



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년01월07일
(11) 등록번호 10-0935623
(24) 등록일자 2009년12월29일

(51) Int. Cl.
C07D 285/36 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7003407
(22) 출원일자 2002년09월05일
심사청구일자 2007년09월05일
(85) 번역문제출일자 2004년03월06일
(65) 공개번호 10-2004-0036935
(43) 공개일자 2004년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2002/004033
(87) 국제공개번호 WO 2003/022286
국제공개일자 2003년03월20일
(30) 우선권주장
0121768.6 2001년09월08일 영국(GB)
0209463.9 2002년04월25일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
W0200047568 A1
W0199838182 A1

(73) 특허권자
알비레오 에이비
스웨덴 413 46 예테보리 아르비드 발그렌스 바케
20
(72) 발명자
스타르케잉게마르
스웨덴에스-43183몰른달
달스트롬미카엘올프요한
스웨덴에스-43183몰른달
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김성기

전체 청구항 수 : 총 13 항

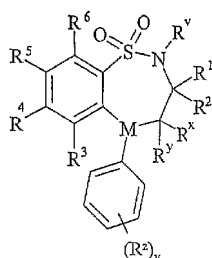
심사관 : 성선영

(54) 고지혈증 치료를 위한 회장 담즙산 운반(I B A T) 억제활성을 가진 벤조티아제핀 및 벤조티아디아제핀 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 및 프로드러그, 및 고지혈증의 치료를 위한 회장 담즙산 운반(IBAT) 억제제로서의 그 용도에 관한 것이다. 또한, 이것의 제조 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물을 기재하고 있다:

화학식 I



상기 식 중, R^v, R¹, R², R^x, R^y, M, R^z, v, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 본 명세서 중에 정의되어 있다.

(72) 발명자

블롬베르크다비드

스웨덴에스-43183몰른달

알렌팔크수잔네

스웨덴에스-43183몰른달

스키아레트토레

스웨덴에스-43183몰른달

레무렐말린

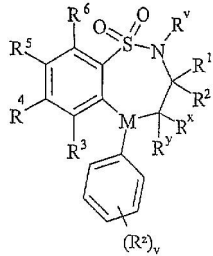
스웨덴에스-43183몰른달

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물:

화학식 I



상기 식 중,

R^v 는 수소로부터 선택되고;

R^1 및 R^2 중 하나는 수소, 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 다른 하나는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소로부터 선택되며;

M은 -N-으로부터 선택되고;

R^z 는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설��파모일, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알칸오일, C_{1-6} 알칸오일옥시, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알칸오일아미노, N-(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, C_{1-6} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C_{1-6} 알콕시카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)설��파모일 및 N,N-(C_{1-6} 알킬)₂설��파모일로부터 선택되며;

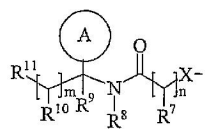
v는 0이고;

R^3 은 수소이고;

R^4 는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬S이고;

R^5 는 하기 화학식(IA)의 기이며:

화학식 IA



R^6 은 수소이고;

X는 -O-이고;

고리 A는 페닐이며; 여기서, 고리 A는 R^{17} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^7 은 수소이고;

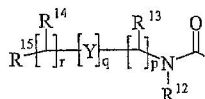
R^8 은 수소이고;

R^9 는 수소이고;

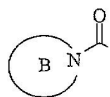
R^{10} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이며; 여기서, R^{10} 은 R^{19} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

R^{11} 은 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ 또는 $-P(O)(OR^c)(R^d)$ 이며, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^{11} 은 하기 화학식 (IB) 또는 (IC)의 기이고;

화학식 IB



화학식 IC



상기 식 중,

Y 는 $-N(R^n)-$, $-N(R^n)C(O)-$, $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)_vN(R^n)C(O)-$, $-O-$ 및 $-S(O)_a-$ 이며; 여기서, a 는 0 내지 2이고, v 는 1 내지 2이며, R^s 및 R^t 는 독립적으로 수소 또는 R^{26} 으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, R^n 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택되며; q 는 0인 경우, R^{14} 는 히드록시로부터 추가로 선택될 수 있고; 여기서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 R^{20} 으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있으며;

R^{15} 는 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ 또는 $-P(O)(OR^e)(R^f)$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

p 는 1 내지 3이고; 여기서 R^{13} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

q 는 0 내지 1이고;

r 은 0 내지 3이며; 여기서, R^{14} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;

m 은 0이며; 여기서, R^{10} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;

n 은 1이며; 여기서, R^7 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;

고리 B는 탄소 상에서 R^{23} 으로부터 선택되는 1 개의 기로 치환된, 그리고 추가로 1 이상의 R^{24} 로 임의 치환된 질소 연결 헤테로시클릴이며; 여기서, 상기 질소 연결 헤테로시클릴이 $-NH-$ 부분을 함유하는 경우, 그 질소는 R^{25} 로부터 선택되는 기로 임의 치환될 수 있고;

R^{17} 은 히드록시이고;

R^{19} , R^{20} , R^{24} 및 R^{26} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜모일, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, $N-(C_{1-4}알킬)아미노$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2아미노$, $C_{1-4}알칸오일아미노$, $N-(C_{1-4}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2카르바모일$, $C_{1-4}알킬S(O)_a$ (식 중, a 는 0 내지 2이다), $C_{1-4}알콕시카르보닐$, $N-(C_{1-4}알킬)설펜모일$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2설펜모일$, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 벤질옥시카르보닐아미노, $(C_{1-4}알킬)_3$ 실릴, 설펜, 설펜노, 아미디노, 포스포노, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ 또는 $-P(O)(OR^a)(R^b)$ 로부터 선택되며; 여기서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 여기서, R^{19} , R^{20} , R^{24} 및 R^{26} 은 독립적으로 1 이상의 R^{22} 로 임의 치환될 수 있으며;

R^{22} 는 독립적으로 할로, 히드록시, 시아노, 카르바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에틸릴, 메톡시카르보닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N -메틸카르바모일, N,N -디메틸카르바모일, 메틸티오, 메틸설펜닐, 메실, N -메틸설펜모일 및 N,N -디메틸설펜모일로부터 선택되고;

R^{23} 은 카르복시, 설펜, 설펜노, 포스포노, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ 또는 $-P(O)(OR^g)(R^h)$ 이며, 여기서 R^g 및 R^h 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;

R^{25} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알칸오일, C_{1-6} 알킬설펜닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, $N-(C_{1-6}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-6}알킬)_2카르바모일$, 벤질, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐설펜닐로부터 선택된다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 둘 다 부틸인 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, R^4 가 브로모, 메틸 또는 메틸티오인 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^5 는 제1항의 화학식(IA)의 기이고, 여기서

R^{11} 은 카르복시, 화학식(IB)(상기 도시한 바와 같음)의 기 또는 화학식(IC)(상기 도시한 바와 같음)이고, 여기서:

R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

p는 1 또는 2이고;

R^{13} 은 수소 또는 R^{20} 으로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이며, 여기서 R^{20} 은 히드록시, 카르바모일, 아미노, 벤질옥시카르보닐아미노, C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0이다) 또는 $(C_{1-4}$ 알킬)₃실릴이고;

R^{14} 는 수소 또는 히드록시 또는 C_{1-6} 알킬이며; 여기서, R^{14} 는 R^{20} 으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있고;

Y는 $-N(R^n)C(O)-$ 이며, 여기서 R^n 은 수소이고;

q는 0 또는 1이며;

r은 0 또는 1이고;

R^{15} 는 카르복시 또는 설포이며;

R^{20} 은 히드록시로부터 선택되며;

고리 B는 탄소 상에서 R^{23} 으로부터 선택되는 1 개의 기로 치환된, 그리고 추가로 탄소 상에서 1 이상의 R^{24} 로 임의 치환된 피롤리딘-1-일 또는 아제티딘일이며, 여기서 R^{23} 은 카르복시이고, R^{24} 는 히드록시인 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 10

제1항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 둘 다 부틸이며;

R^x 및 R^y 는 둘 다 수소이고;

M은 -N-이며;

R^4 는 브로모, 메틸 또는 메틸티오이고;

R^5 는 $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{카르복시메틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(2\text{-설포에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-히드록시에틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시에틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시프로필})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((R)-1\text{-카르복시-2-메틸티오에틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-카르바모일에틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(2\text{-설포에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{카르복시메틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-히드록시에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(2\text{-설포에틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-(R)-히드록시프로필})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-메틸프로필})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-3-메틸부틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-(S)-2-메틸부틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-((R)-\alpha\text{-카르복시-4-히드록시벤질}) \text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-4-아미노부틸})\text{카르바모일}] \text{벤질}\} \text{카르바모일메톡시}$, $N-((R)-\alpha-[N-$

([S]-1-카르복시-4-(벤질옥시카르보닐아미노)부틸)카르바모일벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-((S)-2-카르복시피롤리딘-1-일카르보닐)벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-(카르복시메틸)-N-메틸카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-(1-(R)-2-(R)-1-카르복시-1-히드록시프로프-2-일)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-(설포메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-카르복시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[2-(S)-2-(카르복시)-4-(R)-4-(히드록시)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[2-(S)-2-(카르복시)아제티딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-[(S)-1-[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]에틸}카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)-α-[N-[(S)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시 또는 N-[(R)-α-[N-[(R)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시인

화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 11

하기로부터 선택되는 제1항의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물:

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸]카르바모일}-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질} 카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일 메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸]카르바모일}벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-{(S)-1-[N-((S)-2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]프로필}카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 및

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]벤질}카

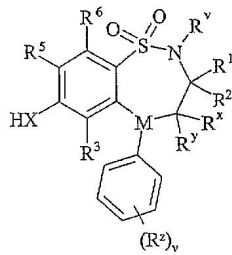
르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

청구항 12

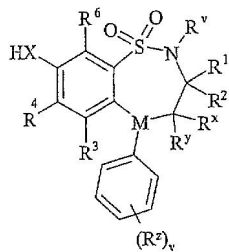
하기 공정 1) 내지 7)을 포함하는, 제1항의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물의 제조 방법:

공정 1): 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 하기 화학식(III)의 화합물과 반응시키는 공정:

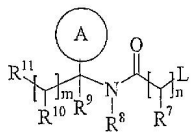
화학식 IIa



화학식 IIb



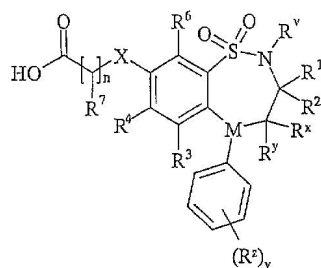
화학식 III



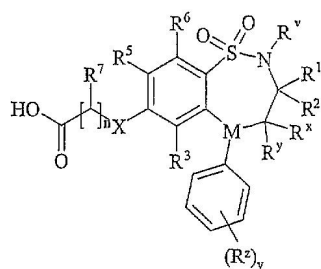
(상기 식 중, L은 치환 가능한 기이다);

공정 2): 하기 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 산 또는 이의 활성화 유도체를 하기 화학식(V)의 아민과 반응시키는 공정:

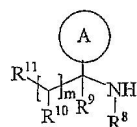
화학식 IVa



화학식 IVb

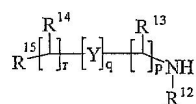


화학식 V



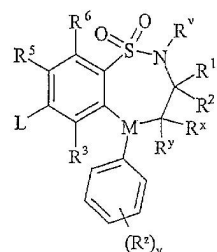
공정 3): R¹¹이 화학식(IVb)의 기인 화학식(I)의 화합물의 경우; R¹¹이 카르복시인 화학식(I)의 화합물을 하기 화학식(VI)의 아민과 반응시키는 공정:

화학식 VI

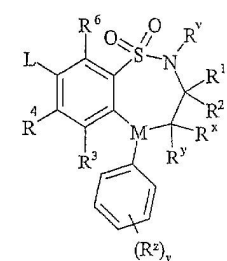


공정 4): R⁴가 C₁₋₆알킬티오로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (VIIa) 또는 (VIIb)의 화합물을 하기 화학식(VIII)의 티올과 반응시키는 공정:

화학식 VIIa



화학식 VIIb



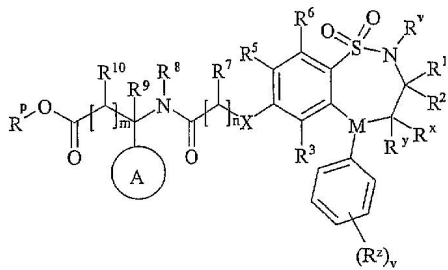
화학식 VIII

R^m-H

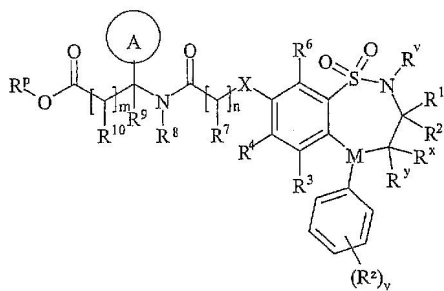
(상기 식 중, L은 치환 가능한 기이고, R^m은 C₁₋₆알킬티오이다);

공정 5) R^{11} 이 카르복시인 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (IXa) 또는 (IXb)의 화합물을 탈보호시키는 공정:

화학식 IXa



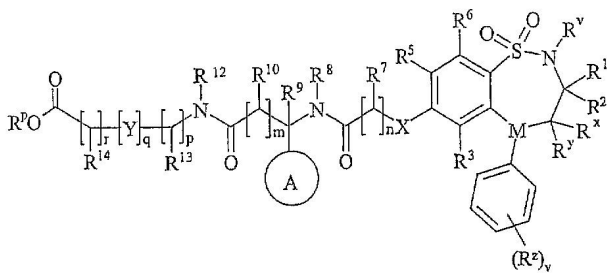
화학식 IXb



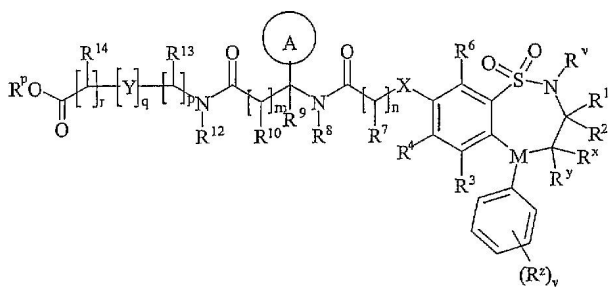
(상기 식 중, R^p 는 이것이 부착되는 $-OC(O)-$ 기와 함께 에스테르를 형성한다);

공정 6): R^{11} 이 화학식(IIb)의 기이고, R^{15} 가 카르복시인 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (Xa) 또는 (Xb)의 화합물을 탈보호시키는 공정:

화학식 Xa



화학식 Xb

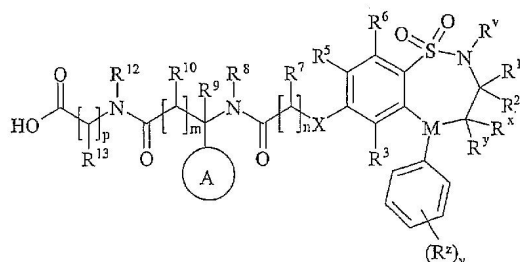


(상기 식 중, R^p 는 이것이 부착되는 $-OC(O)-$ 기와 함께 에스테르를 형성한다); 또는

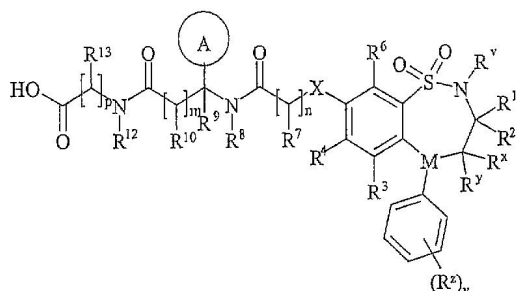
공정 7): R^{11} 이 화학식(IIb)의 기 및 $N(R^n)C(O)-$ 인 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (XIa) 또는 (XIb)의

산 또는 이의 활성화 유도체를 하기 화학식 (XII)의 아민과 반응시키는 공정:

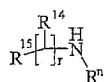
화학식 XIa



화학식 XIb



화학식 XII



그 후, 필요에 따라

- i) 화학식(I)의 화합물을 화학식(I)의 다른 화합물로 전환시키는 공정;
- ii) 임의의 보호기를 제거하는 공정;
- iii) 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물을 형성하는 공정.

청구항 13

의약으로서 사용을 위한, 제1항의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 14

사람과 같은 온혈 동물의 예방학적 또는 치료학적 처치 방법에 사용하기 위한, 제1항의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 15

사람과 같은 온혈 동물에게서 IBAT 억제 효과를 생성하는 데 사용되는 의약 제조에서의, 제1항의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 16

사람과 같은 온혈 동물에게서 IBAT 억제 효과를 생성하기 위한, 제1항의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물.

청구항 17

하기로부터 선택되는 제1항의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기

염의 용매화물:

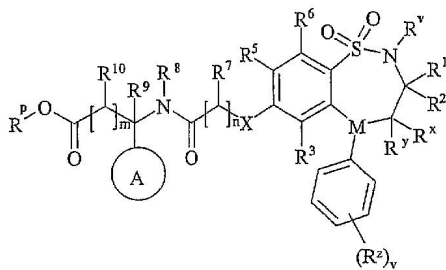
1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 및

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -카르복시-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

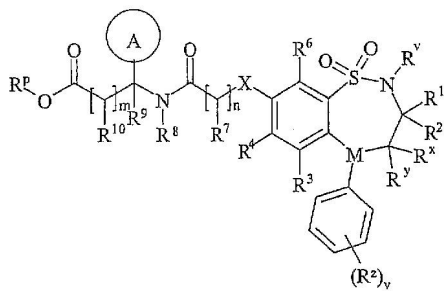
청구항 18

하기 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 상기 염의 용매화물:

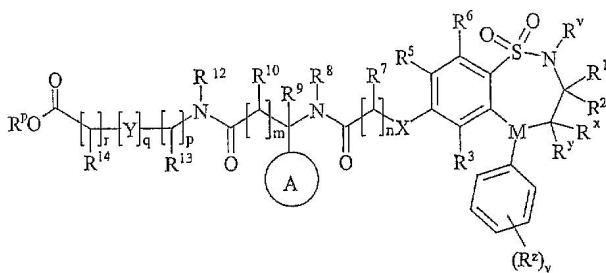
화학식 IXa



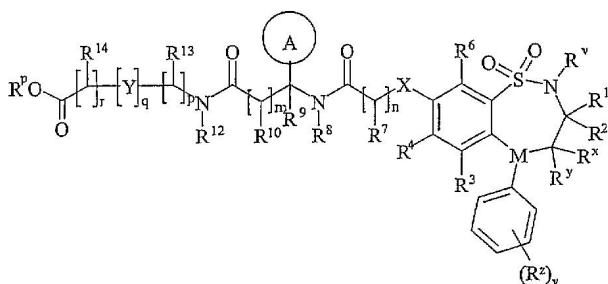
화학식 IXb



화학식 Xa



화학식 Xb



(상기 식 중, R^v , R^1 , R^2 , R^x , R^y , M , R^z , v , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X , n , R^7 , R^8 , R^9 , A , m , R^{10} , R^p , R^{12} , R^{13} , R^{14} , Y , p , q 및 r 은 제12항에 정의된 바와 같다).

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 벤조티아제핀 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 및 프로드러그에 관한 것이다. 이들 벤조티아제핀은 회장 담즙산 운반(IBAT) 억제 활성이 있고, 따라서 고지혈증과 관련된 질병 상태의 치료에 가치가 있으며, 이들은 사람과 같은 온혈 동물의 치료 방법으로 유용하다. 또한, 본 발명은 상기 벤조티아제핀 유도체를 이들을 함유하는 약학 조성물로 제조하는 방법과 사람과 같은 온혈 동물에서 IBAT를 억제하는 의약 제조시의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 총 콜레스테롤 및 저밀도 지단백질 콜레스테롤의 고농도와 관련된 고지혈증은 심혈관 아테롬성 동맥 경화증 질환에 대한 주요한 위험 요소인 것으로 잘 알려져 있다[예컨대, "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. et al.; Circulation 1999, 100, 1930-1938 및 "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association" Grundy S, Benjamin I., Burke G., et al.; Circulation, 1999, 100, 1134-46]. 내장관의 내강 내에서 담즙산의 순환을 방해하면 콜레스테롤 농도가 감소되는 것으로 알려져 있다. 종전에 확립된 콜레스테롤 농도의 감소 요법은, 예를 들면 HMG-CoA 환원효소 억제제, 바람직하게는 심바스타틴과 플루바스타틴과 같은 스타틴에 의한 처리, 또는 수지와 같은 담즙산 결합제에 의한 처리를 포함한다. 자주 사용되는 담즙산 결합제로서는, 예를 들어 콜레스티라민과 콜레스티폴이 있다. 최근에 제안된 한 가지 요법("Bile acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era" Angelin B, Eriksson M, Rudling M; Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74)은 IBAT 억제 효과가 있는 물질의 처리를 포함한다.

<3> 위장관으로부터의 담즙산의 재흡수는 IBAT 메커니즘에 의하여 주로 회장에서 일어나는 정상적인 생리학적 과정이다. IBAT의 억제제는 과콜레스테롤혈증의 치료에 사용될 수 있다(예컨대, Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties", Biochemica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255-287 참조). 따라서, 이들 IBAT 억제 활성이 있는 적절한 화합물은 고지혈증 상태의 치료

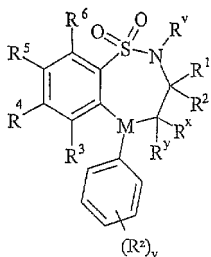
에도 역시 유용하다. 이들 IBAT 억제 활성을 가진 대응되는 치환된 화합물은 이미 설명되어 있는데, 예컨대 WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375 및 EP 0 864 582에 기재되어 있는 저지혈증 벤조티아제핀 화합물들을 참조할 수 있다.

- <4> 본 발명의 다른 양태는 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고베타지단백질혈증(고 LDL), 고전베타지단백질혈증(고 VLDL), 고유미지립혈증, 저지단백질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지단백질혈증 및 저알파지단백질혈증(저 HDL)과 같은 이상 지혈 상태 및 질환의 치료에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 이들 화합물은 동맥 경화증, 아테롬성 경화증, 부정맥, 고 혈전 상태, 혈관 기능 부전, 내피 기능 부전, 심부전, 관상 심장 질환, 심혈관 질환, 심근 경색, 협심증, 말초 혈관 장애, 심혈관 조직, 예컨대 심장, 판, 혈관, 동맥 및 정맥의 염증, 동맥류, 협착증, 재발협착증, 혈반, 혈관 지방 선조, 백혈구, 단구 및/또는 대식세포 침윤, 혈관 내막 후막화, 내측 박막화, 감염 및 외상 및 혈전증, 줄종 및 일과성 허혈 발작과 같은 상이한 임상 상태의 예방 및 치료에 유용한 것으로 예상된다.

발명의 상세한 설명

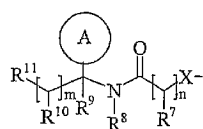
- <5> 본 발명은 놀랍게도 특정한 벤조티아제핀 화합물들이 IBAT를 억제하며, 이들은 이들을 의약으로 제조하기에 특히 적합한 특성이 있다는 발견에 기초한다. 이들 특성은 고지혈증과 관련된 질병 상태의 치료에 가치가 있을 것으로 기대된다.
- <6> 따라서, 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 제공한다:

화학식 I



- <7>
- <8> 상기 식 중,
- <9> R^v 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- <10> R^1 및 R^2 중 하나는 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{2-6} 알켄일로부터 선택되며, 다른 하나는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{2-6} 알켄일로부터 선택되고;
- <11> R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 메르캅토, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다)로부터 선택되며;
- <12> M은 -N- 또는 -CH-로부터 선택되고;
- <13> R^z 는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설��파모일, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알칸오일, C_{1-6} 알칸오일옥시, N-(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알칸오일아미노, N-(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, C_{1-6} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C_{1-6} 알콕시카르보닐, N-(C_{1-6} 알킬)설��파모일 및 N,N-(C_{1-6} 알킬)₂설��파모일로부터 선택되며;
- <14> v는 0 내지 5이고;
- <15> R^4 및 R^5 중 하나는 하기 화학식(IA)의 기이며:

화학식 IA



<16>

<17>

R^3 및 R^6 과 R^4 및 R^5 중 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜모일, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, N-(C_{1-4} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-4} 알킬)₂아미노, C_{1-4} 알칸오일아미노, N-(C_{1-4} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-4} 알킬)₂카르바모일, C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C_{1-4} 알콕시카르보닐, N-(C_{1-4} 알킬)설펜모일 및 N,N-(C_{1-4} 알킬)₂설펜모일로부터 선택되고; 여기서, R^3 및 R^6 과 R^4 및 R^5 중 다른 하나는 탄소 상에서 1 이상의 R^{16} 으로 임의 치환되며;

