

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 209/34

(45) 공고일자 1999년06월 15일
(11) 등록번호 10-0191992
(24) 등록일자 1999년01월27일

(21) 출원번호	10-1996-0019379	(65) 공개번호	특1997-0001322
(22) 출원일자	1996년05월31일	(43) 공개일자	1997년01월24일
(30) 우선권주장	PCT/IB 95/00442	1995년06월06일	EPO(EP)
(73) 특허권자	화이자 인코포레이티드 디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이		
(72) 발명자	미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235 버나드 홀린 미합중국 코넥티컷 06426 에섹스 하이 스트리트 8 쥬디스 리 트레드웨이 미합중국 코넥티컷 06335 게일스 페리 뉴트맥 드라이브 10 윌리엄 홀트 마틴 미합중국 코넥티컷 에섹스 하이 스트리트 16 데니스 제이 후버 미합중국 코넥티컷 06378 스톤턴 코브 로드 169 더글라스 필립스 미합중국 코넥티컷 06335 게일스 페리 험푸르월드라이브 7		
(74) 대리인	김영, 김창세, 장성구		

심사관 : 신동인

(54) 당뇨병 저해제로서의 치환 N-(인돌-2-카보닐)-글리신아미드 및 유도체

요약

본 발명은 당뇨병 치료제로서 유용한 특정한 인돌-2-카복사아미드에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

당뇨병 저해제로서의 치환 N-(인돌-2-카보닐)-글리신아미드 및 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 글리코겐 포스포릴라아제 저해제, 이러한 저해제를 함유하는 약학적 조성물 및 이러한 저해제의 포유동물에서의 당뇨병, 과 혈당증, 과 콜레스테롤혈증, 고혈압, 과인슐린증, 과지질혈증, 아테롬성 경화증 및 심근 허혈증을 치료하기 위한 용도에 관한 것이다.

인슐린의 초기 발견과 그의 당뇨병 치료에서의 후속적인 광범위한 이용에도 불구하고, 경구 혈당 저해제로서 설폰닐우레아[예를 들면, 클로로프로프아미드™ (Pfizer), 톨부트아미드™ (Upjohn), 아세토헥사아미드™ (E.I.Lilly), 톨아자아미드™ (Upjohn)] 및 비구아니드[예를 들면, 펜포르민™ (Ciba Geigy), 메트포르민™ (G.D.Searle)]의 차후 발견 및 사용에도 불구하고, 당뇨병의 치료는 만족스럽지 못한 채로 남아있다. 합성 혈당 저해제가 유효하지 않은(제 I 형 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병) 환자의 약 10%에게 필수적인 인슐린의 사용은 통상적으로 자가 주사법에 의해서 일일 수회 투여를 요한다. 적절한 인슐린의 투여량의 측정, 소변 또는 혈액 중의 당의 빈번한 측정을 필요로 한다. 과용량의 인슐린의 투여는 혈당증의 가벼운 이상으로부터 혼수, 또는 사망에 이르는 효과가 있는 저혈당증을 야기시킨다. 인슐린 비의존성 당뇨병(제 II 형 당뇨병, NIDDM)의 치료는 통상적으로 식이요법, 운동, 예를 들면, 설폰닐우레아, 보다 심각한 경우에는 인슐린과 같은 경구 제제의 조합으로 구성된다. 그러나, 임상적으로 사용가능한 혈당 저해제들은 그의 사용을 제한하는 그밖의 부작용을 가질 수 있다. 어떤 경우에는 이러한 제제의 하나는 개별적 경우에 실패할 수 있으나, 다른 것은 성공할 수도 있다. 부작용이 거의 없거나 다른 것들이 실패한 경우에도 성공할 수 있는 혈당 저해제가 끊임없이 요구되고 있음은 명백하다.

또한, 동맥 질환인 아테롬성 경화증은 미국 및 서유럽에서 사망의 주요 원인으로 인식되어 있다. 아테롬성 경화증 및 폐색성 심장 질환을 야기시키는 병리학적인 인과관계는 공지되어 있다. 이러한 인과관계의 가장 초기 단계는 경동맥, 관상 동맥 및 대뇌 동맥 및 대동맥중의 지방층의 형성이다. 이러한 병변은 평활근 세포와 동맥 및 대동맥의 맥관 내막의 대식 세포내에서 주로 발견되는 지질 침착물의 존재에 기인하여 황색이다. 또한, 지방층내에 발견되는 대부분의 콜레스테롤은 지질이 축적된 맥관 내막 평활근 세포 및 그를 둘러싼 세포의 지질, 콜라겐, 엘라스틴 및 프로테오글리칸으로 구성되는 섬유성 플라크(plaque)의 발현을 야기시키는 것으로 추정된다. 세포와 매트릭스는 세포 조직편의 보다 깊은 침착 및 보다 많은 세포외 지질을 덮는 섬유성 껍을 형성한다. 지질은 주로 유리 콜레스테롤 및 에스테르화 콜레스테롤이다. 섬유성 플라크는 서서히 형성되고, 석회화 및 과사되어, 동맥 폐색증 및 벽 현전증 및 발전된 아테롬성

경화증을 특징으로 하는 근동맥 경련이 되는 합성 병변(complicated lesion)으로 발전한다.

아테롬성 경화증으로 인한 심혈관 질환(CVD)을 일으키는 제1위험 인자가 과지질혈증이 역학 증거로 확립되었다. 최근에, 의학의 주도자들은 CVD 예방의 필수 단계로서 혈장 콜레스테롤 수준을 낮추고, 특히 지단백질 콜레스테롤 밀도를 낮추는 데 초점을 두고 있다. 정상(normal)의 상한치는 이제는 이전에 평가된 것 보다 상당히 낮게 공지되어 있다. 결과적으로, 많은 서구인들은 이러한 인자 때문에 특정 한 큰 위험에 처해있는 것을 인식한다. 이러한 독립적인 위험인자는 글루코오스 불내성, 좌심실 비대, 고혈압 및 남성이다. 심혈관 질환은 특히 당뇨병 환자들에게 널리 퍼져 있으며, 그 이유중의 적어도 일부는 복합적인 독립적 위험 인자가 존재하기 때문이다. 따라서, 일반적인 대중 및 특히 당뇨병 환자의 과지질혈증의 성공적인 치료는 의학계에서 매우 중요하다.

고혈압은 신장 동맥 협착증, 크롬 친화성 세포종 또는 내분비 장애와 같은 다양한 그밖의 질환에 대한 2차적 증상으로서 인간에게 나타나는 질환이다. 그러나, 고혈압은 또한 원인제 또는 장애가 알려져 있지 않은 많은 환자에게도 나타난다. 이러한 본질적 고혈압은 또한 종종 비만증, 당뇨병 및 과트리글리세리드 혈증과 같은 장애와 연관되며, 이들 장애간의 관계는 밝혀지지 않았다. 더욱이, 많은 환자들이 그밖의 다른 질환 또는 장애의 완전한 부재하에도 고혈압의 증상을 나타낸다.

고혈압은 심부전, 신부전 및 발작(뇌출혈)을 직접적으로 유발 할 수 있음이 알려져 있다. 이러한 질환은 환자에게 단기간내에 사망을 야기시킬 수도 있다. 고혈압은 아테롬성 경화증 및 관상 질환의 진전에 기여할 수도 있다. 이러한 질환은 점차로 환자를 악화시켜 장기적으로는 사망을 유발할 수 있다.

다수의 인자가 질병의 개시에 기여하는 것으로 믿어지나, 근본적인 고혈압의 정확한 원인은 알려져 있지 않다. 이러한 요인중에서, 스트레스, 조절되지 않은 감정, 통제되지 않은 호르몬 방출(레닌, 안지오텐신, 알도스테론계), 신장의 기능 이상으로 인한 과다한 염 및 물, 압축된 혈관을 야기시키는 맥관계의 후벽화 및 비대 및, 유인적 요인을 들 수 있다.

근본적인 고혈압 치료는 상기한 요인들을 고려하여 취해져 왔다. 따라서, 광범위한 베타-차단제, 혈관 수축제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 등이 개발되어 혈압 강하제로서 시판되어 왔다. 이러한 화합물을 사용하는 고혈압의 치료는 심부전, 신부전 및 뇌졸중과 같은 단기간내의 사망의 예방에 유리함이 밝혀졌다. 그러나, 장기간에 걸친 고혈압에 기인한 아테롬성 경화증 또는 심부전의 진전은 문제로 남아있다. 이는 고혈압이 감소되었음에도 불구하고, 근본적인 고혈압의 기저 요인이 이 치료에 반응하지 않음을 보여주는 것이다.

고혈압은 과인슐린 혈증으로 알려진 질환인 상승된 혈액 인슐린 수준과 연관되어 있다. 펩티드 호르몬인 인슐린은 제1작용이 글루코오스 활용, 단백질 합성 및 증성 지질의 형성 및 저장을 촉진하며, 맥관 세포 성장을 촉진 시키고, 신장 나트륨 보유를 증가시키는 작용을 한다. 이러한 전기한 작용들은 글루코오스 수준에 영향을 주지 않고 이루어질 수 있으며, 고혈압의 요인으로 알려져 있다. 예를 들면, 말초 맥관 성장은 말초 모세 혈관의 수축을 야기시킬 수 있으며; 나트륨 보유는 혈액 용량을 증가시킨다. 따라서, 과인슐린 혈증에서 인슐린 수준을 저하시키는 것은 고인슐린 수준으로 야기되는 비정상적인 맥관 성장 및 신장 나트륨 보유를 방지할 수 있으므로 고혈압을 완화시킨다.

심근 비대는 갑작스런 사망, 심근 경색, 및 총혈성 심부전의 진전의 중요한 위험 인자이다. 이러한 심근성 질환은 적어도 부분적으로는 외래 환자뿐만 아니라 수술기 전후의 환자들에게서 발생할 수 있는 허혈증 및 재관류후 증가된 심근 손상 가능성에 기인한다. 불리한 심근 수술 결과, 특히 수술기 전후의 심근 경색을 예방하거나 최소화하는 것에 대해서 충족되지 않은 의학적 요구가 있다. 비심장성 및 심장성 외과 수술은 심근 경색 또는 사망에 대한 상당한 위험을 수반한다. 비심장성 외과수술을 경험하는 7백만명 정도의 환자들은 20~25%는 높은 수술기 전후의 사망 및 심각한 심장성 합병증이 발생할 우려가 있는 것으로 간주된다. 또한, 관상 동맥 바이패스 외과 수술을 경험하는 연간 400,000명의 환자들에게 수술기 전후 심근 경색이 5% 내에서 발생하는 것으로 추정되며, 1~2% 내에서 사망하는 것으로 추정된다. 현재는 수술기 전후의 심근성 허혈증으로부터 심장 조직의 손상을 감소시키거나 허혈성 에피소드에 대한 심장의 저항성을 증강시키는 영역에서의 약물 치료법은 없다. 이러한 치료법은 수명 증가 및 입원을 감소시키고, 삶의 질을 향상시키며, 높은 위험의 환자의 총 건강 관리 비용을 감소시키는 데 기여할 것이다.

간 글루코오스 생성은 NIDDM 치료법의 중요한 목표이다. 간은 후 흡수(단식된)상태에서 혈장 글루코오스 수준의 주요한 조절자이며, NIDDM 환자에게서 간 글루코오스 제조의 비율은 보통의 개인에 비해 상당히 상승된다. 유사하게, 식후(공급된)상태에서, 간은 총 혈장 글루코오스 공급에서 비례적으로 보다 작은 역할을 가지는데, NIDDM 환자에게 간장 글루코오스 생성은 비정상적으로 높다.

글리코겐 분해는 간 글루코오스 생성의 중요한 목적이다. 간은 글리코겐 분해(글루코오스 중합체 글리코겐의 분해) 및 포도당 신생(2- 및 3-탄소 전구체로부터의 글루코오스의 합성)에 의해 글루코오스를 생성한다. 몇가지 증거는 글리코겐 분해가 NIDDM에서 간장 글루코오스 생성에 중요한 기여를 할 수 있음을 나타낸다. 첫째로, 보통의 후 흡수성 인간에서, 75% 이하의 간장 글루코오스 생성은 글리코겐 분해를 야기시키는 것으로 추정된다. 둘째로, 헤르스(Hers') 질환(글리코겐 포스포릴라아제 불충분)을 포함하는 간 글리코겐 저장 질환을 보유한 환자는 에피소드성 저글리세린 혈증을 나타낸다. 이러한 관찰들은 글리코겐 분해가 간 글루코오스 생성의 중요한 과정일 수 있음을 나타낸 제안이다.

글리코겐 분해는 간, 근육, 및 뇌에서 효소 글리코겐 포스포릴라아제의 조직 특이성 동형체에 의해 촉매화 된다. 이 효소는 글리코겐 거대 분자를 분해시켜 글루코오스-1-포스페이트 및 새로이 단축된 글리코겐 거대 분자를 유리시킨다. 현재까지 2가지 형태의 글리코겐 포스포릴라아제 저해제가 보고되어 있다: 글루코오스 및 글루코오스 동족체[문헌 Martin, J.L. 등, Biochemistry 1991, 30, 10101] 및 카페인 및 그밖의 퓨린 동족체[Kasvinsky, P.J. 등, J.biol. Chem, 1978, 253,3343-3351 및 9102-9106]. 이러한 화합물, 및 일반적인 글리코겐 포스포릴라아제 저해제는 간 글루코오스 생성의 감소 및 혈당증의 저하에 의해 NIDDM의 치료에 잠재적으로 사용할 수 있는 것으로 간주되어 왔다[문헌 Blundell, T.B. 등 Diabetologia 1992, 35, Suppl. 2, 569-576 및 Martin 등, 1991, 30, 10101].

허혈증 및 재관류후에 관찰되는 심근 손상을 일으키는 메카니즘은 완전히 밝혀지지는 않았다. 문헌(M.F.

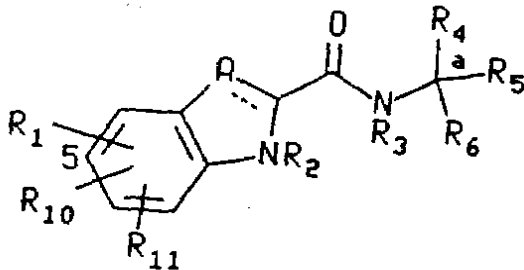
Allard 등, Am. J. Physiol. 267, H66-H74, 1994)에 전 허혈증 글리코겐 감소가...비대해진 래트 심장에서의 개선된 후 허혈성 좌심실 작용성 회복과 연관된다 라고 보고되어 있다.

따라서, 다수의 과혈당증, 과콜레스테롤혈증, 고혈압, 과인슐린 혈증, 과지질혈증, 아테롬성 경화증 및 심근 허혈증 치료법이 있으나, 이 분야에서의 대체적인 치료법을 위해 지속적인 요구 및 연구가 있다.

본 발명은 당뇨병, 과혈당증, 과콜레스테롤 혈증, 고혈압, 과인슐린혈증, 과지질혈증, 아테롬성 경화증 및 심근 허혈증의 치료에 유용한 하기식 1 의 글리코겐 포스포릴라아제 저해제 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 하기식 1 및 약학적으로 허용가능한 염 및 그의 약물 전구체를 갖는다 :

화학식 1



상기식에서, 점선(---)은 임의의 결합을 나타내고;

점선이 단일 결합일 경우, A는 $-C(H)=$, $-C((C_1-C_4)\text{알킬})=$, $-C(\text{할로})=$ 또는 $-N=$ 이고, 점선이 단일 결합이 아닌 경우, A는 메틸렌 또는 $-CH((C_1-C_4)\text{알킬})$ 이며; R_1, R_{10} , 또는 R_{11} 은 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 4-, 6- 또는 7-니트로, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이고;

R_2 는 H이며;

R_3 는 H 또는 (C_1-C_5) 알킬이고;

R_4 는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시 (C_1-C_3) 알킬,

(C_1-C_3) 알콕시 (C_1-C_3) 알킬, 페닐 (C_1-C_4) 알킬, 페닐하이

드록시 (C_1-C_4) 알킬, (페닐) (C_1-C_4) -알콕시 (C_1-C_4) 알킬,

티엔-2- 또는 -3-일 (C_1-C_4) 알킬 또는 푸르-2- 또는

-3-일 (C_1-C_4) 알킬이거나,

(여기서, 상기 R_4 고리는 탄소상에 H, 할로, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일로 독립적으로 모노-, 디-, 또는 트리-치환된다); 또는

R₄는 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C₁-C₄)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C₁-C₄)알킬, 이미다졸-2-, -4- 또는 -5-일(C₁-C₄)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C₁-C₄)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C₁-C₄)알킬, 피라졸-3-, -4-, -5-일(C₁-C₄)알킬, 이속사졸-3-, -4-, -5-일(C₁-C₄)알킬, 이소티아졸-3-, -4-, -5-일(C₁-C₄)알킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C₁-C₄)알킬, 피리미딘-2-, -4-, -5- 또는 -6-일(C₁-C₄)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일(C₁-C₄)알킬, 1,3,5-트리아진-2-일(C₁-C₄)알킬 또는 인돌-2-(C₁-C₄)알킬이거나 (여기서, 상기 R₄ 헤테로사이클은 임의로 할로, 트리플루오로메틸, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 아미노, 하이드록시 또는 시아노로 독립적으로 모노- 또는 디치환되고,

이 치환기는 탄소에 결합된다); 또는

R₄는 R₁₅-카르보닐옥시메틸이고

(여기서, R₁₅는 페닐, 티아졸릴, 이미다졸, 1H-인돌, 푸릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아조릴, 피리달, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 1,3,5-트리아지닐이고, R₁₅고리는 할로, 아미노, 하이드록시, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 또는 트리플루오로메틸로 독립적으로 임의로 모노-또는 디치환되고, 상기 모노- 또는 디치환체는 탄소에 결합된다);

R₅는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시메틸 또는 하이드록시 에틸이고;

R₆는 카복시, (C₁-C₈)알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, C(O)N-R₈ 또는 C(O)R₁₂ 이고

{여기서, R_8 은 H, (C_1-C_6) 알킬, 시클로 (C_3-C_6) 알킬, 시클로 (C_3-C_6) 알킬 (C_1-C_5) 알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_8) 알콕시이고; R_9 는 H, 시클로 (C_3-C_8) 알킬, 시클로 (C_3-C_8) 알킬 (C_1-C_5) 알킬, 시클로 (C_4-C_7) 알케닐, 시클로 (C_3-C_7) 알킬 (C_1-C_5) 알콕시, 시클로 (C_3-C_7) 알콕시, 하이드록시, 메틸렌-퍼플루오르화 (C_1-C_8) 알킬, 페닐 또는 헤테로사이클이거나 (단, 헤테로사이클은 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티오크로마닐 또는 테트라하이드로벤조티아졸릴이고, 헤테로사이클 고리는 탄소-질소 결합된 것이다); 또는

R_9 는 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_8) 알콕시이고

(여기서, (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_8) 알콕시는 임의로 시클로 (C_4-C_7) 알켄-1-일, 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1-옥소티오모르폴리닐, 1,1-디옥소티오모르폴

리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐 또는 인돌릴로 임의로 모노치환되고, 여기서, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시는 임의로 할로, 하이드록시, (C₁-C₅)알콕시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 시아노, 카복시, 또는 (C₁-C₄)알콕시카보닐로 모노- 또는 디치환되고; R₉ 고리는 탄소상에 할로, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₄)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노, 시아노, 카복시, (C₁-C₅)알콕시카보닐, 카바모일, 포르밀 또는 트리플루오로메틸로 독립적으로 모노- 또는 디치환되고, 이 R₉ 고리는 임의로 추가의 (C₁-C₅)알킬 또는 할로로 독립적으로 모노- 또는 디치환될 수 있으며; R₉ 헤테로사이클상의 4차화 질소가 포함되지 않은 경우;

R₁₂는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-옥스티오모르폴리노, 1,1-디옥스티오모르폴리노, 티아졸리딘-3-일, 1-옥스티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥스티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사진-2-일, 피라졸리딘-1-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일, 옥사졸리딘-3-일, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-2-일, 1,3-디하이드로이소인돌-2-일, 3,4-디하이드로-2H-퀴놀-1-일, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]옥사진-4-일, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]-티아진-4-일, 3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린-1-일, 3,4-디하이드로-벤조[c][1,2]옥사진-1-일, 1,4-디하이드로벤조[d][1,2]옥사진-3-일, 3,4-디하이드로-벤조[e][1,2]-옥사진-2-일, 3H-벤조[d]이속사졸-2-일, 3H-벤조[c]이속사졸-1-일 또는 아제판-1-일
 이고,

여기서, R₁₂고리는 임의로 할로, (C₁-C₅)알킬, (C₁-C₅)

알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 포르밀, 카복시, 카바모일, 모노-N, 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬카바모일, (C₁-C₆)알콕시 (C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₅)알콕시카보닐, 벤질옥시카보닐, (C₁-C₅)알콕시카보닐(C₁-C₅)알킬, (C₁-C₄)알콕시카보닐 아미노, 카복시(C₁-C₅)알킬, 카바모일(C₁-C₅)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬카바모일(C₁-C₅)알킬, 하이드록시(C₁-C₅)알킬, (C₁-C₄)알콕시 (C₁-C₄)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬 아미노(C₁-C₄)알킬, 옥소, 하이드록시아미노 또는 (C₁-C₆)알콕시아미노로 독립적으로 모노-, 디- 또는 트리치환되고, 여기서 2 이하의 치환기는 옥소, 하이드록시아미노 또는 (C₁-C₆)알콕시아미노로부터 선택되고, 옥소, 하이드록시아미노 또는 (C₁-C₆)알콕시아미노는 비방향족 탄소상에 있고;

여기서, R₁₂고리는 임의로 추가의 (C₁-C₅)알킬 또는 할로로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다)

여기서, R₁₂고리는 임의로 추가의 (C₁-C₅)알킬 또는 할로로 독립적으로 모노-또는 디치환된다}

R₆이 (C₁-C₅)알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐인 경우,

R₁은 5-할로, 5-(C₁-C₄)알킬 또는 5-시아노이고,

R₄는 (페닐)(하이드록시)(C₁-C₄)알킬, (페닐)((C₁-C₄)알콕시)

(C₁-C₄)알킬, 하이드록시메틸 또는 Ar(C₁-C₂)알킬이고,

(여기서,

Ar은 임의로 티엔-2- 또는 -3-일, 푸르-2- 또는 푸르

-3- 또는 -3-일 또는 페닐이며, 임의로 할로로 독

립적으로 모노- 또는 디치환된다);

R₄가 벤질이고, R₅가 메틸인 경우,

R₁₂는 4-하이드록시-피페리딘-1-일이 아니고,

또는 R₄가 벤질이고, R₅가 메틸인 경우,

R₆는 C(O)N(CH₃)₂가 아니며;

R₁ 및 R₁₀ 및 R₁₁이 H인 경우,

R₄는 이미다졸-4-일메틸, 2-페닐에틸, 또는 2-하이드록시-2-

페닐에틸이 아니고;

R₈ 및 R₉가 모두 n-펜틸인 경우,

R₁은 5-클로로, 5-브로모, 5-시아노, 5(C₁-C₅)알킬, 5(C₁-C₅)알

콕시 또는 트리플루오로메틸이 아니며;

R₁₂가 3,4-디하이드로이소퀴논-2-일인 경우,

이 3,4-디하이드로이소퀴논-2-일은 카복시(C₁-C₄)알킬로 치환

되지 않고;

R₈가 H이고, R₉는 (C₁-C₆)알킬인 경우,

R₉는 NHR₉의 N 원자에 부착된 탄소상에 카복시 또는

(C₁-C₄)알콕시카보닐로 치환되지 않고;

R₆가 카복시이고, R₁, R₁₀, R₁₁ 및 R₅가 모두 H인 경우,

R₄는 벤질, H, (페닐)(하이드록시)메틸, 메틸, 에틸 또는 n-프

로필이 아니다].

상기식 1의 바람직한 화합물의 제 1군은 하기와 같은 화합물로 구성된다:

R_1 은 5-H, 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 5-트리플루오로메틸이고;

R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 할로이며;

A 는 $-C(H)=$ 이고;

R_2 및 R_3 는 H이며;

R_4 는 H, 메틸, 페닐(C_1-C_2)알킬이고

(여기서, 페닐기는 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노이다),

상기 R_4 기는 임의로 할로로 추가로 모노치환되거나; 또는

R_4 는 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는

-4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알

킬, 이미다졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2-

또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알

킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-,

-4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는

-5-일(C_1-C_2)알킬, 이소티아졸-3-, -4- 또는 -5-일

(C_1-C_2)알킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 피리

미딘-2-, -4-, -5- 또는 -6-일(C_1-C_2)알킬, 피라진-2-

또는 -3-일(C_1-C_2)알킬 또는 1,3,5-트리아진-2-일

(C_1-C_2)알킬이고,

여기서, R_4 헤테로사이클은 임의로 할로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록시로 독립적으로 모노-또는 디치환되고, 이 모노- 또는 디치환체는 탄소에 결합되며;

R_5 는 H이고;

R_6 은 $C(O)NR_8R_9$ 또는 $C(O)R_{12}$ 이다.

식 1의 상기한 바람직한 화합물의 제1군내에서 특히 하기와 같은 화합물이 바람직하다:

R_4 는 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2-또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고,

여기서, 상기한 R_4 고리는 H또는 플루오로로 독립적으로 모노- 또는 디치환된 것이며,

R_6 은 $C(0)R_{12}$ 이고;

R_{12} 는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-옥소모르폴리노, 1,1-디옥소모르폴리노, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일, 옥사졸리딘-3-일, 1,3-디하이드로이소인돌-2-일, 또는 아제판-1-일이며,

여기서, 상기한 R_{12} 고리는 임의로 할로, (C_1-C_5) 알킬, (C_1-C_5) 알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_5) 알킬아미노, 포르밀, 카복시, 카바모일, 모노-N, 또는 디-N,N- (C_1-C_5) 알킬카바모일, (C_1-C_5) 알콕시카보닐, 하이드록시 (C_1-C_5) 알킬, 아미노 (C_1-C_4) 알킬, 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_4) 알킬아미노 (C_1-C_4) 알킬, 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C_1-C_6) 알콕시이미노로 독립적으로 모노-, 디- 또는 트리치환

되고,

여기서, R_{12} 헤테로사이클은 티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일 또는 옥사졸리딘-3-일만이 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C_1-C_6) 알콕시이미노로 임의로 모노- 또는 디치환되고;

상기 R_{12} 고리는 임의로 추가의 (C_1-C_5) 알킬로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다.

상기한 특히 바람직한 화합물의 군중에는 하기와 같은 화합물이 있다:

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이

미노피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(시스-3,4-디하이드록시-피

롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-((3S, 4S)-디하이드록시-피

롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(시스-3,4-디하이

드록시피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(1,1-디옥소-티아졸리딘-3-

일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에

틸)아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-

하이드록시피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3RS)-하이드록

시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-옥소-2-((1RS)-옥소-1-티아

졸리딘-3-일)-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(2-플루오로-벤질)-2-(4-

하이드록시피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3S, 4S)-디하이

드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아

제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이

미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드 또는

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-하이드록시이

미노-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드.

상기한 특히 바람직한 화합물의 군에서 하기와 같은 제1군이 특히 바람직하다:

R₄ 는 H 이고;

R₁₂ 는 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일 또는 옥사졸리딘-3-일이거나,

이 R₁₂ 치환기는 임의로 카복시, (C₁-C₅)알콕시카보닐, 하이드

록시(C₁-C₃)알킬, 아미노(C₁-C₃)알킬, 모노-N-, 또는 디

-N,N-(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₃)알킬로 독립적으로 몬-

또는 디치환되거나,

R₁₂는 모노- 또는 디치환된 피롤리딘-1-일이고(이 치환기는

독립적으로 카복시, (C₁-C₅)알콕시카보닐, (C₁-C₅)알콕

시, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₃)알킬, 아미노, 아미노

(C₁-C₃)알킬, 모노-N-, 또는 디-N,N-(C₁-C₃)알킬아미노

(C₁-C₃)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N, N-(C₁-C₄)알킬

아미노이다);

R_{12} 고리는 임의로 추가의 (C_1-C_5)알킬로 독립적으로 디치환된다.

특히 바람직한 화합물의 상기한 군내의 바람직한 화합물은 하기와 같은 화합물이다 :

a. R_1 은 5-클로로이고 ;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며;

R_2 는 1,3-디하이드록시-피롤리딘-2-일이다.

b. R_1 은 5-클로로이고 ;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며;

R_2 는 (2S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-2-일이다.

c. R_1 은 5-클로로이고 ;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며;

R_2 는 1,1-디옥소-피롤리딘-3-일이다.

d. R_1 은 5-클로로이고 ;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며.

R_2 는 피롤리딘-3-일이다.

e. R_1 은 5-클로로이고 ;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며,

R_2 는 1-옥소-피롤리딘-3-일이다.

특히 바람직한 화합물의 상기한 군내에서 하기와 같은 제2군이 특히 바람직하다:

R_4 는 페닐메틸, 티엔-2-또는 -3-일메틸이고, 여기서, R_4 고리는 임의로 플루오로로 모노- 또는 디치환되고;

R₁₂는 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소-

티아졸리딘-3-일 또는 옥사졸리딘-3-일이거나,

여기서, R₁₂ 치환기는 임의로 카복시, 또는 (C₁-C₅)알콕

시카보닐, 하이드록시(C₁-C₃)알킬, 아미노(C₁-C₃)알킬 또

는 모노-N-, 또는 디-N,N-(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₃)알

킬로 독립적으로 모노- 또는 디치환되거나, 또는

R₁₂는 모노- 또는 디치환된 아제티딘-1-일 또는 모노- 또는

디치환 피롤리딘-1-일 또는 모노- 또는 디치환 피페리

딘-1-일이고(여기서, 이 치환기는 독립적으로 카복시,

(C₁-C₅)알콕시카보닐, 하이드록시(C₁-C₃)알킬, 아미노

(C₁-C₃)알킬, 모노-N-, 또는 디-N,N-(C₁-C₃)알킬아미노

(C₁-C₃)알킬 또는 하이드록시, (C₁-C₅)알콕시, 아미노,

모노-N- 또는 디-N, N-(C₁-C₅)알킬아미노, 옥소, 하이

드록시이미노 또는 (C₁-C₅)알콕시이미노이다);

R₁₂ 고리는 임의로 추가의 (C₁-C₅)알킬로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다.

특히 바람직한 화합물의 상기한 군내에서 바람직한 화합물은 하기와 같은 화합물이다:

R₁ 은 5-클로로이고;

R₁₀ 및 R₁₁은 H이며;

R₄는 4-플루오로벤질이고;

R₁₂는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

. R₁ 은 5-클로로이고 ;

R₁₀ 및 R₁₁은 H이며;

R₄는 벤질이고;

R₁₂는 3-하이드록시피페리딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

. R₁ 은 5-클로로이고;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 H이며;

R₄는 벤질이고;

R₁₂은 시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

d. R₁ 은 5-클로로이고;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며;

R_4 는 벤질이고;

R_{12} 는 3-하이드록시이미노-피롤리딘-1-일이고;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

e. R_1 은 5-클로로이고;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며;

R_4 는 2-플루오로벤질이고;

R_{12} 는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

f. R_1 은 5-클로로이고;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며;

R_4 는 벤질이고;

R_{12} 는 (3S, 4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

g. R_1 은 5-클로로이고 ;

R_{10} 및 R_{11} 은 H이며;

R_4 는 벤질이고;

R₁₂는 3-하이드록시-아제티딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

h. R₁ 은 5-클로로이고;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 H이며;

R₄는 벤질이고;

R₁₂은 3-하이드록시아미노-아제티딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

i. R₁ 은 5-클로로이고;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 H이며;

R₄는 벤질이고;

R₁₂는 4-하이드록시아미노-피페리딘-1-일이고;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다.

제1군의 바람직한 화합물내에서 제2군의 특히 바람직한 화합물은 하기와 같은 화합물이다:

R₄는 H, 페닐(C₁-C₂)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C₁-C₂)알킬, 푸

르-2- 또는 -3-일(C₁-C₂)알킬이고,

여기서, R₄ 고리는 H 또는 플루오르로 독립적으로 모노-

또는 디치환되며;

R₆는 C(O)NR₈R₉ 이고;

R₈은 H, (C₁-C₅)알킬, 하이드록시 또는 (C₁-C₄)알콕시이며;

R₉는 H, 시클로(C₄-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₆)알킬(C₁-C₅)알킬, 메

틸렌-퍼플루오르화(C₁-C₃)알킬, 피리딜, 피롤리디닐, 옥사

졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피페리디닐, 벤조트리아졸릴

또는 티오크로마닐이거나,

R₉는 (C₁-C₅)알킬이고,

(여기서, (C₁-C₅)알킬은 시클로(C₄-C₆)알케닐, 페닐, 티에

닐, 피리딜, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴,

피라졸릴, 피페리디닐, 모트폴리닐, 티오모르폴리닐, 1-옥

스티오모르폴리닐 또는 1,1-디옥스티오모르폴리닐로 임

의로 치환되고, 여기서, (C₁-C₅)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시

는 임의로 추가의 할로, 하이드록시, (C₁-C₅)알콕시, 아미

노, 모노-N-, 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 시아노;

카복시 또는 (C₁-C₄)알콕시카보닐로 독립적으로 모노-

또는 디치환되고 ;

여기서, R₉ 고리는 임의로 할로, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알

콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N

-(C₁-C₄)알킬아미노, 카바모일, (C₁-C₅)알콕시카보닐 또

는 카바모일로 탄소상에 독립적으로 모노- 또는 디치환

된다.

상기한 특히 바람직한 화합물의 제2군내의 하기와 같은 화합물이 있다:

a. R₁ 은 5-클로로이고;

R₁₀ 및 R₁₁은 H이며;

R₄는 벤질이고;

R₈는 메틸이며;

R₉는 3-(디메틸아미노)프로필이다;

b. 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고;

R₁ 은 5-클로로이며;

R₁₀ 및 R₁₁은 H이고;

R₄는 벤질이며;

R₈는 메틸이고;

R₉는 3-피리딜이다;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고;

R₁ 은 5-클로로이며;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 H이고;

R₄는 벤질이며;

R₈는 메틸이고;

R₉는 2-하이드록시에틸이다;

d. 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고;

R₁ 은 5-클로로이며;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 H이고;

R₄는 4-플루오로페닐메틸이고;

R₈는 메틸이며;

R₉는 2-모르폴리노에틸이다.

제 1군의 바람직한 화합물내에서 특히 바람직한 화합물의 제3군은 하기와 같은 화합물이다.

R_4 는 H, 페닐 (C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일 (C_1-C_2)알킬, 푸

르-2- 또는 -3-일 (C_1-C_2)알킬이고,

여기서, R_4 고리는 H 또는 플루오로로 독립적으로 모노-

또는 디치환되며;

R_6 는 $C(O)NR_8R_9$ 이고;

R_8 은 H, (C_1-C_5)알킬, 하이드록시 또는 (C_1-C_4)알콕시이며;

R_9 는 (C_1-C_4)알콕시

(여기서, (C_1-C_4)알콕시는 시클로(C_4-C_6)알케닐, 페닐, 티

에닐, 피리딜, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸

릴, 피라졸릴, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐,

1-옥스티오모르폴리닐 또는 1,1-디옥스티오모르폴리닐로

임의로 치환되고, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시는 할

로, 하이드록시, (C_1-C_5)알콕시, 아미노, 모노-N-, 또는

디-N,N-(C_1-C_5)알킬아미노, 시아노, 카복시 또는 (C_1-C_4)

알콕시카보닐로 추가로 독립적으로 모노- 또는 디치환된

다);

여기서, R_9 고리는 임의로 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알

콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N

-(C_1-C_4)알킬아미노, 카바모일, (C_1-C_5)알콕시카보닐 또

는 카바모일로 탄소상에 독립적으로 모노- 또는 디치환

된다.

특히 바람직한 화합물의 상기한 제3군내에 하기와 같은 화합물이 있다:

. R₁ 은 5-클로로이고;

R₁₀ 및 R₁₁은 H이며;

R₄는 벤질이고;

R₈는 메틸이며;

R₉는 2-하이드록시메톡시이다;

∴ 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고;

R₁ 은 5-클로로이며;

R₁₀ 및 R₁₁은 H이고;

R₄는 4-플루오로페닐메틸이며;

R₈는 메틸이고;

R₉는 메톡시이다;

∴ 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고;

R₁ 은 5-클로로이며;

R₁₀ 및 R₁₁ 은 H이고;

R₄는 벤질이며;

R₈는 메틸이고;

R₉는 메톡시이다.

식 I 의 바람직한 화합물의 제2군은 하기와 같은 화합물이다:

R_1 은 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 트리플루오로메틸이고;

R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 할로이며;

A는 $-C(H)=$ 이고;

R_2 및 R_3 는 H이며;

R_4 는 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 푸

르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고,

여기서, R_4 고리는 H 또는 플루오로로 독립적으로 모노-

또는 디치환되며;

R_5 는 H이고;

R_6 는 (C_1-C_5)알콕시카보닐이다.

상기식 I 의 바람직한 화합물의 제 3 군은 하기와 같은 화합

붙이다:

R_1 은 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 트리플루오로메틸이고;

R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 할로이며;

A는 $-C(H)=$ 이고;

R_2 및 R_3 는 H이며;

R_4 는 H, 메틸 또는 페닐(C_1-C_2)알킬이거나

(여기서, 페닐기는 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시,

트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 모

노- 또는 디치환되고, 이 페닐기는 추가로 H 또는 할로

로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다); 또는

R_4 는 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는

-4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알

킬, 이미다졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2-

또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알

킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-,

-4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-

일(C_1-C_2)알킬, 이소티아졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알

킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 피리미딘-2-,

-4-, -5- 또는 -6-일(C_1-C_2)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일

(C_1-C_2)알킬 또는 1,3,5-트리아진-2-일(C_1-C_2)알킬이고,

여기서, R_4 헤테로사이클은 임의로 할로, 트리플루오로

메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록

시로 독립적으로 모노- 또는 디치환되고, 이 모노- 또는

디치환기는 탄소에 결합되며;

R_5 는 H이고;

R_6 는 카복시이다.

바람직한 화합물의 제3군내에서 특히 바람직한 화합물의 제1군은 하기와 같은 화합물이다;

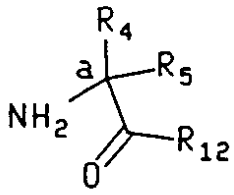
R_{10} 및 R_{11} 은 H 이고;

R_4 는 H이다.

상기한 특히 바람직한 군내의 특히 바람직한 화합물은 식중, R_{10} 이 5-클로로인 화합물이다:

본 발명의 다른 면은 식 I 의 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체에 관한 것이다. 중간체는 하기식 QZ를 갖는다.

화학식 2



식 QZ

상기식에서 R₅는 H 이고;

R₄는 H, 페닐메틸, 티엔-2- 또는 -3-일메틸, 푸르-2-또는 3-일메틸이고,

여기서, R₄ 고리는 임의로 플루오로로 모노- 또는 디치환된 것이며;

R₁₂는 티아졸리딘-3-일, 1-옥사티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티

아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일 또는 옥사졸리딘-3-일이고;

여기서, R₁₂ 고리는 할로, (C₁-C₅)알킬, (C₁-C₅)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 포르밀, 카복시, 카바모일, 모노-N, 또는 디

-N,N-(C₁-C₅)알킬카바모일, (C₁-C₅)알콕시카보닐, 하이드록시(C₁-C₅)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노(C₁-C₄)알킬, 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C₁-C₆)알콕시이미노로 독립적으로 모노-, 또는 디치환되고, 단, R₁₂ 헤테로사이클 티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일 또는 옥사졸리딘-3-일은 임의로 옥소, 하이드록시이미노, 또는 (C₁-C₆)알콕시이미노로 독립적으로 모노- 또는 디치환되며,

R₁₂고리는 임의로 (C₁-C₅)알킬로 독립적으로 모노-, 또는 디치환되고,

R₁₂고리는 2-카복시-4-하이드록시-피롤리딘-1-일, 2-((C₁-C₅)알콕시카보닐)-4-하이드록시-피롤리딘-1-일, 2-카복시-피페리딘-1-일 또는 2-((C₁-C₅)알콕시카보닐)-피페리딘-1-일이 아니다.

