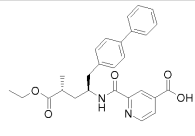
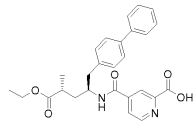
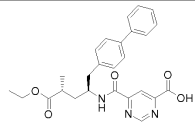
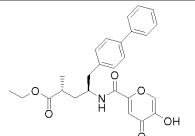
다음으로, DCM (2.6 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3,5-디플루오로-4-메톡시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (125 mg, 0.260 mmol)의 용액에 질소하에서 BBr₃ (2.60 mL, 2.60 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 18 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭시키고, EtOAc로 희석하고, H₂O 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 물질을 정제용 실리카겔 박층 크로마토그래피 (DCM 중 7% MeOH)에 의해 정제하여 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3,5-디플루오로-4-히드록시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 100 mg 수득하였다.

[0500]

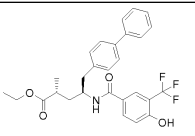
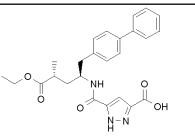
다음으로, MeOH (2 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3,5-디플루오로-4-히드록시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (30 mg, 0.064 mmol)의 용액에 실온에서 수성 1 M NaOH (4 mL, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응물을 수성 1 M HCl (4 mL, 4.0 mmol)로 켄칭시켰다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 여과하여 NaCl 염을 제거하였다. 수득한 잔류물을 정제용 실리카겔 박층 크로마토그래피에 의해 정제하여 (DCM 중 7% MeOH), (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3,5-디플루오로-4-히드록시-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산 17.1 mg을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 1.56 분 (조건 B); MS 440 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, 아세트니트릴-*d*₃) • ppm 1.19 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, *J*=14.27, 10.74, 3.79 Hz, 1 H) 1.90 - 1.96 (m, 1 H) 2.54 - 2.71 (m, 1 H) 2.91 (dd, *J*=6.69, 3.16 Hz, 2 H) 4.25 - 4.43 (m, 1 H) 6.49 (d, *J*=9.60 Hz, 2 H) 6.93 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 3 H) 7.49 (t, *J*=7.71 Hz, 2 H) 7.61 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.67 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 2 H).

[0501]

	N-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸)-5-카르바모일메톡시-이소프탈람산			
실시예 20-1	 2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-이소니코틴산	실시예 3-27	1.56 분 (A)	461.2
실시예 21-1	 4-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-피리딘-2-카르복실산	실시예 3-26	1.47 분 (A)	461.2
실시예 22-1	 6-((2S,4R)-1-(비페닐-4-일)-5-에톡시-4-메틸-5-옥소펜탄-2-일카르바모일)피리미딘-4-카르복실산	실시예 3-32	1.36 분 (A)	462.2
실시예 23-1	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르	실시예 3-31	1.55 분 (A)	450.2

[0504]

실시예 24-1	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(4-히드록시-3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르	실시예 3-38	1.66 분 (A)	500.3
실시예 25-1	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-1H-피라졸-3-카르복실산	실시예 3-47	1.53 분 (A)	450.0

[0505]

실시예 16-1: ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) • ppm 1.12 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=7.20$ Hz, 7.20 Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=6.57$ Hz, 6.69 Hz, 1H), 4.06 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (t, $J=6.69$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J=1.01$ Hz, 1.26 Hz, 2H), 8.93 (d, $J=8.72$ Hz, 1H).

실시예 18-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.09 (m, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.19 (d, $J=3.54$ Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.07$, 2H), 8.43 (d, $J=8.84$ Hz, 1H).

실시예 19-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.09 (m, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 8.47 (d, $J=8.46$ Hz, 1H).

실시예 20-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.09 (m, 6H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.30 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.56 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.77 (d, $J=9.35$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J=4.29$ Hz, 1H).

실시예 21-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.110 (t, 6H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=4.93$ Hz, 1H).

실시예 22-1: ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) • ppm 1.18 (m, 6H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 4.07 (q, $J=7.07$ Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.98 (d, $J=9.47$ Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

실시예 23-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.07 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.75-2.89 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.27 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.20$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.77 (d, $J=8.84$, 1H).

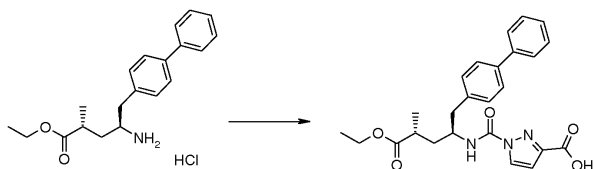
실시예 24-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.0.8 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 4.20 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.59$, 1H), 7.29(d, $J=8.21$, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.21$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.46$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H).

실시예 25-1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) • ppm 1.0.8 (d, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.19 (m, 1H), 7.18 (s, 넓음, 1H), 7.28 (d, $J=8.34$, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.33$ Hz, 2H), 8.25 (d, 넓음, $J=8.34$ Hz, 1H).

[0506]

[0507]

실시예 26-1: 1-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-1H-피라졸-3-카르복실산의 합성



[0508]

[0509]

강하게 교반한 메틸렌 클로라이드/8% 수성 NaHCO_3 의 1:1 혼합물 (8 mL)에 0°C 에서 트리포스젠 (28.4 mg, 0.096 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 5 분 동안 교반한 후, (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (100 mg, 0.287 mmol)를 첨가하고, 15 분 동안 교반을 계속하였다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이트-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0510]

다음으로, DMF (1 mL) 중의 1H-피라졸-3-카르복실산 (32.2 mg, 0.287 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 0.287 mmol)을 첨가하였다. 15 분 후에, DMF 중의 상기 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-이소시아네이트-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르의 용액 (1 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% MeCN→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조

시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

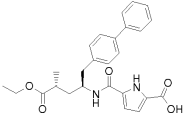
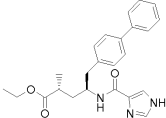
HPLC 채류 시간

1.5 분 (조건 A); MS 450.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.86 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.11 (m, 1H), 6.85 (d, J=2.65 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.29 (d, J=2.65 Hz, 1H), 8.58 (d, J=9.22 Hz, 1H), 13.33 (s, 넓음, 1H).

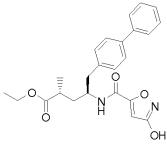
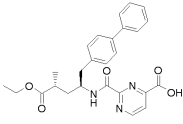
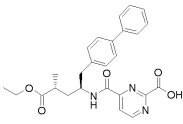
[0511]

[0512]

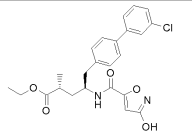
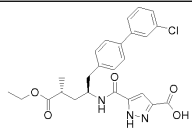
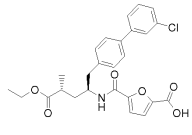
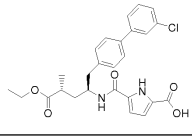
다음 화합물을 실시예 15-1에서 기재한 커플링 반응 후 및 가수분해 반응 전에 제조하고 분리하였다:

실시예 번호	생성물	하기 실시예에 기재된 커플링 반응	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 27-1	 5-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-옥시카르보닐-부틸카르바모일)-1H-피롤-2-카르복실산	실시예 3-52	1.18 분 (C)	449.4
실시예 28-1	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(1H-이미다졸-4-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르	실시예 3-59	1.33 분 (C)	406.4

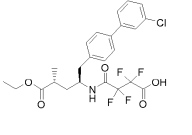
[0513]

실시예 29-1	 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(3-히드록시-1-옥소-2-페닐-2-옥소에틸)아미노]-5-옥소-1H-이미다졸-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르	실시예 3-65	1.24 분 (C)	423.3
실시예 30-1	 2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-피리미딘-4-카르복실산	실시예 3-73	1.22 분 (C)	462.4
실시예 31-1	 4-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-피리미딘-2-카르복실산	실시예 3-74	1.18 분 (C)	462.4

[0514]

실시예 32-1	 (2R,4S)-5-(3'-(4-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-5-옥사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르	실시예 49-1	1.33 분 (C)	457.3
실시예 33-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-(4-클로로-비페닐-4-일메틸)-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일]-1H-피라졸-3-카르복실산	실시예 49-2	1.29 분 (C)	484.3
실시예 34-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-(4-클로로-비페닐-4-일메틸)-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일]-푸란-2-카르복실산	실시예 49-3	1.23 분 (C)	484.1
실시예 35-1	 5-[(1S,3R)-1-(3'-(4-클로로-비페닐-4-일)-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-푸란-2-카르복실산	실시예 49-4	1.71 분 (C)	483.0

[0515]

	(2R,4S)-4-(3-카르복시메틸-우레이도)-5-(3'-(4-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르			
실시예 36-1	 (2R,4S)-4-(3-카르복시-2,2,3,3-테트라플루오로-프로피오닐아미노)-5-(3'-(4-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르	실시예 49-6	1.60 분 (C)	518.2

[0516]

실시예 27-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.05-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 3.91-3.99 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.73-6.74 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.27-7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.31-7.35 (J=7.33 Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.08-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.75 (s, 1H).

실시예 28-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08-1.12 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.07 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, ¹H, J=8.34 Hz, 1H), 8.73 (s, ¹H).

실시예 29-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.14 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.58 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.07 Hz, 2H), 8.67 (d, J=8.59 Hz, 1H), 11.67 (s, 1H).

실시예 30-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.07-1.12 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.96-4.01 (q, J=7.33 Hz, 2H), 4.23-4.31 (m, 1H), 7.26 (s, br, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.94-7.95 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.85-8.88 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.02-9.03 (d, J=4.80 Hz, 1H).

[0517]

실시예 31-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.06-1.11 (m, 6H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.24-4.32 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.42-7.45 (t, J= 8.08 Hz, 2H), 7.56-7.58 (d, J = 8.34 Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.84-7.88 (s, 1H), 8.77-8.79 (d, J=8.08 Hz, 1H), 9.00(s, 1H).

실시예 32-1: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.06 Hz, 3 H) 1.11 (t, J=7.11 Hz, 3 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.79 - 1.90 (m, 1 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 3.98 (d, J=6.79 Hz, 2 H) 4.06 - 4.19 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.07 Hz, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.07 Hz, 3 H) 7.70 (s, 1 H) 8.68 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 11.63 - 11.73 (m, 1 H).

실시예 33-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.09 (q, 6 H) 1.65 (br. s., 1 H) 1.83 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 2.71 - 2.95 (m, 2 H) 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.19 (dd, J=8.97, 6.19 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 7.97 - 8.27 (m, 1 H).

실시예 34-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.03 - 1.14 (m, 6 H) 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.85 (ddd, J=13.77, 9.85, 3.92 Hz, 1 H) 2.75 - 2.94 (m, 2 H) 3.98 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.12 - 4.26 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 2 H) 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=8.59 Hz, 1 H).

실시예 35-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).

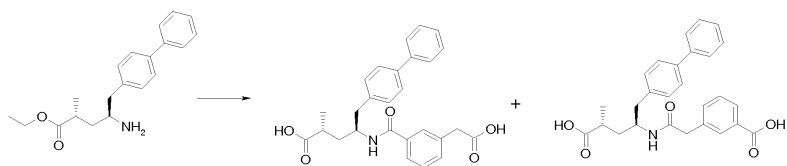
실시예 36-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.05-1.13 (m, 6H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H).

[0518]

[0519]

실시예 37-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시메틸-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산의 합성 및

[0520] 실시예 38-1: 3-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-메틸)-벤조산의 합성



[0521]

[0522] DMF (3 mL) 중의 중간체 1 (100 mg, 0.287 mmol), 중간체 21 (57 mg, 0.316 mmol), EDCI (71.6 mg, 0.374 mmol) 및 HOBt (50.5 mg, 0.374 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (116 mg, 0.159 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 임의의 불용물을 여과에 의해 제거하고, 용매를 감압하에 제거하였다.

[0523] 다음으로, 상기 잔류물을 EtOH (8 mL)에 용해시키고, 1 N NaOH (1.27 mL, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5 시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 제거하였다. 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1 N HCl로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여, 생성물 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시메틸-벤조일아미노)-2-메틸-펜탄산

HPLC 체류 시간 1.02 분 (조건 C); MS 446.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.33 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.34 Hz, 1H)

[0524]

[0525] 및 3-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-메틸)-벤조산

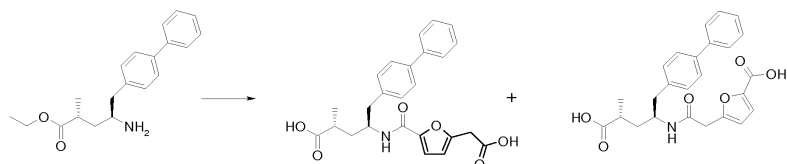
HPLC 체류 시간 1.03 분 (조건 C); MS 446.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.32-7.50 (m, 7H), 7.61 (d, J=7.33 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.59 Hz, 1H).

[0526]

[0527] 을 용출시켰다.

[0528] 실시예 37-2: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-카르복시메틸-푸란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산의 합성 및

[0529] 실시예 38-2: 5-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-메틸)-푸란-2-카르복실산의 합성



[0530]

[0531] 중간체 1 및 22를 이용하여 실시예 37-1 및 실시예 38-1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0532] (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-카르복시메틸-푸란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산

HPLC 체류 시간 1.13 분 (조건 C); MS 436.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1H).

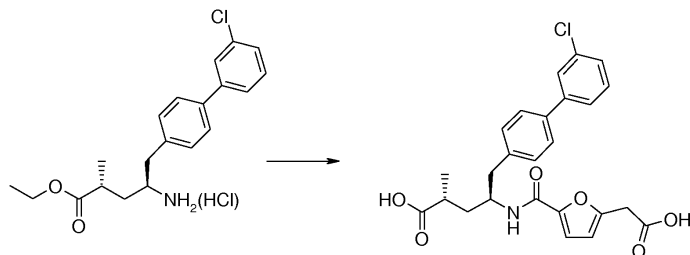
[0533]

[0534] 5-(((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-메틸)-푸란-2-카르복실산

HPLC 체류 시간 1.03 분 (조건 C); MS 436.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.06 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.30 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.34 Hz, 1H).

[0535]

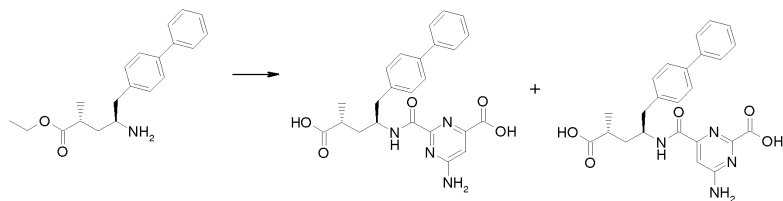
실시예 38-3: (2R,4S)-4-[(5-카르복시메틸-푸란-2-카르보닐)-아미노]-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산
 중간체 22 및 31을 이용하여 실시예 37-1 및 실시예 38-1과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.



HPLC 체류 시간 1.37 분 (조건 C); MS (m+1) = 470.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.39 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.28 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.08 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.84 Hz, 1H)

실시예 39-1: 6-아미노-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피리미딘-4-카르복실산의 합성 및

실시예 40-1: 4-아미노-6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피리미딘-2-카르복실산의 합성



DMF (15 mL) 중의 트리에틸 1,3,5-트리아진-2,4,6-트리카르복실레이트 (문헌 [J. Org. Chem. 59, 4950, 1994]) (2.02 g, 6.80 mmol)의 교반 용액에 1-아미노에탄이미늄 클로라이드 (1.29 g, 13.60 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 100℃에서 18 시간 동안 가열한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트=3:1)에 의해 정제하여, 디에틸 6-아미노피리미딘-2,4-디카르복실레이트를 수득하였다; HPLC 체류 시간 0.89 분 (조건 C); MS 240.3 (M+1).

다음으로, EtOH (3 mL) 중의 디에틸 6-아미노피리미딘-2,4-디카르복실레이트 (120 mg, 0.50 mmol)의 교반 용액에 1 N NaOH (0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용액을 조심스럽게 1 N HCl로 산성화하고, 용매를 감압하에 제거하여, 4-아미노-6-(에톡시카르보닐)피리미딘-2-카르복실산 및 6-아미노-피리미딘-2,4-디카르복실산 2-에틸 에스테르의 혼합물을 수득하였다.

다음으로, DMF (8 mL) 중의 중간체 1 (100 mg, 0.321 mmol) 및 상기 모노에스테르 혼합물의 용액에 HATU (122 mg, 0.321 mmol) 및 트리에틸아민 (0.134 mL, 0.963 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 다음 반응에서 바로 사용하였다.