<18>

X는 -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- 또는 -CH(R^a)-이고; 여기서, R^a 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, b는 0 내지 2이고;

<19>

고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이며; 여기서, 고리 A는 R^{17} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

<20>

R^7 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이며; 여기서, R^7 은 R^{18} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

<21>

R^8 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

<22>

R^9 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

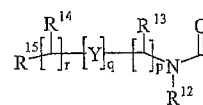
<23>

R^{10} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이며; 여기서, R^{10} 은 R^{19} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

<24>

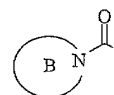
R^{11} 은 카르복시, 설펜, 설펜노, 포스포노, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) 또는 -P(O)(OR^c)(R^d)이며, 여기서 R^c 및 R^d는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^{11} 은 하기 화학식 (IB) 또는 (IC)의 기이고:

화학식 IB



<25>

화학식 IC



<26>

<27>

상기 식 중,

<28>

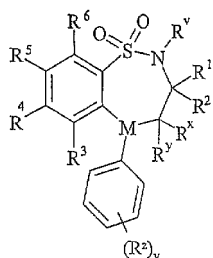
Y는 -N(Rⁿ)-, -N(Rⁿ)C(O)-, -N(Rⁿ)C(O)(CR^sR^t)_vN(Rⁿ)C(O)-, -O- 및 -S(O)_a-이며; 여기서, a는 0 내지 2이고, v는 1 내지 2이며, R^s 및 R^t는 독립적으로 수소 또는 R^{26} 으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, Rⁿ은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

- <29> R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- <30> R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택되며; q 는 0인 경우, R^{14} 는 히드록시로부터 추가로 선택될 수 있고; 여기서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 R^{20} 으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있으며;
- <31> R^{15} 는 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ 또는 $-P(O)(OR^e)(R^f)$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;
- <32> p 는 1 내지 3이고; 여기서 R^{13} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;
- <33> q 는 0 내지 1이고;
- <34> r 은 0 내지 3이며; 여기서, R^{14} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;
- <35> m 은 0 내지 2이며; 여기서, R^{10} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;
- <36> n 은 1 내지 3이며; 여기서, R^7 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;
- <37> 고리 B는 탄소 상에서 R^{23} 으로부터 선택되는 1 개의 기로 치환된, 그리고 추가로 1 이상의 R^{24} 로 임의 치환된 질소 연결 헤테로시클릴이며; 여기서, 상기 질소 연결 헤테로시클릴이 $-NH-$ 부분을 함유하는 경우, 그 질소는 R^{25} 로부터 선택되는 기로 임의 치환될 수 있고;
- <38> R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜, 설펜, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, $N-(C_{1-4}알킬)아미노$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2아미노$, $C_{1-4}알칸오일아미노$, $N-(C_{1-4}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2카르바모일$, $C_{1-4}알킬S(O)_a$ (식 중, a 는 0 내지 2이다), $C_{1-4}알콕시카르바모일$, $N-(C_{1-4}알킬)설펜$ 및 $N,N-(C_{1-4}알킬)_2설펜$ 으로부터 선택되며; 여기서, R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 1 이상의 R^{21} 로 임의 치환될 수 있고;
- <39> R^{19} , R^{20} , R^{24} 및 R^{26} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, $C_{1-4}알콕시$, $C_{1-4}알칸오일$, $C_{1-4}알칸오일옥시$, $N-(C_{1-4}알킬)아미노$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2아미노$, $C_{1-4}알칸오일아미노$, $N-(C_{1-4}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2카르바모일$, $C_{1-4}알킬S(O)_a$ (식 중, a 는 0 내지 2이다), $C_{1-4}알콕시카르보닐$, $N-(C_{1-4}알킬)설펜$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2설펜$, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 벤질옥시카르보닐아미노, $(C_{1-4}알킬)_3$ 실릴, 설펜, 설피노, 아미디노, 포스포노, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ 또는 $-P(O)(OR^a)(R^b)$ 로부터 선택되며; 여기서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 여기서, R^{19} , R^{20} , R^{24} 및 R^{26} 은 독립적으로 1 이상의 R^{22} 로 임의 치환될 수 있으며;
- <40> R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 할로, 히드록시, 시아노, 카르바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에틸일, 메톡시카르보닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N -메틸카르바모일, N,N -디메틸카르바모일, 메틸티오, 메틸설펜, 메실, N -메틸설펜 및 N,N -디메틸설펜으로부터 선택되고;
- <41> R^{23} 은 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ 또는 $-P(O)(OR^g)(R^h)$ 이며, 여기서 R^g 및 R^h 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- <42> R^{25} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알칸오일, C_{1-6} 알킬설펜, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, $N-(C_{1-6}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-6}$

알킬)₂카르바모일, 벤질, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐설폰닐로부터 선택된다.

<43> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:

<44> **화학식 I**



<45>

<46> 상기 식 중,

<47> R^v는 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

<48> R¹ 및 R² 중 하나는 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 다른 하나는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

<49> R^x 및 R^y는 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 메르캅토, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다)로부터 선택되며;

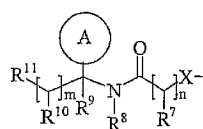
<50> M은 -N- 또는 -CH-로부터 선택되고;

<51> R^z는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설파모일, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알켄일, C₂₋₆알킨일, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알칸오일, C₁₋₆알칸오일옥시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알칸오일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, C₁₋₆알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C₁₋₆알콕시카르보닐, N-(C₁₋₆알킬)설파모일 및 N,N-(C₁₋₆알킬)₂설파모일로부터 선택되며;

<52> v는 0 내지 5이고;

<53> R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 하기 화학식(IA)의 기이며:

<54> **화학식 IA**



<55>

<56> R³ 및 R⁶과 R⁴ 및 R⁵ 중 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설파모일, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알칸오일, C₁₋₄알칸오일옥시, N-(C₁₋₄알킬)아미노, N,N-(C₁₋₄알킬)₂아미노, C₁₋₄알칸오일아미노, N-(C₁₋₄알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₄알킬)₂카르바모일, C₁₋₄알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C₁₋₄알콕시카르보닐, N-(C₁₋₄알킬)설파모일 및 N,N-(C₁₋₄알킬)₂설파모일로부터 선택되고; 여기서, R³ 및 R⁶과 R⁴ 및 R⁵ 중 다른 하나는 탄소 상에서 1 이상의 R¹⁶으로 임의 치환되며;

<57> X는 -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- 또는 -CH(R^a)-이고; 여기서, R^a는 수소 또는 C₁₋₆알킬이며, b는 0 내지 2이고;

<58> 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이며; 여기서, 고리 A는 R¹⁷로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

<59> R^7 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이며; 여기서, R^7 은 R^{18} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

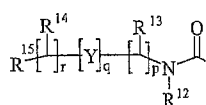
<60> R^8 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

<61> R^9 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

<62> R^{10} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이며; 여기서, R^{10} 은 R^{19} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

<63> R^{11} 은 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ 또는 $-P(O)(OR^c)(R^d)$ 이며, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^{11} 은 하기 화학식(1B)의 기이고:

<64> **화학식 1B**



<65>

<66> 삭제

<67> 상기 식 중,

<68> 삭제

<69> Y는 $-N(R^n)-$, $-N(R^n)C(O)-$, $-O-$ 및 $-S(O)_a-$ 이며; 여기서, a는 0 내지 2이고, R^n 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

<70> R^{12} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

<71> R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택되며; 여기서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 R^{20} 으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있고;

<72> R^{15} 은 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ 또는 $-P(O)(OR^e)(R^f)$ 이며, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

<73> p는 1 내지 3이며; 여기서 R^{13} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;

<74> q는 0 내지 1이며;

<75> r은 0 내지 3이고; 여기서, R^{14} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

<76> m은 0 내지 2이고; 여기서, R^{10} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

<77> n은 1 내지 3이고; 여기서, R^7 의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

<78> R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, N-(C_{1-4} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-4} 알킬)₂아미노, C_{1-4} 알칸오일아미노, N-(C_{1-4} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-4} 알킬)₂카르바모일, C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C_{1-4} 알콕시카르바모일, N-(C_{1-4} 알킬)설펜모일 및 N,N-(C_{1-4} 알킬)₂설펜모일로부터 선택되며; 여

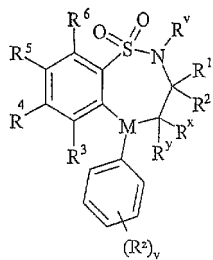
기서, R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 1 이상의 R^{21} 로 임의 치환될 수 있고;

<79> R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜모일, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, $N-(C_{1-4}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)₂아미노, C_{1-4} 알칸오일아미노, $N-(C_{1-4}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)₂카르바모일, C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C_{1-4} 알콕시카르보닐, $N-(C_{1-4}$ 알킬)설펜모일, $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)₂설펜모일, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 설펜, 설펜노, 아미디노, 포스포노, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ 또는 $-P(O)(OR^a)(R^b)$ 로부터 선택되며; 여기서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 여기서, R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 1 이상의 R^{22} 로 임의 치환될 수 있으며;

<80> R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 할로, 히드록시, 시아노, 카르바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에틸릴, 메톡시카르보닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N -메틸카르바모일, N,N -디메틸카르바모일, 메틸티오, 메틸설펜닐, 메실, N -메틸설펜모일 및 N,N -디메틸설펜모일로부터 선택된다.

<81> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다:

<82> 화학식 I



<83>

<84> 상기 식 중,

<85> R^v 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

<86> R^1 및 R^2 중 하나는 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 다른 하나는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

<87> R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 메르캅토, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $N-(C_{1-6}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다)로부터 선택되며;

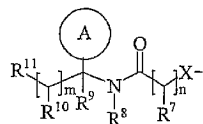
<88> M은 $-N-$ 또는 $-CH-$ 로부터 선택되고;

<89> R^z 는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜모일, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알칸오일, C_{1-6} 알칸오일옥시, $N-(C_{1-6}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂아미노, C_{1-6} 알칸오일아미노, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂카르바모일, C_{1-6} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C_{1-6} 알콕시카르보닐, $N-(C_{1-6}$ 알킬)설펜모일 및 $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)₂설펜모일로부터 선택되며;

<90> v는 0 내지 5이고;

<91> R^4 및 R^5 중 하나는 하기 화학식(IA)의 기이며:

<92> 화학식 IA



<93>

<94> R^3 및 R^6 과 R^4 및 R^5 중 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설��파모일, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, N-(C_{1-4} 알킬)아미노, N,N-(C_{1-4} 알킬)₂아미노, C_{1-4} 알칸오일아미노, N-(C_{1-4} 알킬)카르바모일, N,N-(C_{1-4} 알킬)₂카르바모일, C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다), C_{1-4} 알콕시카르보닐, N-(C_{1-4} 알킬)설��파모일 및 N,N-(C_{1-4} 알킬)₂설��파모일로부터 선택되고; 여기서, R^3 및 R^6 과 R^4 및 R^5 중 다른 하나는 탄소 상에서 1 이상의 R^{16} 으로 임의 치환되며;

<95> X는 -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- 또는 -CH(R^a)-이고; 여기서, R^a 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이며, b는 0 내지 2이고;

<96> 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이며; 여기서, 고리 A는 R^{17} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

<97> R^7 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이며; 여기서, R^7 은 R^{18} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

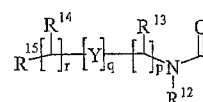
<98> R^8 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

<99> R^9 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

<100> R^{10} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이며; 여기서, R^{10} 은 R^{19} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환되고;

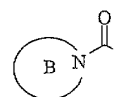
<101> R^{11} 은 카르복시, 설펜, 설펜노, 포스포노, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) 또는 -P(O)(OR^c)(R^d)이며, 여기서 R^c 및 R^d 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^{11} 은 하기 화학식 (IB) 또는 (IC)의 기이고:

<102> 화학식 IB



<103>

<104> 화학식 IC



<105>

<106> 상기 식 중,

<107> Y는 -N(Rⁿ)-, -N(Rⁿ)C(O)-, -N(Rⁿ)C(O)(CR^sR^t)_vN(Rⁿ)C(O)-, -O- 및 -S(O)_a-이며; 여기서, a는 0 내지 2이고, v는 1 내지 2이며, R^s 및 R^t 는 독립적으로 수소 또는 R^{26} 으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, R^n 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;

