(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. 7
C07K 5/062

(11) 공개번호 특2003-0036152
(43) 공개일자 2003년05월09일

(21) 출원번호 10-2002-7013276
(22) 출원일자 2002년10월04일
번역문 제출일자 2002년10월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/10869
(87) 국제공개번호 WO 2001/77113
(86) 국제출원출원일자 2001년04월03일
(87) 국제공개일자 2001년10월18일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 키르기즈, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 스웨덴, 싱가포르, 인도네시아, 시에라리온, 유고슬라비아, 크로아티아, 그레나다, 인도, 아랍에미리트, 남아프리카, 코스타리카, 도미니카연방, 탄자니아, 대한민국, 모로코, 안티구아바부다, 알제리, 모잠비크, 벨리즈, 콜롬비아,

AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 시에라리온, 탄자니아, 모잠비크,

EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,

OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/194,607 2000년04월05일 미국(US)

(71) 출원인 쉐링 코포레이션
미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000

(72) 발명자 첸케빈엑스.
미합중국뉴저지08830이셀린길레인44아파트먼트1디

아라사판아쇼크
미합중국뉴저지08807브리지워터라르센코트18

벤카트라맨스리칸쓰
미합중국뉴저지07095우드브리지로아노크스트리트35

파레크테잘엔.
미합중국뉴저지07095우드브리지파이크뷰레인39

구하이닝
중국상하이200240민항쟝츄안로드558/70/303

은조로게에프.죠지
미합중국뉴저지07083유니온쥴리엣플레이스2597

기리자발라반비요르엠.
미합중국뉴저지07054파르시파니매플우드드라이브10

간굴리아쉬트
미합중국뉴저지07043어퍼몽클레어쿠퍼애브뉴96

삭세나아닐
미합중국뉴저지07043어퍼몽클레어베버리로드53

자오에드윈
미합중국뉴저지07059워렌크로스우드웨이20

야오난후아에이치.
미합중국캘리포니아92606어빈산타루치아아일12

프롱게이앤드류제이.
미합중국뉴저지08886스튜어츠빌윌로우그로브로드104

매디슨빈센트에스.
미합중국뉴저지07046마운틴레이크스로남드라이브12

비불반반카
미합중국뉴저지07033케닐워쓰노쓰24th스트리트201

(74) 대리인 박병석
서장찬
최재철

심사청구 : 없음

(54) N-사이클릭 P2 잔기를 포함하는 C형 간염 바이러스의매크로사이클릭 NS3-세린 프로테아제 억제제

요약

본 발명은 HCV 프로테아제 억제 활성을 지니는 신규한 매크로사이클릭 화합물, 및 이러한 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 또 다른 양태에서는, 본 발명이 상기 매크로사이클을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이를 HCV 프로테아제와 연관된 질환을 치료하는데 사용하는 방법에 관한 것이다.

색인어

C형 간염 바이러스(HCV) 프로테아제 억제 활성, 매크로사이클릭 화합물

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 C형 간염 바이러스('HCV') 프로테아제 억제제, 이러한 억제제를 하나 이상 함유하는 약제학적 조성물, 상기 억제제의 제조 방법, 및 상기 억제제를 C형 간염 및 관련 질환을 치료하는데 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 특히, HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제의 억제제로서의 신규한 매크로사이클릭 화합물에 관한 것이다.

배경기술

C형 간염 바이러스(HCV)는 비-A형, 비-B형 간염(NANBH), 특히 혈액-관련 NANBH(BB-NANBH)의 주요 유발제로서 밀접한 영향을 끼친 (+)-센스 단일 가닥 RNA 바이러스이다[참조: 국제공개공보 WO 89/04669 및 EP 381 216]. NANBH는 기타 형태의 간 질환, 예를 들면, 알코올 중독증 및 1차적인 담즙성 간경변증 뿐만 아니라, 기타 유형의 바이러스-유도된 간 질환, 예를 들면, A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), 델타 간염 바이러스(HDV), 사이토메갈로바이러스(CMV) 및 엡슈타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스(EBV) 유도된 간 질환과도 구별되어야 한다.

최근에, 폴리펩티드 프로세싱과 바이러스성 복제에 필요한 HCV 프로테아제를 동정, 클로닝 및 발현하였다[예를 들면, 미국 특허 제5,712,145호 참조]. 이러한 대략 3000개 아미노산의 폴리단백질은 아미노 말단에서부터 카복시 말단까지, 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid protein)(C), 엔벨로프 단백질(envelope protein)(E1 및 E2) 및 몇몇 비-구조 단백질(NS1, 2, 3, 4a, 5a 및 5b)를 함유한다. NS3은 대략 68kda 단백질이고, HCV 게놈의 대략 1893개 뉴클레오티드에 의해 암호화되며, 다음 2가지의 독특한 도메인을 갖는다: (a) 대략 200개의 N-말단 아미노산으로 이루어진 세린 프로테아제 도메인; 및 (b) 상기 단백질의 C-말단에서의 RNA-의존적 ATPase 도메인. NS3 프로테아제는 키모트립신 계열의 구성원으로 간주되는데, 이는 단백질 서열, 전반적인 3차원 구조 및 촉매 작용 기전이 유사하기 때문이다. 기타 키모트립신-유사 효소는 엘라스타제, 인자 Xa, 트롬빈, 트립신, 플라스민, 유로키나제, tPA 및 PSA이다. HCV NS3 세린 프로테아제는 NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a 및 NS5a/NS5b 연결부에서의 상기 폴리펩티드(폴리단백질)의 단백질 분해에 관여하기 때문에, 바이러스 복제 동안 4가지 바이러스성 단백질을 생성시키는 것과 관계가 있다. 이로써, HCV NS3 세린 프로테아제가 항바이러스 화학요법시 관심을 끄는 표적이 되었다.

대략 6kda 폴리펩티드인 NS4a 단백질이, NS3의 세린 프로테아제 활성에 대한 조인자인 것으로 밝혀졌다. NS3/NS4a 세린 프로테아제에 의한 NS3/NS4a 연결부의 자가절단은 분자내에서(즉, 시스) 일어나는 반면, 기타 부위에서의 절단은 분자간 으로(즉, 트랜스) 진행된다.

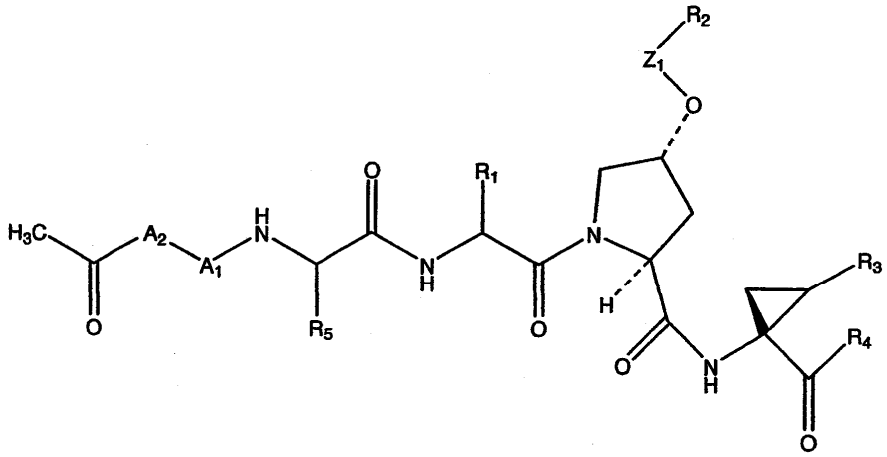
HCV 프로테아제에 대한 천연 절단 부위를 분석한 결과, P1에서는 시스테인이 존재하고 P1'에서는 세린이 존재하며, 이들 잔기는 NS4a/NS4b, NS4b/NS5a 및 NS5a/NS5b 연결부 내에 엄격하게 보존되어 있는 것으로 밝혀졌다. NS3/NS4a 연결부는 P1에서의 트레오닌 및 P1'에서의 세린을 함유한다. NS3/NS4a에서 Cys→Thr 치환은 상기 연결부에서 트랜스 프로세싱 보다는 시스 프로세싱을 필요로 하기 때문에 고려된 것이다[참조: 예를 들면, Pizzi et al.(1994) Proc. Natl. Acad. Sci(USA) 91 :888-892, Failla et al. (1996) Folding amp; Design 1 :35-42]. NS3/NS4a 절단 부위는 또한, 다른 부위 보다 돌연변이 발생을 보다 잘 허용한다[참조: Kollykhalov et al. (1994) J. Virol. 68 :7525-7533]. 상기 절단 부위의 영역 상단부 내의 산성 잔기가 효율적인 절단에 필요한 것으로 또한 밝혀졌다[참조: Komoda et al. (1994) J. Virol. 68 :7351-7357].

보고된 바 있는 HCV 프로테아제의 억제제로는 산화방지제[참조: 국제공개공보 WO 98/14181], 특정 펩티드 및 펩티드 동족체[참조: 국제공개공보 WO 98/17679; Landro et al. (1997) Biochem. 36 :9340-9348, Ingallinella et al. (1998) Biochem. 37 :8906-8914, Llinas-Brunet et al. (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 :1713-1718], 70개 아미노산 폴리펩티드 에글린 c 기준한 억제제[참조: Martin et al. (1998) Biochem. 37 :11459-11468], 사람 췌장 분비성 트립신 억제제(hPSTI-C3) 및 미니바디 레퍼토리(minibody repertoires)(MBip) 중에서 선택된 억제제 친화물[참조: Dimasi et al. (1997) J. Virol. 71 :7461-7469], cV $_H$ E2['낙타 적응화(camelized)' 가변 도메인 항체 단편][참조: Martin et al. (1997) Protein Eng. 10 :607-614] 및 α1-안티키모트립신(ACT)[참조: Elzouki et al. (1997) J. Hepat. 27 :42-28]이 있다. C형 간염 바이러스 RNA를 선택적으로 파괴시키도록 고안된 리보자임이 최근에 보고되었다[참조: BioWorld Today 9(217) :4(November 10, 1998)].

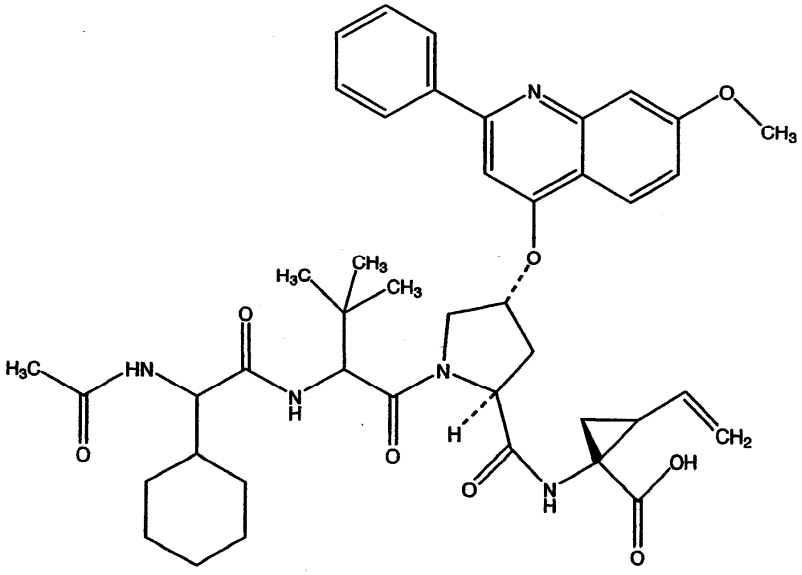
또한, PCT 공개공보 WO 98/17679(1998. 4. 30자로 공개됨)(Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496(1998. 5. 28자로 공개됨)(F. Hoffmann-La Roche AG); 및 WO 99/07734(1999. 2. 18자로 공개됨)(Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)를 참조할 수 있다.

HCV는 간경변증과, 간세포 암종의 유도에 밀접한 영향을 끼친다. 현재에는, HCV 감염에 걸린 환자를 예측하기가 매우 어렵다. HCV 감염은 기타 형태의 간염 보다 치료하기가 더욱 어려운데, 이는 HCV 감염와 연관된 면역성 또는 병의 차도가 없기 때문이다. 현 데이터는, 간경변증으로 진단받은 지 4년 후의 생존율은 50% 미만이라는 것을 지시해준다. 절제 가능한 국재된 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자의 5년 후 생존율은 10 내지 30%인 반면, 절제 가능하지 않은 국재된 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자의 5년 후 생존율은 1% 미만이다.

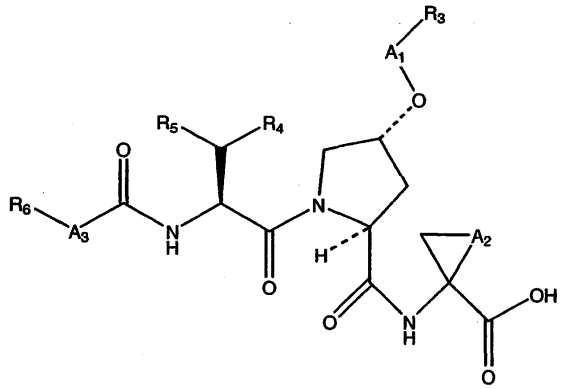
또한, 다음 식의 펩티드 유도체가 기재되어 있는 WO 00/09558(양수인: Boehringer Ingelheim Limited; 2000. 2. 24자로 공개됨)를 참조할 수 있다:



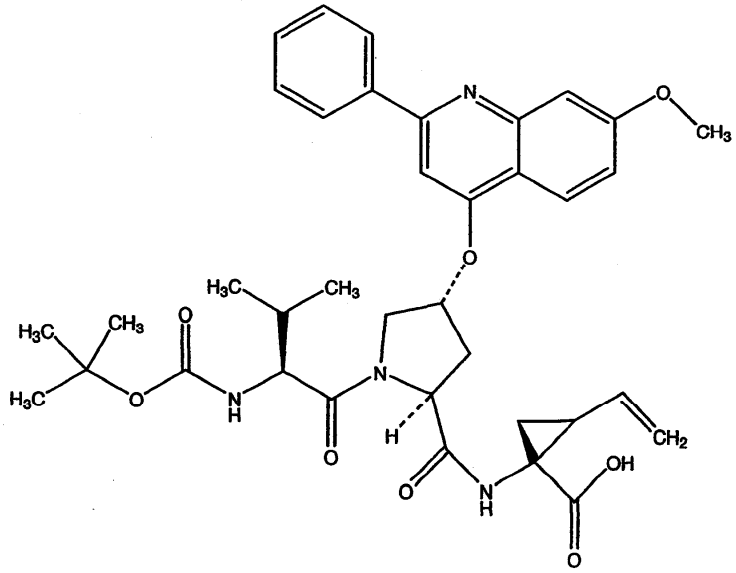
[상기식에서, 각종 요소들은 상기 문헌에 정의되어 있다]. 이러한 시리즈의 화합물의 예는 다음과 같다:



또한, 다음 식의 펩티드 유도체가 기재되어 있는 WO 00/09543(양수인: Boehringer Ingelheim Limited; 2000. 2. 24자로 공개됨)를 참조할 수 있다:



[상기식에서, 각종 요소들은 상기 문헌에 정의되어 있다]. 이러한 시리즈의 화합물의 예는 다음과 같다:



C형 간염에 대한 현 치료법으로는 인터페론-α(INF $_{\alpha}$), 및 리바비린(ribavirin)과 인터페론(interferon)의 조합 치료법이 있다[참조: Beremguer et al. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2) :98-112]. 이들 치 료법은 반응 지속율이 낮고 부작용을 자주 일으킨다[참조: Hoofnagle et al. (1997) N. Engl. J. Med. 336 :347]. 현재, HCV 감염에 이용될 수 있는 백신은 전혀 없다.

HCV 감염에 대한 새로운 치료제와 치료법이 필요하다. 따라서, 본 발명의 목적은 C형 간염의 한 가지 이상의 증상을 치료, 예방 또는 경감시키는데 유용한 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 추가의 목적은 C형 간염의 한 가지 이상의 증상을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 추가의 목적은 본원에 제공된 화합물을 사용하여, 세린 프로테아제, 특히 HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제의 활성을 조절하는 방법을 제공하는 것이다.

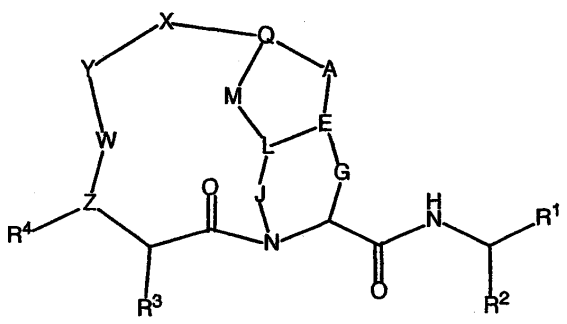
본 발명의 또 다른 목적은 본원에 제공된 화합물을 사용하여, HCV 폴리펩티드의 프로세싱을 조절하는 방법을 제공하는 것이다.

발명의 요약

많은 양태에 있어서, 본 발명은 HCV 프로테아제의 신규한 부류의 매크로사이클릭 억제제, 상기 화합물을 하나 이상 함유하는 약제학적 조성물, 상기 화합물을 하나 이상 포함하는 약제학적 제형의 제조 방법, 및 C형 간염의 한 가지 이상의 증상을 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공한다. 또한, HCV 프로테아제를 사용하여 HCV 폴리펩티드의 상호작용을 조절하는 방법이 제공된다. 본원에 제공된 화합물 중에서, HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제 활성을 억제시키는 화합물이 바람직하 다. 본원에 기재된 화합물은 일반적으로, 약 3개 이상의 아미노산 잔기 내지 약 12개 미만의 아미노산 잔기를 함유한다.

주요 양태에 있어서, 본 발명은 다음 화학식 I의 매크로사이클릭 화합물을 제공한다:

화학식 I



상기식에서,

X 및 Y는 알킬, 알킬-아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 아릴-헤테로아릴, 알킬-헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬 에테르, 알킬-아릴 에테르, 아릴 에테르, 알킬 아미노, 아릴 아미노, 알킬-아릴 아미노, 알킬 설파이드, 알킬-아릴 설파이드, 아릴 설파이드, 알킬 설폰, 알킬-아릴 설폰, 아릴 설폰, 알킬-알킬 설폭사이드, 알킬-아릴 설폭사이드, 알킬 아미드, 알킬-아릴 아미드, 아릴 아미드, 알킬 설폰아미드, 알킬-아릴 설폰아미드, 아릴 설폰아미드, 알킬 우레아, 알킬-아릴 우레아, 아릴 우레아, 알킬 카바메이트, 알킬-아릴 카바메이트, 아릴 카바메이트, 알킬 하이드라지드, 알킬-아릴 하이드라지드, 알킬 하이드록스아미드, 알킬-아릴 하이드록스아미드, 알킬 설포닐, 아릴 설포닐, 헤테로알킬 설포닐, 헤테로아릴 설포닐, 알킬 카보닐, 아릴 카보닐, 헤테로알킬 카보닐, 헤테로아릴 카보닐, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐, 알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 헤테로아릴아미노카보닐 잔기 또는 이들의 조합물 중에서 독립적으로 선택되는데, 단 X 및 Y는 방향족물, 알킬, 알킬-아릴, 헤테로알킬, 아릴-헤테로아릴, 알킬-헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬 에테르, 알킬-아릴 에테르, 알킬 설파이드, 알킬-아릴 설파이드, 알킬 설폰, 알킬-아릴 설폰, 알킬 아미드, 알킬-아릴 아미드, 알킬 설폰아미드, 알킬 아민, 알킬-아릴 아민, 알킬-아릴 설폰아미드, 알킬 우레아, 알킬-아릴 우레아, 알킬 카바메이트 및 알킬-아릴 카바메이트로 이루어진 그룹 중에서 선택된 잔기에 의해 부가적으로 임의로 치환될 수 있고;

R^{1}은 COR^{5} 또는 $B(OR)_{2}$이며, R^{5}는 H, OH, OR^{8}, $NR^{9}R^{10}$, CF_{3}, $C_{2}F_{5}$, $C_{3}F_{7}$, $CF_{2}R^{6}$, R^{6}, COR^{7}이고, R^{7}은 H, OH, OR^{8}, $CHR^{9}R^{10}$ 또는 $NR^{9}R^{10}$이며, R^{6}, R^{8}, R^{9} 및 R^{10}은 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $CH(R^{1'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})CONR^{12}R^{13}$으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R'는 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로아릴, 아릴-알킬 및 헤테로아르알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

Z는 O, N 또는 CH 중에서 선택되며;

W는 존재 또는 부재할 수 있고, W가 존재하는 경우, W는 C=O, C=S 또는 SO_{2} 중에서 선택되며;

Q는 존재 또는 부재할 수 있고, Q가 존재하는 경우, Q는 CH, N, P, $(CH_{2})_{p}$, $(CHR)_{p}$, $(CRR')_{p}$, O, NR, S 또는 SO_{2}이며, Q가 부재하는 경우, M은 또한 부재하며 A는 X에 직접 연결되고;

A는 O, CH_{2}, $(CHR)_{p}$, $(CHR-CHR')_{p}$, $(CRR')_{p}$, NR, S, SO_{2} 또는 결합이며;

E는 CH, N 또는 CR, 또는 A, L 또는 G에 대한 이중 결합이고;

G는 존재 또는 부재할 수 있고, G가 존재하는 경우, G는 $(CH_{2})_{p}$, $(CHR)_{p}$, 또는 $(CRR')_{p}$이며, G가 부재하는 경우, J는 존재하며 E는 탄소 원자에 직접적으로 연결되고, G는 이에 연결되며;

J는 존재 또는 부재할 수 있고, J가 존재하는 경우, J는 $(CH_{2})_{p}$, $(CHR)_{p}$, $(CRR')_{p}$, SO_{2}, NH, NR 또는 O이며, J가 부재하는 경우, G는 존재하며 E는 N에 직접적으로 연결되고;

L은 존재 또는 부재할 수 있고, L이 존재하는 경우, L은 CH, CR, O, S 또는 NR이고, L이 부재하는 경우, M은 존재 또는 부재할 수 있으며, L이 부재하면서 M이 존재하는 경우, M은 E에 직접 및 독립적으로 연결되며, J는 E에 직접 및 독립적으로 연결되고;

M은 존재 또는 부재할 수 있고, M이 존재하는 경우, M은 O, NR, S, SO_{2}, $(CH_{2})_{p}$, $(CHR)_{p}$, $(CHR-CHR')_{p}$, 또는 $(CRR')_{p}$이며;

p는 0 내지 6의 수이고;

R, R', R^{2}, R^{3} 및 R^{4}는 H; C1-C10 알킬; C2-C10 알케닐; C3-C8 사이클로알킬; C3-C8 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 에스테르, 카복실산, 카바메이트, 우레아, 케톤, 알데히드, 시

아노, 니트로; 산소, 질소, 황 또는 인 원자(여기서, 상기 산소, 질소, 황 또는 인 원자수는 0 내지 6이다); (사이클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클로알킬)알킬[여기서, 상기 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자, 0 내지 6개의 산소, 질소, 황 또는 인 원자로 만들어지고, 상기 알킬은 탄소수 1 내지 6이다]; 아릴; 헤테로아릴; 알킬-아릴; 및 알킬-헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는데, 상기 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬 잔기는 임의로 치환될 수 있으며, 상기 용어 '치환된'이란 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 할로겐, 하이드록시, 티오, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 에스테르, 카복실산, 카바메이트, 우레아, 케톤, 알데히드, 시아노, 니트로, 설폰아미드, 설폭사이드, 설폰, 설포닐 우레아, 하이드라지드 및 하이드록사메이트로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 임의로 적합하게 치환되는 것을 지칭한다.

달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 따라서, 예를 들면, 용어 알킬(알콕시의 알킬 부분 포함)은 1 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는, 단일 원자를 제거함으로써 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 1가 그룹을 지칭한다.

아릴은 6 내지 14개의 탄소 원자와 하나 이상의 벤제노이드 환을 갖는 카보사이클릭 그룹을 나타내는데, 이러한 카보사이클릭 그룹의 모든 이용 가능하고 치환 가능한 방향족 탄소 원자가 가능한 접촉점으로서 고려된다. 바람직한 아릴 그룹으로는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 및 인다닐이 있으며, 특히 페닐 및 치환된 페닐이 바람직하다.

아르알킬은 저급 알킬을 통하여 연결된 아릴 그룹을 함유하는 잔기를 나타낸다.

알킬아릴은 아릴 그룹을 통하여 연결된 저급 알킬을 함유하는 잔기를 나타낸다.

사이클로알킬은 3 내지 8개, 바람직하게는 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는, 임의로 치환된 포화 카보사이클릭 환을 나타낸다.

헤테로사이클릭은 다음에 정의된 헤테로아릴 그룹 이외에도, 1개의 환 또는 2개의 융합 환으로 이루어진 카보사이클릭 환 구조를 차단하는 1개 이상의 O, S 및/또는 N 원자를 갖는 포화 및 불포화 사이클릭 유기 그룹을 나타내는데, 상기 각 환은 3 내지 9원이고, 비국소 pi 전자가 결여된 이중 결합을 가지거나 가지지 않을 수 있으며, 상기 환 구조는 2 내지 8개, 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 예를 들면, 2- 또는 3-피페리디닐, 2- 또는 3-피페라지닐, 2- 또는 3-모르폴리닐, 또는 2- 또는 3-티오모르폴리닐이다.

할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

헤테로아릴은 카보사이클릭 환 구조를 차단하는 1개 이상의 O, S 및/또는 N원자를 갖고 방향족 특징을 제공하기에 충분한 수의 비국소 pi 전자를 갖는 사이클릭 유기 그룹을 나타내는데, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 2 내지 14개, 바람직하게는 4 또는 5개의 탄소 원자를 가지며, 예를 들면, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 2- 또는 4-이미다졸릴, 2-, 4- 또는 5-피리미디닐, 2-피라지닐, 또는 3- 또는 4-피리다지닐 등이다. 바람직한 헤테로아릴 그룹은 2-, 3- 및 4-피리딜이고; 이러한 헤테로아릴 그룹은 임의로 치환될 수도 있다.

또한, 본 발명에는 화학식 I의 화합물의 토토머(tautomer), 에난티오머 및 기타 광학 이성체 뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이 포함된다.

본 발명의 추가의 양태는 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물(또는 이의 염, 용매화물 또는 이성체)을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 함유하는 약제학적 조성물이다.

본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 및 질환, 예를 들면, HCV 및 관련 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 치료 방법은 상기 질환에 걸린 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

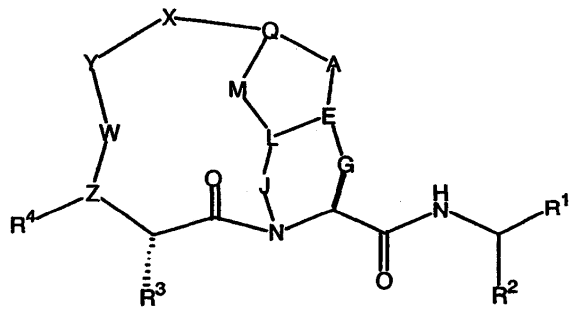
또한, HCV 및 관련 질환 치료용 약제를 제조하기 위한, 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

발명의 상세한 설명

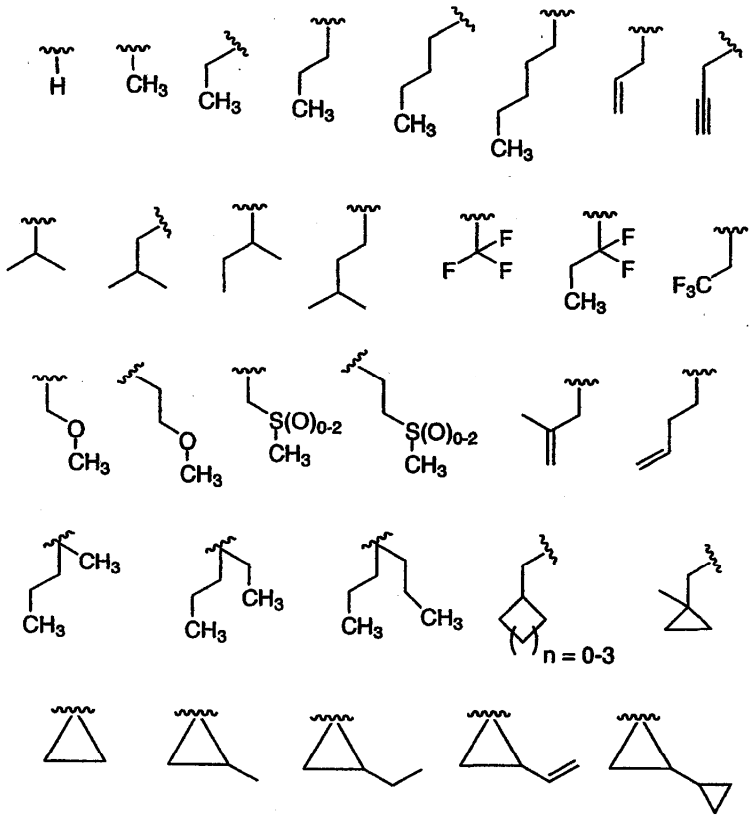
한 양태에서는, 본 발명이 HCV 프로테아제, 특히 HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제의 억제제로서의 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물 중에서, 바람직한 화합물은 다음 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허

용되는 유도체이다:

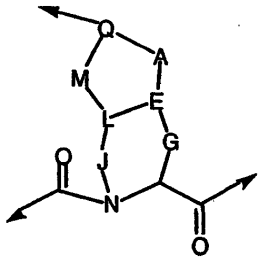
화학식 II



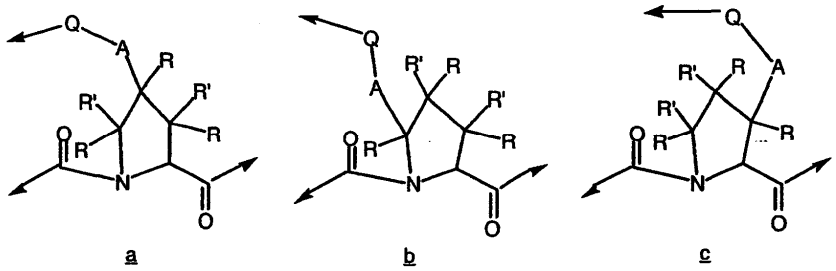
상기식에서, 각종 정의들은 상기 제시된 바와 같다. 몇몇 바람직한 양태에는 상기 화학식 I 및 II에서 각종 작용기의 다음 정의들이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 예를 들면, 화학식 I 중의 R^2 는 다음 잔기들 중에서 선택 될 수 있다:



잔기

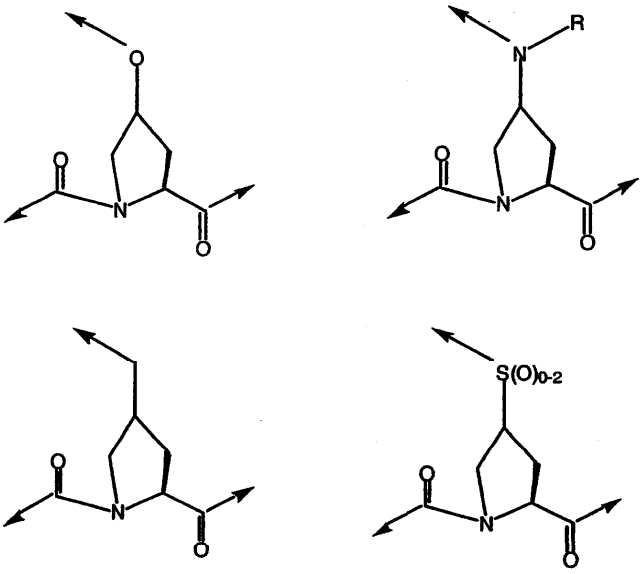


에 대한 몇몇 바람직한 표시는 예를 들면, 다음 식 a, b 또는 c이다:

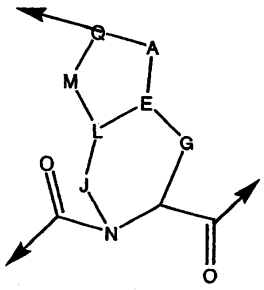


a b c

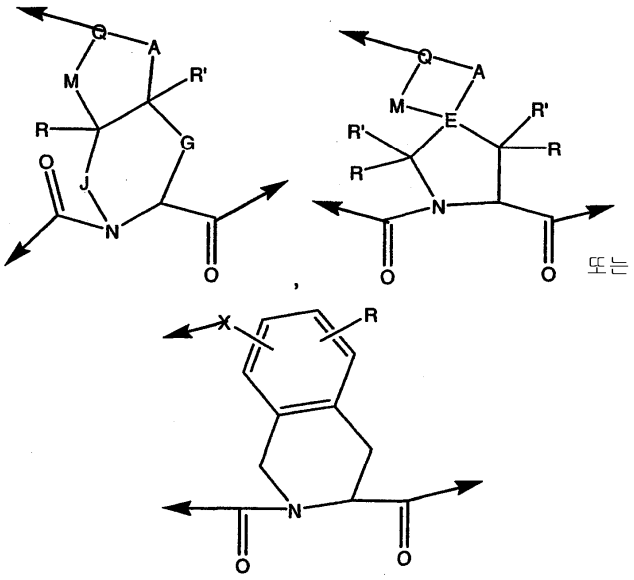
상기 식 a는 다음의 비-제한적 유형의 구조 중에서 선택될 수 있다:



기타 부가의 바람직한 양태는, 예를 들면, 잔기

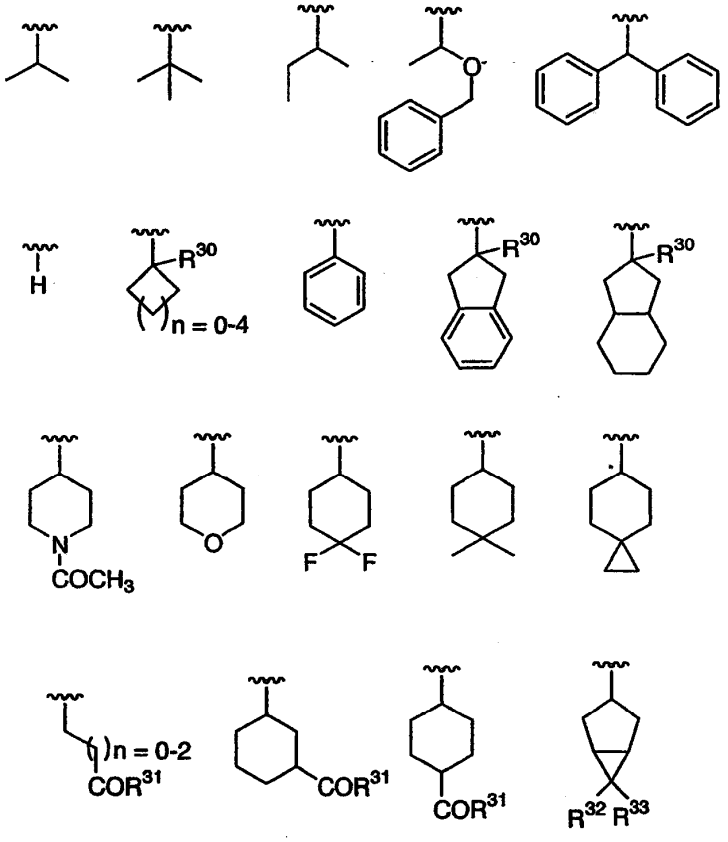


가 종종 다음 구조를 나타내는데, 각종 위치에 대한 정의들은 본 섹션에서 후술되는 화합물의 구조로 예시된다:



몇몇 바람직한 양태에서는, 잔기 G 및 J가 $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, 및 $(CRR')_p$ 중에서 독립적으로 선택되고, 잔기 A-E-L-M-Q가 2 내지 8개의 탄소 원자, 0 내지 6개의 헤테로 원자로 이루어진 방향족 환인데, X와 J는 서로에 대해 오르토, 파라 또는 메타 위치에 있다.

기타 바람직한 양태에서는, 화학식 I 중의 R^3이 다음 구조 중에서 선택된다:



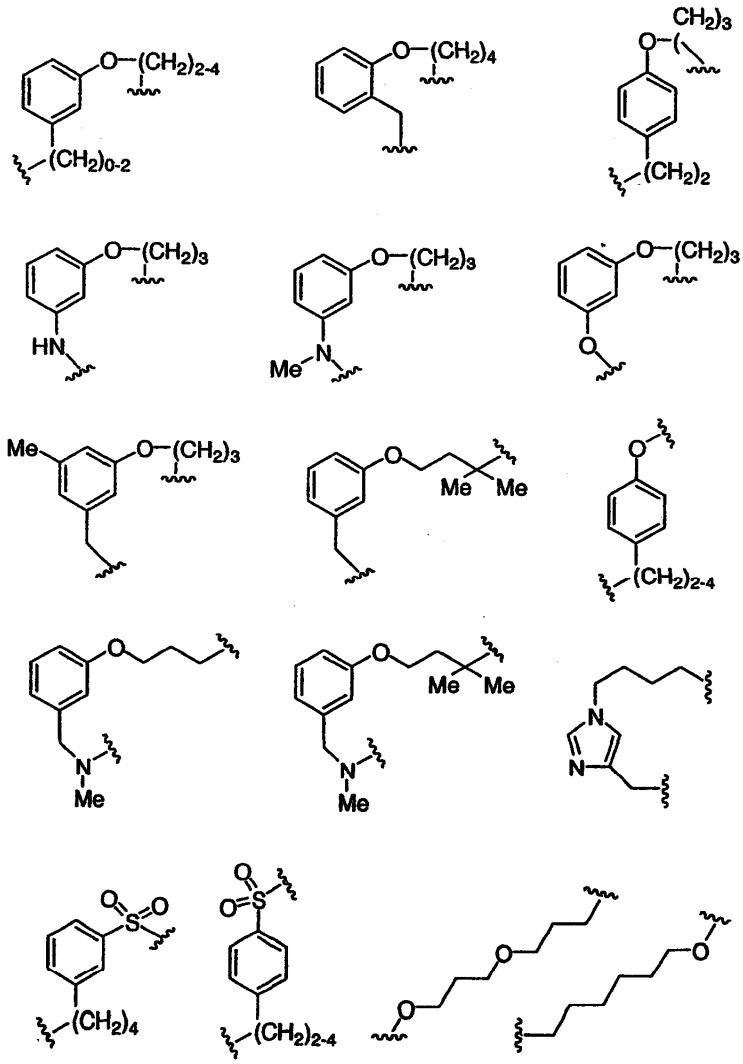
상기식에서,

R^{30}은 H, CH_3 또는 기타 알킬 그룹이고;

R^{31}은 OH, 0-알킬, NH_2 또는 N-알킬이며;

R^{32} 및 R^{33}은 동일하거나 상이할 수 있고, H, F, Cl, Br 및 CH_3 중에서 독립적으로 선택되고;

잔기 X-Y는 다음 구조 중에서 선택된다:



화학식 I의 화합물에 대한 상기 언급된 각종 정의의 몇몇 부가 및 추가의 정수가 본원의 청구의 범위에 언급되어 있다. 이들은 또한, 본 명세서 및 청구의 범위에 열거된 각종 화합물로써 나타낸다. 이러한 정수, 정의 및 제한들은 본원의 전체 발명을 나타내는 것으로 간주되어야 한다.

탁월한 HCV 프로테아제 억제 활성을 나타내는 본 발명의 대표적인 화합물이 이들의 활성[K ¡ 값(나노몰, nM)]과 함께 다음에 열거되어 있다. 실시예 번호는 본원의 후반부에 제시된 실시예 섹션에서의 각종 구조에 대한 번호를 지칭한다.

[표 1]

HCV 프로테아제 연속 검정 결과

실시예 번호	Ki* (nM)
1A	a
1B	b
2	b
3	b
4A	a
4B	b
5	b
6	b
7A	a
7B	b
8	a
9	b
10A	a
10B	b
11	a
12A	a
12B	b
13A	a
13B	b
14	b
15	b
16	b
17	b
18	b
19	b

20A	a
20B	b
21	a
22	b
23	a
24	a
25	a
26A	a
26B	a
27A	a
27B	b
28A	a
28B	b
29A	a
29B	b
30	b
31	b
37A	a
37B	a
38A	a
38B	a
39	a
40	a
41	a
42	a
43	b
44A	a
44B	a
46	a
53A	a
53B	a
56A	a
56B	a
57A	a
57B	b
58	a
59A	b
59B	b
60	a
61	a
62	a
63	a
64	a

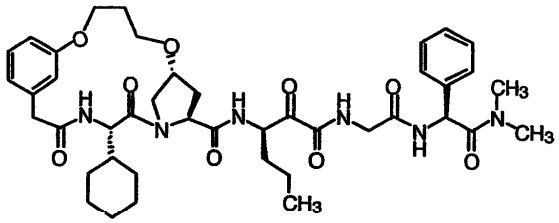
65	b
66A	a
66B	b
67A	a
67B	b
68	b
69A	a
69B	b
70A	a
70B	b
71	b
72	b
73	a
74A	a
74B	b
75A	a
75B	b
76	b
77	a
78	a
79	a
80	b
81	a
82	a
83	b
84	a
85	a
86	a
87	a
88	a
89	a
90	a
91	a
92	b
93	a
94	a
95	b
96	a
97	a
98	b
99	a
100	a
101	b

102	a
103	a
104	a
105	a
106	a
107	a
108	a
109	a
110	b
111	b

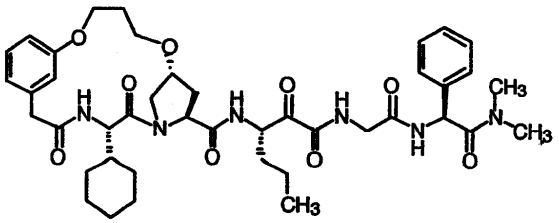
HCV 연속 검정 Ki* 범위:

카테고리 b = 1-100nM; 카테고리 a = 101nM-100μM.

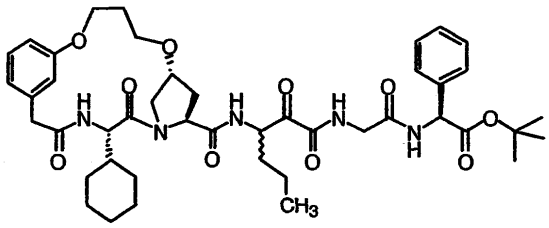
본 발명의 화합물 및 각종 유형의 본 발명의 화합물을 합성하는 방법 몇몇이 다음에 열거되어 있고, 반응식으로 제시된 다음, 실시예에 예시되어 있다.



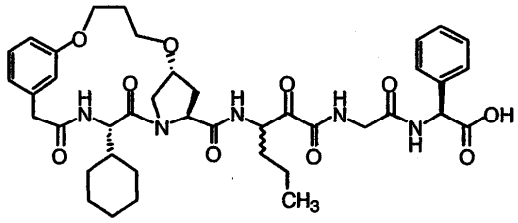
1A



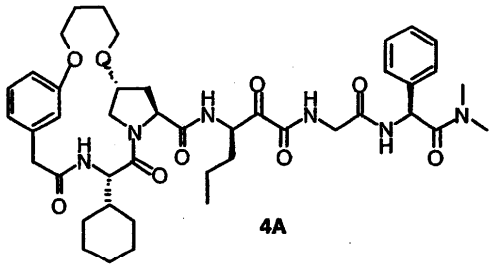
1B



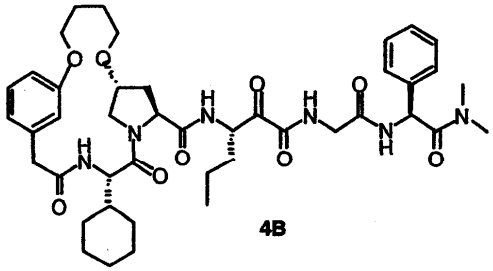
2



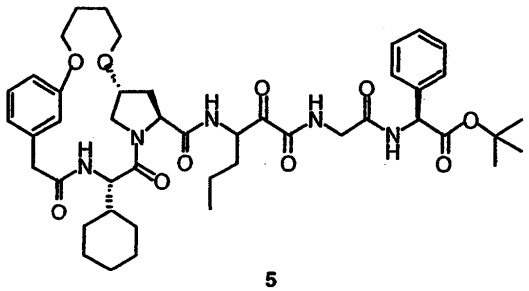
3



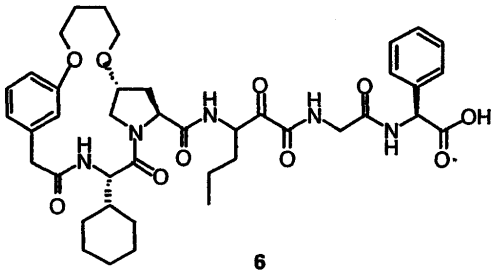
4A



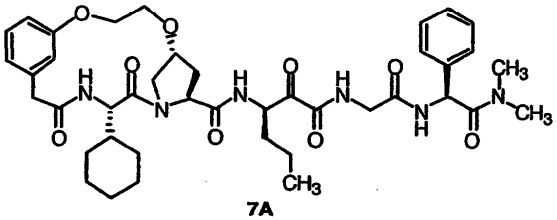
4B



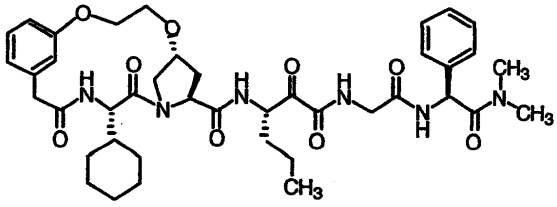
5



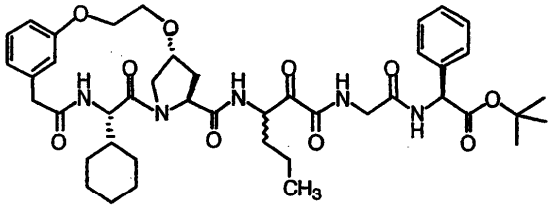
6



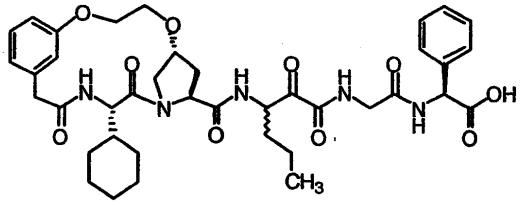
7A



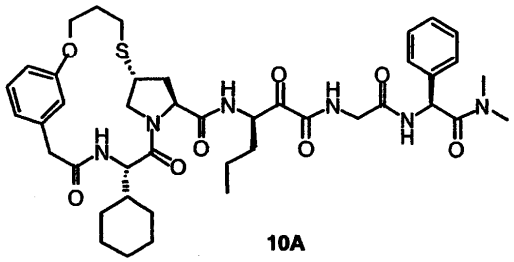
7B



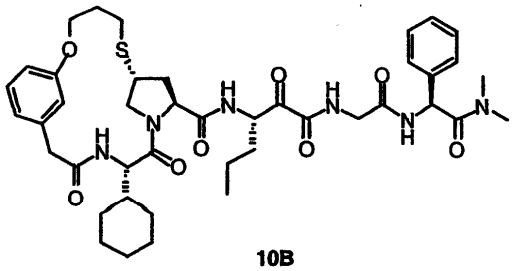
8



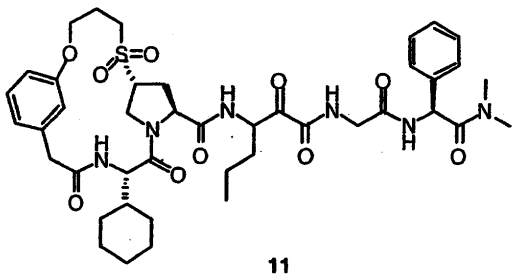
9



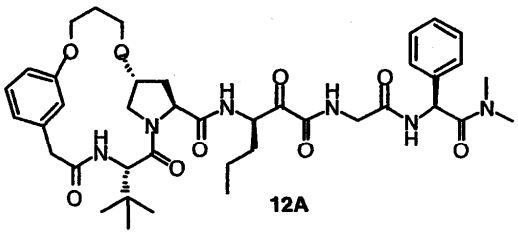
10A



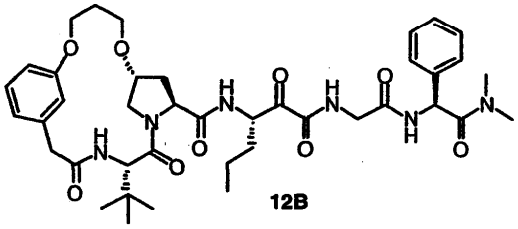
10B



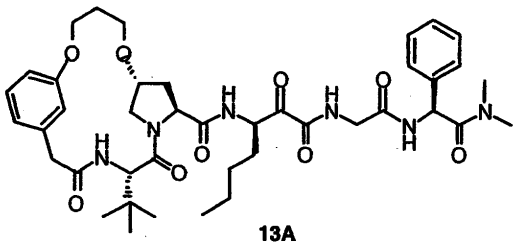
11



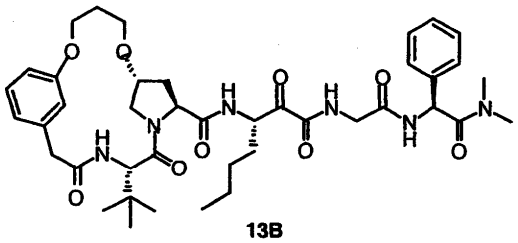
12A



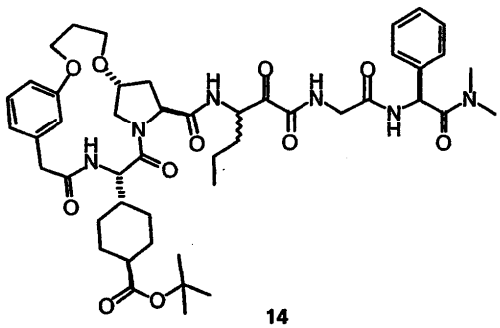
12B



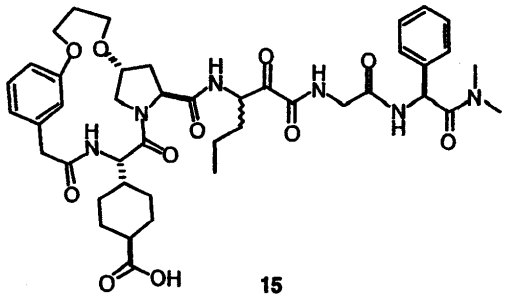
13A



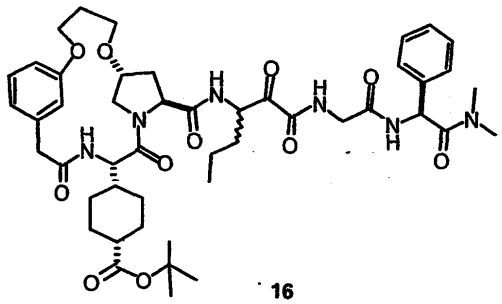
13B



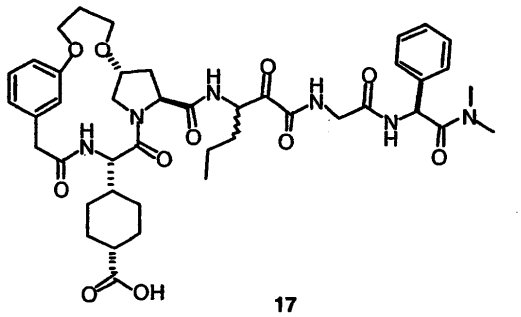
14



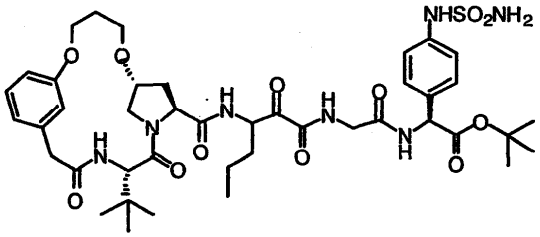
15



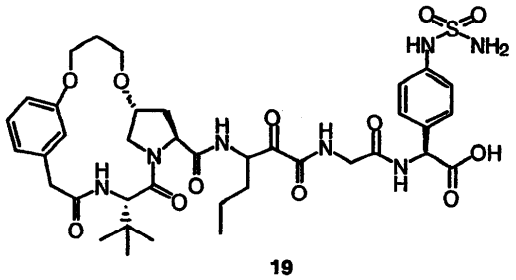
16



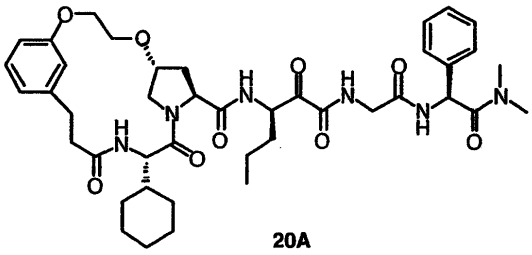
17



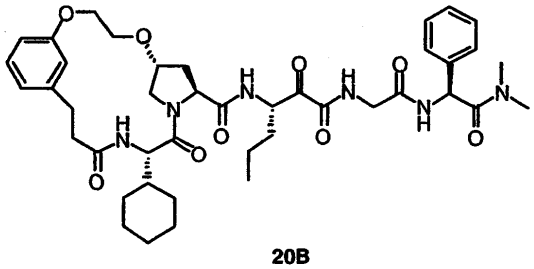
18



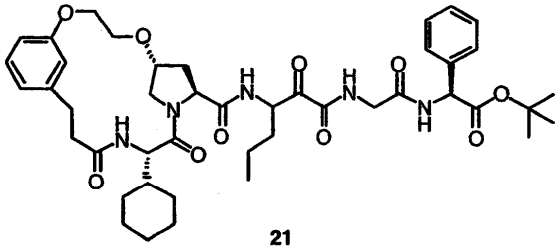
19



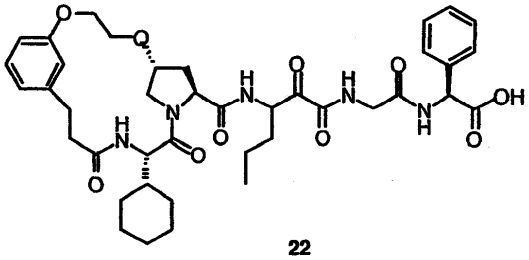
20A



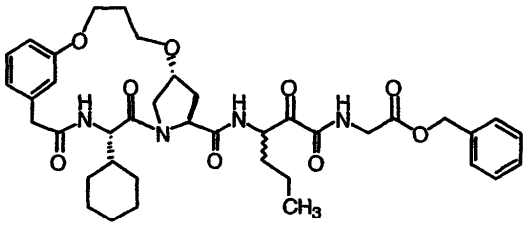
20B



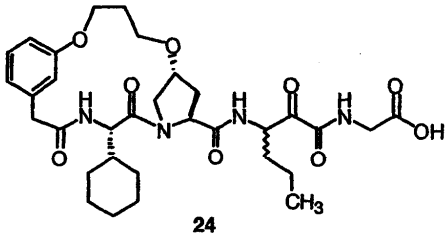
21



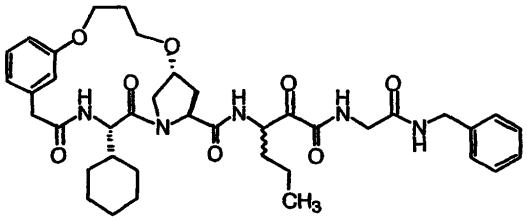
22



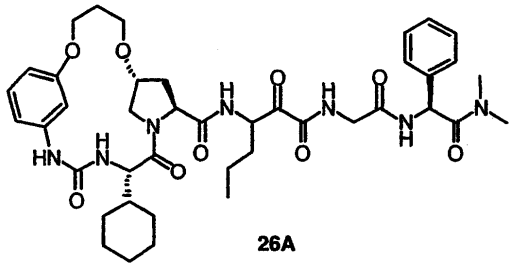
23



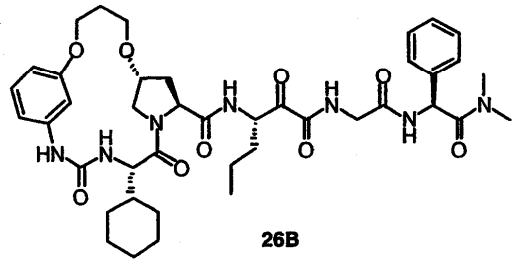
24



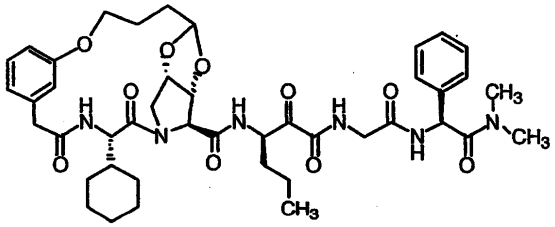
25



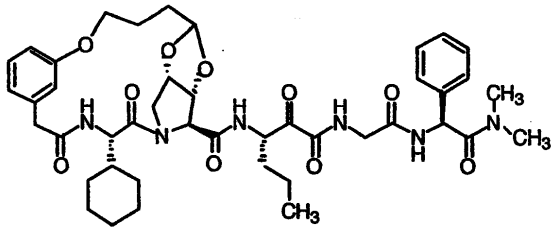
26A



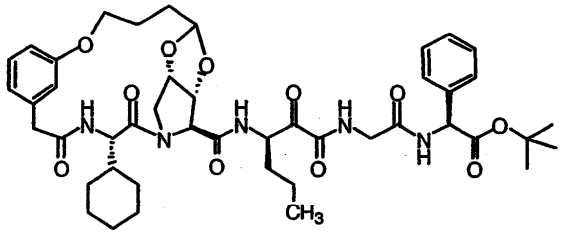
26B



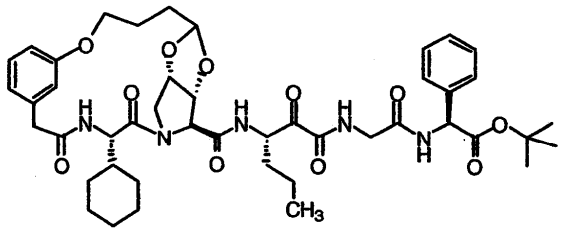
27A



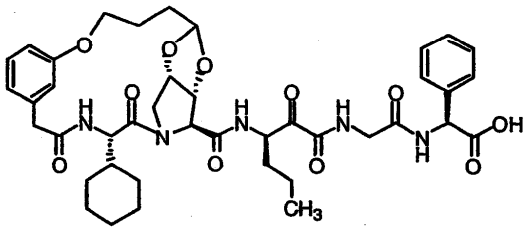
27B



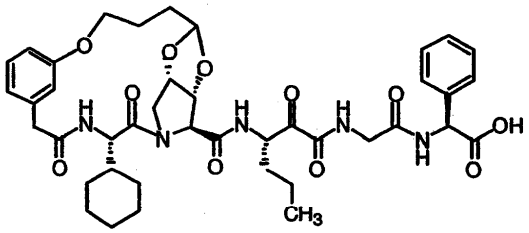
28A



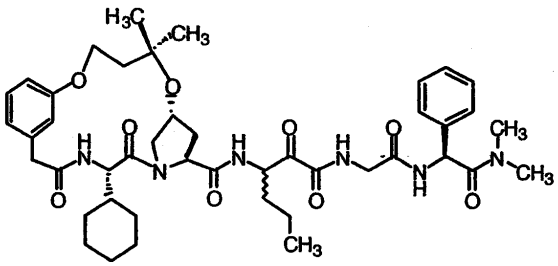
28B



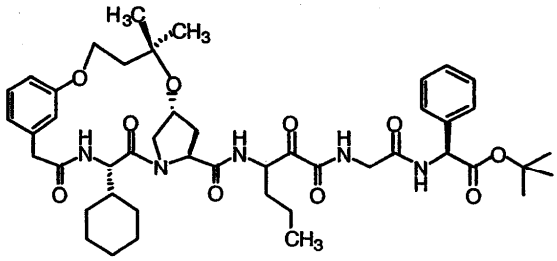
29A



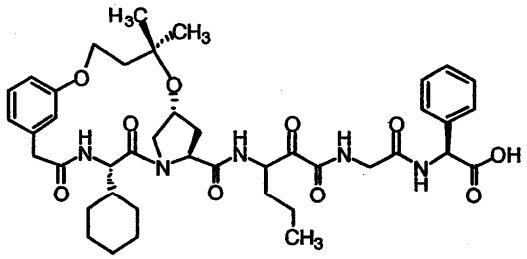
29B



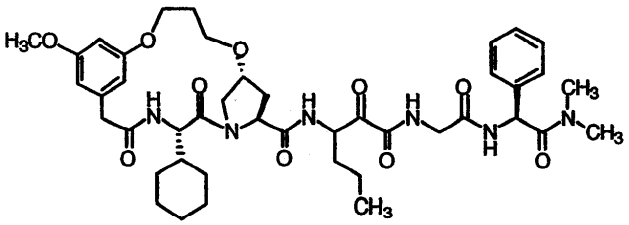
30-



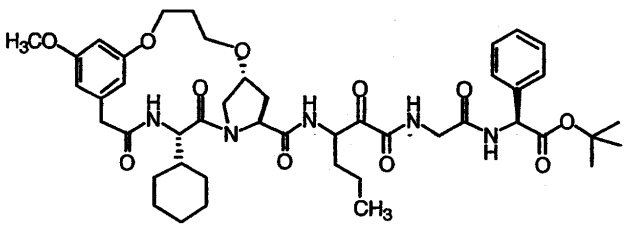
31



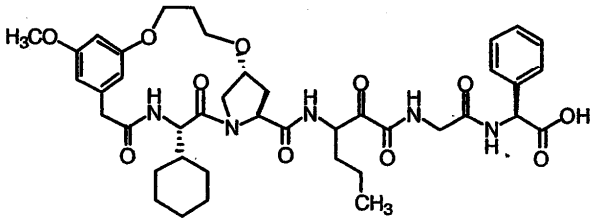
32



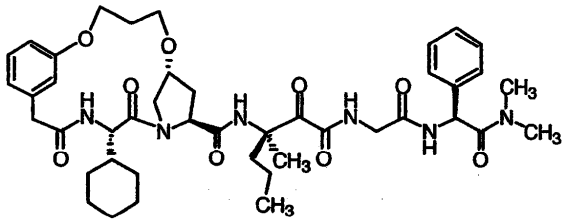
33



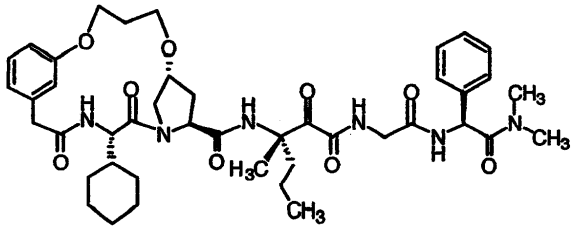
34



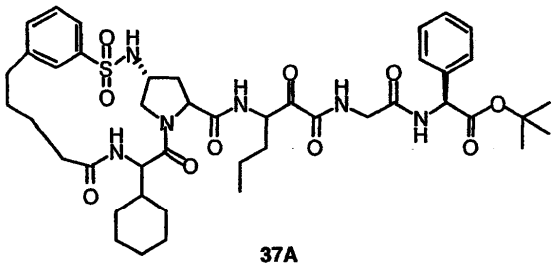
35



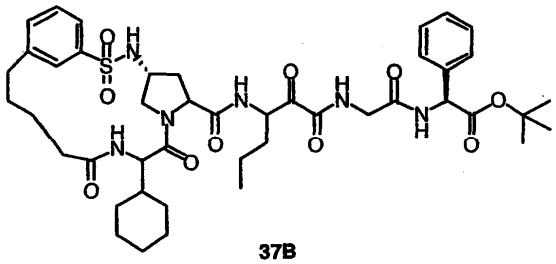
36A



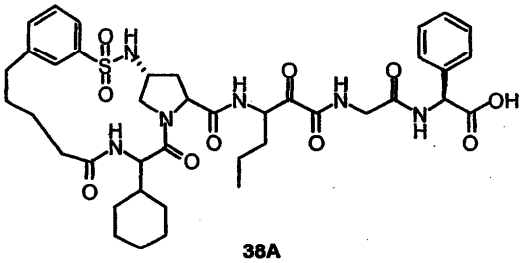
36B



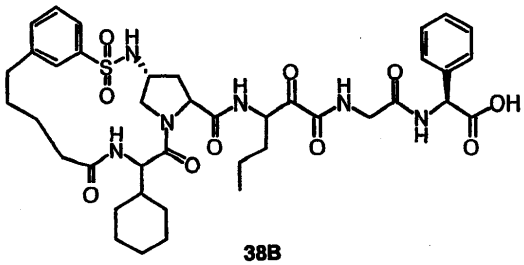
37A



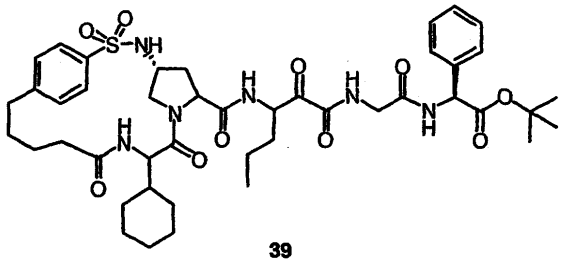
37B



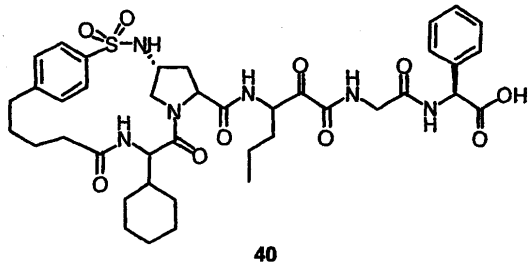
38A



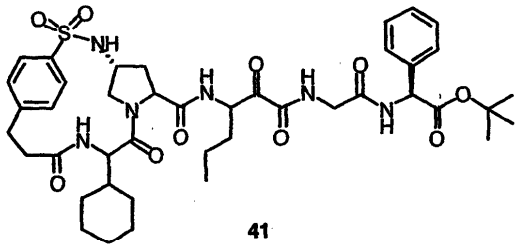
38B



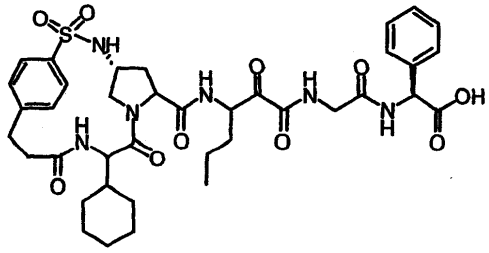
39



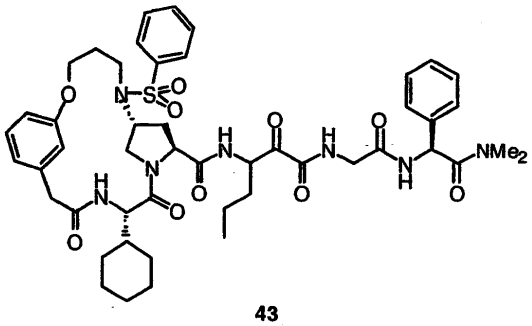
40



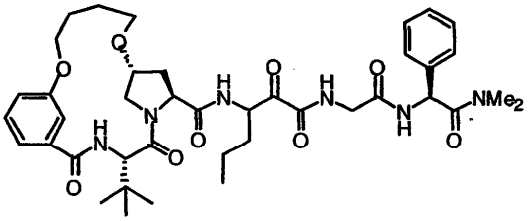
41



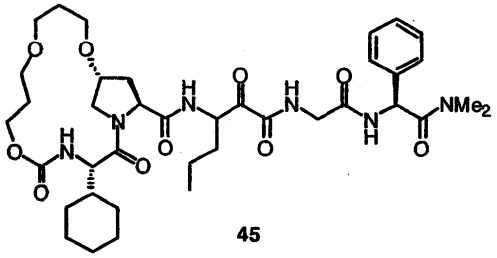
42



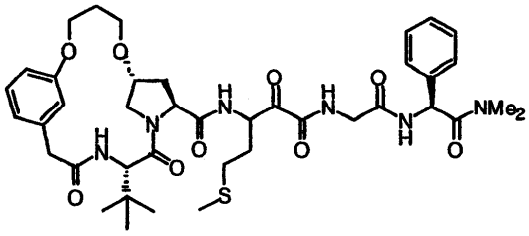
43



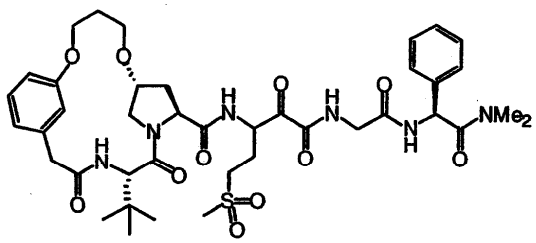
44



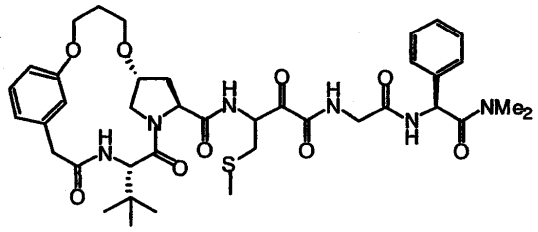
45



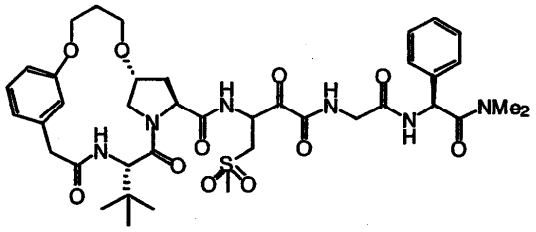
46



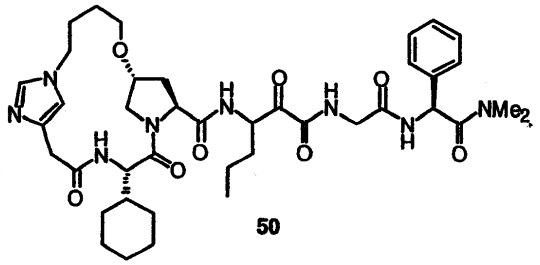
47



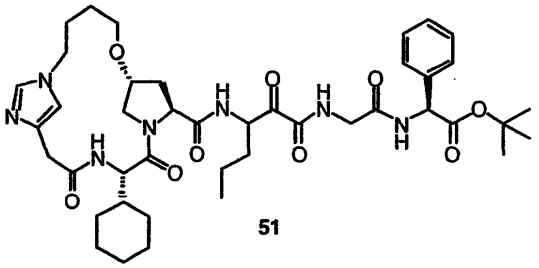
48



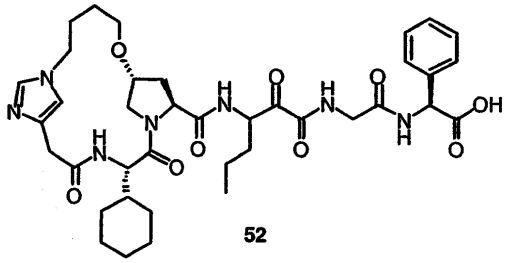
49



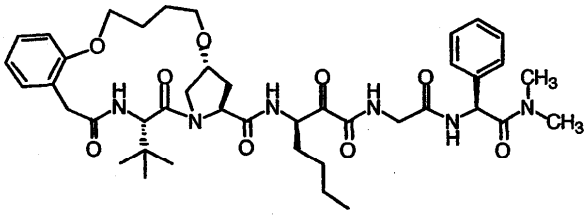
50



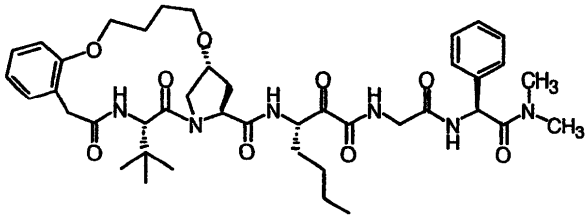
51



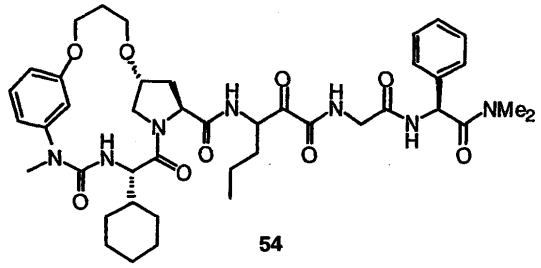
52



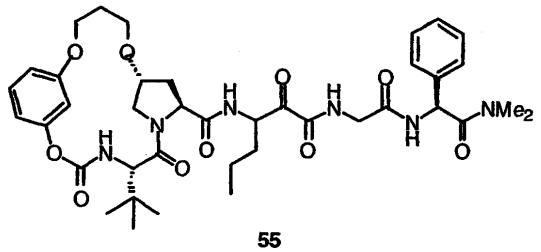
53A



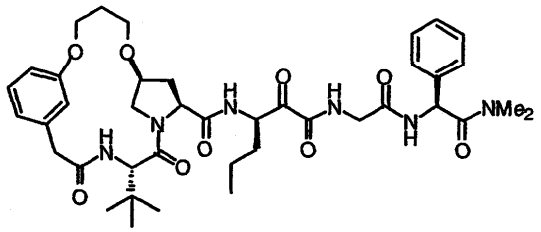
53B



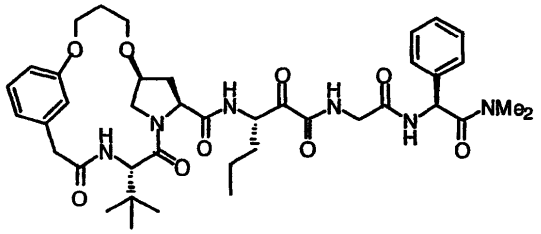
54



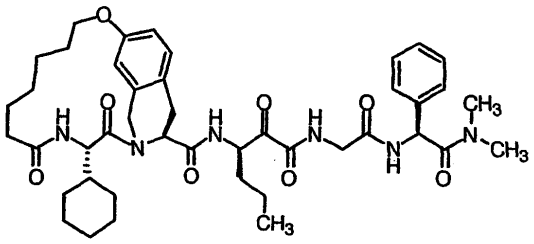
55



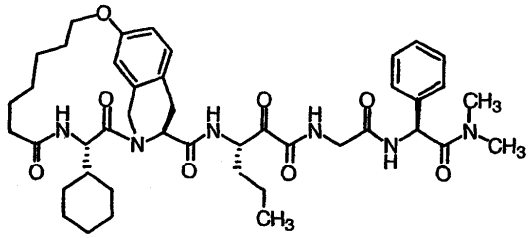
56A



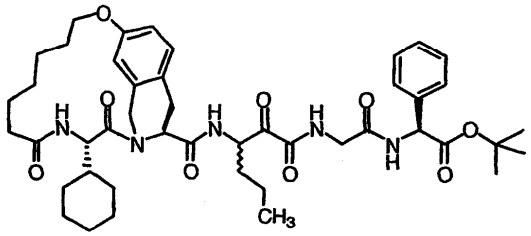
56B



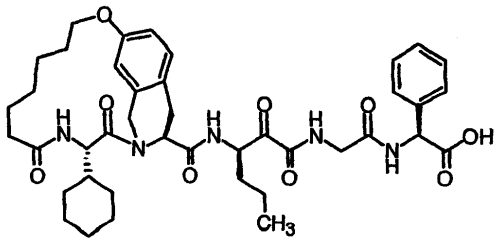
57A



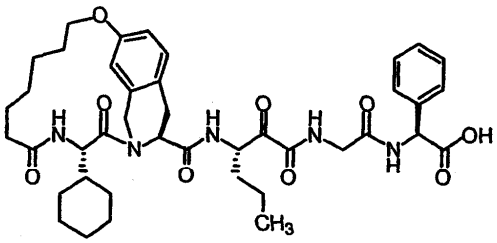
57B



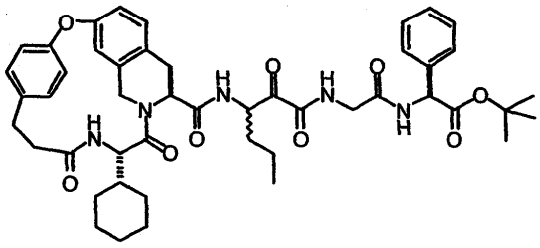
58



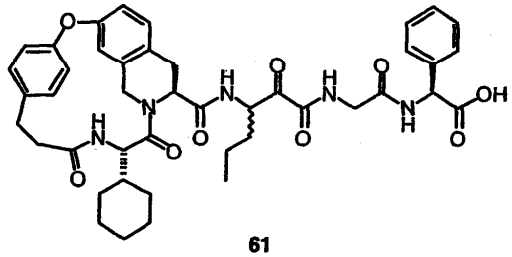
59A



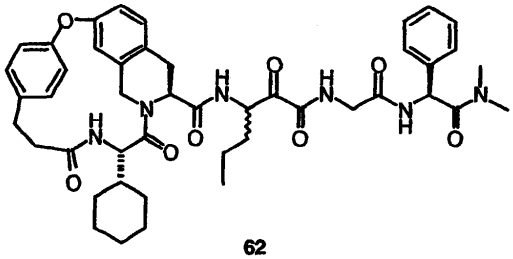
59B



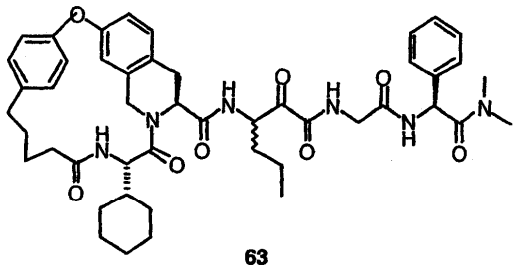
60



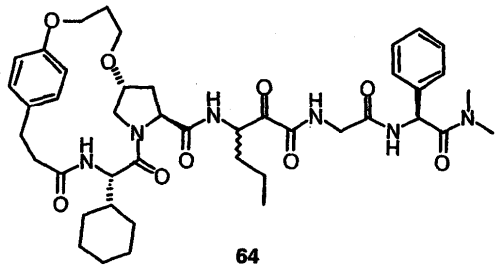
61



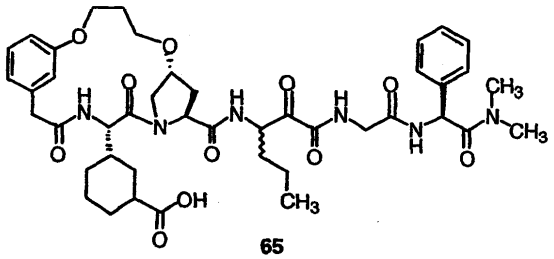
62



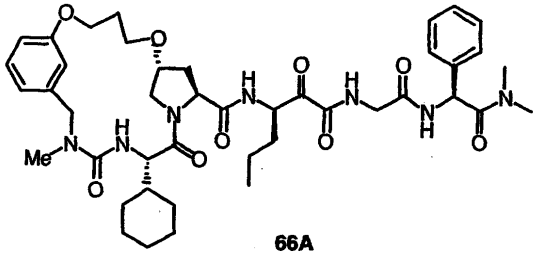
63



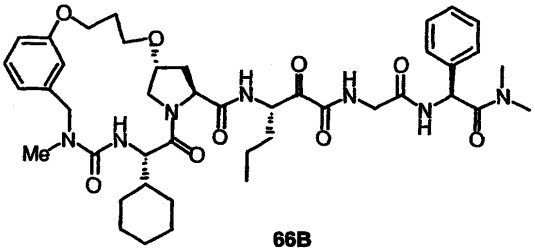
64



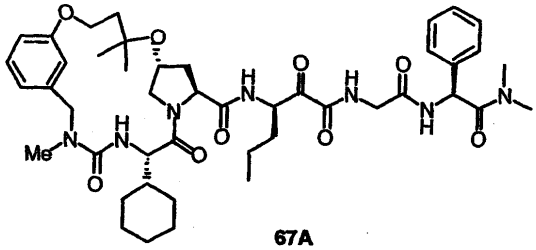
65



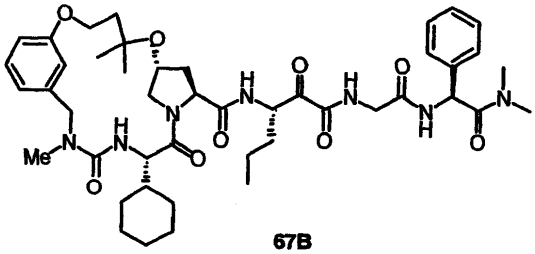
66A



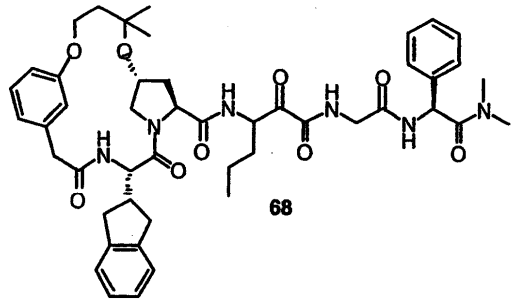
66B



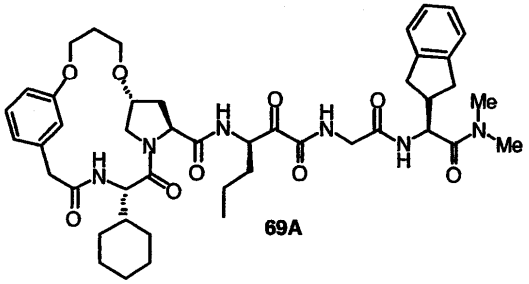
67A



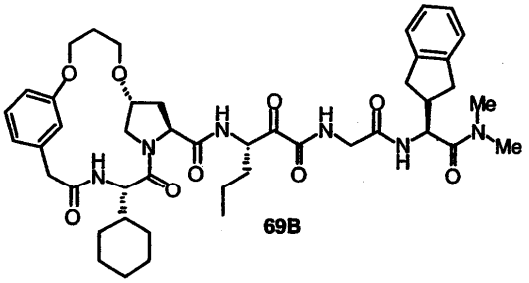
67B



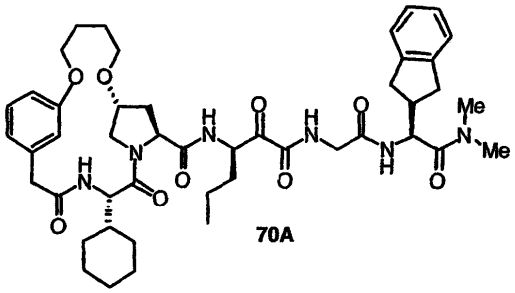
68



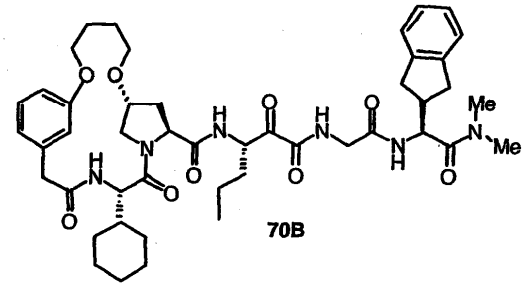
69A



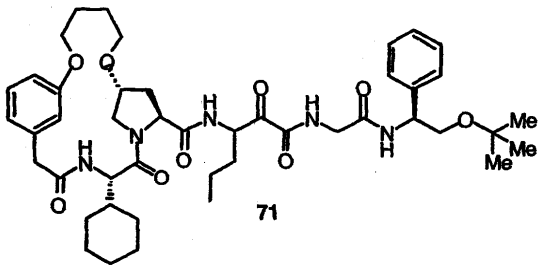
69B



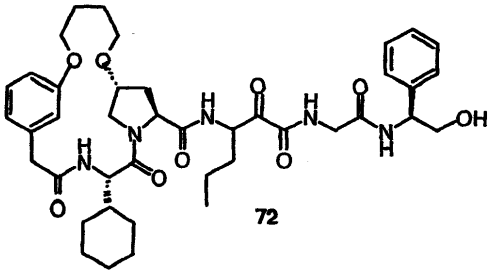
70A



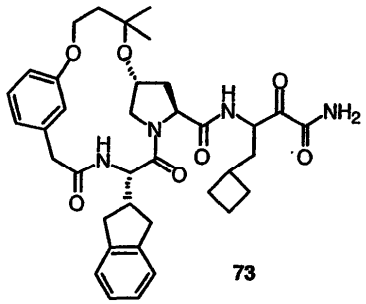
70B



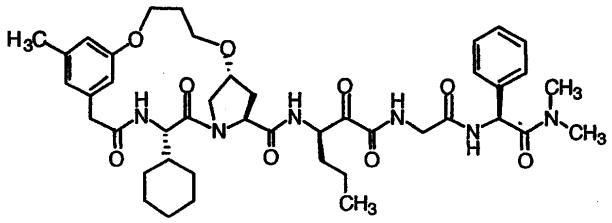
71



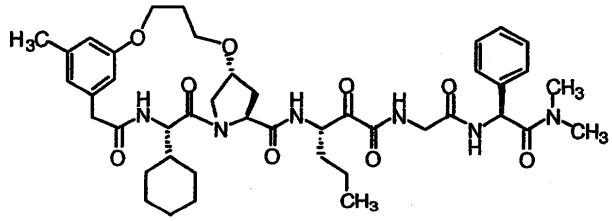
72



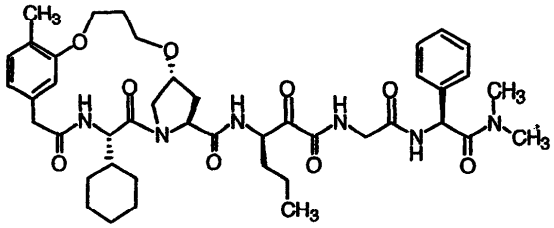
73



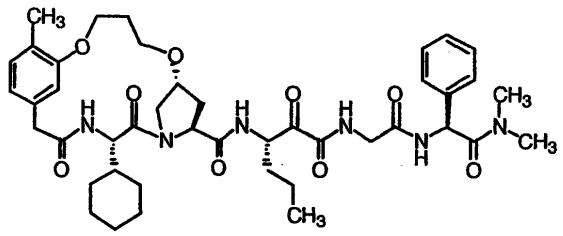
74A



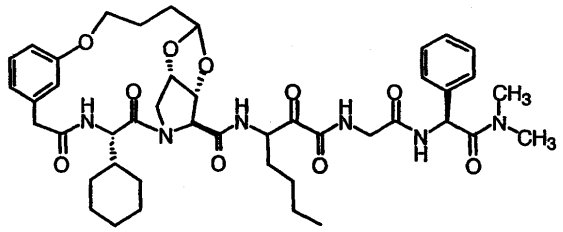
74B



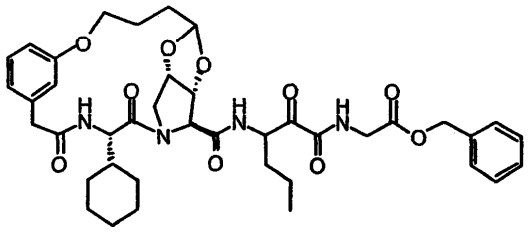
75A



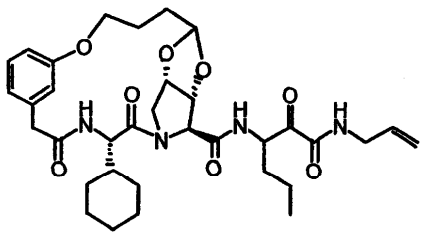
75B



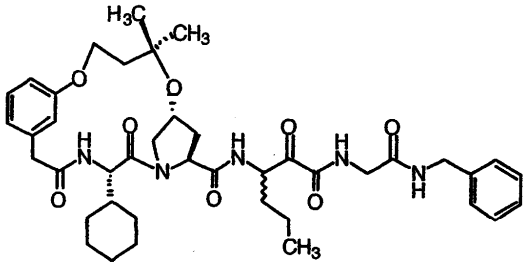
76



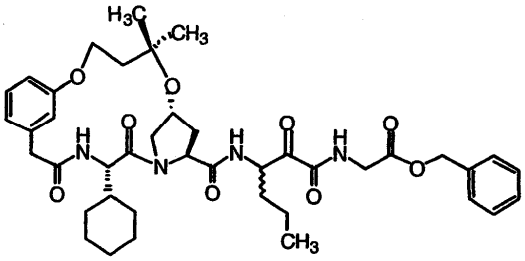
77



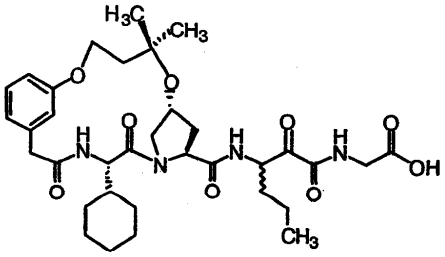
78



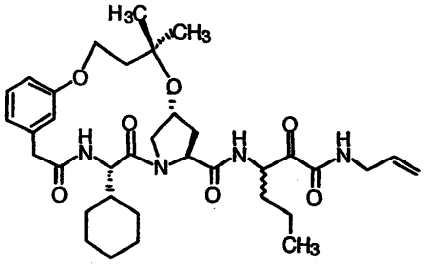
79



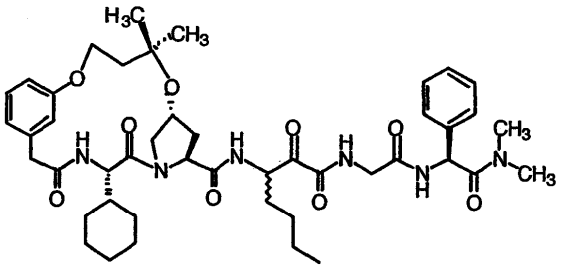
80



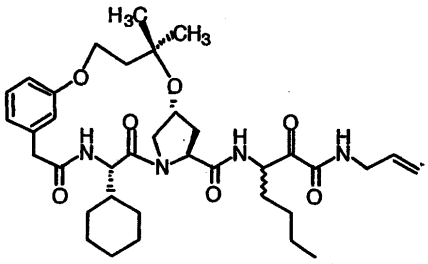
81



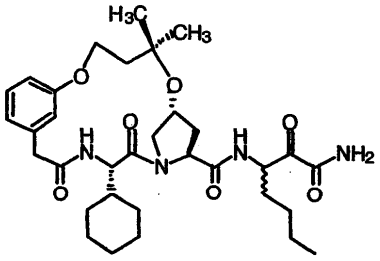
82



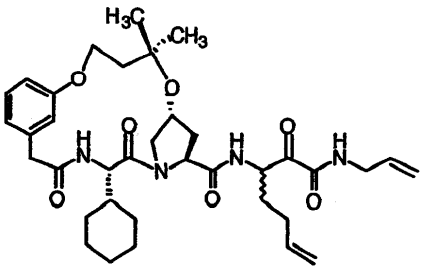
83



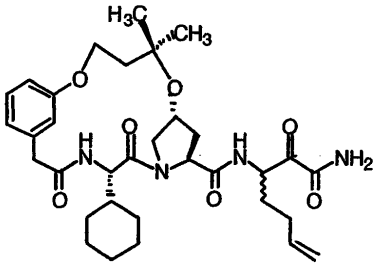
84



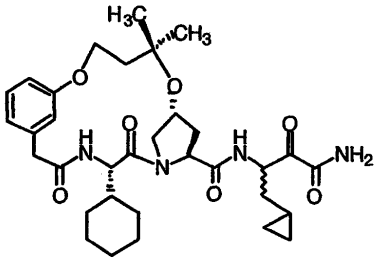
85



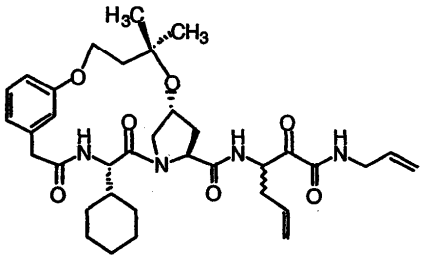
86



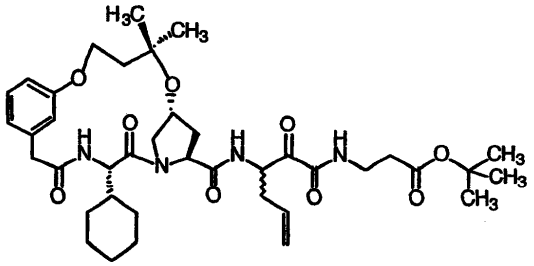
87



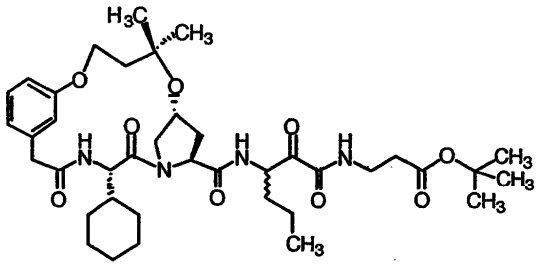
88



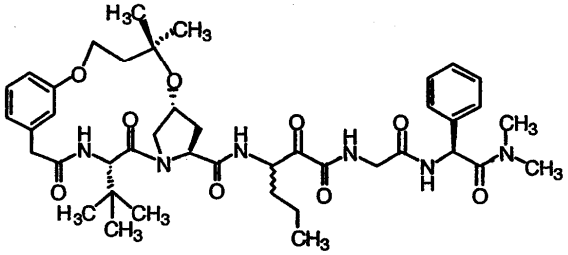
89



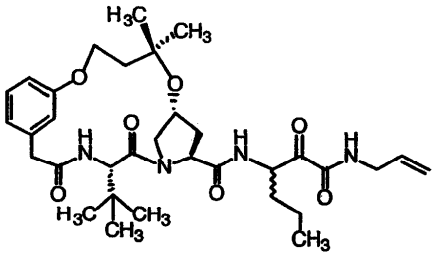
90



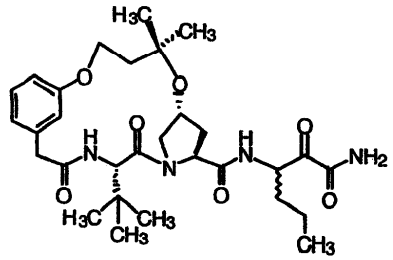
91



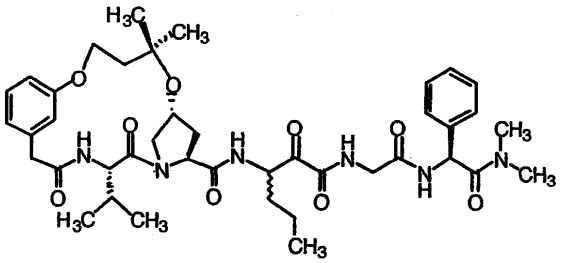
92



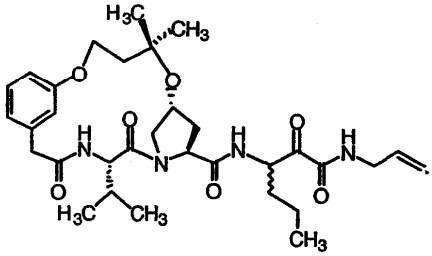
93



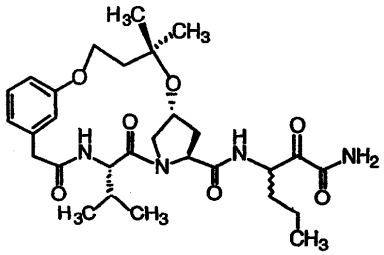
94



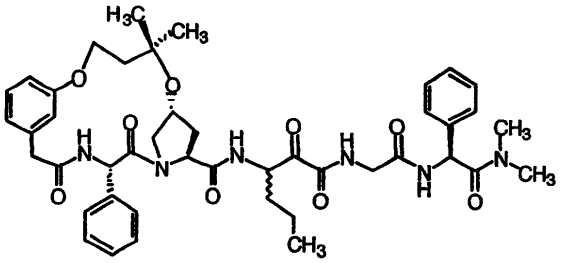
95



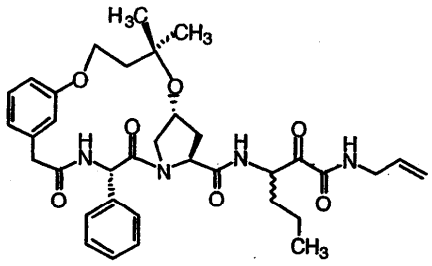
96



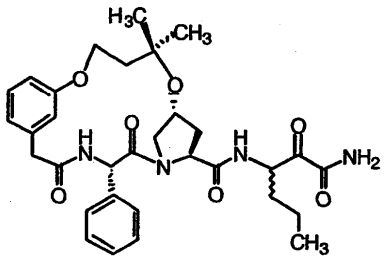
97



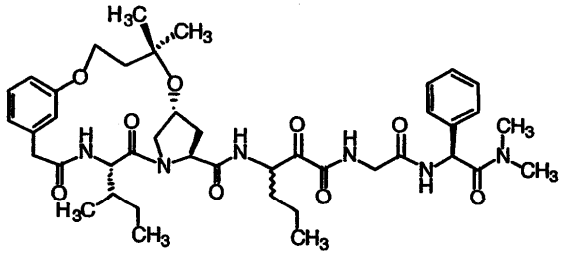
98



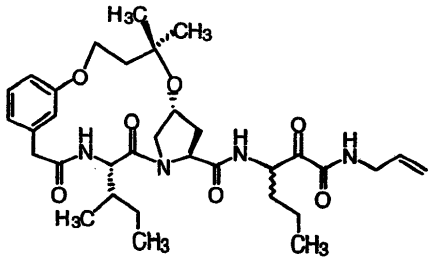
99



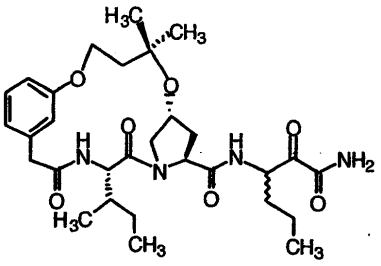
100



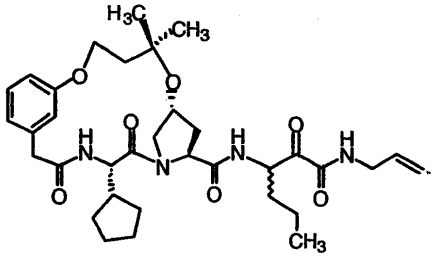
101



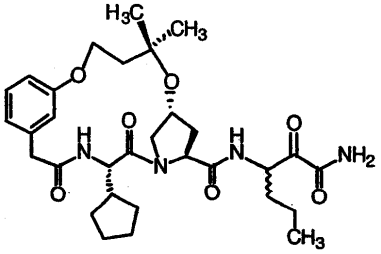
102



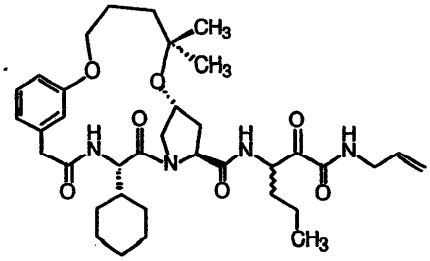
103



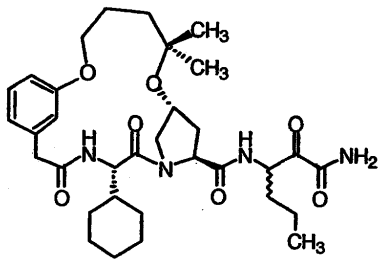
104



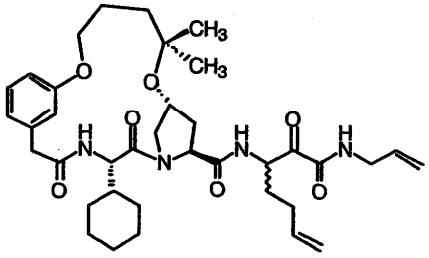
105



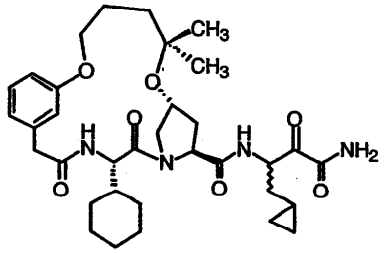
106



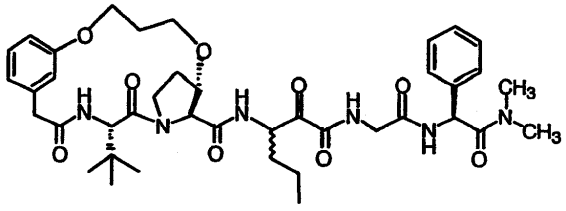
107



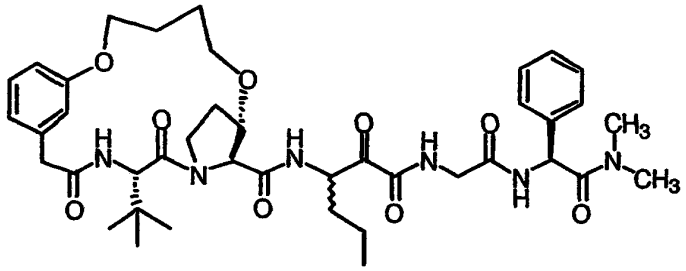
108



109



110



111

구조에 따라서, 본 발명의 화합물은 유기 또는 무기 산, 또는 유기 또는 무기 염기와 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 염 형성에 적합한 산의 예는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 옥살산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 석신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산, 및 당업자에게 널리 공지된 기타 무기산 및 카복실산이다. 염기와의 염 형성에 적합한 염기는 예를 들면, NaOH, KOH, NH_4OH, 테트라알킬암모늄 하이드록사이드 등이다.