다음으로, EtOH 중의 상기 잔류물의 용액 (5 mL)에 1 N NaOH (3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 산성화하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TF)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여, 생성물 6-아미노-2-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피리미딘-4-카르복실산;

HPLC 체류 시간 1.03 분 (조건 C); MS 449.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 0.97-0.99 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.85-8.88 (d, J=8.84 Hz, 1H)

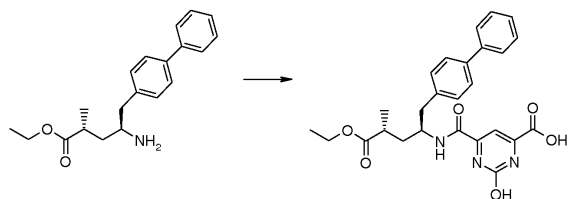
[0548] 및 4-아미노-6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-피리미딘-2-카르복실산;

HPLC 체류 시간 1.13 분 (조건 C); MS 449.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.07-1.09 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.57 - 1.65 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3 H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.78-8.80 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.05 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).

[0549]

[0550] 을 용출시켰다.

[0551] 실시예 41-1: 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-2-히드록시-피리미딘-4-카르복실산의 합성



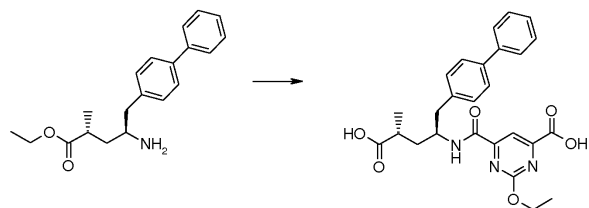
[0552]

[0553] DMF (10 mL) 중의 2-히드록시피리미딘-4,6-디카르복실산 (71 mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에 HOBT (59 mg, 0.39 mmol) 및 EDCI (74 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 다음, (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드록로라이드 (중간체 1) (120 mg, 0.35 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 mL, 1.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x). 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 용출시켰다.

HPLC 체류 시간 1.32 분 (조건 C); MS 478.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.05-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.09-1.12 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, J=7.07 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 8.73-8.76 (d, J=9.35 Hz, 1H).

[0554]

[0555] 실시예 42-1: 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-카르복시-부틸카르바모일)-2-에톡시-피리미딘-4-카르복실산의 합성



[0556]

[0557] DMF (10 mL) 중의 중간체 1 (311 mg, 1 mmol) 및 중간체 24 (260 mg, 1.2 mmol)의 용액에 HATU (380 mg, 1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.418 mL, 3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여, 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-2-클로로-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하였고, 이것을 다음 반응에서 바로 사용하였다.

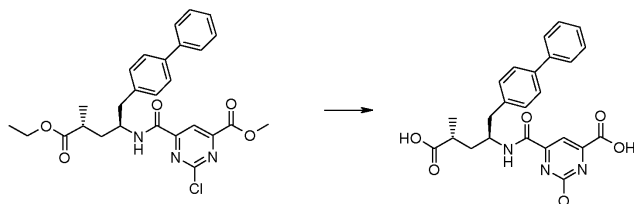
[0558] 다음으로, EtOH 중의 상기 생성물의 용액 (7 mL)에 1 N NaOH (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10% MeCN/물→100% MeCN의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 용출시켰다;

HPLC 체류 시간 1.15 분 (조건 C); MS 478.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): • ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.43-1.46 (t, J=7.07 Hz, 3H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.55-4.61 (q, J=7.07 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 3 H), 7.37-7.41 (t, J=7.83 Hz, 2H), 7.50-7.52 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.55-7.57 (d, J=7.33 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.58-8.61 (d, J=9.35, 1H).

[0559]

[0560]

실시예 43-1: 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-2-메톡시-피리미딘-4-카르복실산의 합성



[0561]

[0562]

THF (5 mL) 중의 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-2-클로로-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (74 mg, 0.145 mmol, 실시예 42-1로부터의 것)의 용액에 나트륨 메톡사이드 (47 mg, 0.218 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여, 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-2-메톡시-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

[0563]

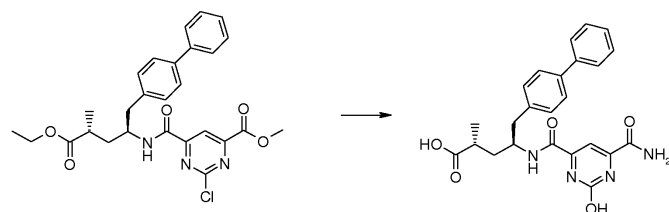
다음으로, EtOH 중의 상기 디에스테르의 용액 (3 mL)에 1 N NaOH (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 3으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다;

HPLC 체류 시간 1.31 분 (조건 C); MS 464.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): • ppm 1.18-1.20 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.77 - 1.84 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.96-2.98 (d, J=7.07 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 3 H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.63-8.66 (d, J=9.35, 1H).

[0564]

[0565]

실시예 44-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(6-카르바모일-2-히드록시-피리미딘-4-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산의 합성



[0566]

[0567]

MeOH 중의 암모니아의 7 N 용액 (5 mL)에 6-((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-3-에톡시카르보닐-부틸카르바모일)-2-클로로-피리미딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (120 mg, 0.235 mmol, 실시예 42-1로부터의 것)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(6-카르바모일-2-클로로-피리미딘-4-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다;

HPLC 체류 시간 1.50 분 (조건 C); MS 495.3 (M+H);

[0568]

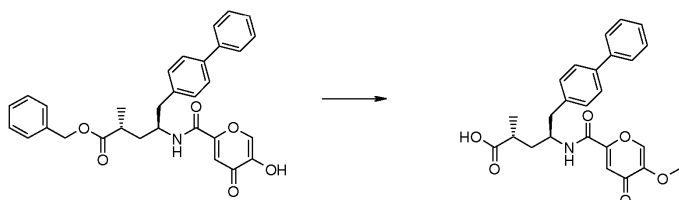
다음으로, EtOH 중의 상기 화합물의 용액 (5 mL)에 1 N NaOH (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 pH 3으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다;

HPLC 체류 시간 1.08 분 (조건 C); MS 449.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): • ppm 1.06-1.07 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 2H), 4.21-4.30 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 8.29-8.31 (d, J=9.35 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 13.60 (s, 1H).

[0569]

[0570]

실시예 45-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-메톡시-4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산의 합성



[0571]

[0572]

(2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르를 중간체 2 및 5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-카르복실산으로부터 실시예 41-1과 유사하게 제조하였다;

[0573]

HPLC 체류 시간 1.32 분 (조건 C): MS 510.3 (M-1).

[0574]

다음으로, DMF (1 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 (54 mg, 0.106 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (29.2 mg, 0.211 mmol) 및 MeI (16.5 mg, 0.116 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 얼음/물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-메톡시-4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르를 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다. HPLC 체류 시간 1.55 분 (조건 C): MS 526.3 (M+1).

[0575]

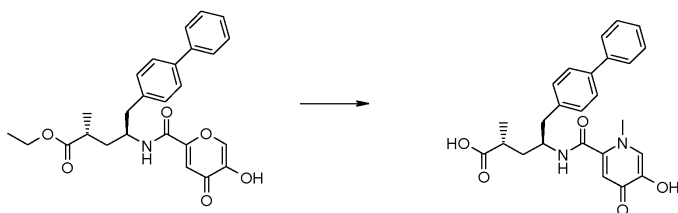
다음으로, 메틸렌 클로라이드 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-메톡시-4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르의 용액 (1 mL)에 BCl₃ (메틸렌 클로라이드 중의 1 M 용액 0.12 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 추가의 BCl₃ 용액 0.12 mL를 첨가하고, 5 시간 동안 교반을 계속하였다. 추가의 BCl₃ 용액 0.12 mL를 첨가하고, 18 시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 물 (2 방울)로 퀀칭시키고, DMF (1 mL)를 첨가하였다. 용액을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 용출시켰다; HPLC 체류 시간 1.28 분 (조건 C): MS 436.1 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) • ppm 0.87 - 1.30 (m, 3 H) 1.43 - 1.74 (m, 1 H) 1.74 - 1.99 (m, 1 H) 2.71 - 3.01 (m, 2 H) 3.17 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97 - 4.42 (m, 1 H) 6.52 - 6.94 (m, 1 H) 7.15 - 7.37 (m, 2 H) 7.44 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 2 H) 8.13 (s, 1 H) 8.77 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

[0576]

[0577]

실시예 46-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-히드록시-1-메틸-4-옥소-1,4-디히드로-피리딘-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산의 합성



[0578]

[0579]

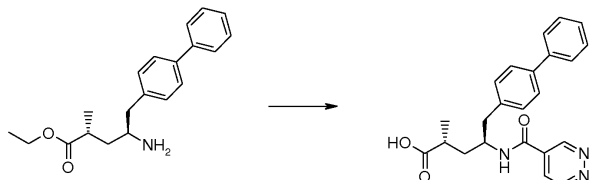
물 (1 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[(5-히드록시-4-옥소-4H-피란-2-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (실시예 23-1) (50 mg)의 현탁액에 메틸아민 (물 중의 40% 용액 1 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 6 시간 동안 환류시까지 가열하였다. 혼합물을 감압하에 두고, 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 용출시켰다;

HPLC 체류 시간 1.21 분 (조건 C): MS 435.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.12 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.45 - 1.65 (m, 1 H) 1.82 - 1.98 (m, 1 H) 2.25 - 2.38 (m, 1 H) 2.63 - 2.78 (m, 1 H) 2.79 - 2.97 (m, 1 H) 4.14 - 4.32 (m, 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.45 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 7.55 - 7.68 (m, 4 H) 8.79 (d, J=9.09 Hz, 1 H).

[0580]

[0581]

실시예 47-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-[(피리다진-4-카르보닐)-아미노]-펜탄산의 합성



[0582]

[0583]

DMF (6 mL) 중의 피리다진-4-카르복실산 (21 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 HOBT (26 mg, 0.17 mmol) 및 HBTU (65 mg, 0.17 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드록로라이드 (50 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (42 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다;

[0584]

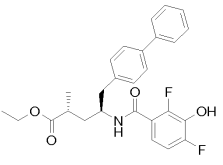
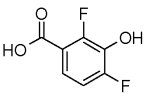
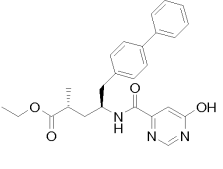
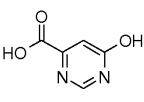
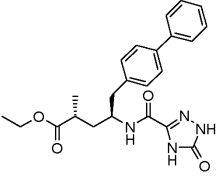
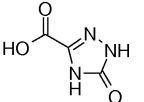
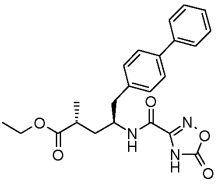
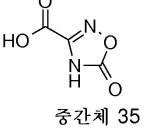
[0585]

HPLC 체류 시간 1.19 분 (조건 C); MS 390.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.85-2.87 (d, J=6.82 Hz, 2H), 4.22-4.30 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.91-7.93 (q, J=2.27 Hz, 1H), 8.76-8.78 (d, J=8.59 Hz, 1H), 9.41-9.43 (m, 1H), 9.45-9.46 (m, 1H), 12.09 (s, 1H).

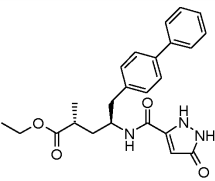
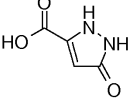
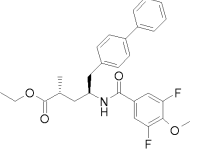
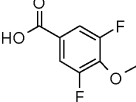
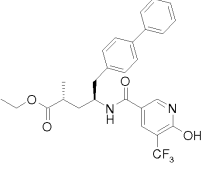
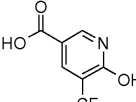
다음 화합물을 상기 실시예에서 기재한 커플링 반응 후 및 가수분해 반응 전에 제조하고 분리하였다:

실시예 번호	생성물	시약	LCMS-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 47-2	(2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-히드록시이소니코틴아미도)-2-메틸펜타노에이트	HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	1.63 분 (A)	433.1

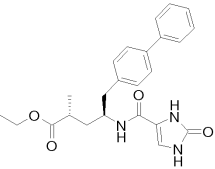
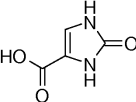
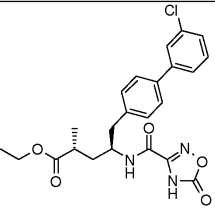
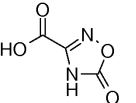
[0586]

실시예 47-3	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2,4-디플루오로-3-히드록시벤즈아미도)-2-메틸펜타노에이트	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	1.79분 (A)	468.2
실시예 47-4	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(6-히드록시피리미딘-4-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	1.70분 (A)	434.2
실시예 47-5	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미도)펜타노에이트	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	1.85분 (B)	423.2
실시예 47-6	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미도)펜타노에이트	 중간체 35	1.76분 (B)	424.3

[0587]

	4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미도)펜타노에이트			
실시예 47-7	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-2,5-디히드로-1H-피라졸-3-카르복스아미도)펜타노에이트	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	1.61분 (B)	422.3
실시예 47-8	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(3,5-디플루오로-4-메톡시벤즈아미도)-2-메틸펜타노에이트		1.78분 (B)	482.4
실시예 47-9	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(6-(트리플루오로메틸)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미도)-2-메틸펜타노에이트	 중간체 37	1.75분 (B)	501.2

[0588]

실시예 47-10	 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다졸-4-카르복스아미도)펜타노에이트	 HATU 대신 EDCI 및 HOAt가 사용됨	1.66분 (B)	422.3
실시예 47-11	 (2R,4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미도)펜타노에이트	 중간체 35	1.52분 (A)	458.3

[0589]

실시예 47-2: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.11 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H) 1.14 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H) 1.64 (ddd, *J*=14.2, 9.9, 4.2 Hz, 1 H) 1.93 (ddd, *J*=14.0, 9.5, 4.0 Hz, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.7, 6.3 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.7, 6.3 Hz, 1 H) 4.04 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H) 4.22 - 4.42 (m, 1 H) 6.45 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H) 6.68 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.46 (dd, *J*=14.5, 7.7 Hz, 4 H) 12.79 (br. s., 1 H)

실시예 47-3: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.14 - 1.30 (m, 6 H) 1.55 - 1.76 (m, 1 H) 1.99 - 2.17 (m, 1 H) 2.55 - 2.75 (m, 1 H) 2.88 - 3.07 (m, 2 H) 4.02 - 4.22 (m, 2 H) 4.45 - 4.66 (m, 1 H) 6.49 - 6.69 (m, 1 H) 6.77 - 6.94 (m, 1 H) 7.24 - 7.36 (m, 3 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.48 - 7.65 (m, 5 H) 8.88 (br. s., 1 H)

[0590]

실시예 47-4: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.07 - 1.22 (m, 6 H) 1.80 - 2.16 (m, 2 H) 2.33 - 2.55 (m, 1 H) 2.70 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H) 2.80 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H) 3.69 - 3.87 (m, 1 H) 3.87 - 4.53 (m, 2 H) 5.46 - 5.70 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 3 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.48 - 7.53 (m, 3 H)

실시예 47-5: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.62 - 1.75 (m, 1 H) 1.89 - 2.03 (m, 1 H) 2.50 - 2.64 (m, 1 H) 2.75 - 2.95 (m, 2 H) 3.98 - 4.14 (m, 2 H) 4.20 - 4.36 (m, 1 H) 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 3 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H)

실시예 47-6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.13 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.67 (ddd, *J*=14.1, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.78 (dd, *J*=13.4, 7.5 Hz, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.4, 7.5 Hz, 1 H) 3.23 - 3.46 (m, 1 H) 3.92 - 4.08 (m, 2 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.45 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.64 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H) 9.03 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 13.10 (br. s., 1 H)

실시예 47-7: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.97 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.85 (ddd, *J*=13.7, 9.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.99 (ddd, *J*=12.4, 8.8, 3.0 Hz, 1 H) 2.09 - 2.25 (m, 1 H) 2.74 - 2.86 (m, 2 H) 3.91 - 4.05 (m, 2 H) 4.08 - 4.24 (m, 1 H) 5.95 (br s, 1 H) 7.27 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.33 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.45 (q, *J*=7.4 Hz, 2 H) 7.55 - 7.67 (m, 3 H) 7.74 (s, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)

실시예 47-8: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.16 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.54 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1 H), 1.93 (ddd, *J*=14.1, 9.6, 4.0 Hz, 1 H), 2.47 - 2.64 (m, 1 H), 2.76 - 2.99 (m, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 3 H), 4.04 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.24 - 4.44 (m, 1 H), 5.81 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 6.30 - 6.43 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.34 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H).

실시예 47-9: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.23 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.68 - 1.86 (m, 1 H), 1.91 - 2.04 (m, 1 H), 2.73 (ddd, *J*=9.1, 7.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.90 (dd, *J*=13.6, 7.3 Hz, 1 H), 3.11 (dd, *J*=13.6, 5.6 Hz, 1 H), 4.18 (q, 2 H), 4.35 - 4.51 (m, 1 H), 6.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 - 7.65 (m, 4 H), 8.20 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H).

