

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁷
C07D 209/42
C07D 215/48(11) 공개번호 10-2005-0044660
(43) 공개일자 2005년05월12일(21) 출원번호 10-2004-7008481
(22) 출원일자 2004년06월03일
번역문 제출일자 2004년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/013221
국제출원출원일자 2002년11월25일(87) 국제공개번호 wo 2003/048123
국제공개일자 2003년06월12일

(30) 우선권주장 60/336,750 2001년12월04일 미국(US)

(71) 출원인 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자 가브리엘토마스
미국 캘리포니아주 94117 샌프란시스코 스타이너 스트리트 700
클라우스앤시엘리자베스
미국 캘리포니아주 94086 서니베일 페인트브러쉬 드라이브 1054
미르자드간타라네
미국 캘리포니아주 94024 로스 알토스 테라스 드라이브 989
팔머윌리솔랭
미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 이지 스트리트 #102 280
스미스데이비드버나드
미국 캘리포니아주 94403 산 마테오 웨스트 40 에비뉴 218

(74) 대리인 김창세

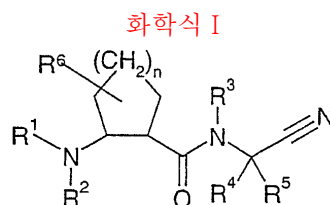
심사청구 : 있음

(54) 치환된 2-아미노-사이클로알칸카복스아마이드 및 시스테인프로테아제 저해제로서의 이의 용도

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 헤테로아릴 니트릴 유도체, 이의 제조 및 약제로서의 용도에 관한 것이다. 특히 본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 니트릴 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르에 관한 것이다:



상기 식에서,

R¹은 헤테로아릴, -(CR'R'')_m-CO-R^a 또는 S(O)_p-R^a 이고(여기서, R' 및 R''은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, m은 0 또는 1이고, p는 1 또는 2이고, R^a는 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급 알킬, 또는 헤테로아릴-저급 알콕시이고, 여기서 이들 각각의 헤테로아릴은 각각 선택적으로 치환된 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아

이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 퓨로[2,3-b]피리디닐, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘, 벤조티아졸릴, 아자인돌릴, 이미다조[2,1-b]벤조티아졸릴 및 인돌리지닐로 구성된 군에서 선택된 다);

R²는 수소 또는 저급-알킬이고;

R³은 수소 또는 저급-알킬이고;

R⁴는 수소 또는 저급-알킬이고;

R⁵는 수소, 저급 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급 알킬, 저급 알콕시-카보닐-저급 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-저급 알킬이고;

R⁶은 수소 또는 저급 알킬이고,

n은 1 내지 3의 정수이다.

배경기술

시스테인 프로테아제는 단백질 말단 분해의 리소좀 매개자로서 생각되어 왔다. 그러나, 이 효소군의 몇몇 새로 발견된 종류는 제한된 조직 발현을 갖는 조절된 프로테아제이고, 이는 세포 병리학에서의 특정한 역할을 암시하며, 따라서, 일반적인 리소좀 단백질 분해를 방해하지 않고 이들 활성의 특별한 표적화를 허용하게 할 것이다. 특정한 시스테인 프로테아제 저해제의 개발은 면역, 골다공증, 신경퇴화, 만성 염증, 암 및 말라리아를 변화시키기 위한 새로운 약물을 제공할 것으로 예상된다(브롬(Bromme)의 문헌[Drug News Perspect 1999, 12(2), 73-82]; 채프만(Chapman) 등의 문헌[Annu. Rev. Phys. 1997, 59, 63-88] 참고).

시스테인 프로테아제는 다음과 같은 2개의 슈퍼패밀리로 분류될 수 있다: 인터루킨 1 β 전환 효소(ICE)와 연관된 효소의 패밀리 및 시스테인 프로테아제의 파파인(papain) 슈퍼패밀리. 현재 파파인 패밀리중 12개 이상의 인간 프로테아제 서열이 수득되어 있다(카텝신 B, L, H, S, O, K, C, W, F, V(L2), Z(X) 및 블레오마이신 하이드롤라제). 카텝신 K는 처음에 토끼의 파골세포에서 우세한 cDNA로서 발견되었고, OC-2로 언급된다(테즈카(Tezuka) 등의 문헌[J. Biol. Chem. 1994, 269, 1106-1109]). 최근의 관찰은 카텝신 K가 현재까지 알려진 가장 강력한 포유동물의 엘라스타제임을 나타낸다. 카텝신 S 및 L 뿐만 아니라, 카텝신 K 또한 강력한 콜라게나제 및 젤라티나제이다. 대식세포는 특정한 환경 하에서 엔도솜 및/또는 리소솜 분획내의 활성 프로테아제를 세포 표면으로 이동시킬 수 있는 것으로 보인다. 이 경우, 세포 표면/기질 접촉영역은 내인성 저해제가 배제되는 구획이 되어 리소솜의 생리학적 연장으로 간주될 수 있다. 이 유형의 생리학은 뼈의 대식세포인 파골 세포의 본질적인 특성이므로, 또한 염증의 측면에서 다른 대식세포 또는 세포에 의해 이용될 수 있다. 파골세포에 카텝신 K가 풍부하다는 사실은 카텝신 K가 뼈의 재흡수에서 중요한 역할을 할 것임을 보여준다. 카텝신 K가 파골세포에서 우세한 시스테인 프로테아제이고, 인간의 파골세포에서 특이적으로 발현됨이 연구에 의해 밝혀졌다. 시스테인 프로테아제 활성의 저해와 뼈의 재흡수 사이의 연관성이 보고되어왔다(러너(Lerner) 등의 문헌[J. Bone Min. Res. 1992, 7, 433]; 에버츠(Everts) 등의 문헌[J. Cell. Physiol. 1992, 150, 221]). 카텝신 K는 마우스의 비대성 연골세포 뿐만 아니라 RA 환자의 활막 섬유아세포에서도 검출되었다(휴멜(Hummel) 등의 문헌[J. Rheumatol., 1998, 25(10), 1887-1894]). 두 가지 결과는 모두 연골 부식에서 카텝신 K의 직접적인 역할을 나타낸다. 리비(P. Libby)는 문헌[J. Clin. Invest. 1998, 102(3), 576-583]에서 정상적인 동맥은 카텝신 K 및 S를 거의 또는 전혀 함유하지 않지만, 죽종내의 대식세포는 풍부한 면역반응성 카텝신 K 및 S를 함유하고 있음을 보고하고 있다. 비-죽종성 동맥과 비교하였을 때 인간의 죽종과 연관된 조직 추출물의 엘라스틴 분해 활성의 대부분은 비-선택적인 시스테인 프로테아제 저해제인 E64를 이용하여 저해될 수 있다.

종양의 진행 및 전이는 1차 종양으로부터 암종 세포의 분리 및 전이성 세포의 기관으로의 침윤 뿐만 아니라, 인접 조직으로의 종양의 침투를 특징으로 한다. 이들 과정은 세포의 매트릭스 단백질의 분해와 연관되어 있고, 따라서 단백질 분해 활성을 요구한다. 카텝신 K는 1차 유방암, 그리고 유방암에서 유래된 뼈 전이에서 확인된 바 있다(리틀우드-에반스(Littlewood-Evans) 등의 문헌[Cancer Res. 1997, 57, 5386-5390]).

서로 다른 부류의 화합물, 예를 들면 알데하이드, α -케토카보닐 화합물, 할로메틸 케톤, 다이아조메틸 케톤, (아실옥시)메틸 케톤, 케토메틸설포늄 염, 에폭시 석시닐 화합물, 비닐 설폰, 아미노케톤 및 하이드라지드가 시스테인 프로테아제 저해제로서 확인되어 왔다(쉬르메이스터(Schirmeister) 등의 문헌[Chem. Rev. 1997, 97, 133-171]; 베버(Veber) 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sic. USA, 1997, 94, 14249-14254]). 이들 화합물의 단점에는 선택성 결핍, 낮은 용해성, 빠른 혈장 제거성 및 세포독성이 포함된다. 따라서, 카텝신, 특히 카텝신 K를 포함하는 프로테아제, 특히 시스테인 프로테아제의 병리학적 수준에 의해 야기되는 질병의 치료에 유용한 신규한 저해제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물은 시스테인 프로테아제, 보다 구체적으로는 파파인 슈퍼패밀리의 시스테인 프로테아제, 보다 더 구체적으로는 카텝신 패밀리의 시스테인 프로테아제, 가장 구체적으로는 카텝신 K에 대한 저해 활성을 갖는다. 놀랍게도 카텝신 K에 대한 이 저해 효과는 다른 카텝신에 대해서도 선택적인 것으로 발견되었다. 화학식 I의 화합물은 카텝신 K를 매우 효과적으로 저해하지만, 카텝신 S, 카텝신 L 및 카텝신 B와 같은 다른 프로테아제에 대한 저해는 훨씬 더 약하다. 따라서, 화학식 I의 신규한 화합물은 카텝신 K를 특이적으로 저해하는데 유용하다. 따라서, 이들은 시스테인 프로테아제와 연관된 질병, 예를 들면 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 종양 전이, 사구체신염, 죽상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착

증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병의 치료에 유용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 인간 또는 동물에게 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, 시스테인 프로테아제와 연관된 질병, 예를 들면 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 중앙 전이, 사구체신염, 죽상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병의 예방 및/또는 치료학적 처리 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 아췌방트를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 시스테인 프로테아제와 연관된 질병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 이런 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

달리 언급되지 않으면, 다음의 정의는 본 발명을 개시하기 위해 사용된 다양한 용어의 의미와 범위를 예시하고 한정한다.

본원에서 용어 "저급"은 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 4로 구성된 기를 의미하는데 사용된다.

용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 8의 분지되거나 직쇄인 1가의 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다.

용어 "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4의 분지되거나 직쇄인 1가 알킬 라디칼을 의미한다. 이 용어는 또한 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸 등과 같은 라디칼에 의해 추가로 예시된다. 저급 알킬 기가 바람직한 알킬 기이다.

"알킬렌"은 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 2가 탄화수소 라디칼, 또는 탄소수 3 내지 6의 분지된 포화 2가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 예를 들면 메틸렌, 에틸렌, 2,2-다이메틸에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등이다.

용어 "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 10, 바람직하게는 3 내지 6의 1가 카보사이클릭 라디칼을 의미한다.

"알킬아미노" 또는 "모노알킬아미노"는 라디칼 -NHR(여기서 R은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬-알킬 기를 나타냄)을 의미한다. 대표적인 예는 메틸아미노, 에틸아미노, 아이소프로필아미노, 사이클로헥실아미노 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

"다이알킬아미노"는 라디칼 -NRR'을 의미하고, 여기서 R 및 R'은 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬 기를 의미한다. 대표적인 예는 다이메틸아미노, 메틸에틸아미노, 다이(1-메틸에틸)아미노, (사이클로헥실)(메틸)아미노, (사이클로헥실)(에틸)아미노, (사이클로헥실)(프로필)아미노, (사이클로헥실메틸)(메틸)아미노, (사이클로헥실메틸)(에틸)아미노 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

용어 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미하고, 불소, 염소 및 브롬이 바람직하고, 염소 및 브롬이 보다 바람직하다.

"할로알킬"은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로 원자로 치환된 알킬, 예를 들면 -CH₂Cl, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃ 등을 의미한다.

"헤테로알킬"은 1, 2 또는 3개의 수소 원자가 -OR_a, -NR_bR_c 및 -S(O)_nR_d(여기서 n은 0 내지 2의 정수이고, R_a는 수소, 아실, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이고, R_b 및 R_c는 서로 독립적으로 수소, 아실, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이고, n이 0이면, R_d는 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이고, n이 1 또는 2이면, R_d는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노이다)로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 치환체로 치환되고, 헤테로알킬 라디칼의 결합이 탄소 원자를 통해 이루어지는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 예는 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸, 2,3-다이하이드록시프로필, 1-하이드록시메틸에틸, 3-하이드록시부틸, 2,3-다이하이드록시부틸, 2-하이드록시-1-메틸프로필, 2-아미노에틸, 2-다이메틸아미노-프로필, 3-아미노프로필, 3-아미노-2-메틸-프로필, 3-다이메틸아미노-2-메틸-프로필, 2-메틸설포닐에틸, 아미노설포닐메틸, 아미노설포닐에틸, 아미노설포닐프로필, 메틸아미노설포닐메틸, 메틸아미노설포닐에틸, 메틸아미노설포닐프로필 등을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다.

"헤테로아릴"은 N, O 또는 S에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로원자를 함유하고, 나머지 고리 원자가 C인 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 5 내지 12개의 고리 원자의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 라디칼이고, 헤테로아릴 라디칼의 결합점은 방향족 고리상에 있게됨을 이해해야 한다. 헤테로아릴 고리는 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬, 아실, 알킬렌-C(O)-XR(여기서, X는 단일 결합, O 또는 NR'(여기서 R'은 수소 또는 저급-알킬이다)이고, R은 수소, 알킬, 알케닐, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노이다), 아실아미노, 아미노, 모노알킬아미노, 다이알킬아미노, NR'(C(O)OR''(여기서, R'은 수소 또는 알킬이고, R''은 알킬 또는 알케닐이다), 알킬티오, 알킬설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 알킬설포닐알킬, 알킬설포닐알킬, -SO₂NR''(여기서, R' 및 R''은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬-알킬이다), NRSO₂R'(여기서 R은 수소 또는 저급 알킬이고, R'은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 아미노, 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노이다), 알콕시, 할로알콕시, 알콕시카보닐, 카바모일, 하이드록시, 할로, 니트로, 시아노, 시아노알킬, 머캅토, 메틸렌다이옥시, 에틸렌다이옥시, 벤질옥시, 피리딜알킬, 피리딜알콕시, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴-알콕시, 헤테로사이클릴옥시 또는 선택적으로 치환된 페닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환된다. 보다 구체적으로, 용어 헤테로아릴은 피리딜, 퓨라닐, 티에닐, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 나프티리디닐, 벤조퓨라닐, 테트라하이드로벤조퓨라닐, 아이소벤조퓨라닐, 벤조티아졸릴, 벤조아이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 벤즈사졸릴, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 아이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴 또는 벤조티에닐 및 이의 유도체를 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

"헤테로아릴-알콕시"는 -O-저급 알킬-헤테로아릴 기를 의미한다. 대표적인 예는 (피리딘-2-일)-메톡시 및 2-(피리딘-2-일)에톡시를 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

"헤테로사이클릴"은 1 또는 2개의 고리 원자가 N, N(O), O 또는 S(O)_n(여기서, n은 0 내지 2의 정수이다)에서 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 C인 3 내지 8개의 고리 원자의 포화 또는 불포화 비-방향족 사이클릭 라디칼을 의미한다. 헤테로사이클릴 고리는 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 다이알킬아미노에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환체로부터 선택되는 치환체로 독립적으로 선택적 치환될 수 있다. 보다 구체적으로 용어 헤테로사이클릴은 테트라하이드로피라닐, 피페리디노, N-메틸피페리딘-3-일, 피페라지노, 4-메틸-피페라지노, N-메틸피롤리딘-3-일, 3-피롤리디노, 모폴리노, 티오모폴리노, 티오모폴리노-1-옥사이드, 티오모폴리노-1,1-다이옥사이드, 피롤리디닐, 이미다졸리닐 및 이의 유도체를 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

"헤테로사이클릴알킬"은 기 -R^x-R^y를 의미하고, 여기서, R^x는 알킬렌 기이고, R^y는 헤테로사이클릴 기이다. 대표적인 예는 2-(모폴린-4-일)에틸, 3-(모폴린-4-일)-프로필, 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸, 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필, 3-(피페리딘-1-일)-프로필 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

"헤테로사이클릴-알콕시"는 기 -OR^x-R^y를 의미하고, 여기서, R^x는 알킬렌 기이고, R^y는 헤테로사이클릴 기이다. 대표적인 예는 2-(모폴린-4-일)에톡시, 2-(4-메틸-피페라진-1-일)에톡시 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

"헤테로사이클릴옥시"는 기 O-R^y를 의미하고, 여기서 R^y는 헤테로사이클릴 기이다. 대표적인 예는 테트라하이드로피라닐옥시 등을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다.