또 다른 양태에서는, 본 발명이 활성 성분으로서 상기 언급된 본 발명의 매크로사이클을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 약제학적 조성물은 일반적으로, 약제학적으로 허용되는 담체 희석제, 부형제 또는 담체(집합적으로 본원에서 담체 물질로서 지칭됨)를 부가적으로 포함한다. 이들의 HCV 억제 활성으로 인해, 상기 약제학적 조성물은 C형 간염 및 관련 질환을 치료하는데 유용하다.

또 다른 양태에서는, 본 발명이 활성 성분으로서 본 발명의 매크로사이클 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 제조

방법을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법에서는, 활성 성분이 전형적으로, 의도된 투여형, 즉 경구용 정제
,

캅셀제(고형 충진되거나, 반고형 충진되거나 또는 액상 충진됨), 구성용 산제, 경 구용 젤, 엘릭서제, 분산성 과립제, 시럽, 현탁제 등에 대해 적합하게 선택되고 통상적인 약제학적 실시에 일관되게, 적합한 담체 물질과 함께 투여될 것이다. 예를 들면, 정제 또는 캅셀제 형태의 경구 투여형에서는, 활성 약물 성분을, 모든 경구용 비독성의 약제학적으로 허용되는 불활성 담체, 예를 들면, 락토즈, 전분, 슈크로즈, 셀룰로즈, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘, 황산칼슘, 탈크, 만니톨, 에틸 알코올(액상형) 등과 조합할 수 있다. 더우기, 필요에 따라, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제를 상기 혼합물에 혼입할 수도 있다. 산제 및 정제는 본 발명의 조성물을 약 5 내지 약 95% 포함할 수 있다.

적합한 결합제로는 전분, 젤라틴, 천연 당, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예를 들면, 아카시아 검, 나트륨 알지네이트, 카복시메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스가 있다. 이들 투여형에 사용하기 위한 윤활제로는, 붕산, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등이 언급될 수 있다. 붕해제로는 전분, 메틸셀룰로즈, 구아 검 등이 있다. 감미제, 향미제 및 방부제가 경우에 따라 포함될 수도 있다. 상기 언급된 용어 중 몇몇, 즉 붕해제, 희석제, 윤활제, 결합제 등이 다음에 보다 상세히 논의된다.

부가적으로, 본 발명의 조성물은 치료 효과, 즉 HCV 억제 활성 등을 최적화하기 위해 하나 이상의 성분 또는 활성 성분을 제어 방출시키도록 지속 방출 형태로 제형화시킬 수 있다. 지속 방출시키는데 적합한 투여형에는 각종 붕해율을 나타내는 층 또는 활성 성분이 함침된 제어 방출 중합체성 매트릭스를 함유하는 층 형성된 정제, 및 상기 함침되거나 캡슐화된 다공성 중합체성 매트릭스를 함유하는 정제형 또는 캅셀제가 포함된다.

액상 형 제제로는 용제, 현탁제 및 유제가 있다. 한 예로서, 비경구 주사용수 또는 물-프로필렌 글리콜 용액, 또는 경구용 용제, 현탁제 및 유제를 위한 감미제 및 유백화제의 부가물이 언급될 수 있다. 액상 형 제제에는 또한 비내 투여용 용제가 포함될 수 있다.

흡입용으로 적합한 에어로졸 제제로는 불활성 압착 기체(예: 질소)와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있는, 분말 형태의 고형물 및 용제가 포함될 수 있다.

좌제를 제조하기 위해서는, 지방산 글리세라이드, 예를 들면, 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 이 안에 활성 성분을 교반시키거나 유사하게 혼합시킴으로써 균질하게 분산시킨다. 이어서, 이와 같이 용융된 균질한 혼합물을 통상적인 크기의 주형에 따라 붓고, 냉각시킴으로써 고형화시킨다.

또한, 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용 액상 형 제제로 전환되도록 의도된 고형 제제가 포함된다. 이러한 액상형으로는 용제, 현탁제 및 유제가 있다.

본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달될 수 있다. 이러한 경피용 조성물은 크림, 로션, 에어로졸 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며 이러한 목적을 위해 당해 분야에 통상적인 바와 같은 매트릭스 또는 저장기 유형의 경피용 패치에 포함될 수 있다.

바람직하게는, 당해 화합물을 경구 투여한다.

바람직하게는, 당해 약제학적 제제가 단위 투여형으로 존재한다. 이러한 형 태에서는, 상기 제제가 적당한 양의 활성 성분, 예를 들면, 목적하는 바를 달성하기에 유효한 양을 함유하는, 적합한 크기의 단위 용량으로 작게 나누어진다.

단위 용량 제제 내의 본 발명의 활성 조성물의 양은 특정 적용 분야에 따라서, 일반적으로 약 1.0mg 내지 약 1,000mg, 바람직하게는 약 1.0mg 내지 약 950mg, 보다 바람직하게는 약 1.0mg 내지 약 500mg, 전형적으로 약 1 내지 약 250mg으로 다양하거나 조정할 수 있다. 이용된 실제적인 투여량은 환자의 연령, 성별, 체중 및 치료하고자 하는 질환의 중증도에 따라서 결정될 수 있다. 이러한 기술은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

일반적으로, 활성 성분을 함유하는 사람 경구 투여형은 1일 1 또는 2회 투여할 수 있다. 투여량 및 투여 횟수는 담당의의 판단에 따라서 조절될 것이다. 경구 투여의 경우에 전형적으로 권장되는 1일 투여량 섭생은 약 1.0mg/일 내지 약 1,000mg/일을 단일 용량으로 투여하거나 수 회분으로 나누어 투여하는 것이다.

몇몇 유용한 용어는 다음에 기재되어 있다:

캅셀제는 활성 성분을 포함하는 조성물을 보유 또는 함유하기 위한, 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐 알코올, 또는 변성 젤라틴 또는 전분으로 만든 특수 용기 또는 봉입물을 지칭한다. 경질 쉘(shell) 캅셀제는 전형적으로, 비교적 높은 겔 강도 뼈와 돼지고기 피부 젤라틴의 블렌드로 만든다. 캅셀제 자체는 소량의 염료, 유백화제, 가소제 및 방부제를 함유할 수

있다.

정제는 활성 성분을 적합한 희석제와 함께 함유하는 압착 또는 성형된 고형의 투여형을 지칭한다. 정제는 습식 과립화, 건식 과립화 또는 조밀화에 의해 수 득된 혼합물 또는 과립화물을 압착시킴으로써 제조할 수 있다.

경구용 젤은 친수성 반고형 매트릭스 내에 분산 또는 가용화된 활성 성분을 지칭한다.

구성용 산제는 물 또는 쥬스에 현탁될 수 있는 적합한 희석제와 활성 성분을 함유하는 분말 블렌드를 지칭한다.

희석제는 조성물 또는 투여형의 주요 부분을 통상적으로 구성하는 물질을 지칭한다. 적합한 희석제로는 당, 예를 들면, 락토즈, 슈크로즈, 만니톨 및 솔비톨; 밀, 옥수수, 벼 및 감자로부터 유도된 전분; 및 셀룰로즈, 예를 들면, 미세결정성 셀룰로즈가 있다. 당해 조성물 중의 희석제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 10 내지 90%, 바람직하게는 약 25 내지 약 75%, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 약 60%, 더욱 더 바람직하게는 약 12 내지 약 60%의 범위일 수 있다.

붕해제는 약제를 파괴 분리(붕해)시켜 이를 방출시키는 것을 도와주기 위해 해당 조성물에 부가된 물질을 지칭한다. 적합한 붕해제로는 전분; '냉수 가용성' 개질된 전분, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 전분; 천연 및 합성 검, 예를 들면, 로커스트 빈(locust bean), 카라야, 구아, 트라가칸드 및 한천; 셀룰로즈 유도체, 예를 들면, 메틸셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈; 미세결정성 셀룰로즈 및 가교결합된 미세결정성 셀룰로즈, 예를 들면, 나트륨 크로스카멜로즈; 알지네이트, 예를 들면, 알진산 및 나트륨 알지네이트; 점토, 예를 들면, 벤토나이트; 및 비등성 혼합물이 있다. 당해 조성물 내의 붕해제의 양은 이러한 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 2 내지 약 15중량%, 더욱 바람직하게는 약 4 내지 약 10중량%의 범위일 수 있다.

결합제는 분말을 함께 결합 또는 '접착'시키고, 과립을 형성시킴으로써 이들을 접착성이 되게 하므로, 제형 내에서 접착제로서 작용하도록 하는 물질을 지칭한다. 결합제는 희석제 또는 벌크제에서 이미 이용 가능한 접착 강도를 부가한다. 적합한 결합제로는 당, 예를 들면, 슈크로즈; 밀, 옥수수, 벼 및 감자로부터 유도된 전분; 천연 검, 예를 들면, 아카시아, 젤라틴 및 트라가탄드; 해초의 유도체, 예를 들면, 알진산, 나트륨 알지네이트 및 암모늄 칼슘 알지네이트; 셀룰로즈성 물질, 예를 들면, 메틸셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필메틸셀룰로즈; 폴리비닐피롤리돈; 및 무기물, 예를 들면, 마그네슘 알루미늄 실리케이트가 있다. 당해 조성물 중의 결합제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 2 내지 20중량%, 바람직하게는 약 3 내지 약 10중량%, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 6중량%의 범위일 수 있다.

윤활제는 정제, 과립제 등을 압착시킨 후, 마찰이나 마모를 감소시킴으로써 상기 제형을 주형 또는 다이로부터 방출시키도록 해주기 위해, 해당 투여형에 부가된 물질을 지칭한다. 적합한 윤활제로는 금속성 스테아레이트, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 칼륨 스테아레이트; 스테아르산; 고융점 왁스; 및 수용성 윤활제, 예를 들면, 염화나트륨, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 올레에이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 d'l-루이신이 있다. 윤활제는 통상적으로, 압착전 가장 마지막 단계에 가하는데, 이는 이들이 과립 표면 상에 존재해야 하고, 과립과 정제 압착부 사이에 존재해야 하기 때문이다. 당해 조성물 중의 윤활제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.2 내지 5중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.3 내지 약 1.5중량%의 범위일 수 있다.

활탁제는 케이킹을 방지하고 과립화물의 유동 특징을 개선시켜, 유동이 평활하고 균일하게 되도록 해주는 물질을 지칭한다. 적합한 활탁제로는 이산화규소 및 탈크가 있다. 당해 조성물 중의 활탁제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1 내지 5중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2중량%의 범위일 수 있다.

착색제는 해당 조성물 또는 투여형을 착색시키는 부형제이다. 이러한 부형제에는 식품 등급의 색소, 및 점토 또는 산화알루미늄과 같은 적합한 흡착제 상에 흡착된 식품 등급의 색소가 포함될 수 있다. 이러한 착색제의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1 내지 5중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1중량%의 범위일 수 있다.

생체내 이용 효율은 표준물 또는 대조군과 비교해서, 활성 약물 성분 또는 치료학적 잔기가, 투여된 투여형으로부터 전신 순환계 내로 흡수되는 속도 및 정도를 지칭한다.

정제를 제조하는 통상적인 방법이 공지되어 있다. 적합한 방법에는 건식 방법, 예를 들면, 직접적인 압착법 및 조밀화에 의해 생성된 과립물을 압착시키는 방법, 또는 습식 방법 또는 기타 특수 과정이 포함된다. 기타 투여형, 예를 들면, 캅셀제, 좌제 등을 제조하는 통상적인 방법이 또한 널리 공지되어 있다.

본 발명의 또 다른 양태는 C형 간염 등과 같은 질환을 치료하기 위한, 상기 언급된 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 상기 방법은 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 상기 질환(들)에 걸려 본 치료를 필요로 하는 환

자에게 투여하는 것을 포함한다.

앞서 언급된 바와 같이, 본 발명은 또한, 당해 화합물의 토토머, 에난티오머 및 기타 입체이성체를 포함한다. 따라서, 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물 중의 몇몇은 이성체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 변이물도 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다.

본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 매크로사이클릭 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 당해 분야에 공지된 몇몇 기술에 의해 제조할 수 있다. 대표적 방법의 예가 다음 반응식에 제시되어 있다. 다음의 예시적 반응식에는 4-시스-하이드록시프롤린('cis-HYP') 또는 7-하이드록시테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산('TIC')으로부터 주로 유도된 매크로사이클의 제조 방법이 기재되어 있긴 하지만, 천연 아미노산과 천연이 아닌 아미노산 둘 다의 적합한 어떠한 치환도, 이러한 치환에 근거하여 목적하는 매크로사이클을 형성할 수 있다는 것을 인지해야 한다.

다음 반응식, 제조 방법 및 실시예에 관한 기재에 사용된 약어는 다음과 같다:

THF: 테트라하이드로푸란

DMF: N,N-디메틸포름아미드

EtOAc: 에틸 아세테이트

AcOH: 아세트산

HOOBt: 3-하이드록시-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온

EDCl: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드

NMM: N-메틸모르폴린

ADDP: 1,1'-(아조디카보빌)디피페리딘

DEAD: 디에틸아조디카복실레이트

MeOH: 메탄올

EtOH: 에탄올

Et_2O: 디에틸 에테르

Bn: 벤질

Boc: 3급-부틸옥시카보닐

Cbz: 벤질옥시카보닐

Cp: 사이클로펜틸디에닐

Ts: p-톨루엔설포닐

Me: 메틸

PyBrOP: 트리스(피롤리디노)브로모포스포늄 헥사플루오로포스페이트

DMSO: 디메틸 설폭사이드

TFA: 트리플루오로아세트산

HOBt: 하이드록시벤조트리아졸

위니그스(Hunigs) 염기: 디이소프로필에틸 아민

BOP: 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

LDA: 리튬 디이소프로필 아미드

Ph_3P: 트리페닐 포스핀

LAH: 리튬 알루미늄 하이드라이드

DMAP: 4-디메틸 아미노피리딘

DCC: 디사이클로헥실카보디이미드

MCPBA: 메타-클로로퍼벤조산

BINAP: 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프톨

MeCN: 아세토니트릴

Pr: 프로필

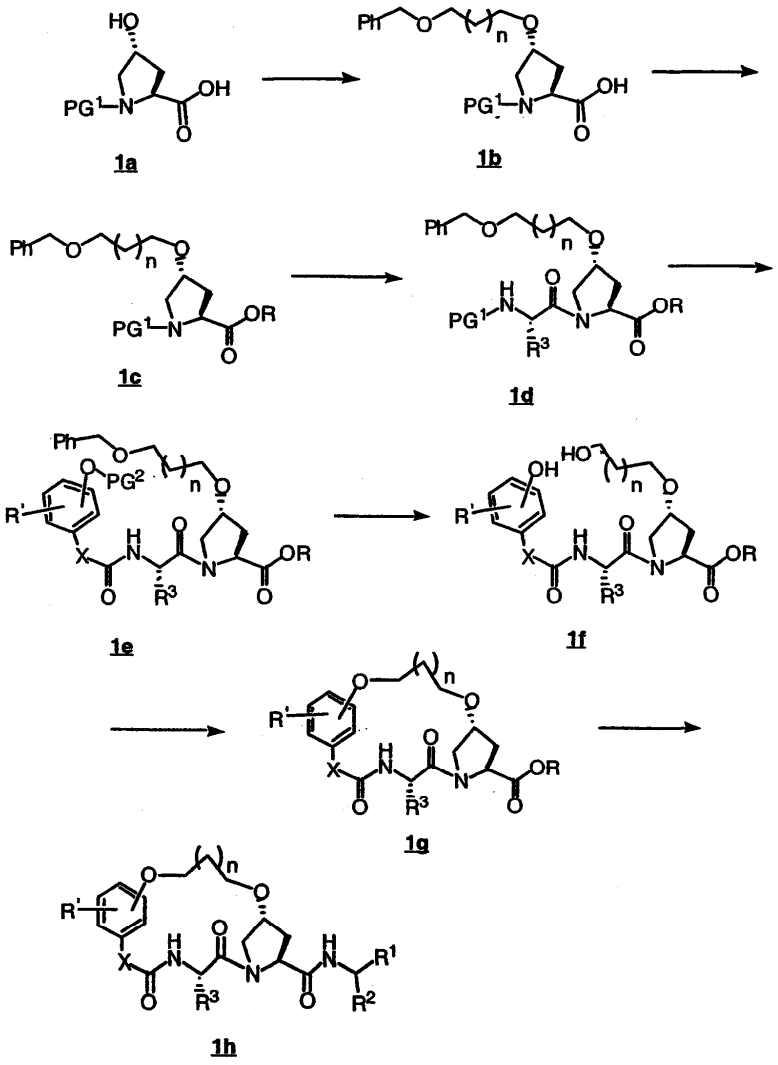
Ac: 아세틸

Ph: 페닐.

일반적인 제조 반응식:

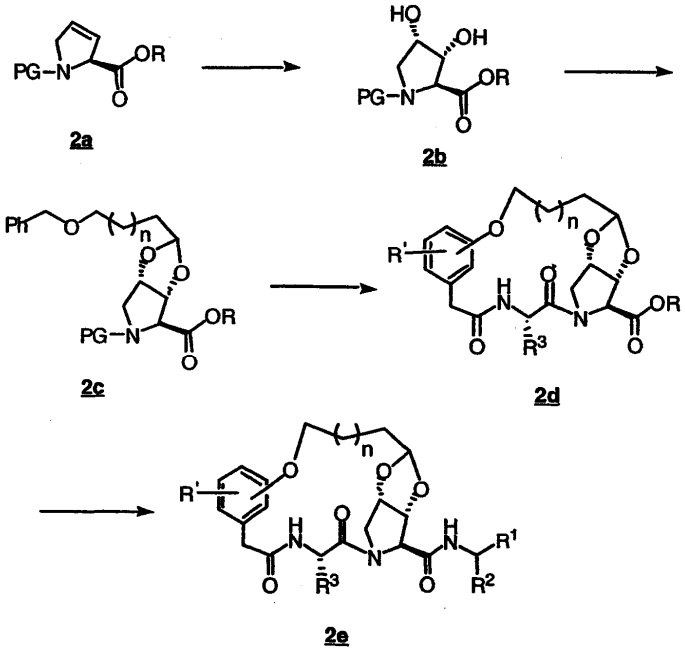
식 1h의 화합물의 제조 방법[여기서, R^1, R^2, R^3은 상기 정의한 바와 같고, R'는 알킬, 헤테로알킬(OR', SR'', NR'R''(여기서, R' 및 R''은 알킬 그룹이다)), 산소 원자에 대한 오르토, 메타 또는 파라 위치에서의 할로 치환체이고; R은 알킬, 아릴, 또는 알킬아릴 그룹이며; n은 0 내지 5이고; X는 $(CH_2)_m$ (여기서, m은 0 내지 5이다), 산소 원자, NY(여기서, Y는 수소 원자, 알킬, 아릴 그룹이다)이며; PG^1 및 PG^2는 적당한 보호 그룹이다(PG^1은 t-boc, cbz이고 PG^2는 H, Bn 등이다)]이 반응식 1에 제시되어 있다. 보호된 4-하이드록시프롤린 산(1a)을 수소화나트륨의 존재하에 알킬 브로마이드에 의해 4-위치에서 알킬화시킨다. 이어서, 생성물 1b를 산성 조건 하에 알코올을 사용하거나, 또는 트리메틸실릴디아자메탄을 사용하여 에스테르로 전환시킨다. 탈보호 후, 이로써 생성된 아민을 HOOBt, EDCl · HCl 및 NMM의 존재 하에 Boc-보호된 아미노산과 커플링시킨다. 생성물 1d로부터 Boc 그룹을 제거시킨 후, 동일한 커플링 조건을 이용하여, 상기 디펩티드를 치환된 하이드록시페닐 아세트산과 반응시킨다. 벤질 에테르를 촉매적 수소화 반응시켜 매크로사이클화(macrocyclization)를 위한 전구체를 수득한다. 이러한 매크로사이클화는 트리페닐포스핀 및 ADDP를 사용함으로써 미쓰노부(Mitsunobu) 조건 하에서 달성한다[미쓰노부 반응은 문헌(D.L. Hughes, Org. Reactions, 42(1992) 335, John Wiley amp; Sons, New York, L. Paquette, ed.)에 기재되어 있다]. 수산화리튬을 이용하여 상기 에스테르를 가수분해시켜 산을 수득한 후, 이를 아민 중간체와 커플링시켜 1h를 수득한다.

반응식 1



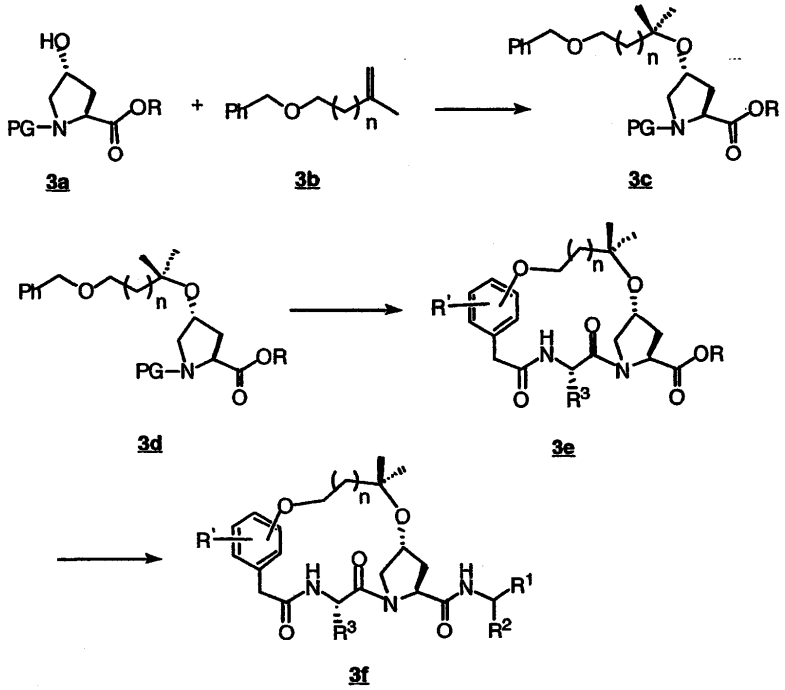
식 2e의 화합물의 제조 방법[여기서, R^1, R^2, R^3, R 및 R'는 상기 정의한 바와 같다]이 반응식 2에 제시되어 있다. 보호된 3,4-데하이드로프롤린 2a을 부분입체선택적으로 디하이드록시화하여 시스-디올 2b를 수득한다. 촉매량의 p-톨루엔설폰산의 존재하에, 2b와 알데히드 간의 아세탈 형성을 달성할 수 있다. 이러한 바 이사이클릭 프롤린 유도체 2c를 반응식 1에 제시된 순서에 따라서, 매크로사이클릭 에스테르 2d로 전환시킨 다음, HCV 억제제 2e로 전환시킨다.

반응식 2



식 3f의 화합물의 제조 방법[여기서, R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R, R' 및 n은 상기 정의한 바와 같다]이 반응식 3에 제시되어 있다. 트리플루오로보론 디에틸에테레이트로 처리한 경우, 상기 보호된 4-하이드록시프롤린 3a 및 알켄 3b를 프롤린 에테르 3c로 전환시키고, 이에 반응식 1에 제시된 바와 동일한 순서의 변환 과정을 진행시켜 매크로사이클릭 에스테르 3e를 수득한 다음, 목적하는 최종 생성물 3f를 수득한다.

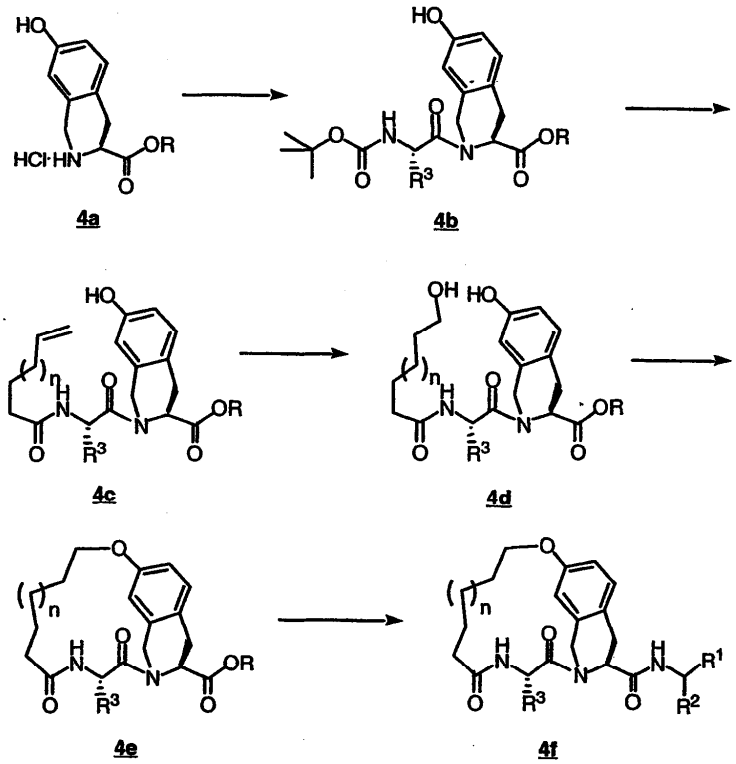
반응식 3



식 4f의 화합물의 제조 방법[여기서, R ^{1}, R ^{2}, R ^{3}, R 및 n은 상기 정의한 바와 같다]이 반응식 4에 제시되어 있다. NMM, HOOBt 및 EDCl · HCl의 존재하에, 아미노 에스테르 4a와 Boc-보호된 아미노산 간의 커플링 반응을 실현한다. 4b로부터 Boc 그룹을 제거한 후, 상기 디펩티드를 말단 알켄 카복실산에 커플링시켜 4c를 수득한다. 이어서, 이중 결합을 수소화 붕소 첨가 반응을 통하여 알코올로 전환시킨다. 미쓰노부 조건 하에 트리페닐포스핀 및 ADDP를 사용함으로써 페놀 알코올의 매크로사이클화를 달성한다. 이로써 생성된 에스테르 4e를, 수산화리튬을 사용하여 가수분

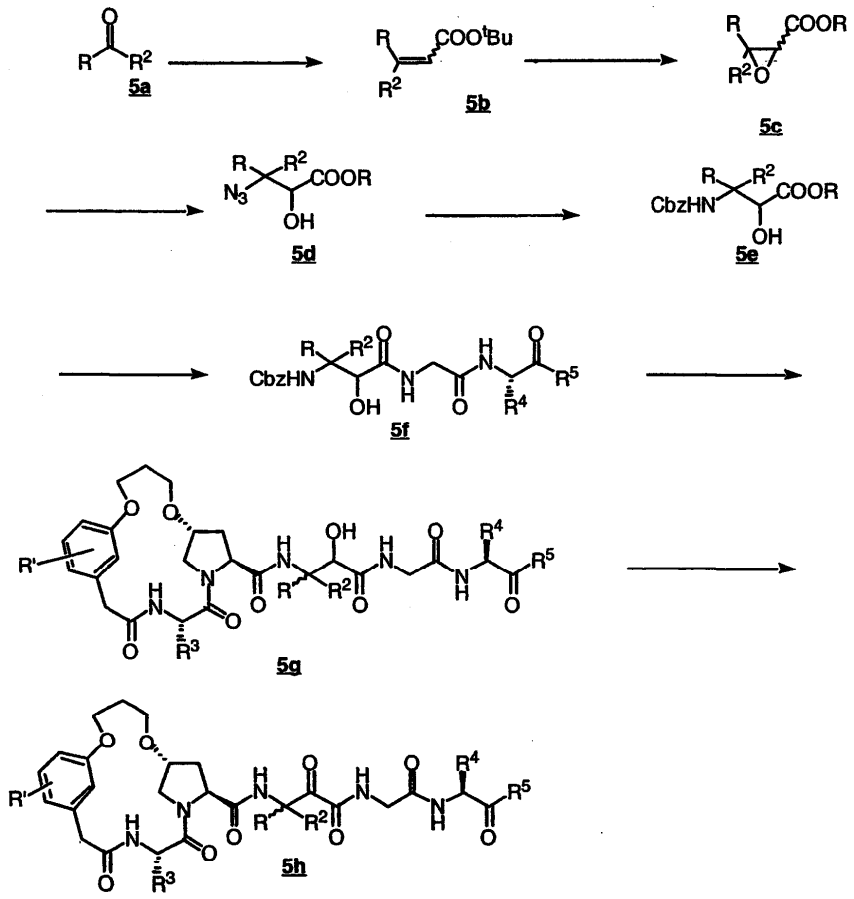
해시켜 산을 수득한 후, 이 산을 아민 중간체와 커플링시켜 4f를 수득한다.

반응식 4



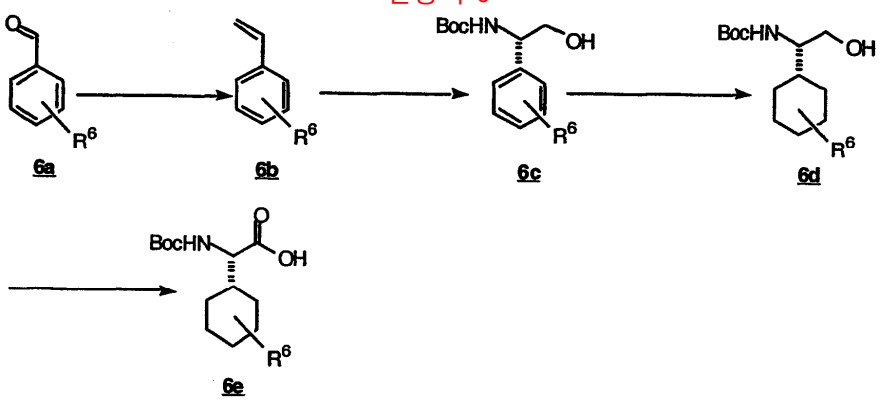
식 5h의 화합물의 제조 방법[여기서, R, R^2, R^3, R'는 반응식 1에서 정의한 바와 같고, R^4는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로알킬이고 R^5는 OR, NR_2 또는 OH이다]이 반응식 5에 제시되어 있다. 5a를 3급-부틸 포스포노아세테이트 및 NaH와 위티그(Wittig) 반응시킴으로써 화합물 5b를 수득한다. 화합물을 5b를 MCPBA로 처리함으로써 5c로 전환시킨다. 에폭사이드 5c를 NaN_3으로 추가로 개방시켜 화합물 5d를 수득하고, 이를 Pd/C/H_2으로 환원시켜 아민을 수득하고, Cbz-Cl, Et_3N을 사용하여 Cbz 보호시켜 식 5e의 화합물을 수득한다. 이 화합물 5e를 TFA로 탈보호시키고, 추가로 처리하여 5F를 수득한다. 5f의 Cbz 그룹을 가수소분해시킨 다음, EDCl, HOOBt, NMM을 사용하여 식 1g의 화합물과 커플링시켜 5g을 수득한다. 유형 5g의 화합물을 데스-마틴(Dess-Martin) 시약으로 산화시켜 식 5h의 화합물을 생성시킨다.

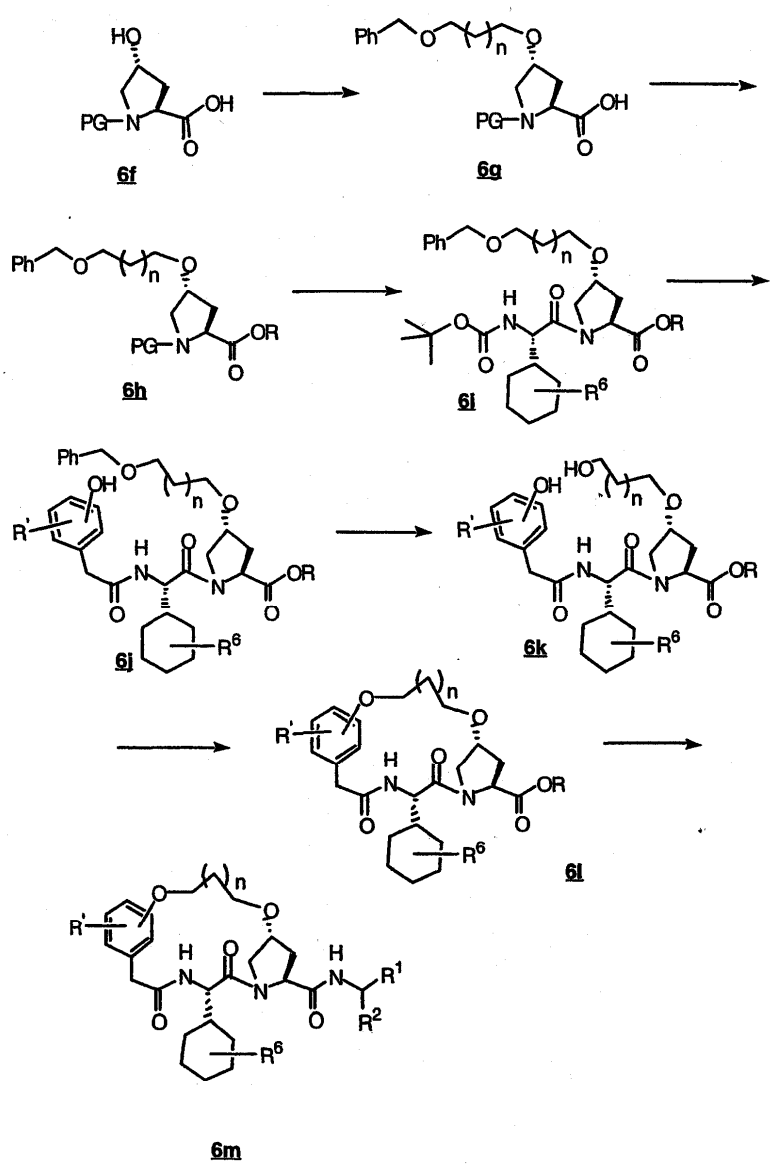
반응식 5



식 6m의 화합물을 반응식 6[여기서, R^1, R^2, R' 및 n은 반응식 1에서 정의한 바와 같고, R^6은 알킬, 아릴, 에스테르, 카복실산 및 카복실아미드이다]에 제시된 바와 같이 합성한다. Ph_3PCH_3I 및 BuLi를 사용하여 위티그 올레핀화시킴으로써 6a로부터 유형 6b의 화합물을 합성한다. 화합물 6b를 추가로 아미노하이드록시화하여 유형 6c의 화합물을 합성하고, 이를 Rh/C 및 H_2를 사용하여 환원시켜 유형 6d의 화합물을 수득한다. $RuCl_3$ 및 H_5IO_6를 사용하여 화합물 6d를 산화시켜 유형 6e의 화합물을 수득한다. NMM, EDCl 및 HOOBt를 사용하여 화합물 6e를 탈보호된 6h와 커플링시킴으로써, 상기 화합물 6e를 처리하여 화합물 6i를 수득한다. EDCl, HOOBt 및 NMM을 사용하여 탈보호된 6i 및 적당하게 치환된 페닐 아세트산을 커플링시킴으로써, 화합물 6i를 6j로 연장시킨다. 6j 중의 벤질 그룹을 가수소분해시킨 후 수득된 화합물 6k를, 미쓰노부 조건을 이용하여 폐환시켜 6l를 수득한다. 반응식 1에 제시된 바와 같이 6l를 추가로 처리하여 유형 6m의 화합물을 수득한다.

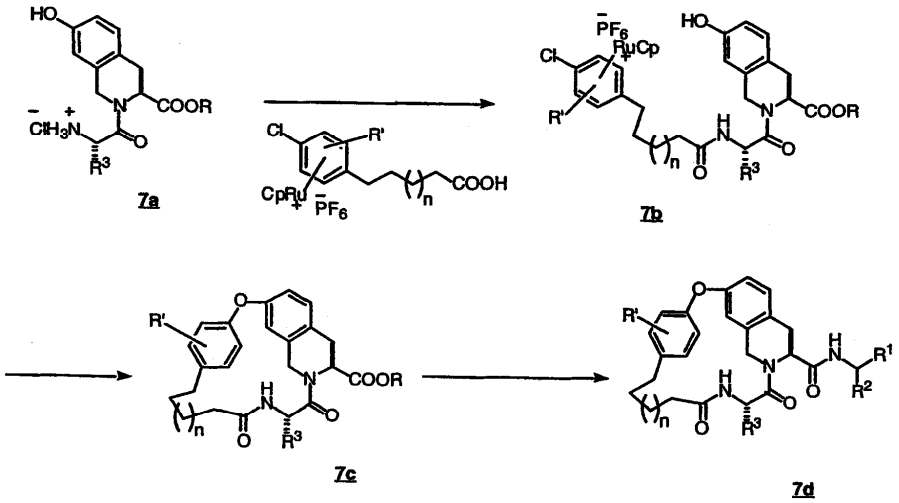
반응식 6





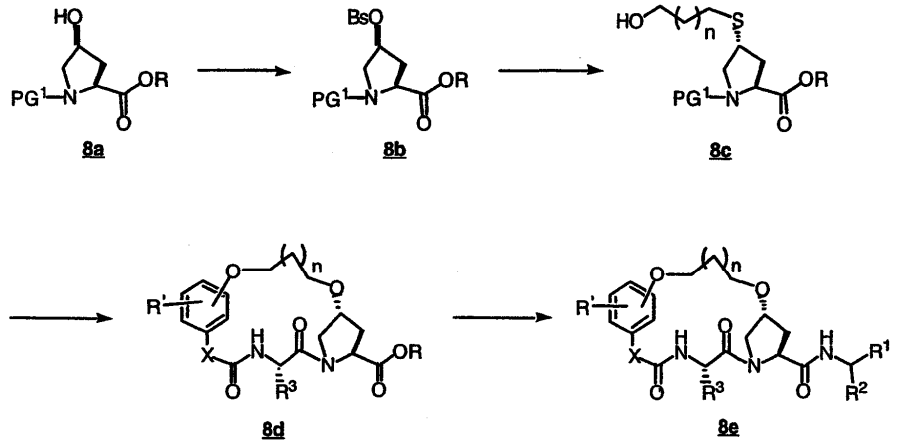
아렌 루테늄(arene ruthenium) 화학을 사용하여 유형 7d의 화합물을 합성한다[여기서, 치환체 R^1, R^2, R^3, R'는 반응식 1에서 정의한 바와 같고, n은 0 내지 3이다]. EDCl, HOBt, 위니그스 염기 커플링에 의해 유형 7a의 화합물로부터 식 7b 의 화합물을 합성한다. 7b를 Cs_2CO_3로 처리하고 루테늄을 광분해 제거시켜, 유형 7b의 화합물을 유형 7c로 전환시키고, 이를 반응식 1에 기재된 바와 같이 추가로 처리하여 화합물 7d를 수득한다.

반응식 7



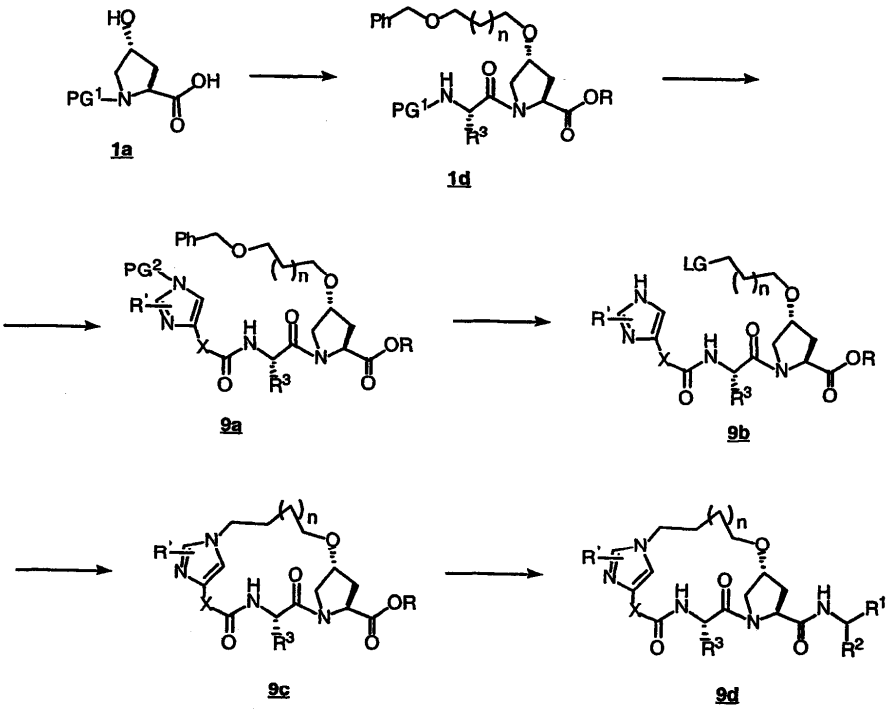
식 8e의 화합물의 제조 방법[여기서, R^1, R^2, R^3은 상기 정의한 바와 같고, R'는 알킬, 헤테로알킬(OR', SR'', NR'R''(여기서, R' 및 R''은 알킬 그룹이다)), 산소 원자에 대한 오르토, 메타 또는 파라 위치에서의 할로 치환체이고; R은 알킬, 아릴, 또는 알킬아릴 그룹이며; n은 0 내지 5이고; X는 $(CH_2)_m$ (여기서, m은 0 내지 5이다), 산소 원자, NY(여기서, Y는 수소 원자, 알킬, 아릴 그룹이다)이다]이 반응식 8에 제시되어 있다. 보호된 시스-4-하이드록시프롤린 유도체 8a를 브로실레이트(Bs=4-브로모벤젠설포닐) 유도체 8b로 전환시키고, 이를 수소화나트륨 조건 하에 적당한 머캅토알코올로 전위시켜 8c를 수득한다. 매크로사이클릭 에스테르 8d로 전환시킨 다음 목적하는 표적 8e로 전환시키는 것은 반응식 1에 제시된 바와 같이 수행하여 달성한다.

반응식 8



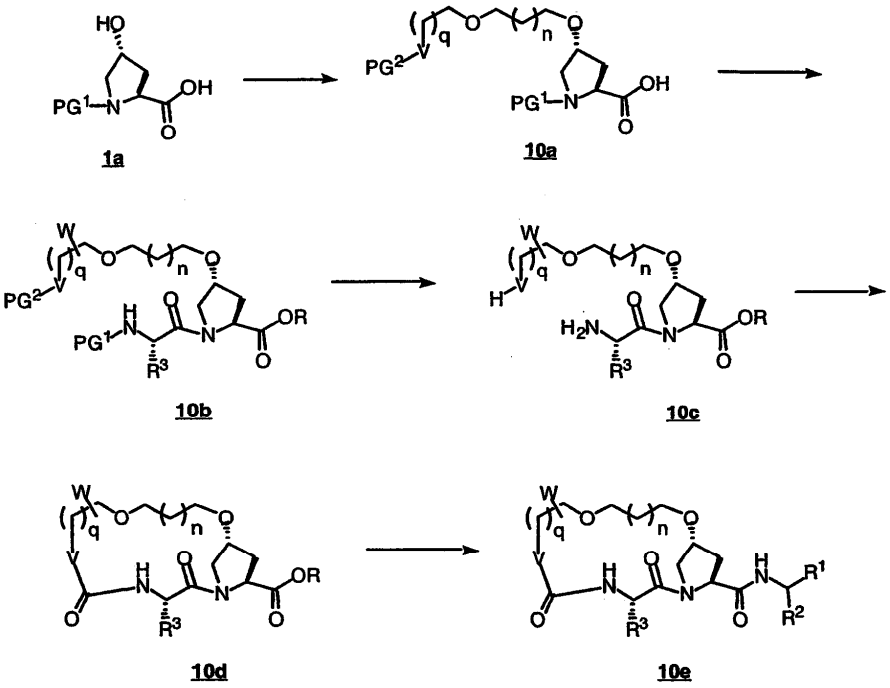
식 9d의 화합물의 제조 방법[여기서, R^1, R^2, R^3은 상기 정의한 바와 같고, R'는 알킬, 헤테로알킬(OR', SR'', NR'R''(여기서, R' 및 R''은 알킬 그룹이다)), 산소 원자에 대한 오르토, 메타 또는 파라 위치에서의 할로 치환체이고; R은 알킬, 아릴, 또는 알킬아릴 그룹이며; n은 0 내지 5이고; X는 $(CH_2)_m$ (여기서, m은 0 내지 5이다), 산소 원자, NY(여기서, Y는 수소 원자, 알킬, 아릴 그룹이다)이며; LG는 이탈 그룹(예: OTs, Br)이다]이 반응식 9에 제시되어 있다. 1d의 형성(이는 반응식 1에 기재되어 있다)을 통하여, 보호된 4-하이드록시프롤린 유도체 1a를 9a로 전환시킨다. 벤질 에테르를 제거한 다음, 적당한 이탈 그룹으로 전환시키고 N 보호 그룹을 해명함으로써 9b를 제공한다. 환류성 아세톤 중에서 탄산나트륨/요오드화나트륨으로 처리함으로써, 매크로사이클릭 에스테르 9c로 전환시킨다. 반응식 1에 제시된 바와 같이 후속 처리하여 목적하는 표적 9d를 수득한다.

반응식 9



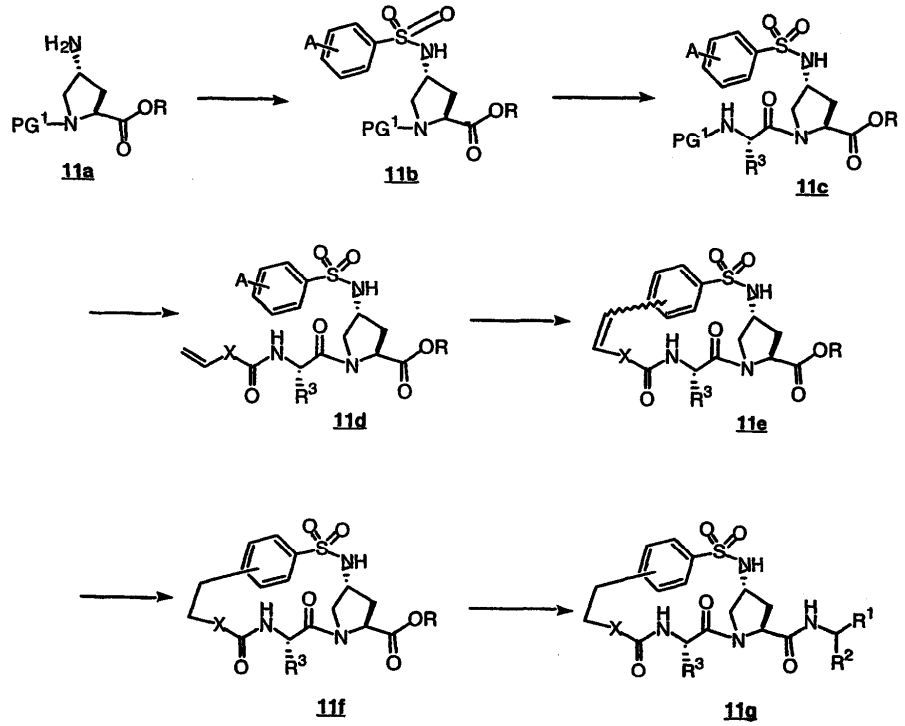
식 10e의 화합물의 제조 방법[여기서, R [1] , R [2] , R [3] 은 상기 정의한 바와 같고, R'는 알킬, 헤테로알킬(OR', SR'', NR'R''(여기서, R' 및 R''은 알킬 그룹이다)), 산소 원자에 대한 오르토, 메타 또는 파라 위치에서의 할로 치환체이고; R은 알킬, 아릴, 또는 알킬아릴 그룹이며; n 및 q는 0 내지 5의 모든 조합이고; V는 산소 원자, NY(여기서, Y는 수소 원자, 알킬, 아릴 그룹이다)이며; W는 알킬, 아릴, 알킬아릴, 헤테로아릴이고; PG [1] 및 PG [2] 는 적당한 보호 그룹이다(PG [1] 은 t-boc, cbz이고 PG [2] 는 H, Bn 등이다)]이 반응식 10에 제시되어 있다. 보호된 4-하이드록시프롤린 유도체 1a를 반응식 1에 제시된 바와 같이 10b로 전환시킨다. 보호 그룹(10c)을 제거한 후, 포스겐 등가물로 처리하면, 매크로사이클릭 에스테르 10d가 생성된다. 반응식 1에 제시된 바와 같이 수행하여 목적하는 표적 10e로 전환시킨다.

반응식 10



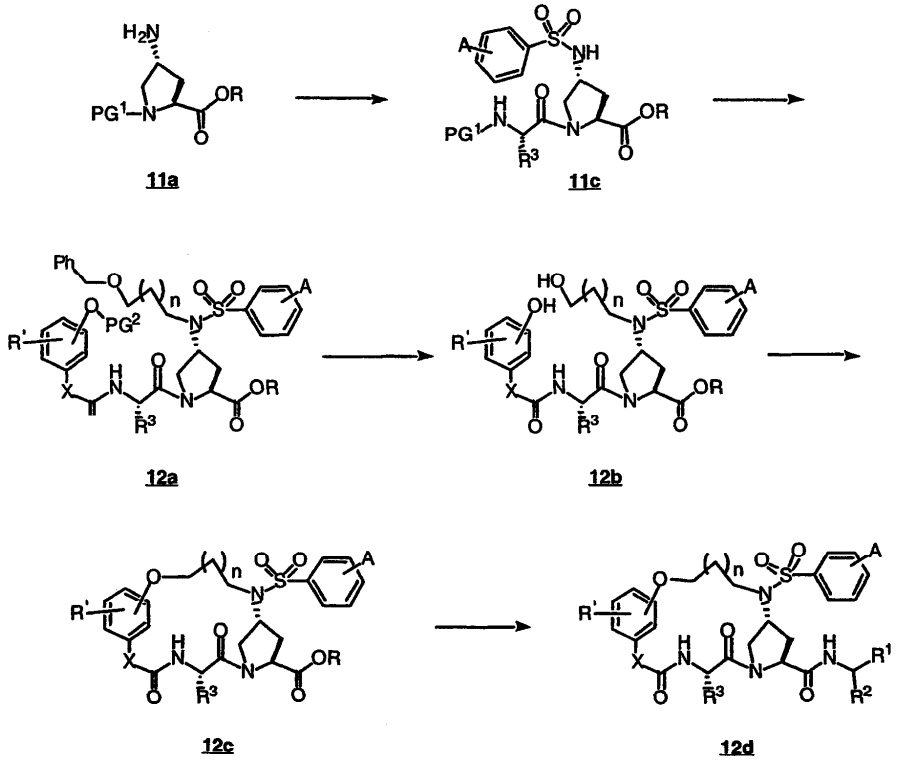
식 11g의 화합물의 제조 방법[여기서, R^1, R^2, R^3은 상기 정의한 바와 같고; R은 알킬, 아릴, 또는 알킬아릴 그룹이며; X는 $(CH_2)_m$, $(CH_2)_mO$, $(CH_2)_mNY$(여기서, m은 0 내지 5이고, Y는 수소 원자, 알킬, 아릴 그룹이다)이며; A는 수소 원자 또는 적당하게 위치한 할로겐 원자이고; PG^1는 적당한 보호 그룹이다(PG^1은 t-boc, cbz 등이다)]이 반응식 11에 제시되어 있다. 보호된 4-아미노프롤린 유도체 11a를 적 합한 벤젠설포닐 클로라이드 및 염기로 처리함으로써, 이를 11b로 전환시킨다. 보호 그룹을 제거하고, 보호된 아미노산 유도체와 커플링시켜 11c를 수득한다. 유사한 탈보호, 커플링 전략을 이용하여, 이를 11d로 전환시킨다. 팔라듐(O) 촉매된 폐환반응을 수행하여 11e를 이성체의 혼합물로서 수득하고, 이를 수소화시켜 매크로사이클릭 에스테르 11f를 제공한다. 반응식 1에 제시된 바와 같이 목적하는 표적 11g로 후속 전환시킨다.

반응식 11



식 12d의 화합물의 제조 방법[여기서, R^1, R^2, R^3은 상기 정의한 바와 같고; R은 알킬, 아릴, 또는 알킬아릴 그룹이며; n은 0 내지 5이고; X는 $(CH_2)_m$(여기서, m 은 0 내지 5이다), 산소 원자, NY(여기서, Y는 수소 원자, 알킬, 아릴 그룹이다)이며; A는 수소 원자 또는 적당하게 위치한 할로겐 원자이고; PG^1 및 PG^2는 적당한 보호 그룹이다(PG^1은 t-boc, cbz이고 PG^2는 H, Bn 등이다)]이 반응식 12에 제시되어 있다. 보호된 4-아미노프롤린 유도체 11a를 반응식 11에 제시된 바와 같이 11c로 전환시킨다. 반응식 1에 제시된 바와 같이 수행하여, 11c을 매크로사이클릭 에스테르 12c로 전환시킨 다음, 이를 목적하는 표적 12d로 후속 전환시킨다.

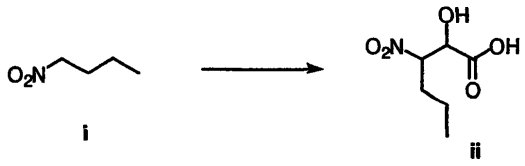
반응식 12



중간체의 제조:

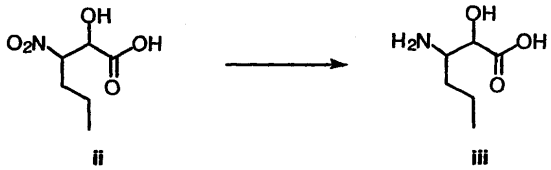
중간체 A:

단계 1:



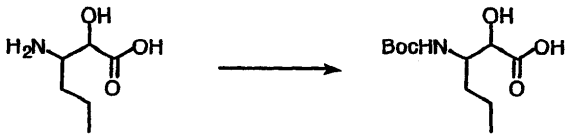
0 내지 5℃에서 H_2O 및 MeOH(122ml) 중의 1-니트로부탄(16.5g, 0.16mol) 및 글리옥실산(28.1g, 0.305mol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(93ml, 0.667mol)을 2시간에 걸쳐 적가한다. 이 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반시키며, 건조 농축시켜 오일을 수득한다. 이어서, 이 오일을 H_2O에 용해시키고, 10% HCl를 사용하여 pH 1로 산성화시킨 다음, EtOAc로 추출한다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키며, 여과시킨 다음 건조 농축시켜 생성물 ii(28.1g, 99% 수율)을 수득한다.

단계 2:



아세트산(1.25L) 중의 출발 물질 ii(240g, 1.35mol)의 교반된 용액에 10% Pd/C(37g)을 가한다. 이로써 생성된 용액을 59psi에서 3시간 동안 수소화 반응시킨 다음 60psi에서 밤새 수소화 반응시킨다. 이어서, 아세트산을 증발시키고 톨루 엔으로 3회 공비시킨 다음, MeOH 및 에테르로 연마한다. 이어서, 상기 용액을 여과시키고, 톨루엔으로 2회 공비시켜 회색 고체(131g, 0.891mol, 66%)를 수득한다.

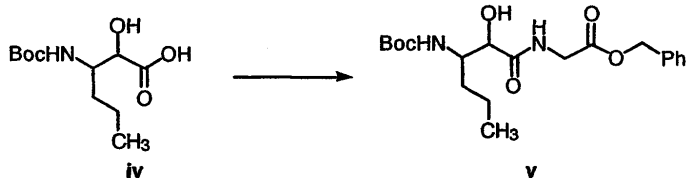
단계 3:



iii iv

0℃에서 디옥산(10ml) 및 H_2O(5ml) 중의 아미노산 iii(2.0g, 13.6mmol)의 교반된 용액에 1N NaOH 용액(4.3ml, 14.0mmol)을 가한다. 이로써 생성된 용액을 10분 동안 교반시킨 다음, 디-t-부틸디카보네이트(0.110g, 14.0mmol)을 가하고 0℃에서 15분 동안 교반시킨다. 이어서, 이 용액을 실온으로 가온시키고, 45분 동안 교반시키며, 냉장고에서 밤새 유지시킨 다음, 건조 농축시켜 조 물질을 수득한다. EtOAc(100ml) 및 얼음 중의 상기 조 물질의 용액에 $KHSO_4$ (3.36g) 및 H_2O(32ml)을 가하고, 4 내지 6분 동안 교반시킨다. 이어서, 유기 층을 분리시키고 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하며, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시킨 다음 건조 농축시켜 생성물을 청정한 검(3.0g, 89% 수율)으로서 수득한다.

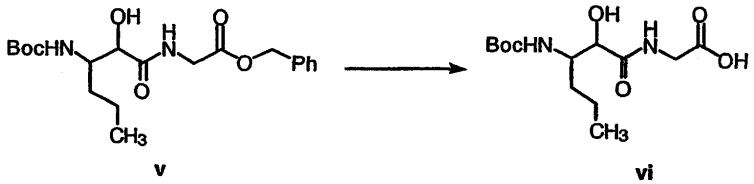
단계 4:



iv v

-20℃에서 DMF(15ml) 및 CH_2Cl_2 (15ml) 중의 출발 물질(3.00g, 12.0mmol)의 교반된 용액에 HOOBt(1.97g, 12.0mmol), N-메틸 모르폴린(4.0ml, 36.0mmol) 및 EDCI(2.79g, 14.5mmol)을 가하고, 10분 동안 교반시킨 다음, HCl · H_2N-Gly-OBn(2.56g, 13.0mmol)을 가한다. 이로써 생성된 용액을 -20℃에서 2시간 동안 교반시킨 다음, 냉장고에서 밤새 유지시키고, 건조 농축시킨 후, EtOAc(150ml)로 희석시킨다. 이어서, 상기 EtOAc 용액을 포화 $NaHCO_3$, H_2O, 5%-H_3PO_4, 염수로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상으로 건조시키며, 여과시킨 다음 건조 농축시켜 생성물(4.5g, 94%)을 수득한다. LRMS m/z MH^+ =395.1.

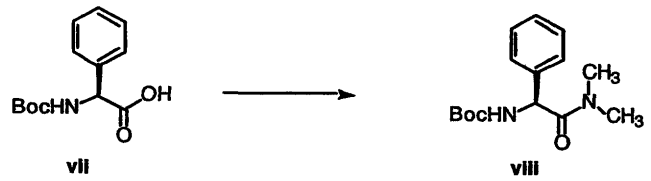
단계 5:



v vi

무수 에탄올(300ml) 중의 출발 물질 v(7.00g, 17.8mmol)의 용액을 Pd-C(300mg, 10%)의 존재하 수소 대기 하에 실온에서 교반시킨다. 반응 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 2시간 후, 상기 혼합물을 셀라이트 패드 상으로 여과시키고, 이로써 생성된 용액을 진공하에 농축시켜 생성물 vi(5.40g, 정량적)을 수득한다. LRMS m/z MH^+ =305.1.

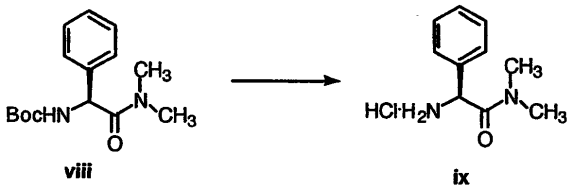
단계 6:



vii viii

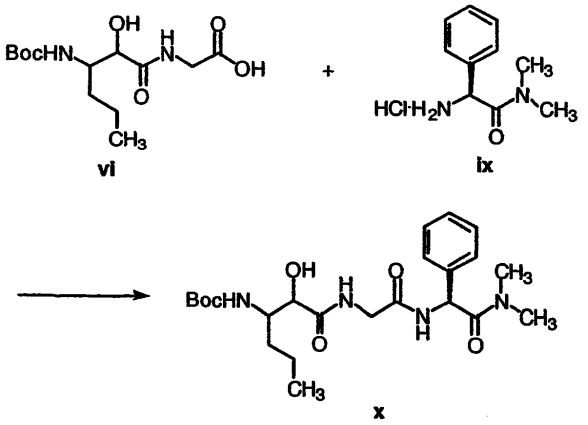
-20℃에서 무수 DMF(200ml) 및 CH_2Cl_2 (150ml) 중의 디메틸아민 하이드로클로라이드(1.61g, 19.7mmol), N-Boc-페닐글리신(4.50g, 17.9mmol), HOOBt(3.07g, 18.8mmol) 및 EDCI(4.12g, 21.5mmol)의 용액에 NMM(5.90ml, 53.7mmol)을 가한다. 이 온도에서 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 냉동고에서 밤새(18시간) 유지시킨다. 이어서, 이를 실온으로 가온시키고, EtOAc(450ml), 염수(100ml) 및 5% H_3PO_4 (100ml)을 가한다. 층을 분리시킨 후, 유기 용액을 5% H_3PO_4 (100ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 X 150ml), 물(150ml) 및 염수(150ml)로 세척하고, 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 조 생성물 viii(4.86g)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용한다.

단계 7:



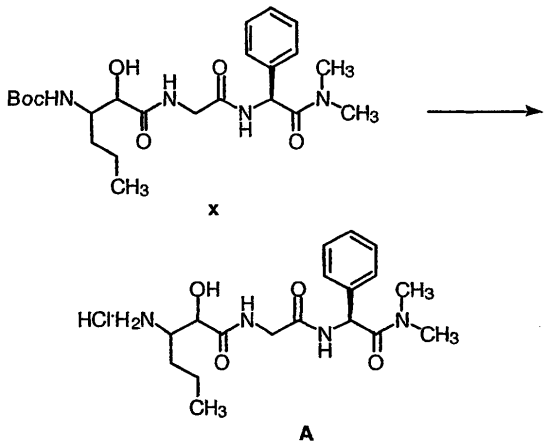
N-Boc-페닐글리신 디메틸아미드 viii(4.70g, 조)을 4N HCl(60ml, 240mmol)에 용해시키고, 이로써 생성된 용액을 실온에서 교반시킨다. 이 반응의 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 4시간 후, 상기 용액을 진공하에 농축시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다. LRMS m/z MH^+ =179.0.

단계 8:



단계 4에 기재된 커플링 과정에 따라서 목적 화합물 x를 제조한다. LRMS m/z MH^+ =465.1.

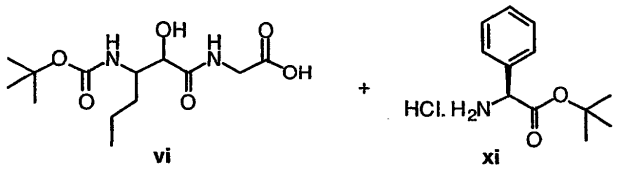
단계 9:



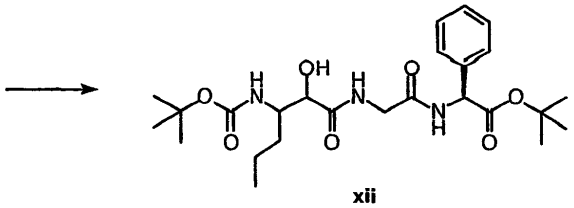
단계 7에 기재된 과정에 따라서, 트리펩티드 x로부터 목적하는 중간체 A를 제조한다. LRMS m/z MH^+ =365.1.

중간체 B:

단계 1:



vi xi

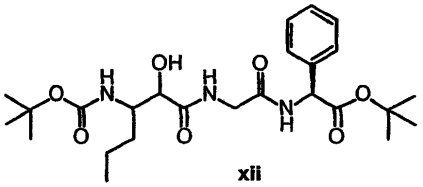


xii

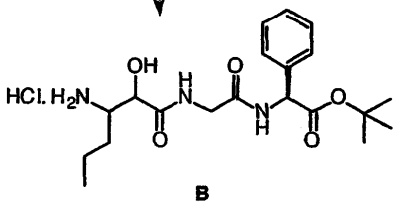
커플링 파트너로서 시판용 xi를 사용하여 중간체 A, 단계 8에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 xii를 수득한다. 이러한 조 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수한다. 이 생성물의 일정 부분을, 97/3 디클로로메탄/MeOH를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{40}N_3O_7$: 494.2866 $(M+H)^+$. 실측치 : 494.2863.

단계 2:



xii

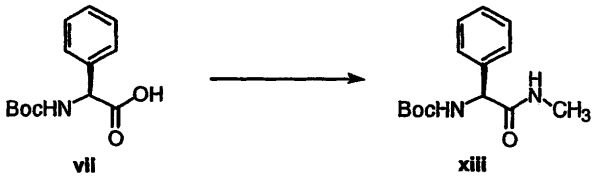


B

중간체 A, 단계 7에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 B를 수득한다. 이러한 조 물질을 추가의 정제없이 사용한다.

중간체 C:

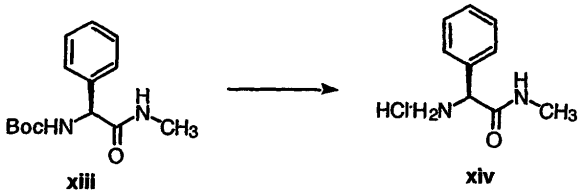
단계 1:



vii xiii

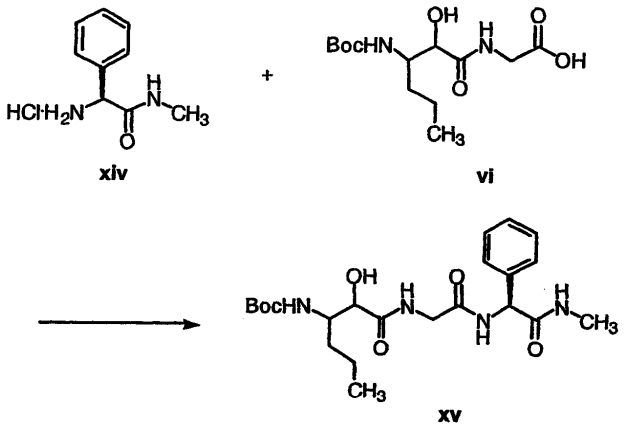
디메틸아민을 메틸아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 중간체 A에 대한 단계 6에 기재된 커플링 과정과 유사하게 목적 화합물 xiii를 제조한다.

단계 2:



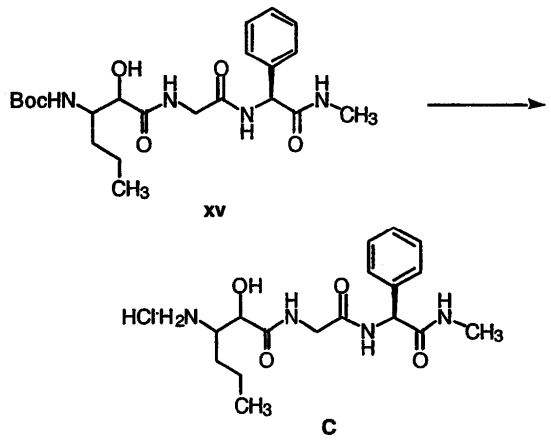
중간체 A에 대한 단계 7에 기재된 과정에 따라서, xiii로부터 목적 화합물 xiv를 제조한다.

단계 3:



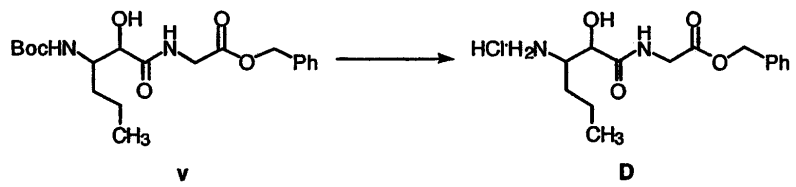
아민 ix를 아민 xiv로 대체하는 것을 제외하고는, 중간체 A에 대한 단계 6에 기재된 커플링 과정에 따라서, 목적 화합물 xv를 제조한다. LRMS m/z MH^+ =451.1.

단계 4:



중간체 A에 대한 단계 7에 기재된 과정에 따라서, 목적 중간체 C를 제조한다. LRMS m/z MH^+ =351.1. 이를 추가의 정제없이 사용한다.

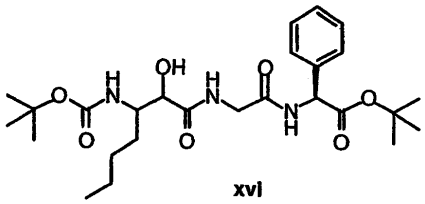
중간체 D:



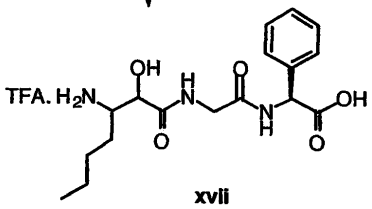
중간체 A에 대한 단계 7에 기재된 과정에 따라서, 화합물 v로부터 목적 중간체 D를 제조한다. 이를 추가의 정제없이 사용한다.

중간체 E:

단계 1:



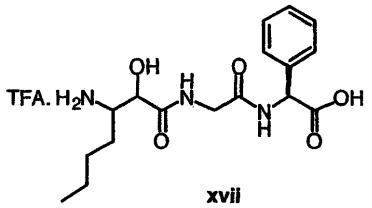
xvi



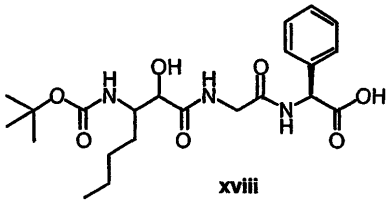
xvii

디클로로메탄(20ml) 중의 xvi(5g)의 용액에 TFA(20ml)을 가하고, 주위 온도에서 4시간 동안 교반시킨다. TFA의 또 다른 부분(10ml)을 가하고, 3시간 더 정치시켜 둔다. 모든 휘발성 물질을 증발시키고, 이를 진공하에 건조시켜 xvii의 정량적 수율을 제공한다. 이 물질을 추가로 수반한다. (주: 출발 물질 xvi는 전구체로서 니트로펜탄을 사용하여, B에 대해 기재된 바와 유사한 프로토콜에 의해 수득한다).

단계 2:



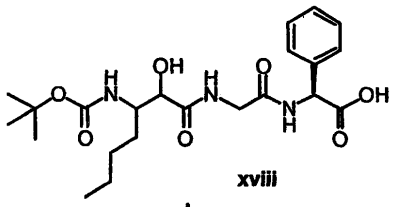
xvii



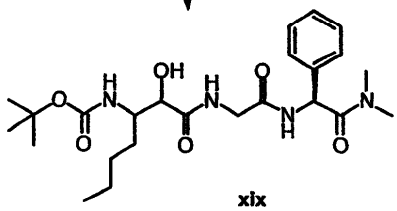
xviii

중간체 A, 단계 3에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 화합물 xviii을 수득한다. NaOH 대신 염기로서 탄산나트륨을 사용한다. 조 물질 xviii을 추가의 정제없이 수반한다.

단계 3:



xviii

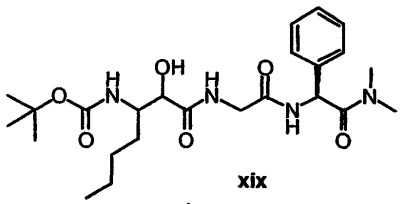


xix

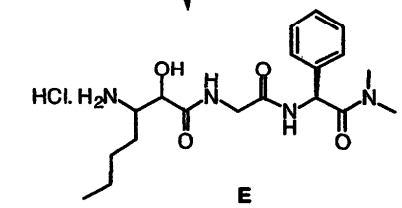
디클로로메탄/DMF(4/1, 25ml) 중의 xviii(4.8g, 10.7mmol)의 찬(-20℃) 용액에 디메틸아민 하이드로클로라이드(959mg, 11.77mmol), 디이소프로필에틸아민(4.2ml, 24.1mmol) 및 BOP(6.14g, 13.89mmol)을 가한다. 이를 -8℃에서 밤새 정치시켜 둔다. 이 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 10% 시트르산 용액, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시킨다. 잔사를 97.5/2.5 디클로로메탄/MeOH를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 xix을 2.4g(47% 수율) 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{24}H_{39}N_4O_6$: **479.2870 $(M+H)^+$.** 실측치 : **479.2862.**

단계 4:



xix

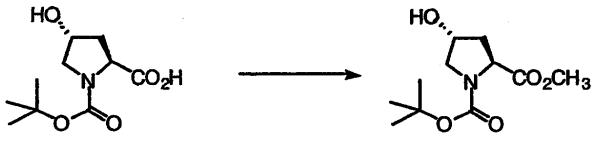


E

중간체 A, 단계 7에 대해 기재된 과정에 의해, 목적 생성물 E를 수득한다. 이러한 조 물질을 추가의 정제없이 사용한다.

중간체 F:

단계 1:

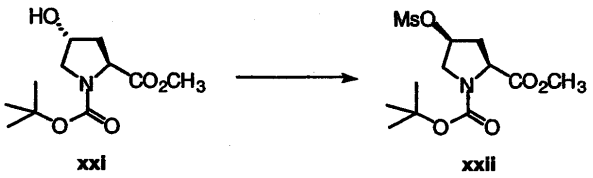


xx xxi

벤젠(300ml) 및 MeOH(50ml) 중의 xx(20.0g, 86.5mmol)의 찬(0℃) 용액에 트리메틸실릴 디아조메탄(헥산 중의 2M, 56ml, 112mmol)을, 상기 용액이 황색으로 유지될 때까지 적가한다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 xxi을 21g(99% 수율) 수득하는데, 이는 추가로 수반될 만큼 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{11}H_{20}NO_5$: 246.1341 $(M+H)^+$. 실측치 246.1347.

단계 2:

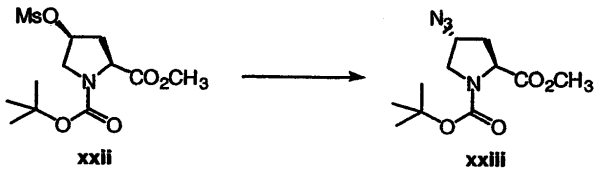


xxi xxii

톨루엔 중의 트리페닐포스핀(31.97g, 121.9mmol)과 메탄설폰산(7.66ml, 118.1mmol)의 기계적 교반된 찬(약 5℃) 혼합물에, 이 반응 혼합물을 35℃ 이하로 유지시키면서 DEAD(26.47g, 152mmol)을 서서히 가한다. 부가를 완료한 후, 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 톨루엔 중의 xxi(23.71g, 96.8mmol)의 용액을 가한 다음, 트리에틸아민(5.39 ml, 38.7mmol)을 가한다. 이 혼합물을 70 내지 75℃로 6시간 동안 가열하고 5 내지 10℃로 1시간 동안 냉각시킨다. 모든 고체 물질을 여과 제거시키고 여액을 5% KH_2PO_4 용액 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시킨다. 95/5 디클로로메탄/EtOAc을 사용하여 상기 잔사를 섬광 칼럼 크로마토그래피하여 xxii을 26g(83% 수율) 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{12}H_{22}NO_7S$: 324.1117 $(M+H)^+$. 측정치 324.1115.

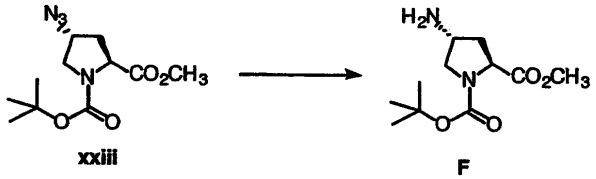
단계 3:



xxii xxiii

메실레이트 xxii(26g, 80.4mmol)을 DMF에 용해시키고, 모든 휘발성 물질을 진공하에 증발시킨다. (경고: 미량의 디클로로메탄을 이 공정에 의해 제거시켜야만 한다). 상기 잔여 용액에 나트륨 아지드(5.75g, 88.4mmol)를 가하고 5시간에 걸쳐 70℃로 가온시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAC로 희석시키며, 포화 $NaHCO_3$ 로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시켜 xxiii을 18g(83% 수율) 수득하는데, 이는 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

단계 4:

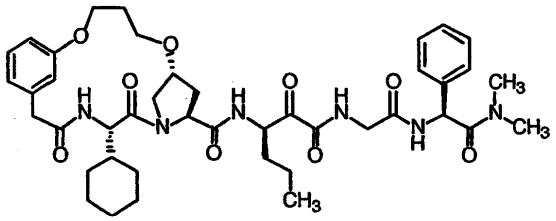


xxiii F

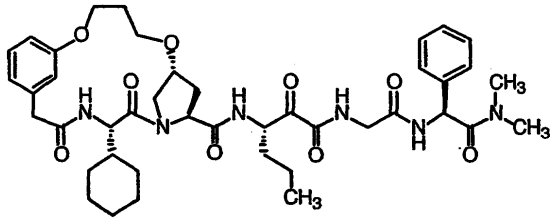
중간체 A, 단계 5에 대해 기재된 과정에 의해, 목적 생성물 F를 수득한다. 이러한 조 물질을 추가의 정제없이 사용한다.

실시예

실시예 1: 식 1A 및 1B의 화합물의 제조

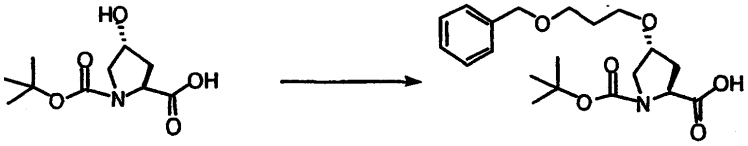


1A



1B

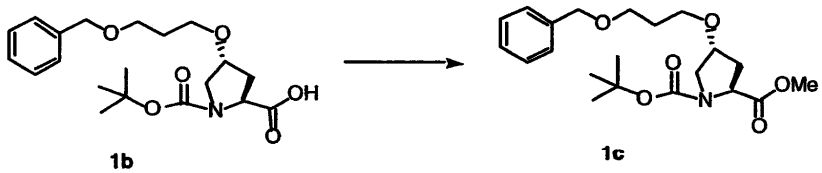
단계 A:



1a 1b

실온에서 무수 DMF(400ml) 중의 Boc-Hyp-OH(7.0g, 30.3mmol) 및 벤질 3-브로모프로필 에테르(7.8g, 34.0mmol)의 용액에 수소화나트륨(3.5g, 광유 중의 60% 현탁액, 87.5mmol) 및 요오드화나트륨(0.5g, 3.33mmol)을 교반시키면서 가한다. 이로써 생성된 현탁액을 실온에서 밤새(18시간) 격렬하게 교반시킨다. 이 반응물을, 물(50ml)을 서서히 부가하면서 조심스럽게 급냉시키고, 6N HCl 용액(20ml)으로 산 성화시킨다. 에틸 아세테이트(800ml), 염수(150ml) 및 더 많은 물(150ml)을 부가한 후, 이로써 형성된 두 층을 분리시키고, 유기 층을 5% H_3PO_4 (3X200ml)로 세척한다. 이어서, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 농축시켜 1b를 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 단계 B에 사용한다.

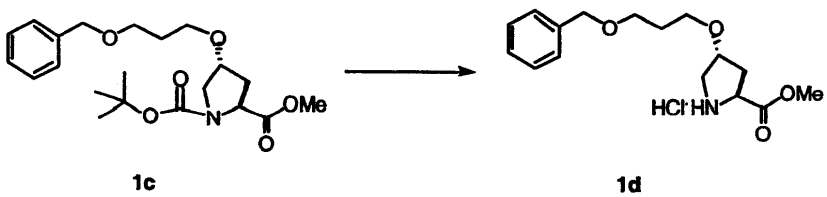
단계 B:



1b 1c

단계 A로부터의 산 1b를 벤젠(25ml) 및 메탄올(28ml)에 용해시킨다. 실온에서 이 용액에 트리메틸실릴 디아조메탄(27ml, 사이클로헥산 중의 2.0M) 용액을 조심스럽게 가한다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 이를 진공하에 농축시켜 메틸 에스테르를 수득한다. 섬광 크로마토그래피(8 내지 20% EtOAc-CH_2Cl_2)하여 1c(5.15g; 13.1mmol, 43%, 2단계)을 오일로서 수득한다.

단계 C:

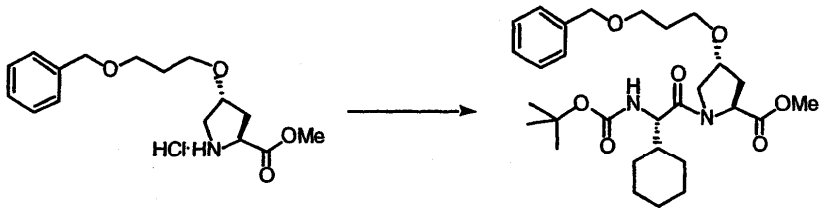


1c 1d

Boc-아미노 메틸 에스테르 1c(5.83g, 14.8mmol)를 디옥산 중의 4N HCl(80ml, 320mmol)에 용해시키고, 이로써 생성된 용액을 실온에서 교반시킨다. 이러한 반응 의 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 5시간 후, 상기 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔사를 진공 하에 밤새 유지시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음의 커플링 반응에 사

용한다.

단계 D:

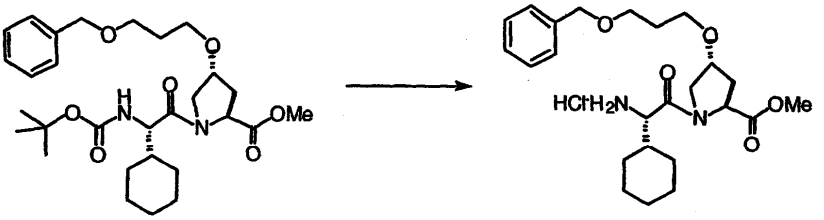


1d 1e

-20°C에서 무수 DMF(150ml) 및 CH_2Cl_2 중의 아민 에스테르 1d(단계 1B로부터), N-Boc-사이클로헥실글리신(4.10g, 14.9mmol), HOOBt(2.60g, 15.9mmol) 및 EDCI(3.41g, 17.8mmol)의 용액에 NMM(6.50ml, 59.1mmol)을 가한다. 이 온도에서 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 냉동고에서 밤새(18시간) 유지시킨다. 이어서, 이를 공기 중에서 교반시키고 1시간 동안 실온으로 가온시킨다. EtOAc(450ml), 염수(100ml) 및 5% H_3PO_4 (100ml)을 가한다. 분리된 유기 용액을 5% H_3PO_4 (100ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 X 150ml), 물(150ml) 및 염수(150ml)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(10 내지 20% EtOAc-CH_2Cl_2)하여 1e(6.60g, 84%, 2단계)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7.36-7.25 (m, 5 H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 4.46-4.40 (m, 2 H), 4.25 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 4.05-4.04 (m, 1 H), 4.03-3.94 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.50-3.41 (m, 4 H), 2.25-2.20 (m, 1 H), 1.95-1.88 (m, 1 H), 1.77-1.55 (m, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 1.19-0.90 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 172.0, 170.7, 155.6, 138.8, 128.2, 127.4, 127.3, 78.0, 77.1, 71.9, 66.6, 65.1, 57.4, 56.3, 51.8, 34.5, 29.6, 28.6, 28.2, 25.9, 25.6, 25.5.

