



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0041387
(43) 공개일자 2009년04월28일

(51) Int. Cl.

C07D 245/02 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7001068

(22) 출원일자 2009년01월19일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년01월19일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/057492

국제출원일자 2007년07월19일

(87) 국제공개번호 WO 2008/009734

국제공개일자 2008년01월24일

(30) 우선권주장

06117583.2 2006년07월20일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

노파르티스 아계

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

마카우어, 라이너

독일 79106 프라이부르크 페르디난드-바이스-스트라쎄 45

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

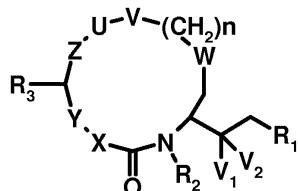
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 마크로시클릭 락탐

(57) 요 약

본 발명은 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 신규 마크로시클릭 화합물, 그의 제법, 의약으로서의 그의 용도, 및 상기 화합물을 포함하는 의약에 관한 것이다.

<화학식 I>



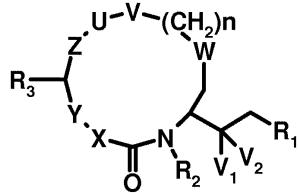
(식 중, 모든 변수는 명세서에 정의된 바와 같음).

특허청구의 범위

청구항 1

유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R_1 은 $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ 이고, 여기서

k 는 0, 1 또는 2이고;

R_a 는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬, (C_{3-8})시클로알킬, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬, 아릴, 아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다 $^{6^*}$ -티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다 $^{6^*}$ -이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1람다 $^{6^*}$ -벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2람다 $^{6^*}$ -벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다 $^{6^*}$ -벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다 $^{6^*}$ -벤조[e][1,2]옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]옥세핀-5-일 기이고;

R_b 는 (C_{3-8})시클로알킬 기이고, 여기서

(a) R_a 를 보유하는 질소 원자가 부착된 탄소 고리원을 제외한, (C_{3-8})시클로알킬 잔기의 탄소 고리원 중 하나는 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ 및 $-N(R_c)-$ (여기서, R_c 는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬, (C_{3-8})시클로알킬, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬, 아릴, 아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_{1-4})알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로 고리원에 의해 임의로 대체되고,

(b) (C_{3-8})시클로알킬 잔기는 할로겐, 시아노, 옥소, 히드록시, (C_{1-4})알콕시, (C_{1-4})알콕시, (C_{1-4})알킬티오, (C_{1-4})알킬술피닐, (C_{1-4})알킬술포닐, (C_{1-4})알킬카르보닐, (C_{1-4})알킬카르보닐옥시, (C_{1-4})알콕시카르보닐, (C_{1-4})알콕시카르보닐옥시, 및 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬, (C_{3-8})시클로알킬, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬, 아릴, 아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬, 비-방향족 헤테로시클릴, 비-방향족 헤테로시클릴(C_{1-4})알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다 $^{6^*}$ -티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다 $^{6^*}$ -이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프트-1-일,

1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1람다 $^{6^*}$ -벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2람다 $^{6^*}$ -벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다 $^{6^*}$ -벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다 $^{6^*}$ -벤조[e][1,2]옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]-옥세핀-5-일 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고,

(c) (C_{3-8})시클로알킬 잔기는 2개의 인접한 탄소 고리원에서 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 2개의 치환

기는 이들이 부착된 2개의 인접한 탄소 고리원과 함께 (C_{3-8})시클로알킬 기를 형성하고, 여기서

(i) 상기 2개의 치환기가 임의로 부착된 상기 2개의 인접한 탄소 고리원을 제외한, 이와 같이 형성된 (C_{3-8})시클로알킬 기의 탄소 고리원 중 하나는 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ 및 $-N(R_d)-$ (여기서, R_d 는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬, (C_{3-8})시클로알킬, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬, 아릴, 아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴(C_{1-4})알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로 고리원에 의해 임의로 대체되고,

(ii) 이와 같이 형성된 (C_{3-8})시클로알킬 기는 할로젠, 시아노, 옥소, 히드록시, (C_{1-4})알콕시(C_{1-4})알콕시, (C_{1-4})알킬티오, (C_{1-4})알킬술피닐, (C_{1-4})알킬술포닐, (C_{1-4})알킬카르보닐, (C_{1-4})알킬카르보닐옥시, (C_{1-4})알콕시카르보닐, (C_{1-4})알콕시카르보닐옥시, 및 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬, (C_{3-8})시클로알킬, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬, 아릴, 아릴(C_{1-4})알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴(C_{1-4})알킬, 비-방향족 헤테로시클릴, 비-방향족 헤�테로시클릴(C_{1-4})알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다 6 -티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다 6 -이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하드로-나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하드로-1람다 6 -벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하드로-2람다 6 -벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디하드로-1H-1람다 6 -벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디하드로-2H-2람다 6 -벤조[e][1,2]-옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하드로-벤조[c]-옥세핀-5-일 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R_2 는 수소 또는 (C_{1-8})알킬이고;

R_3 은 수소, (C_{1-8})알킬, 또는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬OC(=O)NH, (C_{3-8})시클로알킬OC(=O)NH, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬OC(=O)NH, 아릴(C_{1-4})알킬OC(=O)NH, 헤�테로아릴(C_{1-4})알킬OC(=O)NH, (C_{1-4})알킬C(=O)NH, (C_{3-8})시클로알킬C(=O)NH, 아릴C(=O)NH, 아릴(C_{1-4})알킬C(=O)NH, 헤�테로아릴C(=O)NH 또는 헤�테로아릴(C_{1-4})알킬C(=O)NH 기이고;

U는 결합, CF_2 , CF_2CF_2 , CHF , $CHFCF$, 시클로프로프-1,2-일렌, (C_{1-3})알킬렌옥시, (C_{1-3})알킬렌아미노, (C_{1-8})알킬렌, NR_e , 또는 방향족 또는 헤테로방향족 고리이며, 여기서 상기 고리는 할로젠, (C_{1-8})알콕시, 히드록시 또는 (C_{1-8})알킬로 임의로 치환되고, 이로써 Z 및 V는 서로에 대해 오르토- 또는 메타-위치에 있고, R_e 는 수소, (C_{1-8})알킬 또는 (C_{3-7})시클로알킬이고;

V는 $CH=CH$, 시클로프로프-1,2-일렌, $CH_2CH(OH)$, $CH(OH)CH_2$ 또는 $CR_fR_fCR_fR_f$ (여기서, R_f 는 각각 독립적으로 수소, 불소 또는 (C_{1-8})알킬임)이고;

V_1 은 수소이고, V_2 는 히드록시이거나, 또는

V_1 및 V_2 는 함께 옥소이고;

W는 (C_{1-8})알킬렌, O, S, $S(=O)_2$, C(=O), C(=O)O, OC(=O), N(R_g)C(=O), C(=O)NR_g 또는 NR_g (여기서, R_g 는 수소 또는 (C_{1-8})알킬임)이고;

X는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬렌 또는 임의로 치환된 (C_{3-8})시클로알킬렌, 피페리딘디일 또는 피롤리딘디일 기이며, 여기에 Y 및 C(=O)NR₂ 기가 서로에 대해 메타-위치에서 부착되고;

Y는 결합, O, $S(=O)_2$, $S(=O)_2NR_h$, $N(R_h)S(=O)_2$, NR_h , $C(R_h)OH$, $C(=O)NR_h$, $N(R_h)C(=O)$, $C(=O)N(R_h)O$ 또는 $ON(R_h)C(=O)$ (여기서, R_h 는 수소, (C_{1-8})알킬 또는 (C_{3-8})시클로알킬임)이고;

Z는 O, CH_2 , CF_2 , CHF , $CH=CH$, 시클로프로프-1,2-일렌 또는 결합이고;

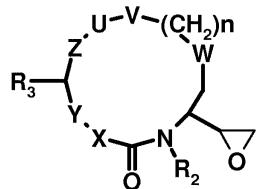
n은 0 내지 5이고;

마크로시클릭 고리에 포함된 고리 원자의 개수는 14, 15, 16 또는 17개이다.

