

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 271/22

(45) 공고일자 2002년11월29일

(11) 등록번호 10-0316865

(24) 등록일자 2001년11월26일

(21) 출원번호	10-1996-0701686	(65) 공개번호	특1996-0704839
(22) 출원일자	1996년04월01일	(43) 공개일자	1996년10월09일
번역문제출일자	1996년04월01일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1994/10679	(87) 국제공개번호	WO 1995/09838
(86) 국제출원일자	1994년09월20일	(87) 국제공개일자	1995년04월13일
(81) 지정국	국내특허 : 기네 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남 중국 그루지아 AP ARIP0특허 : 말라위 수단 케냐 EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 아르메니아 키르기즈 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 코트디부아르		

(30) 우선권주장 93402398.7 1993년10월01일 EP(EP)

(73) 특허권자 메헬 파마슈티칼스 인크.

미합중국 오하이오 (우편번호 : 45215-6300)신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110시오스 노바 인코포레이티드

(72) 발명자

미합중국, 캘리포니아주 94043, 마운틴 뷰, 베이쇼어 파크웨이 2450

바바라 코델

미합중국 캘리포니아 94306 팔로 알토 벤 로몬드 드라이브 4051

다니엘 쉬르렝

프랑스공화국 에프-67450 랑페르세임 뒤 뒤 리우쟁 18

노튼 피. 피트

미합중국 오하이오 45215 신시내티 체스터셔 드라이브8028

제프리 엔. 히가키

미합중국 캘리포니아 94043 마운틴 뷰 윈드조르 플레이스 2111

비비안느 방 도르셀라에

프랑스공화국 에프-67100 스트라스부르 뒤 뒤 라 그로썬 8

마이클 알. 앤젤라스트로

미합중국 오하이오 45040 매슨 세다 놀 9853

(74) 대리인

이병호

심사관 : 고태욱

(54) 베타-아밀로이드단백질생성억제제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 뇌에서의 아밀로이드 단백질 축적을 억제 또는 예방하기 위한 화합물 및 억제학적 조성물, 및 이의 억제 또는 예방 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명의 알츠하이머 질환의 치료에 관한 것이다.

배경기술

<2> 65세 이상의 미국 인구중 5% 이상 및 85세 이상의 미국 인구중 15% 이상이 알츠하이머 질환에 걸려 있는 것으로 조사되고 있다[참조: Cross, A.J., Eur. J. Pharmacol. (1982) 82: 77-80; Terry, R.D., et al., Ann. Neurol. (1983) 14: 497-506]. 장기간 동안 노인들을 용이하게 간호하는 것을 제한하는 주요한 원인은 이 질환에 기인하며, 요양소에서 사망하는 노인중 약 65%가 이 질환으로 고통받은 것으로 생각된다.

<3> 알츠하이머 질환의 발생과 관련된 생화학적 및 신진 대사 현상에 대한 특정한 사실들이 공지되어 있다. 알츠하이머 환자의 뇌에서 주목되는 두 가지 형태학적 및 조직병리학적 변화는 신경원섬유 엉킴(NFT) 및 아밀로이드 축적이다. 또한, 뉴런내의 신경원섬유 엉킴은 다른 퇴행성 질환에서도 존재하지만,

뉴런내의 공간(신경영의 플라크) 및 주위의 미소혈관계(혈관의 플라크) 모두에서의 아밀로이드 축적은 알츠하이머 질환의 특징으로 간주된다. 이들 가운데, 신경영의 플라크가 가장 우세한 것 같다[참조: Price, D.L., et al., *Drug Development Research* (1985) 5:59-68]]. 또한, 플라크는 알츠하이머 질환이 발병한 나이에 다운 증후군 환자의 뇌에서도 발견된다.

<4>

알츠하이머 질환의 플라크-풍부한 뇌는 약 4.2kd "코어" 폴리펩타이드, 아밀로이드 플라크 코어 단백질(APCP)을 추출하기 위한 공급원으로서 사용되어 왔다. 이 펩타이드는 문헌[참조: Glenner, G., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1984) 120:885-890]]에서 β -단백질로 표시되어 있다. 아미노 말단의 아미노산 서열은 결정되어 있다[참조: Glenner, G., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1984) 122:1131-1135; Masters, C.L., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1985) 82:4245-42259]. 글레너 등은 알츠하이머 질환의 뇌 혈관 아밀로이드의 경우 11 위치에 글루탐산 잔기가 존재한다고 보고한 반면에 마스터 등은 11 위치에 글루탐산이 존재한다고 보고한 것을 제외하고는 두 그룹에 의해 보고된 아미노산 서열은 동일하였다. 또한, 글레너 등은 뇌 혈관 아밀로이드가 동종 아미노 말단을 포함하는 것으로 보고한 반면, 마스터 등은 이종 아미노 말단을 보고하였다. 두 그룹 모두는 동일한 펩타이드가 다운 증후군을 앓고 있는 성인 환자의 아밀로이드 플라크 코어 및 혈관 아밀로이드에서 발견됨을 제시하며, 위치 11에서의 글루탐산을 보고한다. 문헌[참조: Wong, C.W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1985) 82:8729-8732]은 마스터(상기)가 기술한 β -아밀로이드 코어 단백질의 처음 10개 아미노산과 상동성인 합성 펩타이드가 마우스에서 항체를 발생시킬 수 있으며, 이들 항체를 사용하여 아밀로이드 적재된 뇌 혈관 뿐만 아니라, 신경영의 플라크를 염색할 수 있음을 보여주었다. 이들 결과는 아미노산 8 내지 17에 상응하는 합성 펩타이드에 대해 지시된 항체를 사용하는 문헌[참조: Allsop, D. et al., *Neuroscience Letters* (1986) 68:252-256]에 의해 입증되었다. 따라서, 일반적으로, 알츠하이머 환자의 뇌의 여러 위치에서 발견된 플라크 단백질은 면역 반응성에 있어 유사한 것으로 보인다. 이것은 세제 및 카오토트로픽제(chatotropic agent)와 같은 매우 일반적으로 사용되는 변성화제에서 용해되지 않음에 의해 알 수 있는 바와 같이 고도의 불용성이다[Masters, 상기, Allsop, D., et al. (상기)].

<5>

전구체 단백질로부터 생성되는 질환-관련된 아밀로이드의 축적에 대한 6가지 예가 공지되어 있다: 즉, 1차 아밀로이드증의 전구체는 면역글로불린 경쇄이고, 2차 아밀로이드증의 전구체는 아밀로이드 A 단백질이며, 아밀로이드증의 전구체는 프레알부민 또는 이의 변형체이고, 갑상선 수질 종양의 전구체는 프로칼시토닌 단편이며, 유전성 뇌출혈의 전구체는 감마-트레이스 단편이다[참조: Glenner, G., *New England Journal of Medicine* (1980) 302:1283; Sletton, K., et al., *Biochem J* (1981) 195:561; Benditt, et al., *FEBS Lett* (1971) 19:169; Sletton, K., et al., *Eur J Biochem* (1974) 41:117; Sletton, K., *J Exp Med* (1976) 143:993]. 상기 문헌은 부분적인 목록이며, 갑상선 암종의 아밀로이드에 대한 전구체로서 프로칼시토닌 단편과 관련된 다수의 추가 문헌이 있다.

<6>

질환 관련된 아밀로이드 축적의 기타 공지된 예에 비추어, 알츠하이머 질환과 관련된 β -아밀로이드 코어 단백질이 전구체 단백질로부터 형성되는 것으로 생각된다. 보다 큰 단백질의 골격내에 β -아밀로이드 코어 단백질 서열을 함유하는 단백질은 문헌[참조: Kang, J., et al., *Nature* (1987) 325:733-736]에 기술되어 있다. 이 단백질의 서열은 사람 태아 뇌 조직의 cDNA 라이브러리로부터 분리된 cDNA 클론의 서열로부터 유도되며, 695개 아미노산 잔기 (여기서, β -아밀로이드 코어 단백질의 아미노 말단은 597 위치에서 시작한다)로 이루어져 있다. β -아밀로이드 서열을 함유하는 2차 전구체 단백질은 폰트 등 [참조: Ponte, et al., *Nature* (1988) 331:525-527]에 의해 분리된 cDNA 클론으로부터 예상된다. 폰트 등에 의해 분리된 cDNA 클론은 β -아밀로이드 코어 단백질 서열의 상류에 삽입된 추가의 57-아미노산 서열을 함유하는 것을 제외하고는, 강(kang) 등에 의해 확인된 것과 동일한 전구체 단백질을 암호화한다. 57-아미노산 삽입 서열은 쿠니츠(Kunitz)-형 세린 프로테아제 억제제로서 공지된 일련의 프로테아제 억제제와 고도로 상동성인 작용성 도메인을 포함한다. 기타 특징은 770개 아미노산을 함유하는 추가의 아밀로이드 전구체 단백질[참조: Kitaguchi, et al., *Nature* (1988) 331:530-532]에 있다. 기타구치에 의해 확인된 전구체는 57-아미노산 프로테아제 억제제 도메인과 인접한 추가의 19개 아미노산을 함유한다는 것을 제외하고는, 폰트 등의 전구체와 동일하다. 이들 추가의 19개 아미노산이 분자에 대해 어떠한 추가적인 작용성을 제공하는지는 알려져 있지 않다. cDNA 클론으로부터 확인된 다양한 아밀로이드 전구체 단백질은 단일 아밀로이드 전구체 유전자의 전사시에 선택적인 메시지 스플라이싱의 결과로서 발생한다.

<7>

아밀로이드 전구체 단백질은 정상 세포의 신진 대사에 의해 가공되어 β -아밀로이드 코어 단백질을 생성하는 것으로 알려져 왔다[참조: Haass, et al., *Nature* (1992) 359:322-325; Shoji, et al., *Science* (1992) 258:126-129; Seubert, et al., *Nature* (1992) 359:325-327]. 그러나, 항상 알츠하이머 질환을 발생시키는 다운 증후군 환자가 2배 더 많은 β -아밀로이드 전구체 단백질을 발현하는 것으로 알려져 있을지라도, 알츠하이머 질환을 앓고 있는 환자가 보다 높은 양의 β -아밀로이드 코어 단백질을 생성하는지는 불분명하다[참조: Neve, et al., *Neuron* (1988) 1:669-677]. 알츠하이머 질환 뇌에서 아밀로이드 플라크의 형성은 β -아밀로이드 단백질의 과도한 생성 및/또는 감소된 제거 또는 감소된 격리에 기인하는 것으로 생각된다. 따라서, 아밀로이드 플라크 코어 단백질을 생성하는 전구체의 가공을 예방 또는 억제시킴으로써 플라크 형성 과정을 조절하는 방법을 고안할 수 있다면, 이러한 방법은 알츠하이머 질환의 진행을 치료 또는 개선하는 방법을 구성할 수 있다. 그러나, 현재까지 β -아밀로이드 코어 단백질을 생성하는 아밀로이드 전구체 단백질의 가공은 아밀로이드를 축적시키는 과정을 치료 효과적으로 조절할 만큼 충분히 밝혀져 있지 않다.

<8>

β -아밀로이드 단백질 및/또는 알츠하이머 질환 환자의 발생에 기인하는 것으로 주장되는 잠재적인 단백질 분해효소를 기술하는 다수의 문헌이 존재한다. 이러한 잠재적인 단백질 분해효소는 광범위한 부류의 효소(예 : 세린, 시스테인 및 메탈로-단백질 분해효소)를 포함한다. 다수의 β -아밀로이드 형성 단백질 분해효소는 분리 및 특성화되어 있다. 보고된 일부 후보들은 다중 촉매적 단백질 분해효소[참조: FEBS 304:57-60 (1992) 및 FEBS Lett. 257: 388-92(1989)], 비만 세포 치마제[참조: J. Biol. Chem. 265: 3836-43(1990), metallo-endopeptidase 24.15, Biochem. Biophys. Res. Commun. 185:746-52 (1992)], 칼슘-활성화된 중성 단백질 분해효소(칼파인)[참조: J. Neurosci. 10: 2400-11 (1980)], 칼슘-활성화된 세린 단백질 분해효소[참조: Biochem. Biophys. Res. Commun. 174:790-96 (1991)] 및 프로릴-엔도펩티다제[참조: FEBS Lett. 160. 131-34(1990)]를 포함한다. 이들 각 후보 β -아밀로이드 형성 단백질 분해효소에

대한 생리학적 관련성은 예를 들면, β -아밀로이드 단백질 형성 차단과 효소 활성의 동시 억제의 의해 입증되지 않았다.

<9>

다수의 단백질 분해효소는 알츠하이머 질환의 뇌 조직에서 변화되는 것으로 보고되어 왔다. 예를 들면, α -1-트립신-유사 면역 반응성은 알츠하이머 질환의 뇌 조직에서 증가되는 것으로 알려져 있고[참조: *Biochem. Biophys. Res. Comm.* Vol. 193(2): 579-84 (1993)], 세 개의 상이한 메탈로단백질 분해효소는 알츠하이머 질환 뇌에서 상승된 것으로 보고되어 있으며 [참조: *J. Neurochem.* Vol. 58: 983-92 (1992)], 다중축대 단백질 분해효소 변화가 관찰되며 [참조: *Neurosc. Res. Comm.* Vol. 8(3): 185-90 (1991)], 비정상 카텝신 D 및 B의 면역 반응성은 문헌[참조: *Neurosc. Lett.* 130: 195-98(1991) 및 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87: 3861-65 (1990)]에 보고되어 있으며, 칼슘-활성화된 중성 단백질 분해효소(칼파인)는 알츠하이머 질환 뇌 조직에서 감소[참조: *Neurobio. of Aging*, 11: 425-31 (1990)], 증가[참조: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2628-32 (1993)], 또는 비변형 [참조: *J. Neurol. Sci.* 102: 220-34 (1991)]되는 것으로 다양하게 알려져 있다.

<10>

상기 문헌들은 이 분야에서 보고된 다량의 문헌이 존재할지라도, 알츠하이머 질환의 치료에 효과적인 단백질 분해효소 부류에 대해 또는 알츠하이머 뇌 조직과 접촉할 경우 이들 단백질 분해 효소가 변형되는지에 대한 일반적인 공통점은 없다는 것을 입증한다.

<11>

본 발명의 목적은 알츠하이머 유형의 치매로 고통받는 환자에서 β -아밀로이드 코어 단백질의 생성 및 아밀로이드 플라크의 형성을 억제시키는 화합물과 억제학적 조성물, 및 방법을 제공하는 것이다.

<12>

또한, 본 발명의 목적은 알츠하이머 질환의 진행을 치료 또는 개선시키는 억제학적 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

<13>

발명의 요약

<14>

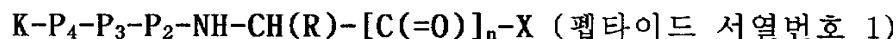
본 발명은 환자에서 β -아밀로이드 코어 단백질의 생성의 억제 또는 예방에 민감한 질환을 치료하는 화합물 및 이러한 화합물의 용도를 포함한다. 이러한 질환의 몇몇 예는 알츠하이머 유형의 노인성 치매 및 노인 다운 증후군 질환이다.

<15>

일반식 (IA)의 화합물이 알츠하이머 유형의 노인성 치매 및 노인 다운증후군 질환의 치료에 사용된다. 그러나, 이러한 화합물중 일부는 다른 용도로서 기존에 공지되어 있었다. 따라서, 기존에 공지되어 있지 않은 화합물을 기술하려는 생각에서 일반식 (IB)의 화합물을 일반식 (IA)의 부분 집합으로 기술한다. 일반식 (IB)는 단서 조항 중의 X^a 및 X의 정의에서 일반식 (IA)의 화합물과 상이하다.

<16>

알츠하이머 유형의 노인성 치매를 치료하는데 사용되는 일반식 (IA)의 화합물 또는 이의 수화물, 입체 이성체, 동배체 또는 억제학적으로 허용되는 염이 기술된다:



(IA)

<18>

상기식에서,

<19>

X는 H, CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CF_2CH_2NHC(=O)R_1$, $CHFCH_2NHC(=O)R_1$, $CF_2C(=O)W$, $C(=O)NHR_1$, $B(OH)_2$ 또는 $C(=O)R_1$ (여기서, W는 $NHCH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(Y)$, NHR_1 또는 R_1 이 다)이고;

<20>

R은 C_{1-10} 알킬, 벤질, $CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(Y)$, C_{1-4} 알킬렌-O- R_1 , $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, $(CH_2)_m$ -나프릴, 또는 치환된 벤질[여기서, 치환체는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, 벤질옥시, 하이드록시, $NHC(=NH)NH_2$, NR_1H , NO_2 , $-O-(CH_2)_m$ -아릴, $NHC(=O)R_1$ 또는 할로게노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다](여기서, m은 1 또는 2이다)이고;

<21>

Y는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, 아릴 또는 아릴알킬이고;

<22>

n은 X가 $B(OH)_2$ 이면 0이고, X가 $B(OH)_2$ 가 아니면 1이고,

<23>

R_1 은 H, C_{1-6} 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

<24>

P_2 는 결합, 또는 Leu, Ala, Met, Ile, Val, Nva, Nle, Phe, Asp, Ser, Pro, His, 사이클로펜틸글리신, 사이클로헥실글리신, t-루이신 또는 $-HN-CH[CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(X)]C(=O)-$ 의 잔기이고;

<25>

P_3 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이고;

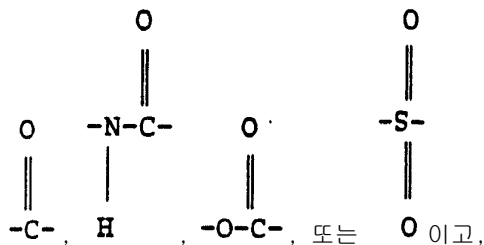
<26>

P_4 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이며;

<27>

K는 수소, 데스아미노 그룹, 포르밀, 아세틸, 석시닐, 벤조일, t-부틸 옥시카보닐, 카보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시석시닐, 1-아다만탄설포닐, 1-아다만탄아세틸, 2-카복시벤조일, 페닐아세틸, t-부틸아세틸, 비스[(1-나프틸)메틸]아세틸, $-A-R_2$ [여기서, A는

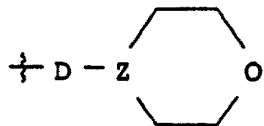
<28>



<29>

R₂는 아릴 또는 아릴알킬[이때, 아릴 그룹은 탄소수 6, 10 또는 12이고, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 카복시, 알킬카보닐아미노(이때, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다), 5-테트라졸릴, 및 탄소수 1 내지 15의 아실설폰아미도(즉, 아실아미노설폰 및 설폰아미노카보닐)로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 원에 의해 적합하게 치환되며, 단, 아실설폰아미도가 아릴을 함유하는 경우 아릴은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로중에서 선택된 원에 의해 추가로 치환될 수 있다] 및 이와 기능적으로 동일한 기타 말단 아미노 보호 그룹이다},

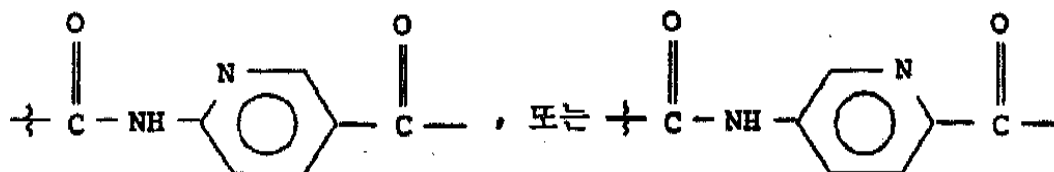
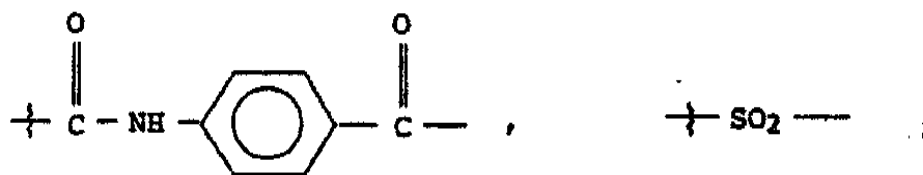
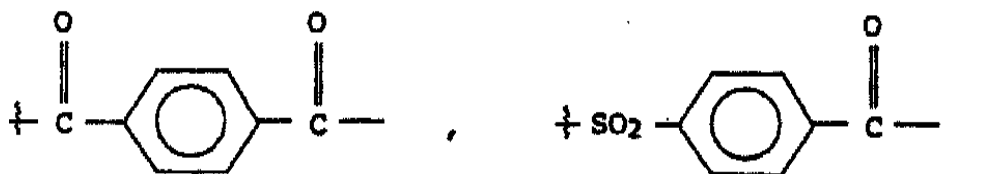
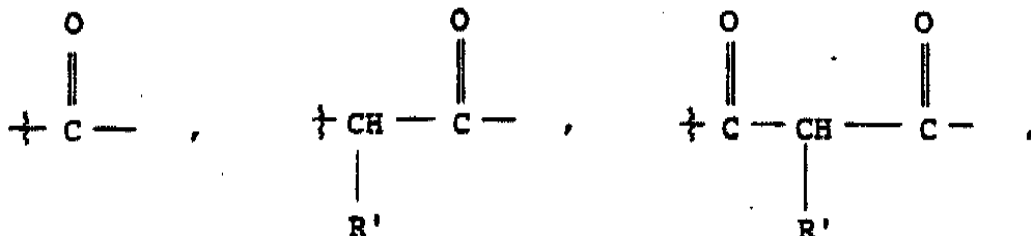
<30>



또는

<31>

[여기서, Z는 N 또는 CH이고, D는 하기 구조식의 그룹(이때, R'는 수소 또는 C₁₋₆알킬 그룹이다)이다]이며, 단, 동시에, X는 H가 아니고, R은 벤질이 아니고, P₂는 Val이 아니고, P₃는 결합이 아니고, P₄는 결합이 아니며, K는 카보벤질옥시가 아니다:



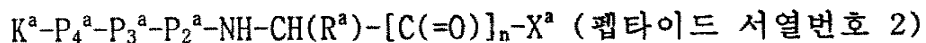
<33>

(여기서, 파선 ζ는 Z 이외의 분자의 나머지 부분에 부착되어 있다)

<34>

이러한 화합물은 알츠하이머 질환 및 다운 증후군과 관련된 뇌에서 아밀로이드 단백질 축적을 억제 또는 예방하는데 유용하다.

<35> 일반식(1B)의 화합물 또는 수화물, 입체 이성체, 동배체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(선행 문헌에 기술되지 않은 일반식(1A)의 화합물)은 다음과 같다:



(1B)

<37> 상기식에서,

<38> X^a 는 H, CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CF_2CH_2NHC(=O)R_1^a$, $CHFCH_2NHC(=O)R_1^a$, $CF_2C(=O)W^a$, $C(=O)NHR_1^a$, $B(OH)_2$ 또는 $C(=O)R_1^a$ (여기서, W^a 는 $NHCH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(Y^a)$, NHR_1^a 또는 R_1^a 이다)이고;

<39> 단,

<40> X^a 가 H일 때, R^a 는 $CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(C_{1-6}\text{알케닐 또는 아릴})$, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, 또는 $NHC(=O)R_1^a$ 또는 $NHC(=NH)NH_2$ 로 치환된 벤질이며;

<41> X^a 가 CF_3 , CHF_2 또는 $C(=O)NHR_1^a$ 일 때, R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$ 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질이 아니고;

<42> X^a 가 $CF_2CH_2NHC(=O)R_1^a$ 일 때, R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, $(CH_2)_m$ -나프틸 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질이 아니며;

<43> X^a 가 $CF_2C(=O)NH$ -벤질일 때, R^a 는 벤질, 1-부틸-메틸 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸이 아니고;

<44> X^a 가 $CF_2C(=O)NHR_1^a$ 일 때, R^a 는 $CH_2Si(CH_3)_2(Y)$, C_{1-10} 알킬, 벤질, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬옥시알킬, 벤질옥시 또는 $-O-(CH_2)_m$ -페닐이 아니며;

<45> X^a 가 $C(=O)R_1^a$ 일 때, R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, C_{1-4} 알킬렌- O - C_{1-10} 알킬, 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸이 아니고;

<46> X^a 가 $CF_2C(=O)$ -펜에틸일 때, R^a 는 벤질이 아니며;

<47> R^a 가 $CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(C_{1-6}\text{알케닐 또는 아릴})$, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, 또는 $NHC(=O)R_1^a$ 또는 $NHC(=NH)NH_2$ 로 치환된 벤질일 때, X^a 는 $C(=O)H$ 가 아니고;

<48> R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, $CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(Y^a)$, C_{1-4} 알킬렌- O - R_1^a , $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, $(CH_2)_m$ -나프틸, 또는 치환된 벤질[여기서, 치환체는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬옥시알킬, 벤질옥시, 하이드록시, $NHC(=NH)NH_2$, NR_1^aH , NO_2 , $-O-(CH_2)_m$ -아릴, $NHC(=O)R_1^a$ 또는 할로게노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다](여기서, m 은 1 또는 2이다)이며;

<49> Y^a 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, 아릴 또는 아릴알킬이고;

<50> n 은 X^a 가 $B(OH)_2$ 이면 0이고, X^a 가 $B(OH)_2$ 가 아니면 1이며;

<51> R_1^a 는 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

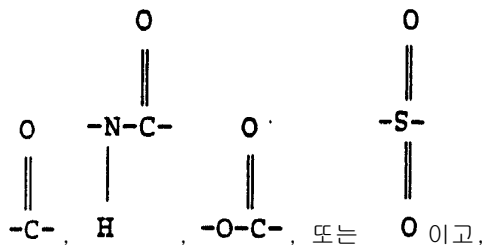
<52> P_2^a 는 결합, $-HN-CH[CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(Y^a)]C(=O)-$ 또는, Leu, Ala, Met, Ile, Val, Nva, Nle, Phe, Asp, Ser, Pro, His, 사이클로펜틸-글리신, 사이클로헥실글리신, t-루이스인의 잔기이며;

<53> P_3^a 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이고;

<54> R_4^a 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이며;

<55> K^a 는 수소, 데스아미노 그룹, 포르밀, 아세틸, 석시닐, 벤조일, t-부틸옥시카보닐, 카보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시석시닐, 1-아다만탄설폰일, 1-아다만탄아세틸, 2-카복시벤조일, 페닐아세틸, t-부틸아세틸, 비스[(1-나프틸)메틸]아세틸, $-A^a-R_2^a$ {여기서, A^a 는

<56>

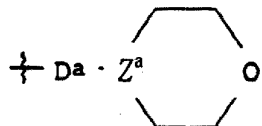


<57>

R_z^a 는 아릴 또는 아릴알킬 그룹[이때, 아릴 그룹은 탄소수 6, 10 또는 12이고, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 카복시, 알킬카보닐아미노(이때, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다), 5-테트라졸릴, 및 탄소수 1 내지 15의 아실설폰아미도(즉, 아실아미노설포닐 및 설포닐아미노카보닐)로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 원에 의해 적합하게 치환되며, 단, 아실설폰아미도가 아릴을 함유하는 경우 아릴은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로중에서 선택된 원에 의해 추가로 치환될 수 있다] 및 이와 기능적으로 동일한 기타 말단 아미노 보호 그룹이다},

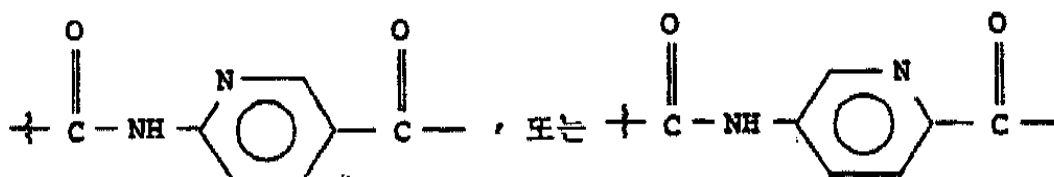
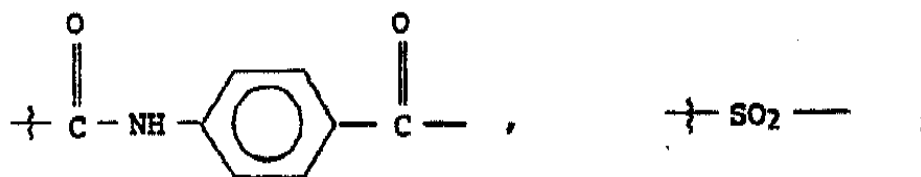
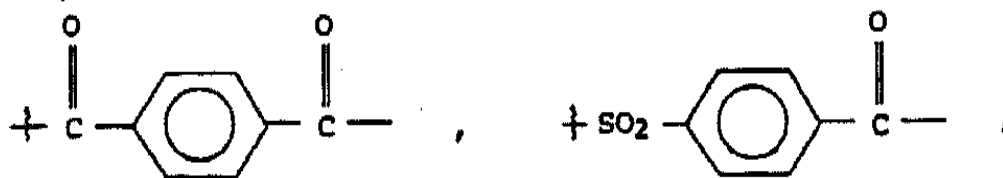
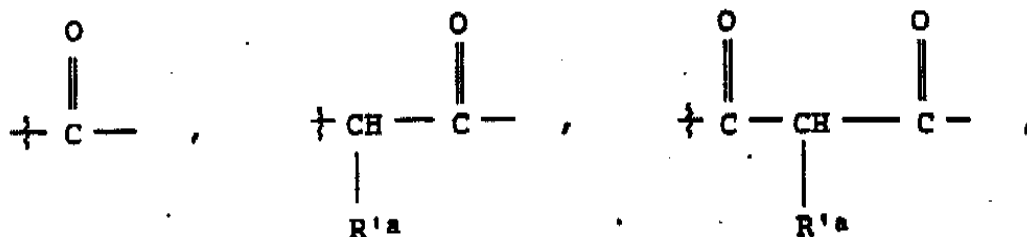
<58>

또는



<59>

[여기서, Z^a 는 N 또는 CH이고, D^a 는 하기 구조식의 그룹(이때, R^{1a} 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬 그룹이다)이다]



발명의 상세한 설명

<61>

C_{1-6} 또는 C_{1-10} 알킬 그룹은 직쇄, 측쇄, 사이클릭 알킬 그룹 또는 이의 혼합물이며, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, s-펜틸, 사이클로펜틸,

핵실, 이소핵실, 사이클로핵실, 사이클로핵실메틸 및 사이클로펜틸메틸이다. 또한, C₁₋₆알킬렌 및 C₁₋₄알킬렌은 각각 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 탄소수 1 내지 6 및 탄소수 1 내지 4의 2가 라디칼이다. C₁₋₆알케닐은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄인 1 내지 6의 탄소를 포함한다. 모든 C₁₋₁₀ 잔기는 바람직하게는 C₁₋₆ 잔기이고, 더욱 바람직하게는 C₁₋₄ 잔기이다. 모든 C₁₋₆ 잔기는 바람직하게는 C₁₋₄ 잔기이고, 더욱 바람직하게는 C₁₋₂ 잔기이다.

<62> 아스파르트산 또는 글루탐산 잔기를 갖는 일반식(I)의 화합물은 유리 형태 또는 염 형태(예: 산 부가염 또는 음이온 염)로 존재할 수 있다. 이러한 화합물은 당해 기술 분야에 공지된 방법으로 서로 염 또는 염기 형태로 전환될 수 있다. 바람직한 염은 트리플루오로아세테이트, 하이드로클로라이드, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 염이며, 펩타이드 화학 분야에서 사용되는 공지된 모든 염을 포함할 수도 있다.

<63> 용어 "입체 이성체"는 그들 원자의 공간적 배향에서만 상이한 각 분자의 모든 이성체에 대한 일반적인 용어이다. 이는 거울상 이성체(에난티오머), 기하학적(시스/트랜스) 이성체, 및 서로 거울상 이성체가 아닌 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성체(부분입체 이성체)를 포함한다. 아미노산의 경우, 명칭 D/L 또는 R/S를 문헌[참조: IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature, Eur. J. Biochem. 138: 9-37(1984)]에 기술된 바와 같이 사용할 수 있다. 글리신을 제외한 천연 아미노산은 키랄 탄소 원자를 함유한다. 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 바람직한 화합물은 L-배열의 광학 활성 아미노산이지만, 본 출원인은 일반식(I) 화합물의 아미노산이 D- 또는 L-배열이거나, 라세미체 혼합물을 포함한 D- 및 L-이성체의 혼합물일 수 있음을 의도한다. α-아미노산에 대한 공인된 약어는 표 1에 기재되어 있다.

<64> 본원에 사용된 바와 같이, "알츠하이머 질환"은 알츠하이머 유형의 노인성 치매를 의미한다.

<65> "수화물"은 본 발명 화합물의 케톤이 디-하이드록시메틸렌 그룹으로서 존재할 수 있음을 의미한다. 본 발명의 화합물은 표준 생리학적 조건하에서 수화된 형태로 존재하는 것으로 간주한다.

<66> "데스아미노 그룹"은 아미노 그룹이 부착되지 않은 α-아미노산을 의미한다. 바람직한 데스아미노 그룹은 각각의 말단 아미노 그룹이 없는 알파 아미노산 Val, Phe, Ala, Asp, Ser 및 His로 표시된다.

<67> "동배체"는 부착된 아미노산(-(O)NH-) 사이의 표준의 펩타이드 결합이 -CH₂ NH-(환원됨), C(O)N(CH₃) (N-메틸아미드), -COCH₂-(케토), -CH₂(OH)CH₂-(하이드록시), -CH(NH₃)CH₂-(아미노), -CH₂CH₂-(탄화수소)의 변형된 형태로 존재하거나, (-HN(C=O)-)로 전환됨을 의미한다. 또한, 본원에 사용된 바와 같이 동배체는 아미노산과 차단 그룹 K의 카보닐 잔기 사이에서 C(=O)NH 결합의 전환을 의미한다. 예를 들면, 실시예 21은 2개의 동배체 그룹을 갖는다: 하나의 동배체는 차단 그룹 (K=[C₆H₅-(CH₂)₂-C(=O)]-)과 발린 잔기의 아미노 잔기 사이에 존재하며, 두 번째 동배체는 발린 잔기와 페닐알라닌 알데하이드 잔사 사이에 존재한다. 바람직하게는, 동배체는 K-P₄-P₃-P₂-잔기 또는 이의 부분에만 적용된다. 가장 바람직하게는 본 발명의 화합물은 동배체 형태가 아니다.

<68> "아릴"은 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 방향족 환을 갖는 모노사이클릭 또는 비사이클릭 카보사이클릭 환 계를 의미한다. 아릴 그룹은 비치환되거나, C₁₋₆알킬, 할로알킬, 알콕시, 티오알콕시, 아미노알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록시, 할로, 머캅토, 니트로, 카복스알데하이드, 카복시, 카보알콕시 및 카복사미드중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환될 수 있다. 상기 알킬-및 알콕시 화합물은 1내지 6개 탄소를 함유한다. 마찬가지로, "아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같이 아릴에 부착된 직쇄 또는 측쇄의 C₁₋₆알킬렌이며, 예를 들면 벤질이다.

<69> "치환된 벤질"은 벤질 그룹이 이의 페닐 잔기의 1 내지 3의 치환체를 갖는 이용 가능한 탄소 원자(즉, 메타, 오르토 및/또는 파라 위치)에서 치환됨을 의미한다. 바람직하게는, 하나의 치환체만이 존재하고, 더욱 바람직하게는 치환체가 파라 위치로 존재한다.