상기 중간체의 군내의 구체적인 화합물은 하기와 같다;

a. R₄는 H이고;

R₁₂는 티아졸리딘-3-일이다;

b. R₄는 H이고;

R₁₂는 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일이다;

c. R₄는 H이고;

R₁₂는 1-옥소-티아졸리딘-3-일이다.

식 QZ의 바람직한 화합물의 제1군은 하기와 같은 화합물이다;

R₂는 페닐메틸이고, 여기서 메틸은 2-프로판올로 또는 2-부탄올로 치환되고,

또는 치환되지 않,

R₁₀는 3-옥소-1-히antal-1-일, 4-옥소-1-히antal-1-일 또는 3,4-디옥소-1-히antal-1-일, 3-일, 4-일 또는 3-옥소 또는 4-옥소-1-히antal-1-일, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일,

또는 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일이고,

또는 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일이고,

여기서, 리졸리딘-3-일 또는 티아졸리딘-1-일은 피리미디

기, 옥소, 히이드록시카보닐, 이마노, 모노- 또는 디-

아미노, (C₁-C₆)알킬아미노, (C₁-C₆)알킬카보닐 또는 카-

복리브 독립적으로 모노-, 또는 디-일이다,

R₁₁은 2-피리딘-5-일 또는 2-피리딘-6-일, 2-피리딘-3-일 또는 2-

피리딘-4-일

R₁₂는 3-모노-치환 아제티딘-1-일, 3-모노- 또는 3,4-디치환

피롤리딘-1-일, 3-, 4- 또는 5-모노 또는 디치환 피페

리딘-1-일, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일,

또는 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일이고

(여기서, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일은 하이드록

시, 옥소, 하이드록시이미노, 아미노, 모노-N- 또는 디

-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노, (C₁-C₅)알콕시카보닐 또는 카

복시로 독립적으로 모노-, 또는 디치환된다),

R₁₂ 고리는 임의로 추가의 (C₁-C₄)알킬로 독립적으로 모노-

또는 디치환된다.

상기한 바람직한 화합물의 군내의 구체적인 화합물은 하기와 같은 화합물이다:

a. R₄는 벤질이고;

R₁₂는 3-하이드록시피롤리딘-3-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

b. R₄는 벤질이고;

R₁₂는 3-하이드록시아제티딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

c. R₄는 벤질이고;

R₁₂는 3,4-디하이드록시피롤리딘-3-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

d. R₄는 벤질이고;

R₁₂는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

e. R₄는 4-플루오로페닐메틸이고;

R₁₂는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다;

f. R₄는 벤질이고;

R₁₂는 4-하이드록시이미노아제티딘-1-일이며;

탄소 (a)의 입체형태는 (S)이다.

본 발명의 또 다른 면은 글리코겐 포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병으로 고통받는 포유동물에게 식 I의 화합물의 글리코겐 포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병 치료량을 투여하므로서 포유동물에서의 글리코겐 포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 과혈당증으로 고통받는 포유동물에게 식 I의 화합물의 과혈당증 치료량을 투여하므로서 포유동물에서의 과혈당증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 당뇨병으로 고통받는 포유동물에게 식 I의 화합물의 당뇨병 치료량을 투여하므로서 포유동물에서의 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 당뇨병의 치료에는 신경 장애, 신장병증, 망막증 또는 백내장과 같은 장기간의 합병증의 방지 또는 약화가 포함된다.

본 발명의 또 다른 면은 과콜레스테롤 혈증으로 고통받는 포유동물에게 식 I의 화합물의 과콜레스테롤 혈증 치료량을 투여하므로서 포유동물에서의 과콜레스테롤 혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 아테롬성 경화증으로 고통받는 포유 동물에게 식 I의 화합물의 아테롬성 경화증 치료량을 투여하므로서 포유동물에서의 아테롬성 경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 과일췌린 혈증으로 고통받는 포유동물에게 식 I의 화합물의 과인슐린 혈증 치료량을 투여하므로서 포유동물에서의 과인슐린 혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 고혈압으로 고통받는 포유동물에게 식 I의 화합물의 고혈압 치료량을 투여하

로서 포유동물에서의 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 과지질 혈증으로 고통 받는 포유동물에게 식 I 의 화합물의 과지질 혈증 치료량을 투여하므로서 포유동물에서의 과지질 혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 수술기전후의 심근 허혈성 손상의 위험이 있는 포유동물에게 식 I 의 화합물을 수술기전후의 심근 허혈성 손상을 예방하는 양으로 투여하므로서 포유동물에서의 심근 허혈성 손상을 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 면은 수술기전후의 심근 허혈성 손상의 위험이 있는 포유동물에게 글리코겐 포스포릴라아제 저해제를 수술기전후의 심근 허혈성 손상을 방지하는 양으로 투여하므로서 포유동물에서의 심근 허혈성 손상을 방지하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 치료학적 유효량의 식 I 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

바람직한 조성물은 글리코겐 포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병의 치료량의 식 I 의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는, 포유동물에서 글리코겐 포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병 치료를 위한 약학적 조성물을 포함한다.

본 발명의 다른 면은 치료학적 유효량의 글리코겐 포스포릴라아제 저해제; 인슐린 및 인슐린 유사물 (예를 들면, LysPro 인슐린); GLP-1(7-37)(인슐리노트루핀) 및 GLP-1(7-36)-NH₂: 설포닐우레아 및 유사물:

클로프로파미드, 글리벤글라미드, 톨부타미드, 톨아자미드, 아세토헥사미드, 글리피자이드[®], 글리메피라이드, 리파글리니드, 메글리티니드; 비구니드; 메트포르민, 펜포르민, 부포르민; α 2-길항제 및 이미다졸린: 미다글라이졸, 이사글리돌, 데리글라아돌, 이다축산, 에파록산, 플루파록산; 그밖의 인슐린 분비촉진제: 리노글리리드, A-4166; 글리타존: 시글리타존, 피오글리타존, 엔글리타존, 트로글리타존, 다르글리타존, BRL49653; 지방산 산화 저해제: 클로목서, 에도목서; α -글루코시다아제 저해제: 아카르보오스, 미글리톨, 에미글리타데, 보글리보오스, MDL-25,637, 카미글리보오스, MDL-73,945; β -길항제: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL316,243; 포스포디에스테라제 저해제: L-386,398; 지질 저해제: 벤플루오렉스; 비만 방지제: 펜플루라민; 바나데이트 및 바나돈 착물(예를 들면, 나글리반[®]) 및 퍼옥소바나돈 착물; 아밀린 길항제; 글루카곤 길항제; 포도당 신생 저해제; 소마토스타틴 유사물; 지방분해 저해제: 니코틴산, 아시피록스, WAG 994와 같은 1이상의 당뇨병 저해제; 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는, 당뇨병 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

상기한 군내의 바람직한 약학적 조성물은 글리코겐 포스포릴라아제 저해제가 식 I 의 화합물인 조성물이다.

본 발명의 다른 면은 상기한 조합 조성물을 사용하여 포유 동물에서 당뇨병을 치료하는 방법이다.

글리코겐 포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병은 글리코겐 포스포릴라아제 효소에 의해 글리코겐 거대 분자를 분해시켜 글루코오스-1-포스페이트 및 새로운 단축된 글리코겐 분자를 유리시키는 전체적 또는 부분적으로 중재, 개시 또는 유지하는 장애를 의미한다.

글리코겐 포스포릴라아제 저해제는 글리코겐 포스포릴라아제의 효소적 작용을 감소, 지연, 또는 제거하는 물질 또는 제제, 또는 물질 및/ 또는 제제의 조합을 의미한다. 현재 공지된 글리코겐 포스포릴라아제의 효소적 작용은 글리코겐 거대 분자 및 무기 포스페이트의 글루코오스-1-포스페이트, 및 본래의 글리코겐 거대 분자보다 더 짧은 하나의 글리코실 잔기인 글리코겐 거대 분자로의 가역 반응(글리코겐 분해의 진행 방향)의 촉매화에 의해 글리코겐을 분해하는 것이다.

본 명세서에서 사용되는 치료 용어는 방지(예를 들면, 예방)및 완화 처리를 포함한다.

할로는 클로로, 브로모, 요오도, 또는 플루오로를 의미한다.

알킬은 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 이러한 알킬기의 예는 (명시된 길이는 특정한 예를 포함하는 것으로 추정한다)메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 및 이소헥실이다.

알콕시는 옥시를 통하여 결합된 직쇄 또는 측쇄 포화 알킬을 의미한다. 이러한 알콕시기의 예는 (명시된 길이는 구체적 예를 포함하는 것으로 추정한다) 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 헥소옥시 및 이소헥소옥시이다.

약학적 허용가능한 음이온성 염은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 옥살레이트, 락테에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 메탄설포네이트 및 4-톨루엔-설포네이트와 같은(이에 제한되는 것은 아님) 음이온을 함유하는 비독성 음이온성염을 의미한다.

약학적 허용가능한 양이온성 염은 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 또는 향성자화 벤자틴 (N,N' - 디벤질에틸렌디아민), 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글라민(N-메틸-글루카민), 베네타민(N-벤질페네틸아민), 피페라진 또는 트로메타민(2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올)과 같은(이에 제한되는 것은 아님) 비독성 양이온성 염을 의미한다.

약물 전구체는 투여후, 일부 화학적 또는 생리학적 방법을 통하여 생체내에서 약물을 유리시키는 약물 전구체인 화합물을 의미한다(예를 들면, 약물 전구체를 생리학적 pH 로 하면 목적 약물 형태로 전환된다). 특정한 전형적인 약물 전구체는 분해시 상응하는 유리산을 방출하며, 본 발명의 화합물의 이러한 가수분해가능한 에스테르-형성 잔기는 제한적인 것은 아니나, 카복실산 치환기를 들 수 있다[(예를 들면, R₆는 카복시이거나, R₈, R₉ 또는 R₁₂는 카복시를 함유한다), 여기서 유리 수소는 (C₁-C₄)알킬, ((C₂-C₁₂)알킬로일 옥시메틸, 탄소수 4-9의 1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수 5-10의 1-메틸-1(알카노일옥시)-에틸, 탄소수 3-6

의 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수 4~7의 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 5~8의 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 3~9의 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 탄소수 4~10의 1-(N-알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬(β-디메틸아미노)에틸과 같은), 카바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디(C₁-C₂)알킬카바모일(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노, 피롤리디노 또는 모르폴리노(C₂-C₃)알킬로 대체된다.

그밖의 전형적인 약물 전구체는 식 I의 알콕을 유리시킨다

[여기서, 하이드록시 치환기의 유리 수소(예를 들면, R₈, R₉ 또는 R₁₂는

하이드록시를 함유한다)가 (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일

옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₆)알콕시카보닐옥

시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카보닐아미노메틸, 숙신노일, (C₁-C₆)알카노일,

α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노

아실-α-아미노아실 (여기서, α-아미노아실 부분은 독립적으로 단백질

내에서 발견되는 천연 발생 L-아미노산의 하나이다), P(O)(OH)₂,

-P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(탄화수소의 헤미아세탈의 하이드록

실의 탈착으로부터 생성된 라디칼)로 대체된다].

그밖의 전형적인 약물 전구체는 제한적인 것은 아니나 식중 R₂가 R-카보닐, R₀-카보닐 NRR' -카보닐(여기서, R 및 R'은 각각 독립적으로(C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₇)시클로알킬, 벤질이거나, R-카보닐은 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연 α-아미노아실이다), -C(OH)C(O)OY(여기서, Y는 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질이다), -C(OY₀)Y₁(여기서, Y₀은 (C₁-C₄)알킬이고, Y₁은 (C₁-C₆)알킬, 카복시(C₁-C₆)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노알킬이다.), -C(Y₂)Y₃(식중, Y₂는 H 또는 메틸이고, Y₃은 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노, 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다)로 대체되는 유리 수소이다.

그 밖에 전형적인 약물 전구체는 제한적인 것은 아니나 R₃가 가수분해시 유리 수소인 식 I의 화합물을 유리시키는, R₃에 가수분해성 부분을 함유하는 식 I의 유도체를 포함한다. 이러한 R₃에 가수분해성 부분은 1-하이드록시(C₁-C₆)알킬 또는 1-하이드록시-1-페닐메틸이다.

그밖의 전형적인 약물 전구체는 식중, R₂ 및 R₃가 탄소를 공유하는, 5원 고리를 형성하는 식 I의 화합물과 같은 시클릭 구조를 포함한다. 연결 탄소는 독립적으로 H, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬 또는 페닐로 모노- 또는 디치환될 수 있다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 반응 비활성 용매 및 비활성 용매는 출발 물질, 시약, 중간체 또는 생성물과 목적 생성물의 수율에 영향을 주는 방식으로 상호작용하지 않는 용매를 의미한다.

당분야의 화학자들은 본 발명의 일부 화합물이 입체이성질체 및 기하학적 이성질체를 나타낼 수 있는 특정한 입체 화학적 또는 기하학적 배치일 수 있는 1 이상의 원자를 함유하는 것을 알 수 있을 것이다. 그의 모든 이성질체 및 혼합물은 본 발명에 포함된다. 본 발명의 화합물의 가수분해물도 또한 본 발명의 일면으로서 포함된다.

당분야의 화학자들은 본 발명에 기재된 헤테로 원자 함유 치환기의 특정한 조합이 생리학적 조건하에 덜 안정할 수 있는 화합물(예를 들면, 아세탈 또는 아미날 결합을 함유하는 화합물)을 정의함을 알 수 있을 것이다. 따라서, 이러한 화합물은 덜 바람직하다.

R_x 고리(식중, X는 정수이다), 예를 들면, 본명세서에서 고리상의 치환기를 인용하기 위하여 사용된 바와 같은 R₉ 고리, R₁₂ 고리 또는 R₁₄ 고리는 고리가 R_x이고, 또한 고리가 R_x 내에 포함된 부분을 의미한다.

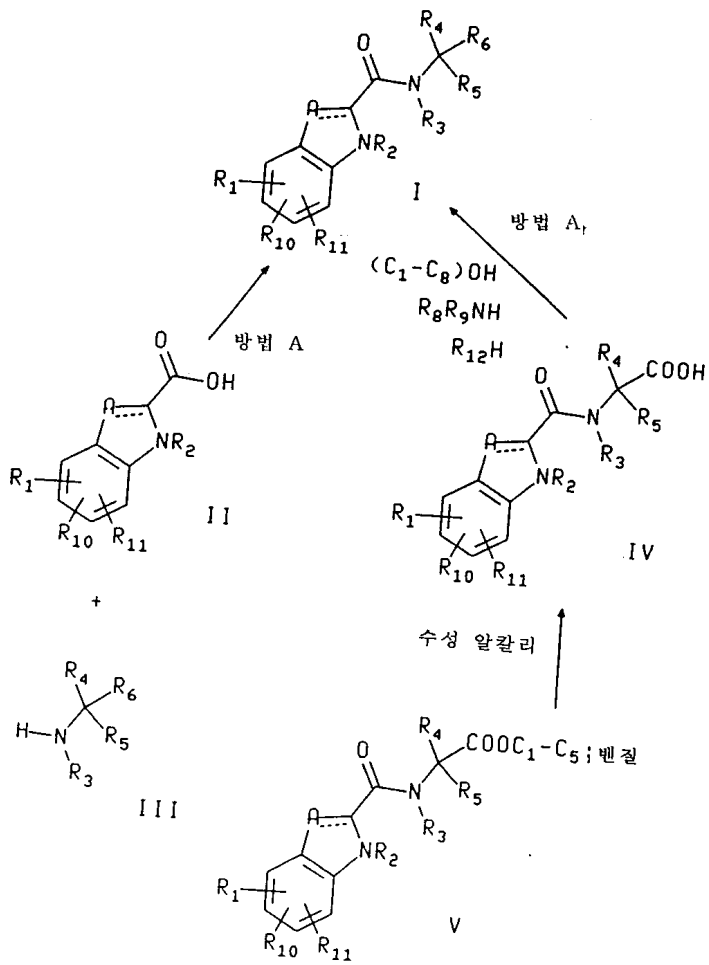
본 명세서에서 사용된 모노-N-, 또는 디-N,N-(C₁-C_x)알킬..은, 디-N,N-(C₁-C_x)알킬(x는 정수를 의미한다)인 경우, 독립적으로 취해지는 (C₁-C_x)알킬 부분을 의미한다.

그밖에 특성 및 잇점은 본 발명을 기술하는 본 명세서 및 청구범위를 통하여 명백해질 것이다.

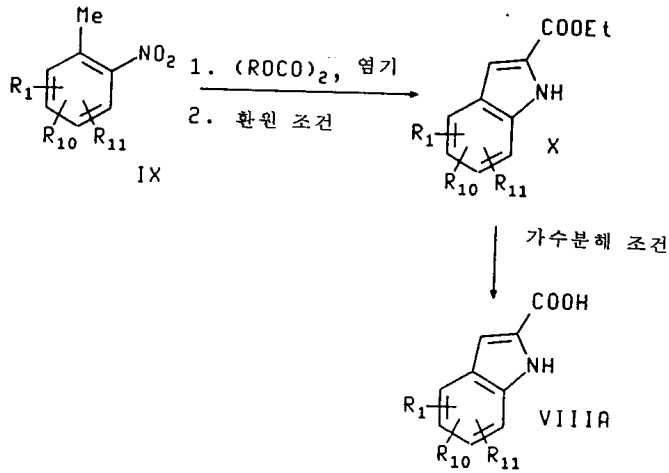
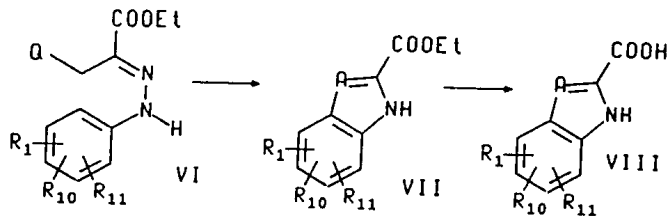
일반적으로 식 I의 화합물은 당분야에 공지된 방법, 특히 본 명세서에 포함된 방법을 포함하는 방법에

의해 제조할 수 있다. 식 I 화합물의 제조를 위한 특정한 방법은 또한 본 발명의 특성으로서 제공되며, 하기 반응도에 의해 기술될 것이다.

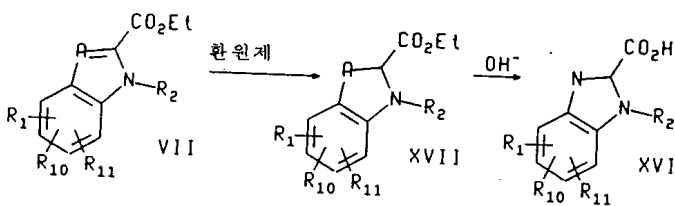
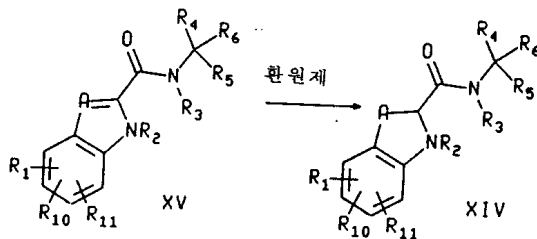
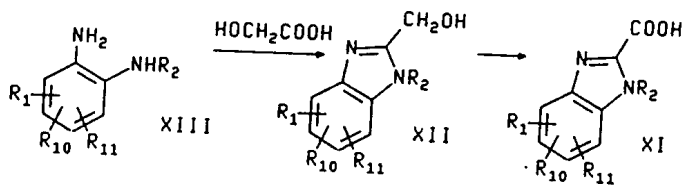
반응식 1



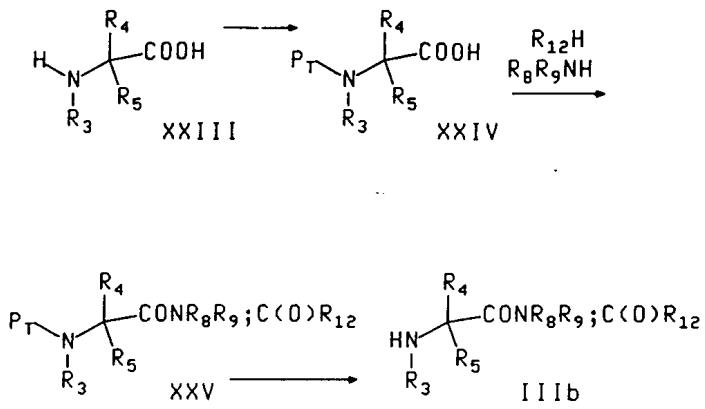
반응식 2



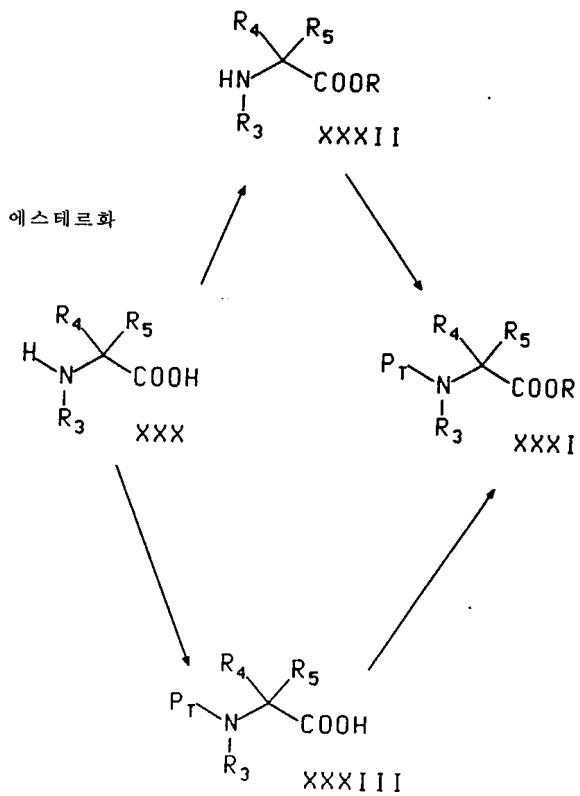
반응식 3



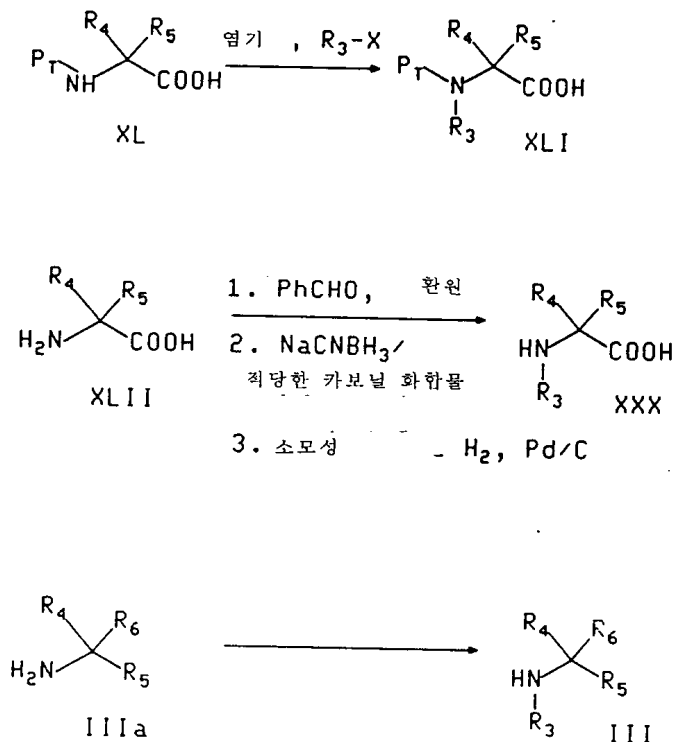
반응식 4



반응식 5



반응식 6



반응도 I 에 따르면, 식 I 화합물(식중, R_1, R_{10}, R_{11} A, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6 은 상기 정의한 바와 같다)을 2개의 일반적 방법중 어느 하나로 제조할 수 있다. 제1방법에서 목적 식 I 의 화합물을 적절한 식 II 인돌-2-카복실산, 인돌린-2-카복실산 또는 벤즈이미다졸-2-카복실산을 적절한 식 III 아민과 커플링시켜(즉, 아민을 아실화한다) 제조할 수 있다. 제2방법에서 목적 식 I 화합물을 적절한 식 IV 화합물과 적절한 알콜 또는 식 $R_8R_9\text{NH}$ 또는 $R_{12}\text{H}$ 아민(식중, $R_8, R_9,$ 및 R_{12} 은 상기 정의한 바와 같다)과 커플링시켜(즉, 아민 또는 알콜을 아실화한다) 제조할 수 있다. 식 II 화합물과 식 III 화합물을 커플링시키는 제1방법은 전형적으로 R_4 가 수소가 아니고, R_5 가 수소인 경우 바람직하다.

전형적으로, 식 II 의 화합물을 적절한 커플링제의 존재하에 식 III 화합물 또는 알콜과 조합시킨다(또는 식 IV 의 화합물을 예를 들면, $R_{12}\text{H}$ 또는 $R_8R_9\text{NH}$ 와 같이 적절한 아민과 조합시킨다). 적당한 커플링제는 카복실산을 아민 또는 알콜과의 반응시에 아마이드 또는 에스테르 결합을 형성하는 반응성 화학종으로 변형시키는 커플링제이다.

커플링제는 카복실산 및 아민 또는 알콜과 함께 혼합시키는 경우, 1 반응기 방법으로 이러한 축합을 수행하는 시약일 수 있다. 산을 알콜과 축합시키는 경우, 바람직하게는 1.0~1.5 당량으로 가해진 디메틸아미노피리딘과 함께, 또는 사용하지 않으면서 반응 용매로서 과량의 알콜을 사용하는 것이 바람직하다. 전형적인 커플링제는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드-하이드록시벤조트리아졸 (DEC/HBT), 카보닐디이미다졸, 디스클로헥실카보디이미드/하이드록시벤조트리아졸(HBT), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 카보닐디이미다졸/HBT, 프로판포스핀 무수물 (프로판포스폰산 무수물, PPA) 및 디에틸포스포릴시아나이드이다. 커플링은 트리에틸아민과 같은 3차 아민 염기의 임의의 존재하에 약 -20°C ~약 50°C 에서 약 1~약 48 시간 동안 비활성 용매, 바람직하게는 비양성자성 용매중에서 수행한다. 전형적인 용매는 아세트니트릴, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드 및 클로로포름 또는 그의 혼합물 을 들 수 있다. 적당한 커플링 방법의 예는 본 명세서에 포함된 방법 A이다(실시예 바로 앞).

커플링제는 카복실산은 제1단계에서 분리 및/또는 활성화 중간체로 전화시키고 제2단계에서 아민 또는 알콜과 반응시키는 제제일 수 있다. 이러한 커플링제 및 활성화 중간체의 예는 산 클로라이드를 형성하기 위한 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드, 산 플루오라이드를 형성하기 위한 시아누르산 플루오라이드 또는 카복실산의 혼합 산무수물을 형성하기 위한 이소부틸 또는 이소프로페닐 클로로포르메이트와 같은 알킬 플로로포르메이트(3 차 아민 염기와 함께)이다. 커플링제가 옥살릴 클로라이드인 경우, 그밖의 용매(디클로로메탄과 같은)와 보조 용매로서 소량의 디메틸포름아미드를 사용하여 산 클로라이드의 형성을 촉매화하는 데 유리하다. 이러한 산 클로라이드는 적절한 염기와 함께 적절한 용매중에서 식 III 중간체와 혼합시켜 커플링시킬 수 있다. 적절한 용매/ 염기 조합은 예를 들면, 트리에틸아민과 같은 3차 아민 염기의 존재하의 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 또는 아세트니트릴 또는 그의 혼합물이다. 그밖의 적절한 용매/ 염기 조합은 물 또는 (C_1 - C_5) 알콜 또는 그의 혼합물과 디클로로메탄, 테트라하이드로

푸란 또는 디옥산과 같은 보조 용매 및 반응에서 유리된 산을 소모하기에 충분한 양의 소듐 또는 포타슘 카보네이트, 리튬 하이드록시드의 소듐 포타슘 또는 소듐 비카보네이트와 같은 염기의 조합을 들 수 있다. 4차 암모늄 할라이드 (예를 들면, 테트라부틸암모늄 브로마이드 또는 메틸 트리옥틸암모늄 클로라이드)와 같은 상 전이 촉매(전형적으로는 1~10몰%)의 사용은 부분적으로 혼화성인 보조 용매의 혼합물 (예를 들면, 디클로로메탄-물 또는 디클로로메탄-메탄올)을 사용하는 경우에 유리하다. 이러한 커플링제의 용도 및 적절한 용매 및 온도의 선택은 당분야의 숙련자에게 공지되어 있거나, 문헌으로부터 용이하게 결정될 수 있다. 카복실산의 커플링에 유용한 이러한 또는 다른 전형적인 조건이 문헌(Houben-Weyl, Vol XV, part ii, E. Wunsch, Ed., G.TheimeVerlag, 1974, Stuttgart, 및 M.Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag Berlin 1984, 및 The Peptides Analysis, Synthesis and Biology, E.Gross 및 J.Meienhofer, vols 1-5, Academic Press NY 1979-1983)에 기재되어 있다.

식 IV 화합물(식중, R_1, R_{10}, R_{11} , A, R_2 , R_3, R_4 및 R_5 는 상기 정의된 바와 같다)은 상응하는 식 V 에스테르(즉, 식중, R_6 가 (C_1-C_5) 알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐인 식 I 화합물)을 약 -20°C ~ 약 100°C , 전형적으로는 약 20°C 에서 약30분~약24시간 동안 수성 알칼리와 가수분해시킴으로서 제조할 수 있다.

선택적으로는, 식 IV 화합물은 식 II 인돌 카복실산을 커플링제(상기한 바와 같은)로 활성화시켜 활성화된 중간체(산 클로라이드, 산플루오라이드, 또는 혼합 산무수물과 같은)를 수득한 후, 식 III(식중, R_3 , R_4 및 R_5 는 상기 정의한 바와 같고, R_6 는 카복시이다)의 화합물을 적당한 염기의 존재하에 적당한 용매중에서 반응시켜 제조한다. 적당한 용매는 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 보조 용매와 함께 물 또는 메탄올 또는 그의 혼합물이다. 적당한 염기는 반응에서 유리된 산을 소모하기에 충분한 양(일반적으로 반응의 pH를 8이상으로 유지시키기에 충분한 양)으로 테트라부틸 암모늄 브로마이드(1당량)과 함께 소듐, 포타슘 또는 리튬 하이드록시드, 소듐 또는 포타슘 비카보네이트, 소듐 또는 포타슘 카보네이트, 또는 포타슘 카보네이트를 들 수 있다. 염기는 활성화 중간체와 함께 반응의 적절한 pH를 조절을 수행하기 위해 증가하여 가할 수 있다. 반응은 일반적으로 -20°C ~ 50°C 에서 수행한다. 분리 방법은 당업자가 선택하여 불순물을 제거시키는, 전형적으로는 증발, 유기 용매를 사용한 고 pH에서 불순물의 추출, 저 pH(1-2)로의 산성화 및 여과, 또는 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄과 같은 적당한 용매를 사용한 목적 생성물의 추출에 의해 수산화성 보조 용매의 제거로 구성된다.

식 V 화합물은 적절한 식 III 의 화합물(식중, R_6 는 알콕시카보닐이다) 및 적절한 식 II 화합물을 상기한 방법(예를 들면, 방법 A)와 유사한 방법으로 커플링시켜 제조할 수 있다.

선택적으로는, 비산화된 형태의 황 원자를 함유하는 상응하는 식 I 의 화합물을 약 0°C ~약 25°C 에서 약 1~약 48시간 동안 디클로로메탄에서 m-클로로퍼옥시벤조산과 같은 적당한 산화제를 술폭시드 산화 상태로 전환시키기 위해서는 약 1~약 1.3 당량으로, 술폰 산화 상태로 전환시키기 위해서는 약 2 당량 이상을 사용하여 처리하여 술폭시드 또는 술폰 산화 상태의 황 원자를 함유하는 식 I 화합물을 제조할 수 있다.

상기한 제조 방법의 일부는 거리가 먼 작용기(즉, 식 I 전구체중의 1 차 아민, 2 차 아민, 카복실)의 보호를 필요로 할 수 있다. 이러한 보호의 필요는 거리가 먼 작용기의 특성 및 제조방법의 조건에 따라 변화할 수 있다. 이러한 보호의 필요는 당분야의 숙련자에게 용이하게 결정된다. 이러한 보호/탈보호 방법의 사용은 당분야의 숙련자에게 공지된 범위내이다. 보호기 및 그의 사용에 관한 일반적인 기술은 문헌(T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons, New York, 1991)을 참조한다.

예를 들면, 반응도 I 에서 식 I 화합물은, 식 III 중간체 또는 $R_{12}\text{H}$ 또는 $R_8R_9\text{NH}$ 아민이 비보호된 채로 남아 있는 경우, 반응도 I 의 의도한 커플링 반응을 방해할 수 있는, R_6 으로 정의된 분자의 부분내에 1차 아민, 2 차 아민 또는 카복실산 작용기를 함유한다. 따라서, 1차 아민, 2차 아민 또는 카복실산 작용기는 식 III 의 R_6 부분내에 중간체 $R_8R_9\text{NH}$ 또는 $R_{12}\text{H}$ 아민이 존재하는 경우, 반응도 I 의 커플링 반응 중에 적절한 보호기에 의해 보호시킬 수 있다. 이러한 경우의 커플링 반응중의 생성물은 보호기를 함유하는 식 I 화합물이다. 이 보호기는 식 I 화합물을 제공하기 위해 다음 단계에서 제거된다. 아민 및 카복실산 보호에 적당한 보호기는 상기한 커플링 조건(및 본 명세서의 상기 한 방법 A로서 실시예에서 수행)하에 화학적으로 반응성이 아니고, 식 I 화합물내의 그밖의 작용기를 화학적으로 대체시킴없이 제거시킬 수 있는, 펩티드 합성에서 통상적으로 사용되는 보호기(아민 및 저급 알킬 또는 카복실산의 벤질 에스테르를 위한 N-t-부톡시카보닐, n-카보벤질 옥시, 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카보닐과 같은)를 들 수 있다.

종래 기술에서 공지되거나(제한적으로 공표된) 시판입수가능 하지 않은 경우, 반응도 I에서 사용하는 출발 인돌 2-카복실산 및 인돌린-2-카복실산은 통상적 합성 방법에 의해 이용할 수 있다. 예를 들면, 반응도 II 에 따르면, 식 VII 인돌 에스테르(식중, A는 질소가 아니다)를 피셔 인돌 합성법(문헌 The Fischer Indole Synthesis Robinson, B., Wiley, New York, 1982. 참조)을 통하여 식 VI 화합물 (식중, Q는 N을 제외한 상기한 바와 같은 목적 A를 수득하기 위해 선택된다)로부터 제조할 수 있고, 이어서, 수득된 식 VII 인돌 에스테르를 비누화시켜 상응하는 식 VIII 산을 수득한다. 출발 아릴 하이드라존을 용이하게 입수가능한 하이드라진과 적절한 카보닐 유도체와 축합시키거나 또는 재프-클링게만(Japp-Klingeman) 반응(문헌 Organic Reactions, Phillips, R. R., 1959, 10, 143 참조)을 통하여 제조할 수 있다.

선택적으로는, 식 VIII A 인돌 2-카복실산을 식 IX 오르토 메틸 니트로 화합물을 옥살레이트 에스테르와 축합시켜 식 X 인돌 에스테르를 수득하고, 이어서 니트로기를 환원시킨 후, 가수분해시켜 제조할 수 있다.

이러한 3단계 방법은 라이서트 인돌 합성법으로서 공지되어 있다(문헌 Reissert, Chemische Berichte 1897, 30, 1030. 참조). 이러한 순서를 수득하기 위한 조건 및 그에 대한 참고 문헌은 하기와 같다:

[Kermack, J.Chem.Soc. 1921, 119, 1602; Cannon 등, J.Med.Chem. 1981, 24, 238; Julian 등, Heterocyclic Compounds, vol 3, Wiley, New York, NY, 1962, R.C.Eldefield]. 이러한 순서의 구체적인 수행의 예는 하기 실시예 10A-10C이다.

3-할로-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산을 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산의 할로겐화에 의해 제조할 수 있다.

반응도 III에 따르면, 식 XI 벤즈이미다졸-2-카복실산 중간체를 식 XIII 오르토 디아미노 화합물과 글리콜산으로 축합시킨 후, 수득된 식 XII 벤즈이미다졸-2-메탄올의 산화에 의해 제조할 수 있다(문헌 Bistrzycki, A. and Prezeworski, G. Ber. 1912, 45, 3483 참조).

선택적으로, 반응도 II 에 대해 인돌린으로 치환된 식 XV은 상응하는 식 XV 인돌을 약 1~ 약 48시간 동안 약 25 °C~약 65 °C에서 메탄올 중에서 마그네슘과 같은 환원제를 사용하여 환원시켜 제조할 수 있다(반응도 III).

식 XVI 인돌린 카복실산은 상응하는 식 XVII 에스테르의 비누화에 의해 제조한다(반응도 III). 식 XVII 에스테르는, 상기한 식 XV 화합물의 식 XIV 화합물로의 전환에 기재되어 있는 바와 같이 상응하는 식 VII 인돌 에스테르를 메탄올 중에서 마그네슘과 같은 환원제를 사용하여 환원시켜 제조한다.

하기 단락들은 상기한 반응도에서 사용되는 다양한 아민을 제조하는 방법을 기술한다.

반응도 IV 에 따르면, 식 XXIII 알파-아미노산은 적절한 보호기(Pt)(예를 들면, t-Boc)를 사용하여 질소를 보호시켜 식 XXIV 화합물을 형성할 수 있다. 당분야의 숙련자는 적절한 보호기 및 그의 도입을 위한 방법을 용이하게 선택할 수 있다. 예를 들면, 2개의 통상적인 보호기는 t-Boc(아미노산을 바람직하게는 높은 pH 에서 양성자성의 적당한 용매 또는 용매 혼합물중에서 디-t-부틸디카보네이트로 처리하여 도입시킨다) 및 CBZ(적당한, 바람직하게는 양성자성 용매 또는 용매 혼합물 및 염기중에서 벤질클로로포르메이트로 아미노산을 처리하여 도입시킨다)이다. 식 XXIV 화합물을 적절한 R_6R_9NH 또는 HR_{12} 아민으로 커플링시켜(반응도 I 에 기재된 커플링 방법에 유사한 방법으로) 식 XXV 화합물을 형성시킨 후, 탈보호시켜 식 IIIb 화합물(예를 들면, 식중, R_6 가 $C(O)R_{12}$ 또는 $C(O)NR_9$ 인 식 III 화합물)을 수득한다. 보호기가 t-Boc 인 경우, 식 XXV 화합물을 적당한, 바람직하게는 비양성자성 용매 중에서 산으로 처리한다. 이러한 탈보호용 산은 HCl , $MeSO_3H$ 또는 트리플루오로아세트산을 들 수 있다.

반응도 V 에 따르면, 식 XXXI 화합물(식중, R_6 가 (C_1-C_6) 알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐인 N-보호된 식 III 아민)은 비보호된 아미노산을 갖는 상응하는 식 XXX의 N-보호(보호된 아미노산을 갖는 식 XXXII)을 수득함)를 통하여, 이어서, 에스테르화에 의하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 식 XXXIII 화합물은 적절한 알콜 및 수소 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드와 같은 산 촉매를 사용하여 에스테르화시킬 수 있거나, t-부탄올의 경우에 아미노산을 진한 황산과 같은 산촉매 및 이소부틸렌으로 처리하거나, 알킬 할라이드(예를 들면, 메틸 요오다이드) 및 염기(예를 들면, 포타슘 카보네이트)로 처리하여 에스테르화시킬 수 있다. 선택적으로는 에스테르화는 보호 단계에 선행할 수 있다.