"하이드록시알킬"은 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 하이드록시 기로 치환되는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하고, 단 동일한 탄소 원자가 하나 이상의 하이드록시 기를 가져서는 안된다. 대표적인 예는 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-다이하이드록시프로필, 2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸, 2,3-다이하이드록시부틸, 3,4-다이하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필을 포함하지만, 이로 한정되어서는 안되고, 바람직하게는 2-하이드록시에틸, 2,3-다이하이드록시프로필 및 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸이다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시알킬"은 헤테로알킬 기의 부분 집합을 정의하기 위해 사용된다.

용어 "알콕시"는 기 R'-O-를 의미하고, 여기서 R'은 알킬이다. 용어 "저급 알콕시"는 기 R'-O-를 의미하고, 여기서 R'은 저급 알킬이다.

용어 "알케닐"은 단독으로 또는 다른 기와 조합하여 20개 이하, 바람직하게는 16개 이하의 탄소 원자를 갖고 올레핀 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 용어 "저급 알케닐"은 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 갖고 올레핀 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 라디칼을 나타낸다.

"아릴"은 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 헤테로알킬, 아실, 아실아미노, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 알킬티오, 알킬설퍼닐, 알킬설폰닐, -SO₂NR'R"(여기서 R' 및 R"은 독립적으로 수소 또는 알킬이다), 알콕시, 할로알콕시, 알콕시카보닐, 카바모일, 하이드록시, 할로, 니트로, 시아노, 머캅토, 메틸렌다이옥시 또는 에틸렌다이옥시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 보다 구체적으로 용어 아릴은 페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 메톡시페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 및 이의 유도체를 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다. 바람직한 아릴 기는 할로, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, NO₂, CN 또는 CF₃로 선택적으로 치환된 페닐이다.

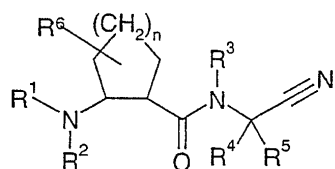
"아르알킬"은 아릴-저급 알킬 기를 의미하고, 여기서 아릴 및 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 살아있는 생명체에게 무독성인 무기 또는 유기 산, 예를 들면 염화수소산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 폼산, 말레산, 아세트산, 석신산, 타르타르산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 화학식 I의 화합물의 염을 포함한다.

용어 "약학적으로 허용가능한 에스터"는 화학식 I의 화합물의 에스터를 포함하고, 여기서, 하이드록시 기는 살아있는 생명체에게 무독성인 무기 또는 유기 산, 예를 들면 염화수소산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 폼산, 말레산, 아세트산, 석신산, 타르타르산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등을 이용하여 상응하는 에스터로 전환될 수 있다.

상세하게, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 은 헤테로아릴, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ 또는 $-S(O)_p-R^a$ 이고(여기서, R' 및 R'' 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, m 은 0 또는 1이고, p 는 1 또는 2이고, R^a 는 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급 알킬, 또는 헤테로아릴-저급 알콕시이고, 여기서 이들 각각의 헤테로아릴은 각각 선택적으로 치환된 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 퓨로[2,3-b]피리디닐, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘, 벤조티아졸릴, 아자인돌릴, 이미다조[2,1-b]벤조티아졸릴 및 인돌리지닐로 구성된 군에서 선택된다);

R^2 는 수소 또는 저급-알킬이고;

R^3 은 수소 또는 저급-알킬이고;

R^4 는 수소 또는 저급-알킬이고;

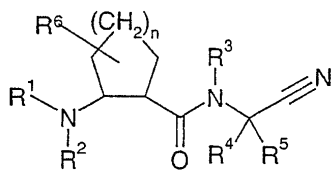
R^5 는 수소, 저급 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급 알킬, 저급 알콕시-카보닐-저급 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-저급 알킬이고;

R^6 은 수소 또는 저급 알킬이고,

n 은 1 내지 3의 정수이다.

한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 은 헤테로아릴, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ 또는 $-S(O)_p-R^a$ 이고(여기서, R' 및 R'' 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, m 은 0 또는 1이고, p 는 1 또는 2이고, R^a 는 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급 알킬, 또는 헤테로아릴-저급 알콕시이고, 여기서 이들 각각의 헤테로아릴은 각각 선택적으로 치환된 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 퓨로[2,3-b]피리디닐, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘, 및 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘으로 구성된 군에서 선택된다);

R^2 는 수소 또는 저급-알킬이고;

R^3 은 수소 또는 저급-알킬이고;

R^4 는 수소 또는 저급-알킬이고;

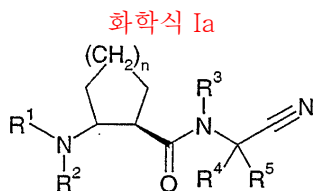
R^5 는 수소, 저급 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-저급 알킬이고;

R^6 은 수소 또는 저급 알킬이고,

n 은 1 내지 3의 정수이다.

상기 정의된 바와 같이, R^a의 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 할로, 하이드록시, 저급 알킬, 하이드록시 저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, NH₂, NH-COO-저급 알킬, NH-COO-저급 알케닐, NH-SO₂-저급 알킬, SO₂NH₂, 아릴, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴-알콕시 및 헤테로아릴-알콕시로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3개의 치환체가 고려된다.

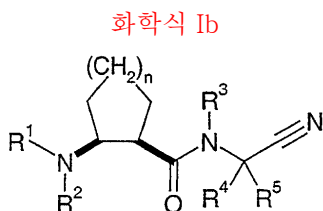
화학식 I의 화합물은 2개 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖고, 선택적으로 순수한 에난티오머 또는 라세미체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이들 형태를 포함한다. 바람직한 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터이다:



R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

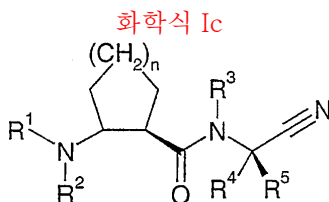
화학식 Ia의 화합물은 시스 및 트랜스 화합물을 포함한다.

다른 바람직한 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ib의 시스-화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터이다:



R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

추가로 바람직한 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터이다:



R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

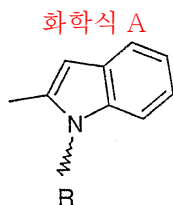
화학식 Ic의 화합물은 시스 및 트랜스 화합물을 포함한다.

n이 2인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

R², R³ 및/또는 R⁴가 수소인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

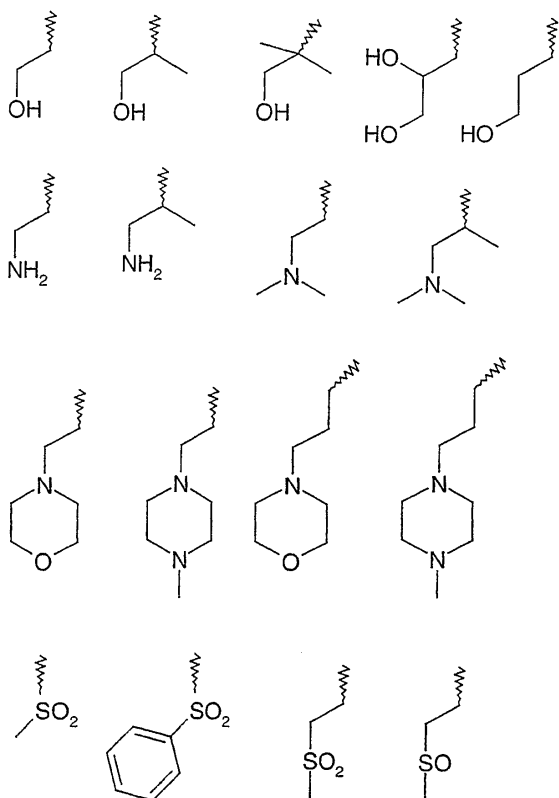
R^4 가 수소이고, R^5 가 사이클로알킬 또는 알킬, 특히 사이클로프로필 또는 아이소부틸인 화합물 뿐만 아니라 R^4 및 R^5 가 둘 모두 수소인 화합물 또한 바람직하다.

R^1 이 $-(CH_2)_mCO-R^a$ 인 화학식 I의 화합물이 바람직하고, 특히 m 이 0이고, R^a 가 각각 선택적으로 치환된 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아이소퀴놀리닐, 피라졸릴 또는 인다졸릴인 화합물이 바람직하고, 선택적으로 치환된 인돌릴(특히 선택적으로 치환된 2-인돌릴 및 5-인돌릴) 및 인다졸릴이 보다 더 바람직하다. 달리 예상되는 선택적으로 치환된 2-인돌릴 화합물은 R^a 가 하기 화학식 A를 갖는 것이다:



상기 식에서,

R 은



의 치환체에서 선택된다.

R^1 이 헤테로아릴, 특히 선택적으로 치환된 인돌릴 또는 인다졸릴인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

다른 양태에서, 본 발명은 R^1 이 $(CR^aR^b)_mCO-R^c$ 이고, m 이 0이고, R^a 가 상기 정의된 바와 같고, 특히 R^a 가 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아이소퀴놀리닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 퀴놀살리닐, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 벤조이미다조티아졸릴 또는 인돌리지닐이고, 이들은 각각 할로, 하이드록시, 저급 알킬, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, NH_2 , $NH-COO$ -저급 알킬, $NH-COO$ -저급 알케닐, $NH-SO_2$ -저급 알킬, SO_2NH_2 , 아릴, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴-알콕시 및 헤테로아릴-알콕시로 구성된 군에서 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있는, 상기 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다. R^a 가 1H-인돌-2-

일, 1-메틸-1H-인돌-2-일, 1H-인돌-5-일, 퀴놀린-2-일, 6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1H-인돌-2-일, 1-메틸-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일 또는 1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-2-일인 화합물이 특히 바람직하다. R¹이 퀴놀린-8-일인 화합물 또한 바람직하다.

또한, R²가 수소인 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물이 바람직하다. R³이 수소인 화합물이 또한 바람직하다. 또한, R⁴가 수소인 화합물이 바람직하다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 R⁵가 수소, 저급 알킬, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알콕시-카보닐-저급 알킬, 저급 알킬-티오-저급 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴-저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬, 바람직하게는 수소, 저급 알킬 또는 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 수소, 아이소부틸 또는 사이클로프로필인 상기 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다.

다른 바람직한 화합물은 R⁶이 수소인 것들이다. 추가의 바람직한 양태에서, n은 2이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 군에서 선택된 것들이다:

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
5-클로로-N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-5-카복스아마이드,

6-(벤질옥시)-N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-5-메톡시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-3-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-5-에틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

5-브로모-N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-4-메톡시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-메톡시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-5-하이드록시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-4,6-다이에톡시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-(메틸티오)-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-(메틸티오)-1H-인돌-2-카복스아마이드,

2-부틸-N-[(1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-6-카복스아마이드,

2-부틸-N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-6-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-6-카복스아마이드,
6-클로로-N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-4,6-다이플루오로-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
5-(아미노설포닐)-N-((1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-1H-인돌-2-카복스아마이드,
5-(아미노설포닐)-N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-에틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-에틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(R)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-2-티엔-3-일에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-2-티엔-3-일에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-인돌-5-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]아이소니코틴아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-3-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴녹살린-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]아이소퀴놀린-7-카복스아마이드,
5-아미노-N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-페닐-1H-피라졸-4-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-6-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드 1-옥사이드,
N-[(1S,2R)-2-({[시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴녹살린-2-카복스아마이드,
N-[2-({[(1S)-1-시아노-2-(4-니트로페닐)에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드 트라이플루오로아세트레이트,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-2-메틸프로필]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

3차 부틸 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]아미노}카보닐)-1H-인돌-5-일카바메이트,

N-[(1S,2R)-2-({[(시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-하이드록시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-1H-인돌-4-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-5-플루오로-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-시아노-2-하이드록시에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-5-플루오로-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1-시아노-2-페닐에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-6-하이드록시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1-시아노-2-페닐에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-1-메틸-6-(2-모폴린-4-일에톡시)-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-6-(2-모폴린-4-일에톡시)-1H-인돌-2-카복스아마이드,

알릴 2-({[(1S,2R)-2-({[(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]아미노}카보닐)-1H-인돌-6-일카바메이트,

알릴 2-({[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]아미노}카보닐)-1H-인돌-6-일카바메이트,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-4,6-다이메톡시-1H-인돌-2-카복스아마이드,

(1R,2S)-N-[시아노(사이클로프로필)메틸]-2-[(1H-인돌-1-일아세틸]아미노]사이클로헥산카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(시아노메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실)-1H-인다졸-5-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-[(메틸설포닐)아미노]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-3-(메틸티오)프로필]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1H-이미다졸-5-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(1R)-1-시아노-2-(4-하이드록시페닐)에틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-({[(1R,2R)-1-시아노-2-하이드록시프로필]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
3차 부틸 (3S)-3-시아노-3-{{[(1R,2S)-2-{{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}사이클로헥실}카보닐]아미노}프로파노에이트,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노부틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
3차 부틸 (4S)-4-시아노-4-{{[(1R,2S)-2-{{(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노}사이클로헥실}카보닐]아미노}부타노에이트,
N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-6-플루오로-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-(시아노메틸)-2-(퀴놀린-8-일아미노)사이클로헥산카복스아마이드,
벤조티아졸-6-카복실산[(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드,
1-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-카복실산[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드,
1-메틸-6-(2-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-카복실산[(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드,
1-메틸-6-(테트라하이드로-피란-4-일옥시)-1H-인돌-2-카복실산[(1S,2R)-2-(1-(S,R)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드,
6-메톡시-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(시아노메틸-카바모일)-사이클로헥실]-아마이드,
벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드,
인돌리진-2-카복실산[(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드,
6-메틸-인돌리진-2-카복실산[(1S,2R)-2(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드, 및
1-(2-하이드록시-에틸)-1H-인돌-2-카복실산[(1S,2R)-2(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드.

본 발명의 특히 바람직한 화합물은 하기 군에서 선택된 것들이다:

N-[(1S,2R)-2-({[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노}카보닐)사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-{{(시아노메틸)아미노}카보닐}사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-{{(시아노(사이클로프로필)메틸)아미노}카보닐}사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-{{(시아노(사이클로프로필)메틸)아미노}카보닐}사이클로헥실]-1H-인돌-5-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-{{(S)-시아노(사이클로프로필)메틸}아미노}카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-{{(시아노(사이클로프로필)메틸)아미노}카보닐}사이클로헥실]-퀴놀린-2-카복스아마이드,
N-[(1S,2R)-2-{{(시아노메틸)아미노}카보닐}사이클로헥실]-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1H-인돌-2-카복스아마이드,

1-메틸-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 및

1-(2-하이드록시-에틸)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드.

본 발명은 또한 시스테인 프로테아제, 구체적으로 카텝신 K와 연관된 질병, 예를 들면 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 종양 전이, 사구체신염, 죽상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 바람직한 양태에서, 본 발명은 골다공증, 종양 전이, 불안정 협심증 또는 플라크 파열의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 시스테인 프로테아제, 구체적으로 카텝신 K와 연관된 질병, 예를 들면 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 종양 전이, 사구체신염, 죽상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물에 관한 것이다. 바람직한 양태에서, 본 발명은 골다공증, 종양 전이, 불안정 협심증 또는 플라크 파열의 치료 및/또는 예방을 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 아췌방트를 포함하며, 특히, 시스테인 프로테아제, 구체적으로 카텝신 K와 연관된 질병, 예를 들면 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 종양 전이, 사구체신염, 죽상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직한 양태에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 아췌방트를 포함하며, 골다공증, 종양 전이, 불안정성 협심증 또는 플라크 파열의 치료 및/또는 예방을 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 추가의 양태는 시스테인 프로테아제, 특히 카텝신 K와 연관된 질병, 예를 들면 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 종양 전이, 사구체신염, 죽상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한, 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 바람직한 양태에서는, 본 발명은 골다공증, 종양 전이, 불안정성 협심증 또는 플라크 파열의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다. 이런 약제는 상기 정의된 바와 같은 화합물을 포함한다.