- <108> R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- <109> R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴로부터 선택되며; q 는 0인 경우, R^{14} 는 히드록시로부터 추가로 선택될 수 있고; 여기서, R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 R^{20} 으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있으며;
- <110> R^{15} 는 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ 또는 $-P(O)(OR^e)(R^f)$ 이고, 여기서 R^e 및 R^f 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되며;
- <111> p 는 1 내지 3이고; 여기서 R^{13} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;
- <112> q 는 0 내지 1이고;
- <113> r 은 0 내지 3이며; 여기서, R^{14} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;
- <114> m 은 0 내지 2이며; 여기서, R^{10} 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;
- <115> n 은 1 내지 3이며; 여기서, R^7 의 값은 동일하거나 상이할 수 있고;
- <116> 고리 B는 탄소 상에서 R^{23} 으로부터 선택되는 1 개의 기로 치환된, 그리고 추가로 1 이상의 R^{24} 로 임의 치환된 질소 연결 헤테로시클릴이며; 여기서, 상기 질소 연결 헤테로시클릴이 $-NH-$ 부분을 함유하는 경우, 그 질소는 R^{25} 로부터 선택되는 기로 임의 치환될 수 있고;
- <117> R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜, 설펜, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, $N-(C_{1-4}알킬)아미노$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2아미노$, $C_{1-4}알칸오일아미노$, $N-(C_{1-4}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2카르바모일$, $C_{1-4}알킬S(O)_a$ (식 중, a 는 0 내지 2이다), $C_{1-4}알콕시카르바모일$, $N-(C_{1-4}알킬)설펜$ 및 $N,N-(C_{1-4}알킬)_2설펜$ 으로부터 선택되며; 여기서, R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 1 이상의 R^{21} 로 임의 치환될 수 있고;
- <118> R^{19} , R^{20} , R^{24} 및 R^{26} 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, 아미노, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알칸오일, C_{1-4} 알칸오일옥시, $N-(C_{1-4}알킬)아미노$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2아미노$, $C_{1-4}알칸오일아미노$, $N-(C_{1-4}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2카르바모일$, $C_{1-4}알킬S(O)_a$ (식 중, a 는 0 내지 2이다), $C_{1-4}알콕시카르보닐$, $N-(C_{1-4}알킬)설펜$, $N,N-(C_{1-4}알킬)_2설펜$, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 벤질옥시카르보닐아미노, $(C_{1-4}알킬)_3$ 실릴, 설펜, 설피노, 아미디노, 포스포노, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ 또는 $-P(O)(OR^a)(R^b)$ 로부터 선택되며; 여기서, R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; 여기서, R^{19} , R^{20} , R^{24} 및 R^{26} 은 독립적으로 1 이상의 R^{22} 로 임의 치환될 수 있으며;
- <119> R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 할로, 히드록시, 시아노, 카르바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카르복시, 카르바모일, 메르캅토, 설펜, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에틸일, 메톡시카르보닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N -메틸카르바모일, N,N -디메틸카르바모일, 메틸티오, 메틸설펜, 메실, N -메틸설펜 및 N,N -디메틸설펜으로부터 선택되고;
- <120> R^{23} 은 카르복시, 설펜, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ 또는 $-P(O)(OR^g)(R^h)$ 이며, 여기서 R^g 및 R^h 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- <121> R^{25} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알칸오일, C_{1-6} 알킬설펜, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, $N-(C_{1-6}알킬)카르바모일$, $N,N-(C_{1-6}$

알킬)₂카르바모일, 벤질, 벤질옥시카르보닐, 벤조일 및 페닐설폰닐로부터 선택된다.

- <122> 본 명세서에서, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬기를 모두 포함하지만, "프로필"과 같은 개개의 알킬기에 대한 언급은 단지 직쇄의 설명에 대해서만 특정한 것이다. 예를 들면, "C₁₋₆알킬"로는 C₁₋₄알킬, C₁₋₃알킬, 프로필, 이소프로필 및 t-부틸이 있다. 그러나, '프로필'과 같은 개개의 알킬기에 대한 언급은 단지 직쇄의 설명에 대해서만 특정한 것이고 '이소프로필'과 같은 개개의 분지쇄 알킬기에 대한 언급은 단지 분지쇄의 설명에 대해서만 특정한 것이다. 유사한 규정이 다른 라디칼에도 적용되는데, 예를 들면 "페닐C₁₋₆알킬"은 페닐 C₁₋₄알킬, 벤질, 1-페닐에틸 및 2-페닐에틸을 포함하게 된다. 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 말한다.
- <123> 임의의 치환기가 "1 이상"의 기로부터 선택되는 경우에, 이 정의는 상기 특정된 기들 중의 1 개로부터 선택되는 모든 치환기 또는 상기 특정된 기들 중 2 개 이상으로부터 선택되는 치환기를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- <124> "헤테로아릴"은 1 개 이상의 원자가, 달리 설명하지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있는, 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 3 내지 12 개의 원자를 함유하는 완전 불포화, 단환 또는 이환 고리이다. 바람직하게는, "헤테로아릴"은 1 개 이상의 원자가, 달리 설명하지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있는, 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 5 또는 6 개의 원자를 함유하는 완전 불포화, 단환 고리 또는 9 또는 10 개의 원자를 함유하는 이환 고리이다. 용어 "헤테로아릴"의 예 및 적당한 의미는 티에닐, 이소옥사졸일, 이미다졸일, 피롤일 및 퀴놀일이다. 바람직하게는, 용어 "헤테로아릴"은 티에닐 또는 인돌일을 의미한다.
- <125> "아릴"은 3 내지 12 개의 원자를 함유하는 완전 불포화, 단환 또는 이환 탄소환이다. 바람직하게는, "아릴"은 5 또는 6 개의 원자를 함유하는 단환 고리 또는 9 또는 10 개의 원자를 함유하는 이환 고리이다. "아릴"에 대한 적당한 의미로는 페닐 또는 나프틸이 있다. 특히, "아릴"은 페닐이다.
- <126> "헤테로시클릴"은 1 개 이상의 원자가, 달리 설명하지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있는, 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 3 내지 12 개의 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 단환 또는 이환 고리이고, 여기서 -CH₂-기가 -C(O)-로 임의로 대체되거나, 또는 고리 황 원자가 임의로 산화되어 S-산화물을 형성할 수 있다. 바람직하게는, "헤테로시클릴"은 1 개 이상의 원자가, 달리 설명하지 않는 한, 탄소 또는 질소 연결될 수 있는, 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 5 또는 6 개의 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 단환 또는 이환 고리이며, 여기서 -CH₂-기가 -C(O)-로 임의로 대체되거나, 또는 고리 황 원자가 임의로 산화되어 S-산화물을 형성할 수 있다. 용어 "헤테로시클릴"의 예 및 적당한 의미는 티아졸리딘일, 피롤리딘일, 피롤린일, 2-피롤리돈일, 2,5-디옥소피롤리딘일, 2-벤즈옥사졸린온일, 1,1-디옥소테트라히드로티에닐, 2,4-디옥소이미다졸리딘일, 2-옥소-1,3,4-(4-트리아졸린일), 2-옥사졸리딘온일, 5,6-디히드로우라실일, 1,3-벤조디옥솔일, 1,2,4-옥사디아졸일, 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 4-티아졸리돈일, 모르폴리노, 2-옥소테트라히드로푸란일, 테트라히드로푸란일, 2,3-디히드로벤조푸란일, 벤조티에닐, 테트라히드로피란일, 피페리딘, 1-옥소-1,3-디히드로이소인돌일, 피페라진일, 티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 테트라히드로피란일, 1,3-디옥솔란일, 호모피페라진일, 티에닐, 이소옥사졸일, 이미다졸일, 피롤일, 티아디아졸일, 이소티아졸일, 1,2,4-트리아졸일, 1,3,4-트리아졸일, 피란일, 인돌일, 피리미딜, 티아졸일, 피라진일, 피리다진일, 피리딜, 4-피리돈일, 퀴놀일 및 1-이소퀴놀론일이다.
- <127> "질소 연결 헤테로시클릴"은 1 개 이상의 원자가 질소이고, 헤테로시클릴이 이 질소에 의해 화학식(IC)의 카르보닐기에 연결되며, 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 추가 헤테로원자를 더 함유할 수 있는 3 내지 12 개의 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 단환 또는 이환 고리이며, 여기서 -CH₂-기가 -C(O)-로 임의로 대체되거나, 또는 고리 황 원자가 임의로 산화되어 S-산화물을 형성할 수 있다. 바람직하게는, "질소 연결 헤테로시클릴"은 1 개 이상의 원자가 질소이고, 헤테로시클릴이 이 질소에 의해 화학식(IC)의 카르보닐기에 연결되며, 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 추가 헤테로원자를 더 함유할 수 있는 5 또는 6 개의 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 단환 또는 이환 고리이며, 여기서 -CH₂-기가 -C(O)-로 임의로 대체되거나, 또는 고리 황 원자가 임의로 산화되어 S-산화물을 형성할 수 있다. 용어 "질소 연결 헤테로시클릴"의 예 및 적당한 의미는 모르폴리노, 피롤리딘-1-일, 이미다졸-1-일, 피라졸리딘-1-일, 피페리딘-1-일 및 피페라진-1-일이다. 특히, "질소 연결 헤테로시클릴"은 피롤리딘-1-일이다.
- <128> "카르보시클릴"은 3 내지 12 개의 원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 단환 또는 이환 탄소환이고, 여기서 -CH₂-기는 임의로 -C(O)-에 의하여 대체될 수 있다. 바람직하게는, "카르보시클릴"은 5 또는 6 개의 원

자를 함유하는 단환 고리이거나 9 또는 10 개의 원자를 함유하는 이환 고리이다. "카르보시클릴"의 적당한 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 1-옥소시클로펜틸, 시클로펜틸, 시클로펜텐일, 시클로헥실, 시클로헥센일, 페닐, 나프틸, 테트라린일, 인단일 또는 1-옥소인단일을 포함한다. 특히, "카르보시클릴"은 시클로프로필, 시클로부틸, 1-옥소시클로펜틸, 시클로펜틸, 시클로펜텐일, 시클로헥실, 시클로헥센일, 페닐 또는 1-옥소인단일이다.

<129> "C₁₋₆알칸오일옥시" 및 "C₁₋₄알칸오일옥시"의 일례는 아세톡시이다. "C₁₋₆알콕시카르보닐" 및 "C₁₋₄알콕시카르보닐"의 예로는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n- 및 t-부톡시카르보닐이 있다. "C₁₋₆알콕시" 및 "C₁₋₄알콕시"의 예로는 메톡시, 에톡시 및 프로톡시가 있다. "C₁₋₆알칸오일아미노" 및 "C₁₋₄알칸오일아미노"의 예로는 포르미아미도, 아세트아미도 및 프로피온일아미노가 있다. "C₁₋₆알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다)" 및 "C₁₋₄알킬S(O)_a(식 중, a는 0 내지 2이다)"의 예로는 메틸티오, 에틸티오, 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐, 메실 및 에틸설퍼닐이 있다. "C₁₋₆알칸오일" 및 "C₁₋₄알칸오일"의 예로는 프로피온일 및 아세틸이 있다. "N-C₁₋₆알킬아미노" 및 "N-C₁₋₄알킬아미노"의 예로는 메틸아미노 및 에틸아미노가 있다. "N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노" 및 "N,N-(C₁₋₄알킬)₂아미노"의 예로는 디-N-메틸아미노, 디-(N-에틸)아미노 및 N-에틸-N-메틸아미노가 있다. "C₂₋₆알켄일" 및 "C₂₋₄알켄일"의 예는 비닐, 알릴 및 1-프로펜일이다. "C₂₋₆알킨일" 및 "C₂₋₄알킨일"의 예는 에틴일, 1-프로핀일 및 2-프로핀일이다. "N-(C₁₋₆알킬)설퍼모일" 및 "N-(C₁₋₄알킬)설퍼모일"의 예는 N-(C₁₋₃알킬)설퍼모일, N-(메틸)설퍼모일 및 N-(에틸)설퍼모일이다. "N-(C₁₋₆알킬)₂설퍼모일" 및 "N-(C₁₋₄알킬)₂설퍼모일"의 예는 N,N-(디메틸)설퍼모일 및 N-(메틸)-N-(에틸)설퍼모일이다. "N-(C₁₋₆알킬)카르바모일" 및 "N-(C₁₋₄알킬)카르바모일"의 예는 메틸아미노카르보닐 및 에틸아미노카르보닐이다. "N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일" 및 "N,N-(C₁₋₄알킬)₂카르바모일"의 예는 디메틸아미노카르보닐 및 메틸에틸아미노카르보닐이다. "C₁₋₆알킬설퍼닐"의 예는 메실 및 에틸설퍼닐이다. "(C₁₋₄알킬)₃실릴"의 예는 트리메틸실릴 및 메틸디에틸실릴이다.