실시예 47-10: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.18 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.58 (ddd, *J*=14.2, 10.6, 4.0 Hz, 1 H), 1.97 (ddd, *J*=13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1 H), 2.56 (ddd, *J*=10.5, 7.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.84 (dd, *J*=6.7, 4.2 Hz, 2 H), 3.96 - 4.15 (m, 2 H), 4.19 - 4.37 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 3 H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H).

[0591]

실시예 47-11: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.66 (ddd, *J*=14.1, 10.3, 4.4 Hz, 1 H) 1.83 (ddd, *J*=13.7, 9.9, 3.7 Hz, 1 H) 2.43 - 2.49 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.85 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 3.94 - 4.05 (m, 2 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.83 (br. s., 1 H) 13.12 (br. s., 1 H).

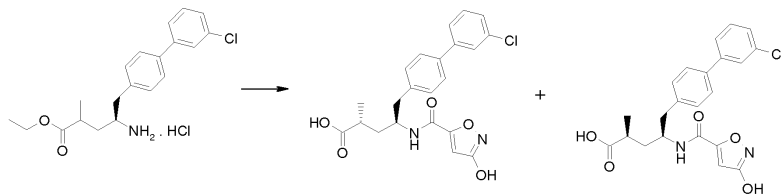
[0592]

[0593]

실시예 49-1: (2R,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산

의 합성 및

[0594] 실시예 50-1: (2S,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산의 합성



[0595]

[0596] DMF (3 mL) 중의 3-히드록시-이속사졸-5-카르복실산 (중간체 20) (74.6 mg, 0.578 mmol), HATU (264 mg, 0.694 mmol)의 용액에 피리딘 (0.14 mL, 1.735 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서 (S)-4-아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (중간체 31) (200 mg, 0.578 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 임의의 불용물을 여과하고, 여과물을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하였다. 부분입체이성질체 혼합물을 추가로 키랄팩 IA 칼럼 상에서 헵탄/에탄올 (80:20) (0.1% TFA)을 이용한 키랄 HPLC에 의해 정제하여, 각각의 부분입체이성질체, (2R,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 및 (2S,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 용출시켰다.

[0597]

다음으로, 에탄올 (4 mL) 중의 (2R,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (73 mg, 0.16 mmol)의 용액에 1 N NaOH (2 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 산성화하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여 (2R,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산을 수득하였다;

HPLC 체류 시간 1.05 분 (조건

C): MS 429.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) • ppm 1.07 (d, 3 H) 1.58 (ddd, *J*=13.89, 9.98, 4.42 Hz, 1 H) 1.87 (ddd, *J*=13.71, 9.66, 3.92 Hz, 1 H) 2.41 (ddd, *J*=9.54, 7.14, 4.55 Hz, 1 H) 2.82 (dd, *J*=6.69, 3.41 Hz, 2 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.66 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H).

[0598]

[0599] 제2 부분입체이성질체, (2S,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산은 상기 실시예와 유사하게 (2R,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(3-히드록시-이속사졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 가수분해시켜 제조하였다;

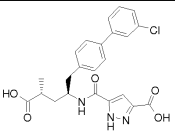
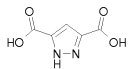
HPLC 체류 시간 1.17 분 (조건

C): MS 429.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) • ppm 1.06 (d, *J*=7.07 Hz, 3 H) 1.55 (ddd, *J*=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.96 (ddd, *J*=13.83, 10.67, 4.80 Hz, 1 H) 2.32 (ddd, *J*=9.09, 7.07, 5.05 Hz, 1 H) 2.86 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.17 - 4.31 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.46 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H) 8.68 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H) 11.67 (s, 1 H).

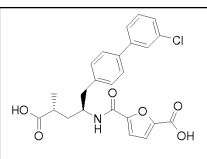
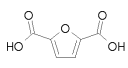
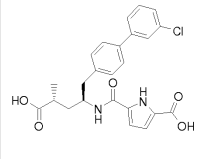
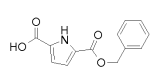
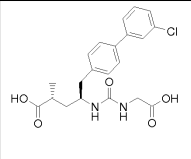
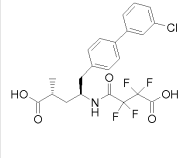
[0600]

[0601]

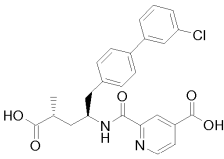
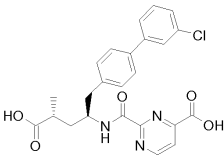
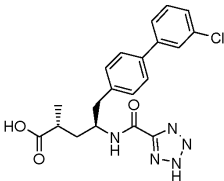
다음 화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 49-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

실시예 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 49-2	 5-[(1S,3R)-3-카르복시-1-(3'-클로로-비페닐-4-일메틸)-부틸카르바모일]-1H-피라졸-3-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.13분 (C)	456.3

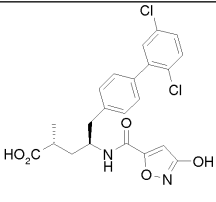
[0602]

실시예 49-3	 5-[(1S,3R)-3-카르복시-1-(3'-클로로-비페닐-4-일메틸)-부틸카르바모일]-푸란-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.00분 (C)	456.1
실시예 49-4	 5-[(1S,3R)-3-카르복시-1-(3'-클로로-비페닐-4-일메틸)-부틸카르바모일]-1H-피롤-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.19분 (C)	455.3
실시예 49-5	 (2R,4S)-4-(3-카르복시메틸-우레이도)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-텐탄산	실시예 51-1로부터	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.18분 (C)	419.3
실시예 49-6	 (2R,4S)-4-(3-카르복시-2,2,3,3-테트라플루오로-2-메틸-우레이도)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-텐탄산	 피리딘/DCM, RT	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.27분 (C)	490.1

[0603]

	프로피오닐아미노)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산				
실시예 49-7	 2-((2S,4R)-4-카르복시-1-(3'-클로로비페닐-4-일)펜탄-2-일카르바모일)이소니코틴산	실시예 77-1로부터	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.45 분 (C)	467.2
실시예 49-8	 2-((2S,4R)-4-카르복시-1-(3'-클로로비페닐-4-일)펜탄-2-일카르바모일)피리미딘-4-카르복실산	실시예 76-1로부터	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.24 분 (C)	468.2
실시예 49-9	 (2R,4S)-5-(3'-	실시예 52-1로부터	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.26 분 (C)	414.3

[0604]

	클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2H-테트라졸-5-카르복스아미도)펜탄산				
실시예 49-10	 (2R,4S)-5-(2',5'-디클로로비페닐-4-일)-4-(3-히드록시-1H-테트라졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산	실시예 77-1	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.49 분 (C)	463.2

[0605]

실시예 49-2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.50 - 1.66 (m, 1 H) 1.78 - 1.94 (m, 1 H) 2.70 - 2.93 (m, 2 H) 4.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.53 - 7.64 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H).

실시예 49-3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H, 1.54 - 1.65 (m, 1 H) 1.81 - 1.93 (m, 1 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.85 (dd, J=10.23, 6.95 Hz, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 7.16 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.69 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

실시예 49-4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) • ppm 1.08 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.83 (d, J=6.57 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 6.72 (d, J=2.53 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.62 (d, J=8.08 Hz, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.34, 1H), 11.89 (s, 넓은, 1H).

실시예 49-5: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.21-1.35 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.70-2.71 (m, 2H), 3.67-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 5.97-6.01 (t, J=8.08 Hz, 1H), 6.12-6.14 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).

[0606]

실시예 49-6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1.07-1.10 (m, 6H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.94-3.99 (q, J=7.07 Hz, 14.05 Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.72-6.73 (d, J=2.27 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.07-8.10 (d, J=8.34 Hz, 1H), 11.89 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).

실시예 49-7: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 (d, 3 H) 1.64 - 1.74 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.41 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.80 - 2.89 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 1 H) 7.45 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.85 (d, J=4.80 Hz, 1 H).

실시예 49-8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ ppm 1.08-1.10 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 2H), 4.26-36 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=2.02 Hz, 1H), 8.12-8.13 (d, J=5.05 Hz, 1H), 8.87-8.89 (d, J=9.09 Hz, 1H), 9.19-9.21 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.06 (s, 1H), 13.99 (s, 1H).

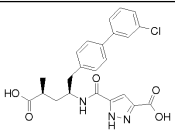
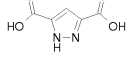
실시예 49-9: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.68 (ddd, J=13.96, 10.04, 4.29 Hz, 1 H) 1.90 (ddd, J=13.71, 9.79, 4.04 Hz, 1 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 4.27 (br. s., 1 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.24 (br. s., 1 H) 11.59 - 12.34 (m, 1 H)

실시예 49-10: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 3 H) 1.59 (ddd, J=13.89, 9.85, 4.55 Hz, 1 H) 1.88 (ddd, J=13.71, 9.54, 4.04 Hz, 1 H) 2.42 (ddd, J=9.35, 7.07, 4.55 Hz, 1 H) 2.78 - 2.92 (m, 2 H) 4.13 - 4.29 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 8.68 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H)

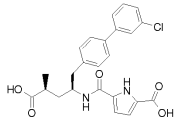
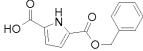
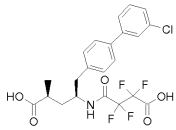
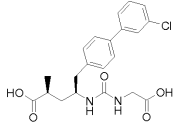
[0607]

[0608]

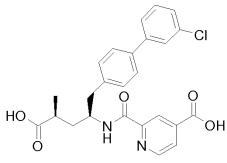
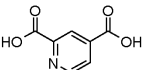
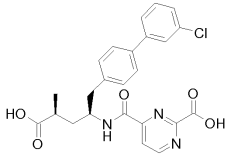
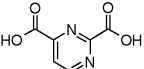
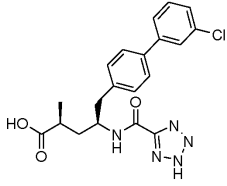
다음 (2S,4S)-화합물을 적절한 시약 및 조건을 이용하여 실시예 50-1과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다:

실시예 번호	생성물	시약	가수분해 조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 50-2			Aq. NaOH, EtOH, RT	1.14분 (C)	456.3

[0609]

	5-[(1S,3S)-3-카르복시-1-(3'-클로로-비페닐-4-일메틸)-부틸카르바모일]-1H-피라졸-3-카르복실산				
실시예 50-3	 5-[(1S,3S)-3-카르복시-1-(3'-클로로-비페닐-4-일메틸)-부틸카르바모일]-1H-피롤-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15분 (C)	455.3
실시예 50-4	 (2S,4S)-4-(3-카르복시-2,2,3,3-테트라플루오로-프로피오닐아미노)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산	 피리딘/DCM, RT	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25분 (C)	490.2
실시예 50-5	 (2S,4S)-4-(3-카르복시 메틸-우레이도)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산	실시예 51-1로부터	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.15분 (C)	419.3

[0610]

실시예 50-6	 2-((2S,4S)-4-카르복시-1-(3'-클로로비페닐-4-일)펜탄-2-일카르바모일)이소니코틴산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.31분 (C)	467.2
실시예 50-7	 4-((2S,4S)-4-카르복시-1-(3'-클로로비페닐-4-일)펜탄-2-일카르바모일)피리미딘-2-카르복실산		Aq. NaOH, EtOH, RT	1.25분 (C)	468.3
실시예 50-8	 (2S,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2H-테트라졸-5-카르복스아미도)펜탄산	중간체 32로부터	Aq. NaOH, EtOH, RT	1.30 분 (C)	414.3

[0611]

실시예 50-2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 0.99 - 1.13 (m, J=7.07, Hz 3 H) 1.42 - 1.65 (m, 1 H) 1.86 - 2.10 (m, 1 H) 2.73 - 2.96 (m, 2 H) 4.17 - 4.37 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.45 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.64 (m, 3 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.10 - 8.49 (m, 1 H) 12.12 (br. s., 1 H) 13.98 - 14.30 (m, 1 H).

실시예 50-3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.04-1.05 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.72 (d, J=1.77 Hz, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.10-8.12 (d, J=8.84 Hz, 1H), 11.91(s, 1H).

실시예 50-4: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.10-1.12 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (d, J=8.34 Hz, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.70-7.71 (t, J=1.77 Hz, 1H), 9.25-9.28 (d, J=9.09 Hz, 1H).

실시예 50-5: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 0.99-1.01(d, J=6.82 Hz, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 2H), 3.68-3.69 (d, J=7.33 Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 5.98-6.01 (m, 1H), 6.07-6.13 (m, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.71 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H).

실시예 50-6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.51 - 1.62 (m, 1 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H) 2.28 - 2.36 (m, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 4.38 (br. s., 1 H) 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.45 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=4.93, 1.64 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.78 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.85 (d, J=5.05 Hz, 1 H).

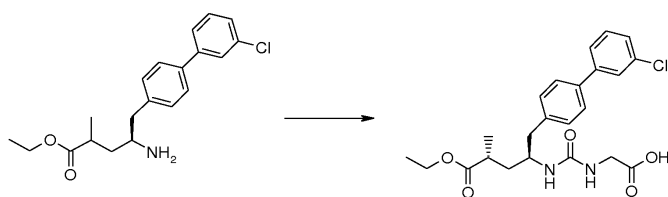
실시예 50-7: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06-1.08 (d, J=6.82 Hz, 3H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42-7.46 (t, J=7.58 Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 3H), 7.67-7.68 (t, J=1.77 Hz, 1H), 8.10-8.11 (d, J=4.80 Hz, 1H), 8.88-8.90 (d, J=9.85 Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, J=5.05 Hz, 1H), 12.11 (s, 1H)

실시예 50-8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 (d, 3 H) 1.59 (ddd, J=13.64, 9.60, 3.79 Hz, 1 H) 1.93 - 2.15 (m, 1 H) 2.28 - 2.44 (m, 1 H) 2.77 - 3.00 (m, 2 H) 4.32 (br. s., 1 H) 7.32 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.55 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.19 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H)

[0612]

[0613]

실시예 51-1: (2R,4S)-4-(3-카르복시메틸-우레이도)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르의 합성



[0614]

[0615]

(S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-이소시아네이트-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 (S)-4-아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (중간체 31) 및 트리포스젠으로부터 실시예 6-1에서 기재한 절차와 유사하게 제조하였다.

[0616]

다음으로, DMF (5 mL) 중의 tert-부틸 2-아미노아세테이트 (140 mg, 1.065 mmol)의 용액에 DIEA (344 mg, 2.66 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 5 분 동안 교반한 다음, (S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-이소시아네이트-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (330 mg, 0.887 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음 용매를 감압하에 제거하여, (S)-4-(3-tert-부톡시카르보닐메틸-우레이도)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였고, 이것을 다음 반응에서 바로 사용하였다.

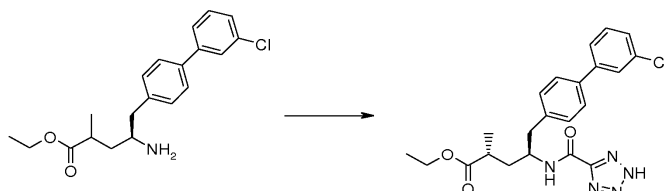
[0617]

다음으로, 메틸렌 클로라이드/TFA (1:1) 8 mL 중의 (S)-4-(3-tert-부톡시카르보닐메틸-우레이도)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (261 mg, 59.1 mmol)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하고, 생성물을 추가로 키랄팩 OD-H 칼럼 상에서 헵탄/에탄올 (90:10) (0.1% TFA)을 이용한 키랄 HPLC에 의

해 정제하여 표제 화합물을 용출시켰다;

HPLC 체류 시간 1.48 분 (조건 C): MS 447.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): • ppm 1.03-1.05 (d, J=7.07 Hz, 3H), 1.08-1.12 (t, J=7.33 Hz, 3H), 1.27-1.34 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.66-3.68 (d, J=5.81 Hz, 2H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.95-4.00 (q, J=7.07 Hz, 14.40 Hz, 2H), 5.94-5.97 (t, J=5.56 Hz, 1H), 6.07-6.09 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.83 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.69-7.70 (t, J=1.77 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H).

실시예 52-1: (2R,4S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-4-[(2H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-펜탄산 에틸 에스테르의 합성

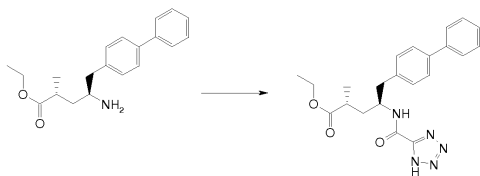


DMF (2 mL) 중의 2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-카르복실산 (중간체 32) (149 mg, 0.636 mmol)의 용액에 HATU를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반한 다음, (S)-4-아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (중간체 31) (200 mg, 0.578 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 임의의 불용물을 여과하고, 여과물을 10% MeCN/물→100% MeCN (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여, (S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다; HPLC 체류 시간 1.79 분 (조건 C): MS 562.4 (M+1).