반응도 VI에 따르면, 반응도 V 에서 사용되는 식 XXX 화합물(식중, R_3 는 H가 아니다)은 하기와 같이 제조할 수 있다. 식 XLI 아미노산은 적절한 염기 및 알킬화제로 처리하므로써 식 XL 보호된(P_1) 아미노산의 N-알킬화에 의하여 제조할 수 있다. 이 알킬화의 구체적인 방법은 문헌(Benotion, Can. J. Chem 1977, 55, 906-910, 및 Hansen, J. Org. Chem. 1985, 50 945-950)에 기재되어 있다. 예를 들면, R_3 이 메틸이고, P_1 는 Boc 인 경우, 테트라하이드로푸란중의 소듐 하이드라이드 및 메틸 요오다이드를 사용한다. 식 XLI 화합물의 탈보호로 목적 식 XXX 화합물을 수득한다.

선택적으로, 식 XLII 아미노산은 환원성 벤질화(예를 들면, 벤즈알데하이드를 사용한, Pd/C-촉매화 수소화와 같은)로 모노-N-벤질 유도체를 수득하고, 적절한 카보닐 화합물을 사용한 환원성 아민화(예를 들면, 포름알데하이드 및 소듐 시아노보로하이드라이드를 사용하여 메틸로서 R_3 를 도입한다)로 N-벤질, N- R_3 -치환 아미노산을 수득하는 것을 포함한 3 단계순서로 N-알킬화시킬 수 있다. N-벤질 보호기를 통상적으로 제거시켜(예를 들면, 적절한 촉매를 사용한 수소화에 의해) 식 XXX 화합물을 수득한다. 이러한 3 단계 알킬화 방법의 구체적인 조건은 문헌(Reinold 등, J. Med. Chem., 1968, 11, 258-260)에 기재되어 있다.

상기한 제조방법은 R_3 부분을 식 IIIa 중간체(식중, R_3 가 H 인식 III 중간체이다)로 도입시키는 데 사용할 수 있다.

본 명세서의 반응도에서 사용되는 아미노산(예를 들면, XL, XLII)이 시판 입수가 가능하지 않거나 문헌에 기재되어 있는 경우, 당분야의 숙련자에게 공지된 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 스크레커(Strecker)합성 또는 그의 다양한 변형을 사용할 수 있다. 따라서, 알데하이드(R_4CHO), 소듐 또는 포타슘 시아나이드 및 암모늄 클로라이드를 반응시켜 상응하는 아미노니트릴을 형성시킨다. 아미노니트릴을 광산으로 가수분해하여 목적 식 XLII $R_4C(NH_2)COOH$ 아미노산을 형성시킨다. 선택적으로는, 알데하이드(R_4CHO)를 암모늄 카보네이트 및 포타슘 시아나이드와 함께 가열하여 히단토인을 형성시키고, 산 또는 염기를 사용하여 가수분해시켜(예를 들면, 환류 디옥산중의 바륨 하이드록시드를 사용하여) 목적 식 XLII $R_4C(NH_2)COOH$ 아미노산을 형성시키는 부체러-버그(Bucherer-Berg)방법을 사용할 수 있다.

α -아미노산 합성의 그밖의 방법은 식 I 화합물의 합성에 필수적인 목적 식 XLII $R_4C(NH_2)COOH$ 중간체를 제조하기 위한 당분야의 숙련자에게 허용된 문헌에 기재되어 있다.

식 XLII 화합물의 합성 및/또는 분해의 적당한 방법이 문헌(Duthaler, Tetrahedron 1994, 50, 1539-1650, 또는 R.M.Williams, Synthesis of optically active amino acids. Pergamon: Oxford, U.K., 1989)에 나타나 있다.

상응하는 R_4X ($X=C1$, Br, 또는 I)중간체로부터 거울상 이성질체 형태의 식 XLII 중간체를 합성하기 위한 구체적인 방법은 문헌(Pirrung Krishnamurthy, J. Org. Chem, 1993, 111, 2353-2355)에 기재된 방법이다. 요구되는 R_4X 중간체는 당분야의 숙련된 화학자에게 친숙한 다수의 방법으로 용이하게 제조된다. 예를 들면, R_4X 가 $ArCH_2X$ 인 화합물은 화합물 $ArCH_3$ 의 라디칼 할로겐화에 의하거나 아렌 Ar-H의 포르밀화 및 알

곡의 브로마이드로의 전환에 의해 제조할 수 있다.

거울상 이성질체 형태의 식 XLII 중간체의 합성을 위한 그밖의 구체적인 방법은 문헌(Corey Link, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 1906-1908)에 기재되어 있다. 따라서, 식 R_4COCCl_3 의 중간체를 거울상 특이적으로 환원시켜 $R_4CH(OH)CCl_3$ 의 중간체로, 아지드 및 염기를 사용한 처리하여 중간체 $R_4CH(N_3)COOH$ 로 전환시키고, 촉매적 수소화에 의해 환원시켜 목적 식 XLII 화합물을 수득한다. 필요한 트리클로로 메틸 케톤 R_4COCCl_3 을 알데하이드 R_4CHO 와 트리클로로메타이드 음이온과 반응시키고, 이어서 산화시키는 반응에 의해 수득한다(Gallina Giordano, Synthesis 1989, 466-468).

식 R_8NH_2 또는 R_9NH_2 의 화합물은 R_8 또는 R_9 에 해당하는 카보닐 화합물로 적절한 환원성 아민화 조건하에 모노알킬화시켜 식 R_8R_9NH 아민을 수득한다. 디알킬화를 피하기 위하여, 예를 들면, 벤즈알데하이드와 환원제와의 반응에 의하여 아민(R_8NH_2 또는 R_9NH_2)을 적당한 보호기 P_1 로 보호시키는 것이 바람직할 수 있다. 보호된 아민은 적당한 환원성 아민화 조건하에 R_9 또는 R_8 에 해당하는 카보닐 화합물로 모노알킬화시켜 $R_8R_9N(P_1)$ 를 수득한다. 보호기 (P_1)를 제거시켜(예를 들면, P_1 가 벤질인 경우 소모성 촉매적 수소화에 의해) 식 R_8R_9NH 의 화합물을 수득한다. 적절한 환원성 아민화 조건은 당분야의 숙련자에게 문헌으로부터 입수 가능한 것이다. 이러한 조건은 문헌(Borch, J. Am. Chem. Soc. 1971, 2897-2904, Emerson, Organic Reactions, WILEY: New York, 1948 (14), 174, Hutchins 등, Org. Prep. Proced. Int 1979(11), 20, 및 Lane 등, Synthesis, 1975, 135)에 기재되어 있다. N-모노알킬화를 선호하는 환원성 아민화 조건은 문헌(Morales 등, Synthetic Communications, 1984, 1213-1220, Verado 등, 및 Synthesis, 1992, 121-125)에 보고되어 있다. R_8NH_2 또는 R_9NH_2 아민은 각각 R_8X 또는 R_9X (식중, X는 클로라이드, 브로마이드, 토실레이트 또는 메실레이트이다)를 사용하여 모노알킬화 될 수 있다. 선택적으로는 식 $R_8(P_1)NH$ 또는 $R_9(P_1)NH$ 의 중간체는 R_8X 또는 R_9X 로 알킬화시킬 수 있고, 보호기를 제거하여 식 R_8R_9NH 화합물을 수득한다.

추가적 방법을 식 R_8R_9NH 아민(식중, R_8-NH 또는 R_9-NH 가 산소-질소 가교되어 있다)을 제조하는 데 사용할 수 있다. 따라서, 용이하게 입수 가능한 식 (C_1-C_4) 알콕시카보닐-NHOH 또는 $NH_2CONHOH$ 의 화합물은 염기 및 과량의 적당한 알킬화제 ($R-X$)로 처리하여 질소 및 산소상에 디알킬화시켜 상응하는 (C_1-C_4) 알콕시카보닐-NR(O)R를 수득한 후 가수분해하여 식 R_8R_9NH (식중, $R_8=R_9=R$) 화합물을 수득한다. 적당한 조건, 염기, 및 알킬화제는 문헌(Goel 및 Krollis, Org. Prep. Proced. Int. 1987, 19, 75-78, 및 Major 및 Fleck, J. Am. Chem. Soc. 1928, 50, 1479)에 기재된 것을 들 수 있다. 선택적으로는, N-하이드록시우레아($NH_2CONH(OH)$)적당한 염기 존재하에 처음에는 산소상에서 알킬화시켜 $NH_2CONH(OR')$ 을 수득한 후, 질소상에서 알킬화시켜 $NH_2CON(R)(OR')$ 을 수득한 후, 이어서 알킬화제 $R'X$ 및 RX 를 사용하여 처리한다. 적당한 염기 및 알킬화제는 문헌(Kreutzkamp 및 Messinger, Chem. Ber. 100, 3463-3465, 1967 및 Danen 등, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 5716-5724)에 기재된 것을 들 수 있다. 이러한 알킬화 하이드록시우레아 유도체의 가수분해는 아민 $R'ONH_2$ 및 $R'ONHR$ 을 생성하며, 이는 특정한 식 R_8R_9NH 아민에 해당한다. 당분야의 숙련된 화학자들은 그밖의 식 R_8R_9NH (식중, R_8-N 또는 R_9-N 은 산소 결합된 것이다)의 아민을 제조하기 위해 그밖의 알킬화제 R , R' 및 $R-X$ 에 대해 기재된 방법을 채택할 수 있다. 문헌(Uno 등, SynLett 1991, 559-560)에 식 $R'CH=N-OR$ 의 화합물을 수득하기 위한 O-알킬 목적에 대한 유기금속성 시약 $R-Li$ 의 BF_3 -촉매화 첨가가 기재되어 있다. 이러한 방법을 사용하여 식 R_8R_9NH (식중, R_8-NH 또는 R_9-NH 가 산소-질소 가교되어 있다)의 화합물을 수득할 수 있다.

본 발명의 약물 전구체(식 I의 카복실산중의 카복실기가 에스테르에 의해 대체된다)는 디메틸포름아미드와 같은 비활성 용매중에서 포타슘 카보네이트와 같은 염기의 존재하에 약 0~100°C에서 약 1~약 24시간 동안 적절한 알킬 할라이드와 카복실산을 결합시켜 제조할 수 있다. 선택적으로는 산을 약 20~약 120°C, 바람직하게는 환류하에 약 1시간 ~ 약 24 시간 동안 진한 황산과 같은 산의 촉매량의 존재하에 용매로서 적절한 알콜과 조합시킨다. 그밖의 방법은 부수적으로 물리적(예를 들면, 딘 스타크 트랩) 또는 화학적(예를 들면, 분자체) 수단으로 물을 제거하면서 산과 테트라하이드로푸란과 같은 비활성 용매중에서 촉매량의 산의 존재하에 화학양론적 양의 알콜과 반응시키는 것이다.

알콜 작용이 에테르로부터 유도되는 본 발명의 약물 전구체는 디메틸포름아미드와 같은 비활성 용매중에서 포타슘 카보네이트와 같은 염기의 존재하에 약 0~100°C에서 약 1~약 24시간 동안 적절한 알킬브로마이드 또는 요오다이드와 알콜을 조합시키므로써 제조할 수 있다. 알카노일아미노메틸 에테르는 문헌(미합중국 특허 제 4,997,984 호)에 기재된 방법에 따라 테트라하이드로푸란과 같은 비활성 용매중에서 촉매량의 산의 존재하에 비스-(알카노일아미노)메탄과 알콜을 반응시켜 수득할 수 있다. 선택적으로, 이러한 화합물은 문헌(Hoffman 등, J. Org. Chem. 1994, 59, 3530)에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

디알킬포스페이트 에스테르는 테트라하이드로푸란과 같은 비활성 용매 중에서도 염기의 존재하에 디알킬 클로로포스페이트와 알콜을 반응시켜 제조할 수 있다. 디하이드로젠 포스페이트는 알콜을 상기한 바와 같은 디알릴 또는 디벤질 클로로포스페이트와 반응시킨후, 신규한 금속 촉매의 존재하에 가수분해 또는 수소화시켜 제조할 수 있다.

글리코시드는 산의 존재하에 톨루엔과 같은 비활성 용매 중에서도 알콜 및 카보하이드레이트의 반응으로 제조한다. 전형적으로 반응중에 형성된 물을 상기한 바와 같이 형성되었을 때 제거시킨다. 선택적인 방법은 알콜을 염기의 존재하에 적당히 보호된 글리코실 할라이드와 반응시키고, 이어서 탈보호시키는 것이다.

N-(1-하이드록시알킬)아미드, N-(1-하이드록시-1-(알콕시카보닐)메틸)아미드 또는 식중, R_2 가 $C(OH)C(O)OY$ 로 대체된 화합물을 중성 또는 염기성 조건하에(예를 들면, 에탄올 중의 소듐 에톡사이드) 25-70°C에서 적절한 알데하이드와 모 아미드 또는 인도의 반응으로 제조할 수 있다. N-알콕시메틸 인돌 또는 N-1-(알콕시)알킬 인돌을 N-비치환 인돌을 비활성 용매중에서 염기의 존재하에 필수적인 알킬 할라이드와 반응시켜 수득할 수 있다. 1-(N,N-디알킬아미노)인돌, 1-(1-N,N-디알킬아미노)에틸인돌 및 N,N-디알킬아미노

메틸 아미드(예를 들면, $R_3=CH_2N(CH_3)_2$)를 모N-H 화합물을 알콜성 용매중에서 25~70°C에서 적절한 알데하이드 및 아민과 반응시키므로서 제조할 수 있다.

본 발명의 약물 전구체(식중, R_2 및 R_3 는 공통 탄소이다)는 부수적인 물 또는 메탄올 제거를 수행하면서 촉매량의 산의 존재하에 비활성 용매 중에서 모 화합물(약물)을 벤즈알데하이드 또는 케톤 또는 그의 디메틸 아세탈과 반응시켜 제조할 수 있다.

상기한 반응도의 출발 물질 및 시약(예를 들면, 아민, 치환 인돌 카복실산, 치환 인돌린 카복실산, 아미노산)은 대부분의 제조방법이 상기 기재되어 있으나, 또한 용이하게 입수가가능하거나, 유기 합성의 통상적 방법을 사용하여 당분야의 숙련자가 용이하게 합성할 수 있는것이다. 예를 들면, 식 I 화합물을 제조하기 위하여 본 명세서에서 사용되는 중간체의 다수는 과학적 관심 및 상업적 수요가 큰 자연에서 발견되는 아미노산에 관한 것이거나, 그로부터 유래된 것이므로 이러한 중간체의 다수는 시판 입수가가능하거나 문헌에 기재되어 있거나 문헌에 기재된 방법으로 그밖의 시판입수가가능한 물질로 부터 용이하게 제조된다. 이러한 중간체는 예를 들면, 식 XXX, 식 XLII, 식 XXXII 및 식 XXXIII 화합물을 들 수 있다.

식 I 의 일부 화합물은 비대칭 탄소를 가지며, 따라서 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체이다. 부분 입체 이성질체 혼합물은 공지된 방법 그자체, 예를 들면, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 그의 물리적 화학적 차이에 근거하여 그의 개별적 부분 입체 이성질체로 분리시킬 수 있다. 거울상 이성질체(예를 들면, 식 III, VIII 또는 IX)를 거울상 이성질 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물(예를 들면, 알콜)과 반응시켜 부분 입체 이성질 혼합물로 전환시키고, 부분 입체 이성질체를 분리시키고, 개별적 부분 입체 이성질체를 상응하는 순수한 거울상 이성질체로 전환시켜(예를 들면, 가수분해) 분리시킬 수 있다. 부분 입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 그의 혼합물을 포함하는 이러한 모든 이성질체는 본 발명의 일부로서 간주된다.

본 발명의 다수의 화합물이 생리적 조건하에서 이온화할 수 없음에도 불구하고, 본 발명의 화합물의 일부는 생리적 조건하에 이온화 가능하다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물의 일부는 산성이고, 이들은 약학적으로 허용가능한 양이온과의 염을 형성한다. 모든 이러한 염은 본 발명의 범위내이며, 통상적 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 이들을 적절한 수용성, 비수용성 또는 부분적으로 수용성인 매질중에서 통상적으로는 화학양론적 비로 산성 및 염기성 부분과 접촉시키므로서 간단히 제조할 수 있다. 염은 적절하게는 여과, 용매를 사용하지 않는 침전, 이어서 여과에 의해, 용매의 증발에 의해, 또는 수성 용액의 경우, 동결건조에 의해 회수한다.

또한, 본 발명의 화합물의 일부는 염기성이며, 약학적으로 허용가능한 음이온과 염을 형성한다. 이러한 모든 염은 본 발명의 범위 내이며, 통상적 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 이들을 적절한 수용성, 비수용성 또는 부분적으로 수용성인 매질중에서 통상적으로는 화학양론적 비로 산성 및 염기성 부분과 접촉시키므로서 간단히 제조할 수 있다. 염은 적절하게는 여과, 용매를 사용하지 않는 침전, 이어서 여과에 의해, 용매의 증발에 의해, 또는 수성 용액의 경우, 동결건조에 의해 회수한다. 또한, 본 발명의 화합물은 수화물 또는 용매화물을 형성하는 경우, 이들은 본 발명의 범위내이다.

포유 동물(예를 들면, 인간)에서의 물질 대사성 질환(본 명세서에 상세히 기재된 바와 같은)의 치료의 약 제제로서의 본 발명의 화합물의 활용은 통상적 분석 및 하기한 시험관내 및 생체내 분석으로 본 발명의 화합물의 활성화에 의해 실시된다. 이러한 분석은 또한 본 발명의 화합물의 활성을 그밖의 공지된 화합물의 활성화와 비교할 수 있는 수단을 제공한다. 이러한 비교의 결과는 인간을 포함한 포유 동물에서 이러한 질환을 치료를 위한 투여 수준을 측정하는 데 유용한 것이다.

정제된 인간 간 글리코겐 포스포릴라아제 (HLGPa)는 하기 방법에 의해 수득된다.

발현 및 발효:

HLGP cDNA는 이. 콜라이(E. coli) 스트레인 XL-1 블루(Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA)의 혈장 pKK233-2(Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey)로 부터 발현된다. 스트레인을 LB 매질(10g 트립톤, 5g 이스트 추출물, 5g NaCl, 및 1 ml 1N NaOH/L 로 구성됨)과 100mg/L 암피실린, 100mg/L 피리독신 및 600 mg/L $MnCl_2$ 로 배양시키고, 37°C에서 세포 밀도 OD550=1.0 으로 성장시킨다. 이때 세포를 1 mM 이소프로필-1-티오-β-갈락토시드(IPTG)로 유도시킨다. 유도 3시간 후 세포를 원심분리에 의해 수집하고, 세포 펠렛을 정제를 위해 필요한 -70°C로 동결한다.

글리코겐 포스포릴라아제 정제:

상기한 펠렛중의 세포를 25mM β-글리세로포스페이트(pH 7.0), 0.2 mM DTT, 1mM $MgCl_2$, 및 하기 프로티아제 저해제:

0.7 μg/mL 펩스타틴 A

0.5 μg/mL 루펩틴 A

0.2 mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF) 및

0.5 mM EDTA,

에서 재현탁시키고, 200μg/mL라이소자임 및 3μg/mL DNA 아제를 사용한 전처리에 의해 용혈시킨 후, 브랜손 모델 450 초음파 세포 분해기(Branson Sonic Power Co., Danbury CT)를 사용하여 얼음상에서 5×1.5 분 동안 250mL 배치중에서 초음파 분해시킨다. 용혈물을 35,000 × g 로 1시간 동안 원심분리시킨 후, 0.45 미크론 필터를 통하여 여과 시켜 정제한다. 용혈물의 가용성 분획중의 HLGPa(총 단백질의 1% 미만으로 추정)를 하기한 일련의 크로마토그래피 단계로부터 효소적 활성(하기 HLGPa 활성 분석 부분에 기재됨)을 모니터하여 정제한다.

부동화 금속 친화성 크로마토그래피 (IMAC):

이 단계는 루옹등(Luong 등, Journal of Chromatography(1992) 584, 77-84)의 방법에 근거한 것이다. 500mL 세포 용혈물의 여과된 가용성 분획(약 160g초기 세포 펠렛으로부터 제조)을 pH7 의 평형 완충액에서 50mM CuCl₂ 및 25 mM β-글리세로포스페이트, 250mM NaCl 및 1 mM 이미다졸로 충전시킨 130mL IMAC 칼럼 레이팅- 세파로오스(Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey)칼럼상으로 붓는다. 칼럼을 A₂₈₀ 이 기본선으로 되돌아 올 때까지 평형완충액으로 세척한다. 샘플을 100 mM 이미다졸을 함유하는 동일한 완충액을 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 결합된 HLGP 및 그밖의 결합된 단백질을 제거시킨다. HLGP 활성을 함유하는 분획을 모으고(대략 600mL), 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), DN-디티오프레이트(DTT), 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF), 루페틴 및 펩스타틴 A를 가하여 각각 0.3 mM, 0.2 mM, 0.2 mM, 0.5 μg/mL 및 0.7μg/mL농도를 수득한다. 수집된 HLGP를 세파덱스 G-25칼럼(Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) 상에서 탈염화시켜 25mM 트리스-HCl(pH7.3), 3mM DTT 완충액(완충액 A)로 평형화시켜 이미다졸을 제거하고, 제2크로마토그래피 단계까지 얼음에서 보관한다.

5'-AMP- 세파로오스 크로마토그래피:

탈염화되고 수집된 HLGP 샘플(대략 600mL)을 이어서 완충액 A (상기참조)로 평형화한 70 mL 5'-AMP 세파로오스(Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey)와 혼합시킨다. 혼합물을 22°C에서 1시간 동안 서서히 교반한 후, 칼럼에 채우고 A₂₈₀이 기본 선으로 되돌아올 때까지 완충액 A로 세척한다. HLGP 및 그밖의 단백질을 pH 7.3(완충액 B)에서 25mM 트리스-HCl, 0.2 mM DTT 및 10mM 아데노신 5'-모노포스페이트(AMP)를 칼럼으로부터 용리시킨다. HLGP-함유 분획을 모으고, 효소 활성을 측정하고(하기함), 소듐 데데실 설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동(SDS-PAGE)에 의해, 이어서 실버 스테이닝(2D-실버 스테인 II Daiichi Kit, Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan)하여 Mv 약 97 kdal HLGP 단백질 밴드를 구체화한 후, 수집한다. 수집된 HLGP를 25mM β-글리세로 포스페이트, 0.2mM DTT, 0.3mM EDTA, 200mM NaCl, pH 7.0 완충액(완충액 C)로 투석한 후, 사용할 때까지 얼음에서 보관한다.

HLGP 효소 활성 측정:

A) HLGP 활성화: HLGPb 의 HLGPa로의 전환

HLGP 효소 활성을 측정하기 위해 앞서 효소를 하기과 같이 포스포릴라아제 키나아제를 사용하는 HLGP 포스포릴화에 의해, 이.콜라이 스트레인 XL-1 블루로서 발현되는 비활성 형태(HLGPb로 나타냄)로부터 활성 형태(HLGPa 로 나타냄)로 전환시킨다:

부동화된 포스포릴라아제 키나아제를 사용한 HLGPb반응

포스포릴라아제 키나아제(Sigma Chemical Company, St. Louis, MO)를 제조자의 지시에 따라 Affi-겔 10(BioRad Corp., Melville, NY)상에서 부동화시킨다. 간단하게 포스포릴라아제 키나아제 효소(10mg)를 pH 7.4 에서 2.5mL 100mM HEPES 및 80 mM CaCl₂ 에서 세척된 Affi-겔 비드 (1mL)과 함께 4°C에서 4시간 동안 배양한다.

Affi-겔 비드를 동일한 완충액으로 1회 세척한 후, pH 8.0 에서 50mM HEPES 및 1M 글리신 메틸 에스테르를 사용하여 실온에서 1시간 동안 블록킹시킨다. 블록킹 완충액을 제거하고, 보관을 위해 50mM HEPES (pH 7.4), 1 mM β-머캅토에탄올 및 0.2% Na₂S₂O₃로 대체한다. HLGPb 를 HLGPa로 전환시키는 데 사용하기에 앞서, Affi-겔 부동화 포스포릴라아제 키나아제 비드를 키나아제 반응을 수행하는 데 사용하는, pH 7.8의 25mM β-글리세로포스페이트, 0.3mM DTT, 및 0.3 mM EDTA로 구성된 완충액(키나아제 분석 완충액)에서 세척하므로서 평형화시킨다.

상기한 5'-AMP-세파로오스 크로마토그래피로부터 수득된 부분적으로 정제된, 비활성 HLGPb를 키나아제 분석 완충액을 사용하여 1:10으로 희석한 후, Affi-겔 비드상에서 부동화시킨 상기한 포스포릴라아제 키나아제 효소와 혼합시킨다. NaATP를 5mM로 가하고, MgCl₂를 6mM로 가한다. 수득된 혼합물을 25°C에서 30-60 분 동안 서서히 혼합한다. 샘플을 비드로부터 제거하고, HLGPa로의 전환에 의한 HLGPb의 활성화 백분율을 3.3mM AMP의 존재 및 부재하에 HLGP효소 활성을 측정하여 평가한다. HLGPa효소 활성화에 기인한 총 HLGP 효소 활성(AMP 비의존성)의 백분율을 하기과 같이 측정한다:

HLGP_a로서의 총 HLGP % = (HLGP 활성-AMP)/(HLGP 활성 + AMP)

(B) HLGP_a 활성 분석:

본 발명의 화합물의 혈당 저하 활성(또한 그밖의 상기한 바와 같은 질환/질병 치료/예방 활성)을 하기한 2가지 방법 중 하나에 의해 글리코겐 포스포릴라아제 (GPa)의 활성화 형태의 활성화에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 평가하여 간접적으로 측정한다: 글리코겐으로부터 글루코오스-1-포스페이트의 제조를 모니터 하는 정방향에서, 또는 무기 포스페이트의 유리에 의한 글루코오스-1-포스페이트로부터의 글리코겐 합성을 측정하는 역 반응에 의해 평가한다. 모든 반응은 96-웰 마이크로 타이터 플레이트에서 3회 수행하고, 반응 생성물의 형성에 기인한 흡광도의 변화를 타이터텍 마이크로플레이트 스택커(Titertech Microplate Stacker, ICN Biomedical Co 제, Huntsville, Alabama)에 연결된 MCC/340 MKII 엘리사 판독시(Lab Systems, Finland)하에 특정화된 파장에서 측정한다.

진행 방향에서 HLGPa 효소 활성을 측정하기 위하여 글리코겐으로부터 글루코오스-1-포스페이트의 제조를 다중 효소 결합된 문헌[Pesce, M.A., Bodourian, S.H., Harris, R.C. 및 Nicholson, J.F.(1977) Clinical Chemistry 23, 1711-1717]에 기재된 방법을 하기과 같이 변형시켜 모니터한다: 1~100 μg 포스포릴라아제 a, 10 단위 포스포글루코유타아제 및 15 단위 글루코오스-6-포스페이트 디하이드로지나제(Boehringer Mannheim Bichemicals, Indianapolis, IN)를 완충액 A(하기한)에서 1 mL 로 희석시킨다. 완충액 A은 pH 7.2이고, 50 mM HEPES, 100mM KCl, 2.5mM에틸렌글리콜테트라아세트산(EGTA), 2.5 mM MgCl₂, 3.5 mM KH₂PO₄ 및 0.5 mM 디티오프레이트를 함유한다. 20 μl의 스톱 용액을 0.47 mg/mL 글리코겐, 9.4 mM 글루코오스, 0.63 mM 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트의 산화된 형태(NADP⁺)를 함유하는 80μl 완충액

A에 가한다. 시험할 화합물을 효소를 첨가하기에 앞서 14% 디메틸설폭시드(DMSO)중의 5 μ 용액으로서 가한다. 저해제 부재하의 HLGPa 효소 활성의 기본 대사율을 5 μ 14% DMSO를 가하여 측정하고, HLGPa 효소 활성의 전체 저해율을 20 μ 50mM 양성 조절 시험 물질, 카페인을 가하여 수득한다. 반응을 340 nm 에서 산화 NADP+의 환원 NADPH로의 전환율을 측정하여 실온에서 수행한다.

역 방향으로의 HLGPa 효소 활성을 측정하기 위하여 -1-포스페이트의 글리코겐과 무기 포스페이트로의 전환율을 문헌(Engers 등, H.D., Shechosky, S. 및 Madsen, N.B.(1970), Can. J. Biochem. 48, 746-754)에 기재된 일반적 방법을 하기와 같이 변형하여 측정한다: 1~100 μ g HLGPa를 1mL완충액 B(하기한 바와 같음)로 희석시킨다. 완충액 B는 pH 7.2 이고, 50mM HEPES, 100mM KCl, 2.5 mM EGTA, 2.5 mM MgCl 및 0.5 mM 디티오프레이톨을 함유한다. 20 μ l의 스톱 용액을 1.25 mg/mL 글리코겐, 9.4 mM 글루코오스 및 0.63 mM 글루코오스-1-포스페이트를 함유하는 80 μ l 완충액 B에 가한다. 시험할 화합물을 효소를 첨가하기에 앞서 14% DMSO중의 5 μ 용액으로서 가한다. 첨가되는 저해제 부재하의 HLGPa 효소 활성의 기본 대사율을 5 μ 14% DMSO를 가하여 측정하고, HLGPa 효소 활성의 전체 저해율을 20 μ 50mM 카페인을 가하여 수득한다. 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 배양하고, 글루코오스-1-포스페이트로부터 유리된 무기 포스페이트를 문헌(Lazentta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S. 및 Canida, O.A., 1979, Anal. Biochem. 100, 95-97)에 기재된 일반적 방법을 하기와 같이 변형하여 측정한다: 1N 염산중의 150 μ l 10mg/mL 암모늄 몰리브데이트, 0.38 mg/mL 말라카이트 그린을 100 μ l 효소 혼합물에 가한다. 실온에서 20분 동안 배양후, 620 nm에서 흡광도를 측정한다.

본 발명의 화합물은 혈당 저해제로서 임상적 용도에 쉽게 적용된다. 본 발명의 화합물의 혈당 저하 활성은 수컷 ob/ob 마우스에서 시험 화합물을 사용하지 않은 비히클에 비해 글루코오스 수준을 감소시키는 시험 화합물의 양으로 측정할 수 있다. 시험은 이러한 시험 화합물에 대해 상기 마우스에서 생체내 혈장 글루코오스 농도에 감소에 대한 근사한 최소 유효 투여량 (MED)치의 측정을 가능하게 한다.

혈액중의 글루코오스의 농도는 당뇨병 장애의 진단에 밀접하게 관련되므로, 이러한 화합물은 그의 혈당 저하 작용에 의해 당뇨병 장애를 예방, 저지 및/또는 퇴보시킨다.

5-8 주령 수컷 C57BL/6J-ob/ob 마우스(Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME로 부터 입수한다)를 표준 동물 취급 실시하에 우리당 5마리를 수용한다. 1 주간 환경에 순응시킨 후, 동물들의 체중을 측정하고, 임의의 처리전에 안구 출혈을 통해 25 μ l의 혈액을 수집한다. 혈액 샘플을 0.025% 소듐 헤파린을 함유하는 염수로 1:5로 희석시키고, 대사 산물 분석을 위해 얼음상에 유지시킨다. 동물들을 치료군으로 분류하여 각 군은 혈장 글루코오스 농도에 대한 유사한 평균을 갖는다. 군분류후, 동물들을(1) pH를 조절하지 않은 물중의 0.25% 중량/용액 메틸 셀룰로오스; 또는 (2) pH를 조절하지 않은 0.1% 식염수중의 0.1% 플루로닉[®] P10 블록 공중합체 계면활성제(BASF Corporation, Parsippany, NJ)로 구성된 비히클을 사용하여 4일 동안 매일 경구 투여 한다. 5일째에, 동물들의 체중을 재측정한 후, 시험 화합물 또는 비히클 단독으로 경구 투여한다. 모든 약물은(1)pH를 조절하지 않은 물중의 0.25% 중량/용액 메틸 셀룰로오스; 또는 (2)pH를 조절하지 않은 0.1% 식염수중의 10% DMSO/0.1% 플루로닉[®] P105 블록 공중합체 계면활성제(BASF Corporation, Parsippany, NJ)로 구성된 비히클을 사용하여 4일 동안 매일 경구 투여 한다. 5일째에, 동물들의 체중을 재측정한 후, 시험 화합물 또는 비히클 단독으로 경구 투여한다. 모든 약물은(1)pH를 조절하지 않은 물중의 0.25% 중량/용액 메틸 셀룰로오스; 또는 (2)pH를 조절하지 않은 0.1% 식염수중의 10% DMSO/0.1% 플루로닉[®] P105 블록 공중합체 계면활성제(BASF Corporation, Parsippany, NJ)로 구성된 비히클을 사용하여 4일 동안 매일 경구 투여 한다. 5일째에, 동물들의 체중을 재측정한 후, 시험 화합물 또는 비히클 단독으로 경구 투여한다. 모든 약물은(1)pH를 조절하지 않은 물중의 0.25% 중량/용액 메틸 셀룰로오스; 또는 (2)pH를 조절하지 않은 0.1% 식염수중의 10% DMSO/0.1% 플루로닉[®] P105 블록 공중합체 계면활성제(BASF Corporation, Parsippany, NJ)로 구성된 비히클을 사용하여 4일 동안 매일 경구 투여 한다.

혈장 글루코오스(mg/dL)=샘플치 × 5 × 1.784=8.92 × 샘플치

(상기식에서,

5는 희석인자이고,

1.784는 혈장 적혈구 용적 조정(적혈구 용적을 44%로 가정) 이다.

비히클을 투여한 동물들은 거의 과혈당 글루코오스 수준(예: 250 mg/dL 이상)을 실질적으로 불변으로 유지하고, 적당한 투여량의 시험 화합물로 처리한 동물들은 상당히 강화된 글루코오스 수준을 갖는다. 시험 화합물의 혈당 강하 활성을 5 일째에 시험 화합물군과 비히클 처리군간의 평균 혈장 글루코오스 농도의 통계적 분석(비결합된 t-시험: unpaired t-test)으로 측정한다. 상기한 분석을 혈장 글루코오스 농도의 생체내 감소에 대한 근사한 최소 유효 투여량(MED)의 측정을 사용하는 시험 화합물의 투여량 범위를 사용하여 수행한다.

본 발명의 화합물은 과인슐린 혈증 개선제, 트리글리세리드 저해제 및 콜레스테롤 저해제로서 임상적 용도에 용이하게 적용된다. 이러한 활성을 수컷 ob/ob 마우스에서 시험 화합물을 사용하지 않은 대조 비히클에 대한 인슐린, 트리글리세리드 또는 콜레스테롤 수준을 감소 시키는 시험 화합물의 양에 의해 측정할 수 있다.

혈액중의 콜레스테롤 농도는 심혈관, 대뇌 혈관 또는 주변부 혈관 장애의 진단에 밀접하게 관련되므로, 본 발명 화합물은 그의 콜레스테롤 저하 작용에 의하여 아테롬성 경화증을 예방, 저지 및/또는 퇴보시킨다.

혈액중의 인슐린 농도는 혈관 세포 성장의 촉진 및 증가된 신장 나트륨 보유,(또한, 예를 들면, 글루코오스 활용의 촉진과 같은 그밖의 작용)에 관련되고, 이러한 작용은 고혈압의 요인으로 알려져 있으므로, 본 발명의 화합물은 그의 인슐린 저해 작용에 기인하여 고혈압을 예방, 저지 및/또는 퇴보시킨다.

혈액중의 트리글리세리드의 농도는 혈액 지질의 전체적인 수준에 기여하므로, 본 발명의 화합물은 그의 트리글리세리드 저하 활성에 기인하여 과지질혈증을 예방, 저지 및/또는 퇴보시킨다.

5-8 주령 수컷 C57BL/6J-ob/ob 마우스(Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME로 부터 입수한다)를 표준 동물 취급 실시하에서 우리당 5마리 수용하고, 표준 설치류 사료를 공급한다. 1 주의 순응 기간 후, 동물의 체중을 측정하고, 임의의 처리 전에 안구 출혈을 통하여 25 μ l 혈액을 수집한다. 혈액 샘플을 즉시 0.025% 소듐 헤파린을 함유하는 염수로 1:5 로 희석시키고, 혈장 글루코오스 분석을 위해 얼음상에 유지시킨다. 각 군이 혈장 글루코오스 농도의 유사한 평균을 갖도록 동물들을 치료군으로 분류한다. 시험할 화합물을 (1) pH를 조절하지 않은 0.1% 식염수중의 10% DMSO/0.1% 플루로닉[®] P105 블록 공중합체 계면활성제(BASF Corporation, Parsippany, NJ) 또는 (2) pH를 조절하지 않은 물중의 0.25% 중량/용액 메틸 셀룰로오스(BASF Corporation, Parsippany, NJ)로 구성된 비히클을 사용하여 4일 동안 매일 경구 투여 한다.

오스를 사용하여 경구 위관 영양법으로 투여한다. 1일 1회 투여(s.i.d.) 또는 1일 2회 투여(b.i.d.)를 1~15일 동안 유지한다. 대조군의 마우스는 pH를 조절하지 않은 식염수 중의 10% DMSO/0.1% 플루로닉® P105 또는 pH를 조절하지 않은 물중의 0.25% 중량/용량 메틸셀룰로오스만을 수용한다.

최종 투용량을 투여하고, 3시간 후에 동물을 참수시키고, 3.6 mg 1:1 중량/중량 소듐 플루오라이드 : 포타슘 옥살레이트 혼합물을 함유하는 0.5mL 혈청 분리기 튜브로 몸통으로부터 혈액을 수집한다. 새로 수집한 샘플을 실온, 10,000×g에서 2분 동안 원심 분리시키고, 혈청 상등액을 옮기고, pH를 조절하지 않은 0.1% 염수중의 1 TIU/ml 아프로티닌 용액을 사용하여 1:1 용량/용량으로 희석시킨다.

희석된 혈청 샘플을 분석까지 -80°C에서 보관한다. 해빙되고, 희석된 혈청 샘플을 인슐린, 트리글리세리드, 및 콜레스테롤 수준에 대해 분석한다. 혈청 인슐린 농도를 이퀴트 리아 인슐린 키트(Equate® RIA INSULIN KIT, 2중 항체 방법; 제조자에 의해 구체화됨, Binax, South Portland, ME)를 사용하여 측정한다. 내부 분석 계수 편차는 10% 이하이다. 혈청 트리글리세리드는 A-Gent™ 트리글리세리드 시험 시약 시스템(Abbott Laboratories, Irving, TX)를 사용하는 Abbott VP™ 및 VP Super Sytem® 자동 분석기(Abbott Laboratories, Irving, TX)를 사용하여 측정한다(리파아제-결합된 효소법; Sampson 등, Clinical Chemistry 21, 1983(1975)방법의 변형). 혈청 총 콜레스테롤 수준을 Abbott VP 및 VP Super Sytem® 자동 분석기(Abbott Laboratories, Irving, TX), 및 100 및 300 mg/dL 표준물을 사용하는 A-Gent™ 콜레스테롤 시험 시약 시스템으로 측정한다(콜레스테롤 에스테라아제-결합된 효소법; Allain 등, Clinical Chemistry 20, 470, 1974, 방법의 변형). 혈청 인슐린, 트리글리세리드, 및 총 콜레스테롤 수준을 하기식으로 계산한다.

혈청 인슐린(μ U/mL)=샘플치 \times 2

혈청 트리글리세리드(mg/dL)=샘플치 \times 2

혈청 총 콜레스테롤(mg/dL)=샘플치 \times 2

(상기식에서, 2는 희석 인자이다).