단계 E:

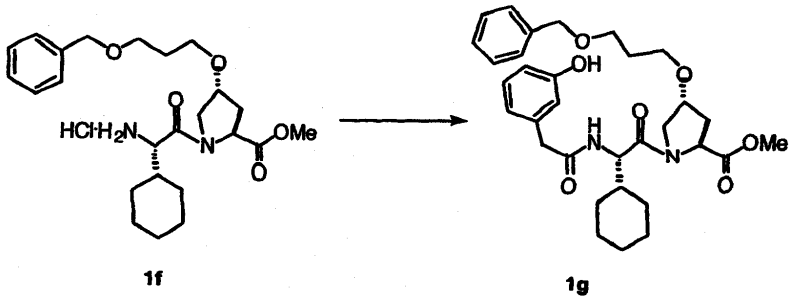


1e 1f

Boc-아미노 메틸 에스테르 1e(6.53g, 12.3mmol)을 4N HCl(60ml, 240mmol)에 용해시키고, 이로써 생성된 용액을 실온에서 교반시킨다. 이 반응의 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 4시간 후, 상기 용액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 진공하에 밤새 유지시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음의 커플링 반응에 사용한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7.36-7.27 (m, 5 H), 4.43 (s, 2 H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.62-3.57 (m, 2 H), 3.53-3.41 (m, 3 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 1.97-1.91 (m, 1 H), 1.79-1.60 (m, 8 H), 1.17-1.07 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 171.5, 167.4, 138.6, 133.3, 129.1, 128.8, 128.2, 127.4, 77.1, 71.9, 66.5, 65.3, 57.8; 54.9, 52.4, 52.0, 34.0, 29.6, 27.7, 27.0, 25.6, 25.5, 25.48; HRMS *m/z* 433.2702 [계산치 $C_{24}H_{36}N_2O_5$, 433.2702].**

단계 F:

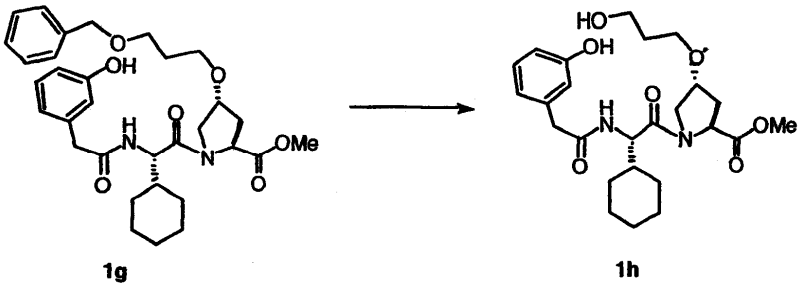


1f 1g

-20℃에서 무수 DMF(250ml) 및 CH_2Cl_2 (100ml) 중의 아민 1f(단계 1D로부터), 3-하이드록시 페닐아세트산(1.90g, 12.5mmol), HOOBt(2.10g, 12.9mmol) 및 EDCI(2.85g, 14.9mmol)의 용액에 NMM(4.20ml, 38.2mmol)을 가한다. 이 온도에서 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 냉동고에서 밤새(18시간) 유지시킨다. 이어서, 이를 공기중에서 교반시키고, 1시간 동안 실온으로 가온시킨다. EtOAc(500ml), 염수(100ml) 및 5% H_3PO_4 (100ml)을 가한다. 분리된 유기 용액을 5% H_3PO_4 (100ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 X 150ml), 물(150ml) 및 염수(150ml)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬 광 크로마토그래피(10 내지 20% EtOAc-CH_2Cl_2)하여 1g(6.30g, 11.1mmol, 90%, 2단계)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.26 (s, 1 H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.36-7.25 (m, 5 H), 7.05-7.01 (m, 1 H), 6.66-6.64 (m, 1 H), 6.60-6.57 (m, 1 H), 4.46-4.39 m, 2 H), 4.34 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 4.09-4.08 (m, 1 H), 3.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.66-3.58 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.50-3.39 (m, 5 H), 3.30 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.24-2.18 (m, 1 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 1.74-1.57 (m, 8 H), 1.18-0.89 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 172.0, 170.3, 170.0, 157.1, 138.6, 137.6, 128.9, 128.2, 127.4, 127.3, 119.6, 116.1, 113.2, 76.9, 71.8, 66.6, 65.2, 57.4, 54.7, 51.9, 51.8, 41.8, 34.4, 29.6, 28.5, 28.0, 25.5, 25.5; HRMS *m/z* 567.3073 [계산치 **$C_{32}H_{42}N_2O_7$, 567.3070]**

단계 G:

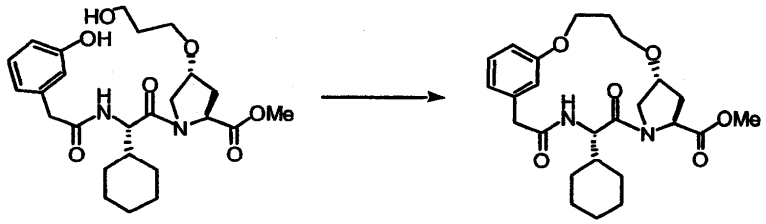


1g 1h

실온에서 질소 하에 에탄올(200ml) 중의 벤질 에테르 1g(6.23g, 11.0mmol)의 용액에 10% Pd-C(1.5g)을 조심스럽게 가한다. 이로써 생성된 현탁액을 수소 하 실온에서 23시간 동안 격렬하게 교반시킨다. 조심스럽게 여과한 후, 상기 용액을 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH-CH_2Cl_2)하여 1h(4.54g, 9.52mmol, 87%)을 무색 오일로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.26 (s, 1 H), 8.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.66-6.58 (m, 3 H), 4.42-4.40 (m, 1 H), 4.35 - 4.31 (s, 1 H), 4.27 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.10-4.09 (m, 1 H), 3.92 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.59-3.43 (m, 5 H), 3.40-3.38 (m, 1 H), 2.26 - 2.21 (m, 1 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 1.74-1.55 (m, 8 H), 1.18-0.89 (m, 5 H) ;
^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 172.0, 170.3, 170.1, 157.1, 137.6, 129.0, 119.6, 116.0, 113.3, 76.9, 65.2, 57.6, 57.4, 54.8, 51.9, 51.8, 41.7, 34.4, 32.6, 28.5, 28.0, 25.9, 25.52, 25.49; HRMS *m/z* 477.2606 [계산치 $C_{25}H_{36}N_2O_7$, 477.2601]

단계 H:

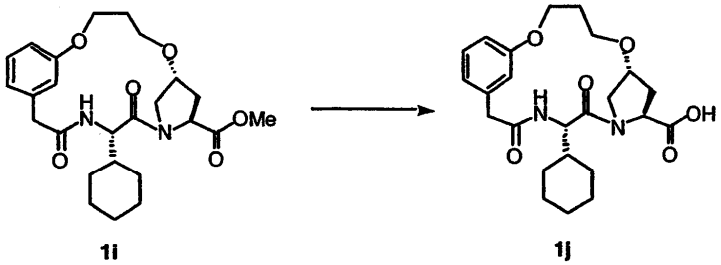


1h 1i

무수 CH_2Cl_2 중의 페놀 알코올 1h(4.50g, 9.43mmol) 및 ADDP(6.60g, 26.2mmol)의 용액을 프릿 유리 버블러(frit glass bubbler)를 통하여 20분 동안 아르곤과 함께 버블링시킨다. 0℃에서 상기 용액에 트리페닐포스핀(4.10g, 16.3mmol)을 가한다. 0℃에서 20분 동안 교반시킨 후, 트리페닐포스핀의 제2 부분(3.40g, 13.5mmol)을 가한다. 이어서, 상기 용액을 실온으로 가온시키고, TLC가 출발 물질의 완전한 소모를 지시할 때까지 질소하에 밤새(24시간) 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거한 후, 잔사를 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 1 내지 2% MeOH)함으로써 부분적으로 정제하여, 매크로사이클 1i와 트리페닐포스핀 옥사이드의 혼합물을 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.47 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.73 (d, *J* =1.8 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* =1.8 Hz, 1 H), 4.50-4.45 (m, 1 H), 4.24 (dd, *J* = 10.3, 7.6 Hz, 1 H), 4.17-4.06 (m, 4 H), 3.68 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.60-3.51 (m, 2 H), 3.37 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 2.51-2.43 (m, 1 H), 1.85-1.47 (m, 9 H), 1.22-1.12 (m, 3 H), 0.97-0.88 (m, 2 H) ;
^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 172.0, 170.0, 169.8, 158.4, 138.1, 129.1, 121.8, 115.4, 112.2, 77.0, 64.9, 63.6, 57.0, 54.3, 53.4, 51.8, 41.3, 33.2, 28.9, 28.5, 28.2, 26.0, 25.2; HRMS *m/z* 459.2495 [계산치 $C_{25}H_{34}N_2O_6$, 459.2495]

단계 I:



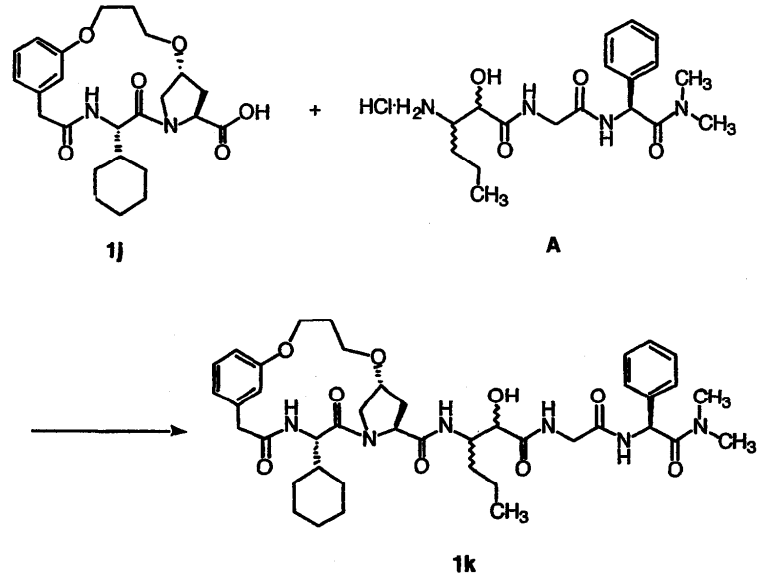
1i 1j

수산화리튬 수용액(30ml H_2O 중의 0.45g)을 THF(30ml) 및 메탄올(30ml) 중의 메틸 에스테르 1i의 0℃ 용액에 가한다. 이 혼합물을 빙욕 속에서 교반시키고, 이와 함께 4시간 동안 실온으로 가온시킨다. 이 반응의 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거한 후, EtOAc(150ml) 및 물(30ml)을 가하고, 두 층을 분리시킨다. 상기

수용액을 CH_2Cl_2 (150ml)로 다시 추출한 후, 이를 산성화하여 pH 1로 한다. 이어서, EtOAc(200ml)을 가하고, 수용액을 고형 염화나트륨으로 포화시킨다. 층을 분리한 후, 수성 층을 EtOAc(2 x 150ml)로 추출한다. 유기 용 액을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 1j(1.45g, 3.26mmol, 35%, 2단계)를 담황색 포말로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 12.32 (bs, 1 H), 8.45 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 6.73-6.70 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.73-6.70 (m, 2 H), 4.47 (t, *J* =9.7 Hz, 1 H), 4.17-4.00 (m, 5 H), 3.68 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 3.58-3.45 (m, 2 H), 3.39-3.21 (m, 2 H), 2.47-2.41 (dd, *J* = 13.4, 7.6 Hz, 1 H), 1.85-1.56 (m, 9 H), 1.19-1.11 (m, 3 H), 0.93-0.87 (m, 2 H) ; ^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 173.2, 170.2, 170.0, 158.4, 138.1, 129.3, 122.0, 115.5, 112.2, 77.3, 65.1, 63.8, 57.3, 54.2, 53.7, 41.5, 33.6, 29.0, 28.6, 28.4, 26..1, 25.4; HRMS *m/z* 445.2335 [계산치 **$C_{24}H_{32}N_2O_6$, 445.2339]**

단계 J:



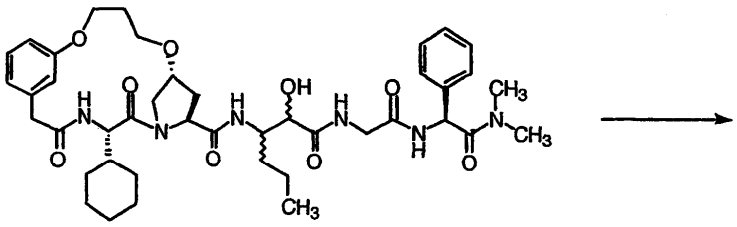
1j A

1k

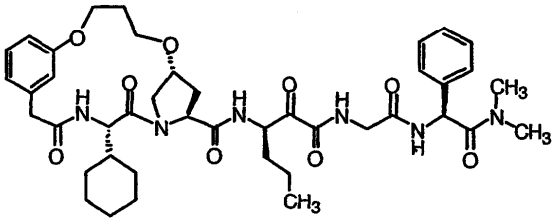
-20℃에서 무수 DMF(50ml) 및 CH_2Cl_2 (50ml) 중의 산 1j(0.59g, 1.33mmol), 아민 A(H_2N-NVa-CH(OH)-CO-Gly-Phg-NMe_2, 0.55g, 1.37mmol), HOOBt(250mg, 1.53mmol) 및 EDCl(315mg, 1.64mmol)의 용액에 NMM (0.50ml, 4.55mmol)을 가한다. 이 온도에 서 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 냉동고에서 40시간 동안 유지시킨다. 이어서, EtOAc(200ml), 염수(50ml) 및 5% H_3PO_4 (50ml)을 가한다. 분리된 유기 용액을 5% H_3PO_4 (80ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 X 80ml), 물(80ml) 및 염수(80ml)로 연속적으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(4 내지 7.5% MeOH-CH_2Cl_2)하여 1k를 4가지 부분입체이성체의 혼합물(0.59g, 0.75mmol, 56%)로서 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6- DMSO) δ 8.54-8.35 (m, 2 H), 7.95-6.98 (m, 8 H), 6.79-6.77 (m, 1 H), 6.72-6.70 (m, 2 H), 5.96-5.73 (m, 2 H), 4.53-4.45 (m, 1 H), 4.35-3.61 (m, 11 H), 3.54-3.41 (m, 1 H), 3.40-3.22 (m, 1 H), 2.93-2.92 (m, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.42-2.17 (m, 1 H), 1.87- 1.55 (m, 10 H), 1.49-1.06 (m, 7 H), 0.98-0.75 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6- DMSO) δ 172.1, 171.9, 171.8, 170.8, 170.7, 170.4, 170.4, 170.3, 170.0, 169.8, 169.7, 169.6, 169.2, 169.2, 167.9, 167.8. 167.8, 158.4, 158.3, 138.2, 138.15, 138.11, 138.07, 137.6, 137.50, 137.48, 129.1, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 121.7, 121.6, 115.4, 115.3, 112.09, 112.07, 112.0, 111.9, 76.9, 76.8, 73.3, 72.1, 71.9, 64.9, 64.8, 63.2, 58.7, 58.5, 57.9, 57.8, 54.6, 54.5, 54.48, 53.8, 53.78, 53.7, 53.66, 53.0, 52.9, 51.0, 50.8, 50.7, 41.6, 41.5, 41.4, 41.3, 36.6, 35.3, 33.9, 33.86, 33.5, 32.9, 32.1, 29.9, 29.0, 28.9, 28.5, 28.4, 28.3, 26.0, 25.9, 25.3, 25.25, 25.2, 18.6, 18.56, 18.5, 13.8, 13.7; HRMS *m/z* 791.4339 [계산치 $C_{42}H_{58}N_6O_9$, 791.4344, 에러 = 1 ppm]

단계 K:

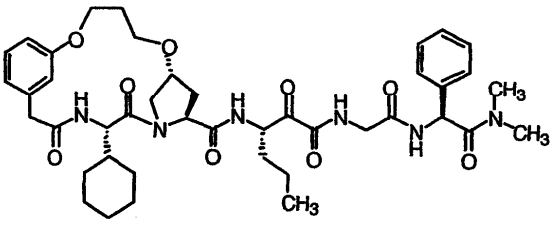


1k



1A

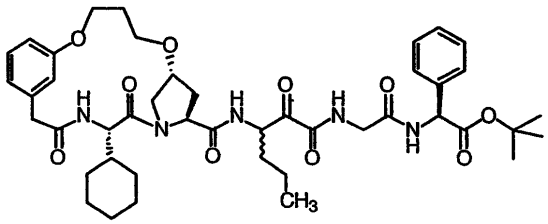
\+



1B

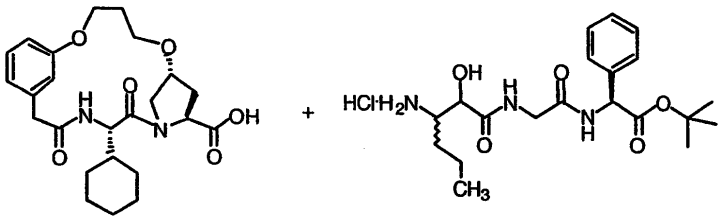
0°C에서 하이드록시 아미드 1k(0.57g, 0.72mmol)과 데스-마틴 시약(0.76g, 1.8mmol)의 혼합물에 무수 CH_2Cl_2을 가한다. 이로써 생성된 백색 현탁액을 0°C에서 격렬하게 교반시키고, 빙욕과 함께 4시간 동안 실온으로 가온시킨다. 포화 중탄산나트륨 수용액 및 중아황산나트륨 용액(각 50ml)을 가하고, 이 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반시킨 후, 층을 분리시킨다. 상기 수용액을 추출한다(2 x 150ml). 합한 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 4% MeOH-CH_2Cl_2)하여 2개의 부분입체이성체 1A(250mg, 0.32mmol) 및 1B(217mg, 0.28mmol, 82% 혼합 수율)를 백색 고체로서 수득한다.

실시예 2: 화합물 2의 제조:

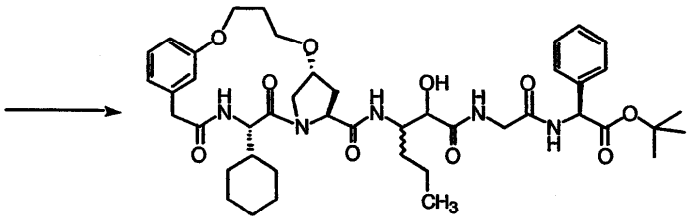


2

단계 A:



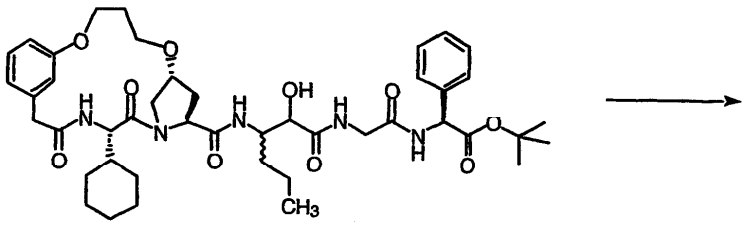
1j B



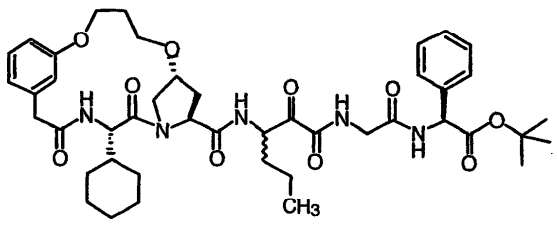
2a

아민 A를 아민 B로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1, 단계 J의 방법에 따라서 목적 화합물 2a를 제조한다. 하이드록시 아미드를 분리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로서 백색 고체의 형태로 60% 수율로 수득한다.

단계 B:



2a

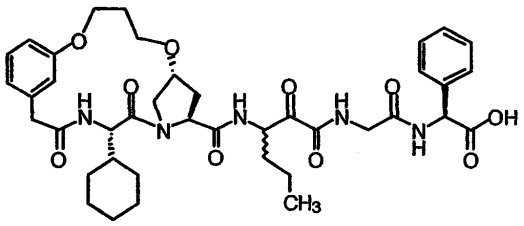


2

실시예 1, 단계 K의 방법에 따라서, 하이드록시 아미드 2a로부터 목적하는 케토아미드를 제조한다. 상기 생성물을 분리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로 서 백색 고체의 형태로 78% 수율로 수득한다.

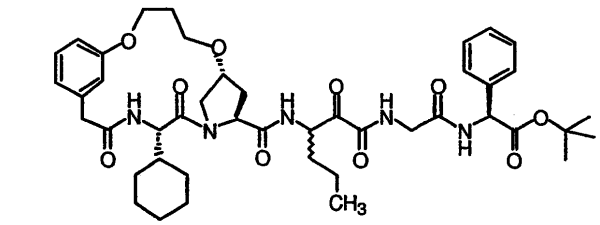
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.69-8.57 (m, 1 H), 8.45- 8.36 (m, 1 H), 7.95-7.72 (m, 1 H), 7.64-7.53 (m, 1 H), 7.41-7.31 (m, 5 H), 7.16-6.97 (m, 1 H), 6.79-6.70 (m, 3 H), 5.97-5.75 (m, 1 H), 5.31-5.27 (m, 1 H), 4.52-4.44 (m, 1 H), 4.35-3.61 (m, 11 H), 3.54-3.41 (m, 1 H), 3.39-3.21 (m, 1 H), 2.42-2.16 (m, 1 H), 1.85-1.54 (m, 9 H), 1.49-1.05 (m, 16 H), 0.95-0.70 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 172.3, 172.2, 172.0, 171.9, 170.9, 170.7, 170.5, 170.5, 170.4, 170.1, 169.9, 169.7, 169.5, 168.6, 168.5, 158.5, 158.4, 138.2, 138.2, 138.1, 136.7, 132.1, 131.6, 131.5, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4, 121.7, 116.4, 115.4, 115.4, 113.3, 112.1, 112.1, 112.0, 81.3, 77.0, 76.9, 76.9, 73.4, 72.3, 72.0, 64.9, 64.8, 63.3, 58.8, 56.9, 56.8, 54.7, 54.6, 54.6, 53.9, 53.9, 53.8, 51.1, 50.8, 41.6, 41.4, 41.3, 34.0, 33.9, 29.1, 29.0, 28.6, 28.5, 28.4, 28.4, 28.3, 27.5, 26.0, 26.0, 25.4, 25.3, 25.2, 18.7, 18.6, 18.5, 13.9, 13.8; HRMS *m/z* 820.4493 [계산치 $C_{44}H_{61}N_5O_{10}$, 820.4497]

실시예 3: 다음 식 3의 화합물의 제조

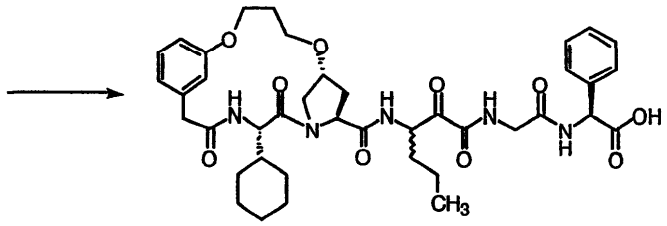


3

단계 A:



2

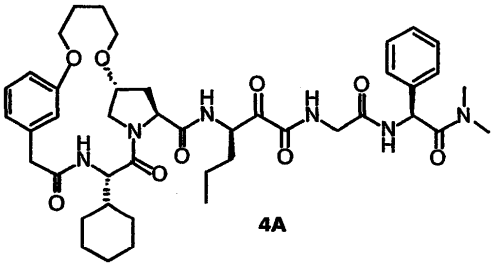


3

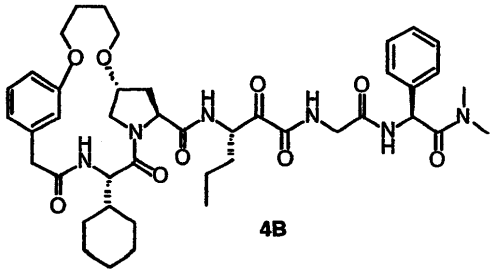
트리플루오로아세트산(2ml) 및 CH_2Cl_2 (2ml) 중의 t-부틸 에스테르 2(26mg, 0.032mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 휘발성 물질을 진공하에 제거한 후, 잔사를 50% MeOH-CH_2Cl_2 에 용해시키고, 진공하에 건조 농축시켜 회색 고 체(24mg, 0.032mmol, 정량적)를 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.73-8.65 (m, 2 H), 8.40 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1 H), 8.24-8.05 (1 H), 7.64-7.55 (m, 1 H), 7.41-7.32 (m, 5 H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.80-6.71 (m, 3 H), 5.35 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1 H), 5.04-4.96 (m, 1 H), 4.48-4.43 (m, 1 H), 4.37-4.22 (m, 1 H), 4.16-3.27 (m, 11 H), 2.35-2.31 (m, 1 H), 1.84-0.70 (m, 21 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 196.7, 171.7, 171.4, 171.3, 170.0, 169.7, 167.5, 161.0, 160.7, 158.5, 158.5, 158.4, 138.2, 138.2, 137.1, 137.0, 132.1, 132.1, 131.6, 131.5, 131.5, 129.2, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.0, 127.7, 127.5, 127.5, 121.8, 115.4, 112.2, 76.9, 76.8, 65.0, 64.9, 63.4, 63.3, 58.2, 5 7.4, 56.3, 56.2, 56.2, 54.6, 54.5, 53.8, 53.4, 53.2, 41.5, 41.5, 41.4, 40.2, 33.9, 33.7, 31.9, 31.7, 29.2, 29.0, 28.6, 28.3, 26.1, 25.3, 18.7, 18.6, 13.5; HRMS *m/z* 762.3705 [계산치 $C_{40}H_{51}N_5O_{10}$, 762.3714]

실시예 4: 식 4A 및 4B의 화합물의 제조

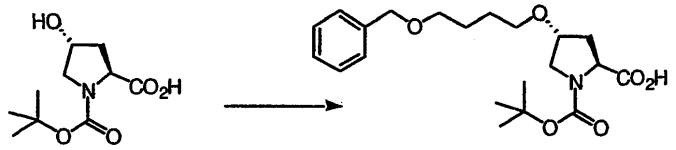


4A



4B

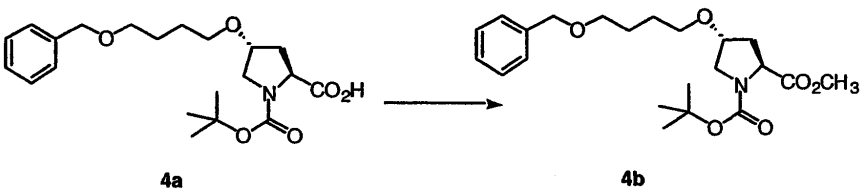
단계 A:



1a 4a

실시예 1, 단계 A에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 4a를 수득한다. 조 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

단계 B:

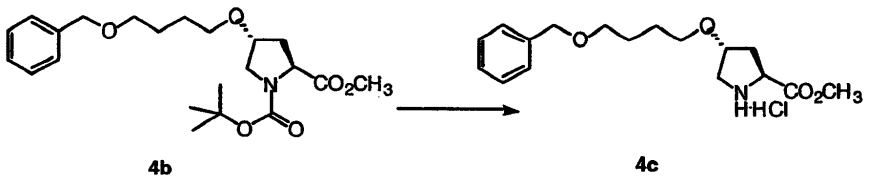


4a 4b

실시예 1, 단계 B에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 4b를 수득한다. 이 물질을, 80/20 내지 75/25 헥산/에틸

아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 4b를 무색 오일로서 50% 수율로 제공한다.

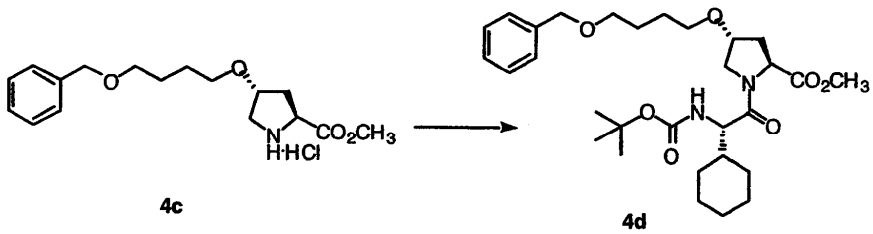
단계 C:



4b 4c

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 4c를 제조한다. 조 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

단계 D:

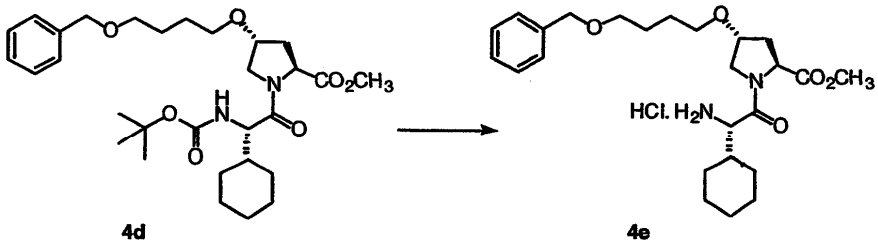


4c 4d

실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 4d를 수득한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 **$C_{30}H_{47}N_2O_7$: 547.3383 $(M+H)^+$.** 실측치: **547.3372.**

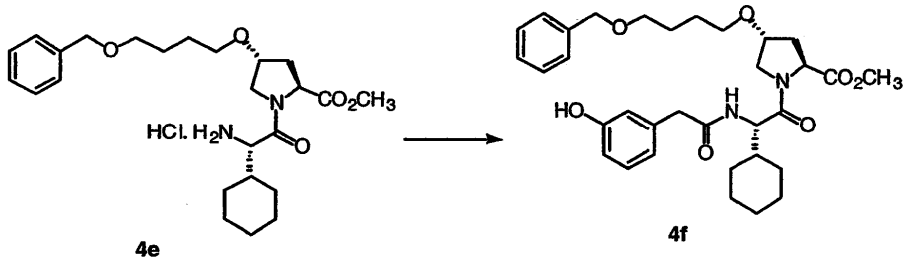
단계 E:



4d 4e

실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 4e를 수득한다. 이러한 조 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

단계 F:

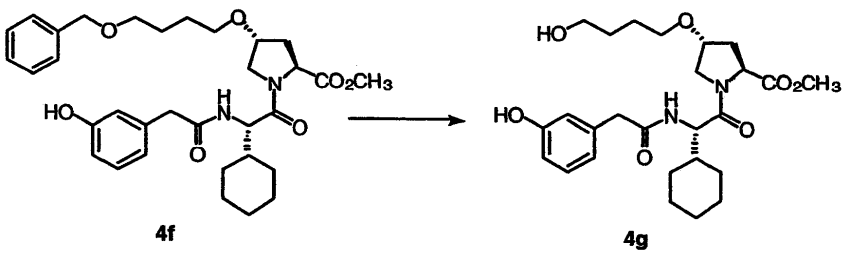


4e 4f

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 4f를 수득한다. 이 물질을, 80/20 내지 60/40 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 4f를 85% 수율로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 **$C_{33}H_{45}N_2O_7$: 581.3227 $(M+H)^+$.** 실측치: **581.3222.**

단계 G:

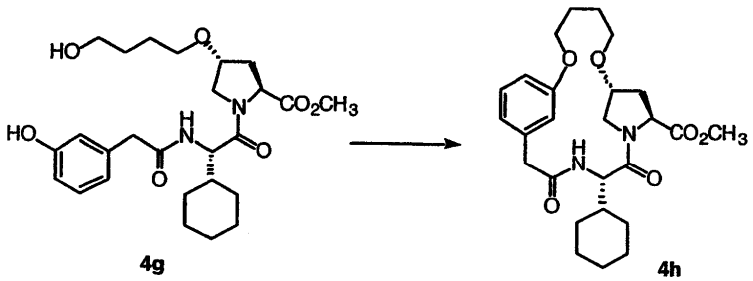


4f 4g

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 4g를 수득한다. 상기 조 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

HRMS (FAB) 계산치 **$C_{26}H_{39}N_2O_7$: 491.2757 $(M+H)^+$.** 실측치: **491.2761.**

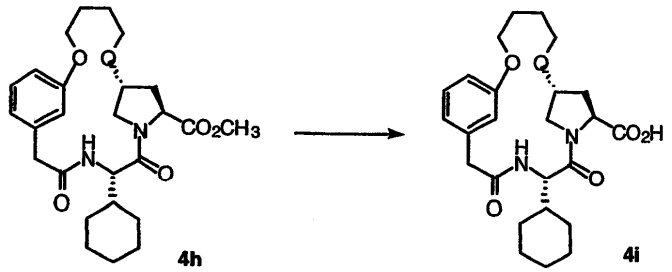
단계 H:



4g 4h

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 4h를 수득한다. 이 물질을, 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정 제하여 4h를 트리페닐포스핀 옥사이드와 함께 수득한다. 이 혼합물을 다음 단계에 취한다.

단계 I:

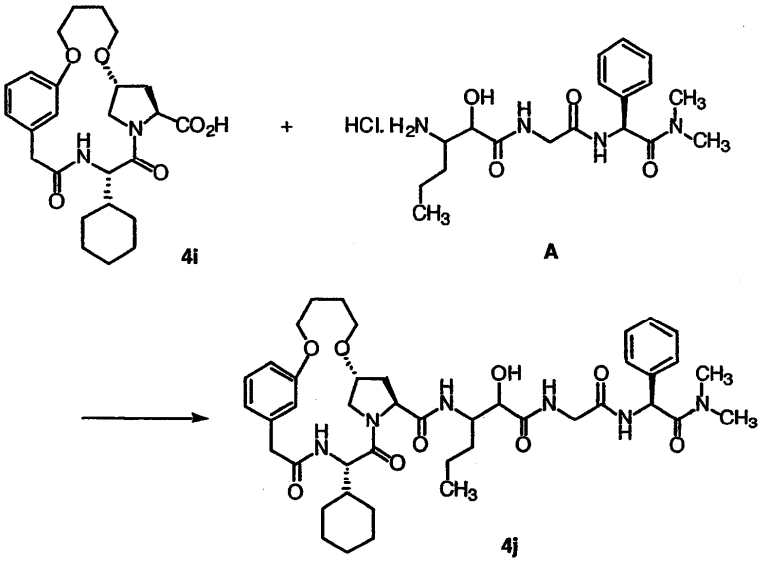


4h 4i

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물을 수득한다. 4i의 수율(2단계에 대함) = 24%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.90-0.95 (m, 2H), 1.10-1.16 (m, 3H), 1.51-1.79 (m, 11H), 2.43 (dd, 1H), 3.29-3.32 m, 2H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 3H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.46 (t, 1H), 6.67-6.72 (m, 3H), 7.13 (app. t, 1H), 8.36 (d, 1H), 12.40 (br. s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 25.26, 25.31, 25.97, 26.62, 28.42, 33.28, 39.75, 41.49, 53.50, 54.28, 57.45, 67.57, 67.98, 77.25, 111.07, 115.23, 121.48, 129.11, 137.99, 158.33, 170.07, 172.92; HRMS (FAB) 계산치 **$C_{25}H_{35}N_2O_6$: 459.2495 $(M+H)^+$.** 실측치 : **459.2494.**

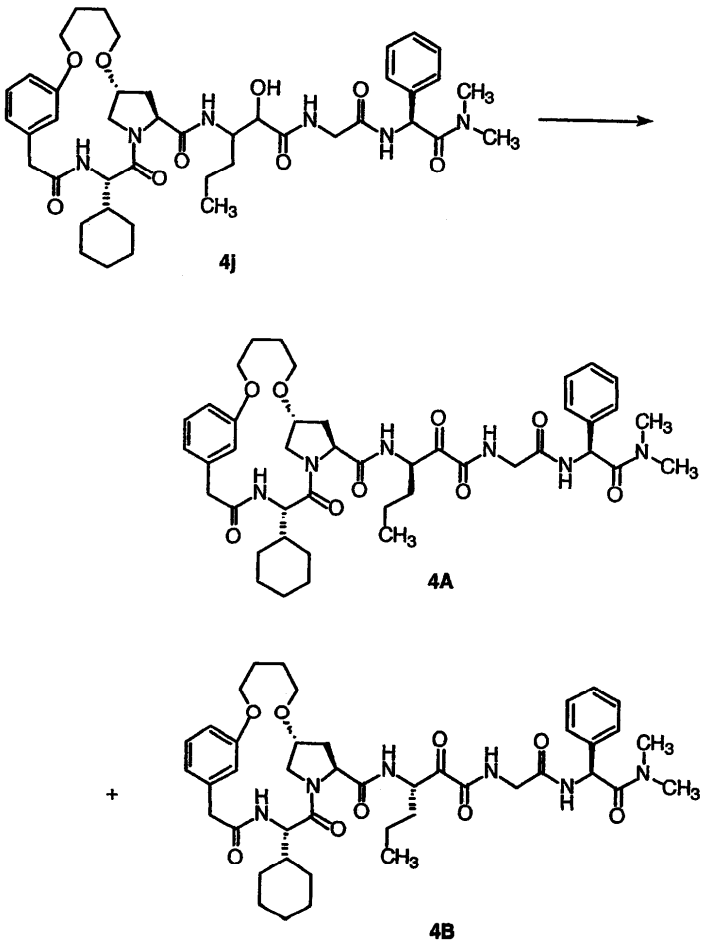
단계 J:



실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 4j를 합성한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{43}H_{61}N_6O_9$: 805.4500 $(M+H)^+$. 실측치: 805.4492.

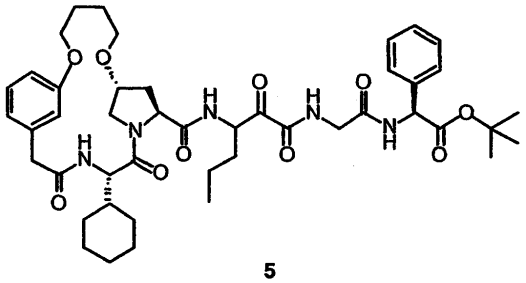
단계 K:



실시예 1, 단계 K에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 4A 및 4B를 수득한다. 100/0 내지 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 별개의 이성체 4A 및 4B, 및 몇몇 혼합물을 수득한다. 합한 수율 = 34%(2단계에 대함).

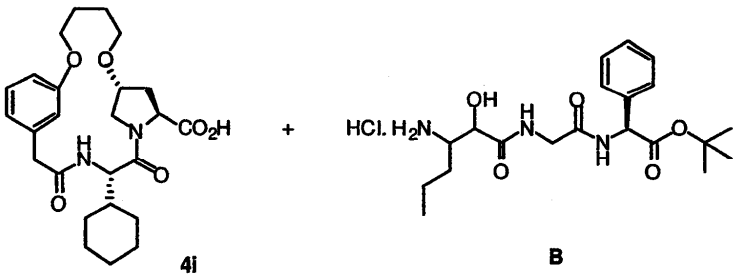
HRMS (FAB) 계산치 $C_{43}H_{59}N_6O_9$: 803.4344 $(M+H)^+$. 실측치: 803.4339 (4A), 803.4347 (4B).

실시예 5: 화합물 5의 제조:

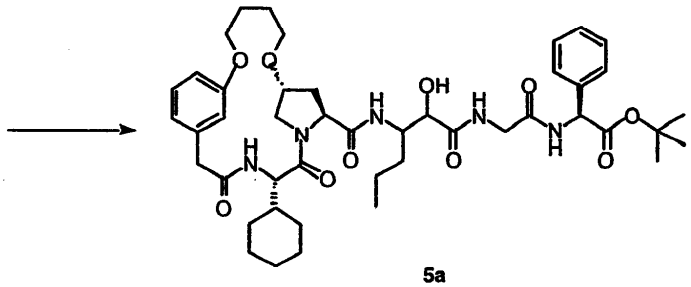


5

단계 A:



4i B

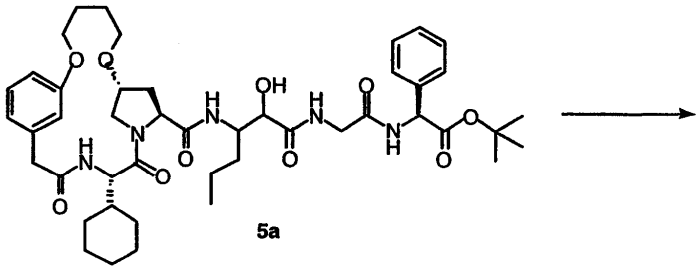


5a

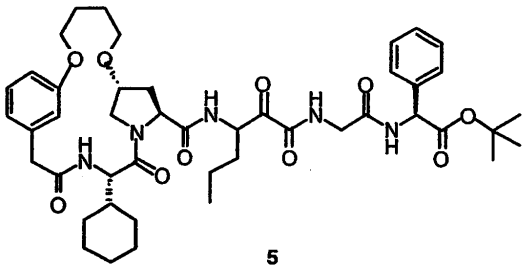
실시예 2, 단계 A에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 5a를 합성한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{45}H_{64}N_5O_{10}$: 834.4653 $(M+H)^+$. 실측치: 834.4648.

단계 B:



5a

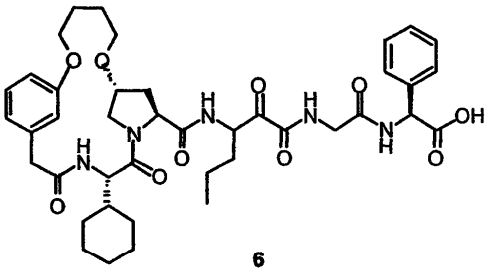


5

실시예 1, 단계 K에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 5를 수득한다. 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 5를 부분입체이성체의 혼합물로서 31% 수율(2단계에 대함)로 수득한다.

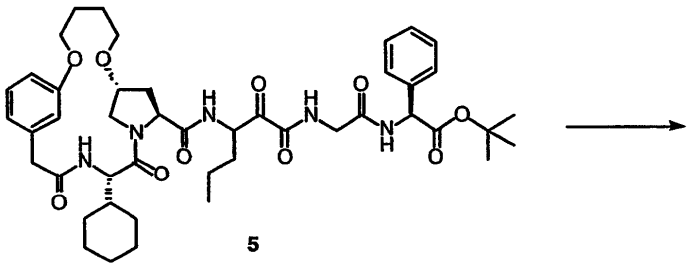
HRMS (FAB) 계산치 $C_{45}H_{62}N_5O_{10}$: **832.4497** $(M+H)^+$. 실측치: **832.4497.**

실시예 6: 화합물 6의 제조:

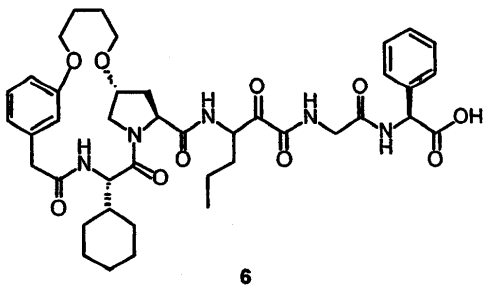


6

단계 A:



5

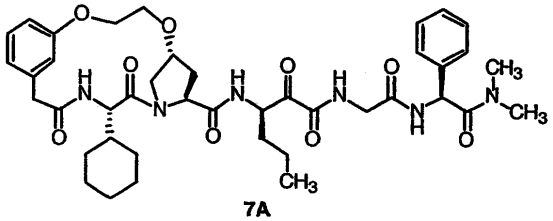


6

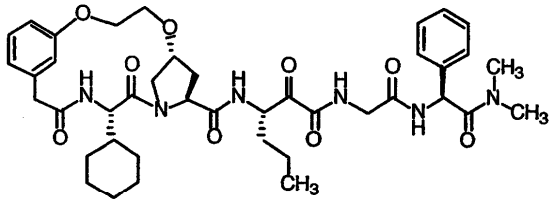
실시예 3, 단계 A에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 6을 정량적 수율로 합성한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{41}H_{54}N_5O_{10}$: 776.3871 $(M+H)^+$. 실측치: 776.3865.

실시예 7: 화합물 7A 및 7B의 제조:

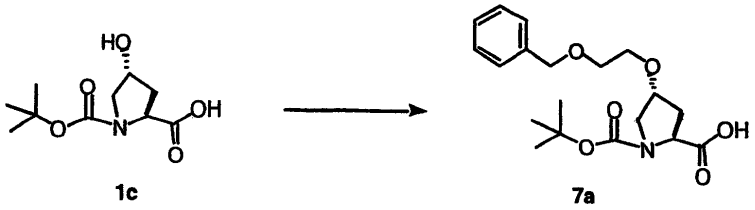


7A



7B

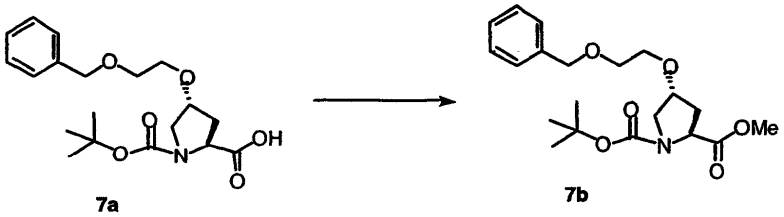
단계 A:



1c 7a

실시예 1, 단계 A의 과정에 따라서, 1c로부터 목적 화합물 7a를 제조한다. 이러한 조 생성물을 추가의 정제없이 단계 B에 사용한다.

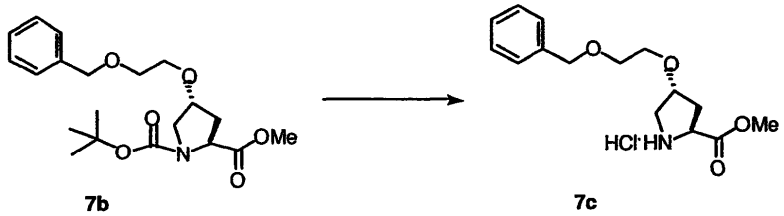
단계 B:



7a 7b

실시예 1, 단계 B의 과정에 따라서, 7a로부터 목적 화합물 7b를 제조한다.

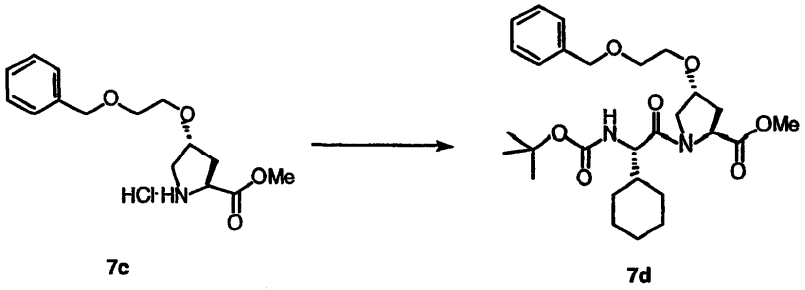
단계 C:



7b 7c

실시예 1, 단계 C의 과정에 따라서, 7b로부터 목적 화합물 7c를 제조한다. 이러한 생성물을 추가의 정제없이 단계 D에 사용한다.

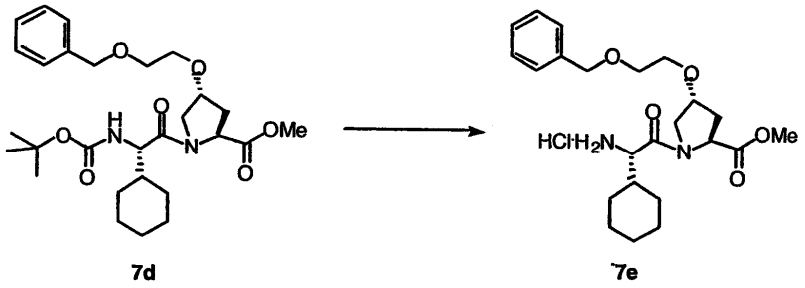
단계 D:



7c 7d

실시예 1, 단계 D의 과정에 따라서, 7c로부터 목적 화합물 7d를 제조한다.

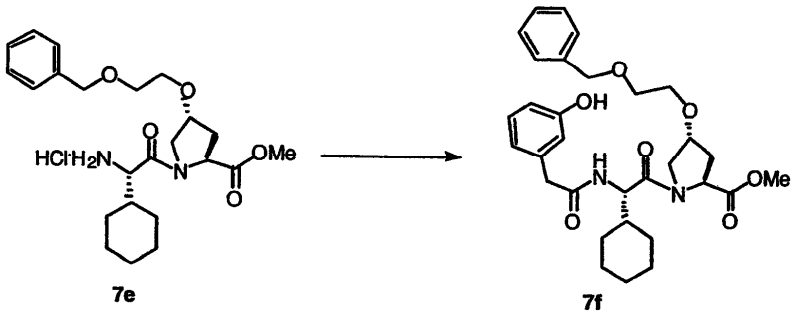
단계 E:



7d 7e

실시예 1, 단계 E의 과정에 따라서, 7d로부터 목적 화합물 7e를 제조한다. 이러한 생성물을 추가의 정제없이 단계 F에 사용한다.

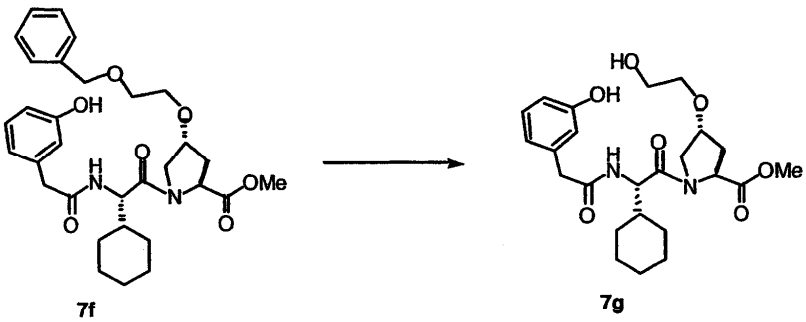
단계 F:



7e 7f

실시예 1, 단계 F의 과정에 따라서, 7e로부터 목적 화합물 7f를 제조한다.

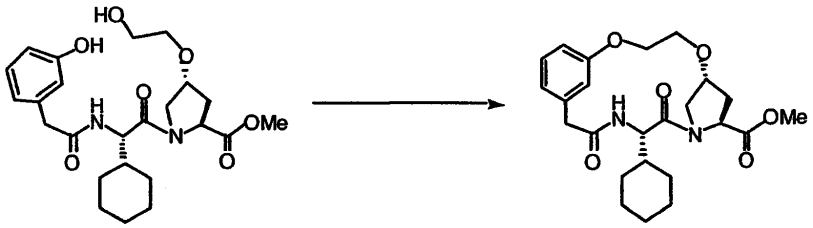
단계 G:



7f 7g

실시예 1, 단계 F의 과정에 따라서, 7f로부터 목적 화합물 7g를 제조한다.

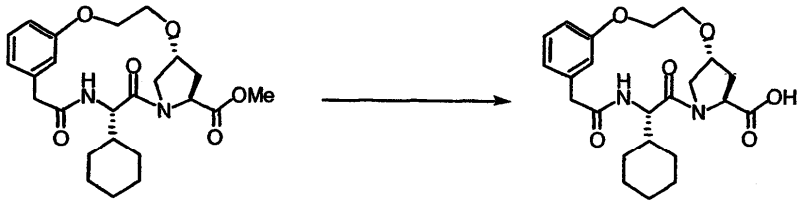
단계 H:



7g 7h

무수 CH_2Cl_2 (200ml) 중의 페놀 알코올 7g(830mg, 1,79mmol) 및 ADDP(1.36g, 5.39mmol)의 용액을 프릿 유리 버블러를 통하여 20분 동안 아르곤과 함께 버블링시킨다. 0℃에서 상기 용액에 트리페닐포스핀(1.41g, 5.38mmol)을 가한다. 0℃에서 20분 동안 교반시킨 후, 상기 용액을 실온으로 가온시키고, 아르곤 하에 밤새(20시간) 교반시킨다. 용매를 진공하에 제거한 후, 잔사를 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 1 내지 3% MeOH)함으로써 정제하여, 목적 생성물 7h와 트리페닐포스핀 옥사이드의 혼합물을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 단계 I에 사용한다.

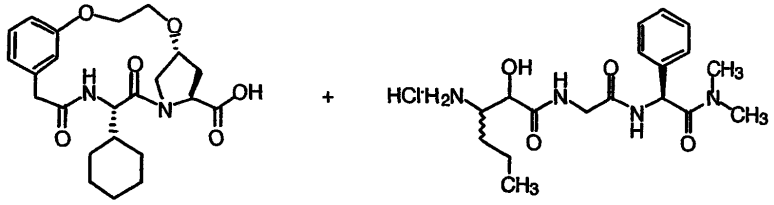
단계 I:



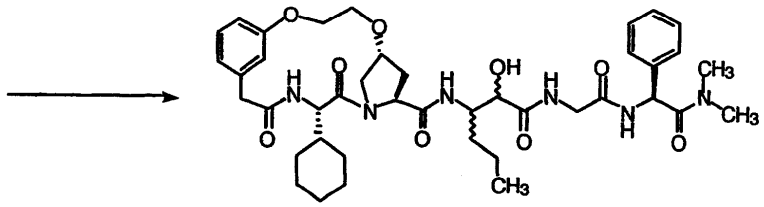
7h 7i

실시예 1, 단계 I의 과정에 따라서, 7h로부터 목적 화합물 7i를 36% 수율(2단계)로 제조한다.

단계 J:



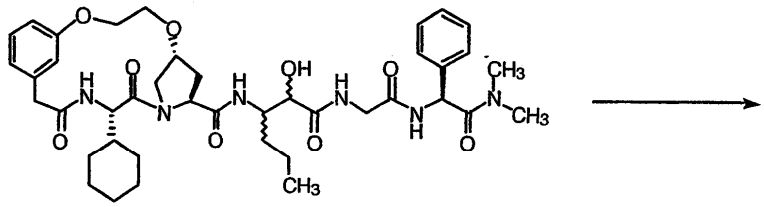
7i A



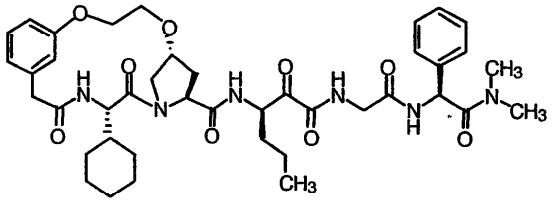
7j

실시예 1, 단계 J의 과정에 따라서, 7i 및 A로부터 목적 화합물 7j를 56% 수율로 제조한다.

단계 K:

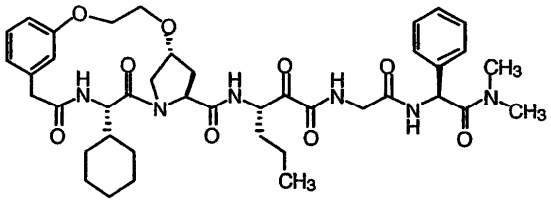


7j



7A

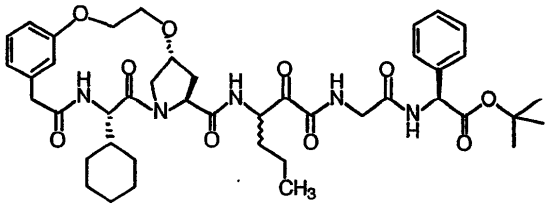
+



7B

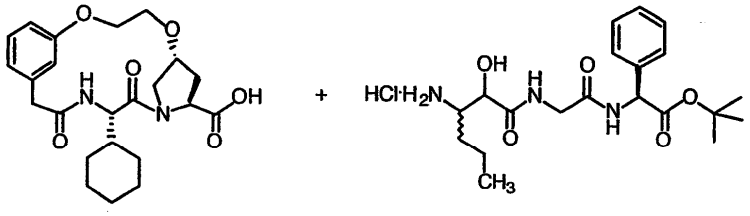
실시예 1, 단계 K의 과정에 따라서, 7j로부터 목적 화합물 7A 및 7B를 제조한다.

실시예 8: 식 8의 화합물의 제조:

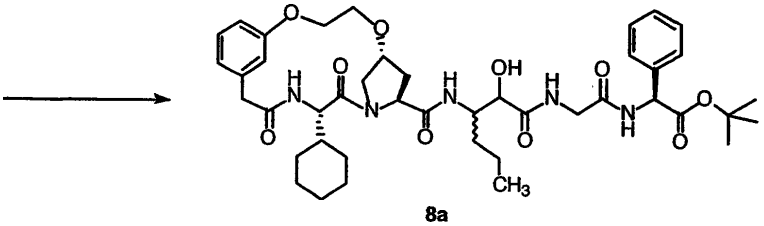


8

단계 A:



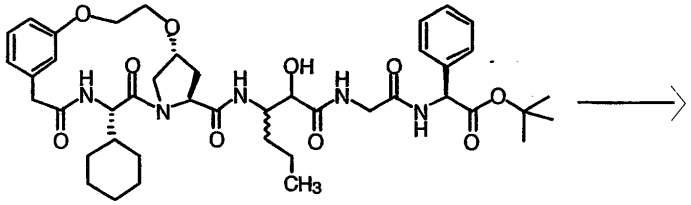
7i B



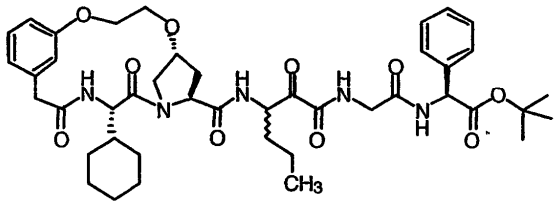
8a

아민 A를 아민 B로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1, 단계 J의 방법에 따라서 목적 화합물 8a를 제조한다. 상기 생성물을 분리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로서 백색 고체의 형태로 57% 수율로 수득한다.

단계 B:



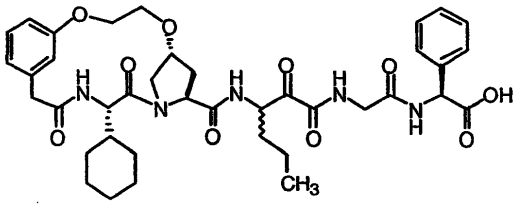
8a



8

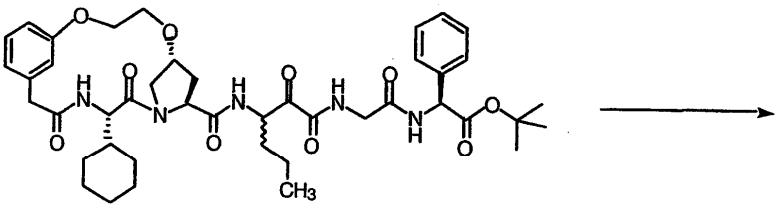
실시예 1, 단계 K의 방법에 따라서, 8a로부터 목적 화합물 8을 72% 수율로 제조한다.

실시예 9: 식 9의 화합물의 제조:

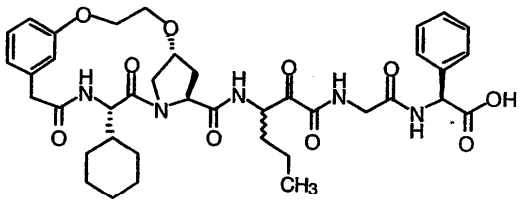


9

단계 A:



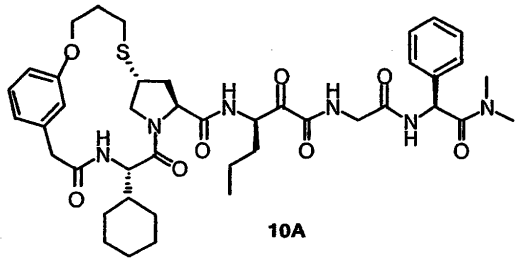
8



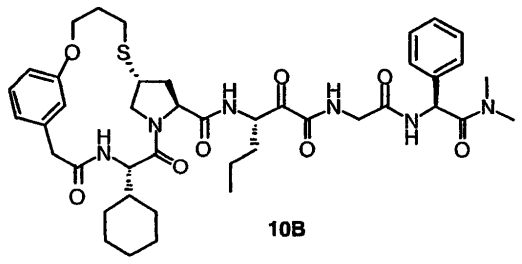
9

실시예 3, 단계 A의 방법에 따라서, 8로부터 목적 화합물 9를 정량적으로 제조한다.

실시예 10: 식 10A 및 10B의 화합물의 제조

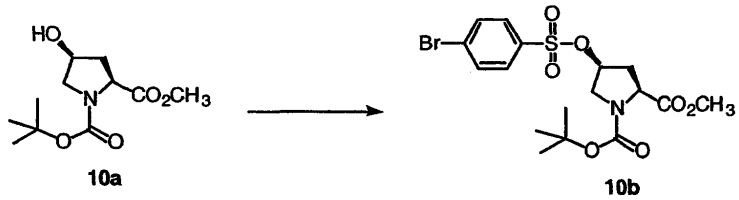


10A



10B

단계 A:



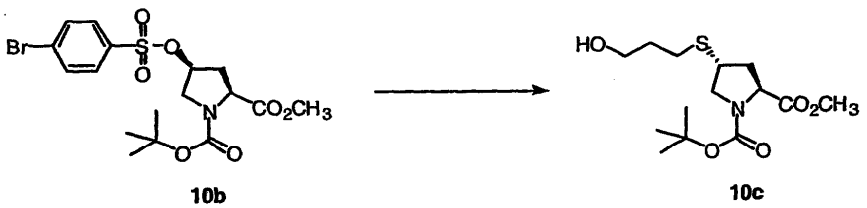
10a 10b

디클로로메탄(60ml) 중의 10a(10g, 41mmol)의 0℃ 용액에 트리에틸아민(28.68ml, 204mmol)을 서서히 가한다. 이어서, 4-브로모벤젠설포닐 클로라이드(20.91g, 82mmol) 및 DMAP(수개 결정)을 가하고, 온도를 30분 동안 0℃로 유지시킨다. 반응 혼합물을 냉장고(약 5℃)에서 밤새 정치시켜 둔 다음, 2시간에 걸쳐 주위 온도로 서서히 가온시킨다. 이때, TLC 분석 결과는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타낸다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액, 및 10% 시트르산 수용액으로 세척한다. 유기 층을 건조 시키고(Na_2SO_4) 농축시킨다. 상기 조 혼합물을, 100/0 내지 95/5 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여, 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 브로실레이트 10b 18.4g(97% 수율)을 백색 고체로서 제공한다.

^{1}H NMR (로타머의 혼합물**, $CDCl_3$) δ 1.41** 및 **1.45 (2s, 9H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 5H), 4.33-4.37** 및 **4.46 (2dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 4H); ^{13}C NMR (** 로타머의 혼합물 **, $CDCl_3$) δ 28.18, 28.27, 36.01, 36.98, 51.59, 52.03, 52.20, 52.35, 56.95, 57.22, 57.28, 78.35, 79.53, 80.66, 129.10, 129.26, 132.66, 135.66, 135.81, 153.25, 153.64, 171.45, 171.78;**

HRMS (FAB) 계산치 **$C_{17}H_{23}NO_7SBr$: 464.0379 $(M+H)^+$.**
실측치**: 464.0375.**

단계 B:



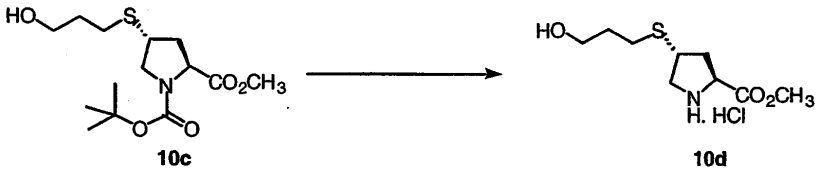
10b 10c

0℃에서 DMF 중의 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 187mg, 4.68mmol)의 현탁액에 3-머캅토프로판올(0.42ml, 4.85mmol)을 아르곤 대기하에 가한다. 이 혼합물을 상기 온도에서 유지시키면서 30분 동안 교반시킨다. DMF(총 용적 10ml) 중의 브로실레이트 10b(1.5g, 3.23mmol)의 용액을 서서히 가하고 이 혼합물을 2시간에 걸쳐 주위 온도로 가온시킨다. 이 반응물을 찬 10% 시트르산 용액에 따라 부음으로써 급냉시킨다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추

출하고, 유기 층을 건조시키며(Na_2SO_4) 농축시킨다. 상기 조 물질을, 85/15 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 설파이드 10c 800mg(78% 수율)을 오일로서 제공한다.

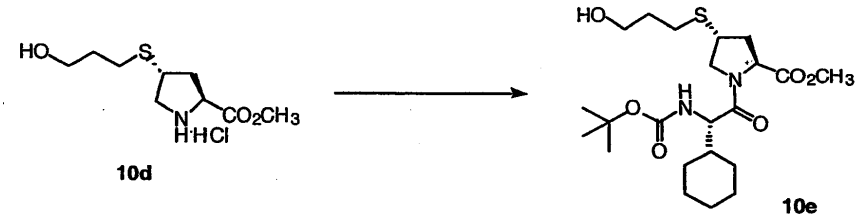
^{1}H NMR (로타머의 혼합물, $CDCl_3$) δ 1.41 및 1.47 (2s, 9H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.13- 2.34 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.23-3.49 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 5H), 3.86-3.95 (m, 1H), 4.33-4.37 및 4.42-4.46 (2dd, 1H); ^{13}C NMR (로타머의 혼합물, $CDCl_3$) δ 28.21, 28.30, 32.15, 32.23, 36.65, 37.27, 40.45, 40.89, 52.16, 52.35, 52.50, 52.84, 58.32, 58.55, 61.22, 61.41, 80.35, 153.49, 153.99, 173.05, 173.23; HRMS (FAB) 계산치 $C_{14}H_{26}NO_5S$: 320.1532 $(M+H)^+$. 실측치: 320.1528.

단계 C:



실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 10d를 제조한다. 반응 조건은 0°C, 1시간이다. 이 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

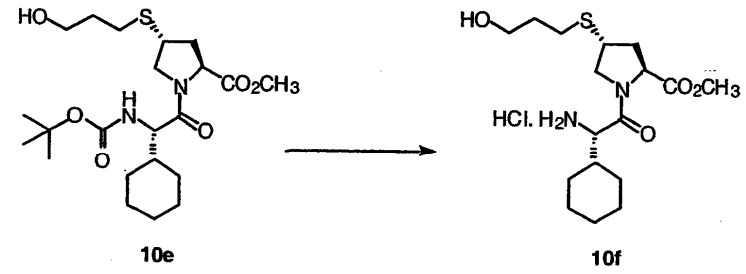
단계 D:



실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해 목적 화합물 10e를 제조한다. 커플링 반응을 -8°C에서 2일 동안 수행한다. 후처리 후, 생성물 10e는 TLC에 의해 충분히 순수하고, 이를 80% 수율로 수득한다.

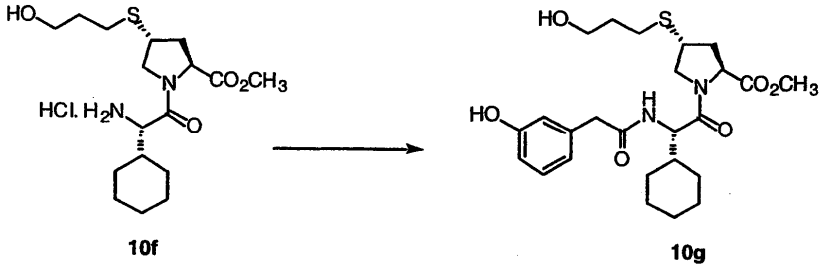
HRMS (FAB) 계산치 $C_{22}H_{39}N_2O_6S$: 459.2529 $(M+H)^+$. 실측치 459.2523.

단계 E:



실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 10f를 제조한다. 이 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

단계 F:

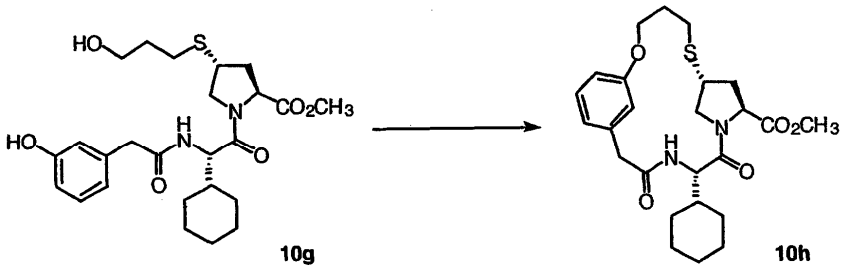


10f 10g

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 과정에 의해 목적 화합물 10g를 제조한다. 상기 조 생성물을 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피 함으로써 정제하여 10g을 백색 고체로서 40% 수율로 제공한다.

^{1}H NMR (로타머의 혼합물 , $CDCl_3$) δ 0.90-1.26 (m), 1.66-1.88 (m), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.47 (s), 3.5-3.55 (m), 3.65-3.75 (m), 3.88-3.94 (dd, 1H), 4.07-4.12 (dd, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 6.73-6.80 (m, 4H), 7.17 (t, 1H); ^{13}C NMR (로타머의 혼합물 , $CDCl_3$) δ 25.80, 25.89, 26.14, 27.71, 28.55, 29.22, 31.88, 35.46, 40.58, 42.44, 43.16, 52.32, 52.90, 55.49, 58.46, 60.30, 114.59, 116.27, 121.01, 130.02, 135.90, 156.73, 171.25, 171.87, 171.96; HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{37}N_2O_6S$: 493.2372 $(M+H)^+$. 실측치: 493.2364.

단계 G:

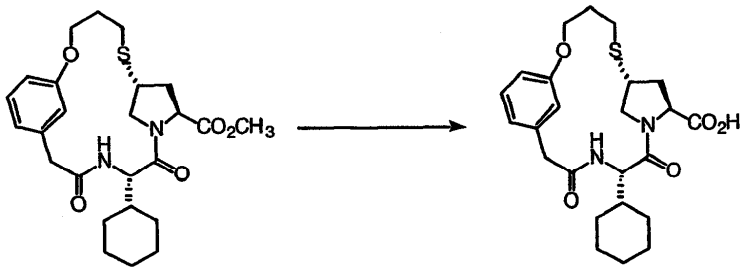


10g 10h

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 10h를 제조한다. 상기 조 생성물을 80/20 에틸 아세테이트/헥산에 현탁시키고, 고체 물질을 여과 제거시킨다. 이 여액을 농축시키고, 80/20 헥산/아세톤을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 10h을 고체로서 22% 수율로 수득한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98-1.30 (m), 1.64-1.90 (m), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.16-2.21 (dd, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.60-3.66 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.88-3.94 (dd, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 5.97 (br t, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.99 (br s, 1H), 7.20 (dd, 1H); HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{35}N_2O_5S$: 475.2267 $(M+H)^+$. 실측치 475.2260.

단계 H:

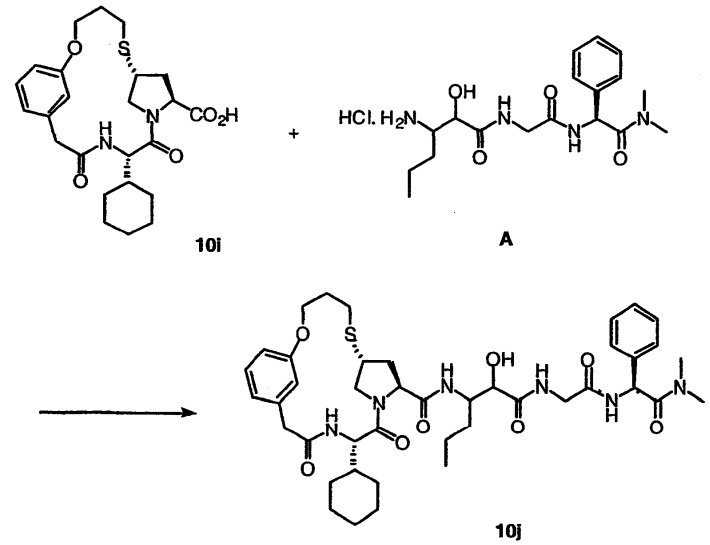


10h 10i

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 바와 같이, 진보된 중간체 10i을 백색 고체로서 정량적 수율로 합성한다.

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 0.88-0.96 (m, 2H), 1.10-1.14 (m, 3H), 1.59-1.76 (m, 7H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.09 (app. t, 1H), 2.61 (dd, 1H), 3.32 (app. d, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.61 (app. d, 1H), 3.83 (q, 1H), 4.13 (app. t, 1H), 4.19 (t, *J = 7.32 Hz*, 1H), 4.40 (t, *J = 9.52 Hz*, 1H), 6.76- 6.79 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.16 (app. t, 1H), 8.39 (d, 1H), 12.5 (br. s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d$_6$) δ 25.33, 25.41, 26.01, 26.44, 28.09, 28.62, 29.24, 34.90, 39.50, 41.40, 42.30, 53.18, 54.44, 58.06, 66.94, 114.88, 115.25, 122.28, 129.20, 137.84, 157.90, 169.25, 170.29, 172.59; HRMS (FAB) 계산치 $C_{24}H_{33}N_2O_5S$: 461.2110 $(M+H)^+$. 실측치: 461.2104.

단계 I:



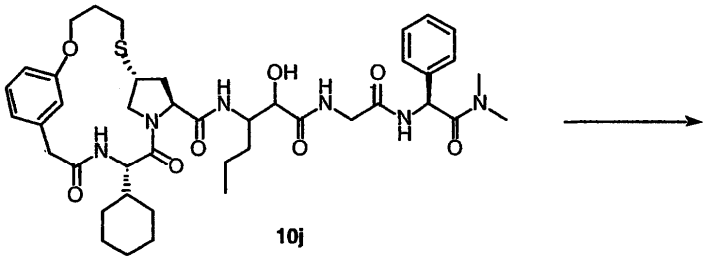
10i A

10j

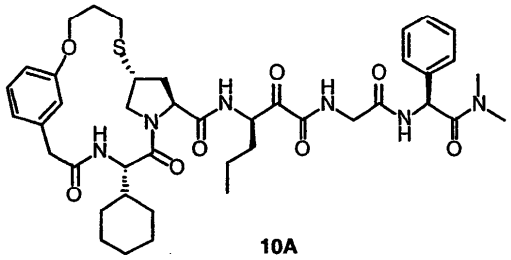
실시예 1, 단계 I에 대해 앞서 기재된 바와 같이 목적 화합물 10j를 담황색 고체로서 정량적 수율로 제조한다. 후처리 후의 수득된 물질은 TLC 분석 결과, 추가의 조작에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{42}H_{59}N_6O_8S$: 807.4115 $(M+H)^+$. 실측치 : 807.4103.

단계 J:

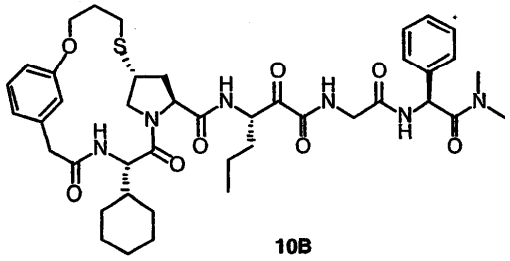


10j



10A

+



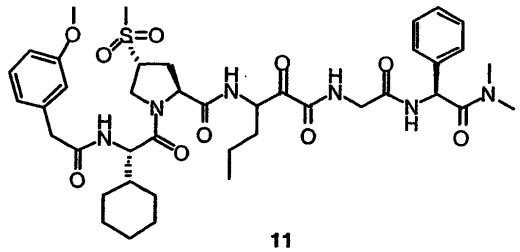
10B

디클로로메탄 중의 10j(180mg, 0.22mmol)의 용액에 DMSO(0.313ml, 4.4mmol), DCC(908mg, 4.4mmol) 및 디클로로아세트산(36.4μℓ, 0.44mmol)을 순차적으로 가한다. 이 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반시킨다. 5% 시트르산 수용액(5ml) 및 MeOH(1ml)을 가함으로써 이를 급냉시키고 30분 동안 교반시킨다. 고체 물질을 여과 제거하고, 여액을 포화 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척한다. 유기 층을 Na_2SO_4 상으로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거한다. 상기 조 물질을 100/0 내지 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 10A 및 10B 105mg(60%)를 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다. 이 혼합물의 일부(36mg)를 다시 칼럼 크로마토그래피하여 순수한 이성체 10A(보다 극성임, 백색 고체, 8mg) 및 순수한 이성체 10B(덜 극성임, 백색 고체, 6 mg)[나머지는 혼합물이다]를 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{42}H_{57}N_6O_8S$: **805.3959** $(M+H)^+$.

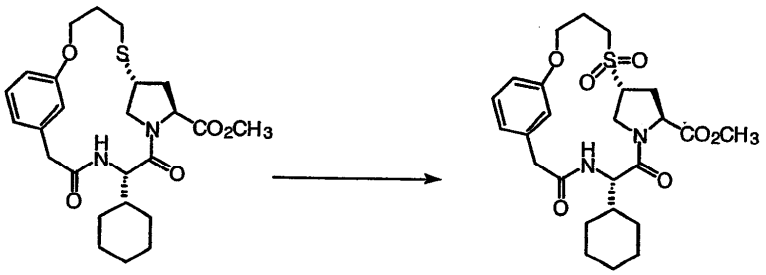
실측치: **805.3958 (10A), 805.3950 (10B).**

실시예 11: 식 11의 화합물의 제조:



11

단계 A:

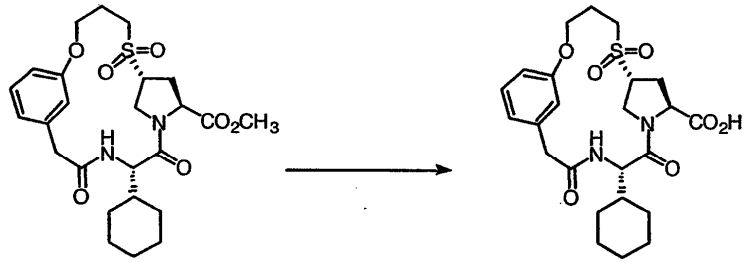


10h 11a

디클로로메탄(10ml) 중의 10h(200mg, 0.42mmol)의 찬(0℃) 용액에 MCPBA(60%, 364mg, 1.26mmol)을 가한다. 이러한 반응 혼합물을 16시간에 걸쳐 주 위 온도로 서서히 가온시킨다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고 포화 중탄산나트륨 및 중아황산나트륨 용액으로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시킨다. 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 11a(138mg, 65% 수율)을 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{35}N_2O_7S$: **507.2165 $(M+H)^+$**. 실측치: **507.2158.**

단계 B:

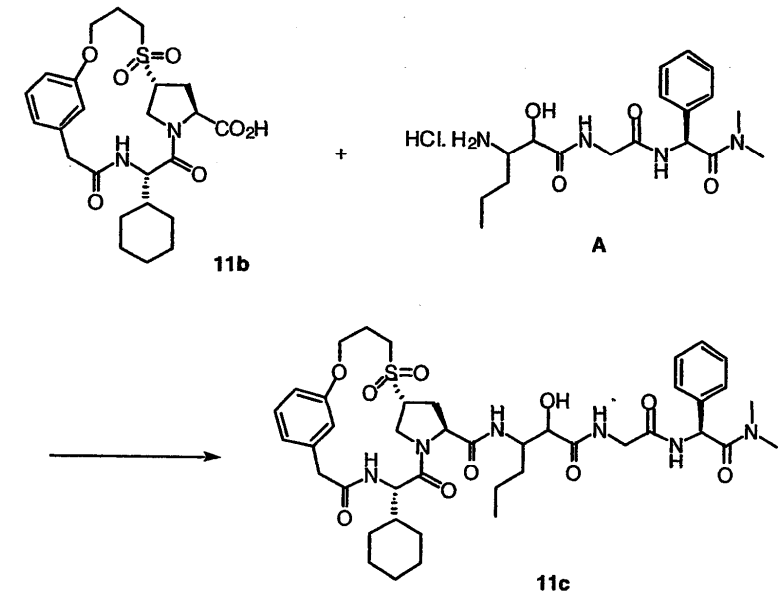


11a 11b

실시예 1, 단계 I에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 11b을 백색 고체로서 90% 수율로 합성한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{24}H_{33}N_2O_7S$: **493.2008 $(M+H)^+$**. 실측치: **493.2012.**

단계 C:

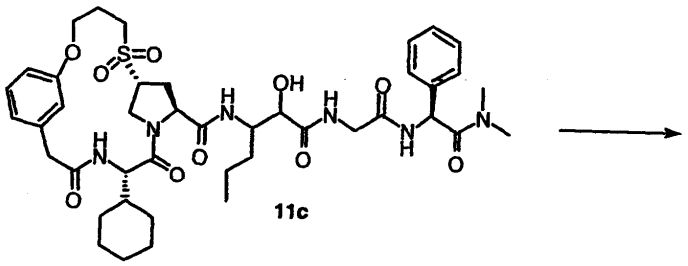


11b A 11c

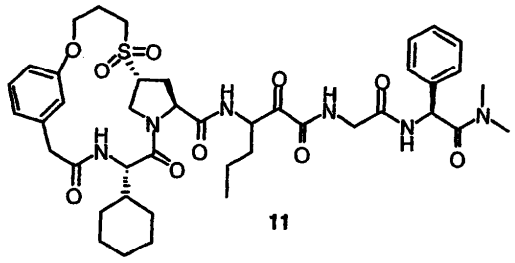
실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 목적 화합물 11c를 정량적 수율로 제조한다. 후처리 후의 수득된 물질은 TLC 분석 결과, 추가의 조작에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{42}H_{59}N_6O_{10}S$: 839.4013 $(M+H)^+$. 실측치: 839.4019.

단계 D:



11c

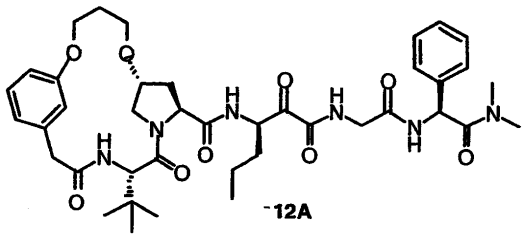


11

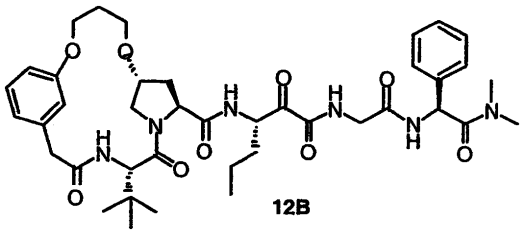
실시예 1, 단계 K에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 11을 수득한다. 이 물질을, 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 11을 4% 수율(2단계)로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{42}H_{57}N_6O_{10}S$: 837.3857 $(M+H)^+$.
실측치: 837.3865.

실시예 12: 식 12A 및 12B의 화합물의 제조:

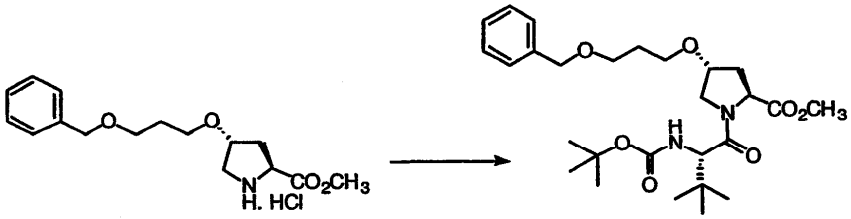


12A



12B

단계 A:



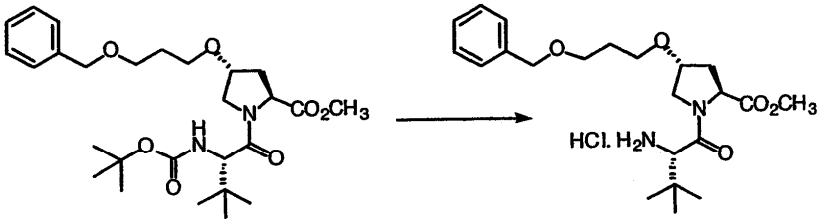
1d

12a

커플링 파트너로서 N-Boc-3급-부틸글리신을 사용하여 실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 12a를 수득한다. 이 물질을 90/10 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 12a을 73% 수율로 제공한다.

^{13}C NMR (로타머의 혼합물, $CDCl_3$) δ 26.20, 28.31, 29.07, 30.06, 34.94, 35.86, 37.06, 51.21, 52.16, 52.84, 57.78, 58.33, 65.95, 66.92, 72.97, 75.48, 79.45, 127.55, 127.66, 128.35, 138.45, 155.62, 165.06, 171.13, 172.54; HRMS (FAB) 계산치 **$C_{27}H_{43}N_2O_7$: 507.3070 $(M+H)^+$.** 실측치: **507.3077.**

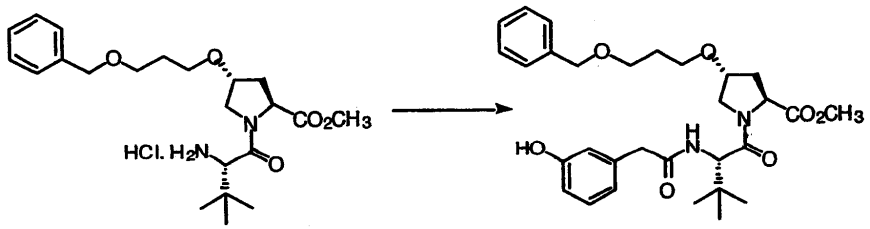
단계 B:



12a **12b**

실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 12b를 제조한다. 이 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

단계 C:

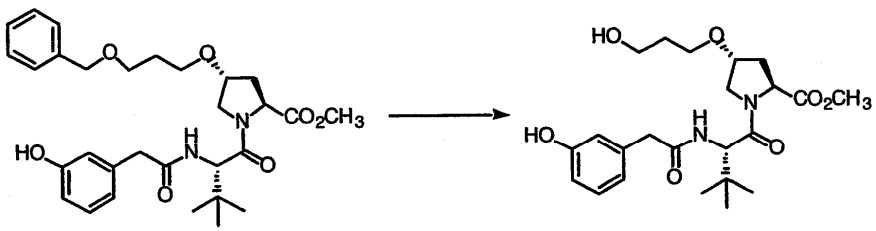


12b **12c**

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 과정에 의해 목적 화합물 12c를 제조한다. 상기 물질을 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으 로써 정제하여 12c을 91% 수율로 수득한다.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26.24, 29.93, 34.95, 35.96, 43.48, 52.18, 53.09, 57.06, 58.06, 66.10, 66.92, 72.93, 77.43, 114.59, 116.14, 120.87, 127.58, 127.64, 127.74, 128.37, 130.02, 135.95, 138.39, 156.90, 170.65, 171.06, 172.38; HRMS (FAB) 계산치 **$C_{30}H_{41}N_2O_7$: 541.2914 $(M+H)^+$.** 실측치: **541.2921.**

단계 D:

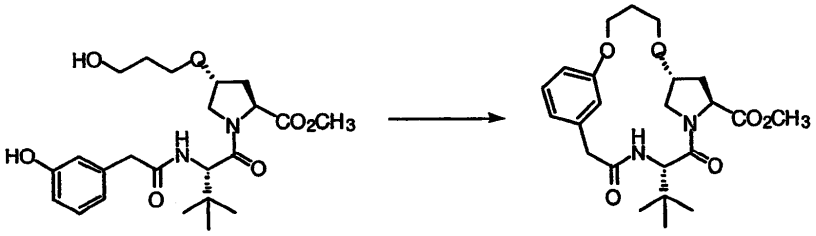


12c **12d**

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 과정에 의해, 목적 생성물 12d를 수득한다. 촉매를 여과 제거한 후에 수득된 생성물은 후속 조작에 충분할 정도로 순수하다.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 26.27, 32.09, 35.44, 35.67, 43.19, 52.21, 52.74, 57.60, 58.21, 58.75, 65.78, 77.74, 114.74, 116.02, 120.68, 130.07, 135.66, 157.11, 170.59, 172.05, 172.51; HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{35}N_2O_7$: 451.2444 $(M+H)^+$. 실측치: 451.2436.

단계 E:

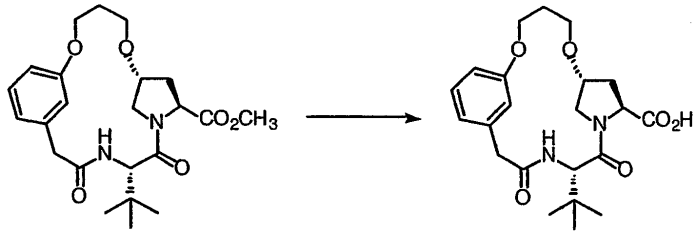


12d 12e

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 과정에 의해, 목적 생성물 12e를 수득한다. 이러한 조 물질을 에틸 아세테이트/헥산(대략 1/1)에 현탁시키고, 용해되지 않은 고체 물질을 여과 제거시킨다. 이 과정을 다시 1회 반복하고, 여액을 농축시키며, 이를 디클로로메탄 용액으로서 칼럼 상에 적용한다. 이 칼럼을 75/25 헥산/아세톤으로 용출시켜 12e를 29% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{33}N_2O_6$: 433.2339 $(M+H)^+$. 실측치: 433.2339.

단계 F:



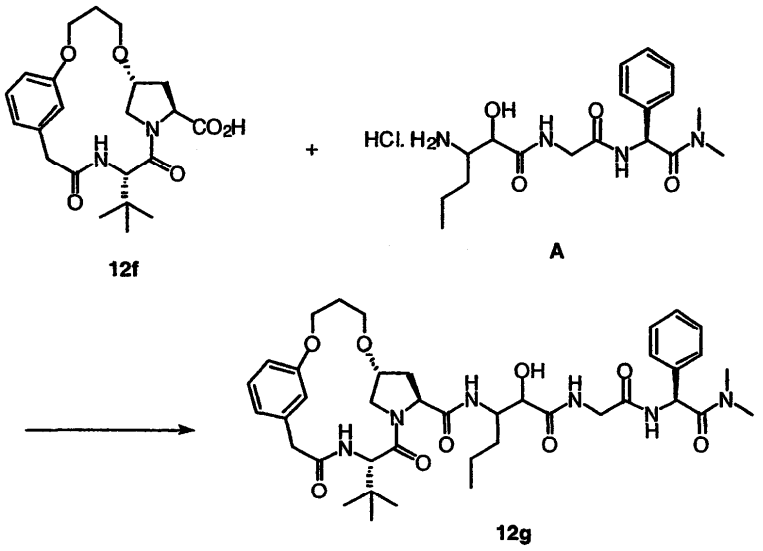
12e 12f

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 바와 같이, 진보된 중간체 12f을 정량적 수율로 합성한다.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 0.96 (s, 9H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.43 (dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.84 (app. d, 1H), 3.99 (app. d, 1H), 4.06-4.10 (m, 3H), 4.16 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 6.70-6.72 (m, 3H), 7.15 (app. t, 1H), 8.42 (d, 1H), 12.43 (br. s, 1H);

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 26.25, 28.54, 33.31, 34.97, 41.22, 53.96, 56.11, 56.97, 63.36, 64.96, 76.84, 111.94, 115.25, 121.73, 129.13, 138.36, 158.27, 169.85, 170.15, 173.04; HRMS (FAB) 계산치 $C_{22}H_{31}N_2O_6$: 419.2182 $(M+H)^+$. 실측치: 419.2180.

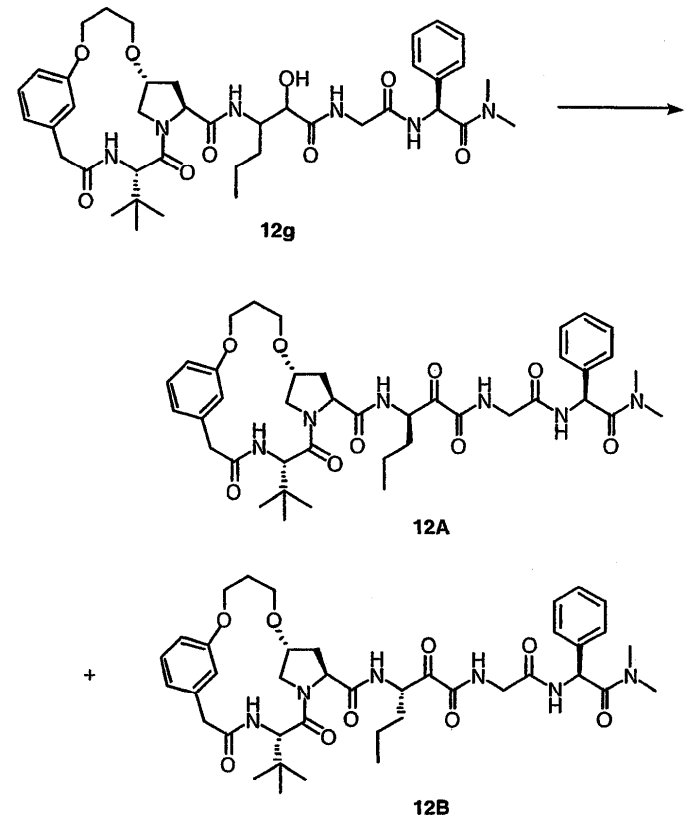
단계 G:



실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 12g를 합성한다. 후처리 후의 수득된 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 **$C_{40}H_{57}N_6O_9$: 765.4187 $(M+H)^+$.** 실측치: **765.4175.**

단계 H:

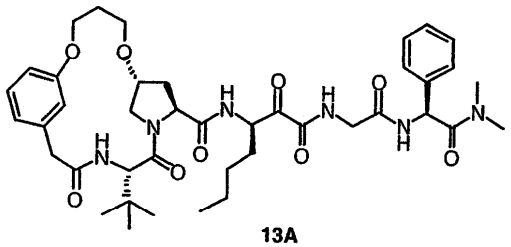


실시예 1, 단계 K에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 12A 및 12B를 수득한다. 98/2 내지 96/4 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 별개의 이성체 12A 및 12B, 및 몇몇 혼합물을 수득한다. 합한 수율 = 57%(2단계에 대함).

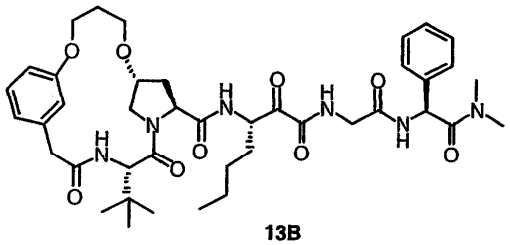
HRMS (FAB) 계산치 **$C_{40}H_{55}N_6O_9$: 763.4031 $(M+H)^+$.** 실측치: **763.4040 (12A),**

763.4047 (12B).