다음으로, TFA (5 mL) 중의 (S)-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-4-[(2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (212 mg, 0.377 mmol)의 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 키랄팩 IA 칼럼 상에서 헵탄/에탄올 (80:20) (0.1% TFA)을 이용한 키랄 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물을 용출시켰다;

HPLC 체류 시간 1.59 분 (조건 C): MS 442.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 - 1.10 (m, 3 H) 1.10 - 1.16 (m, 3 H) 1.69 - 1.79 (m, 1 H) 1.88 (ddd, J=13.89, 9.98, 3.92 Hz, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.91 - 4.05 (m, J=10.72, 7.14, 7.14, 3.66, 3.66 Hz, 2 H) 4.24 (br. s., 1 H) 6.85 - 6.85 (m, 0 H) 7.30 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 7.68 (t, J=1.77 Hz, 1 H) 9.18 (br. s., 1 H).

실시예 53-1: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(1H-테트라졸-5-일카르바모일)-펜탄산 에틸 에스테르의 합성



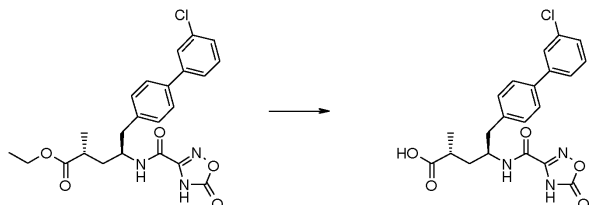
실시예 52-1에서 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여 적절한 중간체 및 조건을 이용하여 제조하였다. 중간체 1 및 벤질-H-테트라졸-5-카르보닐 클로라이드 (문헌 [J. Med. Chem. 1986, 29, 538-549]에 따라 제조함)를 중간체 31 및 32 대신 사용하였다. 커플링 반응을 위해, Et₃N 및 DCM을 HATU 및 DMF 대신 사용하였다. 탈보호를 위해, 탄소상 Pd를 이용한 수소화를 TFA 대신 사용하였다.

HPLC 체류 시간 1.36 분 (조건 C); MS 408 (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (d, 3H, J = 7.1 Hz), 1.10 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.75 (ddd, 1H, J = 4.2, 10.4, 13.9 Hz), 1.89 (ddd, 1H, J = 4.1, 9.9, 13.9 Hz), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H, J = 6.1, 13.6 Hz), 2.91 (dd, 1H, J = 8.1, 13.6 Hz), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.43 (dd, 2H, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 7.1 Hz).

[0627]

[0628]

실시예 54-1: (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미도)펜탄산의 합성



[0629]

[0630]

MeOH (2 mL) 중의 (2R,4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미도)펜타노에이트 (25 mg, 0.055 mmol)의 용액에 수성 1 N NaOH (4 mL)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 조 물질을 1 N HCl로 켄칭시키고, 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 조 물질을 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 RP-HPLC (선파이어(SunFire) C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN)에 의해 정제한 다음 동결건조시켜, (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미도)펜탄산 (22 mg)을 수득하였다.

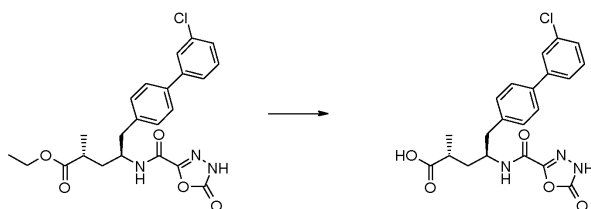
HPLC 체류 시간 = 1.64 분 (조건 B);

MS (m+1) = 430.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.68 (ddd, J=14.3, 10.5, 4.0 Hz, 1 H) 1.99 - 2.05 (m, 1 H) 2.55 (ddd, J=10.2, 6.8, 3.9 Hz, 1 H) 2.80 - 2.97 (m, 2 H) 4.27 - 4.44 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 3 H) 7.58 (t, J=1.9 Hz, 1 H)

[0631]

[0632]

실시예 55-1: (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜탄산의 합성



[0633]

[0634]

MeOH (2 mL) 중의 (2R,4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜타노에이트 (91 mg, 0.198 mmol)의 용액에 수성 1 N NaOH (4 mL, 4 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 조 물질을 1 N HCl로 켄칭시키고, 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, EtOAc로 희석하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 RP-HPLC (선파이어 C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN)에 의해 정제한 다음 동결건조시켜, (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜탄산 (62 mg)을 수득하였다.

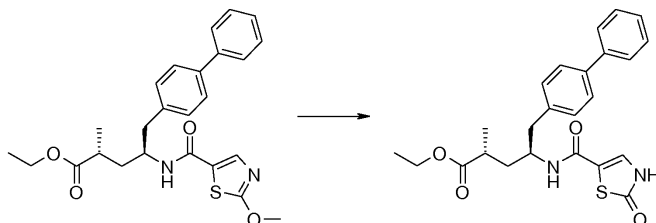
HPLC 체류 시간 = 1.60 분 (조건 B); MS

(m+1) = 430.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01 - 1.12 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.60 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 4.3 Hz, 1 H) 1.85 (ddd, *J*=13.6, 9.6, 4.0 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.79 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.8 Hz, 1 H) 4.11 - 4.28 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.70 (t, *J*=1.8 Hz, 1 H) 8.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.05 (br. s., 1 H) 12.92 (s, 1 H).

[0635]

[0636]

실시예 56-1: (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로티아졸-5-카르복스아미도)펜타노에이트의 합성



[0637]

[0638]

디옥산 (6 mL) 중의 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-메톡시티아졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트, 중간체 19 (171 mg, 0.38 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 M HCl (0.25 mL, 1.00 mmol)을 첨가하였다. 조 물질을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 잔류물을 MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용하여 정제용 HPLC로 정제하였다. 적절한 분획을 동결건조시켜, (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로티아졸-5-카르복스아미도)펜타노에이트 (57 mg)를 수득하였다.

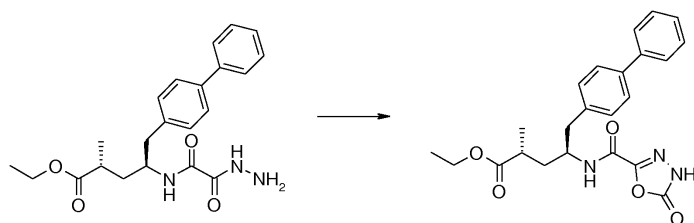
HPLC 체류 시간

= 1.80 분 (조건 A), MS 439.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.67 (ddd, *J*=14.0, 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.85 - 2.03 (m, 1 H), 2.51 - 2.69 (m, 1 H), 2.77 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.05 (m, 1 H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 4.26 - 4.42 (m, 1 H), 5.97 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.29 - 7.37 (m, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.57 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 9.46 (br. s., 1 H).

[0639]

[0640]

실시예 57-1 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜타노에이트



[0641]

[0642]

THF (10 mL) 중의 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-히드라지닐-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트, 중간체 24 (200 mg, 0.50 mmol)의 용액에 CDI (86 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 조 물질을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 30 분 동안 60°C로 가열하였다. 이 반응물을 물로 킨칭시키고, EtOAc 중에서 회석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 HPLC MeCN/물 (0.1% TFA)을 통해 정제하여, (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜타노에이트 (69 mg)를 수득하였다.

HPLC 체류 시간 = 1.79분 (조건 A), MS 424.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz,

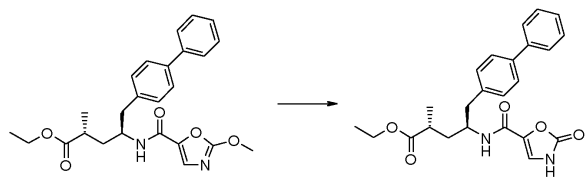
클로로포름-*d*) δ ppm 1.17 (d, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.66 (ddd, *J*=14.3, 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J*=14.2, 10.0, 3.8 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 4.03-4.19 (q, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H), 10.51 (br. s., 1H).

[0643]

[0644]

실시예 58-1: (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로옥사졸-5-카르복스아미도)펜타노에이트

이트의 합성



[0645]

[0646]

디옥산 (5 mL) 중의 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-메톡시옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트, 중간체 20 (175 mg, 0.40 mmol)의 용액에 디옥산 중의 4 M HCl 용액 (501 μ l, 2.01 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 RP-HPLC (선파이어 C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN)에 의해 정제한 다음 동결건조시켜, (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-2-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로옥사졸-5-카르복스아미도)펜타노에이트 (154 mg)를 수득하였다.

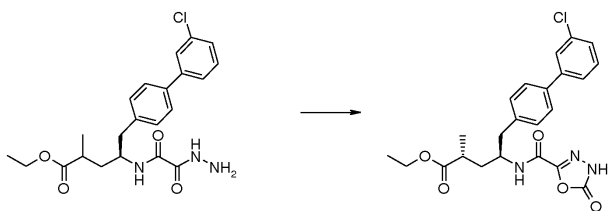
HPLC 체류 시간 = 1.89 분

(조건 B); MS 423.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.11 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.61 (ddd, *J*=14.0, 10.2, 4.3 Hz, 1 H) 1.81 (ddd, *J*=13.8, 9.9, 3.9 Hz, 1 H) 2.41 - 2.50 (m, 1 H) 2.73 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 2.83 (dd, *J*=13.3, 7.3 Hz, 1 H) 3.99 (q, *J*=7.1, 2 H) 4.05 - 4.22 (m, 1 H) 7.26 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.64 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 11.25 (s, 1 H)

[0647]

[0648]

실시예 59-1: (2R,4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜타노에이트의 합성



[0649]

[0650]

THF (16 mL) 중의 (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-히드라지닐-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트, 중간체 26 (542 mg, 1.25 mmol)의 용액에 CDI (244 mg, 1.50 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 18 시간 실온에서 교반한 후, 반응물을 H₂O 및 1 M HCl로 퀀칭시키고, EtOAc 중에서 회석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 RP-HPLC (선파이어 C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN) 및 키랄-HPLC (OJ-H 21x250 mm, EtOH (0.1% TFA)/헵탄 = 30/70)에 의해 정제하여, (2R,4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(5-옥소-4,5-디히드로-1,3,4-옥사디아졸-2-카르복스아미도)펜타노에이트 (333 mg)를 수득하였다.

HPLC 체류 시간 = 1.74 분 (조건 A); MS

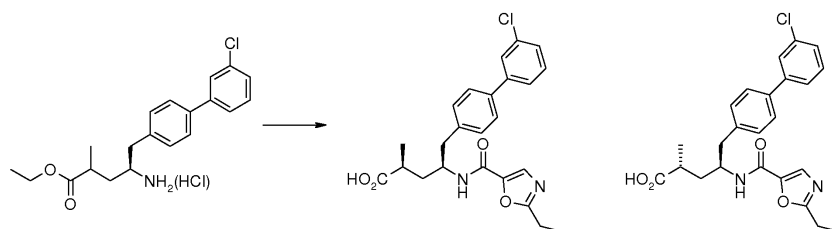
458.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.07 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.12 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.58 - 1.74 (m, 1 H) 1.76 - 1.91 (m, 1 H) 2.45 - 2.50 (m, 1 H) 2.77 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 2.86 (dd, *J*=13.7, 7.9 Hz, 1 H) 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H) 7.37 - 7.42 (m, 1 H) 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 3 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.86 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 12.95 (s, 1 H).

[0651]

[0652]

실시예 60-1: (2S,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에틸옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산의 합성

[0653] 실시예 61-1: (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에틸옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산



[0654]

[0655] DMF (2 mL) 및 DCM (2 mL) 중의 2-에틸옥사졸-5-카르복실산 (95 mg, 0.68 mmol)의 용액에 (4S)-에틸 4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드 (215 mg, 0.56 mmol), HATU (321 mg, 0.84 mmol), 및 TEA (392 μ l, 2.81 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O로 켄칭시키고, 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 RP-HPLC (선파이어 C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN)에 의해 정제하여, (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에틸옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트 (264 mg)를 수득하였다.

[0656]

HPLC 체류 시간 = 0.71 분 (조건 B); MS (m+1) = 469.3.

[0657]

다음으로, MeOH (2 mL) 중의 (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에틸옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트 (264 mg, 0.56 mmol)의 용액에 수성 1 N NaOH (4 mL)를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 조 물질을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, EtOAc로 희석하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다.

[0658]

수득한 잔류물을 RP-HPLC (선파이어 C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN)에 의해 정제한 다음 키랄-HPLC (OJ-H, 15% EtOH (0.1% TFA)/헵탄)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 (2S,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에틸옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산 (43 mg),

HPLC 체류 시간 = 1.63 분 (조건 B); MS (m+1)

= 441.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, J=14.0, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, J=14.1, 10.8, 5.9 Hz, 1 H) 2.39 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, J=13.4, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, J=13.1, 5.8 Hz, 1 H) 4.31 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 3 H) 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 4 H) 7.57 (t, J=1.9 Hz, 1 H)

[0659]

[0660] 및 (2R,4S)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에틸옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산 (60 mg)

HPLC

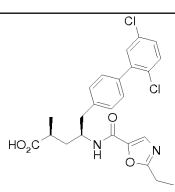
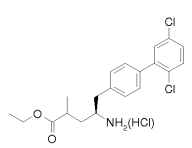
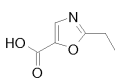
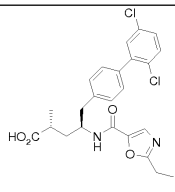
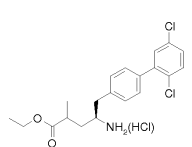
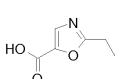
체류 시간 = 1.62 분 (조건 B); MS (m+1) = 441.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, J=14.1, 10.4, 4.3 Hz, 1 H) 2.01 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.91 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 4.30 - 4.49 (m, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 7.38 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 3 H) 7.52 (s, 1 H) 7.56 (t, J=1.9 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=9.1 Hz, 1 H).

[0661]

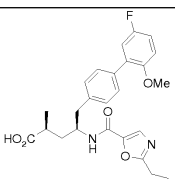
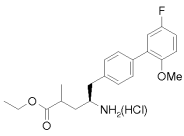
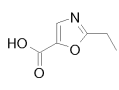
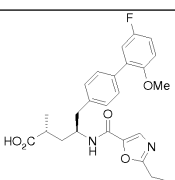
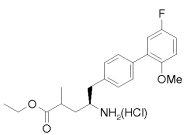
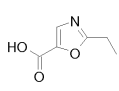
[0662] 을 수득하였다.

[0663]

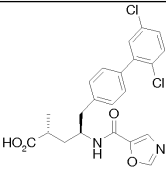
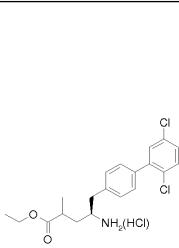
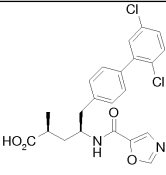
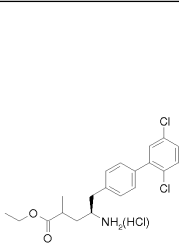
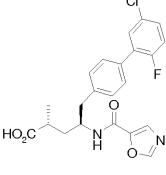
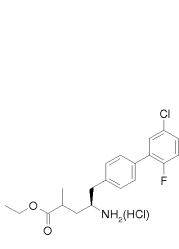
실시예 60-1 및 실시예 61-1에서 기재한 것과 유사한 절차를 이용하여, 다양한 아민 히드로클로라이드 중간체와 다양한 카르복실산 및 HATU의 아미드 결합 커플링 반응을 통해 하기 실시예를 제조하였다. 에틸 에스테르 가수분해는 aq. NaOH 조건 하에서 메탄올 중에서 실온에서 진행시켰다.