비히클을 투여한 동물은 실질적으로 불변인 상승된 혈청 인슐린(예를 들면, 225 μ U/mL), 혈청 트리글리세리드(예를 들면, 225 mg/dL), 및 혈청 총 콜레스테롤(예를 들면, 160 mg/dL)수준을 유지하나, 본 발명의 시험화합물로 처리한 동물은 일반적으로 감소된 혈청 인슐린, 트리글리세리드, 및 총 콜레스테롤 수준을 나타낸다. 시험 화합물의 혈청 인슐린, 트리글리세리드, 및 총 콜레스테롤 저하 활성을 시험 화합물군 및 비히클 처리된 대조군간의 평균 혈청 인슐린, 트리글리세리드, 또는 총 콜레스테롤 농도의 통계적 분석(비결합된 t-시험)으로 측정한다.

본 발명의 화합물의 심장 조직에 대한 손상 방지를 제공하는 활성은 문헌(Butwell 등, Am.J.Physiol., 264, H1884-H1889, 1993 및 Allard 등, Am. J. Physiol., 1994, 267, H66-H74)에 나타난 방법을 따라 시험관내 시험할 수 있다. 동용량으로 분리된 래트 심장 제법을 사용하여, 필수적으로는 상기한 참고 문헌에 기재된 바와 같이 실험을 수행한다. 보통의 수컷 스프라귀-다우리 래트, 수컷 스프라귀-다우리 래트를 대 동맥을 배당하여 경동맥 비대증을 갖도록 처리하고, 급성 당뇨병 수컷 BB/W 래트, 또는 비당뇨병 BB/W 연령을 맞춘 대조군 래트를 헤파린(1000 u.i.p.), 이어서 펜토바르비탈(65 mg/kg, i.p.)로 미리 처리한다. 발의 조건 반사의 부재로서 깊게 마취시킨 후, 심장을 신속하게 절개하여 방냉된 염수에 둔다. 심장을 대 동맥을 통하여 2분내에 다시 관류시킨다. 압력 변환기에 연결된 고압 튜브가 장치된 좌심실의 라텍스 벌룬을 사용하여 심장 박동 및 심실 압력을 측정한다. 심장을 NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 1.2, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25, 글루코오스 11(mM)로 구성된 관류액을 사용하여 관류한다. 관류 장치는 심장 온도를 37°C로 유지시키기 위해 관류 튜브 주위의 워터 자켓 및 관류액에 사용되는 가열조로 정밀하게 온도 조절된다. 관류액의 산소투여는 소아과학의 중공 섬유 산소 투여기(Capiox, Terumo Corp., Tokyo, Japan)를 사용하여 심장 근위에서 즉시 제공된다. 심장을 관류 용액±시험화합물에 약 10분 이상 노출시키고, 이어서, 20분 동안 글로벌 허혈 및 60분 동안 시험 화합물의 부재하에 재관류시킨다. 대조 및 시험 화합물로 처리된 심장의 심장 박동을 하기 허혈증의 주기와 비교한다. 대조 및 시험 화합물로 처리한 심장의 좌심실 압력을 하기 국소 빈혈의 주기와 비교한다. 실험의 종료시에 심장을 관류시키고, 염색하여 하기한 바와 같이 위험이 있는 면적에 대한 경색 면적의 비(% IA/AAR)를 측정한다.

허혈성 발작으로부터 야기되는 심장 조직 손상에서의 본 발명의 화합물의 치료 효과는 본 명세서에 구체적으로 기재된 바와 같은 문헌(Liu 등, Circulation, Vol. 84, No.1, 1991.7.1)에 나타난 방법을 따라 생체내에서 입증할 수 있다. 생체내 분석 시험은 염수 비히클을 수용하는 대조군과 비교한 시험 화합물의 심장 보호를 시험한다. 배경 자료로서 단기간의 심근 허혈에 이은 관상 동맥 재관류는 그에 따른 심각한 심근 허혈로부터 심장을 보호함이 보고되어 있다(Murry 등, Circulation 74:1124-1136, 1986). 경색된 심근의 환원에 의해 나타난 바와 같이, 심근 허혈성으로 미리 처리된 모델 자체에서 연구된(Liu 등, Circulation 84:350-356, 1991)원상 그대로 마취된 토끼에게 정맥내 투여된 아데노신 수용체 길항제를 사용하여 약물학적으로 심장 보호를 유도할 수 있다. 생체 분석은 원상 그대로 마취된 토끼에 비경구적으로 투여하는 경우, 화합물이 약물학적으로 심장 보호를 유도하고, 즉, 심근 경색 정도를 감소시키는 지 여부를 시험한다. 본 발명의 화합물의 효과를 그 자체로 연구된(Liu 등, Circulation 84:350-356, 1991)원상 그대로 마취된 토끼내의 약물학적 심장 보호 유도를 나타내는 A1 아데노신 길항제, N6-1-(페닐-2R-이소프로필) 아데노신 (PIA)를 사용하는 미리 처리된 허혈증과 비교할 만 하다. 정확한 방법론은 하기에 기술한다.

외과: 뉴질랜드 백색 수컷 토끼(3-4 kg)를 소듐 펜토바르비탈(30mg/kg, i.v.)을 사용하여 마취시킨다. 복면 중간선 경관 절개를 통하여 기관 절개술을 수행하고, 토끼를 양압 통풍기를 사용하여 100% 산소를 사용하여 환기시킨다. 약물 투여를 위하여 좌경정맥에, 혈압 측정을 위하여 좌경동맥에 카테터를 위치시킨다. 심장을 좌측 개흉술로 노출시키고, 좌측 관상 동맥의 근위 지엽 주위에 스내어(00 실크)를 위치시킨다. 스내어를 꼭 조이고, 그 자리에서 클램핑하여 허혈증을 유발시킨다. 스내어를 풀러서 영향을 준 부위

를 재관류 시킨다. 심근 빈혈증을 국부 청색증으로 확인하고; 재관류를 반응성 충혈로서 확인한다.

프로토콜(Protocol): 동맥압 및 심장 박동이 30분 이상 안정하면 실험을 시작한다. 관상 동맥을 5분 동안 폐색한 후, 10 분 동안 재관류시켜 허혈증 선결 조건을 유발한다. 약물학적 선결 조건을 예를 들면, 추가의 차단전에 5분 및 10분에 걸쳐 시험 화합물을 2회 삼출시키거나, 아데노신 길항제 P1A(0.25 mg/kg)를 삼출시켜 유발한다. 연이은 허혈성 조건, 약물학적 조건 또는 비조절(비조절된 비히클 대조군) 동맥을 30 분 동안 폐색한 후, 2시간 동안 재관류시켜 심근 경색을 유발시킨다. 시험 화합물 및 P1A를 염수 또는 그 밖의 적당한 비히클내에 용해시키고, 각각 1~5 ml/kg 전달한다.

염색(Staining)(Liu 등, Circulation 84:350-356, 1991): 2시간 재관류 기간의 종료시에 심장을 신속하게 제거하고, 랑겐도르프 장치에 걸고, 1분 동안 통상적인 식염수를 흐르게 하고, 체온(38°C)으로 가온한다. 스내어로서 사용하는 실크 수처(suture)를 꼭 조여 동맥을 재폐쇄하게, 0.5% 형광 입자(1~10 μ m)의 현탁액을 관류액과 함께 삼출시켜 위험이 있는 지역(비형광 심실)을 제외한 모든 심근을 염색한다. 심장을 신속하게 동결시키고, -20°C에서 밤새 보관한다. 다음날, 심장을 2mm 슬라이스로 절단하고, 1% 트리페닐 테트라졸리움 클로라이드(TTC)로 염색한다. TTC는 살아있는 조직과 반응하므로, 이 염색은 살아있는 조직(적색 염색됨) 및 죽은 조직(비염색된 경색 조직)을 차별화한다. 경색된 지역(염색되지 않음) 및 위험이 있는 지역(비형광 입자)를 미리 검증된 형상 분석기를 사용하여 좌심실의 각 슬라이스에 대해 계산한다. 심장간의 위험이 있는 지역에서의 차이에 대한 허혈성 손상을 표준화하기 위하여 데이터를 경색 지역 대 위험 지역의 비(% IA/AAR)로 표현한다. 모든 데이터는 평균치±SEM으로서 표현하고, 단일 인자 ANOVA 또는 비결합된 t-시험을 사용하여 통계적으로 비교한다. 중요성은 p0.05로서 간주한다.

본 발명의 화합물의 투여는 본 발명의 화합물을 간 및/또는 심장 조직으로 우세하게 전달하는 임의의 방법을 사용할 수 있다. 이러한 방법은 경구적, 비경구적, 삽입지장내로 투여할 수 있다. 일반적으로 본 발명의 화합물은 1회(예를 들면, 1일 1회)또는 수회 투여량으로 투여한다.

그러나, 투여하는 화합물의 양 및 시기는 치료되는 구체적인 질환/질병, 치료되어야 할 대상, 통증의 심각성, 투여의 방식 및 처방하는 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 따라서, 환자와 환자의 다양성으로 인해, 하기한 투여량은 가이드라인 이고, 의사들은 활성(예를 들면, 글루코오스 저하 활성)을 수득하기 위해 환자에게 적절하다고 여겨지는 약물의 투여량을 조절할 수 있다. 요구되는 활성의 정도를 고려하여 의사들은 출발수준, 그밖의 위험(심장 판막)요인, 선제하는 질환의 존재, 및 환자의 연령 및 환자의 의욕과 같은 다양한 인자를 조절해야만 한다.

일반적으로 본 발명의 활성, 예를 들면, 본 발명의 화합물의 혈액 글루코오스, 트리글리세리드, 및 콜레스테롤 저하 활성 및 과인슐린 혈증을 역전시키는 활성을 위한 유효한 투여량은 0.005~50 mg/kg/일, 바람직하게는 0.01~25 mg/kg/일 이고, 가장 바람직하게는 0.1~15 mg/kg/일이다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 경구적으로 투여하나, 예를 들면, 경구 투여가 즉각적인 목적에 비적절하거나 환자가 약물을 섭취할 수 없는 경우, 비경구적 투여(예를 들면, 정맥내, 근육내, 피하 또는 척수내)를 사용할 수도 있다. 국소적 투여는 예를 들면, 환자가 위장 장애로 고통받는 경우, 또는 조직 또는 기관의 표면에 의약이 가장 잘 적용된다고 적용하는 의사에 의해 판단되는 때와 같은 경우에 필요로 될 수도 있다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 1 이상의 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용가능한 비히클 또는 희석제를 함께 함유하는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물을 개별적으로 또는 통상적인 경구, 비경구 또는 경피적 투여 형태와 함께 투여할 수 있다.

약학적 조성물의 경구 투여는 용액, 현탁액, 정제, 필, 캡슐, 분말 등의 형태를 취할 수 있다. 소동 시트레이트, 칼슘 카보네이트 및 칼슘 포스페이트와 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제를 전분, 바람직하게는 감자 또는 타피오카 전분, 및 특정한 컴플렉스 실리케이트와 같은 다양한 붕괴제를 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용한다. 추가로, 마그네슘 스테아레이트, 소동라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 윤활제는 정제화 용으로 종종 매우 유용하다. 유사한 형태의 고체 조성물을 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용하고; 이러한 점에서 바람직한 물질은 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리메틸렌 글리콜을 들 수 있다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 경구 투여에 요구되는 경우, 본 발명의 화합물을 다양한 감미제, 향미제, 착색제, 유화제 및/또는 현탁제, 뿐만 아니라 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 그의 조합물과 같은 희석제를 사용하여 결합시킬 수 있다.

비경구 투여의 목적은 호마유 또는 낙화생유, 또는 수성 프로필렌 글리콜 용액을 상응하는 수용성 염의 멸균 수용액을 사용할 수 있다. 이러한 수용액은 필요하다면, 적당히 완충시킬 수 있고, 필요하다면, 액체 희석제를 충분한 염수 또는 글루코오스를 사용하여 먼저 등장성으로 할 수 있다. 이러한 수용액은 특히 정맥내, 근육내, 피하 및 복막 조직내 주사용으로 적당하다. 이 점에서 당분야의 숙련자에게 공지된 표준 기술에 의해 멸균 수성 매질을 전부 용이하게 수득가능하다.

경피적(예를 들면, 국소적)투여용으로, 희석 멸균, 수성 또는 부분적 수용액(통상적으로 약 0.1%~5% 농도), 또는 상기한 비경구 용액과 유사한 용도로 제조된다.

일정량의 활성 성분을 사용하여 다양한 약학적 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 당분야의 숙련자에게 이러한 설명의 점에서 명확할 것이다. 예를 들면, 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th, 1975)을 참조한다.

본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 0.1%~95%, 바람직하게는 1~70%를 함유할 수 있다. 어떤 경우에도 투여될 제제 또는 조성물은 치료될 대상의 질환/질병, 예를 들면, 글리코겐 포스포릴라제의 존재성 질환/질병을 치료하는 데 유효한 양의 본 발명에 따른 화합물을 함유할 것이다.

[실시에 1~99 및 166~172의 일반적 실험 절차]

NMR 스펙트럼을 약 23°C에서 양성자에 대해 300MHz 및 탄소핵에 대해 75.4 MHz에서 배리언 XL-300(Varian

Co., Palo Alto, California) 또는 브루커 AM-300 분광기(Bruker Co., Billerica, Massachusetts) 상에서 기록했다. 화학적 쉬프트를 트리메틸실란으로부터 아래쪽으로 ppm으로 나타낸다. 교환가능한 것으로 나타나는 공명은 샘플을 동일한 용매중에서 D₂O 수방울을 사용하여 흔든 경우 별도의 NMR 실험에서 나타나지 않았다. FAB-MS 스펙트럼은 3:1 디티오트레이톨/디티오에리트리로 구성된 액체 매트릭스를 사용하는 VG70-2505 분광기(V4 analytical LTD., Wythanshaw, Manchester, U.K.) 상에서 취득했다. 열분무 MS(TSPMS)를 암모니아 이온화를 사용하는 피손 Trio-1000 분광기(Fisons Co., Valencia, California) 상에서 취득했다. 화학적 이온화 매스 스펙트럼을 휴렛 팩커드 5989 장치(Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California)(암모니아 이온화, PBMS)에서 취득했다. 염소 또는 브롬 함유 이온의 세기가 기재된 경우, 기대 되는 세기비가 관측되었고(³⁵Cl/³⁷Cl 함유 이온에 대해 대략 3:1 및 ⁷⁹Br/⁸¹Br-함유 이온에 대해 1:1), 단지 낮은 중량 이온의 세기만이 취득 된다.

HPLC 를 지시된 아세토니트릴 및 수성 pH 2.1(H₃PO₄) 0.1MKH₂PO₄의 혼합물을 각각 1.5mL/분으로 공급하는 2-펌프/혼합기 시스템으로 이소크래티컬하게 용리시키는 250×4.6mm 라이닌 마이크로솅(Rainin Microsorb)C-18칼럼(Rainin Co. Woburn, Massachusetts) 상에서 214nm 검출기를 사용하여 수행한다.

샘플을 아세토니트릴 및 pH7.0의 포스페이트 완충액(Na₂HPO₄ 및 KH₂PO₄ 각각 0.025 M)의 1:1 혼합물로 주사 시켰다. 백분율 순도는 통상적으로 10~15 분 동작에 걸친 총 적분면적의 백분율을 의미한다. 용점을 교정하지 않고, 벤조산의 용점 120.5~122°C, p-클로로벤조산의 용점 237.5~240.5°C(Aldrich 99+%등급)이 취득되는 부치(Buchi) 510 용점 장치(Buchi Laboratorums-Technik Ag., Flawil, Switzerland)에서 측정했다. 칼럼 크로마토그래피를 저질소압하에 유리 칼럼에서 아미콘 실리카겔(30µm, 60A 세공크기)(Amicon D Vision, W.R. Grace Co., Beverly, Mass)를 사용하여 수행했다. 달리 특정되지 않는 한, 시약은 시판 입수가능한 한 것을 사용했다. 반응 용매로서 사용하는 디메틸포름아미드, 2-프로판올, 테트라하이드로퓨란 및 디틀로로메탄은 우수 등급을 사용한다(Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin 공급). 미세 분석은 슈바르츠코프 실험실(Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY)에서 수행했다. 농축된 및 공증발된 용어는 조 온도 45°C 미만에서 회전 증발기상의 물 감압하에서 용매의 제거를 의미한다. 0~20°C 또는 0~25°C에서 수행하는 반응은 수시간에 걸쳐 실온으로 가온된 절연된 냉각조에서 용기를 초기 냉각화하면서 수행했다. 약어 min 및 h는 각각 분 및 시간을 의미한다.

방법 A(DEC를 사용하는 펩티드 커플링)

디클로로메탄(다른 용매가 특정되지 않는 한)중의 0.1~0.7M 1차 아민(1당량, 1차 아민 하이드로클로라이드 또는 HCl 당량당 1.0~1.3 당량 트리메틸아민)용액을 25°C에서 0.95~1.2 당량의 특정 카복실산, 1.2~1.8 당량의 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(통상적으로 카복실산에 대하여 1.5 당량), 및 0.95~1.2 당량(카복실산에 대한 몰비에 해당함) 1-(3-디메틸아미노프로필)3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC)를 사용하여 차례로 처리하고, 혼합물을 14~20 시간 교반한다(하기 주 1 참조). 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1 또는 2 N NaOH를 사용하여 2~3회, 1 또는 2N HCl로 2~3회(주2) 희석시키고, 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 취득된 조생성물을 농축시키고, 특정한 용매를 사용하여 특정된 바와 같이 실리카상에서 크로마토그래피에 의해 정제하고, 분쇄, 또는 재결정한다. 정제된 생성물을 RP-HPLC로 분석했고, 달리 지시되지 않는 한 순도 95% 이상임을 나타낸다. 0~25°C에서 수행한 반응을 수시간에 걸쳐 실온으로 가온한 절연 냉각조내의 용기의 초기 냉각화를 사용하여 수행했다.

주 1 : 보다 큰 정도로 커플링(50 mL 용매)할 때에 혼합물을 농축시켰고, 잔류물을 에틸 아세테이트중에서 용해시켰다.

주2 : 생성물이 이온화가능한 아민 작용기를 함유하는 경우, 산 세척을 생략했다. 방법 A를 사용한 것의 예외는 통상적으로 하기한 방법 A의 문단중에서(하기 적절한 위치에) 개별적으로 기재된다.

[실시에 1]

(2S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르

방법 A(0~25°C)따라 L-페닐알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(77.0 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(77mmol)을 결합시키고, 생성물을 10 및 20% 에틸 아세테이트-헥산으로 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 회색 고체로서 표제 화합물을 취득하였다.(22.12 g, 81%); 용점 156~157°C; HPLC (60/40) 9.5 분(98%); PBMS 357/359(MH+, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.40 (br, 1H), 7.60 (d, 1H, J = ca 1 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.3 - 7.2 (m, 4H), 7.13 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.11 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.26 (m, 2H);

C₁₉H₁₇ClN₂O₃ 에 대한 계산치: C, 63.96; H, 4.80; N, 7.85.

실측치: C, 64.24; H, 4.84; N, 8.02.

[실시에 2]

[2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산]

0~5°C의 THF(140 ml)중의 (2S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르(21.47 g, 60mmol)의 용액에 수성 2M LiOH (33.10ml)를 가했다. 0.5 시간 후, 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 6N HCl을 사용하여 pH 1~2로 산성화시키고, 농축 건조시키고, 고체를 수세한 후, 무색 고체

(18.78 g, 91%)를 수득하였다: 융점 248~255°C; HPLC (60/40) 5.21 분 (98%); TSPMS 343/345(MH+, 100%).

(MH+, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.85 (br, 1H), 11.75 (d, 1H, J = <1 Hz), 8.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 - 7.14 (m, 7H), 4.65 (m, 1H), 3.20 (A of AB, 1H, J = 4.5, 13.9 Hz), 3.07 (B of AB, 1H, J = 10.8, 13.8 Hz);

C₁₈H₁₅ClN₂O₃ 에 대한 계산치: C, 63.07; H, 4.41; N, 8.17.

실측치: C, 62.90; H, 4.60; N, 8.04.

[실시예 3]

[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르]

하기 절차를 대체 하면서 방법 A에 따라 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(50mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(50mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(250ml), 헥산(50ml) 및 1 N NaOH(50ml)중에서 교반하고, 현탁액을 여과했다. 고체를 1N NaOH, 1N HCl, 물, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켰다: 수율 11.5 g, 86%; 융점 252~254°C(분해);

11.5 g, 86%; 융점 252~254°C(분해);

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.87 (br, 1H), 9.05 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 2.0, 8.7 Hz), 4.05 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.91 (s, 3H);

C₁₂H₁₁ClN₂O₃ 에 대한 계산치: C, 54.05; H, 4.16; N, 10.50.

실측치: C, 54.11; H, 4.23; N, 10.56.

[실시예 4]

[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-아세트산]

THF(100ml) 중의 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르(8.0 g, 30mmol)의 현탁액에 1N NaOH(35ml)를 가하고, 수득된 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반했다. 용액을 6 N HCl(7 ml)로 산성화하고, 혼합물을 농축시키고, 고체를 물에서 현탁, 여과, 및 수세했다(7.42 g, 98%): HPLC (60/40) 2.89 분(100%)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (br, 1H), 11.85 (br, 1H), 8.95 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.14 (d, 1H, J = <2 Hz), 3.96 (d, 2H, J = 5.9 Hz)

C₁₁H₉N₂O₃Cl 에 대한 계산치: C, 52.29; H, 3.59; N, 11.09.

C, 52.26; H, 3.73; N, 11.20.

실측치: C, 52.26; H, 3.73; N, 11.20.

[실시예 5]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [2((3RS)-하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A에 따라 3-피롤리디놀(1.25 mmol) 및 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]아세트산(1.19 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시키고, 1시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과, 수득된 고체를 2N HCl, 2 N NaOH, 2N HCl로 연속적으로 세척하고, 건조시키고, 1:1 에테르/헥산으로 분쇄시키고, 건조하여 회색 고체를 수득하였다: 수율 280 mg, 73%; HPLC (60/40) 4.66분 (96%); PBMS 322/324 (MH+, 100%).

HPLC (60/40) 4.66 분 (96%); PBMS 322/324 (MH+, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.87 (br, 1H), 8.71 (q, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 3.1, 8.8 Hz), 7.16 (s, 1H), 5.07 (d, 0.5H, J = 3.6 Hz), 4.97 (d, 0.5H, J = 3.1 Hz), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 2.04 - 1.79 (m, 2H).

[실시예 6]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [2(시스-3.4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 용매 1:1 CH₂Cl₂/DMF)에 따라 (3R, 4S)-3, 4-디하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드(시스 또는 메조 이성질체, 1.79 mmol) 및 [5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]아미노]아세트산(0.85 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 10 ml EtOAc 및 10 ml 2N NaOH 로 희석시키고, 고체를 여과하고, 1N NaOH, EtOAc, 수성 1 N HCl, H₂O, 및 에테르로 연속적으로 세척했다. 이 세척 순서를 반복하고, 수득된 고체를 EtOAc 에서 현탁시키고, 1시간 동안 교반하고, 여과, 건조시켰다: 수율 252 mg, 88%; HPLC (60/40) 2.33 분 (93%); TSPMS 338/340 (MH+, 100%)

HPLC (60/40) 2.33 분 (93%); TSPMS 338/340 (MH+, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.03 (m, 3H), 3.68 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.23 (dd, 1H).

[실시예 7]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 용매 디메틸포름아מיד-디클로로메탄)에 따라 4-하이드록시피페리딘 (0.83 mmol) 및 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]아세트산(0.8 mmol)을 결합시켰다; 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 수성 2 N HCl로 교반하고, 수득된 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 수성 2N HCl, 수성 2N NaOH, 에테르로 연속적으로 세척하고, 건조시켰다: 수율 180 mg, 68%; TSPMS 336/338(MH+, 100%).

(MH+, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.84 (br, 1H), 8.68 (br, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.80 (br, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.38 (m, 1H).

[실시예 8]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-벤질-2-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 처음에는 산으로, 이어서 염기로 세척함)에 따라 라세믹 3-피롤리디놀(2.0 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(1mmol)을 결합시키고, 생성물을 0.5~16% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 발포체를 수득하였다: 수율 260 mg, 63%; HPLC (60/40) 100%, 3.86 분; PBMS 412/414(MH+, 100%).

C₂₂H₂₂ClN₃O₃ + 0.2 H₂O 에 대한 계산치: C, 63.60; H, 5.43; N, 10.11.

실측치: C, 63.90; H, 5.93; N, 10.11.

[실시예 9]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1-디에틸카바모일-2-페닐-에틸)아מיד]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(0~25°C에서 5일 동안)에 따라 디에틸아민(1.2 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(0.6mmol)을 결합시켰다: 조생성물을 1:1 클로로 포름/디클로로 메탄중에서 현탁시키고, 초음파 분해하고, 여과하여 고체를 제거하고, 농축시키고, 잔류물을 10,20 및 30% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 수율 14 mg, 6%; HPLC(60/40) 8.88분 (98%); PBMS 398/400(MH+, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.31 (br, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.28-7.18 (m, 7H), 6.87 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 5.26 (m, 1H), 3.6 (m, 1-1.5H), 3.2-2.9 (m, 4.5-5H), 1.07 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

C₂₂H₂₄ClN₃O₂ + 0.25 H₂O 에 대한 계산치: C, 65.66; H, 6.14; N, 10.44.

실측치: C, 65.61; H, 6.20; N, 10.11.

[실시예 10]

[4-{2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 4일, 처음에는 산으로, 이어서 염기로 추출함)에 따라 1-피페라진카르복실산-t-부틸 에스테르(1.2mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산(0.6 mmol)을 결합시키고, 조생성물을 30% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 무색 발포체를 수득하였다: 수율 290 mg, 95%; HPLC (70/30) 6.23 분(99%); PBMS

512/514(MHT, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.32 (br, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.3-7.15 (m, ca. 7H), 6.87 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 5.33 (m, 1H), 3.65 - 2.9 (m에 겹침, 9H), 2.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4$ 에 대한 계산치: C, 63.46; H, 6.11; N, 10.96.

실측치: C, 63.33; H, 5.97; N, 10.97.

[실시에 11]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산]

[1-벤질-2-(4-메틸아미노-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

디메틸아민 하이드로클로라이드(1.1 mmol), 소듐 아세테이트(2.1 mmol), 활성화 3A 부자체, 및 소듐 시아노보로하이드라이드(0.25 mmol)을 0°C에서 메탄올(2ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-벤질-2-(4-옥소-피페리딘-1-일)에틸]아미드(0.21 mmol)에 순서대로 가했다. 18시간후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 취해 수득된 용액을 2N NaOH 및 염수를 사용하여 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 농축시켰다. 생성물을 0.5% NH_4OH 를 함유하는 1~8% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 에테르로 분쇄시켰다: 수율 82%; HPLC(60/40) 2.79 분(98%); PBMS 439/441(MHT, 100%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.75 (br, 1H), 8.94 (d, 0.5H, $J = 8.8$ Hz), 8.90 (d, 0.5H), 7.71 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.31 - 7.20 (m, 6-7H), 7.17 (dd, 1H, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 5.15 (m, 1H), 4.22 (m, 0.5H), 4.08 (m, 0.5H), 3.96 (m, 0.5H), 3.85 (m, 0.5H), 3.2 - 2.9 (m, 4H), 2.78 (m, 0.5H), 2.72 (m, 0.5H), 2.25 (s, 1.5H), 2.24 (s, 1.5H), 1.75 (m, 2H), 1.3 - 0.8 (m, 2H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2 + 1.0 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 63.08; H, 6.40; N, 12.26.

실측치: C, 63.18; H, 6.16; N, 12.46.

[실시에 12]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산]

[1-벤질-2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응시간 48시간)에 따라 모르폴린(0.33 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(0.30 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키는 실리카겔상에서 크로마토그래피시켜 목적 분획을 농축시키고, 잔류물을 클로로포름 및 메탄올중에 용해시키고, 수득된 용액을 18시간 동안 대략 128mg디메틸아미노피리딘-폴리스티렌 수지(Fluka Chemical Co.)와 함께 교반하였다. 용액을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다: 수율 51%; HPLC (60/40) 5.92 분(98%); PBMS 412/414(MHT, 100%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.75 (br, 1H), 8.95 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 - 7.15 (m, 7H), 5.13 (m, 1H), 3.65-3.10 (m, 8H), 3.05 (m, 2H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3 + 0.33\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 63.23; H, 5.47; N, 10.06.

실측치: C, 63.28; H, 5.32; N, 10.10.

[실시에 13]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1-부틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 n-부틸 아민(0.66 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(0.60 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 클로로포름 및 메탄올 중에 용해시키고, 수득된 용액을 50 mg 디메틸아미노피리딘-폴리스티렌 수지(Fluka Chemical Co.)를 사용하여 교반시키고, 용액을 여과하고, 농축시키고, 고체를 에테르로 분쇄시켰다: 수율 83%; HPLC (60/40) 8.88 분(92%); 용점

192~193°C; TSPMS 398/400(MH+, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.71 (br, 1H), 8.70 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.10 (t, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 - 7.15 (m, 7H), 4.70 (m, 1H), 3.13-2.93 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz);

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: C, 66.41; H, 6.08; N, 10.56.

실측치: C, 66.15; H, 6.04; N, 10.52.

[실시에 14]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-벤질-2-옥소-2-(4-옥소-피페라딘-1-일)-에틸]-아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 4-피페리돈 모노하이드레이트(2.0 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(1.0 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수득된 용액을 2N NaOH 및 2 N HCl로 세척하고, 현탁액을 여과, 고체를 건조시켰다: 수율 111 mg, 26%; HPLC (60/40) 8.88 분(92%); PBMS 424/426(MH+, 100%); 융점 258~261°C; PBMS 424/426(MH+, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.75 (br, 1H), 9.03 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.4 - 7.15 (m, 7H), 5.20 (m, 1H, $J = 8.2$ Hz), 3.88 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.1 (m, 3H), 2.5 - 2.22 (m, 3H), 2.05 (m, 1H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3 + 0.75 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 63.16; H, 5.42; N, 9.61.

실측치: C, 63.11; H, 5.15; N, 9.53.

[실시에 15]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1-벤질-2-옥소-피롤리딘-1-일-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 140시간)에 따라 피롤리딘(0.35 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(0.31 mmol)을 결합시키고, 조생성물을 에테르로 분쇄시켰다: 수율 89mg, 71%; HPLC(70/30) 7.57분(98%); PBMS 396/398(MH+, 100/80%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2 + 0.33 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 65.75; H, 5.68; N, 10.48.

실측치: C, 65.56; H, 5.81; N, 10.44.

[실시에 16]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산{1-[(3-디메틸아미노-프로필)-메틸-카바모일]-2-페닐-에틸}-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 120시간)에 따라 N,N,N'-트리메틸-1,3-디아미노프로판(0.31 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(0.28mmol)을 결합시키고, 생성물을 0.5% 암모늄 하이드록시드를 함유하는 디클로로메탄 중의 1~8% 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다: 수율 86mg, 69%; HPLC (40/60) 7.57 분(99%); 융점 187~190.5°C; TSPMS 441/443(MH+, 100%).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2 + 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 64.71; H, 6.68; N, 12.58.

실측치: C, 64.73; H, 6.94; N, 12.86.

[실시에 17]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-(3-모르폴린-4-일-프로필카바모일)-2-페닐-에틸]아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 4-(3-아미노프로필)모르폴린 (0.34 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(0.30 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수득된 용액을 2N NaOH로 3회 세척하고, 염수로 1회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 1시간 동안 에테르하에서 교반하고, 고체를 여과하고, 건조시켰다: 수율 125 mg, 87%; HPLC(60/40) 2.85 분(98%); PBMS 469/471(MH+, 100/90%)

$C_{25}H_{29}ClN_4O_3 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 63.42; H, 6.28; N, 11.83.

실측치: C, 63.31; H, 6.57; N, 12.04.

[실시에 18]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응시간 60 시간, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 디메틸아민 하이드로클로라이드(0.96mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(0.90 mmol)을 결합시키고, 수득된 고체를 에테르로 분쇄시켰다: 수율 320mg, 99%; HPLC (60/40) 5.87 분(100%); 융점 224~225°C). PBMS 370/372(MH+), 100%).

샘플을 분석을 위해 고온 에틸 아세테이트로부터 재결정했다.(융점 224~225°C).

$C_{20}H_{20}ClN_3O_2 + 0.5 C_4H_8O_2$ 에 대한 계산치: C, 63.80; H, 5.84; N, 10.15.

실측치: C, 63.81; H, 5.80; N, 10.21.

[실시에 19]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [2-((3R,4R)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(디메틸-포름아미드 반응 용매)에 따라 (3R,4R)-3,4-디하이드록시피롤리딘(미합중국 특허 제 4634775호에 기재된 방법에 따라 비천연 타르타르산으로부터, 1.0 mmol) 및 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-아세트산(1.1 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 농축시키고, 20 ml 에틸 아세테이트 및 20 ml 2N NaOH로 희석시키고, 현탁액을 0.5시간 동안 교반하고, 여과, 수득된 고체를 2 N NaOH, 물, 1N HCl 및 에틸 아세테이트로 연속적으로 세척했다: 수율 77%; HPLC(40/60) 10.7 분(99%); TSPMS 338/340(MH+), 100%);

1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.84 (br, 1H, 교환), 8.72 (t, 1H, 교환), 7.72 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.16 (s, 1H), 5.26 (d, 1H, J = 4.4 Hz, 교환), 5.17 (d, 1H, J = 3.2 Hz, 교환), 4.04 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H, J = 4.0, 10.8 Hz), 3.42 - 3.28 (m, 3H);

$C_{15}H_{16}ClN_3O_4 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 52.64; H, 4.86; N, 12.28.

실측치: C, 52.61; H, 4.85; N, 12.23.

[실시에 20]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [2-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 용매 디메틸-포름아미드)에 따라 (3S,4S)-3,4-디하이드록시피롤리딘(미합중국 특허 제 4634775호에 기재된 방법에 따라 비천연 타르타르산으로부터, 1.0 mmol) 및 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-아세트산(1.0 mmol)을 결합시켰다: 반응물을 에틸 아세테이트 및 2 N NaOH로 희석시키고, 수득된 현탁액을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트, 물로 세척하고, 건조시켰다: 수율 135 mg, 40%; HPLC(40/60) 7.29 분(98%); TSPMS 338/340(MH+), 100%);

1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.1 (br, 1H), 8.86 (br, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 2, 8.8 Hz), 7.13 (s, 1H), 5.35 (br, 1H, D_2O 로 교환), 5.28 (br, 1H, D_2O 로 교환), 4.03 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.66 (dd, 1H, J = 4, 11 Hz), 3.4 - 3.2 (m, 3H).

$C_{15}H_{16}ClN_3O_4 + 1.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 49.39; H, 5.25; N, 11.52.

실측치: C, 49.50; H, 5.04; N, 11.27.

[실시에 21]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-벤질-2-(4-메톡시메톡시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A에 따라 4-메톡시메톡시-피페리딘(1.0mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(1.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1:1 에틸 아세테이트 헥산으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다: 수율 241 mg, 50%; HPLC(60/40) 7.67 분(94%); PBMS 470/472(MH+), 100%).

$C_{25}H_{28}ClN_3O_4$ 에 대한 계산치: C, 63.89; H, 6.01; N, 8.94.

실측치: C, 63.91; H, 6.00; N, 8.95.

[실시예 22]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-페닐-1-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일카바모일)-에틸]-아미드]

방법 A에 따라 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(1.0 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(1.0 mmol)을 결합시켰다. 수득된 황색 발포체를 디클로로메탄중에 용해시키고, 수득된 용액을 디옥산중의 0.20 ml 4N HCl로 처리했다. 형성된 침전 물을 여과, 디클로로메탄으로 세척, 건조시켰다: 수율 220 mg, 42%; HPLC(60/40) 3.19분(96%); PBMS 481/483(MH⁺, 100%).

$C_{27}H_{33}ClN_4O_2 + HCl + 1.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 59.56; H, 6.85; N, 10.29.

실측치: C, 59.30; H, 6.90; N, 10.22.

[실시예 23]

[(1-{2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-피롤리딘-(3RS)-일카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A에 따라 라세믹 피롤리딘-3-카바산 t-부틸 에스테르(1.0 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(1.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1:1 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다: 수율 302 mg, 59%; PBMS 511/513(MH⁺, 100%).

$C_{27}H_{31}ClN_4O_4$ 에 대한 계산치: C, 63.46; H, 6.11; N, 10.96.

실측치: C, 63.32; H, 6.26; N, 10.89.

[실시예 24]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-아미드]

방법 A에 따라 모르폴린(1.0mmol) 및 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-아세트산(1.0 mmol)을 결합시켰다. 수득된 고체를 에테르내에서 현탁시키고, 여과, 건조시켜 베이지색 고체를 수득했다: 수율 264 mg, 71%; HPLC(60/40) 3.28분(100%); TSPMS 322/324(MH⁺, 100%).

322/324(MH⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.85 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.16 (s, 1H), 4.17 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.65-3.45 (m, 8H).

$C_{15}H_{16}ClN_3O_3 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 55.22; H, 5.10; N, 12.88.

실측치: C, 55.22; H, 5.08; N, 12.82.

[실시예 25]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-아미드]

방법 A에 따라 메톡시메틸아민 하이드로클로라이드(1.0 mmol) 및 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-아세트산(1.0 mmol)을 결합시켰다. 수득된 고체를 에테르 중에서 현탁시키고, 여과, 건조시켰다: 수율 158 mg, 53%; PBMS 296/298(MH⁺, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.77 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (dd, 1H, $J = 2.0, 8.7$ Hz), 7.16 (s, 1H), 4.22 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.14 (s, 3H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 에 대한 계산치: C, 52.80; H, 4.77; N, 14.21.

실측치: C, 52.51; H, 4.82; N, 14.01.

[실시예 26]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-벤질-2-(4-디메틸아미노 - 피페리딘 -1-일) -2 -옥소-에틸]-아미드]

방법 A 에 따라 4-디메틸아미노 피페리딘(1.0 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(1.0 mmol)을 결합시켰다. 잔류물을 0.5% 암모늄 하이드록시드를 함유하는 5~30% 디클로로메탄 중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피 시켜 정제시키고, 에테르로 분쇄시켰다: 수율 21 mg, 5%; PBMS 453/455(MH+, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 부분) δ 11.75 (br, 1H), 8.94 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.45-7.10 (m, 8H), 5.17 (m, 1H), 4.63 (m), 4.38 (m), 4.03 (m), 3.50 (m), 3.15 - 2.8 (m), 2.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[실시예 27]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1-벤질-2-옥소-2-피페라진-1-일-에틸)-아미드]

트리플루오로아세트산(4ml)를 0°C에서 4-{2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피오닐}-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스테르(0.6 mmol)에 가하고, 수득된 용액을 0.3 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 2N NaOH 사이에 분배시키고, 유기층을 분리하여 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 수득된 고체를 에테르로 분쇄시켰다: 수율 189 mg, 77%; HPLC(60/40) 2.63 분(99%); 융점 166.5~168°C; TSPMS 411/413(MH+, 100%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2 + 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 62.93; H, 5.76; N, 13.34.

실측치: C, 62.64; H, 5.52; N, 13.34.

[실시예 28]

[5-클로로-1H-인돌-2- 카복실산 [2- ((3RS) -아미노-피롤리딘-1-일)-1-벤질-2-옥소-에틸]-아미드]

디옥산(5ml)중의 4N HCl을 (1-{2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-피롤리딘-(3RS-일)- 카바산 t-부틸 에스테르(0.5mmol)에 가했다. 수득된 용액을 25°C에서 0.5 시간동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다: 수율 190 mg, 85%; HPLC(60/40) 2.62 분(98%); PBMS 411/413(MH+, 100%).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{HCl} + 1.7 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 55.28; H, 5.78; N, 11.72.

실측치: C, 55.14; H, 5.86; N, 11.45.

[실시예 29]

[1-((2RS)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-(2S)-카복실산]

트리플루오로아세트산을 25°C의 1-[(2RS)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐]-피롤리딘-(2S)-카복실산 t-부틸 에스테르(1.0 mmol)에 가했다. 1.5 시간후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 먼저 에테르로 분쇄시킨 후, 에테르 및 hexan의 혼합물을 사용하여 분쇄시켰다: 수율 360 mg, 82%; HPLC(60/40) 4.84분(99%); PBMS 440/442(MH+, 100%). 396/398(MH-44, 100%);

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4 + 0.8 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 60.81; H, 5.24; N, 9.25.