실시예 13: 식 13A 및 13B의 화합물의 제조:

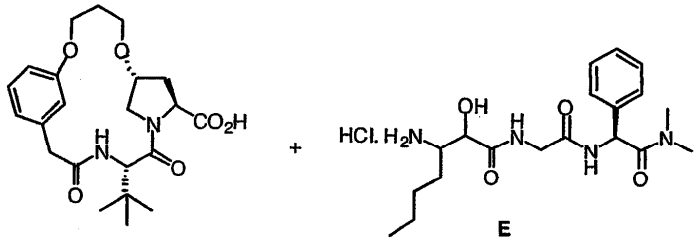


13A



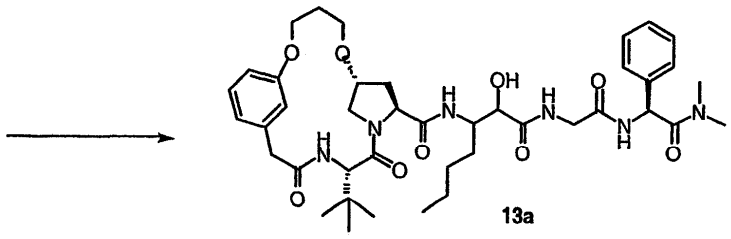
13B

단계 A:



12f

E

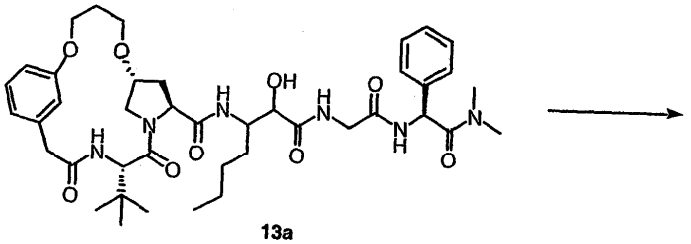


13a

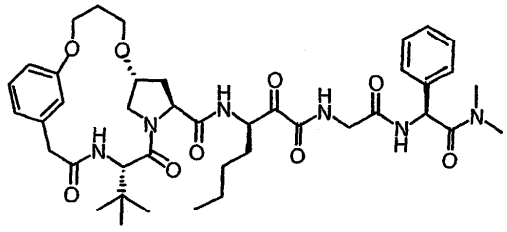
실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 13a를 합성한 다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{41}H_{59}N_6O_9$: 779.4344 $(M+H)^+$. 실측치: 779.4350.

단계 B:

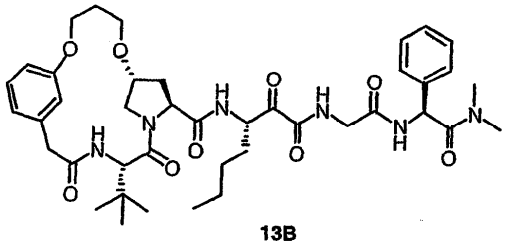


13a



13A

+

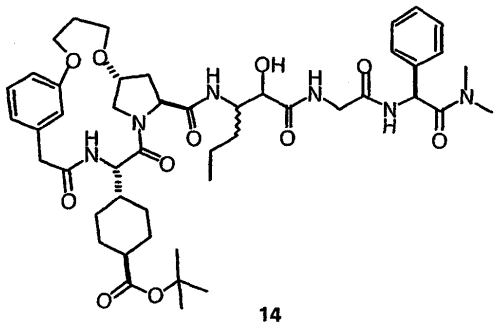


13B

실시예 1, 단계 K에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 13A 및 13B를 수득한다. 100/0 내지 96/4 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 별개의 이성체 13A 및 13B, 및 몇몇 혼합물을 수득한다. 합한 수율 = 50%(2단계에 대함).

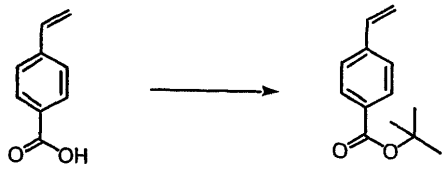
HRMS (FAB) 계산치 $C_{41}H_{57}N_6O_9$: 777.4187 $(M+H)^+$. 실측치 : 777.4177 (13A), 777.4185 (13B).

실시예 14: 화합물 14의 제조:



14

단계 A:

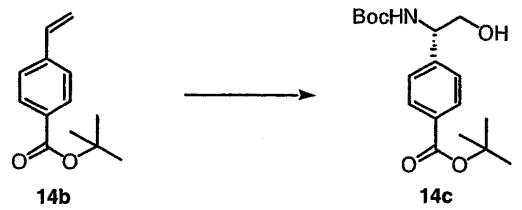


14a 14b

무수 벤젠(150ml) 중의 비닐 벤조산 14a(10g, 68mmol)의 용액을 DMF의 디-3급-부틸아세탈(69g, 340mmol, 5.0 당량)으로 처리하고, 4시간 동안 환류 가열한다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 수성 NaOH(1M, 300ml)로 희석시킨다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 NaOH(1M, 100ml), H_2O(

2 x 100ml), 염수(1 x 100ml)로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 잔사를 감압하에 증류시켜 14b 9.2g(66.2%)을 무색 오일로서 수득한다.

단계 B:

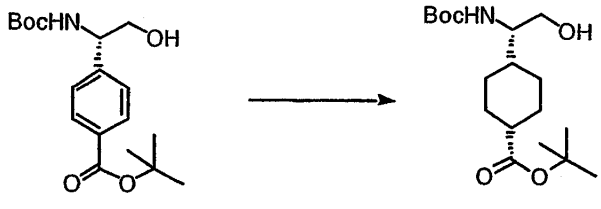


14b 14c

1-PrOH(68ml) 중의 3급-부틸 카바메이트(5.96g, 50.9mmol)의 용액을 수성 NaOH(128ml, 0.41M) 및 3급-부틸 하이포클로라이트(5.5g, 50.9mmol)로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 1-PrOH(64ml) 중의 $(DHQ)_2Phal$ (780mg, 1.00mmol)을 가한다. 1-PrOH(119ml) 중의 3급-부틸-4-비닐벤조에이트 14b의 용액을 가한 다음 $K_2OsO_4 \cdot H_2O$(248mg, 0.7mmol)을 가하고 반응 혼합물을 0℃에서 4 내지 5시간 동안 교반시킨다. 반응물은 그린이 되고, 새로운 생성물이 형성됨에 따라 모든 출발 물질은 사라진다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 H_2O(300ml)로 희석시키며, EtOAc(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 HCl(200ml), 염수(100ml)로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시킨 다음, 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/헥산 1:2)함으로써 정제하여 14c를 무색 고체(4.6g, 82%)로서 수 득한다.

^1H NMR (CD_3OD, δ) 7.90 (d, 2 H, *J*=6.0 Hz), 7.40 (d, 2 H, *J*=6.3 Hz), 7.22 (bd, 1 H, *J*=5.7 Hz), 4.69 (bs, 1 H), 3.71-3.62 (m, 2 H), 1.58 (s, 9 H), 1.39 (s, 9 Hz); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 169.7, 160.5, 149.8, 134.5, 132.9, 130.4, 84.7, 82.9, 68.7, 60.7, 31.25, 30.9 MS (FAB) 675.2 ($[2M+1]^+$, 15), 338 ($[M+1]^+$, 15), 282 (65), 225 (50), 165 (100); HRMS 계산치 $C_{18}H_{28}NO_5$ (M+1): 338.1887; 실측치 338.1967.

단계 C:

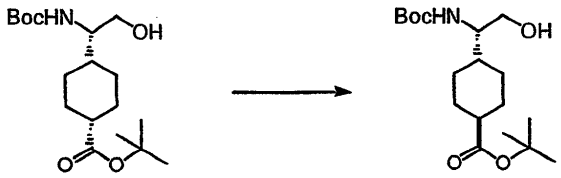


14c 14d

CH_3OH(20ml) 중의 방향족 화합물 14c(1.0g, 2.96mmol)의 용액을 Rh/C(10%w/w 100mg)으로 처리하고, 2일 동안 수소화 반응시킨다(60psi). 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과시키고, 잔사를 진공하에 농축시켜 14d를 수득한다. 조 생성물을 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/Hex 2:3)함으로써 정제하여 시스 화합물 14d(830mg, 83%)을 수득하고, 이를 헥산으로부터 결정화함으로써 추가로 정제한다.

^1H NMR (CD_3OD, δ) 6.31 (d, 1 H, *J*=6.9 Hz), 3.58-3.49 (s, 2 H), 3.40 (bd, 1 H, *J*=4.8 Hz), 2.48-2.46 (m, 1 H), 2.1-1.98 (m, 2 H), 1.61-1.2 (m, 7 H), 1.45 (s, 9 H), 1.42 (s, 9 H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 75 MHz) 176.2, 158.5, 81.2, 79.8, 63.1, 57.2, 41.8, 38.8, 28.8, 28.3, 27.7, 27.5, 25.9. MS (FAB) 687.2 ($[2M+1]^+$, 5), 344 ($[M+1]^+$, 20), 232 (40), 188(100), 107 (13); HRMS 계산치 $C_{18}H_{34}NO_5$ (M+1): 344. 2437; 실측치: 344.2444. CHN 계산치 $C_{18}H_{33}NO_5$ C=64.07%, H= 8.07%, N= 4.15% 실측치 C=64.32%, H=8.21%, N=4.32%.

단계 E:

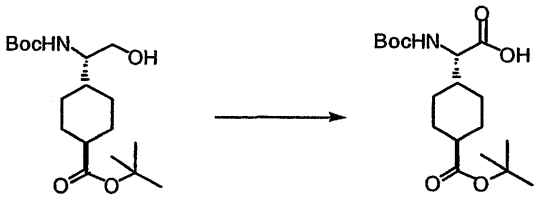


14d 14e

무수 THF(200ml) 중의 아미노 알코올 14d(3.3g, 11.08mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고(드라이 아이스/아세톤, 내부 온도 -68℃), LDA(44ml, 헵탄 중의 2M 용액, 88mmol, 8.0당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반시키고, CH_3OH(20ml)로 급냉시킨다. 반응 혼합물을 수성 HCl(150ml, 1M)으로 처리하고, 에테르(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 에테르 층을 염수(50ml)로 추출하고, 건조시키며($MgSO_4$), 진공하에 농축시킨 다음, 비등하는 헥산으로부터 결정화함으로써 정제한다. 모액으로부터 분리시킨 고체는 주로 시스 입체이성체이고, 모액을 농축시켜 순수한 트랜스 이성체를 수득한다. 상기 반응 순서를 2회 이상 반복하여 트랜스 화합물 2.7g 및 시스/트랜스 혼합물 600mg을 수득한다.

^{13}C NMR (CDCl3, 75 MHz) 175.3,156.6, 79.8, 63.6, 57.0, 44.1, 38.3, 37.7, 28.9, 28.6, 28.4, 28.1, 26.6, 26.1. MS (전자 분무) 344 (M^+, 50), 288 (50) 232 (90), 188 (100).

단계 F:

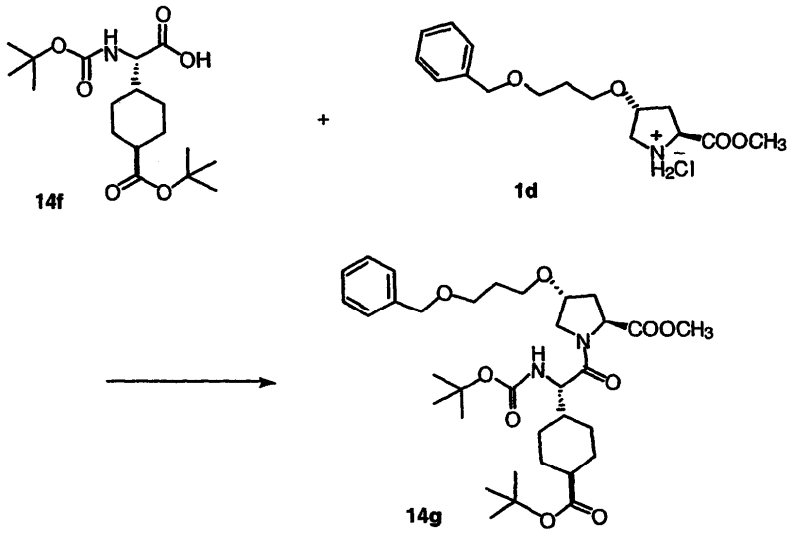


14e 14f

CH_3CN(150ml) 및 CCl_4(150ml) 중의 알코올 14e(2.6g, 7.6mmol)의 용액을 H_2O(22ml)로 처리하고, 0℃로 냉각시키며, 과요오드산(7.05g, 30.92mmol, 4.0당량) 및 $RuCl_3 \cdot 3H_2O$(60mg, 0.3mmol, 4몰%)로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 잔사를 물(150ml)로 희석시키고 EtOAc(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 H_2O(100ml) 및 수성 NaOH(1M, 3 x 100ml)로 추출한다. 합한 수성 층을 HCl(6M, pH 약 1)으로 산성화시키고, EtOAc(3 x 100ml)로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 모으고, 염수(100ml)로 추출하며, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시킨 다음, 진공하에 농축시켜 산 14f(1.8g, 66%)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 추가의 커플링에 사용한다.

MS (FAB) 380.2 ($[M+Na]^+$, 30) 358 ($[M+1]^+$, 5), 302 (20), 258(20), 246 (100), 202 (70), 200 (20)

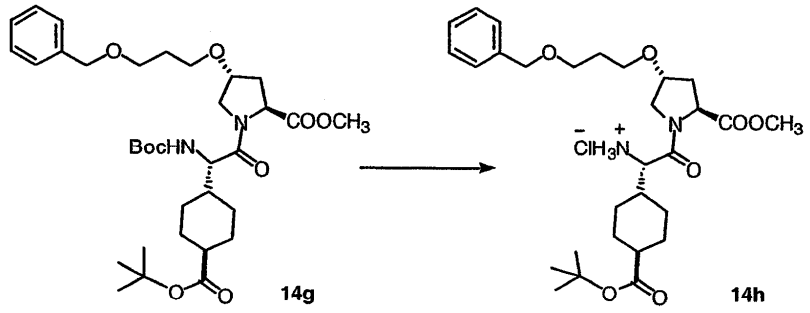
단계 G:



CH_2Cl_2 (30ml) 중의 Boc-트랜스-4-3급부틸카복실-사이클로헥실글리신 14f(1.9g, 5.3mmol)의 용액을 프롤린 화합물 1d(1.92g, 5.85mmol, 1.1 당량)으로 처리하고 0℃로 냉각시킨다. 이 반응 혼합물을 위니그스 염기(1.51g, 11.7mmol, 2.2당량, 2.15ml)로 처리한 다음, BOP 시약(2.6g, 5.85mmol, 1.1당량)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시키고, 수성 HCl(1M, 100ml)으로 희석시키고, EtOAc(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 에틸 아세테이트 층을 수성 NaOH(1M, 100ml) 및 염수(100ml)로 추출하며, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시킨 다음, 진공하에 농축시키며, 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/헥산 2:3)함으로써 정제하여 14g를 무색 포말(1.8g, 54%)로서 수득한다.

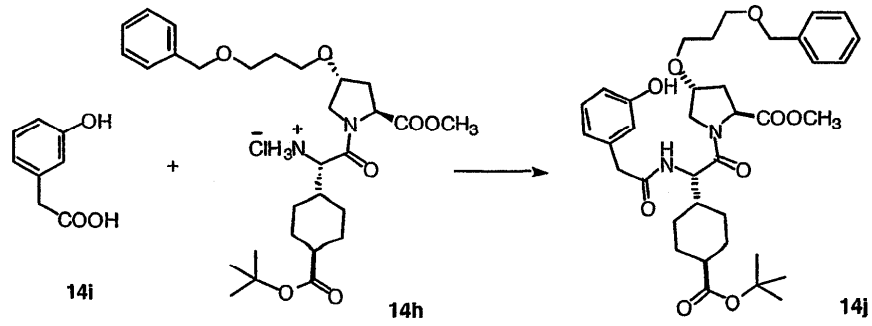
^{1}H NMR (CD_3OD, δ, 로타머의 혼합물) 7.32-7.23 (m, 5 H), 6.64 (d, 1 H, J=9.0Hz), 4.47-4.39 (m, 3 H), 4.19-4.04 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.66-3.56 (m, 4 H), 2.55-2.10 (m, 2 H), 1.99-1.00 (m, 12H), 1.42 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H). ^{13}C NMR (CD_3OD, δ, 로타머의 혼합물), 175.6, 174.6, 172.4, 172.0, 156.4, 138.5, 128.1, 127.5, 127.4, 127.3, 79.8, 79.7, 79.0, 77.5, 72.5, 66.7, 65.4, 58.1, 56.6, 52.1, 51.3, 43.9, 40.4, 39.4, 38.6, 34.6, 29.8, 28.4, 27.9, 27.3, 26.1, 25.4, 24.5; MS (FAB) 633 ([M+1]+, 11), 533 (55), 477 (24), 428 (5), 294 (100), 234 (12) 156 (40), 128 (39); CHN 계산치 $C_{34}H_{52}NO_9$ C 64.53% H 8.28% N 4.43%; 실측치 C 64.41% H 8.00% N 4.19%.

단계 H:



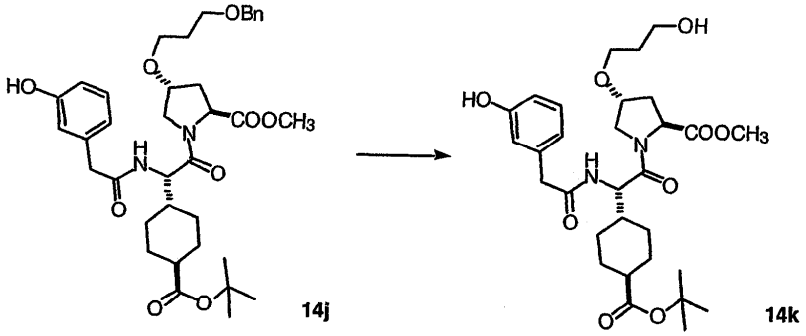
HCl(디옥산 중의 4M 용액, 60ml) 중의 Boc-트랜스-4-3급부틸카복시사이클로헥실 글리신 14g(1.8g)의 용액을 실온에서 4 내지 5시간 동안 교반시킨다. 이 반응물을 대상으로 하여, 출발 물질이 사라지고 기선 생성물이 나타났는지를 알아보기 위해 TLC(EtOAc/Hex 3:7)한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 밤새 펌프 속에서 건조시킨다. 고체 14h를 추가의 정제없이 커플링 반응에 사용한다.

단계 I:



무수 CH_2Cl_2 (30ml) 중의 3-하이드록시페닐아세트산 14i(501mg, 3.29mmol, 1.8당량) 및 아민 하이드로클로라이드 14h(1.79g, 2.99mmol)의 용액을 위니그스 염기(850mg, 6.59mmol, 2.20당량, 1.2ml) 및 BOP 시약(1.5g, 3.29 mmol, 1.1당량)으로 0°C에서 처리하고, 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 수성 HCl(1M, 250ml)로 희석시킨다. 수성 층을 EtOAc(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 NaOH(1 x 100ml) 및 염수(1 x 100ml)로 추출하며, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시킨 다음, 진공하에 농축시키며, 크로마토그래피(EtOAc/헥산 1:1)함으로써 정제하여 14j를 무색 고체(710mg, 36%)로서 수득한다.

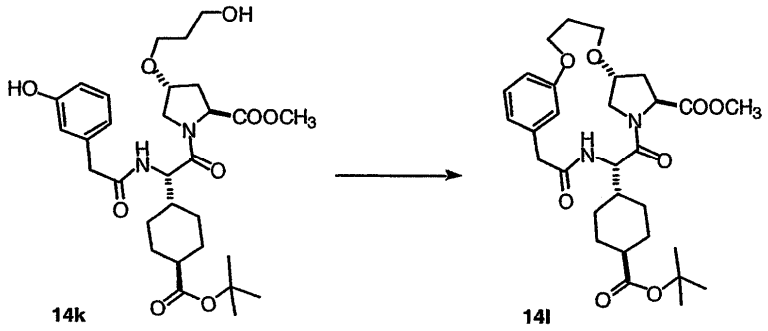
단계 J:



CH_3OH(50ml) 중의 커플링된 화합물 14j(710mg, 1.1mmol)의 용액을 펄만(Pearlmans) 촉매(10% $Pd(OH)_2/C$)으로 처리하고, 12시간 동안 수소화 반응시킨다(H_2, 40psi). Pd/C를 셀라이트 플러그를 통하여 여과시키고, 여액을 농축시키며, 이를 추가의 정제없이 다음의 폐환 반응에 사용한다. R_f 0.12(아세톤/헥산 3:7);

^{1}H NMR (CD_3OD, δ, 로타머의 혼합물) 8.25 (bs, 1H), 7.01 (bt, 1 H, *J*=7.2 Hz), 6.72 (bs, 1 H), 6.65 (d, 2 H, *J*=7.8 Hz), 4.79-4.70 (bs, 3 H), 4.55-4.41 (bs, 2 H), 4.20-4.12 (bs, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.66-3.44 (bm, 6 H) 2.43-1.04 (bm, 14 H) 1.40 (s, 9 H); ^{13}C NMR (CD_3OD, δ, 로타머의 혼합물): 175.5, 174.6, 172.6, 172.4, 171.3, 161.1, 157.3, 136.8, 136.7, 129.3, 120.0, 115.7, 113.6, 100.0, 94.8, 79.9, 79.8, 77.5, 65.1, 58.5, 58.2, 55.6, 55.5, 54.3, 52.2, 51.5, 43.9, 42.1, 39.4, 35.0, 32.4, 28.6, 28.4, 27.5, 27.2, 27.1, 26.1, 25.2, 25.0; MS (FAB): 577 ([M+1]$^+$, 70), 521 (10), 443 (10), 387 (10), 374 (10), 318 (15), 290 (100), 248 (30); HRMS 계산치 $C_{30}H_{45}N_2O_9$ $(M+H)^+$: 577.3125; 실측치 577.3133.

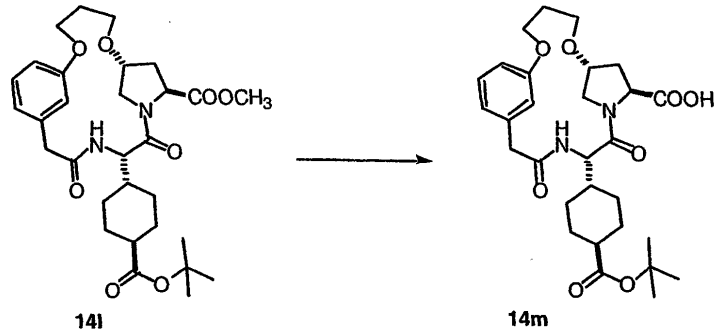
단계 K:



CH_2Cl_2 (30ml) 중의 알코올 14k(600mg, 1.05mmol) 및 ADDP(787mg, 3.12mmol, 3.0당량)의 용액을 0℃에서 무수 N_2의 양성 압력 하에 Ph_3P(818mg, 3.12mmol, 3.0당량)로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시키고, 진공하에 농축시키며, 잔사를 크로마토그래피(SiO_2, 아세톤/헥산 2:3)함으로써 정제하여 사이클릭 생성물의 무색 고체 14l(120mg, 22%)을 수득한다; R_f 0.73(아세톤/헥산 1:1);

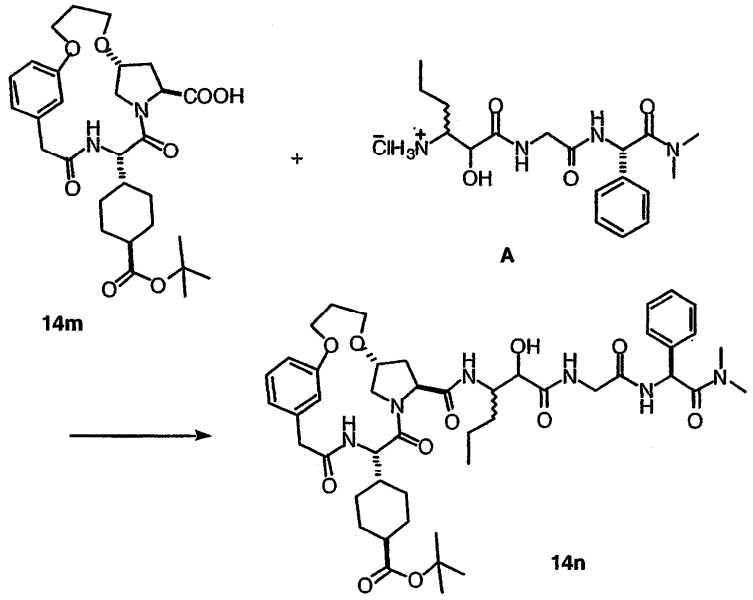
^{1}H NMR (CD_3OD, δ) 7.13 (t, 1 H *J*=7.8 Hz), 6.76 (s, 1 H), 6.71 (t, 2 H, *J*=8.1Hz), 4.58 (d, 1 H, *J*=9.9 Hz), 4.37 (dd, 1 H, *J*=7.8, 2.7 Hz), 4.23-4.11 (m, 4 H), 3.74-3.61 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.59-3.40 (m, 2 H), 2.54-2.41 (m, 1 H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.98-1.42 (m, 10 H), 1.43 (s, 9 H); ^{13}C NMR (CD_3OD, δ) 175.6, 172.4, 172.1, 170.8, 159.0, 137.0, 129.1, 121.7, 115.7, 112.2, 94.8, 79.8, 77.4, 65.2, 64.0, 57.6, 55.2, 53.8, 51.3, 44.0, 41.5, 39.1, 33.3, 28.7, 28.1, 26.9; MS (전자 분무) 559 ([M+1]$^+$, 100) 327 (10), 189 (20); HRMS 계산치 $C_{30}H_{43}N_2O_8$ (M+1)$^+$: 559.3019; 실측치: 559.3025; CHN 계산치 $C_{30}H_{42}N_2O_8 \cdot 0.5H_2O$ C= 63.47%, H=7.63%, N=4.93%; 실측치 C=63.57%, H=7.46%, N=4.93%.

단계 L:



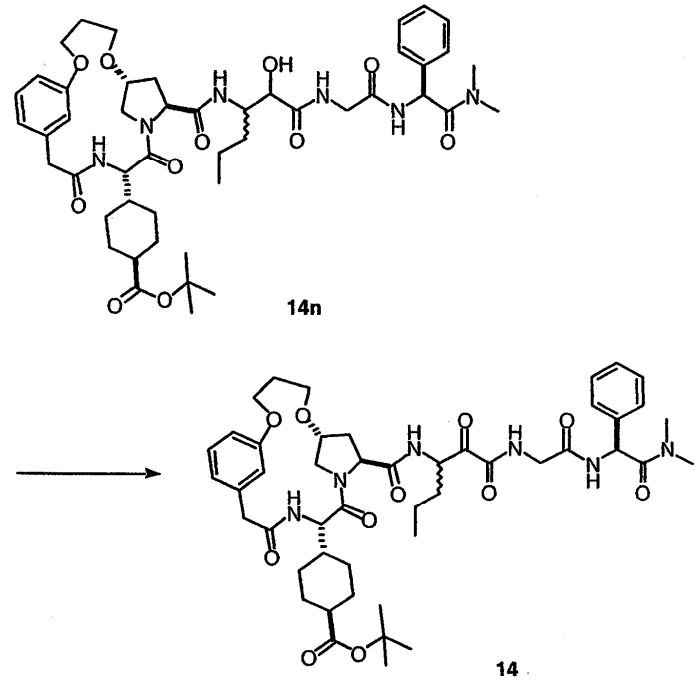
THF(5.0ml) 및 H_2O(1.0ml) 중의 메틸 에스테르 14l(120mg, 0.22mmol)의 용액을 LiOH(20mg, 0.5mmol, 2.0당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, CH_3OH(1.0ml)을 가하며, 1시간 더 교반시킨다. 반응 혼합물을 HCl(디옥산 중의 4.0M, 1ml)와 함께 교반시키고, 진공하에 농축시키며, 물을 동결건조시켜 무색 고체 14m을 수득하고, 이를 다음의 커플링 반응에 사용한다.

단계 M:



DMF(3.0ml) 및 CH_2Cl_2 (5.0ml) 중의 카복실산 14m(110mg, 0.21mmol)의 용액을 위니그스 염기(109mg, 0.84 mmol, 4.0당량, 155.0μℓ) 및 HOOBt(52mg, 0.315mmol, 1.5당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, EDCI(61mg, 0.31mmol, 1.5당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반시키고, 30분 후에 아민 하이드로클로라이드 A로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시키고, 진공하에 농축시켜 DMF와 CH_2Cl_2 을 제거한다. 잔사를 수성 HCl(100ml)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (3 x 75ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 NaOH(1 M, 3 x 50ml) 및 염수(100ml)로 추출하고, 진공하에 농축시킨다. 잔사 14n(79mg)을 추가의 정제없이 산화시킨다.

단계 N:

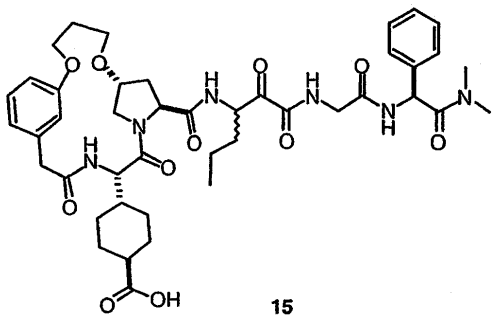


CH_2Cl_2 (4.0ml) 중의 알코올 14n(79mg, 88μmol)의 용액을 데스-마틴 시약(110mg, 0.25mmol, 2.5당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO_2, 아세톤/헥산 1:1)함으로써 정제하여 산화된 생성물 14(29mg, 38%)를 무색 고체로서 수득한다.

MS (FAB) 889 [$(M+1)^+$, 100), 844 (20), 833 (60), 788 (30), 760 (10), 655 (10),

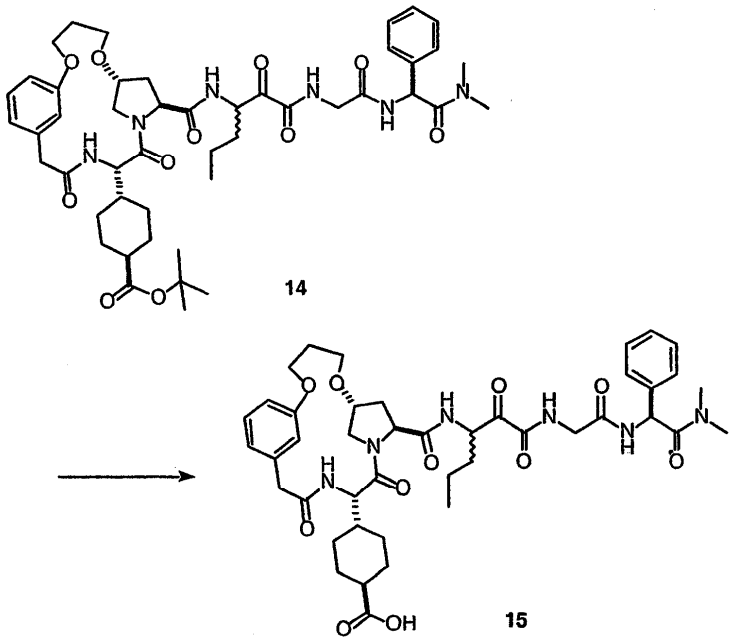
527 (20); HRMS 계산치 $C_{47}H_{65}N_6O_{11}$: 889.4711; 실측치 : 889.4732.

실시예 15: 화합물 15의 제조



15

단계 A:



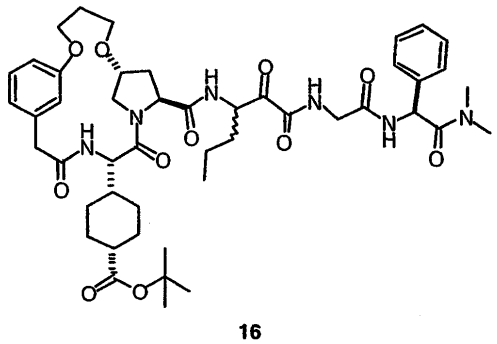
14

15

3급-부틸 에스테르 14(20.0mg, 22.0μmol)의 용액을 TFA/CH_2Cl_2 (1:1, 4ml)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 기선에 대한 상기 에스테르의 소멸을 TLC(CH_3OH/CH_2Cl_2 1:24)로 모니터한다. 탈보호를 완료한 후, 반응 혼합물을 진공하 에 농축시키고, 잔사를 CH_2Cl_2/헥산으로 반복해서 처리하고, 농축시켜 백색 고체 15(19mg, 100%)를 수득한다.

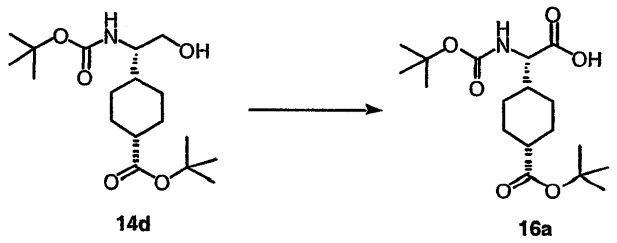
MS (전자분무) 833 ([M+1]+, 60), 661 (10), 530 (40), 391 (75), 279 (100).

실시예 16: 화합물 16의 제조



16

단계 A:

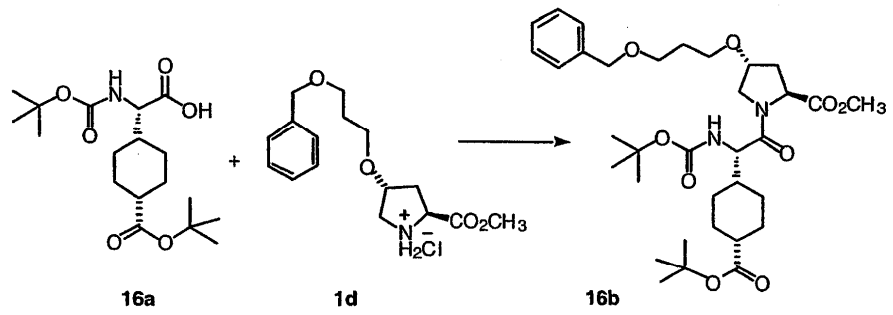


14d 16a

실시예 14, 단계 F의 과정에 따라서, 14d로부터 목적 화합물 16a를 70% 수율로 제조한다. 이를 추가의 정제없이 커플링 반응에 사용한다.

MS (FAB): 380.2 ([M+Na]$^+$, 30) 358 ([M+1]$^+$, 5), 302 (20), 258(20), 246 (100), 202 (70), 200 (20); HRMS 계산치 $C_{18}H_{32}NO_6$ (M+1)$^+$: 358.2230; 실측치: 358. 2237.

단계 B:

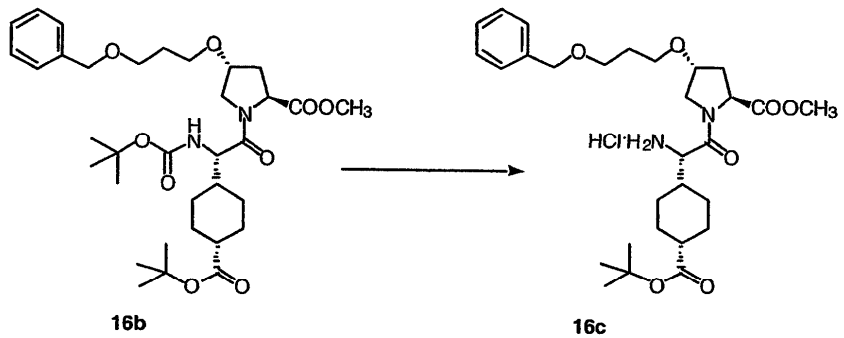


16a 1d 16b

실시예 14, 단계 G의 과정에 따라서, 16a로부터 목적 화합물 16b를 41% 수율로 제조한다.

[α]D -52.7 (*c* 0.3 $CHCl_3$, 25); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ) 7.35-7.21 (m, 5 H), 6.63 (d, 1 H, *J* =9.3 Hz), 4.46 (d, 2 H, *J*=4.3 Hz), 4.41 (t, 1 H, *J*=9.3 Hz), 4.38-4.07 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.66-3.43 (m, 5 H), 2.45 (p, 1 H, *J*=4.2 Hz), 2.32 (dd, 1 H, *J*=7.8, 5.7 Hz), 2.02-1.90 (m, 3 H), 1.90-1.56 (m, 3 H), 1.56-1.24 (m, 24 H); ^{13}C NMR (CD_3OD, δ)174.7, 172.4, 172.0, 156.4, 138.4, 128.0, 127.5, 127.4, 79.8, 79.0, 77.5, 72.5, 66.6, 65.3, 58.0, 55.3, 52.1, 51.3, 40.4, 38.6, 34.7, 29.7, 27.4, 27.03, 26.1, 24.5. MS (FAB) 633.2 [(M+1)$^+$, 100]; HRMS 계산치 $C_{34}H_{53}N_2O_9$ (M+1)$^+$: 633.3751; 실측치 633.3759.

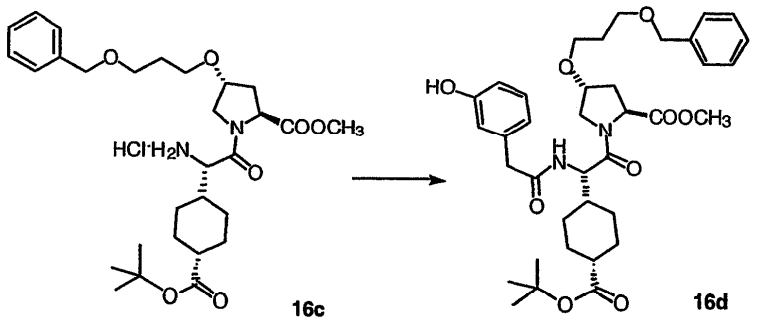
단계 C:



16b 16c

실시예 14, 단계 H의 과정에 따라서, 16b로부터 목적 화합물 16c를 제조한다. 이를 추가의 정제없이 사용한다.

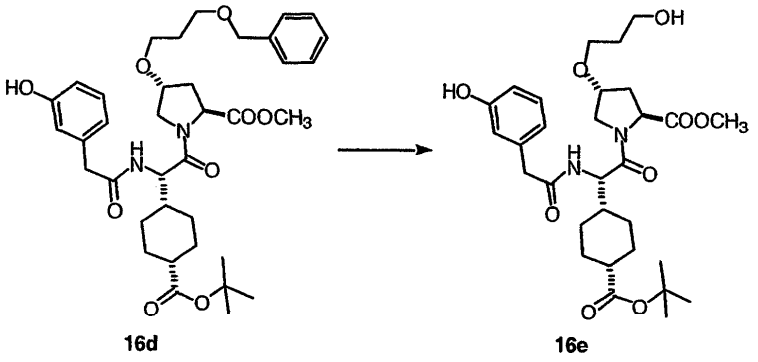
단계 D:



실시예 14, 단계 I의 과정에 따라서, 16c로부터 목적 화합물 16d를 41% 수율로 제조한다.

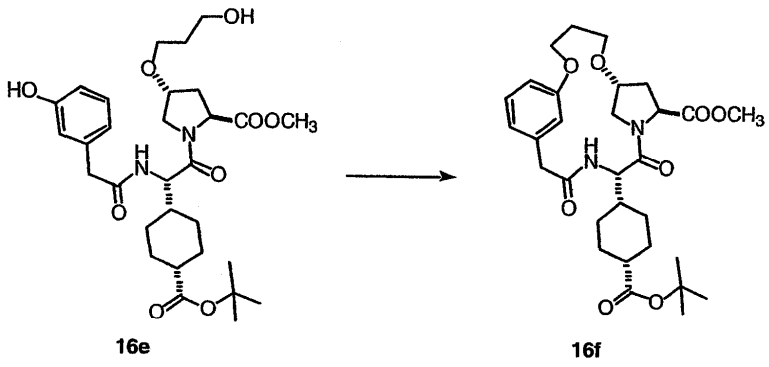
^{1}H NMR ($CHCl_3$, δ) 7.34-7.26 (m, 5 H), 7.12 (t, 1 H, *J*=7.5 Hz), 6.72-6.67 (m, 3 H), 4.76-4.64 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.51-4.42 (m, 1 H), 4.11-4.02 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.55-3.43 (m, 6 H), 2.54-2.42 (m, 1 H), 2.28-2.39 (m, 1 H), 2.1-1.9 (m, 3 H), 1.86-1.64 (4 H), 1.50-1.38 (m, 14 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ) 175.0, 172.4, 171.5, 171.1, 157.1, 138.5, 136.0, 130.1, 128.5, 127.9, 127.7, 121.0, 116.0, 114.8, 80.5, 77.6, 73.0, 66.9, 66.2, 58.2, 54.3, 52.5, 52.3, 43.4, 39.4, 39.9, 34.9, 30.0, 28.2, 26.8, 26.6, 26.0, 24.0; MS (FAB) 689 [$(M+Na)^+$, 35), 667 [$(M+H)^+$, 23), 633 (5), 294 (100), 204 (39), 156 (63).

단계 E:



실시예 14, 단계 J의 과정에 따라서, 16d로부터 목적 화합물 16e를 제조한다. 이를 추가의 정제없이 사용한다.

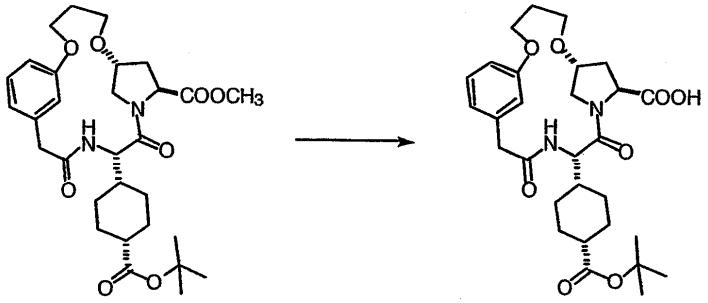
단계 F:



실시예 14, 단계 K의 과정에 따라서, 16e로부터 목적 화합물 16f를 20% 수율 로 제조한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ) 8.56 (d, 1 H, *J*= 7.2 Hz), 7.14 (t, 1 H, *J*=6 Hz), 6.86 (s, 1 H), 6.66 (d, 1 H, *J*=6 Hz), 6.73 (dd, 1 H, *J*=6.3, 15 Hz), 4.86-4.77 (m, 1 H), 4.40 (dd, 1 H, *J*=3.0, 2.7 Hz), 4.24-4.13 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 3.70-3.66 (m, 2 H), 3.66-3.32 (m, 3 H), 2.53 (dd, 1 H, *J*=5.7, 3.9 Hz), 2.45-2.42 (m, 1 H), 1.99-1.80 (m, 6 H), 1.60-1.57 (m, 4 H), 1.45-1.43 (m, 11 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ) 175.8, 173.3, 173.0, 171.7, 160.0, 138.0, 130.1, 122.7, 116.8, 113.3, 81.0, 78.6, 66.3, 65.2, 58.8, 55.1, 52.5, 42.6, 42.4, 38.9, 34.6, 30.0, 28.2, 28.0, 27.0, 26.9, 26.8, 26.2; MS (FAB) 559 (M^+, 33), 327 (33), 225 (100)

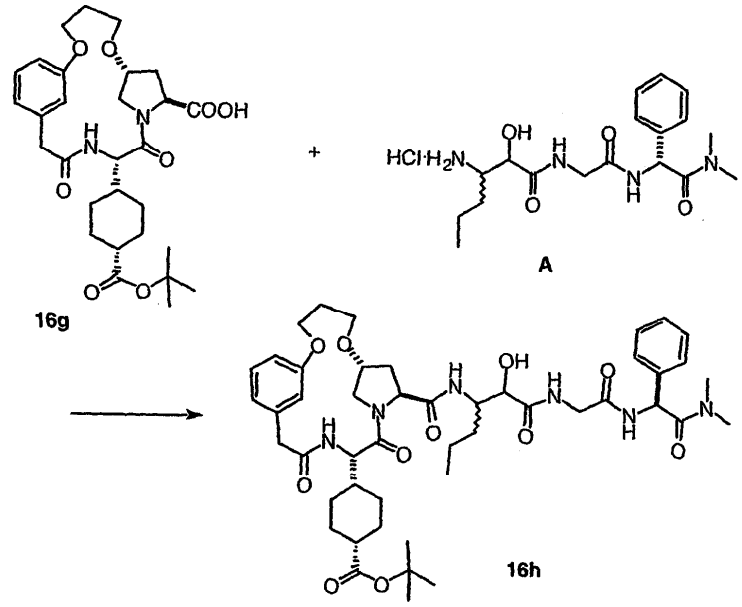
단계 G:



16f 16g

실시예 14, 단계 H의 과정에 따라서, 16f로부터 목적 화합물 16g를 제조한다. 이를 추가의 정제없이 사용한다.

단계 H:

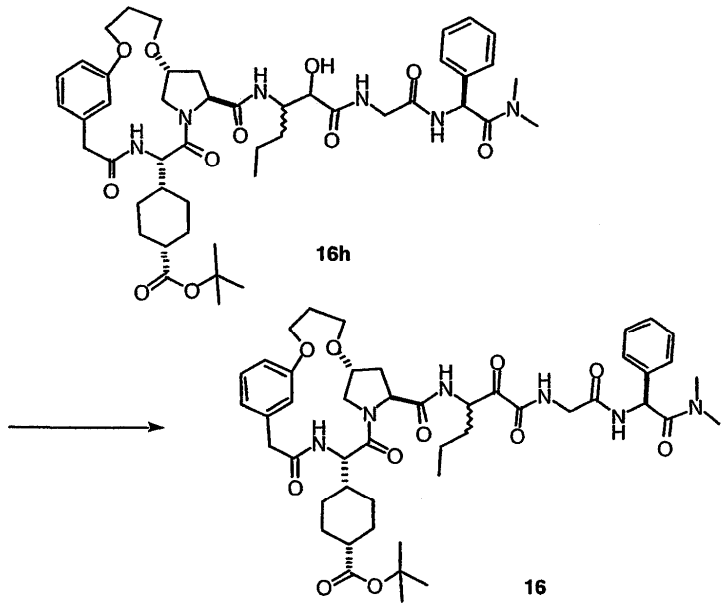


16g A

16h

실시예 14, 단계 L의 과정에 따라서, 16g 및 A로부터 목적 화합물 16h를 제조한다. 이를 추가의 정제없이 사용한다.

단계 I:



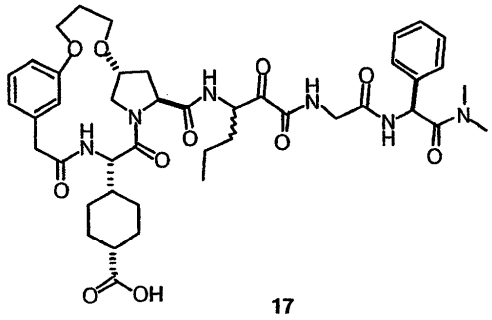
16h

16

실시예 14, 단계 N의 과정에 따라서, 16h로부터 목적 화합물 16을 무색 고체로서 40% 수율로 제조한다.

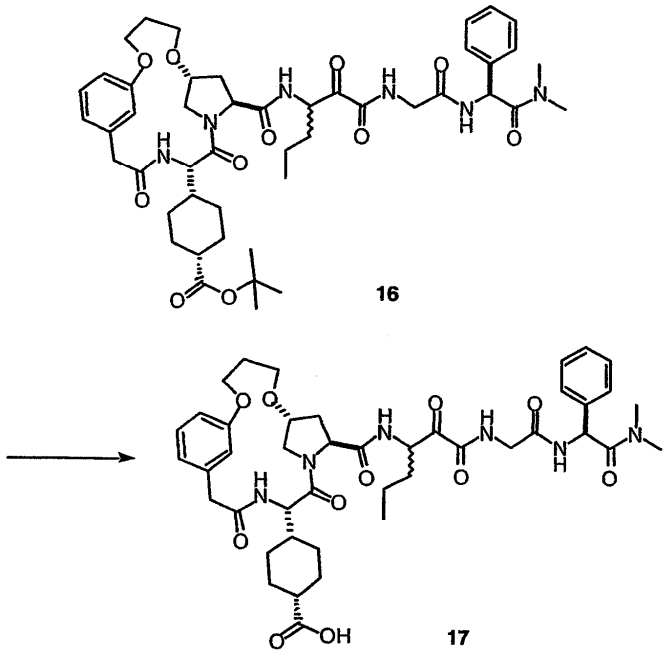
MS (전자 분무) 889 [(M+1)$^+$, 85), 637 (20), 530 (75), 265 (100); HRMS 계산치 $C_{47}H_{65}N_6O_{11}$: 889.4711; 실측치 889.4699.

실시예 17: 화합물 17의 제조



17

단계 A:

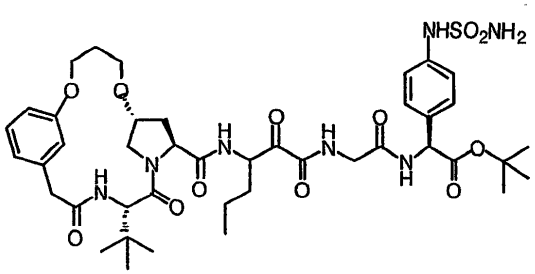


16 17

실시예 15, 단계 A의 과정에 따라서, 16으로부터 목적 화합물 17을 정량적으로 제조한다.

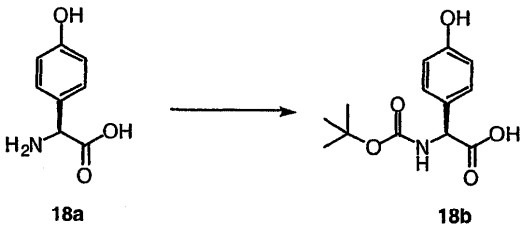
MS (FAB) 833 [(M+1)+, 100], 788 (10), 723 (5), 308 (100).

실시예 18: 식 18의 화합물의 제조



18

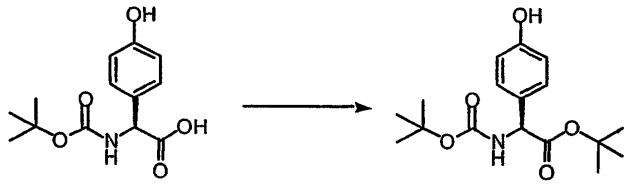
단계 A:



18a 18b

디옥산(100ml), 물(100ml) 및 포화 중탄산나트륨(100ml) 중의 18a의 찬(0°C) 슬러리에, 디옥산(100ml) 중의 3급-부톡시카보닐 무수물(7.2g, 33mmol)의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 6시간에 걸쳐 주위 온도로 서서히 가온시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 물로 희석시키고, 디에틸에테르(2 x 150ml)로 추출한다. 에테르 층을 경사 제거한다. 수성 층을 고체 시트르산으로 서서히 산성화시키고(pH 약 4) 에틸 아세테이트(3 x 150ml)로 추출한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 진공하에 농축시켜 18b(14.6g, 61% 수율)를 백색 포말로서 수득한다.

단계 B:

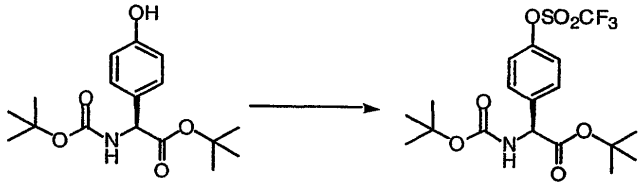


18b 18c

톨루엔(230ml) 중의 18b(14.6g, 54.68mmol)의 80℃ 용액에 DMF-디-3급-부틸 아세탈(53ml, 218.72mmol)을 2시간에 걸쳐 적가한다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 유지시킨다. 이어서, 주위 온도로 냉각시키 고, 농축시킨다. 잔사를 96/4 내지 90/10 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 목적 화합물 18c(7.53g, 43% 수율)를 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{17}H_{26}NO_5$: 324.1811 $(M+H)^+$. 실측치 : 324.1807.

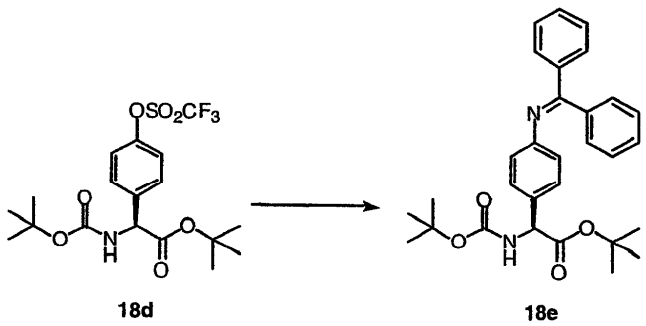
단계 C:



18c 18d

디클로로메탄(100ml) 중의 18c(7.5g, 23.33mmol)의 찬(0℃) 용액에 트리에틸아민(7.12ml, 51.08mmol)을 가한 다음, 트리플산 무수물(4.30ml, 25.54mmol)을 적가한다. 반응 혼합물을 4시간에 걸쳐 주위 온도로 서서히 가온시킨다. 이를 포화 중탄산염 용액으로 급냉시키고, 디클로로메탄으로 추출한다. 합한 유기 층을 포화 중탄산염 및 염수로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 농축시킨다. 갈색 잔사를 디클로로메탄을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 18d 7.74g(73% 수율)을 제공한다.

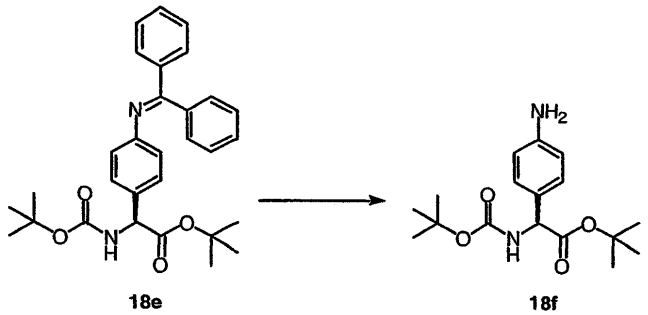
단계 D:



18d 18e

오븐 건조된 플라스크에, THF(75ml, 아르곤을 버블링시킴으로써 미리 탈산소화시킴), 팔라듐 아세테이트(74mg, 0.33mmol), R-(+)-BINAP(311mg, 0.495mmol), 및 탄산세슘(5.38g, 16.5mmol)을 아르곤 대기 하에 가한다. 이 혼합물에 18d(5.0g, 11mmol)을 가한 다음 디페닐케티민(2.77ml, 16.5mmol)을 가한다. 상기 플라스크를 아르곤으로 플러싱한 다음, 12시간(밤새) 환류 가열한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 에테르(500ml)로 희석시킨다. 유기 층을 포화 염화암모늄 용액(2 x 300ml)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4) 농축시킨다. 100/0 내지 90/10 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 목적 생성물 18e(3.58g)을 67% 수율로 수득한다.

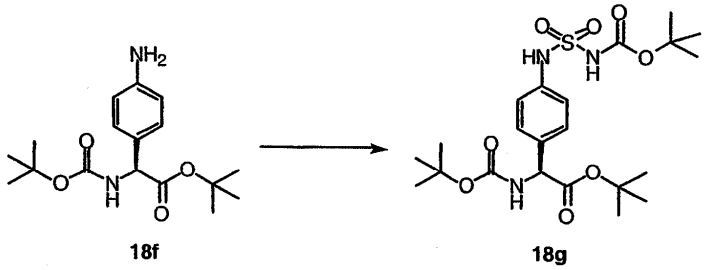
단계 E:



18e 18f

메탄올(62ml) 중의 18e(3.0g, 6.17mmol)의 용액에 나트륨 아세테이트(1.218g, 14.8mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(0.774g, 11.11mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석시키며, 0.1N NaOH 용액으로 세척한다. 유기 층을 건조시키며(Na_2SO_4) 농축시킨다. 95/5 내지 92/8 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 18f(1.31g)을 66% 수율로 수득한다.

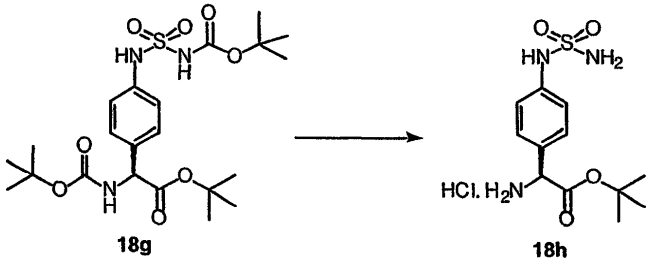
단계 F:



18f 18g

디클로로메탄(2ml)의 찬(-20°C) 용액에 클로로설포닐 이소시아네이트(0.16ml, 1.87mmol)를 가한다. 이에 디클로로메탄(2ml) 중의 3급-부탄올(0.18ml, 1.87mmol)을 가하고, 2.5시간에 걸쳐 0°C로 서서히 가온시킨다. 이때, 트리에틸아민(0.52ml, 3.73mmol)을 함유하는 디클로로메탄(6ml) 중의 18f(0.6g, 1.87mmol)의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 12시간(밤새)에 걸쳐 주위 온도로 가온시킨다. 포화 중탄산염 및 디클로로메탄을 부가하고, 유기 층을 분리시키며, 건조시킨 다음(Na_2SO_4) 농축시킨다. 95/5 내지 90/10 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 18g(0.59g)을 63% 수율로 수득한다.

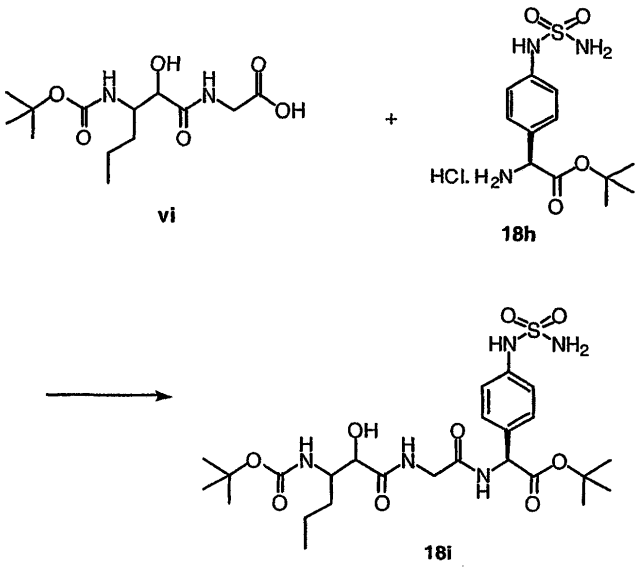
단계 G:



18g 18h

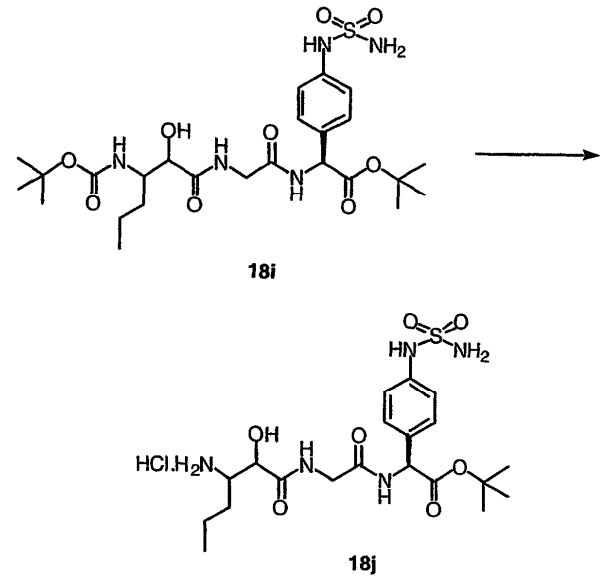
실시예 1, 단계 C에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 18h를 합성한다. 상기 물질은 그 자체로서 다음 단계에 수반된다.

단계 H:



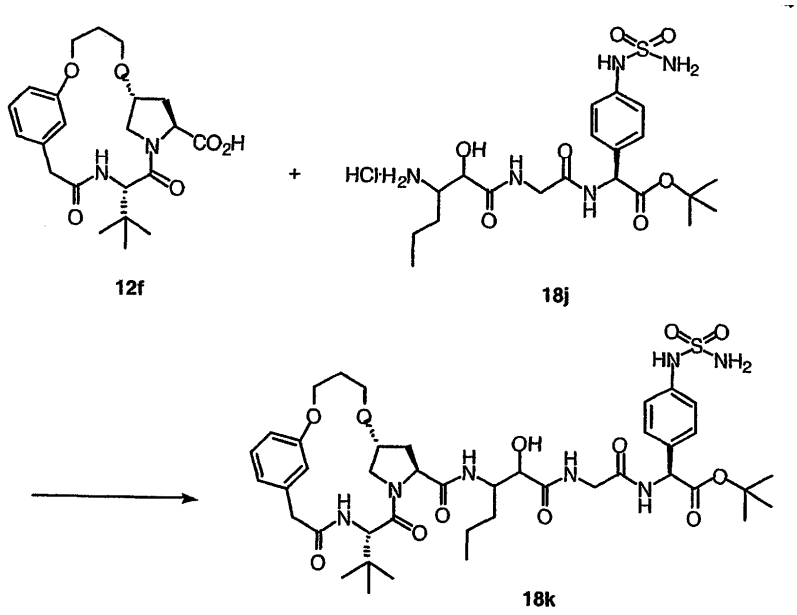
실시예 1, 단계 D에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 18i를 합성한다. 상기 조 물질을, 98/2 내지 90/10 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 18i를 34% 수율로 수득한다.

단계 I:



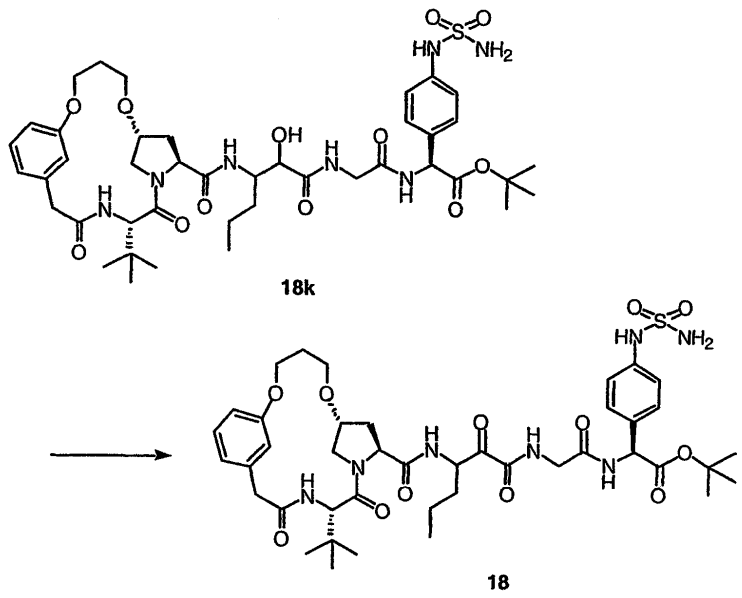
실시예 1, 단계 C에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 18j를 합성한다. 상기 물질은 그 자체로서 다음 단계에 수반된다.

단계 J:



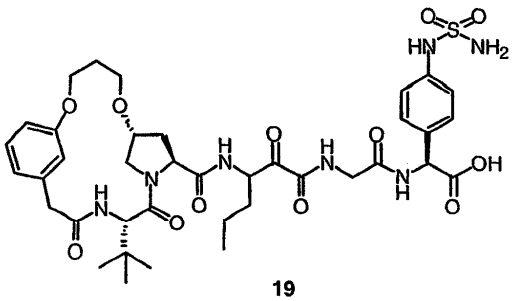
실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 18k를 합성한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

단계 K:



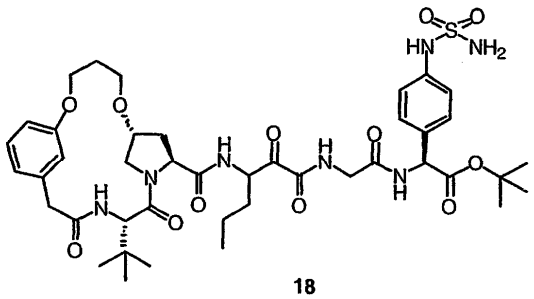
실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 18을 수득한다. 98/2 내지 92/8 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 11을 부분입체이성체의 혼합물로서 13% 수율(2단계)로 수득한다.

실시예 19: 식 19의 화합물의 제조

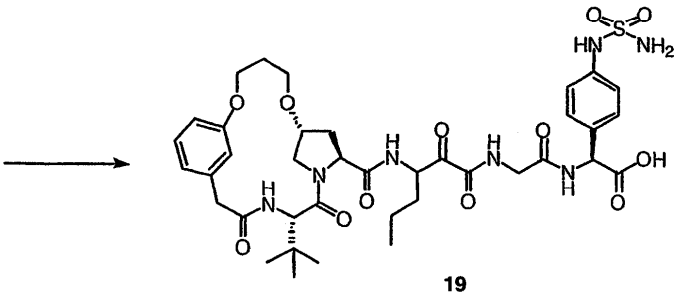


19

단계 A:



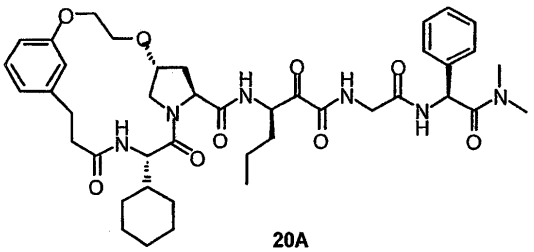
18



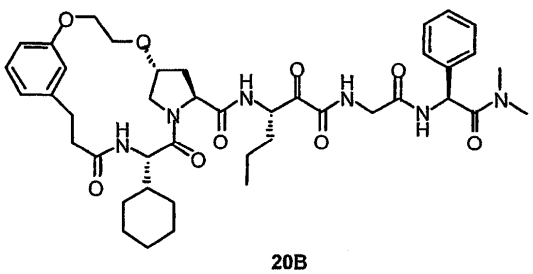
19

실시예 3, 단계 A에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 화합물 19를 정량적 수율로 합성한다.

실시예 20: 식 20A 및 20B의 화합물의 제조

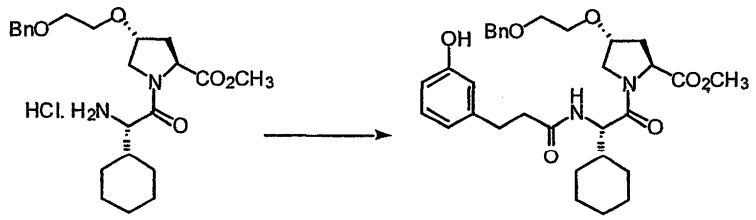


20A



20B

단계 A:

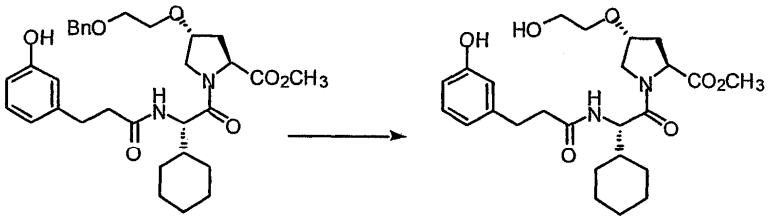


7e 20a

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 20a를 수득한다. 상기 물질을, 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 20a를 97% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{32}H_{43}N_2O_7$: 567.3070 $(M+H)^+$. 실측치 : 567.3073.

단계 B:

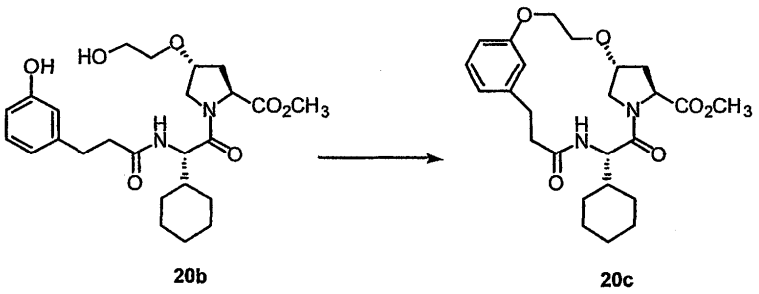


20a 20b

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 20b를 수득한다. 상기 물질을, 98/2 내지 96/4 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 20b를 81% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{37}N_2O_7$: 477.2601 $(M+H)^+$. 실측치 : 477.2606.

단계 C:

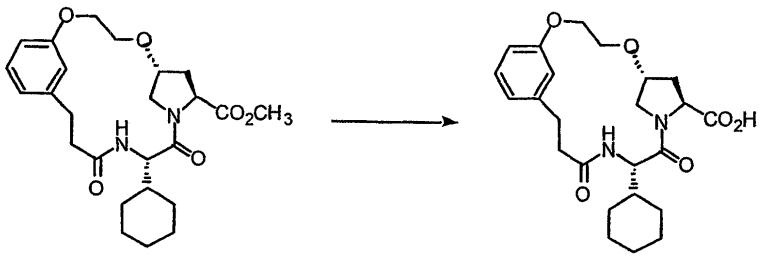


20b 20c

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 20c를 수득한다. 상기 물질을, 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 20c를 트리페닐포스핀 옥사이드와 함께 수득한다. 이 혼합물을 다음 단계에 취한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{35}N_2O_6$: 459.2495 $(M+H)^+$. 실측치 : 459.2490.

단계 D:



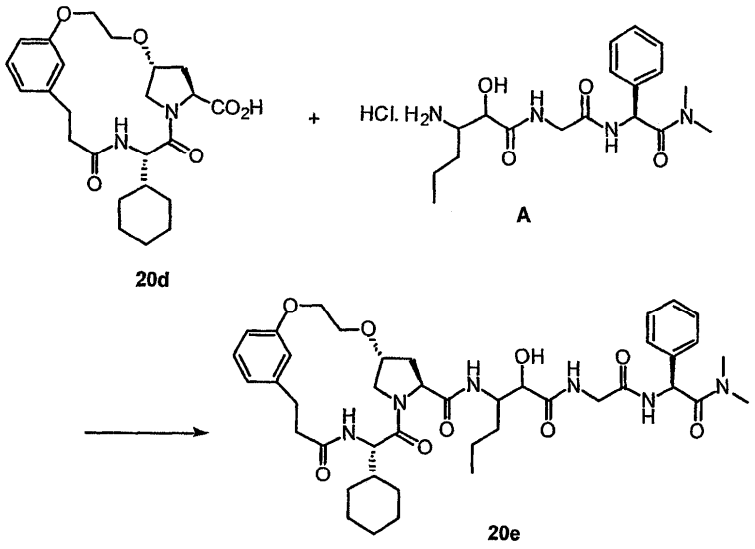
20c 20d

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 화합물 20d를 수득한다. 20d의 수율(2단계) = 23%.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) 0.84 (m, 2H), 1.10 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 6H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.32-2.49 (m, 3H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.94 (dt, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.99 (dd, 1H), 4.06-4.23 (m, 4H), 4.37 (t, 1H), 6.64-6.74 (m, 3H), 7.08 (app. t, 1H), 7.95 (d, 1H), 12.30 (br. s, 1H);

^{13}C NMR δ (DMSO-d_6) 25.25, 25.97, 28.30, 28.55, 30.61, 33.77, 36.04, 39.41, 52.52, 54.02, 57.22, 66.38, 68.03, 77.49, 114.75, 115.37, 121.14, 128.86, 142.66, 158.92, 169.87, 170.83, 172.99; HRMS (FAB) 계산치 $C_{24}H_{33}N_2O_6$: 445.2339 $(M+H)^+$. 실측치 : 445.2343.

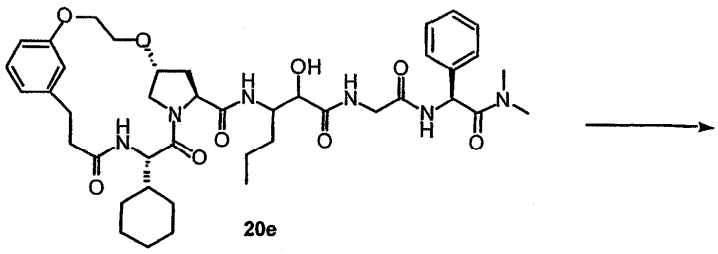
단계 E:



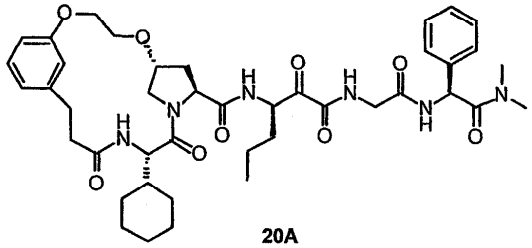
20d A 20e

실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 20e를 합성한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

단계 F:

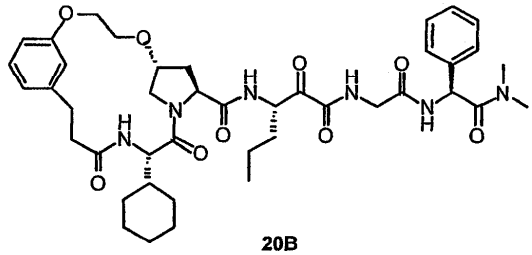


20e



20A

+



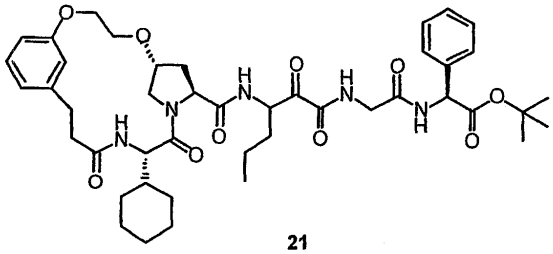
20B

실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 20A 및 20B를 수득한다. 상기 물질을, 100/0 내지 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 별개의 이성체 20A 및 20B, 및 몇몇 혼합물을 수득한다. 합한 수율 = 50%(2단계에 대함).

HRMS (FAB) 계산치 $C_{42}H_{57}N_6O_9$: 789.4187 $(M+H)^+$. 실측치 : 789.4179

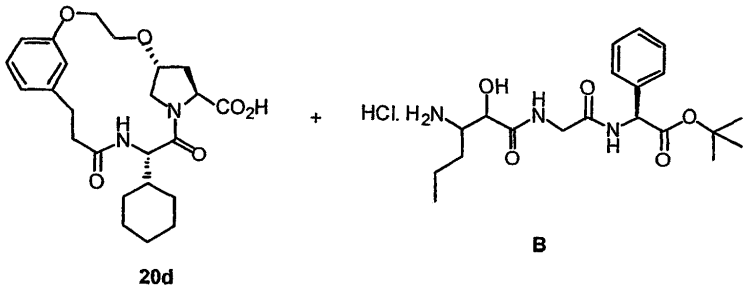
(20A) and 789.4187 (20B).

실시예 21: 식 21의 화합물의 제조:



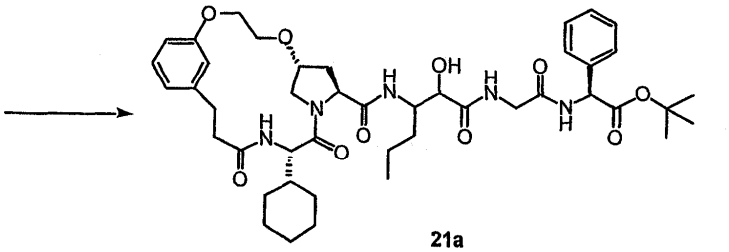
21

단계 A:



20d

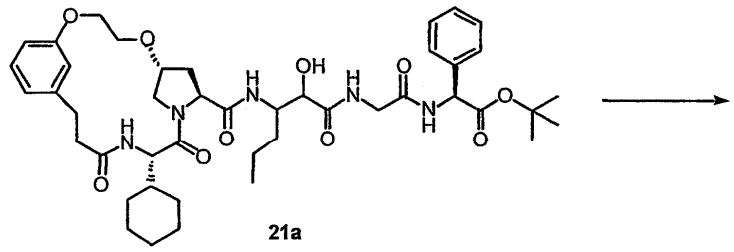
B



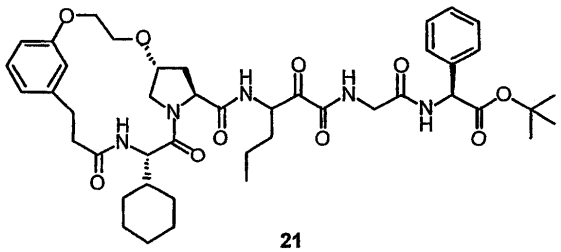
21a

실시예 2, 단계 A에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 21a를 합성한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

단계 B:



21a



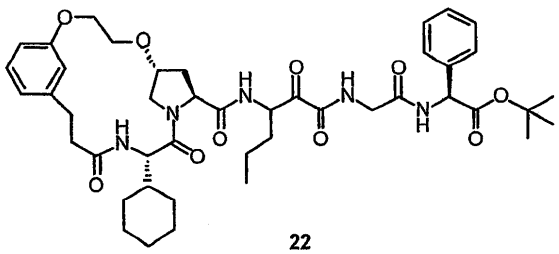
21

실시예 2, 단계 B에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 21을 수득한다. 상기 물질을, 100/0 내지 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 21을 38% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{44}H_{60}N_5O_{10}$: 818.4340 $(M+H)^+$. 실측치 :

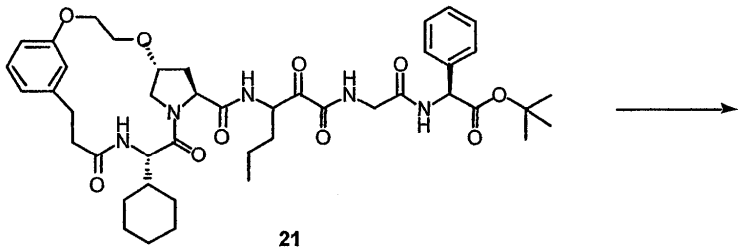
818.4329.

실시예 22: 식 22의 화합물의 제조:

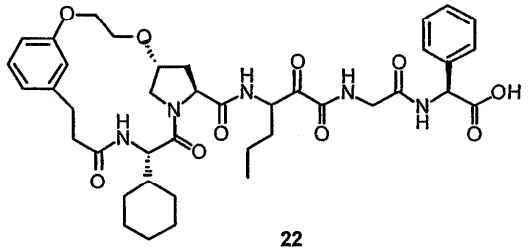


22

단계 A:



21



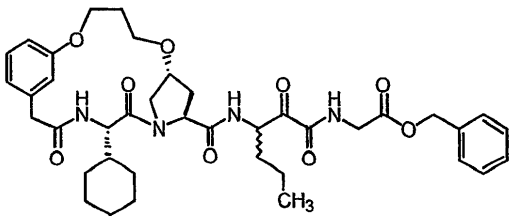
22

실시예 3, 단계 A에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 22를 정량적 수율로 합성한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{40}H_{52}N_5O_{10}$: 762.3714 $(M+H)^+$.

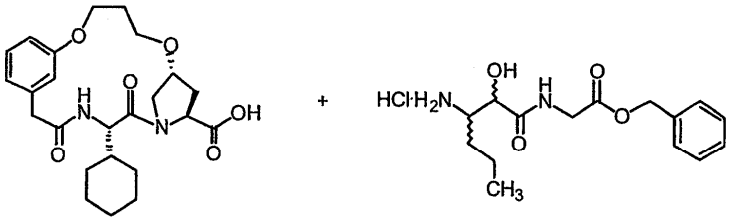
실측치: 762.3722.

실시예 23: 식 23의 화합물의 제조

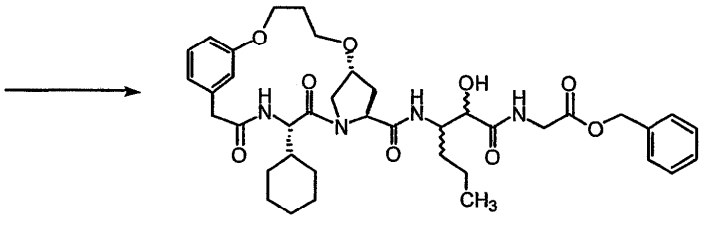


23

단계 A:



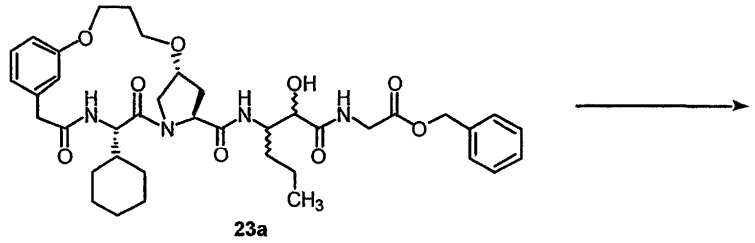
1l D



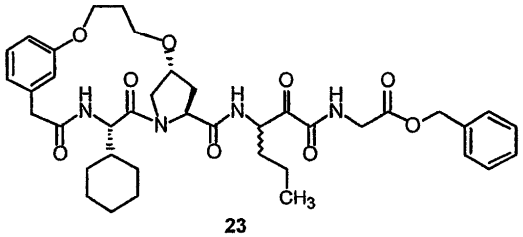
23a

실시예 1, 단계 J의 방법에 따라서, 1l 및 D로부터 목적 화합물 23a를 58% 수율로 제조한다.

단계 B:



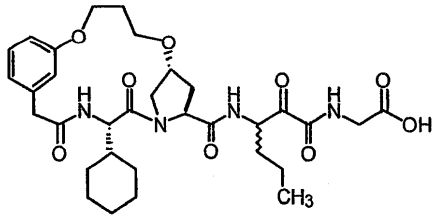
23a



23

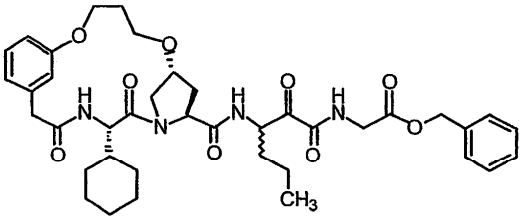
실시예 1, 단계 K의 방법에 따라서, 23a로부터 목적 화합물 23를 79% 수율로 제조한다.

실시예 24: 식 24의 화합물의 제조

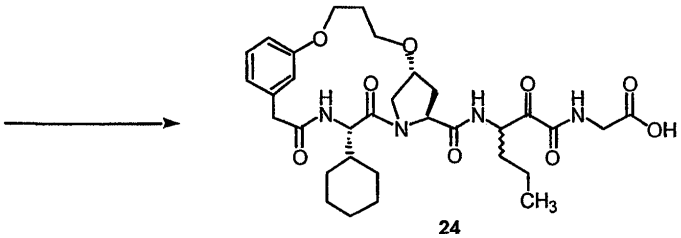


24

단계 A:



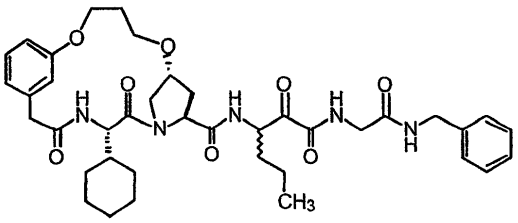
23



24

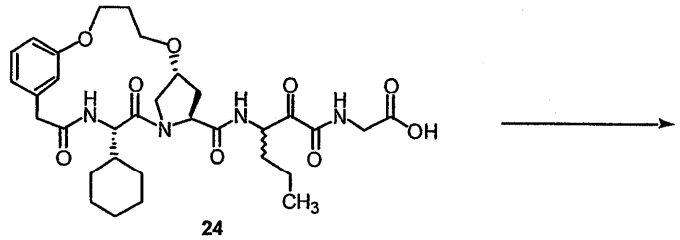
에탄올(30ml) 및 메탄올(15ml) 중의 벤질 에스테르 23(80mg, 0.11mmol)의 용액을 탄소상 팔라듐(50mg)의 존재하 수소 하에 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 진행을 TLC로 모니터한다. 셀라이트 패드를 통해 조심스럽게 여과시킨 후, 용매를 진공하에 제거하여 백색 고체(67mg, 정량적)를 수득한다.

실시예 25: 식 25의 화합물의 제조

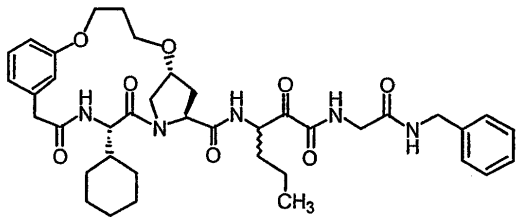


25

단계 A:



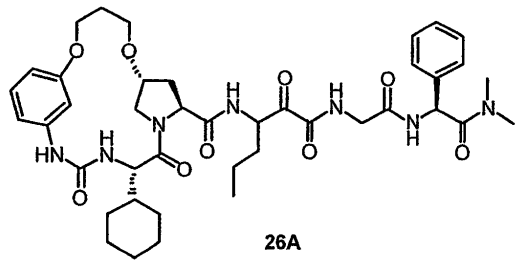
24



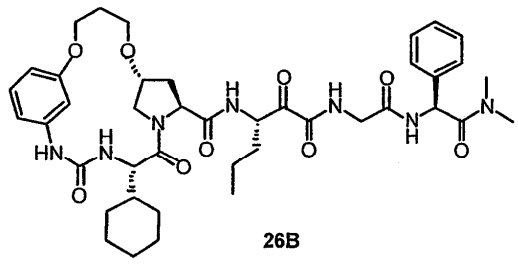
25

아민 A를 벤질 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1, 단계 J의 방법에 따라서, 24로부터 목적 화합물 25를 53% 수율로 제조한다.

실시예 26: 식 26A 및 26B의 화합물의 제조

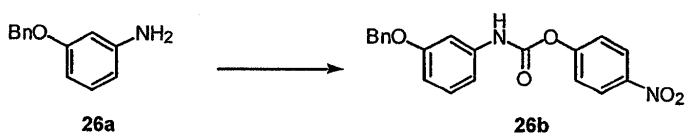


26A



26B

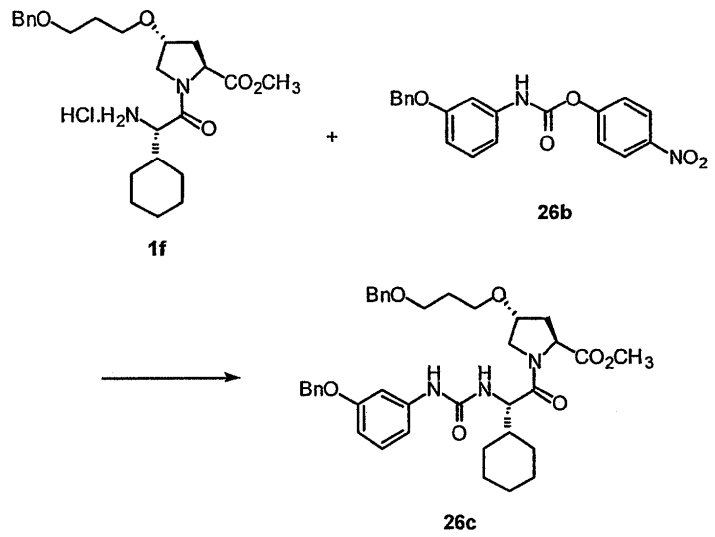
단계 A:



26a 26b

THF/MeCN(35/5ml) 중의 26a(4.0g, 20mmol)의 찬(0℃) 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(4.86g, 24mmol)을 가한 다음 피리딘(1.9ml, 24mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 4.5시간에 걸쳐 주위 온도로 가온시킨다. 26a가 소모될 때까지(기타 2개의 시약을 더 가할 필요가 있음) 반응을 모니터한다. 물을 가함으로써 상기 반응물을 급냉시키고, 유기물을 분리시키며, 염수로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 진공하에 증발시켜 생성물 26b를 수득한다. 이 물질은 추가의 분석에 충분할 정도로 순수하다.

단계 B:

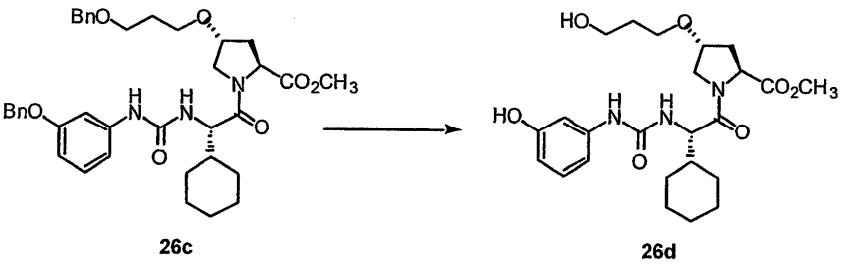


0℃에서 디클로로메탄/DMF(25/5ml) 중의 1f(2.3g, 5.1mmol)의 용액에 26b(2.24g, 6.1mmol)을 가한 다음, 트리에틸아민(0.86ml, 6.1mmol)을 가한다. 이미다졸 수개 결정을 가하고, 반응 혼합물을 -8℃에서 16시간 동안 저장한다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 및 10% 시트르산 수용액으로 세척하며, 건조시킨 다음(Na_2SO_4) 진공하에 증발시킨다. 조 물질을 100/0 내지 70/30 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 26c(1.2g, 38% 수율)를 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{38}H_{48}N_3O_7$: 658.3492 $(M+H)^+$. 실측치 :

658.3483.

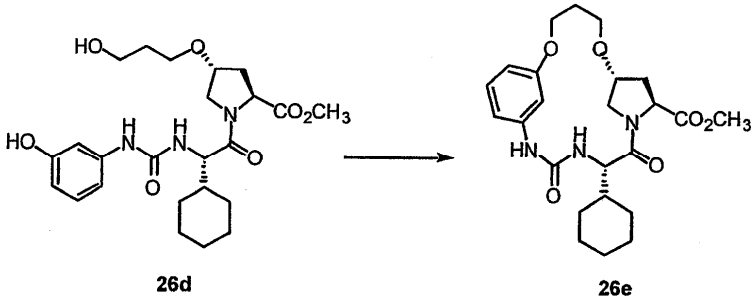
단계 C:



실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 26d를 수득한다. 상기 조 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{24}H_{36}N_3O_7$: 478.2553 $(M+H)^+$. 실측치: 478.2547.

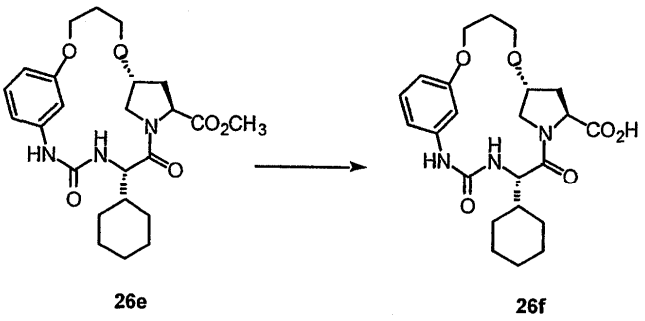
단계 D:



26d 26e

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 26e를 수득한다. 이 물질을, 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 26e를 트리페닐포스핀 옥사이드와 함께 수득한다. 이 혼합물을 다음 단계에 취한다.

단계 E:

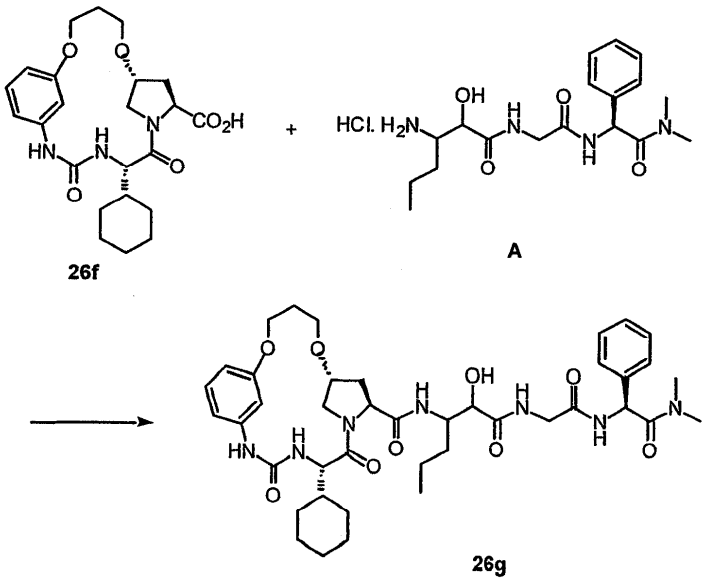


26e 26f

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 26f를 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{32}N_3O_6$: 446.2291 $(M+H)^+$. 실측치 : 446.2290.

단계 F:

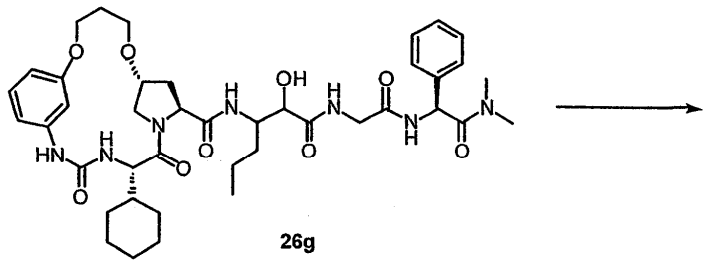


26f A 26g

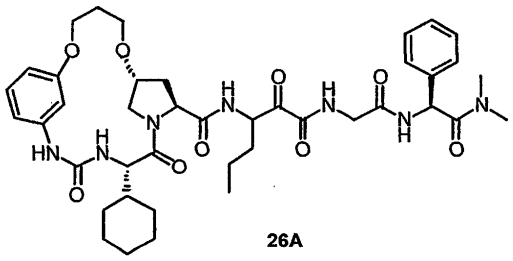
실시예 1, 단계 J에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 26g를 수득한다. 상기 조 물질을, 98/2 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피 함으로써 정제하여 26g를 31% 수율(3단계)로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{41}H_{58}N_7O_9$: 792.4296 $(M+H)^+$. 실측치:
792.4284.