<70> 각각의 α-아미노산은 α-아미노산의 α-탄소 원자에 부착된 특정한 "R-그룹"(R-그룹은 측쇄로 존재한다) 또는 잔기를 갖는다. 예를 들면, 글리신의 R-그룹 측쇄는 수소이고, 알라닌의 측쇄는 메틸이며, 발린의 측쇄는 이소프로필이다. α-아미노산의 특정 R-그룹 또는 측쇄는 에이. 엘. 레닝거(A.L. Lehninger)의 생화학 교재를 참조한다.

<71> "(CH₂)_n-나프틸"은 이의 1-또는 2-위치에서 나프틸에 부착된 직쇄 또는 측쇄 알킬렌이다.

<72> 글리신을 제외한 천연 아미노산은 키랄 탄소 원자를 함유한다. 달리 구체적으로 언급하지 않는 한, 바람직한 화합물은 L-배열의 광학 활성 아미노산이지만, 본 출원인은 일반식(I) 화합물의 아미노산은 D- 또는 L-배열이거나, 라세미체 혼합물을 포함한 D- 및 L-이성체의 혼합물일 수 있음을 의도한다.

<73>

 α -아미노산의 공인된 약어를 표 1에 기재한다.

표 1

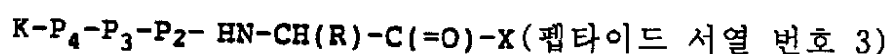
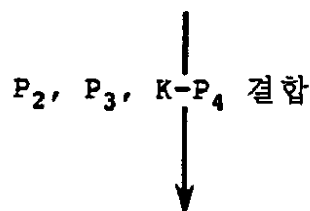
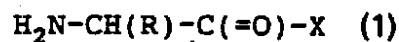
아미노산	약어
알라닌	Ala
글리신	Gly
이소류이신	Ile
류이신	Leu
리신	Lys
세린	Ser
아르기닌	Arg
트레오닌	Thr
아스파라긴	Asn
발린	Val
노르발린	Nva
노르류이신	Nle
글루탐산	Glu
시스테인	Cys
히스티딘	His

<75>

일반식(1B)가 그의 모든 변수에서 "a" 위치자를 가질지라도, 일반식(1A) 및 (1B) 사이의 차이점은 단서 조항에서 X 및 X^a에 있다는데 주목해야 한다. 하기 반응식은 "a" 위치자가 없지만 일반식(1A) 및 (1B) 모두의 합성 방법을 기술하는데 사용되는 변수에 관한 것이다.

<76>

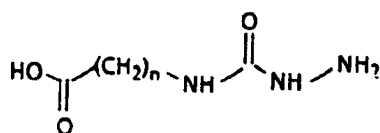
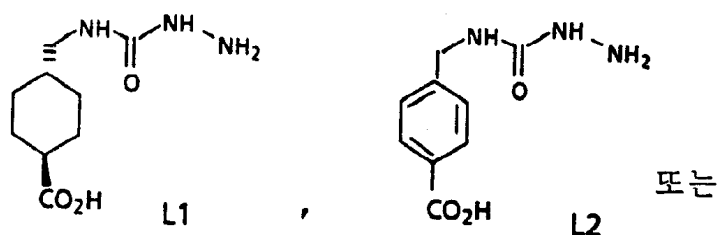
일반적으로, 일반식(1)의 화합물은 당해 기술 분야에 유사하게 공지되어 있고 반응식 A에 도시된 바와 같은 표준 화학 반응 공정을 사용하여 제조할 수 있다.

반응식 A

<78> 반응식 A는 일반식 (1)의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 도식을 제공한다.

<79> P₂, P₃ 및 K-P₄ 그룹은 구조식(1)의 아미노산 유도체의 유리 아미노 그룹에 결합될 수 있다. P₂, P₃ 및 K-P₄는 숙지된 펩타이드 결합 기술에 의해 비보호된 아미노 화합물에 결합될 수 있다.

<80> 일반적으로, 펩타이드는 기술된 방법을 사용하는 펩타이드 결합을 통해 C-말단의 잔기의 α-아민을 탈보호시키고, 인접한 적합하게 보호된 아미노산을 결합시킴에 의해 신장된다. 이러한 탈보호 및 결합 공정은 목적하는 서열이 수득될 때까지 반복된다. 이 결합은 반응식 A에 도시된 바와 같이 단계적 유형으로 성분 아미노산을 사용하여 수행하거나, 또는 단편의 축합(2 내지 수개의 아미노산), 또는 두 공정의 조합, 또는 문헌[참조: Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2149-2154]에 최초로 기술된 방법에 따른 고체 상 펩타이드 합성 방법에 의해 수행할 수 있으며, 상기 문헌은 본원에 참조로서 인용된다. 고체 상 합성 방법을 사용할 경우, C-말단 카복실산은 불용성 담체(일반적으로 폴리스티렌)에 부착된다. 이들 불용성 담체는 알데하이드 그룹과 반응하여 신장조건에 적합하고 나중에 용이하게 분리되는 결합을 형성하는 그룹을 함유한다. 이의 예는 클로로-또는 브로모메틸 수지, 하이드록시메틸 수지 및 아미노메틸 수지이다. 다수의 이들 수지는 이미 언급된 목적하는 C-말단 아미노산과 함께 시판되고 있다. X가 H인 일반식(1)의 화합물의 경우, 링커 화합물을 반응식 A의 반응에서 사용하여 수지를 X가 H인 구조식(1)의 아미노산 유도체의 알데하이드 작용기에 결합시킬 수 있다. 적합한 링커 화합물의 예는 다음과 같다:



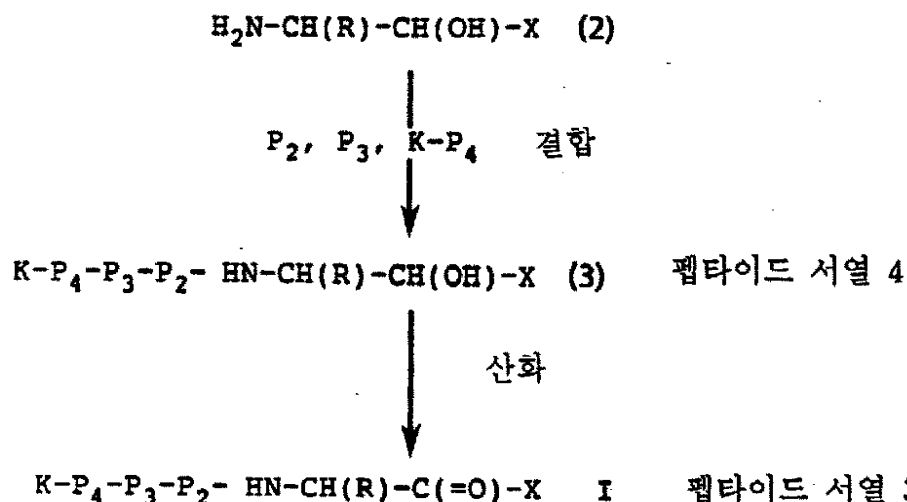
L3

<82> 한편, 본 발명의 화합물은 자동화된 펩타이드 합성 장치를 사용하여 합성할 수 있다. 상기 문헌 이외에도, 펩타이드 합성 방법은 문헌[참조: Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984); Gross, Meienhofer, Udenfriend, Eds., "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol 1, 2, 3, 5 and 9, Academic Press, New York, 1980-1987; Bodanszky, "Peptide Chemistry: A Practical Textbook", Springer-Verlag, New York (1988); and Bodanszky, et al. "The Practice of Peptide Synthesis" Springer-Verlag, New York (1984)]에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 본원에 참조로서 인용된다.

<83> 두 아미노산, 아미노산과 펩타이드 또는 두 펩타이드 단편 사이의 결합은 아지드 방법, 혼합된

탄산 무수물(이소부틸 클로로포르메이트) 방법, 카보디이미드(디사이클로헥실카보디이미드, 디이소프로필 카보디이미드, 또는 수용성 카보디이미드) 방법, 활성 에스테르(p-니트로페닐 에스테르, N-하이드록시-석신 이미드 에스테르) 방법, 우드워드(Woodward) 시약 K 방법, 카보닐디이미다졸 방법, BOP-Cl과 같은 인시약, 또는 산화-환원 방법과 같은 표준 결합 공정을 사용하여 수행할 수 있다. 이러한 방법중 일부(특히 카보디이미드 방법)는 1-하이드록시벤조트리아졸을 가하여 향상시킬 수 있다. 이러한 결합반응은 용액(액상)이나 고체상에서 수행할 수 있다.

- <84> 성분 아미노산의 작용 그룹은 결합 반응시에 보호되어 바람직하지 않은 결합의 형성을 예방해야만 한다. 사용될 수 있는 보호 그룹은 문헌[참조: Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981) 및 "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol 3, Academic Press, New York (1981)]에 수록되어 있으며, 이들 문헌은 본원에 참조로서 인용된다.
- <85> C-말단 잔기의 α -카복실 그룹은 절단되어 카복실산을 수득할 수 있는 에스테르에 의해 통상 보호된다. 사용할 수 있는 보호 그룹에는 1) 알킬 에스테르(예: 메틸 및 t-부틸), 2) 아릴 에스테르(예: 벤질 및 치환된 벤질), 또는 3) 약한 염기 처리 또는 약한 환원 방법에 의해 절단될 수 있는 에스테르(예: 트리클로로에틸 및 펜아실 에스테르)가 포함된다.
- <86> 각 아미노산의 α -아미노 그룹은 보호되어야 한다. 당해 기술 분야에 공지된 모든 보호 그룹을 사용할 수 있다. 이의 예에는 1) 아실 형태(예: 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴 및 p-톨루엔설포닐); 2) 방향족 카바메이트 형태(예: 벤질옥시카보닐(Cbz 또는 Z) 및 치환된 벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시-카보닐 및 9-플루오렌메틸옥시카보닐(Fmoc); 3) 지방족 카바메이트 형태(예: t-부틸옥시카보닐(Boc), 에톡시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐 및 알릴옥시카보닐); 4) 사이클릭 알킬 카바메이트 형태(예: 사이클로펜틸옥시카보닐 및 아다만틸옥시카보닐); 5) 알킬 형태(예: 트리페닐메틸 및 벤질); 6) 트리알킬실란(예: 트리메틸실란) 및 7) 티올 함유 형태(예: 페닐티오카보닐 및 디티아석시노일)가 포함된다. 바람직한 α -아미노 보호 그룹은 Boc 또는 Fmoc이며, 바람직하게는 Fmoc이다. 펩타이드 합성을 위해 적합하게 보호된 많은 아미노산 유도체가 시판중이다.
- <87> α -아미노 보호 그룹은 인접한 아미노산과의 결합에 앞서 절단된다. Boc 그룹을 사용할 경우, 선택 방법은 순수한 트리플루오로아세트산 또는 디클로로메탄중의 트리플루오로아세트산, 또는 디옥산중의 HCl이다. 이어서, 생성된 암모늄 염은 결합시키기 전에 또는 동일계에서 염기성 용액(예: 수성 완충액, 또는 디클로로메탄 또는 디메틸포름아민중의 3급 아민)으로 중화시킨다. Fmoc 그룹을 사용할 경우, 선택된 시약은 디메틸포름아미드중의 피페리딘 또는 치환된 피페리딘이지만, 2급 아민 또는 염기성 수용액도 사용할 수 있다. 탈보호는 0°C 내지 실온의 온도에서 수행한다.
- <88> 측쇄 작용기를 함유하는 모든 아미노산은 상기된 그룹중의 어느 하나를 이용하여 펩타이드의 제조시에 보호되어야 한다. 당해 기술 분야의 숙련가는 이러한 측쇄 작용기에 대한 적당한 보호 그룹의 선택 및 이용이 아미노산 및 펩타이드중의 다른 보호 그룹의 존재에 따라 달라짐을 알 수 있을 것이다. 이러한 보호 그룹의 선택은 α -아미노 그룹의 탈보호 및 결합시에 제거되지 않아야 된다는 점에서 중요하다.
- <89> 예를 들면, α -아미노 보호 그룹으로서 Boc를 사용할 경우, 다음의 측쇄 보호 그룹이 적합할 수 있다: p-톨루엔설포닐(토실) 잔기를 사용하여 아미노산(예: Lys 및 Arg)의 아미노 측쇄를 보호할 수 있고; p-메틸벤질, 아세트아미도메틸, 벤질(Bzl) 또는 t-부틸설포닐 잔기를 사용하여 아미노산(예: 시스테인)의 설파이드 함유 측쇄를 보호할 수 있으며; 벤질(Bzl) 에테르를 사용하여 아미노산(예: Ser 또는 Thr)의 하이드록시 함유 측쇄를 보호할 수 있다.
- <90> α -아민 보호를 위해 Fmoc를 선택할 경우, 통상적으로 t-부틸 기본 보호 그룹이 적합할 수 있다. 예를 들면, 리신의 경우 Boc를 사용하고, 세린 및 트레오닌의 경우 t-부틸 에테르를 사용하며, 글루탐산의 경우 t-부틸 에스테르를 사용할 수 있다.
- <91> 펩타이드의 신장이 완결되었을 때, 모든 보호 그룹을 제거한다. 용액상 합성 방법을 사용할 경우, 보호 그룹의 선택에 의해 지정된 모든 방법으로 보호 그룹을 제거한다. 이러한 방법은 당해 기술 분야의 숙련가에게 숙지되어 있다.
- <92> 고체 상 합성 방법을 사용할 경우, 일반적으로 보호 그룹 제거와 동시에 펩타이드를 수지로부터 절단한다. Boc 보호 도식을 합성에 사용할 경우, 무수 HF 함유 첨가제(예: 디메틸 설파이드, 아니솔, 티오아니솔 또는 p-크레솔)를 사용한 0°C에서의 처리가 수지로부터 펩타이드를 절단하는 바람직한 방법이다. 또한, 펩타이드의 절단은 다른 산성 시약(예: 트리플루오로메탄설포닉/트리플루오로아세트산 혼합물)에 의해 달성할 수 있다. Fmoc 보호 도식을 사용할 경우, N-말단 Fmoc 그룹을 전술된 시약으로 절단한다. 기타 보호 그룹 및 펩타이드는 트리플루오로아세트산 및 다양한 첨가제(예: 아니솔) 등의 용액을 사용하여 수지로부터 절단한다.
- <93> X가 H인 일반식(I)의 화합물의 경우, 일반식(I)의 펩타이드 화합물을 수성 산/포름알데하이드를 사용하여 링커 화합물 및 수지로부터 절단할 수 있다.
- <94> 한편, 일반식(I)의 화합물은 당해 기술 분야에 유사하게 공지되고 반응식 B에 도시된 표준 화학 반응을 사용하여 제조할 수 있다.

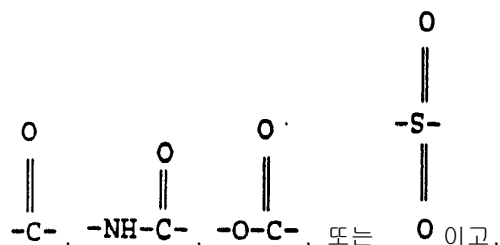
반응식 B

<96> 반응식 B는 일반식(I)의 화합물을 제조하는 또 다른 일반적인 합성 도식을 제공한다.

<97> P_2 , P_3 및 K-P_4 그룹을 반응식 A에서 전술된 구조식(2)의 아미노 알콜 유도체의 유리 아미노 그룹에 결합시켜 구조식(3)의 펩타이드 알콜을 수득할 수 있다.

<98> 이어서, 구조식(3)의 펩타이드 알콜의 알콜 작용기를 당해 기술분야의 전문가에게 숙지되고 자명한 기술 및 공정(예: 옥살릴 클로라이드 및 디메틸 설펡사이드를 사용한 스웬(Swern) 산화)에 의해 산화시켜 일반식(I)의 화합물을 수득할 수 있다.

<99> 반응식 A 및 B에서 사용하기 위한 출발 물질은 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 이용할 수 있다. 예를 들면, 아미노산 P_2 , P_3 및 K-P_4 (여기서, K는 수소이다)는 시판중이며, 구조식(L1)의 링커 화합물은 문헌[참조: *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 3157-59 (1992)]에 기술되어 있다. 또한, 치환된 아미노산 K-P_4 (여기서, K는 아세틸, 석시닐, 벤조일, t-부틸옥시카보닐, 카보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시석시닐, 1-아다만탄설포닐, 1-아다만탄아세틸, 2-카복스벤조일, 페닐아세틸, t-부틸아세틸, 비스[(1-나프틸)메틸]아세틸 또는 $-\text{A-R}_2$ (여기서, A는



<100> $-\text{C}-$, $-\text{NH}-\text{C}-$, $-\text{O}-\text{C}-$, 또는 O 이고,

<101> R_2 는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 카복시, 알킬카보닐아미노(이때, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다), 5-테트라졸릴, 및 탄소수 1 내지 15의 아실설포나미도(즉, 아실아미노설포닐 및 설포닐아미노카보닐)(단, 아실설포나미도가 아릴을 함유하면 아릴은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로중에서 선택된 원에 의해 추가로 치환될 수 있다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3 원에 의해 적합하게 치환된 탄소수 6, 10 또는 12의 아릴 그룹, 및 이와 기능적으로 동일한 기타 말단 아미노 보호 그룹이다)는 1990년 4월 11일 출원된 유럽 특허원 제0363284호에 기술되어 있다.

<102> 일반식(1)의 출발 아미노 화합물은 당해 기술 분야의 숙련가에게는 용이하게 이용할 수 있다. 예를 들면, X가 H이고 R이 벤질인 일반식(1A)의 보호된 특정 아미노 화합물은 유럽 특허원 제0363284호 및 제W084/00365호에 기술되어 있고;

<103> X가 H이고 R이 $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 인 일반식(1A)의 보호된 특정 아미노 화합물은 유럽 특허원 제0363284호에 기술되어 있으며, 본원 실시예 12에 기술되어 있다. 실시예 13 및 14에 기술된 바와 같이, 실릴상의 치환체는 상이할 수 있고;

<104> X가 H이고 R이 치환된 벤질인 일반식(1A)의 보호된 특정 아미노 화합물은 특허원 제 PCT/US91/09741호에 기술되어 있고;

<105> X가 CF_3 및 CHF_2 이고 R이 벤질 또는 $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 로 치환된 벤질인 일반식(1A)의 보호된 특정 아미노 화합물은 발명자 Michel Jung등으로 1986년 9월 24일 공보된 유럽 특허원 제0195212호에 기술되어 있으며;

<106> X가 $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_1$ 이고 R이 벤질인 일반식(1A)의 보호된 특정 아미노 화합물은 발명자 Daniel

Schirlin 등으로 1988년 1월 14일 출원된 유럽 OPI 특허원 제0275101호에 기술되어 있고; 모노플루오로 유도체 $\text{CFHCH}_2\text{NHC(=O)R1}$ 은 브로모-디플루오로아세트산, 에틸 에스테르 대신에 브로모-플루오로아세트산, 에틸 에스테르를 사용한 유사한 방법으로 합성할 수 있으며;

<107> X가 $\text{CF}_2\text{C(0)W}$ (여기서, W는 $\text{NHCH}_2\text{Si(알킬)}_3$ 이다)이고 R1이 벤질, $\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3$ 또는 치환된 벤질인 일반식(IA)의 보호된 특정 아미노 화합물은 발명자 Daniel Schirlin 등으로 1991년 12월 20일 출원된 특허원 제PCT/US91/09741호에 기술되어 있으며, R1이 $(\text{CH}_2)_m$ -나프틸인 경우 유사한 방법을 당해 기술분야에 숙지된 출발물질과 함께 사용할 수 있고;

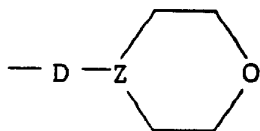
<108> X가 $\text{CF}_2\text{C(0)W}$ (여기서, W는 NHR1 또는 R1O 이고 R1이 벤질, $\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3$ 또는 치환된 벤질인 일반식(IA)의 보호된 특정 아미노 화합물은 발명자 Daniel Schirlin 등으로 1991년 12월 20일 출원된 특허원 제PCT/US91/09741호에 기술되어 있으며, R1이 $(\text{CH}_2)_m$ -나프틸인 경우 유사한 방법을 당해 기술 분야에 숙지된 출발물질과 함께 사용할 수 있고;

<109> X가 C(0)R1O 이고 R1이 벤질, $\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3$, $(\text{CH}_2)_m$ -나프틸 또는 치환된 벤질인 일반식(IA)의 보호된 특정 아미노 화합물은 1989년 4월 11일에 출원된 미국 특허원 제4,820,691호에 기술되어 있으며;

<110> X가 H인 일반식(I)의 화합물의 합성에 사용되는 링커 화합물 트랜스-4-(아미노메틸-사이클로헥산) 카복실산, 벤질 에스테르는 문헌[참조: J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 3156-3157]에 기술된 바와 같이 상응하는 산으로부터 제조된다.

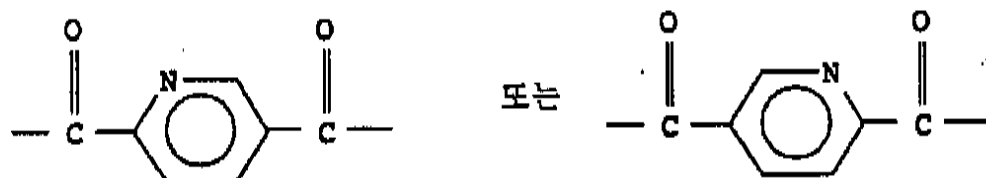
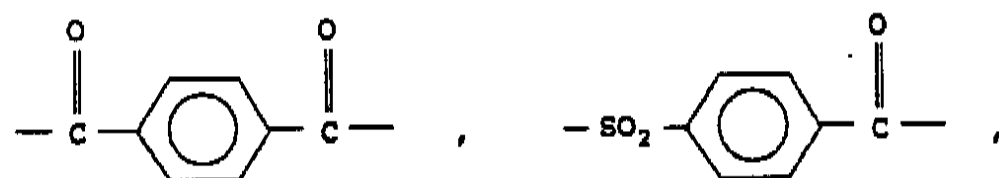
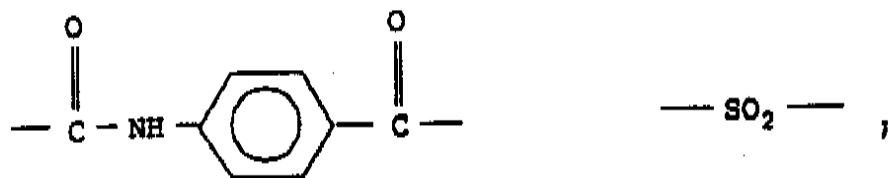
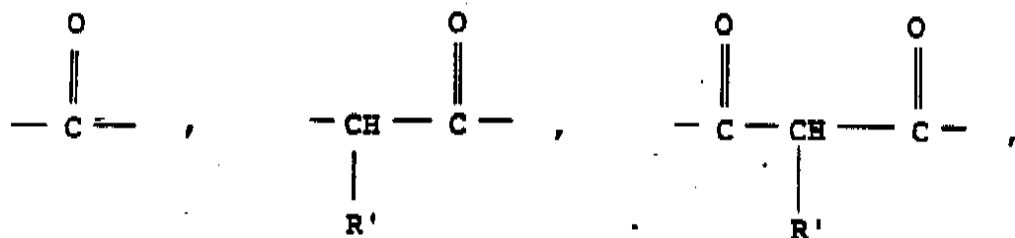
<111> 상기 인용된 모든 문헌은 본원에 참조로서 인용된다.

<112> 또한, 반응식(A) 및 (B)에서 사용하기 위한 다른 출발 물질은 당해 기술 분야의 숙련가에게 숙지되고 자명한 하기 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다.



<113> K가

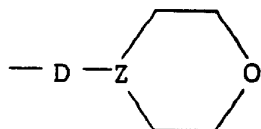
<114> [여기서, Z는 N 또는 CH 이고, D는 하기 일반식의 그룹이다)인 구조식의 치환된 아미노산 K-P4는 당해 기술 분야에 유사하게 공지된 표준 화학 반응을 사용하여 제조한다:



<116>

상기식에서,

<117>

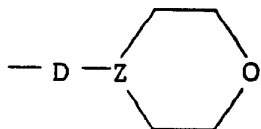
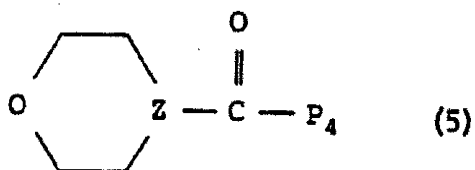
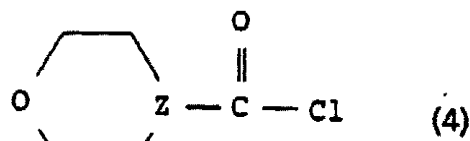
R'는 수소 또는 C₁₋₆알킬 그룹이다.

<118>

K가

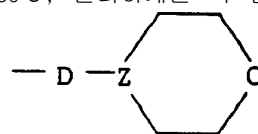
<119>

[여기서, D는 -C(=O)-이다]인 치환된 아미노산 K-P4를 제조하는 방법은 반응식 (B)(여기서, P₄ 및 Z는 상기 정의된 바와 같거나 이들 그룹의 기능상 등가물이다)에 도시되어 있다.

반응식 C

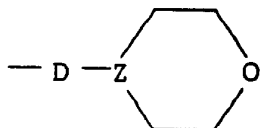
<121> 특히, K가

<122> [여기서, D는 $-C(=O)-$ 이다]인 아미노산 K- P_4 는 K가 수소인 아미노산 K- P_4 를 할로겐화 수소 수용체로서 작용할 수 있는 1몰 내지 4몰 당량의 적합한 아민의 존재하에 구조식(4)의 산 클로라이드와 결합시켜 제조한다. 할로겐화 수소 수용체로서 사용하기에 적합한 아민은 트리-(저급 알킬)아민(예: 트리에틸아민)과 같은 3급 유기 아민, 또는 피콜린, 콜리딘 및 피리딘과 같은 방향족 아민이다. 피리딘, 피콜린 또는 콜리딘을 사용할 경우, 이들은 과량으로 사용될 수 있으며, 또한 반응 용매로서 작용한다. 반응에 특히 적합한 것은 N-메틸모르폴린("NMM")이다. 결합 반응은 과량(예: 1 내지 5배), 바람직하게는 약 4배 과량의 아민, 이어서 구조식(4)의 산 클로라이드를 K가 수소인 아미노산 K- P_4 의 용액에 가하여 수행할 수 있다. 용매는 모든 적합한 용매, 예를 들면, 석유 에테르, 염소화 탄화수소(예: 사염화탄소, 에틸렌 클로라이드, 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름); 염소화 방향족(예: 1,2,4-트리클로로벤젠 또는 o-디클로로벤젠); 이황화탄소; 에테르성 용매(예: 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 1,4-디옥산) 또는 방향족 용매(예: 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌)일 수 있다. 메틸렌 클로라이드가 상기 결합 반응에 바람직한 용매이다. 반응은 반응제, 용매, 농도 및 기타 인자, 예를 들면 약 0°C 내지 약 60°C, 편리하게는 약 실온(즉,



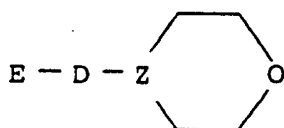
25°C)일 수 있는 온도에 따라 약 15분 내지 약 6시간 동안 진행시킨다. K가

<123> [여기서, D는 $-C(=O)-$ 이다]인 아미노산 K- P_4 는 실리카 겔상에서의 크로마토그래피와 같은 모든 적합한 기술을 사용하여 반응 혼합물로부터 분리시킬 수 있다.



<124> K가

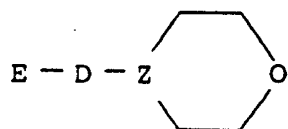
<125> [여기서, D는 $-C(=O)-$ 가 아니다]인 치환된 아미노산 K- P_4 는 적절한 중간체 화합물



<127> [여기서, D는 $-C(=O)-$ 가 아니고, E는 Cl 또는 OH(상응하는 산, 산 클로라이드 또는 설폰일 클로라이드)이다]로 반응식 C중의 구조식(5)의 화합물을 치환하여 유사하게 제조할 수 있다.

<128>

구조식(4)의 산 클로라이드 및 일반식

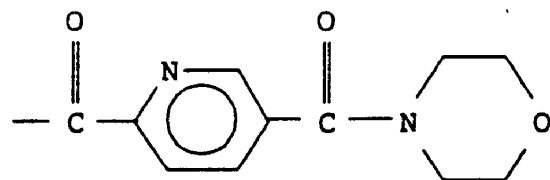


<130>

[여기서, B는 $-C(=O)-$ 가 아니고, E는 Cl 또는 OH(상응하는 산, 산 클로라이드 또는 설포닐 클로라이드)이다]의 적절한 중간체 화합물은 시판중이며, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되고 자명한 기술 및 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

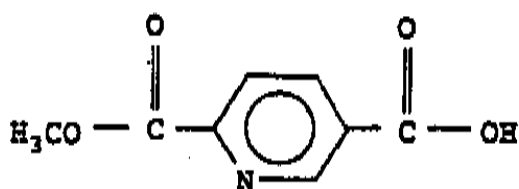
<131>

예를 들면, 일반식



<133>

의 적절한 중간체 화합물은 반응식 D(여기서, 모든 치환기는 상기 정의된 바와 같다)에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 D

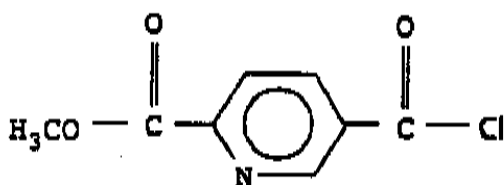
(6)

산성 열화물 형성

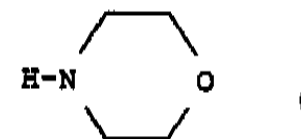


단계 a

아미드화



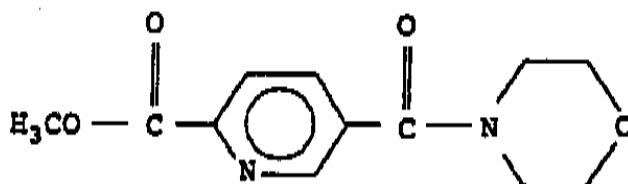
(7)



(8)



단계 b

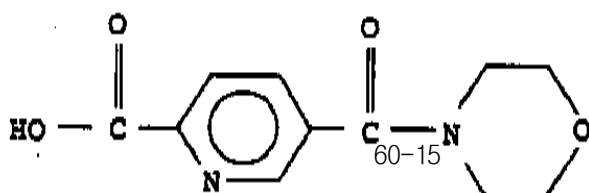


(9)

가수분해



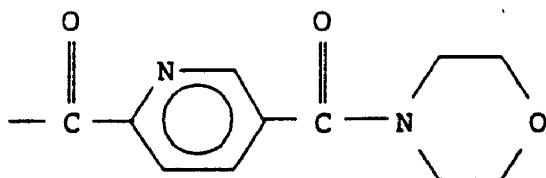
단계 c



(10)

<135>

반응식 D는 일반식



<137>

(여기서, Z는 상기 정의된 바와 같다)의 적절한 중간체 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 공정을 제공한다.

<138>

단계 a에서, 적절한 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르(6)[참조: Nippon Kagaku Zasshi, 1967, 88, 563]의 카복실산 작용기를 당해 기술 분야의 숙련가에게 숙지되고 자명한 기술 또는 방법을 사용하여 이의 산 클로라이드(예: 티오닐 클로라이드)로 전환시켜 상응하는 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르, 5-산 클로라이드(7)를 수득한다.

<139>

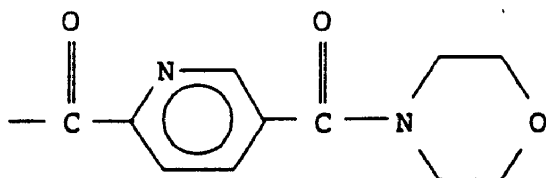
단계 b에서, 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르, 5-산 클로라이드(7)을 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되고 자명한 기술 및 방법에 의해 모르폴린(8)로 아미드화시켜 상응하는 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르, 3-모르폴리노 아미드(9)를 수득한다.

<140>

단계 c에서, 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르, 3-모르폴리노 아미드(9)의 메틸 에스테르 작용기를 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되고 자명한 기술 및 방법에 의해 예를 들어 메탄올중의 수산화 리튬으로 가수분해시켜 2,5-피리딘디카복실산, 5-모르폴리노 아미드(10)를 수득한다.

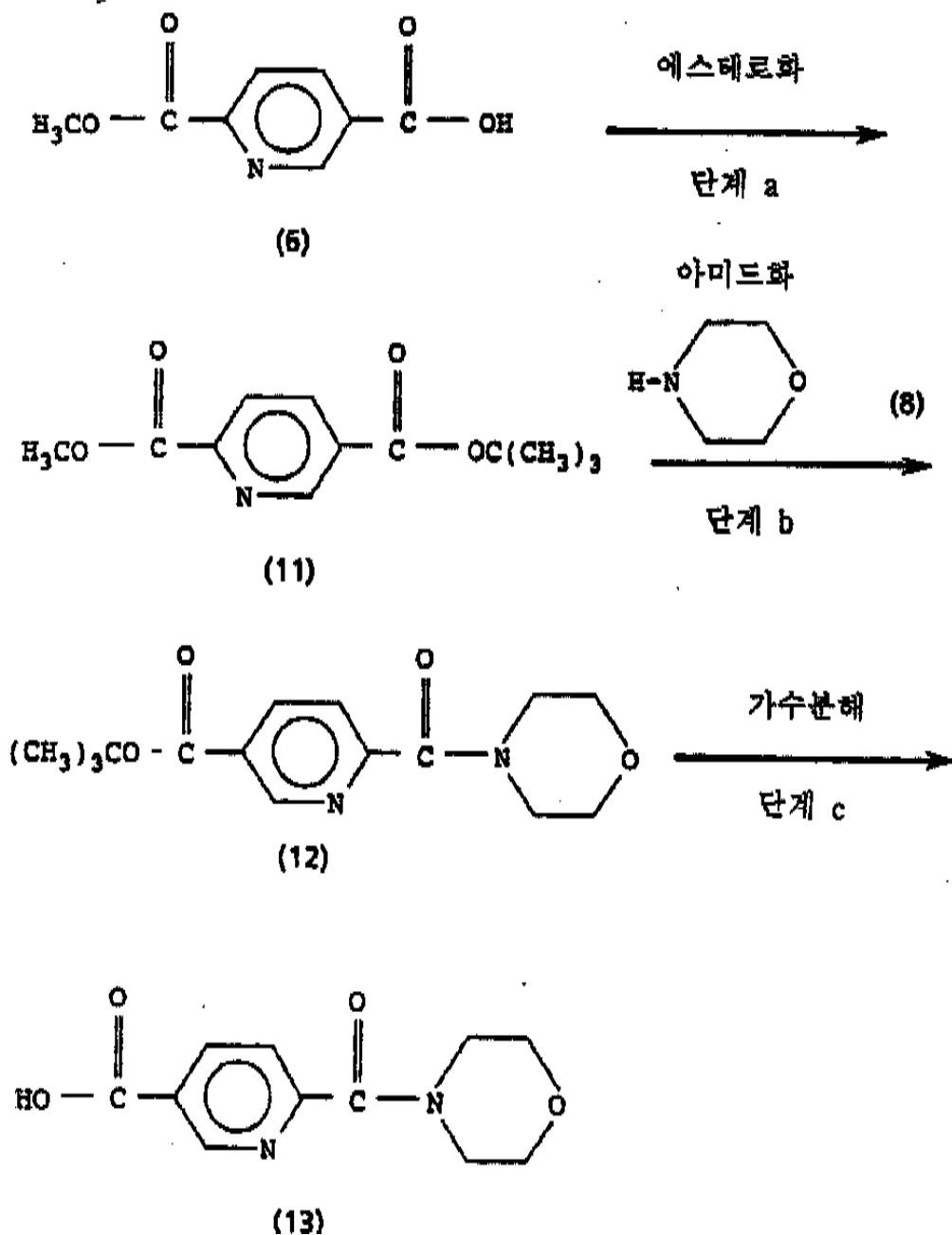
<141>

또한, 일반식



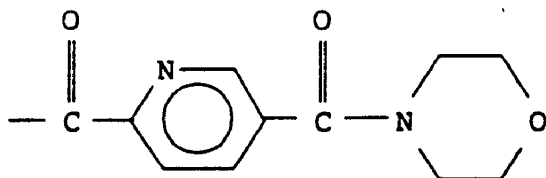
<143>

의 적절한 중간체 화합물은 반응식 E(여기서, 치환체는 상기 정의된 바와 같다)에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응식 E

<145>

반응식 E는 일반식



<147>

(여기서, Z는 상기 정의된 바와 같다)의 적절한 중간체 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 공정을 제공한다.