청구항 2

a) $R_1 \circlearrowleft N(R_a)R_b \circlearrowright$ 이고, V_1 이 수소이고, V_2 가 히드록시인 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계; 또는

<화학식 II>



(식 중, R_2 , R_3 , U , V , W , X , Y , Z 및 n 은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)

<화학식 III>

$HN(R_a)R_b$

(식 중, R_a 및 R_b 는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)

b) 촉매 (예컨대, 루테늄, 텅스텐 또는 몰리브덴 착체)의 존재 하에, 각각의 경우에 개방 사슬의 각 양쪽 말단에 탄소-탄소 이중 결합을 보유하는 적합한 개방 사슬-전구체 화합물을 복분해시켜 고리화시키는 단계

를 포함하고, 이어서 각각의 경우에 임의로, 생성된 화합물의 환원, 산화 또는 여타 관능화 및/또는 임의로 존재하는 보호기(들)의 절단 단계를 수행하며,

이렇게 수득 가능한 화학식 I의 화합물을 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태로 회수하는 단계

를 포함하는, 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한, 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 베타-아밀로이드의 생성 및/또는 응집과 관련된 신경계 또는 혈관의 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 5

활성 성분으로서의 제1항에 정의된 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물, 및 제약 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

베타-아밀로이드의 생성 및/또는 응집과 관련된 신경계 또는 혈관 장애 치료용 의약으로서의, 제1항에 정의된 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 7

베타-아밀로이드의 생성 및/또는 응집과 관련된 신경계 또는 혈관 장애 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항에 정의된 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물의 용도.

청구항 8

베타-아밀로이드의 생성 및/또는 응집과 관련된 신경계 또는 혈관 장애의 치료가 필요한 대상체에게 치료 유효

량의 제1항에 정의된 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 베타-아밀로이드의 생성 및/또는 응집과 관련된 신경계 또는 혈관 장애를 치료하는 방법.

청구항 9

치료 유효량의 제1항에 정의된 유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물, 및 제2 약물 물질을 포함하는, 동시 또는 순차적 투여를 위한 조합물.

명세서

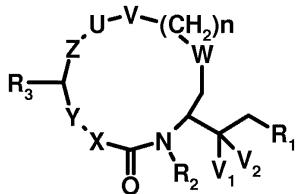
기술분야

<1> 본 발명은 신규 마크로시클릭 화합물, 그의 제법, 의약으로서의 그의 용도, 및 상기 화합물을 포함하는 의약에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<2> 보다 구체적으로, 본 발명은 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



<3>

상기 식에서,

<4>

R1은 $-(\text{CH}_2)_k\text{N}(\text{R}_a)\text{R}_b$ 이고, 여기서

<5>

k는 0, 1 또는 2이고;

<6>

Ra는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]옥세핀-5-일 기이고;

<7>

Rb는 (C₃₋₈)시클로알킬 기이고, 여기서

<8>

(a) Ra를 보유하는 질소 원자가 부착된 탄소 고리원을 제외한, (C₃₋₈)시클로알킬 잔기의 탄소 고리원 중 하나는 -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- 및 -N(Rc)- (여기서, Rc는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴(C₁₋₄)알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤�테로 고리원에 의해 임의로 대체되고,

<9>

(b) (C₃₋₈)시클로알킬 잔기는 할로겐, 시아노, 옥소, 히드록시, (C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알킬티오, (C₁₋₄)알킬술피닐, (C₁₋₄)알킬술포닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐옥시, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알콕시카르보닐옥시, 및 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아

릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬, 비-방향족 헤테로시클릴, 비-방향족 헤테로시클릴(C_{1-4})알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로-나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라히드로-벤조[c]-옥세핀-5-일 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고,

<11> (c) (C_{3-8})시클로알킬 잔기는 2개의 인접한 탄소 고리원에서 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 2개의 치환기는 이들이 부착된 2개의 인접한 탄소 고리원과 함께 (C_{3-8})시클로알킬 기를 형성하고, 여기서

<12> (i) 상기 2개의 치환기가 임의로 부착된 상기 2개의 인접한 탄소 고리원을 제외한, 이와 같이 형성된 (C_{3-8})시클로알킬 기의 탄소 고리원 중 하나는 -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- 및 -N(R_d)- (여기서, R_d 는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬, 아릴, 아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C_{1-4})알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 해테로 고리원에 의해 임의로 대체되고,

<13> (ii) 이와 같이 형성된 (C_{3-8})시클로알킬 기는 할로겐, 시아노, 옥소, 히드록시, (C_{1-4})알콕시(C_{1-4})알콕시, (C_{1-4})알킬티오, (C_{1-4})알킬술피닐, (C_{1-4})알킬술포닐, (C_{1-4})알킬카르보닐, (C_{1-4})알킬카르보닐옥시, (C_{1-4})알콕시카르보닐, (C_{1-4})알콕시카르보닐옥시, 및 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬, (C_{3-8})시클로알킬, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬, 아릴, 아릴(C_{1-4})알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬, 비-방향족 헤테로시클릴, 비-방향족 헤테로시클릴(C_{1-4})알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로-나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]-옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라히드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라히드로-벤조[c]-옥세핀-5-일 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

<14> R_2 는 수소 또는 (C_{1-8})알킬이고;

<15> R_3 은 수소, (C_{1-8})알킬, 또는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬OC(=O)NH, (C_{3-8})시클로알킬OC(=O)NH, (C_{3-8})시클로알킬(C_{1-4})알킬OC(=O)NH, 아릴(C_{1-4})알킬OC(=O)NH, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬OC(=O)NH, (C_{1-4})알킬C(=O)NH, (C_{3-8})시클로알킬C(=O)NH, 아릴C(=O)NH, 아릴(C_{1-4})알킬C(=O)NH, 헤테로아릴C(=O)NH 또는 헤테로아릴(C_{1-4})알킬C(=O)NH 기이고;

<16> U는 결합, CF₂, CF₂CF₂, CHF, CHFCHF, 시클로프로프-1,2-일렌, (C_{1-3})알킬렌옥시, (C_{1-3})알킬렌아미노, (C_{1-8})알킬렌, NR_e, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 고리이며, 여기서 상기 고리는 할로겐, (C_{1-8})알콕시, 히드록시 또는 (C_{1-8})알킬로 임의로 치환되고, 이로써 Z 및 V는 서로에 대해 오르토- 또는 메타-위치에 있고, R_e 는 수소, (C_{1-8})알킬 또는 (C_{3-7})시클로알킬이고;

<17> V는 CH=CH, 시클로프로프-1,2-일렌, CH₂CH(OH), CH(OH)CH₂ 또는 CR_fR_fCR_fR_f (여기서, R_f는 각각 독립적으로 수소, 불소 또는 (C_{1-8})알킬임)이고;

<18> V₁은 수소이고, V₂는 히드록시이거나, 또는

<19> V₁ 및 V₂는 함께 옥소이고;