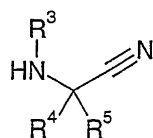
본 발명의 추가의 양태는 상기 정의된 바와 같은 화합물을 인간 또는 동물에 투여함을 포함하는, 시스테인 프로테아제, 구체적으로 카텝신 K와 연관된 질병, 예를 들면 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 종양 전이, 사구체신염, 죽상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 양태는 골다공증, 종양 전이, 불안정 협심증 또는 플라크 파열의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이고, 이 방법은 상기 정의된 바와 같은 화합물을 인간 또는 동물에 투여함을 포함한다.

본 발명은 또한

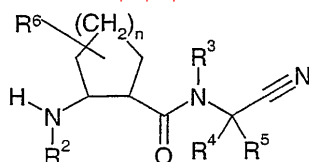
- 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나;
- 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V 또는 VI의 화합물과 반응시키거나; 또는
- 하기 화학식 XI의 화합물을 탈수화제로 처리함을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



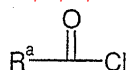
화학식 III



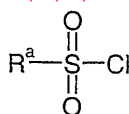
화학식 IV



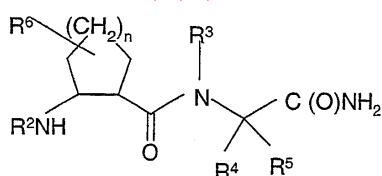
화학식 V



화학식 VI



화학식 XI

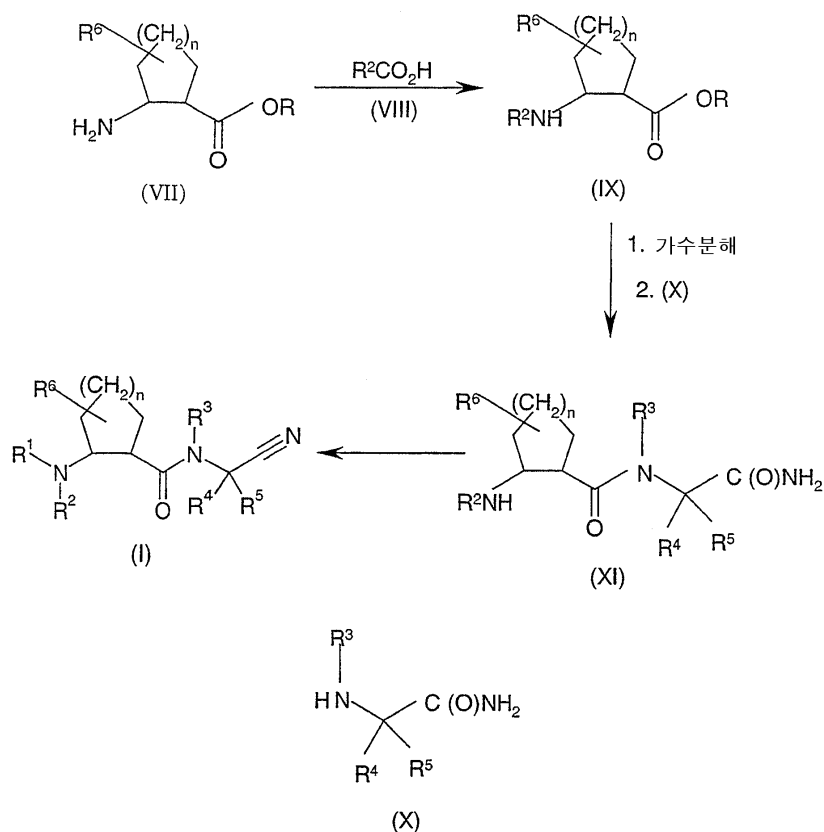


상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a 및 n 은 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 화학식 VII의 에스터(여기서 R은 예를 들면 알킬 기이다)를 화학식 VIII의 R^2CO_2H 와 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 생성하고, 이를 가수분해시키고, 화학식 X의 화합물로 처리하여 화학식 XI의 아마이드를 수득한 다음, 이를 탈수화제로 처리하여 화학식 I의 화합물로 전환시키는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 대표적이지만, 비한정적인 탈수화제는 트라이플루오로아세트산 무수물, 버거스(Burgess) 시약, TsCl, $SOCl_2$, $COCl_2$, P_2O_5 및 $POCl_3$ 를 포함한다.

반응식 1



상기 식에서,

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ 및 n 은 상기 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 상기 개시된 바와 같은 방법에 관한 것으로, 이 방법은 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터의 제조 방법을 포함한다. 에스터 및/또는 염의 형성은 예를 들면 화학식 I의 화합물을 이용하거나 상응하는 출발 물질을 이용하는 상이한 공정 단계에서 수행될 수 있다.

화학식 II의 화합물의 화학식 III의 화합물과의 반응은 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 반응은 통상적으로 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, TPTU(O-1,2-다이하이드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 휘니그 염기(N-에틸다이아이소프로필아민)를 MeCN에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 6 내지 16시간 동안 교반함으로써 통상적으로 수행될 수 있다. 반응 혼합물을 농축시키고, 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 방법, 예를 들면 추출 및 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 수득할 수 있다. 다르게는, 화학식 II의 화합물을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 실온에서 N-메틸모폴린, HOBT 및 EDCI의 존재 하에서 화학식 III의 화합물과 6 내지 16시간 동안 반응시킬 수 있다. 생성물을 추출 및 HPLC와 같은 당 분야에 공지된 방법에 의해 분리할 수 있다.

화학식 IV의 화합물과 화학식 V 또는 VI의 화합물의 반응은 통상적으로 CH_2Cl_2 중의 화학식 IV의 화합물의 용액을 제조하고, CH_2Cl_2 중의 화학식 V 또는 VI의 용액을 첨가함으로써 통상적으로 수행된다. 이 혼합물에, 트라이에틸아민을 첨가하고, 실온에서 6 내지 16시간을 진탕한 후, 폼산을 첨가한다. 생성물을 당 분야에 공지된 방법, 예를 들면 용매의 증발 및 HPLC에 의해 분리하고 정제할 수 있다.

화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터를 제조하기 위해서는, 화학식 I의 화합물로부터 출발하는 상응하는 에스터 및/또는 염을 제조하는 것이 가능하다. 더 초기 단계에서 에스터 및/또는 염을 형성하는, 예를 들면 상응하는 출발 물질의 상응하는 염 및/또는 에스터를 형성하는 것이 또한 가능하다. 앞서 정의된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터를 제조하는 방법은 당 분야에 공지되어 있다.

화학식 II의 화합물은 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 통상적으로, 상응하는 아미노산은 실시예에 개시된 방법과 유사하게 바람직한 치환체 R^1 에 연결되어 있다. 생성된 화학식 II의 화합물은 당 분야에 공지된 방법, 예를 들면 추출 및 용매의 증발에 의해 분리된다.

화학식 III의 화합물은 통상적으로 0°C 에서 CH_2Cl_2 중의 상응하는 알데하이드의 용액을 H_2O 및 MeOH중의 NH_4Cl 및 NaCN의 용액에 첨가함으로써 수득된다. 혼합물을 교반하고 실온으로 가온되게 둔다. NH_3 용액을 첨가하고, 반응이 완료된 후, 생성된 화학식 III의 화합물을 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 방법, 예를 들면 추출에 의해 분리하고 정제한다. 상응하는 하이드로클로라이드를 당 분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

화학식 III의 키랄 화합물은 통상적으로 15℃에서 중탄산암모늄을 혼합된 무수물(t-BOC 보호된 적합한 아미노산 및 다이-3차 부틸 다이카보네이트로부터 제조됨)에 첨가함으로써 수득될 수 있다. 반응 혼합물을 1 내지 5시간 동안 실온에서 교반한다. 반응이 종료된 후, 생성된 t-BOC 보호된 아미노산 아마이드를 당 분야의 숙련된 이들에게 공지된 방법, 예를 들면 추출에 의해 분리하고 정제한다. Boc 보호된 아미노산 아마이드 및 트라이에틸아민을 0℃에서 THF 및 트라이플루오로아세트산 무수물중에 용해시킨다. 혼합물을 -10℃에서 2시간동안 교반한다. 생성된 중간체 생성물을 예를 들면 용매의 증발 및 플래쉬 크로마토그래피에 의해 분리하고 정제한 후, t-BOC 보호기를 아세트산 중의 HCl을 이용하여 분리시켜 바람직한 화학식 III의 화합물을 생성할 수 있다.

화학식 IV의 화합물은, 상기 개시된 방법과 유사하게 t-BOC 보호된 상응하는 아미노산을 화학식 III의 화합물과 반응시킴으로써 편리하게 수득될 수 있다. 예를 들면 용매의 증발 및 플래쉬 크로마토그래피에 의해 생성된 중간체 생성물을 분리하고 정제한 후, t-BOC 보호기를 트라이플루오로-아세트산을 이용하여 분해시켜 바람직한 화학식 IV의 화합물을 생성할 수 있다.

화학식 V 및 VI의 화합물은 상업적으로 시판되거나 당 분야의 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

본 발명은 상기 개시된 공정들중 하나에 의해 제조되는 화학식 I의 모든 화합물에 관한 것이다.

카텝신 K, S, L 및 B에 대한 화합물의 저해 활성을 실온에서 96웰 불투명 백색 폴리스티렌 플레이트(코스타(Costar) 제품)에서 시험하였다. 카텝신 K 저해 활성은 다음과 같이 시험한다:

1% DMSO(최종 농도: 10 내지 0.0001μM)를 함유하는 5mM의 나트륨 포스페이트, NaCl 15mM, pH 7.4중에 희석된 5μl의 저해제를 분석 완충액(5mM의 EDTA 및 20mM의 시스테인을 함유하는 100mM의 나트륨 아세테이트, pH 5.5)에 희석된 35μl의 인간 재조합 카텝신 K(최종 농도:1nM)와 함께 10분동안 예비항온처리하였다. 분석 완충액(최종 농도: 5μM)에 희석된 형광 기질 Z-Leu-Arg-MCA를 10μl 첨가한 후, 형광발광(390nm에서 여기하고 460nm에서 방출한다)의 증가를 매 45초마다 7.5분간 측정하였다. 초기 속도(RFU/min)는 11개의 관독점을 선형 피팅(linear fit)하여 구하였다.

카텝신 B 저해 활성을 1nM의 최종 농도에서 인간의 간 카텝신 B(칼바이오켄(Calbiochem) 제품)을 이용하여 카텝신 K 저해 활성과 동일한 조건 하에서 분석하였다.

카텝신 L 저해 활성을 3nM의 최종 농도에서 인간의 간 카텝신 L(칼바이오켄)을 이용하여 카텝신 K 저해 활성과 동일한 조건하에서 분석하였다.

카텝신 S 저해 활성을 카텝신 K 저해 활성과 유사하게 분석하였지만, 단 완충액이 100mM 칼륨 포스페이트, 5mM EDTA, 5mM DTT(새로 첨가됨), 0.01% 트리톤 X-100, pH 6.5이었고, 형광 기질이 Z-Val-Val-Arg-MCA(바켄(Bachem))(최종 농도:20μM)이었다. 인간 재조합 카텝신 S(바이더랜더스(Wiederanders) 등의 문헌[Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750])을 0.5nM의 최종 농도에서 사용하였다.

실시예 1, 2, 4, 5 및 11에 도시된 화합물에 대한 카텝신 K의 저해에 대한 자료는 하기 주어지 있다. 결과는 IC₅₀으로 주어지고, 이는 효소 활성이 50% 저해되는 저해제의 농도를 의미한다. IC₅₀ 값은 로지트(logit)-로그 플롯으로부터의 선형 회귀 곡선으로부터 결정된다.

| 실시예 | 카텝신 K IC ₅₀ (μ Mol/l) |
|-----|-----------------------------------|
| 1 | 0.018μ M |
| 2 | 0.0454μ M |
| 4 | 0.0964μ M |
| 5 | 0.0600μ M |
| 11 | 0.0030 |

선택된 화합물들은 인간이 아닌 영장류의 뼈 재흡수 모델에서 효과적인 것으로 증명되었다(스트룹(G. B. Stroup) 등의 문헌[Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 16, Number 10, 2001(1739-1746)]). 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이를 본 발명의 화합물로 치료하면 처리하지 않은 대조군에 비해 뼈 재흡수의 혈청 표지(N_{Tx} 및 C_{Tx})가 상당히 감소하였다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 작용기에서 유도화되어 생체내에서 모 화합물로 역 전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있다는 점에서 우수하다.

앞서 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 함유한 약제, 및 화학식 I의 화합물 1종 이상 및, 원할 경우, 다른 치료학적으로 유용한 물질 1종 이상을 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함하는, 상기 약제의 제조 방법 또한 본 발명의 대상이다.

약학 조성물은 경구적으로, 예를 들면 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 또한, 예를 들면 좌제를 사용하여 직장적으로; 예를 들면 연고, 크림, 젤 또는 용액을 사용하여 국부적으로 또는 경피적으로; 또는 비경구적으로, 예컨대 정맥내, 근육내, 피하, 조내 또는 경피로, 예를 들면 주사액을 사용하여 투여될 수 있다. 또한, 설하로 또는 안내 제제로서 또는, 예를 들면 스프레이 형태의 에어로졸로서 투여될 수 있다.

정제, 코팅된 정제, 당의정 또는 경질 젤라틴 캡슐의 경우, 본 발명의 화합물은 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제와 함께 혼합될 수 있다. 정제, 당의정 또는 경질 젤라틴 캡슐용으로 적합한 부형제의 예로는 락토즈, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등이 있다.

연질 젤라틴 캡슐용으로 적합한 담체는, 예를 들면 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이지만, 활성 성분의 성질에 따라서 연질 젤라틴 캡슐에 대해 부형제가 전혀 필요하지 않은 경우가 있다.

용액 및 시럽을 제조하기 위해 사용될 수 있는 부형제의 예로는 물, 폴리올, 사카로즈, 전환당 및 글루코즈가 포함된다.

주사액의 경우 사용될 수 있는 부형제는, 예를 들면 물, 알콜, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일이 포함된다.

좌제, 및 국부 또는 경피 투여를 위해 사용될 수 있는 부형제의 예로는 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이 포함된다.

약학 조성물은 또한 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 방향제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 전술된 바와 같이, 이들은 다른 치료학적으로 유용한 제제를 함유할 수도 있다.

제제의 제조에 사용된 모든 보조제는 무독성이어야 한다.

정맥내, 근육내 또는 경구 투여형이 사용하기 바람직한 형태이다. 화학식 I의 화합물이 효과량으로 투여되는 투여량은 특정 활성 성분의 성질, 환자의 연령 및 요건, 및 투여 방식에 따라 달라진다. 일반적으로, 1일 투여량은 1일당 약 1 내지 1000mg, 바람직하게는 5 내지 500mg이 고려된다.

하기 실시예는 본 발명의 바람직한 양태를 예시할 것이나, 본 발명의 범주를 한정하는 것은 아니다.

실시예

상응하는 출발 물질은 시판중이거나, 당분야에 공지된 방법에 의해 수득될 수 있거나(예컨대, DE 제26 24 290호; WO 제 98/0354호; 문헌 "Chem. Pharm. Bull., 38(2), 350-354(1990), Chiral Synthon Obtained with Pig Liver Esterase: Introduction of Chiral Centers into Cyclohexene Skeleton"; 문헌 "J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1411-1415 (1994), Asymmetric Synthesis of (-)-(1R,2S)-Cispentacin and Related cis- and trans-2-Amino Cyclopentane- and Cyclohexane-1-carboxylic Acids" 참조), 또는 앞서 기술한 방법과 유사한 방법에 의해 수득될 수 있다.