<148>

단계 a에서, 2,5-피리딘дика복실산, 2-메틸 에스테르(6) [참조: Nippon Kagaku Zasshi, 1967, 88, 563]의 유리 카복실산 작용기를 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지되고 자명한 기술 및 방법을 사용하여 디사이클로헥실카보디이미드[참조: Synthesis, 1979, 570]의 t-부틸 알콜 첨가물과 같은 t-부틸 에스테르로 전환시켜 2,5-피리딘дика복실산, 2-메틸 에스테르, 5-t-부틸 에스테르(11)을 수득한다.

<149>

예를 들면, 2,5-피리딘дика복실산, 2-메틸 에스테르(6)을 적절한 유기용매(예: 메틸렌 클로라이

드)에서 물 과량의 디사이클로헥실카보디이미드의 t-부틸 알콜 첨가물과 반응시킨다. 전형적으로, 반응은 0℃ 내지 실온의 온도에서 2 내지 24시간 동안 수행한다. 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르, 5-t-부틸 에스테르(11)를 당해 기술 분야에 공지된 표준 추출 방법에 의해 반응 영역으로부터 분리하고, 결정화에 의해 정제할 수 있다.

<150>

단계 b에서, 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르, 5-t-부틸 에스테르(11)의 메틸 에스테르 작용기를 모르폴린(8)으로 아마이드화시켜 상응하는 2,5-피리딘디카복실산, 2-모르폴리노 아마이드, 5-t-부틸 에스테르(12)를 수득한다.

<151>

예를 들면, 2,5-피리딘디카복실산, 2-메틸 에스테르, 5-t-부틸 에스테르(11)을 적절한 유기 용매 (예: 테트라하이드로푸란)중의 물 과량의 모르폴린과 접촉시킨다. 전형적으로, 반응은 실온 내지 환류 온도에서 5시간 내지 3일에 걸쳐 수행한다. 2,5-피리딘디카복실산, 2-모르폴리노 아마이드, 5-t-부틸 에스테르(12)는 당해 기술 분야에 공지된 표준 추출 방법에 의해 반응 영역으로부터 분리하고, 결정화에 의해 정제할 수 있다.

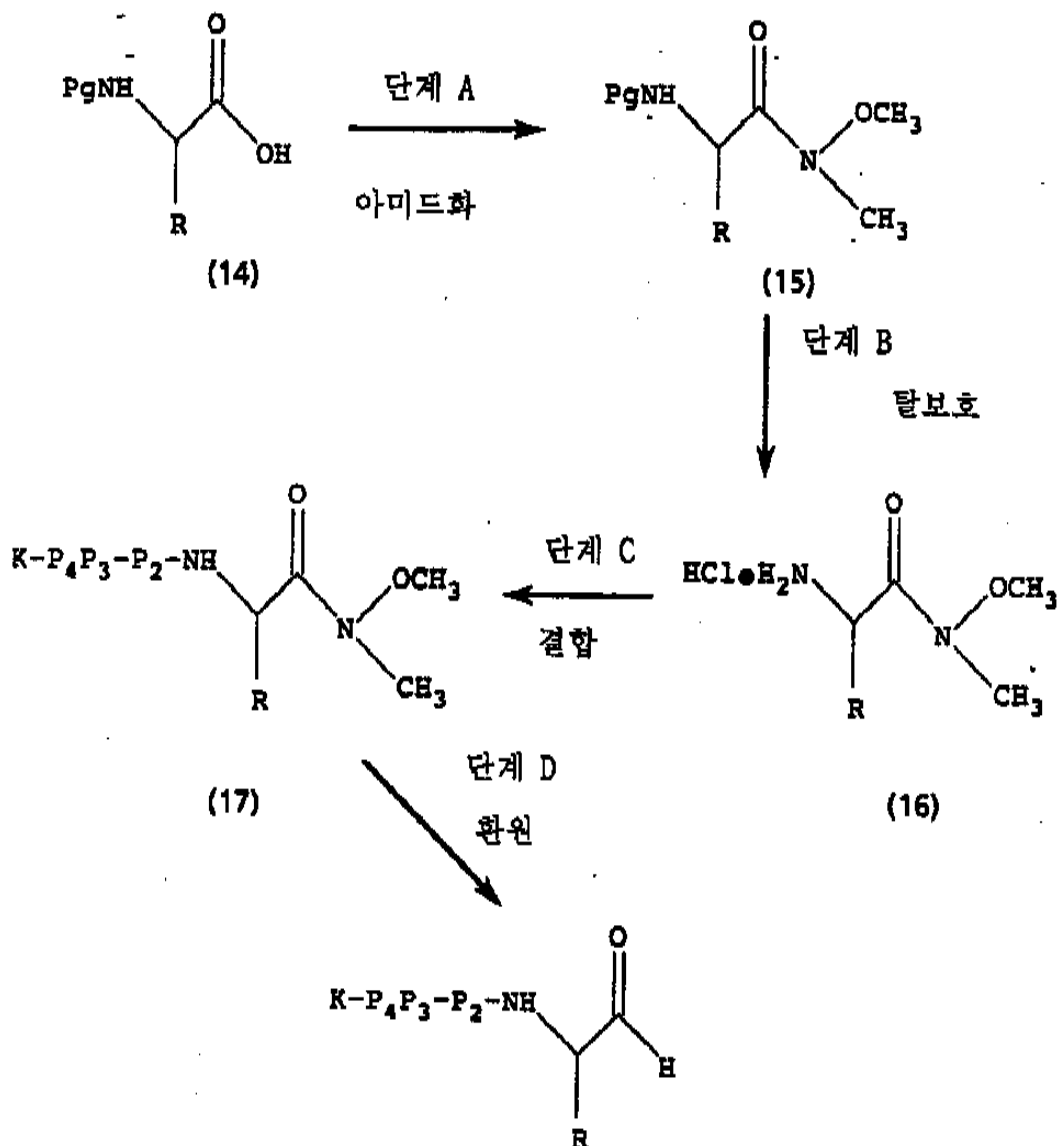
<152>

단계 c에서, 2,5-피리딘디카복실산, 2-모르폴리노 아마이드, 5-t-부틸 에스테르(12)의 t-부틸 에스테르 작용기를 예를 들어, 니트로메탄중의 HCl로 가수분해시켜 상응하는 2,5-피리딘디카복실산, 2-모르폴리노 아마이드(13)를 수득한다.

<153>

일반적으로, 일반식(IA)의 화합물은 당해 기술 분야에 유사하게 공지된 표준 화학 반응을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들면, X가 H인 일반식(IA)의 화합물의 합성방법은 반응식 F에 도시되어 있다. 달리 지시하지 않는 한, 모든 치환체는 상기 정의된 바와 같다. 시약 및 출발 물질은 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 이용할 수 있다.

반응식 F

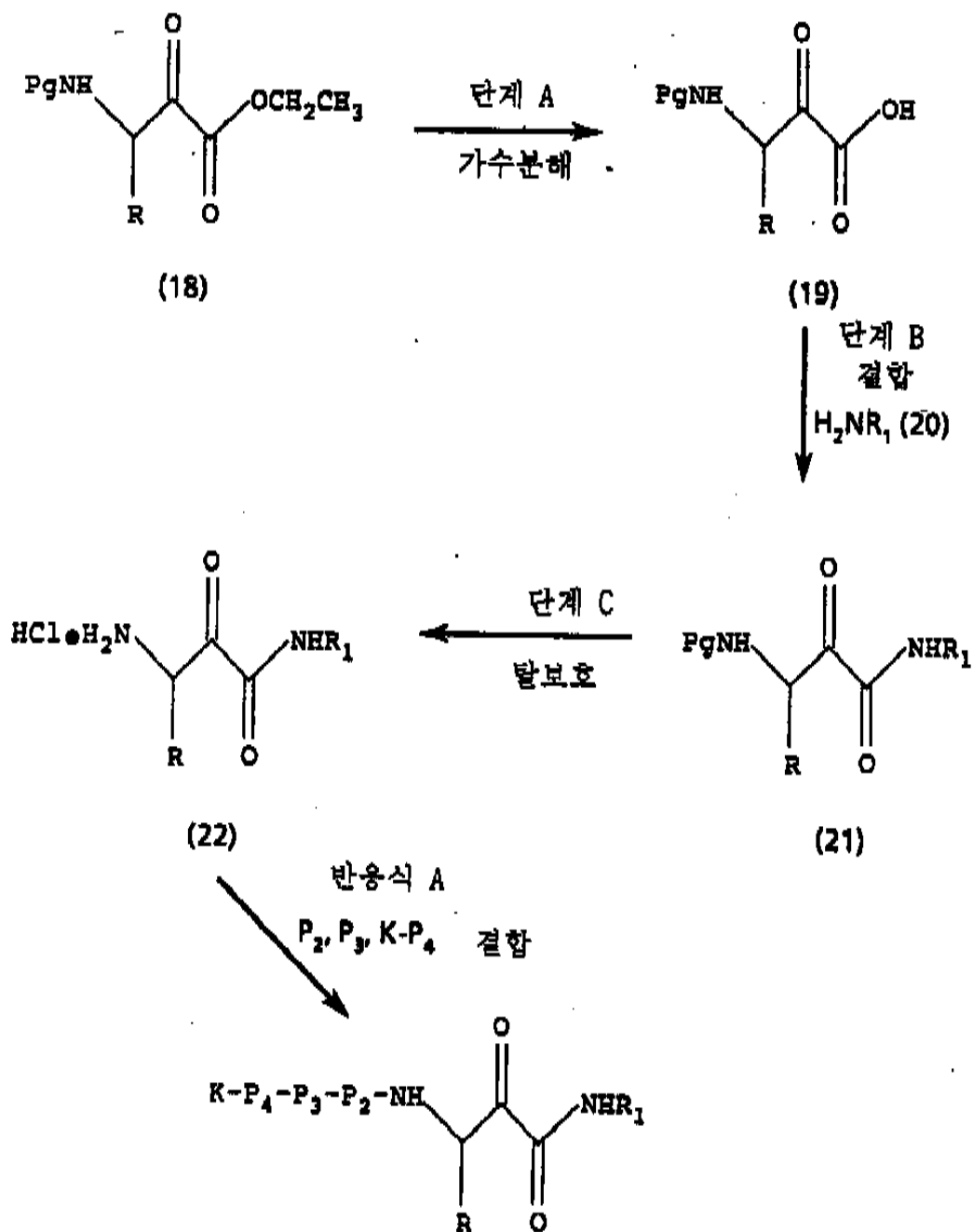


<155>

X가 H인 일반식(IA)

- <156> 화합물(14)에 정의된 필요한 출발 물질은 시판용이나 공지된 선행 기술의 방법 및 기술을 적용하여 용이하게 이용할 수 있다. 용어 "Pg"는 앞에 더욱 상세히 정의된 바와 같이 적합한 보호 그룹을 의미한다. 이러한 화합물의 예는 적절히 보호된 아미노산 세린, 호모세린, 트레오닌, 알로트레오닌 등이 있다. 또한, L-리신을 본원에 인용된 문헌[참조: Baldwin, J. E. et al., *Tetrahedron*, **44**, 2633 (1988)]에 기술된 일반적인 공정에 따라 2(S)-2-아미노-6-하이드록시헥사노산으로 변형시킬 수 있다,
- <157> 반응식 F의 단계 A에서, 보호된 아미노산(14)는 아미드(15)로 변형된다. 이 아미드화는 보호된 아미노산(14) 및 N-알킬 α -알킬하이드록실아민을 사용한 두 아미노산 사이의 결합 반응을 사용하여 수행할 수 있다. 표준 결합 반응은 상기된 바와 같은 두 아미노산 사이의 결합을 위한 표준 결합 공정을 사용하여 아미드(15)를 수득할 수 있다.
- <158> 반응식 F의 단계 B에서, 아미드(15)는 문헌[참조: T.H. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1981, Chapter 7]에 기술된 바와 같은 당해 기술 분야에 숙지된 조건 하에 탈보호시켜 보호된 아미드(16)를 수득한다. 예를 들면, "Pg"가 t-부틸옥시카보닐(Boc)일 경우, 아미드(15)를 적합한 용매(예: 에틸 아세테이트)에 용해시키고, 과량의 염화 수소(기체)로 처리하여 약 0°C 내지 30°C에서 약 30분 내지 4시간 동안 교반시킨다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하여 HCl 염으로서 탈보호된 아미드(16)를 수득한다.
- <159> 반응식 F의 단계 C에서, 반응식 A에 전술된 방법을 사용하여 펩타이드 결합을 통한 인접한 적절히 보호된 아미노산의 결합, 또는 단편의 축합, 또는 두 공정의 조합에 의해 탈보호된 아미드(16)를 신장시켜 신장된 펩타이드(17)를 수득한다.
- <160> 반응식 F의 단계 D에서, 신장된 펩타이드(17)를 환원시켜 일반식(IA)의 목적하는 알데하이드를 수득한다.
- <161> 예를 들면, 신장된 펩타이드(17)를 적합한 유기 용매(예 : 테트라하이드로푸란)에 용해시키고, 질소 대기하에 0°C로 냉각시킨다. 이어서, 용액에 과량의 적합한 환원제를 가한다. 적합한 환원제의 예는 수소화 알루미늄 리튬, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드, 트 리-t-부틸옥시알루미늄 하이드라이드, 수소화 알루미늄 나트륨, 디아미노알루미늄 하이드라이드 등이다. 바람직한 환원제는 수소화 알루미늄 리튬이다. 반응물을 20분 내지 2시간 동안 약 0°C 내지 20°C에서 교반시킨다. 이어서, 반응을 종결시키고, 생성물을 당해 기술 분야에 공지된 기술로 분리한다. 예를 들면, 반응물을 10% 황산수소칼륨으로 종결시키고, 이어서 10% 염산을 가한다. 이어서, 수성 혼합물을 적합한 유기용매(예 : 에틸 아세테이트)로 추출한다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키며, 여과하고 진공하에 농축시켜 일반식(IA)의 알데하이드를 수득한다.
- <162> X가 C(=O)NHR₁인 일반식(IA)의 화합물은 반응식 F에 기술된 공정에 따라 제조할 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 모든 치환체는 상기 정의된 바와 같다. 시약 및 출발 물질은 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진자에게는 용이하게 이용될 수 있다.

반응식 G



<164> X가 C(O)NHR₁인 일반식 (1C)

<165> 반응식 G의 단계 A에서, α-케토 에스테르(18)를 적합한 염기로 처리하여 α-케토 산(19)로 선택적으로 가수분해시킨다. α-케토 에스테르(18)는 문헌[참조: Angelastro, M. R. et al., *J. Med. Chem.*, 33, 11 (1990)]에 기술된 공정에 따라 용이하게 제조할 수 있다.

<166> 예를 들면, 적절히 치환된 α-케토 에스테르를 적합한 용매 혼합물(예: 메탄올:물(50:50))에 용해시키고, 당량의 적합한 염기(예: 수산화 리튬)로 처리한다. 반응물을 약 0℃ 내지 30℃에서 약 1 내지 10시간 동안 교반시킨다. 이어서, 당해 기술 분야에 속지된 기술에 의해 α-케토 산(19)을 분리한다. 예를 들면, 반응물을 적합한 유기 용매(예: 에틸 아세테이트 및 동일 용적의 물)로 희석한다. 이어서, 층을 분리한다. 수성 층을 붉은 염산으로 산성화시키고, 적합한 유기 용매(예: 에틸 아세테이트)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과 및 진공하에 농축하여 α-케토 산(19)을 수득한다.

<167> 반응식 G의 단계 B에서, α-케토 산(19)를 당해 기술 분야에 속지된 조건하에 1급 아민(20)과 결합시켜 목적하는 α-케토 아미드(21)를 수득한다.

<168> 예를 들면, 적절하게 치환된 α-케토 산(19)을 적합한 유기 용매(예: 메틸렌 클로라이드)에 용해시킨다. 이어서, 용액을 1당량의 1-하이드록시벤조트리아졸, 1당량의 디이소프로필에틸아민 및 1당량의 1

급 아민(20)으로 처리한다. 당량의 디사이클로헥실카보디이미드를 가하고, 반응물을 약 0℃ 내지 25℃에서 약 2 내지 10시간 동안 교반시킨다. 이어서, 생성물을 당해 기술 분야에 숙지된 기술에 의해 분리한다. 예를 들면, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 차가운 0.5N 염산, 포화 중탄산 나트륨으로 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨 다음, 여과 및 진공하에 농축시켜 α -케토 아미드(21)을 수득한다.

<169>

반응식 G의 단계 C에서, α -케토 아미드(21)을 문헌[참조: T.H. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1981, Chapter 7]에 기술된 바와 같이 당해 기술 분야에 숙지된 조건하에 탈보호시켜 탈보호된 α -케토 아미드(22)를 수득한다. 예를 들면, "Pd"가 t-부틸옥시카보닐(Boc)일 경우, α -케토 아미드(21)을 적합한 유기 용매(예: 에틸 아세테이트)에 용해시키고, 과량의 염화수소(기체)로 처리하여 약 0℃ 내지 30℃에서 약 30분 내지 4시간 동안 교반시킨다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하여 HCl 염으로서 탈보호된 α -케토 아미드(22)를 수득한다.

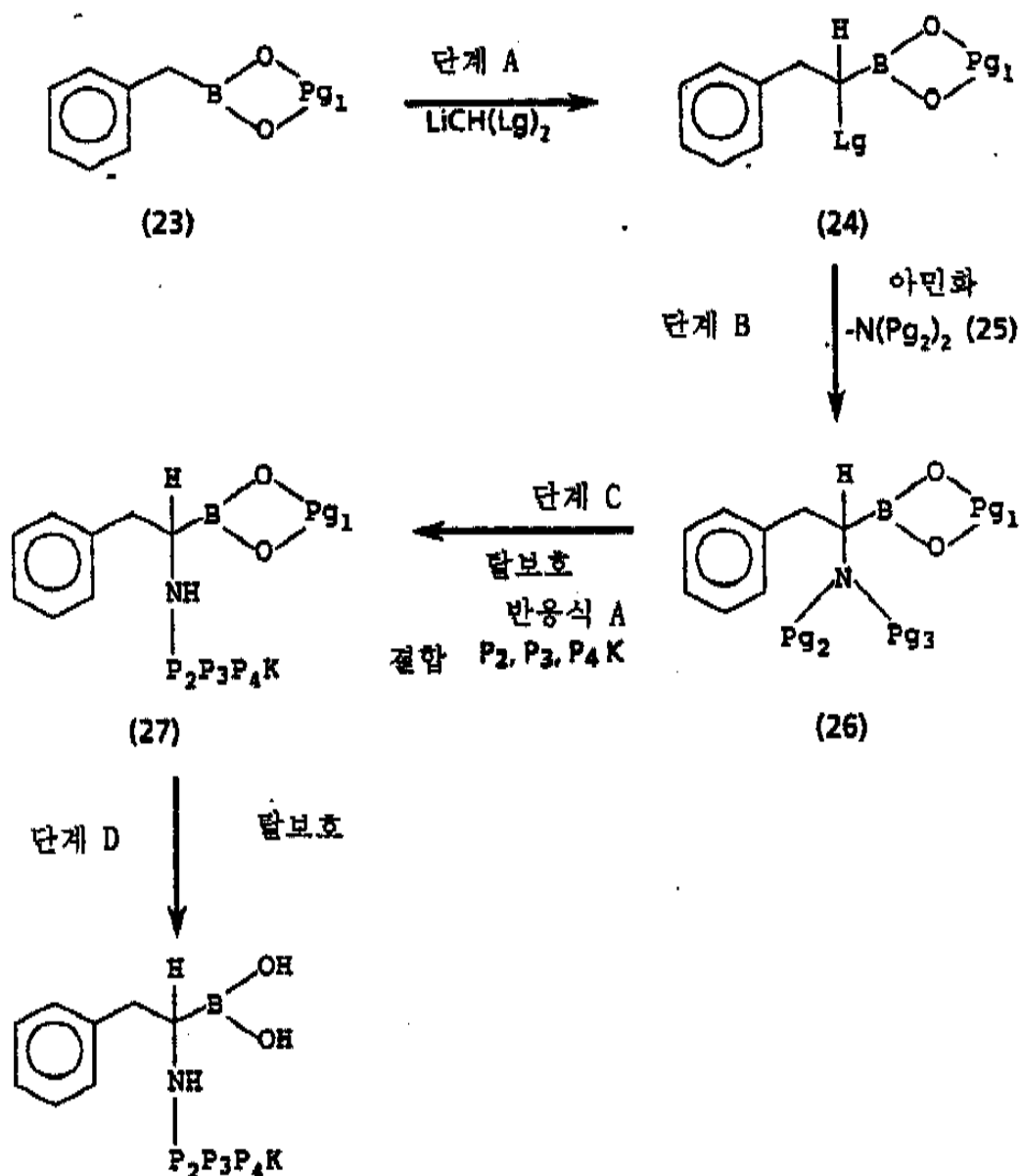
<170>

이어서, 탈보호된 α -케토 아미드(22)에 반응식 A에 기술된 조건하에서 반응시켜 X가 C(=O)NHR₁인 일반식 (IA)의 화합물을 수득한다.

<171>

X가 B(OH)₂인 일반식 (IA)의 경우, 일반적인 반응식은 다음과 같다(R이 벤질이 아닌 다른 출발 물질이 당해 기술 분야에 숙지된 바와 같이 사용될 수 있다):

반응식 H



<173>

X가 B(OH)₂인 일반식 IC

<174>

반응식 H에서, 붕소산 유도체(23)은 보호 그룹(Pg₁)에 의해 보호되는데, 이것은 사이클릭(예:

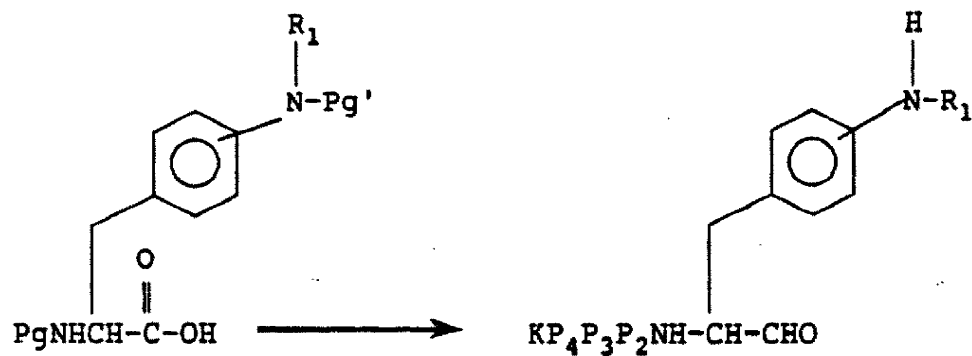
Pg_1 =피난) 또는 2개의 분리된 보호 그룹일 수 있다.

<175>

단계 A에서, 동족화가 발생하며, 이탈 그룹(Lg)(예: 클로라이드)가 도입된다. 이어서, 단계 B에서, 보로네이트(24)를 아민화시킨다. 아민(25)을 임의의 두 보호 그룹(Pg_2 및 Pg_3)으로 보호시키는 것이 바람직하다. 예를 들면, 문헌(참조: J. Am. Chem. Soc., 1981, 103: 5241-5242)]의 기술을 참조한다. 단계 C에서, 아민을 본원에 전술된 바와 같이 또는 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이 탈보호시킬 수 있다. 단계 C에서의 결합은 반응식 A에 전술된 바와 같이 발생할 수 있다. 이어서, 결합된 화합물(27)의 보로네이트 잔기를 숙지된 방법 [참조: 상기 반응의 한 예로서 J. Am. Chem. Soc., 1981, 103: 5241-5242]에 의해 탈보호시킬 수 있다.

<176>

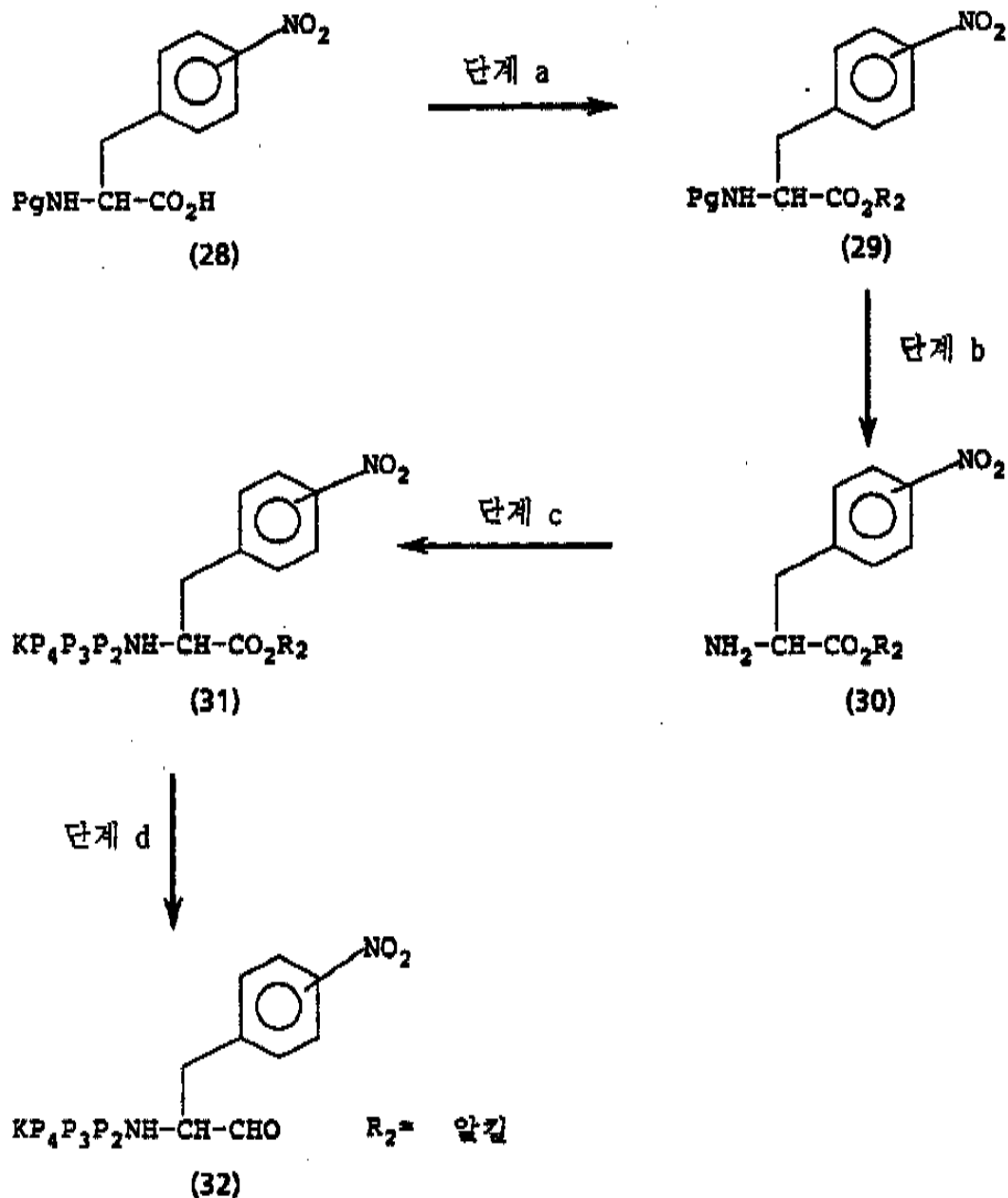
하기 형태, 즉 NR_1H 의 치환기를 혼입하기 위해, 반응식 I에서의 출발 물질은 다음과 같은 보호된 형태로 존재해야 한다:



<178>

벤질(R 측쇄)상의 치환기가 NO₂일 경우, 하기 반응식이 바람직하다:

반응식 I



<180>

단계 a에서, -NO₂ 페닐알라닌 유도체를 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지되고 자명한 기술 및 방법을 사용하여 디사이클로헥실카보디이미드 및 4-디메틸 아미노피리딘의 존재하에 에스테르(예: 메탄올)로 전환시킨다.

<181>

단계 b에서, 에스테르(29)를 문헌[참조: T. H. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1981, Chapter 7]에 기술된 바와 같은 당해 기술 분야에 숙지된 조건 하에 탈보호시켜 탈보호된 에스테르(30)를 수득한다.

<182>

단계 c에서, 탈보호된 에스테르(30)를 반응식 I에 전술된 방법을 사용하여 펩타이드 결합을 통한 인접한 적절하게 보호된 아미노산의 결합, 또는 단편의 축합, 또는 두 방법의 조합에 의해 신장시켜 신장된 펩타이드(31)를 수득한다.

<183>

단계 d에서, 신장된 펩타이드(31)를 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지되고 자명한 기술 및 방법을 사용하여 톨루엔/디에틸 에테르 혼합물에서 저온(-78℃ 내지 -50℃)에서 알데하이드(32) (예: 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(Dibal))로 환원시킨다.

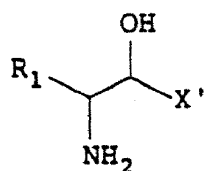
<184>

X가 CHF₂ 또는 CF₃인 일반식(IA)의 화합물은 반응식 J에 따라 제조할 수 있다.

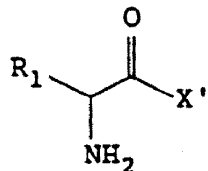
<185>

X가 -CF₂H 또는 -CF₃인 화합물의 경우, 표준 펩타이드 결합 기술의 적용을 위한 중간체 화합물은

일반식(IIa-b)의 화합물이다:



IIa



IIb

<187>

상기식에서,

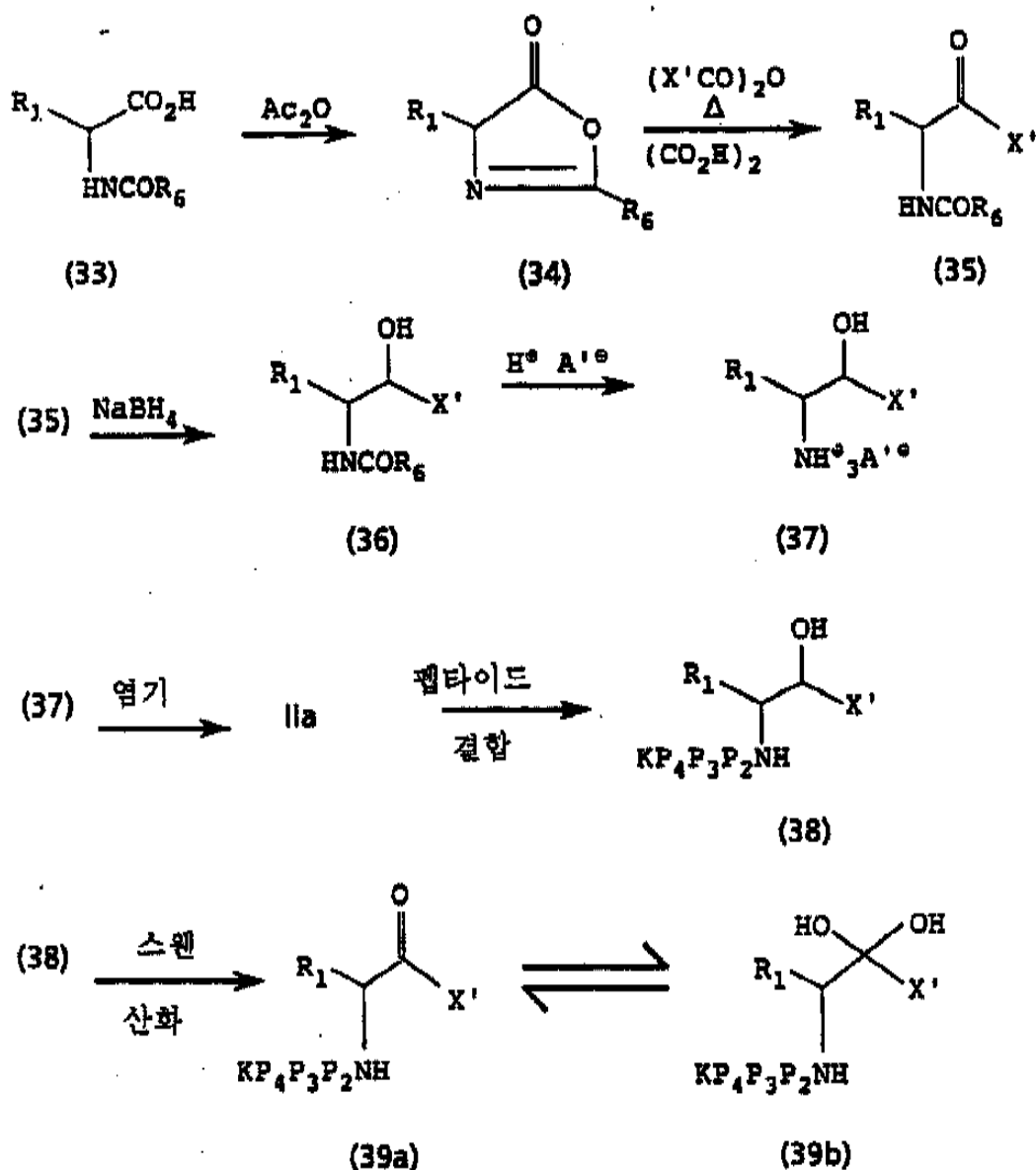
<188>

X'은 $-\text{CF}_3$ 또는 $-\text{CF}_2\text{H}$ 이고, R은 일반식(IA)에서 정의된 바와 같다.

<189>

유사하게는, 상기 반응식에 도시된 표식 P_1 , P_2 , P_3 , P_4 및 K는 일반식(IA)에 정의된 바와 같으며, 단, 모든 아속 또는 이의 다른 변형(X에서와 같이)은 이러한 변형된 기호에 대해 특정한 명칭을 갖는 프라임 부호(')가 붙은 기호를 사용함으로써 강조한다. 이러한 화합물의 제조 방법 및 용도는 반응식 J에 도시되어 있다.

반응식 J



<191>

상기식에서,

<192>

R_6 은 알킬, 페닐 또는 기타 유사한 잔기이고, X'은 $-\text{CF}_2\text{H}$ 또는 $-\text{CF}_3$ 이며, $\text{H}^+ \text{ A}'^\ominus$ 는 산을

의미한다.