실측치: C, 60.74; H, 5.42; N, 8.96.

[실시예 29a]

[1-((2R,S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-(2S)-카복실산 t-부틸 에스테르]

방법 A 에 따라 L-프롤린 -t - 부틸 에스테르(2.0 mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산(2.0 mmol)을 결합시키고, 조생성물을 1:2 에틸 아세테이트-hexan으로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하였다: 수율 611 mg, 62%; HPLC(60/40) 13.45 분(57%) 및 14.46 분(41%)

[실시예 30]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-메틸카바모일-2-티아졸-4-일-에테르)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25℃ 및 반응 용매 디메틸-포름아미드)에 따라 (S)-2-아미노-N-메틸-3-티아졸-4-일-프로피온아미드 하이드로클로라이드(0.6 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.51 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 에테르내에서 0.5 시간 동안 교반하고, 여과하여 베이지색 고체를 수득했다: 수율 182 mg, 98%; HPLC (60/40) 3.41 분(98%); 융점 260℃(분해); TSPMS 363/365(MH⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.82 (br, 1H), 9.0 (d, 1H), 8.82 (br, 1H), 8.10 (br, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.60 (d, 3H).

[실시예 30a]

[(S)-2-아미노-N-메틸-3-티아졸-4-일-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

(S)-(1-메틸카바모일-2-티아졸-4-일-에틸)카바산 t-부틸 에스테르(248 mg, 0.87 mmol)을 0℃에서 4 M HCl-디옥산에 용해시켰다. 수득된 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다: 수율 202g, 102%; HPLC(70/30) 2.41분(96%).

[실시예 30b]

[(S)-2-(N-t-부톡시카보닐아미노)-N-메틸-3-티아졸-4-일-프로피온아미드]

방법 A(반응 온도 0~25℃, 산 세척을 생략)에 따라 메틸아민 하이드로클로라이드(1.2mmol) 및 Boc-L-3(4-티아졸릴)알라닌(1.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 추가의 정제없이 사용했다: 수율 250 mg, 88%.

[실시예 31]

[(±)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-하이드록시- 프로피온산 메틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25℃, 먼저 산으로 세척하고, 포화 NaHCO₃로 세척함)에 따라 D,L-세린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(2.1 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 10, 20, 40 및 60% 핵산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제했다: 수율 565 mg, 95%; HPLC(60/40) 3.46 분(98%); 융점 153~155℃; TSPMS 297/299(MH⁺, 100/40%).

C₁₃H₁₃ClN₂O₄ 에 대한 계산치: C, 52.62; H, 4.42; N, 9.44.

실측치: C, 52.62; H, 4.54; N, 9.53.

[실시예 32]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-티아졸-4-일-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25℃)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-티아졸-4-일-프로피온아미드 하이드로클로라이드(0.43 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.40 mmol)을 결합시키고, 조생성물을 1:1 에테르-핵산으로 먼저 분쇄시키고, 이어서 핵산으로 분쇄시켰다. 수율 115 mg, 75%; HPLC(60/40) 3.72분(99%); 융점 198~202℃ (192℃에서 도입시에 수축); PBMS 377/379(MH⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 9.02 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.9 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.7 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H, J = 2.2, 8.7 Hz), 5.30 (m, 1H), 3.24 (dd, AB의 A 1H, J = 7, 13 Hz), 3.16 (dd, B of AB, 1H, J = 8.5, 16 Hz), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

C₁₇H₁₇ClN₄O₂S + 0.125 H₂O 에 대한 계산치: C, 53.86; H, 4.59; N, 14.78.

실측치: C, 53.92; H, 4.47; N, 14.42.

[실시예 32a]

[(S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-티아졸-4-일-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

(S)-(1-디메틸카바모일-2-티아졸-4-일-에틸)카바산 t-부틸 에스테르를 0℃에서 4M HCl-디옥산에 용해시키고, 25℃에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다: 수율 3.06 g, 105%; HPLC(70/30) 2.12분(97%); PBMS 200(MH⁺, 100%).

[실시예 32b]

[(S)-(1-디메틸카바모일-2-티아졸-4-일-에틸)카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 디메틸아민 하이드로클로라이드(1.2 mmol) 및 Boc-L-3-(4-티아졸릴)알라닌(1.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 0.5% 암모늄 하이드록시드를 함유하는 1~16% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 정제하였다: 수율 124 mg, 41%.

[실시예 33]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3R,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]아미드]

방법 A에 따라 (3R,4S)-디하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드(0.5 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.5 mmol)을 결합시키고, 생성물을 2~10% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다: 수율 180 mg, 86%; HPLC(60/40) 3.14 분(98%); TSPMS 428/430 (MHT, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.75 (br, 1H), 8.94 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.4-7.1 (m, 8H), 5.03 (d, 0.5H, J = 5 Hz), 4.95 (d, 0.5H, J = 5 Hz), 4.90 (d, 1H, J = 5 Hz), 4.87 (m, 1H), 4.08 (m, 0.5H), 4.00 (m, 0.5H), 3.88 (m, 1.5H), 3.5 - 3.3 (m, 2.5H), 3.2 (m, 0.5H), 3.0 (m, 2H).

C₂₂H₂₂ClN₃O₄ + 0.25 H₂O 에 대한 계산치: C, 61.11; H, 5.25; N, 9.72.

실측치: C, 60.91; H, 5.46; N, 9.43.

[실시예 33a]

[(시스-3,4-)-디하이드록시피롤리딘 하이드로클로라이드]

시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(1.99 g, 9.8 mmol)을 5°C에서 4M HCl-디옥산에 용해시키고, 수득된 현탁액을 25°C에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켜 얻은 보라색 분말을 수득하였다(1.30 g, 95%).

[실시예 33b]

시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르

테트라하이드로푸란(300ml)중의 조 2,5-디하이드로-피롤-1-카복실산 t-부틸 에스테르(10.5 g, 62.1 mmol)을 25°C에서 오소용 테트록시드(t-부탄올중의 2.5%, 6ml) 및 N-메틸모르폴린-N-옥시드로 차례로 처리했다. 48 시간 후, 10% 소듐 티오설피이트 수용액을 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 부분적으로 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거시키고, 수득된 수성 혼합물을 에테르로 2회 추출했다. 에테르 추출물을 10% 소듐 티오설피이트, 0.1 N HCl로 세척하고, 건조, 농축시켜 어두운 오렌지색 오일을 수득하고, 1%, 2%, 4%, 8% 및 10% 에탄올-디클로로메탄으로 용리시키는 실리카상의 크로마토그래피시켜 호박색 오일을 수득하였다(4.09g).

[실시예 33c]

[2,5-디하이드로-피롤-1-카복실산 t-부틸 에스테르]

디-t-부틸디카보네이트(83 g, 380 mmol)를 0°C에서 테트라하이드로푸란(500 ml)중의 3-피롤린(35% 피롤리딘 함유, 25 g, 362 mmol)에 가했다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켜 76.2 g 황색 오일을 수득하여 추가의 정제없이 사용했다.

[실시예 34]

[(3S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-4-옥소-부티르산 t-부틸 에스테르]

방법 A에 따라 (S)-3-아미노-4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-4-옥소-부티르산 t-부틸 에스테르(0.8 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.8 mmol)을 결합시키고, 생성물을 25, 40, 50, 75 및 100%hexan중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다: 수율 330 mg, 94%; HPLC(60/40) 4.18 분(97%); TSPMS 450/452 (MHT, 100%).

[실시예 34a]

[(S)-3-아미노-4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-4-옥소-부티르산 t-부틸 에스테르]

디메틸아민(1.0 mmol)을 25°C에서 디메틸-포름아미드(5ml)중의 (S)-3-(9H-플루오렌-9-일)메톡시카보닐-아미노-4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-4-옥소-부티르산 t-부틸 에스테르에 가했다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1:1 에테르/디클로로메탄중의 현탁시키고, 여과, 농축시켰다. 잔류물을 0.5% 암모늄 하이드록시드를 함유하는 디클로로메탄중의 1~50% 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 217 mg, 80%.

[실시예 34b]

[(S)-3-(9H-플루오렌-9-일)메톡시카보닐아미노-4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-4-옥소-부티르산]

방법 A(반응 시간 96시간, 산만으로 세척)에 따라 4-하이드록시피페리딘(2.1 mmol) 및 N-FMOC-L-아스파르트산-β-t-부틸 에스테르(2.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1~4% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키

는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다: 수율 516 mg, 52%; HPLC(60/40) 5.33분(93%)

[실시에 35]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1R)-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 60 시간)에 따라(R)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(3.1mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(3.4 mmol)을 결합시키고, 생성물을 50, 75 및 100% hexan중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제시키고, 1:1 에테르-hexan으로 분쇄시켰다: 수율 1.1 g, 84%; HPLC(60/40) 4.06 분(99%); PBMS 426/428 (MH+, 100%).

$C_{23}H_{24}ClN_3O_3 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: **C, 64.18; H, 5.74; N, 9.76.**

실측치: **C, 64.28; H, 5.94; N, 9.41.**

[실시에 35a]

[(R)-2-아미노-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(R)-2-(N-t-부톡시카보닐아미노)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온(12.5 mmol)을 0°C에서 4 M HCl-디옥산에 용해시키고, 수득된 현탁액을 25°C에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 3.44 g, 97%

[실시에 35b]

[(R)-2-(N-t-부톡시카보닐아미노)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (R)-2(N-t-부톡시카보닐아미노)-3-페닐-프로판-1-온(14 mmol) 및 4-하이드록시피페리딘(21.5 mmol)을 결합시키고, 생성물을 추가의 정제없이 사용했다: 수율 4.7 g, 94%; HPLC (60/40) 3.52 분(98%)

[실시에 36]

[1H-인돌-2-카복실산[2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 60 시간)에 따라 2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-에탄온 하이드로클로라이드(1.0 mmol) 및 1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 2 N NaOH로 희석시키고, 수득된 침전물을 수집하고, 2 N NaOH, 1N HCl 및 물로 세척했다: 수율 135 mg, 42%; HPLC(60/40) 2.97 분(97%); PBMS 322(MH+, 100%).

$C_{14}H_{15}N_3O_4S + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: **C, 51.60; H, 4.79; N, 12.90.**

실측치: **C, 51.31; H, 4.66; N, 12.88.**

[실시에 36a]

[2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-에탄온 하이드로클로라이드]

[2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(11mmol)을 0°C에서 4 m HCl-디옥산에 용해시키고, 수득된 현탁액을 25°C에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 2.3 g, 100%

[실시에 36b]

[[2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

m-클로로퍼옥시벤조산(35 mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(35 ml)중의 (2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르(14 mmol)에 서서히 가했다. 거품이 사라진 후, 혼합물을 25°C에서 추가로 2.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수득된 용액을 포화 수성 NaHCO₃, 및 10% 수성 Na₂S₂O₃ 용액의 1:1 혼합물을 사용하여 3회 세척하고, 포화 NaHCO₃로 1회 세척하고, 건조, 농축시키고, 잔류물을 1:1 에테르/hexan으로 분쇄시켰다. 수율 3.6 g, 92%

[실시에 36c]

[(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 60 시간)에 따라 티아졸리딘(85 mmol) 및 Boc-글리신(57 mmol)을 결합시키고, 생성물을 정제없이 사용했다: 수율 12.7 g, 90%

[실시에 37]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 (S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.65 mmol) 및 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(0.73 mmol)을 결합시키고, 생성물을 20,30,40,50,75 및 100% hexan중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하

였다: 수율 228 mg, 84%; HPLC(60/40) 3.57 분(98%); PBMS 410 (MHT, 100%).

$C_{23}H_{24}FN_3O_3 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 66.73; H, 5.97; N, 10.15.

실측치: C, 66.68; H, 6.19; N, 9.94.

[실시에 38]

[1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 48 시간)에 따라 (S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(3.4 mmol) 및 1H-인돌-2-카복실산(3.7 mmol)을 결합시켰다. 생성물을 50, 75 및 100% hexanone의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제시킨 후, 1:1 에테르/hexanone으로 분쇄시켰다. 수율 1.14 g, 86%; HPLC(60/40)3.52 분(98%); PBMS 392(MHT, 100%);

$C_{23}H_{25}N_3O_3 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 69.77; H, 6.49; N, 10.61.

실측치: C, 69.99; H, 6.72; N, 10.47.

[실시에 39]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응시간 48 시간, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (S)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.48 mmol) 및 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(0.48 mmol)을 결합시키고, 생성물을 20, 30, 40, 50 및 75% hexanone의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 189mg, 95%; HPLC(60/40) 4.76 분(97%); PBMS 414 (MHT, 100%)

1H NMR (CDCl₃) δ 9.23 (br, 1H), 7.4 - 7.1 (m, 5H), 7.1 - 6.94 (m, 3H), 6.9 (d, 1H, J = 2 Hz), 5.30 (m, 1H), 3.72 - 3.48 (m, 5H), 3.42 (m, 1H), 3.03 (m, 4H).

$C_{22}H_{21}F_2N_3O_3$ 에 대한 계산치: C, 63.92; H, 5.12; N, 10.16.

실측치: C, 64.30; H, 5.34; N, 9.82.

[실시에 39a]

[(S)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-2-(N-t-부톡시카보닐아미노)-3-(4-플루오로-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온(3.1 mmol)을 0°C에서 4 M HCl-디옥산에 용해시키고, 수득된 현탁액을 25°C에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 776 mg, 88%; HPLC(60/40) 2.31 분(99%)

[실시에 39b]

[(S)-2-(N-t-부톡시카보닐아미노)-3-(4-플루오로-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 60 시간, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 모르폴린(3.7 mmol) 및 (S)-Boc-4-플루오로-페닐-알라닌(3.5 mmol)을 결합시키고, 생성물을 20,30 및 40% hexanone의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다: 수율 1.08 g 오일, 87%.

[실시에 40]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 48 시간, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (S)-2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드 (1.0 mmol) 및 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 20,30,40 및 50% hexanone의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다: 수율 404 mg, 94%; HPLC(60/40) 4.74 분(98%); PBMS 430 (MHT, 100%).

1H NMR (CDCl₃) δ 9.53 (br, 0.5H), 9.44 (br, 0.5H), 7.44 (d, 0.5H, J = 9 Hz), 7.4-7.1 (m, 7H), 7.02 (M, 1H), 6.84 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.5H), 5.20 (m, 0.5H), 4.96 (m, 0.5H), 4.68 (d, 0.5H, J = 11 Hz), 4.52 (d, AB의 A, 0.5H, J = 11.5 Hz), 4.37 (d, AB의 B, 0.5H, J = 11.5

Hz), 4.20 (m, 0.5H), 4.03 (m, 0.5H), 3.80 (m, 0.5H), 3.50 (d, 0.5H, J = 11 Hz), 3.3-3.0 (m, 4H), 2.69 (m, 0.5H).

[실시에 40a]

[(S)-2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-2-(N-t-부톡시카보닐아미노)-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온을 0°C에서 4 M HCl-디옥산에 용해시켰다. 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 866 mg, 84%.

[실시에 40b]

[(S)-2-(N-t-부톡시카보닐아미노)-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온]

디클로로탄(9 ml)중의 m-클로로퍼옥시벤조산(9mmol) 및 (S)-(1-벤질-2-옥소-6-티아졸리딘-3-일-에틸)카바산 t-부틸 에스테르(3mmol)의 용액을 6 시간 동안 환류하에 가열했다. 혼합물을 에틸아세테트로 희석시키고, 수득된 용액을 10% 수성 Na₂S₂O₃ 용액 및 포화 수성 NaHCO₃의 1:1 혼합물을 사용하여 3회 세척하고, 건조, 농축시켰다. 수득된 발포체를 20,30 및 40% 핵산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제시켜 무색 발포체를 수득했다(979 mg, 89% 수율).

[실시에 40c]

[(S)-(1-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 산으로 세척한 후 염기로 세척함)에 따라 티아졸리딘(38 mmol) 및 Boc-L-페닐알라닌(19 mmol)을 결합시키고, 생성물을 정제없이 사용했다: 수율 5.5 g, 86%.

[실시에 41]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 48 시간)에 따라 2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-에탄온 하이드로클로라이드(1.0mmol) 및 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 1 N HCl로 희석시키고, 수득된 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 2N HCl, 2N NaOH 및 물로 세척했다. 여과된 고체를 아세톤에서 비등시키고, 여과, 및 건조시켰다. 수율 134 mg, 40%; HPLC(60/40) 3.06 분(97%); 용점 239~241°C(탈색과 함께); PBMS 340(MH+, 70%), 357(100%)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 3, 9 Hz), 4.86 (s, 1.2H), 4.52 (s, 3.6H), 4.27 (d, 0.8H, J = 5.5 Hz), 4.13 (d, 1.2H, J = 5 Hz), m의 범위 (1.2H) 3.88 (t, 1.2H, J = 7.4 Hz), 3.56 (t, 0.8H, J = 7.1 Hz), 3.46 (t, 1.2H, J = 7.2 Hz).

C₁₄H₁₄FN₃O₃S + 0.6 H₂O 에 대한 계산치: C, 48.02; H, 4.38; N, 12.00.

실측치: C, 47.99; H, 4.34; N, 12.00.

[실시에 42]

[5-시아노-1H-인돌-2-카복실산((1S)-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)아מיד]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 48 시간)에 따라 (S)-2-아미노-3-페닐-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드(4.0 mmol) 및 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산(4.0 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 2N HCl로 희석시키고, 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고 2N HCl 및 2N NaOH로 세척했다. 조생성물을 30,40 및 50% 핵산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 1.22g, 75%; HPLC(60/40) 4.74분 (97%); PBMS 405(MH+, 100%);

¹C₂₃H₂₅N₃O₃ + 0.25 H₂O 에 대한 계산치: C, 69.77; H, 6.49; N, 10.61.

실측치: C, 69.99; H, 6.72; N, 10.47.

[실시에 42a]

[(S)-2-아미노-3-페닐-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-(1-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)카바산 t-부틸 에스테르(16 mmol)을 0°C에서 4 M HCl-디옥산에 용해시키고, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 4.2 g, 95%.

[실시에 42b]

[5-시아노-1H-인돌-2-카복실산]

5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르(1.71 g, 8.0 mmol)를 에탄올(10ml) 및 포타슘 하이드록시드(2g)의 용액에 가하고, 수득된 혼합물을 환류하에 1시간동안 가열했다. 물을 가하여 침전물을 용해시키고, 6N HCl을 가하여 pH 1로 했다. 침전이 형성되었다. 혼합물을 얼음조에서 냉각하고, 여과, 수득된 무색 고체를 냉수로 세척하고, 건조시켰다(1.51 g). 일부(1.4 g)를 고온 아세트산(40ml)중에서 현탁시키고, 냉각시켜 고체를 여과하고, 냉각된 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켰다. 수율 980 mg(70%);

HPLC(60/40) 3.90 분(97%).

[실시예 43]

[1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응온도 0~25℃)에 따라 (S)-2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.56 mmol) 및 1H-인돌-2-카복실산(0.56 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1:1 에테르-헥산을 사용하여 분쇄시켰다: 수율 213 mg, 92%; HPLC(60/40) 4.15분(99%); PBMS 412(MH+, 100%).

$C_{21}H_{21}N_3O_4S + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 59.99; H, 5.27; N, 9.99.

실측치: C, 60.25; H, 5.27; N, 9.98.

[실시예 44]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25℃, 반응 시간 120시간)에 따라 2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-에탄온 하이드로클로라이드(0.6 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.6 mmol)을 결합시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 2 N HCl로 희석시키고, 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 2N HCl, 2N NaOH, 물 및 에테르로 세척했다. 수율 110 mg, 52%; HPLC(60/40) 3.37분(99%); 융점 236~239℃(분해); PBMS 356/358(MH+, 100%);

1H NMR (아세톤 d_6) δ 11.0 (br, 1H), 8.0 (br, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2 Hz), 4.77 (s, 1.1H), 4.49 (s, 0.9H), 4.37 (d, 0.9H, J = 5.3 Hz), 4.27 (d, ca. 1H, J = 5.3 Hz, m에 겹침), ca. 1H), 4.04 (t, 1.1H, J = 7 Hz), 3.54 (t, 0.9H, J = 7 Hz), 3.40 (t, 1.1H, J = 7 Hz).

$C_{14}H_{14}ClN_3O_2S + 1.6 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 43.72; H, 4.51; N, 10.93.

실측치: C, 44.05; H, 3.88; N, 10.99;

[실시예 45]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25℃, 반응 시간 120시간)에 따라 2-아미노-1-티아졸리딘-3-일-에탄온 하이드로클로라이드(3.1 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(3.4 mmol)을 결합 시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 2N HCl와 함께 교반하고, 여과, 여과된 고체를 2N HCl, 2N NaOH, 및 에테르로 세척했다. 수율 988 mg, 98%; HPLC(70/30) 3.25 분(99%); 융점 253~255℃(분해, 243℃에서 착색됨); PBMS 324/326(MH+, 100%);

1H NMR (아세톤 d_6) δ 11.03 (br, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 2, 8.3 Hz), 4.67 (s, 0.8H), 4.53 (s, 1.2 H), 4.24 (m, 2H), 3.87 (t, 1.2H, J = 7 Hz), 3.78 (t, 0.8H, J = 7 Hz), 3.18 (t, 1.2H, J = 7 Hz), 3.05 (t, 0.8H, J = 7 Hz).

분석을 위해 아세트산으로부터 샘플을 재결정했다(융점 262~264℃).

$C_{14}H_{14}ClN_3O_2S$ 에 대한 계산치: C, 51.93; H, 4.36; N, 12.98.

실측치: C, 51.78; H, 4.38; N, 12.95.

[실시예 45a]

[2-아미노-1-티아졸리딘-3-일-에탄온 하이드로클로라이드]

(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르(5.41 g, 22 mmol)을 0℃에서 4 M HCl-디옥산(80 ml)에 용해시켰다. 수득된 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 3.9 g, 97%.

[실시예 46]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 48시간)에 따라 (S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.8 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.9 mmol)을 결합시키고, 생성물을 50,75 및 100% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제한 후, 1:1 에테르-헥산으로 분리시켰다. 수율 266 mg, 76%; HPLC(60/40) 4.09 분(99%); PBMS 426/428(MH+, 100%);

$C_{23}H_{24}ClN_3O_3 + 0.33 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 63.96; H, 5.76; N, 9.73.

실측치: C, 63.90; H, 5.74; N, 9.58.

[실시에 46a]

[(S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-[1-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(3.66g, 10.5 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(39ml)에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 3.06 g, 102%.

[실시에 46b]

[(S)-[1-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응시간 144 시간)에 따라 4-하이드록시피페리딘(75 mmol) 및 Boc-L-페닐알라닌(38 mmol)을 결합시키고, 생성물을 정제없이 사용했다: 수율 12.2 g, 96%; HPLC(60/40) 3.45 분(97%)

[실시에 47]

[5-브로모-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (S)-2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.3mmol) 및 5-브로모-1H-인돌-2-카복실산(0.3 mmol)을 결합시키고, 생성물을 30,40 및 50%헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 회색 발포체로서 수집하고, 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시켜 107 mg, 73%를 수득했다; HPLC(60/40) 6.21 분(99%); PBMS 490/492(MH+, 100%):

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.53 (br, 0.5H), 9.44 (br, 0.5H), 7.78 (d, 0.5H, J = 2 Hz), 7.76 (d, 0.5H, J = 2 Hz), 7.4 - 7.2 (m, 7H), 7.10 (d, 0.5H, J = 9 Hz), 7.02 (d, 0.5H, J = 9 Hz), 6.86 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.5H), 5.21 (m, 0.5H), 4.95 (m, 0.5H), 4.62 (d, 0.5H, J = 11 Hz), 4.47 (d, AB의 A, 0.5H, J = 13 Hz), 4.38 (d, AB의 B, 0.5H, J = 13 Hz), 4.20 (m, 0.5H), 4.03 (m, 0.5H), 3.82 (m, 0.5H), 3.44 (d, 0.5H, J = 11 Hz), 3.33 - 3.0 (m, 4H), 2.70 (m, 0.5H).

$C_{21}H_{20}BrN_3O_4S + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 51.06; H, 4.16; N, 8.51.

실측치: C, 51.44; H, 4.36; N, 7.93.

[실시에 48]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸]-아מיד]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (S)-1-(2-아미노-3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드(0.6 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.6 mmol)을 결합시키고, 생성물을 40 및 50% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제한 후, 수득된 발포체를 에테르로 분쇄시켰다. 수율 112 mg, 45%; HPLC(60/40) 5.13 분(99%); PBMS 410/412(MH+, 100%).

(>99%); PBMS 410/412(MH+, 100%);

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.19 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.3-7.15 (m, 8H), 6.86 (m, 1H), 4.23 (m, 0.5H), 4.95 (m, 0.5H), 4.0 - 3.7 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 0.5H), 2.85 (d, 0.5H, J = 28 Hz), 2.45 (m, 1.5H), 2.15 (m, 0.5H).

$C_{22}H_{20}ClN_3O_3 + 0.55 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 62.95; H, 5.07; N, 10.01.

실측치: C, 63.31; H, 5.09; N, 9.61.

[실시에 48a]

[(S)-1-(2-아미노-3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-3-온 하이드로클로라이드]

(S)-[1-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(552 mg, 1.7 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(6.2 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켜 광택있는 갈색 고체를 수득하였다. 수율 482 mg, 108%.

[실시예 48b]

[(S)-[1-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸]카바산 t-부틸 에스테르]

디메틸 설펝사이드(4.07 g, 52 mmol) 및 옥살릴 클로라이드(3.61 g, 28 mmol)의 용액을 -78°C의 디클로로메탄(50 ml)에 순서대로 서서히 가했다. 디클로로메탄(30 ml)중의 (S)-[1-벤질-2-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(24 mmol)을 카누라(canula)를 통하여 상기 용액에 가하고, 반응 온도를 0.5 시간 동안 -30°C로 승온시킨 후, -78°C로 낮추고, 트리에틸아민(118 mmol)을 가하였다. 이어서, 반응물을 25°C로 가온하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 1:1 포화 NaHCO₃/염수로 3회 세척하고, 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 수득된 발포체를 30,40 및 50% 핵산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제시켜 얻은 황색 발포체를 수득하였다.(7.5 g, 95% 수율).

[실시예 48c]

[(S)-[1-벤질-2-(3RS)-하이드록시-피롤리딘-1-일]-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (±)-3-피롤리디놀(75 mmol) 및 Boc-L-페닐알라닌(38 mmol)을 결합시키고, 생성물을 추가의 정제없이 사용했다: 수율 12.2 g, 96%; HPLC (60/40) 3.45분 (96%)

[실시예 49]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일)-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 96 시간, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (S)-2-아미노-3-페닐-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드(2.6 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2.6 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시키고 건조시켰다. 수율 966 mg, 91%; HPLC(60/40) 7.99 분(97%); PBMS 414/416(MH+, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.26 (br, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 6H), 6.84 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.61 (d, AB의 B 0.6H, J = 10.3 Hz), 4.52 (d, 0.4H, J = 11.6 Hz), 4.42 (d, B of AB, 0.6H, J = 10.3 Hz), 3.88 (m, 0.4H), 3.80 - 3.65 (m, ca 1.5H), 3.2 (m, ca. 2.5H), 3.04 (m, 0.4H), 2.95-2.8 (m, 1.2H), 2.63 (m, 0.6H).

C₂₁H₂₀ClN₃O₂S + 0.6 H₂O 에 대한 계산치: C, 59.39; H, 5.03; N, 9.89.

실측치: C, 59.39; H, 4.96; N, 9.52.

[실시예 50]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-벤질-2-옥소-2-옥소-2-티오모르폴린-4-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (S)-2-아미노-3-페닐-1-티오모르폴린-4-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드(2.6 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2.6 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시키고 건조시켰다. 수율 1.03 g, 94%; HPLC (60/40) 8.74 분(99%); PBMS 428/430(MH+, 100%).

C₂₂H₂₂ClN₃O₂S에 대한 계산치: C, 61.75; H, 5.18; N, 9.82.

실측치: C, 62.04; H, 5.58; N, 9.72.

[실시예 50a]

[(S)-2-아미노-3-페닐-1-티오모르폴린-4-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-1-벤질-2-옥소-2-티오모르폴린-4-일-에틸]카바산 t-부틸 에스테르(17.8 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(67 ml)에 용해시키고, 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 5.0 g, 98%; PBMS 251(MH+, 100%).

[실시예 50b]

[(S)-[1-벤질-2-옥소-2-티오모르폴린-4-일-에틸]카바산 t-부틸 에스테르]

하기 절차를 대체하면서 방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 티오모르폴린(38 mmol) 및 Boc-L-페닐알라닌(19 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트로 희석시킨 후, 1N HCl로 3회

세척하고, 이어서 2N NaOH로 세척하고, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 발포체를 추가의 정제없이 사용했다: 수율 6.3 g, 95%.

[실시에 51]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 (S)-2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.8 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.8 mmol)을 결합시켰다. 생성물을 30, 40 및 50% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시킨 후, 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시켰다. 수율 266mg, 75%; HPLC (60/40) 5.52 분(99%); PBMS 446/448(MH⁺, 100%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.21 (br, 0.5H), 9.15 (br, 0.5H), 7.62 (br, 0.5H, J = 2 Hz), 7.60 (d, 0.5H, J = 2 Hz), 7.35 - 7.20 (m, 7H), 7.10 (d, 0.5H, J = 8.5 Hz), 7.02 (d, 0.5H, J = 8.5 Hz), 6.84 (d, 0.5H, J = 2 Hz), 6.81 (d, 0.5H, J = 2 Hz), 5.21 (m, 0.5H), 4.93 (m, 0.5H), 4.62 (d, 0.5H, J = 11 Hz), 4.47 (d, AB의 A 0.5H, J = 13 Hz), 4.39 (d, AB의 B 0.5H, J = 13 Hz), 4.22 (m, 0.5H), 4.03 (m, 0.5H), 3.83 (m, 0.5H), 3.44 (d, 0.5H, J = 11 Hz), 3.3-3.0 (m, 4H), 2.67 (m, 0.5H).

[실시에 52]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-클로로-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸)-아미드]

방법 A에 따라 (S)-2-아미노-3-(4-클로로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.98 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.92 mmol)을 결합시키고, 생성물을 50, 75 및 100% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 362 mg, 86%; HPLC (60/40) 5.06 분(97%); 융점 227~229°C; TSPMS 460/462(MH⁺, 100%);

$C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_3$ 에 대한 계산치: C, 60.01; H, 5.04; N, 9.13.

실측치: C, 59.83; H, 5.18; N, 9.16.

[실시에 52a]

[(S)-2-아미노-3-(4-클로로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-[1-(4-클로로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]카바산 t-부틸 에스테르(475 mg, 1.2 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(5 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1.5 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 422 mg, 105%; TSPMS 283(MH⁺, 100%)

[실시에 52b]

[(S)-[1-(4-클로로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A에 따라 4-하이드록시피페리딘(2.6 mmol) 및 Boc-L-클로로페닐알라닌(2.5 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1:1 및 3:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키는 크로마토그래피로 정제시켰다. 수율 662 mg, 69%.

[실시에 53]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-1S)-(1H-이미다졸-4-일메틸)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 시간 120 시간, 산세척을 생략함)에 따라 (S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.7 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.7 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 에테르로 2회 분쇄시키고, 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시키고, 잔류물을 0.5% 암모늄 하이드록시드를 함유하는 5~20% 에탄올로 용리시키는 크로마토그래피로 정제했다. 수율 232 mg, 81%; HPLC (40/60) 2.57 분(98%); PBMS 416/418(MH⁺, 100%).

$C_{20}H_{22}ClN_5O_3 + 0.55 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 56.42; H, 5.47; N, 16.45.

실측치: C, 6.07; H, 5.65; N, 16.08.

[실시에 53a]

[(S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-[2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-1-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-이미다졸-4-일메틸]-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(512mg, 1.0 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(3 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1.5 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 422 mg, 105%; TSPMS 283(MH⁺, 100%).

[실시예 53b]

[(S)-{2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-1-[1-(톨루엔-4-설포닐)-1H-이미다졸-4-일메틸]-에틸}-카바산 t-부틸 에스테르]

4-하이드록시피페리딘(303 mg, 3.0 mmol), 트리에틸아민(394 mg, 3.9 mmol) 및 디에틸 시아노포스포네이트(636 mg, 3.9 mmol)을 25°C에서 디클로로메탄중의 Boc-N_{im}-토실-L-히스타딘(J. Med. Chem. 30, 536(1987)); 1.32 g, 3.9 mmol)에 가했다. 120 시간 후, 용액을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 NaHCO₃로 2회 세척하고, 건조, 농축시켰다. 잔류물을 1~8% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 517 mg, 35%; HPLC(50/50) 4.75 분(97%)

[실시예 54]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2S)-[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-옥소-프로필 에스테르]

방법 A에 따라 (S)-2-아미노-3-하이드록시-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.89 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.85 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1~16% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상에서 보다 극성인 세린 유사체(40%)와 함께 크로마토그래피시켜 분리시켰다. 수율 51 mg, 16%; HPLC (60/40) 7.06 분(96%); PBMS 348/350(100%), 543/545(MH⁺, 5%).

C₂₆H₂₄Cl₂N₄O₅ + 0.57 H₂O 에 대한 계산치: C, 56.40; H, 4.58; N, 10.12.

실측치: C, 56.79; H, 4.90; N, 9.65.

[실시예 54a]

[(S)-2-아미노-3-하이드록시-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(S)-[1-하이드록시메틸-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(595 mg, 2.0 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(2 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 506 mg, 105%; MS 189(MH⁺, 100%)

[실시예 54b]

[(S)-[1-하이드록시메틸-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

하기 절차를 사용하고 방법 A(반응 시간 60 시간)에 따라 4-하이드록시피페리딘(6.7 mmol) 및 Boc-L-세린(6.4 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 클로로포름 및 1 N NaOH(6ml)에 용해시키고, 수득된 용액을 클로로포름으로 반복적으로(10회 또는 그 이상)추출했다. 클로로포름 추출물을 농축시키고, 잔류물을 1~16% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제시켰다. 수율 751 mg, 41%; HPLC (40/60) 2.72 분(96%).

[실시예 55]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-하이드록시-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

하기 절차를 사용하고 방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 (S)-2-아미노-3-(4-하이드록시-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.68 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.65 mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수득된 용액을 1 N NaOH(2ml)로 세척하고, 수층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 조합된 유기 추출물을 1N HCl로 세척하고, 건조, 농축시켰다. 잔류물을 1~16% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 150mg, 52%; HPLC(60/40) 3.53분 (99%); PBMS 442/444(MH⁺, 100%);

C₂₃H₂₄ClN₃O₄ + 0.5 H₂O 에 대한 계산치: C, 61.26; H, 5.59; N, 9.32.

실측치: C, 61.52; H, 5.89; N, 8.98.

[실시예 55a]

(S)-2-아미노-3-(4-하이드록시-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드

(S)-[1-(4-하이드록시-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(450 mg, 1.2 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(2 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 400 mg, 107%; MS 265(MH⁺, 100%);

[실시예 55b]

(S)-[1-(4-하이드록시-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]카바산 t-부틸에스테르

하기 절차를 사용하고 방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 60시간)에 따라 4-하이드록시피페리딘(3.9 mmol) 및 Boc-L-티로신(3.7mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 염기로 1회 세척하고, 염기층을 2N HCl을 사용하여 산성화하고, 클로로 포름으로 3회 추출하고, 클로로포름 추출물을 농축시켰다. 수득된 발포체를 0.5% NH₄OH를 함유하는 1~8% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 550 mg, 41%; HPLC (40/60)5.02 분(87%).

[실시예 56]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-(1S)-피리딘-3-일메틸-에틸]-아미드

방법 A(반응 온도 0~25℃)에 따라 (S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-피리딘-3-일-프로판-1-온 디하이드로클로라이드 (0.8mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.7 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1~16% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 26 mg, 8%; HPLC (50/50) 5.02 분(99%); PBMS 427/429(MH⁺, 100%);

$C_{22}H_{23}ClN_4O_3$ + 0.5 H₂O 에 대한 계산치: C, 60.62; H, 5.55; N, 12.85.

실측치: C, 60.57; H, 5.74; N, 12.53.

[실시예 56a]

(S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-피리딘-3-일-프로판-1-온 디하이드로클로라이드]

(S)-[2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-1-피리딘-3-일메틸-에틸]카바산 t-부틸 에스테르(367 mg, 1.05 mmol)을 0℃에서 4M HCl-디옥산에 용해시켰다. 수득된 현탁액을 25℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 450 mg, 100%.

[실시예 56b]

[(S)[2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-1-피리딘-3-일-메틸-에틸]-카바산-t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25℃, 반응 시간 96시간, 산세척을 생략함)에 따라 4-하이드록시피페리딘(2.9 mmol) 및 N-t-Boc-L-3-(3-피리딜)알라닌(2.8 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1~8% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제시켰다. 수율 454 mg, 46%; MS 350(MH⁺, 100%).

[실시예 57]

[1H-인돌-2-카복실산[(1R)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25℃)에 따라 (R)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.5 mmol) 및 1H-인돌-2-카복실산(0.5 mmol)을 결합시키고, 생성물을 25,30,50,75 및 80% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 150 mg, 60%;

HPLC(60/40) 3.66분(97%); 용점 204~207℃; PBMS 410(MH⁺, 100%);

$C_{23}H_{24}FN_3O_3$ 에 대한 분석치: C, 67.47; H, 5.91; N, 10.26.

실측치: C, 67.18; H, 6.03; N, 10.21

[실시예 57a]

[(R)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(R)-[1-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산-t-부틸 에스테르(2.6 mmol)를 0℃에서 4M HCl-디옥산(2ml)중에 용해시켰다. 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 농축, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 920 mg, 124%; HPLC(60/40) 2.23 분(98%)

[실시예 57b]

[(R)[1-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산-t-부틸 에스테르]

방법 A에 따라 4-하이드록시피페리딘(3.7 mmol) 및 (R)-N-t-Boc-p-플루오로-페닐알라닌(3.5 mmol)을 결합시켜 발포체를 수득하고 추가의 정제없이 사용했다. 수율 940 mg, 73%; HPLC(60/40) 3.64 분(95%); MS 367(MH⁺, 100%).

[실시예 58]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1R)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A에 따라 (R)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.6 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.6 mmol)을 결합시키고, 조생성물을 50, 75 및 100% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 171 mg, 765%; HPLC (60/40) 4.23분 (97%); MS 444/446(MH⁺, 100%). TSPMS 444/446(MH⁺, 100%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.20 (br, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.05 - 3.80 (m, 2H), 3.7 - 3.3 (m, 1.5H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.93 (m, 0.5H), 1.9 - 1.7 (m, 2.5H), 1.45 (m, 2H), 1.15 (m, 0.5H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ + 0.05 H_2O 에 대한 계산치: C, 62.11; H, 5.23; N, 9.45.

실측치: C, 62.51; H, 5.66; N, 9.19.

[실시예 59]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A에 따라 (S)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.5 mmol) 및 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(0.5 mmol)을 결합시켰다. 조생성 물을 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시키고, 헥산으로 1회 분쇄시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트로 비등시키고, 수득된 현탁액을 여과하고, 수집한 고체를 건조시켰다. 수율 103 mg, 48%; HPLC(60/40) 3.96분 (95%); PBMS 428(MHT, 100%);

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ + 0.25 H_2O 에 대한 분석치: C, 63.95; H, 5.48; N, 9.73.

실측치: C, 63.93; H, 5.66; N, 9.87.