약어/두문자어

버거스(Burgess) 시약: (메톡시카보닐설파모일)트라이에틸암모늄 하이드록사이드, 분자내염

DCM, CH₂Cl₂: 다이클로로메탄

DIC: 2-다이메틸아미노아이스프로필 클로라이드 하이드로클로라이드

DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민

DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘

DMF: N,N-다이메틸폼아마이드

EDCI: 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이미드 하이드로클로라이드

HOBT: 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물

MEOH: 메탄올

NMM: N-메틸모폴린

NMP: 1-메틸-2-피롤리디논

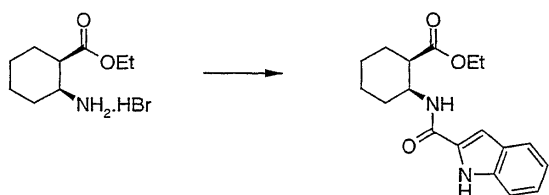
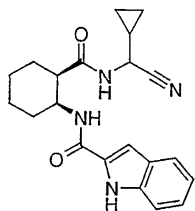
TBS: 3급-부틸다이메틸실릴 보호기

TFA: 트라이플루오로아세트산

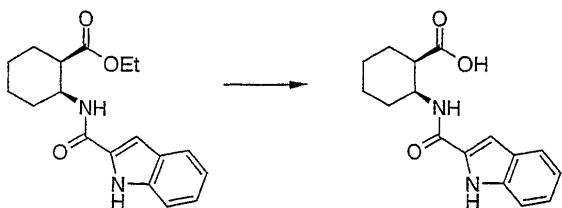
THF: 테트라하이드로퓨란

실시예 1(방법 A)

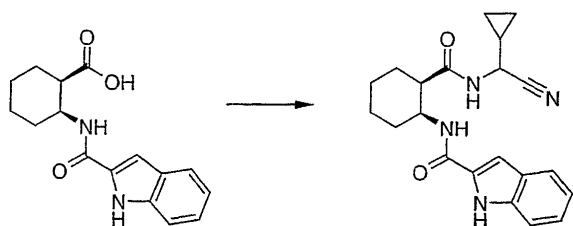
N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드의 합성



DMF 8ml에 용해된 에틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산카복실레이트 HBr 염[수(Xu), 다취양(Daquiang) 등의 문헌 "Tetrahedron:Asymmetry(1988), 9(10) 1635"] 300mg(1.19밀리몰)에 인돌 2-카복실산 192mg(1.19밀리몰), EDCI 228mg(1.19밀리몰), HOBT 161mg(1.19밀리몰) 및 N-메틸모폴린 0.458ml(4.16밀리몰)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 에틸 (1R,2S)-2-[(1H-인돌-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산-카복실레이트를 제공하였다.



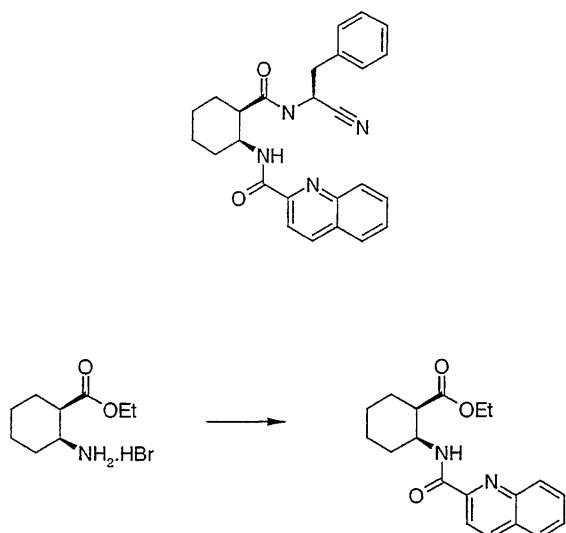
조질의 반응 혼합물을 메탄올 8ml에 용해시키고, 물 2ml에 용해된 수산화리튬 110mg(2.62밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고, 다이클로로메탄 및 1N HCl 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 (1R,2S)-2-[(1H-인돌-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산[유리체 1] 220mg을 제공하였고, 이는 ¹H NMR 결과 순수하였다(2단계로 66%).



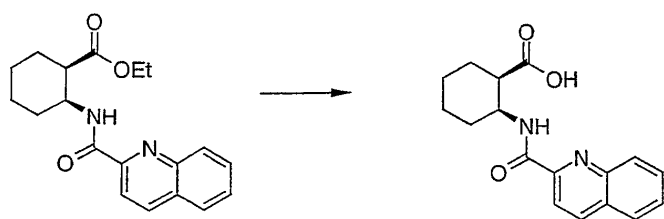
DMF 2ml에 용해된 상기 산 110mg(0.38밀리몰)에 R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴[유리체 2] 50mg(0.38밀리몰), EDCI 73mg(0.38밀리몰), HOBT 51mg(0.38밀리몰) 및 N-메틸모폴린 0.146ml(1.33밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 다이클로로메탄중 10% 아세톤으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피하여 표제 화합물, N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드 67mg을 제공하였다(HPLC 결과 93% 순도)(48%).

실시예 2(방법 B-1)

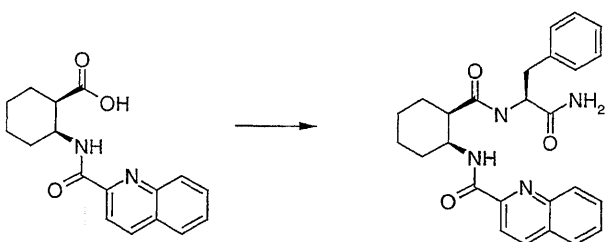
N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드의 합성



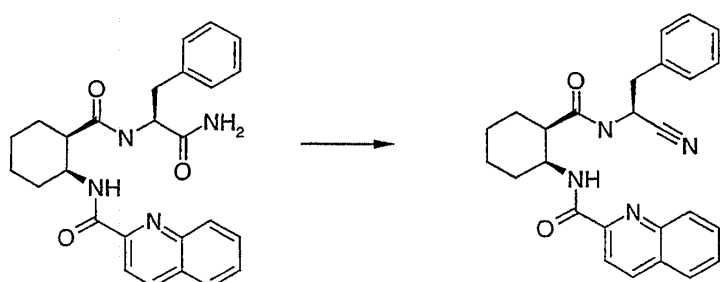
DMF 5ml에 용해된 에틸 (1R,2S)-2-아미노사이클로헥산카복실레이트 HBr 염 190mg(0.75밀리몰)에 퀴날드산 140mg(0.80밀리몰), EDCI 152mg(0.79밀리몰), HOBT 108mg(0.80밀리몰) 및 N-메틸모폴린 0.26ml(2.37밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 에틸 (1R,2S)-2-[(1H-퀴노-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실레이트(조질) 290mg을 제공하였다.



상기 조질의 반응 물질을 THF 8ml에 용해시키고, 물 2ml에 용해된 수산화리튬 120mg(2.86밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고 하룻밤 교반하고, 다이클로로메탄 및 1N HCl 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 (1R,2S)-2-[(1H-퀴노-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산[유리체 1] 260mg을 제공하였다.



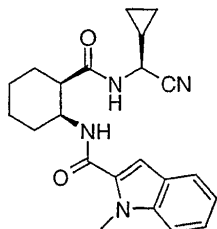
DMF 5ml에 용해된 상기 산 260mg(0.87밀리몰)에 L-페닐알라닌아마이드[유리체 2] 140mg(0.85밀리몰), HOBT 120mg(0.88밀리몰), EDCI 170mg(0.88밀리몰) 및 N-메틸모폴린 0.34ml(3.06밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 조질의 생성물 388mg을 백색 고형분으로서 수득하였다.



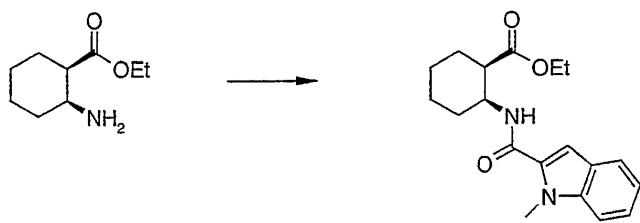
다이클로로메탄(10ml)중 상기 조질의 생성물 388mg(0.87밀리몰) 용액에 부르게스 시약 210mg(0.88밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 다이클로로메탄을 제거한 후, 잔류물을 MeOH 2ml에 용해시키고, 제조용 박막 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 생성물 88mg(0.21밀리몰)을 백색 포움으로서 수득하였다. 27.5% 수율.

실시예 3(방법 B-2)

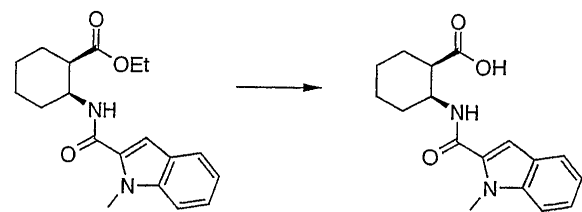
N-[(1S,2R)-2-([(1S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드의 합성



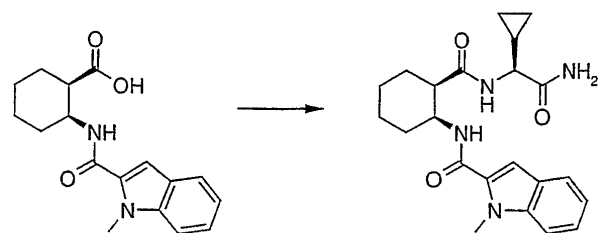
본 실시예는 에틸 시스-2-아미노-1-사이클로헥산카복실레이트 및 (S)-사이클로프로필글리신아마이드로부터 출발하거나, 달리는 에틸 시스-2-아미노-1-사이클로헥산카복실레이트 및 (S)-사이클로프로필글리신 나이트릴로부터 출발하여 N-[(1S,2R)-2-([(1S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드를 제조함을 예시한다.



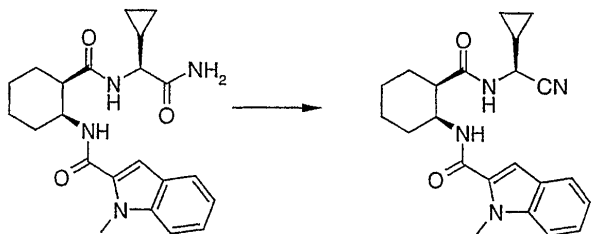
무수 DMF 70ml중 에틸 시스-2-아미노-1-사이클로헥산카복실레이트 HBr 염(9.03g, 35.8밀리몰), 1-메틸인돌-2-카복실산(6.18g, 35.3밀리몰), HOBT(5.45g, 40.3밀리몰) 및 EDCI·HCl(7.45g, 38.9밀리몰)의 0℃ 용액에 N-메틸모폴린(7.8ml, 71밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고, 물 140ml로 처리하였다. 생성된 황색 현탁액에 에틸 아세테이트 140ml을 첨가하고 고형분이 용해될 때까지 교반하였다. 추가로 에틸 아세테이트 140ml을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 유기층을 0.5M HCl 280ml로 2회, 및 염수 280ml로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조질의 황색 고형분을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(30:70 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 생성물 10.9g을 담녹색 색조의 고형분으로서 수득하였다. 수율 90%, MS: 329(M+ H⁺), mp=98.1-99.0℃.



THF 100ml중 에스터(10.9g, 31.8밀리몰)의 0℃ 용액에 물 100ml중 수산화리튬 수화물(5.29g, 126밀리몰) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 1M HCl 용액 150ml이 함유된 플라스크내로 천천히 붓고, 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트 200ml로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 염수 200ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 생성물 9.49g을 백색 고형분으로서 수득하였다. 수율 100%, MS: 301(M+ H⁺), mp=196.0-198.9℃.

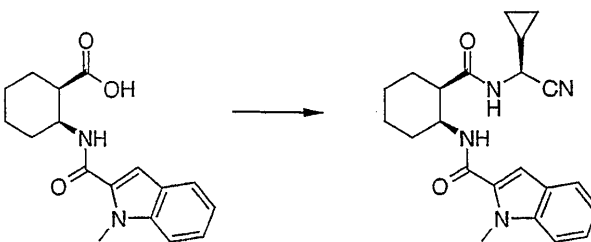


무수 DMF 60ml중 카복실산[유리체 1](10.23g, 34.1밀리몰), (S)-사이클로프로필글리신아마이드[유리체 2](4.08g, 35.7밀리몰), HOBT(6.90g, 51.1밀리몰) 및 EDCI·HCl(9.79g, 51.1밀리몰)의 0℃ 용액에 N-메틸모폴린(3.7ml, 37밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 병육에서 냉각시키고, 물 100ml로 처리하였다. 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 다량의 1M HCl로 세척한 후 다량의 물로 세척하였다. 침전물을 진공하에 건조시켜 조질의 회백색 고형분을 수득하였다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(30:70, 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 아마이드 2.00g을 백색 고형분으로서 수득하였다. 수율: 84%, MS: 397(M+H⁺), mp=242.5-245.6℃.



아마이드(10.0g, 25.2밀리몰) 및 무수 피리딘(200ml)의 0℃ 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(5.34ml, 37.8밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 0℃에서 교반한 다음, 1M의 수성 HCl 250ml을 천천히 첨가하였다. 에틸 아세테이트(200ml)를 첨가하고 수성층을 제거하였다. 추가로 에틸 아세테이트 200ml을 첨가하고, 수성층이 산성으로 유지될 때까지 유기층을 1M의 수성 HCl로 세척하였다. 그런 다음, 유기층을 물로 3회, 염수로 1회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축하여 조질의 고형분 9.80g을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(30:70, 에틸 아세테이트:헥산)로 초기 정제하여 생성물(5.68g, 59%)을 회백색 고형분으로서 수득하였다. 재결정화(83:17, 다이에틸 에테르:클로로폼)하여 생성물 4.63g을 백색 고형분으로서 수득하였다. 수율: 48%, MS: 379(M+H⁺), mp=166.0-168.5℃.

대안의 합성



무수 DMF(8.0ml)중 카복실산[유리체 1](514mg, 1.71밀리몰), (S)-사이클로프로필글리신나이트릴[유리체 2](300mg, 2.26밀리몰), HOBT(255mg, 1.89밀리몰) 및 EDCI 하이드로클로라이드(366mg, 1.91밀리몰)의 용액에 N-메틸모폴린(0.80ml, 7.3밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 물 40ml을 첨가하고 에틸 아세테이트 40ml로 추출하였다. 유기층을 1M HCl 40ml로 2회, 및 염수 40ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조질의 백색 포움을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(40-50:60-50, 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 생성물(341mg, 53%)을 백색 고형분으로서 및 부분입체이성체의 83:17(¹H NMR 분광법으로 측정한 경우, 글리신 입체중심에서의 S:R의 비율)의 혼합물로서 수득하였다.

(S)-사이클로프로필글리신 아마이드[유리체 2]의 합성

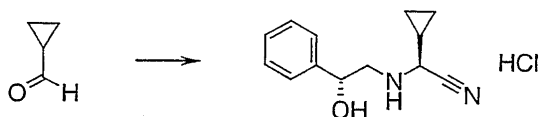


무수 메탄올(750ml)중 염화티오닐(7.6ml, 104밀리몰)의 0℃ 용액에 (S)-사이클로프로필글리신(10.0g, 86.9밀리몰; 테네시주 킹스포트 소재의 이스트만 케미칼 캄파니 제품)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 4시간 동안 환류시키고, 이후 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축하여 조질의 고형분을 수득하였다. 이 고형분을 아세톤으로 세척하여 생성물 8.94g을 백색 고형분으로서 수득하였다. 수율: 62%, MS: 130(M+H⁺), mp=134.0-135.9℃.

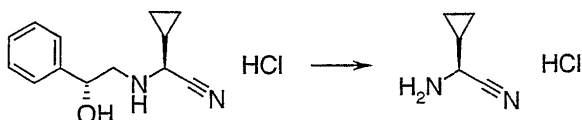


봄브(bomb)내의 메탄올중 암모니아(100ml, 7M)의 0℃ 용액에 (S)-사이클로프로필글리신 에틸 에스터 HCl(5.04g, 30.4밀리몰)을 첨가하였다. 봄브를 밀봉하고 70℃의 오일욕에 2시간 동안 넣어 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 현탁액이 형성될 때까지 농축하였다. 현탁액을 여과하고, 수거된 고형분을 메탄올:아세톤(1:1)으로 세척하였다. 상기 방식으로 모액으로부터 또다른 고형분을 얻고, 합한 고형분을 건조시켜 생성물 3.52g을 백색 분말로서 수득하였다. 수율: 100%, MS: 115(M+H⁺), mp=225.0-231.0℃, [α]_D²⁵=+63.0(1.00, 1M HCl).