실시예 번호	생성물	아민 히드로클로라이드	카르복실산	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 62- 1	 (2S,4S)-5-(2',5'- 디클로로비페닐-4- 일)-4-(2- 에틸옥사졸-5- 카르복스아미도)- 2-메틸펜탄산	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 HO O	1.71분 (B)	476.2
실시예 63- 1	 (2R,4S)-5-(2',5'- 디클로로비페닐-4- 일)-4-(2- 에틸옥사졸-5- 카르복스아미도)- 2-메틸펜탄산	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 HO O	1.69분 (B)	476.2

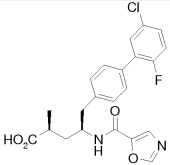
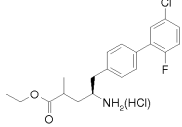
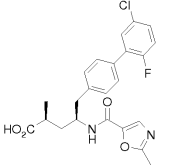
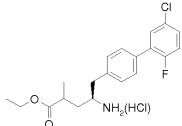
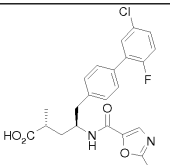
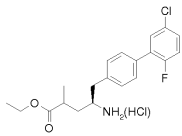
[0664]

	카르복스아미도)- 2-메틸펜탄산				
실시예 64- 1	 (2S,4S)-4-(2-(4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-2-옥소-1,3-디옥솔-5-일)-2-메틸펜탄산	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 HO	1.66 분 (B)	455.2
실시예 65- 1	 (2R,4S)-4-(2-(4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-2-옥소-1,3-디옥솔-5-일)-2-메틸펜탄산	 $\text{NH}_2(\text{HCl})$	 HO	1.66 분 (B)	455.2

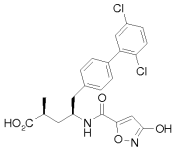
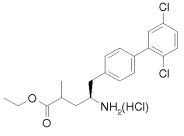
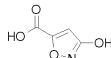
[0665]

1	실시예 66-1	 (2R,4S)-5-(2',5'- 디클로로비페닐-4- 일)-2-메틸-4- (옥사졸-5- 카르복스아미도) 펜탄산	 (2S,4S)-5-(2',5'- 디클로로비페닐-4- 일)-2-메틸-4- (옥사졸-5- 카르복스아미도) 펜탄산	 1.77분 (B)	448.0
1	실시예 67-1	 (2S,4S)-5-(2',5'- 디클로로비페닐-4- 일)-2-메틸-4- (옥사졸-5- 카르복스아미도) 펜탄산	 (2S,4S)-5-(2',5'- 디클로로비페닐-4- 일)-2-메틸-4- (옥사졸-5- 카르복스아미도) 펜탄산	 1.76분 (B)	448.0
1	실시예 68-1	 (2R,4S)-5-(5'- 클로로-2'- 플루오로비페닐- 4-일)-2-메틸-4- (옥사졸-5- 카르복스아미도) 펜탄산	 (2S,4S)-5-(5'- 클로로-2'- 플루오로비페닐- 4-일)-2-메틸-4- (옥사졸-5- 카르복스아미도) 펜탄산	 1.71분 (B)	431.1

[0666]

실시예 69-1	 (2S,4S)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-메틸-4-(옥사졸-5-카르복스아미도)펜탄산			1.73 분 (B)	431.1
실시예 70-1	 (2S,4S)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-4-(2-에틸옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜탄산			1.81 분 (B)	459.1
실시예 71-1	 (2R,4S)-5-(5'-			1.80 분 (B)	459.1

[0667]

	클로로-2'- 플루오로비페닐-4- 일)-4-(2- 에틸옥사졸-5- 카르복스아미도)- 2-메틸펜탄산				
실시예 72- 1	 (2S,4S)-5-(2',5'- 디클로로비페닐- 4-일)-4-(3- 히드록시이소자졸- 5-카르복스아미도)- 2-메틸펜탄산	 $\text{NH}_2^+\text{(HCl)}$	 HO	1.45 분 (C)	463.2

[0668]

실시예 62-1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.71 (ddd, $J=14.0$, 8.4, 3.9 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, $J=14.0$, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.41 - 2.56 (m, 1 H) 2.85 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.92 (dd, $J=13.6$, 8.3 Hz, 1 H) 2.97 (dd, $J=13.6$, 6.3 Hz, 1 H) 4.37 - 4.52 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 6 H) 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H).

실시예 63-1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.57 (ddd, $J=13.9$, 9.7, 4.2 Hz, 1 H) 1.89 (ddd, $J=13.9$, 9.5, 4.2 Hz, 1 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.84 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H) 2.87 (dd, $J=13.9$, 7.8 Hz, 1 H) 4.15 - 4.30 (m, 1 H) 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 8.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H).

실시예 64-1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.17 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.70 (ddd, $J=14.1$, 8.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, $J=14.1$, 10.8, 5.7 Hz, 1 H) 2.41 - 2.52 (m, 1 H) 2.86 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 2.90 (dd, $J=5.8$, 2.8 Hz, 1 H) 2.93 (dd, $J=13.9$, 6.6 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.33 - 4.49 (m, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 3 H) 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H).

[0669]

실시예 65-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 1.69 (ddd, J=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.49 - 2.61 (m, 1 H) 2.86 (q, J=7.7 Hz, 2 H) 2.90 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.34 - 4.46 (m, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

실시예 66-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, J=14.2, 10.3, 4.0 Hz, 1 H) 2.04 (ddd, J=13.9, 9.9, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.64 (m, 1 H) 2.87 - 2.93 (m, J=13.6, 7.8 Hz, 1 H) 2.97 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.29 - 4.56 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 6 H) 7.44 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

실시예 67-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.68 - 1.74 (m, 1 H) 2.07 (ddd, J=14.0, 10.7, 5.9 Hz, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=13.6, 8.1 Hz, 1 H) 2.98 (dd, J=13.6, 6.1 Hz, 1 H) 4.37 - 4.51 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 6 H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

실시예 68-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, J=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.03 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.47 - 2.66 (m, 1 H) 2.89 (dd, J=13.6, 7.6 Hz, 1 H) 2.95 (dd, J=13.9, 6.6 Hz, 1 H) 4.33 - 4.51 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

실시예 69-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.18 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.71 (ddd, J=14.0, 8.2, 4.0 Hz, 1 H) 2.07 (ddd, J=14.0, 10.7, 6.1 Hz, 1 H) 2.40 - 2.59 (m, 1 H) 2.91 (dd, J=13.4, 8.1 Hz, 1 H) 2.97 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.36 - 4.53 (m, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H).

실시예 70-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, J=14.1, 8.3, 3.9 Hz, 1 H) 2.06 (ddd, J=14.0, 10.7, 5.8 Hz, 1 H) 2.40 - 2.55 (m, 1 H) 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.91 (dd, J=13.9, 8.1 Hz, 1 H) 2.96 (dd, J=13.6, 6.3 Hz, 1 H) 4.35 - 4.55 (m, 1 H) 7.16 (dd, J=10.1, 8.8 Hz, 1 H) 7.27 - 7.37 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 (s, 1 H).

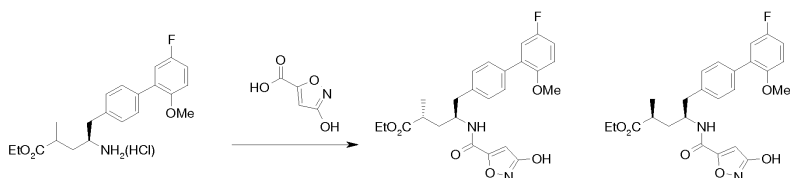
실시예 71-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, J=7.3 Hz, 3 H) 1.34 (t, J=7.7 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, J=14.1, 10.4, 4.0 Hz, 1 H) 2.02 (ddd, J=14.0, 10.0, 3.8 Hz, 1 H) 2.46 - 2.65

(m, 1 H) 2.85 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 2.90 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 2.95 (dd, J=14.1, 6.6 Hz, 1 H) 4.27 - 4.52 (m, 1 H) 7.15 (dd, J=10.1, 8.8 Hz, 1 H) 7.26 - 7.37 (m, 3 H) 7.42 (d, J=9.3 Hz, 3 H) 7.53 (s, 1 H).

실시예 72-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 (d, 3 H) 1.56 (ddd, J=13.64, 9.47, 3.92 Hz, 1 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.33 (ddd, J=9.16, 6.76, 5.05 Hz, 1 H) 2.88 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 4.25 (dd, J=9.09, 6.57 Hz, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 1 H) 8.62 - 8.77 (m, 1 H) 11.66 (br. s., 1 H) 11.97 - 12.31 (m, 1 H)

실시예 73-1: (2R,4S)-에틸 5-(5'-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-4-(3-히드록시이속사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트의 합성

실시예 74-1: (2S,4S)-에틸 5-(5'-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-4-(3-히드록시이속사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트의 합성



DMF (3 mL) 및 DCM (3 mL) 중의 3-히드록시이속사졸-5-카르복실산 (137 mg, 1.06 mmol)의 용액에 (4S)-에틸 4-아미노-5-(5'-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드록로라이드 (350 mg, 0.88 mmol), HATU (504 mg, 1.33 mmol), 및 TEA (616 μL, 4.42 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 H₂O

로 켄칭시키고, 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다.

[0676] 수득한 잔류물을 RP-HPLC (선과이어 C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN)에 의해 정제한 다음 키랄-HPLC (OJ-H, 15% EtOH (0.1% TFA)/헵탄)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜, (2R,4S)-에틸 5-(5'-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-4-(3-히드록시이속사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트 (110 mg),

HPLC 체류 시간 = 1.46 분 (조건

A); MS (m+1) = 471.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.16 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, J=14.2, 10.7, 3.9 Hz, 1 H) 1.98 (ddd, J=14.0, 10.4, 3.7 Hz, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 1 H) 2.85 (dd, J=13.6, 6.8 Hz, 1 H) 2.89 (dd, J=13.6, 7.3 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 4.02 - 4.12 (m, 2 H) 4.23 - 4.42 (m, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 7.00 (d, J=7.8 Hz, 3 H) 7.24 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H)

[0677]

[0678] 및 (2S,4S)-에틸 5-(5'-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-4-(3-히드록시이속사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트 (66 mg)

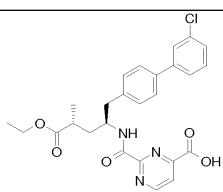
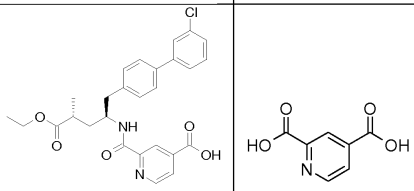
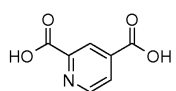
HPLC 체류 시간 = 1.60 분 (조건 A); MS (m+1) = 471.2; ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.70 (ddd, J=14.1, 7.5, 3.9 Hz, 1 H) 2.05 (ddd, J=14.0, 10.6, 6.7 Hz, 1 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 2.86 (dd, J=13.6, 7.8 Hz, 1 H) 2.92 (dd, J=13.6, 6.6 Hz, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.97 - 4.10 (m, 2 H) 4.32 - 4.43 (m, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 3 H) 7.25 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.39 (d, J=8.1 Hz, 2 H).

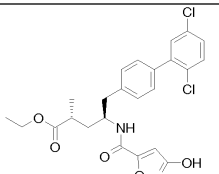
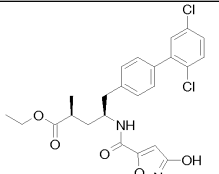
[0679]

[0680] 를 수득하였다.

[0681] 표제 화합물을 중간체 31 또는 31-3을 이용하여 실시예 73-1 및 실시예 74-1과 유사하게 제조하였다.

실시예 번호	생성물	시약/조건	HPLC-RT (조건)	MS (M+1)
실시예 75-1	 2-((2S,4R)-1-(3'-클로로비페닐-4-일)-5-에톡시-4-메틸-5-옥소펜탄-2-일카르바모일)피리미딘-4-카르복실산	중간체 26 HATU	1.51 분 (C)	496.3
실시예 76-1	 2-((2S,4R)-1-(3'-클로로비페닐-4-일)-5-에톡시-4-메틸-5-옥소펜탄-2-일카르바모일)이소니코틴산	 HATU 대신 EDCI 및 HOBT가 사용됨	1.65 분 (C)	495.3

[0682]

실시예 77-1	 (2R,4S)-에틸 5-(2',5'-디클로로페닐-4-일)-4-(3-히드록시이소자솔-5-카르복사미도)-2-메틸펜타노에이트	중간체 20 HATU	1.63 분 (C)	491.2
실시예 78-1	 (2S,4S)-에틸 5-(2',5'-디클로로페닐-4-일)-4-(3-히드록시이소자솔-5-카르복사미도)-2-메틸펜타노에이트	중간체 20 HATU	1.66 분 (C)	491.2

[0683]

실시예 75-1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08-1.15 (m, 6H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.97-4.02 (q, $J=6.95$ Hz, 14.02 Hz, 2H), 4.24-4.33 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.45-7.49 (t, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.68-7.69 (t, $J=1.77$ Hz, 1H), 8.08-8.10 (d, $J=5.18$ Hz, 1H), 8.83-8.85 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 9.17-9.18 (d, $J=4.80$ Hz, 1H).

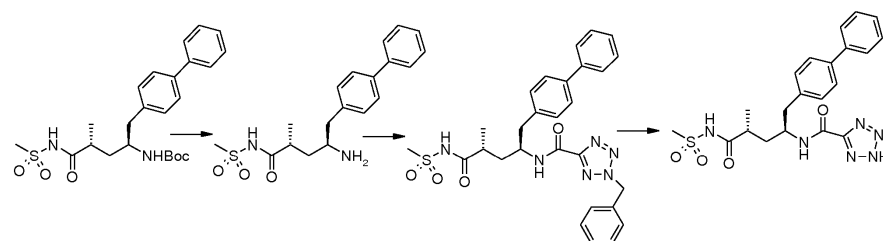
실시예 76-1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03 - 1.20 (m, 6 H) 1.70 - 1.82 (m, 1 H) 1.82 - 1.91 (m, 1 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 3.92 - 4.01 (m, 2 H) 4.19 - 4.33 (m, 1 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 3 H) 7.68 (t, $J=1.77$ Hz, 1 H) 7.96 (dd, $J=4.80$, 1.52 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.73 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 8.78 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H)

실시예 77-1: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.03 - 1.16 (m, 6 H) 1.65 (ddd, $J=14.02$, 10.11, 4.42 Hz, 1 H) 1.86 (ddd, $J=13.77$, 9.85, 3.92 Hz, 1 H) 2.75 - 2.93 (m, 2 H) 3.93 - 4.03 (m, 2 H) 4.09 - 4.23 (m, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.54 - 7.63 (m, 1 H) 8.69 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 11.71 (br. s., 1 H)

[0684]

[0685]

실시예 79-1: 2H-테트라졸-5-카르복실산 ((1S, 3R)-1-비페닐-4-일메틸-4-메탄술폰닐아미노-3-메틸-4-옥소-부틸)-아미드의 합성



[0686]

[0687]

DCM (3 ml) 중의 ((1S, 3R)-1-비페닐-4-일메틸-4-메탄술폰닐아미노-3-메틸-4-옥소-부틸)-카르바미드 tert-부틸 에스테르 (90 mg, 0.195 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (1 ml, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 N-((2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜타노일)-메탄술폰아미드를 수득하였다. 다음으로, 이러한 조 물질에 DCM 중의 2-벤질-2H-테트라졸-5-카르보닐 클로라이드 (131 mg, 0.588 mmol) 용액의 1/2를 0°C에서 첨가한 후, TEA (0.109 mL, 0.782 mmol)의 1/2를 첨가하였다. 이어서 30 분 후에 나머지 1/2의 시약을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 천천히 실온으로 가온시켰다. 반응물을 염수로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 역상 HPLC [엑스-브릿지(X-bridge) 페닐 칼럼에 의해 10 분에 걸쳐 15→50% $\text{ACN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% NH_4OH)]에 의해 2-벤질-2H-테트라졸-5-카르복실산 ((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-4-메탄술폰닐아미노-3-메틸-4-옥

소-부틸)-아미드를 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 1.50 분 (조건 C), MS (M-1) = 545.3.

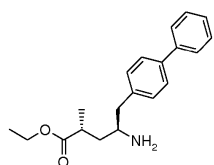
[0688] 다음으로, MeOH/EtOAc 중의 2-벤질-2H-테트라졸-5-카르복실산 ((1S, 3R)-1-비페닐-4-일메틸-4-메탄술폰닐아미노-3-메틸-4-옥소-부틸)-아미드의 용액을 H₂ 벌룬하에서 촉매 10% Pd/C (습윤)에 의해 2 시간 동안 수소화하였다. 반응물에서 촉매를 여과해내고, 농축시켰다. 역상 HPLC [선파이어 C18 칼럼에 의해 10 분에 걸쳐 35→80% ACN-H₂O (0.1% TFA)]에 의해 2H-테트라졸-5-카르복실산 ((1S, 3R)-1-비페닐-4-일메틸-4-메탄술폰닐아미노-3-메틸-4-옥소-부틸)-아미드를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d₆) δ ppm 1.06 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 1.66 (ddd, J=13.8, 10.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.91 (ddd, J=13.7, 10.7, 3.4 Hz, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.79 - 2.86 (m, 1 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 7.27 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.43 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 9.19 (br. s., 1 H), 11.54 (br. s., 1 H). HPLC 체류 시간 = 1.24 분 (방법 C): MS (m+1) = 457.1.

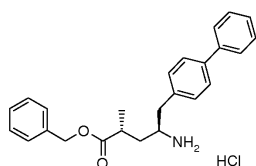
[0689] 출발 물질 또는 중간체를 다음과 같은 방식으로 제조하였다:

[0691] 중간체 1: (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르



[0692] WO2008083967 또는 US005217996에 기재되어 있는 동일한 절차를 사용하였다.