- <20> W는 (C₁₋₈)알킬렌, O, S, S(=O)₂, C(=O), C(=O)O, OC(=O), N(R_g)C(=O), C(=O)NR_g 또는 NR_g (여기서, R_g는 수소 또는 (C₁₋₈)알킬임)이고;
- <21> X는 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬렌 또는 임의로 치환된 (C₃₋₈)시클로알킬렌, 피페리딘디일 또는 피롤리딘디일 기이며, 여기에 Y 및 C(=O)NR₂ 기가 서로에 대해 메타-위치에서 부착되고;
- <22> Y는 결합, O, S(=O)₂, S(=O)₂NR_h, N(R_h)S(=O)₂, NR_h, C(R_h)OH, C(=O)NR_h, N(R_h)C(=O), C(=O)N(R_h)O 또는 ON(R_h)C(=O) (여기서, R_h는 수소, (C₁₋₈)알킬 또는 (C₃₋₈)시클로알킬임)이고;
- <23> Z는 O, CH₂, CF₂, CHF, CH=CH, 시클로프로프-1,2-일렌 또는 결합이고;
- <24> n은 0 내지 5이고;
- <25> 마크로시클릭 고리에 포함된 고리 원자의 개수는 14, 15, 16 또는 17개이다.
- <26> 예를 들어, 화학식 I의 화합물에 존재할 수 있는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자로 인해, 상응하는 화학식 I의 화합물은 순수한 광학 활성 형태 또는 광학 이성질체의 혼합물 형태, 예를 들어 라세미 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 이와 같은 모든 순수한 광학 이성질체, 및 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 모든 혼합물은 본 발명의 일부이다.
- <27> 화학식 I의 화합물은 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태로 존재할 수 있다. 그러한 모든 유리 화합물 및 염은 본 발명의 일부이다.
- <28> 화학식 I의 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 그러한 모든 호변이성질체는 본 발명의 일부이다.
- <29> 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.
- <30> 알킬, 시클로알킬 또는 비-방향족 헤테로시클릴 기 또는 잔기 상의 임의의 치환기는 히드록시, 히드록시(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알킬술파닐, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐옥시, (C₁₋₄)알킬카르보닐, (C₁₋₄)알킬술포닐, 시아노, 옥소, (C₃₋₇)시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아릴(C₁₋₄)알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴(C₁₋₄)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기일 수 있다.
- <31> 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라히드로나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c]-[1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라히드로벤조[b]옥세핀-5-일, 1,3,4,5-테트라히드로벤조[c]옥세핀-5-일, 아릴 또는 헤테로아릴 기 또는 잔기 상의 임의의 치환기는 히드록시, (C₁₋₈)알킬, (C₁₋₆)알콕시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알킬, S(=O)₂(C₁₋₄)알킬, (C₃₋₇)시클로알킬, (C₃₋₇)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 할로겐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴 및 임의로 치환된 카르바모일로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개, 특히 1 내지 3개의 기일 수 있다.
- <32> 임의로 치환된 아릴 또는 헤�테로아릴 기 또는 잔기는 또한 임의의 치환기로서, 벤질옥시, 폐녹시, S(=O)₂NH₂, N(H)S(=O)₂(C₁₋₃)알킬, 카르복시, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬카르바모일, (C₁₋₄)알킬카르보닐옥시, (C₁₋₄)알킬카르보닐, 히드록시(C₁₋₄)알킬 및 임의로 치환된 아미노로부터 선택된 1 내지 3개의 기를 보유할 수 있다.
- <33> 알킬렌, 시클로알킬렌, 피페리딘디일 또는 피롤리딘디일 기 또는 잔기 상의 임의의 치환기는 히드록시, 히드록시(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알킬술파닐, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐옥시, (C₁₋₄)알킬카르보닐, (C₁₋₄)알킬술포닐, 시아노, 옥소, 카르복시, 카르바모일 및

(C₃₋₈)시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기일 수 있다.

- <34> 아미노 기 또는 잔기 상의 임의의 치환기는 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, 아릴(C₁₋₄)알콕시카르보닐 및 헤테로아릴(C₁₋₄)알콕시카르보닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기일 수 있다.
- <35> 카르바모일 기 또는 잔기 상의 임의의 치환기는 (C₁₋₄)알킬 및 (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기일 수 있다.
- <36> 아릴 또는 방향족 고리는 나프틸이거나, 또는 바람직하게는 폐닐이다. 이는 또한 시클로알킬 또는 헤테로방향족 고리와 융합될 수 있다 (예를 들어, 퀴놀릴 또는 인돌릴 기를 형성함).
- <37> 헤테로아릴 또는 헤테로방향족 고리는, 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자인 방향족 5- 또는 6-원 고리, 예를 들어 티아졸릴, 옥사졸릴, 또는 바람직하게는 피리딜 또는 피리미딜이다. 이는 또한 시클로알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 고리와 융합될 수 있다 (예를 들어, 퀴놀릴 또는 인돌릴 기를 형성함).
- <38> 비-방향족 헤테로시클릴 기 또는 잔기는, 시클릭 구조 중 1, 2 또는 3개의 고리원이 질소 고리원, 산소 고리원 및 황 고리원으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 헤테로 고리원인 비-방향족 5- 또는 6-원 시클릭 구조, 예를 들어 피롤리닐, 피롤리딜, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로티에닐, 피페리딜, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐 또는 모르폴리닐이다.
- <39> 1개 초파의 탄소 원자를 갖는 임의의 비-시클릭 탄소 함유 기 또는 잔기는 직쇄 또는 분지형이다.
- <40> 달리 정의되지 않는다면, 탄소 함유 기, 잔기 또는 분자는 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 6개, 바람직하게는 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개의 탄소 원자를 함유한다.
- <41> 바람직한 실시양태에서, 본 발명은
- <42> (1) R₁o] -(CH₂)_kN(R_a)R_bo]이고, 여기서
- <43> k가 0, 1 또는 2이고;
- <44> R_a가 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]옥세핀-5-일 기이고;
- <45> R_b가 (C₃₋₈)시클로알킬 기이고, 여기서
- <46> (a) R_a를 보유하는 질소 원자가 부착된 탄소 고리원을 제외한, (C₃₋₈)시클로알킬 잔기의 탄소 고리원 중 하나는 -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- 및 -N(R_c)- (여기서, R_c는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로 고리원에 의해 임의로 대체되고,
- <47> (b) (C₃₋₈)시클로알킬 잔기는 할로겐, 시아노, 옥소, 히드록시, (C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알킬티오, (C₁₋₄)알킬술피닐, (C₁₋₄)알킬술포닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐옥시, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, 및 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬, 비-방향족 헤테로시클릴, 비-방향족 헤테로시클릴(C₁₋₄)알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일,

2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀-4-일,
 1,2,3,4-테트라하이드로-나프트-1-일,
 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]-옥세핀-5-일 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고,

<48> (c) (C₃₋₈)시클로알킬 잔기는 2개의 인접한 탄소 고리원에서 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 2개의 치환기는 이들이 부착된 2개의 인접한 탄소 고리원과 함께 (C₃₋₈)시클로알킬 기를 형성하고, 여기서

<49> (i) 상기 2개의 치환기가 임의로 부착된 상기 2개의 인접한 탄소 고리원을 제외한, 이와 같이 형성된 (C₃₋₈)시클로알킬 기의 탄소 고리원 중 하나는 -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂- 및 -N(R_d)- (여기서, R_d는 수소이거나, 또는 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로 고리원에 의해 임의로 대체되고,