(S)-사이클로프로필글리신 나이트릴의 합성



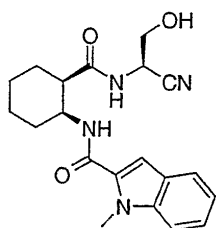
무수 염화메틸렌 500ml중 사이클로프로필카복스알데하이드(10.27g, 146.5밀리몰) 용액에 (R)-페닐글리시놀(20.06g, 146.2밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 건조 얼음/아세트 옥에 의해 -26℃로 냉각시켰다. -23℃ 미만으로 반응 온도를 유지시키면서 주사기를 통해 트라이메틸실릴 시아나이드(39.0ml, 292밀리몰)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반하였다. 메탄올 100ml 및 1M HCl 150ml을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 수산화나트륨 150ml로 중화시키고, 유기층을 분리하고 물 400ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 황색 액체를 수득하였다. 염화메틸렌중 유리 아민을 에테르중 1M HCl로 처리함으로써 생성물을 모노하이드로클로라이드 염으로서 단리하여 백색 고형분 34.24g을 부분입체이성체의 83:17(¹H NMR 분광법으로 측정된 경우, 글리신 입체중심에서의 S:R의 비율)의 혼합물로서 수득하였다. 수율: 93%, MS: 217(M+H⁺), mp=106.0-108.1℃.



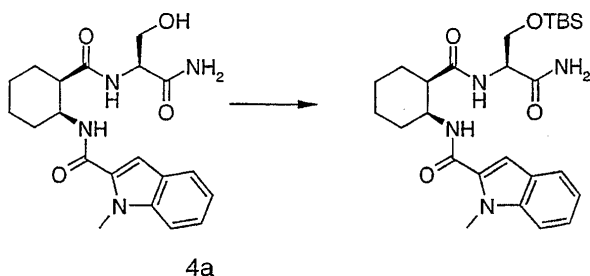
메탄올 70ml 및 염화메틸렌 35ml중 글리시놀 부가물(5.00g, 19.8밀리몰)의 0℃ 용액에 테트라아세트산 납(9.15g, 20.6밀리몰)을 1분에 걸쳐 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반하고, 생성된 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 수거한 고형분을 염화메틸렌 100ml로 2회 세척하고, 유기층을 분리하고, 물 200ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 이민(3.55g, 97%)을 투명 액체로서 수득하였다. 이민을 에테르중에 용해시키고 병용내에서 1M HCl로 처리함으로써 직접 가수분해하여 사이클로프로필글리신 나이트릴을 수득하였다. 가수분해후 이민의 소실을 모니터링함으로써 TLC를 수행하였다(Rf=0.43, 10:90 EtOAc:헥산). 완전히 가수분해된 후, 수성층을 분리하고, 에테르로 세척한 다음, 회전 증발기(30-42℃ 수욕)에서 주의깊게 농축하고, 진공하에 농축하여 생성물을 흡습성 백색 고형분으로서 수득하였다.

실시예 4(방법 B-3)

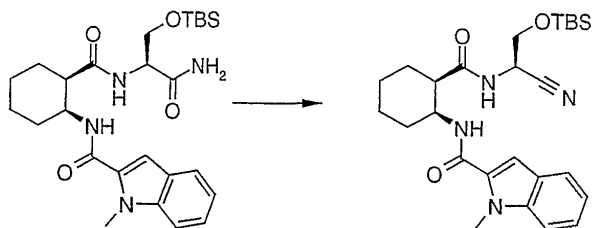
N-[(1S,2R)-2-([(1R)-1-시아노-2-하이드록시에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드의 합성



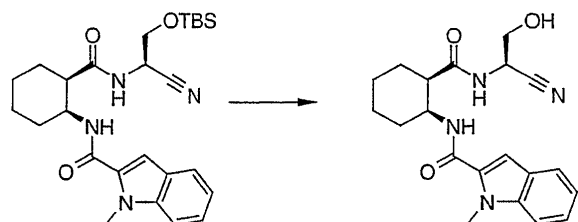
본 실시예는 아마이드(4a)로부터 출발하여 실시예 2와 유사한 절차에 의해 N-[(1S,2R)-2-([(1R)-1-시아노-2-하이드록시에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드를 제조함을 예시한다.



무수 DMF(4ml)중 하이드록시 아마이드(231mg, 0.598밀리몰) 용액에 3급-부틸다이메틸실릴 클로라이드(178mg, 1.18밀리몰) 및 이미다졸(87mg, 1.28밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물(20ml) 및 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하고, 수성층을 폐기하였다. 유기층을 물로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축하여 조질의 액체를 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(5:95 메탄올:다이클로로메탄)로 정제하여 생성물 250mg을 투명 액체로서 수득하였다. 수율 83%.



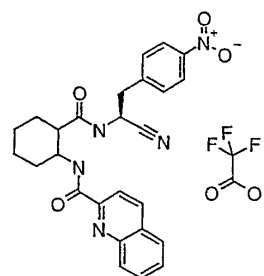
무수 피리딘(6ml)중 아마이드(0.25g, 0.50밀리몰)의 0°C 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.20ml, 1.4밀리몰)을 첨가하였다. 생성된 황색 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 1M HCl 용액 20ml을 첨가하였다. 생성된 우유와 같은 현탁액에 에틸 아세테이트 25ml을 첨가하고, 수성층을 폐기하였다. 유기층을 1M HCl 20ml로 2회, 및 염수 20ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색 액체를 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(20:40:80:60 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 생성물 127mg을 백색 포움 고형분으로서 수득하였다. 수율 53%, MS: 483.3(M+H⁺).



무수 THF 6ml중 TBS-에테르(117mg, 0.242밀리몰)의 0°C 용액에 THF중 3급-부틸암모늄 플루오라이드(0.30ml, 0.30밀리몰) 1M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 진공하에 농축하고, 칼럼 크로마토그래피(5:95, 메탄올:다이클로로메탄)로 정제하여 생성물 86mg을 백색 포움 고형분으로서 수득하였다. 수율: 96%, MS: 369(M+H⁺), mp=78.4-79.0°C.

실시예 5(방법 C)

N-[2-([[(1S)-1-시아노-2-(4-니트로페닐)에틸]아미노]카보닐)사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드 트라이플루오로아세트산염의 합성

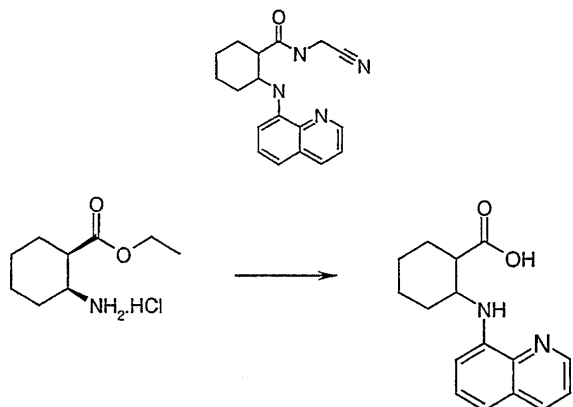


큰 유리 버블러(bubbler)중 9H-플루오렌-9-일메톡시-2,4-다이메톡시페닐(4-하이드록시벤질)카바메이트 링크(Rink) 폴리스타이렌 수지 5.033g에 20% 피페리딘/DMF(80ml)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 30분 동안 버블링시키고, 여과하고, CH₂Cl₂ 80ml로 3회, MeOH로 1회, 다시 CH₂Cl₂로 세척하였다. 수지에 3당량의 DIC(1.4ml), 0.05당량의 DMAP(THF중 0.116M 용액 1.3ml) 및 3당량의 N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]-4-니트로페닐알라닌(3.9g)을 첨가하였다. 그런 다음, 수지를 CH₂Cl₂(80ml)에 현탁하고, 질소로 하룻밤 버블링시켰다. 반응물을 여과하고, CH₂Cl₂ 80ml로 3회, MeOH로 1회, 다시 CH₂Cl₂로 세척하였다. 수지에 20% 피페리딘/DMF 80ml을 첨가하였다. 반응물을 질소로 30분 동안 버블링시키고, 여과하고, CH₂Cl₂ 80ml로 3회, MeOH로 1회, 다시 CH₂Cl₂로 세척하였다. 수지에 3당량의 EDCI(1.7g), 1당량의 HOBT(0.41g) 및 3당량의 (1R,2S)-2-[[[2-[(1Z)-프로프-1-에닐]-3-비닐-1-H-인텐-1-일]메톡시]카보닐]아미노]사이클로헥산카복실산(3.3g)을 첨가하였다. 그런 다음, 수지를 NMP(80ml)에 현탁하고, 하룻밤 버블링시켰다. 그런 다음, 반응물을 여과하고, CH₂Cl₂ 80ml로 3회, MeOH로 1회, 다시 CH₂Cl₂로 세척하고 진공 데시케이터에서 건조시켰다.

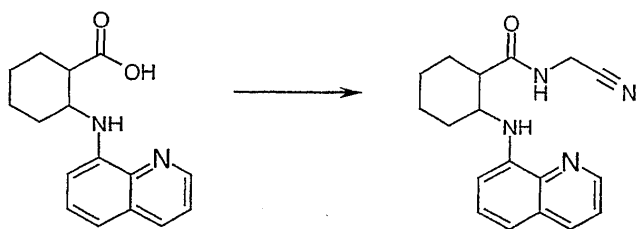
고체상 추출 바이알중 상기 수지 250mg에 20% 피페리딘/DMF(2.5ml)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 정치시키고, 여과하고, CH_2Cl_2 4ml로 3회, MeOH로 1회, 다시 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 수지에 3당량의 DIC(56uL), 0.05당량의 DMAP(THF중 0.116M 용액 52uL) 및 3당량의 퀴날드산(62.3mg)을 첨가하였다. 그런 다음, 수지를 CH_2Cl_2 (2.5ml)에 현탁하고, 하룻밤 회전시켰다. 반응물을 여과하고 CH_2Cl_2 4ml로 3회, MeOH로 1회, 다시 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 수지를 10% TFA/ CH_2Cl_2 (2.5ml)로 30분 동안 처리하고, 여과하고, CH_2Cl_2 2.5ml로 2회 세척하였다. 여액을 스피드-백(Speed-Vac) 상에서 증발시키고 CH_2Cl_2 (2.5ml)에 용해시켰다. 부르게스 시약(2당량, 57mg)을 첨가하고 반응물을 하룻밤 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 스피드-백 상에서 증발시키고, 역상 고압 액체 크로마토그래피로 정제하여 95% 순도의 샘플 1.8mg을 수득하였다.

실시예 6(방법 D)

N-(시아노메틸)-2-(퀴놀린-8-일아미노)사이클로헥산카복스아마이드의 합성



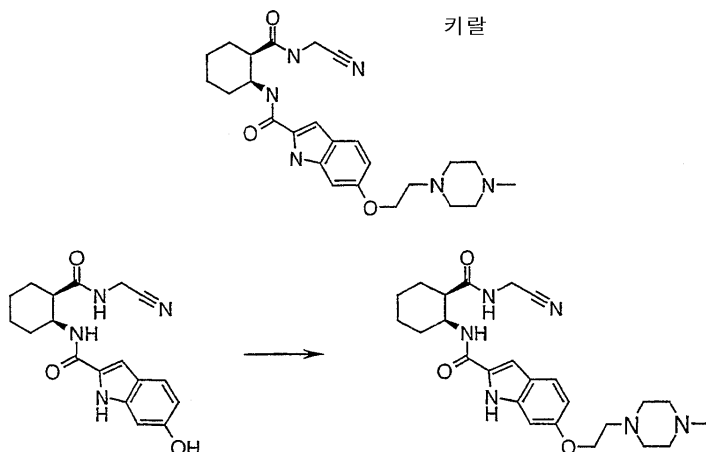
아르곤으로 소개되고 재충전된 오븐-건조된 슈랭크(Schlenk) 플라스크에 에틸 시스-2-아미노-1-사이클로헥산카복실레이트 HCl 염 726mg(3.68밀리몰), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 56mg(0.06밀리몰, 2몰% Pd), rac-BINAP 77mg(0.12밀리몰, 4몰%), 나트륨 3급-부톡사이드 881mg(9.17밀리몰), 8-클로로퀴놀린 500mg(3.06밀리몰) 및 톨루엔 7.5ml을 첨가하였다. 플라스크를 유리 마개로 밀봉하고 아르곤 벌룬(balloon)으로 소오스(source)를 대체하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 90°C 로 가열하고, 이 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 다이에틸 에테르(35ml)중에 넣고, 포화 염수(30ml)로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 조질의 반응 혼합물을 제공하였다. 조질의 혼합물을 에틸 아세테이트에 다시 용해시키고, 에틸 아세테이트 및 1N HCl 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 2-(퀴놀린-8-일아미노)사이클로헥산카복실산 125mg(15%)을 1:1 비율의 시스 및 트랜스 이성체로 제공하였다. ^1H NMR로 확인하였다.



DMF 1.3ml에 용해된 상기 산 50mg(0.19밀리몰)에 아미노아세트나이트릴 HCl 염 18mg(0.19밀리몰), EDCI 37mg(0.19밀리몰), HOBT 26mg(0.19밀리몰) 및 N-메틸모폴린 0.09ml(0.78밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. Hexan:에틸아세테이트 (7:3) 용매 시스템으로, 이어서 Hexan:에틸 아세테이트(1:1) 용매 시스템으로 용출하면서 칼럼 크로마토그래피하여 상응하는 시스/트랜스 생성 혼합물 15mg(25%)을 제공하였고, 이는 표제 화합물, N-(시아노메틸)-2-(퀴놀린-8-일아미노)사이클로헥산카복스아마이드로서, HPLC 결과 99% 순도를 나타내었다.

실시예 7

N-((1S,2R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1H-인돌-2-카복스아마이드의 합성



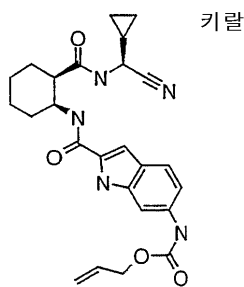
0℃에서 다이클로로메탄 5ml중 6-하이드록시-1H-인돌-2-카복실산[2-(시아노메틸)-카바모일]-사이클로헥실]-아마이드 85mg(0.25mM)에 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에탄올 144mg(1mM), 트라이페닐포스핀 262mg(1mM) 및 DEAD 131mg(0.75mM)을 첨가하였다. 수시간 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 메탄올/다이클로로메탄으로 용출시키면서 제조용 TLC 플레이트상에서 직접 정제하였다. 그런 다음, 생성물을 1M HCl 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 수성층을 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 스트리핑하여 6-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-1H-인돌-2-카복실산[2-(시아노메틸)-카바모일]-사이클로헥실]-아마이드 18.9mg을 수득하였다.

다음을 유사하게 제조하였다:

2-모폴린-4-일-에탄올과의 미즈노부 커플링을 사용하여 N-((1S,2R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-1-메틸-6-(2-모폴린-4-일에톡시)-1H-인돌-2-카복시아마이드를 제조하고, 2-모폴린-4-일-에탄올과의 미즈노부 커플링을 사용하여 N-((1S,2R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-(2-모폴린-4-일에톡시)-1H-인돌-2-카복시아마이드를 제조하였다.

실시예 8

알릴 2-[[[(1S,2R)-2-[[[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]아미노]카보닐]-1H-인돌-6-일]카바메이트의 합성



다이클로로메탄 25ml 및 피리딘 1.81ml(2.5당량, 22.4밀리몰)에 용해된 4-아미노벤질알콜 2.0g(8.96밀리몰)에 알릴 클로로포메이트 950ml(8.96밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성물을 40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 알릴옥시카보닐-보호된 4-아미노벤질 알콜 2.154g을 무색 오일로서 제공하였다.

0℃에서 다이클로로메탄 40ml에 용해된 상기 화합물 2.154g(10.39밀리몰)에 데스-마르틴(Dess-Martin) 페리오디네인 4.41g을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성물을 40% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2(알릴 4-포밀페닐카바메이트) 1.726g을 무색 오일로서 제공하였다.

0℃에서 순수 에탄올 5ml중 나트륨 에톡사이드 689mg(10.13밀리몰) 용액에 순수 에탄올 5ml 및 테트라하이드로퓨란 1ml에 용해된 화합물 2 500mg(2.44밀리몰) 및 에틸아지도아세테이트 1.25g(9.75밀리몰)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 중성이 될 때까지 에틸 아세테이트 및 1N HCl 사이에 분배하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하고, 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 3(에틸 (2E)-3-(4-[[[알릴옥시]카보닐]아미노]페닐)-2-아지도프로프-2-엔오에이트) 385mg을 황색 고형분으로서 제공하였다.