단계 G:

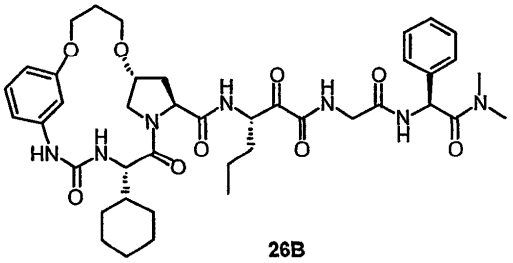


26g



26A

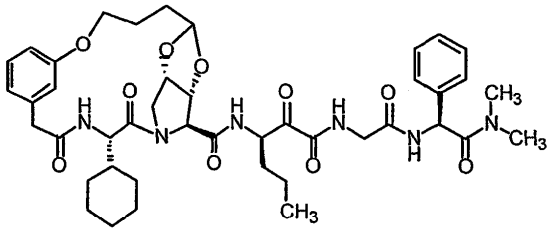
+



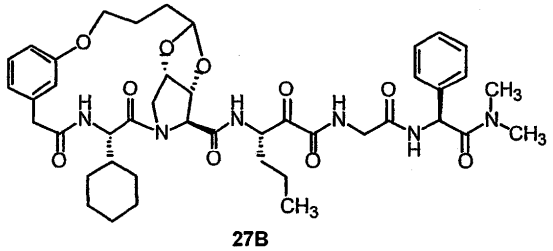
26B

실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 26A 및 26B를 수득한다. 상기 물질을, 99/1 내지 95/5 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 26A(혼합물로서) 및 26B(순수한 더 낮은 R_f 이성 체)를 수득한다. 합한 수율 = 25%.

실시예 27: 화합물 27의 제조:

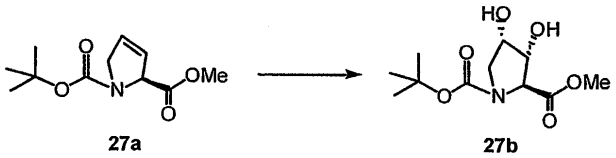


27A



27B

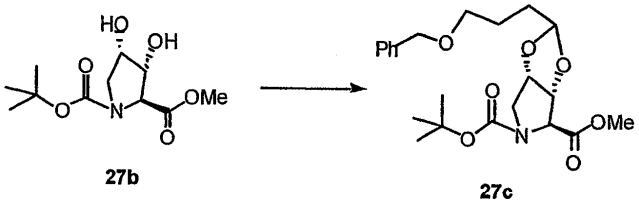
단계 A:



27a 27b

실온에서 아세톤(10ml) 및 물(15ml) 중의 Boc-3,4-디데하이드로프롤린-OMe(27a, 5.30g, 23.4mmol), N-메틸모르폴린-N-옥사이드(4.75g, 35.1mmol)의 혼합물에 3급-부탄올 중의 사산화오스뮴 용액(2.5% w/w, 3.5ml, 0.344mmol)을 가한다. 상기 혼합물이 거의 균질해질 때까지 상기 혼탁한 용액에 THF를 가한다. 실온에서 밤새 교반시킨 후, 포화 나트륨 티오설페이트 수용액(30ml)을 가하고, 10분 후, EtOAc(300ml) 및 염수(80ml)을 가한다. 층을 분리시킨 후, 수용액을 EtOAc(2 x 100ml)로 추출한다. 유기 용액을 합하고, 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 암색 액체를 수득한다. 섬광 크로마토그래피(4 내지 8% MeOH/CH_2Cl_2)하여 27b(4.73g, 18.1mmol, 77%)를 오일로서 수득한다.

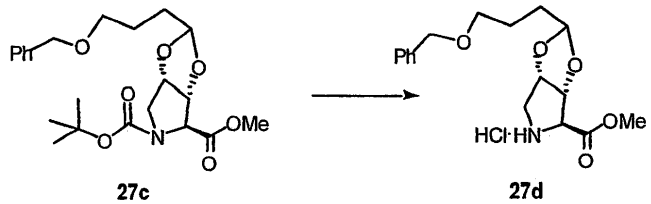
단계 B:



27b 27c

0°C에서 무수 CH_2Cl_2 (60ml) 중의 디올 27b(1.6g, 6.12mmol), 황산마그네슘(4.0g, 33.2mmol) 및 3-벤질옥시프로피온알데히드(2.32g, 13.0mmol)의 현탁액에 p-톨루엔설폰산(150mg, 1.01mmol)을 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 격렬하게 교반시키고, 빙욕과 함께 실온으로 밤새(18시간) 가온시킨다. 포화 중탄산나트륨 용액(60ml), 물(30ml) 및 CH_2Cl_2 (100ml)을 가하고, 층을 분리시킨다. 수용액을 CH_2Cl_2 (2 x 100ml)로 추출하고, 합한 유기 용액을 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 무색 오일을 수득한다. 섬광 크로마토그래피(5 내지 15% EtOAc/CH_2Cl_2)하여 27c(2.35g, 5.57mmol, 91%)을 오일로서 수득한다.

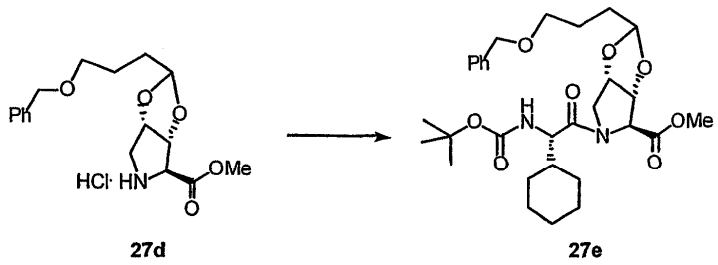
단계 C:



27c 27d

실시예 1, 단계 C의 방법에 따라서, 27c로부터 목적 화합물 27d를 제조한다. 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

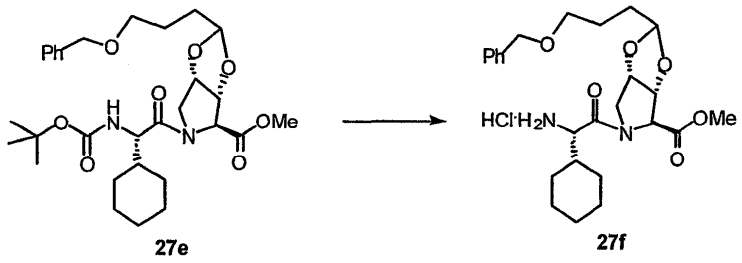
단계 D:



27d 27e

실시예 1, 단계 D의 방법에 따라서, 27d로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(8 내지 20% EtOAc/CH_2Cl_2)하여 27e를 수득한다.

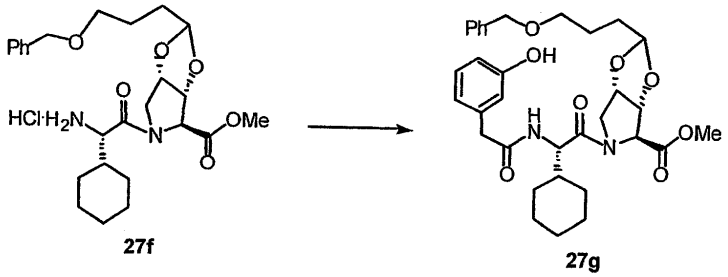
단계 E:



27e 27f

실시예 1, 단계 E의 방법에 따라서, 27e로부터 목적 화합물 27f를 제조한다. 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 F:

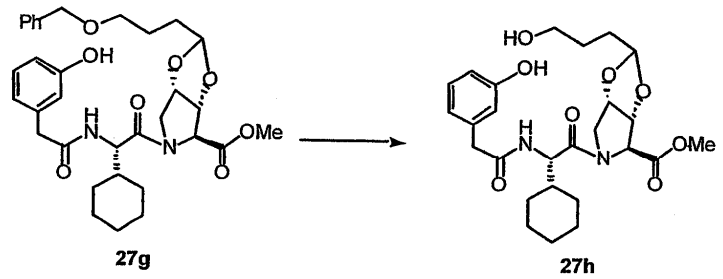


27f 27g

실시예 1, 단계 F의 방법에 따라서, 27f로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(8 내지 20% EtOAc/CH_2Cl_2)하여 27g(36%, 4단계)를 수득한다.

HRMS *m/z* 595.3014 [계산치 $C_{33}H_{42}N_2O_8$, 595.3019].

단계 G:

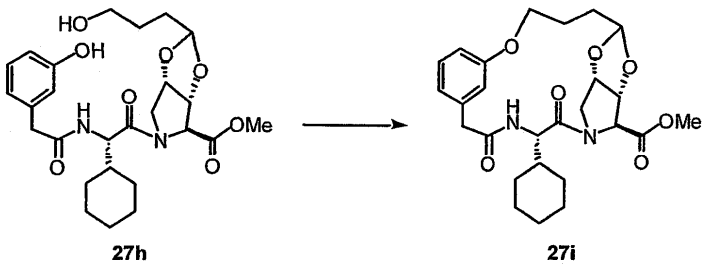


27g 27h

실시예 1, 단계 G의 방법에 따라서, 27g로부터 목적 화합물을 정량적으로 제조한다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 27h를 백색 고체로서 수득한다.

HRMS *m/z* 595.2553 [계산치 $C_{26}H_{36}N_2O_8$, 595.2550].

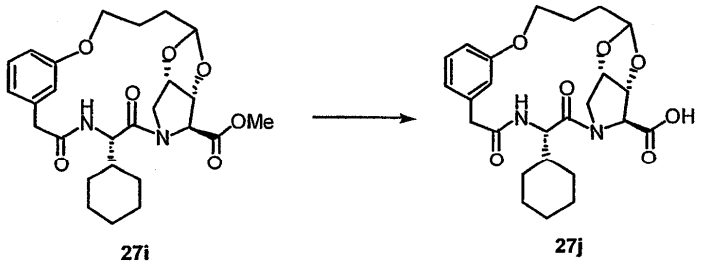
단계 H:



27h 27i

실시예 1, 단계 H의 방법에 따라서, 27h로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 27i을 트리페닐포스핀 옥사이드(이는 가수분해된다)와의 혼합물로서 수득한다.

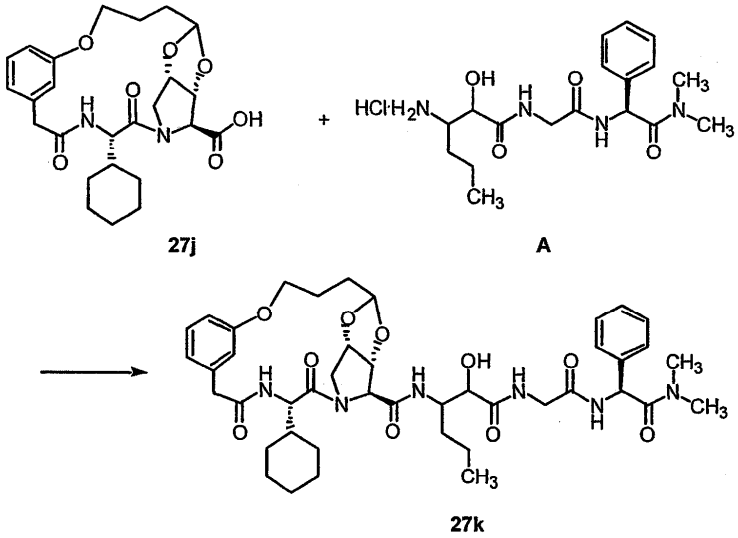
단계 I:



27i 27j

실시예 1, 단계 I의 방법에 따라서, 27i로부터 목적 화합물(72%, 2단계)을 제조한다.

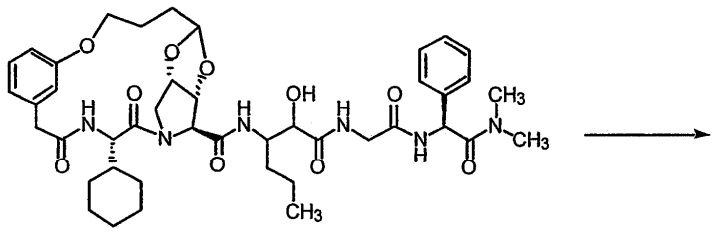
단계 J:



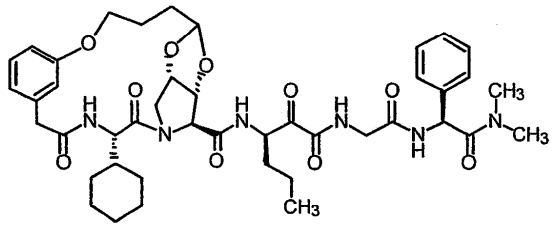
27j A 27k

실시예 1, 단계 J의 방법에 따라서, 27j로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 6% MeOH/CH_2Cl_2)하여 27k(69%)을 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다.

단계 K:

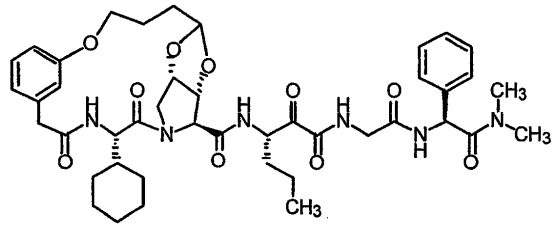


27k



27A

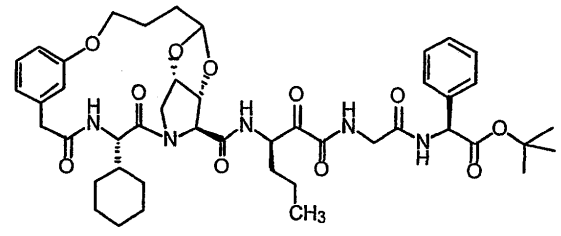
+



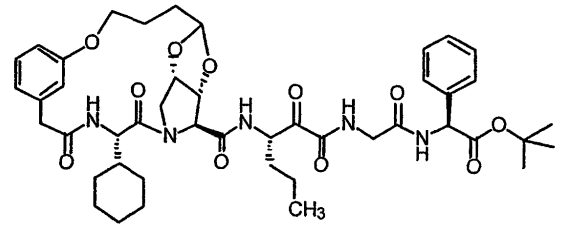
27B

실시예 1, 단계 K의 방법에 따라서, 27k로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 순수한 27A 및 27B를 수득한다.

실시예 28: 화합물 28의 제조:

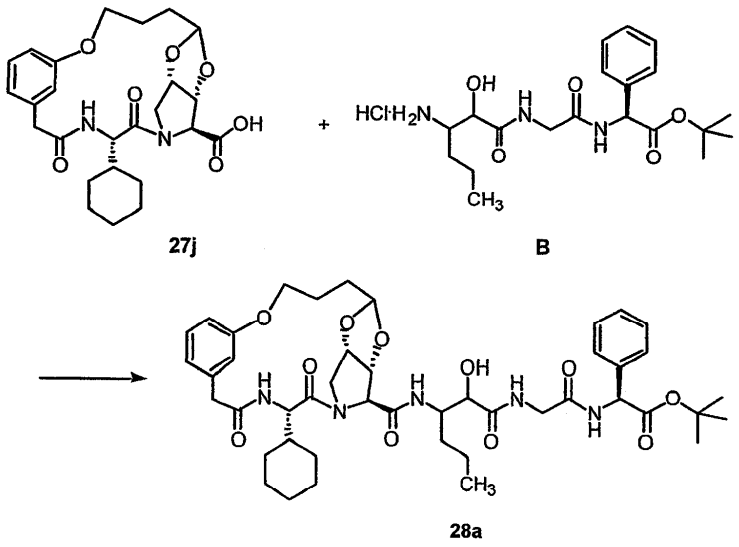


28A



28B

단계 A:

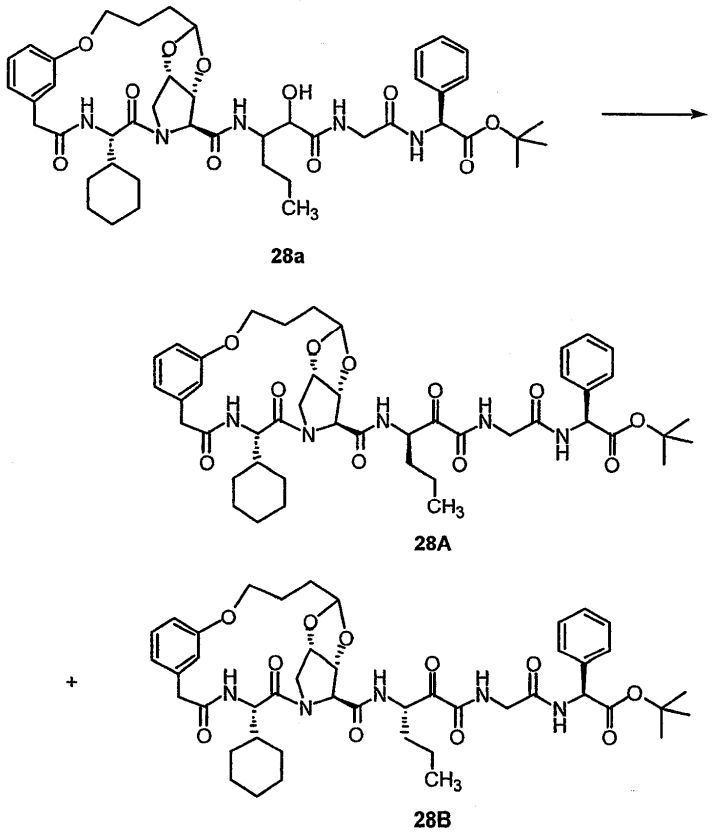


27j B

28a

실시예 2, 단계 A의 방법에 따라서, 27j로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 6% MeOH/CH_2Cl_2)하여 28a(50%)을 분리 불가능한 부분입체 이성체의 혼합물로서 수득한다.

단계 B:



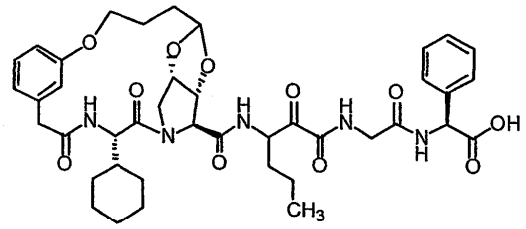
28a

28A

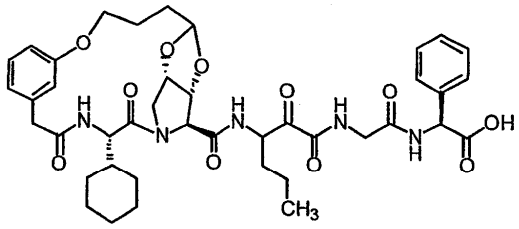
28B

실시예 2, 단계 B의 방법에 따라서, 28a로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 28A 및 28B를 수득한다.

실시예 29: 화합물 29의 제조:

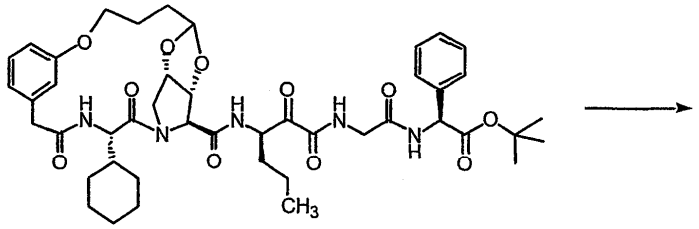


29A

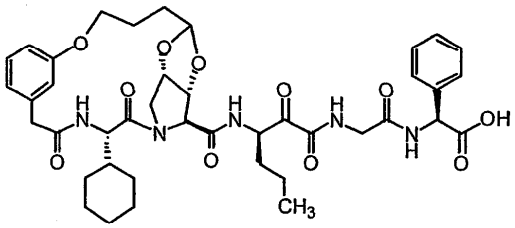


29B

단계 A:



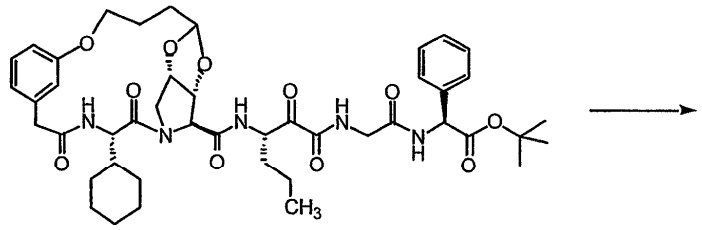
28A



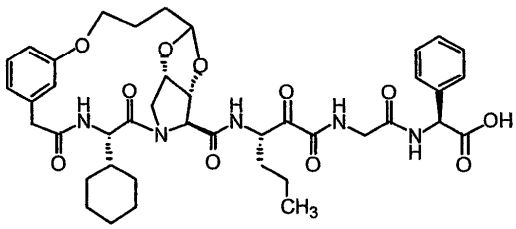
29A

실시예 3, 단계 A의 방법에 따라서, 28A로부터 목적 화합물 29A을 제조한다.

단계 B:



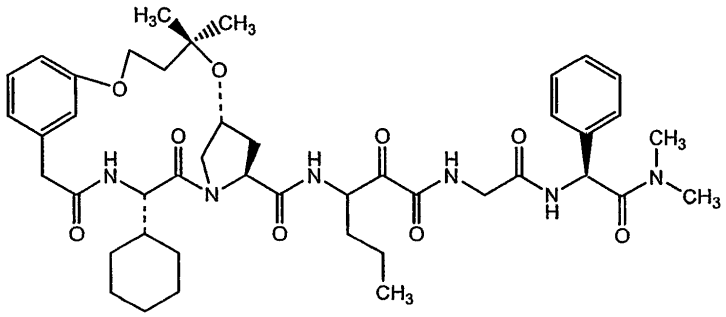
28B



29B

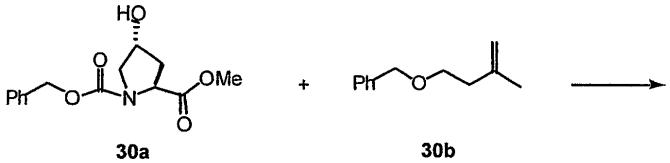
실시예 3, 단계 A의 방법에 따라서, 28B로부터 목적 화합물 29B을 제조한다.

실시예 30: 화합물 30의 제조:

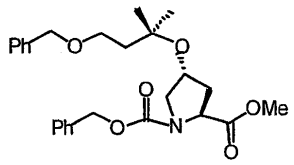


30

단계 A:



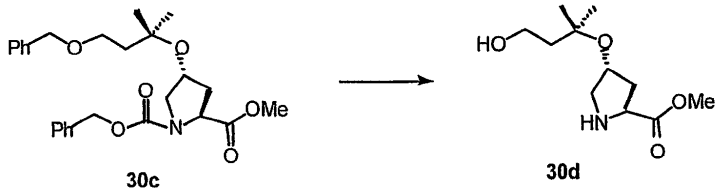
30a 30b



30c

0°C에서 무수 CH_2Cl_2 (80ml) 중의 Cbz-HYP-OMe(30a)(3.0g, 10.7mmol) 및 4-벤질옥시-2-메틸-1-부텐 30b(5.30g, 30.0mmol)의 용액에 트리플루오로보론 디에틸 에테레이트(0.25ml, 1.97mmol)을 가한다. 이로써 생성된 혼합물을 실온에서 밤새(18시간) 교반시킨다. 포화 중탄산나트륨 용액(30ml), 염수(50ml) 및 EtOAc(300ml)을 가하고, 층을 분리시킨다. 수용액을 EtOAc(2 x 100ml)로 추출하고, 합한 유기 용액을 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득한다. 섬광 크로마토그래피(5 내지 20% EtOAc/CH_2Cl_2)하여 30c(2.00g, 4.39mmol, 41%)을 오일로서 수득한다.

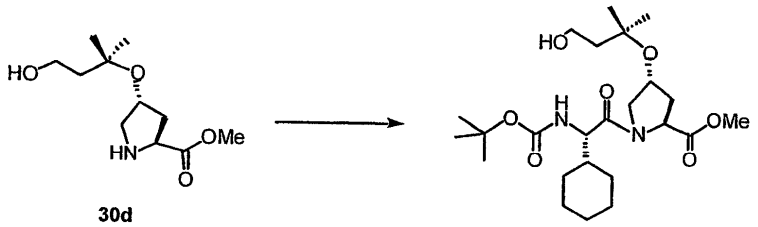
단계 B:



30c 30d

실시예 1, 단계 G의 과정에 따라서, 30c로부터 목적 화합물 30d를 정량적으로 제조한다.

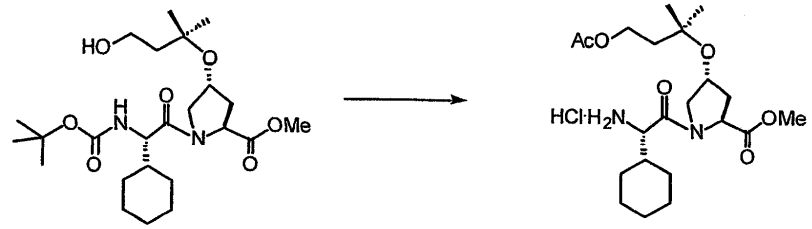
단계 C:



30d 30e

실시예 1, 단계 D의 과정에 따라서, 30d 및 Boc-사이클로헥실글리신-OH로부터 목적 화합물 30e를 제조한다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 30e(61%)를 수득한다.

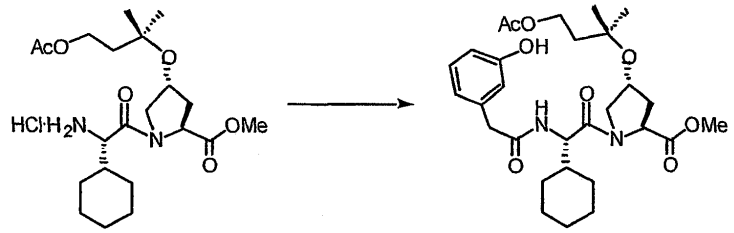
단계 D:



30e 30f

디옥산 및 EtOAc(1:1) 중의 30e 및 2N HCl의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 이를 진공하에 농축시킨다. 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

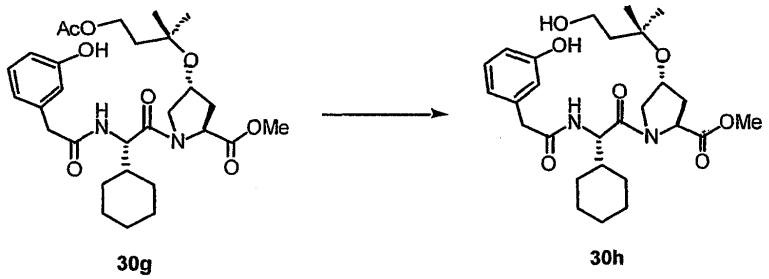
단계 E:



30f 30g

실시예 1, 단계 F의 과정에 따라서, 30f로부터 목적 화합물 30g을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 30g(48%, 2단계)를 수득한다.

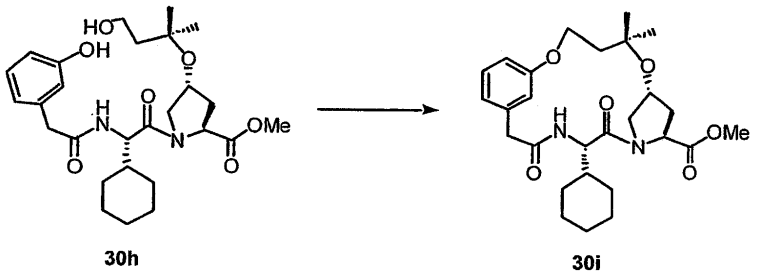
단계 F:



30g 30h

무수 메탄올(80ml) 중의 30g(700mg, 1.28mmol) 및 탄산칼륨(530mg, 3.84mmol)의 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반시킨다. 반응 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 3시간 후, 이를 진공하에 농축시킨 다음, EtOAc(200ml) 및 물(100ml)을 가하고, 층을 분리시킨다. 수용액을 EtOAc(2 x 100ml)로 추출한다. 유기 용액을 합하고, 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 상기 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

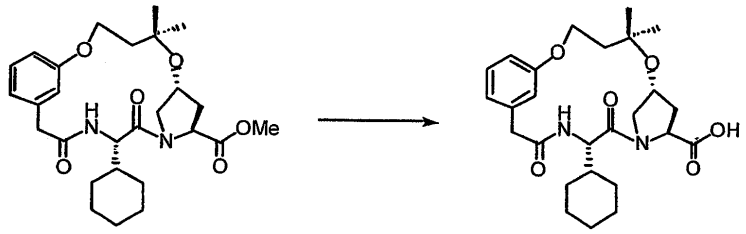
단계 G:



30h 30i

실시예 1, 단계 H의 과정에 따라서, 30h로부터 목적 화합물 30i를 제조한다.

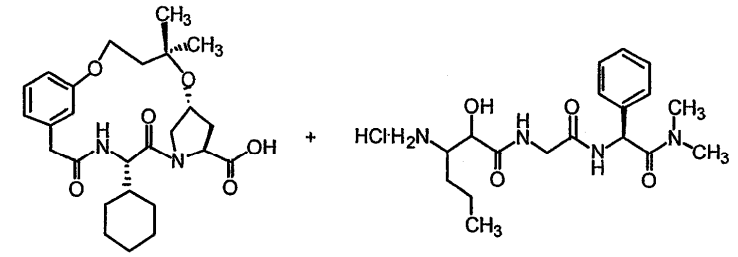
단계 H:



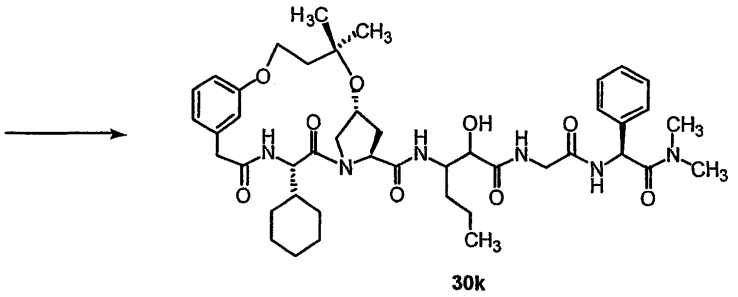
30i 30j

실시예 1, 단계 I의 과정에 따라서, 30i로부터 목적 화합물 30j(23%, 3단계)를 제조한다.

단계 I:



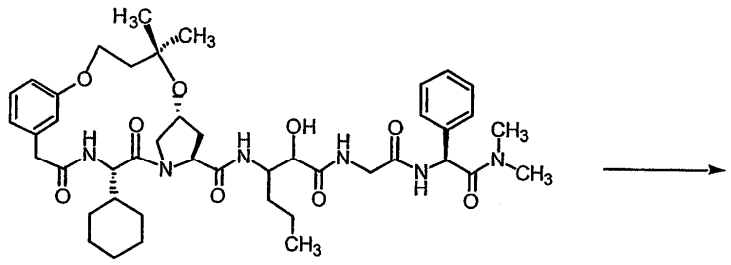
30j A



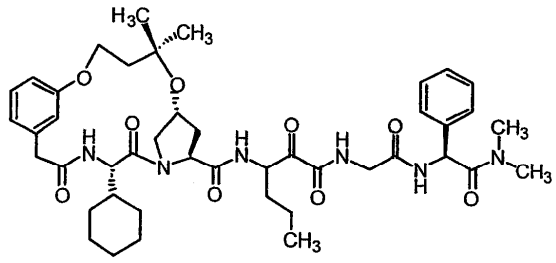
30k

실시예 1, 단계 J의 과정에 따라서, 30j로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 6% MeOH/CH_2Cl_2)하여 30k(58%)를 수득한다.

단계 J:



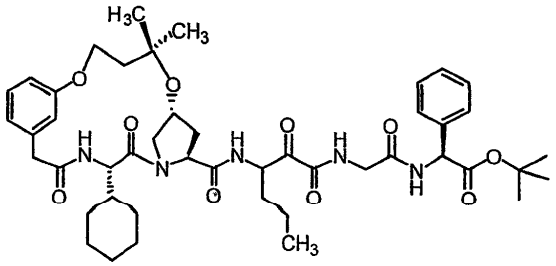
30k



30

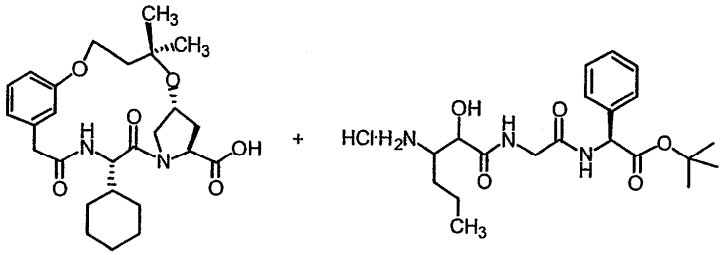
실시예 1, 단계 K의 방법에 따라서, 30k로부터 목적 화합물 30을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 5% MeOH/ CH_2Cl_2)하여 30을 분리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다.

실시예 31: 화합물 31의 제조:

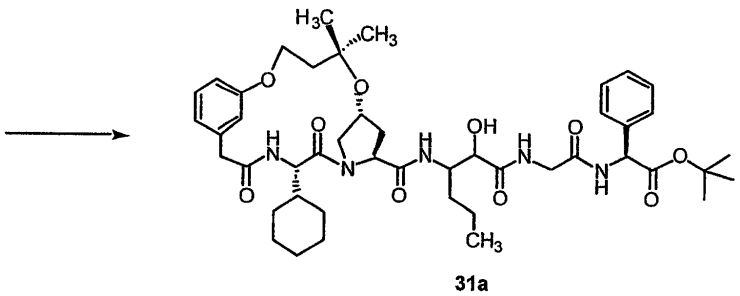


31

단계 A:



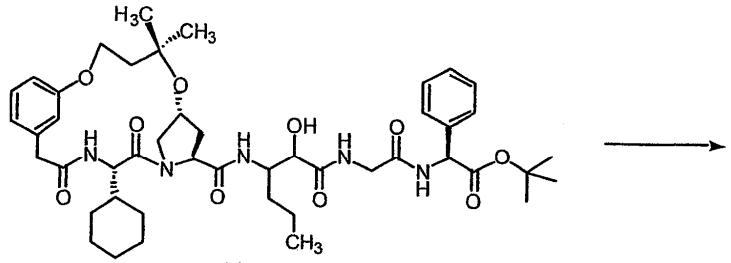
30j B



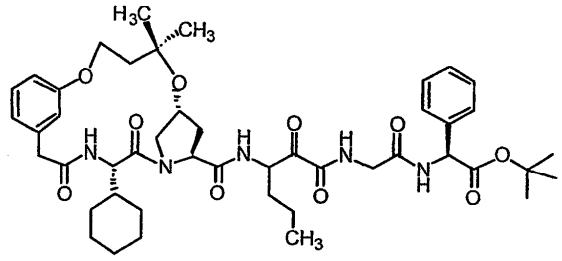
31a

실시예 1, 단계 J의 과정에 따라서, 30j 및 B로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 31a(73%)를 수득한다.

단계 B:



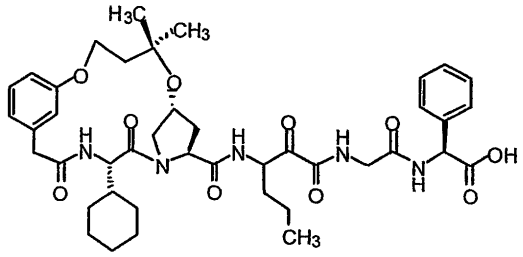
31a



31

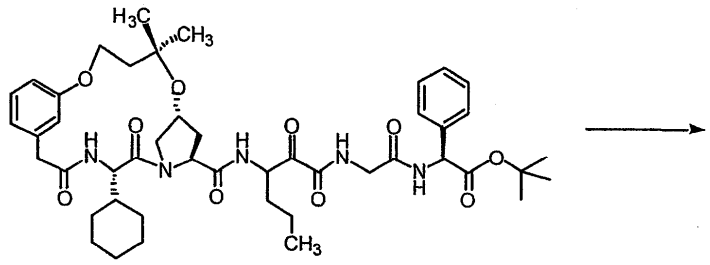
실시예 1, 단계 K의 방법에 따라서, 31a로부터 목적 화합물을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 31을 분리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다.

실시예 32: 화합물 32의 제조:

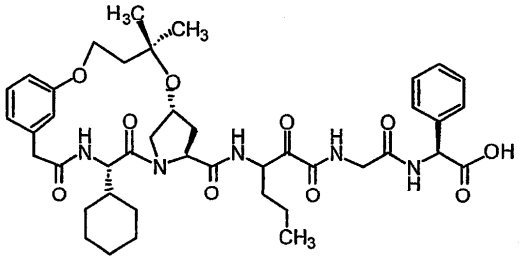


32

단계 A:



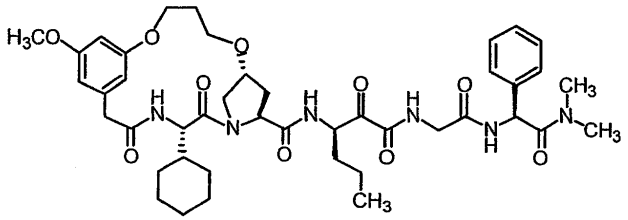
31



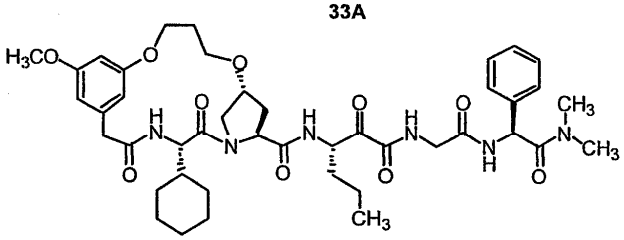
32

실시예 3, 단계 A의 과정에 따라서, 31로부터 목적 화합물 32를 제조한다.

실시예 33: 화합물 33의 제조:

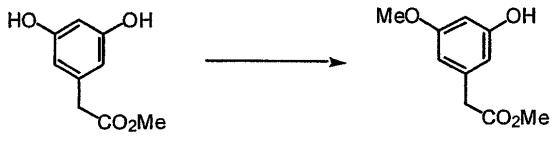


33A



33B

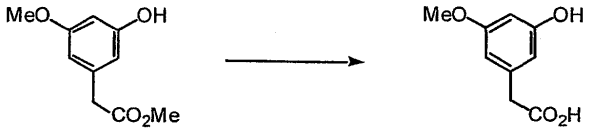
단계 A:



33a 33b

DMF(30ml) 중의 메틸 3,5-디하이드록시페닐아세테이트(33a)(5.0g, 27.4mmol), 메틸 요오다이드(4.6g, 32.9mmol), 탄산칼륨(5.69g, 41.2mmol)의 현탁액을 55℃로 가열하고, 밤새 교반시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨 수용액(100ml) 및 EtOAc(200ml)을 가하고, 층을 분리시킨다. 수용액을 EtOAc(2 x 100ml)로 추출하고, 합한 유기 용액을 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(5 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 33b(1.11g, 29%)을 백색 액체로서 수득한다.

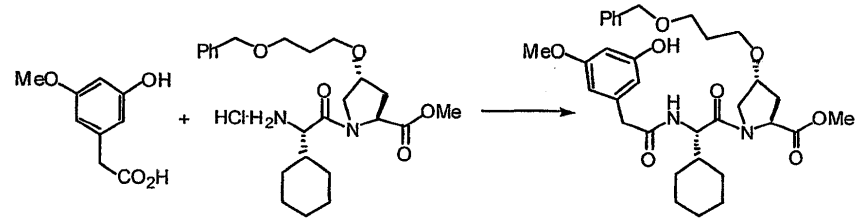
단계 B:



33b 33c

수산화리튬 수용액(10ml H_2O 중의 0.342g)을 실온에서 THF(10ml) 및 메탄올(10ml) 중의 메틸 에스테르 33b의 용액에 가한다. 이 반응의 진행을 TLC로 모니터한다. 4시간 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, EtOAc(150ml) 및 물(30ml)을 가하고, 수용액을 산성화하여 pH 1로 하며, 고형 염화나트륨으로 포화 시킨다. 층을 분리한 후, 수성층을 EtOAc(2 x 150ml)로 추출한다. 유기 용액을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 33c(1.6g)를 수득한다.

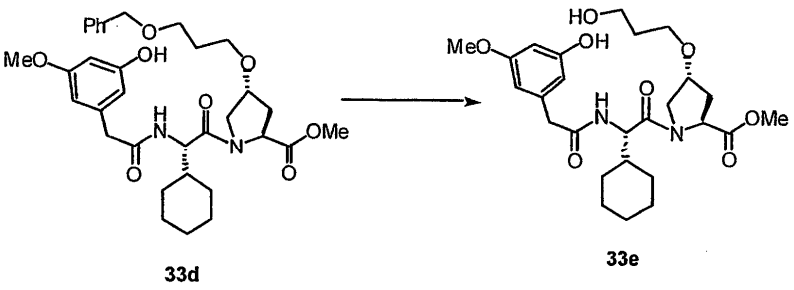
단계 C:



33c 1f 33d

실시예 1, 단계 F의 과정에 따라서, 33c 및 1f로부터 목적 화합물 33d을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 33d(90%)를 수득한다.

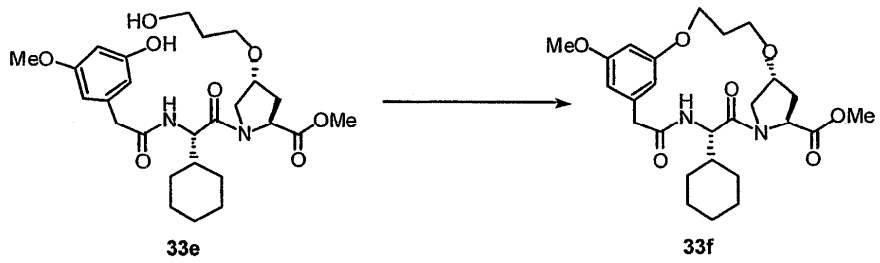
단계 D:



33d 33e

실시예 1, 단계 G의 과정에 따라서, 33d로부터 목적 화합물 33e을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 33e(56%)를 수득한다.

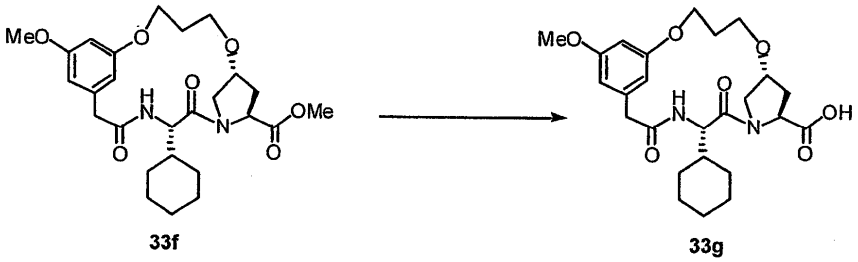
단계 E:



33e 33f

실시예 1, 단계 H의 과정에 따라서, 33e로부터 목적 화합물 33f을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH/CH_2Cl_2)하여 33e를 트리페닐포스핀 옥사이드와의 혼합물로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

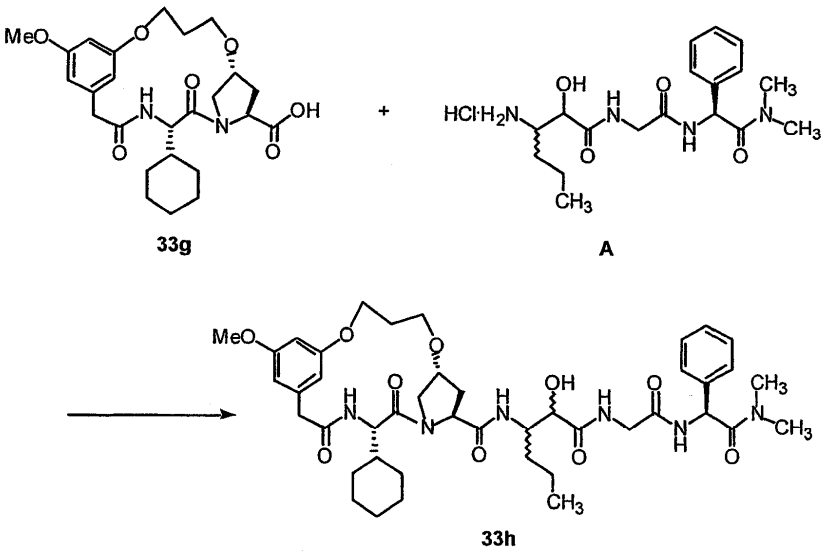
단계 F:



33f 33g

실시예 1, 단계 I의 과정에 따라서, 33f로부터 목적 화합물 33g(45%, 2단계)를 제조한다.

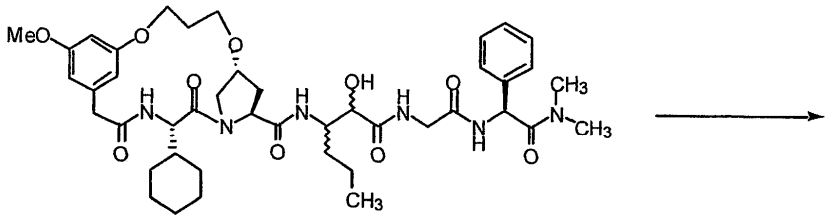
단계 G:



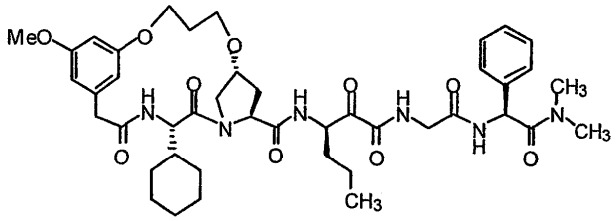
33g A 33h

실시예 1, 단계 J의 과정에 따라서, 33g 및 A로부터 목적 화합물 33h를 제조한다.

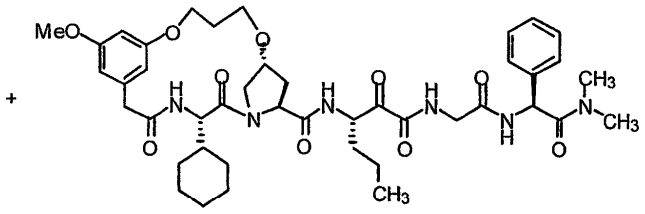
단계 H:



33h



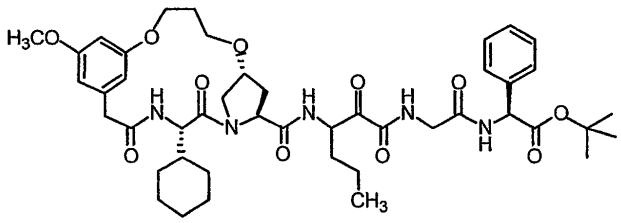
33A



33B

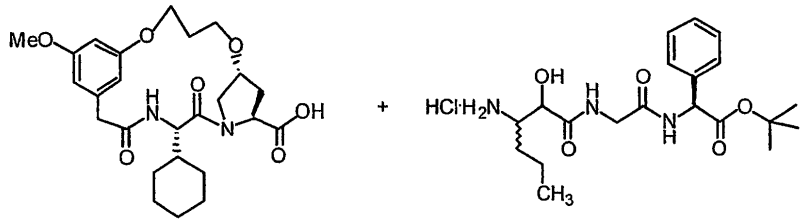
실시예 1, 단계 K의 과정에 따라서, 33h로부터 목적 화합물을 제조한다.

실시예 34: 화합물 34의 제조

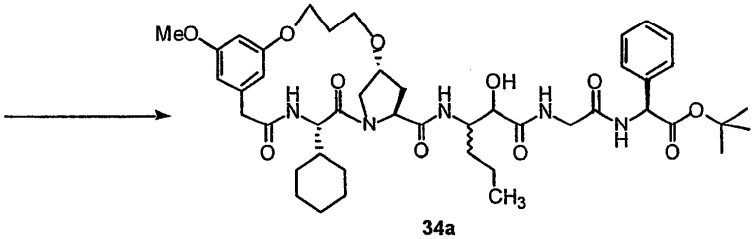


34

단계 A:



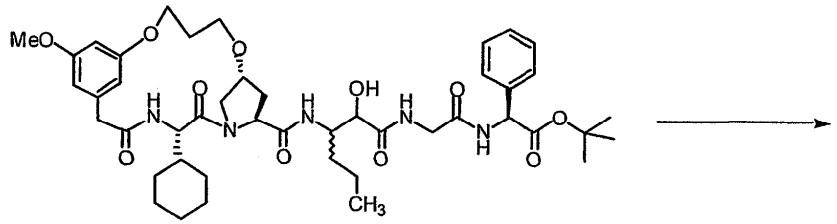
33g B



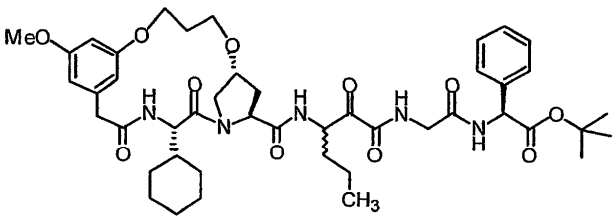
34a

아민 A를 아민 B로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1, 단계 J의 방법에 따라서 목적 화합물 34a를 제조한다. 상기 생성물을 분리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다.

단계 B:



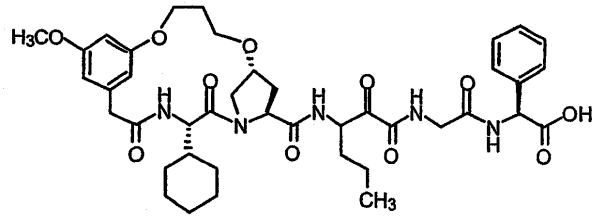
34a



34

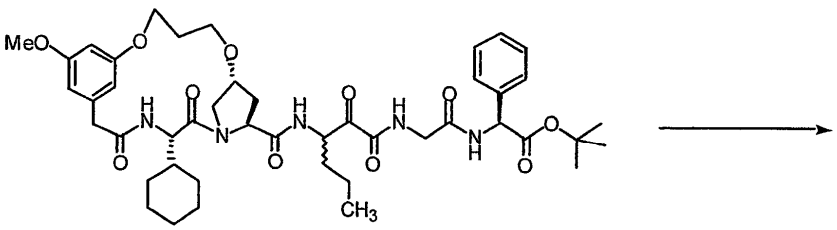
실시예 1, 단계 K의 방법에 따라서, 34a로부터 목적 화합물을 제조한다.

실시예 35: 화합물 35의 제조

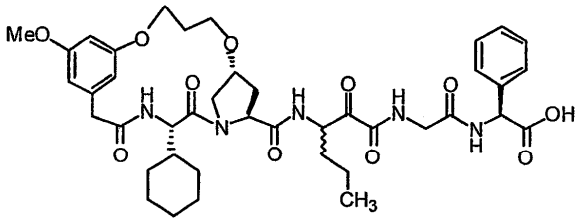


35

단계 A:



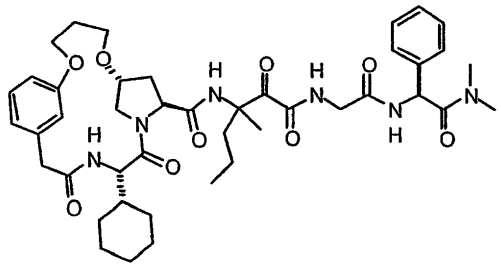
34



35

실시예 3, 단계 A의 방법에 따라서 34로부터 목적 화합물 35를 제조한다.

실시예 36: 화합물 36의 제조



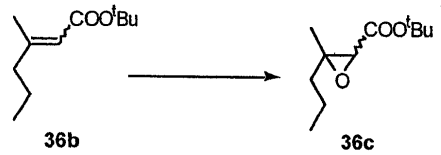
36

단계 A:

36a 36b

무수 THF 중의 3급-부틸 포스포노아세테이트(15.1g, 50.0mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, NaH(60%, 2.5g, 62.5mmol, 1.25당량)으로 처리한 다음, 20분 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 2-펜탄온(4.3g, 50mmol)으로 처리하고, 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$로 희석시키고, 에테르(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 에테르 층을 염수로 추출하고, 건조시키며($MgSO_4$), 진공하에 농축시키며 증류시켜 36b(입체화학비 2:1)을 8.2g(88%) 수득한다.

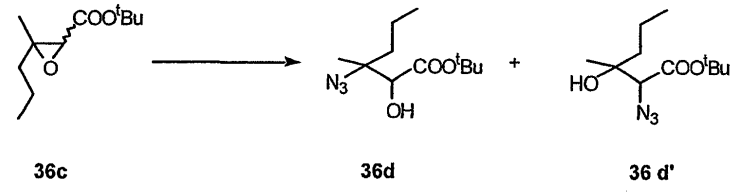
단계 B:



36b 36c

36b(5.0g, 27.1mmol)의 용액을 디클로로에탄에 용해시키고, 4,4'-티오비스-(2-3급-부틸-5-메틸페놀)(100mg) 및 MCPBA(60 내지 80%, 7.76g, 27.1mmol)로 처리하며, 4시간 동안 환류 가열한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 에테르(200ml)로 희석시킨다. 에테르 층을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$, 수성 NaOH 및 염수(100ml)로 2회 세척한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 36c를 4.2g(77%) 수득하고, 이를 그 자체로서 다음 단계에 사용한다.

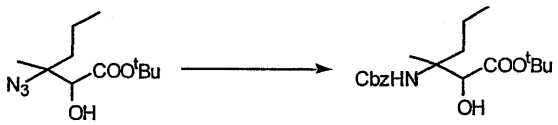
단계 C:



36c 36d 36 d'

무수 에탄올(100ml) 중의 에폭사이드(4.0g, 18.4mmol)의 용액을 NaN_3 (12g, 184mmol) 및 NH_4Cl(9.6g, 184mmol)으로 처리하고, 36시간 동안 환류 가열한다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 반응 혼합물을 에테르(300ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시킨 다음 농축시킨다. 잔사를 SiO_2 크로마토그래피(EtOAc/Hex 1:19)함으로써 정제하여 36d 1.1g(28%) 및 36d' 731mg(18%)을 무색 액체로서 수득한다.

단계 D:

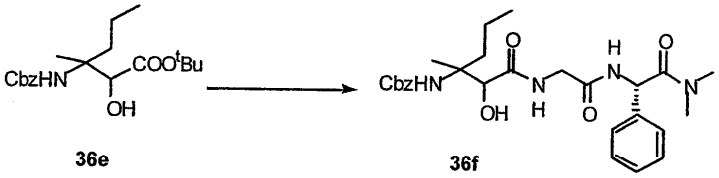


36d 36e

아지드 36d(2.1g, 8.7mmol)을 CH_3OH(100ml)에 용해시키고, Pd/C(50mg)으로 처리한 다음 24시간 동안 수소화 반응시킨다(40psi). 이 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고, 여액을 진공하에 농축시킨다. 잔사를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

Cbz-Cl(1.48g, 8.7mmol, 1.23ml)의 용액을 -78℃에서 CH_2Cl_2(30ml) 중의 아민과 Et_3N의 혼합물(878mg, 1.25ml)에 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 진공하에 농축시킨다. 잔사를 SiO_2(EtOAc/Hex 8:2) 상에서 크로마토그래피하여 36e(450mg, 15%)를 무색 고체로서 수득한다.

단계 E:



36e 36f

CH_2Cl_2/TFA(10ml, 1:1) 중의 36e(450mg, 1.29mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 산(250mg)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

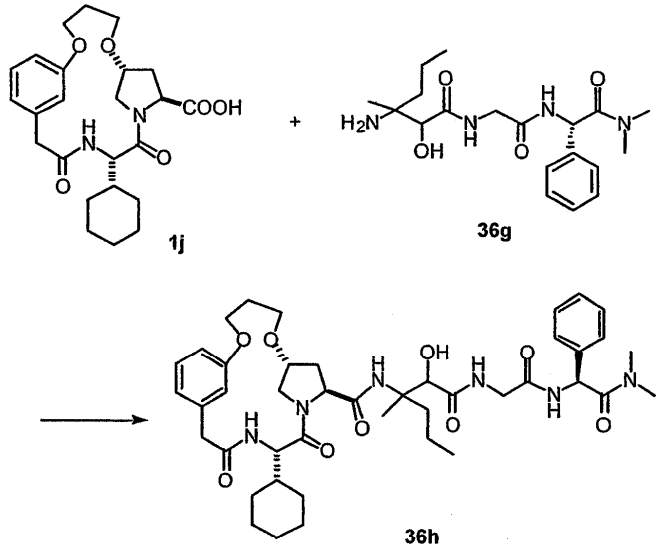
36e를 가수분해시켜 수득된 산을 -20℃에서 CH_2Cl_2(10ml)에 용해시키고, H-글리실-페닐글리실-$N(CH_3)_2$(281mg, 0.93mmol), HOOBt(208mg, 1.27mmol, 1.25당량), EDCl(244mg, 1.27mmol) 및 NMM(343mg, 3.4mmol, 490㎕)로 처리한다. 반응 혼합물을 냉동고에서 24시간 동안 저장하고, 수성 HCl(1M, 50ml)로 희석시킨다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2(3 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 HCl(1M, 100ml), 수성 $NaHCO_3$(1M, 100ml), 염수(100ml)로 추출하고, 건조시키며($MgSO_4$), 여과시킨 다음 진공하에 농축시키고, SiO_2(아세톤/헥산 1:3) 상에서 크로마토그래피하여 36f(330mg, 75%)를 무색 고체로서 수득한다.

단계 F:

36f 36g

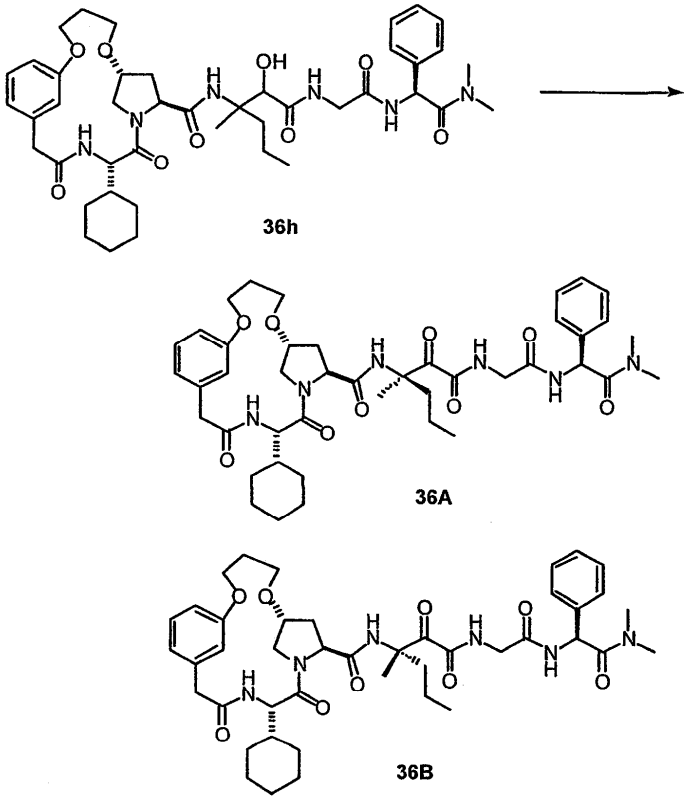
36f의 용액을 CH_3OH(20ml)에 용해시키고, Pd/C(10몰%, 20mg)으로 처리한다. 반응 혼합물을 40psi에서 12시간 동안 수소화시킬 것이다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고, 여액을 진공하에 농축시키고, 이를 다음 단계에 직접 사용한다.

단계 G:



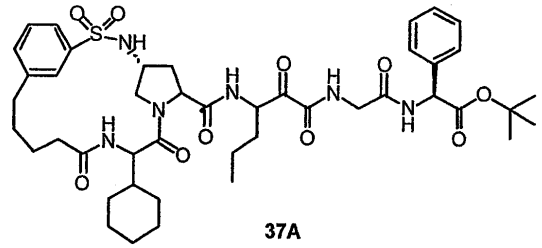
실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 36h를 합성한다. 이러한 커플링된 물질을 다음 단계에 직접 사용하여 36A 및 36B를 합성한다.

단계 H:

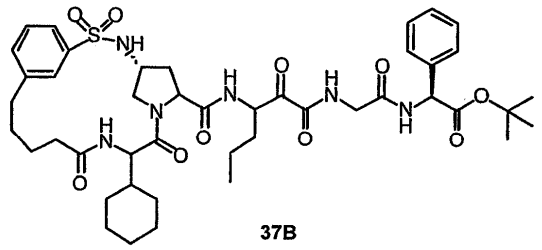


실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 36A 및 36B를 수득한다.

실시예 37: 화합물 37의 제조:

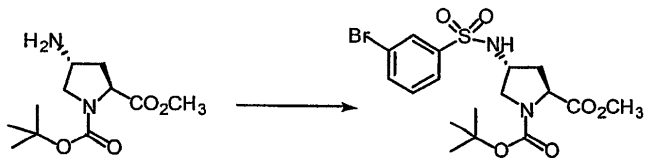


37A



37B

단계 A:

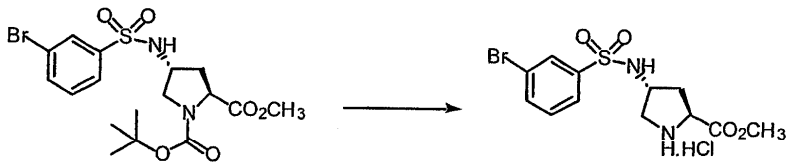


F 37a

디클로로메탄(20ml) 중의 F(2.3g, 9.43mmol)의 찬(0°C) 용액에, 트리에틸아민(3.97ml, 28.28mmol), DMAP(수개 결정) 및 3-브로모벤젠설포닐 클로라이드(3.61g, 14.14mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 냉장고(0 내지 5°C)에서 밤새 정치시켜 둔다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 10% 시트르산 용액으로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시키다. 잔사를 95/5 내지 90/10 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 37a를 2.7g(62% 수 율) 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{17}H_{24}N_2O_6SBr$: **465.0518 $(M+H)^+$**. 실측치: **465.0497.**

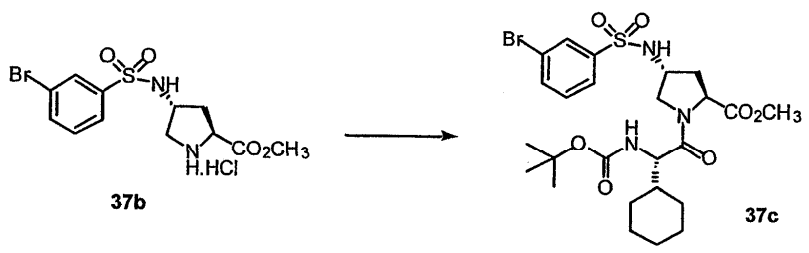
단계 B:



37a 37b

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 37b를 수득한다. 조 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

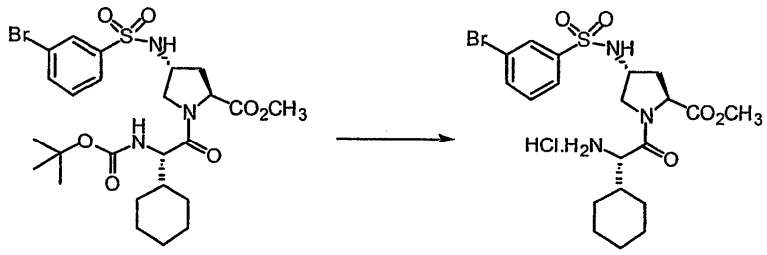
단계 C:



37b 37c

실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 37c를 97% 수율로 수득한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

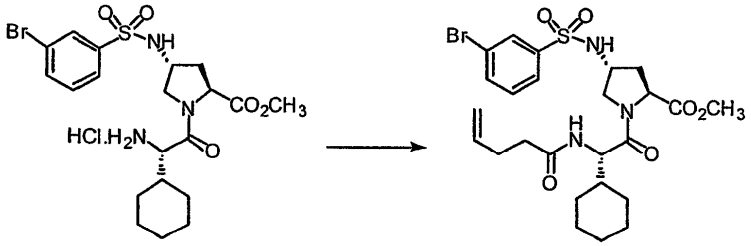
단계 D:



37c 37d

실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 37d를 수득한다. 조 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 E:

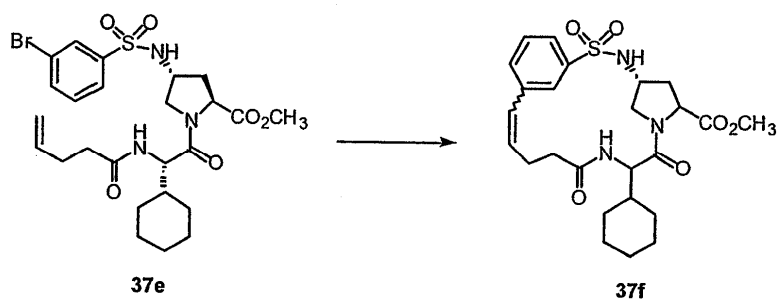


37d 37e

커플링 파트너로서 펜테노산을 사용하여 실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 37e를 수득한다. 상기 잔사를 90/10 내지 80/20 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 37e을 35 % 수율로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{35}N_3O_6SBr$: 586.1409 $(M+H)^+$. 실측치: 586.1423.

단계 F:

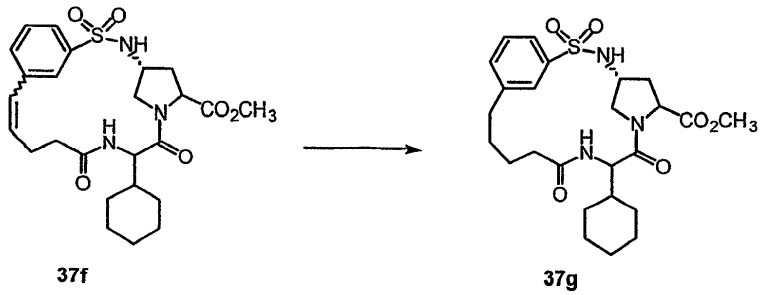


37e 37f

질소 대기하에 DMF(10ml) 중의 37e(660mg, 1.13mmol)의 교반된 용액에, 트리에틸아민(3.61ml, 32.77mmol), 탄산칼륨(780mg, 5.65mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(730mg, 2.26mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트(33mg, 0.15mmol)을 가한다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키며, 5% 인산 용액으로 세척한다. 유기 층을 분리시키고, 건조시키며(Na_2SO_4) 농축시켜 37f 280mg(49% 수율)을 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다. 이 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{34}N_3O_6S$: 504.2168 $(M+H)^+$. 실측치: 504.2155.

단계 G:

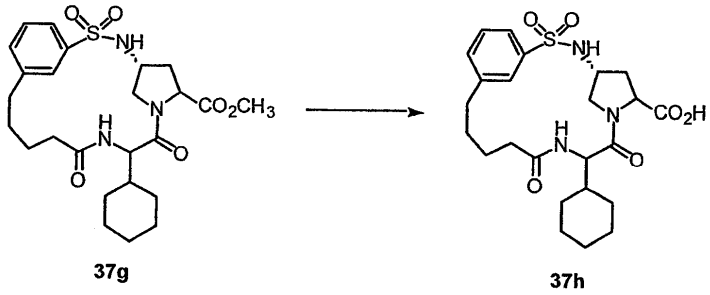


37f 37g

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 수소화 과정에 의해 목적 생성물 37g를 73% 수율로 수득한다. 이러한 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{36}N_3O_6S$: 506.2325 $(M+H)^+$. 실측치 : 506.2314.

단계 H:

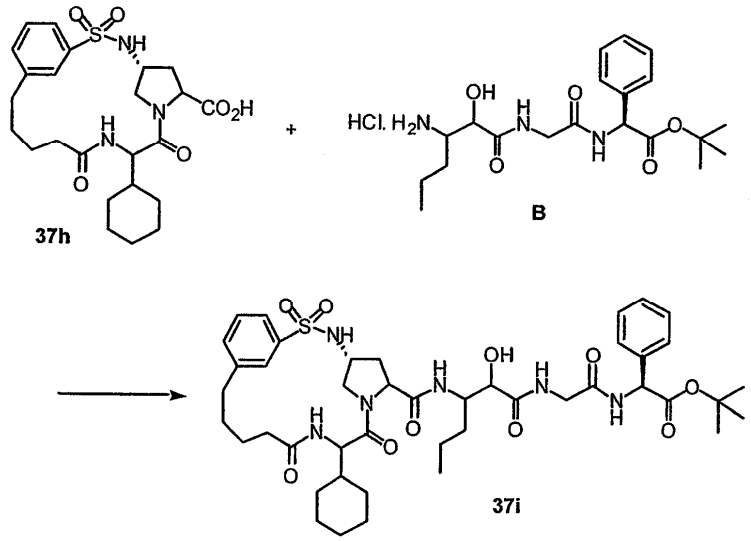


37g 37h

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 37h를 84% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{24}H_{34}N_3O_6S$: 492.2168 $(M+H)^+$. 실측치 : 492.2175.

단계 I:

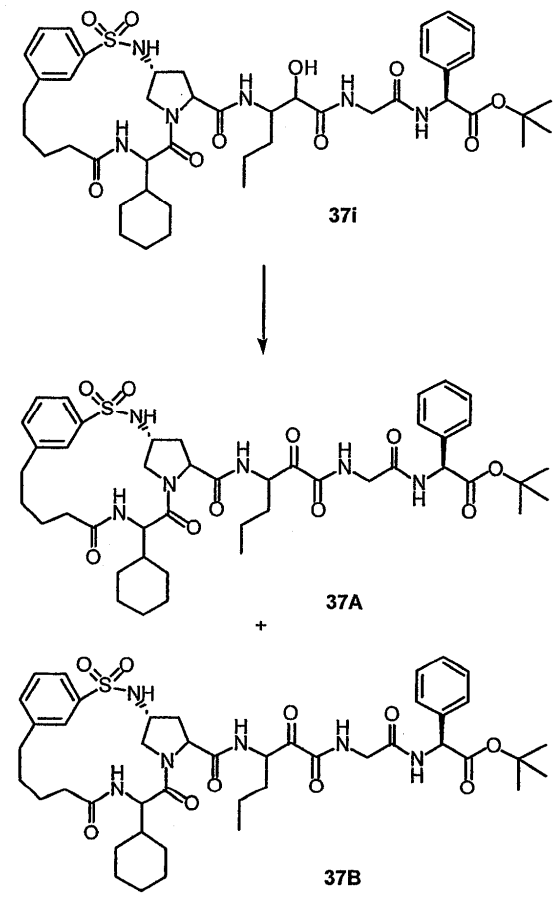


37h B 37i

실시예 2, 단계 A에 대해 기재된 과정에 의해 예상 생성물 37i를 90% 수율로 수득한다. 이러한 조 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{44}H_{63}N_6O_{10}S$: 867.4326 $(M+H)^+$. 실측치: 867.4342.

단계 J:

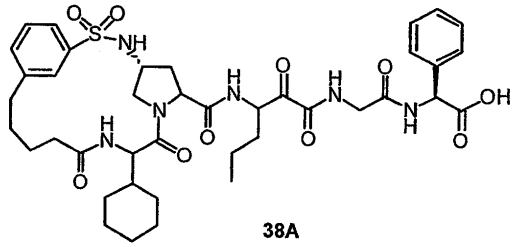


실시예 2, 단계 B에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 물질 37A 및 37B를 합성한다. 상기 잔사를, 98/2 내지 96/4 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 정제하여 37A(61%, 덜 극성임) 및 37B(15%, 더 극성임)를 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다.

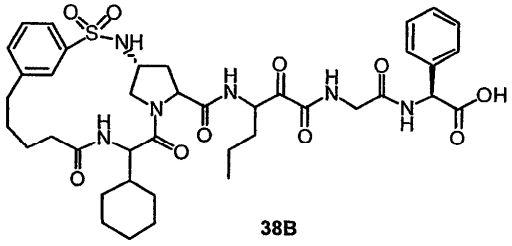
HRMS (FAB) 계산치 $C_{44}H_{61}N_6O_{10}S$: 865.4170 $(M+H)^+$. 실측치:

865.4190 (**37A**), 865.4181 (**37B**).

실시예 38: 화합물 38의 제조:

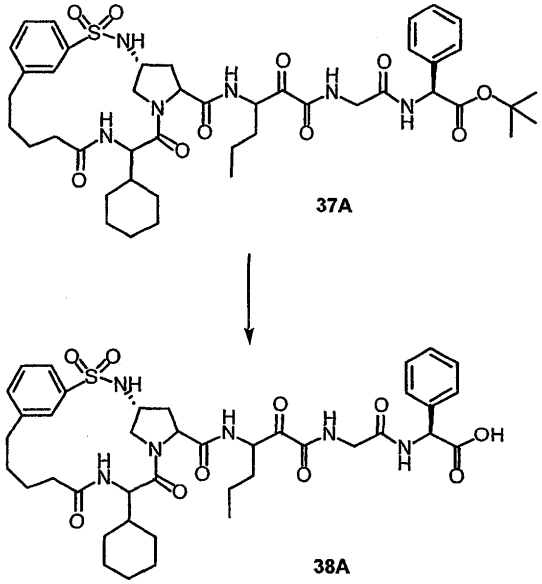


38A



38B

단계 A:

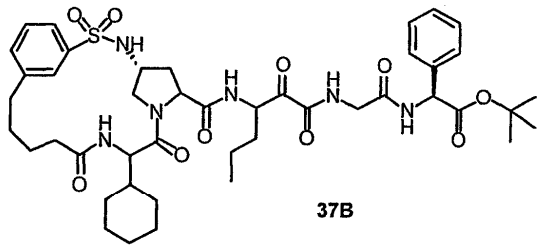


37A

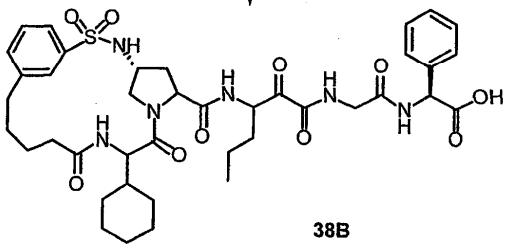
38A

실시예 3, 단계 A에 대해 기재된 바와 같이, 목적 물질 38A를 91% 수율로 합 성한다.

단계 B:



37B

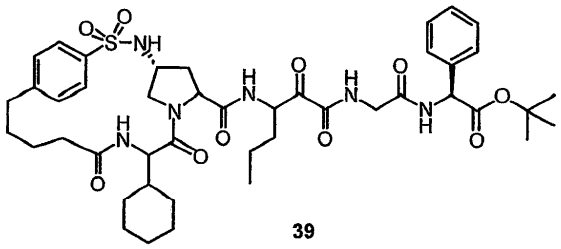


38B

실시예 3, 단계 A에 대해 기재된 바와 같이, 목적 물질 38B를 83% 수율로 합성한다.

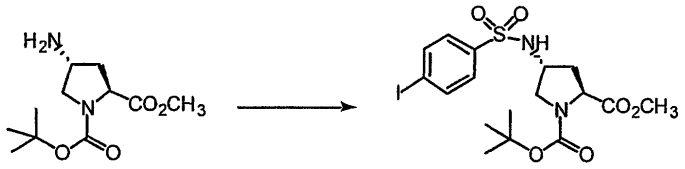
HRMS (FAB) 계산치 $C_{40}H_{53}N_6O_{10}S$: 809.3544 $(M+H)^+$. 실측치 : 809.3547.

실시예 39: 화합물 39의 제조:



39

단계 A:



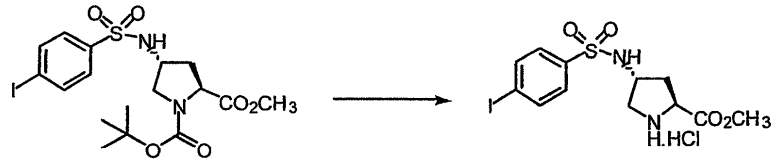
F

39a

3-브로모벤젠설포닐 클로라이드 대신 핍실 클로라이드를 사용하여 실시예 37, 단계 A에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 39a를 수득한다. 상기 잔사를 95/5 내지 90/10 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 39a을 75% 수율로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{17}H_{24}N_2O_6SI$: 511.0400 $(M+H)^+$. 실측치 : 511.0386.

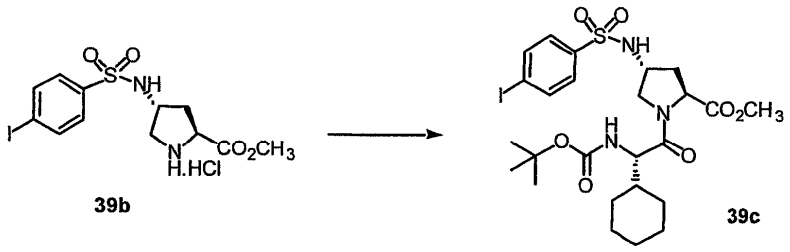
단계 B:



39a 39b

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 39b를 수득한다. 조 물질을 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 C:

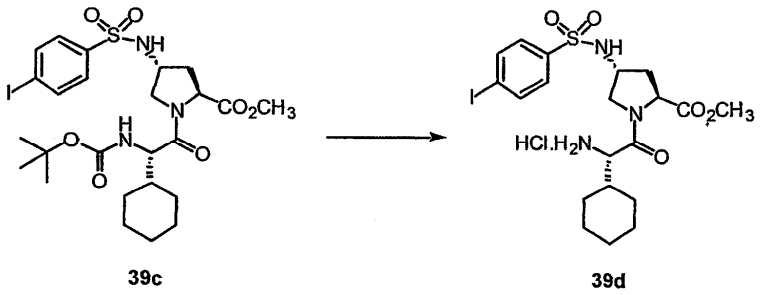


39b 39c

실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 39c를 수득한다. 상기 잔사를 90/10 내지 80/20 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 39c을 68% 수율로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{37}N_3O_7SI$: 650.1397 $(M+H)^+$. 실측치 : 650.1398.

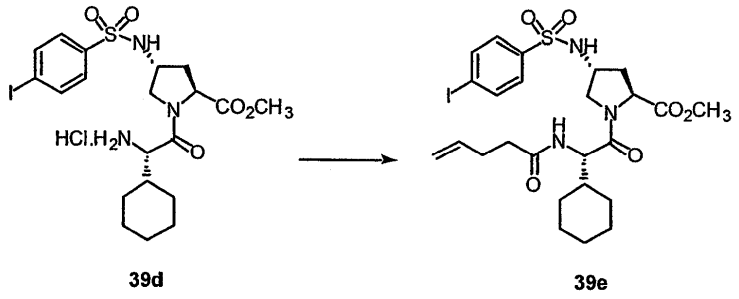
단계 D:



39c 39d

실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 39d를 수득한다. 조 물질을 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 E:

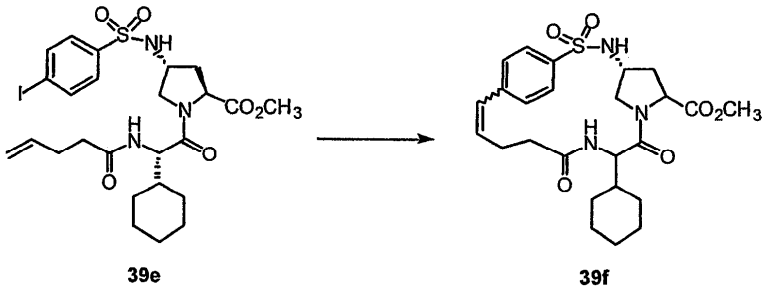


39d 39e

커플링 파트너로서 펜테노산을 사용하여 실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 39e를 수득한다. 상기 잔사를 98/2 디클로로메탄/MeOH를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 39e을 76% 수율로 제공

한다.

단계 F:

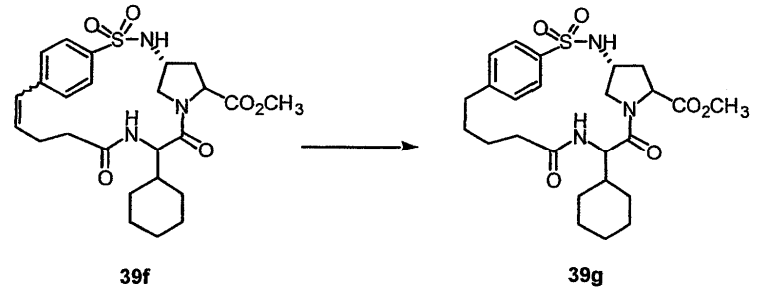


39e 39f

실시예 37, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 39f를 수득한다. 상기 잔사를 98/2 디클로로메탄/MeOH를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 39f을 부분입체이성체의 혼합물로서 28% 수율로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{34}N_3O_6S$: 504.2168 $(M+H)^+$. 실측치 : 504.2160.

단계 G:

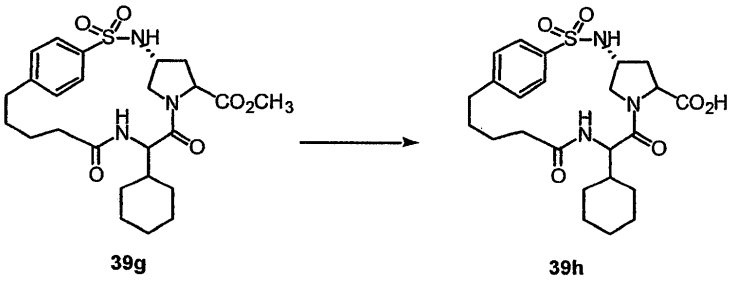


39f 39g

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 수소화 과정에 의해 목적 생성물 39g를 84% 수율로 수득한다. 이러한 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{36}N_3O_6S$: 506.2325 $(M+H)^+$. 실측치 : 506.2314.

단계 H:

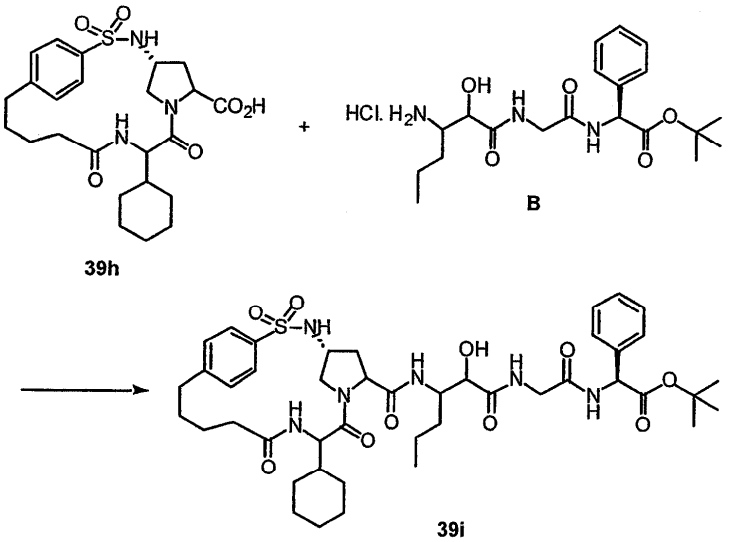


39g 39h

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 39h를 정량적 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{24}H_{34}N_3O_6S$: 492.2168 $(M+H)^+$. 실측치 : 492.2175.

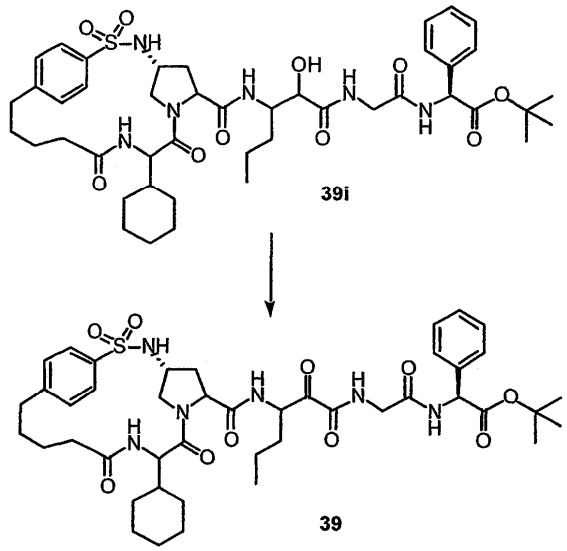
단계 I:



실시예 2, 단계 A에 대해 기재된 과정에 의해 예상 생성물 39i를 36% 수율로 수득한다. 이러한 조 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{44}H_{63}N_6O_{10}S$: 867.4326 $(M+H)^+$. 실측치: 867.4342.

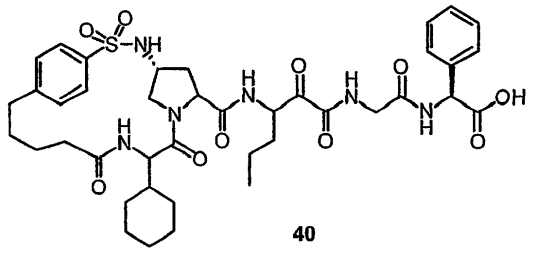
단계 J:



실시예 2, 단계 B에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 물질 39를 수득한다. 상기 잔사를, 98/2 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 정제하여 39를 부분입체이성체의 혼합물로서 24% 수율로 수득한다.

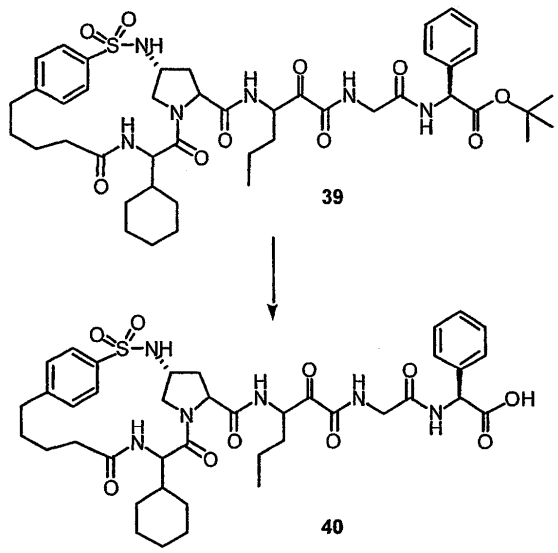
HRMS (FAB) 계산치 $C_{44}H_{61}N_6O_{10}S$: 865.4170 $(M+H)^+$. 실측치: 865.4181.

실시예 40: 화합물 40의 제조:



40

단계 A:



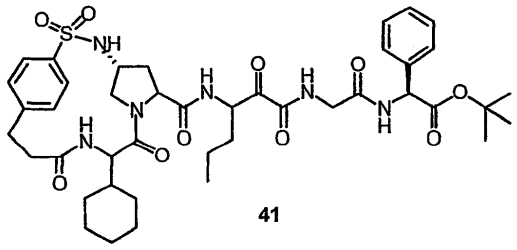
39

40

실시예 3, 단계 A에 대해 기재된 과정에 의해 목적 물질 40을 부분입체이성체의 혼합물로서 93% 수율로 수득한다.

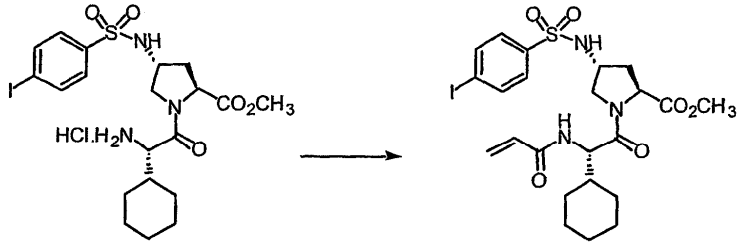
HRMS (FAB) 계산치 $C_{40}H_{53}N_6O_{10}S$: 809.3544 $(M+H)^+$. 실측치 : 809.3544.

실시예 41: 화합물 41의 제조:



41

단계 A:



39d

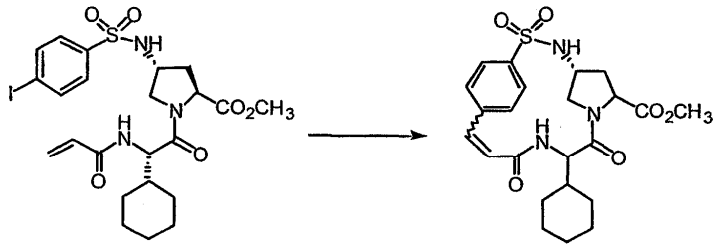
41a

25ml 부가용 깔대기에, 벤젠(5ml), DMF(0.32ml, 4.1mmol) 및 티오닐 클로라이드(0.33ml, 4.5mmol)을 가한다. 5분 후, 두 층이 분리되었다. 하부 층을 분리시키고, 이를 디클로로메탄 중의 아크릴산(0.19ml, 2.8mmol)의 찬(0 내지 5

℃) 용액에 서서히 가한다. 혼합물을 상기 온도에서 10분 동안 유지시킨다. 이어서, 트리에틸아민(0.77ml, 5.5mmol)을 가한 다음 39d(1.13g, 2.1mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 5시간에 걸쳐 주위 온도로 가온시키고 포화 $NaHCO_3$로 급냉시킨다. 유기 층을 분리시키고, 5% H_3PO_4 용액 및 염수로 세척한다. 디클로로메탄 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시킨다. 조 물질을 98/2 디클로로메탄/MeOH를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 41a 870mg(67% 수율)을 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{31}N_3O_6SI$: 604.0978 $(M+H)^+$. 실측치 : 604.0964.

단계 B:

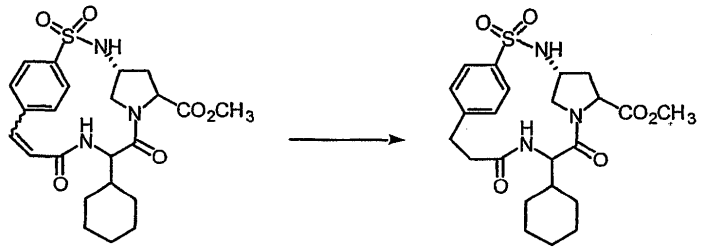


41a 41b

실시예 37, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 41b를 수득한다. 상기 잔사를, 97/3 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 정제하여 41b를 26% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{30}N_3O_6S$: 476.1855 $(M+H)^+$. 실측치 : 476.1858.

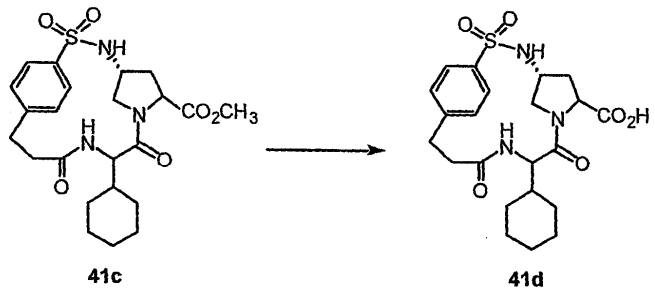
단계 C:



41b 41c

실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 수소화 과정에 의해 목적 생성물 41c를 75% 수율로 수득한다. 이러한 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

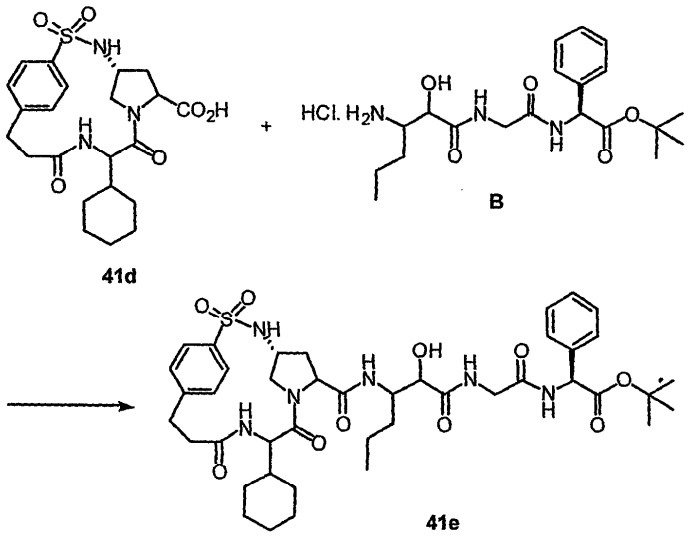
단계 D:



41c 41d

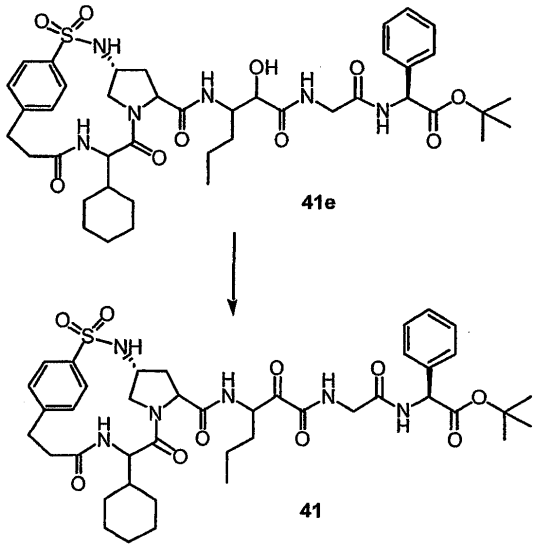
실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 41d를 수득한다. 조 물질을 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 E:



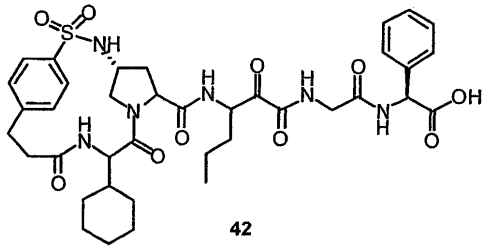
실시예 2, 단계 A에 대해 기재된 방법에 의해 예상 생성물 41e를 63% 수율로 수득한다. 이러한 조 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

단계 F:

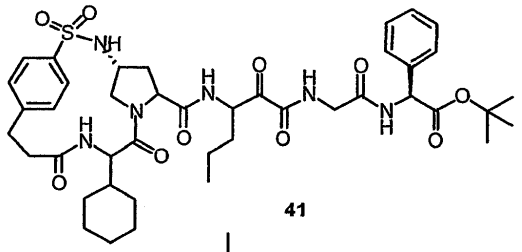


실시예 2, 단계 B에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 물질 41을 수득한다. 상기 잔사를, 98/2 내지 95/5 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 정제하여 41을 부분입체이성체의 혼합물로서 52% 수율로 수득한다.