<50> (ii) 이와 같이 형성된 (C₃₋₈)시클로알킬 기는 할로겐, 시아노, 옥소, 히드록시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알킬티오, (C₁₋₄)알킬술피닐, (C₁₋₄)알킬술포닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐옥시, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알콕시카르보닐옥시, 및 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬, 비-방향족 헤테로시클릴, 비-방향족 헤테로시클릴(C₁₋₄)알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀-4-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]-옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]-옥세핀-5-일 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

<51> 바람직하게는 -(CH₂)_kN(R_a)R_b이고, 여기서

<52> k가 0이고;

<53> R_a가 수소이고;

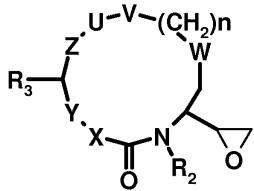
<54> R_b가 할로겐, 시아노, 옥소, 히드록시, (C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알킬티오, (C₁₋₄)알킬술피닐, (C₁₋₄)알킬술포닐, (C₁₋₄)알킬카르보닐, (C₁₋₄)알콕시카르보닐, (C₁₋₄)알콕시카르보닐옥시, 및 임의로 치환된 (C₁₋₈)알킬, (C₃₋₈)시클로알킬, (C₃₋₈)시클로알킬(C₁₋₄)알킬, 아릴, 아릴(C₁₋₄)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁₋₄)알킬, 비-방향족 헤테로시클릴, 비-방향족 헤테로시클릴(C₁₋₄)알킬, 크로만-4-일, 이소크로만-4-일, 티오크로만-4-일, 이소티오크로만-4-일, 1,1-디옥소-1람다⁶-티오크로만-4-일, 2,2-디옥소-2람다⁶-이소티오크로만-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀-4-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프트-1-일, 1,1-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-1람다⁶-벤조[e][1,2]티아진-4-일, 2,2-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2람다⁶-벤조[c][1,2]티아진-4-일, 1,1-디옥소-3,4-디히드로-1H-1람다⁶-벤조[c][1,2]옥사티인-4-일, 2,2-디옥소-3,4-디히드로-2H-2람다⁶-벤조[e][1,2]-옥사티인-4-일, 2,3,4,5-테트라하이드로-벤조[b]옥세핀-5-일 또는 1,3,4,5-테트라하이드로-벤조[c]-옥세핀-5-일 기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환된 (C₃₋₈)시클로알킬 기이고;

- <55> 바람직하게는 $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ 이고, 여기서
- <56> $k \geq 0$ 이고;
- <57> R_a 가 수소이고;
- <58> R_b 가 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기에 의해 일치환된 (C_{3-8})시클로알킬 기이고;
- <59> 바람직하게는 $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ 이고, 여기서
- <60> $k \geq 0$ 이고;
- <61> R_a 가 수소이고;
- <62> R_b 가 임의로 치환된 폐닐, 피리딜 또는 피리미딜 기에 의해 일치환된 (C_{3-8})시클로알킬 기이고;
- <63> 바람직하게는 $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ 이고, 여기서
- <64> $k \geq 0$ 이고;
- <65> R_a 가 수소이고;
- <66> R_b 가 폐닐, 피리딜 또는 피리미딜 기 (여기서, 폐닐, 피리딜 또는 피리미딜 기는 할로겐, (C_{1-8})알킬 또는 (C_{1-6})알콕시에 의해 일치환됨)에 의해 일치환된 (C_{3-8})시클로알킬 기이고;
- <67> 바람직하게는 $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ 이고, 여기서
- <68> $k \geq 0$ 이고;
- <69> R_a 가 수소이고;
- <70> R_b 가 폐닐, 피리딜 또는 피리미딜 기 (여기서, 폐닐, 피리딜 또는 피리미딜 기는 할로겐, (C_{1-6})알킬 또는 (C_{1-6})알콕시에 의해 일치환됨)에 의해 바람직하게는 1-위치에서 일치환된 (C_{3-6})시클로알킬 기이고;
- <71> 바람직하게는 $-(CH_2)_kN(R_a)R_b$ 이고, 여기서
- <72> $k \geq 0$ 이고;
- <73> R_a 가 수소이고;
- <74> R_b 가 폐닐, 피리딜 또는 피리미딜 기 (여기서, 폐닐, 피리딜 또는 피리미딜 기는 할로겐, (C_{1-6})알킬 또는 (C_{1-6})알콕시에 의해 일치환됨)에 의해 바람직하게는 1-위치에서 일치환된 시클로프로필 기이고;
- <75> (2) R_2 가 수소 또는 (C_{1-8})알킬이고;
- <76> 바람직하게는 수소이고;
- <77> (3) R_3 이 수소, (C_{1-8})알킬, 또는 임의로 치환된 (C_{1-8})알킬 $OC(=O)NH$, (C_{3-8})시클로알킬 $OC(=O)NH$, (C_{3-8})시클로알킬 $OC(=O)NH$, 아릴(C_{1-4})알킬 $OC(=O)NH$, 헤테로아릴(C_{1-4})알킬 $OC(=O)NH$, (C_{1-4})알킬 $C(=O)NH$, (C_{3-8})시클로알킬 $C(=O)NH$, 아릴 $C(=O)NH$, 아릴(C_{1-4})알킬 $C(=O)NH$, 헤테로아릴 $C(=O)NH$ 또는 헤�테로아릴(C_{1-4})알킬 $C(=O)NH$ 기이고;
- <78> 바람직하게는 수소이고;
- <79> (4) U가 결합, CF_2 , CF_2CF_2 , CHF , $CHFCF$, 시클로프로프-1,2-일렌, (C_{1-3})알킬렌옥시, (C_{1-3})알킬렌아미노, (C_{1-8})알킬렌, NR_e , 또는 방향족 또는 헤테로방향족 고리 (여기서, 상기 고리는 할로겐, (C_{1-8})알콕시, 히드록시 또는 (C_{1-8})알킬로 임의로 치환되고, 이로써 Z 및 V는 서로에 대해 오르토- 또는 메타-위치에 있고, R_e 는 수소, (C_{1-8})알킬 또는 (C_{3-7})시클로알킬임)이고;