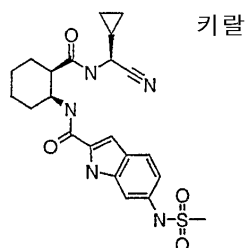
화합물 3 385mg(1.217밀리몰)을 톨루엔 25ml에 용해시켰다(∼0.05M 용액). 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축하였다. 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 4(에틸 6-[[[알릴옥시]카보닐]아미노]-1H-인돌-2-카복실레이트) 134mg을 황색 고형분으로서 제공하였다.

메탄올 5ml에 용해된 화합물 4 134mg(0.465밀리몰)에 물 1ml에 용해된 수산화리튬 43mg(1.023밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 중성이 될 때까지 에틸 아세테이트 및 1N HCl 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 화합물 5(6-[[[알릴옥시]카보닐]아미노]-1H-인돌-2-카복실산) 118mg을 무색 고형분으로서 제공하였다.

인돌-2-카복실산을 화합물 5로 대체함을 제외하고 실시예 1의 절차를 수행하여 표제 화합물을 무색 고형분으로서 수득하였다.

실시예 9

N-[(1S,2R)-2-([[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐)사이클로헥실]-6-[(메틸설포닐)아미노]-1H-인돌-2-카복스아마이드의 합성



30ml에 용해된 4-아미노벤질알콜 4.97g(40.35밀리몰)에 다이-3급-부틸 다이카보네이트 9.69g(44.39밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 t-부틸옥시카보닐 보호된 4-아미노벤질 알콜 8.4g을 무색 고형분으로서 제공하였다.

다이클로로메탄 50ml에 용해된 상기 화합물 4.79g(21.65밀리몰)에 데스-마르틴 페리오디네인 9.19g(21.65밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 다이클로로메탄 및 물 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성물을 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6(3급-부틸-4-포틸페닐카바메이트) 3.0g을 무색 오일로서 제공하였다.

0℃에서 순수 메탄올 6ml중 나트륨 메톡사이드 13.45밀리몰 용액에 순수 메탄올 6ml에 용해된 화합물 6 717mg(3.24밀리몰) 및 메틸아지도아세테이트 1.49g(12.96밀리몰)의 용액을 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 중성이 될 때까지 에틸 아세테이트 및 아세트산 사이에 분배하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하고, 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 7(메틸 (2E)-2-아지도-3-[4-[(3급-부톡시카보닐)아미노]페닐]프로프-2-엔오에이트) 551mg을 황색 고형분으로서 제공하였다.

화합물 7 851mg(2.67밀리몰)을 톨루엔 40ml에 용해시켰다. 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 농축하였다. 25% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 8(메틸 6-[(3급-부톡시카보닐)아미노]-1H-인돌-2-카복실레이트) 551mg을 황색 고형분으로서 제공하였다.

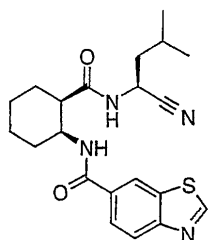
다이클로로메탄 15ml에 용해된 화합물 8 551mg에 트라이플루오로아세트산 무수물 5ml를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 중성이 될 때까지 다이클로로메탄 및 1N 수산화나트륨 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 조질의 메틸 6-아미노-1H-인돌-2-카복실레이트 360mg이 수득되었다. 0℃에서 다이클로로메탄 5ml 및 피리딘 340ml에 용해된 조질의 생성물 200mg(1.05밀리몰)에 메탄설포닐 클로라이드 81ml를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 중성이 될 때까지 다이클로로메탄 및 1N 염산 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 화합물 9(메틸 6-[(메틸설포닐)아미노]-1H-인돌-2-카복실레이트) 333mg을 조질의 생성물로서 수득하였다.

메탄올 8ml에 용해된 화합물 9 333mg(1.24밀리몰)을 물 2ml에 용해된 수산화리튬 130mg(3.10밀리몰)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 및 1N 염산 사이에 분배하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하여 화합물 10(6-[(메틸설포닐)아미노]-1H-인돌-2-카복실산) 230mg을 수득하였다.

인돌-2-카복실산을 화합물 10으로 대체함을 제외하고 실시예 1의 절차를 수행하여 표제 화합물을 무색 고형분으로서 수득하였다.

실시예 10

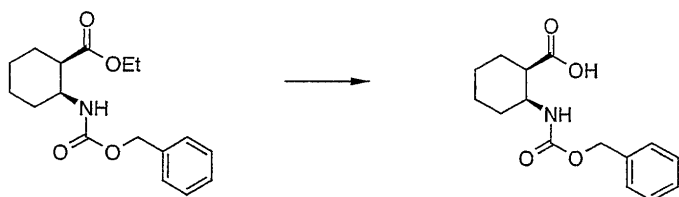
N-[(1S,2R)-2-([[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노]카보닐)사이클로헥실]-1,3-벤조티아졸-6-카복스아마이드의 합성



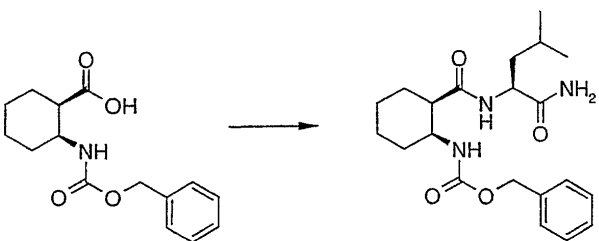
본 실시예에는 에틸 시스-2-아미노-1-사이클로헥산카복실레이트로부터 출발하여 N-[(1S,2R)-2-([[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노]카보닐)사이클로헥실]-1,3-벤조티아졸-6-카복스아마이드를 합성함을 예시한다.



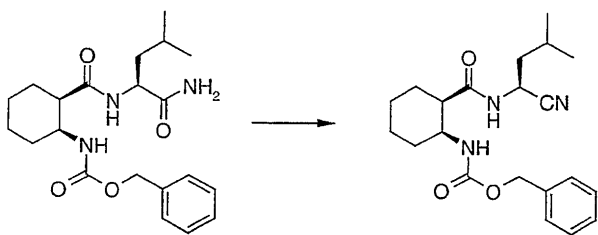
염화메틸렌 250ml중 에틸 시스-2-아미노-1-사이클로헥산카복실레이트 HBr 염(22.34g, 88.6밀리몰)의 0℃ 용액에 벤질클로로포메이트(12.6ml, 88.3밀리몰) 및 탄산나트륨 수용액 250ml을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고 물 250ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조질의 액체를 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피(10-50:90-50 에틸 아세테이트:헥산)로 정제하여 투명 액체 26.45g을 수득하였다. 수율 98%, MS: 306(M+H⁺).



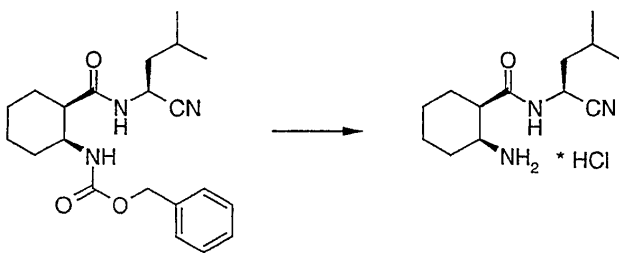
에스터(26.45g, 86.62밀리몰)를 테트라하이드로퓨란 250ml에 용해시키고, 물 250ml중 수산화리튬 일수화물 용액(10.65g, 256밀리몰)으로 처리하고, 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 1N HCl 용액 300ml로 중화시켰다. 에틸 아세테이트(400ml)를 첨가하고 유기층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조질의 고형분을 수득하였다. 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화함으로써 정제하여 백색 고형분 19.60g을 수득하였다. 수율 82%, MS: 278(M+H⁺), mp=120.1-123.1℃.



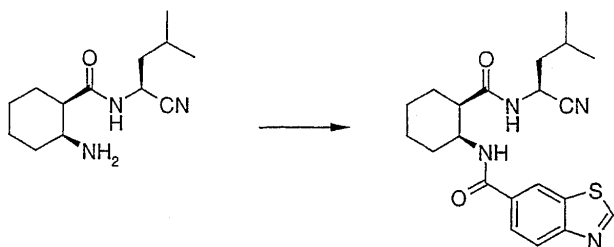
무수 DMF 100ml중 카복실산(10.2g, 36.9밀리몰), L-류이신아마이드 하이드로클로라이드(6.18g, 40.5밀리몰), EDCI 하이드로클로라이드(5.48g, 40.6밀리몰) 및 HOBT(5.48g, 40.6밀리몰)의 용액에 N-메틸모폴린(12.0ml, 109밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반한 다음, 물 300ml 및 에틸 아세테이트 400ml을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 0.5M HCl 용액 300ml로 2회, 및 물 300ml로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화함으로써 생성물 13.2g을 백색 고형분으로서 수득하였다. 수율 92%, MS: 412(M+Na⁺), mp=188.0-189.5℃.



무수 피리딘 150ml중 아마이드(13.2g, 33.9밀리몰)의 0℃ 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(5.50ml, 38.9밀리몰)을 3분 동안에 걸쳐 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 얼음 및 1N HCl 용액의 슬러리에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 500ml로 추출하고, 1N HCl 400ml로 3회, 및 물 400ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조질의 고형분을 수득하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화함으로써 생성물 11.3g을 백색 고형분으로서 수득하였다. 수율 90%, MS: 394(M+ Na⁺), mp=103.6-106.5℃.



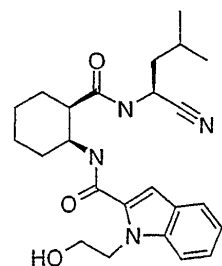
에틸 아세테이트 250ml중 카바메이트(11.3g, 30.4밀리몰) 및 활성탄상 팔라듐(1.0g, 10중량%)의 용액을 24시간 동안 수소 분위기하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축한 다음, 에테르중 1N HCl 용액(35ml)으로 처리하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 건조시켜 생성물의 하이드로클로라이드 염 5.96g을 백색 흡습성 분말로서 수득하였다. 수율 72%, MS: 238(M+ H⁺), mp=133.3-135.0℃.



무수 DMF 6.0ml중 아민(220mg, 0.927밀리몰), 1,3-벤조티아졸-6-카복실산(184mg, 1.03밀리몰), EDCI 하이드로클로라이드(195mg, 1.02밀리몰) 및 HOBT(140mg, 1.04밀리몰)의 용액에 N-메틸모폴린(0.3ml, 2.73밀리몰)을 첨가하고, 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 30ml 및 에틸 아세테이트 30ml 사이에 분배하였다. 유기층을 1N HCl 용액 30ml로 2회, 및 물 30ml로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 칼럼 크로마토그래피(메탄올/염화메틸렌, 3:97)로 정제하여 생성물 297mg을 백색 고형분으로서 수득하였다. 수율 80%, MS: 399(M+ H⁺), mp=199.6-201.2℃.

실시예 11

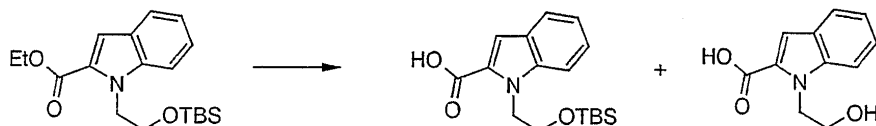
N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-2-카복스아마이드의 합성



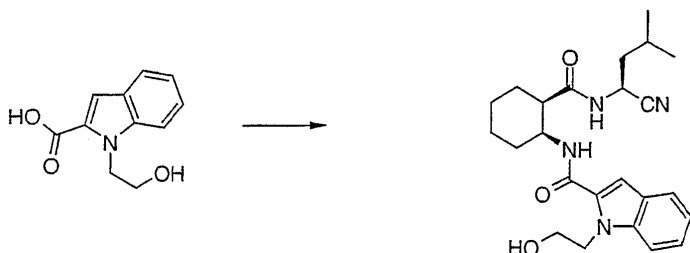
본 실시예는 에틸 인돌-2-카복실레이트로부터 출발하여 N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-2-카복스아마이드를 합성함을 예시한다.



무수 DMF 25ml중 에틸 인돌-2-카복실레이트(2.82g, 14.9밀리몰)의 0℃ 용액에 수소화나트륨 분말(0.45g, 17.8밀리몰)을 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 기체 발생이 가라앉을 때까지(10분) 교반한 다음, (2-브로모에톡시)-3급-부틸다이메틸실레인(3.50ml, 16.3밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃의 오일욕내로 3시간 동안 넣어두었다. 추가량의 (2-브로모에톡시)-3급-부틸다이메틸실레인(0.50ml, 2.33밀리몰)을 첨가하고 오일욕 온도를 52℃로 2시간 동안 상승시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 얼음물 슬러리에 넣고, 에틸 아세테이트 250ml로 추출하였다. 유기층을 염수 250ml로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하고, 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산, 10:90)로 정제하여 생성물 3.88g을 투명 액체로서 수득하였다. 수율 75%, MS: 348(M+H⁺).



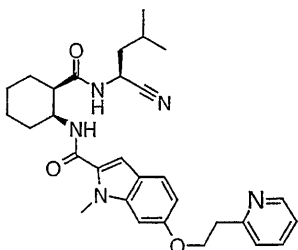
THF 40ml중 상기 에스터(3.82g, 11.0밀리몰)를 물 40ml중 수산화리튬 일수화물 용액(2.20g, 52.9밀리몰) 및 메탄올 20ml로 처리하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 환류 가열한 다음, 냉각시키고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 및 1N HCl 용액의 슬러리 상으로 붓고, 에틸 아세테이트 50ml로 추출하였다. 유기층을 물 100ml로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 백색 고형분 2.50g을 2개의 카복실산 생성물의 1:1 혼합물(¹H NMR 분광법으로 결정함)로서 수득하였다. 이 혼합물을 추가의 정제없이 다음의 커플링에 사용하였다.



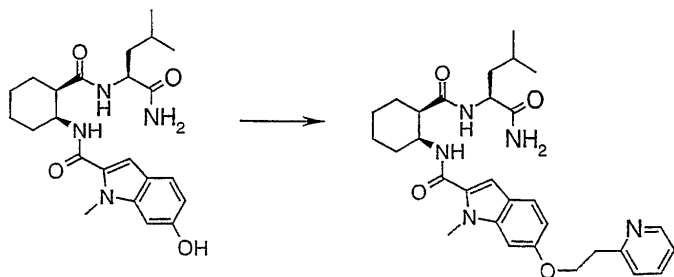
무수 DMF 18ml중 상기 카복실산(0.67g, 1.63밀리몰, 알콜/실릴에테르의 1:1 혼합물로서, 상기 반응식 참조), 아민 (0.45g, 1.90밀리몰), EDCI 하이드로클로라이드(0.42g, 2.20밀리몰), HOBT(0.28g, 2.07밀리몰) 및 N-메틸모폴린 (0.50ml, 4.55밀리몰)을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 50ml 및 에틸 아세테이트 50ml 사이에 분배하였다. 유기층을 1N HCl 용액 50ml로 2회, 및 물 50ml로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 칼럼 크로마토그래피(40:60 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 생성물 184mg을 백색 포움 고형분으로서 수득하였다. 수율 27%, MS: 425.2(M+H⁺), mp=59.0-63.5℃.

실시예 12

N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인돌-2-카복스아마이드, 화합물 4-3의 합성



상기 화합물은 방법 B-2의 변형법에 의해 제조되었다. 방법 B-2에서의 중간체, N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-카복스아마이드-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드를 미즈노부 커플링시켰다.