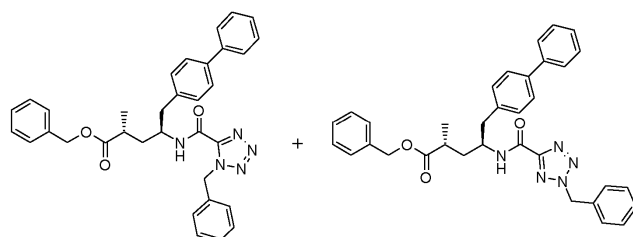
[0694] 중간체 2: (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 히드로클로라이드



[0695] DMF (15 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-펜탄산 (WO 2008083967에 기재되어 있는 절차를 이용하여 제조함) (1.0 g, 2.61 mmol) 및 벤질 브로마이드 (468 mg, 2.74 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (541 mg, 3.91 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류 오일을 헵탄/EtOAc (4:1)를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르를 수득하였다.

[0697] 다음으로, THF (5 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르의 용액에 디옥산 중의 4 M HCl (3 mL)을 첨가한 다음, 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. MS 374.4 (M+1).

[0698] 중간체 3: (2R,4S)-4-[(1-벤질-1H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 및 (2R,4S)-4-[(2-벤질-2H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르



[0699] - 133 -

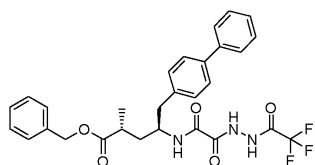
[0700] DCM (2 mL) 중의 (2R,4S)-벤질 4-아미노-5-(비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 (92 mg, 0.224 mmol) 및 Et₃N (0.078 mL, 0.561 mmol)의 용액에 벤질-H-테트라졸-5-카르보닐 클로라이드 (1 및 2-벤질 이성질체의 혼합물, 60 mg, 0.269 mmol, 문헌 [J.Med.Chem. 1986, 29, 538-549]에 따라 제조함)를 첨가하였다. 0.5 시간 동안 교반한 후, Et₃N (0.078 mL, 0.561 mmol) 및 산 클로라이드 (60 mg, 0.269 mmol)를 첨가하였다. 0.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, (2R,4S)-4-[(1-벤질-1H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 및 (2R,4S)-4-[(2-벤질-2H-테트라졸-5-카르보닐)-아미노]-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르의 혼합물을 수득하였다.

HPLC

체류 시간 1.71 분 (조건 D); MS 560.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.05 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.38Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 6.97 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.27-7.50 (m, 15H), 7.55 (d, J=7.07Hz, 2H).

[0701]

[0702] **중간체 4: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(2-옥소-2-[N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-아세틸아미노)-펜탄산 벤질 에스테르**



[0703]

[0704] 디클로로메탄 (30 mL) 중의 (2R,4S)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 HCl 염 (800 mg, 2.142 mmol)의 현탁액에 빙조에서 에틸 옥살릴 클로라이드 (0.288 mL, 2.57 mmol)에 이어 트리에틸아민 (0.657 mL, 4.71 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 빙조에서 5 분 동안 교반하고, 반응물을 염수로 켄칭시키고, 디클로로메탄을 첨가하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 20%→40% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(에톡시옥살릴-아미노)-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 (830 mg, 82% 수율)를 수득하였다. HPLC 체류 시간 1.61 분 (조건 D); MS 474.0 (M+1).

[0705]

다음으로, EtOH (25 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(에톡시옥살릴-아미노)-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 (645 mg, 1.362 mmol)의 용액에 -20℃에서 EtOH (10 mL) 중의 히드라진 수화물 (0.066 mL, 1.362 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -20℃ 내지 -5℃에서 교반하였다. 3 시간 후, 히드라진 수화물을 더 첨가하고, 반응물을 -20℃ 내지 -5℃에서 교반을 계속하였다. 현탁액 혼합물을 여과하여 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(히드라지노 옥살릴-아미노)-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 (555 mg, 89% 수율)를 수집하였다. HPLC 체류 시간 1.44 분 (조건 D); MS 460.0 (M+1).

[0706]

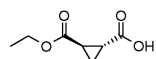
다음으로, 빙조에서 냉각시킨 THF (6 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(히드라지노 옥살릴-아미노)-2-메틸-펜탄산 벤질 에스테르 (200 mg, 0.435 mmol)의 용액에 DIPEA (0.099 mL, 0.566 mmol)에 이어 트리플루오로아세트산 무수물 (0.080 mL, 0.566 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 염수로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 1%→5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-2-메틸-4-(2-옥소-2-[N'-(2,2,2-트리플루오로-아세틸)-히드라지노]-아세틸아미노)-펜탄산 벤질 에스테르 (177 mg)를 수득하였다.

[0707]

HPLC 체류 시간 1.01 분 (조건 E); MS 554.0 (M-1).

[0708]

중간체 5: 트랜스-1,2-시클로프로판디카르복실산 모노에틸 에스테르

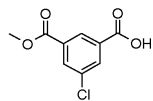


[0709]

[0710] 에탄올 (3 mL) 중의 디에틸 트랜스-1,2-시클로프로판디카르복실레이트 (110 mg, 0.59 mmol)의 용액에 수성 1 M

NaOH (0.65 mL, 0.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 수성 1 M HCl 0.65 mL를 첨가하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0711] **중간체 6: 5-클로로이소프탈산 모노메틸 에스테르**

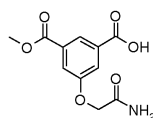


[0712]

[0713] 메탄올 (10 mL) 중의 5-클로로이소프탈산 디메틸 에스테르 (457 mg, 2 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (1.0 mL, 0.65 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 세척하고, 수성상을 수성 1 M HCl로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0714]

[0715] **중간체 7: 5-카르바모일메톡시이소프탈산 모노메틸 에스테르**



[0716]

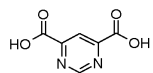
[0717] DMF (7 mL) 중의 5-히드록시이소프탈산 디메틸 에스테르 (500 mg, 2.38 mmol) 및 클로로아세트아미드 (245 mg, 2.62 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨 (986 mg, 7.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 물을 혼합물에 첨가한 다음, 이것을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 1/4 부피로 농축시켜 침전물을 수득하였다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 감압하에 건조시켜, 5-카르바모일메톡시이소프탈산 디메틸 에스테르를 수득하였다.

[0718]

[0719] 다음으로, MeOH (10 mL) 중의 5-카르바모일메톡시이소프탈산 디메틸 에스테르 (371 mg, 1.39 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (1.39 mL, 1.39 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 수용액을 수성 1 M HCl로 산성화하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜, 5-카르바모일메톡시이소프탈산 모노메틸 에스테르를 수득하였다.

[0720]

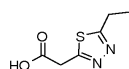
[0721] **중간체 8: 피리미딘-4,6-디카르복실산**



[0722]

[0723] 문헌 [J. Chem. Soc. 525 (1959)]에 기재된 절차에 따라 2,6-디메틸피리미딘을 KMnO₄ 산화시켜 제조하였다.

[0724] **중간체 9: (5-에틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-아세트산**



[0725]

[0726] THF (7 mL) 중의 히드라지노카르보닐아세트산 에틸 에스테르 (1.0 g, 6.84 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.77 g, 13.69 mmol)의 혼합물에 THF (2 mL) 중의 프로피오닐 클로라이드 (633 mg, 6.84 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 수성 1 M HCl 및 염수

로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여, 3-옥소-3-(N'-프로피오닐히드라지노)-프로피온산 에틸 에스테르를 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.31 (q, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).

[0727]

다음으로, THF (30 mL) 중의 3-옥소-3-(N'-프로피오닐히드라지노)-프로피온산 에틸 에스테르 (600 mg, 2.97 mmol) 및 라웨슨 시약 (3.6 g, 8.90 mmol)의 혼합물을 50°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 20-50% 헵탄/EtOAc의 구배를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 생성물, (5-에틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-아세트산 에틸 에스테르를 용출시켰다.

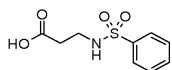
MS 201.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 1.31 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, 2H).

[0729]

다음으로, 에탄올 (5 mL) 중의 (5-에틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-아세트산 에틸 에스테르 (230 mg, 1.15 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (2 mL, 2.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 1 M HCl로 산성화하고, 에탄올을 감압하에 제거하였다. 남은 수용액을 동결건조시켜 (5-에틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-아세트산을 수득하였다.

[0730]

[0731] 중간체 10: 3-벤젠술포닐아미노프로피온산



[0732]

피리딘 (10 mL) 중의 벤젠술포닐 클로라이드 (500 mg, 2.83 mmol)의 용액에 3-아미노-프로피온산 에틸 에스테르 (672 mg, 8.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트에 붓고, 수성 1 M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 10-50% 헵탄/EtOAc의 구배를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 3-벤젠술포닐아미노프로피온산 에틸 에스테르를 수득하였다.

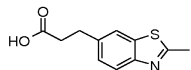
MS 258.3 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃); δ ppm 1.24 (t, 3H), 2.53 (t, 2H), 3.21 (q, 2H), 5.22 (m, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.87 (d, J=7.20 Hz, 2H).

[0734]

다음으로, 에탄올 (15 mL) 중의 3-벤젠술포닐아미노프로피온산 에틸 에스테르 (340 mg, 1.32 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (4 mL, 4.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에테르로 추출하였다. 수성상을 수성 1 M HCl로 산성화하고, 용액을 동결건조시켜, 3-벤젠술포닐아미노프로피온산을 수득하였다.

[0735]

[0736] 중간체 11: 3-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-프로피온산



[0737]

MeCN (8 mL) 중의 6-요오도-2-메틸벤조[d]티아졸 (275 mg, 1 mmol), 메틸 아크릴레이트 (103 mg, 1.2 mmol), 디아세톡시팔라듐 (22 mg, 0.1 mmol) 및 트리에틸아민 (304 mg, 3 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 장치 내에서 100°C에서 10 분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여, (E)-3-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-아크릴산 메틸 에스테르를 수득하였다. MS 234.3 (M+1).

[0738]

다음으로, 에틸 아세테이트 중의 (E)-3-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-아크릴산 메틸 에스테르의 용액 (10 mL)을 10 % Pd/C (22 mg, 10% 습윤) 상에서 1 atm 하에 18 시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여, 3-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였다.

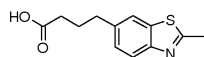
[0739]

MS 236.3 (M+1).

[0740]

[0741] 다음으로, EtOH (5 mL) 중의 3-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-프로피온산 메틸 에스테르 (150 mg, 1.67 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 수성 1 M HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 10-100% MeCN/물 (0.1% TFA)의 구배를 이용한 정제용 HPLC로 정제하여 3-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-프로피온산을 수득하였다.

[0742] **중간체 12: 4-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-부티르산**



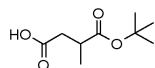
[0743]

[0744] MeCN (8 mL) 중의 6-요오도-2-메틸벤조[d]티아졸 (275 mg, 1 mmol), 부트-3-엔산 메틸 에스테르 (100 mg, 1.2 mmol), 디아세톡시팔라듐 (22 mg, 0.1 mmol) 및 트리에틸아민 (304 mg, 3 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 장치 내에서 130℃에서 30 분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여, (E)-4-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-부트-3-엔산 메틸 에스테르를 수득하였다. MS 248.3 (M+1).

[0745] 다음으로, THF 중의 (E)-4-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-부트-3-엔산 메틸 에스테르의 용액 (10 mL)을 10% Pd/C (22 mg, 10% 습윤) 상에서 1 atm 하에 48 시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc, 2:1)에 의해 정제하여, 4-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-부티르산 메틸 에스테르를 수득하였다. MS 250.4 (M+1).

[0746] 다음으로, EtOH 중의 4-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-부티르산 메틸 에스테르의 용액 (4 mL)에 수성 1 M NaOH (4 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 수성 1 M HCl을 이용하여 pH 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 4-(2-메틸-벤조티아졸-6-일)-부티르산을 수득하였다. MS 236.3 (M+1).

[0747] **중간체 13: 2-메틸-숙신산 1-tert-부틸 에스테르**

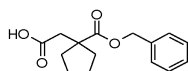


[0748]

[0749] 숙신산 모노-tert-부틸 에스테르를 문헌 [J. Org. Chem. 59, 4862 (1994)]에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0750] THF (5 mL) 중의 LDA (6.3 mmol, hexan 중 2 M)의 교반 용액에 -78℃에서 THF (2 mL) 중의 숙신산 모노-tert-부틸 에스테르 (523 mg, 3 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 -20℃로 천천히 가온시키고, -20℃에서 30 분 동안 교반하였다. 용액을 다시 -78℃로 냉각시키고, MeI (511 mg, 3.6 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 킨칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 2-메틸-숙신산 1-tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

[0751] **중간체 14: 1-카르복시메틸-시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르**



[0752]

[0753] DMF (15 mL) 중의 시클로펜탄카르복실산 (1.14g, 10 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃ (2.07 g, 15 mmol) 및 벤질 브로마이드 (1.71 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 킨칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc, 10:1)에 의해 정제하여 시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르를 수득하였다.

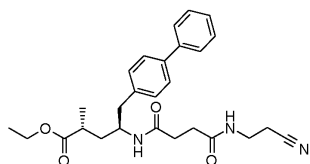
[0754] 다음으로, THF (8 mL) 중의 LDA (4 mmol, hexan 중 2 M)의 교반 용액에 -78℃에서 THF (3 mL) 중의 시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르 (817 mg, 4 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 -78℃에서 5 시간 동안 교반한 다음, 알릴 브로마이드 (726 mg, 6 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 실온으로 가온시킨

다음, 반응 혼합물들을 포화 NaHCO_3 으로 토크시켰다. 황산마그네슘 (2 g)을 첨가하고, 모든 MgSO_4 가 용해될 때까지 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (hep:EtOAc, 10:1)에 의해 정제하여, 1-알릴-시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르를 수득하였다.

[0755] 다음으로, 메틸렌 클로라이드 중의 1-알릴-시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르의 용액 (15 mL)을 통해 30 분 동안 오존 버블링한 다음, PS-트리페놀포스핀 (300 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄:EtOAc, 10:1)에 의해 정제하여, 1-(2-옥소-에틸)-시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르를 수득하였다. MS 247.3 (M+1).

[0756] 다음으로, THF (5 mL) 중의 1-(2-옥소-에틸)-시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르 (200 mg, 0.81 mmol)의 용액에 은(II) 옥사이드 (201 mg, 1.62 mmol) 및 수성 1 M NaOH (1.0 N 0.81 mL, 0.81 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 1 M HCl을 이용하여 pH 3으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 1-카르복시메틸-시클로펜탄카르복실산 벤질 에스테르를 수득하였다. MS 263.3 (M+1).

[0757] **중간체 15: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[3-(2-시아노-에틸카르바모일)-프로피오닐아미노]-2-메틸 펜탄산 에틸 에스테르**



[0758]

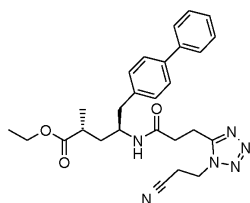
[0759] DMF (3 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시-프로피오닐아미노)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (US005217996에 기재된 절차를 이용하여 제조함) (200 mg, 0.486 mmol)의 용액에 EDC-HCl (112 mg, 0.583 mmol) 및 HOAt (79 mg, 0.583 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 3-아미노프로피오니트릴 (41 mg, 0.583 mmol) 및 트리에틸아민 (0.081 mL, 0.583 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 추가의 EDC-HCl (66 mg, 0.292 mmol), HOAt (40 mg, 0.292 mmol), 아미노프로피오니트릴 (21 mg, 0.292 mmol), 및 트리에틸아민 (0.081 mL, 0.583 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 50°C로 가열하고, 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[3-(2-시아노-에틸카르바모일)-프로피오닐아미노]-2-메틸 펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다.

HPLC 체류 시간 1.37 분 (조건 B); MS 464 (M+1);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (d, $J=7.33\text{Hz}$, 3H), 1.25 (t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H), 1.51 (ddd, $J=4.29$, 0.85, 14.14Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J=4.29$, 9.60, 13.89Hz, 1H), 2.41-2.59 (m, 5H), 2.58 (t, $J=6.57\text{Hz}$, 2H), 2.83 (d, $J=6.57\text{Hz}$, 2H), 3.45 (ddd, $J=2.53$, 8.00, 12.0Hz, 2H), 4.14 (ddd, $J=2.53$, 8.00, 14.01Hz, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H), 5.64 (d, $J=9.09\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=7.07\text{Hz}$, 2H).

[0760]

[0761] **중간체 16: (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-{3-[1-(2-시아노-에틸)-1H-테트라졸-5-일]-프로피오닐아미노}-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르**



[0762]

[0763] THF (2 mL) 중의 (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-[3-(2-시아노-에틸카르바모일)-프로피오닐아미노]-2-메틸 펜탄산 에

틸 에스테르 (150 mg, 0.324 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (85 mg, 0.324 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.063 mL, 0.324 mmol) 및 트리메틸실릴 아지드 (0.043 mL, 0.324 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 8 시간 동안 교반하고, 추가의 트리페닐포스핀, 디이소프로필 아조카르복실레이트, 및 트리메틸실릴 아지드 (각각 0.324 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, (2R,4S)-5-비페닐-4-일-4-{3-[1-(2-시아노-에틸)-1H-테트라졸-5-일]-프로피오닐아미노}-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다.