<193>

일반적으로, 치환된 아즈락톤(34)의 제조는 표준 반응 조건에 의해 N-보호된 아미노산(33)(여기서, 아미노산 유도체(33)은 산 무수물의 존재하에 가열된다)으로부터 수행된다. 이렇게 생성된 아즈락톤(34)를 디- 및 트리플루오로아세트산 무수물 또는 산 할라이드와 반응시켜 불화화된 중간체 화합물을 수득한 다음, 분리하거나 분리하지 않고 무수 옥살산으로 처리하여 N-보호된 불소화 케톤(35)을 수득하고, 이어서 케톤을 이의 알콜성 아미드(36)으로 화학적으로 환원시킨다. 아미드(36)을 표준 산성 조건하에 절단하여 이의 아미드 산 염(예: 이의 염화수소(37))을 수득한다. 중화시킨 후, 알콜(11a)를 표준 펩타이드 화학 기술을 사용하여 $KP_4P_3P_2OH$ 와 결합시켜 화합물(38)을 제조하고, 이어서 스웬 산화 공정을 수행하여 목적하는 생성물(39a) 및 (39b)(각각 케톤 또는 수화물)을 수득한다. 한편, 알콜(11a)을 $KP_4P_3P_2OH$ 에 결합된 케톤(11b)로 표준 펩타이드 화학 기술에 따라 산화시킬 수 있다. 이러한 방법을 사용할 경우, 아미노산기를 먼저 Boc 보호 그룹으로 보호시키고, OH 작용기를 스웬 산화 방법에 따라 케톤으로 산화시키며, 이어서 Boc 보호 그룹을 제거하고, 생성된 화합물(11b)를 $KP_4P_3P_2OH$ 에 결합시킨다.

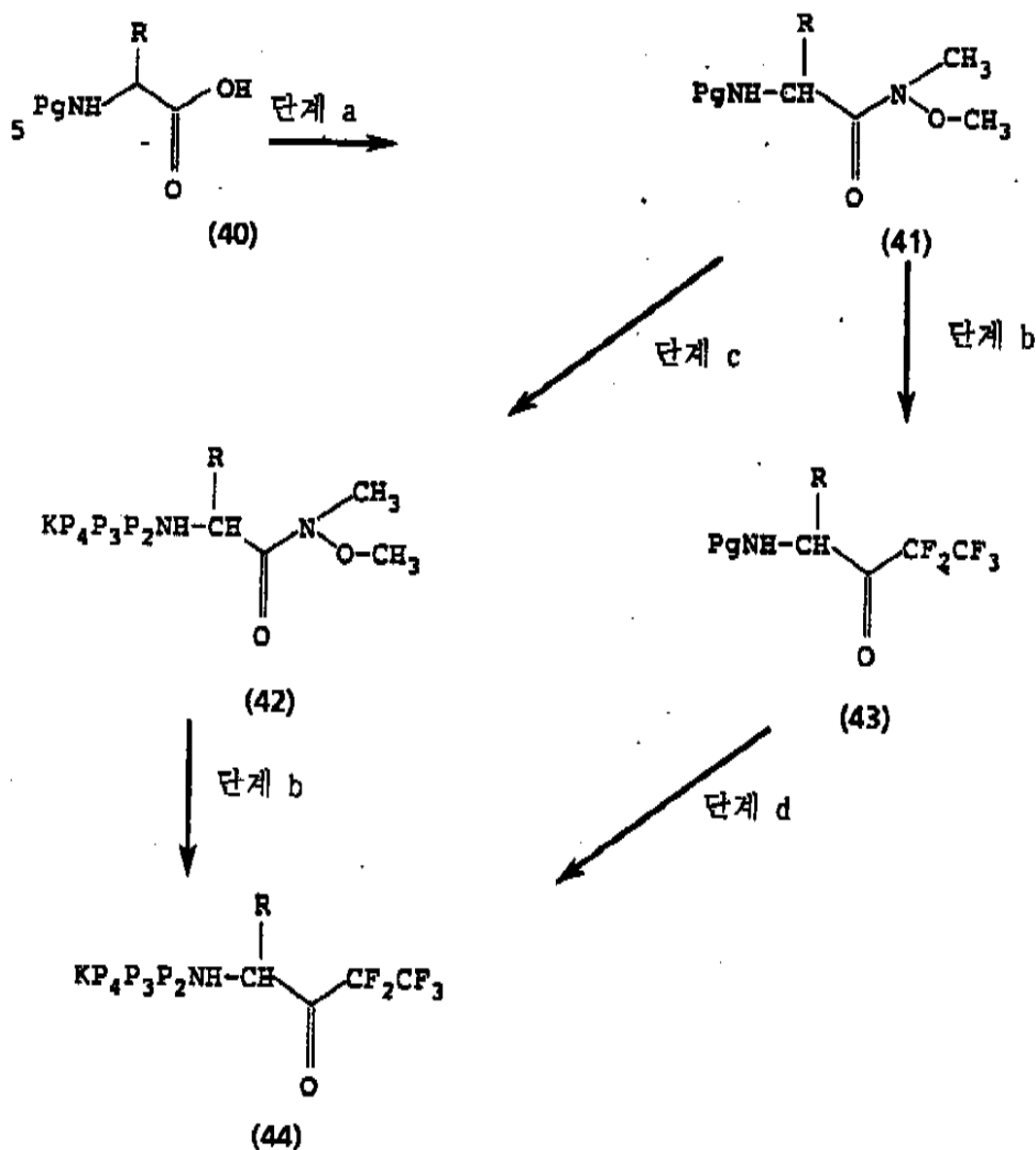
<194>

또한, 반응식 J는 X가 CF_2CF_3 인 일반식(1A)의 혼합물의 제조에 적용할 수 있는데, 치환된 아즈락톤(34)는 펜타플루오로프로파노산 무수물 또는 산 할라이드의 존재하에 가열한다.

<195>

X가 CF_2CF_3 인 일반식(1A)의 화합물을 제조하는 또 다른 경로는 반응식 K에 도시되어 있다.

반응식 K



<197>

단계 a에서, 보호된 아미노산(40)을 하이드록사메이트(41)로 변형시킨다. 이 아미드화는 보호된 아미노산(40) 및 N-알킬 O-알킬하이드록사민을 사용하여 두 아미노산 사이의 결합에서와 같은 결합 반응을 이용하여 수행할 수 있다. 표준 결합 반응은 두 아미노산 사이의 결합에 대해 전술된 표준 결합 방

법으로 수행하여 하이드록사메이트(41)을 수득할 수 있다.

<198>

단계 b에서, 보호된 하이드록사메이트(41)을 보호된 펜타플루오로케톤(43)[또는 (44)]으로 변형시킨다. 이 반응은 문헌[참조: M. R. Angelastro, J. P. Burkhardt, P. Bey, N. P. Peet, *Tetrahedron Letters*, 33 (1992), 3265-3268]에 기술된 유형의 결합 반응을 사용하여 수행할 수 있다.

<199>

단계 c에서, 하이드록사메이트(41)을 문헌[T. H. Green "Protection Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1981, Chapter 7]에 기술된 바와 같은 당해 기술 분야에 속지된 조건 하에 탈보호시켜 보호된 하이드록사메이트(41)을 수득한다. 탈보호된 하이드록사메이트(41)을 반응식 K에 전술된 방법을 사용한 펩타이드 결합을 통한 인접한 적절히 보호된 아미노산의 결합, 또는 단편의 축합, 또는 두 방법의 조합에 의해 신장시켜 신장된 펩타이드(42)를 수득한다.

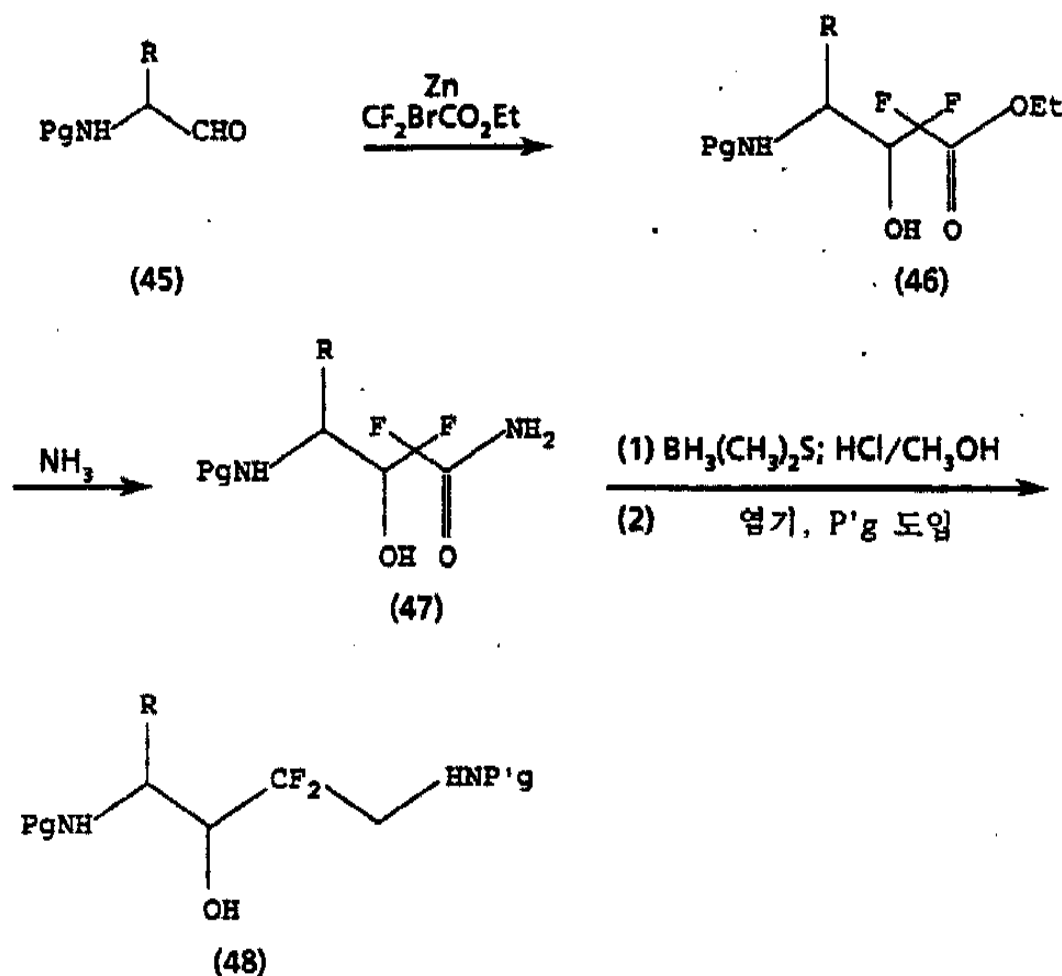
<200>

반응식 d에서, 케톤(43)을 전술된 조건하에 탈보호시킨다. 탈보호된 케톤(43)을 반응식 K에 전술된 방법을 사용하여 펩타이드 결합을 통해 인접한 적절히 보호된 아미노산의 결합, 또는 단편의 축합, 또는 두 방법의 조합에 의해 신장시켜 신장된 케톤(43)을 수득한다.

<201>

X가 $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NHCOR}_1$ 인 일반식 (1A)의 화합물을 제조하기 위해, 하기 반응식을 사용할 수 있다.

반응식 L



<203>

반응식 L의 단계를 실행시키는데 알데하이드(45)(여기서, 보호 그룹은 바람직하게는 Pg가 벤질옥시카보닐(Cbz)인 카바메이트이다)로 출발하는 것이 바람직하다. 이렇게 보호된 알데하이드를 아연의 존재 하에 브로모디플루오로아세트산의 에스테르, 바람직하게는 에틸 에스테르로 축합 반응을 수행한다.

<204>

바람직하게는, 반응을 무수 비양성자성 용매(예: 테트라하이드로푸란, 에테르, 디메톡시에탄 등)에서 질소 대기하에 수행한다. 반응 혼합물을 환류 조건, 바람직하게는 약 60°C 로 약 1 내지 12시간 동안 부드럽게 가열한다. 에스테르(46)은 무수 조건, 바람직하게는 무수 디에틸 에테르와 같은 용매를 사용하여 액체 암모니아와 함께 처리하여 1급 아마이드(47)로 전환시킨다. 아마이드화는 -78°C 에서 개시하고, 암모니아로 포화시킨 다음, 이어서 반응 혼합물을 실온까지 서서히 상승시킨다. 이렇게 생성된 아마이드를 화학적으로 환원시켜 유리 아민을 제조한다. 이러한 화학적 환원은 질소 대기하에 무수 비양성자성 용매(예: THF)에서 환류 조건하에 디보란, 바람직하게는 디보란/디메틸 설파이드 복합물로 아마이드를 반응시켜 용이하게 수행한다. 환원은 목적하는 아민을 산(예: HCl) 염의 형태로 생성시키며, 이것은 pH의 조절에 의해 아민을 보호하기 위한 표준 반응 조건(예: 실온에서의 $(\text{Boc})_2\text{O}$, THF)을 사용하여, 예를 들어 P'g가 t-부톡시 카보닐인 N-보호 그룹으로 적절히 보호시킬 수 있는 유리 아민을 생성시킨다. 또한, 유리 아

민을 지정된 반응 조건을 수행하여 디플루오로메틸렌 잔기의 P' 상에 목적하는 α -아미노산 또는 펩타이드 잔기를 만들 수 있다.

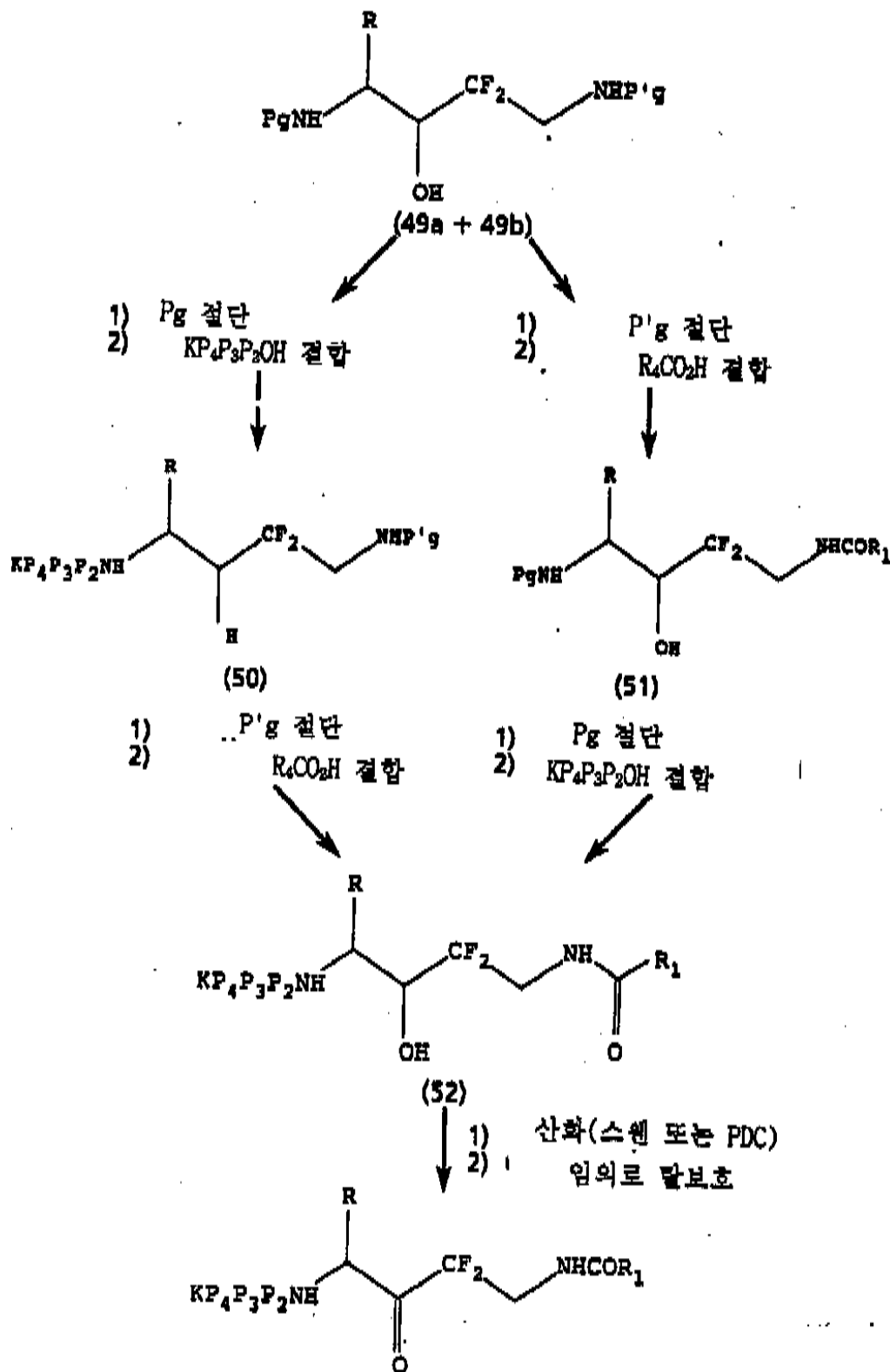
<205>

일반식(48)의 중간체 생성물을 수득하는 경우, 표준 α -아미노산 또는 펩타이드 결합 방법을 수행하여 일반식(1A)의 개개 화합물을 제조할 수 있다. 실제로 있어서는 디플루오로메틸렌 잔기의 P' 상의 결합을 수행하는 것이 더욱 편리하다.

<206>

X가 $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NHCOR}_1$ 인 일반식(1A)의 화합물의 경우, 하기 반응식 M을 사용해야 한다.

반응식 M



<208>

산화 단계는 숙지된 스웬 산화 방법을 통해, 또는 피리디늄 디크로메이트 또는 크롬 무수 피리딘 착물을 사용하는 변형된 존(Jones) 반응, 또는 1,1,1-트리아세톡시-2,1-벤즈옥시올(데스-마틴(Dess-

Martin)시약)을 사용하여 수행할 수 있다.

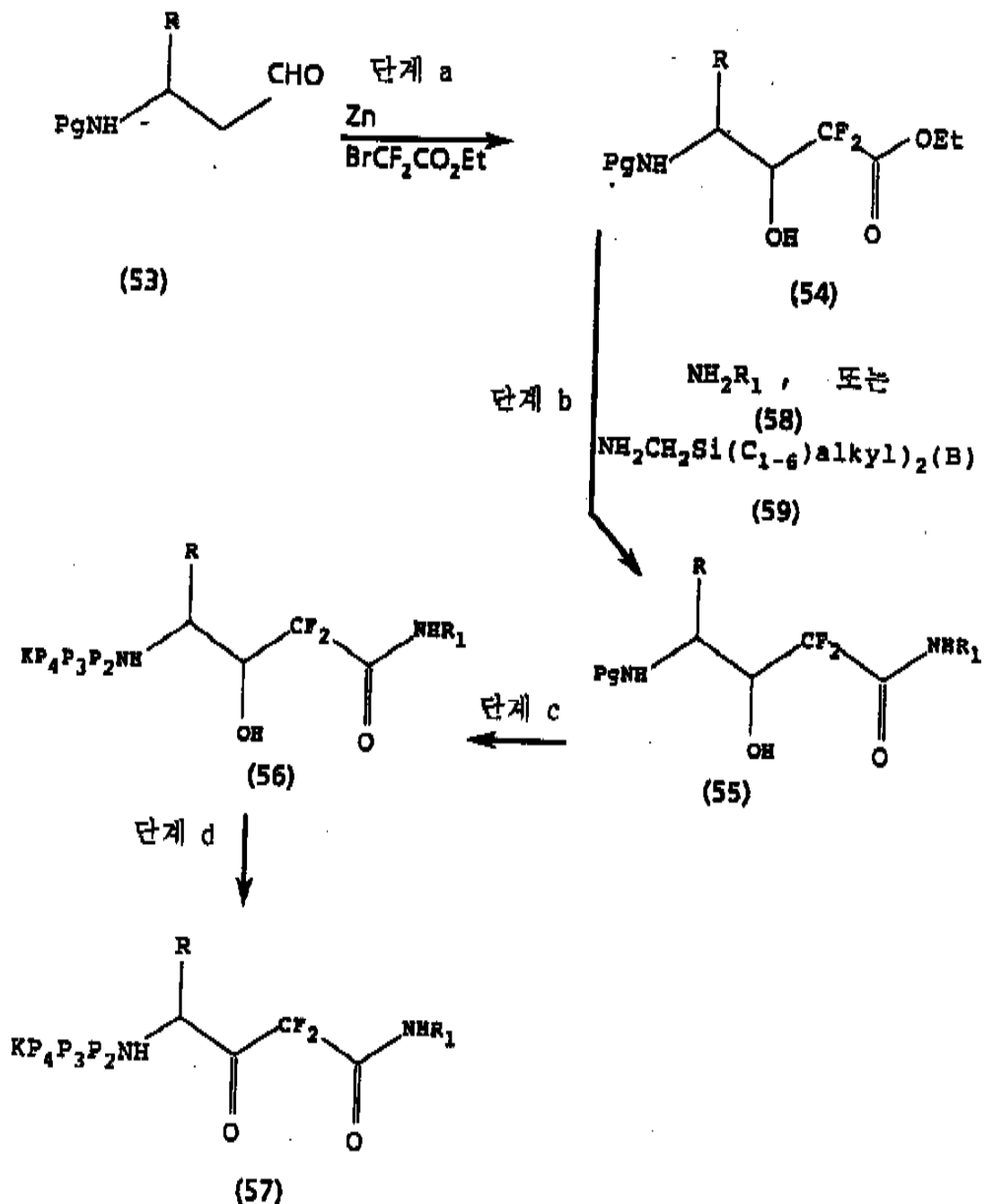
<209>

X가 $\text{CHFCH}_2\text{NHCOR}_1$ 인 일반식 (IA)의 화합물의 경우, 반응식 L을 사용할 수 있으며, 제1 단계는 아연의 존재하에 알데하이드(45) 및 브로모플루오로아세트산의 에스테르, 바람직하게는 에틸 에스테르 사이의 축합 반응이다. 바람직하게는, 반응은 무수 비양성자성 용매(THF, 에테르, 디메톡시에탄)에서 질소하에 수행한다. 조건은 반응식 L에 기술된 바와 같다.

<210>

X가 $\text{CF}_2(\text{C}=\text{O})\text{W}$ (여기서, W는 $\text{NHCH}_2\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{알킬})_2$ (B) 또는 NHR_1)인 일반식 (IA)의 화합물을 제조하기 위해, 반응식 N을 사용할 수 있다.

반응식 N



<212>

단계 a는 반응식 L의 단계 a와 유사하며, 본 발명의 모든 축쇄에 적용할 수 있다. 반응식 N에서 에스테르(54)를 무수조건, 바람직하게는 THF와 같은 용매를 사용하여 상응하는 1급 아민(58) 또는 (59)로 처리하여 2급 아마이드(55)로 전환시킨다. 아마이드화는 0°C 내지 실온에서 개시하며, 반응 혼합물은 반응을 완결시키는 동안 환류 온도로 가열할 수도 있다.

<213>

단계 c에서, 이렇게 형성된 아마이드(55)를 반응식 F의 단계 b에 기술된 조건과 유사한 조건하에 탈보호시킨다. 탈보호된 아마이드를 반응식 A에 전술된 방법을 사용하는 펩타이드 결합에 의한 인접한 적절한 보호된 아민의 결합, 또는 단편의 축합, 또는 두 방법의 조합에 의해 신장시켜 신장된 펩타이드(56)를

수득한다.

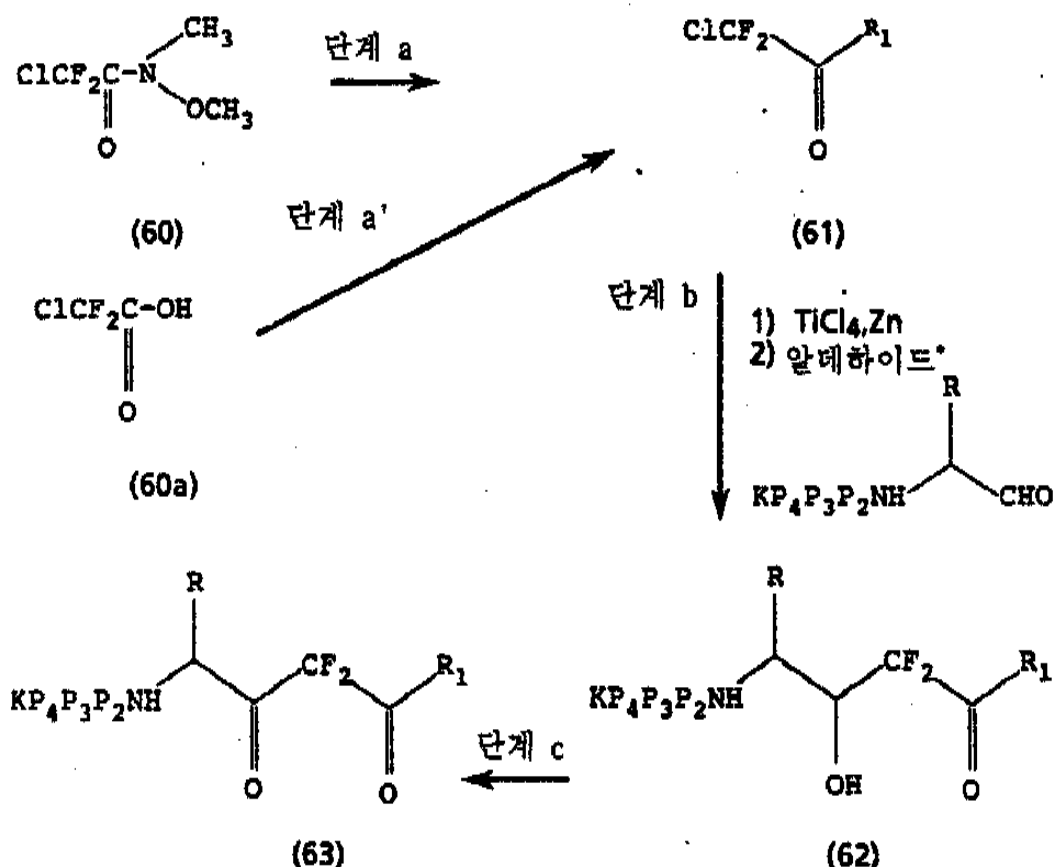
<214>

단계 d에서, 알콜(56)의 알콜 작용기를 당해 기술 분야의 숙련가에게 숙지되고 자명한 기술 및 방법, 예를 들어 옥살릴 클로라이드 및 디메틸설폭사이드를 사용하는 스웬 산화 방법에 의해 산화시켜 일반식(58)의 화합물을 수득한다.

<215>

X가 $\text{CF}_2\text{C}(=\text{O})\text{W}$ (여기서, W는 R_1 이다)인 일반식(1A)의 화합물의 경우, 하기 반응식을 사용할 수 있다.

반응식 0



* 전술된 알데하이드

<217>

단계 a에서, 클로로디플루오로메틸 케톤(61)은 불활성 용매에서 무수조건(예: THF)하에 저온(바람직하게는 0°C)에서 클로로디플루오로디메틸하이드록사메이트(60)에 유형 MR_1 의 유기 금속성 유도체(R_1 할로게노로부터 유도됨)를 가하여 제조하는 것이 바람직하다.

<218>

단계 a'에서, 클로로디플루오로메틸 케톤(61)은 불활성 용매에서 무수조건(예: THF)하에 저온(바람직하게는 -20°C)에서 클로로디플루오로아세트산(60a)에 유형 MR_1 의 유기 금속성 유도체(R_1 할로게노로부터 유도됨)를 가하여 제조하는 것이 바람직하다.

<219>

상술된 케톤(61)을 0°C 에서 질소하에 THF에서 아연, 티타늄 테트라클로라이드 및 목적하는 알데하이드*의 혼합물에 가한다.

<220>

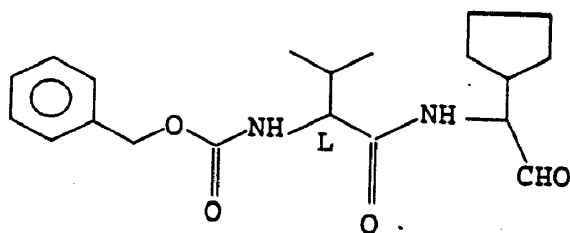
단계 c에서, 구조식(62)의 펩타이드 알콜의 알콜 작용기를 당해 기술 분야의 숙련가에게 숙지되고 자명한 기술 및 방법, 예를 들어 옥살릴 클로라이드 및 디메틸설폭사이드를 사용하는 스웬 산화 방법에 의해 산화시켜 일반식(63)의 화합물을 수득한다 [참조: D. Schirlin et al., Bioorg. and Medicinal Chem. Letters, 3 (1993), 253-258].

<221>

하기 실시예는 전형적인 합성 방법을 나타낸다. 이러한 실시예는 예시적인 것이며, 어떠한 면에서도 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본원에 사용된 바와 같이, 하기 용어의 의미는 다

음과 같다: "g"는 그램을 의미하고, "mmol"은 밀리몰을 의미하며, "ml"는 밀리리터를 의미하고, "bp"는 비점을 의미하며, "°C"는 섭씨 온도를 의미하고, "mm Hg"는 밀리미터 수은주를 의미하며, "μl"는 마이크로리터를 의미하고, "μg"는 마이크로그램을 의미하고, "μM"은 마이크로몰을 의미하며, "Z" 또는 "Cbz"는 카보벤질옥시를 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하며, "DCU"는 N,N-디클로로우레탄을 의미하고, "eq"는 당량을 의미하며, "Atg"는 그램 원자를 의미한다.

<222> 실시예 1



<224> 벤질옥시카보닐-L-발릴-사이클로펜틸 글리신알의 제조방법

<225> 단계 A: 벤질옥시카보닐-사이클로펜틸 글리신올

<226> 보란-디메틸설파이드 착물의 용액(디클로로메탄중의 1M, 2.4ml)을 무수 테트라하이드로푸란 3ml 중의 Cbz-사이클로펜틸글리신(0.336g, 1.2mmol)의 잘 교반된 용액에 질소 대기하에 적가한다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 물(1ml)을 주의깊게 가하고, 혼합물을 증발시킨다. 오일성 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 그 용액을 시트르산, 중탄산 나트륨 및 염수의 포화 용액으로 세척한다. 유기층을 황산 마그네슘상에서 건조하여 여과하고, 증발시켜 알콜 0.2g(60%)을 오일로서 수득한다. $R_f=0.25$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트: 석유 에테르 3:1).

<227> MS: $MH^+ = 264$

<228> 단계 B: 사이클로펜틸 글리신올

<229> 실시예 1, 단계 A의 알콜(0.74mmol) 및 이소프로판올 20ml중의 탄소상의 팔라듐 하이드록사이드 0.05g(펄만(Pearlman) 촉매, 10%)의 혼합물을 실온 및 대기압에서 16시간 동안 수소화시킨다. 촉매로부터 여과하고, 여액을 증발시켜 비보호된 아미노 알콜 0.076g(80%)을 수득한다.

<230> 단계 C: 벤질옥시카보닐-L-발릴-사이클로펜틸글리신올

<231> 디클로로메탄 5ml중의 사이클로펜틸글리신올(0.065g, 0.5mmol)의 용액을 무수 디클로로메탄 5ml 중의 벤질옥시카보닐-L-발릴-O-벤조트리아졸릴 에스테르의 용액[하이드록시-벤조트리아졸(0.077g, 0.5mmol), 디사이클로헥실 카보디이미드(0.103g, 0.5mmol) 및 N-메틸 모르폴린(0.101g, 1mmol)으로 Cbz-발린(0.13g, 0.5mmol)을 통상적으로 활성화시켜 제조함]에 가한다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반시키고, 여과한다. 여액을 증발시키고, 오일성 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 용액을 시트르산, 중탄산 나트륨 및 염수의 포화 용액으로 세척한다. 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 담황색 오일 0.13g을 수득하고, 이어서 실리카 겔상의 섬광 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르 1:1, $R_f=0.2$)를 수행한다. 수집된 생성물-함유 분획을 증발시켜 디펩타이드 알콜 0.13g(70%)을 오일로서 수득한다.

<232> MS : $MH^+ = 363$.

<233> 단계 D: 벤질옥시카보닐-L-발릴-사이클로펜틸 글리신알

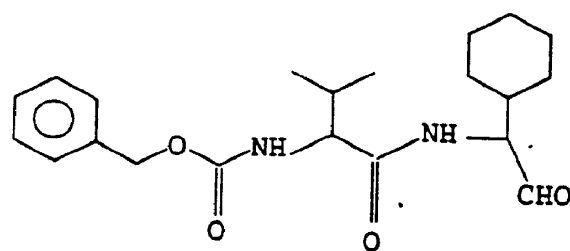
<234> 상기 디펩타이드 알콜(0.086g, 0.24mmol), 데스 마틴 퍼요오디난(0.2g, 0.48mmol) 및 무수 디클로로메탄 4ml의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이소프로판올(1ml)을 가하고, 용액을 증발 건조시킨다. 고체 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에테르 1:7, $R_f=0.3$)에 적용한다. 수집된 생성물-함유 분획을 증발시켜 표제 화합물 0.038g(47%)을 고체로서 수득한다.

<235> $C_{20}H_{28}O_4N_2 \cdot 0.25H_2O$ 에 대한 원소분석 :

<236> 계산치 : C, 65.90; H, 7.74; N, 7.68

<237> 실측치 : C, 66.04; H, 7.62; N, 7.66.

<238> 실시예 2



<240> 벤질옥시카보닐-L-발릴-사이클로헥실 글리신알의 제조 방법

<241> 단계 A: 2-사이클로헥실글리신올

<242> L-페닐글리신(0.96g, 7mmol), 목탄상의 5% 로듐 0.1g 및 아세트산 50ml의 혼합물을 실온에서 8바의 압력하에 48시간 동안 수소화시킨다. 촉매로부터 여과한 후, 용액을 증발 건조시켜(조용매로서 사염화탄소를 사용하여 수회 증발) 오일을 수득한다. 이 오일을 포화된 염산 기체-에테르 용액으로 처리하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물(0.126g, 100%)을 백색 고체로서 수득한다.

<243> 단계 B: 벤질옥시카보닐-L-발릴-사이클로헥실 글리신올

<244> 실시예 1, 단계 C에 기술된 결합 방법을 사용하여 실시예 2, 단계 A의 화합물, 및 벤질옥시카보닐-L-발린으로부터 수율 47%로 표제 화합물을 수득한다.

<245> $R_f=0.3$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트:헥산 에테르 4:6)

<246> $C_{21}H_{32}O_4N_2$ 에 대한 원소 분석 :

<247> 계산치 : C, 66.99; H, 6.57; N, 7.44

<248> 실측치 : C, 67.17; H, 6.76; N, 7.61.

<249> 단계 C: 벤질옥시카보닐-L-발릴-사이클로헥실 글리신알

<250> 실시예 1, 단계 D에 기술된 데스-마틴 산화 방법을 사용하여 실시예 2, 단계 B의 알콜로부터 수율 78%로 표제 알데하이드를 수득한다.

<251> $R_f=0.5$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트:헥산 에테르 2:3)

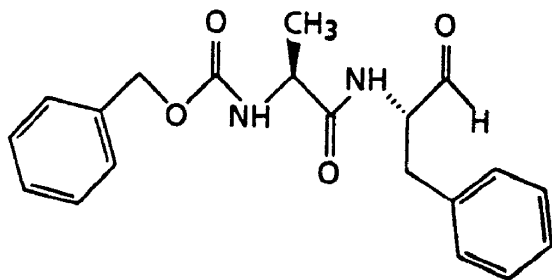
<252> MS: $MH^+=375$

<253> $C_{21}H_{30}N_2O_4 \cdot 0.25H_2O$ 에 대한 원소분석:

<254> 계산치 : C, 66.55; H, 6.11; N, 7.39

<255> 실측치 : C, 66.35; H, 6.12; H, 7.56.