질소하의 플라스크에 N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-카복시아마이드-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복시아마이드 0.10g(0.23mM), 트라이페닐포스핀 0.122g(0.47mM) 및 2-피리딘-2-일에탄올 0.057g(0.47mM)을 다이메틸포름아마이드 3ml과 함께 첨가하였다. 플라스크를 빙영역에서 냉각시켰다. 다이메틸아조다йка복실레이트 0.074ml(0.47mM)을 매 20분마다 4부분으로 나누어 첨가하였다. 추가의 트라이페닐포스핀 0.122g, 2-피리딘-2-일에탄올 0.057g 및 다이메틸아조다йка복실레이트 0.074ml을 동일한 방식으로 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후, 추가의 트라이페닐포스핀 0.122g 및 다이메틸아조다йка복실레이트 0.074ml을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 25ml을 첨가하였다. 이를 0.1M 염산 25ml로 3회 추출하고, 유기 층을 폐기하고, 추출물을 수성 탄산나트륨으로 처리하여 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 25ml로 3회 추출하였다. 이 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 제조용 TLC 플레이트 상에서 5% 메탄올:95% 다이클로로메탄으로 용출함으로써 정제하여 N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-카복시아마이드-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인돌-2-카복시아마이드를 수득하였다.

상기 생성물, N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-카복시아마이드-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인돌-2-카복시아마이드를 방법 B-2의 최종 단계에 의해 목적하는 N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인돌-2-카복시아마이드로 전환시켰다.

실시예 13-중간체의 합성

6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산

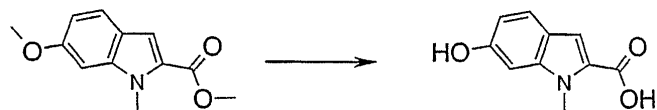
상기 카복실산을 사용하여 화합물 2-4, 2-6, 2-14, 2-18, 2-19, 4-2, 4-3 및 4-4를 제조하였다.

단계 1. N-메틸화



질소하의 플라스크에 수소화나트륨 3.0g(60%, 75.2mM)을 첨가하였다. 이 고형분을 헥산으로 2회 세정하고 DMF 30ml을 첨가하였다. DMF 15ml중 6-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 메틸에스터 14.03g(68.4mM) 용액을 일부분씩 첨가하였다. 기체 발생이 중단된 후, 혼합물을 빙영역에서 냉각시키고, DMF 5ml과 혼합된 요오도메탄 14.07g(99.13mM)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 하룻밤 교반하였다. 반응물을 물 및 소량의 수성 HCl로 급냉시켰다. DMF를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 스트리핑하고, 고형분을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(10-30% 에틸 아세테이트/헥산 구배)하여 6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스터 13.47g(M/S 220.2, M+H)을 백색 고형분으로서 수득하였다. 이 화합물을 카복실산으로 가수분해하여, 화합물 1-24, 1-33, 1-34 및 2-15를 제조하는데 사용하였다.

단계 2. 6-메톡시기 및 메틸 에스터의 분리



질소하의 플라스크에 6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스터 576mg(2.63mM) 및 다이클로로메탄 30ml을 첨가하였다. 이 혼합물을 건조 아세톤 빙영역에서 -60℃로 냉각시키고, 다이클로로메탄(16mM)중 1M 삼브롬화붕소 16ml을 첨가하였다. 45분 동안 -60℃에서 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 200ml에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 산성이 될 때까지 염산을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 셀라이트 패드를 통해 혼합물을 여과하여 불용성 고형분을 제거하였다. 에틸 아세테이트 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 2회 이상 추출하였다. 합쳐진 에틸 아세테이트 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 스트리핑하여 6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산(M/S, ES-, 190.2 M-H)을 수득하였다.

6-하이드록시-1H-인돌-2-카복실산

6-메톡시-1H-인돌-2-카복실산 메틸 에스터를 단계 2에 적용할 경우 6-하이드록시-1H-인돌-2-카복실산이 수득되었고, 이를 화합물 2-5, 2-13, 2-17 및 2-19의 제조에 사용하였다.

화합물 표

화학식 I의 몇몇 화합물들을 선행 실시예에 기재된 방법에 의해 제조하였다. 하기 표는 이들의 구조, 분석 데이터 및 제조를 위해 사용된 방법을 나타낸다.

화합물 표 1

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|--|----|--|-------------------------|--------|-----|
| 1-1 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 364.44 | 364 |
| 1-2 | N-((1S,2R)-2-([시아노메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실)-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | 아미노-아세트나이트릴 | 324.38 | 324 |
| 1-3 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 364.45 | 364 |
| 1-4 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-5-플루오로-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(5-플루오로-1H-인돌-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 382.44 | 382 |
| 1-5 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1-메틸-1H-인돌-2-일카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 378.48 | 378 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|---|----|---|-----------------------------|--------|-----|
| 1-6 | 5-클로로-N-[(1S,2R)-2- -([시아노(사이클로프로필) 메틸]아미노)카보닐)사이클로 헥실]-1H-인돌-2-카복사마이드 | A | (1R,2S)-2-[(5-클로로-1H-인 돌-2-일카보닐)아미노]사이클로 헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아 세토나이트릴 | 398.9 | 398 |
| 1-7 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로 프로필)메틸]아미노)카보닐)사이 클로헥실]-1H-인돌-5-카복사마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-2-일카보 닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아 세토나이트릴 | 364.45 | 364 |
| 1-8 | 6-(벤질옥시)-N-[(1S,2R)-2-([시 아노(사이클로프로필)메틸]아미노) 카보닐)사이클로헥실]-5-메톡시-1H- 인돌-2-카복사마이드 | A | (1R,2S)-2-[(6-벤질옥시-5-메톡 시-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이 클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아 세토나이트릴 | 500.59 | 500 |
| 1-9 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로 프로필)메틸]아미노)카보닐)사이 클로헥실]-1H-인돌-3-카복사마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-3-카보닐) 아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아 세토나이트릴 | 364.44 | 364 |
| 1-10 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로 프로필)메틸]아미노)카보닐)사이 클로헥실]-5-에틸-1H-인돌-2-카복 사마이드 | A | (1R,2S)-2-[(5-에틸-1H-인돌-2- 카보닐)아미노]사이클로헥산카복 실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아 세토나이트릴 | 392.5 | 392 |
| 1-11 | 5-브로모-N-[(1S,2R)-2-([시아노(사 이클로프로필)메틸]아미노)카보 닐)사이클로헥실]-1H-인돌-2-카 복사마이드 | | (1R,2S)-2-[(5-브로모-1H-인돌-2- 카보닐)아미노]사이클로헥산카복 실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아 세토나이트릴 | 443.34 | 443 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|---|----|--|---|--------|-----|
| 1-12 | N-[(1S,2R)-2-([시아 노(사이클로프로필)메 틸]아미노)카보닐]사이 클로헥실]-4-메톡시-1H- 인돌-2-카복스아마이 드 | A | (1R,2S)-2-[(4-메 톡시-1H-인돌-2-카 보닐)아미노]사이 클로헥산카복실산 | R,S-아미노 (사이클로 프로필)아 세토나이트 릴 | 394.47 | 394 |
| 1-13 | N-[(1S,2R)-2-([시아 노(사이클로프로필)메 틸]아미노)카보닐]사이 클로헥실]-6-메톡시-1H- 인돌-2-카복스아마이 드 | A | (1R,2S)-2-[(6-메 톡시-1H-인돌-2-카 보닐)아미노]사이 클로헥산카복실산 | R,S-아미노 (사이클로 프로필)아 세토나이트 릴 | 394.47 | 394 |
| 1-14 | N-[(1S,2R)-2-([시아 노(사이클로프로필)메 틸]아미노)카보닐]사이 클로헥실]-5-하이드록 시-1H-인돌-2-카복스아 마이드 | A | (1R,2S)-2-[(5-하 이드록시-1H-인돌- 2-카보닐)아미노] 사이클로헥산카복 실산 | R,S-아미노 (사이클로 프로필)아 세토나이트 릴 | 380.44 | 380 |
| 1-15 | N-[(1S,2R)-2-([시아 노(사이클로프로필)메 틸]아미노)카보닐]사이 클로헥실]-4,6-다이메 톡시-1H-인돌-2-카복스 아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(4,6- 다이메톡시-1H-인 돌-2-카보닐)아미 노]사이클로헥산카 복실산 | R,S-아미노 (사이클로 프로필)아 세토나이트 릴 | 424.49 | 424 |
| 1-16 | N-((1S,2R)-2-[(시아 노메틸)아미노]카보닐] 사이클로헥실)-1-메틸- 1H-인돌-2-카복스아마 이드 | A | (1R,2S)-2-[(1-메 톡시-1H-인돌-2-카 보닐)아미노]사이 클로헥산카복실산 | 아미노-아 세토나이트 릴 | 338.40 | 338 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|--|----|--|-------------------------|--------|-----|
| 1-17 | N-((1S,2R)-2-[[(시아노메틸)아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-(메틸티오)-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(6-메틸설파닐-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | 아미노-아세토나이트릴 | 370.47 | 370 |
| 1-18 | N-[(1S,2R)-2-[[(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]-6-(메틸티오)-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(6-메틸설파닐-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세토나이트릴 | 410.53 | 410 |
| 1-19 | 2-부틸-N-((1S,2R)-2-[[(시아노메틸)아미노]카보닐]사이클로헥실)-1H-인돌-6-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(2-부틸-1H-인돌-6-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | 아미노-아세토나이트릴 | 380.48 | 380 |
| 1-20 | 2-부틸-N-[(1S,2R)-2-[[(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-6-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(2-부틸-1H-인돌-6-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세토나이트릴 | 420.55 | 420 |
| 1-21 | N-[(1S,2R)-2-[[(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-6-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-6-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세토나이트릴 | 364.44 | 364 |
| 1-22 | 6-클로로-N-[(1S,2R)-2-[[(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(6-클로로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세토나이트릴 | 398.89 | 398 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|--|----|---|-------------------------|--------|-----|
| 1-23 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-4,6-다이플루오로-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(4,6-다이플루오로-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 400.42 | 400 |
| 1-24 | N-[(1S,2R)-2-([시아노메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | 아미노-아세트나이트릴 | 368.43 | 368 |
| 1-25 | 5-(아미노설포닐)-N-[(1S,2R)-2-([시아노메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(5-설파모일-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | 아미노-아세트나이트릴 | 403.46 | 403 |
| 1-26 | 5-(아미노설포닐)-N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(5-설파모일-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 443.5 | 443 |
| 1-27 | N-[(1S,2R)-2-([시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-에틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1-에틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 392.5 | 392 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|--|-----|---|-------------------------------|-------|-----|
| 1-28 | N-((1S,2R)-2-[[(시아노메틸)아미노]카보닐]사이클로헥실)-1-에틸-1H-인돌-2-카복사마이드 | A | (1R,2S)-2-[(1-에틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | 아미노-아세토나이트릴 | 352.4 | 352 |
| 1-29 | N-[(1S,2R)-2-([(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 | B-2 | (1R,2S)-2-[(1-메틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | (S)-사이클로프로필글리신아마이드 | 378.4 | 378 |
| 1-30 | N-[(1S,2R)-2-([(R)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 | B-2 | (1R,2S)-2-[(1-메틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | (R)-사이클로프로필글리신아마이드 | 378.4 | 378 |
| 1-31 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-2-티엔-3-일 에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-2-카복사마이드 | B-1 | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | (2S)-2-아미노-3-티오펜-3-일-프로피온아마이드 | 420.5 | 420 |
| 1-32 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-2-티엔-3-일 에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-5-카복사마이드 | B-1 | (1R,2S)-2-[(1H-인돌-5-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | (2S)-2-아미노-3-티오펜-3-일-프로피온아마이드 | 420.5 | 420 |
| 1-33 | N-[(1S,2R)-2-([(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복사마이드 | B-2 | (1R,2S)-2-[(6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | (S)-사이클로프로필글리신아마이드 | 408.4 | 408 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|---|-----|---|-------------------------|-------|-----|
| 1-34 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | (1R,2S)-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복실산(2-카바모일-사이클로헥실)-아마이드 | L-페닐알라닌아마이드 | 458.5 | 458 |
| 1-35 | N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]아이소니코틴아마이드 | A | (1S,2R)-2-[(피리딘-4-카보닐)-아미노]-사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 362.3 | 326 |
| 1-36 | N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(퀴놀린-2-카보닐)-아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 376.4 | 376 |
| 1-37 | N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]퀴놀린-3-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(퀴놀린-3-카보닐)-아미노]-사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 376.4 | 376 |
| 1-38 | N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]퀴녹살린-2-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(퀴녹살린-2-카보닐)아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 377.4 | 377 |
| 1-39 | N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]아이소퀴놀린-7-카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(아이소퀴놀린-7-카보닐)-아미노]사이클로헥산카복실산 | R,S-아미노(사이클로프로필)아세트나이트릴 | 376.4 | 376 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | 유리체 1 | 유리체 2 | MW | MS |
|-----------|--|-----|--|---|-------|-----|
| 1-40 | 5-아미노-N-[(1S,2R)-2- -([시아노(사이클로프로필) 메틸]아미노]카보닐)사이클로 헥실]-1-페닐-1H-피라졸-4-카복 스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(5-아 미노-1-페닐-1H-피 라졸-4-카보닐)아 미노]사이클로헥산 카복실산 | R,S-아미노 (사이클로 프로필)아 세토나이트 릴 | 406.4 | 406 |
| 1-41 | N-[(1S,2R)-2-([시아 노(사이클로프로필)메 틸]아미노]카보닐)사이 클로헥실]퀴놀린-6-카 복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(퀴놀 린-6-카보닐)아미 노]사이클로헥산카 복실산 | R,S-아미노 (사이클로 프로필)아 세토나이트 릴 | 376.4 | 376 |
| 1-42 | N-[(1S,2R)-2-([(S)- 시아노(사이클로프로필) 메틸]아미노]카보닐) 사이클로헥실]퀴놀린-2 -카복스아마이드-1-옥 사이드 | A | (1R,2S)-2-[(1-옥 시-퀴놀린-2-카보 닐)아미노]사이클 로헥산카복실산 | (R)-아미노 (사이클로 프로필)아 세토나이트 릴 | 392.4 | 392 |
| 1-43 | N-[(1S,2R)-2-([(시아 노메틸]아미노]카보닐) 사이클로헥실]퀴놀린-2 -카복스아마이드 | A | (1R,2S)-2-[(퀴놀 린-2-카보닐)아미 노]사이클로헥산카 복실산 | 아미노-아 세토나이트 릴 | 336.3 | 336 |
| 1-44 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)- 1-시아노-2-페닐에틸] 아미노]카보닐)사이클 로헥실]퀴놀린-2-카복 스아마이드 | B-1 | (1R,2S)-2-[(퀴놀 린-2-카보닐)아미 노]사이클로헥산카 복실산 | (2S)-2-아 미노-3-페 닐-프로피 온아마이드 | 426.5 | 426 |
| 1-45 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)- 1-시아노-2-페닐에틸] 아미노]카보닐)사이클 로헥실]퀴놀린-2-카 복스아마이드 | B-1 | (1R,2S)-2-[(퀴놀 린-2-카보닐)아미 노]사이클로헥산 카복실산 | (2S)-2-아 미노-3-페 닐-프로피 온아마이드 | 427.5 | 427 |

화합물 표 2

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | MW | MS |
|-----------|---|-----|---------|-----|
| 2-1 | N-[2-([(1S)-1-시아노-2-(4-니트로페닐)에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드 트라이플루오로아세테이트 | C | 471.5 | 471 |
| 2-2 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-2-메틸프로필]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 380.489 | 380 |
| 2-3 | 3급-부틸-2-([(1S,2R)-2-([(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]아미노)카보닐)-1H-인돌-5-일카바메이트 | A | 479.578 | 479 |
| 2-4 | N-[(1S,2R)-2-([(시아노메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | 354.408 | 354 |
| 2-5 | N-[(1S,2R)-2-([(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-하이드록시-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 380.446 | 380 |
| 2-6 | N-[(1S,2R)-2-([(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 394.472 | 394 |
| 2-7 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 394.516 | 394 |
| 2-8 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 352.436 | 352 |
| 2-9 | N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인돌-4-카복스아마이드 | A | 364.447 | 364 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | MW | MS |
|-----------|---|-----|---------|-----|
| 2-10 | N-((1S,1R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-5-플루오로-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | 356.399 | 356 |
| 2-11 | N-[(1S,2R)-2-([[(1R)-1-시아노-2-하이드록시에틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-3 | 368.435 | 368 |
| 2-12 | N-[(1S,2R)-2-([[(1S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-5-플루오로-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 396.463 | 396 |
| 2-13 | N-((1S,2R)-2-[[[1-시아노-2-페닐에틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-하이드록시-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 430.505 | 430 |
| 2-14 | N-((1S,2R)-2-[[[1-시아노-2-페닐에틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-하이드록시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 444.532 | 444 |
| 2-15 | N-[(1S,2R)-2-([[(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-메톡시-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 424.542 | 424 |
| 2-16 | N-[(1S,2R)-2-([[(1S)-1-시아노-2-페닐에틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드 | B-2 | 428.533 | 428 |
| 2-17 | N-((1S,2R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | 466.583 | 466 |
| 2-18 | N-((1S,2R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-1-메틸-6-(2-모폴린-4-일에톡시)-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | 467.567 | 467 |