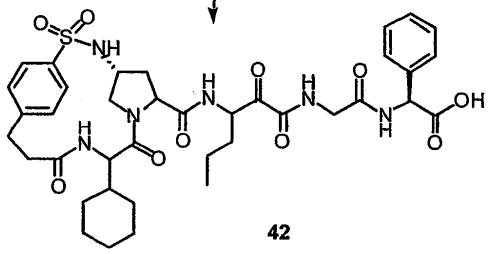
실시예 42: 화합물 42의 제조:



단계 A:



41

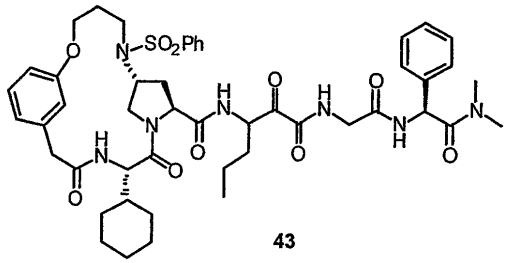


42

실시예 3, 단계 A에 대해 기재된 과정에 의해 목적 물질 42를 부분입체이성체의 혼합물로서 정량적 수율로 수득한다.

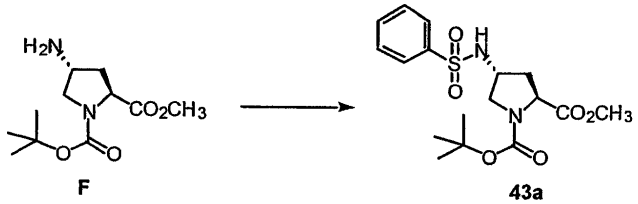
HRMS (FAB) 계산치 $C_{38}H_{49}N_6O_{10}S$: 781.3231 $(M+H)^+$. 실측치: 781.3233.

실시예 43: 화합물 43의 제조:



43

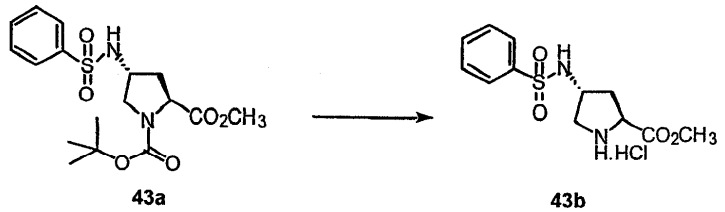
단계 A:



F 43a

디클로로메탄(50ml) 중의 F(5.4g, 22.1mmol)의 찬(0°C) 용액에, 트리에틸아민(6.8ml, 48.6mmol), DMAP(수개 결정) 및 벤젠설포닐 클로라이드(3.29g, 24.1mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 냉장고(0 내지 5°C)에서 밤새 정치시켜 둔다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 10% 시트르산 용액으로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시키다. 잔사를 95/5 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 43a를 5.0g(59% 수율) 수득한다.

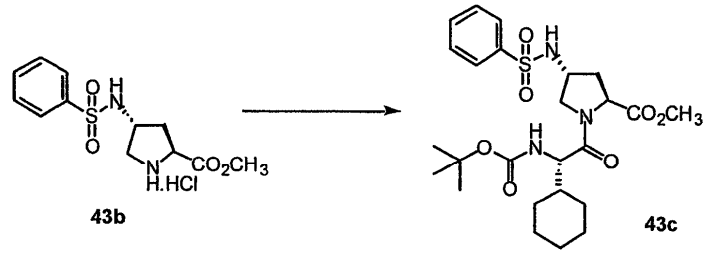
단계 B:



43a 43b

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 43b를 수득한다. 조 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

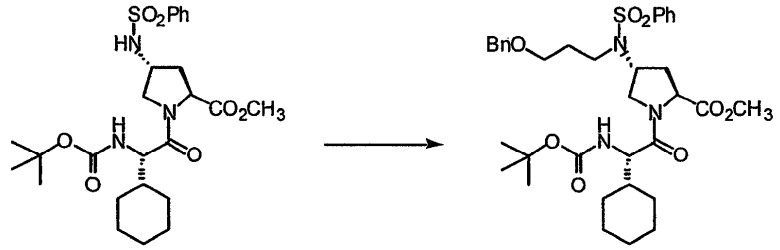
단계 C:



43b 43c

실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 43c를 수득한다. 상기 잔사를, 99/1 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 43c를 60% 수율로 수득한다.

단계 D:

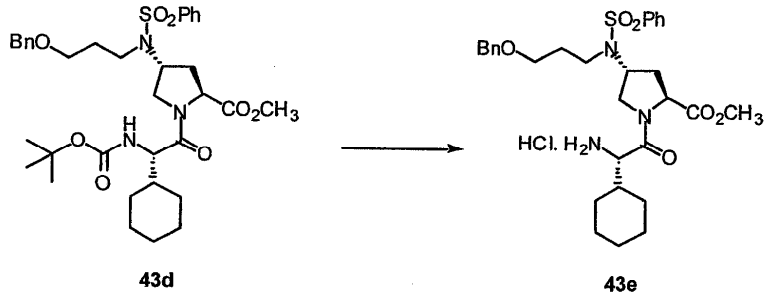


43c 43d

아르곤 기체를 20 내지 30분 동안 디클로로메탄(40ml) 중의 43c(1.72g, 3.28mmol)의 찬(0°C) 용액 내로 버블링시킨다. ADDP(2.5g, 9.84mmol)을 가한 다음, 트리페닐포스핀(2.6g, 9.84mmol) 및 3-벤질옥시프로판올(0.57ml, 3.61 mmol)을 가한다. 이 반응물을 주위 온도로 가온시키고, 2일 동안 정치시켜 둔다. 반응 혼합물을 농축시키고, Et_2O(50ml)을 가한다. 침전된 고체 물질을 여과 제거시킨다. 이러한 공정을 2회 반복하여 대부분의 부산물을 제거한다. 여액을 농축시키고, 90/10 내지 85/15 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 43d를 330mg 제공한다. 몇몇 트리페닐포스핀 옥사이드와 함께 회수된 출발 물질을 상기 언급된 조건에 다시 적용시켜 43d을 420mg 더 제공한다. 합한 수율 = 34%.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{35}H_{50}N_3O_8S$: 672.3319 $(M+H)^+$. 실측치 : 672.3330.

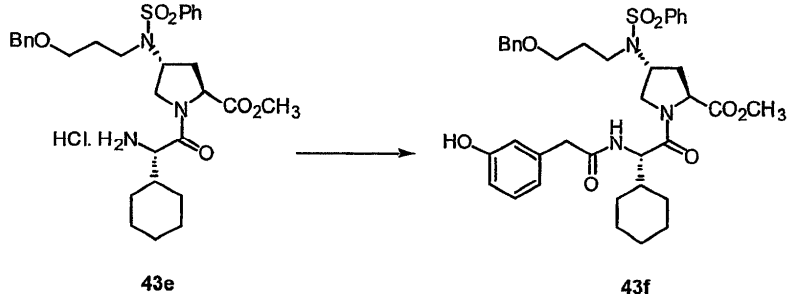
단계 E:



43d 43e

실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 43e를 수득한다. 조 생성물을 다음 단계에 사용한다.

단계 F:

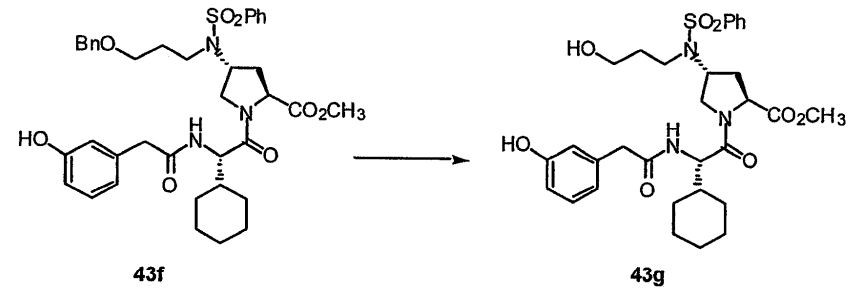


43e 43f

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 프로토콜에 의해, 목적 화합물 43f를 수득 한다. 60/40 내지 50/50 디클로로메탄/EtOAc을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 43f를 정량적 수율로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{38}H_{48}N_3O_8S$: 706.3162 $(M+H)^+$. 실측치: 706.3157.

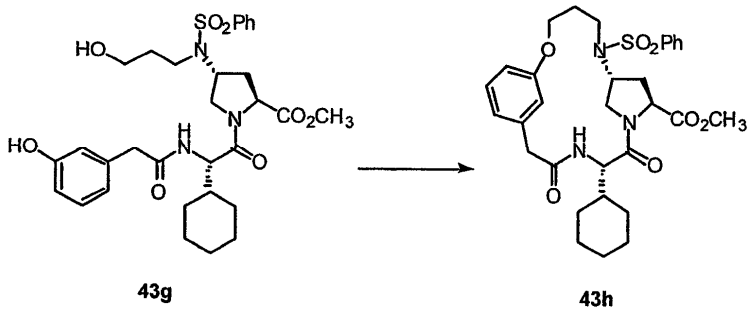
단계 G:



43f 43g

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 43g를 수득한다. 이러한 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

단계 H:

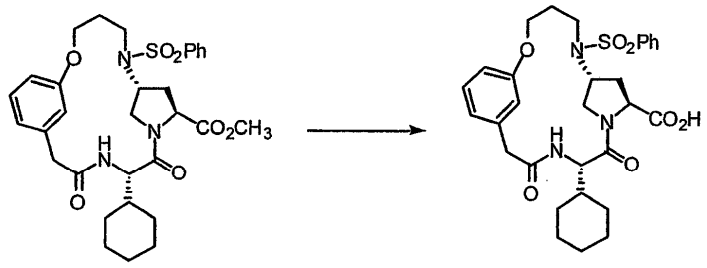


43g 43h

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 43h를 수득한다. 이 반응을 완료한 후, 용매를 증발시킨다. Et_2O(50ml)을 가하고 고체를 여과 제거한다. 여액을 농축시키고 Et_2O/EtOAc(50ml/50ml)을 가한다. 침전된 고체를 여과 제거하고, 여액을 농축시킨다. 잔사를 85/15 내지 80/20 디클로로메탄/EtOAc을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 43h를 20% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{31}H_{40}N_3O_7S$: 598.2587 $(M+H)^+$. 실측치 : 598.2581.

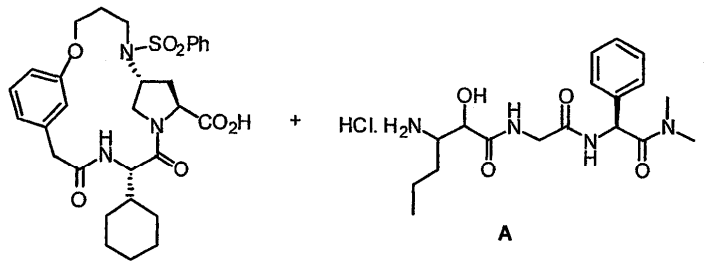
단계 I:



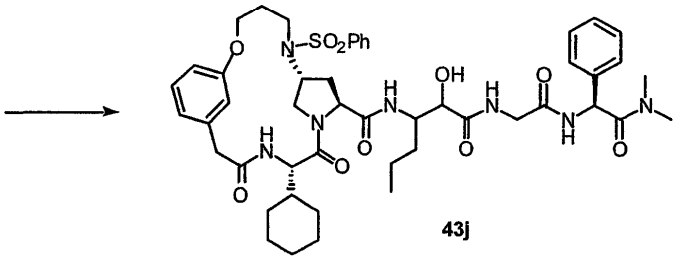
43h 43i

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 과정에 의해 예상 생성물 43i를 92% 수율로 수득한다.

단계 J:



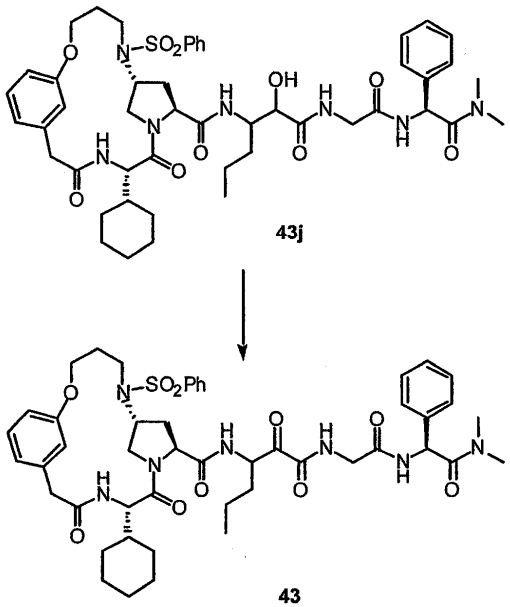
43i A



43j

실시예 1, 단계 J에 대해 기재된 바와 같이, 목적 물질 43j를 합성한다. 이러한 조 생성물은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

단계 K:



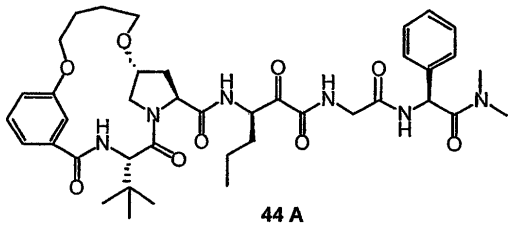
43j

43

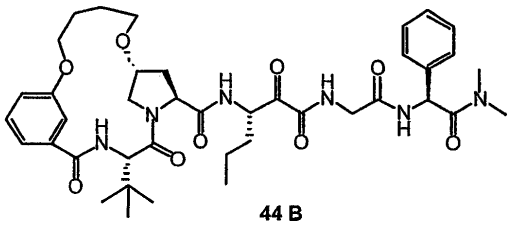
실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 예상 생성물 43을 수득한다. 상기 잔사를, 97/3 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 43을 부분입체이성체의 혼합물로서 수득한다. 합한 수율 = 60%(2단계).

HRMS (FAB) 계산치 $C_{48}H_{62}N_7O_{10}S$: 928.4279 $(M+H)^+$. 실측치 : 928.4290.

실시예 44: 화합물 44의 제조:

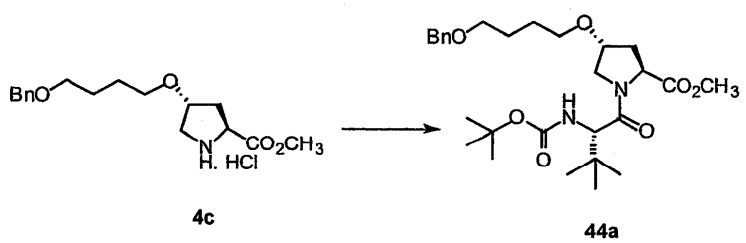


44 A



44 B

단계 A:

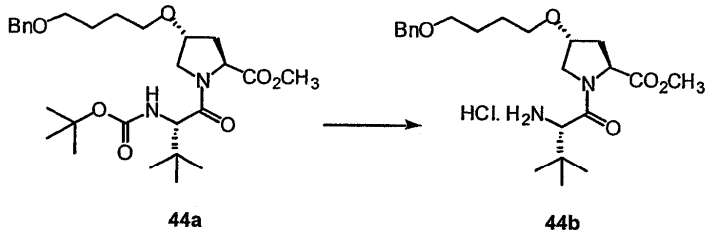


4c

44a

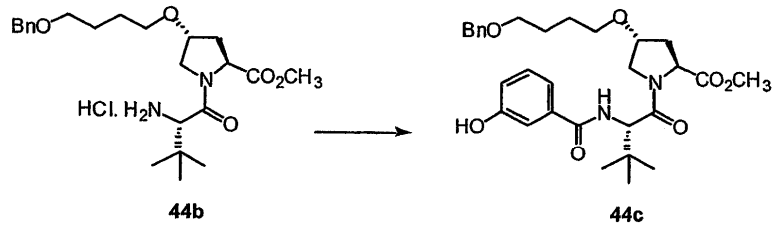
커플링 파트너로서 N-Boc-3급-부틸글리신을 사용하여 실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 44a를 수득한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

단계 B:



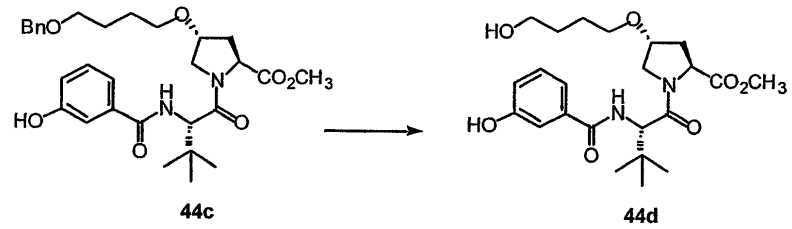
실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 44b를 수득한다. 조 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 C:



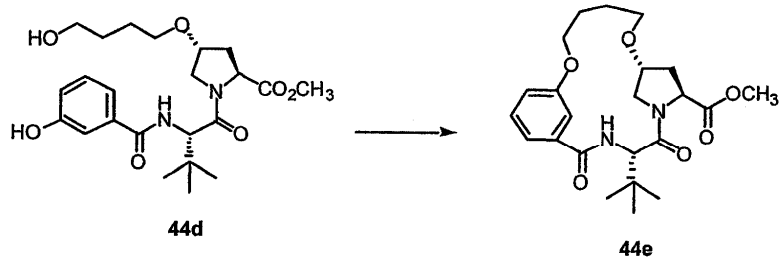
3-하이드록시벤조산을 사용하여 실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물을 수득한다. 상기 물질을 85/15 내지 65/35 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 44c을 81% 수율로 제공한다.

단계 D:



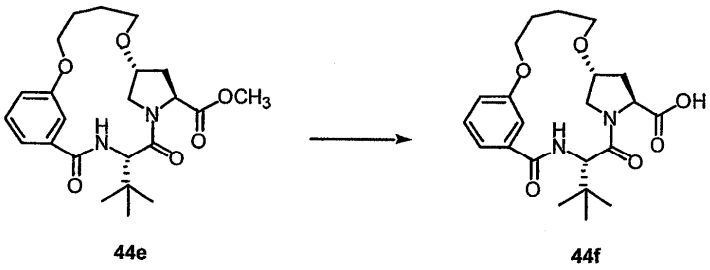
실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 44d를 수득한다. 후처리 후의 상기 잔사는 추가의 조작에 충분할 정도로 순수하다.

단계 E:



실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 44e를 수득한다. 농축시킨 후의 조 잔사를 헥산/EtOAc(1/1)에 흡수시키고, 고체 물질을 여과 제거한다. 이 공정을 다시 수행하여 몇몇 부산물을 제거시킨다. 80/20 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 44e를 트리페닐포스핀 옥사이드와 함께 수득한다. 이 혼합물을 다음 단계에 사용한다.

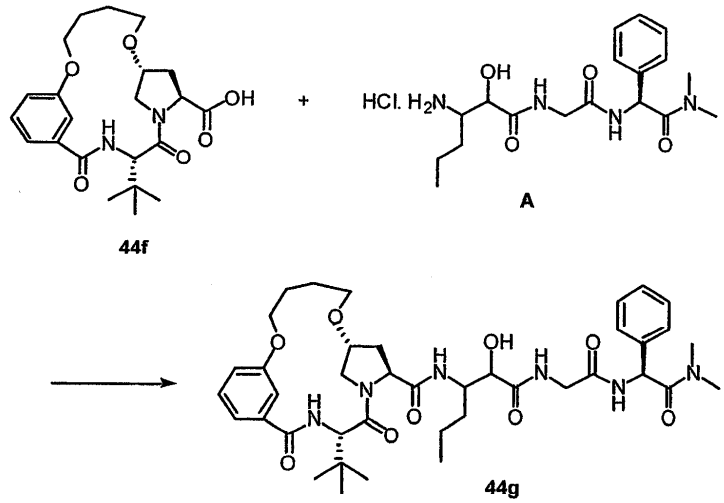
단계 F:



44e 44f

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 44f를 수득한다. 44f의 수율(2단계) = 11%.

단계 G:

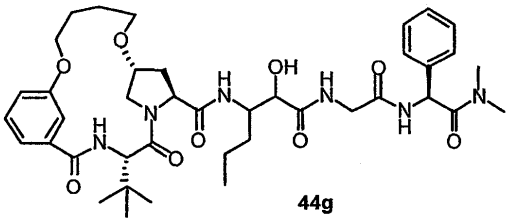


44f A

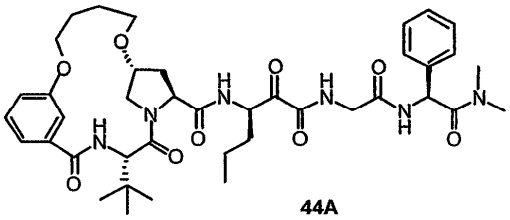
44g

실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 44g를 합성한다. 후처리 후의 상기 물질을 다음 단계에 직접 수반한다.

단계 H:

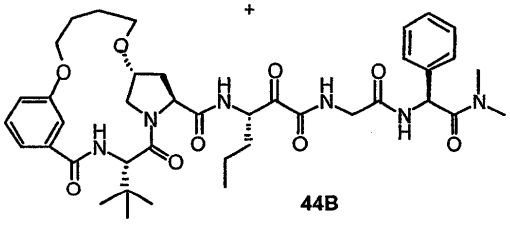


44g



44A

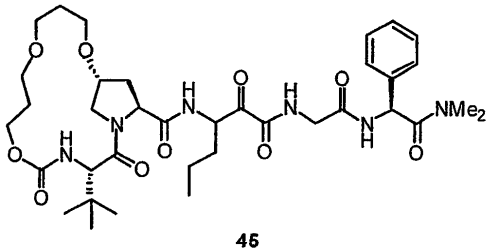
+



44B

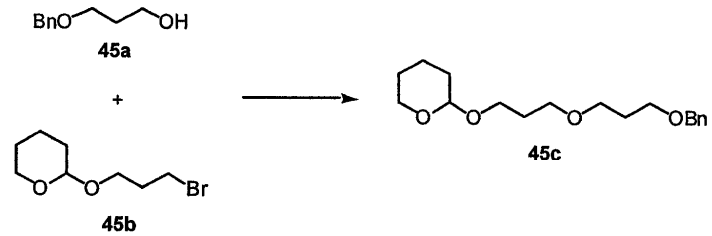
실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 44A 및 44B를 수득한다. 상기 물질을, 97/3 내지 96/4 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 별개의 이성체 44A 및 44B를 등량으로 수득한다. 합한 수율 = 58%(2단계).

실시예 45: 화합물 45의 제조:



45

단계 A:



45a

+

45b

45c

실시예 1, 단계 A에 대해 기재된 과정을 사용하여, 45a를 45b로 알킬화시킨다. 조 생성물을, 85/0/15 내지 85/5/10 헥산/EtOAc/디클로로메탄을 사용하여 정제하여 45c를 37% 수율로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{18}H_{29}O_4$: 309.2066 $(M+H)^+$. 실측치 : 309.2060.

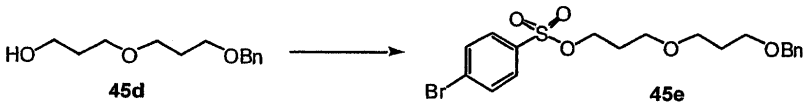
단계 B:

45c 45d

MeOH(30ml) 중의 45c(4.8g, 15.5mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(780mg, 3.1mmol)을 가하고, 모든 출발 물질이 소모되면 3시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 농축시킨다. 잔사를 EtOAc에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$로 세척하며, 건조시키고(Na_2SO_4), 유기 층을 농축시켜 45d을 3.2g(92% 수율) 수득한다. 이 물질은 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{13}H_{21}O_3$: 225.1491 $(M+H)^+$. 실측치 : 225.1486.

단계 C:

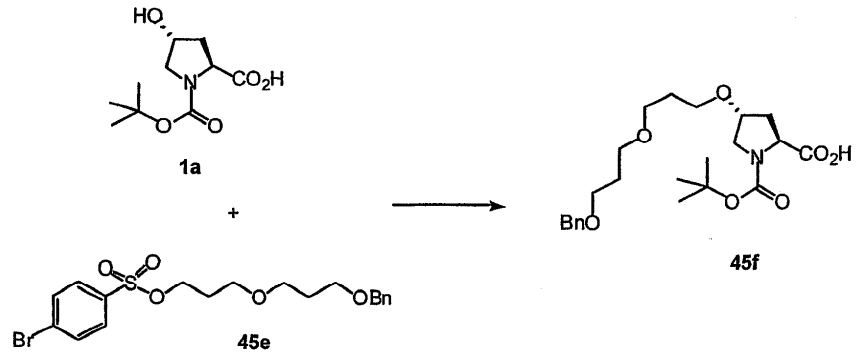


45d 45e

출발 물질로서 45d를 사용하여 실시예 10, 단계 A에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 45e을 수득한다. 상기 조 생성물을 90/10 헥산/EtOAc를 사용하여 정제하여 45e을 70% 수율로 제공한다.

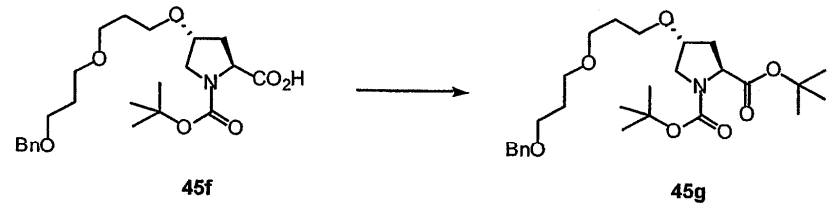
HRMS (FAB) 계산치 $C_{19}H_{24}O_5SBr$: 443.0528 $(M+H)^+$. 실측치 : 443.0552.

단계 D:



출발 물질로서 45e를 사용하여 실시예 1, 단계 A에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 45f를 수득한다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

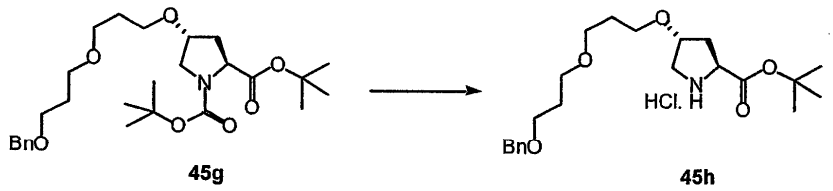
단계 E:



출발 물질로서 45f를 사용하여 실시예 18, 단계 B에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 45g을 수득한다. 상기 잔사를 90/10 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 45g을 61% 수율(2단계)로 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{27}H_{44}NO_7$: 494.3118 $(M+H)^+$. 실측치 : 494.3107.

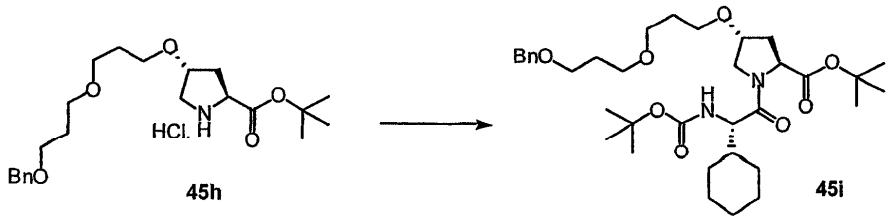
단계 F:



45g 45h

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 45h를 수득한다. 이 물질을 다음 단계에 수반한다.

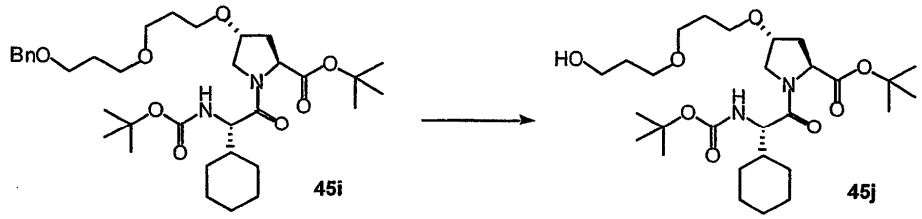
단계 G:



45h 45i

실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 45i을 수득한다. 상기 잔사를, 90/10 내지 85/15 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 45i을 41% 수율로 제공한다.

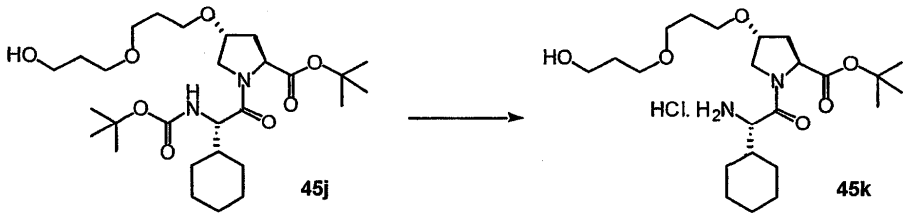
단계 H:



45i 45j

실시예 1, 단계 G에 대해 앞서 기재된 수소화 프로토콜에 의해 목적 생성물 45j를 수득한다.

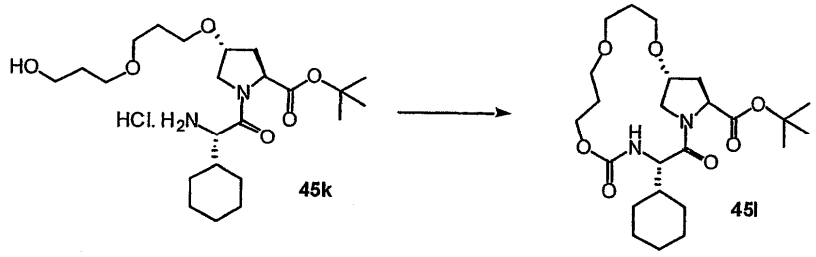
단계 I:



45j 45k

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 45k를 수득한다.

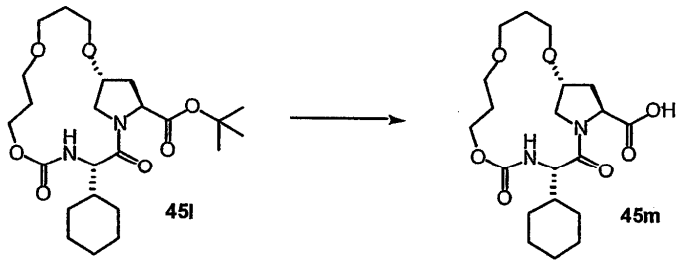
단계 J:



45k 45l

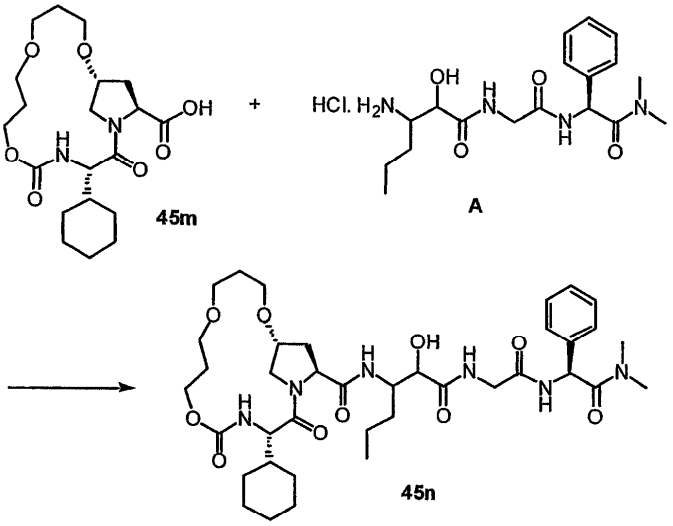
디클로로메탄 중의 45k의 찬(0°C) 용액에 트리에틸아민을 가한 다음 카보닐디이미다졸을 가한다. 밤새 주위 온도로 서서히 가온시키면, 목적 생성물 45l을 제공하는 것으로 예상된다. 이 생성물을 통상적인 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 45l을 수득한다.

단계 K:



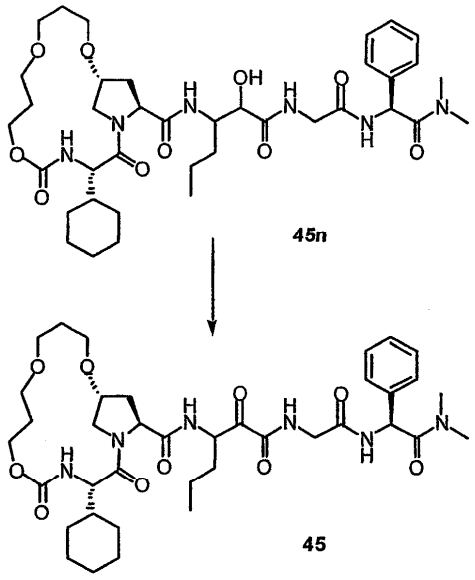
실시예 3, 단계 A에 대해 앞서 기재된 과정에 의해 목적 생성물 45m를 수득한다.

단계 L:



실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 45n을 합성한다.

단계 M:

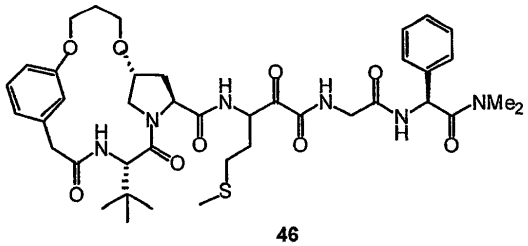


45n

45

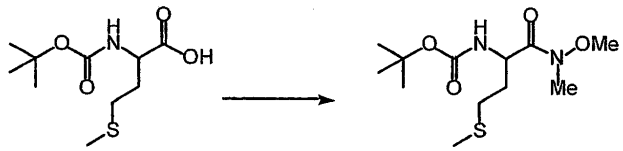
실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 45를 수득한다. 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하면 순수한 45가 수득될 것이다.

실시예 46: 화합물 46의 제조:



46

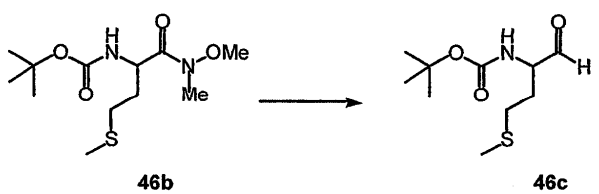
단계 A:



46a 46b

디클로로메탄(100ml) 중의 46a(10.0g, 42.9mmol)의 용액에 BOP(22.75g, 51.5mmol)을 가하고, 실온에서 10분 동안 교반시킨다. N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(4.18g, 42.9mmol)를 가한 다음 트리에틸아민(18.1ml, 128.7mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 3N HCl, 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시킨다. 조 물질인 46b를 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 B:



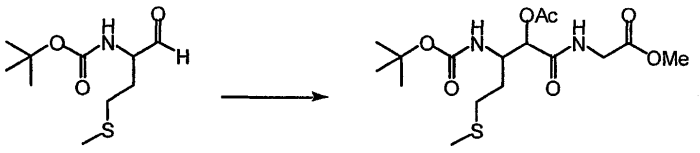
46b 46c

THF(60ml) 중의 46b의 찬(0°C) 용액에 LAH(THF 중의 1M, 50ml, 50mmol)의 용액을 질소 대기 하에 가한다. 반응물을 상기 온도에서 30분 동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 10% 인산수소칼륨 수용액(30ml)로 급냉(서서히 부가)시

킨다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출한다. 합한 유기 층을 3N HCl, 포화 $NaHCO_3$, 및 염수로 세척한다. EtOAc 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 10/90 내지 30/70 EtOAc/디클로로메탄을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 46c를 4.2g(45% 수율, 2단계) 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{10}H_{20}NO_3S$: 234.1164 $(M+H)^+$. 실측치: 234.1168.

단계 C:

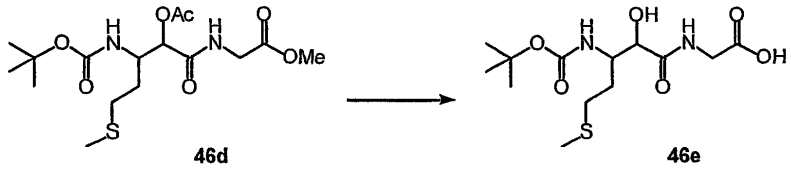


46c 46d

디클로로메탄 중의 46c(4.2g, 19.4mmol)의 찬(-15℃) 용액에 아세트산(2.14ml, 38.8mmol)을 가한 다음, 메틸 이소시아노아세테이트(1.76ml, 19.4mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 16시간 동안 정치시켜 둔다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 포화 $NaHCO_3$, 염수 및 물로 세척한다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시킨다. 30/70 EtOAc/디클로로메탄을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 순수한 46d(6.5g)을 백색 고체로서 92% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{16}H_{29}N_2O_7S$: 393.1695 $(M+H)^+$. 실측치: 393.1692.

단계 D:

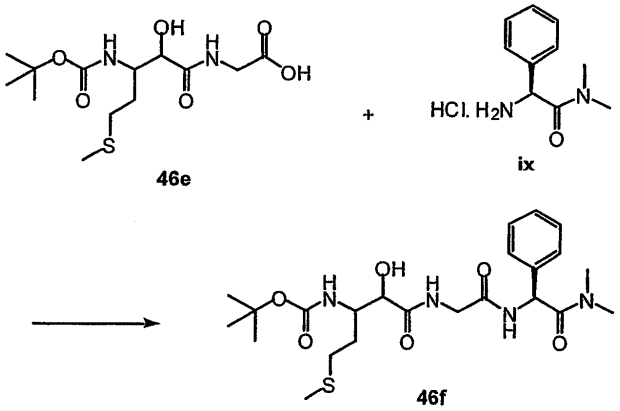


46d 46e

MeOH(30ml) 중의 46d(6.5g, 16.6mmol)의 용액에 수(30ml) 중의 수산화리튬(1.19g, 50mmol)의 용액을 가한다. 45분 후, 반응 혼합물을 농축시킨다. 시트르산 수용액을 산성 pH(3)이 될때까지 가하고, 생성물을 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 농축시켜 산 46e(5.6g, 90% 수율)을 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{13}H_{25}N_2O_6S$: 337.1433 $(M+H)^+$. 실측치: 337.1430.

단계 E:

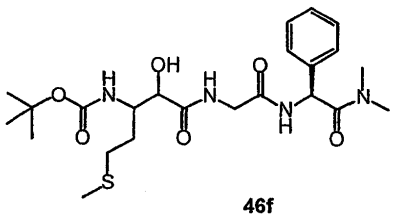


46e ix 46f

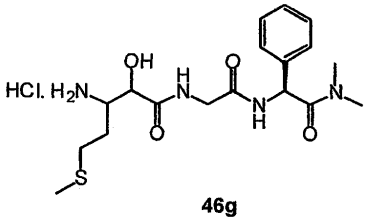
중간체 A, 단계 3에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 46f을 수득한다. 상기 잔사를 20/0/80 내지 50/5/45의 MeOH/디클로로메탄 중의 EtOAc/NH_3를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 46f을 3.0g(51%) 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{37}N_4O_6S$: 497.2434 $(M+H)^+$. 실측치 : 497.2439.

단계 F:



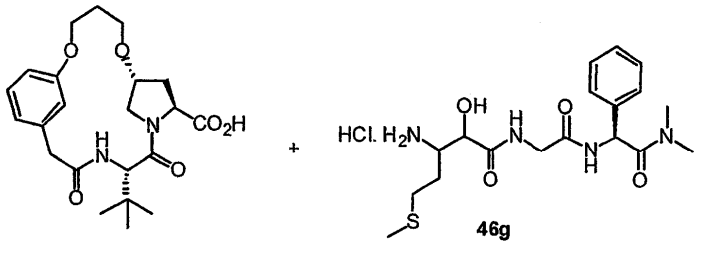
46f



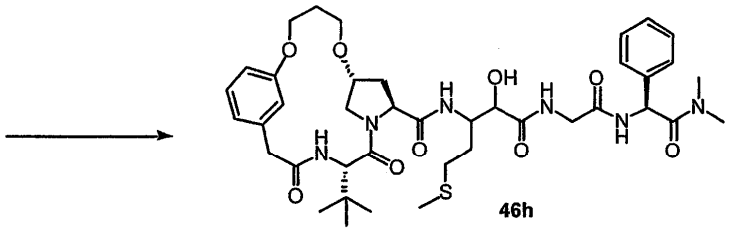
46g

중간체 A, 단계 4에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 46g을 수득한다. 이 물질을 추가의 연구를 위해 직접 수반한다.

단계 G:



12f

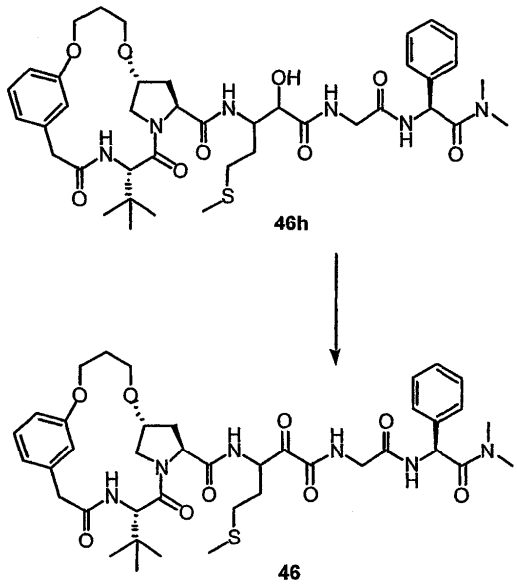


46h

실시예 1, 단계 J에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 46h를 수득한다. 상기 조 물질은 추가의 조작에 충분할 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{40}H_{57}N_6O_9S$: 797.3908 $(M+H)^+$. 실측치 : 797.3896.

단계 H:

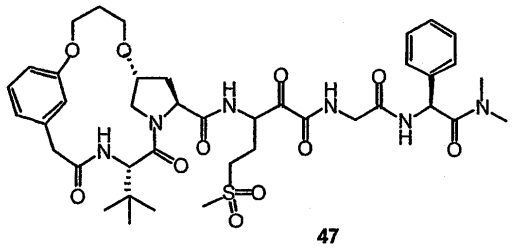


46h → 46

실시예 10, 단계 J에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 46을 수득한다. 반응이 완료되는데 4일이 소요된다. 상기 잔사를, 98/2 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피(2회) 및 조제적 TLC함으로써 정제하여 46을 부분입체이성체의 혼합물로서 12% 수율(2단계)로 수득한다.

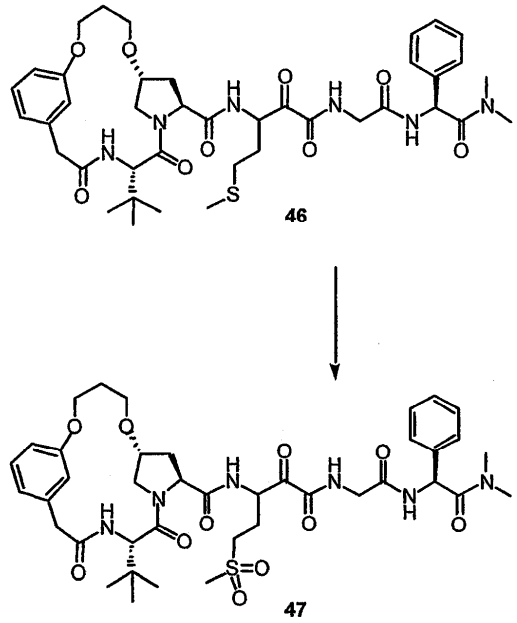
HRMS (FAB) 계산치 $C_{40}H_{55}N_6O_9S$: 795.3751 $(M+H)^+$. 실측치: 795.3761.

실시예 47: 화합물 47의 제조:



47

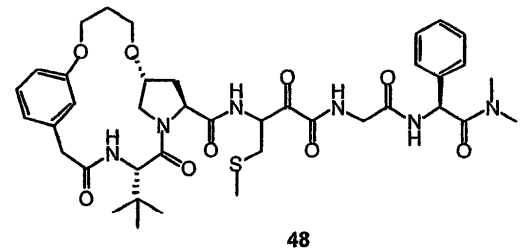
단계 A:



46 → 47

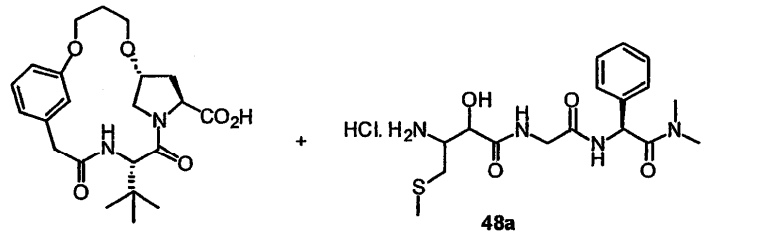
실시예 11, 단계 A에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 47을 수득한다.

실시예 48: 화합물 48의 제조:



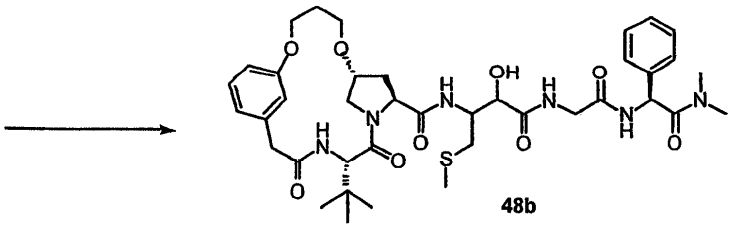
48

단계 A:



12f

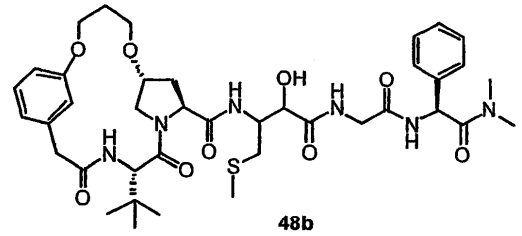
48a



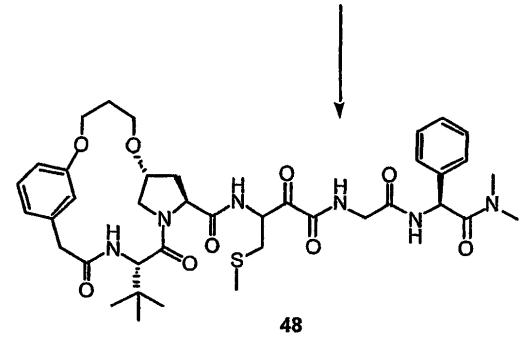
48b

실시예 1, 단계 J에 대해 기재된 과정에 의해, 목적 생성물 48b을 수득한다. 상기 조 물질은 추가의 조작에 충분할 정도로 순수하다. (주: 전구체 48a는 46g에 대해 기재된 바와 유사한 과정에 의해 시판용 Nboc-S-메틸시스테인으로부터 수득한다).

단계 B:



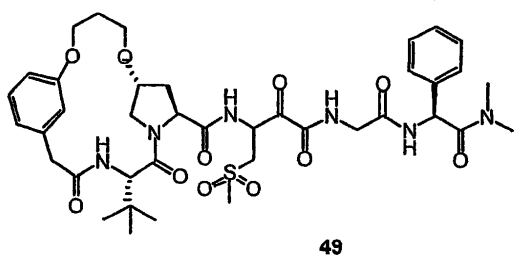
48b



48

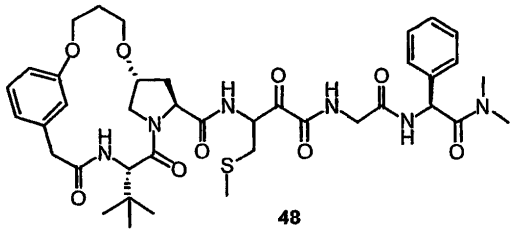
실시예 10, 단계 J에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 48을 수득한다. 98/2 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 48을 부분입체이성체의 혼합물로서 21% 수율(2단계)로 수득한다.

실시예 49: 화합물 49의 제조:

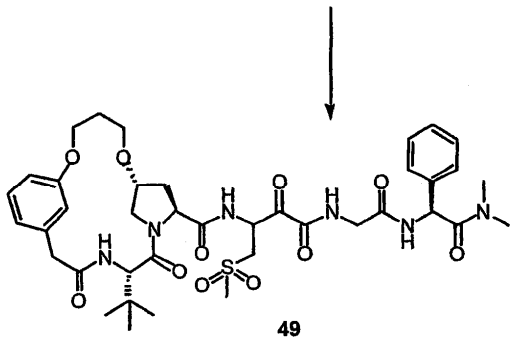


49

단계 A:



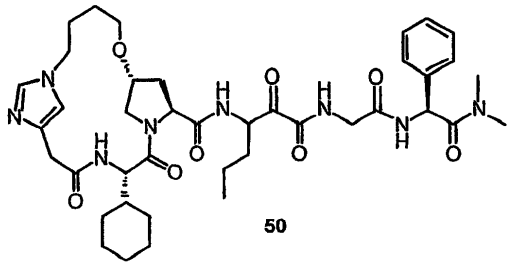
48



49

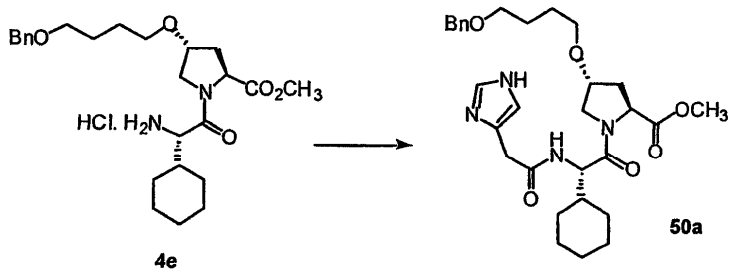
실시예 11, 단계 A에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 49를 수득한다.

실시예 50: 화합물 50의 제조:



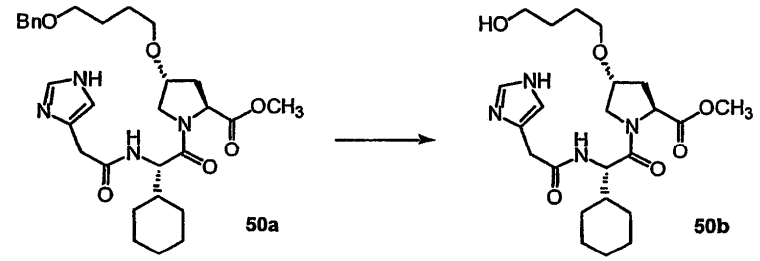
50

단계 A:



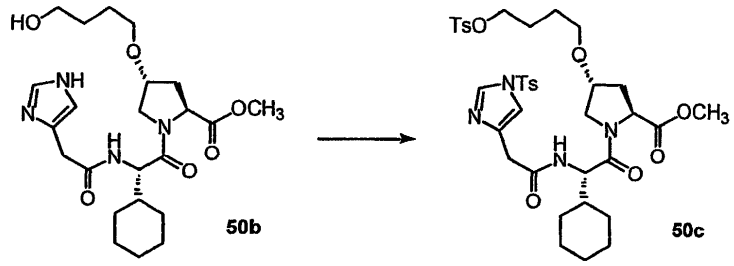
커플링 파트너로서 이미다졸-4-아세트산을 사용하여, 실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 50a을 수득한다.

단계 B:



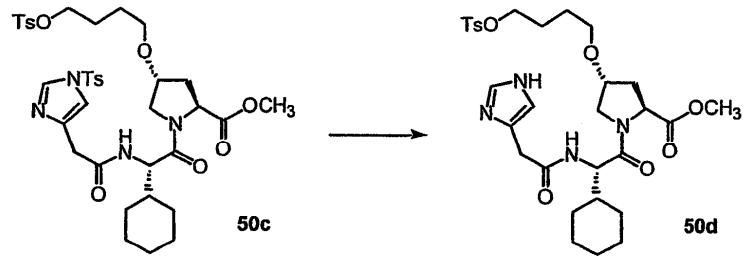
실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 50b을 수득한다.

단계 C:



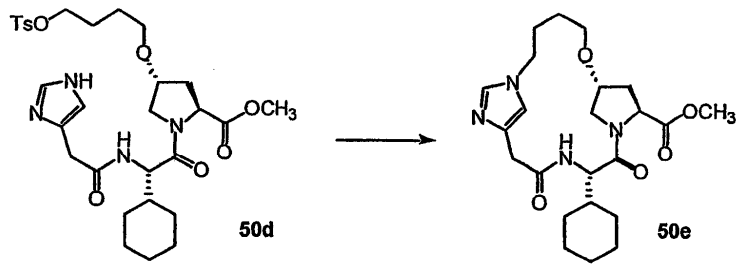
출발 물질로서 p-톨루엔설포닐 클로라이드를 사용하여, 실시예 10, 단계 A에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 50c을 수득한다.

단계 D:



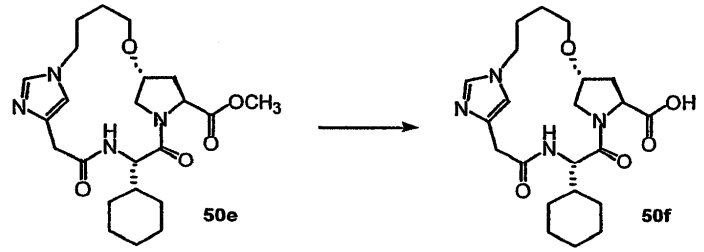
50c를 주위 온도에서 수 시간 동안 THF 중의 HOBt로 처리함으로써, 목적 생성물 50d을 수득한다.

단계 E:



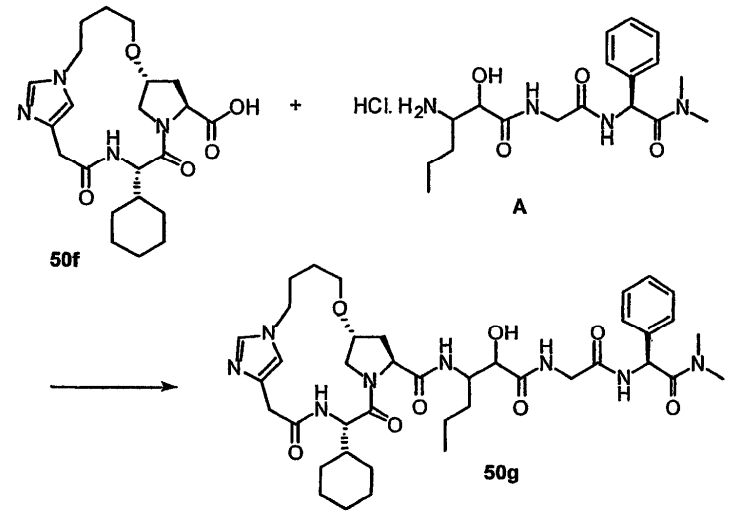
50d를 50℃에서 수 시간 동안 아세톤 중의 탄산나트륨 및 요오드화나트륨과 함께 가열함으로써, 예상 생성물 50e를 합성한다. 이 생성물을 통상적인 섬광 크로마토그래피함으로써 정제할 수 있다.

단계 F:



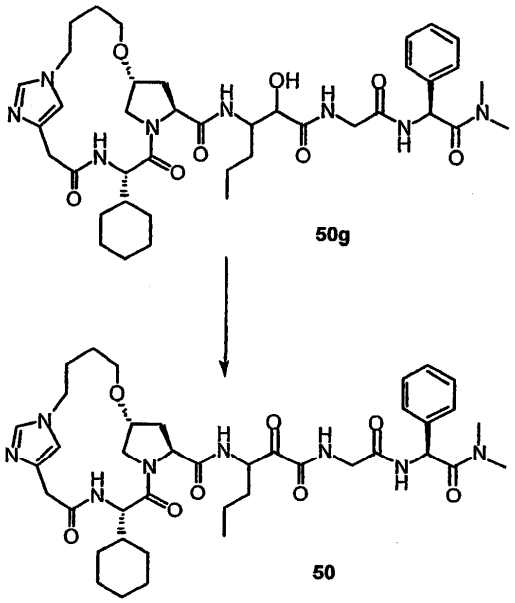
실시예 1, 단계 I에 대해 앞서 기재된 가수분해 프로토콜에 의해, 목적 생성물 50f를 수득한다.

단계 G:



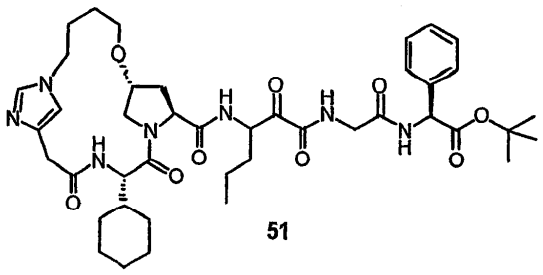
실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 50g를 합성한다.

단계 M:

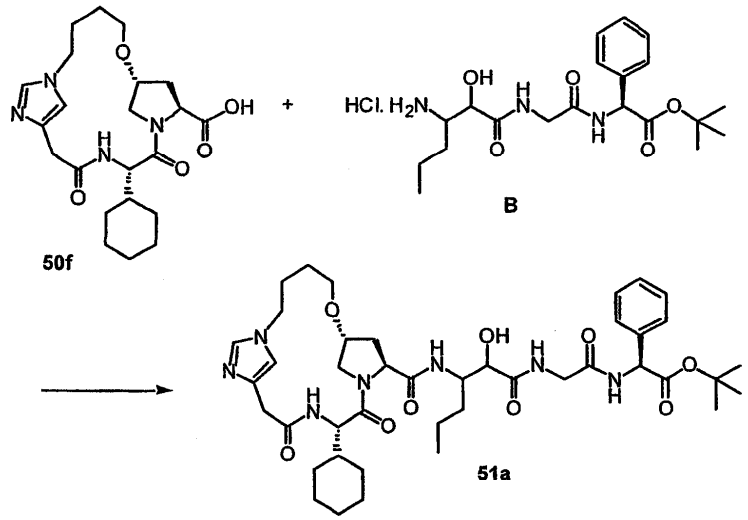


실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 50를 수득한다. 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하면 순수한 50이 수득될 것이다.

실시예 51: 화합물 51의 제조:

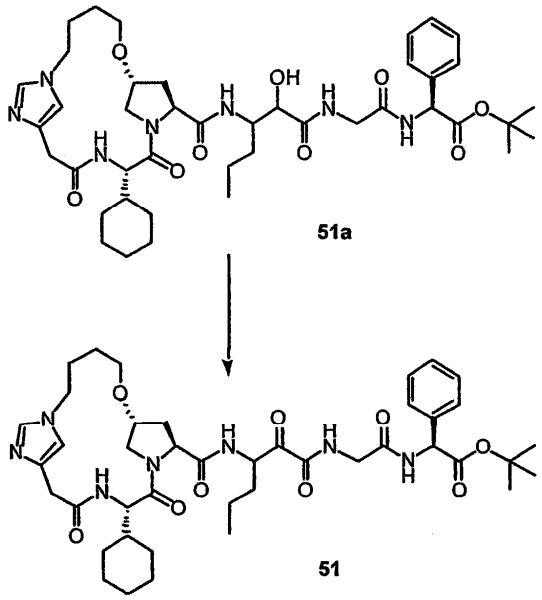


단계 A:



실시예 2, 단계 A에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 51a를 합성한다.

단계 B:

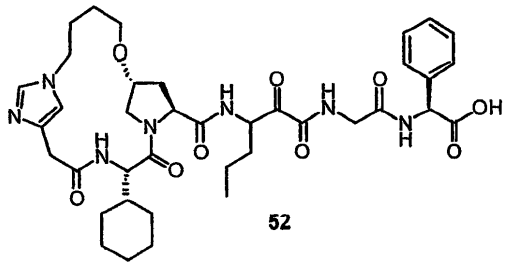


51a

51

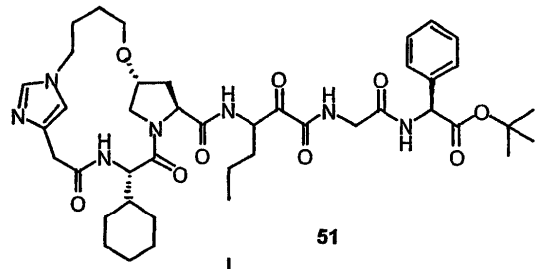
실시예 2, 단계 B에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 51를 수득한다. 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하면 순수한 51이 수득될 것이다.

실시예 52: 화합물 52의 제조:

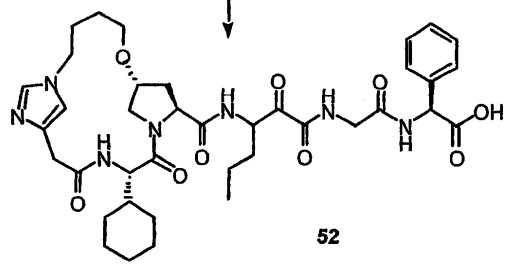


52

단계 A:



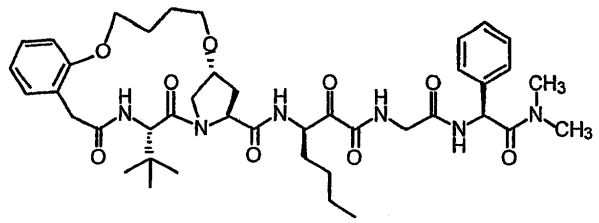
51



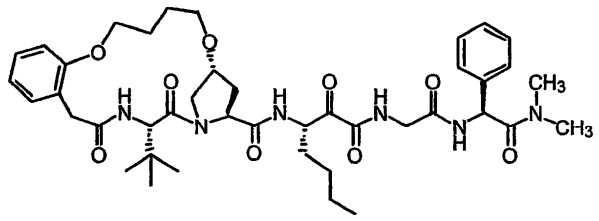
52

실시예 3, 단계 A에 대해 앞서 기재된 과정에 의해 목적 생성물 52를 수득한다.

실시예 53: 식 53A 및 53B의 화합물의 제조:

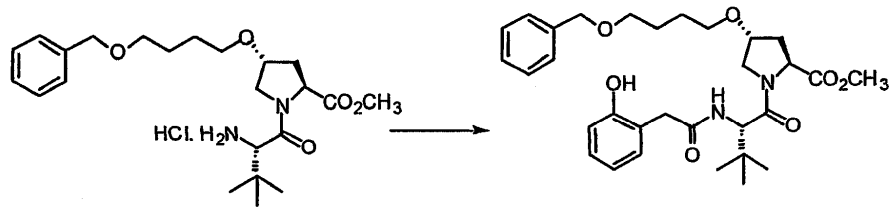


53A



53B

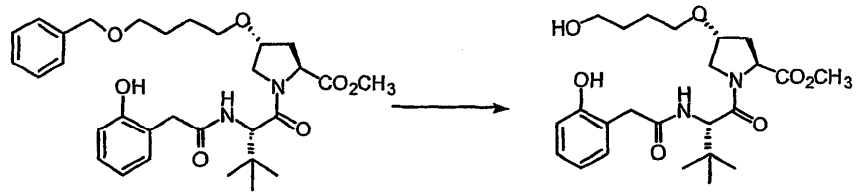
단계 A:



44b 53a

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 53a를 수득한다. 이 물질을, 80/20 내지 60/40 디클로로메탄/에틸 아세테이트를 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 53a를 제공한다.

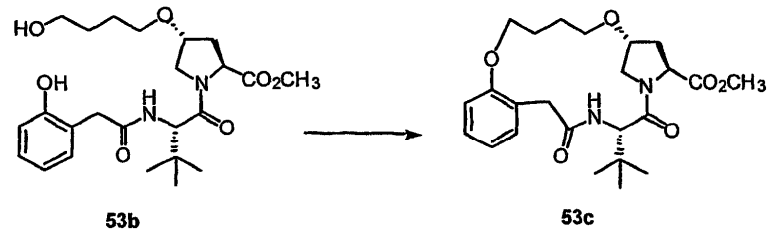
단계 B:



53a 53b

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 53b를 수득한다. 상기 조 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

단계 C:

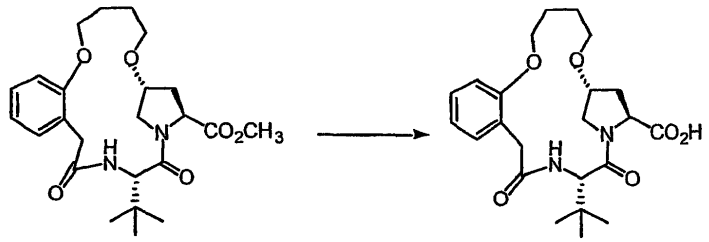


53b 53c

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 53c를 수득한다. 이 물질을, 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 53c를 트리페닐포스핀 옥사이드와 함께 수득한다. 이 혼합물을 다

음 단계에 취한다.

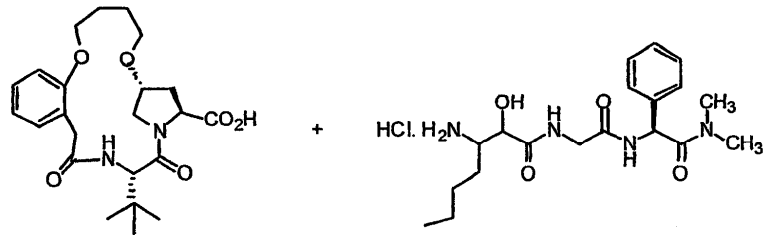
단계 D:



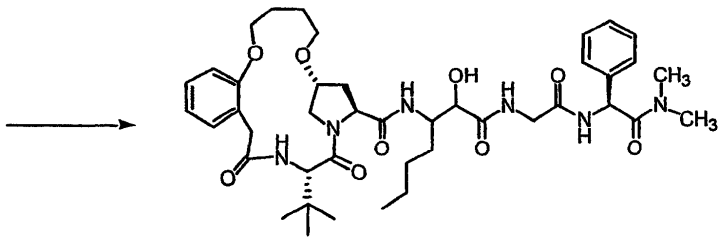
53c 53d

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물을 수득한다.

단계 E:



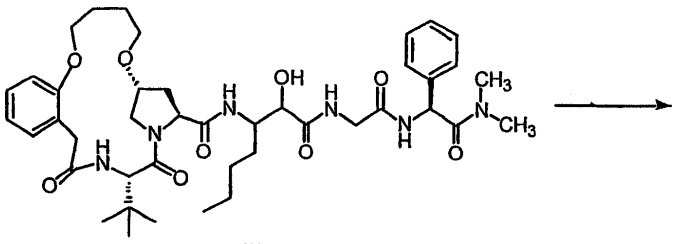
53d E



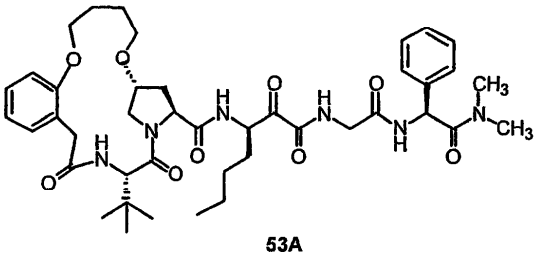
53e

실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 53e를 합성한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

단계 F:

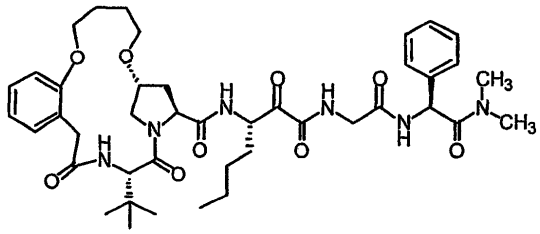


53e



53A

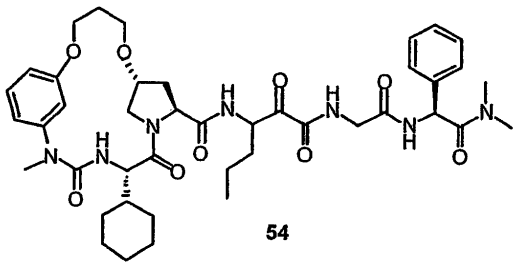
+



53B

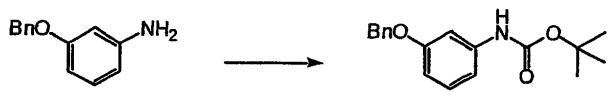
실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 53A 및 53B를 수득한다. 상기 물질을, 100/0 내지 99/1 디클로로메탄/메탄올을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 별개의 이성체 53A 및 53B, 및 몇몇 혼합물을 수득한다.

실시예 54: 화합물 54의 제조:



54

단계 A:

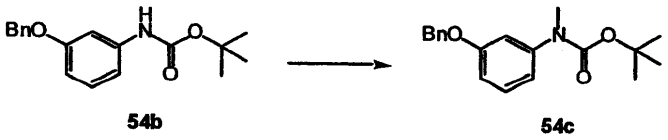


54a

54b

중간체 A, 단계 3에 대해 기재된 과정을 사용하여, 시판용 54a를 목적 생성물 54b로 정량적 수율로 전환시킨다.

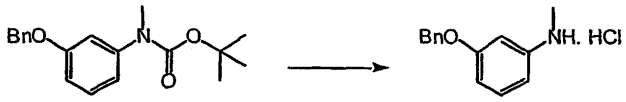
단계 B:



54b 54c

DMF(100ml) 중의 54b(8g, 26.8mmol)의 찬(0°C) 용액에 수소화나트륨(오일 중 60% 현탁액, 1.3g, 32.16mmol)을 가한다. 10분 후, 요오도메탄(2.8ml, 42.8mmol)을 가하고, 반응물을 주위 온도로 2시간에 걸쳐 가온시킨다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl 용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 분리시키고, 건조시키며(Na_2SO_4) 농축시켜 54c를 수득하고, 이는 추가의 연구에 충분할 정도로 순수하다.

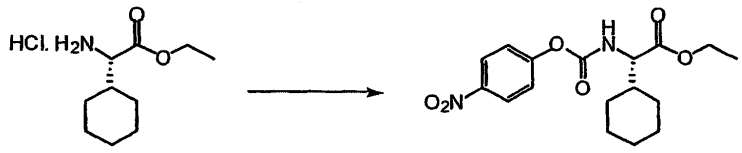
단계 C:



54c 54d

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 54d를 수득한다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

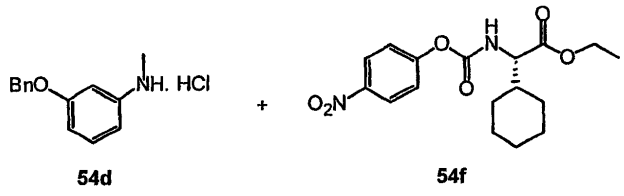
단계 D:



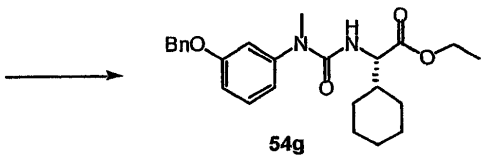
54e 54f

출발 물질로서 54e를 사용하여 실시예 26, 단계 A에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 54f을 수득한다. 상기 조 생성물을 80/20 내지 100/0 디클로로메탄/헥산을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 54f를 수득한다.

단계 E:



54d 54f

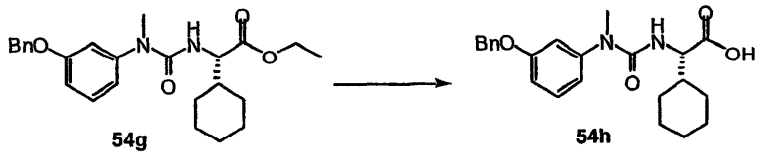


54g

출발 물질로서 54d 및 54f를 사용하여 실시예 26, 단계 B에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 54g을 수득한다. 이 반응을 50°C에서 클로로포름 중에서 수행한다. 상기 잔사를 85/15 헥산/EtOAc을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 54g를 56% 수율로 제공한다.

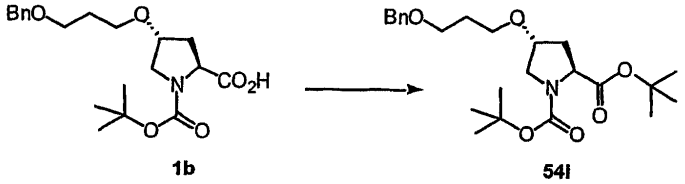
HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{33}N_2O_4$: **425.2440 $(M+H)^+$.** 실측치: **425.2424.**

단계 F:



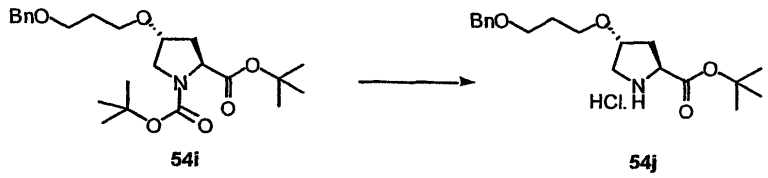
용매로서 EtOH를 사용하여, 실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 과정에 의해 목적 화합물 54h를 수득한다.

단계 G:



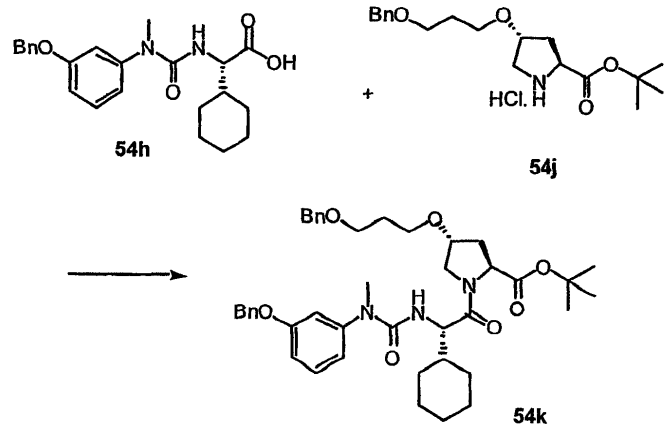
실시예 18, 단계 B에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 54i를 제조한다.

단계 H:



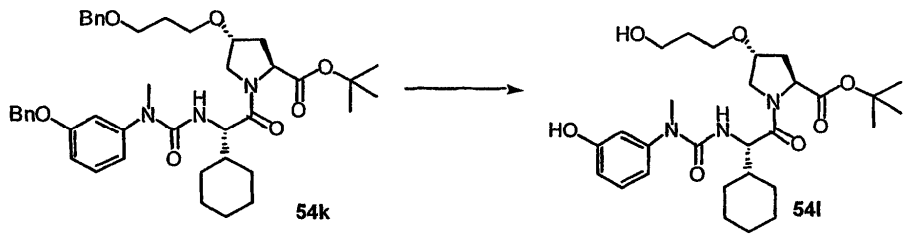
실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 54j를 수득한다. 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 I:



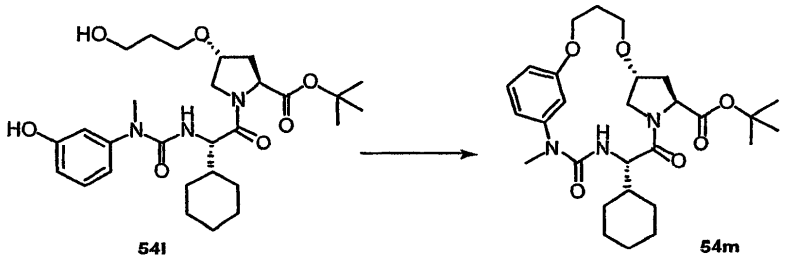
실시예 1, 단계 D에 대해 앞서 기재된 커플링 프로토콜에 의해 목적 생성물 54k을 수득한다.

단계 J:



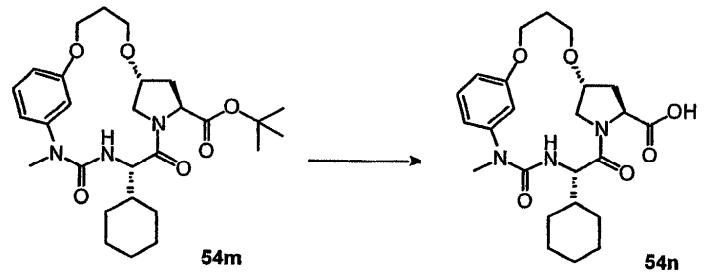
실시예 1, 단계 G에 대해 앞서 기재된 수소화 과정에 의해 목적 생성물 54l을 수득한다.

단계 K:



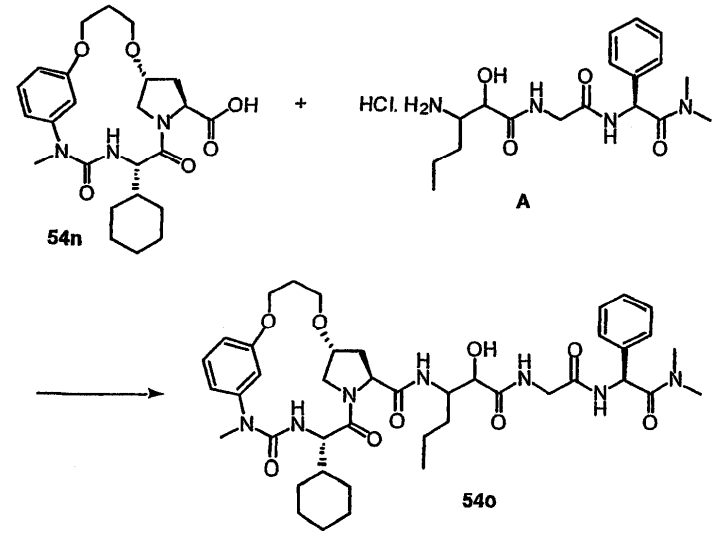
실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 폐환 프로토콜에 의해 목적 생성물 54m을 수득한다.

단계 L:



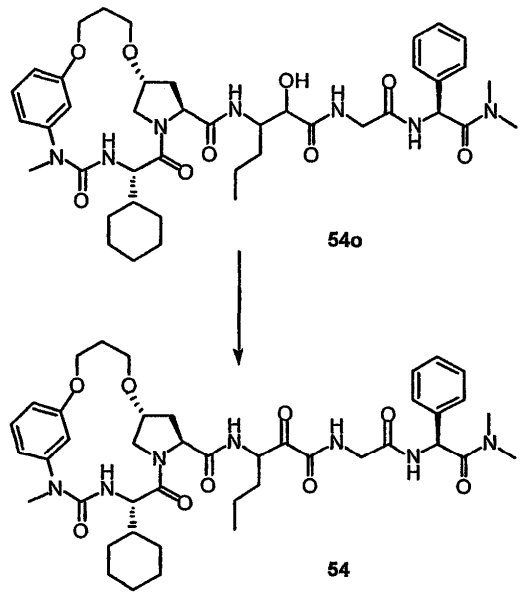
실시예 3, 단계 A에 대해 앞서 기재된 과정에 의해 목적 생성물 54n을 수득한다.

단계 M:



실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 54o을 합성한다.

단계 N:

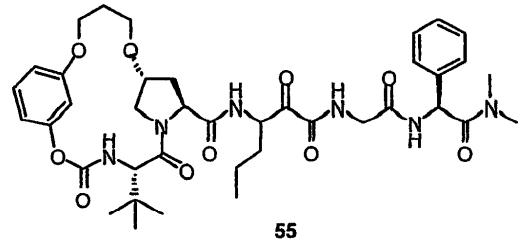


54o

54

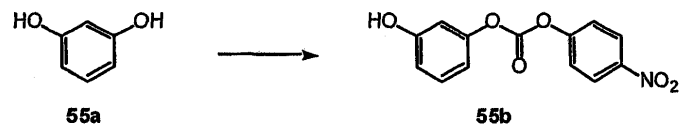
실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물 54를 수득한다. 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하면 순수한 54가 수득될 것이다.

실시예 55: 화합물 55의 제조:



55

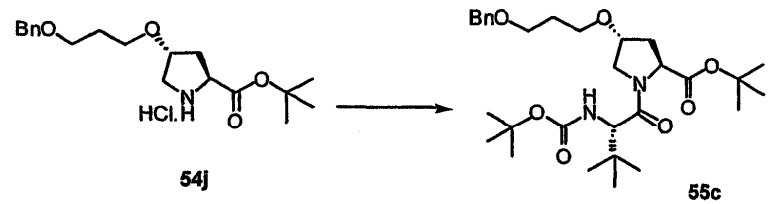
단계 A:



55a 55b

실시예 26, 단계 A에 대해 기재된 과정을 사용하여, 시판용 55a를 목적 생성물 55b로 41% 수율로 전환시킨다.

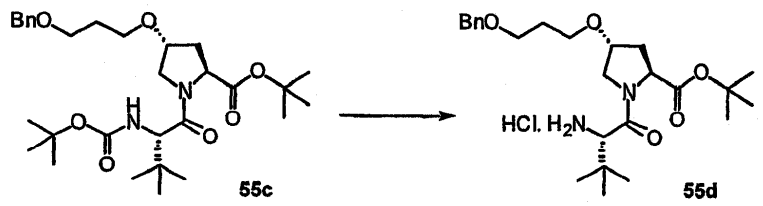
단계 B:



54j 55c

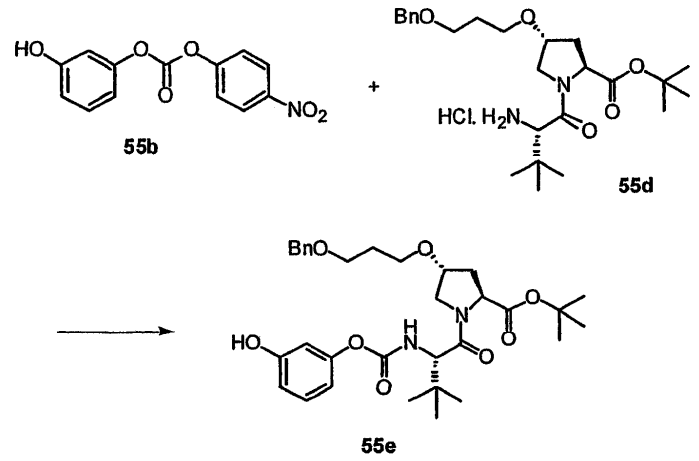
커플링 파트너로서 N-Boc-3급-부틸글리신을 사용하여 실시예 1, 단계 D에 대해 앞서 기재된 커플링 프로토콜에 의해 목적 생성물 55c를 수득한다. 95/5 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 정제하여 55c를 57% 수율로 수득한다.

단계 C:



실시예 1, 단계 C에 대해 앞서 기재된 과정에 의해 목적 생성물 55d을 수득한다. 상기 조 물질을 추가로 수반한다.

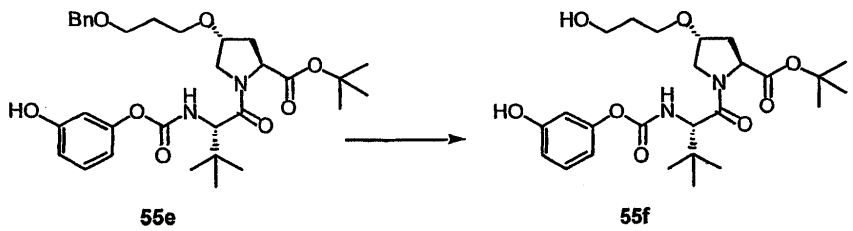
단계 D:



실시예 26, 단계 B에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 생성물 55e를 수득한다. 80/20 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 정제하여 55e를 20% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{32}H_{45}N_2O_8$: **585.3176 $(M+H)^+$.** 실측치: **585.3177.**

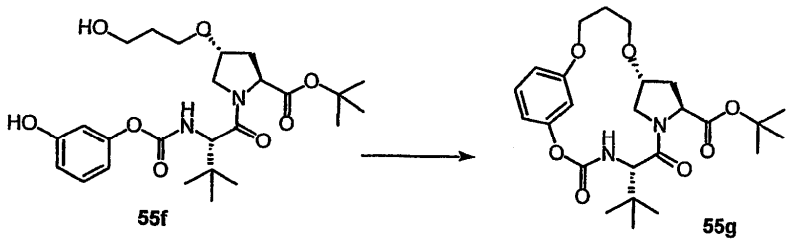
단계 E:



실시예 1, 단계 G에 대해 앞서 기재된 과정에 의해 목적 생성물 55f을 수득한다.

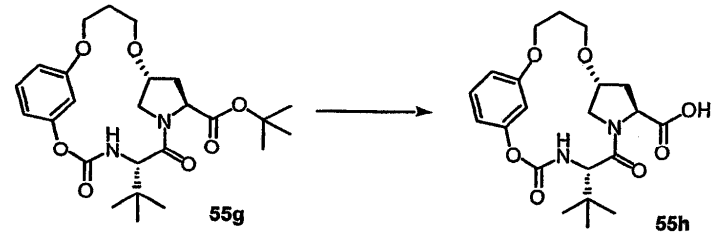
HRMS (FAB) 계산치 $C_{25}H_{39}N_2O_8$: **495.2706 $(M+H)^+$.** 실측치: **495.2704.**

단계 F:



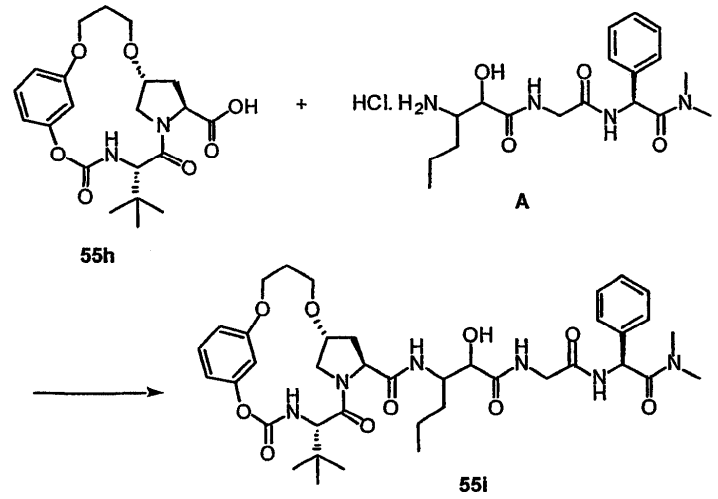
실시예 1, 단계 H에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 55g를 합성한다. 85/15 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제하여 55g를 10% 수율로 수득한다.

단계 G:



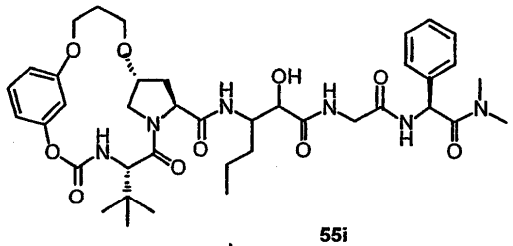
실시예 3, 단계 A에 대해 앞서 기재된 방법에 의해 목적 생성물 55h를 수득한다. 조 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 H:

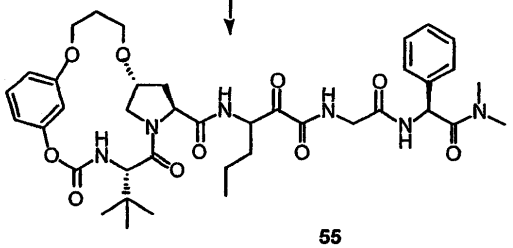


실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 55i를 합성한다. 조 물질을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 I:



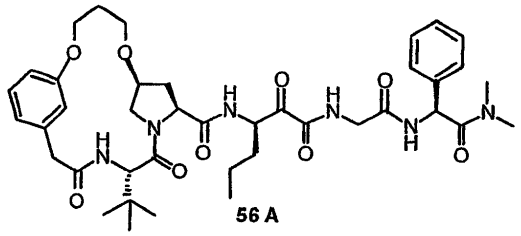
55i



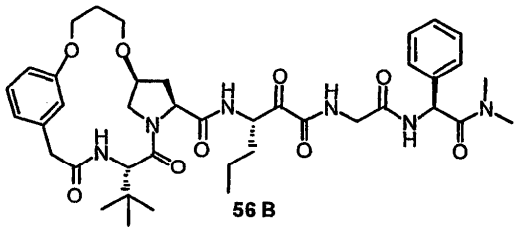
55

실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 55을 수득한다. 98/2 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 55을 수득한다.

실시예 56: 화합물 56의 제조:

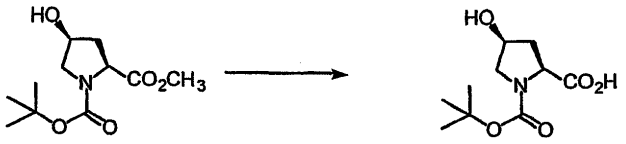


56 A



56 B

단계 A:

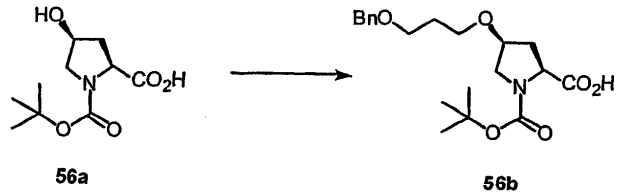


10a 56a

MeOH(20ml) 중의 시판용 메틸 에스테르 10a(5.0g, 20.4mmol)의 용액에 수(20ml) 중의 LiOH(730mg, 30.6mmol)의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC는 출발 물질의 소모를 지시하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 10% 시트르산 용액으로 산성화시킨다. 고체 NaCl을 가하고, 수 성 층을 EtOAc로 수회 추출한다. 합한 EtOAc 층을 건조시키고(Na_2SO_4) 농축시켜 56a를 정량적 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{10}H_{18}N_1O_5$: 232.1185 $(M+H)^+$. 실측치: 232.1189.]

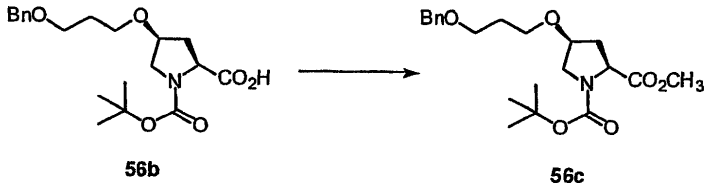
단계 B:



56a 56b

실시예 1, 단계 A에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 56b를 수득한다. 조 물질을 추가의 정제없이 메틸 에스테르로 전환시킨다.

단계 C:

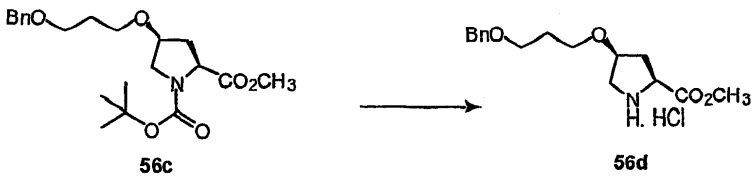


56b 56c

실시예 1, 단계 B에 대해 기재된 방법에 의해, 목적 생성물 56c을 수득한다. 상기 잔사를 80/20 내지 50/50 헥산/EtOAc를 사용한 다음, 70/30 내지 40/60 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 56c을 13% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{21}H_{31}NO_6$: 394.2230 $(M+H)^+$. 실측치 : 394.2224.

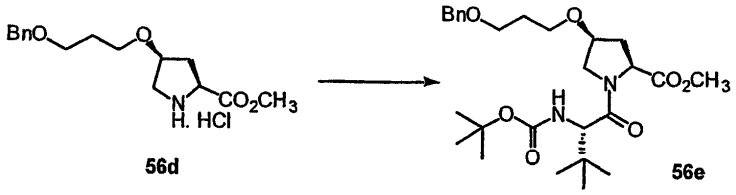
단계 D:



56c 56d

실시예 1, 단계 C에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 56d를 수득한다. 조 물질을 추가의 정제없이 사용한다.

단계 E:

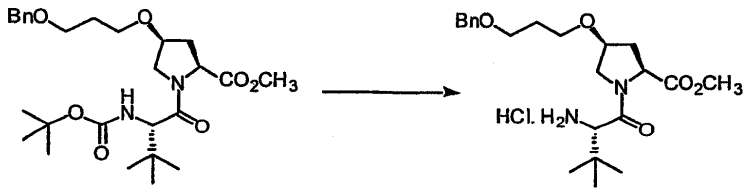


56d 56e

커플링 파트너로서 N-Boc-3급-부틸글리신을 사용하여 실시예 1, 단계 D에 대해 기재된 방법에 의해 목적 생성물 56e를 수득한다. 상기 잔사를 90/10 디클로로메탄/EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 56e를 86% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{27}H_{43}N_2O_7$: 507.3070 $(M+H)^+$. 실측치: 507.3072.

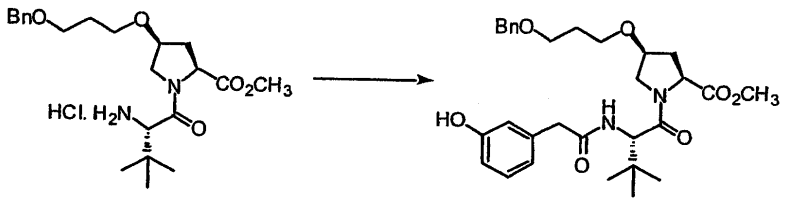
단계 F:



56e 56f

실시예 1, 단계 E에 대해 기재된 프로토콜에 의해 목적 화합물 56f를 제조한다. 상기 물질을 그 자체로서 다음 단계에 수반한다.