<130> 본 발명의 화합물의 적당한 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들면 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가 염, 예를 들면 무기산 또는 유기산, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과의 산 부가 염이다. 또한, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적당한 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘염 또는 마그네슘염과 같은 알칼리토 금속염, 암모늄염, 또는 생리학적으로 허용가능한 양이온을 제공할 수 있는 유기 염기와의 염, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민과의 염이다.

<131> 화학식(I)의 화합물은 사람 또는 동물의 신체 내에서 분해 되어 화학식(I)의 화합물을 제공하는 프로드러그 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그의 예로는 화학식(I)의 화합물의 생체내에서 가수 분해 가능한 에스테르와 생체내 가수 분해 가능한 아마이드가 있다.

<132> 카르복시기 또는 히드록시기를 함유하는 화학식(I)의 화합물의 생체내 가수 분해 가능한 에스테르는 예를 들면, 사람 또는 동물의 신체 내에서 가수 분해되어 모(母)산 또는 모알콜을 생성하는 약학적으로 허용가능한 에스테르이다. 카르복시에 대하여 적당한 약학적으로 허용가능한 에스테르로는 C₁₋₆알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시메틸; C₁₋₆알칸오일옥시메틸 에스테르, 예컨대, 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르; C₃₋₈시클로알콕시카르보닐옥시 C₁₋₆알킬 에스테르, 예컨대 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-온일메틸 에스테르, 예컨대 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-온일메틸 및 C₁₋₆알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르, 예컨대 1-메톡시카르보닐옥시에틸이 있으며, 본 발명의 화합물 내 임의의 카르복시기에서 형성될 수 있다.

<133> 히드록시기를 함유하는 화학식(I)의 화합물의 생체내 가수 분해 가능한 에스테르로는 포스페이트 에스테르와 α-아실옥시알킬 에테르와 같은 무기 에스테르 및 상기 에스테르의 생체내 가수 분해 결과로 분해되어 모(母) 히드록시기를 제공하는 관련 화합물을 포함한다. α-아실옥시알킬 에테르의 예로는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시-메톡시가 있다. 히드록시에 대하여 생체내 가수 분해 가능한 에스테르 형성기의 선택으로는 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일과 페닐아세틸, 알콕시카르보닐(알킬 카르보네이트 에스테르를 제공함), 디알킬카르바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일(카르바메이트를 제공함), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸이 있다. 벤조일 상의 치환기의 예로는 메틸렌기를 통하여 고리 질소 원자로부터 벤조일 고리의 3번 또는 4번 위치에 결합된 피페라지노 및 모르폴리노가 있다.

- <134> 카르복시기를 함유하는 화학식(I)의 화합물의 생체내 가수 분해 가능한 아미드에 대한 적당한 예는, 예를 들면 N-메틸, N-에틸, N-프로필, N,N-디메틸, N-에틸-N-메틸 또는 N,N-디에틸 아미드와 같은 N-C₁₋₆알킬 또는 N,N-디-C₁₋₆알킬 아미드이다.
- <135> 상기 화학식(I)의 일부 화합물은 키랄 중심 및/또는 기하학적 이성체 중심(E- 및 Z-이성체)을 가질 수 있고, 본 발명은 IBAT 억제 활성이 있는 기하학적 이성체, 부분 입체 이성체 및 광학 이성체를 모두 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- <136> 본 발명은 IBAT 억제 활성인 상기 화학식(I)의 화합물의 임의의 모든 호변이상과 관련된다.
- <137> 또한, 상기 화학식(I)의 특정 화합물은, 예를 들면 수화형과 같이 비용매화형 뿐만 아니라 용매화형으로 존재할 수 있다. 본 발명은 IBAT 억제 활성인 모든 이들 용매화형을 포함하는 것으로 이해하여야 한다.
- <138> 특정 값은 다음과 같다. 이러한 값은 상기 또는 하기 정의되는 임의의 정의, 청구 범위 또는 구체예에 적당하게 사용될 수 있다.
- <139> R^v는 수소이다.
- <140> R¹ 및 R²는 C₁₋₄알킬이다.
- <141> R¹ 및 R²는 둘 다 부틸이다.
- <142> R¹과 R² 중 하나는 에틸이고, 다른 하나는 부틸이다.
- <143> R^x와 R^y 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 히드록시이다.
- <144> R^x 및 R^y는 둘 다 수소이다.
- <145> M은 -N-이다.
- <146> M은 -CH-이다.
- <147> v는 0 또는 1이다; v는 0이다.
- <148> R^z는 C₁₋₄알킬이다.
- <149> R³ 및 R⁶은 수소이다.
- <150> R⁴는 메틸티오 또는 브로모이다.
- <151> R⁴는 메틸티오이다.
- <152> R⁴는 할로, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬S(O)_a(식 중, a는 0이다)이다; R⁴는 브로모, 메틸 또는 메틸티오이다.
- <153> R⁵는 화학식(IA)(상기 도시한 바와 같음)의 기이고, 여기서:
- <154> X는 -O-이며;
- <155> 고리 A는 R¹⁷로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고;
- <156> n은 1이며;
- <157> R⁷은 수소이고;
- <158> R⁸은 수소이며;
- <159> R⁹는 수소이고;

- <160> m은 0이며;
- <161> R^{11} 은 화학식(IB)(상기 도시한 바와 같음)의 기이고, 여기서:
- <162> R^{12} 는 수소이며;
- <163> p는 1 또는 2이고;
- <164> R^{13} 은 수소이며;
- <165> q는 0이고;
- <166> r은 0이며;
- <167> R^{15} 는 카르복시 또는 설폰이고;
- <168> R^{17} 은 히드록시이다.
- <169> R^5 는 N-{(R)- α -[N-(카르복시메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시 또는 N-{(R)- α -[N-(2-설폰에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시이다.
- <170> R^5 는 화학식(IA)(상기 도시된 바와 같음)의 기이고, 여기서:
- <171> X는 -O-이며;
- <172> 고리 A는 R^{17} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고;
- <173> n은 1이며;
- <174> R^7 은 수소이고;
- <175> R^8 은 수소이며;
- <176> R^9 는 수소이고;
- <177> m은 0이며;
- <178> R^{11} 은 카르복시, 화학식(IB)(상기 도시된 바와 같음)의 기 또는 화학식(IC)(상기 도시된 바와 같음)의 기이고, 여기서:
- <179> R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;
- <180> p는 1 또는 2이고;
- <181> R^{13} 은 수소 또는 R^{20} 으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서 R^{20} 은 히드록시, 카르바모일, 아미노, 벤질옥시카르보닐아미노 또는 C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0이다)이고;
- <182> R^{14} 는 수소 또는 히드록시이며;
- <183> q는 0이고;
- <184> r은 0 또는 1이며;
- <185> R^{15} 는 카르복시 또는 설폰이고;
- <186> R^{17} 은 히드록시이며;
- <187> 고리 B는 탄소 상에서 R^{23} 으로부터 선택되는 1 개의 기로 치환된 피롤리딘-1-일이고, 여기서 R^{23} 은 카르복시이다.

- <188> R^5 는 $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{카르복시메틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(2\text{-설포에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-히드록시에틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시에틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((R)-1\text{-카르복시-2-메틸티오에틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-카르바모일에틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(2\text{-설포에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{카르복시메틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-히드록시에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(2\text{-설포에틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-(R)-히드록시프로필})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-메틸프로필})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-3-메틸부틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(1\text{-}(S)-1\text{-카르복시-2-(S)-2-메틸부틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-((R)-\alpha\text{-카르복시-4-히드록시벤질})\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-4-아미노부틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-((R)-\alpha\text{-}[N-((S)-1\text{-카르복시-4-(벤질옥시카르보닐아미노)부틸})\text{카르바모일}]\text{벤질})\text{카르바모일메톡시}$, $N-[(R)-\alpha\text{-}((S)-2\text{-카르복시피롤리딘-1-일카르보닐})\text{벤질}]\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{카르복시메틸})\text{-N-메틸카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(1\text{-}(R)-2\text{-}(R)-1\text{-카르복시-1-히드록시프로프-2-일})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-(\text{설포메틸})\text{카르바모일}]\text{벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-((R)-\alpha\text{-카르복시벤질})\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-(R)-히드록시프로필})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시-2-메틸프로필})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시부틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$, $N-\{(R)-\alpha-[N-((S)-1\text{-카르복시프로필})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$ 또는 $N-\{(R)-\alpha-[N-((R)-1\text{-카르복시-2-메틸티오에틸})\text{카르바모일}]-4\text{-히드록시벤질}\}\text{카르바모일메톡시}$ 이다.
- <189> R^5 는 화학식(IA)(상기 도식된 바와 같음)의 기이고, 여기서:
- <190> X는 -O-이며;
- <191> 고리 A는 R^{17} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이고;
- <192> n은 1이며;
- <193> R^7 은 수소이고;
- <194> R^8 은 수소이며;
- <195> R^9 는 수소이고;
- <196> m은 0이며;
- <197> R^{11} 은 카르복시, 화학식(IB)(상기 도식된 바와 같음)의 기 또는 화학식(IC)(상기 도식된 바와 같음)의 기이고, 여기서:
- <198> R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이며;
- <199> p는 1 또는 2이고;
- <200> R^{13} 은 수소 또는 R^{20} 으로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이며, 여기서 R^{20} 은 히드록시, 카르바모일, 아미노, 벤질옥시카르보닐아미노, C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0이다) 또는 $(C_{1-4}\text{알킬})_3\text{실릴}$ 이고;
- <201> R^{14} 는 수소 또는 히드록시 또는 C_{1-6} 알킬이며; 여기서, R^{14} 는 R^{20} 으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있고;
- <202> Y는 $-N(R^n)C(O)-$ 이며, 여기서 R^n 은 수소이고;

- <203> q는 0 또는 1이며;
- <204> r은 0 또는 1이고;
- <205> R¹⁵는 카르복시 또는 설폰이며;
- <206> R¹⁷은 히드록시이고;
- <207> R²⁰은 히드록시로부터 선택되며;
- <208> 고리 B는 탄소 상에서 R²³으로부터 선택되는 1 개의 기로 치환된, 그리고 탄소 상에서 1 이상의 R²⁴로 추가로 임의의 치환된 피롤리딘-1-일 또는 아제티딘일이고; 여기서, R²³은 카르복시이며, R²⁴는 히드록시이다.
- <209> R⁵는 N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(2-설폰에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-히드록시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-카르바모일에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(2-설폰에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-히드록시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(2-설폰에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-3-메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(1-(S)-1-카르복시-2-(S)-2-메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(R)-α-카르복시-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-4-아미노부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(S)-1-카르복시-4-(벤질옥시카르보닐아미노)부틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)-N-메틸카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(1-(R)-2-(R)-1-카르복시-1-히드록시프로프-2-일)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(설폰에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-(R)-α-카르복시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[2-(S)-2-(카르복시)-4-(R)-4-(히드록시)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[2-(S)-2-(카르복시)아제티딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시 또는 N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시이다.
- <210> R⁵는 수소이다.
- <211> R⁴는 화학식(IA)의 기이다.
- <212> R⁵는 화학식(IA)의 기이다.
- <213> 그러므로, 본 발명의 다른 양태에 따르면, 화학식(I)(상기 도시된 바와 같음)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공되며, 식 중에서:

- <214> R^v 는 수소이고;
- <215> R^1 및 R^2 는 C_{1-4} 알킬이며;
- <216> R^x 및 R^y 는 둘 다 수소이고;
- <217> M은 -N-이며;
- <218> v는 0이고;
- <219> R^3 및 R^6 은 수소이며;
- <220> R^4 는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0이다)이고;
- <221> R^5 는 화학식(IA)(상기 도시된 바와 같음)의 기이며,
- <222> X는 -O-이고;
- <223> 고리 A는 R^{17} 로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환된 페닐이며;
- <224> n은 1이고;
- <225> R^7 은 수소이며;
- <226> R^8 은 수소이고;
- <227> R^9 는 수소이며;
- <228> m은 0이고;
- <229> R^{11} 은 카르복시, 화학식(IB)(상기 도시된 바와 같음)의 기 또는 화학식(IC)(상기 도시된 바와 같음)의 기이며, 여기서:
- <230> R^{12} 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;
- <231> p는 1 또는 2이며;
- <232> R^{13} 은 수소 또는 R^{20} 으로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 여기서 R^{20} 은 히드록시, 카르바모일, 아미노, 벤질옥시카르보닐아미노, C_{1-4} 알킬S(O)_a(식 중, a는 0이다) 또는 $(C_{1-4}알킬)_3$ 실릴이며;
- <233> R^{14} 는 수소 또는 히드록시 또는 C_{1-6} 알킬이고; 여기서, R^{14} 는 R^{20} 으로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있으며;
- <234> Y는 $-N(R^n)C(O)-$ 이고, 여기서 R^n 은 수소이며;
- <235> q는 0 또는 1이고;
- <236> r은 0 또는 1이며;
- <237> R^{15} 는 카르복시 또는 설폰이고;
- <238> R^{17} 은 히드록시이며;
- <239> R^{20} 은 히드록시로부터 선택되고;
- <240> 고리 B는 탄소 상에서 R^{23} 으로부터 선택되는 1 개의 기로 치환된, 그리고 탄소 상에서 1 이상의 R^{24} 로 추가로 임

의 치환된 피롤리딘-1-일 또는 아제티딘일이며; 여기서, R^{23} 은 카르복시이고, R^{24} 는 히드록시이다.