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | MW | MS |
|-----------|--|----|---------|-----|
| 2-19 | N-((1S,2R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-6-(2-모폴린-4-일에톡시)-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | 453.54 | 453 |
| 2-20 | 알릴 2-([[(1S,2R)-2-([[시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]아미노]카보닐)-1H-인돌-6-일카바메이트 | A | 463.535 | 463 |
| 2-21 | 알릴 2-([[(1S,2R)-2-([[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]아미노]카보닐)-1H-인돌-6-일카바메이트 | A | 463.535 | 463 |
| 2-22 | N-[(1S,2R)-2-([[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-4,6-다이에톡시-1H-인돌-2-카복스아마이드 | A | 424.498 | 424 |
| 2-23 | (1R,2S)-N-[시아노(사이클로프로필)메틸]-2-[(1H-인돌-1-일아세틸)아미노]사이클로헥산카복스아마이드 | A | 378.473 | 378 |
| 2-24 | N-[(1S,2R)-2-([[(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실]퀴놀린-2-카복스아마이드 | A | 376.458 | 376 |
| 2-25 | N-((1S,2R)-2-[[[시아노메틸]아미노]카보닐]사이클로헥실)-1H-인다졸-5-카복스아마이드 | A | 325.37 | 325 |

화합물 표 3

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | MW | MS |
|-----------|---|-----|---------|-----|
| 3-1 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-[(메톡시설풀)아미노]-1H-인돌-2-카복사아마이드 | A | 457.552 | 457 |
| 3-2 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-(메틸티오)프로필]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아마이드 | B-2 | 412.555 | 412 |
| 3-3 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1H-인다졸-5-카복사아마이드 | B-2 | 381.477 | 381 |
| 3-4 | N-[(1S,2R)-2-([(1R)-1-시아노-2-(4-하이드록시페닐)에틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아마이드 | B-2 | 444.532 | 444 |
| 3-5 | N-[(1S,2R)-2-([(1R,2R)-1-시아노-2-하이드록시프로필]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아마이드 | B-2 | 382.461 | 382 |
| 3-6 | 3급-부틸 (3S)-3-시아노-3-([(1R,2S)-2-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노]사이클로헥실)카보닐]아미노]프로파노에이트 | B-2 | 452.552 | 452 |
| 3-7 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-1-메틸-1H-인돌-2-카복사아마이드 | B-2 | 380.489 | 380 |
| 3-8 | 3급-부틸 (4S)-4-시아노-4-([(1R,2S)-2-[(1-메틸-1H-인돌-2-일)카보닐]아미노]사이클로헥실)카보닐]아미노]부타노에이트 | B-2 | 466.579 | 466 |
| 3-9 | N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실]-6-플루오로-1H-인돌-2-카복사아마이드 | B-2 | 398.479 | 398 |
| 3-10 | N-(시아노메틸)-2-(퀴놀린-8-일아미노)사이클로헥산 카복사아마이드 | D | 308.383 | 308 |

화합물 표 4

| 화합물 번호 | 화합물 명칭 | 방법 | MW | MS |
|-----------|---|--------|---------|-----|
| 4-1 | 벤조티아졸-6-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 10 | 398.528 | 398 |
| 4-2 | 1-메틸-6-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S,R)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 12 | 501.627 | 501 |
| 4-3 | 1-메틸-6-(2-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 12 | 515.654 | 515 |
| 4-4 | 1-메틸-6-(테트라하이드로피란-4-일옥시)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S,R)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 12 | 494.632 | 494 |
| 4-5 | 6-메톡시-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(시아노메틸-카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | A | 369.423 | 369 |
| 4-6 | 벤조[d]이미다조[2,1-b]티아졸-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 10 | 437.565 | 437 |
| 4-7 | 인돌리진-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 10 | 380.489 | 380 |
| 4-8 | 6-메틸-인다졸린-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 10 | 394.516 | 394 |
| 4-9 | 1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 | 실시예 11 | 424.542 | 424 |

생물학적 실시예

카텝신 K, O 및 S의 저해도 결정

카텝신 K, S, L 및 B에 대한 화합물의 저해 활성을 실온에서 96-웰 불투명 백색 폴리스타이렌 플레이트[코스타(Costar) 제품]에서 시험하였다. 카텝신 K 저해 활성을 다음과 같이 시험하였다.

5mM 인산나트륨, 1% DMSO가 함유된 15mM NaCl(pH 7.4)에 희석된 저해제(최종 농도: 10-0.0001μM) 5μl를 분석 완충액(5mM EDTA 및 20mM 시스테인이 함유된 100mM 아세트산나트륨, pH 5.5)에 희석된 인간 재조합 카텝신 K(최종 농도: 1nM) 35μl와 함께 10분 동안 예비향온처리하였다. 분석 완충액에 희석된 형광발생성 기질 Z-Leu-Arg-MCA(최종 농도: 5μM) 10μl를 첨가한 후, 형광물질의 증가(390nm에서의 여기 및 460nm에서의 발산)를 7.5분 동안 45초마다 측정하였다. 11개의 관독점을 선형 피팅(linear fit)하여 초기 속도(RFU/분)를 유도하였다.

카텝신 B 저해 활성은 카텝신 K 저해 활성과 동일한 조건하에 1nM의 최종 농도로 인간 간 카텝신 B[칼바이오켄(Calbiochem) 제품]를 사용하여 분석하였다.

카텝신 L 저해 활성은 카텝신 K 저해 활성과 동일한 조건하에 3nM의 최종 농도로 인간 간 카텝신 L[칼바이오켄 제품]을 사용하여 분석하였다.

카텝신 S 저해 활성은, 완충액이 100mM 인산칼륨, 5mM EDTA, 5mM DTT(신선하게 첨가됨), 0.01% 트리톤 X-100(pH 6.5)이고, 형광발생성 기질이 Z-Val-Val-Arg-MCA[바켄(Bachem) 제품](최종 농도: 20μM)인 것을 제외하고, 카텝신 K 저해 활성과 유사하게 분석하였다. 인간 재조합 카텝신 S[비에테르안더스(Wiederanders) 등의 문헌 "Eur. J. Biochem. 1997, 250, 745-750"]는 0.5nM의 최종 농도로 사용되었다.

| 화합물 | 카텅신 K IC ₅₀ (마이크로몰/ℓ) |
|--------|--------------------------------------|
| 실시예 1 | 0.018μ M |
| 실시예 2 | 0.0454μ M |
| 실시예 4 | 0.0964μ M |
| 실시예 5 | 0.0600μ M |
| 실시예 11 | 0.003μ M |

제형 실시예

실시예 A

하기 구성성분을 함유한 정제는 통상의 방식으로 제조될 수 있다.

| 구성성분 | 정제당 함유량 |
|-------------|--------------|
| 화학식 I의 화합물 | 10.0-100.0mg |
| 락토즈 | 125.0mg |
| 옥수수 전분 | 75.0mg |
| 활석 | 4.0mg |
| 마그네슘 스테아레이트 | 1.0mg |

실시예 B

하기 구성성분을 함유한 캡슐은 통상의 방식으로 제조될 수 있다.

| 구성성분 | 캡슐당 함유량 |
|------------|---------|
| 화학식 I의 화합물 | 25.0mg |
| 락토즈 | 150.0mg |
| 옥수수 전분 | 20.0mg |
| 활석 | 5.0mg |

실시예 C

주사액은 하기 조성을 가질 수 있다.

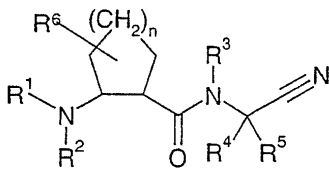
| | |
|------------|-------------|
| 화학식 I의 화합물 | 3.0mg |
| 젤라틴 | 150.0mg |
| 페놀 | 4.7mg |
| 주사액용 물 | 1.0ml이 되는 양 |

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스터:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 은 헤테로아릴, $-(CR'R'')_m-CO-R^a$ 또는 $-S(O)_p-R^a$ 이고(여기서, R' 및 R'' 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, m 은 0 또는 1이고, p 는 1 또는 2이고, R^a 는 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급 알킬, 또는 헤테로아릴-저급 알콕시이고, 여기서 이들 각각의 헤테로아릴은 각각 선택적으로 치환된 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 퓨로[2,3-b]피리디닐, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘, 벤조티아졸릴, 아자인돌릴, 이미다조[2,1-b]벤조티아졸릴 및 인돌리지닐로 구성된 군에서 선택된다);

R^2 는 수소 또는 저급-알킬이고;

R^3 은 수소 또는 저급-알킬이고;

R^4 는 수소 또는 저급-알킬이고;

R^5 는 수소, 저급 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급 알킬, 저급 알콕시-카보닐-저급 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-저급 알킬이고;

R^6 은 수소 또는 알킬이고,

n 은 1 내지 3의 정수이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 $(CR'R'')_m-CO-R^a$ 이고, m 이 0이고, R^a 가 제 1 항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

R^a 가 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아이소퀴놀리닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 퀴녹살리닐, 벤조티아졸릴, 피롤로피리디닐, 벤조이미다조티아졸릴 또는 인돌리지닐이고, 이들 각각은 할로, 하이드록시, 저급 알킬, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알콕시, 알킬티오, NH_2 , $NH-COO$ -저급 알킬, $NH-COO$ -저급 알케닐, $NH-SO_2$ -저급 알킬, SO_2NH_2 , 아릴, 헤테로사이클릴옥시, 헤테로사이클릴-알콕시 및 헤테로아릴-알콕시로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되는 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

R^a 가 1H-인돌-2-일, 1-메틸-1H-인돌-2-일, 1H-인돌-5-일, 퀴놀린-2-일, 6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1H-인돌-2-일, 1-메틸-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-일 또는 1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-2-일인 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 퀴놀린-8-일인 화합물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

R^2 가 수소인 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 있어서,

R^3 이 수소인 화합물.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

R^4 가 수소인 화합물.

청구항 9.

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서,

R^5 가 수소, 저급 알킬, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알콕시-카보닐-저급 알킬, 저급 알킬-티오-저급 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴-저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬인 화합물.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에 있어서,

R^5 가 수소, 저급 알킬 또는 사이클로알킬인 화합물.

청구항 11.

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서,

R^5 가 수소, 아이소부틸 또는 사이클로프로필인 화합물.

청구항 12.

제 1 항 내지 제 11 항중 어느 한 항에 있어서,

R^6 이 수소인 화합물.

청구항 13.

제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 있어서,

n 이 2인 화합물.

청구항 14.

제 1 항 내지 제 13 항중 어느 한 항에 있어서,

$N-[(1S,2R)-2-([(1S)-1-시아노-3-메틸부틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드$,

$N-[(1S,2R)-2-([(시아노메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-1H-인돌-2-카복스아마이드$,

$N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드$,

$N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-1H-인돌-5-카복스아마이드$,

$N-[(1S,2R)-2-([(S)-시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아마이드$,

$N-[(1S,2R)-2-([(시아노(사이클로프로필)메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실-퀴놀린-2-카복스아마이드$,

$N-[(1S,2R)-2-([(시아노메틸]아미노)카보닐]사이클로헥실)-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-1H-인돌-2-카복스아마이드$,

1-메틸-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드 및

1-(2-하이드록시-에틸)-1H-인돌-2-카복실산 [(1S,2R)-2-(1-(S)-시아노-3-메틸-부틸카바모일)-사이클로헥실]-아마이드

로 구성된 군에서 선택된 화합물.

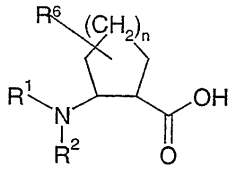
청구항 15.

a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나;

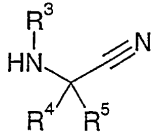
b) 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V 또는 VI의 화합물과 반응시키거나; 또는

c) 하기 화학식 XI의 화합물을 탈수화제로 처리함을 포함하는, 제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항의 화합물의 제조 방법:

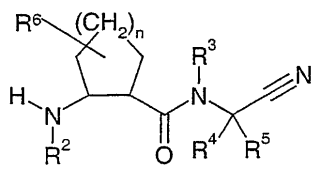
화학식 II



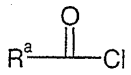
화학식 III



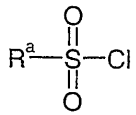
화학식 IV



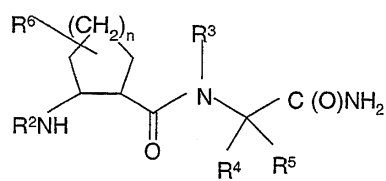
화학식 V



화학식 VI



화학식 XI



상기 식에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^a$ 및 n 은 제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 16.

제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 있어서,

제 15 항의 방법에 의해 제조된 화합물.

청구항 17.

제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 아쥬방트를 포함하는 약학 조성물.

청구항 18.

치료학적 활성 물질로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항의 화합물.

청구항 19.

시스테인 프로테아제와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 활성 물질로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항의 화합물.

청구항 20.

제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항의 화합물을 인간 또는 동물에 투여함을 포함하는, 시스테인 프로테아제와 연관된 질병을 치료하고/하거나 예방하는 방법.

청구항 21.

시스테인 프로테아제와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한, 제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 22.

시스테인 프로테아제와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항의 화합물의 용도.

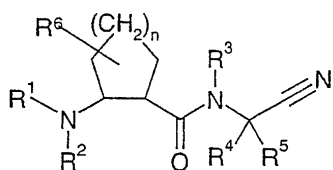
청구항 23.

실질적으로 본원에서 개시한 바와 같은 신규한 화합물의 용도 뿐만 아니라, 이러한 화합물, 제조 방법 및 이용 방법.

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1 은 헤테로아릴, $-(CR'R'')_mCO-R^a$ 또는 $S(O)_p-R^a$ 이고(여기서, R' 및 R'' 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, m 은 0 또는 1이고, p 는 1 또는 2이고, R^a 는 헤테로아릴, 헤테로아릴-저급 알킬, 또는 헤테로아릴-저급 알콕시이고, 여기서 이들 각각의 헤테로아릴은 각각 선택적으로 치환된 인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, N-옥소-퀴놀리닐, N-옥소-아이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 퓨로[2,3-b]피리디닐, 퓨로[2,3-c]피리디닐, 퓨로[3,2-c]피리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-c]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-c]피리디닐, 1H-피라졸로[3,4-b]피리딘, 1H-피라졸로[3,4-c]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-b]피리딘, 1H-피라졸로[4,3-c]피리딘, 벤조티아졸릴, 아자인돌릴, 이미다조[2,1-b]벤조티아졸릴 및 인돌리지닐로 구성된 군에서 선택된다);

R^2 는 수소 또는 저급-알킬이고;

R^3 은 수소 또는 저급-알킬이고;

R^4 는 수소 또는 저급-알킬이고;

R^5 는 수소, 저급 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급 알킬, 저급 알콕시-카보닐-저급 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-저급 알킬이고;

R^6 은 수소 또는 저급 알킬이고,

n 은 1 내지 3의 정수이다.

본 발명의 화합물은 골다공증, 골관절염, 류마티스 관절염, 종양 전이, 사구체신염, 족상경화증, 심근 경색, 협심증, 불안정 협심증, 발작, 플라크 파열, 일시적 허혈 발작, 일과성 흑내장, 말초 동맥 폐색 질병, 혈관성형술과 스텐트 장착 후의 재발협착증, 복부 대동맥 동맥류 형성, 염증, 자가면역 질병, 말라리아, 안구 기저부 세포변성 및 호흡기 질병과 같은 시스테인 프로테아제와 연관된 질병의 치료에 유용하다.