단계 G:

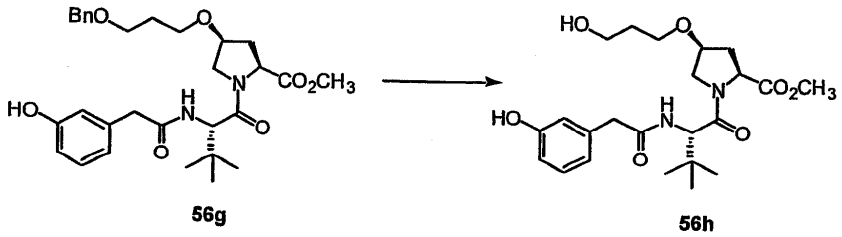


56f 56g

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 56g를 수득한다. 이 물질을, 98/2 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 56g를 백색 포말로서 78% 수율로 수득한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{30}H_{41}N_2O_7$: 541.2914 $(M+H)^+$. 실측치 : 541.2916.

단계 H:

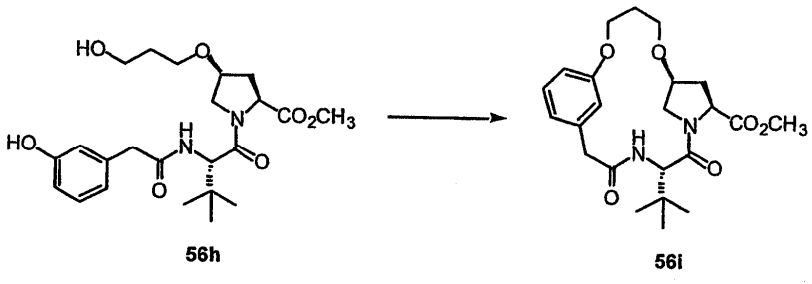


56g 56h

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 56h를 수득한다. 촉매를 여과 제거한 후에 수득된 생성물은 후속 조작에 충분한 정도로 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{35}N_2O_7$: 451.2444 $(M+H)^+$. 실측치: 451.2449.

단계 I:

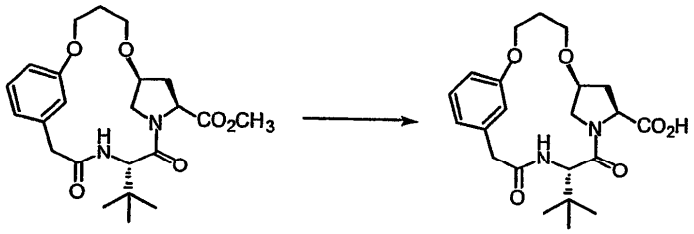


56h 56i

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 56i를 수득한다. 이 조 잔사를, 75/25 헥산/아세톤을 사용하여 정제하여, 생성물 56i를 트리페닐포스핀 옥사이드와의 혼합물로서 제공한다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{23}H_{33}N_2O_6$: 433.2339 $(M+H)^+$. 실측치 : 433.2343.

단계 J:

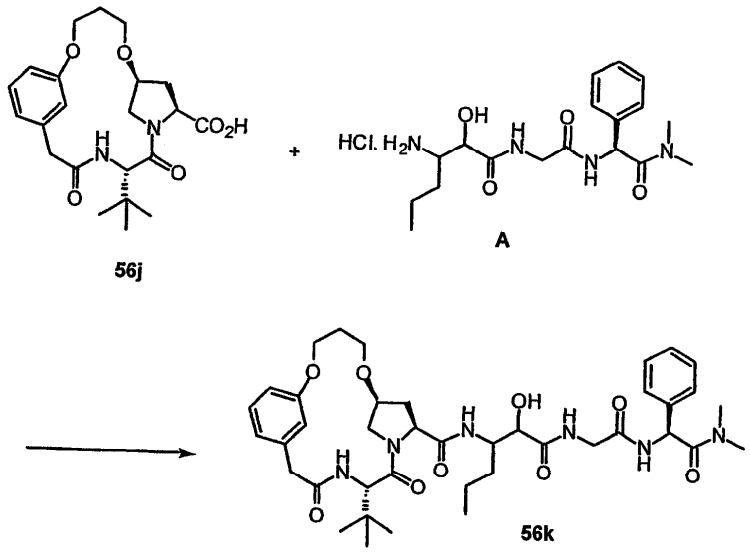


56i 56j

실시예 1, 단계 I에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 예상 생성물 56j를 합성한다. 2단계에 대한 수율 = 16%.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{22}H_{31}N_2O_6$: 419.2182 $(M+H)^+$. 실측치 : 419.2176.

단계 K:

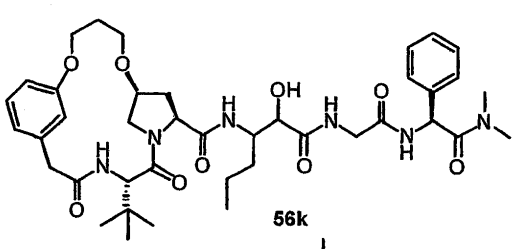


56j A 56k

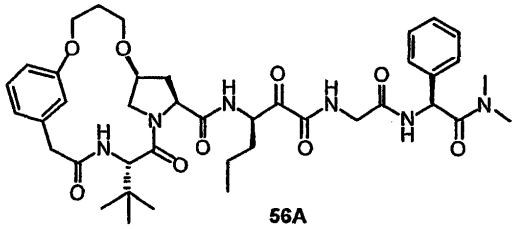
실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 방법에 의해 예상 생성물 56k를 합성 한다. 후처리 후의 상기 물질은 다음 단계에 수반될 정도로 충분히 순수하다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{40}H_{57}N_6O_9$: 765.4187 $(M+H)^+$. 실측치 : 765.4198.

단계 L:

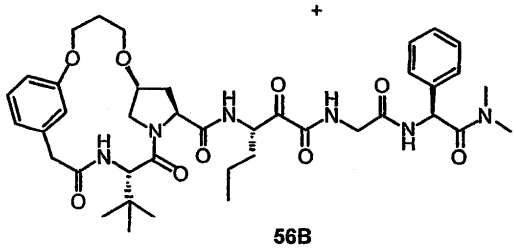


56k



56A

+

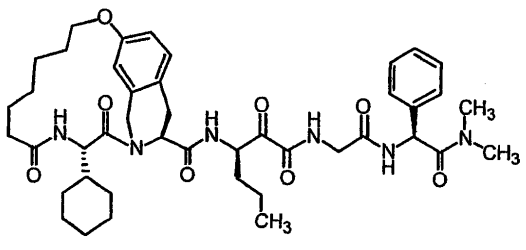


56B

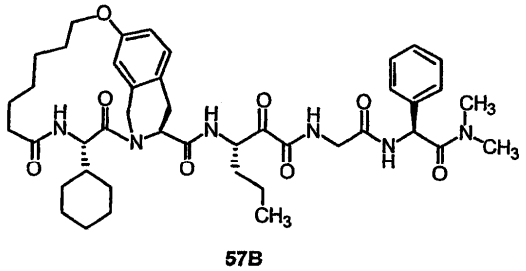
실시예 1, 단계 K에 대해 앞서 기재된 산화 프로토콜에 의해, 목적 생성물 56A 및 56B를 수득한다. 상기 물질을, 98/2 내지 96/4 디클로로메탄/MeOH을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 별개의 이성체 56A 및 56B, 및 몇몇 혼합물을 수득한다. 합한 수율=35%(2단계).

HRMS (FAB) 계산치 $C_{40}H_{55}N_6O_9$: 763.4031 $(M+H)^+$. 실측치 : 763.4025 (**56A**), 763.4040 (**56B**).

실시예 57: 식 57A 및 57B의 화합물의 제조:

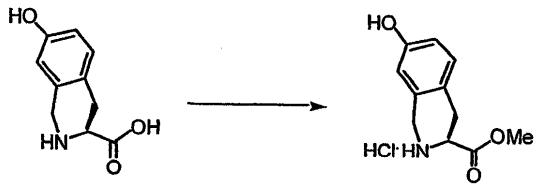


57A



57B

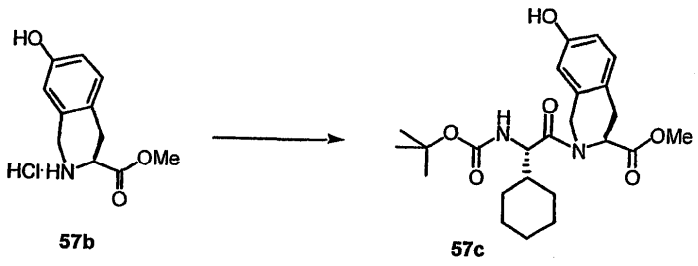
단계 A:



57a 57b

메탄올(180ml) 중의 아미노산 (3S)-7-하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산 57a의 상업용 디하이드레이트(5.0g, 21.8mmol)의 용액에 진한 염산(5.0ml, 60mmol)을 가한다. 이어서, 이와 같이 생성된 청정한 용액을 오일 욕 속에서 18시간 동안 환류 가열한다. 용매를 진공하에 제거하여 메틸 에스테르 57b를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에 사용한다.

단계 B:

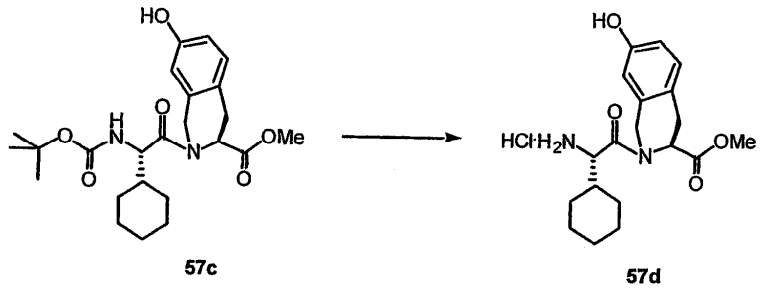


57b 57c

-20°C에서 무수 DMF(200ml) 및 CH_2Cl_2 (200ml) 중의 아민 하이드로클로라이드 57b, N-Boc-사이클로헥실글리신(5.95g, 21.8mmol), HOOBt(3.73g, 22.9mmol) 및 EDCl(5.00g, 26.1mmol)의 용액에 NMM(7.20ml, 65.5mmol)을 가한다. 이 온도에서 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 냉동고에서 밤새(18시간) 유지시킨다. 이어서, EtOAc(600ml), 염수(150ml) 및 5% H_3PO_4 (150ml)을 가한다. 분리된 유기 용액을 5% H_3PO_4 (200ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 X 200ml), 물(200ml) 및 염수(200ml)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 57c(10.3g, 정량적, 2단계)를 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9.32 (s, 1 H), 8.35- 8.32 (m, 1 H), 6.99 (d, *J* =8.3 Hz, 1 H), 6.65-6.54 (m, 1 H), 4.92 (d, *J* =15.5 Hz, 1 H), 4.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 4.43-4.36 (m, 1 H), 4.29-4.19 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.02-2.81 (m, 2 H), 1.98-1.62 (m, 8 H), 1.42-1.11 (m, 14 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6-DMSO) δ 171.6, 171.2, 162.3, 156.0, 133.7, 128.8, 125.3, 114.1, 112.6, 78.0, 54.8, 52.4, 51.9, 45.0, 29.5, 28.1, 28.0, 25.9, 25.6, 25.5 ; HRMS *m/z* 447.2492 [계산치 $C_{24}H_{34}N_2O_6$, 447.2495].

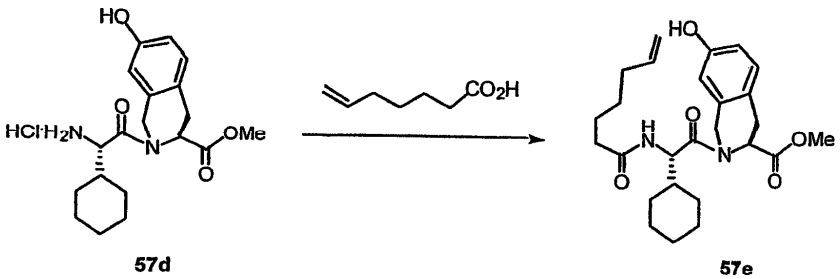
단계 C:



57c 57d

Boc-아미노 메틸 에스테르 57c(7.20g, 16.1mmol)을 4N HCl(100ml, 400mmol)에 용해시키고, 이로써 생성된 용액을 실온에서 교반시킨다. 이 반응의 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 4시간 후, 상기 용액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 진공하에 밤새 유지시켜 57d를 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음의 커플링 반응에 사용한다.

단계 D:

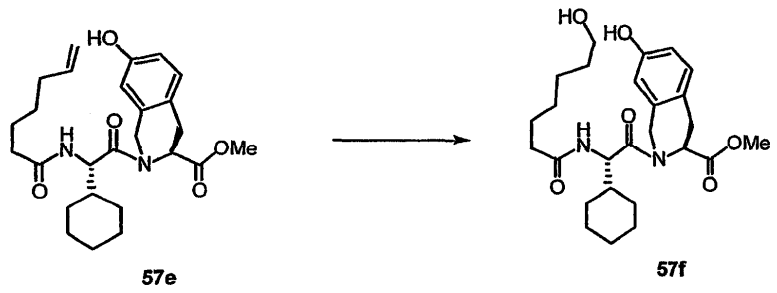


57d 57e

-20℃에서 무수 DMF(250ml) 및 CH_2Cl_2 (150ml) 중의 아민 하이드로클로라이드 57d(단계 D로부터), 6-헵테노산(2.90g, 22.6mmol), HOOBt(3.70g, 22.7mmol) 및 EDCl(4.80g, 25.0mmol)의 용액에 NMM(7.50ml, 68.2mmol)을 가한다. 이 온도에서 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 냉동고에서 2일 동안 유지시킨다. 이어서, 이를 공기 중에서 교반시키고, 1시간 동안 실온으로 가온시킨다. EtOAc(500ml), 염수(100ml) 및 5% H_3PO_4 (100ml)을 가한다. 분리된 유기 용액을 5% H_3PO_4 (100ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 X 150ml), 물(150ml) 및 염수(150ml)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(5 내지 30% EtOAc-CH_2Cl_2)하여 57e(2.30g, 5.04mmol, 31%, 2단계)을 백색 고체 로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d$_6$-DMSO) δ 9.32 (s, 1 H), 8.06-8.01 (m, 1 H), 7.00-6.6.96 (m, 1 H), 6.63-6.54 (m, 2 H), 5.78-5.70 (m, 1 H), 5.04-4.89 (m, 4 H), 4.73-4.69 (m, 1 H), 4.53 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.01-2.91 (m, 2 H), 2.15-1.93 (m, 4 H), 1.76-0.97 (m, 15 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d$_6$-DMSO) δ 172.0, 171.5, 171.1, 156.0, 138.6, 134.0, 128.7, 122.5, 114.6, 114.1, 112.5, 52.9, 52.2, 51.9, 45.0, 34.5, 32.8, 32.7, 29.4, 28.7, 28.1, 27.7, 25.9, 25.5, 25.5, 24.8; HRMS *m/z* 457.1 [계산치 $C_{26}H_{36}N_2O_5$, 456.6].

단계 E:

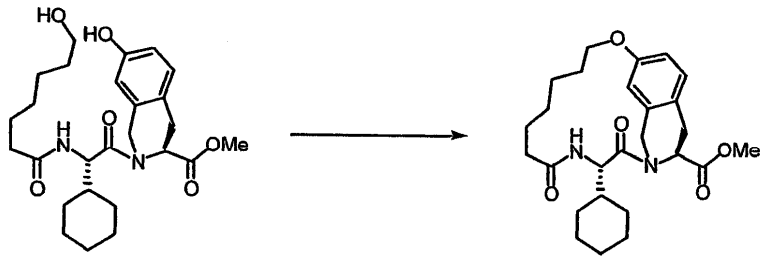


57e 57f

0℃에서 질소 하에 무수 THF(100ml) 중의 57e(2.20g, 4.82mmol)의 용액에 보란-THF 용액(20ml, 1.0M, 20mmol)을 조심스럽게 가한다. 이로써 생성된 용액을 수소 하 0℃에서 1시간 40분 동안 교반시킨다. 이어서, 에탄올(10ml)과 pH 7 완충액(15ml)을 가한 다음, 30% H_2O_2 용액(15ml)을 가한다. 0℃에서 20분 동안 교반시킨 후, 이를 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반시킨다. EtOAc(400ml) 및 염수(200ml)를 가하고, 층을 분리시킨다. 수용액을 EtOAc(2 x 150ml)로 추출한다. 합한 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시킨 다음, 진공하에 농축시 킨다. 섬광 크로마토그래피(3 내지 5% MeOH-CH_2Cl_2)하여 57f(2.18g, 4.47mmol, 93%)을 백색 고체로서 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d$_6$-DMSO) δ 9.32 (s, 1 H), 8.04-8.00 (m, 1 H), 6.99-6.96 (m, 1 H), 6.63-6.51 (m, 2 H), 5.05-5.00 (m, 1 H), 4.73-4.21 (m, 3 H), 4.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.03-2.90 (m, 2 H), 2.15-2.00 (m, 2 H), 1.75-1.56 (m, 6 H), 1.49-0.97 (m, 13 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d$_6$-DMSO) δ 172.2, 171.6, 171.2, 156.0, 134.1, 128.7, 122.6, 114.2, 112.5, 60.7, 52.9, 52.3, 51.9, 45.1, 34.8, 32.4, 29.5, 28.7, 28.53, 28.47, 28.10, 25.9, 25.6, 25.5, 25.4, 25.2; HRMS *m/z* 475.2812 [계산치 $C_{26}H_{38}N_2O_6$, 475.2808].

단계 F:

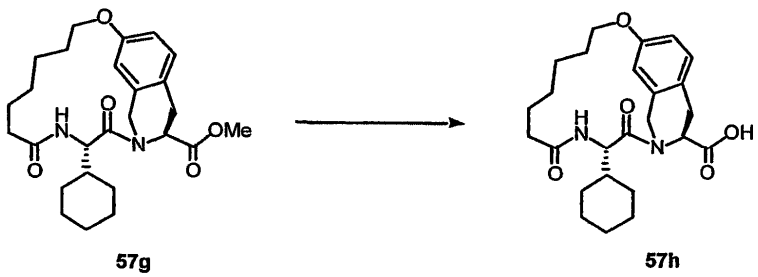


57f 57g

무수 CH_2Cl_2 중의 페놀 알코올 57f(2.08g, 4.38mmol) 및 ADDP(3.00g, 11.9mmol)의 용액을 프릿 유리 버블러를 통하여 20분 동안 아르곤과 함께 버블링시킨다. 0°C에서 상기 용액에 트리페닐포스핀(3.45g, 13.2mmol)을 가한다. 0°C에서 20분 동안 교반시킨 후, 상기 용액을 실온으로 가온시키고, 질소하에 밤새(18시간) 교반시킨다. TLC는 상당량의 출발 물질이 존재함을 지시해준다, 제2 배치의 ADDP(3.00g, 11.9mmol) 및 트리페닐포스핀(3.45g, 13.2mmol)을 가하고, 혼합물을 질소 하에 2일 및 16시간 동안 교반시킨다. TLC는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 지시해준다. 용매를 진공하에 제거한 후, 잔사를 섬광 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 1 내지 2% MeOH)함으로써 부분적으로 정제하여, 매크로사이클 57g와 트리페닐포스핀 옥사이드의 혼합물을 수득한다. 매크로사이클 57g를 가수분해시켜, 추가의 정제없이 상응하는 산을 수득한다.

^{1}H NMR (400 MHz, d$_6$-DMSO) δ 8.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.82-6.76 (m, 2 H), 5.14 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H), 4.79-4.74 (m, 1 H), 4.39 (dd, *J* = 11.5, 6.4 Hz, 1 H), 4.25 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 4.22-4.18 (m, 1 H), 4.08-4.02 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.18 (dd, *J* = 15.1, 6.4 Hz, 1 H), 2.85 (dd, *J* = 14.7, 11.5 Hz, 1 H), 2.07-2.04 (m, 2 H), 1.81-1.40 (m, 10 H), 1.32-0.85 (m, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d$_6$-DMSO) δ 171.9, 171.5, 170.2, 157.1, 137.0, 131.5, 126.4, 115.9, 112.6, 66.5, 54.4, 52.2, 51.9, 46.8, 44.9, 44.4, 33.6, 29.4, 29.1, 28.0, 27.3, 27.0, 26.0, 25.3, 25.2, 24.3, 24.2, 23.9; HRMS *m/z* 457.2707 [계산치 $C_{26}H_{36}N_2O_5$, 457.2702].

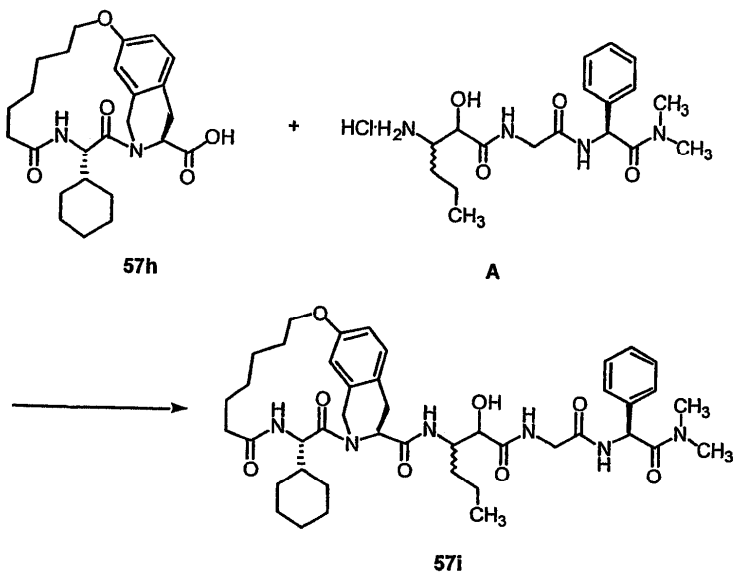
단계 G:



57g 57h

수산화리튬 수용액(30ml H_2O 중의 0.21g, 8.75mmol)을 THF(30ml) 및 메탄올(30ml) 중의 메틸 에스테르 57g(단계 1F로부터)의 0℃ 용액에 가한다. 이 혼합물을 빙욕 속에서 교반시키고, 이와 함께 4시간 동안 실온으로 가온시킨다. 이 반응의 진행 과정을 TLC로 모니터한다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거한 후, EtOAc(100ml) 및 물(30ml)을 가하고, 두 층을 분리시킨다. 상기 수용액을 CH_2Cl_2 (100ml)로 다시 추출한 후, 이를 산성화하여 pH 1로 한다. 이어서, EtOAc(150ml)을 가하고, 수용액을 고형 염화나트륨으로 포화시킨다. 층을 분리한 후, 수성 층을 EtOAc(2 x 100ml)로 추출한다. 유기 용액을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시켜 57h(1.23g, 2.78mmol, 63%, 2단계)를 백색 고체로서 수득한다.

단계 H:



57h A

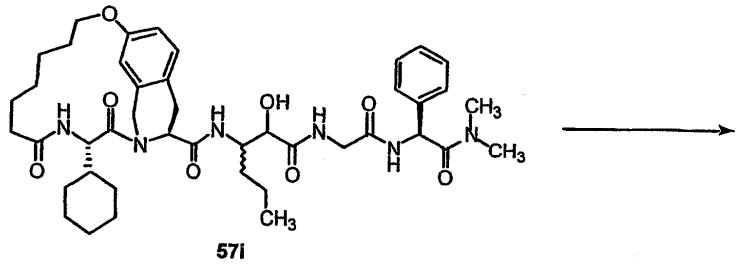
57i

-20℃에서 무수 DMF(50ml) 및 CH_2Cl_2 (30ml) 중의 산 57h(0.390g, 0.881mmol), 아민 A(0.360g, 0.898mmol), HOOBt(160mg, 0.981mmol) 및 EDCl(210mg, 1.10mmol)의 용액에 NMM(0.40ml, 3.64mmol)을 가한다. 이 온도에서 30분 동안 교 반시킨 후, 반응 혼합물을 냉동고에서 66시간 동안 유지시킨다. 이어서, EtOAc(200ml), 염수(50ml) 및 5% H_3PO_4 (50ml)을 가한다. 분리된 유기 용액을 5% H_3PO_4 (80ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(2 X 80ml), 물(80ml) 및 염수(80ml)로 연속적으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키며, 여과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH-CH_2Cl_2)하여 57i를 4가지 부분입체이성체의 혼합물(0.340g, 0.431mmol, 49%)로서 백색 고체로서 수득한다.

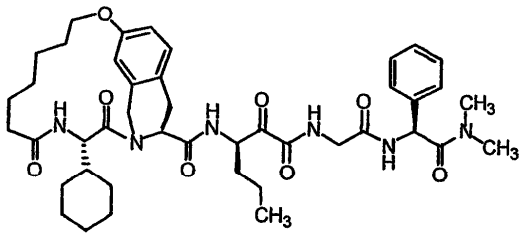
^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.56-8.46 (m, 1 H), 7.96-7.82 (m, 2 H),
7.40-7.25 (m, 6 H), 7.15-6.99 (m, H), 6.81-6.74 (m, 2 H), 6.05-5.71 (m, 2 H),
5.11-5.02 (m, 1 H), 4.85-4.68 (m, 1 H), 4.40-3.70 (m, 8 H), 3.14-3.02 (m, 1 H),
2.95-2.73 (m, 7 H), 2.06-2.05 (m, 2 H), 1.81-1.39 (m, 10 H), 1.30-1.05 (m, 11 H),

0.89-0.75 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d6-DMSO) δ 172.24, 172.21, 171.87, 171.81, 171.78, 171.7, 170.8, 170.77, 170.74, 170.5, 170.4, 170.0, 169.97, 169.24, 169.22, 169.1, 169.0, 168.0, 167.9, 167.82, 167.78, 157.2, 156.9, 137.61, 137.57, 137.54,137.47, 137.43, 137.38, 133.2, 132.2, 128.9, 128.44, 128.41, 128.37, 128.0,127.96, 127.6, 127.4, 127.3, 127.19, 127.16, 115.7, 115.6, 115.5, 112.8,112.77, 112.7, 112.6, 73.6, 73.39, 73.37, 72.4, 71.7, 66.9, 66.7, 55.8, 55.6, 55.09, 55.07, 53.02, 52.95, 52.9, 52.6, 51.0, 50.96, 50.91, 50.86, 50.76, 45.6, 45.5, 45.44, 45.36, 41.7, 41.6, 41.5, 41.4, 36.6, 36.55, 36.49, 35.3, 33.7, 33.6, 33.5, 33.0, 32.4, 30.7, 30.3, 30.1, 30.0, 29.8, 29.48, 29.45, 29.41, 28.3, 28.2, 28.1, 27.3, 27.2, 27.13, 27.09, 27.0, 26.9, 26.85, 26.82, 26.1, 25.4, 25.2, 24.1, 24.08, 24.03, 24.0, 23.9, 23.8, 18.8, 18.7, 18.6, 18.4, 13.9, 13.8, 13.7; HRMS *m/z* 789.4560 [계산치 $C_{43}H_{60}N_6O_8$, 789.4551, 에러 = 1 ppm].

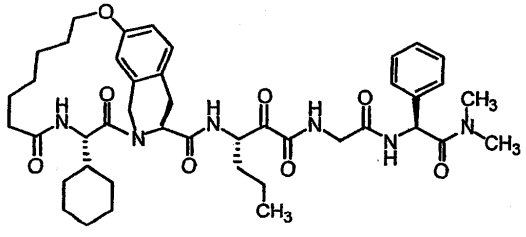
단계 I:



57i



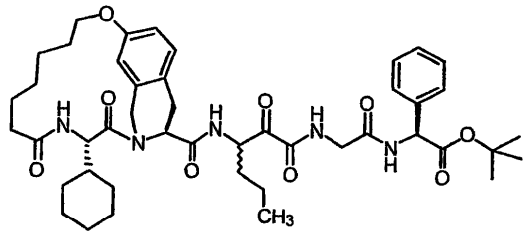
57A



57B

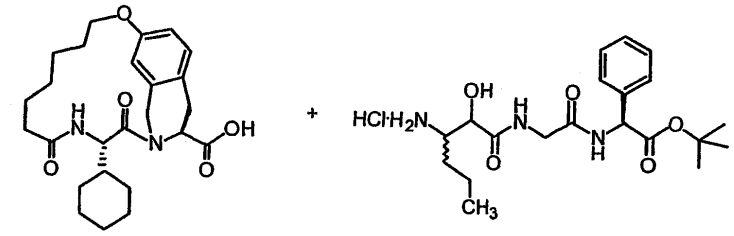
0°C에서 하이드록시 아미드 57i(0.320g, 0.406mmol)과 데스-마틴 시약(0.400g, 0.943mmol)의 혼합물에 무수 CH_2Cl_2 (80ml)을 가한다. 이로써 생성된 백색 현탁액을 0°C에서 격렬하게 교반시키고, 빙욕과 함께 4시간 동안 실온으로 가온시킨다. 포화 중탄산나트륨 수용액 및 중아황산나트륨 용액(각 30ml)을 가하고, 이 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반시킨 후, 층을 분리시킨다. 상기 수용액을 CH_2Cl_2 로 추출한다(2 x 80ml). 합한 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여 과시킨 다음 진공하에 농축시킨다. 섬광 크로마토그래피(2 내지 5% MeOH-CH_2Cl_2)하여 2개의 입체이성체 57A(109mg, 0.139mmol) 및 57B(102mg, 0.130mmol, 66% 혼합 수율)를 백색 고체로서 수득한다.

실시예 58: 식 58의 화합물의 제조:



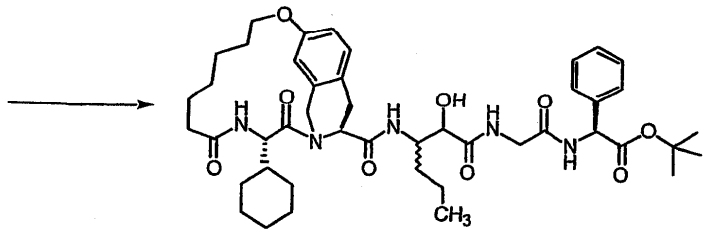
58

단계 A:



57h

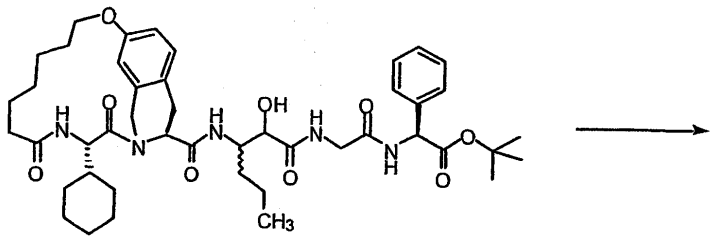
B



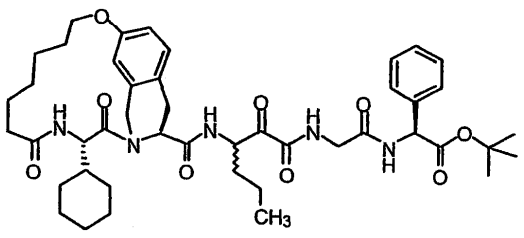
58a

A를 아민 하이드로클로라이드 B로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1, 단계 J의 방법에 따라서 목적 화합물 58a를 제조한다. 하이드록시 아미드 58a를 분 리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로서 백색 고체의 형태로 53% 수율로 수득한다.

단계 B:



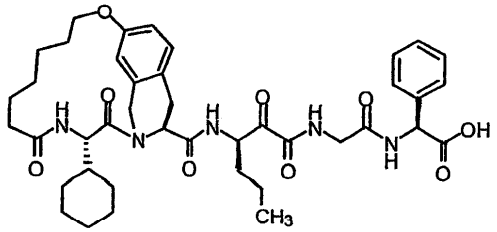
58a



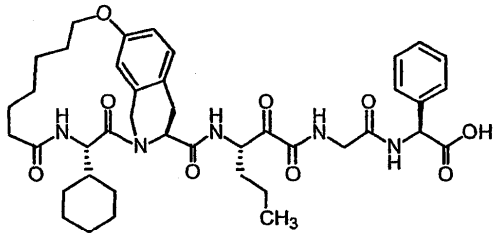
58

실시예 2, 단계 B의 방법에 따라서, 하이드록시 아미드 58a로부터 목적 화합물 58을 제조한다. 이를, 분리 불가능한 부분입체이성체의 혼합물로서 백색 고체의 형태로 88% 수율로 수득한다.

실시예 59: 식 59A 및 59B의 화합물의 제조

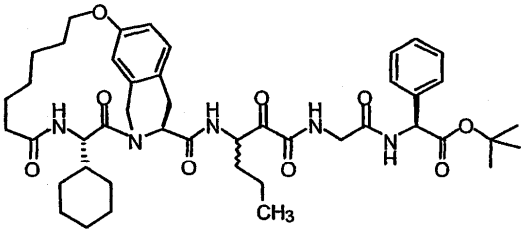


59A

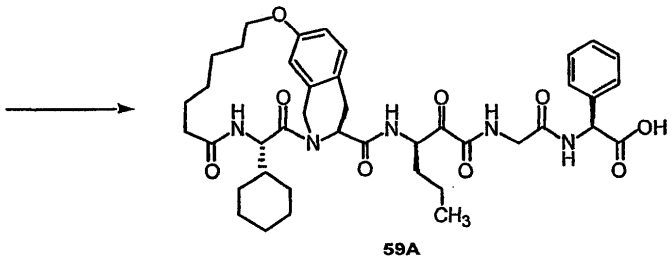


59B

단계 A:

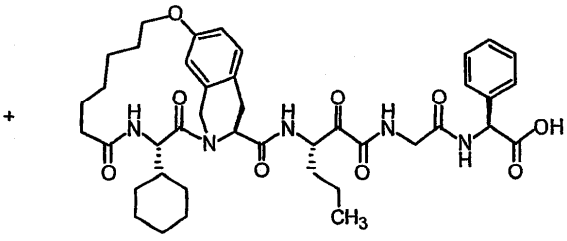


58



59A

+



59B

트리플루오로아세트산(2ml) 및 CH_2Cl_2 (2ml) 중의 t-부틸 에스테르 58(18mg, 0.022mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 휘발성 물질을 진공하에 제거한 후, 잔사를 50% MeOH-CH_2Cl_2 (3ml)에 용해시키고, 진공하에 건조 농축시켜 회색 고체를 수득한다. 섬광 크로마토그래피(8 내지 15% MeOH, CH_2Cl_2 중의 0.3 내지 0.5% AcOH)하여 2개의 입체이성체 59A(6.5mg, 0.0086mmol) 및 59B(6.1mg, 0.008mmol, 75% 혼합 수율)를 백색 고체로서 수득한다:

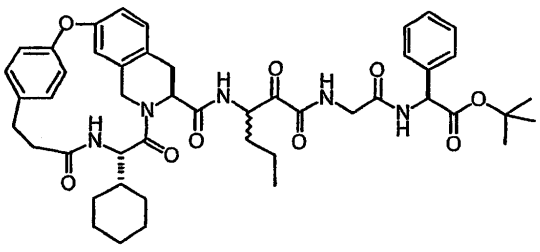
59A에 대한 분석 데이터:

^{1}H NMR (400 MHz, d$_6$-DMSO) δ 8.75-8.72 (m, 1 H), 8.60-8.57 (m, 1 H), 8.10-8.08 (m, 1 H), 7.91-7.88 (m, 1 H), 7.38-7.27 (m, 5 H), 7.12 (d, *J* = 8.14 Hz, 1 H), 6.81-6.73 (m, 2 H), 5.24-5.22 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.77-4.73 (m, 1 H), 4.39 - 4.17 (m, 3 H), 4.07-4.01 (m, 1 H), 3.92-3.79 (m, 3 H), 3.15-3.05 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.08-2.05 (m, 1 H), 1.78-1.45 (m, 13 H), 1.41-1.22 (m, 4 H), 1.18-1.03 (m, 4 H), 0.93-0.81 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d$_6$-DMSO) δ 196.6, 171.8, 171.5, 171.9, 170.3, 167.2, 161.0, 157.1, 137.4, 128.4, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 126.9, 115.6, 112.6, 66.8, 56.6, 55.1, 53.4, 52.7, 52.6, 45.4, 41.6, 33.5, 31.7, 30.0, 29.6, 28.2, 27.2, 27.1, 26.1, 25.42, 25.36, 24.0, 23.8, 18.7, 13.5; HRMS *m/z* 760.3915 [계산치 $C_{41}H_{53}N_5O_9$, 760.3922].

59B에 대한 분석 데이터:

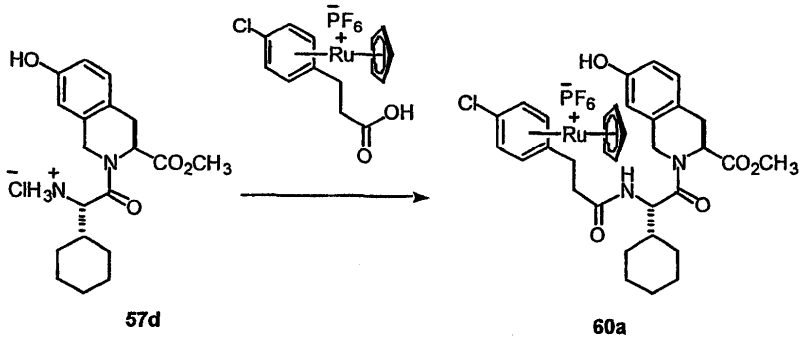
^{1}H NMR (400 MHz, d$_6$-DMSO) δ 8.76-8.73 (m, 1 H), 8.55 (dd, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J* = 7.11 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 1 H), 7.37-7.25 (m, 1 H), 7.15 -7.11 (m, 1 H), 6.82-6.74 (m, 2 H), 5.23-5.20 (m, 1 H), 5.09-5.01 (m, 1 H), 4.75-4.71 (m, 1 H), 4.38 -4.29 (m, 1 H), 4.24-4.17 (m, 2 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.92-3.78 (m, 2 H), 3.13-3.08 (m, 1 H), 2.78-2.70 (m, 1 H), 2.08-2.05 (m, 2 H), 1.75-1.13 (m, 21 H), 0.89-0.85 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d$_6$-DMSO) δ 196.7, 171.6, 171.2, 169.9, 167.1, 160.8, 157.0, 137.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.97, 127.9, 127.4, 127.3, 127.1, 115.7, 115.6, 112.7, 112.6, 66.7, 56.8, 54.8, 53.3, 45.5, 41.6, 33.6, 31.8, 29.5, 28.1, 27.3, 27.0, 26.1, 25.4, 24.2, 23.9, 18.6, 13.5; HRMS *m/z* 760.3915 [계산치 $C_{41}H_{53}N_5O_9$, 760.3922].

실시예 60: 화합물 60의 제조



60

단계 A:



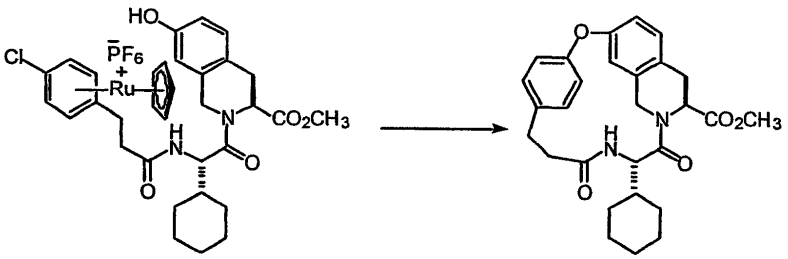
57d **60a**

무수 DMF(20ml) 중의 [CpRu(η ^{6} -4-클로로페닐프로피온산)]PF $_{6}$ (4.14g, 8.36mmol)의 용액을 HOBt(1.69g, 12.54mmol, 1.5당량) 및 위니그스 염기(6.47g, 9.20ml, 50.16mmol, 6.0당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, EDCl(2.39g, 12.54mmol, 1.5당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고, Tic-암모늄 염 57d(2.90g, 7.6mmol, 1.0당량)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시키고, 진공하에 DMF를 증류 제거한다. 잔사를 수성 HCl(1M, 100ml)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 $NaHCO_3$ (1 x 100ml) 및 염수(100ml)로 세척하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시킨 다음, 진공하에 농축시켜 갈색 고체 60a(5.2g, 83%)을 수득하고, 이를 폐환 반응에 사용한다.

MS: (전자 분무): 647 [(M-CH_3OH-PF_6)$^+$, 100]. HRMS 계산치

$C_{32}H_{34}ClN_2O_4Ru$ [(M-CH_3OH-PF_6)]$^+$ 647.1256; 실측치: 647.1241.

단계 B:



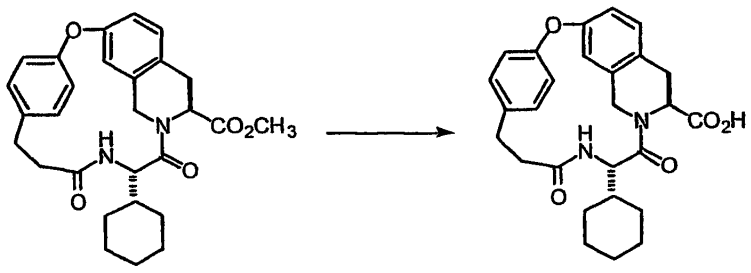
60a 60b

무수 DMF(300ml) 중의 루테늄 착물 60a(5.0g, 6.01mmol)의 용액을 실온에서 무수 N_2 하에 탈기시키고, Cs_2CO_3 (10.0g, 30mmol, 5.0당량)을 가한 다음, 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 용매 DMF를 증류 제거하고, 잔사를 물(100ml)로 희석시키며, CH_2Cl_2 (3 x 100ml) 및 프로피온니트릴(3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수(100ml)로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시키고, 진공하에 농축시키며, 진공하에 밤새 건조시켜 갈색 고체(5.1g)를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 Ru의 광분해적 제거에 사용한다. MS: (전자 분무): 643[(M-PF_6) $^+$, 100].

앞서 단계로부터 페환된 화합물을 CH_3CN(50ml)에 용해시키고, 이를 석영 튜브 내로 여과시킨다. 상기 용액을 탈기시키고, 레이낫(Raynot) 기기(λ=350nm)에서 48시간 동안 광분해시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO_2, EtOAc/헥산 3:2)함으로써 정제하여 갈색 고체 60b(289mg, 20%)을 수득한다. R_f: 0.73(아세톤/헥산 3:7);

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.18 (d, 2 H, *J*=8.1 Hz), 7.20-7.09 (m, 2 H), 6.92 (d, 2 H, *J*=7.8 Hz), 6.86 (dd, 1 H, *J*=2.1, 7.2 Hz), 6.76 (s, 1 H), 5.41 (d, 1 H, *J*=17.4 Hz), 4.23-4.18 (m, 2 H), 4.00 (bs, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.41 (dd, 1 H *J*=12, 3.9 Hz), 3.01-2.86 (m, 1 H), 1.9-1.62 (m, 4 H), 1.52 (bd, 1 H, *J*=9.3 Hz), 1.36-1.07 (m, 5 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, δ) 173.2, 167.2, 163.8, 156.5, 155.1, 135.8, 132.7, 130.2, 129.6, 126.2, 119.1, 117.5, 115.8, 60.2, 55.5, 51.6, 44.2, 42.0, 35.7, 30.2, 29.3, 26.5, 26.2, 25.8, 25.7 MS: (전자 분무): 477 [(M+1)$^+$, 100], 315 (20); HRMS 계산치 $C_{28}H_{33}N_2O_5$ (M+1)$^+$: 477.2389; 실측치 477.2375; CHN 계산치 $C_{28}H_{32}N_2O_5$ 0.5H_2O: C 69.26% H 6.85% N 5.77%; 실측치: C 69.62% H 6.59% N 5.77%

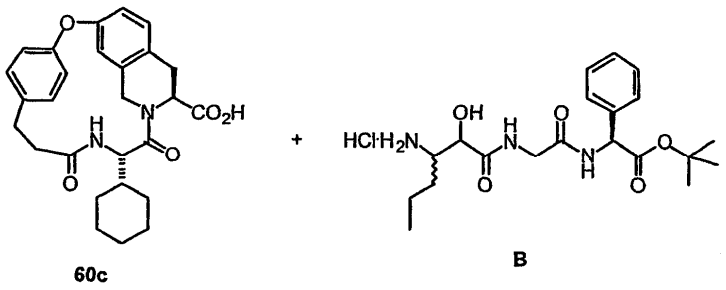
단계 C:



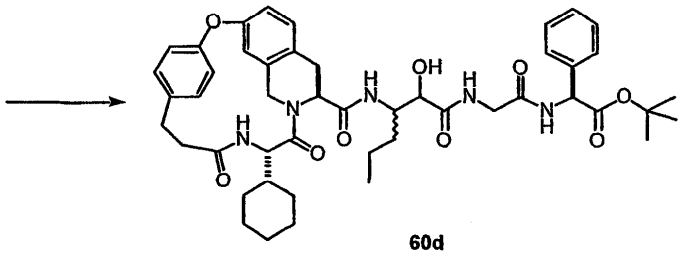
60b 60c

디옥산(10.0ml), H_2O(10.0ml) 및 CH_3OH(50.0ml)중의 Tic-매크로사이클의 메틸 에스테르 60b(235mg, 0.5mmol)의 용액을 $LiOH \cdot H_2O$(41mg, 1.0mmol, 2.0당량)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 산성화시킨다(디옥산 중의 4M HCl). 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키며, 나머지 물을 동결건조시켜 무색 고체 60c을 수득하고, 이를 다음의 커플링 반응에 사용한다.

단계 D:



60c B



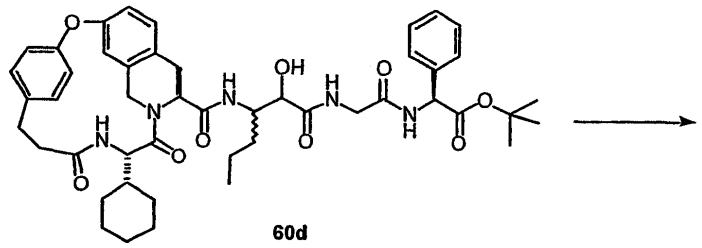
60d

무수 DMF(5.0ml) 및 CH_2Cl_2 (5.0ml) 중의 가수분해된 산 60c(0.5mmol)의 용액을 HOOBt(132mg, 0.75mmol, 1.5당량)으로 처리하고, 0℃로 냉각시키며, 위니그스 염기(258mg, 2.0mmol, 4.0당량, 369μℓ)을 가한다. 이 혼합물에 EDCl(143mg, 0.75mmol, 1.5당량) 및 아민 하이드로클로라이드 B(214mg, 0.5mmol, 1.0당량)를 순차적으로 가한다. 반응 혼합물을 냉동고에서 48시간 동안 저장하고, 진공하에 농축시켜 DMF와 CH_2Cl_2 을 제거한다. 잔사를 수성 HCl(2M, 50ml)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (3 x 30ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 HCl(1M, 2 x 50ml), 수성 NaOH(2M, 2 x 30ml) 및 염수로 추출하고, 건조시키며($MgSO_4$), 진공하에 농축시킨 다. 잔사 60d(172mg)을 추가의 정제없이 산화시킨다.

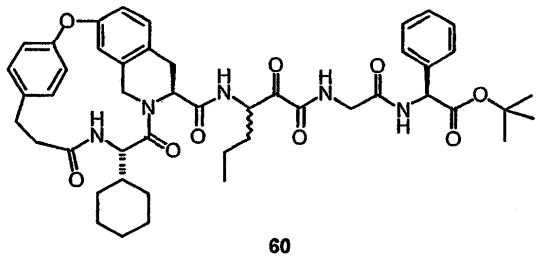
MS: (전자 분무): 838 $[(M+1)^+$, 50], 490 (100); HRMS 계산치

$C_{47}H_{60}N_5O_9$ $(M+1)^+$: 838.4391; 실측치: 838.4398.

단계 E:



60d



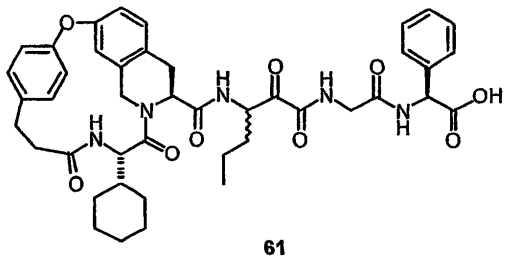
60

CH_2Cl_2 (6.0ml) 중의 알코올 60d(171mg, 0.20mmol)의 용액을 데스-마틴 시약(175mg, 0.41mmol, 2.0당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, 수성 $NaHCO_3$ 및 수성 $Na_2S_2O_3$로 희석시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시키고, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x 30ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 Na_2CO_3로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시킨 다음 진공하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO_2, CH_3OH(2M-NH_3)/CH_2Cl_2 1:20)함으로써 정제하여 케토아미드 60(56mg, 32%)를 무색 고체로서 수득한다. R_f: 0.35(CH_3OH(2M NH_3)/CH_2Cl_2 1:18)

MS: (전자 분무, *m/z* 상대 세기): 836 ($[M+1]^+$, 90), 490 (100). HRMS

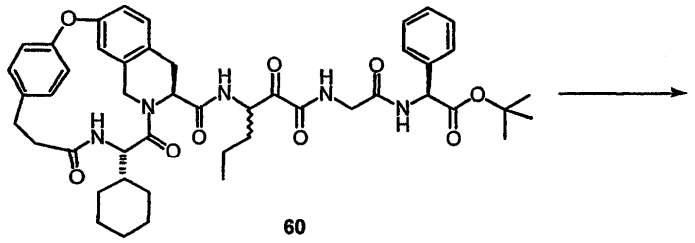
계산치 $C_{47}H_{58}N_5O_9$ $(M+1)^+$ 836.4235; 실측치: 836.4269.

실시예 61: 화합물 61의 제조

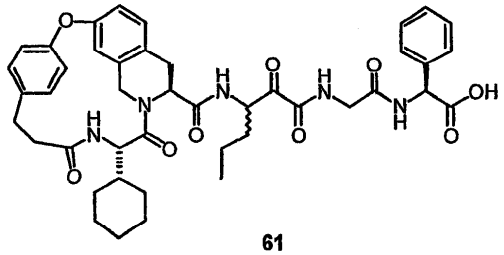


61

단계 A:



60

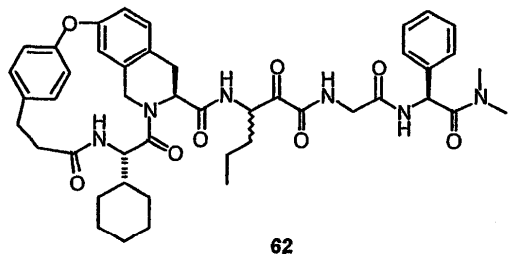


61

무수 CH_2Cl_2 (10.0ml) 중의 3급-부틸 에스테르 60(50mg,0.059mmol)의 용액을 TFA(10.0ml)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반시킨다. 기선에 대한 상기 에스테르의 소멸을 TLC(CH_3OH/CH_2Cl_2 1:19)로 모니터한다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 헵탄/CH_2Cl_2에 반복해서 용해시키고, 진공하에 수회 농축시켜 순수한 무색의 고체 61(51mg)를 수득하고, 이를 진공하에 건조시킨다.

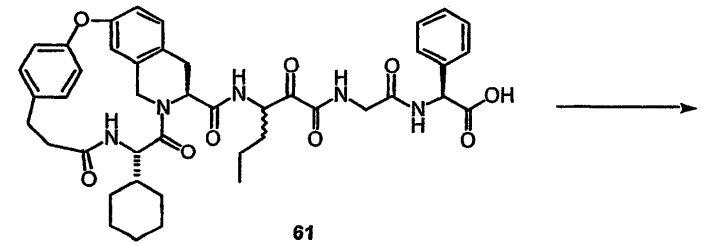
MS (FAB) 780 [$(M+1)^+$, 85], 516 (20), 417 (20), 403 (100), 321 (20), 248 (40), 236 (40); HRMS 계산치 $C_{43}H_{50}N_5O_9$ $(M+1)^+$: 780.3609; 실측치 780.3618.

실시예 62: 화합물 62의 제조

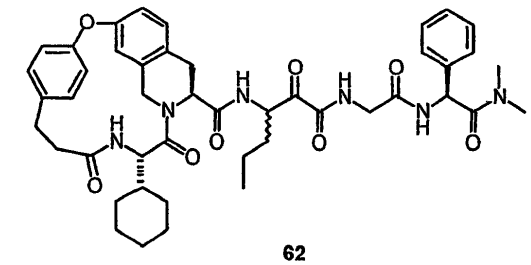


62

단계 A:



61

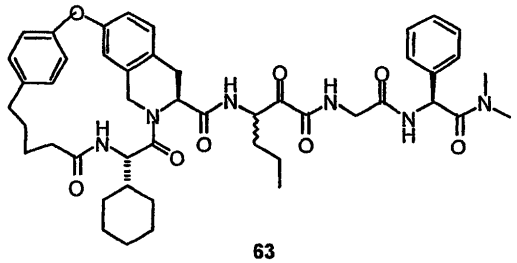


62

CH_2Cl_2 (1.0ml) 중의 산 61(30mg, 0.038mmol), 디메틸 아민 하이드로클로라이드(6.2mg, 0.076mmol, 2.0당량)의 용액을 위니그스 염기(9.1mg, 0.076mmol, 2.0당량, 15μℓ), PyBrOP(35mg, 0.076mmol, 2.0당량)으로 처리하고, 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 크로마토그래피(SiO_2, 아세톤/헥산 1:1)함으로써 정제하여 디메틸 아미드 62(14mg, 46%)를 무색 고체로서 수득한다. R_f: 0.31(아세톤/헥산 1:1).

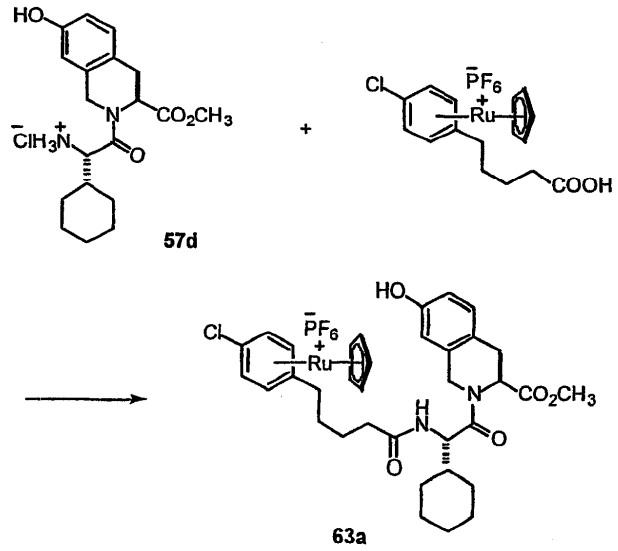
MS (FAB) 807 [$(M+1)^+$, 100], 805 (60), 794 (60), 747 (40), 629 (40), 589 (62).

실시예 63: 화합물 63의 제조



63

단계 A:

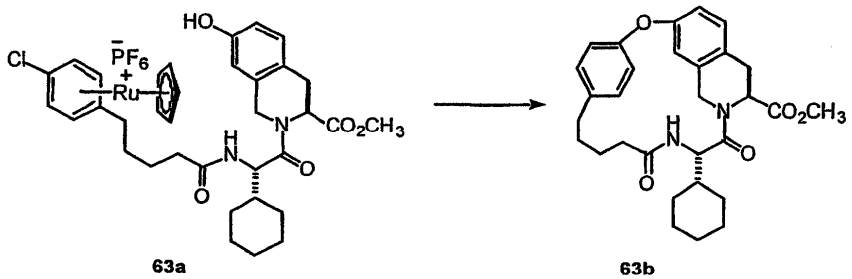


57d

63a

무수 DMF(10ml) 중의 [CpRu(η^6-4-클로로페닐펜타노산)]PF_6 (2.2g, 4.0mmol)의 용액을 HOBt(810mg, 5.99 mmol, 1.5당량) 및 위니그스 염기(2.58g, 3.6ml, 19.9mmol, 5.0당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, EDCl(1.14g, 6.0mmol, 1.5당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반시키고, Tic-암모늄 염 57d(1.60g, 4.0mmol, 1.0당량)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시키고, 진공하에 DMF를 증류 제거한다. 잔사를 수성 HCl(1M, 100ml)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 $NaHCO_3$ (1 x 40ml) 및 염수(100ml)로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시킨 다음, 진공하에 농축시켜 갈색 고체 63a(2.41g, 75%)을 수득하고, 이를 폐환 반응에 사용한다.

단계 B:



63a

63b

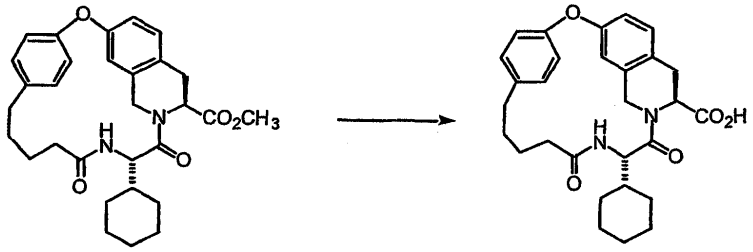
무수 DMF(250ml) 중의 루테늄 착물 63a(2.40g, 2.8mmol)의 용액을 실온에서 무수 N_2 하에 탈기시키고, Cs_2CO_3 (4.6g, 14.0mmol, 5.0당량)을 가한 다음, 실온에서 14시간 동안 교반시킨다. 용매 DMF를 증류 제거하고, 잔사를 물(100ml)로 희석시키며, CH_2Cl_2 (3 x 100ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 HCl(1M, 100ml), $NaHCO_3$ (100ml), 염수(100ml)로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 여과시키고, 진공하에 농축시키며, 진공하에 밤새 건조시켜 갈색 고체(1.9g, 79%)를 수득하고, 이를 추가의 정제없이 Ru의 광분해적 제거에 사용한다. MS: (전자 분무): 671[$(M-PF_6)^+$, 40].

앞서 단계로부터 페환된 화합물을 CH_3CN(60ml)에 용해시키고, 이를 석영 튜브 내로 여과시킨다. 상기 용액을 탈기시키고, 레이낫 기기(λ=350nm)에서 48시간 동안 광분해시킨다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO_2, 아세톤/헥산 3:7)함으로써 정제하여 갈색 고체 63b(140mg, 13%)을 수득한다. R_f: 0.73(아세톤/헥산 3:7);

MS: (FAB): 505 $[(M+1)^+$, 80], 232 (40); HRMS 계산치 $C_{30}H_{37}N_2O_5$ $(M+1)^+$:

505.2702; 실측치: 505.2698.

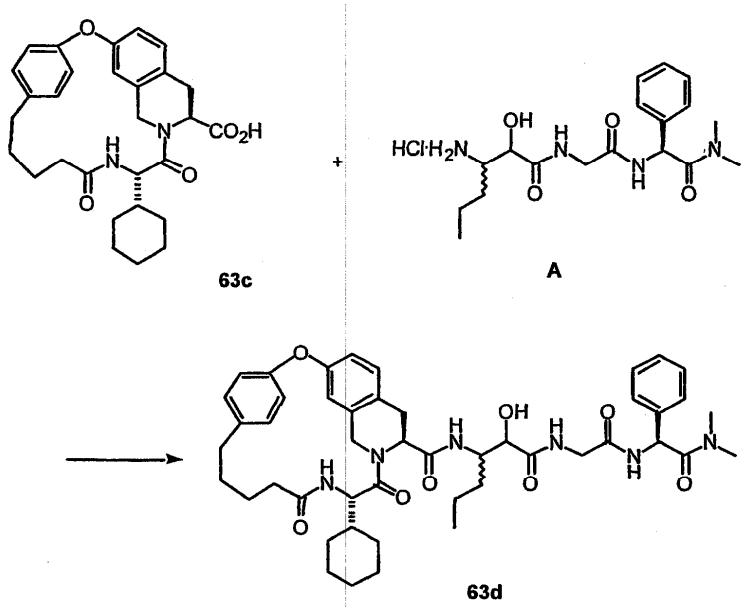
단계 C:



63b 63c

디옥산(10.0ml), H_2O(10.0ml) 및 CH_3OH(50.0ml)중의 Tic-매크로사이클의 메틸 에스테르 63b(235mg, 0.5mmol)의 용액을 $LiOH \cdot H_2O$(41mg, 1.0mmol, 2.0당량)으로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 산성화시킨다(디옥산 중의 4M HCl). 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키며, 나머지 물을 동결건조시켜 무색 고체 63c을 수득하고, 이를 다음의 커플링 반응에 사용한다.

단계 D:



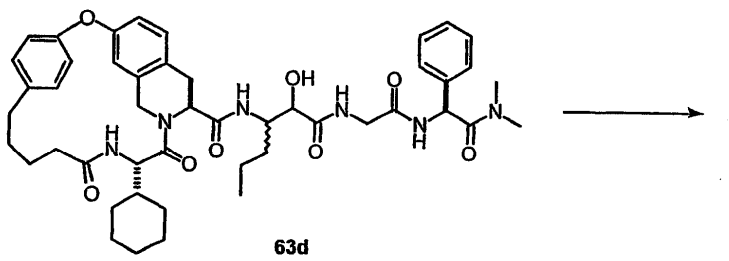
63c A

63d

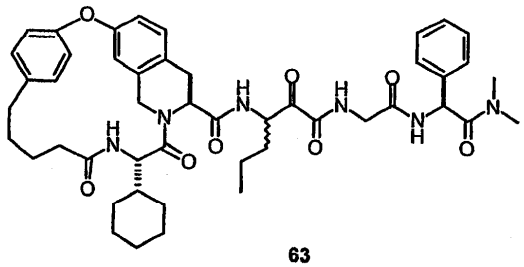
무수 DMF(4.0ml) 및 CH_2Cl_2 (2.0ml) 중의 가수분해된 산 63c(100mg, 0.21mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키며, HOOBt(53mg, 0.32mmol, 1.5당량), 위니그스 염기(122mg, 0.95mmol, 4.5당량, 175μℓ) 및 EDCI(61,0mg, 0.32mmol, 1.5당량)으로 처리하고, 0.5시간 동안 교반시킨 다음, 아민 하이드로클로라이드 A(100mg, 0.25mmol, 1당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반시키고, 진공하에 농축시켜 DMF와 CH_2Cl_2 을 제거한다. 잔

사를 수성 HCl(2M, 50ml)로 희석시키고, CH_2Cl_2 (3 x 50ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 수성 HCl(1M, 100ml), 수성 NaOH(2M 100ml) 및 염수로 추출하고, 건조시키며(Na_2SO_4), 진공하에 농축시킨다. 잔사 63d(72mg)을 추가의 정제없이 산화시킨다.

단계 E:



63d

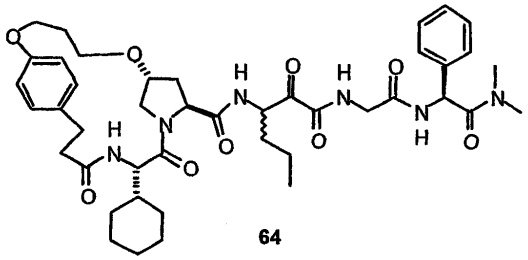


63

CH_2Cl_2 (5.0ml) 중의 알코올 63d(72mg, 0.86μmol)의 용액을 데스-마틴 시약(125mg, 0.28mmol, 3.2당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 진공하에 농축시키고, 잔사를 크로마토그래피(SiO_2, CH_3OH/CH_2Cl_2 1:19)함으로써 정제하여 케토아미드 63(11mg, 15%)를 무색 고체로서 수득한다.

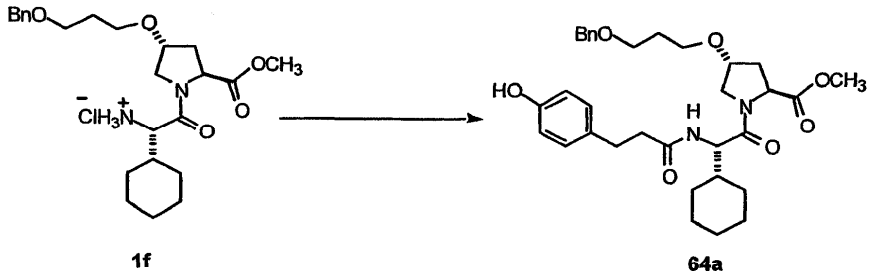
MS (FAB): 835 ($[M+1]^+$, 90), 490 (100).

실시예 64: 화합물 64의 제조



64

단계 A:



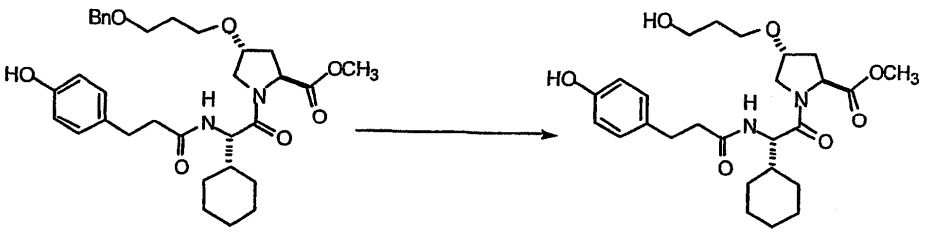
1f

64a

실시예 1, 단계 F에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 64a를 수득한다. 이 물질을, EtOAc/Hex(7:3)을 사용하여 섬광 칼럼 크로마토그래피함으로써 정제하여 64a를 80% 수율로 수득한다;

^{1}H NMR ($CDCl_3$, δ): 7.35-7.29 (m, 5 H), 7.02 (d, 2 H, *J*=8.4 Hz), 6.72 (d, 2 H, *J*=6.9Hz) 6.01 (d, 1 H), 4.60 (t, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 3.8-3.61 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.54-3.51(m, 4 H), 2.83 (t, 2 H, *J*=7.5 Hz), 2.39 (t, 2 H, *J*= 8.1 Hz) 2.41-2.20 (m, 1 H), 2.05-1.83 (m, 1 H), 1.85-1.58 (m, 8 H), 1.26-1.24 (m, 5 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ): 172.2, 171.9, 171.0, 154.4, 138.3, 132.2, 129.4, 128.4, 127.7, 127.6, 115.4, 73.0, 66.9, 66.2, 57.9, 54.9, 52.5, 52.3, 41.0, 38.5, 34.7, 30.8, 30.0, 29.4, 27.9, 26.1, 26.0, 25.9.

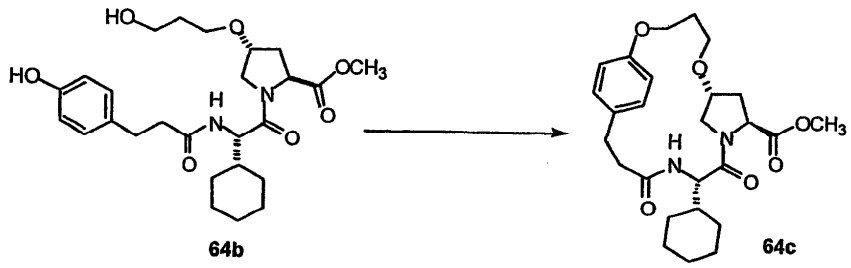
단계 B:



64a 64b

실시예 1, 단계 G에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 64b를 수득한다. 촉매를 여과시킨 후에 수득된 상기 물질은 다음 단계에 사용될 만큼 충분히 순수하다.

단계 C:

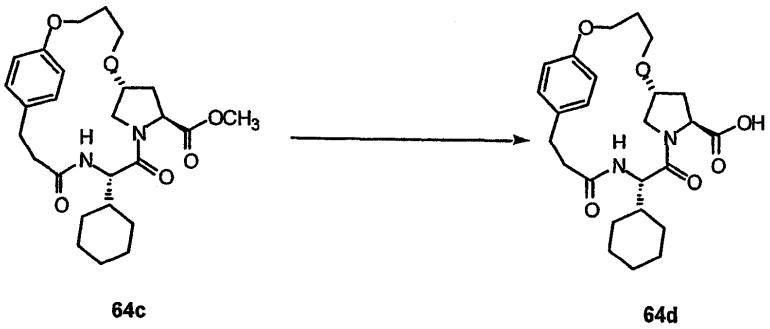


64b 64c

실시예 1, 단계 H에 대해 기재된 과정에 의해 목적 생성물 64c를 수득한다. 상기 조 반응 혼합물을, SiO_2 겔 크로마토그래피(아세톤/헥산 3:7)함으로써 정제하여 64c(64mg, 16%)를 무색 고체로서 수득한다;

^{13}C NMR ($CDCl_3$) 172.1, 171.1, 171.0, 157.7, 131.0, 129.9, 114.3, 78.1, 64.7, 63.3, 58.7, 55.3, 52.2, 52.0, 42.1, 37.9, 36.1, 30.8, 30.7, 29.7, 28.7, 28.5, 26.2, 26.0; MS (FAB) 473 $(M+1)^+$, (100), 327 (20).

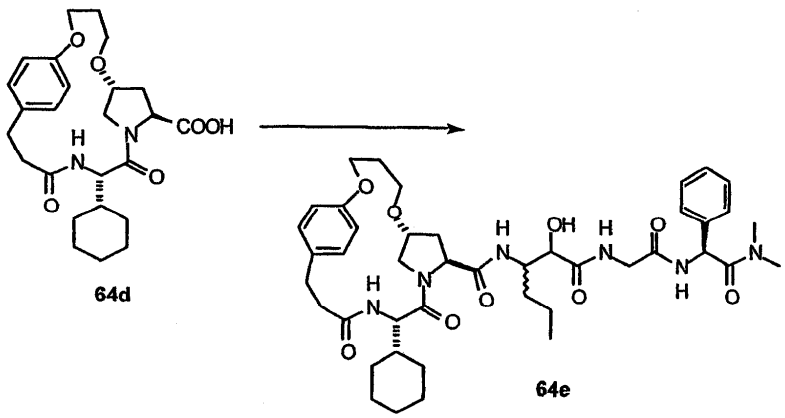
단계 D:



64c 64d

실시예 1, 단계 I에 대해 기재된 바와 같이 산을 정량적 수율로 합성한다. 증발 후 조 혼합물을 다음 단계에 직접 사용한다.

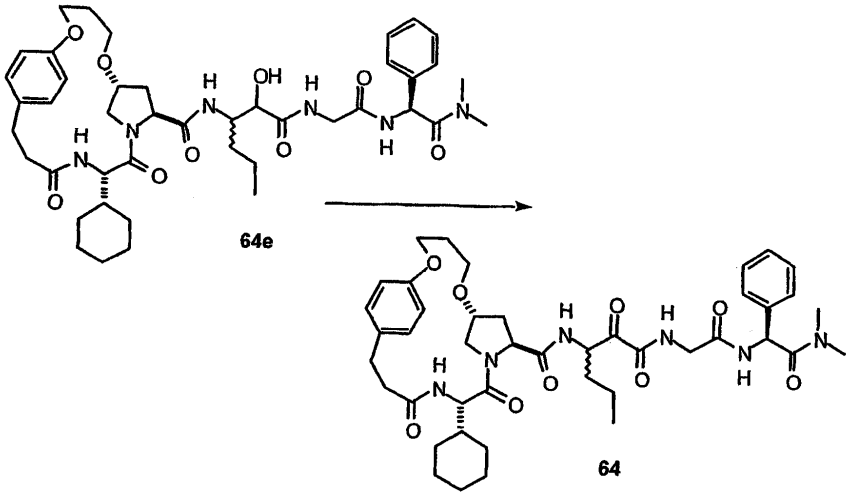
단계 E:



64d 64e

실시예 1, 단계 J에 대해 앞서 기재된 바와 같이 예상 생성물 64e를 합성한다. 커플링된 물질을 다음 단계에 직접 사용하여 64를 합성한다.

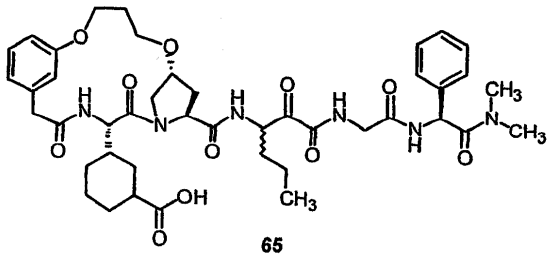
단계 F:



64e 64

실시예 1, 단계 K에 대해 기재된 산화 프로토콜에 의해 목적 생성물을 수득 한다.

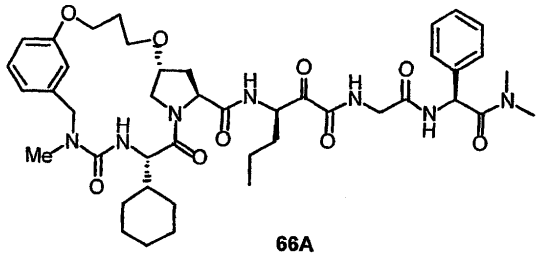
실시예 65: 화합물 65의 제조:



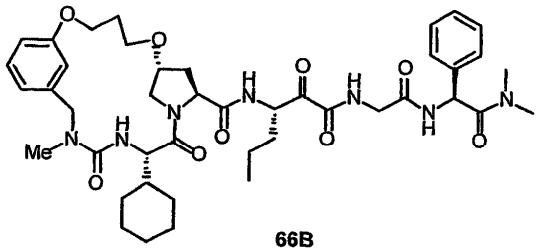
65

합성을 3-비닐벤조산으로 개시하는 것을 제외하고는, 실시예 65의 합성은 실시예 14의 합성과 동일하다. 페닐 잔기를 환원시키는 것은 실시예 14, 단계 C와 유사하다. 그러나, 부분입체이성체의 혼합물을 수득한다.

실시예 66: 식 66A 및 66B의 화합물의 제조:



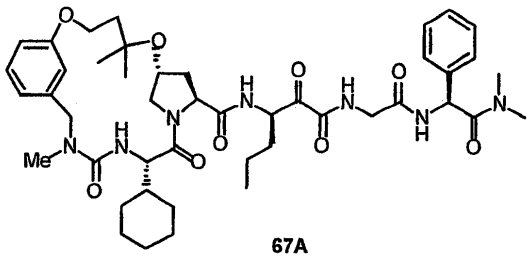
66A



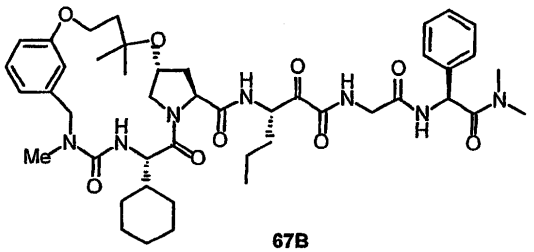
66B

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 66에 대한 합성 순서를 실시예 54에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 칼럼 크로마토그래피를 이 용하여 산화시킨 후, 이성체 66A 및 66B를 분리시킨다. LCMS 데이터: 818.2(M+H) $^{+}$ (66A 및 66B에 대함).

실시예 67: 식 67A 및 67B의 화합물의 제조:



67A



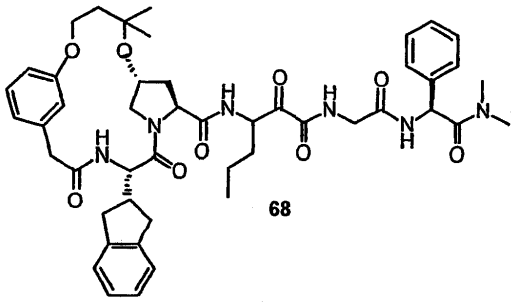
67B

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 67에 대한 합성 순서를 실시예 54에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 산화시킨 후, 이성체 67A 및 67B를 분리시킨다.

HRMS (FAB) 계산치 $C_{45}H_{64}N_7O_9$: 846.4766 $(M+H)^+$. 실측치 :

846.4782 (**67A**) 및 846.4774 (**67B**).

실시예 68: 식 68의 화합물의 제조:



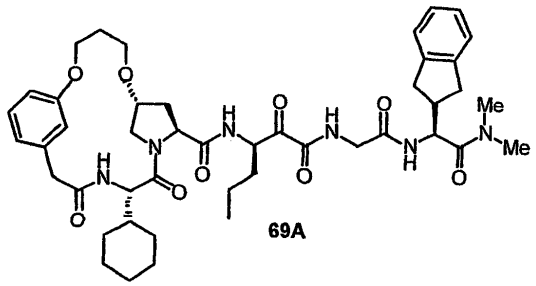
68

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 68에 대한 합성 순서를 실시예 30에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 산화시킨 후, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 목적 생성물 68을 이성체의 혼합물로서 수득한다.

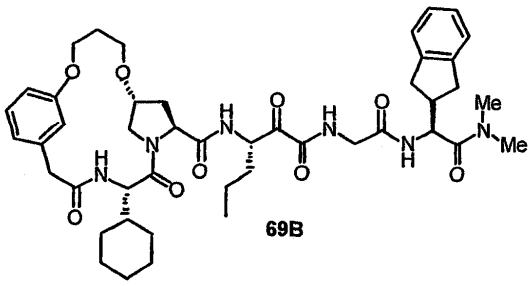
HRMS (FAB) 계산치 $C_{47}H_{59}N_6O_9$: 851.4344 $(M+H)^+$. 실측치 :

851.4149.

실시예 69: 식 69A 및 69B의 화합물의 제조:



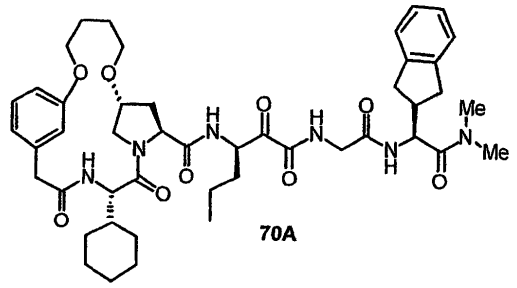
69A



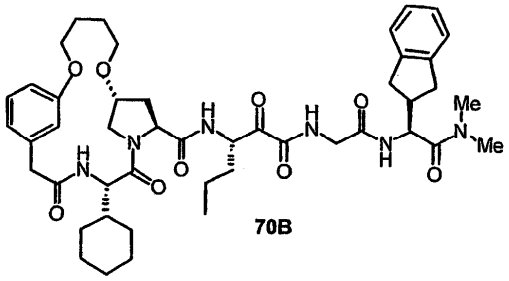
69B

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 69에 대한 합성 순서를 실시예 1에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 산화시킨 후, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 이성체 69A 및 69B를 분리시킨다. LCMS 데이터: 829.2$(M+H)^+$ (69A 및 69B에 대함).

실시예 70: 식 70A 및 70B의 화합물의 제조:



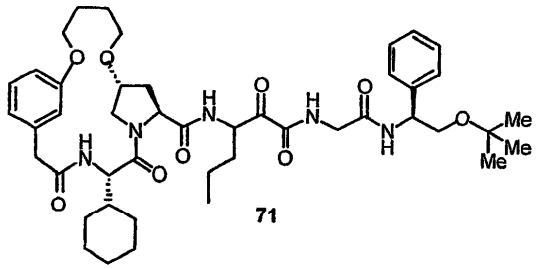
70A



70B

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 70에 대한 합성 순서를 실시예 4에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 산화시킨 후, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 이성체 70A 및 70B를 분리시킨다. LCMS 데이터: 843.2(M+H) $^{+}$ (70A 및 70B에 대함).

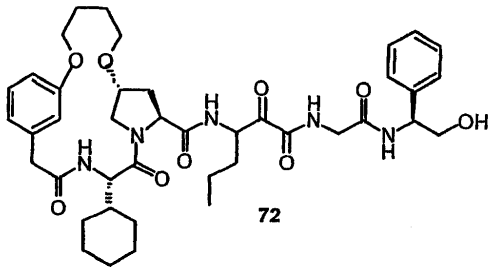
실시예 71: 식 71의 화합물의 제조:



71

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 71에 대한 합성 순서를 실시예 5에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 산화시킨 후, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 목적 생성물 71을 이성체의 혼합물로서 수득한다. LCMS 데이터: 818.2(M+H) $^{+}$.

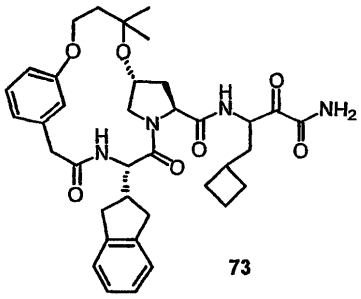
실시예 72: 식 72의 화합물의 제조:



72

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 72에 대한 합성 순서를 실시예 6에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 산화시킨 후, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 목적 생성물 72을 이성체의 혼합물로서 수득한다. LCMS 데이터: 762.2(M+H) $^{+}$.

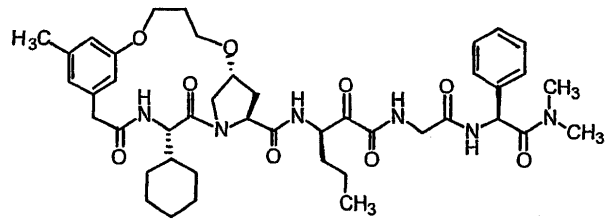
실시예 73: 식 73의 화합물의 제조:



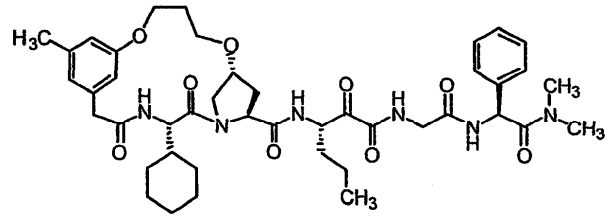
73

적당히 변형시키면서 적합한 출발 물질을 사용하여, 실시예 73에 대한 합성 순서를 실시예 10에 대해 기재된 바와 같이 수행한다. 산화시킨 후, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 목적 생성물 73을 이성체의 혼합물로서 수득한다. LCMS 데이터: 659.2(M+H) $^{+}$.

실시예 74: 식 74A 및 74B의 화합물의 제조:



74A

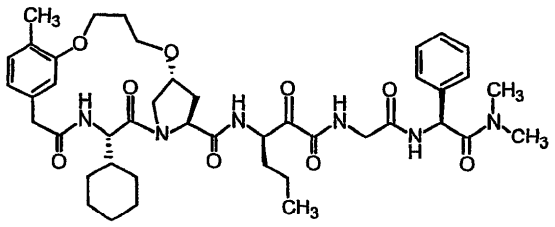


74B

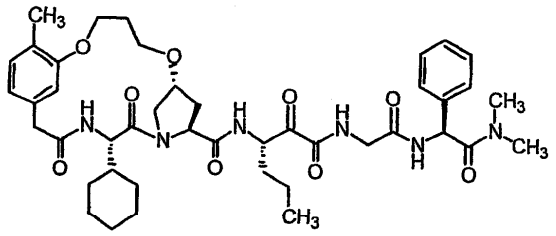
단계 F에서 3-하이드록시 페닐아세트산을 5-메틸-3-하이드록시 페닐아세트산 으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1에서 화합물 1A 및 1B의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 74A 및 74B를 제조한다.

LRMS $(M+H)^{+}$ *m/z* 803.1 [계산치 $C_{43}H_{58}N_6O_9$, 802.4].

실시예 75: 식 75A 및 75B의 화합물의 제조:



75A

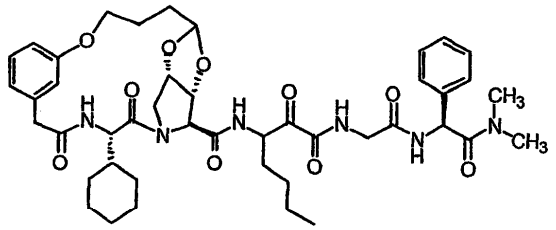


75B

단계 F에서 3-하이드록시 페닐아세트산을 4-메틸-3-하이드록시 페닐아세트산으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1에서 화합물 1A 및 1B의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 75A 및 75B를 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 803.1 [계산치 $C_{43}H_{58}N_6O_9$, 802.4].

실시예 76: 식 76의 화합물의 제조:

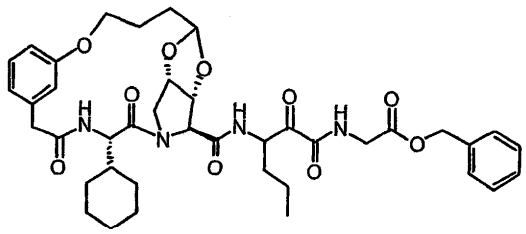


76

단계 J에서 아민 A를 아민 E로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 27에서 화합물 27A 및 27B의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 76을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 831.1 [계산치 $C_{44}H_{58}N_6O_{10}$, 830.4].

실시예 77: 식 77의 화합물의 제조:

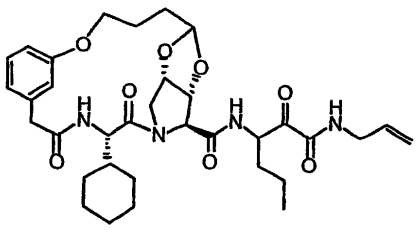


77

단계 J에서 아민 A를 상이한 아민 중간체로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 27에서 화합물 27A 및 27B의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 77을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 761.1 [계산치 $C_{41}H_{52}N_4O_{10}$, 760.4].

실시예 78: 식 78의 화합물의 제조:

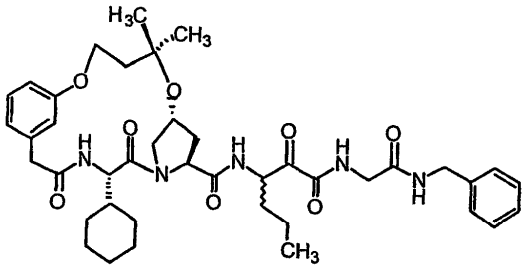


78

단계 J에서 아민 A를 상이한 아민 중간체로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 27에서 화합물 27A 및 27B의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 78을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 653.1 [계산치 $C_{35}H_{48}N_4O_8$, 652.4].

실시예 79: 식 79의 화합물의 제조:

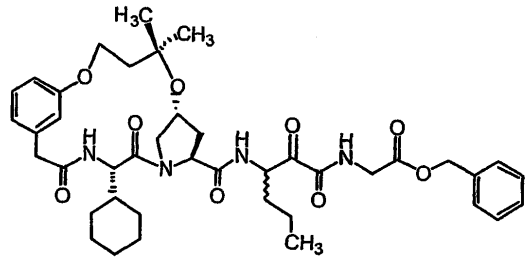


79

단계 I에서 아민 A를 상이한 아민 중간체로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 79을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 746.1 [계산치 $C_{41}H_{55}N_5O_8$, 745.4].

실시예 80: 화합물 80의 제조:

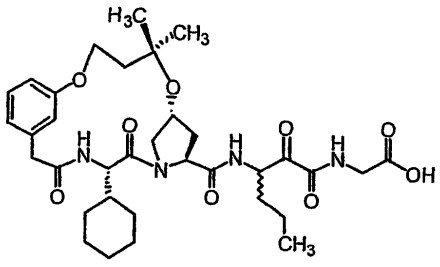


80

단계 I에서 아민 A를 아민 D로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 80을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 746.1 [계산치 $C_{41}H_{55}N_5O_8$, 745.4].

실시예 81: 화합물 81의 제조:

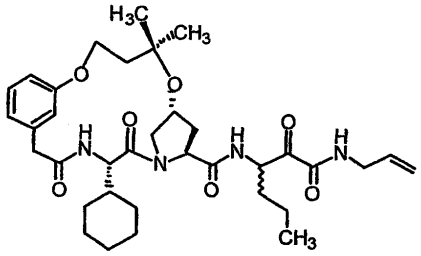


81

중간체 A, 단계 5의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 81을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 657.1 [계산치 $C_{34}H_{48}N_4O_9$, 656.3].

실시예 82: 화합물 82의 제조:

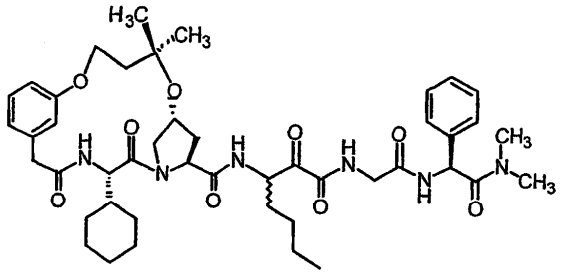


82

단계 I에서 아민 A를 상이한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 82를 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 639.1 [계산치 $C_{35}H_{50}N_4O_7$, 638.4].

실시예 83: 화합물 83의 제조:

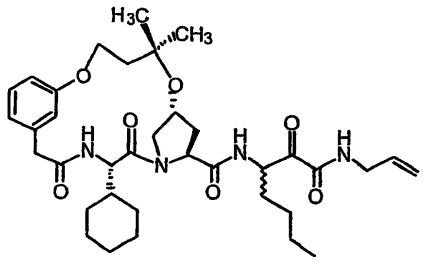


83

단계 I에서 아민 A를 아민 E로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 83을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 831.1 [계산치 $C_{45}H_{52}N_6O_9$, 830.5].

실시예 84: 화합물 84의 제조:

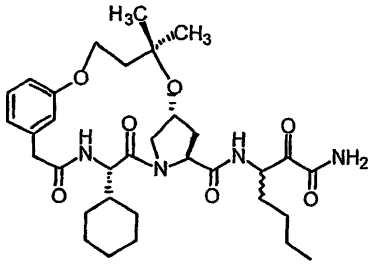


84

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 84을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 653.1 [계산치 $C_{36}H_{52}N_4O_7$, 652.4].

실시예 85: 화합물 85의 제조:

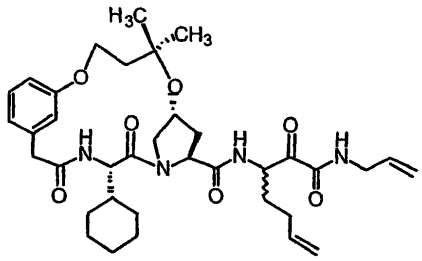


85

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 85을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 613.1 [계산치 $C_{33}H_{48}N_4O_7$, 612.4].

실시예 86: 화합물 86의 제조:

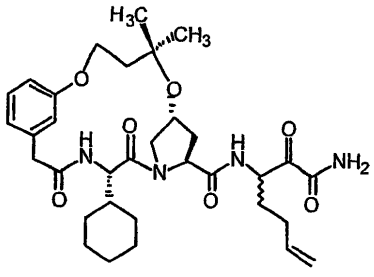


86

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 86을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 651.1 [계산치 $C_{36}H_{50}N_4O_7$, 650.4].

실시예 87: 화합물 87의 제조:

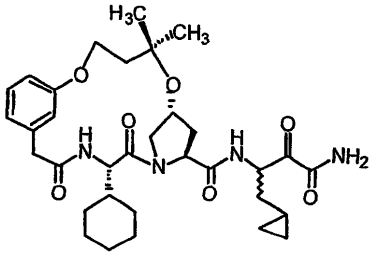


87

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 87을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 611.1 [계산치 $C_{33}H_{46}N_4O_7$, 610.3].

실시예 88: 화합물 88의 제조:

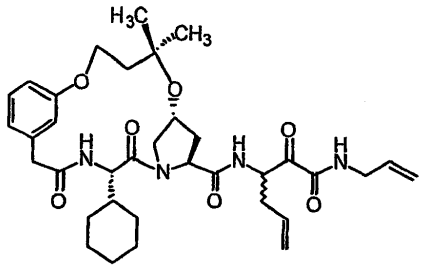


88

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 88을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 611.1 [계산치 $C_{33}H_{46}N_4O_7$, 610.3].

실시예 89: 화합물 89의 제조:

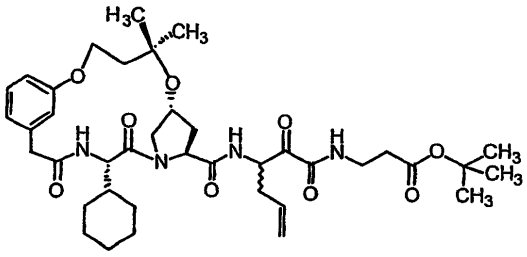


89

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 88을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 637.1 [계산치 $C_{35}H_{48}N_4O_7$, 636.4].

실시예 90: 화합물 90의 제조:

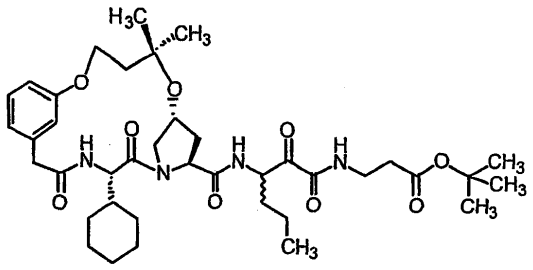


90

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 90을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 725.1 [계산치 $C_{39}H_{56}N_4O_9$, 724.4].

실시예 91: 화합물 91의 제조:

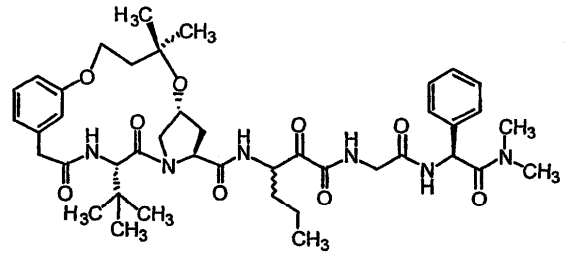


91

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 91을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 727.1 [계산치 $C_{39}H_{58}N_4O_9$, 726.4].