<256> 실시예 3

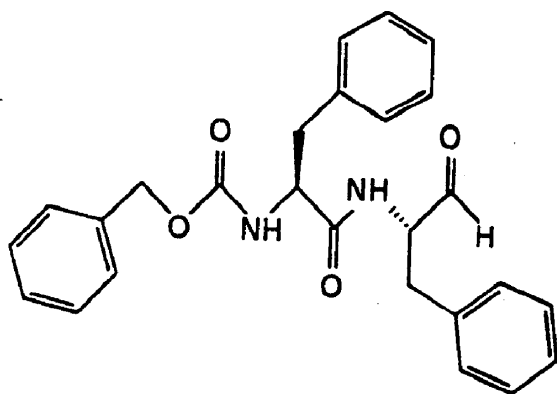


<258> CBz-L-Ala-L-Phe-H의 제조 방법

<259> 메틸렌 클로라이드(10ml) 중에 CBz-Ala-Phe-OH(0.5g, 1.4mmol)을 용해시킨다. N,N'-디이소프로필 에틸아민(DIEA, 0.23ml)를 가하고, 용액을 0°C로 냉각시킨다. 그 반응물에 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐) 포스핀 클로라이드(BOP-Cl, 0.34g), N,O-디메틸하이드록시아민 · HCl(0.15g, 1.5mmol) 및 DIEA(0.46ml)를 가한다. 2시간 동안 교반시키고, 이어서 물 중에 유동시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조한 다음, 여과 및 진공하에 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산, 실리카 겔)로 정제하여 하이드록사메이트(0.23g)을 수득한다.

<260> 상기 제조된 하이드록사메이트(16g)을 디에틸 에테르(10ml)중에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시킨다. 수소화 알루미늄 리튬(0.20g)을 가하여 반응물을 -2°C에서 25분 동안 교반시킨다. 이어서, 10% 황산 수소 칼륨 수용액을 적가하여 반응을 종결시키고, 물(100ml)중에 유동시킨다. 수성 상을 디에틸 에테르(3 × 50ml)로 추출한다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산 나트륨상에서 건조하여, 여과 및 진공하에 농축시킨다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/ 헥산, 실리카 겔)로 정제하여 표제 화합물(0.05g)을 수득한다.

<261> 실시예 4

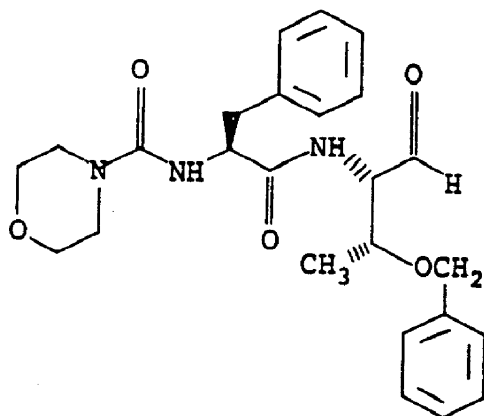


<263> CBz-L-Phe-L-Phe-H의 제조 방법

<264> 메틸렌 클로라이드(22ml)중에 CBz-Phe-Phe-OH(2.14g, 4.8mmol, Bachem Bioscience사에서 구입) 및 N-메틸모르폴린(1.6ml, 14.4mmol)을 용해시킨다. 용액을 -22℃로 냉각시키고, 이소부틸 클로로포르메이트(0.62ml, 4.8mmol)을 가한다. 반응물을 30분 동안 교반시키고, N,O-디메틸하이드록실아민 · HCl(0.6g, 6.2mmol)을 가한다. 반응물을 45분 동안 -22℃에서 교반시키고, 이어서 실온으로 승온시켜 밤새 교반시킨다. 반응물을 묽은 수성 염산중에 유동시키고, 수성 상을 디에틸 에테르(2 × 200ml)로 추출한다. 유기 추출물을 합하고, 포화된 중탄산 나트륨, 포화된 염화 나트륨으로 세척하여 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 진공하에 농축하여 하이드록사메이트(1.81g)를 수득한다.

<265> 상기 제조된 하이드록사메이트(1.0g, 2.0mmol)을 THF(60ml)중에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각시킨다. 수소화 알루미늄 리튬(0.21g, 5.5mmol)을 가하고, 반응물을 40분 동안 교반시킨다. 이어서, 10% 수성 황산 수소 칼륨(약 3ml)을 적가하여 반응을 종결시킨다. 반응 혼합물을 물(300ml)중에 유동시킨다. 수성 상을 디에틸 에테르(2 × 200ml)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산 나트륨상에서 건조하여, 여과 및 진공하에 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물(0.25g)을 수득한다.

<266> 실시예 5



<268> N-(N-모르폴리카보닐)-L-페닐알라닐-L-(O-벤질)트레오닐 아미드의 제조 방법

<269> 메틸렌 클로라이드(65ml)중에 Boc-Thr(Bn)-OH(5.00g, 16.3mmol, Bachem Bioscience사에서 구입)를 용해시킨다. 이어서, 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(2.20g, 16.3mmol), N,O-디메틸하이드록실아민 · HCl(1.59g, 16.3mmol), N-메틸모르폴린(1.79ml, 16.3mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 · HCl(3.10g, 16.3mmol)을 연속하여 가한다. 반응물을 1시간 동안 질소 대기하에 교반시킨다. 이어서, 반응물을 10% 수성 염산(200ml)으로 희석하고, 메틸렌 클로라이드(135ml)로 추출한다. 분리된 유기 층을 10% 수성 염산(100ml), 포화된 중탄산 나트륨(100ml), 포화된 염화 나트륨(100ml)으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조한 다음, 여과 및 진공하에 농축하여 목적하는 하이드록사메이트(4.83g)을 투명한 무색 오일로서 수득한다.

<270> 상기 제조된 하이드록사메이트(4.80g, 13.6mmol)을 에틸 아세레이트(270ml)중에 용해시키고, 용액을 질소 대기하에 0℃까지 냉각시킨다. 50분동안 용액에 염화 수소(기체)를 버블링시킨다. 이어서, 실온으로 승온시킨 용액에 질소를 버블링시킨다. 진공하에 농축시키고, 헥산(100ml)을 가한 다음, 진공하에 다시 농축하여 아미드의 HCl 염(3.64g)을 백색 발포체로서 수득한다.

<271> 메틸렌 클로라이드(48ml)중에 Boc-Phe-OH(3.22g, 12.12mmol)을 용해시킨다. 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(1.64g, 12.12mmol), 상기 제조된 하이드록사메이트의 HCl 염(3.50g, 12.12mmol), N-메틸모르폴린(1.23ml, 12.12mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 · HCl(2.23g, 12.12mmol)을 연속적으로 가하여 반응물을 밤새 실온에서 질소 대기하에 교반시킨다. 이어서, 반응물을 메틸렌 클로라이드(100ml)로 희석하고 10% 수성 염산(150ml)을 가한다. 층을 분리하고, 유기 층을 10% 수성 염산(2 × 75ml), 포화된 중탄산 나트륨(2 × 75ml), 포화된 염화 나트륨(75ml)으로 세척하고 무수 황산 마그네슘상에서 건조한 다음, 여과 및 진공하에 농축하여 결합된 아미드(5.19g)를 백색 발포체로서 수득한다.

<272>

상기 제조된 결합된 아미드(5.00g, 10.01mmol)을 에틸 아세테이트(200ml)중에 용해시키고, 용액을 질소 대기하에 0℃로 냉각시킨다. 용액에 1시간 동안 염화 수소(기체)를 버블링시킨다. 이어서, 실온까지 승온시키면서 용액에 질소를 버블링시킨다. 진공하에 농축시키고, 헥산(100ml)을 가하여 진공하에 다시 농축시킨다. 잔사를 수산화 칼륨상에서 건조하여 결합된 아미드의 HCl 염 (정량 수율)을 수득한다.

<273>

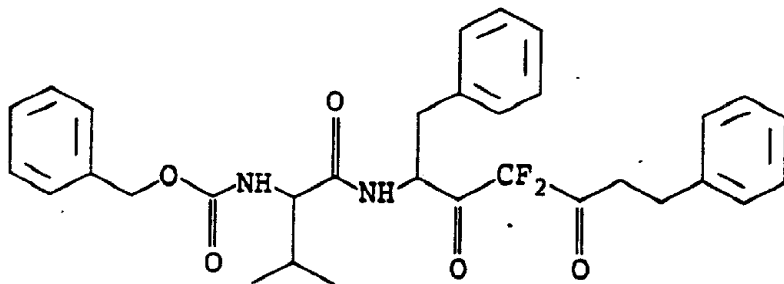
상기 제조된 결합된 아미드의 HCl 염(0.750g, 1.72mmol)을 메틸렌 클로라이드(34ml)중에 용해시킨다. 모르폴린 클로라이드(0.399ml, 3.44mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.389g, 3.44mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 질소 대기하에 약 2시간 동안 교반시킨다. 진공하에 반응물을 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(80% 에틸 아세테이트/아세톤, 실리카 겔)로 정제하여 모르폴린 카복사아미드(0.430g)을 백색 발포체로서 수득한다.

<274>

상기 제조된 모르폴린 카복사아미드(0.4g, 0.780mmol)을 THF(7.8ml)에 용해시키고, 질소 대기하에 0℃로 냉각시킨다. 수소화 알루미늄 리튬(36.9g, 0.975mmol)을 가하고 반응물을 1시간 동안 0℃에서 교반시킨다. 10% 수성 황산 수소 칼륨을 가하여 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트(20ml) 및 10% 수성 염산(20ml)을 가한다. 층을 분리하고, 유기 층을 10% 수성 염산(2 × 15ml), 포화된 중탄산 나트륨(15ml) 및 포화된 염화 나트륨(15ml)으로 세척하여 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과 및 진공하에 농축하여 표제 화합물(0.264g)을 백색 발포체로서 수득한다.

<275>

실시예 6



<277>

2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-4,4-디플루오로-1,7-디페닐-3,5-디옥소헥탄의 제조 방법

<278>

단계 A: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-L-페닐알라닌, N,O-디메틸 하이드록사메이트

<279>

메틸렌 클로라이드(12ml)중의 CBz(L)-Val-Phe-OH(0.220g, 0.55mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.93g, 0.61mmol)의 용액에 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(0.920g, 4.5mmol)을 가한다. 0℃에서 1시간 동안 교반시킨다. N,O-디메틸하이드록실아민 · HCl(0.59g, 0.61mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.61g, 0.61mmol)을 반응물에 가하고, 25℃에서 12시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 여과하고, 메틸렌 클로라이드로 세척한 다음, 여액을 진공하에 농축하여 조아미드를 오일로서 수득한다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 2:8 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.250g)을 수득한다.

<280>

단계 B: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-L-페닐알라닌알

<281>

디에틸 에테르(10ml)중의 수소화 알루미늄 리튬(0.19g, 0.49mmol)의 용액에 상기 제조된 하이드록사메이트(0.220g, 5mmol)을 0℃에서 불활성 대기하에 가한다. 30분 동안 교반시키고, 반응물을 실온까지 승온시켜 1시간 동안 교반시킨다. 상을 분리하고, 유기 상을 포화된 중탄산 나트륨(10ml), 포화된 염화 나트륨으로 세척하여 황산 마그네슘상에서 건조하고, 여과 및 진공하에 농축하여 표제 화합물 CBz(L)-Val-Phe-H(0.179g)을 수득하고, 추가의 정제 없이 사용한다.

<282>

단계 C: 2-(N-벤질옥시카보닐발릴)아미노-4,4-디플루오로-1,7-디페닐-3-하이드록시-5-옥소헥탄

<283>

무수 THF(3ml)중의 활성화된 아연(0.196g, 3mAtg)의 현탁액에 사염화티탄(0.019g, 0.1당량)을 0℃에서 질소하에 가한다. 30분 동안 교반시키고, 무수 THF(4ml)중에 CBz(L)-Val-Phe-H(0.42g, 1.1mmol), 1-클로로-1,1-디플루오로-2-옥소-4-페닐부탄(0.218g, 1.0mmol)을 가한다. 반응물을 실온까지 승온하여 12시간 동안 교반시킨다. 염화 암모늄(2ml)의 포화 용액을 가한다. 디에틸 에테르(2ml)로 2회 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하여 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 유기 상을 진공하에 농축시킨다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피 (실리카 겔, 3:7 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 알콜(0.381g)을 수득한다.

<284>

단계 D: 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-4,4-디플루오로-1,7-디페닐-3,5-디옥소헥탄

<285>

무수 메틸렌 클로라이드(2ml)중의 옥살릴 클로라이드(0.269g, 2.13mmol)의 용액에 디메틸설폭사이드(0.331g, 4.26mmol)를 -55℃에서 질소하에 가한다. 10분 동안 -55℃에서 교반시키고, 무수 메틸렌 클로라이드(2ml) 중의 상기 제조된 알콜(0.3g, 0.53mmol)을 가한다. 반응물을 2시간 동안 이 온도에서 교반시키고, -20℃까지 반응물을 승온시킨다. 트리에틸아민(0.321g, 1.68mmol)을 가하고, 반응물을 실온까지 승온시킨다. 혼합물을 추가의 몇 분 동안 교반시킨다. 이어서, 에틸 아세테이트(10ml)로 희석한다. 유기 상을 염산(3 × 3ml, 0.1N) 및 포화된 수성 염화 암모늄으로 세척한다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과 및 진공하에 농축하여 조 화합물(0.22g)을 수득한다. 조 물질을 결정화에 의해 정제하여 표제 화합물(0.102g)을 수득한다.

<286>

원소 분석:

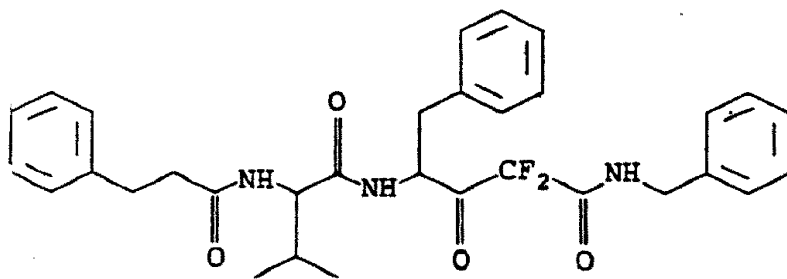
<287>

계산치 : C, 67.95; H, 6.24; N, 4.95

<288>

실측치 : C, 66.99; H, 6.15; N, 5.30.

<289> 실시예 7



<291> 4-(N-페닐프로피오닐-L-발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질펜탄아미드의 제조 방법

<292> 단계 A: N-벤질옥실카보닐-페닐알라닌알

<293> 알데하이드 CBz(L)-Phe-H(4.19g)를 실시예 6(단계 A 및 B)에 기술된 방법에 따라 CBz(L)-Phe-OH(15.00g, 50mmol)을 환원시켜 제조한다.

<294> 단계 B: 4-벤질옥시카보닐 아미노-2,2-디플루오로-하이드록시-5-페닐펜타노산, 에틸 에스테르

<295> 무수 THF(10ml)중의 활성화된 아연 울(2.0g, 31mAtg)의 환류 현탁액에 무수 THF(40ml)중의 CBz(L)-Phe-H(4.19g, 14.8mmol) 및 에틸브로모디플루오로 아세테이트(6.30g, 31mmol)를 가하여 혼합물의 부드러운 환류를 유지한다. 용액을 12시간 동안 실온에서 교반시킨다. 혼합물에 에틸 아세테이트(100ml), 염수(20ml), 황산 수소칼륨(20ml)을 가한다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 60ml)로 추출하고, 황산 마그네슘상에서 건조하여 진공하에 농축시킨다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 3:7 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(3.70g)을 수득한다.

<296> 단계 C: 4-벤질옥시카보닐아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-벤질펜탄아미드

<297> THF(10ml)중의 에틸 에스테르(1.42g, 3.5mmol)의 용액에 THF(10ml)중의 벤질아민(1.93g, 18mmol)의 용액을 가한다. 12시간 동안 교반시킨다. 에틸 아세테이트(100ml)을 가하고, 0.1N 수성 염산(2 × 100ml) 및 물(100ml)과 염수(100ml)로 세척한다. 이어서, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 조물질을 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 2:8 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.16g)을 수득한다.

<298> 단계 D: 4-아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드

<299> 무수 에탄올(75ml)중의 탄소상의 10% 팔라듐(0.28g)의 현탁액에 상기 제조된 아미드(0.81g, 1.70mmol)를 가한다. 12시간 동안 수소의 대기압하에 교반시킨다. 촉매를 여과하고, 에탄올로 세척한 다음, 진공하에 농축하여 표제 탈보호된 표제 아민(0.5g)을 수득한다.

<300> 단계 E: 4-(N-페닐프로피오닐-L-발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-벤질펜탄아미드

<301> 무수 아세트니트릴(15ml)중의 하이드로신나모일-VaI-OH(3-페닐프로피오닐-VaI-OH)(0.199g, 0.80mmol)의 용액에 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(0.165g, 0.80mmol)을 가한다. 0°C에서 1시간 동안 교반시킨다. 반응물에 상기 제조된 아민(0.210g, 0.80mmol)을 가하고, 25°C에서 12시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 여과하여 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에 여액을 농축하여 조 아미드를 오일로서 수득한다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 2:8 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.16g)을 수득한다.

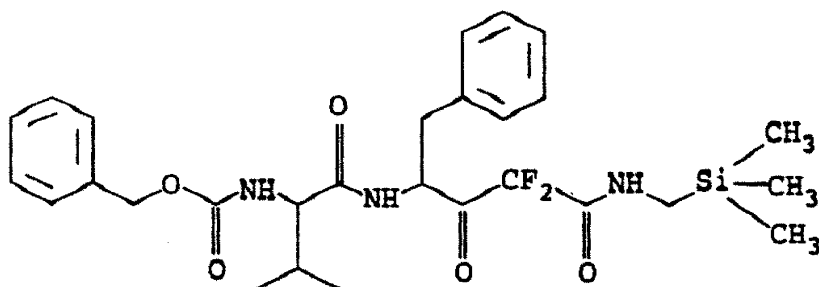
<302> 단계 F: 4-(N-페닐프로피오닐-L-발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질펜탄아미드

<303> 메틸렌 클로라이드중의 데스-마틴 시약(0.318g, 0.75mmol)의 현탁액에 메틸렌 클로라이드(10ml) 및 t-부틸 알콜(0.055g, 0.75mmol)중의 상기 제조된 알콜(0.145g, 0.25mmol)을 가한다. 12시간 동안 실온에서 교반시키고, 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 3:7 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.063g)을 수득한다. C₃₂H₃₅N₃O₄F₂에 대한 원소분석:

<304> 계산치 : C, 68.19; H, 6.26; N, 7.45

<305> 실측치 : C, 67.90; H, 6.30; N, 7.33.

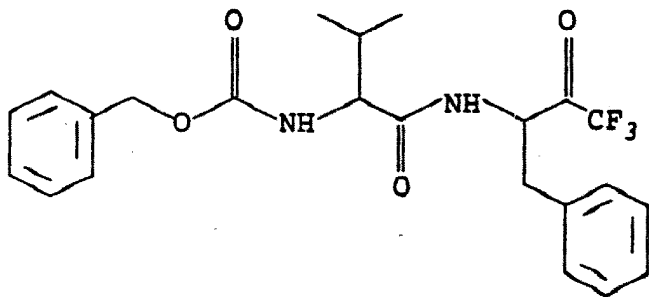
<306> 실시예 8



<308> 4-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-4-페닐-N-(트리메틸실릴)펜탄아미드의 제조 방법

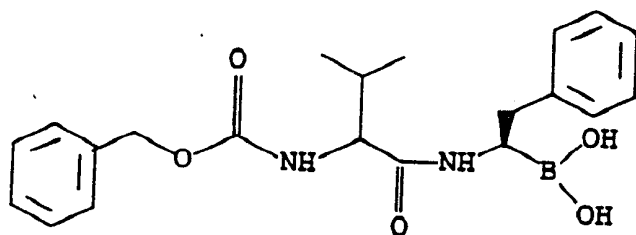
조 방법

- <309> 실시예 7의 단계 B에 도시된 바와 같이 4-벤질옥시카보닐아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐펜탄산, 에틸 에스테르를 제조한다.
- <310> 단계 A: 4-벤질옥시카보닐아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-트리메틸실릴메틸펜탄아미드
- <311> THF(2.5ml)중의 트리메틸실릴메틸아민(0.81ml, 6.10mmol)에 상기 제조된 디플루오로 알콜(0.25g, 0.61mmol)을 가한다. 교반시키고, 12시간 동안 환류하에 가열한다. 이어서, 진공하에 농축시킨다. 황산 수소칼륨(5ml) 수용액으로 희석하고, 디에틸 에테르(3 × 5ml)로 추출한다. 이어서, 유기상을 물(2 × 15ml)로 추출한다. 황산 나트륨상에서 건조시킨다. 조 잔사를 석광 크로마토그래피(실리카 겔, 25:75 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.212g)을 수득한다.
- <312> 단계 B: 4-아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-(트리메틸실릴메틸)펜탄아미드
- <313> 무수 에탄올(10ml)중의 탄소상의 10% 팔라듐(0.10g)의 현탁액에 상기 제조된 아미드(0.10g, 0.22mmol)를 가한다. 12시간 동안 수소 대기압하에 교반시킨다. 촉매를 여과하여 에탄올로 세척하고, 진공하에 농축하여 탈보호된 표제 아민(0.71g)을 수득한다.
- <314> 단계 C: 4-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-(트리메틸실릴메틸)펜탄아미드
- <315> 디메틸포름아미드(10ml)중의 CBz(L)-Val-OH(0.055g, 0.22mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.03g, 0.22mmol)의 용액에 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(0.045g, 0.22mmol)을 가한다. 0℃에서 30분 동안 교반시킨다. 반응물에 상기 제조된 아민(0.073g, 0.22mmol)을 가하고, 25℃에서 12시간 동안 교반시킨다. 물 및 염수를 가한다. 에틸 아세테이트로 추출하여 물로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조하여 농축시킨다. 아세토니트릴(5ml)로 희석하고, DCU를 침전시킨다. 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 조 아미드를 수득한다. 조 잔사를 석광 크로마토그래피(실리카 겔, 35:65 에틸 아세테이트:석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(0.40g)을 수득한다.
- <316> 단계 D: 4-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-(트리메틸실릴메틸)펜탄아미드
- <317> 메틸렌 클로라이드(1ml)중의 옥살릴 클로라이드(0.02ml, 0.22mmol)의 용액에 부수 메틸렌 클로라이드(1ml)중의 디메틸설폭사이드(0.031g, 0.44mmol)를 -60℃에서 가한다. 5분 동안 -60℃에서 교반시키고, 메틸렌 클로라이드(2ml)중의 상기 제조된 알콜(0.041g, 0.07mmol)을 가한다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반시킨다. 트리메틸아민(0.09ml, 0.65mmol)을 가하고, 반응물을 실온까지 승온시킨다. 반응물을 추가의 몇 분 동안 교반시킨다. 메틸렌 클로라이드(10ml)로 희석한다. 이어서, 유기 상을 황산 수소칼륨(3 × 10ml, 1N) 및 물(2 × 10ml)로 세척한다. 유기 상을 황산 나트륨상에서 건조하고, 여과 및 진공하에 농축하여 조 화합물을 수득한다. 조 잔사를 석광 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르 25:75, R_f: 0.2)로 정제하여 표제 화합물(0.015g)을 수득한다.
- <318> C₃₁H₃₃N₃O₅F₃, 0.25H₂O에 대한 원소분석:
- <319> 계산치 : C, 58.93; H, 6.71; N, 7.36
- <320> 실측치 : C, 58.74; H, 6.72; M, 7.16.
- <321> 실시예 9

3-(벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-1,1,1-트리플루오로-2-옥소-4-페닐부탄의 제조 방법

- <324> 실시예 6에 기술된 결합반응에 의해 CBz(L)-Val-OH(0.128g, 0.5mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-3-아미노-4-페닐-2-부탄올(0.112g, 0.5mmol)[J. Med. Chem. 1990, 33, 394-407]로부터 3-[벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-1,1,1-트리플루오로-2-하이드록시-4-페닐부탄을 제조한다.
- <325> 실시예 8에 기술된 옥살릴 클로라이드를 사용하여 상기 제조된 알콜(0.71g, 0.16mmol)을 산화시켜 표제 화합물(0.60g)을 수득한다.
- <326> C₂₃H₂₅F₂N₂O₄F₂, 0.5H₂O에 대한 원소분석:
- <327> 계산치 : C, 60.12; H, 5.70; N, 6.10
- <328> 실측치 : C, 60.08; H, 5.81; N, 5.89.

<329> 실시예 10



<331> 1-N-벤질옥시카보닐발릴아미노-2-페닐-에탄 붕산의 제조 방법

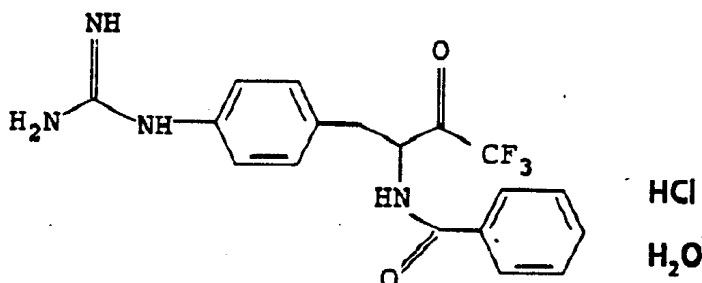
<332> 메탄올로 (+)피난디올-1-N,N-비스(트리메틸실릴)아미노-2-페닐에탄보로네이트[참조: J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 5241]을 0°C에서 탈실릴화시킨다. 진공하에 농축시키고, 디에틸 에테르로 세척하여 탈보호된 조 아미노보로네이트를 수득한다.

<333> 무수 THF중에서 상기 제조된 탈보호된 조 아미노보로네이트의 용액에 N-카보벤즈옥시발린 무수물을 가하여 결합된 화합물을 수득한다.

<334> 문헌[참조: J. Am. Chem. Soc. (1980), 102, 7590]에 기술된 삼염화 붕소를 사용하여 상기 제조된 결합된 화합물의 피난디올을 절단한다.

<335> 이온 교환 칼럼 또는 문헌[참조: Biochemistry (1987), 26, 7609]과 본원의 참조 문헌에 기술된 방법에 의해 표제 화합물을 정제한다.

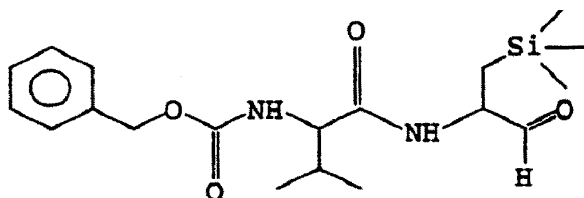
<336> 실시예 11



<338> N-[2-[4-(아미노이미노에틸)아미노]페닐]-1-트리플루오로아세틸에틸]벤즈아미드, 하이드로클로라이드 수화물의 제조 방법

<339> 이 화합물의 합성은 본원에 참조로서 인용된 문헌[참조: Liebigs Ann, Chem. 1990, 1-6]에 기술되어 있다.

<340> 실시예 12



<342> 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-3-트리메틸실릴프로판알의 제조 방법

<343> 단계 A: 2-벤질옥시카보닐아미노-3-트리메틸실릴-프로파노산, 메틸 에스테르

<344> 무수 THF(70ml)중의 N-벤질옥시카보닐 글리신 메틸 에스테르 5.58g(25mmol)의 용액을 무수 THF(100ml)중의 리튬 디이소프로필아민(8.76ml, 62.5mmol) 및 테트라메틸에틸렌 디아민(9.43ml, 62.5mmol)의 -78°C 용액에 질소하에 적가한다. 완전히 가한 후, 2시간 동안 -78°C에서, 이어서 15분 동안 -30°C에서 용액을 교반시킨 다음, -78°C로 냉각시킨다. 무수 헥사메틸포스포르아미드(39ml)중의 요오도메틸트리메틸실란 5.36g(25mmol)의 용액을 생성된 시럽 혼합물에 적가한다. 완전히 가한 후, 반응 혼합물을 -50°C까지 승온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 유지하여 가수분해 직전에 -78°C로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 물과 염화 암모늄을 가하여 종결시키고, 에테르로 희석한다. 유기 층을 1N 황산 수소칼륨으로 세척하여 물로 2회 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시킨다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔사(8.03g)를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/석유 에테르: 2/8)로 정제한다. 표제 화합물 4.30g을 수득한다(수율:56%)(무색 오일).

<345> R_f: 0.51(에틸 아세테이트/석유 에테르: 2/8).

<346> 단계 B: 2-아미노-트리메틸실릴프로파노산, 메틸 에스테르, 하이드로클로라이드

<347> 에탄올(30ml) 및 염화수소에서 포화시킨 무수 디에틸에테르(1.5ml)중의 실시예 12의 단계 A의 유도체(0.309g, 1mmol)의 용액을 실온에서 24시간 동안 수소 대기하에 목탄상의 10% 팔라듐(0.03g)의 존재 하에 교반시킨다. 수소 대기를 질소 대기로 교체하고, 촉매를 여과 제거한다. 진공하에 농축시킨 후, 표

제 화합물을 고체로서 수득하여 다음 단계에 그 자체로 사용한다.

<348> 단계 C: 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-3-트리메틸실릴프로파노산, 메틸 에스테르

<349> 메틸렌 클로라이드(20ml) 및 디메틸포름아미드(3ml)중의 N-벤질옥시-카보닐-L-발린(0.311g, 1.24mmol), 1-하이드록시베조트리아졸, 수화물(0.167g, 1.24mmol) 및 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(0.255g, 1.24mmol)의 0℃에서 교반시킨 용액에 실시예 12, 단계 B의 아민(0.262g, 1.24mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.136ml, 1.24mmol)을 연속하여 가한다. 냉욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 여과 제거하고, 여액을 진공하에 농축시킨다. 잔사(0.476g)를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트: 8/2; R_f : 0.14)로 정제하여 표제 화합물(0.316g, 2 단계에 대한 수율 77%)을 수득한다.

<350> 단계 D: 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-3-트리메틸실릴 프로판알

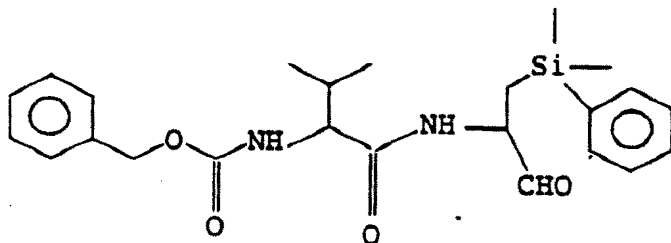
<351> 헥산(1.55ml)중의 1M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드의 용액을 무수 에테르(7.5ml) 및 무수 톨루엔(3.5ml)중의 실시예 12, 단계 C의 에스테르(0.316g, 0.77mmol)의 -78℃ 용액에 질소하에서 적가한다. 용액을 -78℃에서 45분 동안 교반시키고, 물중의 염화 암모늄의 포화 용액으로 서서히 가수분해시킨다. 수성 상을 에테르로 2회(2 × 20ml) 추출하고, 유기 상을 1N 황산 수소칼륨(10ml) 및 물(20ml)로 연속하여 세척한다. 합한 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 진공하에 제거하여 고체 잔사(0.260g)를 수득하고, 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트: 75/25, R_f : 0.25)로 정제하여 수율 53%로 표제 화합물(0.15g)을 수득한다. 디클로로메탄/펜탄으로부터 결정화하여 백색 승성의 고체 0.077g을 수득한다.

<352> $C_{19}H_{30}N_2O_4Si$ 에 대한 원소분석:

<353> 계산치 : C, 60.29; H, 7.99; N, 7.40

<354> 실측치 : C, 60.23; H, 8.10; N, 7.42.

<355> 실시예 13



<357> 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-3-페닐디메틸실릴-프로판알의 제조 방법

<358> 단계 A: 2-t-부톡시카보닐아미노-페닐디메틸실릴-프로파노산, 메틸 에스테르

<359> 실시예 12의 단계 A에 기술된 방법에 따라 표제 에스테르를 N-t-부톡시카보닐 글리신 메틸 에스테르 및 요오도메틸페닐디메틸실란(시판용 클로로메틸-페닐디메틸실란으로부터 수율 81%로 제조됨)으로부터 수율 28%로 제조한다.

<360> R_f : 0.23(실리카 겔, 에틸 아세테이트/석유 에테르: 1/9).

<361> 단계 B: 2-아미노-3-페닐디메틸실란-프로파노산, 메틸 에스테르

<362> 포름산(30ml)중의 실시예 13, 단계 A의 유도체(0.92g, 2.73mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 유지시킨다. 진공하에 포름산을 제거한 후, 잔사를 에틸 아세테이트(20ml)에 용해 시키고, 1M 탄산 나트륨(20ml)으로 추출하여 물로 2회 세척하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(20ml)로 1회 이상 추출한다. 합한 유기 층을 황산 나트륨상에서 건조시킨 후, 용매를 증발시키고, 표제 화합물(0.64g)을 수율 98%로 수득한다.

<363> 단계 C: 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-3-페닐-디메틸실릴-프로파노산, 메틸 에스테르

<364> 실시예 12, 단계 C에 제시된 결합 방법에 따라 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 대신에 1-에틸-3(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드, 하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 13, 단계 B의 아민 및 N-벤질옥시카보닐-L-발린으로부터 표제 화합물(수율 74%)을 수득한다.

<365> R_f : 0.19(실리카 겔, 에틸 아세테이트/석유 에테르: 2/8).

<366> 단계 D: 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-3-페닐디메틸실릴-프로판알

<367> 실시예 12, 단계 D에 기술된 환원 방법에 따라 실시예 13, 단계 C의 에스테르로부터 표제 알데하이드를 수율 33%로 수득한다.

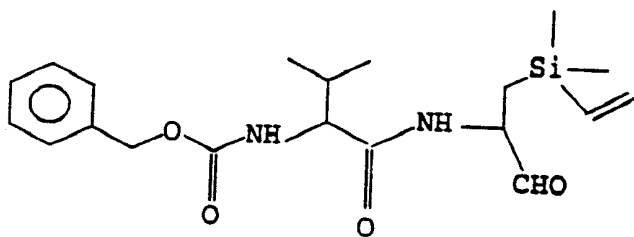
<368> R_f : 0.17(실리카 겔, 에틸 아세테이트/석유 에테르: 2/8)

<369> $C_{24}H_{32}N_2O_4Si$ 에 대한 원소분석:

<370> 계산치 : C, 65.42; H, 7.32; N, 6.36

<371> 실측치 : C, 65.33; H, 7.10; N, 6.26.

<372> 실시예 14



<374> 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)-아미노-3-비닐디메틸실릴-프로판알의 제조 방법

<375> 단계 A: 2-t-부톡시카보닐아미노-비닐디메틸실릴프로파노산, 메틸 에스테르

<376> 실시예 12, 단계 A에 제시된 방법에 따라 N-t-부톡시카보닐 글리신, 메틸 에스테르 및 요오도메틸비닐디메틸실란으로부터 표제 에스테르를 수율 51%로 제조한다.

<377> R_f : 0.35(실리카 겔, 에틸 아세테이트/석유 에테르: 1/9).