- <80> 바람직하게는 결합 또는 (C_{1-3}) 알킬렌옥시이고;
- <81> (5) V가 $CH=CH$, 시클로프로프-1,2-일렌, $CH_2CH(OH)$, $CH(OH)CH_2$ 또는 $CR_fR_fCR_fR_f$ (여기서, R_f 는 각각 독립적으로 수소, 불소 또는 (C_{1-8}) 알킬임)이고;
- <82> 바람직하게는 CH_2CH_2O 이고;
- <83> (6) V_1O 수소이고, V_2 가 히드록시이거나, 또는
- <84> V_1 및 V_2 가 함께 옥소이고;
- <85> 바람직하게는 V_1O 수소이고, V_2 가 히드록시이고;
- <86> (7) W가 (C_{1-8}) 알킬렌, 0, S, $S(=O)_2$, $C(=O)$, $C(=O)O$, $OC(=O)$, $N(R_g)C(=O)$, $C(=O)NR_g$ 또는 NR_g (여기서, R_g 는 수소 또는 (C_{1-8}) 알킬임)이고;
- <87> 바람직하게는 (C_{1-8}) 알킬렌이고;
- <88> 바람직하게는 (C_{1-4}) 알킬렌이고;
- <89> 바람직하게는 $CH(CH_3)O$ 이고;
- <90> (8) X가 임의로 치환된 (C_{1-8}) 알킬렌 또는 임의로 치환된 (C_{3-8}) 시클로알킬렌, 피페리딘디일 또는 피롤리딘디일 기이며, 여기에 Y 및 $C(=O)NR_2$ 기가 서로에 대해 메타-위치에서 부착되고;
- <91> 바람직하게는 (C_{1-8}) 알킬렌이고;
- <92> 바람직하게는 (C_{1-5}) 알킬렌이고;
- <93> 바람직하게는 $CH(CH_3)$ 또는 $CH_2CH(CH_3)O$ 이고;
- <94> (9) Y가 결합, 0, $S(=O)_2$, $S(=O)_2NR_h$, $N(R_h)S(=O)_2$, NR_h , $C(R_h)OH$, $C(=O)NR_h$, $N(R_h)C(=O)$, $C(=O)N(R_h)O$ 또는 $ON(R_h)C(=O)$ (여기서, R_h 는 수소, (C_{1-8}) 알킬 또는 (C_{3-8}) 시클로알킬임)이고;
- <95> 바람직하게는 $S(=O)_2$, $C(=O)NR_h$ 또는 $N(R_h)C(=O)$ (여기서, R_h 는 수소, (C_{1-8}) 알킬 또는 (C_{3-8}) 시클로알킬임)이고;
- <96> 바람직하게는 $S(=O)_2$, $C(=O)NR_h$ 또는 $N(R_h)C(=O)$ (여기서, R_h 는 (C_{1-4}) 알킬임)이고;
- <97> (10) Z가 0, CH_2 , CF_2 , CHF , $CH=CH$, 시클로프로프-1,2-일렌 또는 결합이고;
- <98> 바람직하게는 0 또는 CH_2 이고;
- <99> (11) n이 0 내지 5이고;
- <100> 바람직하게는 1 내지 4이고;
- <101> 바람직하게는 1 또는 4이고;
- <102> (12) 마크로시클릭 고리에 포함된 고리 원자의 개수가 14, 15, 16 또는 17개이고;
- <103> 바람직하게는 16개인
- <104> 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- <105> 바람직한 실시양태 (1) 내지 (12)는 독립적으로, 집합적으로, 또는 임의의 조합 또는 하위조합으로 바람직하다.
- <106> 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 실시예에 언급된 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물들 중 하나 이상에 관한 것이다.
- <107> 추가의 측면에서, 본 발명은

<108> a) R_1 이 $N(R_a)R_b$ 이고, V_1 이 수소이고, V_2 가 히드록시인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계; 또는

화학식 II



<109>

(식 중, R_2 , R_3 , U , V , W , X , Y , Z 및 n 은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)

화학식 III

<111>

$HN(R_a)R_b$

<112>

(식 중, R_a 및 R_b 는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음)

<113>

b) 촉매 (예컨대, 루테늄, 텅스텐 또는 몰리브덴 착체)의 존재 하에, 각각의 경우에 개방 사슬의 각 양쪽 말단에 탄소-탄소 이중 결합을 보유하는 적합한 개방 사슬-전구체 화합물을 복분해시켜 고리화시키는 단계

<114>

를 포함하고, 이어서 각각의 경우에 임의로, 생성된 화합물의 환원, 산화 또는 여타 관능화 및/또는 임의로 존재하는 보호기(들)의 절단 단계를 수행하며,

<115>

이렇게 수득가능한 화학식 I의 화합물을 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태로 회수하는 단계

<116>

를 포함하는, 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

<117>

반응은 통상적 방법에 따라, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 수행할 수 있다.

<118>

반응 혼합물의 후처리 및 이와 같이 수득가능한 화합물의 정제는 공지된 절차에 따라 수행할 수 있다.

<119>

산 부가염은 공지된 방식으로 유리 염기로부터 제조할 수 있으며, 그 반대로 가능하다.

<120>

또한, 화학식 I의 화합물은 다른 통상적 방법에 의해, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 제조할 수 있으며, 그러한 방법은 본 발명의 추가의 측면이다.

<121>

화학식 II 및 III의 출발 물질, 및 공정 변법 b)에 따라 사용되는 개방 사슬-전구체 화합물은 공지되어 있거나, 또는 공지된 화합물로부터 출발하여 통상적 절차에 따라, 예를 들어 실시예에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

<122>

유리 염기 형태 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물 (이하, 종종 "본 발명의 작용제"라고 지칭됨)은 시험관내 또는 생체내에서 시험한 경우에 가치있는 약리학적 특성을 나타내며, 따라서 의약으로서 유용하다.

<123>

예를 들어, 본 발명의 작용제는 아스파르틱 프로테아제의 억제제이며, 상기 효소에 의한 과정과 관련된 증상, 질환 또는 장애의 치료에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 작용제는 베타-세크레타제를 억제하며, 따라서 베타-아밀로이드의 생성, 및 올리고머 및 원섬유로의 후속적 응집을 억제한다.

<124>

본 발명의 작용제의 프로테아제에 대한 억제 특성은, 예를 들어 하기 설명되는 시험에서 평가할 수 있다.

<125>

시험 1: 인간 BACE의 억제

<126>

0.1 내지 10 nM 농도의 제조합 BACE (세포외 도메인, 배콜로바이러스에서 발현되고 표준 방법을 이용하여 정제됨)를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 0.1% CHAPS를 함유하는 10 내지 100 mM 아세테이트 완충액 (pH 4.5) 중에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. APP 서열로부터 유도되고 적합한 형광발색단-소광제 (fluorophore-quencher) 쌍을 함유하는 합성 형광-소광된 펩티드 기질을 1 내지 5 μM 의 최종 농도로 첨가하고, 형광의 증가를 마이크로플레이트 분광형광계에서 1분 간격으로 5 내지 30분 동안 적합한 여기/방출 파장에서 기

록하였다. 시험 화합물의 농도에 대한 함수로서의 BACE-활성 억제율 (%)로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

<127> 시험 2: 인간 BACE-2의 억제

0.1 내지 10 nM 농도의 재조합 BACE-2 (세포외 도메인, 배클로바이러스에서 발현되고 표준 방법을 이용하여 정제됨)를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 0.1% CHAPS를 함유하는 10 내지 100 mM 아세테이트 완충액 (pH 4.5) 중에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. APP 서열로부터 유도되고 적합한 형광발색단-소광제 쌍을 함유하는 합성 웨პ티드 기질을 1 내지 5 μM 의 최종 농도로 첨가하고, 형광의 증가를 마이크로플레이트 분광형 광계에서 1분 간격으로 5 내지 30분 동안 적합한 여기/방출 파장에서 기록하였다. 시험 화합물의 농도에 대한 함수로서의 BACE-2-활성 억제율 (%)로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

<129> 시험 3: 인간 카텝신 D의 억제

재조합 카텝신 D (배클로바이러스에서 프로카텝신 D로서 발현되고, 표준 방법을 이용하여 정제되고, 나트륨 포르메이트 완충액 (pH 3.7)에서의 인큐베이션에 의해 활성화됨)를 다양한 농도의 시험 화합물과 함께 3.0 내지 5.0 범위 내의 적합한 pH의 나트륨 포르메이트 또는 나트륨 아세테이트 완충액 중에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 합성 웨პ티드 기질 Mcu-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH₂를 1 내지 5 μM 의 최종 농도로 첨가하고, 형광의 증가를 마이크로플레이트 분광형 광계에서 1분 간격으로 5 내지 30분 동안 325 nm의 여기 및 400 nm의 방출에서 기록하였다. 시험 화합물의 농도에 대한 함수로서의 카텝신 D-활성 억제율 (%)로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

<131> 시험 4: 아밀로이드 웨პ티드 1-40의 세포 방출의 억제

차이니즈 햄스터 난소 세포를 아밀로이드 전구체 단백질에 대한 유전자로 형질감염시켰다. 이 세포를 96-웰 마이크로타이터 플레이트에 웰 당 8000개 세포의 밀도로 플레이팅하고, 10% FCS를 함유하는 DMEM 세포 배양 배지에서 24시간 동안 배양하였다. 시험 화합물을 다양한 농도로 세포에 첨가하고, 이 세포를 시험 화합물의 존재 하에 24시간 동안 배양하였다. 상층액을 수집하고, 샌드위치 ELISA를 이용하여 아밀로이드 웨პ티드 1-40의 농도를 측정하였다. 시험 화합물의 농도에 대한 함수로서의 아밀로이드 웨პ티드 방출 억제율 (%)로부터 화합물의 효능을 계산하였다.