- <241> 그러므로, 본 발명의 다른 양태에 따르면, 화학식(I)(상기 도식된 바와 같음)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공되며, 식 중에서:
- <242> R^v 는 수소이고;
- <243> R^1 및 R^2 는 둘 다 부틸이며;
- <244> R^x 및 R^y 는 둘 다 수소이고;
- <245> M은 -N-이며;
- <246> v는 0이고;
- <247> R^3 및 R^6 은 수소이며;
- <248> R^4 는 브로모, 메틸 또는 메틸티오이고;
- <249> R^5 는 N-{(R)- α -[N-(카르복시메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-히드록시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-카르바모일에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-(카르복시메틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-히드록시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-(2-설포에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-3-메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-(1-(S)-1-카르복시-2-(S)-2-메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-((R)- α -카르복시-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N((S)-1-카르복시-4-아미노부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-4-(벤질옥시카르보닐아미노)부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-[(R)- α -((S)-2-카르복시피롤리딘-1-일카르보닐)벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N(카르복시메틸)-N-메틸카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-(1-(R)-2-(R)-1-카르복시-1-히드록시프로프-2-일)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N(설포메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-[N((S)-2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[2-(S)-2-(카르복시)-4-(R)-4-(히드록시)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[2-(S)-2-(카르복시)아제티딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시, N-{(R)- α -[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시, N-((R)- α -{N-(S)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸}카르바모일}-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시 또는 N-((R)- α -{N-[(R)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸}카르바모일}-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시이다.
- <250> 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 실시예 5, 6, 7, 9, 11, 14, 15, 26, 27, 28, 30 또는 33 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 중 어느 하나이다.
- <251> 본 발명의 다른 양태에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 실시예 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염,

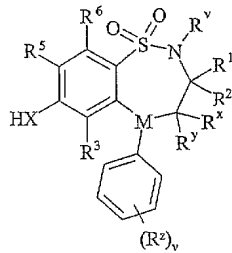
용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 중 어느 하나이다.

<252> 본 발명의 바람직한 양태는 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것들이다.

<253> 본 발명의 다른 양태는 하기 공정 1) 내지 7)(여기서, 가변적인 기는 달리 설명하지 않는 한, 화학식(I)에 정의된 바와 같다)를 포함하는, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 제조 방법을 제공한다:

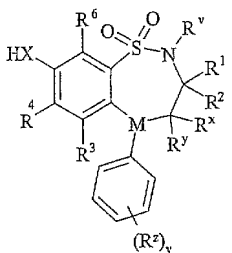
<254> 공정 1): X가 -O-, -NR^a 또는 -S-인 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 하기 화학식(III)의 화합물과 반응시키는 공정:

화학식 IIa



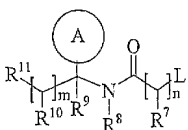
<255>

화학식 IIb



<256>

화학식 III

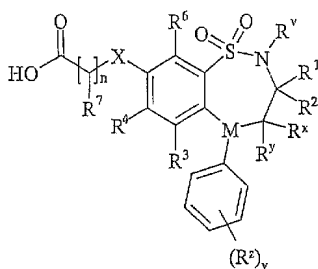


<257>

<258> (상기 식 중, L은 치환 가능한 기이다);

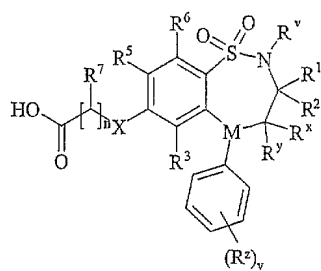
<259> 공정 2): 하기 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 산 또는 이의 활성화 유도체를 하기 화학식(V)의 아민과 반응시키는 공정:

화학식 IVa



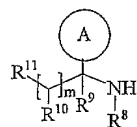
<260>

화학식 IVb



<261>

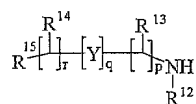
화학식 V



<262>

<263> 공정 3): R¹¹이 화학식(IVb)의 기인 화학식(I)의 화합물의 경우; R¹¹이 카르복시인 화학식(I)의 화합물을 하기 화학식(VI)의 아민과 반응시키는 공정:

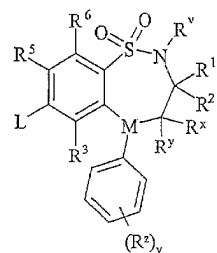
화학식 VI



<264>

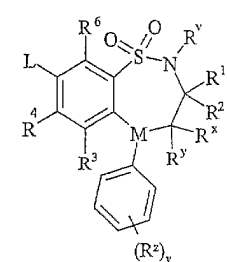
<265> 공정 4): R⁴ 및 R⁵ 중 하나가 독립적으로 탄소 상에서 1 이상의 R¹⁷로 임의 치환된 C₁₋₆알킬티오로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (VIIa) 또는 (VIIb)의 화합물을 하기 화학식(VIII)의 티올과 반응시키는 공정:

화학식 VIIa



<266>

화학식 VIIb



<267>

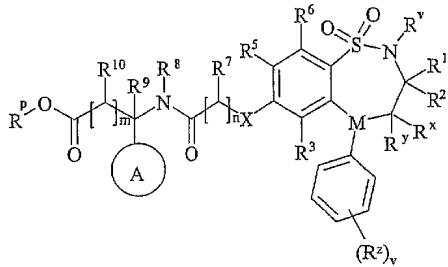
화학식 VIII

<268> R^m-H

<269> (상기 식 중, L은 치환 가능한 기이고, R^m은 탄소 상에서 1 이상의 R¹⁶으로 임의 치환된 C₁₋₆알킬티오이다);

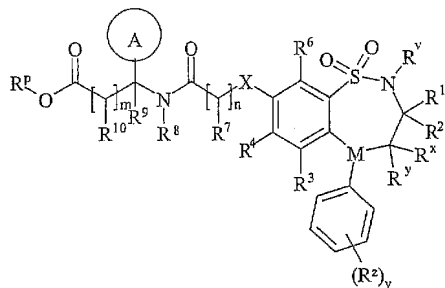
<270> 공정 5) R¹¹이 카르복시인 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (IXa) 또는 (IXb)의 화합물을 탈보호시키는 공정:

화학식 IXa



<271>

화학식 IXb

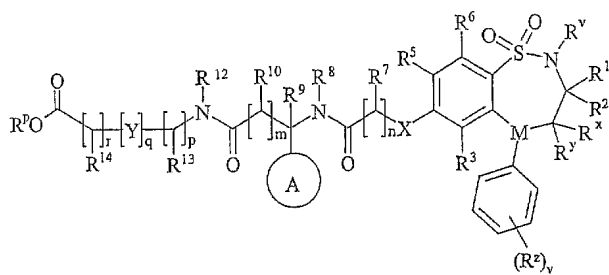


<272>

<273> (상기 식 중, R^p는 이것이 부착되는 -OC(O)- 기와 함께 에스테르를 형성한다);

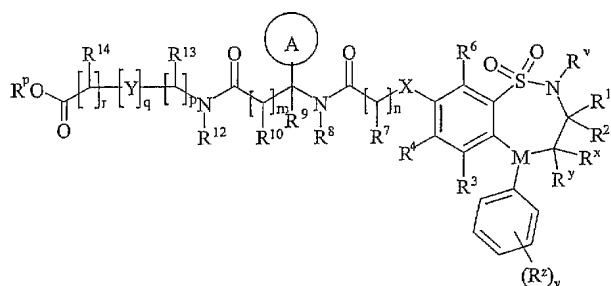
<274> 공정 6): R¹¹이 화학식(IIb)의 기이고, R¹⁵가 카르복시인 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (Xa) 또는 (Xb)의 화합물을 탈보호시키는 공정:

화학식 Xa



<275>

화학식 Xb

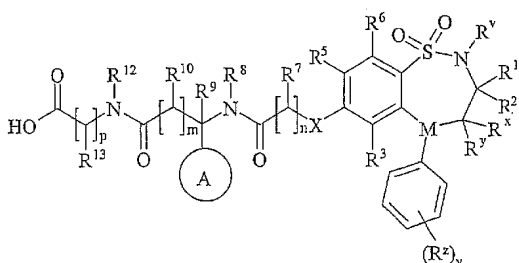


<276>

<277> (상기 식 중, R^p는 이것이 부착되는 -OC(O)-와 함께 에스테르를 형성한다);

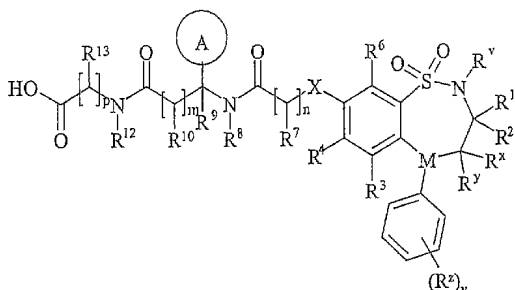
<278> 공정 7): R^{11} 이 화학식(1B)의 기 및 $N(R^n)C(O)$ -인 화학식(I)의 화합물의 경우; 하기 화학식 (XIa) 또는 (XIb)의 산 또는 이의 활성화 유도체를 하기 화학식(XII)의 아민과 반응시키는 공정:

화학식 XIa



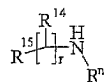
<279>

화학식 XIb



<280>

화학식 XII



<281>

<282> 그 후, 필요에 따라

〈283〉 i) 화학식(I)의 화합물을 화학식(I)의 다른 화합물로 전환시키는 공정;

<284> ii) 임의의 보호기를 제거하는 공정;

<285> iii) 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 형성하는 공정.

<286> L은 치환 가능한 기이며, L에 대한 적당한 값은, 예를 들면 할로게노 또는 설폰일옥시기, 예컨대 클로로, 브로모, 메탄설폰일옥시 또는 톨루엔-4-설폰일옥시 기이다.

<287> R^p는 이것이 부착된 -OC(O)- 기와 함께 에스테르를 형성한다. R^p는 메틸 또는 에틸인 것이 바람직하다. R^p는 메

틸인 것이 보다 바람직하다. 본 발명의 다른 양태에서, R^p 는 C_{1-6} 알킬 또는 페닐 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 C_{1-4} 알킬 또는 벤질, 보다 바람직하게는 t-부틸, 메틸, 에틸 또는 벤질이다.

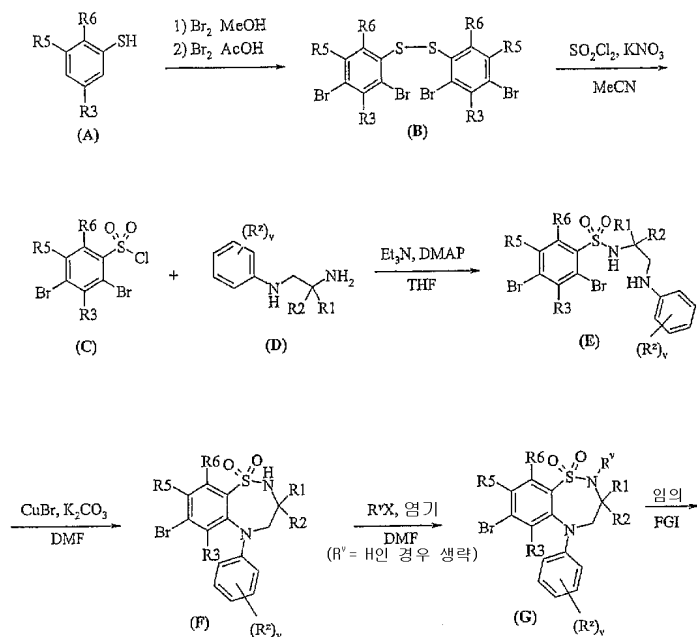
<288>

상기 반응에 대한 특정 반응 조건은 다음과 같다:

<289>

본 발명의 이환 고리 시스템은 반응식 Ia 또는 Ib에 따라 조제될 수 있다. 당업자라면, 하기 반응식 중 R^4 또는 R^5 의 값을 적당한 기로 대체하여 상기 표시된 중간체 중 임의의 것을 제조할 수 있을 것이다. 예를 들면, 화학식 (IIa)의 화합물을 합성하기 위하여, R^4 는 하기 반응식에서 HX일 것이다.