<378> 단계 B: 2-아미노-3-비닐디메틸실릴-프로파노산, 메틸 에스테르

<379> 실시예 13, 단계 B에 제시된 탈보호 방법에 따라 표제 아민을 실시예 14, 단계 A의 유도체로부터 정량 수율로 수득한다.

<380> 단계 C: 2-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)-아미노-3-비닐디메틸실릴 프로파노산, 메틸 에스테르

<381> 실시예 13, 단계 C에 기술된 결합 방법을 사용하여 실시예 14, 단계 B의 아민 및 N-벤질옥시카보닐-L-발린으로부터 표제 화합물을 수율 68%로 제조한다.

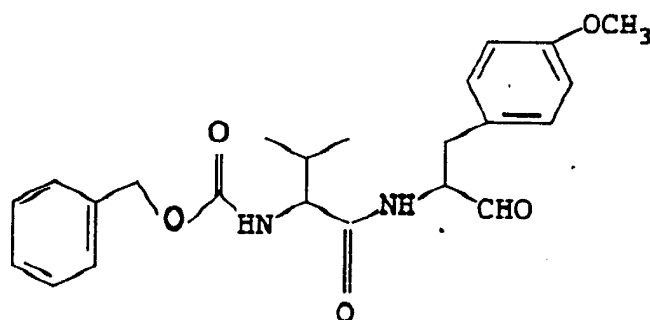
<382> R_f = 0.22(실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에스테르 2:8)

<383> MS: MH^+ =421, MNH_4^+ =438

<384> 단계 D: 3-(N-벤질옥시카보닐-발릴)-아미노-3-비닐디메틸실릴-프로판알

<385> 실시예 12, 단계 D에 제시된 환원 방법에 따라 표제 알데하이드를 실시예 14, 단계 C의 에스테르로부터 수득한다.

<386> 실시예 15



<388> N-벤질옥시카보닐-L-발릴-(O-메틸)-L-티로신알의 제조 방법

<389> 단계 A: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-O-메틸-L-티로신 벤질 에스테르

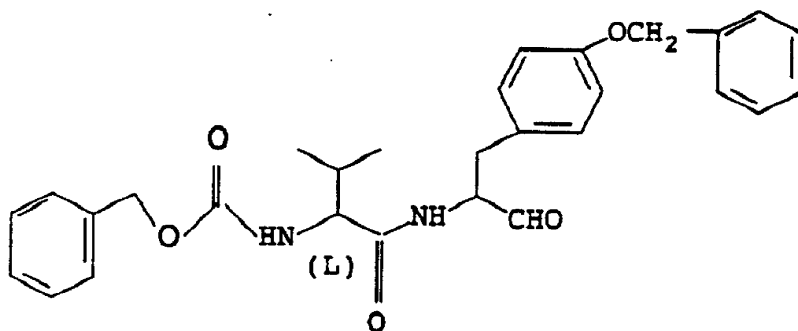
<390> 무수 디클로로메탄(15ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발린 무수물(0.339g, 0.7mmol)의 용액에 O-메틸-L-티로신, 벤질 에스테르, 톨루엔-4-설포네이트(0.330g, 0.7mmol) 및 N-메틸 모르폴린(0.081g, 0.8mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔: 2:8 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제화합물을 백색 고체로서 수득한다.

<391> 단계 B: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-(O-메틸)-L-티로신알

<392> 무수 톨루엔(5ml) 및 디에틸 에테르(5ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-O-메틸-L-티로신 벤질 에스테르(0.250g, 0.48mmol)의 -78℃ 용액에 헥산(1.6ml, 2mmol)중의 디이소부릴 알루미늄 하이드라이드의 1.2M 용액을 가한다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 타르트산 나트륨 칼륨(5ml)의 포화 용액으로 가수분해시킨다. 이어서, 온도를 실온까지 상승시킨다.

<393> 혼합물을 pH가 3이 될 때까지 황산 수소칼륨의 1M 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 3회(3 × 20ml) 추출한다. 유기 층을 무수 황산 마그네슘상에서 건조한다. 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 잔사를 수득하고, 성광 크로마토그래피(실리카 겔: 3:7 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

<394> 실시예 16



<396> N-벤질옥시카보닐-L-발릴-O-벤질-L-티로신의 제조 방법

<397> 단계 A: N-t-부톡시카보닐-O-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트

<398> 무수 메틸렌 클로라이드(250ml)중의 t-부톡시카보닐 아미노-O-(L)벤질 티로신(23g, 61.9mmol)의 0℃ 용액에 N,N-디사이클로헥실카보디이미드(12.75g, 61.9mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(9.47g, 61.9mmol)을 가한다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시키고, 이어서 N,O-디메틸하이드록실아민, HCl(6.04g, 61.9mmol) 및 N-메틸모르폴린(6.25g, 61.9mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반시킨다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시킨다. 조 혼합물을 성광 크로마토그래피(실리카 겔; 2:8 에틸 아세테이트:사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(22.60g, 수율 88%)을 백색 고체로서 수득한다.

<399> $R_f = 0.36$ (에틸 아세테이트/사이클로헥산).

<400> 단계 B: O-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트

<401> 트리플루오로아세트산(100ml)중의 N-t-부톡시카보닐-O-벤질 (L) 티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트(8.28g, 20mmol)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르(250ml)에 침지시키고, 탄산 나트륨의 포화 용액으로 3회(3 × 50ml) 세척한다. 유기층을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 표제 화합물(6.00g, 수율 90%)을 담황색 오일로서 수득하고, 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

<402> 단계 C: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-O-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트

<403> 무수 메틸렌 클로라이드(15ml)중의 Z-L 발린 무수물(8.47g, 17.5mmol)의 용액에 O-벤질-L-티로신, N,O-디메틸하이드록사메이트(5.50g, 17.5mmol)을 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 혼합물을 성광 크로마토그래피(실리카 겔; 2:7 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(8.90g, 수율 93%)을 백색 고체로서 수득한다.

<404> $R_f = 0.18$ (1:1 에틸 아세테이트/사이클로헥산).

<405> 단계 D: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-O-벤질-L-티로신알

<406> 무수 디에틸 에테르(150ml) 및 무수 THF(20ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-O-벤질-L-티로신, N,O-디메틸하이드록사메이트(8.90g, 16.2mmol)의 0℃ 용액에 수소화 알루미늄 리튬(0.67g, 17.7mmol)을 가한다. 그 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 1M 황산 수소칼륨(25ml)의 용액을 주의하여 가한다. 유기층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회(2 × 100ml) 추출한다. 이어서, 합한 유기층을 염산 3N 용액(30ml), 물(30ml) 및 염수(30ml)로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 에틸 아세테이트/펜탄에서 재결정화시켜 표제 화합물(5.40g, 수율 68%)을 수득한다.

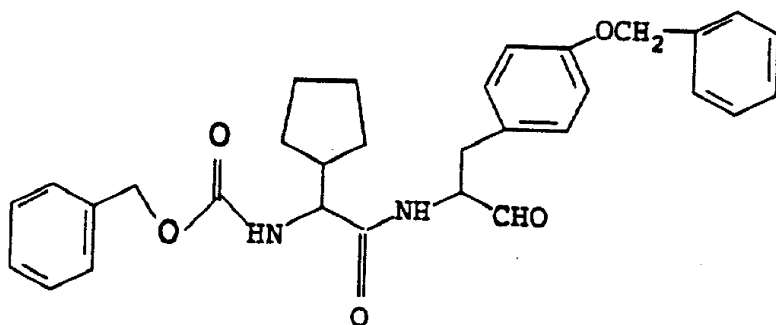
<407> $R_f = 0.33$ (에틸 아세테이트/사이클로헥산)

<408> 융점 : 160 내지 162℃

<409> $C_{29}H_{32}N_2O_5$ 에 대한 원소분석:

<410> 계산치 : C, 71.29; H, 6.60; N, 5.73

<411> 실측치 : C, 71.18; H, 6.94; N, 6.30.

<412> 실시예 17<414> N-벤질옥시카보닐-2-사이클로펜틸글리신-0-벤질-L-티로신알의 제조 방법<415> 단계 A: N-벤질옥시카보닐-2-사이클로펜틸글리신-0-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트

<416> 무수 아세트니트릴(20ml)중의 라세미체 N-벤질옥시카보닐-2-사이클로펜틸글리신(0.831g, 3mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린(0.323g, 3.2mmol)을 가한다. 혼합물을 -20℃로 질소하에 냉각시키고, 이소부틸 클로로포르메이트(0.410g, 3mmol)을 가한다. 10분 동안 -20℃에서 교반시킨 후, 무수 아세트니트릴(10ml)중의 0-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트(1.00g, 3.1mmol)를 가한다. 혼합물을 -20℃에서 질소하에 4시간 동안 교반시키고, 이어서 방배 실온으로 상승시킨다. 조 혼합물을 증발시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 3:7 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.60g, 수율 93%)을 백색 고체로서 수득한다.

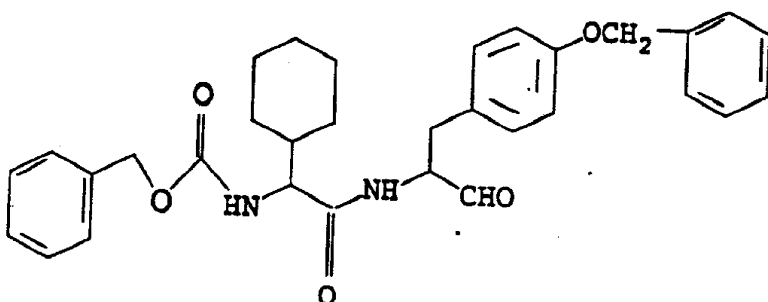
<417> $R_f = 0.26$ (에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1).<418> 단계 B: N-벤질옥시카보닐-2-사이클로펜틸글리신-0-벤질-L-티로신알

<419> 무수 디에틸 에테르(20ml) 및 무수 THF(20ml)중의 N-벤질옥시카보닐-2-사이클로펜틸글리신-0-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트 (1.60g, 2.8mmol)의 0℃ 용액에 수소화 알루미늄 리튬(0.121g, 3.2mmol)을 가한다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 1M 황산 수소칼륨 수용액(25ml)을 가한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회(3 × 50ml) 추출한다. 합한 유기 층을 3N 염산, 물 및 염수로 세척하고, 이어서 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고, 진공하에 용매를 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 재결정(에틸 아세테이트/펜탄)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.96g, 수율 67%)을 수득한다.

<420> $R_f = 0.34$ (에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1)<421> MS: $[MH]^+ = 515$ $[MNH_4]^+ = 532$ <422> $C_{31}H_{34}N_2O_5$ 에 대한 원소분석:

<423> 계산치 : C, 72.35; H, 6.66; N, 5.44

<424> 실측치 : C, 72.38; H, 6.64; N, 5.52.

<425> 실시예 18<427> N-벤질옥시카보닐-2-사이클로헥실글리신-0-벤질-L-티로신알의 제조 방법<428> 단계 A: N-벤질옥시카보닐-2-사이클로헥실글리신-0-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트

<429> 무수 아세트니트릴(25ml)중의 라세미체 N-벤질옥시카보닐-2-사이클로헥실글리신(0.873g, 3mmol)의 용액에 N-메틸모르폴린(0.323g, 3.2mmol)을 가한다. 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 이소부틸 클로로포르메이트(0.410g, 3mmol)을 가한다. 10분 동안 -20℃에서 질소하에 교반시킨 후, 무수 아세트니트릴(10ml)중의 0-벤질-L-티로신, N,O-디메틸 하이드록사메이트(1.00g, 3.1mmol)을 가한다. 혼합물을 -20℃에서 질소하에 4시간 동안 교반시키고, 이어서 온도를 실온까지 방배 상승시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 3:7 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(1.00g, 수율 57%)을 백색 고체로서 수득한다.

<430> 단계 B: N-벤질옥시카보닐-2-사이클로헥실글리신-0-벤질-L-티로신알

<431> 무수 디에틸 에테르(20ml) 및 무수 THF(20ml)중의 N-벤질옥시카보닐-2-사이클로헥실글리신-0-벤

질-L-티로신, N,0-디메틸 하이드록사메이트(0.96g, 1.6mmol)의 0℃ 용액에 수소화 알루미늄 리튬(0.068g, 1.8mmol)을 가한다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 1M 황산 수소칼륨(25ml)의 수용액을 가한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회(3 × 50ml) 추출한다. 합한 유기 층을 3N 염산, 물 및 염수로 세척하고, 이어서 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 재결정(AcOEt/펜탄)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.56g, 수율 67%)을 수득한다.

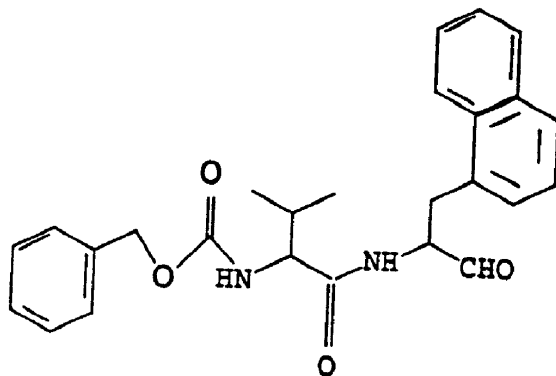
<432> MS: [MH]⁺=529 MS: [MH]⁺ = 546

<433> C₃₂H₃₆N₂O₅에 대한 원소분석:

<434> 계산치 : C, 72.71; H, 6.86; N, 5.30

<435> 실측치 : C, 72.43; H, 6.92; N, 5.43.

<436> 실시예 19



<438> N-벤질옥시카보닐-L-발릴-3-(1-나프틸)-L-알라닌알의 제조 방법

<439> 단계 A: N-t-부톡시카보닐-[3-(1-나프틸)-L-알라닌]-N,0-디메틸 하이드록사메이트

<440> 무수 디클로로메탄(20ml)중의 N-t-부톡시카보닐-[3-(1-나프틸)-L-알라닌](0.65g, 2mmol)의 0℃ 용액에 N,N-디사이클로헥실 카보디이미드(0.412g, 2mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.306g, 2mmol)을 가한다. 10분 동안 교반시킨 후, N,0-디메틸하이드록시아민, 클로로하이드레이트(0.195g, 2mmol) 및 N-메틸-모르폴린(0.202g, 2mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시킨다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 4:6 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제한다. 표제 화합물(0.56g, 수율 78%)을 무색 오일로서 수득한다.

<441> 단계 B: 3-(1-나프틸)-L-알라닌-N,0-디메틸 하이드록사메이트

<442> 포름 산(20ml)중의 N-t-부톡시 카보닐-[3-(1-나프틸)-L-알라닌]-N,0-디메틸 하이드록사메이트(0.560g, 1.5mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트(50ml)에 침지시키고, 탄산 나트륨의 포화 용액으로 3회(3 × 10ml) 세척하여 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 용매를 진공하에 제거하여 무색 오일(0.330g, 수율 85%)을 수득하고, 다음 단계에 추가의 정제없이 사용한다.

<443> 단계 C: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-3-(1-나프틸)-L-알라닌-N,0-디메틸 하이드록사메이트

<444> 무수 디클로로메탄(10ml)중의 Z-L-발린 무수물(0.581g, 1.2mmol)의 용액에 3-(1-나프틸)-L-알라닌-N,0-디메틸 하이드록사메이트(0.320g, 1.2mmol)를 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 3:7 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제한다. 표제 화합물(0.470g, 수율 80%)을 백색 고체로서 수득한다.

<445> R_f = 0.23(에틸 아세테이트/사이클로헥산).

<446> 단계 D: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-3-(1-나프틸)-L-알라닌알

<447> 무수 디에틸 에테르(10ml) 및 무수 THF(10ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-3-(1-나프틸)-L-알라닌-N,0-디메틸 하이드록사메이트(0.470g, 0.96mmol)의 0℃ 용액에 수소화 알루미늄 리튬(0.042g, 1.1mmol)을 가한다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 1M 황산 수소칼륨(5ml)을 가한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회(3 × 30ml) 추출한다. 유기 층을 1N 염산, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 에틸 아세테이트/펜탄에서의 재결정화에 의해 정제하여 표제 화합물(0.260g, 수율 63%)을 수득한다.

<448> R_f = 0.36(에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1)

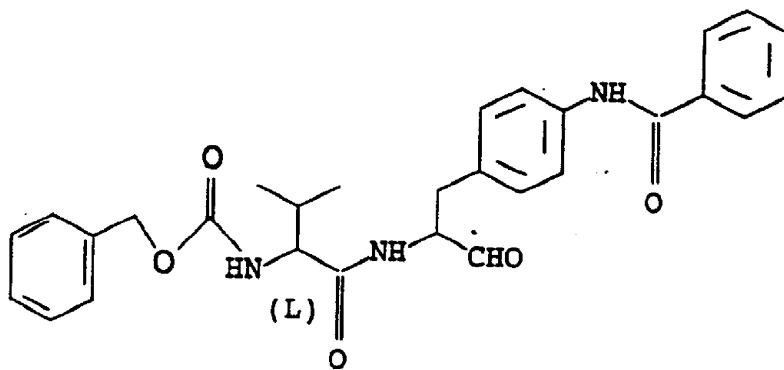
<449> MS: [MH]⁺=433 [MNH₄]⁺=450

<450> C₂₆H₂₈N₂O₄에 대한 원소분석:

<451> 계산치 : C, 72.20; H, 6.52; N, 6.48

<452> 실측치 : C, 71.87; H, 6.50; N, 6.48.

<453> 실시예 20



<455> N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌알의 제조 방법

<456> 단계 A: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-니트로-L-페닐알라닌 메틸 에스테르

<457> 무수 디클로로메탄(50ml)중의 Z-L-발린 무수물(4.80g, 10mmol)의 용액에 4-니트로-페닐알라닌 메틸 에스테르(2.24g, 10mmol)를 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 4:6 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제화합물(2.10g, 수율 56%)을 수득한다.

<458> $R_f = 0.32$ (에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1).

<459> 단계 B: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌 메틸 에스테르

<460> 무수 에탄올(50ml) 및 N,N-디메틸포름아미드(5ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-니트로-L-페닐알라닌 메틸 에스테르(0.91g, 2mmol) 및 염화 제II 주석 이수화물(1.56g, 7mmol)의 용액을 4시간 동안 환류 가열한다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하여 탄산수소 나트륨으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 3회(3 × 50ml) 추출한다. 유기 층을 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 여과 및 증발시킨 후, 잔사를 무수 디클로로메탄(20ml)중에 침지시키고, 0°C로 냉각시킨다. 트리에틸아민(0.202g, 2mmol), 이어서 벤조일 클로라이드(0.281g, 2mmol)를 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 98:2 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 표제 화합물(0.500g, 수율 50%)을 수득한다.

<461> 단계 C: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌

<462> 디옥산(30ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌 메틸 에스테르(0.500g, 0.94mmol)의 용액에 물(10ml)중의 수산화 리튬 이수화물(0.084g, 2mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨다.

<463> 혼합물을 물(20ml)중에 침지시키고, 에틸 아세테이트로 2회(2 × 20ml) 세척한다. 수성 상을 1N 염산으로 pH 2가 될 때까지 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 3회(3 × 20ml) 추출한다. 유기 층을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 진공하에 용매를 제거한 후, 표제 화합물(0.400g, 수율 82%)을 백색 고체로서 수득한다.

<464> MS : $[MH]^+ = 518$ $[MNH_4]^+ = 535$.

<465> 단계 D: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌-N,O-디메틸 하이드록사메이트

<466> 무수 N,N-디메틸포름아미드(5ml) 및 무수 디클로로메탄(15ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌 0.390g, 0.75mmol의 0°C 용액에 N,N-디사이클로 헥실카보디이미드(0.155g, 0.75mmol) 및 하이드록시벤조트리아졸(0.115g, 0.75mmol)을 가한다. 10분 동안 교반시킨 후, N,O-디메틸 하이드록사메이트 클로로하이드레이트(0.073g, 0.75mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.076g, 0.75mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시키고, 용매를 진공하에 제거한 다음, 잔사를 에틸 아세테이트에 침지하여 여과한다. 여액을 농축시키고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 98:2 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 표제 화합물(0.230g, 수율 53%)을 수득한다.

<467> $R_f = 0.59$ (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)

<468> MS : $[MH]^+ = 561$ $[MNH_4]^+ = 578$.

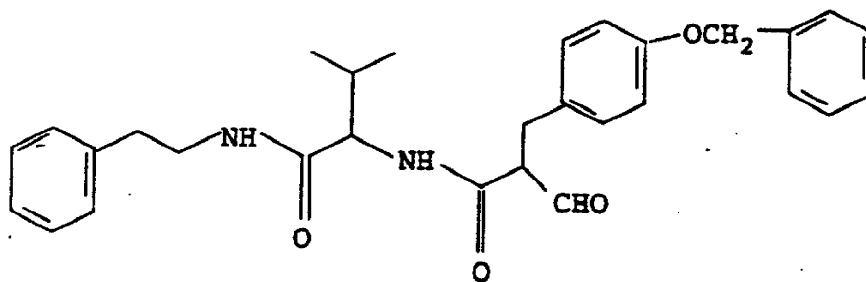
<469> 단계 E: N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌알

<470> 무수 디에틸 에테르(10ml) 및 무수 THF(5ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-(페닐카보닐아미노)-L-페닐알라닌-N,O-디메틸 하이드록사메이트(0.230g, 0.41mmol)의 0°C 용액에 수소화 알루미늄 리튬(0.017g, 0.45mmol)을 가한다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반시킨다. 황산 수소칼륨의 1M 용액(5ml)을 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회(3 × 15ml) 추출한다. 유기 층을 1N 염산, 물 및 염수로 세척하고, 이어서 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 진공하에 용매를 제거한 후, 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔: 98:2 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 표제 화합물(0.050g, 수율 25%)을 수득한다.

<471> $R_f = 0.43$ (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)

<472> MS : $[MH]^+ = 502$ $[MNH_4]^+ = 519$.

<473> 실시예 21



<475> 2(D)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-포르밀-프로피오닐아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드의 제조 방법

<476> 단계 A: 4-벤질옥시벤질 말론산, t-부틸, 에틸 에스테르

<477> 무수 테트라하이드로푸란(100ml)중의 45% 수소화 나트륨(6.40g, 0.12mmol)의 질소하 현탁액에 무수 테트라하이드로푸란(100ml)중의 t-부틸 에틸 말로네이트(20.7g, 0.11mmol)를 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 이어서, 무수 THF(50ml)중의 4-벤질옥시벤질 브로마이드(29.60g, 0.11mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시키고, 물로 가수분해하여 농축시킨다. 혼합물을 디에틸 에테르로 3회(3 × 200ml) 추출한다. 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔: 9:1 톨루엔/에테르)로 정제하고, 재결정화(디에틸 에테르:펜탄)하여 표제 화합물(20.0g; 수율 47%)을 수득한다.

<478> $R_f = 0.65$ (톨루엔:에테르=9:1).

<479> 단계 B: 4-벤질옥시벤질 말론산, 에틸 에스테르

<480> 트리플루오로아세트산(200ml)중의 4-벤질옥시벤질 말론산, t-부틸-에틸 에스테르(19.0g, 49.5mmol)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르/펜탄에서 재결정화하여 표제 화합물(8.50g, 수율 53%)을 수득한다.

<481> 단계 C: 2(D)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-카복시 디에틸에스테르-프로피오닐아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드

<482> 무수 디클로로메탄(150ml)중의 4-벤질옥시벤질 말론산, 에틸 에스테르(8.50g, 25.9mmol)의 0℃ 용액에 N,N-디사이클로헥실카보디이미드(5.33g, 25.9mmol), 하이드록시벤조트리아졸(3.96g, 25.9mmol) 및 (D) 발린 펜에틸아미드(5.70g, 25.9mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 침전물을 여과하고, 여액을 농축시킨다. 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔: 3:7 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(7.0g, 수율 51%)을 백색 고체로서 수득한다.

<483> $R_f = 0.33$ (에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1)

<484> MS: $[MH]^+ = 531$

<485> $C_{32}H_{38}N_2O_5$ 에 대한 원소분석:

<486> 계산치 : C, 72.43; H, 7.22; N, 5.28

<487> 실측치 : C, 72.15; H, 7.36; N, 5.39.

<488> 단계 D: 2(D)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-카복시-프로피오닐아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드

<489> 2-메톡시 에탄올 (100ml)중의 2(D)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-카복시디에틸에스테르-프로피오닐아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드(7.0g, 13.2mmol)의 용액에 물(50ml)중의 수산화 리튬(0.84g, 20mmol)의 용액을 가한다. 반응물을 12시간 동안 환류시킨다. 용매를 진공하에 제거하여 잔사를 물(100ml)중에 침지시키고, 에틸 아세테이트로 2회(2 × 30ml) 세척한다. 수성 상을 3N 염산으로 pH 2가 될 때까지 산성화시키고, 염화 나트륨으로 포화시켜 에틸 아세테이트로 3회(3 × 50ml) 추출한다. 유기 층을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하여 용매를 진공하에 제거한 후, 잔사를 재결정화(에틸 아세테이트/펜탄)에 의해 정제하여 표제 화합물(4.0g, 수율 60%)을 수득한다.

<490> MS: $[MH]^+ = 503$

<491> 단계 E: 2(D)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-N,0-디메틸 카복사메이트-프로피오닐아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드

<492> 무수 디클로로메탄(100ml) 및 N,N 디메틸포름아미드(10ml)중의 2(D)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-카복시-프로피오닐아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드(4.00g, 8mmol)의 0℃ 용액에 N,0 디메틸 하이드록사메이트, 하이드로클로라이드(0.78g, 8mmol), N-메틸모르폴린(0.81g, 8mmol) 및 N,N 디사이클로헥실카보디이미드(1.65g, 8mmol)를 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시킨다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔: 1:1 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제하여 표제 화합물(3.20g, 수율 74%)을 백색 고체로서 수득한다.

<493> $R_f = 0.45$ (에틸 아세테이트)

<494> MS : $[MH]^+ = 546$ $[MNH_4]^+ = 563$

<495> $C_{32}H_{39}N_3O_5$ 에 대한 원소분석:

<496> 계산치 : C, 70.44; H, 7.20; N, 7.70

<497> 계산치 : C, 70.22; H, 7.02; N, 7.65.

<498> 단계 F: 2(0)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-포르밀-프로피오닐-아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드

<499> 무수 테트라하이드로푸란(50ml)중의 2(0)-[3-(4-벤질옥시-페닐)-2-N,0-디메틸 카복사메이트-프로피오닐아미노]-3-메틸-N-펜에틸 부티르아미드(3.0g, 5.5mmol)의 용액에 수소화 알루미늄 리튬(0.240g, 6.3mmol)을 가한다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 황산 수소칼륨의 1M 용액(20ml)으로 가수분해하여 에틸 아세테이트로 3회(3 × 50ml) 추출한다. 유기 층을 1N 염산, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 용매를 진공하에 제거하여 백색 고체를 수득하고, 에틸 아세테이트/펜탄중에서 재결정화하여 표제 화합물(2.30g, 수율 86%)을 수득한다.

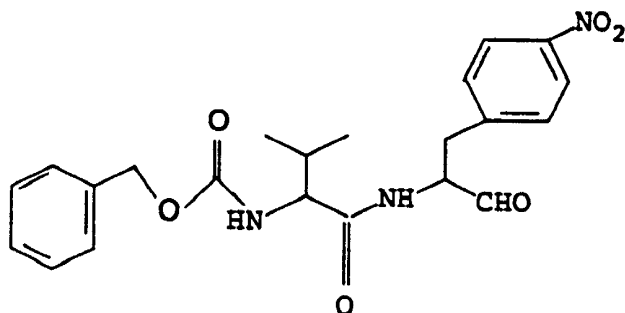
<500> MS: $[MH]^+ = 487$ $[MNH_4]^+ = 504$

<501> $C_{30}H_{34}N_2O_4$, 0.5H₂O에 대한 원소분석:

<502> 계산치 : C, 72.70; H, 7.12; N, 5.65

<503> 실측치 : C, 72.90; H, 7.03; N, 5.89.

<504> 실시예 22

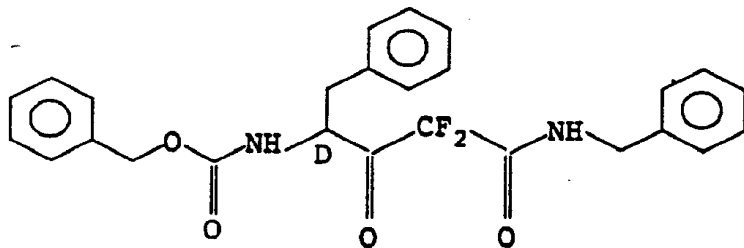


<506> N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-니트로-L-페닐알라닌의 제조 방법

<507> 무수 톨루엔 (10ml)중의 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-4-니트로-L-페닐알라닌 메틸 에스테르(0.375g, 0.8mmol)의 -78℃ 질소하의 용액에 hexanone의 1.2M 수소화 알루미늄 디소부틸 용액(3ml, 3.5mmol)을 가한다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 칼륨 나트륨 타르트레이트의 포화 용액으로 가수분해시킨다. 온도를 실온으로 상승시킨다. 혼합물을 황산 수소칼륨의 1M 용액으로 pH 3이 될 때까지 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 3회(3 × 20ml) 추출한다. 유기 층을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고 용매를 진공하에 제거하여 잔사를 수득하고, 성광 크로마토그래피(실리카 겔: 1:1 에틸 아세테이트/사이클로헥산)로 정제한다. 표제 화합물(70mg)을 수율 20%로 수득한다.

<508> $R_f = 0.50$ (에틸 아세테이트)

<509> 실시예 23



<511> 4-D-(N-벤질옥시카보닐)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드의 제조 방법

<512> 단계 A: N-벤질옥시카보닐-D-페닐알라닌, N,0-디메틸 하이드록사메이트

<513> 무수 메틸렌 클로라이드(300ml)중의 Z(0)Phe-OH(31g, 0.103mol)의 0℃ 용액에 N,N'-디사이클로헥실 카보디이미드(21.21g, 0.103mol) 및 하이드록시 벤조트리아졸 수화물(15.76g, 0.103mol)을 가한다. 0℃에서 10분 동안 교반시키고, 반응물에 N,0-디메틸하이드록사아민, HCl(10.04g, 0.103mol) 및 N-메틸 모르폴린(10.40g, 0.103mol)을 가하여 25℃에서 12시간 동안 교반시킨다. 혼합물을 여과하여 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 여액을 진공하에 농축하여 조 하이드록사메이트를 오일로서 수득한다. 조 잔사를 성광 크로마토그래피(실리카 겔: 에틸 아세테이트/사이클로헥산 4:6)로 정제하여 표제 화합물(29.8g, 수율 85%)을 무색 오일로서 수득한다.

<514> $R_f = 0.37$ (에틸아세테이트:사이클로헥산 1:1).

<515> 단계 B: N-벤질옥시카보닐-D-페닐알라닌알

<516> 수산화 알루미늄 리튬(3.8g, 0.1mol)을 무수 디에틸 에테르(500ml)중의 하이드록사메이트(29g, 0.084mol)의 용액에 0℃에서 불활성 대기하에 가한다. 이어서, 1시간 동안 교반시킨다. 황산 수소칼륨의 1M 용액(150ml)을 주의하여 가한다. 상을 분리하고, 수성 층을 디에틸에테르로 2회(2 × 150ml) 추출한다. 이어서, 합한 유기 층을 수성 3N 염산(50ml), 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척한다. 무수 황산 마그네슘상에서 건조시켜 여과하고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 수득한다. 에틸 아세테이트/펜탄중에서 재결정화하여 정제한다(10.9g, 수율 46%).

<517> $R_f = 0.41$ (에틸아세테이트:사이클로헥산 1:1).

<518> 단계 C: 4-D-N-벤질옥시카보닐아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐 펜타노산, 에틸 에스테르

<519> 무수 테트라하이드로푸란(15ml)중의 아연(2.30g, 35.2mmol)의 질소화 현탁액에 무수 테트라하이드로푸란(30ml)중의 에틸브로모디플루오로아세테이트(7.14g, 35.2mmol) 및 N-벤질옥시카보닐-(D)-페닐알라닌알(4.75g, 16.8mmol)의 혼합물을 가한다. 이 용액 2ml를 가한 후, 현탁액을 교반시키면서 환류 가열한다. 알데하이드 및 브로모에스테르의 나머지 용액을 서서히 적가하여 부드럽게 환류시킨다. 완전히 첨가한 후, 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반시킨다. 1M 황산 수소칼륨(30ml)을 가하여 가수분해시킨다. 이어서, 용액을 에틸 아세테이트(3 × 30ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하여 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 여과하고, 여액을 진공하에 농축시킨다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트:사이클로헥산 1:9)로 정제하여 표제 화합물(2.95g, 수율 43%)을 백색 고체로서 수득한다.

<520> $R_f = 0.50$ (에틸 아세테이트:사이클로헥산 1:1).

<521> $C_{21}H_{23}NO_5F_2$ 에 대한 원소분석:

<522> 계산치 : C, 61.91; H, 5.69; N, 3.44

<523> 실측치 : C, 62.19; H, 5.75; N, 3.55.

<524> 단계 D: 4-D-N-벤질옥시카보닐아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-벤질펜탄아미드

<525> 무수 테트라하이드로푸란(10ml)중의 실시예 23, 단계 C의 에스테르(1.42g, 3.5mmol) 및 벤질아민(1.93g, 18mmol)의 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반시킨다. 에틸 아세테이트(100ml)로 추출하고, 1N 수성 염산으로 3회(3 × 15ml), 물(15ml) 및 염수(15ml)로 세척한다. 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하여 여액을 농축시킨다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트에 대한 에틸 아세테이트:사이클로헥산 구배 3:7)로 정제한다. 표제 화합물(1.16g, 수율 71%)을 백색 고체로서 수득한다.

<526> $R_f = 0.40$ (에틸 아세테이트:사이클로헥산 1:1)

<527> MS: $MH^+ = 469$.

<528> 단계 E: 4-D-(N-벤질옥시카보닐)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질펜탄아미드

<529> 무수 메틸렌 클로라이드중의 데스-마르틴 퍼요오디난 시약(0.36g, 0.85mmol)의 혼합물에 메틸렌 클로라이드 및 N,N-디메틸 포름아미드(2ml, 1ml)중의 실시예 23, 단계 D의 알콜(0.11g, 0.23mmol)의 용액을 가하여 25℃에서 3시간 동안 교반시킨다. 용매를 진공하에 증발시키고, 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트:사이클로헥산 1:1)로 정제하여 재결정화(에틸 아세테이트/펜탄)한다. 표제 화합물(0.074g, 수율 69%)을 백색 고체로서 수득한다.

<530> $R_f = 0.45$ (에틸아세테이트:사이클로헥산 1:1).

<531> $C_{26}H_{24}N_2O_4F_2 \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소분석:

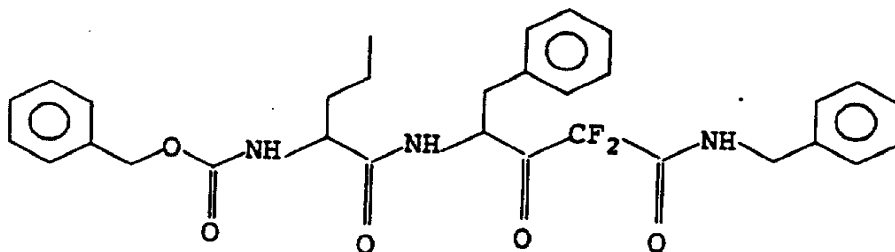
<532> 계산치 : C, 65.68; H, 5.30; N, 5.89

<533> 실측치 : C, 66.05; H, 5.22; N, 5.97.