[실시예 59a]

[(S)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

[(S)-1-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(20.2 g, 55 mmol)을 25°C에서 4M HCl-디옥산(25 ml)에 용해시켰다. 3시간 후, 농후한 시림이 침전되면, 추가의 4M HCl-디옥산(10ml)를 가했다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 고체 잔류물을 4M HCl-디옥산중에 현탁시켰다. 25°C에서 2시간 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 2회 공증발시켰다. 수득된 고체를 에테르(75 ml) 및 헥산(10ml)의 혼합물에서 25°C에서 18시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과, 여과된 고체를 1:1 에테르-헥산으로 세척하고, 건조시켜 흡습성 고체(16.3 g, 97%)를 수득했다.

[실시예 59b]

[(S)-1-(4-플루오로-페닐)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르

방법 A에 따라 40-하이드록시피페리딘 (0.29 mol) 및 (S)-N-t-Boc-p-플루오로-페닐알라닌(0.28 mol)을 결합시켜 발포체로서 조생성물을 84% 수율로 수득했다. 이 물질의 일부(81.6 g)을 고온 에틸 아세테이트(400 ml)중에 용해시키고, 헥산(25°C)을 수득된 용액에 약한 흐름이 생성될 때까지 가했다. 혼합물을 비점으로 가열하고 수득된 투명한 용액을 25°C로 밤새 냉각시켰다. 수득된 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 에틸 아세테이트-헥산으로 세척하고, 건조시켰다(68.1 g, 67%).

[실시예 60]

[1-((2S)-[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노)-3-페닐-프로피오닐)-(4R)-하이드록시-피롤리딘-(2S)-카복실산 벤질 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25 °C, 반응 시간 60 시간)에 따라 1-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-(4R)-하이드록시-피롤리딘-(2S)-카복실산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드(0.56 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.53 mmol)을 결합시키고, 생성물을 20, 30, 및 50% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 26 mg, 8%; HPLC(60/40) 8.14 분(98%); PBMS 546/548(MHT, 100%);

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 에 대한 분석치: C, 65.99; H, 5.17; N, 7.70.

실측치: C, 66.14; H, 5.37; N, 7.60.

[실시예 60a]

[1-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-(4R)-하이드록시-피롤리딘-(2S)-카복실산 벤질 에스테르 하이드로클로라이드]

1-((2S)-t-부톡시카보닐아미노-3-페닐-프로피오닐)-(4R)-하이드록시-피롤리딘-(2S)-카복실산 벤질 에스테

르(3.0 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 1.16 g, 96%.

[실시예 60b]

[1-((2S)-t-부톡시카보닐아미노-3-페닐-프로피오닐)-(4R)-하이드록시-피롤리딘-(2S)-카복실산 벤질 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 1:1 디클로로메탄/디메틸포름아미드)에 따라 트랜스-L-하이드록시피롤린 벤질 에스테르(3.15 mmol) 및 L-Boc-페닐알라닌(3.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 추가의 정제없이 사용했다. 수율 1.31 g, 99%; HPLC(60/40) 6.1 분(95%).

[실시예 61]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드

방법 A에 따라 (S)-2-아미노-3-(4-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.051 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.051 mmol)을 결합시키고, 생성물을 50, 75, 80 및 100% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제하여 발표체를 수득했다(수율 78%), HPLC(60/40) 4.21분(99%). 이 물질의 일부를 고온 에틸 아세테이트(대략 5~7 ml/g)에 용해시키고, 환류하에 대략 같은 부피의 헥산을 가하고, 이어서 25°C로 용액을 서서히 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 1:4 에틸 아세테이트-헥산으로 세척하고, 건조시켰다(70~90% 회수율); 융점 175~177°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.41 (m, 0.5H), 9.36 (m, 0.5H), 7.59 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 2, 9 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 2.0, 8.9 Hz), 7.14 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.05 (m, 0.5H), 3.90 (m, 1.5H), 3.65 (m, 0.5H, 3.45 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.93 (m, 0.5H), 1.88 (br, 1H, D₂O로 교환), 1.80 (m, 1.5H), 1.45 (m, 2H), 1.12 (m, 0.5H).
PBMS 444/446(MH⁺, 100%);

C₂₃H₂₃ClFN₃O₃ + 0.2 H₂O 에 대한 분석치: C, 61.73; H, 5.27; N, 9.39.

실측치: C, 61.40; H, 5.37; N, 9.11.

[실시예 62]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-2-피리딘-3-일-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 1:1 디클로로메탄/DMF)에 따라 (2S)-아미노-N-메톡시-N-메틸-3-피리딘-3-일-프로피온 아미드 디하이드로클로라이드(1.3 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1.25 mmol)을 결합시키고, 생성물을 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 313 mg, 65%; HPLC(60/40) 2.84분(99%); TSPMS 387/389(MH⁺, 100%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.1 (br, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (m, 1H, J = ca. 8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = ca. 8 Hz), 7.23 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H, J = ca. 8 Hz), 7.10 (d, 1H, J = ca. 8 Hz), 6.82 (d, 1H), 5.42 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.32 (dd, AB의 A 1H, J = ca. 7, 14 Hz), 3.10 (dd, AB의 B 1H, J = ca. 7, 14 Hz).

C₁₉H₁₉ClN₄O₃ + 0.4 H₂O 에 대한 분석치: C, 57.91; H, 5.07; N, 14.22.

실측치: C, 58.19; H, 5.23; N, 13.82.

[실시예 62a]

[(2S)-아미노-N-메톡시-N-메틸-3-피리딘-3-일-프로피온아미드 디하이드로클로라이드]

[(1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-2-피리딘-3-일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(1.5 mmol)를 0°C에서 4M HCl-디옥산중에서 용해시켰다. 수득된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 농축, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 390 mg, 95%

[실시예 62b]

[(S)-[1-(메톡시-메틸-카바모일)-2-피리딘-3-일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 2:1 디클로로메탄/디메틸포름아미드, 산 세척을 생략함, 건조를 위해 Na₂SO₄를 사용함)에 따라 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.7 mmol) 및 Boc-3-피리딜-L-알라닌(1.6 mmol)을 결합시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄시켜 황색 고체로서 428 mg(86% 수율)을 수득했다.

[실시예 63]

[(R,S)-2-[(5-클로로-1H-2-카보닐)-아미노]-3-(3-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 1:1 디클로로메탄/DMF)에 따라 (R,S)-2-아미노-3-(3-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르(2.05 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2.03 mmol)을 결합시키고, 생성물을 10,20 및 40% hexanone의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 잔류물을 1:1 에테르-hexanone, 및 hexanone으로 분쇄시켜, hexanone으로 회색 고체를 수득하였다(484 mg, 63%); HPLC(60/40) 8.13분(95%); TSPMS 375/377(MH⁺, 100%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.26 (br, 1H), 7.60 (d, 1H, J = ca. 1 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.25 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.08 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, AB의 A J = 5.7, 14 Hz), 3.21 (dd, 1H, AB의 B, J = 5.5, 14 Hz).

C₁₉H₁₆ClFN₂O₃에 대한 분석치: C, 60.89; H, 4.30; N, 7.47.

실측치: C, 60.79; H, 4.58; N, 7.18.

[실시예 63a]

[(R,S)-2-아미노-3-(3-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드]

크리메틸실릴클로라이드(1.07 g, 9.9 mmol)을 25°C에서 메탄올(4 ml) 중의 m-플루오로-DL-페닐알라닌(0.404 g, 2.2 mmol)의 현탁액에 가했다. 수득된 용액을 1시간 동안 환류시키고, 냉각 및 공농축시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 515 mg, 100%; HPLC (60/40) 2.31분 (95%).

[실시예 64]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-2-티오펜-2-일-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 2:1 디클로로메탄/디메틸포름아미드)에 따라 (S)-2-아미노-N-메톡시-N-메틸-3-티오펜-2-일-프로피온아미드 하이드로클로라이드(1.2 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1.2 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 10,20,30 및 40% hexanone의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 375 mg, 80%; HPLC(60/40) 6.36분(99%); PBMS 392/394(MH⁺, 100%);

392/394(MH⁺, 100%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.33 (br, 1H), 7.60 (d, 1H, J = ca. 1 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.20 (dd, 1H, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 1, 5.0 Hz), 6.91 (dd, 1H, J = 3.4, 5.1 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.84 (d, 1H, J = ca 2 Hz), 5.40 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (dd, 1H, A of AB, J = 6.2, ca. 14 Hz), 3.37 (dd, 1H, B of AB, J = 6.2, ca. 14.2 Hz), 3.25 (s, 3H).

C₁₈H₁₈ClN₃O₃S + 0.25 C₄H₈O₂에 대한 분석치: C, 55.14; H, 4.87; N, 10.15.

실측치: C, 55.41; H, 4.79; N, 10.17.

[실시예 64a]

[(S)-2-아미노-N-메톡시-N-메틸-3-티오펜-2-일-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

(S)-[1-(메톡시-메틸-카바모일)-2-티오펜-2-일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(1.3 mmol)를 0°C에서 4M HCl-디옥산(1 ml)중에 용해시키고, 수득된 용액을 25°C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축, 잔류물을 에테르로 분쇄시켜 황색 고체를 수득했다.(321 mg, 96%; HPLC(60/40) 2.24 분(98%); MS 215 (MH⁺, 100%).

[실시예 64b]

[(S)-[1-(메톡시-메틸-카바모일)-2-티오펜-2-일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.4 mmol) 및 Boc-(2-티오펜-2-일)-L-알라닌(1.3 mmol)을 결합시켜 생성물을 수득하고, 추가의 정제없이 사용했다. 수율 426 mg, 104%.

[실시예 65]

[(R,S)-2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-(4-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 3:2 디클로로메탄/디메틸포름아미드)에 따라 (R,S)-2-아미노-3-

(3-플루오로-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르(3.0 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2.9 mmol)을 결합시키고, 수득된 조성물을 1:1 에테르/헥산으로 분쇄시켰다. 수율 1.03 g, 92%; HPLC(60/40) 7.95분(96%); PBMS 375/377(MH+, 100%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.30 (br, 1H), 7.60 (d, 1H, J = ca. 1 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.10 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.06 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H, A of AB, J = 7, 14 Hz), 3.19 (dd, 1H, B of AB, J = 7, 14 Hz).

C₁₉H₁₆ClFN₂O₃ 에 대한 계산치: C, 60.89; H, 4.30; N, 7.47.

실측치: C, 60.74; H, 4.36; N, 7.55.

[실시예 66]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(4-아미노-페닐)-(1S)-(디메틸카바모일-에틸)-아미드-하이드로클로라이드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 3:2 디클로로메탄/DMF, 염기만으로 세척)에 따라 (S)-2-아미노-3-(4-아미노-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드 디하이드로클로라이드(0.7 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.7 mmol)을 결합시키고, 생성물을 0.5% NH₄OH 와 1~16% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 혼합된 분획을 농축시키고, 0°C에서 메탄올 중에 용해시키고, 수득된 용액을 1.01 N HCl (1.05 당량)로 처리했다. 5 분후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켜 오렌지색 고체를 수득하였다(수율 79 mg, 29%); TSPMS 385/387(MH+, 100%);

C₂₀H₂₁ClN₄O₂ + 1.5 HCl 에 대한 분석치: C, 54.65; H, 5.16; N, 12.75.

실측치: C, 54.96; H, 5.53; N, 12.53.

[실시예 66a]

[(S)-2-아미노-3-(4-아미노-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드 디하이드로클로라이드]

(S)-[2-(4-아미노-페닐)-디메틸카바모일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(214 mg, 07 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(2 ml)중에 용해 시키고, 용액을 25°C 에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 에테르로 분쇄시켰다: 수율 294 mg, 102%; PBMS 208(MH+, 100%).

[실시예 66b]

[(S)-[2-(4-아미노-페닐)-디메틸카바모일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 4:1 디클로로메탄/디메틸-포름아미드, 염기만으로 세척)에 따라 디메틸아민 하이드로클로라이드(2.4 mmol) 및 Boc-p-아미노-L-페닐알라닌(1.7 mmol)을 결합시켰다. 생성물을 50,60,70 및 100% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 226 mg, 42%; HPLC(70/30) 2.45분(100%).

[실시예 67]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-3-페닐프로필)-아미드

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 3:1 디클로로메탄/DMF)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-4-페닐-부티르아미드 하이드로클로라이드(0.76 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.76 mmol)을 결합시키고, 생성물을 10,20,30,40,50 및 60% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 263 mg, 90%; HPLC(60/40) 7.12분(99%); TSPMS 384/386(MH+, 100%);

C₂₁H₂₂ClN₃O₂ 에 대한 분석치: C, 65.71; H, 5.78; N, 10.95.

실측치: C, 65.34; H, 5.93; N, 10.91.

[실시예 67a]

[(S)-2-아미노-N,N-디메틸-4-페닐-부티르아미드 하이드로클로라이드]

(S)-[1-디메틸카바모일-3-페닐-프로필]-카바산 t-부틸 에스테르(235 mg, 0.8 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(2 ml)중에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1.5 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다: 수율 187 mg, 100%; HPLC(60/40) 2.31 분(99%).

[실시예 67b]

[(S)-[1-디메틸카바모일-3-페닐-프로필]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 3:1 디클로로메탄/DMF)에 따라 디메틸아민 하이드로클로라이드(1.0

mmol) 및 (S)-N-t-부톡시카보닐-2-아미노-4-페닐부티르산(0.84 mmol)을 결합시켜 생성물을 수득하고, 추가의 정제없이 사용했다. 수율 238 mg, 93%; HPLC (60/40) 5.98 분(97%)

[실시예 68]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-디메틸-카바모일-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 2:1 디클로로메탄/DMF, 산만으로 세척함)에 따라 (S)-2-아미노-3-(4-하이드록시-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드 하이드로클로라이드(1.05 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시키고, 생성물을 20,40,50 및 75% hexan중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제한 후, 에테르로 분쇄시켰다. 수율 400 mg, 104%; HPLC(60/40) 3.93분(98%); 융점 228~231°C(분해, 210°C에서 황변); TSPMS 386/388(MH⁺, 100%);

[실시예 68a]

[(S)-2-아미노-3-(4-하이드록시-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

(S)-[1-티메틸카바모일-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(5.7 g, 18.5 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(7 ml)중에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율 5.23 g; HPLC(60/40) 3.32 분(98%).

[실시예 68b]

[(S)-[1-디메틸카바모일-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 용매 12:1 디클로로메탄/DMF, 반응 시간)60시간에 따라 디메틸아민 하이드로클로라이드(79 mmol) 및 Boc-L-티로신(66 mmol)을 결합시키고, 생성물을 10,20,30,50 및 70% hexan중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 20.6 g, 102%; HPLC(60/40) 3.21분(96%).

[실시예 69]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-메톡시카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A에 따라 (2S)-아미노-N-메톡시-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(1.02 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1.02 mmol)을 결합시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄시켜 얻은 황색 고체를 수득했다. 수율 160 mg, 36%; 융점 210~213°C(분해); PBMS 372/374 (MH⁺, 100%);

$C_{19}H_{18}ClN_3O_3 + 1.75 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 56.58; H, 5.37; N, 10.42.

실측치: C, 56.88; H, 5.09; N, 10.03.

[실시예 69a]

[(2S)-아미노-N-메톡시-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

[(1S)-[메톡시-카바모일]-2-페닐-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(200 mg, 0.68 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산중에 용해시키고, 혼합물을 25°C에서 교반했다. 0.5 시간 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다.

[실시예 69b]

[(1S)-[메톡시-카바모일]-2-페닐-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A에 따라 메톡시아민 하이드로클로라이드(83.5 mmol) 및 Boc-L-페닐알라닌(20 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1:1 및 2:1 에틸 아세테이트/hexan으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제한 후, 에테르로 분쇄시켰다. 수율 1.80 g, 31%

[실시예 70]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1R)-메틸카바모일-2-페닐-에틸]-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 (R)-2-아미노-N-메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(0.84 mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.84 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 디클로로메탄으로 분쇄시키고, 이어서 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율 236 mg, 79%; HPLC(60/40) 4.63분(97%); PBMS 356/358(MH⁺, 100%);

$C_{19}H_{18}ClN_3O_2 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 63.33; H, 5.18; N, 11.66.

실측치: C, 63.37; H, 5.50; N, 12.06.

[실시예 70a]

[(R)-2-아미노-N-메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

(R)-[1-메틸카바모일-2-페닐-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(722 mg, 2.6 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(10ml)중에 용해시켰다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시켰다. 수율, 517 mg, 93%.

[실시에 70b]

(R)-(1-메틸카바모일-2-페닐-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 144 시간, 먼저 산으로 세척하고, 이어서 염기로 세척함)에 따라 메틸아민 하이드로클로라이드(3.1 mmol) 및 Boc-O-페닐-알라닌(2.8 mmol)을 결합시켜 생성물을 수득하고, 추가의 정제없이 사용했다. 수율 760 mg, 96%.

[실시에 71]

[5,6-디클로로-1H-인돌-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 96 시간)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(0.06 mmol) 및 5,6-디클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.06 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율 24 mg, 96%; HPLC (60/40) 8.05 분(97%); PBMS 405/407(MH+, 100%);

$C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2 + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 58.76; H, 4.81; N, 10.28.

실측치: C, 58.95; H, 4.89; N, 9.90.

[실시에 71a]

[(S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

(1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르(8.6 g, 29 mmol)을 0°C에서 4M HCl-디옥산(110 ml)중에 용해시키고, 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축시키고, 고체를 에테르로 분쇄시켰다. 수율, 6.2 g, 92%; PBMS 193(MH+, 100%).

[실시에 71b]

[5, 6-디클로로-1H-인돌-2-카복실산]

아연분말(3.52 g, 54 mmol)을 아세트산(15 ml)중의 3,4-디클로로-5-니트로페닐피루브산(1.5 mg, 5.4 mmol)의 따뜻한 용액에 서서히 가했다. 수분후, 격렬한 반응이 일어난다(발열). 수득된 용액을 80°C로 가열한 후, 반응은 종결된 것으로 나타났다(TLC). 혼합물을 여과하고, 여과된 고체를 아세트산으로 세척하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 2N NaOH에 용해시키고, 수득된 용액을 에테르로 세척하고(3회), 디클로로메탄으로 세척하고(2회), 6N HCl을 사용하여 pH 1로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 건조시키고, 농축시켜 얻은 갈색 고체를 수득했다(458 mg, 34%); HPLC(60/40) 5.31(93%).

[실시에 71c]

[3,4-디클로로-5-니트로페닐피루브산]

무수 에탄올(25 mL)을 3~15°C 에서 에테르(100ml)중의 칼륨금속(2.67 g, 68 mmol)의 교반된 혼합물에 가했다. 수득된 용액을 3°C에서 디에틸 옥살레이트(10.0 g, 62 mmol)의 용액으로 5~10분에 걸쳐 처리하고, 수득된 용액을 3°C에서 30분 동안 및 25°C 에서 18시간동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 수득된 고체를 에테르로 세척하고, 건조시켰다(13.7 g). 이 물질(12.7 g)을 400 ml 고온수에 용해시키고, 용액을 냉각시키고, 에테르로 추출했다. 수득된 수층을 진한 HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하고, 에테르층을 분리시키고, 건조, 농축시켜 7.5 g 고체를 수득하여 헥산으로 분쇄시켜 황색 고체로서 표제 물질을 수득했다(7.01 g, 41%).

[실시에 72]

[5-브로모-1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도0~25°C)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(1.0 mmol) 및 5-브로모-1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시키고, 수득된 발포체를 1:1 에테르 - 헥산으로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율 374 mg, 90%; HPLC(60/40) 6.17 분(98%); 융점 199-201°C; PBMS 414.416(MH+, 100%);

$C_{20}H_{20}BrN_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 57.98; H, 4.82; N, 10.14.

실측치: C, 58.07; H, 5.12; N, 10.08.

[실시에 73]

5-메틸-1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(1.0 mmol) 및 5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율 302 mg, 87%; HPLC (60/40) 5.46분 (99%); 융점 198.5~200°C; PBMS 350(MH+, 100%);

$C_{21}H_{23}N_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 72.18; H, 6.63; N, 12.04.

실측치: C, 72.14; H, 6.90; N, 12.11.

[실시에 74]

[5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 60시간)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(1.0 mmol) 및 5-메톡시-1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시키고, 수득된 발포체를 에테르로 분쇄시켰다. 수율 329 mg, 90%; HPLC(60/40) 4.27분(99%); PBMS 366(MH⁺, 100%);

$C_{21}H_{20}N_4O_2 + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 68.28; H, 5.73; N, 15.17.

실측치: C, 68.51; H, 5.66; N, 14.85.

[실시에 75]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 반응 시간 60시간)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(1.0 mmol) 및 5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1.0 mmol)을 결합시키고, 수득된 고체를 에테르로 분쇄시켰다. 수율 320 mg, 91%; HPLC(60/40) 4.74분(100%); 용점 229.5~232°C; PBMS 354(MH⁺, 100%);

$C_{20}H_{20}FN_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 67.97; H, 5.70; N, 11.89.

실측치: C, 67.88; H,

[실시에76]

[5-시아노-1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(0.16 mmol) 및 5-시아노-1H-인돌-2-카복실산(0.16 mmol)을 결합시키고, 생성물을 1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 38 mg, 66%; HPLC(60/40) 4.08분(97%); PBMS 361(MH⁺, 100%);

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.1 (br, 1H), 9.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

$C_{21}H_{23}N_3O_3 + 0.125 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 68.60; H, 6.37; N, 11.43.

실측치: C, 68.50; H, 6.34; N, 11.45.

[실시에 76a]

[5-시아노-1H-인돌-2-카복실산]

5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르(1.71g, 8.0mmol)를 에탄올(10ml) 및 포타슘 하이드록시드(2g)의 용액에 가하고, 수득된 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열했다. 물을 가하여 침전물을 용해시키고, 6N HCl을 가하여 pH 1로 했다. 혼합물을 얼음조에서 냉각하고, 여과, 수득된 무색 고체를 냉수로 세척하고, 건조시켰다(1.51g). 일부(1.4g)를 고온 아세트산(40ml)중에서 현탁시키고, 냉각시켜 고체를 여과하고, 냉각된 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켰다. 수율 980mg(70%); HPLC(60/40) 3.09분(97%).

[실시에 76b]

[5-시아노-1H-인돌-2-카복실산 에틸 에스테르]

아연 분말(57.8g, 887mmol)을 아세트산(225ml)중의 3-시아노-5-니트로페닐피루브산 에틸 에스테르(23.2g, 88mmol) 및 물(225ml), 주의! 격렬한 발열 반응)의 고온 현탁액에 환류를 유지하는 속도를 가하고, 반응을 환류하에 0.5시간 동안 유지시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과된 염을 고온 아세트산(150ml)으로 세척하고, 여액을 밤새 냉각하여 결정을 수득하고, 여과, 차가운 1:1 아세트산-물, 물로 세척하고, 건조시켰다(10.11g, 53%). 여액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수득된 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액, 염수로 세척하고, 건조, 농축시켜 제2배치(5.0g)을 수득했다. 주요 분획을 이후의 변형을 위해 사용했다.

[실시에 76c]

[3-시아노-5-니트로페닐피루브산 에틸 에스테르]

에탄올중의 소듐 에톡시드의 용액(2.2g, 400ml 에탄올중의 400mmol 소듐 금속)을 0°C에서 증류된 디에틸 옥살레이트(120g, 821mmol) 및 3-메틸-4-니트로벤조니트릴(32g, 197mmol)의 혼합물에 가했다. 수득된 적색 용액을 40°C에서 18시간 동안 가열했다. 냉각된 혼합물을 물(600ml)로 희석시키고, 진한 HCl을 사용하여 pH 2.1로 산성화시켰다. 형성된 침전물을 13°C의 혼합물의 여과에 의해 수집하고, 건조, 15, 30 및 50% 아세톤-헥산으로 용리시키는 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 고체를 수득하고, 정제없이 사용했다(23.6g, 31%). 샘플을 특성화를 위해 에틸 아세테이트로부터 재결정했다.

[실시예 77]

[1H-인돌-2-카복실산((1S)-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로 클로라이드(1.0mmol) 및 1H-인돌-2-카복실산(1.0mmol)을 결합시켰다. 수득된 고체를 헥산으로 분쇄시킨 후, 에테르로 분쇄시켰다. 수율 272mg, 81%; HPLC (70/30) 3.49분(99%); 융점 199~200°C; PBMS 336(MH+, 100%);

$C_{20}H_{21}N_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 71.62; H, 6.31; N, 12.53.

실측치: C, 71.45; H, 6.39; N, 12.50.

[실시예 78]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(반응 시간 170시간)에 따라 (3S,4S)-2-아미노-1-(3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.94mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1.03mmol)을 결합시키고, 조생성물을 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율 150mg, 37%; HPLC (60/40) 3.08분(96%);

1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.90 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.30-7.1 (m, 5H), 5.22 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.5 - 3.2 (m, 2H) 3.00 (m, 2H).

$C_{22}H_{22}ClN_3O_4$ 에 대한 계산치: C, 61.75; H, 5.18; N, 9.82.

실측치: C, 61.65; H, 5.45; N, 9.17.

[실시예 78a]

[(3S,4S)-2-아미노-1-(3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

(3S, 4S)-[1-벤질-2-(3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(360mg, 1.00mmol)을 25°C에서 4MHCl-디옥산(4ml)중에서 3시간 동안 용해시켰다. 혼합물을 농축시키고, 수득된 황색 고체를 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율, 304mg, 103%.

[실시예 78b]

[1-벤질-2-(3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 Boc-L-페닐알라닌(2.2mmol) 및 (3S, 4S)-디하이드록시-피롤리딘(미합중국 특허 제 4634775호, 실시예 1c, 206mg, 2.0mmol)을 결합시켜 무색 고체를 수득하고, 추가의 정제없이 사용했다. 수율 431mg, 61%.

[실시예 79]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3RS)-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

방법 A(5:2 디클로로메탄-디메틸포름아미드 용매)에 따라 2(S)-아미노-1-((3RS)-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(570mg, 2.0mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(429mg, 2.2mmol)을 결합시키고, 조생성물을 1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 분쇄시켰다. 수득된 고체를 3:2, 2:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제하고, 1:1 에테르:헥산으로 분쇄시켰다. 수율 430mg, 51%; HPLC(60/40) 3.45분(95%);

$C_{23}H_{24}ClN_3O_3 + 0.125 C_6H_{14}$ 에 대한 계산치: C, 65.32; H, 5.94; N, 9.62.

실측치: C, 65.01; H, 6.19; N, 9.22.

[실시예 79a]

[(2S)-아미노-1-(3-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

[(1S)-벤질-2-((3RS)-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(7.13g, 20mmol)을

25°C에서 4M HCl-디옥산(40ml)중에 3시간 동안 용해시켰다. 혼합물을 농축시키고, 수득된 오일을 에테르 하에서 72시간 동안 교반했다. 수득된 현탁액을 여과하고, 고체를 에테르로 세척하고, 건조시켰다. 수율, 5.64g, 99%.

[실시예 79b]

[(1S)-벤질-2-((3RS)-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A에 따라 BOC-L-페닐알라닌(8.17g, 30.8mmol) 및 3-하이드록시피페리딘 하이드로클로라이드(4.24g, 30.8mmol)을 결합시켜 오일로서 표제 화합물을 수득하고, 추가의 정제없이 사용했다. 수율 7.79g, 73%.

[실시예 80]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-아미드]

방법 A에 따라 4-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-피페라진-2-온 하이드로클로라이드(140mg, 0.5mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(98mg, 0.5mmol)을 결합시키고, 조생성물을 에틸 아세테이트 및 2% 에틸 아세테이트중의 에탄올로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 에테르로 분쇄시켰다. 수율 71mg, 33%; HPLC(60/40) 3.53분(100%); PBMS 425/427(MHT, 100%);

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.78 (br, 0.5H), 11.76 (br, 0.5H), 9.03 (m, 0.5H), 9.02 (m, 0.5H), 8.06 (m, 0.5H), 8.04 (m, 0.5H), 7.73 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.2 - 7.1 (m, 2H), 5.15 (m, 0.5H), 5.05 (m, 0.5H), 4.20 (d, 0.5H, J = 17 Hz), 4.08 (d, 0.5H, J = 17 Hz), 3.85 (d, 0.5H, J = 17 Hz), 3.9 (m, 0.5H), 3.6 (m, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H).

[실시예 80a]

[4-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-피페라진-2-온 하이드로클로라이드]

[(1S)-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(400mg, 1.2mmol)을 25°C에서 4M HCl-디옥산(10ml)중에 0.5시간 동안 용해시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 공증발시키고, 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율, 340mg, 103%.

[실시예 80b]

[(1S)-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-피페라진-1-일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 용매 2:1 디클로로메탄/디메틸포름아미드, 산 세척 후 1N NaOH로 세척함)에 따라 BOC-L-페닐알라닌(530mg, 2mmol) 및 피페라진-2-온(J. Am. Chem. Soc. 62, 1202(1940), 200mg, 2mmol)을 결합시키고, 추가의 정제없이 사용하였다. 수율 404mg, 58%.

[실시예 81]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-메틸-2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-아미드]

방법 A(산 세척 후, 1N NaOH로 세척함)에 따라 (2S)-아미노-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드(195mg, 1.0mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(195mg, 1.0mmol)을 결합시켜 조생성물을 수득하고, 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율 150mg, 45%; HPLC(60/40) 3.61분(100%); PBMS 336/338(MHT, 100%);

C₁₈H₁₉ClN₃O₃ 에 대한 계산치: C, 57.23; H, 5.40; N, 12.51.

실측치: C, 57.01; H, 5.49; N, 12.24.

[실시예 81a]

[(2S)-아미노-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드]]

[(1S)-메틸-2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(3.88g, 15mmol)을 25°C에서 4M HCl-디옥산(20ml)중에 1.25시간 동안 용해시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율, 2.51g, 86%.

[실시예 81b]

[(1S)-메틸-2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(산 세척 후 1N NaOH로 세척함)에 따라 BOC-L-알라닌(3.50mg, 20mmol) 및 모르폴린(1.74g, 20mmol)을 결합시키고, 무색 오일을 수득하고, 추가의 정제없이 사용했다. 수율 3.94g, 76%.

[실시예 82]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A에 따라 (2S)-아미노-N-메틸-3-페닐-프로피오나미드 하이드로클로라이드(214mg, 1.0mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(195mg, 1.0mmol)을 결합시키고, 조생성물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율 160mg, 45%; HPLC(60/40) 4.60분(100%);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 11.70 (br, 1H), 8.73 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.08 (q, 1H, $J = 4.6$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 5H), 4.68 (m, 1H), 3.10 (dd, AB의 A 1H, $J = 4.2, 13$ Hz), 2.96 (dd, 1H, $J = 10.7, 13$ Hz), 2.62 (d, 3H, $J = 4.6$ Hz).

[실시예 82a]

[(2S)-아미노-N-메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

[[(1S)-1-메틸카바모일-2-페닐-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(2.35g, 8.45mmol)을 25°C에서 4M HCl-디옥산(20ml)중에 2시간 동안 용해시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율, 1.70g, 94%.

[실시예 82b]

[(1S)-1-메틸카바모일-2-페닐-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(산 세척 후 1N NaOH로 세척함)에 따라 BOC-L-페닐알라닌(2.65mg, 10mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드(675mg, 10mmol)을 결합시켜 무색 고체로서 표제 화합물을 수득하고, 추가의 정제없이 사용했다. 수율 2.41g, 87%; HPLC(60/40) 3.83분(100%);

[실시예 83]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [(1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-에틸]-아미드]

방법 A(산 세척 후 1N NaOH로 세척함)에 따라 (2S)-아미노-N-메톡시-N-메틸-프로피온아미드 하이드로클로라이드(169mg, 1.0mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(195mg, 1.0mmol)을 결합시켜 생성물을 수득했다(290mg, 94%); HPLC(60/40) 4.03분(94%); PBMS 310/312(MH+, 100%);

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: C, 54.29; H, 5.21; N, 13.57.

실측치: C, 54.17; H, 5.26; N, 13.31.

[실시예 83a]

[(2S)-아미노-N-메톡시-N-메틸-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

[(1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(3.55g, 15.3mmol)을 25°C에서 4M HCl-디옥산(20ml)중에 0.75시간 동안 용해시켰다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에테르 및 디클로로메탄으로 공증발시키고, 건조시켰다. 수율, 2.2g(86%).

[실시예 83b]

[1-(메톡시-메틸-카바모일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(산 세척 후 1N NaOH로 세척함)에 따라 L-BOC-알라닌(3.50mg, 20mmol) 및 O,N-디메틸-하이드록시아민 하이드로클로라이드(1.94g, 20mmol)을 결합시켜 수득한 무색 고체를 정제없이 사용했다. 수율 3.71g(80%)

[실시예 84]

[5-브로모-1H-인돌-2-카복실산 ((1S)-카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

하기 절차를 대체하면서 방법 A에 따라 L-페닐알라닌아미드 하이드로클로라이드(835mg, 4.17mmol) 및 5-브로모-1H-인돌-2-카복실산(1.0g, 4.17mmol)을 결합시켰다: 반응 혼합물을 에틸 아세테이트, 및 2N NaOH로 희석시켰다. 수득된 현탁액을 여과하고, 수집된 고체를 에틸 아세테이트, 2N NaOH, 2N HCl, 에테르를 사용하여 세척하고, 건조시켰다: 수율 890mg; PBMS 386/388(MH+, 100%);

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치: C, 55.97; H, 4.18; N, 10.88.

실측치: C, 55.69; H, 4.48; N, 10.48.

[실시예 85]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 ((1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A(0~25°C, 산 세척 후, 염기로 세척함)에 따라 (2S)-아미노-N-메톡시-N-메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(317mg, 1.3mmol)을 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(253mg, 1.3mmol)과 결합시켰다. 조생성물을 30% 및 40% hexan층의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수득된 발포체를 이소프로필 에테르로 분쇄시켜 회색 고체를 수득하였다(356mg, 71%); HPLC(60/40) 8.28분(98%);

$C_{20}H_{20}ClN_3O_3$ 에 대한 계산치: C, 62.26; H, 5.22; N, 10.89.

실측치: C, 62.22; H, 5.60; N, 10.73.

[실시에 85a]

[(2S)-아미노-N-메톡시-N-메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

[(1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-2-페닐-에틸]카바산 t-부틸 에스테르(2.97g, 9.6mmol)을 0°C에서 4M HCl-디아옥산(36ml)중에 용해시켰다. 수득된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율, 2.27g, 96%.

[실시에 85b]

[(1S)-(메톡시-메틸-카바모일)-2-페닐-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25°C, 산 세척 후 염기로 세척함)에 따라 BOC-L-페닐알라닌(4.0g, 15.1mmol) 및 N,0-디-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.82g, 15.1mmol)을 결합시켰다. 수득된 무색 오일을 정제없이 사용했다(3.22g, 69%).

[실시에 86]

[(2RS)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-2-메틸-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르]

방법 A(반응 용매 2:1 디클로로메탄/디메틸포름아미드)에 따라 라세믹 2-아미노-2-메틸-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르(200mg, 0.87mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(170mg, 0.87mmol)을 결합시키고, 생성물을 10% 핵산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다. 수율: 286mg, 89%; HPLC(60/40) 9.63분(85%); TSPMS 371/373(MH+, 100%);

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = <1 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.20 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (AB의 A 1H, J = 13.5 Hz), 3.28 (AB의 B 1H, J = 13.5 Hz), 1.80 (s, 3H).

[실시에 87]

[(2RS)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-2-메틸-3-페닐-프로피온산]

수성 2N LiOH(0.10ml, 0.50mmol)을 25°C에서 (2RS)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-2-메틸-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르의 용액(132mg, 0.36mmol)에 가했다. 수득된 용액을 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 (15ml)중에 용해시켰다. 2N HCl을 사용하여 0°C에서 pH를 1로 조절했다. 유기층을 분리시키고, 물, 염수로 세척하고, 발포체를 수득하여 추가의 정제없이 사용했다(129mg, 102%): HPLC(60/40) 4.42분(99%); TSPMS 357/359(MH+, 100%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.3-7.2 (m, 5H), .16 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.57 (AB의 A 1H, J = 13.7 Hz), 3.42 (AB의 B 1H, J = 13.7 Hz), 1.80 (s, 3H).

$C_{19}H_{17}ClN_2O_3 + 0.3 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 63.00; H, 4.90; N, 7.73.

실측치: C, 63.38; H, 5.31; N, 7.42.

[실시에 88]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-옥소-2-(1-옥소-1-티오모르폴린-4-일)-에틸]-아미드]

m-클로로퍼옥시벤조산(50%의 80mg, 0.23mmol)을 25°C에서 디클로로메탄(2ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산((1S)-벤질-2-옥소-2-티오모르폴린-4-일-에틸)-아미드(100mg, 0.23mmol)에 가했다. 1시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 50:50 포화 중탄산나트륨 수용액 및 10% 수성 소듐 티오술페이트의 혼합물로 3회 세척하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 염수로 1회 세척하고, 건조시켰다. 조생성물을 0.5~8% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득했다. 수율 76%; HPLC(60/40) 3.97분(97%); 융점 230~234°C; TSPMS 444/446(MH+, 100%).

$C_{22}H_{22}ClN_3O_3S + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 58.34; H, 5.12; N, 9.28.

실측치: C, 58.41; H, 5.37; N, 8.90.

[실시에 89]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(1,1-디옥소-티오모르폴린-4-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

m-클로로퍼옥시벤조산(50%의 202mg, 0.58mmol)을 25°C에서 디클로로메탄(2ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1S)-벤질-2-옥소-2-티오모르폴린-4-일-에틸)-아미드(100mg, 0.23mmol)에 가했다. 1시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수득된 용액을 50:50 포화 중탄산나트륨 수용액 및 10% 수성 소듐 티오술페이트의 혼합물로 3회 세척하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 염수로 1회 세척하고, 건조시켰다. 조생성물을 30%, 40% 및 50% hexan중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 수득했다. 수율 60%; HPLC(60/40) 5.69분(98%); PBMS 460/462(MH+, 100%);

$C_{22}H_{22}ClN_3O_4S + 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: **C, 56.56; H, 4.92; N, 8.99.**

실측치: C, 56.77; H, 5.15; N, 8.60.

[실시에 90]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-옥소-2-(1-옥소-1-티아졸리딘-3-일)-에틸]-아미드]

m-클로로퍼옥시벤조산(50%의 167mg, 0.48mmol)을 25°C에서 디클로로메탄(4ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1S)-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-아미드(200mg, 0.48mmol)에 가했다. 0.5시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 50:50 포화 중탄산나트륨 수용액 및 10% 수성 소듐 티오술페이트의 혼합물로 3회 세척하고, 포화 수성 중탄산나트륨, 염수로 1회 세척하고, 건조시켰다. 조생성물을 황색 고체로 농축시킨 후, 1~8% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제시킨 후, 에테르로 분쇄시켜 표제 화합물을 수득했다. 수율 151mg(73%); HPLC(60/40) 3.64분(98%); PBMS 430/432(MH+, 100%);

$C_{21}H_{20}ClN_3O_3S + 0.6 H_2O$ 에 대한 계산치: **C, 57.23; H, 4.85; N, 9.53.**

실측치: C, 57.00; H, 4.85; N, 9.25.

[실시에 91]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이미노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

하이드록시아민 하이드로클로라이드(68mg, 0.82mmol) 및 포타슘 카보네이트(136mg, 0.98mmol)을 25°C에서 에탄올(5ml) 및 물(1ml) 중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-옥소-(3-옥소-피롤리딘-1-일)-에틸]-아미드 용액에 가했다. 48시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 수득된 용액을 물로 2회, 염수로 1회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 신(syn)/안티(anti) 옥심 이성질체로 나타내는 2가지 물질을 2.5%, 5% 및 10% 디클로로메탄중의 에탄올로 용리시키는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제했다.

[실시에 91a]

보다 덜 극성인 이성질체: 수율 48mg(14%); HPLC(60/40) 4.69분(97%); 융점 216~220°C(210°C에서 착색됨); PBMS 425/427(MH+, 100%).