반응식 1a



<290>

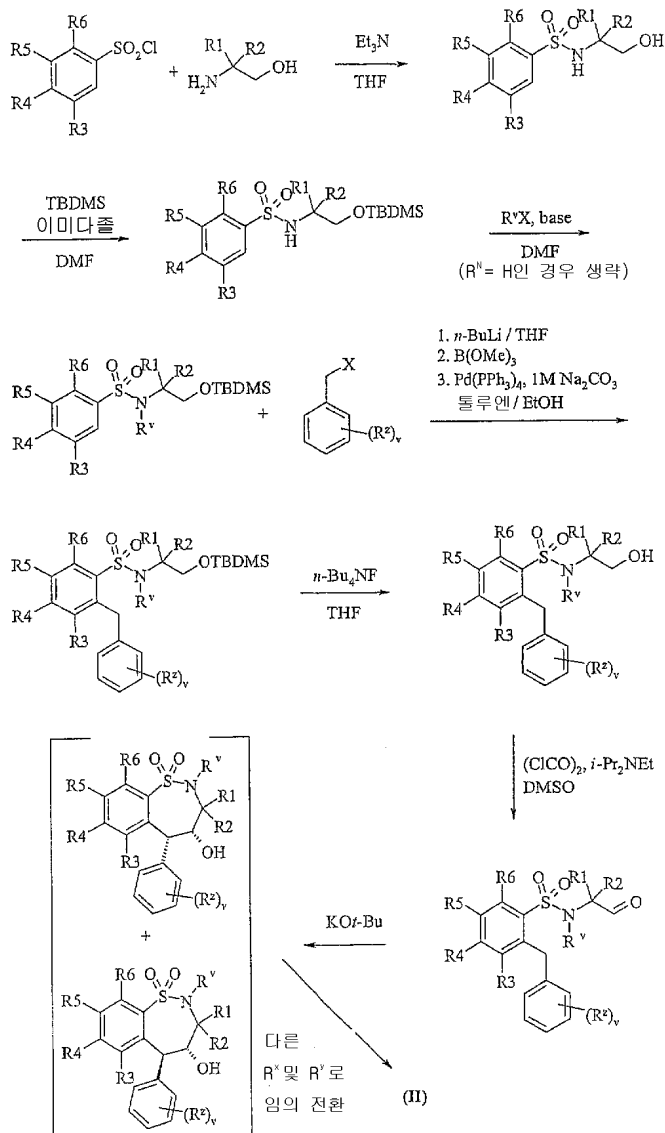
여기서, FGI는 당업자에게 공지된 절차를 사용한 R^4 의 다른 값으로의 Br의 작용적 상호전환이다.

<291>

<292>

화학식 (A) 및 (D)의 화합물은 시중 구입 가능하거나, 또는 이들은 문헌에 공지되어 있거나, 또는 이들은 당업계에 공지된 표준 절차에 의해 제조될 수 있다.

반응식 1b



<293>

<294>

공정 1): 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 화합물은 염기, 예를 들면 탄산나트륨과 같은 무기 염기, 또는 후니그 염기와 같은 유기 염기의 존재 하에, 적당한 용매, 예컨대 아세트니트릴, 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란의 존재 하에 0°C 내지 환류 온도 범위, 바람직하게는 환류 온도 또는 그 근방에서 화학식(III)의 화합물과 반응시킬 수 있다.

<295>

화학식(III)의 화합물은 시중 구입 가능하거나, 이들은 문헌에 공지되어 있거나, 또는 이들은 당업계에 공지된 표준 절차에 의해 제조된다.

<296>

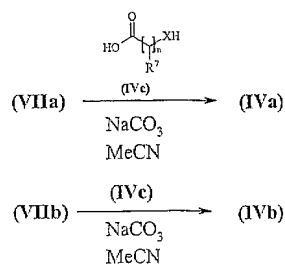
공정 2), 공정 3) 및 공정 7): 산과 아민은 적당한 커플링 시약의 존재 하에 함께 커플링될 수 있다. 당업계에 공지된 표준 펩티드 커플링 시약은 적당한 커플링 시약, 예컨대 카르보닐디이미다졸 및 디시클로헥실-카르보디이미드로서, 임의로 디메틸아미노피리딘 또는 4-피롤리디노피리딘과 같은 촉매의 존재 하에, 염기, 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘 또는 2,6-디-알킬피리딘, 예컨대 2,6-루티딘 또는 2,6-디-tert-부틸피리딘의 존재 하에 사용할 수 있다. 적당한 용매로는 디메틸아세트아미드, 디클로로메탄, 벤젠, 테트라히드로푸란 및 디메틸포름아미드가 있다. 커플링 반응은 -40 내지 40°C 범위의 온도에서 수행하는 것이 용이할 수 있다.

<297>

적당한 활성화 산 유도체로는 산 할로젠화물, 예컨대 산 염화물, 및 활성화 에스테르, 예컨대 펜타플루오로페닐 에스테르가 있다. 이러한 유형의 화합물과 아민의 반응은 당업계에 널리 알려져 있으며, 예를 들면 이들은 염기, 예컨대 전술한 것들의 존재 하에 적당한 용매, 예컨대 전술한 것들 중에서 반응시킬 수 있다. 반응은 -40 내지 40°C 범위의 온도에서 수행하는 것이 용이할 수 있다.

<298> X가 -O-, -NR^a, -S-인 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물은 하기 반응식 2에 따라 제조할 수 있다:

반응식 2



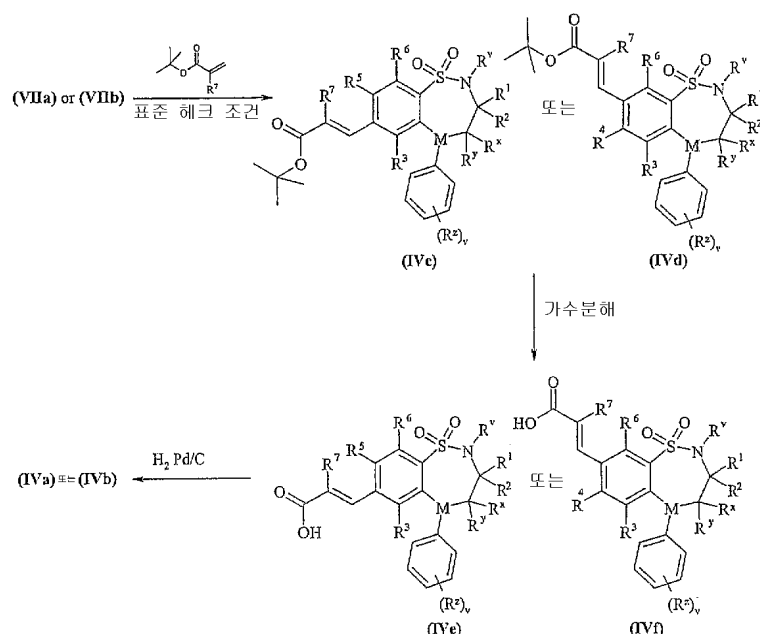
<299>

<300> 여기서, 화학식 (VIIa) 및 (VIIb) 중의 L은 치환 가능한 기, 예컨대 브로모, 클로로, 플루오로, 메실 또는 토실 이고, X는 -O-, -S-, NR^a(임의로, -SO- 및 -SO₂-에 대해서는 공정 1의 산화 단계를 수행함)이다.

<301> X가 -SO- 또는 -SO₂-인 화학식 (IVa) 및 (IVb)의 화합물은 X가 -S-인 반응식 2로부터 화학식 (IVa) 및 (IVb)의 생성된 화합물을 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

<302> X가 -CH₂-이고, n이 1인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물은 하기 반응식 3에 따라 제조할 수 있다.

반응식 3



<303>

<304> 당업자라면, 상기 반응식은 n이 2 또는 3인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물을 제조하도록 조작할 수 있음을 이해할 것이다.

<305> 화학식 (XIa) 및 (XIb)의 화합물은 본 명세서에 기재된 공정의 숙련자에게 공지된 조작에 의해 제조할 수 있다.

<306> 화학식 (IVc), (V), (VI), (XII) 및 (VII)의 화합물은 시중 구입 가능한 화합물이거나, 또는 이들은 문헌에 공지되어 있거나, 또는 이들은 당업계에 공지된 표준 공정에 의해 제조된다.

<307> 공정 4): 화학식 (VIIa) 및 (VIIb)의 화합물은 염기, 예를 들면 탄산나트륨과 같은 무기 염기 또는 후니그 염기와 같은 유기 염기의 존재 하에, 적당한 용매, 예컨대 DMF 또는 THF의 존재 하에 0°C 내지 환류 온도 범위의 온도에서 화학식(VIII)의 티올과 반응시킬 수 있다.

<308> 화학식 (VIIa) 및 (VIIb)의 화합물은 화학식(I), 그러나 R⁴ 및 R⁵ 중 하나가 L인 화합물의 제조에 대하여 상기 절차 중 임의의 것에 의해 제조할 수 있다.

- <309> 화학식(VIII)의 화합물은 시중 구입 가능한 화합물이거나, 또는 이들은 문헌에 공지되어 있거나, 또는 이들은 당업계에 공지된 표준 절차에 의해 제조된다.
- <310> 공정 5) 및 공정 6): 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 및 (Xb)의 에스테르는 후술되는 것들과 같은 표준 조건 하에 탈보호되며, 예를 들면 이들은 메탄올 중의 수산화나트륨으로 실온에서 탈보호될 수 있다.
- <311> 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 및 (Xb)의 에스테르는 화학식(I), 그러나 R¹¹ 또는 R¹⁵가 C1-4알콕시카르보닐인 화합물의 제조에 대하여 상기 절차 중 임의의 것에 의해 제조할 수 있다.
- <312> 본 발명의 화합물 중의 특정한 각종 고리 치환기를 전술한 공정 이전 또는 직후에 표준 방향족 치환 반응에 의하여 도입하거나 종래의 작용기 변성에 의하여 생성할 수 있고, 이와 같은 것들은 본 발명 방법의 특징에 포함될 수 있다는 것을 인식하게 될 것이다. 이들 반응 및 변형에는 예를 들면 방향족 치환 반응의 수단, 치환기의 환원, 치환기의 알킬화 및 치환기의 산화에 의한 치환기의 도입이 있다. 이들 공정을 위한 시약 및 반응 조건은 화학 기술 분야에 공지되어 있다. 방향족 치환 반응의 구체적인 예로는 진한 질산을 사용하는 니트로기의 도입, 예를 들면 프리델 크라프츠 조건 하에서 아실 할로겐화물과 루이스 산(예를 들면, 삼염화알루미늄)을 사용한 아실기의 도입, 및 할로게노기의 도입이 있다. 변성의 구체적인 예로는, 예를 들면 니켈 촉매에 의한 촉매적 수소 첨가 또는 가열한 염산의 존재 하에 철의 처리에 의한 아미노기에 대한 니트로기의 환원, 및 알킬설폰이나 알킬설폰에 대한 알킬티오의 산화가 있다.
- <313> 또한, 본 명세서에서 언급한 반응 중 일부에서 화합물 중에 임의의 민감한 기를 보호하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다는 것을 인식하게 될 것이다. 보호가 필요하거나 바람직한 예 및 보호를 위한 적절한 방법은 당업자에게 알려져 있다. 보호기가 사용되는 특징에는 특정 중간체의 합성 중에 벤조티아디아제핀 고리의 2번 위치의 질소를 보호하는 것이다.
- <314> 통상의 보호기는 표준 실시에 따라 사용될 수 있다(예를 들면, T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991 참조). 따라서, 반응물이 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 본 명세서에서 언급한 반응의 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.
- <315> 아미노기 또는 알킬아미노기에 대한 적절한 보호기의 예로는 아실기, 예컨대 아세틸과 같은 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐기, 아릴메톡시카르보닐기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일기, 예컨대 벤조일이 있다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 반드시 보호기의 선택에 의하여 달라진다. 따라서, 예를 들면 알카노일 또는 알콕시카르보닐기와 같은 아실기나 아로일기는, 예를 들면 수산화리튬이나 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물과 같은 적절한 염기에 의한 가수 분해에 의하여 제거될 수 있다. 대안으로, t-부톡시카르보닐기와 같은 아실기는, 예를 들면 염산, 황산 또는 인산이나 트리플루오로아세트산과 같은 적절한 산으로 처리함으로써 제거될 수 있으며, 벤질옥시카르보닐기와 같은 아릴메톡시카르보닐기는, 예를 들면 탄소상 팔라듐과 같은 촉매의 존재 하의 수소 첨가 또는 브롬 트리스(트리플루오로아세트이트)와 같은 루이스 산의 처리에 의하여 제거될 수 있다. 제1 아미노기에 대한 적절한 방법의 보호기는, 예를 들면 디메틸아미노프로필아민과 같은 알킬아민 또는 히드라진의 처리에 의하여 제거될 수 있는 프탈로일기이다.
- <316> 히드록시기에 대한 적절한 보호기의 예로는 아실기, 예컨대 아세틸과 같은 알카노일기, 아로일기, 예컨대 벤조일 또는 아릴메틸기, 예컨대 벤질이 있다. 상기 보호기에 대한 탈보호 조건은 반드시 보호기의 선택에 의하여 달라지게 된다. 따라서, 예를 들면 아로일기 또는 알카노일기와 같은 아실기는, 예를 들면 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬이나 수산화나트륨과 같은 적절한 염기에 의한 가수 분해에 의하여 제거될 수 있다. 대안으로, 벤질기와 같은 아릴메틸기는, 예를 들면 탄소상 팔라듐과 같은 촉매의 존재 하의 수소 첨가에 의하여 제거될 수 있다.
- <317> 카르복시기에 대한 적절한 보호기의 예로는, 에스테르화기, 예를 들면 수산화나트륨과 같은 염기에 의한 가수 분해에 의하여 제거될 수 있는, 예컨대 메틸기 또는 에틸기, 또는 유기산, 예를 들면 트리플루오로아세트산과 같은 산의 처리에 의하여 제거될 수 있는 t-부틸기, 또는 예를 들면 탄소상 팔라듐과 같은 촉매의 존재 하의 수소 첨가에 의하여 제거될 수 있는 벤질기가 있다.
- <318> 보호기는 화학 기술 분야에 잘 알려져 있는 종래의 기법을 사용하여 합성시 임의의 편리한 공정에 제거될 수 있다.
- <319> 전술한 바와 같이, 본 발명에서 정의된 화합물은 IBAT 억제 활성이 있다. 이들 특성은, 예를 들면 IBAT-감염 세