<534> MS : $MH^+ = 467$

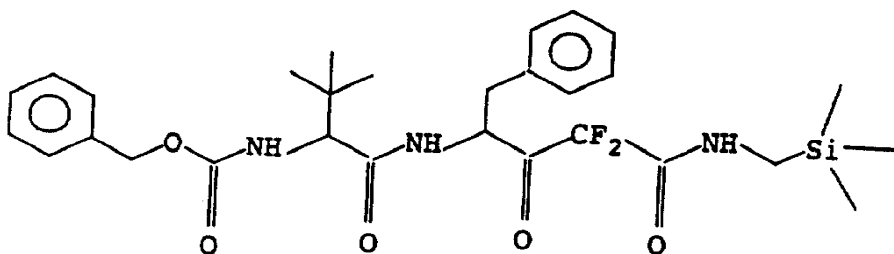
<535> MP: 130℃

<536> 실시예 24

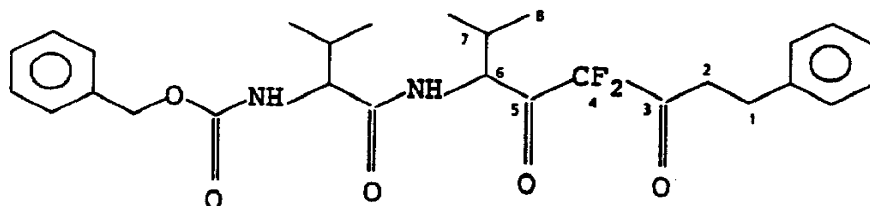


<538> 4-(N-벤질옥시카보닐-L-노르발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드의 제조 방법

- <539> 단계 A: 4-(N-벤질옥시카보닐-노르발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-하이드록시-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드
- <540> 실시예 8, 단계 C에 기술된 방법에 따라 실시예 7, 단계 D에 기술된 아민 및 카보벤즈옥시-L-노르발린으로부터 표제 화합물(수율 65%)을 수득한다.
- <541> $R_f = 0.40$ (에틸 아세테이트:사이클로헥산 1:1)
- <542> MS: $MH^+ = 568$.
- <543> 단계 B: 4-(N-벤질옥시-L-노르발릴)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드
- <544> 메틸렌 클로라이드(5ml)중의 데스-마르틴 퍼요오디난(0.271g, 0.64mmol)의 현탁액에 디클로로메탄중의 실시예 23, 단계 A에 기술된 알콜(0.09g, 0.16mmol)을 가한다. 이어서, 25℃에서 4시간 동안 교반시킨다. 진공하에 농축시키고, 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/사이클로헥산 2:8)로 정제하여 재결정화(에틸 아세테이트/펜탄)한다. 표제 화합물(0.04g, 수율 45%)을 백색 고체로서 수득한다.
- <545> $R_f = 0.41$ (에틸 아세테이트:사이클로헥산 1:1)
- <546> MS: $MH^+ = 566$
- <547> $C_{31}H_{33}N_3O_5F_2 \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소분석:
- <548> 계산치 : C, 64.80; H, 5.96; N, 7.31
- <549> 실측치 : C, 64.82; H, 5.92; N, 7.16.
- <550> 실시예 25



- <552> 4-(N-벤질옥시카보닐-L-t-루이실)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-트리메틸실릴메틸 펜탄아미드의 제조방법
- <553> 단계 A : 4-(N-벤질옥시카보닐-L-t-루이실)아미노-2,2-디플루오로-하이드록시-5-페닐-N-트리메틸실릴메틸 펜탄아미드
- <554> 실시예 8, 단계 B에 기술된 아민[이의 트리플루오로아세트산 염(0.222g, 0.5mmol)으로부터 제조함], N-메틸모르폴린(115 μ l, 1.05mmol) 및 카보벤즈옥시-L-t-루이실 무수물[디메틸포름아미드(0.566g, 1.1mmol) 3ml중의 산 및 N,N'-디사이클로헥실 카보디이미드로부터 동일계에서 제조됨]의 혼합물을 실온에서 교반시키면서 방새 유지시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 물로 2회 세척하고, 수성 층을 진공하에 농축시킨다. 조 잔사를 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에테르 3:7)로 정제하여 표제 알콜(0.15g)을 수율 52%로 수득한다.
- <555> $R_f = 0.69$ (에틸 아세테이트:석유 에테르 4:6)
- <556> 단계 B: 4-(N-벤질옥시카보닐-L-t-루이실)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-트리메틸실릴메틸 펜탄아미드
- <557> 실시예 8, 단계 D에 기술된 스웬 산화 방법을 사용하여 실시예 25, 단계 A의 알콜로부터 표제 케톤을 수율 69%로 제조한다.
- <558> $R_f = 0.30$ (에틸 아세테이트:석유 에테르 3:7).
- <559> $C_{29}H_{39}F_2N_3O_5Si$, $0.5H_2O$ 에 대한 원소분석:
- <560> 계산치 : C, 59.57; H, 6.90; N, 7.19
- <561> 실측치 : C, 59.65; H, 6.89; N, 7.00.
- <562> 실시예 26



<564> 6-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-4,4-디플루오로-1-페닐-7-메틸-3,5-디옥소옥탄의 제조 방법

<565> 단계 A: 벤질옥시카보닐-L-발릴-발린알

<566> 실시예 12, 단계 D에 기술된 환원 방법을 사용하여 N-벤질옥시카보닐-L-발릴-L-발린, 에틸 에스테르로부터 표제 알데하이드를 수율 43%로 제조한다.

<567> $R_f = 0.25$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에테르 3:7)

<568> MS: $MH^+ = 335$, $MNH_4^+ = 352$.

<569> 단계 B: 6-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-4,4-디플루오로-1-페닐-7-메틸-5-하이드록시-3-옥소옥탄

<570> 실시예 6, 단계 C에 기술된 방법에 따라 실시예 26, 단계 A의 알데하이드 및 1-클로로-1,1-디플루오로-2-옥소-4-페닐부탄으로부터 표제 디플루오로 알콜을 수율 39%로 수득한다.

<571> $R_f = 0.43$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에테르 3:7)

<572> MS: $MH^+ = 519$, $MNH_4^+ = 536$.

<573> $C_{28}H_{36}F_2N_2O_5$ 에 대한 원소분석:

<574> 계산치 : C, 64.85; H, 7.00; N, 5.40

<575> 실측치 : C, 65.11; H, 7.25; N, 5.22.

<576> 단계 C: 6-(N-벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-4,4-디플루오로-1-페닐-7-메틸-3,5-디옥소옥탄

<577> 실시예 8, 단계 D에 기술된 스웬 산화 방법을 사용하여 실시예 26, 단계 C의 알콜로부터 표제 디케톤을 수율 34%로 수득한다.

<578> $R_f = 0.31$ (실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에테르 2:8).

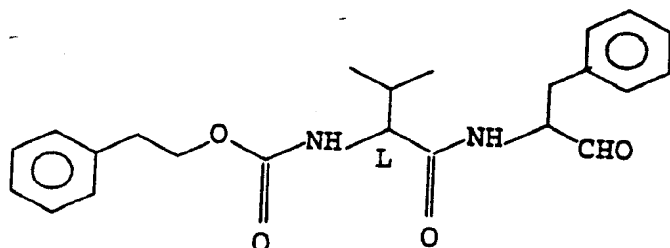
<579> MS, $MH^+ = 517$, $MNH_4^+ = 534$.

<580> $C_{28}H_{34}F_2N_2O_5$ 에 대한 원소분석:

<581> 계산치 : C, 65.10; H, 6.63; N, 5.42

<582> 실측치 : C, 65.22; H, 6.90; N, 5.05.

<583> 실시예 27



<585> (1-펜에틸-2-옥시)카보닐-L-발릴-페닐알라닌알의 제조 방법

<586> 단계 A: (1-펜에틸-2-옥시)카보닐-L-발린, 메틸 에스테르

<587> 무수 클로로메탄(10ml)중의 카보닐디이미다졸(4.02g, 24.8mmol)의 현탁액에 디클로로메탄(3ml)중의 발린 메틸 에스테르(1.63g, 12.4mmol)을 주사기를 통해(3분에 걸쳐) 적가한다. 반응 혼합물을 균질화시키고, 실온에서 15분동안 계속 교반시킨다. 이어서, 진공하에 혼합물을 농축하여 백색 고체를 수득한다. 고체를 무수 톨루엔(10ml)중에 현탁시키고, 2-페닐-에탄올(7.4ml, 62.0mmol)을 적가한다. 반응 혼합물을 투명하게 하여 68°C(오일 욕)에서 3시간 동안 가열한다. 용매를 회전 증발시켜 제거하고, 잔사를 디클로로메탄에 침지한 다음, 물로 2회 및 염수로 세척하여 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하여 진공하에 농축시킨다. 조 물질을 용출제로서 헥산:석유 에테르(80:20 내지 60:40)를 사용한 실리카 겔 상에서 정제하여 목적 생성물 2.51g(72%)을 수득한다.

<588> 단계 B: (1-펜에틸-2-옥시)카보닐-L-발린

<589> 메탄올 5ml 및 물 1ml중의 실시예 27, 단계 A의 카바메이트(0.43g, 1.54mmol)의 혼합물에 수산화 리튬(1.0M, 1.4ml, 1.4mmol)을 가한다. 반응물을 3시간 동안 환류(80°C) 가열하고, 실온에서 밤새 교반시킨다. 추가의 수산화 리튬(1M, 0.5ml)을 가하여 실온에서 추가로 3시간 동안 계속 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 디클로로메탄 및 물을 가한다. 두 층을 분리하고, 수성 층을 pH 1까지 HCl(1M)로 산성화시켜 디클로로메탄으로 2회 추출한다. 합한 유기 층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과한 다음, 진공하에 농축하여 목적하는 산 0.33g(81%)을 수득한다.

<590> 단계 C: (1-펜에틸-2-옥시)카보닐-L-발릴-L-페닐-알라닌올

<591> 디클로로메탄(10ml)중의 실시예 27, 단계 C의 산(0.33g, 0.88mmol), 페닐 알라닌올(0.3g, 1.24mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (0.27g, 1.24mmol), N-메틸 모르폴린(0.22ml, 1.24mmol)의 용액에

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(0.33g, 1.24mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 디클로로메탄으로 희석한 다음, 1N HCl, 수성 포화된 탄산수소 나트륨, 물 및 염수로 세척하여 황산 마그네슘상에서 건조하여 여과 및 진공하에 농축시킨다. 잔류하는 승형태의 고체를 헥산/에틸 아세테이트로부터 결정화하여 표제 화합물(0.35g, 71%)을 백색 고체로서 수득한다.

<592> 단계 D: (1-펜에틸-2-옥시)카보닐-L-발릴-페닐알라닌알

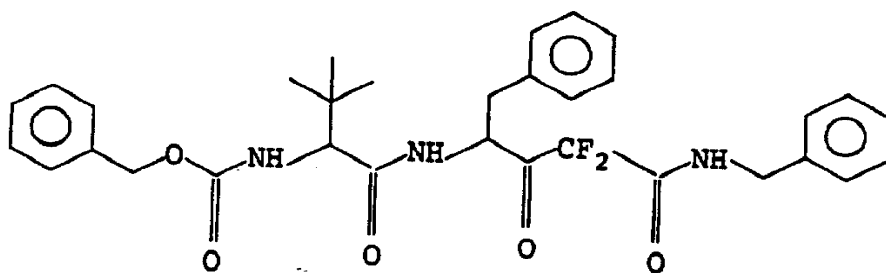
<593> 실시예 8, 단계 D에 기술된 산화 방법을 사용하여 실시예 27, 단계 C의 알콜로부터 표제 알데하이드를 수율 54%로 수득한다.

<594> C₂₃H₂₈N₂O₄에 대한 원소분석:

<595> 계산치 : C, 69.67; H, 7.12, N, 7.07

<596> 실측치 : C, 69.61; H, 7.22; N, 6.77.

<597> 실시예 28



<599> 4-(N-벤질옥시카보닐-N-t-루이실)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드의 제조 방법

<600> 단계 A: 4-(N-벤질옥시카보닐-t-루이실)아미노-2,2-디플루오로-하이드록시-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드

<601> 실시예 25, 단계 A에 기술된 결합 방법과 유사한 방법을 사용하여 실시예 7, 단계 D에 도시된 아민 및 카보벤즈옥시-L-t-루이신으로부터 표제 화합물을 수율 77%로 수득한다.

<602> R_f = 0.37(실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에테르 4:6).

<603> 단계 B: 4-(N-벤질옥시카보닐-L-t-루이실)아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-벤질 펜탄아미드

<604> 실시예 8, 단계 D에 기술된 스웬 산화 방법과 유사한 방법을 사용하여 실시예 28, 단계 A의 알콜로부터 표제 최종 화합물을 수율 85%로 제조한다.

<605> R_f = 0.24(실리카 겔, 에틸 아세테이트:석유 에테르 3:7).

<606> C₃₂H₃₅F₂N₃O₅에 대한 원소분석:

<607> 계산치 : C, 66.31; H, 6.03; N, 7.25

<608> 실측치 : C, 65.99; H, 6.15; N, 7.13.

<609> 실시예 29

<610> β-아밀로이드 플라크의 축적을 예방 또는 감소시키는 본 발명 화합물의 활성, 및 알츠하이머 유형의 노인성 치매 및 β-아밀로이드 플라크의 형성과 관련되는 것으로 공지된 기타 질환(예: 다온 증후군)의 치료에서의 유용성은 β-아밀로이드 플라크 형성에 대한 여러 가지 시험관내 및 생체내 모델에 의해 입증할 수 있다. 예를 들면, β-아밀로이드 플라크의 축적을 예방 또는 감소시키는 본 발명 화합물의 활성은 하기의 검정 1 내지 3에 기술된 바와 같은 몇몇 세포 및 세포 유리 시험관내 방법에 의해 입증할 수 있다. 이러한 검정 방법은 천연 β-APP를 모든 세포에서 발현시키고, 이를 가공하여 11 내지 12 KDa C-말단 단편 및 β-아밀로이드를 생성한다는 점에서 유용하다. β-APP 발현의 내인성 수준은 필요한 경우, β-APP cDNA 서열(예 : β-APP(751))을 표준 방법을 사용하여 세포내로 형질감염시켜 개선시킬 수 있다.

<611> 시험관내 검정

<612> 검정 #1: 면역침전법

<613> 세포:

<614> CHO-K1(중국산 햄스터 난소; ATCC 기원) 세포주를 안정하게 형질감염시켜 다량의 βAPP-695를 발현시키고, "CP-6-36"으로 명명하여 스크리닝 억제제용으로 사용한다. 다른 포유동물 배양 세포주를 사용할 수도 있고, 사용되었다. 예를 들면, 동일한 검정 조건하에서 사람 뉴런의 세포주 SK-N-MC(ATCC 기원)는 우수한 결과를 제공한다. βAPP-695를 사용한 형질 감염은 βA4 생성에 필요조건이 아니다: 이것은 단지 βA4 시그날을 개선시킨다. 실험용을 제조하는데 있어, CP-6-36 세포를 10cm 디쉬에 낮은 밀도로 도포하고, 2 내지 4일 동안 컨플루언트한 단일층(디쉬당 ~1.5 × 10⁷ 세포)으로 37°C/5% CO₂ 배양기에서 성장시킨다; 성장 배지는 DMEM 21/ Coon's F12(1:1), 10% FBS(소의 태아 혈청), 50U/ml 페니실린 및 50 μl/ml 스트렙토마이신으로 구성되어 있다.

<615> 처리:

<616> 모든 화합물을 200 μ M의 용량에서 CP-6-36 세포상에서 초기에 스크리닝한다. 시험하기 전에, 시험되는 각 화합물의 20mM 스톱을 용매로서 세포 배양용 DMSO를 사용하여 제조한다. 이어서, 각 20mM 스톱 화합물을 아미노산 시스테인 및 메티오닌 결핍된 혈청 비함유 EMEM 배지에서 배지로 희석하여 배지중 최종 화합물 농도가 200 μ M이 되게 한다. 실험을 시작하기 위해, 세포 단일층을 Cys-/Met-EMEM 3ml/디쉬로 3회 세척하고, 이어서 15분 동안 동일한 배지 3ml/디쉬로 배양(37°C/5% CO₂)하여 세포에 시스테인 및 메티오닌 공급을 중단한다. 디쉬로부터 이 배지를 흡출시키고, 화합물을 200 μ M로 함유하는 배지를 3ml/디쉬로 가한다. 이 플레이트 및 "대조군" 디쉬 (1% DMSO를 함유하는 Cys-/Met- EMEM 3ml/디쉬 및 화합물 비함유)를 15분 동안 상기와 같이 배양한다. 이 배지를 흡출시키고, 각각의 디쉬에 ³⁵S-트랜스 표지(³⁵S-표지된 시스테인 및 메티오닌)를 약 150 μ Ci/ml로 함유하는 전 단계로부터의 배지 3ml를 추가로 가한다. 그 세포를 상기와 같이 4시간 동안 배양한다.

<617> 수거:

<618> 4시간의 표지화 말기에, 현미경하에서 세포의 전체적인 외형을 관찰하여 화합물에 대한 총 독성 효과를 점검한 후 세포의 디쉬를 얼음상에 놓는다. 각 디쉬로부터의 조절된 배양물을 15ml 원뿔 나사 덮개 튜브로 옮기고, 10분 동안 2000rpm에서 원심분리 한 다음, 모든 펠렛화된 세포를 남겨두고 1세트의 유사한 튜브로 옮긴다. 표지된 세포 단일층을 2ml/디쉬 인산염-완충된 염수(PBS)로 3회 세척하고, 이어서 세포 분해를 촉진하는 완충액 1ml(5% 트리톤 X-114; 20mM 트리스, pH 7.5; 300mM NaCl; 단백질 분해효소 억제제)을 각각의 디쉬에 가하여 얼음상에서 10분 동안 항온 처리한다. 이어서, 세포 용해액을 디쉬로부터 분리하고, 1.5ml 미세 원심분리 튜브로 옮긴다. 이어서, 용해액을 4분 동안 얼음상에서 초음파 처리하여 미세 원심분리기에서 10분 동안 고속으로 회전시키고, 이어서 세포 파쇄물의 펠렛을 남겨두고 15ml 원뿔 나사 덮개 튜브로 옮긴다.

<619> 면역침전:

<620> 면역침전용의 제조에 있어, 상기 수거한 용해액을 1 \times RIPA 완충액(10mM 트리스, pH 8.0; 150mM NaCl; 0.125% NaN₃; 1% 트리톤 X-100; 1% 데옥시 콜레이트; 0.1 SDS) 5ml에서 희석시키고, 조절된 배지 샘플을 희석하지 않고 면역 침전시킨다. 각각의 샘플에 정상 토끼 혈청 5 μ l를 가하고, 실온에서 10분 동안 진탕시킨 다음, 이어서 RIPA 완충액중의 10% 단백질 A-세파로즈(RAS) 100 μ l를 가하고, 실온에서 1.5시간 동안 진탕시켜 조절된 배지 및 용해액 모두를 예비 투명화시킨다. 이어서, 샘플을 3000rpm에서 원심분리하고, 이어서, 상등액을 새로운 15ml 튜브에 옮긴다. 이어서, 각각의 튜브에 β APP의 카복실 말단을 인식하는 항체 30 μ l를 가하여 10분 동안 실온에서 진탕시키고, 이어서 10% PAS 100 μ l를 가하여 실온에서 1.5시간 동안 진탕시킴으로써 예비 투명화된 용해액을 면역 침전시킨다. 예비 투명화된 조절된 배지 샘플을 동일하게 면역 침전시키지만, β A4를 인식하는 항체 45 μ l를 카복실 말단 지시된 항체 대신에 사용한다. 이어서, 모든 샘플을 3000rpm에서 원심분리하여 PAS-항체 복합체를 펠렛화시키고, 생성된 펠렛을 높은 염 완충액(50mM 트리스, pH 7.5, 500mM NaCl, 5mM EDTA, 0.5% 노니데트 P-40)으로 4회, 낮은 염 완충액(50mM 트리스, pH 7.5, 150mM NaCl, 5mM EDTA, 0.5% 노니데트 P-40)으로 3회 및 10mM 트리스 완충액, pH 7.5으로 2회 광범위하게 세척한다.

<621> 겔 전기영동:

<622> 세척된 펠렛을 5분 동안 2 \times Laemmli 겔 적하 완충액 50 μ l중에서 끓인다. 분자량 마커 뿐만 아니라 이들 샘플을 트리스/트리신 보존 완충액을 사용한 16.5% SDS-폴리아크릴아미드 겔상으로 적하한다. 겔을 90V에서 18 내지 20시간 동안 전기영동하고 20% 메탄올/20% 아세트산중에서 정착시키고 65°C에서 2시간 동안 여과 페이퍼상에서 건조시킨다. 이어서, 방사선 사진을 사용하여 그 결과를 가시화한다.

<623> 분석:

<624> 방사선 사진의 분석으로 결과를 수득한다. 포지티브 활성 화합물은 대조군 샘플과 비교하여 4 kDa β A4 단백질 밴드를 억제하는 화합물이며, 추가로 일부는 대조군 샘플과 비교하여 9 내지 12 kDa C-말단 단백질 밴드의 수준을 증가시킬 수 있다. β A4의 억제량 또는 C-말단 밴드의 증가량은 대조군 밴드로 정규화된 밴드의 사진 농도계 스캐닝에 의해 측정할 수 있다. 네가티브 활성 화합물은 대조군 샘플의 밴드와 비교하여 4 kDa β A4 또는 9 내지 12 kDa C-말단 단백질 밴드의 수율이 불변하는 화합물이다.

<625> 추가 시험:

<626> 화합물이 활성적(즉, 겔 분석에 의해, C-말단 단편의 증가와 함께 4 kDa β A4의 실질적인 억제)인 것으로 밝혀진 경우, 용량 반응 실험을 수행하여 상기 효과를 유도하는데 필요한 화합물의 최저 용량을 결정한다. 통상 사용되는 용량 범위는 12.5 내지 300 μ M이며, 이러한 용량 외에는 상기된 바와 같이 실험을 동일하게 수행한다. 화합물이 미약하게 활성적이거나 전혀 활성적이지 않는 것으로 밝혀진 경우, 보다 높은 용량, 통상적으로 400 μ M을 사용하여 실험을 수행한다. 화합물이 독성(즉, 세포가 현미경하의 관찰로 건강하지 못한 것으로 보이거나, 용해액이 겔 분석후에 바람직하게 표지되지 않는것으로 나타날 때)이 있는 것으로 밝혀지면, 화합물을 보다 낮은 용량, 예를 들어 25, 50 및 100 μ M로 다시 시험하여 무독성 용량에서 화합물의 효과를 측정한다.

<627> 검정 #2: 방사면역검정

<628> RIA용 배지의 제조 및 Sepak 농도:

<629> 배양된 포유동물의 세포(예: 중국산 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 사람 뉴런의 SK-N-MC 세포)는 β -아밀로이드를 생성하며, 배양 배지내로 이러한 펩타이드를 방출한다. 세포를 β -아밀로이드 형성의 잠재적인 억제제로 처리하면, 처리된 세포의 배지에서는 어떠한 가용성 β -아밀로이드도 발견되지 않을 것이다. 검정 #1에서와 같이, 억제 화합물의 상이한 용량을 200 μ M로 시작하여 시험할 수 있다. CHO 세포(형질 감염된 야생형 및 β -APP695)에 대해, 10cm 플레이트를 2ml EMEM(혈청 비함유)에서 4 내지 6시간 동안 37°C에서 검사되는 억제 화합물의 존재 또는 부재하에 배양한다. 배지를 제거하고, 10분 동안 1500rpm(Sorvall RT6000B)에서 원심분리하여 모든 세포/파쇄물을 제거한다. 배지를 즉시 사용하거나 -20

℃에서 보관한다. Sepak C18 단계를 수행하여 염 및 기타 바람직하지 않은 오염물을 제거하고, β-아밀로이드 펩타이드를 농축시킨다. 배지 샘플(2ml)을 C18 Sepak 카트리지를 통해 통과시키고, 카트리지를 0.1% TFA중의 5% CH₃CN 2ml에서 세척한다. 통과물 및 5% CH₃CN 세척물을 폐기한다. 카트리지를 0.1% TFA중의 25% CH₃CN 2ml로 용출시키고, 이어서 0.1% TFA중의 50% CH₃CN 2ml로 용출시킨다. 두 개의 용출물을 수거하여 회전 증발기로 건조시키고, RIA에서 분석하기 위해 물중의 10% 이소프로판올 125 μl 내지 250 μl에 침지시킨다. 25% CH₃CN 분획은 배지로부터의 대부분의 페닐 레드를 함유하지만 어떠한 β-아밀로이드 펩타이드도 함유하지 않는다. 50% CH₃CN 분획은 β-아밀로이드 펩타이드를 함유한다.

<630> ¹²⁵I 표지된 β-아밀로이드 1-40의 제조 및 HPLC 정제:

<631> 합성 μ-아밀로이드 1-40(10 μg)을 ¹²⁵I(1mCi)로 클로르아민 T 방법에 의해 표지한다. 반응은 실온에서 수행한다. 에펜도르프 튜브에서, ¹²⁵I(NaOH 용액중의 1mCi) 10 μl를 β-아밀로이드 1-40(20% 이소프로판올중의 1mg/ml) 10 μl 및 pH 7.4인 0.1M 인산나트륨 80 μl에 가하여 혼합한다. 클로르아민-T(0.1M 인산나트륨, pH 7.4중의 1mg/ml) 30 μl를 가하여 혼합하고 1분동안 항온 처리하여 반응을 개시한다. 나트륨메타비설파이트(0.1M 인산나트륨, pH 7.4, 2mg/ml) 150 μl를 가하여 반응을 종결시킨다.

<632> 반응 혼합물(280 μl)을 동일한 용적의 물로 희석하고, Sepak C18 카트리지에 유동시켜 표지된 펩타이드를 분리한다. Sepak을 5% CH₃CN(각각 1ml)에서 2회 세척하고, 50% CH₃CN(각각 1ml)에서 3회 용출시키고 95% CH₃CN(각각 1ml)에서 2회 다시 세척한다. 거의 대부분의 표지된 펩타이드는 제1 50% CH₃CN 용출시에 용출된다. 이 용출액을 -70℃에서 보관하고, RIA에 필요한 만큼 HPLC에 의해 정제한다.

<633> 표지된 펩타이드를 C8 카트리지(4.6mm × 3cm, Brownlee)상에서 역상 PHLC에 의해 정제한다. 칼럼을 0.1% TFA중의 5% 내지 45% CH₃CN의 선형 구배에서 30분 내에 0.5ml/분의 유속으로 유동시킨다. 분획(0.5ml)을 수거하고, 계수한다. 표지된 펩타이드를 함유하는 피크 분획을 -25℃에서 보관하고, 3일 내에 RIA에 사용한다.

<634> 방사면역검정:

<635> RIA에 사용된 완충액은 다음과 같다: 1) RIA 완충액: 0.1% BSA 및 0.1% 트리톤-X-100을 함유하는 0.1M 인산나트륨, pH 7.4. 2) 샘플 완충액: 물중의 10% 이소프로판올, 3) 트래이서 완충액: 0.1% 트리톤-X-100중의 0.1% BSA를 함유하는 0.2M 인산나트륨, pH 7.4. β-아밀로이드 특이성 항체는 약 30%의 표지된 펩타이드가 경쟁 리간드의 부재하에 결합되는 희석액에 사용된다. 항체의 희석액은 RIA 완충액에서 제조한다. RIA에 사용된 항체는 사람 β-아밀로이드 1-40 합성 펩타이드(BA #1, BA #2 및 6514)에 대해 지시된 세 개의 상이한 혈청을 포함한다. BA #1은 1/900의 최종 희석도에서, BA #2는 1/1600의 최종 희석에 및 6514는 1/2500의 최종 희석도에서 사용된다. HPLC 정제되고 표지된 펩타이드를 트래이서 완충액에서 희석하여 50 μl중에서 7000 및 9000cpm 정도를 제공한다. 전체 치환은 고농도(2.5 μM)의 β-아밀로이드 1-40의 존재하에 수행한다. β-아밀로이드 1-40 표준은 샘플 완충액에서 제조한다. 검정 용적은 200 μl이다. 하기 순서로 성분들을 가한다:

<636> RIA 완충액중의 Ab 100 μl

<637> 비공지된 샘플 또는 표준 또는 샘플 완충액중의 TD 50 μl

<638> 표지된 펩타이드(트래이서 완충액중의 7000 내지 9000cpm) 50 μl

<639> 샘플을 혼합하고, 방배 4℃에서 항온 처리한다. 유리 계수물로부터 결합된 계수물을 분리하고, 검정을 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로 종결시킨다. 각각의 검정 튜브에 정상 도끼 혈청 50 μl를 가하고, 이어서 PEG(MW6000 내지 8000, RIA 완충액중의 15.8%) 800 μl를 가한다. 샘플을 10분 동안 4℃에서 항온 처리하고, 3200rpm에서 20분 동안 원심분리(Sorvall, RT600B)한다. 상등액을 흡출시키고, 감마 계수기로 펠렛을 계수한다.

<640> 분석:

<641> 항체 결합으로부터의 결과는 표지된 β-아밀로이드 트래이서의 치환에 기초하여 설명된다. 포지티브 결과는 어떠한 트래이서의 치환도 관찰되지 않은 것이다. 즉, 배지는 분비된 β-아밀로이드를 함유하지 않으며, 이것은 시험된 화합물이 β-아밀로이드 생성을 억제시키는데 효과적임을 나타내준다. 네가티브 결과는 항체 결합에 대한 트래이서의 치환이 발견되고 비처리된 대조군 세포와 동일한 것이다.

<642> 또한, 효소 결합된 면역샌드위치 검정(ELISA)을 사용하여 활성 화합물을 확인할 수도 있다. β-아밀로이드 단백질을 생성하는 배양된 포유 동물의 세포(예: CHO CP-6 또는 SK-N-MC)를 제조하고, 세포 단백질의 방사성 표지를 제외하고 검정 #1에 기술된 바와 같은 화합물로 처리한다. 처리된 세포 배양물로부터 조절된 배지를 수거하고, 저속 원심분리에 의해 세포 파쇄물을 제거한다. 이어서, 조절된 배지를 β-아밀로이드 특이성 항체를 사용하여 96웰 ELISA 플레이트에서 분석한다. 제1 β-아밀로이드 항체를 배지 샘플에 존재하는 β-아밀로이드에 대한 포착 시약으로 사용하고, β-아밀로이드 단백질상의 상이한 에피토프를 인식하는 제2 β-아밀로이드-특이성 항체를 검출 복합체의 성분으로 사용한다. 제2 β-아밀로이드 항체를 스트렙트-아비딘에 의해 검출할 수 있는 바이오틴과 결합시킨다. 서양 고추냉이 퍼옥시다제와 결합하는 제3 항체를 사용하여 β-아밀로이드:항체; 스트렙트-아비딘 복합체를 검출한다. 페닐렌디아민 기질과 H₂O₂ 및 시트레이트 포스페이트 pH 5를 첨가하여 OD^{490nm}에서 혼합물중의 비색 변화를 판독함으로써 정량화시킨 퍼옥시다제 활성을 측정한다. 통상적으로, 표준의 합성 β-아밀로이드 1-40 단백질외에도 각 배지 샘플의 일련의 3배 희석액을 96웰 플레이트에서 제조한다. 포지티브 결과는 반응성이 미약하거나 없는 것이다. 즉, 시험된 화합물의 억제의 결과로서 배지 샘플중의 β-아밀로이드 단백질의 부재하에 표시된 OD^{490nm}에서의 흡광도를 수득한 것이다. 부분적인 활성 억제체는 OD^{490nm}에서 비처리된 세포로부터의 대조군 배지 샘플과 동일하지는 않지만 일부 유사한 흡광도를 제공할 수 있을 것이다. 표준에 대해 샘플 수치를

비교함으로써 정확한 양을 측정할 수 있다.

<643> 생체내 정

<644> β -아밀로이드 플라크의 축적을 예방 또는 감소시키는 본 발명의 화합물의 활성은 β -아밀로이드 플라크 축적의 형질전환 모델(예: 형질전환된 마우스 및 레트) 및 β -아밀로이드 플라크의 형성에 대한 천연의 유전 특질을 갖는 개를 사용하는 개 모델에서 증명할 수 있다. 뉴론 세포에서 사람 β -APP(751) 또는 β -APP(770)을 과발현하고, 알츠하이머 질환과 관련된 조직병리증상을 나타내는 형질전환된 마우스는 예를 들면 문헌[참조: 제 PCT/US91/04447호]에 기술되어 있다. 이러한 동물 모델에 있어, β -아밀로이드 플라크 형성과 관련된 조직 병리 증상 및/또는 징후(예: 기억 상실)의 감소를 사용하여 β -아밀로이드 플라크 형성에 기인하는 치료적 질환(예: 알츠하이머 질환 및 다운 증후군과 관련된 기억 장애)을 치료하기 위한 화합물의 효능을 입증할 수 있다.

<645> 형질전환된 마우스에서의 조직 병리학적 증상은 동물 연령의 증가에 따라 더욱 빈번하기 때문에, 2개월 된 마우스가 바람직하다. 2개월 된 동물은 억제 약물의 부재하에 시간에 따라 증가할 수 있는 최소 병리 현상을 가질 것이다. 실험 대상의 모든 동물은 단일 순계의 동물 기원이다. 제1그룹의 마우스($n=12$)는 비히클 만을 주입하고, 제2 그룹($n=12$)은 저 용량의 약물을 주입하며, 제3 그룹($n=12$)은 중간 용량을 주입하고, 제4 그룹($n=12$)은 고 용량을 주입할 것이다. 용량은 체중, 화합물 반감기 등에 따라 상기 검정으로부터 결정할 수 있다. 이상적으로는, 마우스를 수개월 동안 처리한다. 화합물의 투여는 화합물 프로필에 지시된 바와 같이 주사, 경구 경로, 서방성 임플란트 등에 의해 투여될 수 있다. 처리에 대한 평가는 면역 조직화학을 사용하여 실험 처리를 알지 못하는 연구자에 의해 기록된 뇌의 4개의 관 중선 절단물에서의 β -아밀로이드 면역 반응 침전의 빈도를 측정할 수 있다. 또한, 병변의 또다른 표시인 A β 250 면역 반응은 연구 대상인 모든 마우스로부터 동일한 수의 뇌 조직 절단물을 사용하여 발생 빈도를 기록할 수도 있다. 약물작용의 포지티브 결과는 두 병리학적 표시가 없거나 감소된 빈도일 수 있다. 또한, β -아밀로이드 형질전환된 마우스에 특이적인 생리학 및/또는 행태학적 상관 관계를 사용하여 약물 작용을 증명할 수도 있다.

<646> 일부 개 종류는 β -아밀로이드가 축적되는 것으로 보고되어 있다[참조: Giaccone et al., *Neuroscience Letters*, Vol. 114, pp 178-183(1990)], 사람이 아닌 노령의 영장류는 기억 장애뿐만 아니라, β -아밀로이드 병변을 나타낸다[참조: Cork et al., *American Journal of Pathology*, Vol. 137, pp 1383-1392(1990); Podlisy et al., *American Journal of Pathology*, Vol. 138, pp 1423-1425(1991)]. 개 및 사람이 아닌 영장류를 사용한 시험은 약물 적용 시간이 보다 길어짐에 따라 다소 상이한 실험 설계를 가장 유사하게 수행할 것이다.