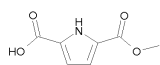
HPLC 체류 시간 1.42 분 (조건 B); MS 489

(M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.11 (d, J=7.07Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.07Hz, 3H), 1.47 (ddd, J=4.29, 10.10, 14.39Hz, 1H), 1.91 (ddd, J=4.04, 9.60, 13.64Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 4H), 3.00 (t, J=6.82Hz, 2H), 3.05-3.17 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 3H), 4.50-4.68 (m, 2H), 5.69 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.08Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.83Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.59 (d, J=7.07Hz, 2H).

[0764]

[0765]

중간체 17: 1H-피롤-2,5-디카르복실산 모노메틸 에스테르



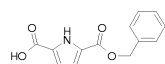
[0766]

[0767]

문헌 [Eur. J. Org. Chem. 2397 (1999)]에 기재된 절차에 따라 메틸 2-피롤카르복실레이트로부터 제조하였다.

[0768]

중간체 18: 1H-피롤-2,5-디카르복실산 모노벤질 에스테르



[0769]

[0770]

DMF (15 mL) 중의 1H-피롤-2-카르복실산 (1.11 g, 10 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨 (2.07 g, 15 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (1.80 g, 10.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트=5:1)에 의해 정제하여, 1H-피롤-2-카르복실산 벤질에스테르를 수득하였다.

[0771]

다음으로, 1,2-디클로로에탄 (15 mL) 중의 1H-피롤-2-카르복실산 벤질에스테르 (2.0 g, 9.94 mmol)의 교반 용액에 5°C에서 DMF (1.12 g, 15.31 mmol) 및 포스포릴 트리클로라이드 (2.35 g, 15.31 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 50°C로 가열하고, 1 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x). 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트=3:1)에 의해 정제하여, 5-포르밀-1H-피롤-2-카르복실산 벤질 에스테르를 수득하였다; HPLC 체류 시간 1.64 분 (조건 C); MS 230.3 (M+1).

[0772]

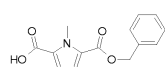
다음으로, 아세톤 (100 mL) 중의 5-포르밀-1H-피롤-2-카르복실산 벤질 에스테르 (1.10 g, 4.80 mmol)의 교반 용액에 아세톤/물 (1:1) 150 mL 중의 과망간산칼륨 (1.52 g, 9.60 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl 중의 10% NaHSO₃의 200 mL 용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다;

[0773]

HPLC 체류 시간 0.88 분 (조건 C); MS 244.3 (M-1).

[0774]

중간체 19: 1-메틸-1H-피롤-2,5-디카르복실산 모노벤질 에스테르



[0775]

[0776]

DMF (10 mL) 중의 5-포르밀-1H-피롤-2-카르복실산 벤질 에스테르 (중간체 18의 제법으로부터의 것) (400 mg, 1.75 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘 (853 mg, 2.62 mmol) 및 MeI (297 mg, 2.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x). 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여, 벤질 5-포르밀

-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트를 수득하였다; HPLC 체류 시간 1.26 분 (조건 C); MS 244.3 (M+1).

[0777] 다음으로, 아세톤 (25 mL) 중의 벤질 5-포르밀-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (400 mg, 1.64 mmol)의 교반 용액에 아세톤/물 (1:1) 40 mL 중의 과망간산칼륨 (520 mg, 3.29 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl 중의 10% NaHSO₃의 60 mL 용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x). 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0778] HPLC 체류 시간 1.10 분 (조건 C); MS 260.3 (M+H).

[0779] **중간체 20: 3-히드록시-이속사졸-5-카르복실산**

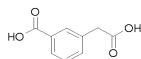
[0780]



[0781] 메탄올 (7 mL) 중의 3-히드록시-이속사졸-5-카르복실산 메틸 에스테르 (286 mg, 2.0 mmol)의 용액에 1 N NaOH (4.0 mL, 4.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 1 N HCl 4.0 mL를 잔류물에 첨가하였다. 생성된 용액을 동결건조시켜 생성물을 수득하였고, 이것을 후속 반응에 그대로 사용하였다.

[0782] **중간체 21: 3-카르복시메틸벤조산**

[0783]

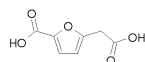


[0784] 메탄올 (30 mL) 중의 3-브로모메틸벤조산 (2.29 g, 10 mmol)의 용액에 시안화나트륨 (0.49 g, 10 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 CH₂Cl₂을 이용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-시아노메틸벤조산을 수득하였다.

[0785] 다음으로, 물 (2.5 mL) 및 황산 (2.5 mL, d 1.84) 중의 3-시아노메틸벤조산 (950 mg, 5.42 mmol)의 혼합물을 115°C에서 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜, 3-카르복시메틸벤조산을 수득하였다.

[0786] **중간체 22: 5-카르복시메틸-푸란-2-카르복실산**

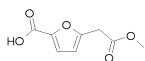
[0787]



[0788] 메탄올 (5 mL) 중의 5-메톡시카르보닐메틸-푸란-2-카르복실산 메틸 에스테르 (250 mg, 1.26 mmol)의 용액에 1 N NaOH (2.78 mL, 2.78 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 1 N HCl 2.78 mL를 잔류물에 첨가하였다. 생성된 용액을 동결건조시켜 생성물을 수득하였고, 이것을 후속 반응에 그대로 사용하였다.

[0789] **중간체 23: 5-메톡시카르보닐메틸-푸란-2-카르복실산**

[0790]



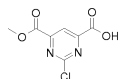
[0791] 메탄올 (8 mL) 중의 중간체 22 (220 mg, 1.29 mmol)의 용액에 앰버리스트(Amberlyst)-15 수지 (50 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 용매를 감압하에 제거하여, 생성물을 수득하였고, 이것을 후속 반응에 그대로 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) • ppm

3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.45 (d, J=3.54 Hz, 1H), 7.29 (d, J=3.54 Hz, 1H), 10.17 (s, 넓음, 1H).

[0792]

[0793] **중간체 24: 2-클로로-피리미딘-4,6-디카르복실산 모노메틸 에스테르**

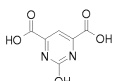


[0794]

[0795] 디옥산 (20 mL) 중의 메틸 2-클로로-6-메틸피리미딘-4-카르복실레이트 (3.73 g, 20 mmol)의 교반 용액에 셀레늄 디옥시드 (3.55 g, 32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 105℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 웰을 디옥산으로 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하여, 2-클로로-피리미딘-4,6-디카르복실산 모노메틸 에스테르를 수득하였다;

[0796] HPLC 체류 시간 0.65 분 (조건 C); MS 217.2 (M+1).

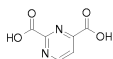
[0797] **중간체 25: 2-히드록시-피리미딘-4,6-디카르복실산**



[0798]

[0799] 다음으로, THF (3 mL) 중의 2-클로로-피리미딘-4,6-디카르복실산 모노메틸 에스테르 (120 mg, 0.55 mmol)의 교반 용액에 1 N NaOH (1.10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용액을 1 N HCl로 조심히 산성화하고, 용매를 감압하에 제거하여, 2-히드록시피리미딘-4,6-디카르복실산을 수득하였다. 이것을 후속 반응에 그대로 사용하였다.

[0800] **중간체 26: 피리미딘-2,4-디카르복실산**



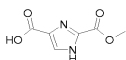
[0801]

[0802] DMF (15 mL) 중의 트리에틸 1,3,5-트리아진-2,4,6-트리카르복실레이트 (문헌 [J. Org. Chem. 59, 4950, 1994]) (2.02 g, 6.80 mmol)의 교반 용액에 1-아미노에탄이미늄 클로라이드 (1.29 g, 13.60 mmol)를 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 100℃에서 18 시간 동안 가열한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트=3:1)에 의해 정제하여, 디에틸 6-아미노피리미딘-2,4-디카르복실레이트를 수득하였다; HPLC 체류 시간 0.89 분 (조건 C); MS 240.3 (M+1).

[0803] 다음으로, DMF (5 mL) 중의 tert-부틸 니트라이드 (268 mg, 2.34 mmol)의 교반 용액에 60℃에서 DMF (0.5 mL) 중의 디에틸 6-아미노피리미딘-2,4-디카르복실레이트 (280 mg, 1.17 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 60℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl (10 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄/에틸 아세테이트=4:1)에 의해 정제하여, 디에틸 피리미딘-2,4-디카르복실레이트를 수득하였다.

[0804] 다음으로, MeOH (3 mL) 중의 디에틸 피리미딘-2,4-디카르복실레이트 (130 mg, 0.58 mmol)의 교반 용액에 1 N NaOH (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용액을 조심스럽게 1 N HCl로 산성화하고, 용매를 감압하에 제거하여, 피리미딘-2,4-디카르복실산을 수득하였다. 이것을 그대로 후속 반응에 사용하였다.

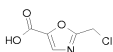
[0805] **중간체 27: 1H-이미다졸-2,4-디카르복실산 2-메틸 에스테르**



[0806]

[0807] 이 중간체는 특허 출원 W02005/040345에 기재되어 있는 절차에 따라 제조하였다.

[0808] **중간체 28: 2-클로로메틸-옥사졸-5-카르복실산**

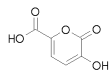


[0809]

[0810] 2-클로로메틸-옥사졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (문헌 [J. Chromatography B, 674, 167, 1995]) (190 mg, 1

mmol) 및 1 N NaOH (2 mL, 2 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl (2 mL, 2 mmol)을 첨가하고, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였고, 이것을 그대로 후속 반응에 사용하였다.

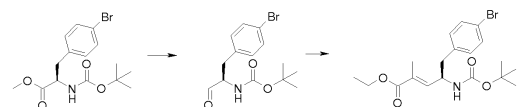
[0811] **중간체 29: 5-히드록시-6-옥소-6H-피란-2-카르복실산**



[0812]

이 중간체는 문헌 [Nippon Kagaku Zasshi, 82, 932 (1961)]에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[0814] **중간체 30: (E)-(R)-5-(4-브로모-페닐)-4-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-펜트-2-엔산 에틸 에스테르**



[0815]

DMF (5 mL) 중의 (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 (1.0 g, 2.91 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.041 g, 3.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 요오도메탄 (1.031 g, 7.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 약 72 시간 동안 교반하였다. 1 N HCl을 첨가하여 pH를 5-6으로 조정 한 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였다. HPLC 체류 시간 1.49 분 (조건 C); MS 358.3 (M-1).

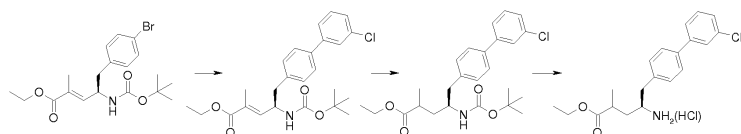
[0816]

[0817] 다음으로, DCM (20 mL) 중의 (R)-3-(4-브로모-페닐)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-프로피온산 메틸 에스테르 (1.0 g, 2.79 mmol)의 용액에 DIBAL-H (4.85 mL, DCM 중 1.0 M)를 시린지 펌프를 이용하여 -78°C 에서 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, EtOAc를 첨가하여 반응물을 킨칭시키고, 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 이어서, 포화 나트륨 칼륨 타르타르산을 첨가하고, 혼합물을 실온에 두어 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 유기상을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 [(R)-1-(4-브로모-벤질)-2-옥소-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 수득하였고, 이것을 다음 반응에 바로 사용하였다.

[0818] 다음으로, DCM (20 mL) 중의 [(R)-1-(4-브로모-벤질)-2-옥소-에틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (800 mg, 2.438 mmol)의 용액에 (카르브에톡실리덴)트리페닐포스포란 (1.767 g, 4.88 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0819]

중간체 31: (S)-4-아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 히드로클로라이드



[0820]

[0821] DMF (30 mL) 중의 (R)-5-(4-브로모-페닐)-4-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-펜트-2-엔산 에틸 에스테르 (중간체 30) (2.6 g, 6.31 mmol), 3-클로로페닐 보론산 (1.085 g, 6.94 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.257 g, 0.315 mmol)의 혼합물에 10 분 동안 질소 버블링한 다음, Na_2CO_3 (2 N 수용액 6.3 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2 시간 동안 100°C 로 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 얼음 및 물의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 물과 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (E)-(R)-4-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0822]

다음으로, 에탄올 (20 mL) 중의 (E)-(R)-4-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜트-2-엔산 에틸 에스테르 (2.5 g, 5.63 mmol)의 용액에 Pt/C (250 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 (H_2 별분) 하에 밤새 교반하였다. 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 (S)-4-tert-부톡시카

르보닐아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르를 수득하였다.

[0823]

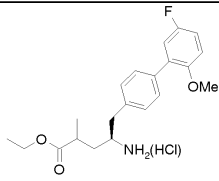
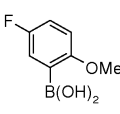
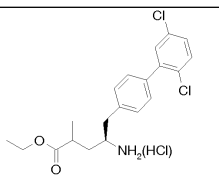
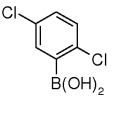
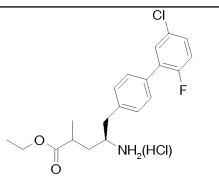
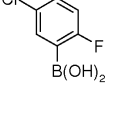
다음으로, DCM (15 mL) 중의 (S)-4-tert-부톡시카르보닐아미노-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (2.47 g, 5.54 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4 N) 5 mL를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다;

[0824]

HPLC 체류 시간 1.48 분 (조건 C): MS 346.2 (M+1).

[0825]

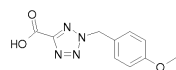
다음 중간체를 (E)-(R)-5-(4-브로모-페닐)-4-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-펜트-2-엔산 에틸 에스테르의 스즈끼 반응을 이용하여, 관련 보론산, 수소화 반응, 및 Boc 기의 HCl 매개 탈보호를 이용하여 상기에서 기재한 절차에 따라 합성하여, 상응하는 아민 히드로클로라이드 염을 수득하였다.

중간체 번호	생성물	보론산	LCMS-RT (조건)	MS (M+1)
중간체 31-2	 (4S)-에틸 4-아미노-5-(5'-플루오로-2'-메톡시비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드	 B(OH) ₂	1.50분 (A)	360.3
중간체 31-3	 (4S)-에틸 4-아미노-5-(5'-클로로-2'-메톡시비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드	 B(OH) ₂	1.62분 (A)	380.2
중간체 31-4	 (4S)-에틸 4-아미노-5-(2',5'-디클로로비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드	 B(OH) ₂	0.91분 (B)	364.2

[0826]

[0827]

중간체 32: 2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-카르복실산



[0828]

[0829]

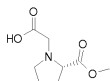
DMF (8 mL) 중의 나트륨 테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (2 g, 12.19 mmol)의 용액에 4-메톡시벤질 브로마이드 (3.68 g, 18.28 mmol)에 이어 트리에틸아민 (5.10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 얼음/물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 물과 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르를 수득하였다; HPLC 체류 시간 1.37 분 (조건 C): MS 263.2 (M+1).

[0830]

다음으로, 에탄올 (10 mL) 중의 2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (1.5 g, 5.72 mmol)의 용액에 1 N NaOH (10 mL, 10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 혼합물 1 N HCl로 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다;

HPLC 체류 시간 0.73 분 (조건 C): MS 233.2 (M-1).

중간체 33: (S)-1-카르복시메틸-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르

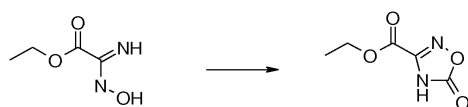


DCM (50 mL) 중의 클로로아세트산 벤질 에스테르 (1.8 g, 9.75 mmol)의 용액에 (S)-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (1.51 g, 11.70 mmol), 디이소프로필에틸아민 (4.09 mL, 23.40 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (3.60 g, 9.75 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 2-45% EtOAc/헵탄의 구배를 이용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, (S)-1-벤질옥시카르보닐메틸-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하였다;

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) • ppm 1.81-2.05 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.36 (m, 5H).

다음으로, 메탄올 (30 mL)/에틸 아세테이트 (30 mL) 중의 (S)-1-벤질옥시카르보닐메틸-피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르 (2.50 g, 9.01 mmol)의 용액에 Pd/C (300 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 (H₂ 벌룬) 하에 18 시간 동안 교반하였다. 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다; HPLC 체류 시간 0.94 분 (조건 C): MS 188.4 (M+1).

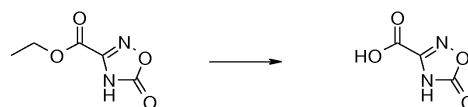
중간체 34: 에틸 5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트



디옥산 (15.00 mL) 중의 에틸 2-(히드록시아미노)-2-이미노아세테이트 (2 g, 15.14 mmol)의 용액에 CDI (2.7 g, 16.65 mmol) 및 DBU (2.5 mL, 16.65 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 1 시간 동안 80°C에서 교반한 후, 반응물을 1 N HCl로 킨칭시키고, 조 물질을 EtOAc로 회석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 에틸 5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트 (2.4 g)를 수득하였다.