실시예 92: 화합물 92의 제조:

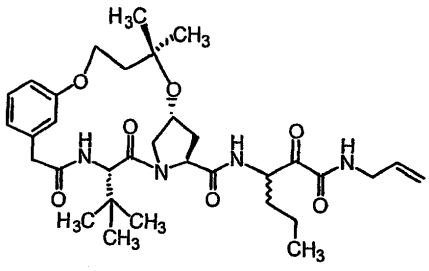


92

단계 C에서 Boc-사이클로헥실글리신을 Boc-3급-부틸글리신으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 92을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 791.1 [계산치 $C_{42}H_{58}N_6O_9$, 790.4].

실시예 93: 화합물 93의 제조:

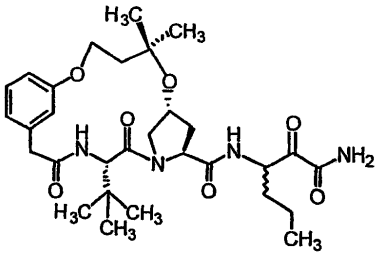


93

아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 92에서 화합물 92의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 93을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 613.1 [계산치 $C_{33}H_{48}N_4O_7$, 612.4].

실시예 94: 화합물 94의 제조:

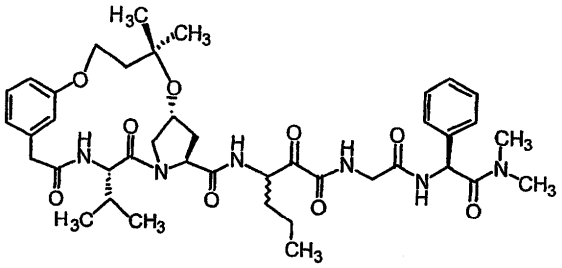


94

아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 92에서 화합물 92의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 94을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 573.1 [계산치 $C_{30}H_{44}N_4O_7$, 572.3].

실시예 95: 화합물 95의 제조:

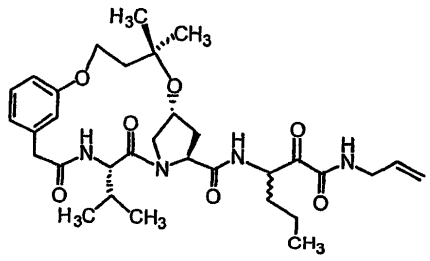


95

단계 C에서 Boc-사이클로헥실글리신을 Boc-발린으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 95을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 777.1 [계산치 $C_{41}H_{56}N_6O_9$, 776.4].

실시예 96: 화합물 96의 제조:

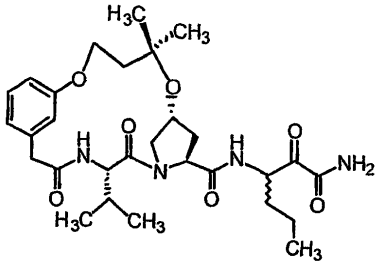


96

아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 95에서 화합물 95의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 96을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 599.1 [계산치 $C_{32}H_{46}N_4O_7$, 598.3].

실시예 97: 화합물 97의 제조:

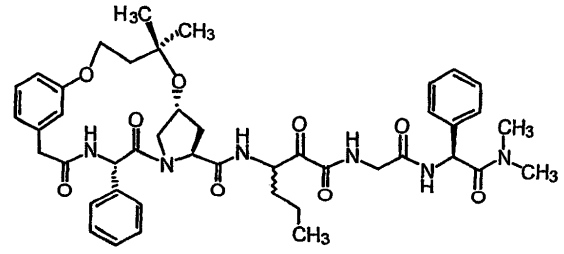


97

아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 95에서 화합물 95의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 97을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 559.1 [계산치 $C_{29}H_{42}N_4O_7$, 558.3].

실시예 98: 화합물 98의 제조:

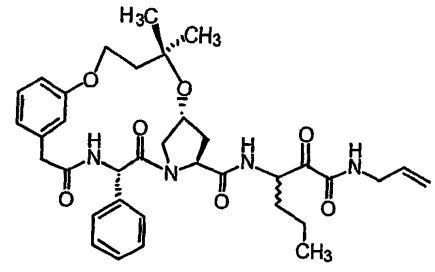


98

단계 C에서 Boc-사이클로헥실글리신을 Boc-페닐글리신으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 98을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 811.1 [계산치 $C_{44}H_{54}N_6O_9$, 810.4].

실시예 99: 화합물 99의 제조:

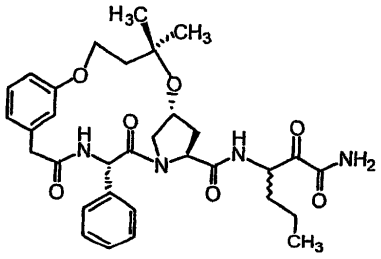


99

아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 98에서 화합물 98의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 99을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 633.1 [계산치 $C_{35}H_{44}N_4O_7$, 632.3].

실시예 100: 화합물 100의 제조:

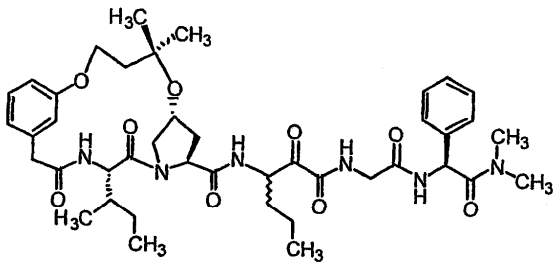


100

아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 98에서 화합물 98의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 100을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 593.1 [계산치 $C_{35}H_{40}N_4O_7$, 592.3].

실시예 101: 화합물 101의 제조:

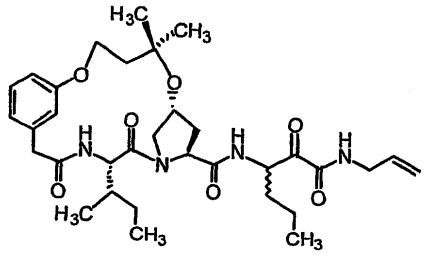


101

단계 C에서 Boc-사이클로헥실글리신을 Boc-이소루이신으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 101을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 791.1 [계산치 $C_{42}H_{56}N_6O_9$, 790.4].

실시예 102: 화합물 102의 제조:

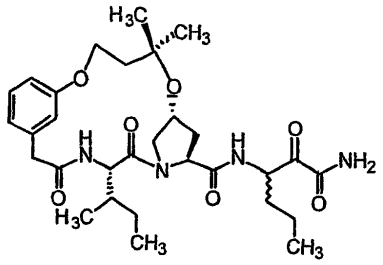


102

아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 101에서 화합물 101의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 102을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 613.1 [계산치 $C_{33}H_{48}N_4O_7$, 612.4].

실시예 103: 화합물 103의 제조:

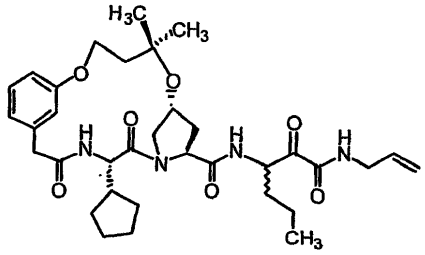


103

아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 101에서 화합물 101의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 103을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 573.1 [계산치 $C_{30}H_{44}N_4O_7$, 572.3].

실시예 104: 화합물 104의 제조:

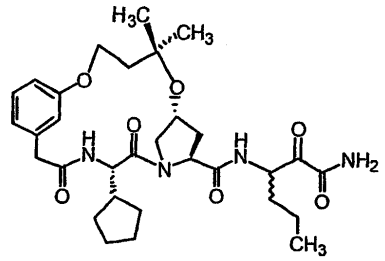


104

단계 C에서 Boc-사이클로헥실글리신을 Boc-사이클로펜틸글리신으로 대체하고 단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 104을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 625.1 [계산치 $C_{34}H_{48}N_4O_7$, 624.4].

실시예 105: 화합물 105의 제조:

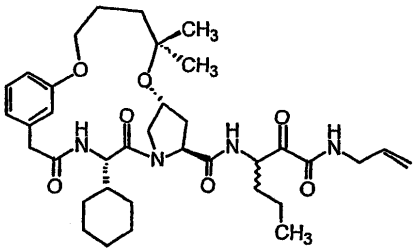


105

아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 104에서 화합물 104의 제조에서 기재된 바 와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 105을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 585.1 [계산치 $C_{31}H_{44}N_4O_7$, 584.3].

실시예 106: 화합물 106의 제조:

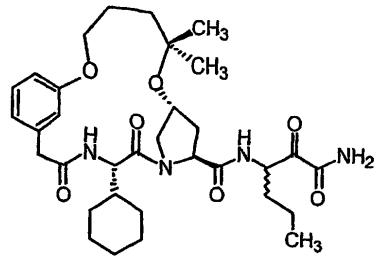


106

(a) 단계 A에서 4-벤질옥시-2-메틸-1-부텐을 5-벤질옥시-2-메틸-1-펜텐으로 대체하고; (b) 단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 30에서 화합물 30의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 106을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 653.1 [계산치 $C_{36}H_{52}N_4O_7$, 652.4].

실시예 107: 화합물 107의 제조:

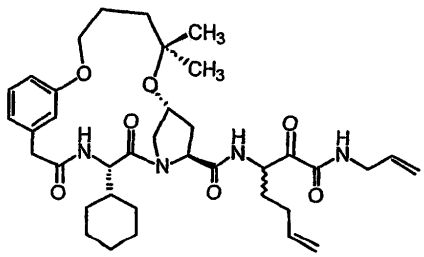


107

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J 의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 106에서 화합물 106의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 107을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 613.1 [계산치 $C_{33}H_{48}N_4O_7$, 612.4].

실시예 108: 화합물 108의 제조:

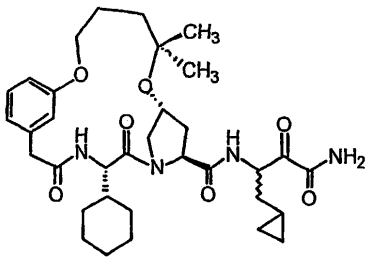


108

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 106에서 화합물 106의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 108을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 665.1 [계산치 $C_{37}H_{52}N_4O_7$, 664.4].

실시예 109: 화합물 109의 제조:

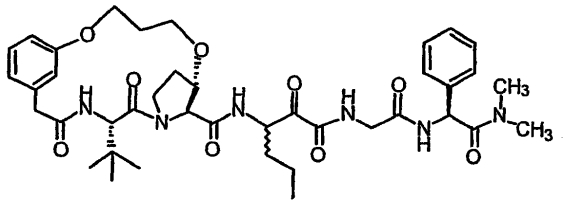


109

단계 I에서 아민 A를 적당한 아민으로 대체하고, 산화를 실시예 10, 단계 J 의 과정에 따라서 수행하는 것을 제외하고는, 실시예 106에서 화합물 106의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 109을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 625.1 [계산치 $C_{34}H_{48}N_4O_7$, 624.4].**

실시예 110: 화합물 110의 제조:

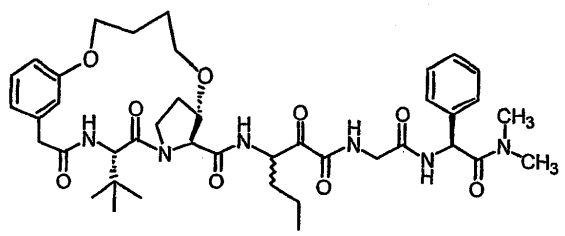


110

단계 A에서 프롤린 1a를 Boc-3-하이드록시프롤린으로 대체하고, 단계 D에서 Boc-사이클로헥실글리신을 Boc-3급-부틸글리신으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1에서 화합물 1A 및 1B의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 110을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 763.1 [계산치 $C_{40}H_{54}N_6O_9$, 762.4].**

실시예 111: 화합물 111의 제조:



111

단계 A에서 프롤린 1a를 Boc-3-하이드록시프롤린으로 대체하고, 단계 D에서 Boc-사이클로헥실글리신을 Boc-3급-부틸글리신으로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 4에서 화합물 4A 및 4B의 제조에서 기재된 바와 동일한 방법에 의해 목적 화합물 111을 제조한다.

LRMS $(M+H)^+$ *m/z* 777.1 [계산치 $C_{41}H_{56}N_6O_9$, 776.4].**

HCV 프로테아제 억제 활성에 대한 검정:

분광측정 검정:

본 발명의 화합물을 대상으로 하여, 문헌[참조: R. Zhang et al., Analytical Biochemistry, 270(1999) 268-275; 이의 전문이 본원에 참조문헌으로써 삽입됨]에 기재된 과정에 의해 HCV 세린 프로테아제에 대한 분광측정 검정을 수행한다. 색소생성성 에스테르 기질의 단백질 분해에 기초한 상기 검정이 HCV NS3 프로테아제 활성을 지속적으로 모니터하는데 적합하다. 상기 기질은 NS5A-NS5B 연결 서열[Ac-DTEDVVX(Nva)(여기서, X는 A 또는 P이다)]의 P

측면으로부터 유도되는데, 이의 C-말단 카복실 그룹은 4가지 상이한 발색성 알코올(3- 또는 4-니트로페놀, 7-하이드록시-4-메틸-쿠마린 또는 4-페닐아조페놀) 중의 하나로 에스테르된다. 다음에는, 이들 신규한 분광측정 에스테르 기질의 합성, 성상 확인 및 이를 고출력 스크리닝에 적용하는 것과, HCV NS3 프로테아제 억제제의 상세한 역학 평가 내용이 제시되어 있다.

재료 및 방법:

재료: 검정 관련 완충액에 대한 화학 시약은 공급처[Sigma Chemical Company(St. Louis, Missouri)]로부터 수득한다. 펩티드 합성용 시약은 공급처[Aldrich Chemicals, Novabiochem(San Diego, California), Applied Biosystems(Foster City, California) 및 Perseptive Biosystems(Framingham, Massachusetts)]로부터 수득한다. 펩티드는 수동으로 합성하거나 자동화 ABI 모델 431A 합성기[공급처: Applied Biosystems] 상에서 합성한다. UV/VIS 분광계 모델 LAMBDA 12는 공급처[Perkin Elmer(Norwalk, Connecticut)]로부터 구입하고, 96-웰 UV 판은 공급처[Corning(Corning, New York)]로부터 수득한다. 예비가온 블럭(prewarming block)은 공급처[USA Scientific(Ocala, Florida)]로부터 수득하고, 96-웰 판 진동기는 공급처[Labline Instruments(Melrose Park, Illinois)]로부터 수득한다. 모노크로미터(monochrometer)가 장착된 Spectramax Plus 미세역가판 판독기는 공급처[Molecular Devices(Sunnyvale, California)]로부터 수득한다.

효소 제조:

문헌[참조: D.L. Sali et al., Biochemistry, 37(1998) 3392-3401]에 공개된 과정을 사용하여, 재조합 헤테로 이량체성 HCV NS3/NS4A 프로테아제(균주 1a)를 제조한다. 아미노산 분석에 의해 미리 정량화된 재조합 HCV 프로테아제 표준물을 사용하여 바이오래드(Biorad) 염료 방법에 의해, 단백질 농도를 결정한다. 검정을 개시하기에 앞서, 바이오래드 Bio-Spin P-6 예비패킹된 칼럼을 활용하여, 효소 저장 완충액(50mM 인산나트륨 pH 8.0, 300mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토시드 및 10mM DTT)을 검정용 완충액(25mM MOPS pH 6.5, 300mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토시드, 5μM EDTA 및 5μM DTT)으로 교환한다.

기질 합성 및 정제:

기질 합성을 문헌[참조: R. Zhang et al.(ibid)]에 보고된 바와 같이 수행하고, 표준 프로토콜[참조: K. Barlos et al., Int. J. Pept. Protein Res., 37(1991), 513-520]을 사용하여 Fmoc-Nva-OH가 2-클로로트리틸 클로라이드 수지를 향하게 함으로써 상기 합성을 개시한다. 연속해서, Fmoc 화학을 이용하여 수동으로 또는 자동화 ABI 모델 431 펩티드 합성기 상에서 상기 펩티드를 어셈블리한다. N-아세틸화 및 완전히 보호된 펩티드 단편을, 30분 동안 디클로로메탄(DCM) 중의 10% 아세트산(HOAc) 및 10% 트리플루오로에탄올(TFE)에 의해, 또는 10분 동안 DCM 중의 2% 트리플루오로아세트산(TFA)에 의해 상기 수지로부터 절단한다. 합한 여액과 DCM 세척물을 공비 증발시켜(또는 Na_2CO_3 수용액에 의해 반복적으로 추출시켜) 절단에 사용된 산을 제거한다. DCM 상을 Na_2SO_4으로 건조시킨 다음 증발시킨다.

상기 에스테르 기질을 표준 산-알코올 커플링 과정[참조: K. Holmber et al., Acta Chem. Scand., B33(1979) 410-412]을 사용하여 어셈블리한다. 펩티드 단편을 무수 피리딘(30 내지 60mg/ml)에 용해시키고, 이에 10몰 당량의 발색단 및 촉매량(0.1당량)의 파라-톨루엔설폰산(pTSA)을 가한다. 디사이클로헥실카보디이미드(DCC, 3당량)를 가하여 커플링 반응을 개시시킨다. 생성물 형성을 HPLC로 모니터한 결과, 실온에서 12 내지 72시간 내에 반응이 완료된 것으로 밝혀졌다. 피리딘 용매를 진공하에 증발시키고, 톨루엔으로 공비 증발시켜 추가로 제거한다. 상기 펩티드 에스테르를 2시간 동안 DCM 중의 95% TFA로 탈보호시키고, 무수 에틸 에테르로 3회 추출하여 과량의 발색단을 제거한다. 이와 같이 탈보호된 기질을, 30% 내지 60% 아세토니트릴 구배(6개의 칼럼 용적을 이용함)를 이용하여 C3 또는 C8 칼럼 상에서 역상 HPLC함으로써 정제한다. HPLC 정제 후의 전체 수율은 대략 20 내지 30%이다. 분자량은 전기분무 이온화 질량 분광법으로 확인하였다. 상기 기질을 건조 작용하에 무수 분말 형태로 저장한다.

기질 및 생성물의 스펙트럼:

기질 및 상응하는 발색단 생성물의 스펙트럼을 pH 6.5 검정용 완충액에서 수득한다. 다중 희석물을 사용하여 1cm 큐벳에서의 최적의 오프-피크(optimal off-peak) 파장(3-Np 및 HMC의 경우에는 340nm이고, PAP의 경우에는 370nm이며, 4-Np의 경우에는 400nm이다)에서 감광 계수(extinction coefficient)를 결정한다. 최적의 오프-피크 파장은 기질과 생성물 간의 최대 흡광도 분별차를 가져다 주는 파장으로서 정의된다[(생성물 OD - 기질 OD)/기질 OD].

프로테아제 검정:

96-웰 미세역가판에서 200㎕ 반응 혼합물을 사용하여 30°C에서 HCV 프로테아제 검정을 수행한다. 검정용 완충액 조건(25mM MOPS pH 6.5, 300mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토시드, 5μM EDTA 및 5μM DTT)을

NS3/NS4A 헤테로 이량체에 대해 최적화시킨다[참조: D.L.Sali et al., ibid]. 전형적으로, 완충액, 기질 및 억제제의 150㎕ 혼합물을 웰에 놓아두고(DMSO의 최종 농도 4% v/v), 30℃에서 대략 3분 동안 예비항온배양한다. 이어서, 검정용 완충액 중의 예비가온된 프로테아제 50㎕(12nM, 30℃)를 사용하여 상기 반응을 개시한다(최종 용적 200㎕). 상기 판을 대상으로 하여 일정한 검정 기간(60분)에 걸쳐, 모노크로미터가 장착된 Spectramax Plus 미세역가판 판독기를 사용하여 적당한 파장(3-Np 및 HMC의 경우에는 340nm이고, PAP의 경우에는 370nm이며, 4-Np의 경우에는 400nm이다)에서의 흡광도 변화에 대해 모니터한다[컷오프 필터(cutoff filter)를 활용하는 판 판독기를 이용하여, 허용되는 수준의 결과를 수득할 수 있다]. Nva와 발색단 간의 에스테르 연결을 단백질 분해적으로 절단하는 것은, 비-효소적 가수분해에 대한 대조군으로서 효소가 전혀 없는 블랭크에 대한 적당한 파장에서 모니터한다. 30배 기질 농도 범위(약 6 내지 200μM)에 걸쳐, 기질 역학 파라미터를 평가한다. 선형 회귀를 이용하여 초기 속도를 결정하고, 비-선형 회귀 분석(Mac Curve Fit 1.1, K. Raner)을 이용하여 미카엘-멘텐(Michaelis-Menten) 방정식에 해당 데이터를 고정시킴으로써 역학 상수를 수득한다. 해당 효소가 완전히 활성이라는 전제하에 턴오버(turnover) 수(k_{cat})를 계산한다.

억제제 및 불활성화제의 평가:

경쟁적 억제 역학에 대한 재배열된 미카엘리스-멘텐(Michaelis-Menten) 방정식: $v_o/v_i = 1 + [I]_o/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$[여기서, v_o는 억제되지 않은 초기 속도이고, v_i는 소정의 억제제 농도($[I]_o$)의 억제제의 존재 하 초기 속도이며, $[S]_o$는 사용된 기질 농도이다]에 따라서 v_o/v_i 대 억제제 농도($[I]_o$)를 플롯팅함으로써, 경쟁적 억제제 Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH(27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH 및 Ac-DTEDVVP(Nva)-OH에 대한 억제 상수(K_i)를, 고정된 농도의 효소 및 기질에서 실험적으로 결정한다. 이로써 생성된 데이터를, 선형 회귀를 이용하여 고정시키고, 생성 기울기 $1/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$를 사용하여 K_i 값을 계산한다.

본 발명의 각종 매크로사이클에 대해 수득된 K_i 값이 전술된 표 1에 제시되어 있고, 여기서는 화합물이 K_i 값 범위 순서로 배열되었다. 이들 시험 결과로부터, 당업자는 본 발명의 화합물이 NS3-세린 프로테아제 억제제로서 탁월한 효능을 지니고 있음을 명백히 알 수 있을 것이다.

세포 생검정 방법:

문헌[참조: S. Agrawal et al., 'Development and Characterization of Hepatitis C Virus Serine Protease Cell-based Trans-Cleavage Assay', Hepatology Supplement to Volume 30(No. 4, Part 2, October 1999), Abstract No. 615(Proceedings of AASLD 50 th Annual Meeting, Dallas, Texas, November 5-9, 1999; 이의 기술 내용이 본원에 참조문헌으로써 삽입됨]에 기재된 과정에 의해, 본 발명의 화합물을 대상으로 하여, HCV 세린 프로테아제에 대한 세포 생검정을 수행한다. 상기 검정을, NS5A/5B 절단 인식 서열 및 1BNS4A $_{21-32}$GS-GSNS $_{3-81}$/17K 발현 벡터, 및 세포독성을 제어하기 위한 내부 표준 단백질로서의 YFPn1을 함유하는 리포터(reporter) 단백질 기질을 발현하는 플라스미드로 공동-형질감염시킨 HeLa/Huh7 세포에서 수행한다. 총 세포 용융물을 SDS-PAGE한 다음, 상기 리포터 기질에 대해 지시된 모노클로날 항체를 사용하여 웨스턴 블롯(Western blot) 검출함으로써 프로 테아제 활성을 측정한다. 상기 면역블롯(immunoblot)을 포스포이미저(phosphoimager) 상에서 스캐닝함으로써, 기질 절단을 정량화한다.

재료:

플라스미드 DNA

pBFP-5A/5B-GFP:

상기 기질을 발현하는 리포터 유전자는, NS5A/5B 절단 인식 서열로부터 유도된 25개 아미노산에 의해 분리된, N' 말단 블루 형광성 단백질(BFP) 도메인과 C' 말단 그린 형광성 단백질(GFP) 도메인으로 구성된 융합 단백질을 암호화한다. GFP와 BFP 둘 다는 적당한 파장의 자외선에 의해 여기될 때, 각각 그린 또는 블루 광을 방출하는, 본질적으로 균일한 자가형광성 단백질이다. GFP의 발색단에서 4개의 아미노산이 치환되면, 방사 파장이 변하고 상기 단백질이 BFP로 전환된다.

상기 기질, 및 생성된 GFP 및 BFP 생성물은, 양 단백질을 인식하는 모노클로날 항체를 사용하여 면역학적 방법에 의해 세포 용융물에서 검출할 수 있다.

BFP-5A/5B-GFP 리포터 유전자는, pQB125 클로닝 벡터(Quantum Biotechnologies, Inc.)의 NheI 및 BamHI 제한 엔도뉴클레아제 부위 사이에 클로닝된, NS5A/5B 절단 인식 서열에 의해 분리된 BFP 및 GFP 자가형광성 단백질 암호화 서열(Quantum Biotechnologies, Inc., Montreal, Canada)를 함유한다. 상기 융합 단백질의 발현은 CMV IE 프로모터-인핸서(enhancer)의 조절 하에 이루어진다. 상기 벡터의 소의 성장 호르몬(bovine growth hormone) p(A)

서열은 mRNA에 대한 폴리아데닐화 시그날을 제공해준다. NS5A/5B 절단 서열은 SSGADTEDVVCCSMSYTWTGALVTP이다. DNA 서열 분석을 이용하여 상기 클론을 확인한다.

P1B002: 1bNS4A21-32GS-GS NS 3-81/17K:

아유형 1b 프로테아제는, 벡터 pC1neo 내에서 CMV 프로모터 다음의 Xba1/Not1 단편으로서 클로닝한다.

YFPn1:

YFPn1은 공급처[CLONTECH(Palo Alto, California)]로부터 구입한다. 제3의 플라스미드를 형질감염물에 부가하여, 세포독성을 제어하기 위한 내부 표준 단백질을 공급하는데, 이는 프로테아제 절단율(%)에는 영향을 미치지 않는다.

플라스미드 DNA를 적당한 항생제 선별 하에 LB 배지 중의 DH5α세포(Life Technologies로부터 수득함)에서 유지 및 증식시킨 다음, 키트[QIAfilter Plasmid Kits(Qiagen; Valencia, California)]를 사용하여 정제한다.

세포 배양:

HeLa 세포를, 10% 태아 송아지 혈청(FCS), 2mM 글루타민, 및 100μ/ml 페니실린-스트렙토마이신(BioWhitaker), 2% $NaHCO_3$ 이 보충된 이글스 최소 필수 배지(Eagle's Minimun Essential Media)(EMEM; BioWhittaker, Walkersville, Maryland)에서 유지 및 증식시킨다.

Huh7 세포를, 10% 태아 송아지 혈청(FCS), 100μ/ml 페니실린-스트렙토마이신(BioWhitaker) 및 5ml NEAA(100x; BioWhittaker)/L이 보충된 둘벡코 변형 이글스 배지(Dulbecco's Modified Eagle's medium)(DMEM; BioWhittaker)에서 유지 및 증식시킨다.

SOP 과정

형질감염하기 전날

HeLa 세포를 6 x 10^4 세포/웰의 밀도로 24웰 판(Falcon 3047 판)에 접종하고, 5% CO_2 항온 배양기에서 37℃ 하에 밤새 성장시킨다.

형질감염일:

플라스미드 DNA를 뉴클레아제 자유수(Promega, Madison, Wisconsin, cat#P119C) 중에서 0.05μg/μℓ의 최종 농도로 희석시킨다. 0.75μg BFP-5A/5B-GFP를 합하고, 0.175μg P1B002(0.23X) 및 0.02μg YFPn1과 혼합한다. 상기 DNA를, FBS, 글루타민 및 항생제가 결핍된 EMEM을 이용하여 최종 용적이 60μℓ가 되도록 한다. 총 DNA μg당 SuperFect 시약(Qiagen, cat#301305) 5μℓ 용적의 비율로 가하고, 상기 혼합물을 약 10초 동안 와동시키며, 실온에서 10분 동안 항온 배양하여 완전히 형성시킨다.

완전한 형성이 진행되는 동안, 세포 배양 판으로부터의 성장 배지를 탈기시키고 세포를 Ca^{2+}, Mg^{2+} 가 없는 1ml PBS(BioWhitaker)로 1X 세척한다. 형질감염 복합체를 함유하는 튜브에 350μℓ EMEM(적당한 보충물-완전 배지가 보충됨)을 가하고, 혼합물을 2 내지 3회 위아래로 피펫팅한다. 총 용적을 24웰 배양판의 1개 웰에 옮 긴다. HeLa 세포를 37℃ 및 5% CO_2 에서 약 3시간 동안 상기 형질감염 복합체와 함께 항온 배양한다. 이러한 형질감염 복합체를 함유하는 배지를 탈기시킴으로써 상기 세포로부터 제거한다.

이 세포를 약 1ml PBS에서 1회 세척하고, PBS를 탈기시킨 다음, 495μℓ의 완전 EMEM을 가한 다음 5μℓ 화합물/웰을 가한다. 상기 세포를 37℃ 및 5% CO_2 에서 22 내지 24시간 동안 항온 배양한다.

세포 용융물의 제조

각 웰로부터의 배지를 탈기시키고, DPBS로 1회 세척한다. 세포를 100μℓ의 1X 트리스-SDS-BME 샘플 완충액(OWL 분리 시스템, Portsmouth, New Hampshire, cat#ER33)에 수거하고, 이를 미세원심분리용 튜브에 옮긴다. 이어서, 3 내지 5분 동안 비등시켜 세포를 용융시킨다. SDS-PAGE 겔 상에 10μℓ/웰로 부하한다. 트리스-글리신-SDS 완충액(Owl Scientific)에서 30mamp로 수행된 10cm x 10cm 12.5% SDS-PAGE(Owl Scientific, cat#OG-0125B) 상에서 전기영동함으로써, 상기 용융물을 분해한다. 사용하기에 앞서, PVDF 막(Immobilon-P; 0.45㎛ 기공 크기; Millipore, Bedford, Massachusetts)을 100% 메탄올에 10초 동안 침지시킨 다음, 블롯을 증류수에 놓아둔다. 반건조 전기블롯터(electroblotter)를 사용하여 90분 동안 겔당 108mamp로 PVDF 필터 막(0.45㎛, Millipore)에 상기 단백질을 옮긴

다.

ECF 웨스턴 블롯에 의한 단백질의 검출 (Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, England; catalog #RPN 5780). 2 내지 4℃ 냉장고에서 밤새, 0.05% 트 윈(Tween) 20, pH 7.4(Sigma Chemicals, St. Louis, Missouri, cat#3563)을 함유하는 약 10ml PBS 중의 5% 차단용 시약(키트로부터)에 의해, 상기 PVDF 필터 막을 차단시킨다. 그 다음날, 상기 막을, 0.05% 트윈 20 세정용 완충액을 함유하는 TPBS로 2회 간단하게 세정한 다음, 0.05% 트윈 20, pH 7.4을 함유하는 PBS에서 매회 5분 동안 3회 세척한다. 상기 막을 0.05% 트윈 20, pH 7.4을 함유하는 PBS에서 30분 동안 항-GFP 모노클로날 항체(Clontech, Palo Alto, California)의 1:3000 희석물 12ml 하에 항온 배양하는데, 이와 동시에 1% BSA(Alumin, bovine cat#A-2153; Sigma)을 가하여 배경을 감소시킨다. 상기 막을 TPBS로 2회 간단히 세척한 다음, TPBS 세척용 완충액에서 매회 5분 동안 3회 세척한다. 상기 막을 30분 동안 TPBS 중의 항 플루오레세인-연결된 항 마우스 Ig의 1:600 희석물 12ml에서 항온 배양한다. 상기 막을 TPBS로 2회 간단히 세척한 다음, TPBS 세척용 완충액에서 매회 5분 동안 3회 세척한다. ECF 기질을 이용하여 시그날 증폭시키기 위해, 막을 30분 동안 항 플루오레세인 알칼린 포스파타제 접합체의 1:2500 희석물 10ml에서 항온 배양한다. 상기 막을 TPBS로 2회 간단히 세정한 다음, TPBS 세척용 완충액에서 매회 5분 동안 3회 세정한다. 제조업자의 지시에 따라서 ECF 기질 용액을 제조하고(등분하고 동결시킴), 막을 2 내지 3분 동안 항온 배양하며, 과량의 시약을 배수시킨 다음, 필터지로 블롯팅하고, 9 내지 10분 동안 공기 건조시킨 다음 스캐닝한다.

막의 스캐닝:

상기 블롯을 포스포이미저 스톰(Storm) 860의 유리 상에 놓아둔다. 블루 화학발광성을 200 픽셀 크기, 700 PMT 볼트로 설정한다. 파일을 ImageQuant에서 열 고, 기질(S), 생성물(P) 및 내부 대조군(IC)을 나타내는 밴드 주변에 사각형을 만듦으로써 정량화한다. 기질의 절단율(%)은 P/(S+P)x100으로서 측정한다. 약물로 인한 절단 억제율을 측정하고, 이를 각 블롯 상에 포함된 약물 대조군과 중복하여 비교하였다. 엑셀(Excel)을 이용하여 리포터를 작성하였다. 그 결과가 표 2에 제시되어 있다. 이들 시험 결과로부터, 당업자는 본 발명의 화합물이 NS3-세린 프로테아제 억제제로서 탁월한 효능을 지니고 있음을 명백히 알 수 있을 것이다.

[표 2]

HCV 세포-이용 검정 결과:

실시예 번호	세포-이용 검정 (μM)
1B	2
2	2
4A	2.5
4B	1.8
5	0.6
7B	7
8	3.5
12B	5.2
21	2
23	3
30	1
57B	1.5
58	2

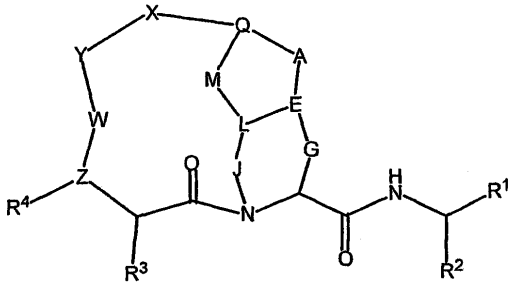
재료 및 방법 모두에 대한, 본 발명의 많은 대체 방안, 변형 및 변화가 실제적일 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 대체 방안, 변형 및 변화 역시 본 발명의 요지 및 범위 내에 속한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 I의 매크로사이클릭 화합물, 및 이의 에난티오머, 입체이성체, 로토머(rotomer), 토토머(tautomer) 및 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

화학식 I



상기식에서,

X 및 Y는 알킬, 알킬-아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 아릴-헤테로아릴, 알킬-헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬 에테르, 알킬-아릴 에테르, 아릴 에테르, 알킬 아미노, 아릴 아미노, 알킬-아릴 아미노, 알킬 설파이드, 알킬-아릴 설파이드, 아릴 설파이드, 알킬 설폰, 알킬-아릴 설폰, 아릴 설폰, 알킬-알킬 설폭사이드, 알킬-아릴 설폭사이드, 알킬 아미드, 알킬-아릴 아미드, 아릴 아미드, 알킬 설폰아미드, 알킬-아릴 설폰아미드, 아릴 설폰아미드, 알킬 우레아, 알킬-아릴 우레아, 아릴 우레아, 알킬 카바메이트, 알킬-아릴 카바메이트, 아릴 카바메이트, 알킬 하이드라지드, 알킬-아릴 하이드라지드, 알킬 하이드록스아미드, 알킬-아릴 하이드록스아미드, 알킬 설포닐, 아릴 설포닐, 헤테로알킬 설포닐, 헤테로아릴 설포닐, 알킬 카보닐, 아릴 카보닐, 헤테로알킬 카보닐, 헤테로아릴 카보닐, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐, 알킬아미노카보닐, 아릴아미노카보닐, 헤테로아릴아미노카보닐 잔기 또는 이들의 조합물 중에서 독립적으로 선택되는데, 단 X 및 Y는 방향족물, 알킬, 알킬-아릴, 헤테로알킬, 아릴-헤테로아릴, 알킬-헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬 에테르, 알킬-아릴 에테르, 알킬 설파이드, 알킬-아릴 설파이드, 알킬 설폰, 알킬-아릴 설폰, 알킬 아미드, 알킬-아릴 아미드, 알킬 설폰아미드, 알킬 아민, 알킬-아릴 아민, 알킬-아릴 설폰아미드, 알킬 우레아, 알킬-아릴 우레아, 알킬 카바메이트 및 알킬-아릴 카바메이트로 이루어진 그룹 중에서 선택된 잔기에 의해 부가적으로 임의로 치환될 수 있고;

R^1은 COR^5 또는 $B(OR)_2$이며, R^5는 H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6, COR^7이고, R^7은 H, OH, OR^8, CHR^9R^{10} 또는 NR^9R^{10}이며, R^6, R^8, R^9 및 R^{10}은 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, $CH(R^{1'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})CONR^{12}R^{13}$으로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R'는 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로아릴, 아릴-알킬 및 헤테로아르알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

Z는 O, N 또는 CH 중에서 선택되며;

W는 존재 또는 부재할 수 있고, W가 존재하는 경우, W는 C=O, C=S 또는 SO_2 중에서 선택되며;

Q는 존재 또는 부재할 수 있고, Q가 존재하는 경우, Q는 CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S 또는 SO_2이며, Q가 부재하는 경우, M은 또한 부재하며 A는 X에 직접 연결되고;

A는 O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR, S, SO_2 또는 결합이며;

E는 CH, N 또는 CR, 또는 A, L 또는 G에 대한 이중 결합이고;

G는 존재 또는 부재할 수 있고, G가 존재하는 경우, G는 $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, 또는 $(CRR')_p$이며, G가 부재하는 경우, J는 존재하며 E는 G가 연결되었던 탄소 원자에 직접적으로 연결되고;

J는 존재 또는 부재할 수 있고, J가 존재하는 경우, J는 $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, SO_2, NH, NR 또는 O이며, J가 부재하는 경우, G는 존재하며 E는 N에 직접적으로 연결되고;

L은 존재 또는 부재할 수 있고, L이 존재하는 경우, L은 CH, CR, O, S 또는 NR이고, L이 부재하는 경우, M은 존재 또는 부재할 수 있으며, L이 부재하면서 M이 존재하는 경우, M은 E에 직접 및 독립적으로 연결되며, J는 E에 직접 및 독립적으로 연결되고;

M은 존재 또는 부재할 수 있고, M이 존재하는 경우, M은 O, NR, S, SO_2, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR-CHR')_p$, 또는 $(CRR')_p$ 이며;

p는 0 내지 6의 수이고;

R, R', R^2, R^3 및 R^4 는 H; C1-C10 알킬; C2-C10 알케닐; C3-C8 사이클로알킬; C3-C8 헤테로사이클로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 에스테르, 카복실산, 카바메이트, 우레아, 케톤, 알데히드, 시아노, 니트로; 산소, 질소, 황 또는 인 원자(여기서, 상기 산소, 질소, 황 또는 인 원자수는 0 내지 6이다); (사이클로알킬)알킬 및 (헤테로사이클로알킬)알킬[여기서, 상기 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자, 0 내지 6개의 산소, 질소, 황 또는 인 원자로 만들어지고, 상기 알킬은 탄소수 1 내지 6이다]; 아릴; 헤테로아릴; 알킬-아릴; 및 알킬-헤테로아릴로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는데, 상기 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬 잔기는 임의로 치환될 수 있으며, 상기 용어 '치환된'이란 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 할로겐, 하이드록시, 티오, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 에스테르, 카복실산, 카바메이트, 우레아, 케톤, 알데히드, 시아노, 니트로, 설폰아미드, 설폭사이드, 설폰, 설포닐 우레아, 하이드라지드 및 하이드록사메이트로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기에 의해 임의로 적합하게 치환되는 것을 지칭한다.

청구항 2.
제1항에 있어서, R^1 이 COR^5 이고, R^5 가 H, OH, $COOR^8$, $CONR^9R^{10}$ 인 화합물.

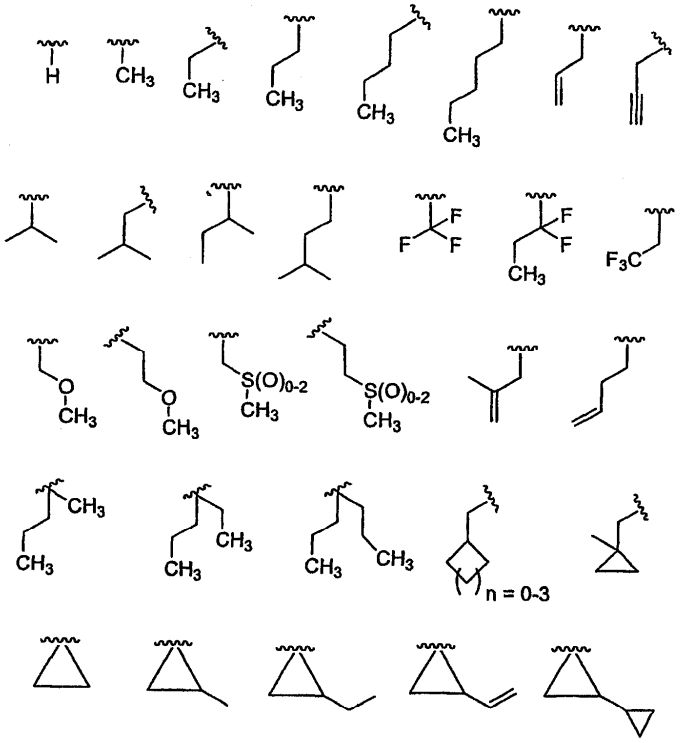
청구항 3.
제2항에 있어서, R^1 이 $COCONR^9R^{10}$ 이고, R^9 가 H이며, R^{10} 이 H, $CH(R^{1'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$인 화합물.

청구항 4.
제3항에 있어서, R^{10} 이 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$이고, $R^{1'}$ 가 H 또는 알킬이며, $R^{2'}$ 가 페닐, 치환된 페닐, 헤테로 원자-치환된 페닐, 티오페닐, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 피페리딜, 피리딜 및 2-인다닐인 화합물.

청구항 5.
제4항에 있어서, $R^{1'}$ 이 H인 화합물.

청구항 6.
제5항에 있어서, $R^{2'}$ 가 페닐, 티오페닐, 사이클로헥실, 2-인다닐, 사이클로펜틸, 피리딜, 페닐(4-$HNSO_2NH_2$)이고, R^{11} 이 H 또는 3급-부틸이며, R^{12} 및 R^{13} 이 메틸이고, R'이 하이드록시메틸 또는 3급-부톡시메틸인 화합물.

청구항 7.
제1항에 있어서, R^2 가 다음 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



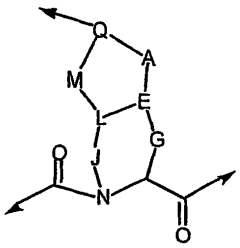
청구항 8.
제7항에 있어서, R ^{1} 이 COR ^{5} 이고, R ^{5} 가 H, OH, COOR ^{8} , CONR ^{9} R ^{10} 인 화합물.

청구항 9.
제8항에 있어서, L 및 M이 부재하고, J가 E에 직접 연결되는 화합물.

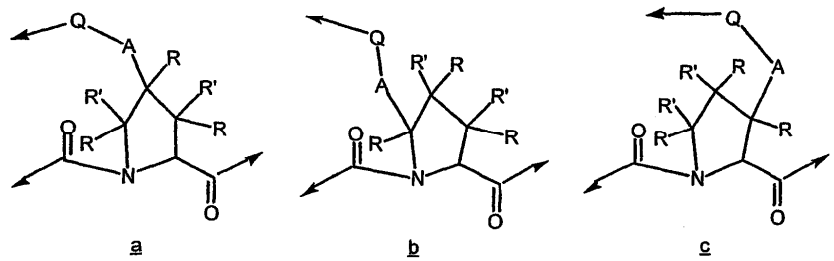
청구항 10.
제8항에 있어서, L, J 및 M이 부재하고, E가 N에 직접 연결되는 화합물.

청구항 11.
제8항에 있어서, G 및 M이 부재하는 화합물.

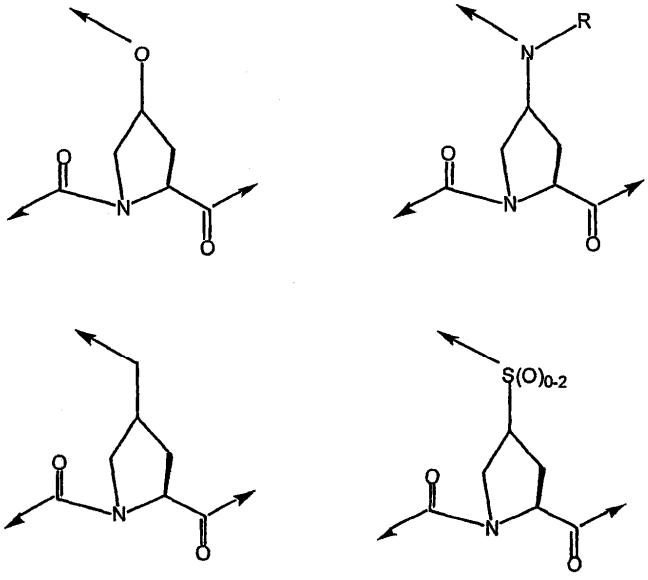
청구항 12.
제8항에 있어서, 잔기



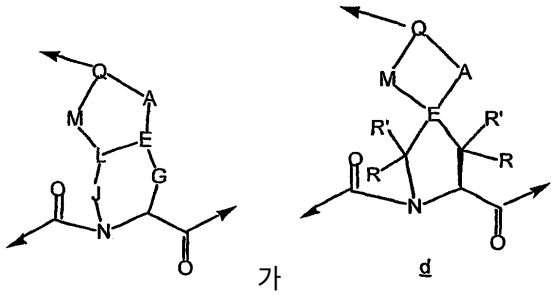
가 다음 식 a, b 또는 c로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



청구항 13.
제12항에 있어서, 식 a가 다음 구조 중에서 선택되는 화합물:



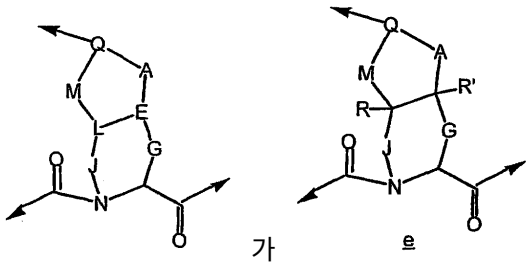
청구항 14.
제8항에 있어서,



가 d 인 화합물:

상기식에서, M은 부재 또는 존재할 수 있고, M이 부재하는 경우, Q는 E에 연결된다.

청구항 15.
제8항에 있어서,

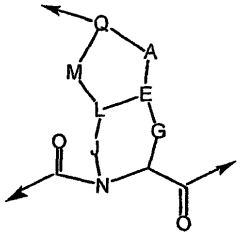


가 e 인 화합물:

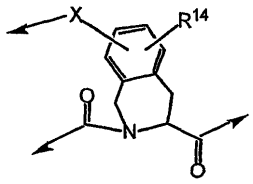
상기식에서, G 및 J는 $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, 및 $(CRR')_p$로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; A 및 M은 O, S, SO_2, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ 및 $(CRR')_p$로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며; Q는 CH, CR 또는 N이다.

청구항 16.
제8항에 있어서, G 및 J가 $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, 및 $(CRR')_p$로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; 잔기 A-E-L-M-Q가 2 내지 8개의 탄소 원자, 0 내지 6개의 헤테로 원자로 이루어진 방향족 환인데, X와 J가 서로에 대해 오르토, 파라 또는 메타 위치에 있는 화합물.

청구항 17.
제16항에 있어서,



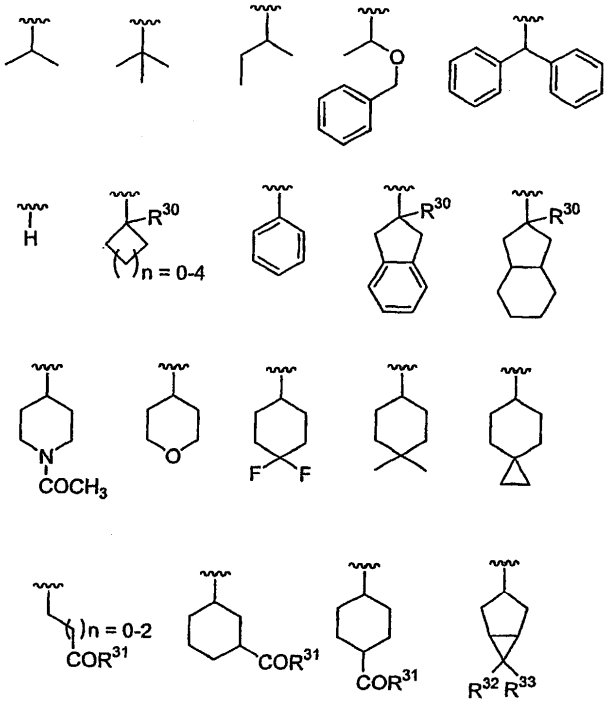
가



f 인 화합물:

상기식에서, R^{14} 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로아릴, 아릴-알킬 및 헤테로아르알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

청구항 18.
제1항에 있어서, R^{3} 이 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



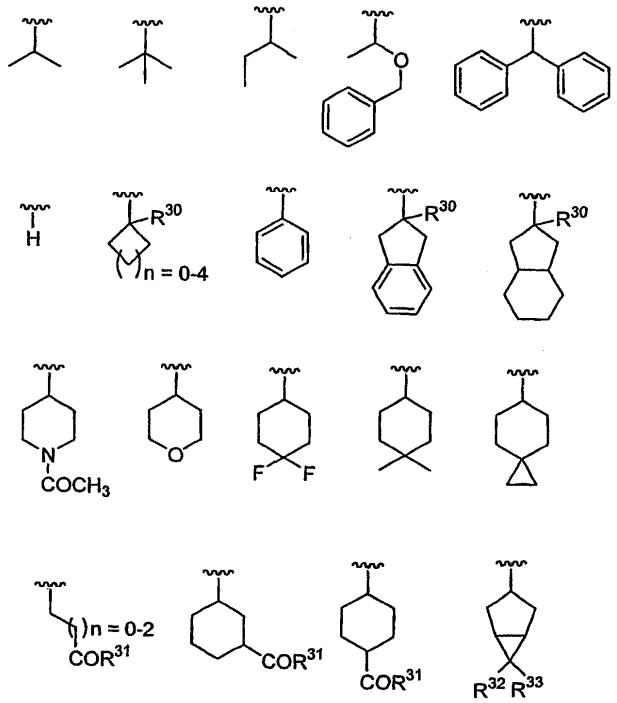
상기식에서,

R^{30} 은 H, CH_3 또는 기타 알킬 그룹이고;

R^{31} 은 OH, 0-알킬, NH_2 또는 N-알킬이며;

R^{32} 및 R^{33} 은 동일하거나 상이할 수 있고, H, F, Cl, Br 및 CH_3 중에서 독립적으로 선택된다.

청구항 19.
제8항에 있어서, R^{3} 이 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

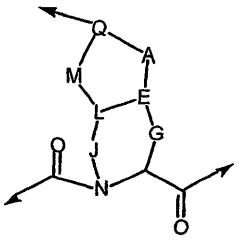


상기식에서,

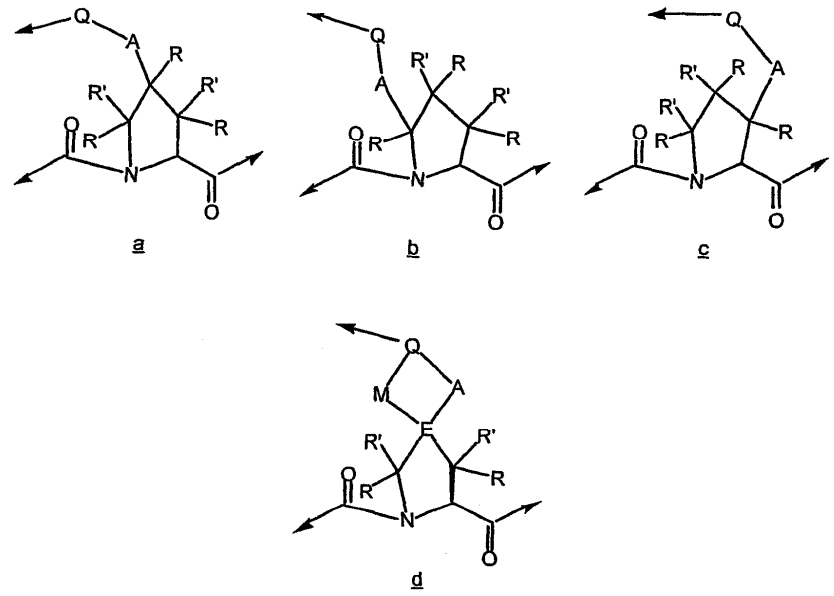
R ^{30} 은 H, CH $_3$ 또는 기타 알킬 그룹이고;

R ^{31} 은 OH, 0-알킬, NH $_2$ 또는 N-알킬이며;

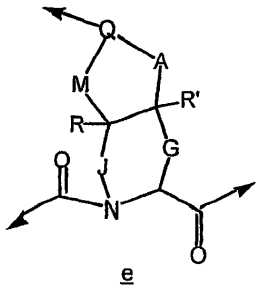
R ^{32} 및 R ^{33} 은 동일하거나 상이할 수 있고, H, F, Cl, Br 및 CH $_3$ 중에서 독립적으로 선택되고;



잔기 가 다음 식 a, b, c, d, e 및 f 중의 하나이다:

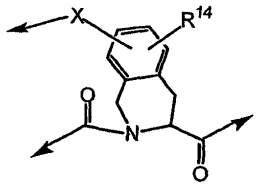


[상기 식에서, M은 부재 또는 존재할 수 있고, M이 부재하는 경우, Q가 E에 연결된다]



e

[상기식에서, G 및 J는 $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, 및 $(CRR')_p$로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고; A 및 M은 O, S, SO_2, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ 또는 $(CRR')_p$로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되며; Q는 CH, CR 또는 N이다] ; 및



f

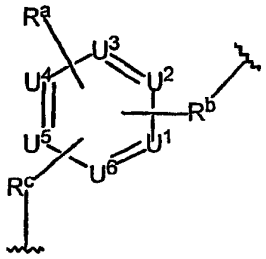
.

청구항 20.
제19항에 있어서, Z가 N이고 R^4가 H인 화합물.

청구항 21.
제20항에 있어서, W가 C=O인 화합물.

청구항 22.
제21항에 있어서, 잔기 X-Y가 C1-C6 알킬, O-알킬, NR-알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 23.
제21항에 있어서,

잔기  가  인 화합물:

상기식에서,

R^b는, Q가 존재하는 경우에는 Q에 직접 결합되거나 Q가 부재하는 경우에는 A에 직접 결합되고; R^c는 W에 연결되며; U^1 내지 U^6은 6원 탄소 환의 일부일 수 있거나, 또는 하나 이상의 헤테로 원자를 갖는 5원 또는 6원 환의 일부일 수 있고;

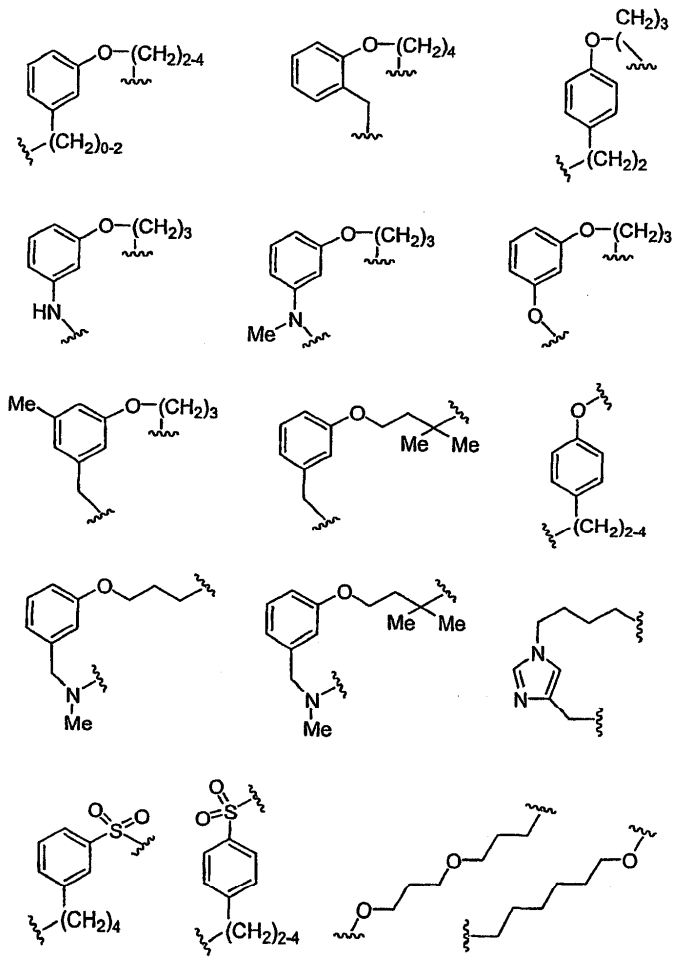
R^a는 H, 알킬, 알콕시, 하이드록시, 티오, 할로겐, 니트로, 시아노, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아미노, 니트릴 또는 CF_3이며;

R^b는 결합, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, O, S, SO_2, NH, O(알킬), S(알킬), SO_2(알킬) 또는 N(알킬)이고;

R^c는 결합, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, O, S, SO_2, NH, O(알킬), S(알킬), SO_2(알킬), N(알킬) 또는 CH_2-N(알킬)인데, CH_2는 방향족 환에 연결되어 있다.

청구항 24.

제21항에 있어서, 잔기 X-Y가 다음 구조로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



청구항 25.

활성 성분으로서 제1항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 26.

제25항에 있어서, HCV와 연관된 질환을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 27.

제25항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 부가적으로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28.

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, HCV 프로테아제와 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 29.

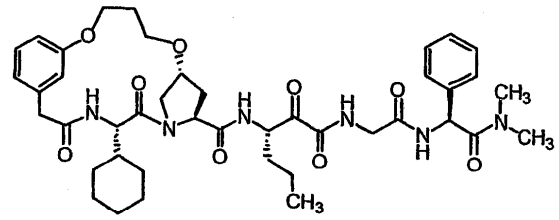
HCV 프로테아제와 연관된 질환을 치료하는 약제를 제조하기 위한, 제1항의 화합물의 용도.

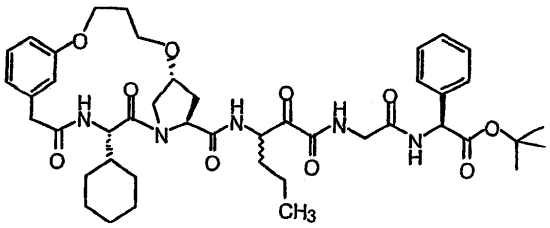
청구항 30.

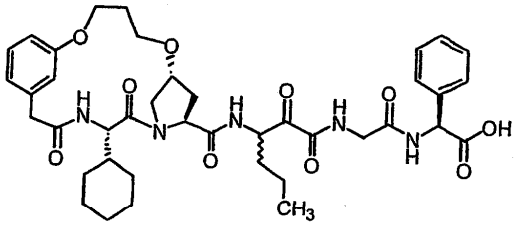
제1항의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 친밀하게 접촉시키는 것을 포함하는, HCV 프로테아제와 연관된 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조 방법.

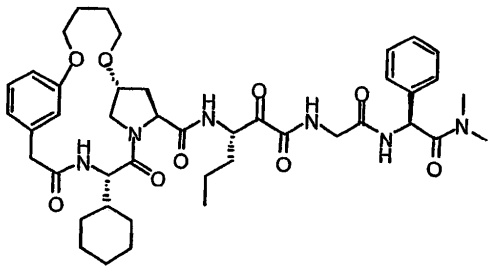
청구항 31.

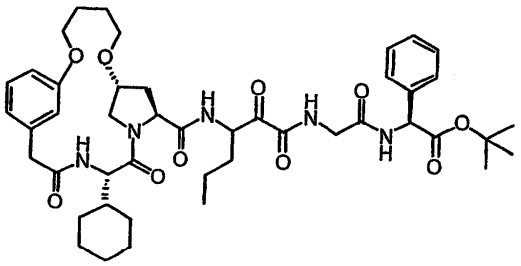
다음에 열거된 구조의 화합물 중에서 선택된, HCV 프로테아제 억제 활성을 나타내는 화합물, 및 이의 에난티오머, 입체이성체, 토토머 및 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

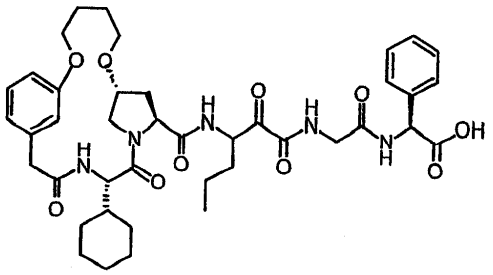


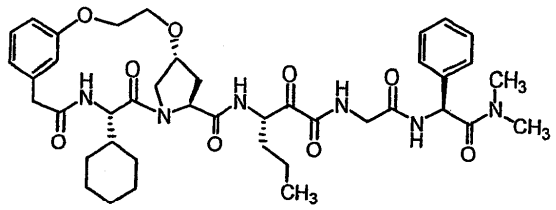


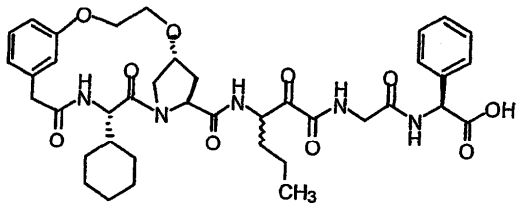


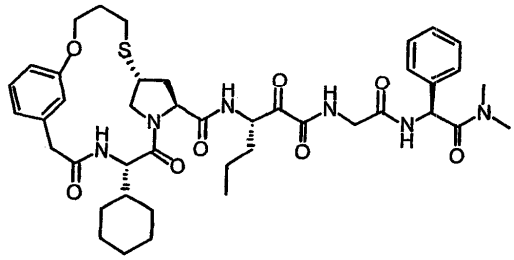


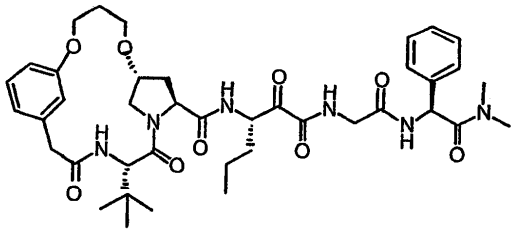


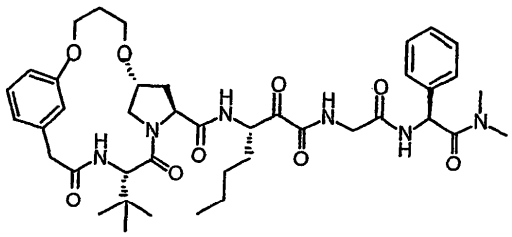


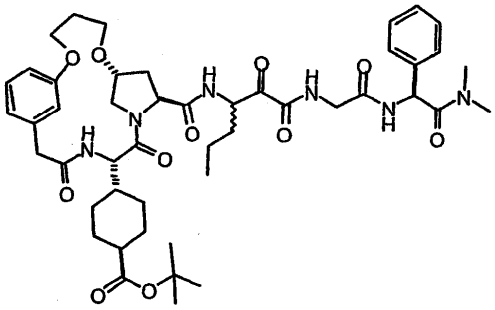


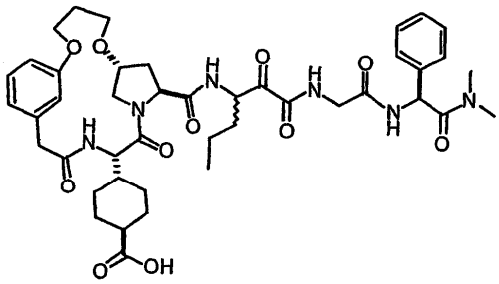


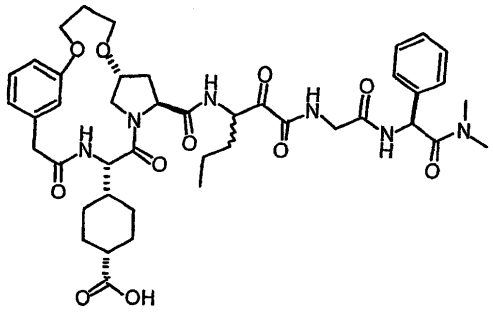


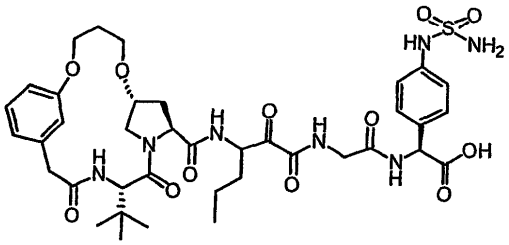


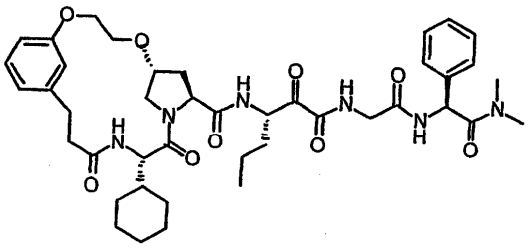


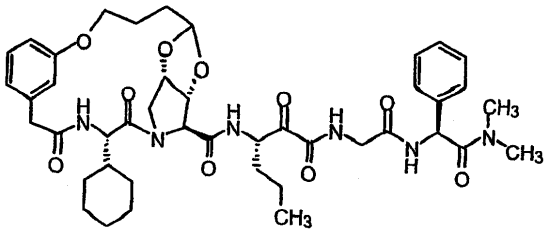


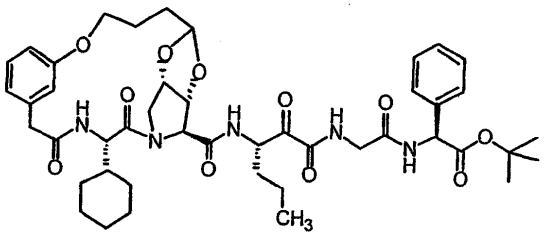


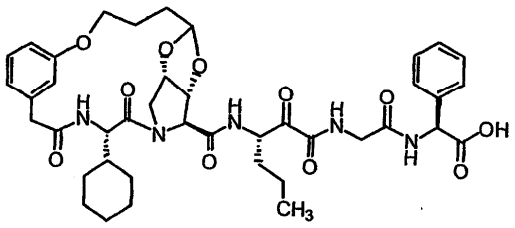


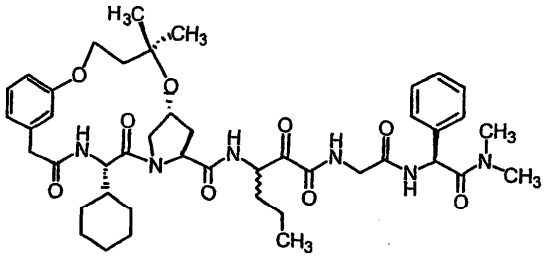


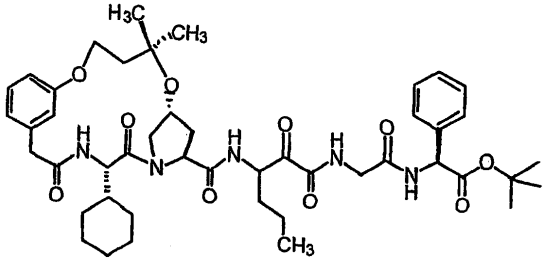


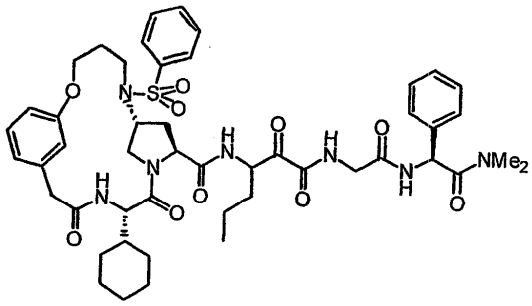


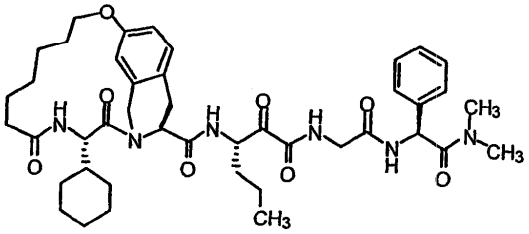


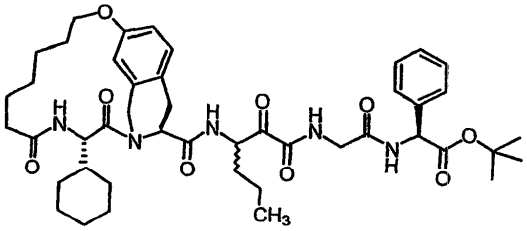


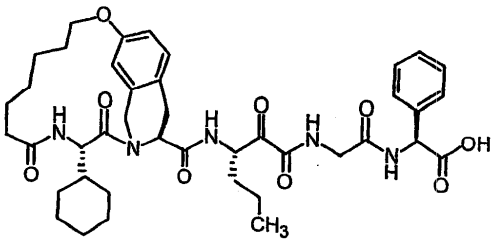


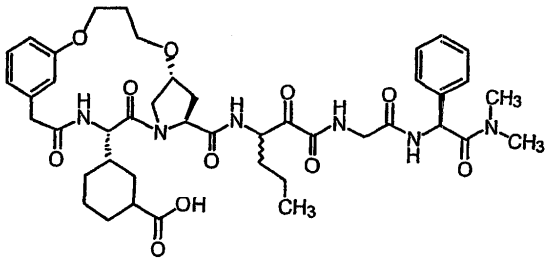


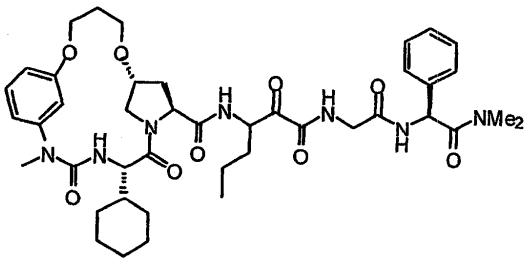


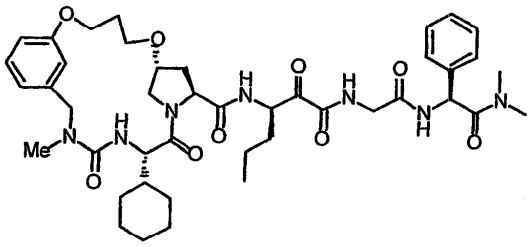


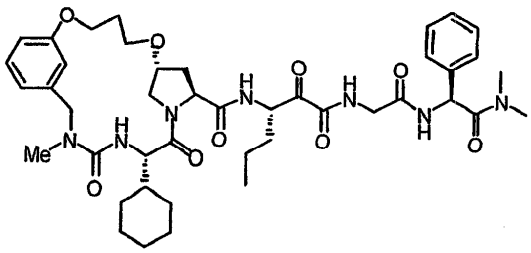


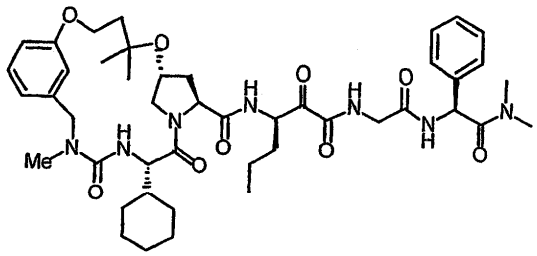


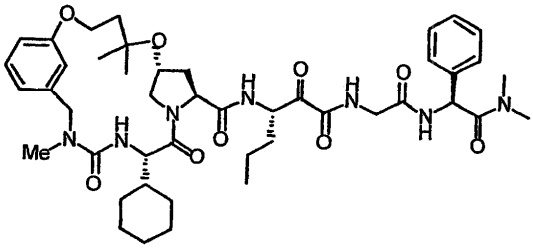


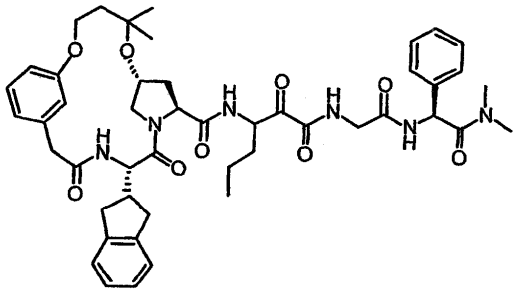


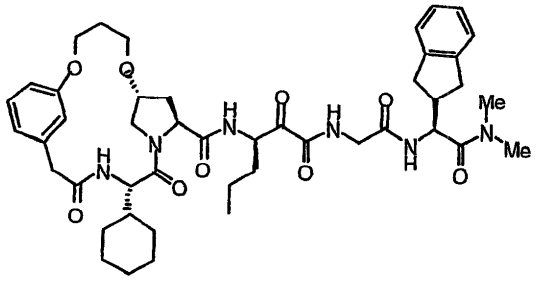


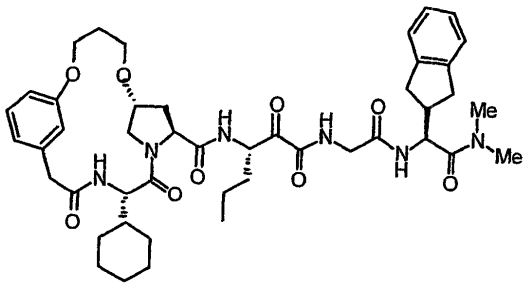


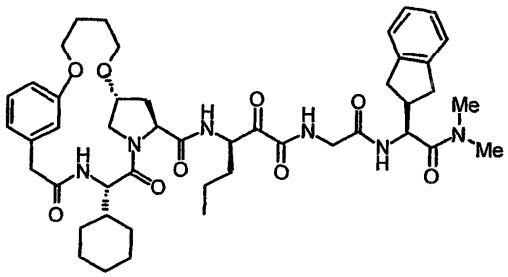


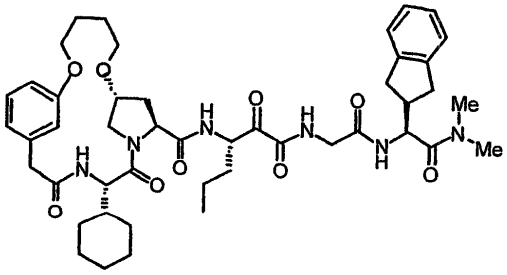


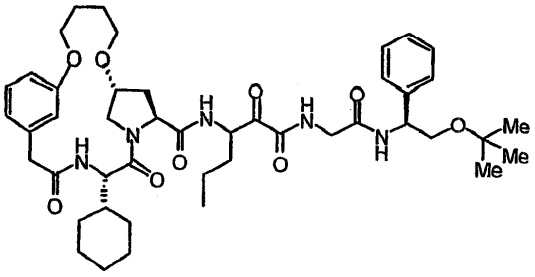


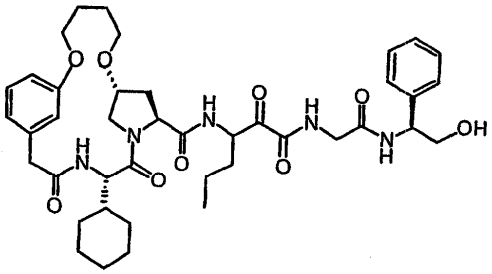


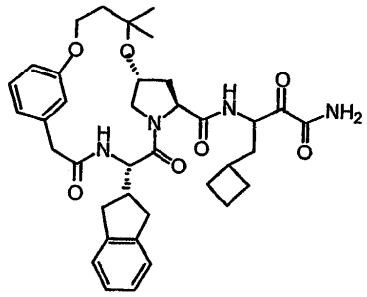


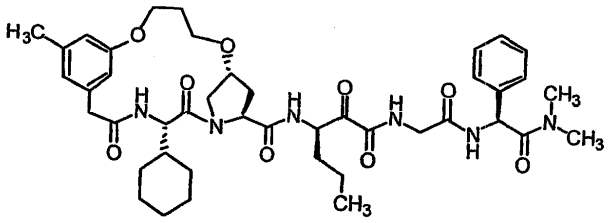


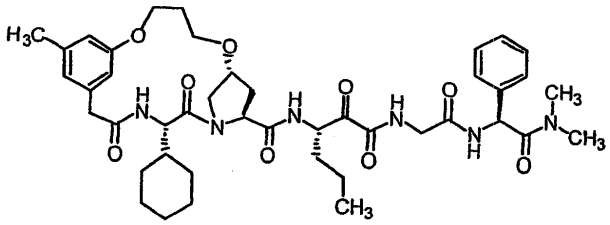


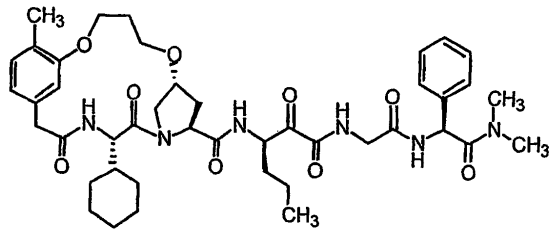


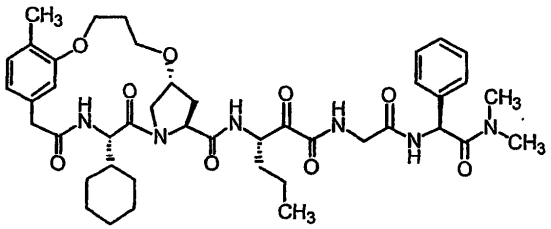


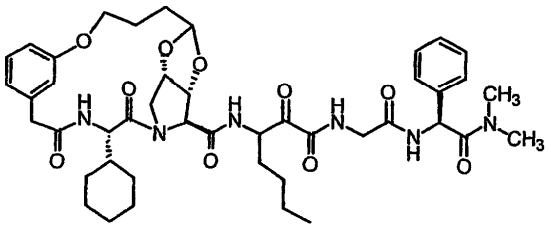


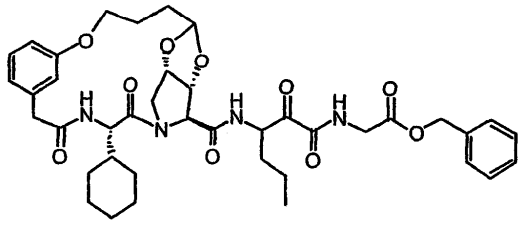


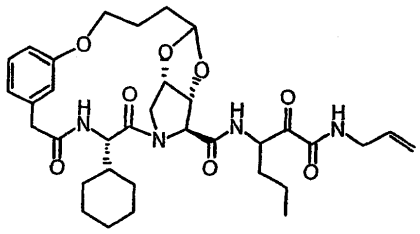


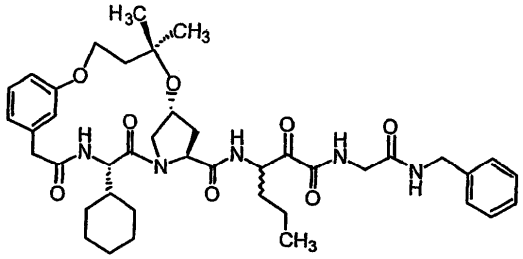


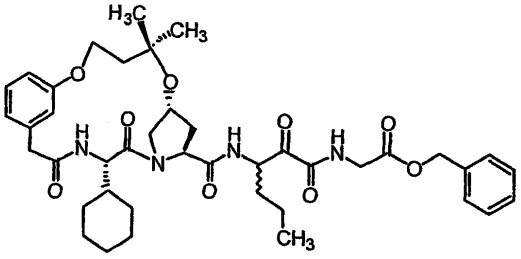


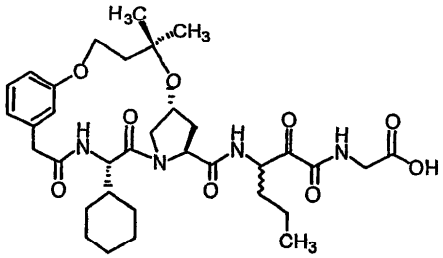


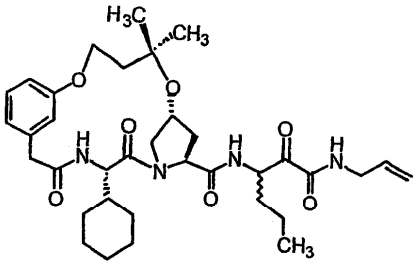


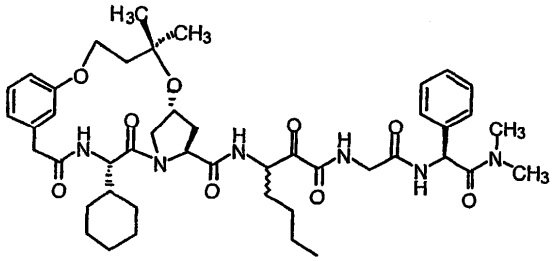


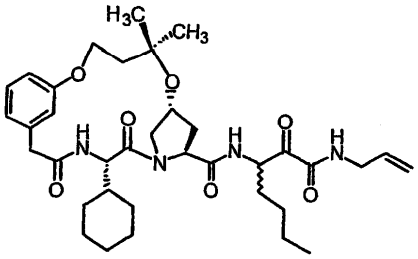


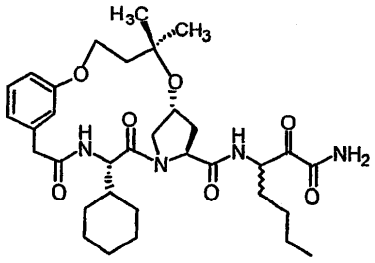


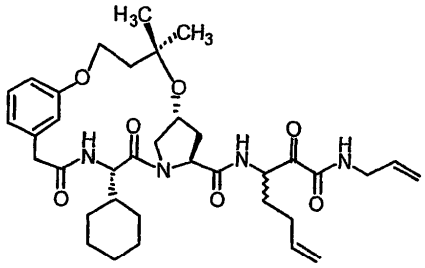


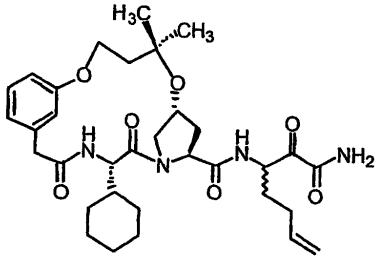


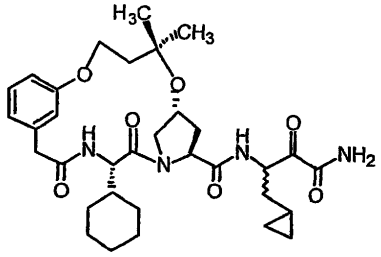


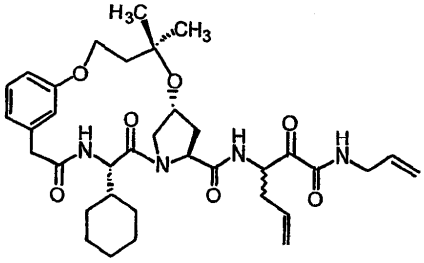


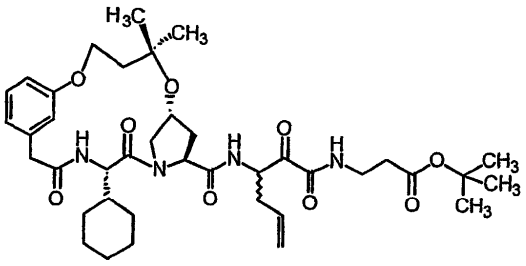


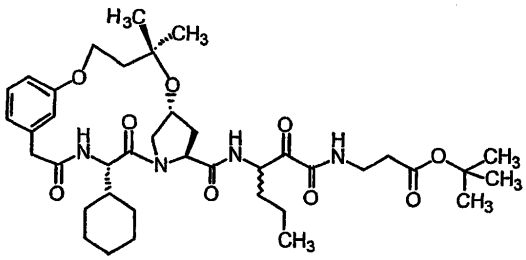


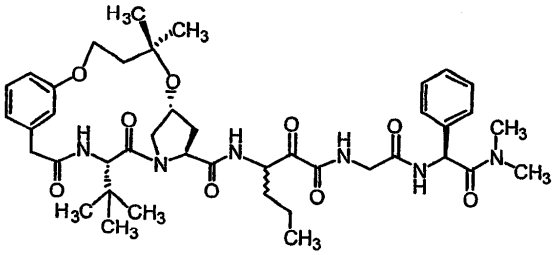


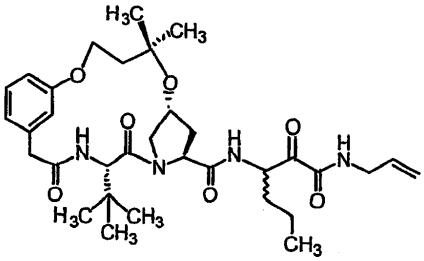


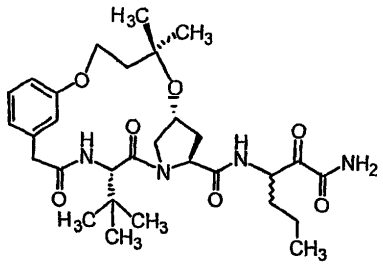


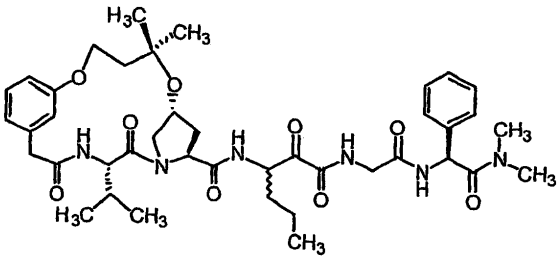


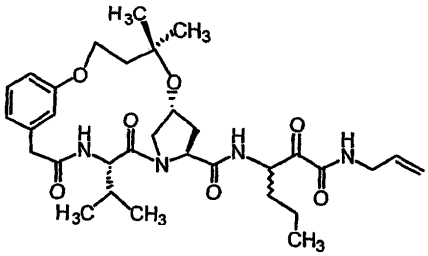


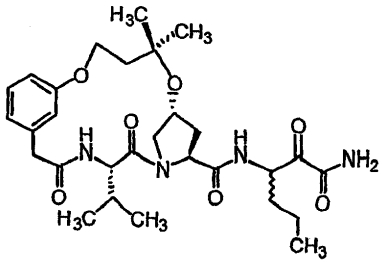


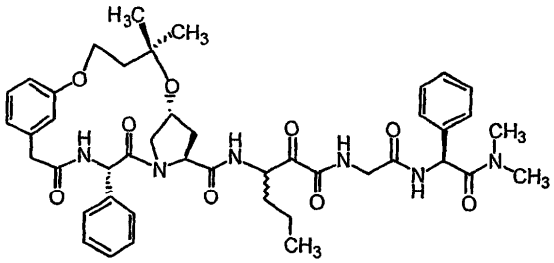


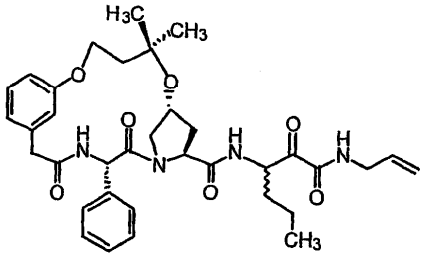


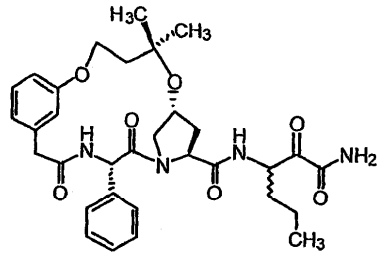


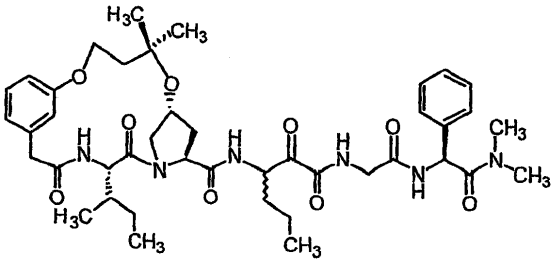


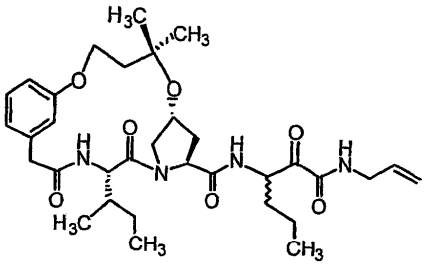


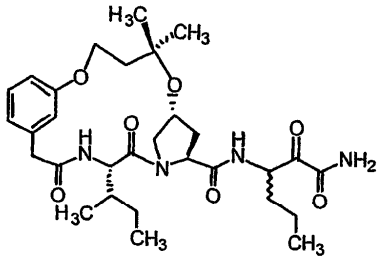


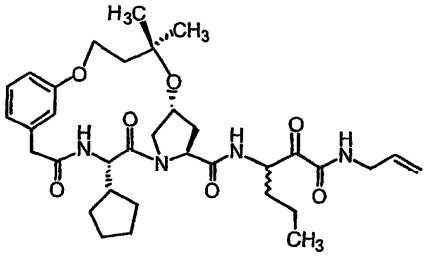


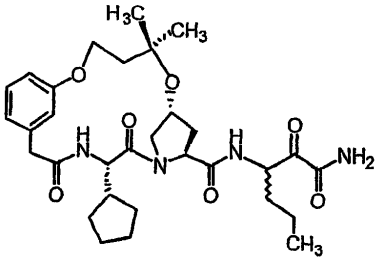


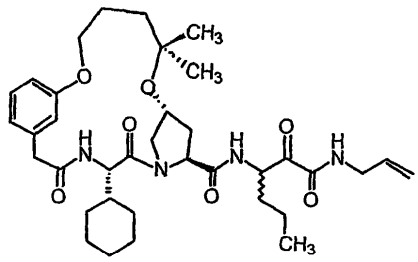


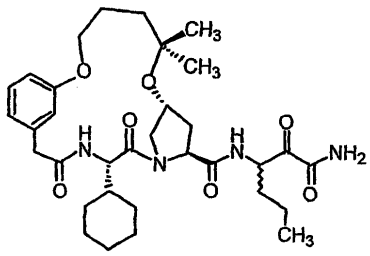


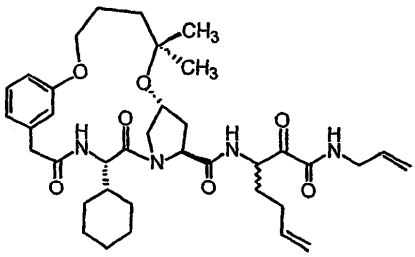


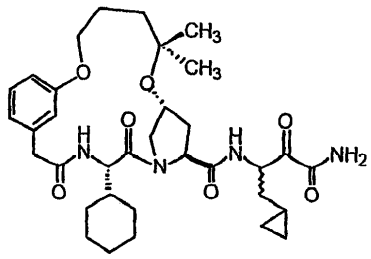


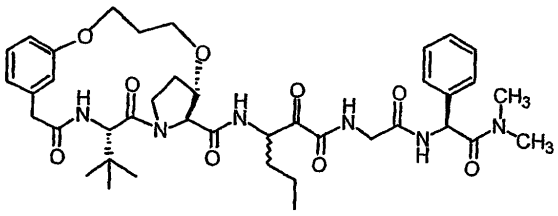


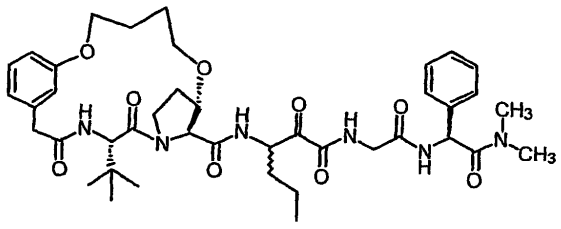












청구항 32.

치료학적 유효량의 제31항의 하나 이상의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, HCV 프로테아제와 연관된 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

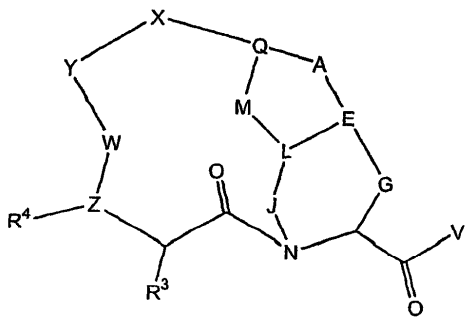
청구항 33.

제32항에 있어서, 항바이러스제를 부가적으로 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 34.
제32항 또는 제33항에 있어서, 인터페론을 부가적으로 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 35.
제34항에 있어서, 상기 항바이러스제가 리바비린이고, 상기 인터페론이 α-인터페론인 약제학적 조성물.

청구항 36.
다음 식의 화합물:



상기식에서, V는 OR 또는 NHR이고, R은 H 또는 알킬이며; X, Y, Q, A, M, W, L, E, G, J, Z, R^3 및 R^4 는 제1항에서 정의한 바와 같다.