1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.75 (br, 1H), 10.87 (s, 0.5H), 10.86 (s, 0.5H), 9.02 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.4 - 7.1 (m, 8H), 4.95 (m, 0.5H), 4.85 (m, 0.5H), 4.40 (d, 0.5H, J = 15 Hz), 4.0 (m, 1.5H), 3.9 (m, 0.5H), 3.61 (m, 1H), 3.5 (m, 0.5H), 3.10 (m, 2H), 2.8 - 2.5 (m, 2H);

$C_{22}H_{21}ClN_4O_3$ 에 대한 계산치: **C, 62.19; H, 4.98; N, 13.19.**

실측치: C, 61.82; H, 5.07; N, 12.95.

[실시에 91b]

보다 더 극성인 이성질체: 수율 69mg(20%); HPLC(60/40) 6.78분(99%); 융점 223~224°C(분해, 타르); PBMS 425/427(MH+, 100%)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 11.74 (br, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.05 (d, 0.5H, $J = 8.1$ Hz), 8.99 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.4 - 7.1 (m, 8H), 4.97 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.47 (d, 0.5H, $J = 17$ Hz), 3.95 (m, 1.5H), 3.87 (m, 0.5H), 3.65 - 3.4 (m, 1.5H), 3.10 (m, 2H), 2.7 - 2.5 (m, 2H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 에 대한 계산치: C, 62.19; H, 4.98; N, 13.19.

실측치: C, 61.85; H, 5.17; N, 13.16.

[실시예 92]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1-벤질-2-옥소-2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 피페리딘 하이드로클로라이드(0.34mmol) 및 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐프로피온산(0.30mmol)을 결합시켰다. 조생성물을 20%, 30%, 40%, 50%, 75% 및 100% hexan중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 부분적으로 분리시켰다. 순수한 분획을 수집하여 31mg(25%) 표제 물질을 수득했다; HPLC (60/40) 9.38 QNS(94%); PBMS 410/412(MHT, 100%);

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl} + 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 65.94; H, 6.02; N, 10.03.

실측치: C, 65.70; H, 6.19; N, 9.66.

[실시예 93]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 카바모일메틸-아미드]

[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르(100mg, 0.40mmol)을 25°C에서 메탄올(ca, 3ml)중의 포화 암모니아 용액에 가했다. 현탁액을 1시간 동안 초음파 분해시키고, 수득된 용액을 농축시켰다. 잔류물을 에테르/hexan으로 분쇄시키고, 건조시켰다. 수율 77mg, 77%; HPLC (60/40) 2.78분(98%); PBMS 252/254(MHT, 100%);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 11.82 (br, 1H), 8.80 (t, 1H), 7.71 (d, 1H, $J = \text{ca.}1$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 7 - 8$ Hz), 7.42 (br, 1H), 7.18 (dd, 1H, $J = 7 - 8, \text{ca.} 2$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.08 (br, 1H), 3.82 (m, 2H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2 + 0.125 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 52.03; H, 4.07; N, 16.55.

실측치: C, 52.05; H, 4.08; N, 16.63.

[실시예 94]

[1-{(2S)-[(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-피롤리딘-(2S)-카복실산]

트리플루오로아세트산을 1-{(2S)-[(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-피롤리딘-(2S)-카복실산 t-부틸 에스테르(345mg, 0.64mmol)을 0°C에서 디클로로메탄(2ml)중에 용해시켰다. 25°C에서 1시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 에테르로 분쇄시키고, 건조시켜 황색 고체를 수득했다. 수율, 273mg, 88%; HPLC(70/30) 4.75분(98%); TSPMS 484/486(MHT, 100%);

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_4 + 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C, 56.51; H, 4.64; N, 8.60.

실측치: C, 56.28; H, 4.78; N, 8.26.

[실시예 94a]

[1-{(2S)-[(5-브로모-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-피롤리딘-(2S)-카복실산 t-부틸 에스테르]

방법 A(반응 시간 72시간)에 따라 L-페닐알라닌-L-프롤린 t-부틸 에스테르(333mg, 1.0mmol) 및 5-브로모-1H-인돌-2-카복실산을 결합시켰다. 생성물을 15%, 20% 및 30% 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 얻은 황색 발포체를 수득했다; 수율 428mg(79%); HPLC (70/30) 5.84분(81%).

[실시예 95]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-옥소-2-(1RS)-옥소-1-티아졸리딘-3-일]-에틸]-아미드]

m-클로로퍼옥시벤조산(50%의 426mg, 1.2mmol)을 25℃에서 디클로로메탄(8ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-아미드(400mg, 1.2mmol)에 가했다. 1시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(ca 80ml)로 희석시키고, 수득된 용액을 1:1 포화 NaHCO₃/10% 수성 Na₂S₂O₃의 혼합물, 포화 수성 NaHCO₃, 및 염수로 3회 세척했다. 수득된 현탁액을 여과하고, 여과된 고체를 수세하고, 건조시켜 결정성 고체를 수득했다. HPLC(60/40) 2.52분(98.5%); TSPMS 340/342(MH⁺, 70%), 357(100%);

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.82 (br, 1H), 8.84 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.19 (dd, 1H, J = 2.0, 8.7 Hz), 7.18 (s, 1H), 4.92 (dd, 0.5H, J = 12.1 Hz), 4.71 (dd, 0.5H, J = 2.2, 13 Hz), 4.47 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.4 - 3.9 (m, 4.5H), 3.3 (m, 0.5H), 3.13 (m, 1H), 3.0 (m, 0.5H).

C₁₄H₁₄ClN₃O₃S + 0.8 H₂O 에 대한 계산치: C, 47.47; H, 4.44; N, 11.86.

실측치: C, 47.46; H, 4.07; N, 11.83.

[실시에 96]

[1-{(2S)-[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-(4R)-하이드록시-피롤리딘-(2S)-카복실산]

과량의 수성 2M LiOH를 25℃에서 테트라하이드로푸란중의 1-{(2S)-[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노]-3-페닐-프로피오닐}-(4R)-하이드록시-피롤리딘-(2S)-카복실산 벤질 에스테르(215mg, 0.40mmol)에 가했다. 2시간 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 얼음으로 희석시키고, 혼합물을 6N HCl을 사용하여 산성화시켰다. 산성화된 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 유기층을 결합시키고, 건조시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켜 무색 고체를 수득했다(190mg, 106%); HPLC(60/40) 3.43분(94%); TSPMS 456/458(MH⁺, 100%).

[실시에 97]

[(S)-2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-(1H-인돌-3-일)-프로피온산 메틸 에스테르]

방법 A(반응 온도 0~25℃, 반응 용매 디메틸-포름아미드)에 따라 L-트립토판 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1.05mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1.0mmol)을 결합시키고, 생성물을 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 및 60% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체를 수득했다; 수율 79%; HPLC (60/40) 7.43분(96%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 11.78 (br, 1H), 10.85 (br, 1H), 8.93 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H, J = 2.1, 8.8 Hz), 7.06 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35 - 3.2 (m, 2H).

[실시에 98]

[(±)-3-[[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노]-아세틸}-티아졸리딘-2-카복실산 메틸 에스테르]

방법 A(반응 용매 1:1 디클로로메탄-디메틸포름아미드)에 따라 (±)-티아졸리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1.02mmol) 및 [(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-아세트산(1.02mmol)을 결합시키고, 조생성물을 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시켜 얻은 황색 고체를 수득한다. 수율 79%; HPLC (60/40) 4.47분(95%); TSPMS 382/384(MH⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.85 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.8, 2 Hz), 7.17 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.3 (m, 2H).

C₁₆H₁₆ClN₃O₄S 에 대한 계산치: C, 50.33, H 4.22; N, 11.00.

실측치: C, 50.56; H, 4.46; N, 10.89.

[실시에 99]

[(±)-3-[[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노]-아세틸}-티아졸리딘-2-카복실산]

메탄올(10ml)중의 3-[[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노]-아세틸}-티아졸리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(196mg, 0.5mmol)용액을 25℃에서 수성 1N NaOH(0.5ml)로 처리했다. 3시간 후, 1N NaOH(0.25ml)을 더 가했다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트(30ml) 및 1N NaOH(5ml)로 교반하고, 수득된 혼합물을 수성 6N HCl을 사용하여 pH 1.8로 산성화했다. 수층을 분리시키

고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 결합시키고, 건조, 및 농축시켜 고체를 수득하고, 1:1 에테르-헥산으로 분쇄시켜 건조시켰다. 수율 186mg, 99%; HPLC (60/40) 3.13분(98%); TSPMS 368/370(MH+ 70%), 339(100%).

368/370(MH+, 70%), 339(100%).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 8.84 (br, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.18 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.3 (m, 2H).

[실시에 99a]

[(±)-티아졸리딘-2-카복실산 메틸 에스테르]

메탄올(22ml)중의 (±)-티아졸리딘-2-카복실산(1.58g, 11.9mmol) 및 클로로트리메틸실란(5.1g, 47mmol)의 혼합물을 환류하에 5시간 동안 가열하고, 냉각, 농축시켜 고체를 수득했다(2.19g, 100%).

[실시에 100]

[S-t-부틸 2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오네이트]

[방법 B]

디클로로메탄(20ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.50g, 2.6mmol), L-페닐알라닌 t-부틸 에스테르 하이드로클로라이드(0.66g, 2.6mmol), 트리에틸아민(0.36ml, 2.6mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.16g, 1.3mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노-프로필)-3-에틸카보디이미드(0.73g, 3.8mmol)을 가했다. 혼합물을 실온에서 방해 교반하고, 클로로포름으로 희석시키고, 2N, HCl, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(30% 헥산층의 아세톤)로 정제하여 옅은 황색 발포체를 수득했다(0.86g, 85%). 계산치: C 66.25, H 5.81, N 7.03; 실측치: C 66.57, H 6.11, N 6.86. 하기 실시에(101~122)는 방법 B와 유사한 방법으로 제조했다.

[실시에 101]

[R-메틸-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오네이트]

5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르로부터,

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.22 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 5.10 (m, 1H), 6.62 (d, 6 Hz, 1H), 6.75 (d, 2 Hz, 1 H), 7.05 (dt, 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.73 (d, 2.1 Hz, 1H), 9.50 (br, 1H).

[실시에 102]

[R-메틸-2-[(5,7-디클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오네이트]

5,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 D-페닐알라닌 메틸 에스테르로부터,

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.25 (m, 2H), 3.80/3.95 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 6.62 (d, 6 Hz, 1H), 6.69 (d, 2 Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.50 - 7.56 (s, 1H), 9.35 (br, 1H).

[실시에 102a]

[5,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실산]

[A. 에틸-2-옥소프로피오네이트 2,4-디클로로페닐하이드라존]

2,4-디클로로페닐하이드라존(1.0g, 4.7mmol), 에틸 피루베이트(0.53ml, 4.7mmol), 트리에틸아민(0.65ml, 4.7mmol) 및 에탄올(5ml)의 혼합물을 환류하에 방해 가열했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 클로로포름으로 취했다. 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켜 오일이 수득되었다(1.1g, 98%).

[B. 에틸 5,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실레이트]

빙초산(12ml)중의 에틸 2-옥소프로피오네이트 2,4-디클로로-페닐하이드라존(1.1g, 4.6mmol) 및 무수 아연 클로라이드(10g, 74mmol)의 용액을 환류하에 1/2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에테르로 2회 추출했다. 조합된 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(30% 헥산층의 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일을 수득했다(0.80g, 67%).

[C. 5,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실산]

1N NaOH(40ml) 및 메탄올(50ml)중의 에틸 5,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실레이트(0.80g, 3.1mmol)의 용액을 환류하에 3시간 동안 가열했다. 메탄올을 진공에서 제거하고, 수성 잔류물을 1N HCl로 산성화하고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켜 고체를 수득했다(0.58g, 76%).

하기 인돌 카복실산을 동일한 순서로 제조했다: 3-클로로-4-플루오로페닐하이드라진으로부터 4-클로로-5-

플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 6-클로로-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(혼합물로서) 2,4-디플루오로페닐하이드라진으로부터 5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산.

[실시에 103]

[(±)-에틸-2-[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노]-3-페닐-프로피오네이트]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 DL-페닐알라닌 에틸 에스테르로부터, 융점 146~147°C,

계산치: C 64.61, H 5.42, N 7.54;

실측치: C 64.73, H 5.26, N 7.57.

[실시에 104]

[S-3-브로모-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1-디메틸-카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

3-브로모-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드로부터,

계산치: C 53.53, H 4.27, N 9.36;

실측치: C 53.51, H 4.46, N 9.38.

[실시에 104a]

[3-브로모-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산]

아세트산(24ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2.0g, 10.2mmol)의 용액에 아세트산(16ml)중의 브롬 용액(0.53ml, 10.2mmol)의 용액을 가했다. 20분 후, 혼합물을 물에 붓고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 고체로서 수득했다(2.5g, 89%).

[실시에 104b]

[(S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

[A. (S)-(1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르]

디클로로메탄(300ml)중의 t-Boc-페닐알라닌(10g, 38mmol), 디메틸아민 하이드로클로라이드(3.4g, 41mmol), 트리에틸아민(5.8ml, 42mmol) 및 하이드록시벤조-트리아졸(6.6g, 49mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(9.4g, 49mmol)를 가했다. 혼합물을 밤새 교반한 후, 2N HCl로 급냉시키고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 취하고, 이 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름으로 분쇄시키고, 고체를 여과하고, 여액을 농축시켜 오일을 수득했다(11g, 100%).

[B. (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드]

(S)-(1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르(11.0g, 38mmol)을 에틸 아세테이트(125ml)에 용해시키고, HCl을 용액으로 10분 동안 버블링시켰다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 에테르 중에서 분쇄시켜 고체를 여과하고, 고진공하에 건조시켰다(8.6g, 100%).

[실시에 105]

[S-5-클로로-4-니트로-1H-인돌-2-카복실산 (1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

4-니트로-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드로부터,

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.75 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 7.07 (d, 2 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 5H), 7.40 (d, 7 Hz, 1H), 8.12 (br d, 7 Hz, 1H), 9.85 (br, 1H).

[실시에 105a]

[4-니트로-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산]

[A. 2-[(4-클로로-3-니트로-페닐)-하이드라조노]-프로피온산 에틸 에스테르]

0°C의 물(60ml) 및 진한 HCl(12ml)중의 아질산나트륨(2.17g, 31mmol)의 용액에 4-클로로-3-니트로아닐린을 가했다(5.0g, 29mmol). 5분 후, 물(60ml), 에탄올(30ml) 및 50% 포타슘 하이드록시드(10ml)중의 에틸 메틸아세토아세테이트(4.5ml, 29mmol)의 용액을 가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 침전물을 수집했다(7.0g, 91%).

[B. 에틸 5-클로로-4-니트로-1H-인돌-2-카복실레이트]

2-[(4-클로로-3-니트로-페닐)-하이드라조노]-프로피온산 에틸에스테르(2.0g, 6.7mmol) 및 다가인산(7g)의 혼합물을 90~110°C에서 2시간 동안 가열했다. 혼합물을 냉각시키고, 얼음/물 혼합물에 붓고, 고체를 수집했다. 플래쉬-크로마토그래피(클로로포름중의 1% 메탄올)하여 표제 화합물(0.58g, 32%) 및 5-클로로-6-니트로-1H-인돌-2-카복실레이트(0.31g, 17%)를 수득했다.

[C. 4-니트로-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산]

5,7-디클로로-1H-인돌-2-카복실산의 제조에 기재한 바와 같이 에틸 5-클로로-4-니트로-1H-인돌-2-카복실

레이트의 가수분해로 표제 화합물을 제조했다.

[실시에 106]

[S-7-니트로-1H-인돌-2-카복실산 (1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

7-니트로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드로부터,

$^1\text{H NMR } \delta$ 2.8 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 2H), 5.35 (q, 7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.15 - 7.3 (m, 6H), 7.9 (d, 8 Hz, 1H), 8.2 (d, 8 Hz, 1H), 10.3 (br, 1H).

[실시에 107]

[(±)-메틸 2-[5-클로로-1H-인돌-2-카보닐]-아미노]-3-페닐-부티레이트]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 DL-β-메틸페닐알라닌 메틸 에스테르로부터,

용점 135~136°C,

계산치: C 64.78, H 5.17, N 7.56;

실측치: C 64.76, H 5.26, N 7.64.

[실시에 108]

[(±)-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-(2-플루오로-벤질)-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]-아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-2-아미노-3-(2-플루오로-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터,

용점 216~217°C,

계산치: C 58.40, H 4.43, N 9.73;

실측치: C 58.45, H 4.53, N 9.71.

[실시에 108a]

[(±)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

[A. (±)-2-t-부톡시카보닐아미노-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산]

디클로로-메탄(20ml)중의 DL-3-플루오로-페닐알라닌(1.0g, 5.5mmol) 및 트리에틸아민(1.14ml, 8.2mmol)의 혼합물에 디-t-부틸디카보네이트(1.4g, 6.55mmol)을 가했다. 혼합물을 실온에서 방새 교반한 후, 물에 붓고, 1N HCl로 산성화시키고, 클로로포름으로 추출했다. 조합된 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(클로로포름/메탄올/아세트산, 89:10:1)시켜 고체로서 수득했다(1.28g, 83%, 용점 118~119°C).

[B. (±)-[1-(2-플루오로벤질)-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

디클로로메탄(15ml)중의 2-t-부톡시카보닐아미노-3-(2-플루오로-페닐)-프로피온산(0.50g, 1.77mmol), 티아졸리딘(0.15ml, 1.94mmol) 및 4-디메틸아미노-피리딘(0.21g, 1.77mmol)의 혼합물에 EDC(0.44g, 2.31mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 방새 교반하고, 클로로포름으로 희석시키고, 2N HCl, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(헥산중의 30% 아세톤)로 정제하여 무색 고체로서 수득했다(0.39g, 62%, 용점 133~134°C).

[C. (±)-2-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온-하이드로클로라이드]

에틸 아세테이트(15ml)중의 [1-(2-플루오로-벤질)-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(0.39g, 1.1mmol)의 용액으로 HCl을 버블링시켰다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 고체를 여과하여 건조시켰다(0.27g, 84%, 용점 217~218°C).

동일한 순서로 유사한 방법을 사용하여 하기 아민을 제조했다: DL-2-클로로페닐알라닌으로부터 (±)-2-아미노-3-(2-클로로-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온, DL-3-시아노페닐알라닌으로부터 (±)-2-아미노-3-(3-시아노-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온, DL-3-클로로페닐알라닌으로부터 (±)-2-아미노-3-(3-클로로-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온, DL-3-트리플루오로메틸-페닐알라닌으로부터 (±)-2-아미노-3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온, L-4-메톡시-페닐알라닌으로부터 (S)-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-(4-메톡시-페닐)-프로판-1-온.

[실시에 109]

[(±)-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-(2-클로로-벤질)-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]-아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-2-아미노-3-(2-클로로-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터,

용점 214~216°C,

계산치: C 56.26, H 4.58, N 9.37;

실측치: C 56.27, H 4.54, N 9.36.

[실시예 110]

[(±)-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [2-(3-시아노-페닐)-1-티아졸리딘-3-카보닐]-에틸]-아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-2-아미노-3-(3-시아노-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터,

융점 183~184℃,

계산치: C 60.20, H 4.36, N 12.77;

실측치: C 60.11, H 4.84, N 12.43.

[실시예 111]

[(±)-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-(3-클로로-벤질)-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]-아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-2-아미노-3-(3-클로로-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터,

융점 188~190℃,

계산치: C 56.26, H 4.27, N 9.37;

실측치: C 56.38, H 5.04, N 9.04.

[실시예 112]

[(±)-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-1-(3-트리플루오로메틸-벤질)에틸]-아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-2-아미노-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터,

융점 205~207℃,

계산치: C 54.83, H 3.97, N 8.72;

실측치: C 54.44, H 4.14, N 8.88.

[실시예 113]

[S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]-아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-3-(4-메톡시-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터.

계산치: C 60.00, H 5.55, N 8.90,

실측치: C 59.52, H 5.00, N 9.47; 매스 스펙트럼 m/e 444(M⁺).

[실시예 114]

[(±)-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-(3-클로로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-2-아미노-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-3-(3-클로로-페닐)-프로판-1-온으로부터.

융점 98℃ 분해.

[실시예 115]

[S-5-클로로-4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 (1-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)아미드 및 S-6-클로로-4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 (1-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)-아미드]

5-클로로-4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 6-클로로-4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산, 및 S-2-아미노-3-페닐-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온의 혼합물로부터,

융점 105~125℃, 분해

계산치: C, 58.40; H, 4.43; N, 9.73;

실측치: C, 58.54; H, 4.59; N, 9.58;

[실시예 116]

[(±)-2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노] 프로피온산 메틸 에스테르]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 DC-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드로부터,

융점 199~201℃,

계산치: C 55.63, H 4.67, N 9.98;

실측치: C 55.70, H 4.75, N 10.06.

[실시예 117]

[(±)-2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-2-아미노-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르로부터,

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.1 - 3.3 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 4H), 4.85 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.17 (d, 8 Hz, 1H), 7.40 (d, 8 Hz, 1H), 7.65 (d, 7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.88 (d, 8 Hz, 1H), 9.10 (br d, 9 Hz, 1H), 10.5 (s, 1H), 11.8 (br s, 1H).

[실시에 117a]

[(±)-2-아미노-2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르]

[A. 2-아세틸아미노-2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-벤질]-말론산 디에틸 에스테르]

에탄올(100ml)중의 2-아세틸아미노-2-[(4-메톡시카본-이미도일)-벤질]-말론산, 디에틸 에스테르(G. Wagner 등, Pharmazie 1974, 29, 12)(5.3g, 13mmol) 및 에틸렌디아민(4.8g, 80mmol)의 용액을 60°C에서 5시간 동안 교반했다. 냉각 후, 용매를 증발시키고, 물을 잔류물에 가하고, 고체를 여과하고, 고온 1N HCl에 용해시켰다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 건조시켰다(3.1g).

[B. (±)-2-아미노-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-프로피온산 디하이드로클로라이드]

2-아세틸아미노-2-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-벤질]-말론산, 디에틸 에스테르(3.0g, 7.3mmol)을 빙초산(50ml) 및 3N HCl(100ml)에 가했다. 용액을 3시간 동안 가열하여 환류시키고, 냉각 및 농축시켜 백색 고체를 수득하여 메탄올/에테르로부터 재결정했다(2.0g, 융점 270~272°C 분해).

[C. (±)-2-아미노-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르]

(±)-2-아미노-3-[4-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-페닐]-프로피온산 디하이드로클로라이드(0.50g, 1.6mmol)을 티오닐 클로라이드(1ml) 및 메탄올(25ml)에 넣었다. 혼합물을 30분 동안 가열하여 환류시키고, 이 기간중에 추가의 티오닐 클로라이드(1ml) 및 메탄올(25ml)을 가했다. 3시간 더 환류한 후, 용액을 농축시키고, 잔류물을 소량의 메탄올에 용해시키고, 침전을 유도하기 위해 에틸 아세테이트를 가했다. 고체를 수집하고, 건조시켰다(0.40g, 융점 230°C 분해).

[실시에 118]

[(S)-5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산 [1-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 (S)-2-아미노-1-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온으로부터, 융점 95~110°C

[실시에 119]

[S-4-클로로-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 (1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)아מיד 및 S-6-클로로-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 (1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아מיד]

5-클로로-4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 6-클로로-4-플루오로-1H-인돌-2-카복실산, 및 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드의 혼합물로부터,

융점 200~210분해°C,

계산치: C 61.94, H 4.94, N 10.83;

실측치: C 62.21, H 4.99, N 10.84.

[실시에 120]

[(S)-5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산 (1-벤질-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)아מיד]

5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 (S)-2-아미노-3-페닐-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터,

융점 175~185°C,

계산치: C 60.71, H 4.61, N 10.11;

실측치: C 60.79, H 4.66, N 9.93.

[실시에 121]

[(S)-5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산 [1-벤질-2-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

5,7-디플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 (S)-2-아미노-1-(1,1-디옥소-1-티아졸리딘-3-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드로부터.

융점 95~110°C, MS 448(MH⁺).

[실시에 122]

[S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 [1-(2-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

디클로로-메탄(6ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.49g, 2.5mmol), S-2-아미노-3-(2-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)프로판-1-온(0.76g, 2.5mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.34g, 2.5mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(0.53g, 2.8mmol)을 가했다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물, 1N HCl 및 포화 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(클로로포름/메탄올/아세트산, 8:1)로 정제하고, 순백색이 아닌 고체로서 수득했다(0.82g, 73%).

용점 120~122°C

[실시예 122a]

[(S)-2-아미노-3-(2-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

[A. (S)-2-t-부톡시카보닐아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온]

방법 C와 유사한 방법으로 L-Boc-2-플루오로페닐알라닌 및 4-하이드록시피페리딘으로부터.

[B. (S)-2-아미노-3-(2-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

L-2-t-부톡시카보닐아미노-3-(2-플루오로페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온을 실시예 108a, 단계 C에 기재된 방법과 유사한 방법으로 HCl과 반응시켜 표제 화합물을 제조했다.

유사한 방법과 동일한 순서로 하기 아민을 제조했다: S-2-아미노-3-(4-메톡시-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온, S-2-아미노-3-(2-플루오로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온, S-2-아미노-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-3-(4-메톡시-페닐)-프로판-1-온, S-2-아미노-3-(2-클로로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온, S-2-아미노-3-(4-메톡시-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온, S-2-아미노-3-(4-메톡시-페닐)-1-(4-아세틸-피페라지닐)-프로판-1-온. 하기 실시예(122~138)은 방법 C와 유사한 방법으로 제조했다.

[실시예 123]

[(2SR), (3RS)-2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-하이드록시-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 (±)-트레오-b-페닐세린 메틸 에스테르로부터.

용점 196~197°C

[실시예 124]

[S-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸]-아미드]

5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-3-(4-메톡시-페닐)-1-티아졸리딘-3-일-프로판-1-온으로부터.

용점 90~115°C,

계산치: C 61.81, H 5.19, N 9.83;

실측치: C 60.94, H 5.33, N 10.01.

[실시예 125]

[S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-클로로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-3-(2-클로로-페닐)-1-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-프로판-1-온으로부터.

용점 127~129°C

[실시예 126]

[S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-(4-메톡시-벤질)-2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸]아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-3-(4-메톡시-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로판-1-온으로부터.

용점 95~105°C,

계산치: C 62.51, H 5.47, N 9.51;

실측치: C 61.82, H 6.05, N 8.97.

[실시예 127]

[S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-1-(4-메톡시-벤질)-2-옥소-에틸]-아미드]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산 및 S-2-아미노-3-(4-메톡시-페닐)-1-(4-아세틸-피페라지닐)-프로판-1-온으로부터.

용점 120~135°C,

계산치: C 62.17, H 5.64, N 11.60;

실측치: C 62.76, H 6.20, N 10.44.

[실시예 128]

[S-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-(벤조티아졸-2-일카바모일)-2-페닐-에틸]-아미드]

S-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 및 모르폴린으로부터.

용점 139~141°C

[실시예 129]

[S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-벤질-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸]아미드]

S-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 및 모르폴린으로부터.

용점 234~236°C

[실시예 130]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1S-벤질-2-옥소-2-(3,3,5RS-트리메틸-아제판-1-일)-에틸]아미드]

2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 및 (±)-3,3,5-트리메틸아제판으로부터.

용점 125~127°C,

계산치: C 72.14, H 7.18, N 9.35;

실측치: C 72.00, H 7.58, N 9.10.

[실시예 131]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1S-벤질-2-(3RS-카바모일-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

S-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 및 3-카바모일-피페리딘으로부터.

용점 234~236°C

[실시예 132]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[2-페닐-1S-(티오크로만-4RS-일카바모일)-에틸]아미드]

S-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산 및 (±)티오크로만-4-일아민으로부터.

용점 225~226°C,

계산치: C 68.48, H 5.11, N 8.88;

실측치: C 68.40, H 5.64, N 8.61.

[실시예 133]

[S-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-(5-메틸-이속사졸-3-일카바모일)-2-페닐-에틸]-아미드]

S-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산 및 5-메틸-이속사졸-3-일-아민으로부터.

용점 219~221°C

[실시예 134]

[S-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[2-페닐-1-(4,5,6,7-테트라하이드로벤조티아졸-2-일카바모일)-에틸]-아미드]

S-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산 및 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일아민으로부터.

용점 162~165°C

[실시예 135]

[S-5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-(5-메틸-티아졸-2-일카바모일)-2-페닐-에틸]-아미드]

S-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산 및 4-메틸-티아졸-2-일아민.

용점 211~213°C

[실시예 136]

[S-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산[1-(5-메틸-이속사졸-2-일카바모일)-2-페닐-에틸]-아미드]

S-2-[(5-메틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산 및 5-메틸-이속사졸-3-일아민으로부터.

용점 243~245°C,

계산치: C 68.64, H 5.51, N 13.93;

실측치: C 68.29, H 5.81, N 14.05.

[실시예 137]

[S-5-메틸-1H-인돌-2-카복실산[2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-1-벤질-2-옥소-에틸]-아미드]

S-2-[(5-메틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]-3-페닐-프로피온산 및 1-피페라진-1-일-에탄온으로부터.

융점 221~223°C

[실시에 138]

[S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1-카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

5-클로로-1H-인돌카복실산 및 S-2-아미노-3-페닐-프로피온 아미드로부터.

융점 257~258°C

[실시에 139 및 140]

[(2RS)-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복실산 (R-1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

디클로로-메탄(5ml)중의 DL-인돌린-2-카복실산(0.38g, 2.3mmol), (R)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(0.53g, 2.3mmol), 하이드록시벤조트리아졸(0.66g, 4.2mmol) 및 트리에틸아민(0.32ml, 2.3mmol)의 혼합물에 EDC(0.64g, 2.7mmol)을 가했다. 용액을 밤새 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 2개의 이성질체 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(EtOAc, 이어서 EtOAc/MeOH, 20:1)로 분리시켰다.

[실시에 139]

덜 극성인 이성질체(오일, 0.23g, 30%):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.68 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.02-3.09 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 10 Hz, 6 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.10 (q, J = 8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.11-7.30 (m, 8H), 8.12 (br, 1H).
MS (CI, NH₃) 394 (M⁺+17).

[실시에 140]

보다 극성인 이성질체(0.11g, 14%): 융점 136~140°C

[실시에 141 및 142]

[(2RS)-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복실산 (1-S-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

THF(20ml) 및 메탄올(20ml)중의 S-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드(2.60g, 7.0mmol)에 마그네슘(1.75g, 73mmol)을 과다한 열 없이 반응을 유지하기 위한 비율로 소량씩 가했다. 반응이 종결된 후, 반응물을 저부피로 농축시키고, 잔류물을 1N HCl 및 에틸 아세테이트간에 분배하고, 결합된 에틸 아세테이트층을 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(클로로포름중 1% 메탄올)로 분리했다.

[실시에 141]

덜 극성인 이성질체:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.61 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.00 - 3.02 (m, 3H), 3.47 (dd, J = 9.9 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.10 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H) 7.16-7.29 (m, 7H), 7.70 (br, 1H).
MS (CI, NH₃) 372 (M⁺+1).

[실시에 142]

보다 극성인 이성질체: 융점 125°C 분해.

[실시에 143 및 144]

[(2RS)-5-클로로-2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복실산 (1R-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

R-5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드를 사용하여 실시에 141 및 142의 방법과 유사한 방법으로 2개의 부분이성질체를 제조했다.

[실시에 143]

덜 극성인 이성질체: 융점 122~124°C

[실시에 144]

보다 극성인 이성질체:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.70 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.77-2.97 (m, 3H), 3.40 (dd, J = 16.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.12 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H) 7.03 - 7.07 (m, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[실시예 145]

[3-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1R-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

DMF(7.5ml)중의 2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복실산(1R-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드(덜 극성인 이성질체, 0.50g, 1.42mmol)의 용액에 N-클로로숙신이미드(0.55, 1.42mmol)을 가했다. 방배 교반한 후, 용매를 증발시키고, 생성물을 플래쉬-크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 1:1)로 정제했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.55 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 6H), 7.30 (d, 7 Hz, 1H), 7.58 (d, 7 Hz, 1H), 8.11 (br d, 7 Hz, 1H), 10.20 (br, 1H). MS m/e 370 ($\text{M}^+ + 1$).

[실시예 146]

[3-클로로-1H-인돌-2-카복실산 (1S-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

표제 화합물을 2,3-디하이드로-1H-인돌-2-카복실산(1R-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드의 보다 극성인 이성질체로부터 실시예145와 유사한 방법으로 제조했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.05 - 3.20 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.10 - 7.25 (m, 6H), 7.35 (d, 7 Hz, 1H), 7.58 (d, 7 Hz, 1H), 8.11 (br d, 7 Hz, 1H), 10.30 (br, 1H). MS m/e 370 ($\text{M}^+ + 1$).

실시예 147~165의 HPLC 조건: 검출기 파장 215nm, 워터스 노바팩(Waters Novapac) C18 3.9x150mm 칼럼으로부터 HPLC 보유 시간(분). 용리액 A=50mM KH_2PO_4 , pH3; 용리액 B=아세토니트릴; 유속 1.5ml/분; 농도 구배 90% A/10% B(5분 보유). HPLC 보유 시간(RT)은 분으로 나타난다. 주어진 백분율값은 특정 피크에 기인한 총 적분치이다. HPLC로는 출발산은 다른 언급이 없는 한 총합의 5% 미만의 양으로 존재했다.

[실시예 147]

[(S)-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산]

5-플루오로인돌-2-카복실산(5.0g, 28mmol) 및 메틸렌 클로라이드(250ml)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(5.53g, 27.9mmol), L-페닐알라닌 t-부틸 에스테르 하이드로클로라이드(6.54g, 27.9mmol) 및 트리에틸 아민(7.1ml, 5.13g, 51mmol)을 가했다. 실온에서 40시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 동부피의 물로 세척한 후, 동부피의 1N HCl로 세척했다. 수성상을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 조합한 유기층을 동부피의 물(2회) 및 염수로 세척했다. 유기 용액을 건조(MgSO_4)하고, 여과, 농축시켜 S- t-부틸 2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오네이트(2.97g, 31%)를 수득했다. 이를 메틸렌 클로라이드(75ml)로 희석시키고, 0°C로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(8ml)을 가하고, 반응을 실온에서 2일 동안 교반한 후, 환류하에 2.5시간 동안 가열했다. 방배 실온으로 한 후, 용액을 농축 건조시켜 갈색 고체를 수득했다. 이를 소량의 에테르 및 펜탄에 용해시키고, 여과하여 입상물을 제거하고, 농축시켜 갈색 발포체로서 표제 화합물을 수득했다(2.65g, 정량적 수율): 융점 125~127°C; HPLC RT 5.72; TSPMS 이온(기대치) 327(326);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.0 (br s, 2H), 7.4-7.2 (m, 6H), 7.02 (dt, J = 2.4, 9.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 5.8, 7.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 5.8, 7.6 Hz, 1H).

[실시예 148]

[(S)-2-[(5-메틸-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산]

5-메틸인돌-2-카복실산(3.0g, 17mmol), 메틸렌 클로라이드(185ml), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(3.28g, 17.1mmol), L-페닐알라닌 t-부틸 에스테르 하이드로클로라이드(4.01g, 15.6mmol) 및 트리에틸 아민(4.5ml, 3.31g, 32.7mmol)을 사용하여 상기 방법을 반복하여 유사한 t-부틸 에스테르(2.42, 41%)를 수득했다. 메틸렌 클로라이드(60ml) 및 트리플루오로아세트산(6.6ml)으로 희석시킨 후, 반응물을 가열하여 3시간 동안 환류시키고, 방배 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 조생성 물을 에틸 아세테이트중에 녹이고, 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 농축시키고(2회) 갈색 발포체로서 표제 화합물을 수득했다(2.54g, 정량적 수율).

HPLC RT 5.98; TSPMS 이온(기대치) 323(322);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.9 (br s, 1H), 8.5 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.3-7.1 (m, 6H), 6.77 (m, 2H), 5.09 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

[실시예 149]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산 {1-[2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-에틸카바모일]-2-페닐-에틸}-아미드]

5.0 μmol 2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산(디메틸 포름아미드중의 50μl 0.1 mM 용액)에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(DMF중의 50μl 0.11 mM 용액, 5.5 μmol), 이어서 5-메톡시트립타민(DMF중의 50μl 0.11 mM 용액, 5.5 μmol)을 가했다. 반응물을 3일 동안 교반한 후, 농축 건조시켰다. 조생성물을 클로로포름(0.5ml) 및 물(0.25ml)간에 분배시키고, 유기층을 농축시켜 표제 화합물을 수득했다. TSPMS 이온(기대치) 499(499); HPLC RT 6.78(25%)

하기 실시예에서 실시예 150~156은 2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산을 사용하고, 실시예 157~163은 2-[(5-메틸-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산을 사용하여 실시예 149와 유사하게 제조했다.

[실시예 150]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산{1-[2-(1H-인돌-3-일)-1-메틸-에틸카바모일]-2-페닐-에틸}-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 482(483); HPLC RT 밝혀지지 않음, 수회의 작은 피이크가 기록됨; 순도 10%; % SM(HPLC) ND.

[실시예 151]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-벤질-2-(2-에틸-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 420(421); HPLC RT 6.61(40%).

[실시예 152]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산(1-시클로헥실카바모일-2-페닐)-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 408(407); HPLC RT 6.60/7.11 (2개의 큰 피이크가 거의 동일한 농도이다); 순도 (25%).

[실시예 153]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산{2-[페닐-1-[(티오펜-2-일메틸)-카바모일]-에틸}-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 422(421); HPLC RT 7.50(50%).

[실시예 154]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-벤질-2-(3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 442(441); HPLC RT 6.78(35%), 5% SM.

[실시예 155]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-(2-시클로헥센-1-일-에틸카바모일)-2-페닐-에틸]-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 434(433); HPLC RT 6.27/6.60(2개의 가장 큰 피이크가 거의 동일한 농도이다); 순도 (35%), 5% SM.

[실시예 156]

[5-플루오로-1H-인돌-2-카복실산[1-(5-시아노-펜틸-카바모일)-2-페닐-에틸]-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 421(420); HPLC RT 6.61/7.71(2개의 가장 큰 피이크가 거의 동일한 농도이다)(40%).

[실시예 157]

[5-메틸-1H-인돌-2-카복실산[2-페닐-1-(티오크로만-4-일카바모일)-에틸]아미드]

TSPMS 이온(기대치) 470(470).

[실시예 158]

[5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-시클로헥실카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 404(404); HPLC RT 6.21(70%).

[실시예 159]

[5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-벤질-2-모르폴린-4-일-2-옥소-에틸)-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 392(391); HPLC RT 6.86(50%).

[실시에 160]

[5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-벤질-2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에틸)-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 376(375); HPLC RT 6.50(40%).

[실시에 161]

[5-메틸-1H-인돌-2-카복실산{2-페닐-1-[(티오펜-2-일메틸)-카바모일]-에틸}-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 418(417); HPLC RT 7.89(70%).

[실시에 162]

[5-메틸-1H-인돌-2-카복실산[1-(5-시아노-펜틸카바모일)-2-페닐-에틸]-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 417(417); HPLC RT 6.49/6.88(2개의 가장 큰 피크가 거의 동일한 농도이다)(40%).

[실시에 163]

[5-메틸-1H-인돌-2-카복실산(1-시클로펜틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

TSPMS 이온(기대치) 390(389); HPLC RT 6.96(55%).

[실시에 164]

[2-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피오닐아미노}-아세트산 메틸 에스테르]

5.0mmol 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(아세트니트릴중의 50ml 0.1 M 용액)에 1-(3-메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(아세트니트릴중의 50ml 0.1M 용액, 5.0mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(아세트니트릴중의 50ml 0.1M 용액, 5.0mmol), 이어서 (2-아미노-3-페닐-프로피오닐아미노)-아세트산 메틸 에스테르(아세트니트릴중의 50ml 0.10M, 5.0mmol)을 가했다. 반응물을 80°C에서 밤새 교반한 후, 농축 건조시켜 표제 화합물을 수득했다. HPLC RT 8.15(65%).

[실시에 165]

[2-(S)-[(5-클로로-1H-인돌-2-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 벤질 에스테르]

표제 화합물을 L-페닐알라린 벤질 에스테르로 (2-아미노-3-페닐-프로피오닐아미노)-아세트산 메틸 에스테르를 대체하고 실시에 164와 유사한 방법으로 제조했다. HPLC RT 8.13(40%).