<133> 상기 기재된 시험들 중 적어도 하나에서, 본 발명의 작용제는 50 μM 미만의 농도에서 활성을 나타냈다.

<134> 구체적으로, 실시예 1에 기재된 본 발명의 작용제는 시험 1에서 0.03 μM 의 IC_{50} 값을 나타냈다.

<135> 본 발명의 작용제는, 프로테아제에 대한 억제 특성으로 인하여, 예를 들어 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 소정의 역할을 하는 신경계 또는 혈관의 증상, 질환 또는 장애, 예컨대 알츠하이머병, 다운 증후군, 기억력 손상, 인지 손상, 치매, 아밀로이드 신경병증, 뇌 염증, 신경 외상, 뇌 외상, 혈관성 아밀로이드증, 또는 아밀로이드증을 수반한 뇌 출혈과 같은 신경퇴행성 증상, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용하거나; 또는 웨პ신 형 아스파르til 프로테아제 및 베타-세크레타제의 유사한 동족체인 BACE-2 (베타-부위 APP-절단 효소 2) 또는 카텝신 D의 억제, 및 BACE-2 또는 카텝신 D 발현의 발현과 종양 세포의 보다 큰 종양형성 또는 전이 가능성과의 상관관계에 기초하여, 종양 세포와 관련된 전이 과정을 억제하는데 유용하다.

<136> 상기 언급된 적응증에 대해, 적절한 투여량은, 예를 들어 활성 약제 성분으로서 사용되는 화합물, 숙주, 투여 방식, 증상, 질환 또는 장애의 성질 및 중증도, 또는 원하는 효과에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 동물에서의 만족스러운 결과는 동물 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 50 mg의 일일 투여량으로 얻어지는 것으로 제시되어 있다. 보다 큰 포유동물, 예를 들어 인간에서, 제시된 일일 투여량은 본 발명의 작용제 약 0.5 내지 약 2000 mg, 바람직하게는 약 2 내지 약 200 mg이며, 이는 예를 들어 1일 4회 이하의 분할 투여량 또는 서방형으로 편리하게 투여된다.

<137> 본 발명의 작용제는 임의의 통상적인 경로로, 특히 장내로, 바람직하게는 경구로 (예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태), 또는 비경구로 (예를 들어, 주사용 용액제 또는 혼탁액제의 형태) 투여될 수 있다.

<138> 상기 내용에 따라, 본 발명은 추가의 측면에서, 예를 들어 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 소정의 역할을 하는 신경계 또는 혈관의 증상, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약, 또는 종양 세포와 관련된 전이 과정의 억제를 위한 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 작용제에 관한 것이다.

<139> 추가의 측면에서, 본 발명은, 예를 들어 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 소정의 역할을 하는 신경계 또는

혈관의 증상, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약, 또는 종양 세포와 관련된 전이 과정의 억제를 위한 의약에서 활성 약제 성분으로서의 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다.

<140> 추가의 측면에서, 본 발명은 활성 약제 성분으로서의 본 발명의 작용제를 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 통상적인 방식으로, 예를 들어 조성물의 성분들을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 단위 투여 형태는, 예를 들어 약 0.1 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 500 mg의 본 발명의 작용제를 함유한다.

<141> 본 발명의 작용제는 단독 활성 약제 성분으로서 투여되거나, 또는 예를 들어 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 소정의 역할을 하는 신경계 또는 혈관의 증상, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 효과적이거나, 또는 종양 세포와 관련된 전이 과정의 억제에 효과적인 1종 이상의 여타 활성 약제 성분과의 조합물로서 투여될 수 있다. 이러한 제약 조합물은 단위 투여 형태일 수 있으며, 이 단위 투여 형태는 예정된 양의 2종 이상의 활성 성분 각각을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함한다. 별법으로, 이 제약 조합물은 2종 이상의 활성 성분을 개별적으로 포함하는 패키지 형태, 예를 들어 개별적으로 배열된 2종 이상의 활성 성분의 동시 또는 개별 투여에 적합한 팩 또는 디스펜서-장치일 수 있다. 추가의 측면에서, 본 발명은 상기 제약 조합물에 관한 것이다.

<142> 추가의 측면에서, 본 발명은 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 소정의 역할을 하는 신경계 또는 혈관의 증상, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 의약, 또는 종양 세포와 관련된 전이 과정의 억제용 의약을 제조하기 위한, 본 발명의 작용제의 용도에 관한 것이다.

<143> 추가의 측면에서, 본 발명은 베타-아밀로이드의 생성 또는 응집이 소정의 역할을 하는 신경계 또는 혈관의 증상, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 종양 세포와 관련된 전이 과정을 억제할 필요가 있는 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 증상, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하거나 상기 전이 과정을 억제하는 방법에 관한 것이다.

<144> 하기 실시예는 본 발명을 설명하는 것이며, 본 발명을 제한하지 않는다.

실시예

<145> 약어

<146> aq. 수성

<147> $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 봉소 트리플루오라이드-디에틸 에테레이트