<647> 유효량의 일반식(1)의 화합물, 또는 하나 이상의 일반식(1)의 화합물의 혼합물은 β -아밀로이드 플라크의 비정상적인 축적을 예방하고 β -아밀로이드 플라크의 비정상적인 축적과 관련된 질환 또는 상태(예: 알츠하이머 유형의 노인성 치매 또는 다운 증후군)를 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. β -아밀로이드 플라크의 비정상적인 축적을 예방하고 알츠하이머 유형의 노인성 치매 또는 다운 증후군을 치료하기 위한 특정한 용량은 질환 상태의 중증도 뿐만 아니라 환자의 크기, 형태 및 나이와 같은 인자에 따라 달라질 수 있으며, 환자의 주치의에게는 이들 모두가 친밀한 인자이며 고려되고 있다. 일반적으로, 화합물의 투여량은 0.2 내지 20mg/체중kg이며, 바람직하게는 0.5 내지 5mg/kg이다. 화합물은 일반식(1)의 화합물 25mg 내지 250mg을 함유하는 단일 용량 또는 복수 단위 용량으로 투여될 수 있다.

<648> 경구 투여의 경우, 화합물은 고체 또는 액체 제제, 예를 들어 캡셀제, 환제, 정제, 트로키제, 산제, 용액제, 현탁제 또는 유제로 제형될 수 있다. 고체 단위 용량 형태는 캡셀제일 수 있으며, 이것은 예를 들면 윤활제 및 불활성 충전제(예: 락토오스, 수크로즈 및 옥수수 전분)를 포함하는 통상의 젤라틴 형태일 수 있다. 또 다른 양태로서, 일반식(1)의 화합물은 통상의 정제 염기(예: 락토즈, 수크로즈 및 옥수수 전분)를 결합제(예: 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴), 붕해제(예: 감자 전분 또는 알긴산) 및 윤활제(예: 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트)와 배합하여 타정할 수 있다.

<649> 비경구 투여의 경우, 화합물은 계면 활성제 및 다른 약제학적으로 허용되는 보조제를 첨가하거나 첨가하지 않은, 멸균 액체(예: 물, 알콜, 오일 및 기타 허용되는 유기 용매)일 수 있는 약제학적 담체와 생리학적으로 허용되는 희석제중의 화합물의 용액 또는 현탁액의 주사 가능한 용량으로 투여될 수 있다. 이들 제제에 사용될 수 있는 오일의 예는 석유, 동물성, 식물성, 또는 합성기원의 오일(예: 낙화생유, 콩유 및 무기 오일)이다. 일반적으로, 물, 염수, 수성 텍스트로스와 관련된 당 용액, 에탄올 및 글리콜(예: 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜) 또는 2-피롤리돈이 액체 담체, 특히 주사 가능한 용액으로서 바람직하다.

<650> 본 발명의 화합물은 활성 성분의 서방성 분비를 가능케 하는 방식으로 제형화할 수 있는 저장 주사 또는 뇌 임플란트 제제의 형태로 투여될 수도 있다. 활성 성분은 펠렛 또는 소형 실린더내로 압축될 수 있고, 저장 주사 또는 임플란트로서 피하, 근육내 또는 뇌내에 이식된다. 임플란트는 생분해성 중합체 또는 합성 실리콘(예: Silastic[®], 다우 코닝 코포레이션에서 제조한 실리콘 고무)과 같은 불활성 물질을 사용할 수 있다.

<651> 또한, 본 발명의 화합물은 국소 투여할 수도 있다. 이것은 바람직하게는 기타 부형제의 존재 또는 부재하에 에탄올 또는 디메틸 설폭사이드(DMSO)와 같은 경피 흡수를 촉진하는 것으로 공지된 용매를 사용하여 투여되는 화합물의 용액을 단순히 제조함으로써 달성할 수 있다. 바람직하게는, 국소 투여는 저장 막 형태 및 유공성 막 형태나 고체 매트릭스 종류의 패치를 사용하여 수행할 수 있다.

<652> 일부 적합한 경피 장치는 미국 특허 제3,742,951호, 제3,797,494호, 제3,996,934호 및 제4,031,894호에 기술되어 있다. 이들 장치는 일반적으로 이의 앞 표면중 하나를 한정하는 지지면, 다른 앞 표면을 한정하는 활성제 투과 가능한 점착층 및 두 표면사이에 놓인 활성제를 함유하는 하나 이상의 저장소를 포함한다. 한편, 활성제는 투과 가능한 점착층 전체에 분산된 복수의 마이크로캡셀내에 포함될 수 있다. 각각의 경우에, 활성제는 저장소 또는 마이크로캡셀로부터 막을 통해 활성제 투과 가능한 점착층내로 연속하여 전달되며, 투과 가능한 점착층은 수용 환자의 피부 또는 점막과 접촉하여 있다. 활성제가 피

부를 통해 흡수되는 경우, 조절되고 예비 결정된 유량의 활성제를 수용 환자에게 투여한다. 마이크로캡셀의 경우, 또한 캡셀화제가 또한 막으로서 작용할 수 있다.

<653> 본 발명에 따른 화합물을 경피 투여하기 위한 또다른 장치에서, 약제학적 활성 화합물은 목적하는 점차적인 속도, 일정한 속도 및 조절된 속도로 전달되는 매트릭스내에 포함된다. 매트릭스는 확산 또는 미세유공 흐름을 통해 방출 화합물을 투과시킬 수 있다. 이러한 방출은 속도 조절성이다. 막이 불필요한 그와 같은 시스템은 미국 특허 제3,291,636호에 기술되어 있다. 이들 시스템에서는 둘 이상의 방출 형태가 가능하다. 확산에 의한 방출은 매트릭스가 비-유공성일 경우에 발생한다. 약제학적으로 효과적인 화합물은 매트릭스내에서 용해되고, 매트릭스 자체를 통해 확산한다. 미세유공 흐름에 의한 방출은 약제학적으로 효과적인 화합물이 매트릭스의 유공내에서 액체 상을 통해 전달되는 경우에 발생한다.

<654> 치료학적 최종 용도 적용을 갖는 임의의 특정한 약제학적 활성에 일반적으로 적합한 많은 부류의 화합물에서 사실인 바와 같이, 그의 전체적인 치료학적 지구 및 그들의 생화학적 및 약물학적 프로파일로 인해 특정한 아그룹 및 그 부류중 어떤 특정한 일원이 바람직하다. 이러한 상황에서 바람직한 화합물은 P₄가 결합한 화합물이다.

<655> 본 발명자들은 X₁이 H 또는 CF₂C(=O)W인 화합물을 더욱 선호한다. C₁₋₆ 알킬렌은 바람직하게는 C₁₋₃알킬렌이고, 더욱 바람직하게는 메틸렌 또는 에틸렌이며, 가장 바람직하게는 축쇄 에틸렌이다. 아릴알킬은 바람직하게는 벤질 또는 펜에틸이고, 아릴은 바람직하게는 페닐이다. K-P₄-P₃-P₂ 잔기는 바람직하게는 보호 그룹(K) 및 하나의 아미노산이고, 이는 발린, 알라닌 또는 페닐알라닌중의 하나의 잔기가 바람직하다. R은 바람직하게는 벤질, 이소프로필 또는 하나의 치환체를 갖는 치환된 벤질이다.

<656> 서열 목록

(1) 일반 정보:

<657> (i) 출원인: 바바라 코르델
 <658> 다니엘 쉬린
 <659> 노튼 피트
 <660> 제프리 히가키
 <661> 비비안 반 도르셀라
 <662> 마이클 알. 안젤라스트로
 <663> (ii) 발명의 명칭: 베타-아밀로이드 단백질 생성 억제제
 <664> (iii) 서열의 수: 5
 <665> (iv) 서신 주소:
 <666> (A) 주소: 마리온 메렐 다우 인코포레이티드
 <667> (B) 거리: 피.오. 박스 156300 이. 갈브레이쓰 로오드 2110
 <668> (C) 도시: 신시내티
 <669> (D) 주: 오키오
 <670> (E) 국가: 미국
 <671> (F) 우편번호: 45215-6300
 <672> (v) 컴퓨터 판독 형태:
 <673> (A) 매개 유형: 플로피 디스크
 <674> (B) 컴퓨터: IBM PC 호환
 <675> (C) 운영 체계: PC-DOS/MS-DOS
 <676> (D) 소프트웨어: PatentIn Release #1.0, 버전 #1.25
 <677> (vi) 현재 출원 자료:
 <678> (A) 출원 번호: W0
 <679> (B) 출원일:
 <680> (C) 분류 기호:
 <681> (vii) 선행 출원 자료:
 <682> (A) 출원 번호: EP 93402398.7
 <683> (B) 출원일: 1993. 10. 1.
 <684> (viii) 변호인/대리인 정보:
 <685> (A) 성명 : 카롤린 디 문
 <686> (B) 등록 번호: 33,022
 <687>

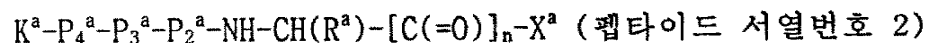
- <688> (C) 참조/도켓 번호: M01714A
- <689> (ix) 통신 정보:
- <690> (A) 전화: 513-948-7960
- <691> (B) 팩스: 513-948-7961 또는 4681
- <692> (C) 텔렉스: 214320
- <693> (2) 서열 확인 번호 1에 대한 정보
- <694> (i) 서열 특징:
- <695> (A) 길이: 4 아미노산
- <696> (B) 형태: 아미노산
- <697> (C) 위상: 선형
- <698> (ii) 분자 형태 : 펩타이드
- <699> (xi) 서열 기술: 서열 확인 번호 1:
- <700> Xaa Xaa Xaa Xaa
- <701> 1
- <702> (2) 서열 확인 번호 2에 대한 정보:
- <703> (i) 서열 특징:
- <704> (A) 길이: 4 아미노산
- <705> (B) 형태: 아미노산
- <706> (C) 위상: 선형
- <707> (ii) 분자 형태: 펩타이드
- <708> (xi) 서열 기술: 서열 확인 번호 2:
- <709> Xaa Xaa Xaa Xaa
- <710> 1
- <711> (2) 서열 확인 번호 3에 대한 정보:
- <712> (i) 서열 특징:
- <713> (A) 길이: 4 아미노산
- <714> (B) 형태: 아미노산
- <715> (C) 위상: 선형
- <716> (ii) 분자 형태 : 펩타이드
- <717> (xi) 서열 기술: 서열 확인 번호 3:
- <718> Xaa Xaa Xaa Xaa
- <719> 1
- <720> (2) 서열 확인 번호 4에 대한 정보:
- <721> (i) 서열 특징:
- <722> (A) 길이: 4 아미노산
- <723> (B) 형태: 아미노산
- <724> (C) 위상: 선형
- <725> (ii) 분자 형태: 펩타이드
- <726> (xi) 서열 기술: 서열 확인 번호 4:
- <727> Xaa Xaa Xaa Xaa
- <728> 1
- <729> (2) 서열 확인 번호 5에 대한 정보:
- <730> (i) 서열 특징:
- <731> (A) 길이: 4 아미노산
- <732> (B) 형태: 아미노산

<733>	(C) 위상: 선형
<734>	(ii) 분자 형태: 펩타이드
<735>	(xi) 서열 기술: 서열 확인 번호 5:
<736>	Xaa Xaa Xaa Xaa
<737>	1

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식 (IB)의 화합물 또는 이의 수화물, 입체 이성체, 동배체 또는 약제학적으로 허용되는 염.



(IB)

상기식에서,

X^a 는 H, CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CF_2CH_2NHC(=O)R_1^a$, $CHFCH_2NHC(=O)R_1^a$, $CF_2C(=O)W^a$, $C(=O)NHR_1^a$, $B(OH)_2$ 또는 $C(=O)R_1^a$ 이고; 단,

X^a 가 H일 때, R^a 는 $CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(C_{1-6}\text{알케닐 또는 아릴})$, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, 또는 $NHC(=O)R_1^a$ 또는 $NHC(=NH)NH_2$ 로 치환된 벤질이며;

X^a 가 CF_3 , CHF_2 또는 $C(=O)NHR_1^a$ 일 때, R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$ 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질이 아니고;

X^a 가 $CF_2CH_2NHC(=O)R_1^a$ 일 때, R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, $(CH_2)_m$ -나프틸 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질이 아니며;

X^a 가 $CF_2C(=O)NH$ -벤질일 때, R^a 는 벤질, 1-부틸-메틸 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸이 아니고;

X^a 가 $CF_2C(=O)NHR_1^a$ 일 때, R^a 는 $CH_2Si(CH_3)_2(Y)$, C_{1-10} 알킬, 벤질, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬옥시알킬, 벤질옥시 또는 $-O-(CH_2)_m$ -페닐로 치환된 벤질이 아니며;

X^a 가 $C(=O)R_1^a$ 일 때, R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, C_{1-4} 알킬렌- O - C_{1-10} 알킬, 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸이 아니고;

X^a 가 $CF_2C(=O)$ -펜에틸일 때, R^a 는 벤질이 아니며;

R^a 가 $CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(C_{1-6}\text{알케닐 또는 아릴})$, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, 또는 $NHC(=O)R_1^a$ 또는 $NHC(=NH)NH_2$ 로 치환된 벤질일 때, X^a 는 $C(=O)H$ 가 아니고;

R^a 가 C_{1-10} 알킬 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸일 때, X^a 는 CF_2CF_3 가 아니고;

R^a 는 C_{1-10} 알킬, 벤질, $CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(Y^a)$, C_{1-4} 알킬렌- O - R_1^a , $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, $(CH_2)_m$ -나프틸, 또는 치환된 벤질[여기서, 치환체는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬옥시알킬, 벤질옥시, 하이드록시, $NHC(=NH)NH_2$, NR_1^aH , NO_2 , $-O-(CH_2)_m$ -아릴, $NHC(=O)R_1^a$ 또는 할로게노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다](여기서, m은 1 또는 2이다)이고;

Y^a 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, 아릴 또는 아릴알킬이고;

n은 X^a 가 $B(OH)_2$ 이면 0이고, X^a 가 $B(OH)_2$ 가 아니면 1이며;

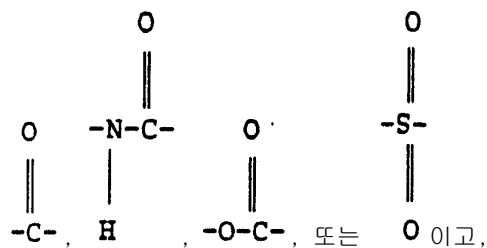
R_1^a 는 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

P_2^a 는 결합, $-HN-CH[CH_2Si(C_{1-6}\text{알킬})_2(Y^a)]C(=O)-$ 또는, Leu, Ala, Met, Ile, Val, Nva, Nle, Phe, Asp, Ser, Pro, His, 사이클로펜틸-글리신, 사이클로헥실글리신, 또는 t-루이신의 잔기이며;

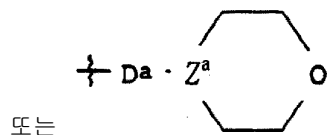
P_3^a 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이고;

R_4^a 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이며;

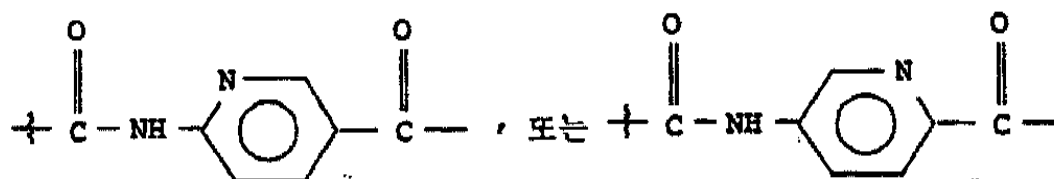
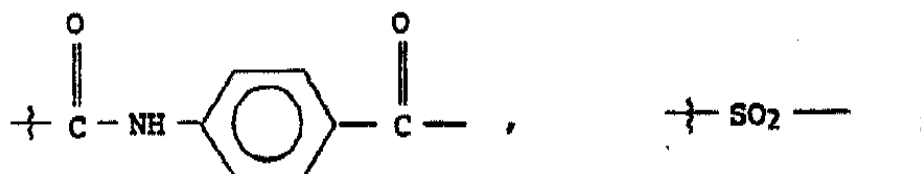
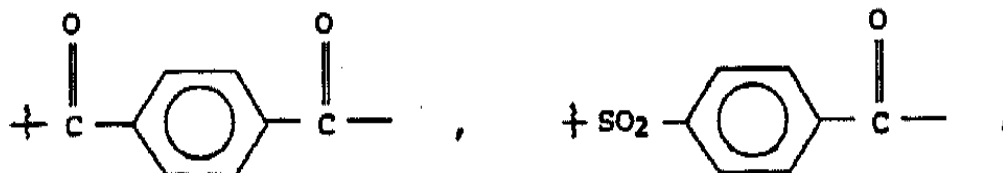
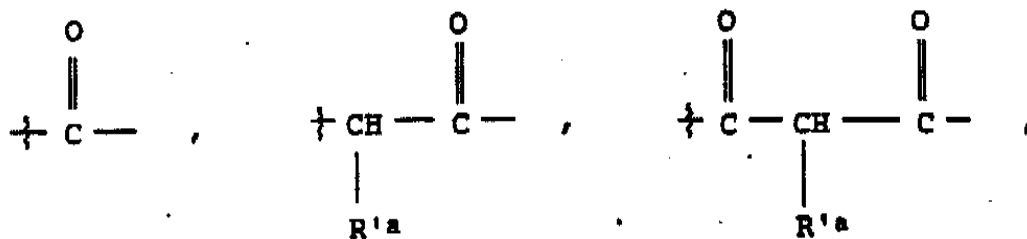
K^a 는 수소, 데스아미노 그룹, 포르밀, 아세틸, 석시닐, 벤조일, t-부틸옥시카보닐, 카보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시석시닐, 1-아다만탄설폰일, 1-아다만탄아세틸, 2-카복시벤조일, 페닐아세틸, t-부틸아세틸, 비스[(1-나프틸)메틸]아세틸, $-A^a-R_2^a$ {여기서, A^a 는



R_2^a 는 아릴 또는 아릴알킬 그룹[이때, 아릴 그룹은 탄소수 6, 10 또는 12이고, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 카복시, 알킬카보닐아미노(이때, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다), 5-테트라졸릴, 및 탄소수 1 내지 15의 아실설폰아미도(즉, 아실아미노설폰일 및 설폰일아미노카보닐)로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 원(member)에 의해 적합하게 치환되며, 단, 아실설폰아미도가 아릴을 함유하는 경우 아릴은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로중에서 선택된 원에 의해 추가로 치환될 수 있다] 및 이와 기능적으로 동일한 기타 말단 아미노 보호 그룹이다},



[여기서, Z^a 는 N 또는 CH이고, D^a 는 하기 구조식의 그룹



(이때, R'^a 수소 또는 C_{1-6} 알킬 그룹이다)이다]

청구항 2

제1항에 있어서, X^a 가 $\text{CF}_2\text{C}(=\text{O})\text{W}^a$ 인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, W^a 가 $\text{NHCH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^a 가 벤질인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, W^a 가 아릴알킬인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^a 가 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, P_4^a 및 P_3^a 가 모두 결함인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, K^a 가 카보벤질옥시 또는 t-부틸옥시카보닐인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 4-(N-벤질옥시카보닐-L-t-루이실)-아미노-2,2-디플루오로-3-옥소-5-페닐-N-트리메틸실릴메틸 펜탄아미드인 화합물.

청구항 10

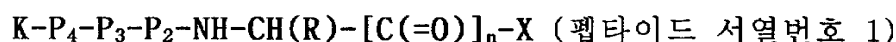
제1항에 있어서, 2-(벤질옥시카보닐-L-발릴)아미노-4,4-디플루오로-1-페닐-7-메틸-3,5-디옥소 옥탄인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제8항중 어느 한 항의 화합물을 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 함유하는, 알츠하이머 유형의 노인성 치매를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 12

일반식 (IA)의 화합물 또는 이의 수화물, 입체 이성체, 동배체 또는 약제학적으로 허용되는 염을 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 함유하는, 알츠하이머 유형의 노인성 치매를 치료하기 위한 약제학적 조성물.



(IA)

상기식에서,

X는 H, CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CF_2CH_2NHC(=O)R_1$, $CHFCH_2NHC(=O)R_1$, $CF_2C(=O)W$, $C(=O)NHR_1$, $B(OH)_2$ 또는 $C(=O)R_1$ (여기서, W는 $NHCH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(Y)$, NHR_1 또는 R_1 이 다)이고;

R은 C_{1-10} 알킬, 벤질, $CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(Y)$, C_{1-4} 알킬렌-O- R_1 , $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, $(CH_2)_m$ -나프릴, 또는 치환된 벤질[여기서, 치환체는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시알킬, 벤질옥시, 하이드록시, $NHC(=NH)NH_2$, NR_1H , NO_2 , $-O-(CH_2)_m$ -아릴, $NHC(=O)R_1$ 또는 할로게노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다](여기서, m은 1 또는 2이다)이고;

Y는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알케닐, 아릴 또는 아릴알킬이고;

n은 X가 $B(OH)_2$ 이면 0이고, X가 $B(OH)_2$ 가 아니면 1이며;

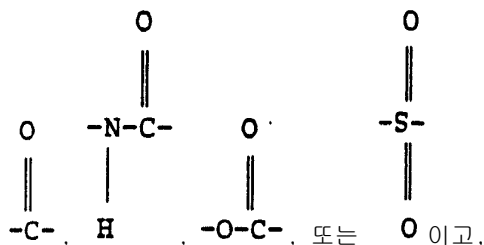
R_1 은 H, C_{1-6} 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고;

P_2 는 결합, $-HN-CH[CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(B)]C(=O)-$ 또는 Leu, Ala, Met, Ile, Val, Nva, Nle, Phe, Asp, Ser, Pro, His, 사이클로펜틸-글리신, 사이클로헥실글리신, 또는 t-루이신의 잔기이며;

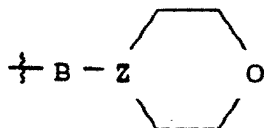
P_3 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이고;

P_4 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이며;

K는 수소, 데스아미노 그룹, 포르밀, 아세틸, 석시닐, 벤조일, t-부틸 옥시카보닐, 카보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시석시닐, 1-아다만탄설포닐, 1-아다만탄아세틸, 2-카복시벤조일, 페닐아세틸, t-부틸아세틸, 비스[(1-나프틸)메틸]아세틸, $-A-R_2$ {여기서, A는

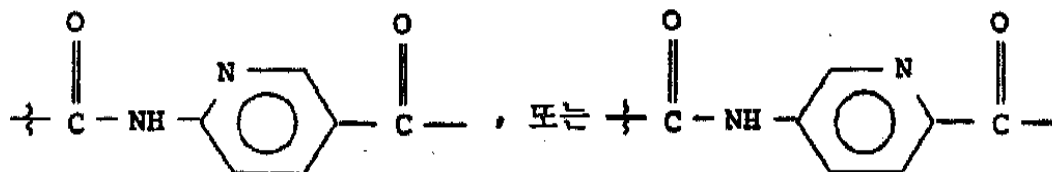
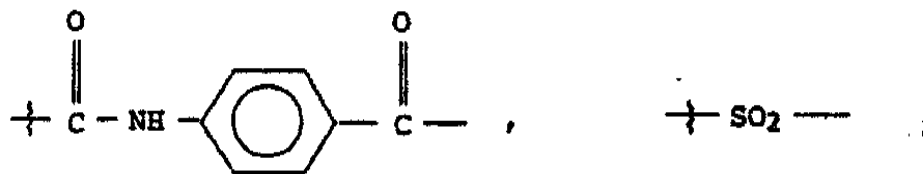
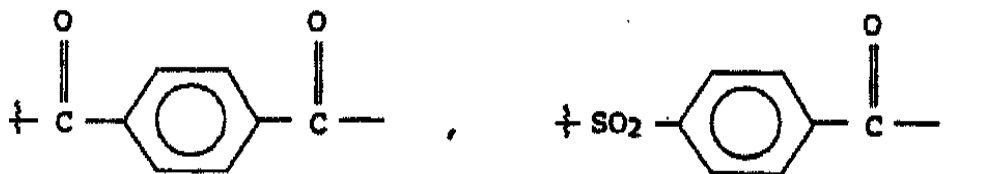
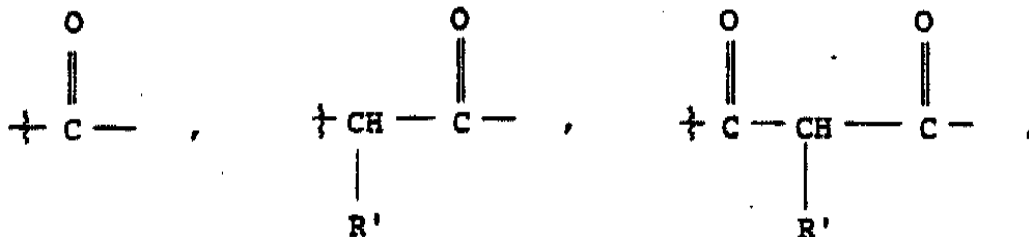


R_2 는 아릴 또는 아릴알킬[이때, 아릴 그룹은 탄소수 6, 10 또는 12이고, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 카복시, 알킬카보닐아미노(이때, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다), 5-테트라졸릴, 및 탄소수 1 내지 15의 아실설포나미도(즉, 아실아미노설포닐 및 설포닐아미노카보닐)로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 원에 의해 적합하게 치환되며, 단, 아실설포나미도가 아릴을 함유하는 경우 아릴은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로중에서 선택된 원에 의해 추가로 치환될 수 있다] 및 이와 기능적으로 동일한 기타 말단 아미노 보호 그룹이다},



또는

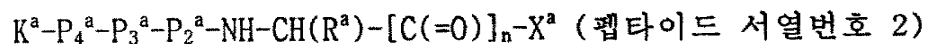
[여기서, Z는 N 또는 CH이고, D는 하기 구조식의 그룹

(이때, R'는 수소 또는 C₁₋₆알킬 그룹이다)이다]이며,

단, 동시에, X는 H가 아니고, R은 벤질이 아니며, P₂는 Val이 아니고, P₃은 결합이 아니고, R₄는 결합이 아니며, K는 카보벤질옥시가 아니다.

청구항 13

H₂N-CH(R^a)-C(=O)X^a에 K^a-P₄^a-P₃^a-P₂^a-를 결합시키고, 임의로 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하거나; 또는 H₂N-CH(R^a)-CH(OH)X^a에 K^a-P₄^a-P₃^a-P₂^a-를 결합시키고, 생성된 화합물을 산화시켜 K^a-P₄^a-P₃^a-P₂^a-HN-CH(R^a)-C(=O)X^a(펩타이드 서열 번호 5)를 수득하고, 임의로 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는 단계를 포함하는, 일반식(1B)의 화합물 또는 이의 수화물, 입체 이성체, 동배체 또는 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.

**(1B)**

상기식에서,

X^a는 H, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, CF₂CH₂NHC(=O)R₁^a, CHFCH₂NHC(=O)R₁^a, CF₂C(=O)W^a, C(=O)NHR₁^a, B(OH)₂

또는 $C(=O)R_1^a$ (여기서, W^a 는 $NHCH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(Y^a)$, NHR_1^a 또는 R_1^a 이다)이고; 단,

X^a 가 H일 때, R^a 는 $CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(C_{1-6}알케닐$ 또는 $아릴)$, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, 또는 $NHC(=O)R_1^a$ 또는 $NHC(=NH)NH_2$ 로 치환된 벤질이며;

X^a 가 CF_3 , CHF_2 또는 $C(=O)NHR_1^a$ 일 때, R^a 는 $C_{1-10}알킬$, 벤질, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$ 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질이 아니고;

X^a 가 $CF_2CH_2NHC(=O)R_1^a$ 일 때, R^a 는 $C_{1-10}알킬$, 벤질, $(CH_2)_m$ -나프틸 또는 하나의 하이드록시 잔기로 치환된 벤질이 아니며;

X^a 가 $CF_2C(=O)NH$ -벤질일 때, R^a 는 벤질, 1-부틸-메틸 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸이 아니고;

X^a 가 $CF_2C(=O)NHR_1^a$ 일 때, R^a 는 $CH_2Si(CH_3)_2(Y)$, $C_{1-10}알킬$, 벤질, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, 또는, 하나의 하이드록시 잔기, $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시$, $C_{1-6}알콕시알킬$, 벤질옥시 또는 $-O-(CH_2)_m$ -페닐로 치환된 벤질이 아니며;

X^a 가 $C(=O)R_1^a$ 일 때, R^a 는 $C_{1-10}알킬$, 벤질, $C_{1-4}알킬렌-O-C_{1-10}알킬$, 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸이 아니고;

X^a 가 $CF_2C(=O)$ -펜에틸일 때, R^a 는 벤질이 아니며;

R^a 가 $CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(C_{1-6}알케닐$ 또는 $아릴)$, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, 또는 $NHC(=O)R_1^a$ 또는 $NHC(=NH)NH_2$ 로 치환된 벤질일 때, X^a 는 $C(=O)H$ 가 아니고;

R^a 가 $C_{1-10}알킬$ 또는 $(CH_2)_m$ -나프틸일 때, X^a 는 CF_2CF_3 가 아니고;

R^a 는 $C_{1-10}알킬$, 벤질, $CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(Y^a)$, $C_{1-4}알킬렌-O-R_1^a$, $CH_2CH(CF_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)(CF_3)$, $(CH_2)_m$ -나프틸, 또는 치환된 벤질[여기서, 치환체는 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알콕시$, $C_{1-6}알콕시알킬$, 벤질옥시, 하이드록시, $NHC(=NH)NH_2$, NR_1^aH , NO_2 , $-O-(CH_2)_m$ -아릴, $NHC(=O)R_1^a$ 또는 할로게노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체이다](여기서, m 는 1 또는 2이다)이고;

Y^a 는 $C_{1-6}알킬$, $C_{1-6}알케닐$, $아릴$ 또는 $아릴알킬$ 이고;

n 은 X^a 가 $B(OH)_2$ 이면 0이고, X^a 가 $B(OH)_2$ 가 아니면 1이며;

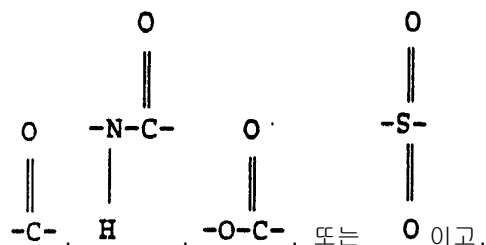
R_1^a 는 수소, $C_{1-6}알킬$, $아릴$ 또는 $아릴알킬$ 이고;

P_2^a 는 결합, $-HN-CH[CH_2Si(C_{1-6}알킬)_2(Y^a)]C(=O)-$ 이거나, Leu, Ala, Met, Ile, Val, Nva, Nle, Phe, Asp, Ser, Pro, His, 사이클로펜틸-글리신, 사이클로헥실글리신, 또는 t-루이스인의 잔기이며;

P_3^a 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이고;

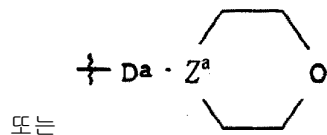
R_4^a 는 결합 또는 Val, Leu, Ile 또는 Met의 잔기이며;

K^a 는 수소, 데스아미노 그룹, 포르밀, 아세틸, 석시닐, 벤조일, t-부틸옥시카보닐, 카보벤질옥시, 토실, 단실, 이소발레릴, 메톡시석시닐, 1-아다만탄설폰닐, 1-아다만탄아세틸, 2-카복시벤조일, 페닐아세틸, t-부틸아세틸, 비스[(1-나프틸)메틸]아세틸, $-A^a-R_z^a$ {여기서, A^a 는

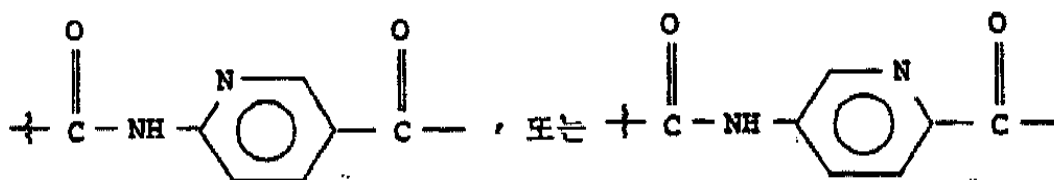
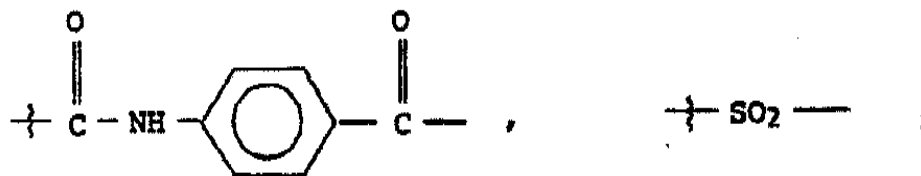
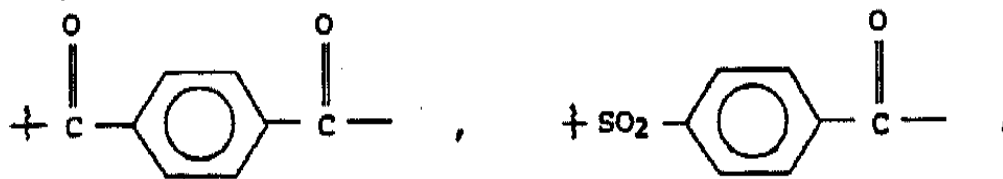
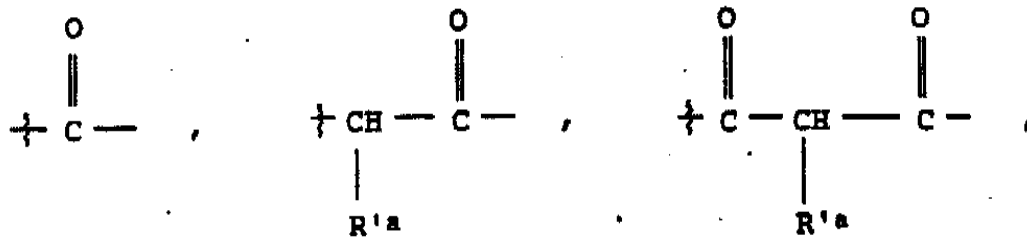


R_z^a 는 $아릴$ 또는 $아릴알킬$ 그룹[이때, $아릴$ 그룹은 탄소수 6, 10 또는 12이고, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 카복시, 알킬카보닐아미노(이때, 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6이다), 5-테트라졸릴, 및 탄소수 1 내지 15의 아실설폰아미도(즉, 아실아미도설폰 및 설폰아미도카보닐)로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 원에 의해 적합하게 치환되며, 단, 아실설폰아미도가 아릴을 함유하는 경우 아릴은 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 니트로중에서 선택된 원에 의해 추가로 치환될 수 있다] 및

이와 기능적으로 동일한 기타 말단 아미노 보호 그룹이다},



[여기서, Z^a 는 N 또는 CH이고, D^a 는 하기 구조식의 그룹,



(이때, $\text{R}^1 \text{a}$ 수소 또는 C_{1-6} 알킬 그룹이다)이다]이다.

요약

본 발명은 알츠하이머 질환 및 성인의 다운 증후군 환자와 연관된 뇌에서 아밀로이드 단백질 축적을 억제 또는 예방하기 위한 화합물, 약제학적 조성물, 및 치료 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 알츠하이머 질환의 치료에 관한 것이다.