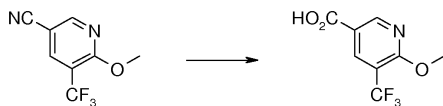
HPLC 체류 시간 = 0.72 분 (조건 B); MS 159.1 (M+1).

중간체 35: 5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실산



MeOH (2 mL) 중의 조 물질 에틸 5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실레이트 (2.4 g, 15.14 mmol)의 용액에 수성 1 M NaOH (4 mL, 4 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 5 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 1 N HCl (5 mL, 5 mmol)로 킨칭시키고, 조 물질을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 조 물질을 EtOAc로 회석하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 5-옥소-4,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복실산 (1.9 g)을 수득하였다.

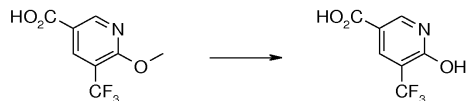
중간체 36: 6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴산



EtOH (12 mL) 중의 6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴 (2 g, 9.89 mmol)의 용액에 실온에서 5 M NaOH (11.9 mL, 59.4 mmol)를 첨가하였다. 조 물질을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 조 물질을 농축시켜 EtOH를

제거하였다. 조 물질을 에테르 및 물 중에서 회석시켰다. 수성층을 에테르로 추출하였다. 수성층을 1 N HCl 로 산성화하였고, 이때 백색 침전물이 형성되었다. 이러한 조 물질을 에테르에 재용해시켰다. 에테르 층을 염 수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)니코틴산 (1.7 g)을 수득하였다.

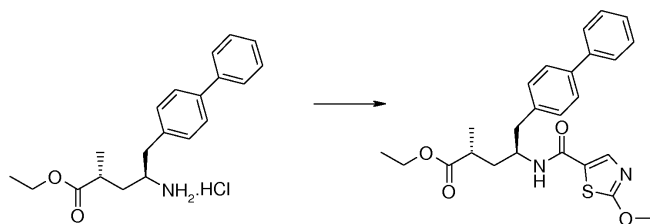
중간체 37: 6-히드록시-5-(트리플루오로메틸)니코틴산의 합성



무수 MeCN 중의 TMSCl (0.75 mL, 5.88 mmol)의 용액에 요오드화칼륨 (0.98 g, 5.88 mmol)을 첨가하였다. 조 물질을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 이러한 조 물질에 MeCN (2 mL) 중의 6-메톡시-5-(트리플루오로메틸) 니코틴산 (1.3 g, 5.88 mmol)의 용액을 첨가하였다. 조 물질을 80℃에서 4 시간 및 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 농축시키고, 에테르 및 1 N HCl 중에서 회석시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 RP-HPLC (선파이어 C18, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN)를 통해 정제하여, 6-히드록시-5-(트리플루오로메틸)니코틴산 (377 mg)을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 = 0.85 분 (조건 B); MS 208.0 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.34 (s, 2 H).

중간체 38: (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-메톡시티아졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트

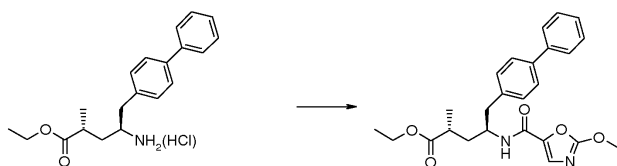


DMF (6 mL) 중의 2-메톡시티아졸-5-카르복실산 (101 mg, 0.64 mmol)의 용액에 HOAt (107 mg, 0.58 mmol), EDCI (133 mg, 0.69 mmol), 및 TEA (0.48 mL, 3.47 mmol)를 첨가하였다. 조 물질을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이러한 조 물질에 (2R,4S)-에틸 4-아미노-5-(비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드 염을 첨가하였다. 조 물질을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 1 N HCl 및 물로 켄칭시키고, EtOAc 중에서 회석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 30% EtOAc/헵탄→70% EtOAc/헵탄을 이용한 플래쉬 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여, (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-메톡시티아졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트 (170 mg)를 수득하였다.

HPLC 체류 시간

1.94 분 (조건 A); MS 453.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.18 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.71 (ddd, *J*=14.0, 9.9, 3.9 Hz, 1 H), 1.88 - 2.04 (m, 1 H), 2.56 - 2.73 (m, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.09 - 4.18 (m, 2 H), 4.30 - 4.47 (m, 1 H), 6.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 1 H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H).

중간체 39: (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-메톡시옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트



DMF (2 mL) 및 DCM (2 mL) 중의 2-메톡시옥사졸-5-카르복실산, 중간체 22 (68 mg, 0.47 mmol)의 용액에

(2R,4S)-에틸 4-아미노-5-(비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드 (150 mg, 0.43 mmol), HATU (246 mg, 0.65 mmol), 및 트리에틸아민 (180 μ l, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 H₂O로 켄칭시키고, 조 물질을 EtOAc 중에서 회석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 RP-HPLC (선파이어 C18, H₂O (0.1 % TFA)/CH₃CN)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-메톡시옥사졸-5-카르복스아미도)-2-메틸펜타노에이트 (175 mg)를 수득하였다.

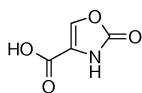
HPLC 체류 시간

= 1.71 분 (조건 A); MS 437.5 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.20 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) 1.65 (ddd, *J*=14.3, 10.0, 4.3 Hz, 1 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.63 (ddd, *J*=9.4, 7.1, 4.2 Hz, 1 H) 2.92 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 2.99 (dd, *J*=13.9, 6.3 Hz, 1 H) 4.11 (s, 3 H) 4.12 - 4.18 (m, 2 H) 4.34 - 4.54 (m, 1 H) 6.15 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H) 7.59 (dd, *J*=8.3, 1.26 Hz, 2 H)

[0857]

[0858]

중간체 40: 2-옥소-2,3-디히드로옥사졸-4-카르복실산



[0859]

[0860]

이 중간체는 문헌 [Okonya, J. F.; Hoffman, R. V.]; [Johnson, M. C.; J. Org. Chem. 2002, 67, 1102-1108]에 따라 제조하였다.

[0861]

중간체 41: 2-메톡시옥사졸-5-카르복실산



[0862]

[0863]

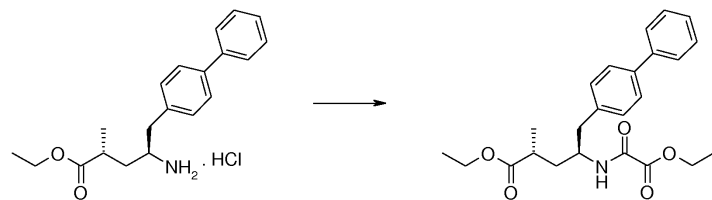
무수 MeCN (10 mL) 및 무수 MeOH (10 mL) 중의 에틸 2-클로로옥사졸-5-카르복실레이트 (510 mg, 2.90 mmol)의 용액에 NaOMe (628 mg, 11.62 mmol)를 첨가하였다. 조 물질을 환류하에 2 시간 동안 교반하였다. 이 조 물질에 추가의 MeOH를 첨가하였다. 조 물질을 또다른 4 시간 동안 환류시켰다. 조 물질을 냉각시킨 다음, 농축시키고, MeOH (10 mL)에 재용해시켰다. 이 조 물질에 1 N NaOH (10 ml, 10 mmol)를 첨가하였다. 조 물질을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 진한 HCl로 켄칭시키고, pH 지시약 종이를 통해 pH를 7로 조정하였다. 조 물질을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 조 물질을 수중에서 회석시켰다. 수성층을 진한 HCl로 산성화하고, EtOAc 중에서 회석시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 2-메톡시옥사졸-5-카르복실산 (290 mg)을 수득하였다. 이 산을 추가 정제없이 사용하였다.

[0864]

HPLC 체류 시간 = 0.58 분 (조건 B); MS 144.0 (M+1).

[0865]

중간체 42: (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-에톡시-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트



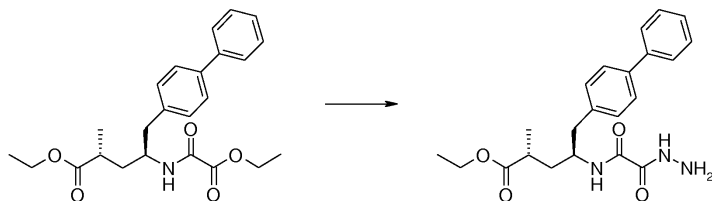
[0866]

[0867]

DMF (10 mL) 중의 (2R,4S)-에틸 4-아미노-5-(비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드로클로라이드 염 (1 g, 2.87 mmol)의 용액에 TEA (0.42 mL, 3.02 mmol)에 이어 에틸 2-클로로-2-옥소아세트레이트 (392 mg, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 조 물질을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 조 물질에 추가의 에틸 2-클로로-2-옥소아세트레이트 0.2 mL에 이어 트리에틸아민 (1.26 mL, 9.06 mmol)을 첨가하였다. 조 물질을 물로 켄칭시키고, EtOAc 중에서 회석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 30 % EtOAc/헵탄→50% EtOAc/헵탄을 이용한 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여, (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-

일)-4-(2-에톡시-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트 (970 mg)를 수득하였다.

[0868] **중간체 43: (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-히드라지닐-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트**

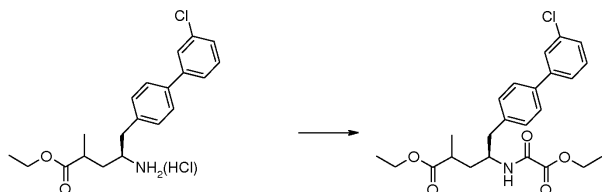


[0869]

[0870] -20℃로 냉각시킨 무수 MeOH (20 mL) 중의 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-에톡시-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트 (970 mg, 2.34 mmol)의 교반 용액에 MeOH (10 mL) 중의 히드라진 수화물 50 중량% 용액 (0.15 mL, 2.36 mmol)을 적가하였다. 조 물질을 2 시간 내에 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 조 물질인 백색 침전물을 여과하여 (2R,4S)-에틸 5-(비페닐-4-일)-4-(2-히드라지닐-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트 (870 mg)를 수득하였다.

[0871] HPLC 체류 시간 = 1.70 분 (조건 A); MS 398.2 (M+1).

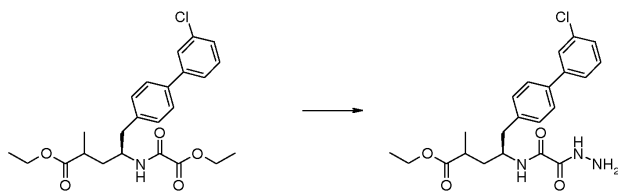
[0872] **중간체 44: (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에톡시-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트**



[0873]

[0874] DMF (13.1 mL) 중의 (4S)-에틸 4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-메틸펜타노에이트 히드록로라이드 염 (600 mg, 1.74 mmol)의 용액에 TEA (0.25 mL, 1.82 mmol) 및 에틸 2-클로로-2-옥소아세트에이트 (0.19 mL, 1.74 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 반응물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 H₂O로 켄칭시키고, EtOAc 중에서 희석시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 헵탄/EtOAc = 70:30→50:50)에 의해 정제하여, (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에톡시-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트 (637 mg)를 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 1.66 분 (조건 A); MS 446.5 (M+1).

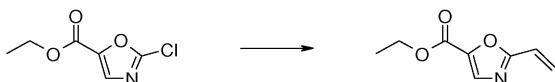
[0875] **중간체 45: (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-히드라지닐-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트**



[0876]

[0877] MeOH (40 mL) 중의 (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-에톡시-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트 (637 mg, 1.43 mmol)의 용액에 MeOH (10 mL) 중의 50 중량% 히드라진 (0.09 mL, 1.43 mmol)의 용액을 -20℃에서 첨가하였다. 18 시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 (4S)-에틸 5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-(2-히드라지닐-2-옥소아세트아미도)-2-메틸펜타노에이트 (542 mg)를 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 1.54 분 (조건 A); MS 432.3 (M+1).

[0878] **중간체 46: 에틸 2-비닐옥사졸-5-카르복실레이트**



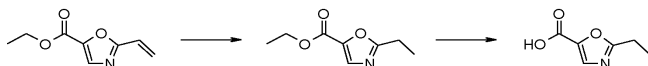
[0879]

[0880] 디옥산 (37 mL) 중의 트리부틸(비닐)스탄난 (1.1 mL, 3.83 mmol) 및 에틸 2-클로로옥사졸-5-카르복실레이트

(546 mg, 3.11 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (222 mg, 0.32 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 100℃에서 질소하에 4 시간 동안 교반한 후, 용액을 주위 온도로 냉각시킨 다음, H_2O 로 켄칭시켰다. 조 물질을 EtOAc로 희석하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득한 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 헵탄/EtOAc = 90:10→80:20)에 의해 정제하여, 에틸 2-비닐옥사졸-5-카르복실레이트 (470 mg)를 수득하였다.

HPLC 체류 시간 = 0.39 분 (조건 B); MS ($m+1$) = 168.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.38 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 4.38 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 5.88 (d, $J=11.4$ Hz, 1 H) 6.39 (d, $J=17.7$ Hz, 1 H) 6.69 (dd, $J=17.6, 11.2$ Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H)

중간체 47: 2-에틸옥사졸-5-카르복실산



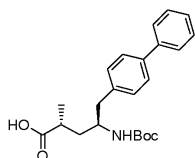
MeOH (7 mL) 중의 에틸 2-비닐옥사졸-5-카르복실레이트 (470 mg, 2.81 mmol)의 용액에 10 중량%의 Pd/C (100 mg, 0.094 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 수소 별분하에 1 시간 동안 교반한 후, 조 물질을 여과하여 Pd/C를 제거하였다. 여과물을 수집하고 농축시켜 에틸 2-에틸옥사졸-5-카르복실레이트 (470 mg)를 수득하였다.

HPLC 체류 시간 = 1.09 분 (조건 A); MS ($m+1$) = 170.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.35 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H) 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H) 2.87 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H) 4.35 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H)

다음으로, MeOH (10 mL) 중의 2-에틸옥사졸-5-카르복실레이트 (470 mg, 2.81 mmol)의 용액에 1 N NaOH (6 mL, 6 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 조 물질을 감압하에 농축시켜 MeOH를 제거하고, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 2-에틸옥사졸-5-카르복실산 (244 mg)을 수득하였다.

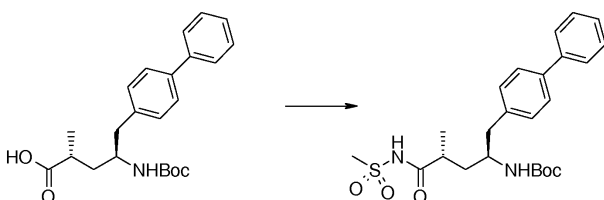
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.36 (t, $J=7.7$ Hz, 3 H) 2.89 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H) 5.15 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H)

중간체 48: ((2R,4S)-5-(비페닐-4-일)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸펜탄산



W02008083967에 기재된 것과 동일한 절차를 이용하였다.

중간체 49: ((1S,3R)-1-비페닐-4-일메틸-4-메탄술포닐아미노-3-메틸-4-옥소-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르



DMF (10 mL) 중의 (2R, 4S)-5-비페닐-4-일-4-tert-부톡시카르보닐아미노-2-메틸-펜탄산 (500 mg, 1.304 mmol)의 용액에 실온에서 메틸 술폰아미드 (223 mg, 2.347 mmol), EDC.HCl (450 mg, 2.347 mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (284 mg, 2.086 mmol) 및 DIPEA (0.501 mL, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 염수로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 역상 HPLC [엑스-브릿지 페닐 칼럼에 의해 10 분에

걸쳐 15→60% ACN-H₂O (0.1% NH₄OH)]에 의해 ((1S, 3R)-1-비페닐-4-일메틸-4-메탄술폰닐아미노-3-메틸-4-옥소-부틸)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (333 mg, 55%)가 수득되었다.

[0894] HPLC 체류 시간 = 1.03 분 (조건 D), MS (m-1) = 495.5, MS (m-55) = 405.3, MS (m-99) = 361.3.

[0895] 본 발명의 화합물이 중성 엔도펩티다제 (EC 3.4.24.11) 활성의 억제체로서 유용하여, 중성 엔도펩티다제 (EC 3.4.24.11) 활성과 관련이 있는 질환 및 상태, 예컨대 본원에서 개시한 질환을 치료하는데 유용함을 관찰할 수 있다.

[0896] 본 발명은 단지 예를 들어 기재되어 있을 뿐, 본 발명의 범주 및 취지 내에서 변형이 가해질 수 있음을 이해할 것이다.