<148> Boc tert-부톡시카르보닐

<149> DCM 디클로로메탄

<150> DIPEA 디이소프로필에틸아민

<151> DMSO 디메틸су勖시드

<152> EDC · HCl 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드

<153> Et₂O 디에틸 에테르

<154> EtOAc 에틸 아세테이트

<155> EtOH 에탄올

<156> h 시간

<157> HOEt 히드록시벤조트리아졸

<158> MeOH 메탄올

<159> min 분

<160> NH₃ 13.4 N aq. 암모니아

<161> NMR 핵 자기 공명 분광법

- <162> Pd(PPh₃)₄ 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
- <163> Rf 체류 인자 (박층 크로마토그래피)
- <164> rt 실온
- <165> THF 테트라하이드로포란
- <166> 실시예 1: (3S,14R,16S)-16-((R)-1-히드록시-2-[1-(3-이소프로필-페닐)-시클로프로필아미노]-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온
- <167> a) (S)-N-[(1S,3R)-1-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3-메틸-헵트-6-에닐]-2-메틸아미노-프로파온아미드 히드로클로라이드
- <168> DCM 4 ml 중 {(S)-1-[(1S,3R)-1-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3-메틸-헵트-6-에닐카르바모일]-에틸}-메틸-카르밤산 tert-부틸 에스테르 814 mg (2.08 mmol)의 용액에, 0°C에서 Et₂O 중 5 M HCl 6.3 ml (31.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 1.5 h 동안 교반한 후, 증발시켜, 표제 화합물을 연한 갈색빛 분말로서 수득하였으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.97 (br, 1H), 8.78 (br, 1H), 8.35 (d, 1H), 5.83-5.71 (m, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.03-4.88 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.56-1.17 (m, 5H), 1.38 (d, 3H), 0.85 (d, 3H).
- <169>
- <170> b) 헵트-6-엔산 {(S)-1-[(1S,3R)-1-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3-메틸-헵트-6-에닐카르바모일]-에틸}-메틸-아미드
- <171> DCM 12 ml 중 헵트-6-엔산 141 mg (1.1 mmol), HOEt · H₂O 221 mg (1.1 mmol), EDC · HCl 230 mg (1.2 mmol) 및 (S)-N-[(1S,3R)-1-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3-메틸-헵트-6-에닐]-2-메틸아미노-프로파온아미드 히드로클로라이드 327 mg (1.0 mmol)의 빙냉 용액에 DIPEA 0.172 ml (1.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 rt에서 17 h 동안 교반하였다. 얼음으로 냉각시킨 후, 0.5 M aq. HCl 10 ml를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 1 M 중탄산칼륨 수용액 및 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 70/30)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.
- ¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO; 주요 회전이성질체): 7.31 (d, 1H), 5.85-5.70 (m, 2H), 5.28 (d, 1H), 5.04-4.78 (m, 5H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.31 (t, 2H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.57-1.12 (m, 9H), 1.18 (d, 3H), 0.79 (d, 3H).
- <172>
- <173> c) (E/Z)-(3S,14R,16S)-16-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데스-10-엔-2,5-디온
- <174> DCM 88 ml 중 헵트-6-엔산 {(S)-1-[(1S,3R)-1-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3-메틸-헵트-6-에닐카르바모일]-에틸}-메틸-아미드 7.05 g (17.58 mmol)의 용액을 1 h 내에, DCM 1.76 l 중 [1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리렌]-디클로로(페닐메틸렌)-(트리시클로헥실-포스핀)루테늄] (그립스 (Grubbs) II 촉매) 746 mg (0.88 mmol)의 환류 용액에 첨가하였다. 혼합물을 추가 60 min 동안 환류시키고, 부틸비닐에테르 1.76 ml로 처리하고, 추가 30 min 동안 교반하고, 88 ml의 부피로 농축시키고, 실리카 겔 컬럼에 붓고, 크로마토그래피 (DCM → DCM/MeOH 97/3)를 수행하여, 표제 화합물을 회색빛 발포체로서 수득하였다.
- <175> Rf (시클로헥산/EtOAc 50/50): 0.15.
- <176> d) (3S,14R,16S)-16-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온
- <177> EtOH 153 ml 중 (E/Z)-(3S,14R,16S)-16-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데스-10-엔-2,5-디온 5.70 g (15.28 mmol)의 용액을, 10% Pd/탄소 3.06 g의 존재 하에 수소 분위기 하의 rt에서 75 min 동안 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여액을 증발시키고, 잔류물을 1차 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (DCM/MeOH 98/2) 및 2차 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 50/50)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO; 주요 회전이성질체): 7.49 (t, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.95 (q, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.56-1.07 (m, 15H), 1.11 (d, 3H), 0.76 (d, 3H).

<178>

e) (3S,14R,16S)-3,4,14-트리메틸-16-(S)-옥시라닐-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온

<180>

THF 23 ml 중 (3S,14R,16S)-16-((S)-2-클로로-1-히드록시-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온 4.38 g (11.68 mmol)의 용액에, 0°C에서 1 M NaOH 수용액 23 ml (23 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 2 h 동안 교반하고, 반-포화된 염화암모늄 수용액 230 ml로 회석하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켜, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO; 주요 회전이성질체): 7.71 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 3.70-3.57 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.70-1.10 (m, 17H), 1.08 (d, 3H), 0.74 (d, 3H).

<181>

f) (3S,14R,16S)-16-((R)-1-히드록시-2-[1-(3-이소프로필-페닐)-시클로프로필아미노]-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온

<183>

1-(3-이소프로필-페닐)-시클로프로필아민 (구성 요소 B1) 67 mg (0.38 mmol) 중 (3S,14R,16S)-3,4,14-트리메틸-16-(S)-옥시라닐-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온 34 mg (0.1 mmol)의 용액을 80°C에서 4 h 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM/MeOH (95/5)로 회석하고, 실리카 겔 상에서 분취용 박층 크로마토그래피 (DCM/MeOH 90/10)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.40 (d, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.07-6.96 (m, 2H), 4.91 (q, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.43-1.09 (m, 16H), 1.19 (d, 6H), 1.03 (d, 3H), 0.93-0.80 (m, 4H), 0.74 (d, 3H).

<184>

실시예 1a: (3S,14R,16S)-16-((R)-1-히드록시-2-[1-(4-이소프로필-파리드-2-일)-시클로프로필-아미노]-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온

<186>

표제 화합물은 실시예 1의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B3을 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.27 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.68 (d, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.51-1.11 (m, 16H), 1.22 (d, 6H), 1.04 (d, 3H), 1.00-0.90 (m, 4H), 0.76 (d, 3H).

<187>

실시예 1b: (3S,14R,16S)-16-((R)-2-[1-(4-tert-부틸-파리드-2-일)-시클로프로필아미노]-1-히드록시-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온

<189>

표제 화합물은 실시예 1의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B4를 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.29 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00-6.85 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.43-2.14 (m, 2H), 1.70-1.15 (m, 22H), 1.32 (s, 9H), 1.04-0.94 (m, 4H), 0.81 (d, 3H).

<190>

실시예 1c: (3S,14R,16S)-16-((R)-1-히드록시-2-[1-(3-이소프로포시-페닐)-시클로프로필-아미노]-에틸)-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온

<192>

표제 화합물은 실시예 1의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B5를 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.41 (d, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.73-1.11 (m, 17H), 1.25 (d, 6H), 1.05 (d, 3H), 0.91-0.78 (m, 4H), 0.75 (d, 3H).

<193>

<194> 실시예 1d: (3S,14R,16S)-16-{(R)-2-[1-(5-브로모-페리드-3-일)-시클로프로필아미노]-1-히드록시-에틸}-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온

<195>

표제 화합물은 실시예 1의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B6을 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO; 주요 화학이성질체): 8.49-8.44 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.51-1.09 (m, 16H), 1.05 (d, 3H), 1.03-0.94 (m, 4H), 0.75 (d, 3H).

<196>

<197> 실시예 1e: (3S,14R,16S)-16-{(R)-2-[1-(6-tert-부틸-페리미드-4-일)-시클로프로필아미노]-1-히드록시-에틸}-3,4,14-트리메틸-1,4-디아자-시클로헥사데칸-2,5-디온

<198>

표제 화합물은 실시예 1의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B7을 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.88-8.85 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.47-1.06 (m, 20H), 1.32 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 0.76 (d, 3H).

<199>

<200> 실시예 2: (5S,8S,10R)-8-{(R)-1-히드록시-2-[1-(3-이소프로필-페닐)-시클로프로필아미노]-에틸}-4,5,10-트리메틸-1-옥사-4,7-디아자-시클로헥사데칸-3,6-디온

<201>

표제 화합물은 실시예 1의 단계 b)에서 햅트-6-엔산 대신 부트-3-에닐옥시-아세트산을 사용하여 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.49 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.79 (q, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.48-2.31 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.45-1.07 (m, 12H), 1.20 (d, 6H), 1.05 (d, 3H), 0.95-0.78 (m, 4H), 0.76 (d, 3H).