[실시에 166]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산([(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드]

방법 A(반응 용매 4:1 디클로로메탄-디메틸포름아미드)에 따라 2-아미노-1-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(1.18mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(1.18mmol)을 결합시키고, 생성물을 25, 50, 75 및 100% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제시켜 무색 발포체로서 표제 화합물을 수득했다(104mg, 22%). 덜극성인 생성물의 혼합물(180mg)이 분리되었다. 표제 물질: HPLC(60/40) 4.18분(97%); TSPMS 398/400 (MH+, 100%).

[실시에 166a]

[(2S)-아미노-1-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(515mg, 1.6mmol)을 차가운 4M HCl-디옥산에 용해시키고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 공증발시켜 무색 고체를 수득했다(415mg, 100%).

[실시에 167]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

메탄올(2ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-옥소-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드(실시에 170의 생성물, 50mg, 0.13mmol), 소듐 아세테이트 트라이하이드레이트(43mg, 0.32mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(18mg, 0.25mmol)의 용액을 환류하에 8시간 동안 가열하여 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 포화 수성 NaHCO₃간에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 건조시켜, 무색 고체를 수득하고, 에테르-헥산으로 분쇄시키고, 건조시켰다 (수율 36mg, 69%): HPLC (50/50) 6.74분(99%); TSPMS

411/413(MH+, 10%), 180(100%); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.75 (br, 1H), 11.10 (s, 0.5H), 11.08 (s, 0.5H), 8.99 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.4-7.1 (m, 8H), 5.0 (m, 1H), 4.8-4.5 (m, 4H), 3.1 (m, 2H).

[실시에 168]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-하이드록시이미노-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아미드]

에탄올(6ml) 및 물(1ml)중의 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-옥소-2-(4-옥소-피페리딘-1-일)-에틸]-아미드(406mg, 0.96mmol), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(80mg, 1.15mmol), 탄산 칼륨(159mg, 1.15mmol)의 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시

키고, 수득된 용액을 수세하고, 건조시켰다(411mg, 98%): HPLC (60/40) 5.13분(97%); TSPMS 439/441(MH+, 100%);

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.75 (br, 1H), 10.45 (s, 0.5H), 10.44 (s, 0.5H), 9.00 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.35-7.15 (m, 7H), 5.17 (m, 1H), 3.8-3.5 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

[실시에 168a]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-옥소-2-(4-옥소-피페리딘-1-일)-에틸]-아מיד]

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-아מיד(실시에46, 669mg)를 무수 톨루엔(e ml) 및 무수 디메틸술폴리드(e ml)내에 1-(3-디메틸아미노프로필)3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC, 1.80g, 9.4mmol) 및 디클로로아세트산(307mg, 1.5mmol)의 혼합물에 0°C에서 소량씩 가했다. 혼합물을 0~20°C에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수득된 용액을 1N HCl로 2회 세척하고, 포화 수성 NaHCO₃를 사용하여 2회 세척하고, 건조, 농축시키고, 잔류물을 25%, 50% 및 75% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제하여 발포체를 수득했다(424mg, 64%).

[실시에 169]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

방법 A에 따라 2-아미노-1-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드(0.20mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(0.20mmol)을 결합시키고, 생성물을 5, 10, 20 및 50% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제시켰다(55mg, 62% 수율): HPLC(70/30) 6.58분(90%); TSPMS 444/446(MH+, 50%), 180(100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.25 (br, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, ca. 1H), 7.3-7.1 (m, ca. 11H), 6.90 (s, 1H), 5.0 (d, 1H, ca. 16 Hz), 4.85 (d, 1H, J = ca. 16 Hz), 4.70 (d, 1H, J = ca. 16 Hz), 4.20 (d, 1H, J = 16 Hz).

[실시에 169a]

[(2S)-아미노-1-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-3-페닐-프로판-1-온 하이드로클로라이드]

[(1S)-벤질-2-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(88mg)을 차가운 4N HCl-디옥산(1.5ml)에 용해시키고, 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다(65mg, 91%). TSPMS 267(MH+, 100%).

[실시에 169b]

[(1S)-벤질-2-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법 A에 따라 N-t-Boc-L-페닐알라닌(1mmol) 및 이소인돌(J. Org. Chem. 1988, 53, p5382, 70~80% 순도, 1mmol)을 결합시키고, 생성물을 20% 및 50% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제시켜 호박색 오일을 수득했다(88mg, 23%): TSPMS 367(MH+, 100%).

[실시에 170]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-옥소-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아מיד]

방법 A(반응 온도 0~25°C)에 따라 1-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-아제티딘-3-온 하이드로클로라이드(3.2mmol) 및 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(3.2mmol)을 결합시키고, 수득된 황색 발포체를 20%, 30%, 40% 및 50% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카겔 상의 크로마토그래피로 정제시켜 무색 발포체로서 표제 물질을 수득했다(600mg, 47%): HPLC(60/40) 5.09분(98%); TSPMS 396(MH+, 100%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.14 (br, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.4-7.2 (m, 7H), 7.11 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.85 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H, AB의 A J = 5.1, 12.9 Hz), 3.10 (dd, 1H, AB의 B J = 10, 12.9 Hz).

[실시에 170a]

[1-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-아제티딘-3-온 하이드로클로라이드]

[(1S)-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-아제티딘-1-일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(297mg, 0.9mmol)을 4N HCl-디옥산(3ml)에 용해시켰다. 수득된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다(196mg, 82%).

[실시에 170b]

[(1S)-벤질-2-옥소-2-(3-옥소-아제티딘-1-일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(320mg, 1mmol)을 무수 톨루엔(2ml) 및 무수 디메틸술폭사이드(2ml)내에 1-(3-(디메틸아미노프로필)3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(DEC, 575mg, 3mmol) 및 디클로로아세트산(192mg, 1.5mmol)의 혼합물에 소량씩 가했다. 혼합물을 0~25°C에서 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수득된 용액을 1N HCl로 2회 세척하고, 포화 수성 NaHCO₃를 사용하여 2회 세척하고, 건조, 농축시켜 무색 고체를 수득했다(304mg, 96%).

[실시에 170c]

[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

방법(A)에 따라 3-하이드록시아제티딘 하이드로클로라이드(J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1968, p93, 27mmol) 및 N-t-Boc-L-페닐알라닌(27mmol)을 결합시켜 무색 발포체로서 표제 물질을 수득했다(8.15g, 93%).

[실시에 171]

[5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-카복실산(1-디메틸카바모일-2-페닐-에틸)-아미드]

방법 A에 따라 (S)-2-아미노-N,N-디메틸-3-페닐-프로피온아미드 하이드로클로라이드(2.0mmol) 및 5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-카복실산(Crowther 등, J. Chem. Soc. 1949, p1268, 2.0mmol)을 결합시키고, 생성물을 1:1 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시키는 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제했다(235mg, 63%); HPLC(60/40) 4.92분(91%); PBMS 371/373(MH⁺, 100%);

¹H NMR (CDCl₃)

δ 11.25 (br, 0.6H), 10.9 (br, 0.4H), 8.36 (m, 1H), 7.78 (d, 0.4H, J = 7.72 (d, 0.6H, J = 8.8 Hz), 7.52 (d, 0.6H, J = 2 Hz), 7.41 (d, 0.4H, J = 8.4 Hz), 7.35-7.1 (m, 6H), 7.35 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.68 (s, ca. 2H), 2.67 (s, ca. 1H).

[실시에 172]

[5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[1-벤질-2-옥소-2-(2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-에틸]-아미드]

방법 A(반응 용매 3:1 디메틸포름아미드-디클로로메탄)에 따라 3-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드(0.50mmol) 및 5-클로로-1H-벤즈이미다졸-2-카복실산(0.50mmol)을 결합시키고, 생성물을 2:1 에테르-헥산으로 분쇄시키고, 건조시켰다(130mg, 63%); HPLC(60/40) 6.22분(95%); TSPMS 429/431(45%, MH⁺NH₃), 412/414(30%, MH⁺), 325/327(100%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.68 (br, 1H), 8.92 (d, 1H, J = 8.5 Hz),

7.75 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.95 (m, 1H).

[실시에 172a]

[3-((2S)-아미노-3-페닐-프로피오닐)-옥사졸리딘-2-온 하이드로클로라이드]

[(1S)-벤질-2-옥소-2-(2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(2.29g, 6.68mmol)을 0°C에서 4N HCl-디옥산(10ml)에 용해시켰다. 수득된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 건조시켰다(1.98g, 107%).

[실시에 172b]

[(1S)-벤질-2-옥소-2-(2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르]

N-부틸리튬(헥산중 2.35M, 11.5ml)을 -78°C에서 테트라하이드로푸란(25ml)중의 2-옥사졸리디논(2.04g, 23.4mmol)의 용액에 가했다. 30분 후, 78°C에서 용액을 테트라하이드로푸란(10ml)중의 N-t-Boc-L-페닐알라닌 N-하이드로숙신이미드 에스테르(9.31g, 25.7mmol)로 처리하고, 교반된 혼합물을 밤새 25°C로 가온했다. 물(10ml)을 가하고, 수득된 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트중에서 용해시키고, 수득된 용액을 1N NaOH로 2회, 물로 1회, 염수로 1회 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 25% 및 50% 헥산중의 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피시켜 무색 고체(3.42g, 44%)를 수득했다.

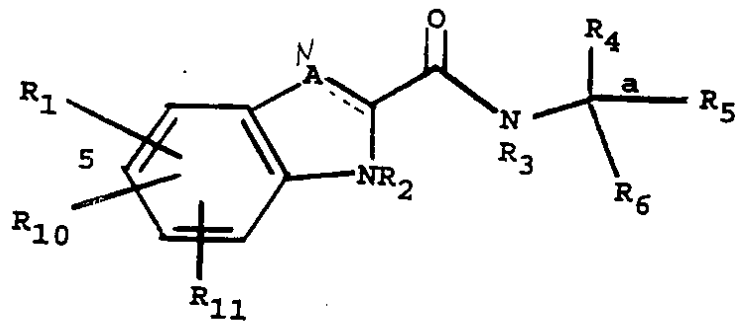
본 발명은 본 명세서에 기재된 특정한 구현예에 제한되는 것은 아니며, 하기 특허 청구 범위에 의해 정의된 본 발명의 신규한 개념의 목적 및 범위로부터 벗어나지 않는 한 다양한 변화 및 변형이 가능할 수 있음을 이해하여야 할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기식 1의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 그의 약물 전구체:

화학식



식 I

상기식에서, 점선(---)은 임의의 결합을 나타내고; 점선이 단일 결합인 경우, A는 $-C(H)=$, $-C((C_1-C_4)\text{알킬})=$, $-C(\text{할로})=$ 또는 $-N=$ 이고, 점선이 단일 결합이 아닌 경우, A는 메틸렌 또는 $-CH((C_1-C_4)\text{알킬})$ 이며; R_1 , R_{10} 또는 R_{11} 은 각각 독립적으로 H, 할로, 시아노, 4-, 6- 또는 7-니트로, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시, 플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 트리플루오로메틸이고; R_2 는 H이며; R_3 은 H 또는 (C_1-C_5) 알킬이고; 단,

R₄는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬, 페닐(C₁-C₄)알킬, 페닐하이드록시(C₁-C₄)알킬, (페닐)((C₁-C₄)-알콕시)(C₁-C₄)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C₁-C₄)알킬 또는 푸르-2- 또는 -3-일(C₁-C₄)알킬이거나,

(여기서, R₄ 고리는 탄소상에 H, 할로, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노, 시아노 또는 4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일로 독립적으로 모노-, 디-, 또는 트리-치환된다); 또는

R₄는 피리드-2-, -3- 또는 -4-일(C₁-C₄)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C₁-C₄)알킬, 이미다졸-2-, -4- 또는 -5-일(C₁-C₄)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C₁-C₄)알킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C₁-C₄)알킬, 피라졸-3-, -4-, -5-일(C₁-C₄)알킬, 이속사졸-3-, -4-, -5-일(C₁-C₄)알킬, 이소티아졸-3-, -4-, -5-일(C₁-C₄)알킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C₁-C₄)알킬, 피리미딘-2-, -4-, -5- 또는 -6-일(C₁-C₄)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일(C₁-C₄)알킬, 1,3,5-

트리아진-2-일(C₁-C₄)알킬 또는 인돌-2-(C₁-C₄)알킬이

거나,

(여기서, 상기 R₄ 헤테로사이클은 임의로 할로, 트리플

루오로메틸, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 아미노, 하이

드록시 또는 시아노로 독립적으로 모노- 또는 디치환

되고, 이 치환기는 탄소에 결합된다); 또는

R₄는 R₁₅-카르보닐옥시메틸이고

(여기서, R₁₅는 페닐, 티아졸릴, 이미다졸, 1H-인돌, 푸릴,

피롤릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴,

피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 1,3,5-트

리아지닐이고, R₁₅고리는 임의로 할로, 아미노, 하이드록

시, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 또는 트리플루오로메틸로

독립적으로 모노- 또는 디치환되고, 상기 모노- 또는 디

치환체는 탄소에 결합된다);

R₅는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 하이드록시메틸 또는 하이드록

시에틸이고;

R₆는 카복시, (C₁-C₈)알콕시카보닐, 벤질옥시카르보닐, C(O)N-

R₈R₉ 또는 C(O)R₁₂ 이고

{여기서, R_8 은 H, (C₁-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₆)알킬(C₁-C₅)알킬, 하이드록시 또는 (C₁-C₈)알콕시이고; R_9 는 H, 시클로(C₃-C₈)알킬, 시클로(C₃-C₈)알킬(C₁-C₆)알킬, 시클로(C₄-C₇)알케닐, 시클로(C₃-C₇)알킬(C₁-C₆)알콕시, 시클로(C₃-C₇)알킬옥시, 하이드록시, 메틸렌-퍼플루오르화(C₁-C₈)알킬, 페닐 또는 헤테로사이클이거나 (여기서, 헤테로사이클은 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 3,3,5-트리아지닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티오크로마닐 또는 테트라하이드로벤조티아졸릴이고, 헤테로사이클 고리는 탄소-질소 결합된 것이다); 또는 R_9 는 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시이고

(여기서, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시는 임의로 시클로(C₄-C₇)알켄-1-일, 페닐, 티에닐, 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피

라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소
 티아졸릴, 피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르
 폴리닐, 1-옥소티오모르폴리닐, 1,1-디옥소티오모르폴
 리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐,
 1,3,5-트리아지닐 또는 인돌릴로 임의로 모노치환되
 고, 여기서, (C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₈)알콕시는 임의로
 추가의 할로, 하이드록시, (C₁-C₆)알콕시, 아미노, 모노
 -N- 또는 디-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노, 시아노, 카복
 시, 또는 (C₁-C₄)알콕시카보닐로 독립적으로 모노- 또
 는 디치환되고,

여기서, R₉ 고리는 탄소상에 할로, (C₁-C₄)알킬,
 (C₁-C₄)알콕시, 하이드록시, 하이드록시(C₁-C₄)알킬,
 아미노(C₁-C₄)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N- (C₁-C₄)
 알킬아미노(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시(C₁-C₄)알킬,
 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노,
 시아노, 카복시, (C₁-C₆)알콕시카보닐, 카바모일, 포
 르밀 또는 트리플루오로메틸로 독립적으로 모노-
 또는 디치환되고, 이 R₉ 고리는 임의로 추가의

(C₁-C₉)알킬 또는 할로로 독립적으로 모노- 또는 디

치환될 수 있다));단,

R₉ 헤테로사이클에 4차화 질소가 포함되지 않은 경우;

R₁₂는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴

리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 티아졸리딘-3-일,

1-옥소티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티아졸리딘-3-

일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일,

피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일,

피라졸리딘-1-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리

딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일, 옥사졸리딘-3-일,

3,4-디하이드로이소퀴놀린-2-일, 1,3-디하이드로이

소인돌-2-일, 3,4-디하이드로-2H-퀴놀-1-일, 2,3-디

하이드로-벤조[1,4]옥사진-4-일, 2,3-디하이드로-벤

조[1,4]-티아진-4-일, 3,4-디하이드로-2H-퀴놀살린

-1-일, 3,4-디하이드로-벤조[c][1,2]옥사진-1-일,

1,4-디하이드로-벤조[d][1,2]옥사진-3-일, 3,4-디하이

드로-벤조[e][1,2]-옥사진-2-일, 3H-벤조[d]이속사졸

-2-일, 3H-벤조[c]이속사졸-1-일 또는 아제판-1-일

이오, 이기서, 코코르기는 임의로 할지, (C) C₂알킬,
 (C) C₂알콕시, 하이드록시, 아미노, 코노 N-포는
 디 N,N-(C) C₂알킬아미노, 포르말 카보시, 카바포
 일, 도노 N-포는 디 N,N-(C) C₂알킬 카바포일,
 (C) C₂알콕시(C₁-C₂)알콕시, (C) C₂알콕시아미노,
 퀴놀옥사카보일, (C) C₂알콕시아미노(C₁-C₂)알킬
 (C₁-C₂)알콕시아미노아미노, 카복시(C) C₂알킬, 카
 바포일(C₁-C₂)알킬, 노노 N-포는 디 N,N (C₁-C₂)
 알킬 카바포일(C₁ C₂)알킬, 하이드록시(C₁-C₂)알킬,
 (C₁-C₂)알콕시 (C₁-C₂)알킬, 아미노(C₁-C₂)알킬, 노
 노 N-포는 디 N,N (C₁-C₂)알킬아미노(C₁-C₂)알킬,
 옥소 하이드록시아미노 또는 (C) C₂알콕시아미노,
 알콕실아미노 또는 디 또는 트리알킬, 이기
 서, 2 이하의 치환기는 옥소, 하이드록시아미노 또는
 (C) C₂알콕시아미노로부터 선택되고, 옥소, 하이드
 록시아미노 또는 (C) C₂알콕시아미노는 방향족
 알츠성이 있고, 이기서, 코코르기는 임의로 추가의
 (C₁-C₂)알킬 또는 알콕시 독립적으로 코노-포는

디치환되고;

R_6 이 (C_1-C_6) 알콕시카보닐 또는 벤질옥시카보닐인 경우,

R_1 은 5-할로, 5- (C_1-C_4) 알킬 또는 5-시아노이고,

R_4 는 (페닐)(하이드록시) (C_1-C_4) 알킬, (페닐) (C_1-C_4) 알콕시

(C_1-C_4) 알킬, 하이드록시메틸 또는 $Ar(C_1-C_2)$ 알킬이고,

(여기서, Ar 은 티엔-2- 또는 -3-일, 푸르-2- 또는 -3-

일 또는 페닐이며, 임의로 할로로 독립적으로 모노-

또는 디치환된다);

R_4 가 벤질이고, R_5 가 메틸인 경우,

R_{12} 는 4-하이드록시-피페리딘-1-일이 아니고,

또는 R_4 가 벤질이고, R_5 가 메틸인 경우,

R_6 는 $C(O)N(CH_3)_2$ 가 아니며;

R_1 및 R_{10} 및 R_{11} 이 H인 경우,

R_4 는 이미다졸-4-일메틸, 2-페닐에틸, 또는 2-하이드록시-2-

페닐에틸이 아니고;

R_8 및 R_9 가 모두 n-펜틸인 경우,

R_1 은 5-클로로, 5-브로모, 5-시아노, 5 (C_1-C_6) 알킬, 5 (C_1-C_6) 알

콕시 또는 트리플루오로메틸이 아니며;

R_{12} 가 3,4-디하이드로이소퀴놀-2-일인 경우,

이 3,4-디하이드로이소퀴놀-2-일은 카복시 (C_1-C_4) 알킬로 치환

되지 않고;

R_8 가 H이고, R_9 는 (C_1-C_6) 알킬인 경우,

R_9 는 NHR_9 의 N 원자에 부착된 탄소상에 카복시 또는

(C_1-C_4) 알콕시카보닐로 치환되지 않고;

R_6 가 카복시이고, R_1 , R_{10} , R_{11} 및 R_5 가 모두 H인 경우,

R_4 는 벤질, H, (페닐)(하이드록시)메틸, 메틸, 에틸 또는 n-프

로필이 아니다]

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 은 5-H, 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 5-트리플루오로메틸이고; R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독

립적으로 H 또는 할로이며; A는 $-C(H)=$ 이고; R_2 및 R_3 는 H이며; R_4 는 H, 메틸, 페닐(C_1-C_2)알킬이고 (여기서, 페닐기는 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노이다), 여기서, R_4 는 임의로 할로로 추가로 모노치환되거나;

R_4 는 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피리드-2-, -3- 또는

-4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알

킬, 이미다졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2-

또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알

킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-,

-4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는

-5-일(C_1-C_2)알킬, 이소티아졸-3-, -4- 또는 -5-일

(C_1-C_2)알킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 피리

미딘-2-, -4-, -5- 또는 -6-일(C_1-C_2)알킬, 피라진-2-

또는 -3-일(C_1-C_2)알킬 또는 1,3,5-트리아진-2-일

(C_1-C_2)알킬이고, 여기서, R_4 헤테로사이클은 임의로 할

로, 트리플루오로메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미

노 또는 하이드록시로 독립적으로 모노- 또는 디치환되

고, 이 모노- 또는 디치환체는 탄소에 결합되며;

R_5 는 H이고;

R_6 는 $C(O)NR_8R_9$ 또는 $C(O)R_{12}$ 인

화합물

청구항 3

제2항에 있어서, R_4 는 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고, (여기서, R_4 고리는 H 또는 플루오로로 독립적으로 모노- 또는 디치환된 것이다), R_6 은 $C(O)R_{12}$ 이고;

R₁₂는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-옥소모르폴리노, 1,1-디

옥소모르폴리노, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일, 옥사졸리딘-3-일, 1,3-디하이드로이소인돌-2-일, 또는 아제판-1-일

(여기서, R₁₂ 고리는 임의로 할로, (C₁-C₅)알킬, (C₁-C₅)알

콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디

-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 포르밀, 카복시, 카바모일, 모

노-N, 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬카바모일, (C₁-C₆)알콕시

카보닐, 하이드록시(C₁-C₅)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬, 모노

-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노(C₁-C₄)알킬, 옥소,

하이드록시이미노 또는 (C₁-C₆)알콕시이미노로 독립적으

로 모노-, 디치환되고, 단, R₁₂ 헤테로사이클은 티아졸리

딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일,

피페라진-4-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속

사졸리딘-2-일 또는 옥사졸리딘-3-일만이 옥소, 하이드

록시이미노 또는 (C₁-C₆)알콕시이미노로 임의로 모노-

또는 디치환되고; 여기서 R₁₂ 고리는 임의로 추가의

(C₁-C₅)알킬로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다)인

화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R₄는 H이고;

R_{12} 는 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소-

티아졸리딘-3-일 또는 옥사졸리딘-3-일이거나,

R_{12} 치환기는 임의로 카복시, (C_1-C_5) 알콕시카보닐, 하이드

록시 (C_1-C_3) 알킬, 아미노 (C_1-C_3) 알킬, 모노-N-, 또는 디

-N,N- (C_1-C_3) 알킬아미노 (C_1-C_3) 알킬로 독립적으로 몬-

또는 디치환되거나,

R_{12} 는 모노- 또는 디치환된 피롤리딘-1-일이고(이 치환기는

독립적으로 카복시, (C_1-C_5) 알콕시카보닐, (C_1-C_5) 알콕

시, 하이드록시, 하이드록시 (C_1-C_3) 알킬, 아미노, 아미노

(C_1-C_3) 알킬, 모노-N- 또는 디-N,N- (C_1-C_3) 알킬아미노

(C_1-C_3) 알킬 또는 모노-N- 또는 디-N, N- (C_1-C_4) 알킬

아미노이다);

R_{12} 고리는 임의로 추가의 (C_1-C_5) 알킬로 독립적으로 디치환된 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, R_4 는 페닐메틸, 티엔-2- 또는 -3-일메틸이고, 여기서, R_4 고리는 임의로 플루오로로 모노- 또는 디치환되고; R_{12} 는 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일 또는 옥사졸리딘-3-일이거나,

(여기서, R₁₂ 치환기는 임의로 카복시, 또는 (C₁-C₅)알콕시카보닐, 하이드록시(C₁-C₃)알킬, 아미노(C₁-C₃)알킬 또는 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₃)알킬로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다), 또는

R₁₂는 모노- 또는 디치환된 아제티딘-1-일 또는 모노- 또는 디치환 피롤리딘-1-일 또는 모노- 또는 디치환 피페리딘-1-일이고(여기서, 이 치환기는 독립적으로 카복시, (C₁-C₅)알콕시카보닐, 하이드록시(C₁-C₃)알킬, 아미노(C₁-C₃)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₃)알킬, 하이드록시, (C₁-C₅)알콕시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N, N-(C₁-C₅)알킬아미노, 옥소, 하이드록시아미노 또는 (C₁-C₅)알콕시아미노이다);

R₁₂ 고리는 임의로 추가의 (C₁-C₅)알킬로 독립적으로 모노- 또는 디치환된

화합물.

청구항 6

제3항에 있어서, 5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시이미노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-((3S,4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-(1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산(2-옥소-2-티아졸리딘-3-일-에틸)아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(4-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3RS)-하이드록시-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[2-옥소-2-((1RS)-옥소-1-티아졸리딘-3-일)-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-(2-플루오로-벤질)-2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-((3S, 4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드,

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(3-하이드록시미노-아제티딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드 또는

5-클로로-1H-인돌-2-카복실산[(1S)-벤질-2-(4-하이드록시미노-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸]아미드로부터 선택된

화합물.

청구항 7

제4항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₁₂는 시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일인 화합물.

청구항 8

제4항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₁₂는 (3S, 4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일인 화합물.

청구항 9

제4항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₁₂는 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일인 화합물.

청구항 10

제4항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₁₂는 티아졸리딘-3-일인 화합물.

청구항 11

제4항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₁₂는 1-옥소-티아졸리딘-3-일인 화합물.

청구항 12

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 4-플루오로벤질이고; R₁₂는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 13

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₁₂는 3-하이드록시피페리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 14

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₁₂는 시스-3,4-디하이드록시-피롤리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 15

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₁₂는 3-하이드록시이미노-피롤리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 16

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 2-플루오로벤질이고; R₁₂는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 17

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₁₂는 (3S, 4S)-디하이드록시-피롤리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 18

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₁₂는 3-하이드록시-아제티딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 19

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₁₂는 3-하이드록시이미노-아제티딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 20

제5항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₁₂는 4-하이드록시이미노-피페리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 21

제2항에 있어서, R₄는 H, 페닐(C₁-C₂)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C₁-C₂)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C₁-C₂)알킬이고, (여기서, R₄ 고리는 H 또는 플루오로로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다);

R₆는 C(O)NR₈R₉ 이고;

R₈는 H, (C₁-C₅)알킬, 하이드록시 또는 (C₁-C₄)알콕시이며;

R₉는 H, 시클로(C₄-C₆)알킬, 시클로(C₃-C₆)알킬(C₁-C₅)알킬, 메틸렌-피플루오르화(C₁-C₃)알킬, 피리딜, 피롤리딘, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피페리딘, 벤조트리아졸릴 또는 티오크로마닐이거나,

R₉는 (C₁-C₆)알킬이고,

(여기서, (C₁-C₆)알킬은 시클로(C₄-C₆)알케닐, 페닐, 티에닐, 피리딜, 피롤리딘, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피페리딘, 보르폴리닐, 티오모르폴리닐, 1-옥소티오모르폴리닐 또는 1,1-디옥소티오모르폴리닐로 임의로 치환되고, 여기서, (C₁-C₅)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시는 임의로 추가의 할로, 하이드록시, (C₁-C₅)알콕시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 시아노; 카복시 또는 (C₁-C₄)알콕시카보닐로 독립적으로 모노- 또는 디치환되고; 여기서, R₉ 고리는 임의로 할로, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노, 카바모일, (C₁-C₅)알콕시카보닐 또는 카바모일로 탄소상에 독립적으로 모노- 또는 디치환되는

화합물.

청구항 22

제2항에 있어서, R₄는 H, 페닐(C₁-C₂)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C₁-C₂)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C₁-C₂)알킬이고, (여기서, R₄ 고리는 H 또는 플루오로로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다);

R₆는 C(O)NR₈R₉ 이고;

R₈은 H, (C₁-C₅)알킬, 하이드록시 또는 (C₁-C₄)알콕시이며;

R₉는 (C₁-C₄)알콕시

(여기서, (C₁-C₄)알콕시는 시클로(C₄-C₆)알케닐, 페닐, 티

에닐, 피리딜, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸

릴, 피라졸릴, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐,

1-옥소티오모르폴리닐 또는 1,1-디옥소티오모르폴리닐

로 임의로 치환되고, (C₁-C₅)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시는

임의로 추가의 할로, 하이드록시, (C₁-C₅)알콕시, 아미

노, 모노-N-, 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 시아노,

카복시 또는 (C₁-C₄)알콕시카보닐로 독립적으로 모노-

또는 디치환되고; 여기서, R₉ 고리는 임의로 할로,

(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노

-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노, 카바모일,

(C₁-C₅)알콕시카보닐 또는 카바모일로 탄소상에 독립적

으로 모노- 또는 디치환된다)인

화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₈는 메틸이며; R₉는 3-(디메틸아미노)프로필인 화합물.

청구항 24

제21항에 있어서, 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고; R₁은 5-클로로이며; R₁₀ 및 R₁₁은 H이고; R₄는 벤질이며; R₈는 메틸이고; R₉는 3-피리달인 화합물.

청구항 25

제21항에 있어서, 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고; R₁은 5-클로로이며; R₁₀ 및 R₁₁은 H이고; R₄는 벤질이며; R₈는 메틸이고; R₉는 2-하이드록시에틸인 화합물.

청구항 26

제21항에 있어서, 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고; R₁은 5-클로로이며; R₁₀ 및 R₁₁은 H이고; R₄는 4-플루오로페닐메틸이고; R₈는 메틸이며; R₉는 2-모르폴리노에틸인 화합물.

청구항 27

제22항에 있어서, R₁은 5-클로로이고; R₁₀ 및 R₁₁은 H이며; R₄는 벤질이고; R₈는 메틸이며; R₉는 2-하이드록시에톡시인 화합물.

청구항 28

제22항에 있어서, 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고; R₁은 5-클로로이며; R₁₀ 및 R₁₁은 H이고; R₄는 4-플루오

로페닐메틸이며; R_8 는 메틸이고; R_9 는 메톡시인 화합물.

청구항 29

제22항에 있어서, 탄소 (a)의 입체형태는 (S)이고; R_1 은 5-클로로이며; R_{10} 및 R_{11} 은 H이고; R_4 는 벤질이며; R_8 는 메틸이고; R_9 는 메톡시인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, R_1 은 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 트리플루오로메틸이고; R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 할로이며; A는 $-C(H)=$ 이고; R_2 및 R_3 인 H이며; R_4 는 H, 페닐(C_1-C_2)알킬, 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬이고, 여기서, R_4 고리는 H 또는 플루오로로 독립적으로 모노- 또는 디치환되며; R_5 는 H이고; R_6 는 (C_1-C_5)알콕시카보닐인 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, R_1 은 5-할로, 5-메틸, 5-시아노 또는 트리플루오로메틸이고; R_{10} 및 R_{11} 은 각각 독립적으로 H 또는 할로이며; A는 $-C(H)=$ 이고; R_2 및 R_3 인 H이며; R_4 는 H, 메틸 또는 페닐(C_1-C_2)알킬이거나 (여기서, 페닐기는 H, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 아미노 또는 시아노로 모노- 또는 디치환되고, 이 페닐기는 추가로 H 또는 할로로 독립적으로 모노- 또는 디치환된다); 또는

R_4 는 티엔-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 퍼리드-2-, -3- 또는

-4-일(C_1-C_2)알킬, 티아졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알

킬, 이미다졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 푸르-2-

또는 -3-일(C_1-C_2)알킬, 피롤-2- 또는 -3-일(C_1-C_2)알

킬, 옥사졸-2-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 피라졸-3-,

-4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알킬, 이속사졸-3-, -4- 또는 -5-

일(C_1-C_2)알킬, 이소티아졸-3-, -4- 또는 -5-일(C_1-C_2)알

킬, 피리다진-3- 또는 -4-일(C_1-C_2)알킬, 피리미딘-2-,

-4-, -5- 또는 -6-일(C_1-C_2)알킬, 피라진-2- 또는 -3-일

(C_1-C_2)알킬 또는 1,3,5-트리아진-2-일(C_1-C_2)알킬이고,

여기서, R_4 헤테로사이클은 임의로 할로, 트리플루오로

메틸, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 아미노 또는 하이드록

시로 독립적으로 모노- 또는 디치환되고, 이 모노- 또는

디치환기는 탄소에 결합되며;

R_5 는 H이고; R_6 는 카복시인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R_{10} 및 R_{11} 은 H이고; R_4 는 H인 화합물.

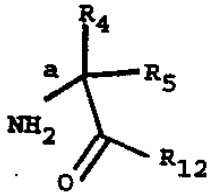
청구항 33

제32항에 있어서, R_1 이 5-클로로인 화합물.

청구항 34

하기식 QZ의 중간체 화합물.

화학식



식 QZ

[상기식에서, R₅는 H이고; R₄는 H, 페닐메틸, 티엔-2- 또는 -3-일메틸, 푸르-2- 또는 3-일메틸이고, (여기서, R₄ 고리는 임의로 플루오로로 모노- 또는 디치환된 것이다);

R₁₂는 티아졸리딘-3-일, 1-옥소티아졸리딘-3-일, 1,1-디옥소티

아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지난-2-일, 이속사졸리딘-2-일, 이소티아졸리딘-2-일, 1,2-옥사제티딘-2-일 또는 옥사졸리딘-3-일이고;

(여기서, R₁₂ 고리는 할로, (C₁-C₅)알킬, (C₁-C₅)알콕시, 하이드록시, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬아미노, 포르밀, 카복시, 카바모일, 모노-N, 또는 디-N,N-(C₁-C₅)알킬카바모일, (C₁-C₅)알콕시카보닐, 하이드록시(C₁-C₅)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노(C₁-C₄)알킬, 옥소, 하이드록시이미노 또는 (C₁-C₆)알콕시이미노로 독립적으로 모노-, 또는 디치환되고, R₁₂ 헤테로사이클 티아졸리딘-3-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 아제티딘-1-일, 1,2-옥사지

난-2-일, 이속사졸리딘-2-일 또는 옥사졸리딘-3-일은 임의로 옥소, 하이드록시이미노, 또는 (C₁-C₆)알콕시이미노로 독립적으로 모노- 또는 디치환되며, R₁₂고리는 임의로 추가의 (C₁-C₅)알킬로 독립적으로 모노-, 또는 디치환되고, R₁₂고리는 2-카복시-4-하이드록시-피롤리딘-1-일, 2-((C₁-C₅)알콕시카보닐)-4-하이드록시-피롤리딘-1-일, 2-카복시-피페리딘-1-일 또는 2-((C₁-C₅)알콕시카보닐)-피페리딘-1-일이 아니다).

청구항 35

제34항에 있어서, R₄는 페닐메틸이고, 여기서, 페닐은 임의로 플루오로로 모노- 또는 디치환되고, R₁₂는 3-모노-치환 아제티딘-1-일, 3-모노- 또는 3,4-디치환 피롤리딘-1-일, 3-, 4- 또는 5-모노 또는 디치환 피페리딘-1-일, 티아졸리딘-3-일, 1-옥소-티아졸리딘-3-일, 또는 1,1-디옥소티아졸리딘-3-일이고 (여기서, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일은 하이드록시, 옥소, 하이드록시이미노, 아미노, 모노-N- 또는 디-N,N-(C₁-C₄)알킬아미노, (C₁-C₅)알콕시카보닐 또는 카복시로 독립적으로 모노-, 또는 디치환된다), R₁₂ 고리는 임의로 추가의 (C₁-C₄)알킬로 독립적으로 모노- 또는 디치환되는 화합물.

청구항 36

제34항에 있어서, R₄는 H이고; R₁₂는 티아졸리딘-3-일인 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서, R₄는 H이고; R₁₂는 1,1-디옥소-티아졸리딘-3-일인 화합물.

청구항 38

제34항에 있어서, R₄는 H이고; R₁₂는 1-옥소-티아졸리딘-3-일인 화합물.

청구항 39

제35항에 있어서, R₄는 벤질이고; R₁₂는 3-하이드록시피롤리딘-3-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 40

제35항에 있어서, R₄는 벤질이고; R₁₂는 3-하이드록시아제티딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 41

제35항에 있어서, R₄는 벤질이고; R₁₂는 3,4-디하이드록시피롤리딘-3-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 42

제35항에 있어서, R₄는 벤질이고; R₁₂는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 43

제35항에 있어서, R₄는 4-플루오로페닐메틸이고; R₁₂는 4-하이드록시피페리딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 44

제35항에 있어서, R₄는 벤질이고; R₁₂는 4-하이드록시이미노아제티딘-1-일이며; 탄소 (a)의 입체형태는 (S)인 화합물.

청구항 45

포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병 치료량의 제1항의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 포유 동물의 포스포릴라아제 의존성 질환 또는 질병을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 과혈당증으로 고통받는 포유동물에게 제1항의 화합물의 과혈당증 치료량을 투여함으로써 포유동물에서의 과혈당증을 치료하기 위한 조성물.

청구항 47

제45항에 있어서, 당뇨병으로 고통받는 포유동물에게 제1항의 화합물의 당뇨병 치료량을 투여함으로써 포유동물에서의 당뇨병을 치료하기 위한 조성물.

청구항 48

제45항에 있어서, 과콜레스테롤 혈증으로 고통받는 포유동물에게 제1항의 화합물의 과콜레스테롤 혈증 치료량을 투여함으로써 포유동물에서의 과콜레스테롤 혈증을 치료하기 위한 조성물.

청구항 49

제45항에 있어서, 아테롬성 경화증으로 고통받는 포유동물에게 제1항의 화합물의 아테롬성 경화증 치료량을 투여함으로써 포유동물에서의 아테롬성 경화증을 치료하기 위한 조성물.

청구항 50

제45항에 있어서, 과인슐린 혈증으로 고통받는 포유동물에게 제1항의 화합물의 과인슐린 혈증 치료량을 투여함으로써 포유동물에서의 과인슐린 혈증을 치료하기 위한 조성물.

청구항 51

제45항에 있어서, 고혈압으로 고통받는 포유동물에게 제1항의 화합물의 고혈압 치료량을 투여함으로써 포유동물에서의 고혈압을 치료하기 위한 조성물.

청구항 52

제45항에 있어서, 과지질 혈증으로 고통받는 포유동물에게 제1항의 화합물의 과지질 혈증 치료량을 투여함으로써 포유동물에서의 과지질 혈증을 치료하기 위한 조성물.

청구항 53

제45항에 있어서, 수술기전후의 심근 허혈성 손상의 위험이 있는 포유동물에게 제1항의 화합물을 수술기 전후의 심근 허혈성 손상을 예방하는 양으로 투여하므로서 포유동물에서의 심근 허혈성 손상을 예방하기 위한 조성물.

청구항 54

치료학적 유효량의 제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 55

치료학적 유효량의 (a) 글리코겐 포스포릴라아제 저해제; (b) 인슐린 및 인슐린 유사물; 인슐리노트로핀; 설포닐우레아 및 유사물; 비구아니드; $\alpha 2$ -길항제 및 이미다졸린; 인슐린 분비 촉진제; 글리타존; 지방산 산화 저해제; α -글루코시다아제 저해제; β -길항제; 포스포디에스테라제 저해제; 지질 저하제; 비만 방지제; 바나데이트 및 바나듐 착물 및 퍼옥소바나듐 착물; 아밀린 길항제; 글루카곤 길항제; 포도당 신생 저해제; 소마토스타틴 유사물; 지방분해 저해제로부터 선택된 1 이상의 당뇨병 저해제; 및 (c) 임의로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 글리코겐 포스포릴라아제 저해제가 제1항의 화합물인 조성물.