<202>

<203> 실시예 2a: (5S,8S,10R)-8-{(R)-2-[1-(3-tert-부틸-페닐)-시클로프로필아미노]-1-히드록시-에틸}-4,5,10-트리메틸-1-옥사-4,7-디아자-시클로헥사데칸-3,6-디온

<204>

표제 화합물은 실시예 2의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B2를 사용하여 실시예 2에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.47 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H), 1.42-1.07 (m, 12H), 1.27 (s, 9H), 1.03 (d, 3H), 0.94-0.80 (m, 4H), 0.74 (d, 3H).

<205>

<206> 실시예 2b: (5S,8S,10R)-8-{(R)-1-히드록시-2-[1-(4-օ]소프로필-페리드-2-일)-시클로프로필-아미노]-에틸}-4,5,10-트리메틸-1-옥사-4,7-디아자-시클로헥사데칸-3,6-디온

<207>

표제 화합물은 실시예 2의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B3를 사용하여 실시예 2에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.27 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 4.80 (q, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.46-1.08 (m, 11H), 1.22 (d, 6H), 1.05 (d, 3H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.77 (d, 3H).

<208>

<209> 실시예 3: (8S,11S,13R)-11-{(R)-1-히드록시-2-[1-(3-이소프로필-페닐)-시클로프로필아미노]-에틸}-7,8,13-트리메틸-1-옥사-7,10-디아자-시클로헥사데칸-6,9-디온

<210>

표제 화합물은, 구성 요소 A1의 Boc-N-메틸-(L)-알라닌파의 반응으로부터 실시예 1의 단계 b)에 기재된 것과 유사한 방식으로 수득가능한 생성물을 실시예 1의 단계 a)에서 출발 물질로서 사용하고, 실시예 1의 단계 b)에서 헵트-6-엔산 대신 부트-3-엔산을 사용하여, 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO; 주요 회전이성질체): 7.66 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.76-1.04 (m, 18H), 1.19 (d, 6H), 0.93-0.80 (m, 4H), 0.74 (t, 3H).

<211>

<212> 실시예 4: (3S,6S,8R)-6-{(R)-2-[1-(3-tert-부틸-페닐)-시클로프로필아미노]-1-히드록시-에틸}-3,8-디메틸-1,1-디옥소-1립다⁶-티아-5-아자-시클로헥사데칸-4-온

<213>

표제 화합물은, 실시예 1의 단계 a) 및 b)를 수행하지 않고, (2S,3S,5R)-3-아미노-1-클로로-5-메틸-논-8-엔-2-올 히드로클로라이드의 (S)-3-(헥스-5-엔-1-술포닐)-2-메틸-프로피온산파의 반응으로부터 실시예 1의 단계 b)에 기재된 것과 유사한 방식으로 수득가능한 생성물을 실시예 1의 단계 c)에서 출발 물질로서 사용하고, 실시예 1의 단계 f)에서 구성 요소 B1 대신 구성 요소 B2를 사용하여, 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.77 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.29-3.09 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.47-2.32 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.45-1.11 (m, 18H), 1.28 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 0.92-0.80 (m, 4H), 0.75 (d, 3H).

<214>

<215> 구성 요소 A1: (2S,3S,5R)-8-알릴옥시-3-아미노-1-클로로-5-메틸-옥탄-2-올 히드로클로라이드

<216>

표제 화합물은, (2S,4R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-옥트-7-엔산 메틸 에스테르로부터 출발하여, 공지된 절차와 유사한 방식으로 하기 반응 순서에 따라 제조할 수 있었다.

<217>

말단 이중 결합의 가오존분해 (ozonolysis), 생성된 알데히드의 1차 알콜로의 환원, Boc 보호기의 절단, 아미노기의 페닐플루오레닐 보호기로의 재-보호, 1차 알콜의 알릴브로마이드로의 알킬화, 페닐플루오레닐 보호기의 절단, 및 아미노기의 Boc 보호기로의 재-보호를 수행한 결과, (2S,4R)-7-알릴옥시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸-헵탄산 메틸 에스테르가 수득됨.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.79 (br s, 3H), 5.95-5.80 (m, 2H), 5.24-5.18 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 3H), 3.86-3.62 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.35 (t, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.31-1.16 (m, 3H), 0.84 (d, 3H)

<218>

<219> 상기 생성물을 클로로케톤 형성, 클로로히드린으로의 환원 및 Boc 보호기의 절단에 의해 추가로 변환시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.21 (d, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 1.66-1.42 (m, 4H), 1.40-1.12 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.83 (d, 3H).

<220>

<221> 구성 요소 B1: 1-(3-이소프로필-페닐)-시클로프로필아민

<222>

a) 3-이소프로필-벤조니트릴

<223>

1-메틸-2-피롤리돈 1 ℥ 중 1-브로모-3-이소프로필-벤젠 200 g (954 mmol)의 용액에, 질소 분위기 하에서 시안

화아연 114 g (954 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 28.7 g (24.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 125°C로 가열하고, 이 온도에서 150 min 동안 교반한 후, rt로 냉각시키고, 하이플로 수퍼 젤 (Hyflo Super Gel)을 통해 여과하였다. 여액을 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물, 1 N aq. HCl 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM/헥산 1/3)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.57 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

b) 1-(3-이소프로필-페닐)-시클로프로필아민

Et_2O 670 ml 중 3-이소프로필-벤조니트릴 42 g (286 mmol)의 용액에, 아르곤 분위기 하에서 티타늄(IV)-이소프로록시드 90.4 g (315 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C로 냉각시키고, 에틸 마그네슘 브로마이드 (Et_2O 중 3 M) 210 ml (630 mmol)을 60 min 내에 첨가하였다. 혼합물을 10°C로 가온하고, 이 온도에서 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (48%) 169 g (573 mmol)을 첨가하였다. 1 h 동안 교반한 후, 혼합물을 1 N aq. HCl 400 ml로 켄칭시키고, 2 N NaOH 수용액을 사용하여 pH 10으로 염기성화시키고, 하이플로 수퍼 젤을 통해 여과하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH (19/1)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.32-7.28 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.33 (d, 6H), 1.12-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H).

구성 요소 B2 내지 B7은, 상업적으로 시판되거나 공지된 절차와 유사한 방식으로 제조될 수 있는 상용하는 니트릴을 통해, 구성 요소 B1에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 제조할 수 있었다.

구성 요소 B2: 1-(3-tert-부틸-페닐)-시클로프로필아민

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.40-7.37 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.10-1.06 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H).

구성 요소 B3: 1-(4-이소프로필-파리드-2-일)-시클로프로필아민

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.23 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 2.19-2.80 (m, 1H), 1.21 (d, 6H), 1.17 (q, 2H), 0.91 (q, 2H).

구성 요소 B4: 1-(4-tert-부틸-파리드-2-일)-시클로프로필아민

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.26 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H).

구성 요소 B5: 1-(3-이소프로록시-페닐)-시클로프로필아민

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.11 (t, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.66-6.63 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 2.24 (br s, 2H), 1.24 (d, 6H), 0.93-0.89 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H).

구성 요소 B6: 1-(5-브로모-파리드-3-일)-시클로프로필아민

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.42 (t, 2H), 7.94 (t, 1H), 1.01 (d, 4H).

구성 요소 B7: 1-(6-tert-부틸-파리미드-4-일)-시클로프로필아민

Rf (DCM/MeOH/ NH_3 90/9/1): 0.45.