포에서 담즙산 섭취의 효과를 연구하기 위한 시험관내 테스트 분석을 사용하거나(Smith L., Price-Jones M.J., Hughes K. T. and Jones N. R. A.; J. Biomolecular Screening, 3, 227-230), 또는 생체내에서 마우스/랫트에서 방사선 표지된 담즙 흡수의 효과를 연구함으로써 평가될 수 있다(Lewis M. C., Brieady L. E. and Root C., J., J Lip Res 1995, 36, 1098-1105).

- <320> 본 발명의 다른 양태에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- <321> 본 발명의 조성물은 예컨대, 정제 또는 캡슐로서 경구 투여용, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀션으로서 비경구 투여용(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 흡입), 연고 또는 크림으로서 국소 투여용 또는 좌제로서 장내 투여용에 적절한 제형일 수 있다.
- <322> 일반적으로, 본 발명의 조성물은 통상의 부형제를 사용하여 통상의 절차에 의해 얻을 수 있다.
- <323> 일반적으로, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그는 온혈 동물에게 이 동물의 신체 면적 m^2 당 5 내지 5000 mg 범위, 즉 약 0.02 내지 100 mg/kg의 단위 투여량으로 투여되며, 이것은 통상의 치료학적 유효 투여량을 제공한다. 보통, 정제나 캡슐과 같은 단위 제형은, 예를 들면 활성 성분 1 내지 250 mg을 함유한다. 1일 투여량은 1 내지 50 mg/kg, 특히 0.1 내지 10 mg/kg 범위를 사용하는 것이 바람직하다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 0.02 내지 20 mg/kg 범위를 사용한다. 그러나, 1일 투여량은 반드시 치료하고자 하는 숙주, 특정 투여 경로 및 치료하고자 하는 병의 중증도에 따라 달라질 것이다. 따라서, 최적의 투여량은 임의의 특정 환자를 치료하는 진료 의사에 의하여 결정될 수 있다.
- <324> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 예방 또는 치료적학적 처치 방법에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.
- <325> 본 발명자는 본 발명에서 정의된 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 효과적인 IBAT 억제제이고, 따라서 고지혈증 상태와 관련된 질환 상태의 치료에 가치가 있다는 것을 발견하였다.
- <326> 따라서, 본 발명의 이러한 양태에 따르면, 의약으로서 사용을 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.
- <327> 본 발명의 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물에서 IBAT 억제 효과를 생성하는 데 사용되는 의약 제조에서의, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- <328> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 고지혈증 상태의 치료용 의약 제조에서의, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- <329> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고베타지단백질혈증(고 LDL), 고전베타지단백질혈증(고 VLDL), 고유미지립혈증, 저지단백질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지단백질혈증 및 저알파지단백질혈증(저 HDL)과 같은 이상 지혈 상태 및 질환의 치료용 의약의 제조에서의, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 동맥 경화증, 아테롬성 경화증, 부정맥, 고 혈전 상태, 혈관 기능 부전, 내피 기능 부전, 심부전, 관상 심장 질환, 심혈관 질환, 심근 경색, 협심증, 말초 혈관 장애, 심혈관 조직, 예컨대 심장, 판, 혈관, 동맥 및 정맥의 염증, 동맥류, 협착증, 재발협착증, 혈반, 혈관 지방 선조, 백혈구, 단구 및/또는 대식세포 침윤, 혈관 내막 후막화, 내측 박막화, 감염 및 외상 및 혈전증, 졸중 및 일과성 허혈 발작과 같은 상이한 임상 상태의 치료용 의약의 제조에서의, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 아테롬성 경화증, 관상 심장 질환, 심근 경색, 협심증, 말초 혈관 장애, 졸중 및 일과성 허혈 발작의 치료용 의약의 제조에서의, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

- <330> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 상기 동물에게서 IBAT 억제 효과를 생성하는 방법이 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 상기 동물의 고지혈증 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 상기 동물의 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고비타지단백질혈증(고 LDL), 고전베타지단백질혈증(고 VLDL), 고유미지립혈증, 저지단백질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지단백질혈증 및 저알파지단백질혈증(저 HDL)과 같은 이상 지혈 상태 및 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 상기 동물의 동맥 경화증, 아테롬성 경화증, 부정맥, 고 혈전 상태, 혈관 기능 부전, 내피 기능 부전, 심부전, 관상 심장 질환, 심혈관 질환, 심근 경색, 협심증, 말초 혈관 장애, 심혈관 조직, 예컨대 심장, 판, 혈관, 동맥 및 정맥의 염증, 동맥류, 협착증, 재발협착증, 혈반, 혈관 지방 선조, 백혈구, 단구 및/또는 대식세포 침윤, 혈관 내막 후박화, 내측 박박화, 갑염 및 외상 및 혈전증, 졸중 및 일과성 허혈 발작과 같은 상이한 임상 상태의 치료 방법이 제공된다.
- <331> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 상기 동물의 아테롬성 경화증, 관상 심장 질환, 심근 경색, 협심증, 말초 혈관 장애, 졸중 및 일과성 허혈 발작의 치료 방법이 제공된다.
- <332> IBAT 억제제는 잠재적으로 담석의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다는 증거가 있다. 본 발명의 이 양태의 다른 특징에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 상기 동물의 담석의 치료 및/또는 예방 방법이 제공된다.
- <333> 치료학적 또는 예방학적 처치에 요구되는 투여 크기는 반드시 치료되는 숙주, 투여 경로 및 치료하고자 하는 병의 중증도에 따라 달라진다. 단위 투여량 범위는, 예를 들면 0.1 내지 50 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/kg이 고려된다.
- <334> 상기 정의된 IBAT 억제 활성은 단일 치료로서 적용되거나, 본 발명의 화합물 이외에 1 이상의 다른 물질 및/또는 처치가 포함될 수 있다. 이러한 공동 처치는 처치되는 개별 성분의 동시, 연속 또는 별도 투여 방식으로 달성될 수 있다. 본 발명의 이 양태에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 상기 정의된 바와 같은 추가의 IBAT 억제 물질 및 고지혈증의 병용 치료를 위한 추가의 저지혈증제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- <335> 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그는 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와 함께 투여될 수 있다. 적절한 HMG Co-A 환원효소 억제제, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그는 당분야에 잘 알려져 있는 스타틴이다. 특정 스타틴은 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 베르바스타틴, 달바스타틴메바스타틴, 메디바스타틴 및 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그이다. 특정 스타틴은 아토르바스타틴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그이다. 보다 특정한 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘염이다. 더욱 더 특정한 스타틴은 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그이다. 특정 스타틴은 로수바스타틴인 것이 바람직하다.
- <336> 본 발명의 추가 양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그는 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및/또는 담즙산 결합제와 함께 투여되면 회장 담즙산 운반 시스템의 억제에 의하여 야기되는 결장 중에 과량의 담즙산이 생길 위험을 피할 수 있다. 내장 내용물 중의 과량의 담즙산은 설사를

일으킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 치료 중의 환자의 설사와 같은 가능한 부작용의 치료도 역시 제공한다.

- <337> HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그는 이의 작용에 의하여 담즙산 합성에 이용될 수 있는 내생 콜레스테롤을 감소시키고, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와 조합시 지질 감소에 대한 추가의 효과가 있다.
- <338> 이러한 병용 요법을 위한 적당한 담즙산 결합제는 콜레스티르아민과 콜리스니폴과 같은 수지이다. 한 가지 이점은 담즙산 결합제의 투여량이 담즙산 결합제만을 포함하는 단일 요법에서 고콜레스테롤혈증 치료를 위한 치료학적 투여량보다 더 낮게 유지될 수 있다는 것이다. 또한, 낮은 투여량의 담즙산 결합제에 의하여 상기 치료학적 투여량에 대한 환자의 불량한 내성에 의하여 야기되는 임의의 가능한 부작용도 피할 수 있다.
- <339> 그러므로, 본 발명의 추가 양태에서, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량과 동시, 순차 또는 별도로 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 상기 동물의 IBAT 억제 효과를 생성하는 방법이 제공된다.
- <340> 그러므로, 본 발명의 추가 양태에서, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 담즙산 결합제와 동시, 순차 또는 별도로 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 동물의 IBAT 억제 효과를 생성하는 방법이 제공된다.
- <341> 그러므로, 본 발명의 추가 양태에서, 사람과 같은 온혈 동물에게 담즙산 결합제와 동시, 순차 또는 별도로 투여로, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량과 동시, 순차 또는 별도로 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 동물의 IBAT 억제 효과를 생성하는 방법이 제공된다.
- <342> 그러므로, 본 발명의 추가 양태에서, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량과 동시, 순차 또는 별도로 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 동물의 고지혈증을 치료하는 방법이 제공된다.
- <343> 그러므로, 본 발명의 추가 양태에서, 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 담즙산 결합제의 유효량과 동시, 순차 또는 별도로 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 동물의 고지혈증을 치료하는 방법이 제공된다.
- <344> 그러므로, 본 발명의 추가 양태에서, 사람과 같은 온혈 동물에게 담즙산 결합제와 동시, 순차 또는 별도로 투여로, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량과 동시, 순차 또는 별도로 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 동물의 고지혈증을 치료하는 방법이 제공된다.
- <345> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 함유하는 약학 조성물이 제공된다.
- <346> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제를 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 함유하는 약학 조성물이 제공된다.
- <347> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제를 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 함유하는 약학 조성물이 제공된다.

- <348> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 키트가 제공된다.
- <349> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제를 포함하는 키트가 제공된다.
- <350> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제를 포함하는 키트가 제공된다.
- <351> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 a) 내지 c)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <352> a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그;
- <353> b) 제2 단위 제형의 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그; 및
- <354> c) 상기 제1 및 제2 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <355> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 a) 내지 c)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <356> a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그;
- <357> b) 제2 단위 제형의 담즙산 결합제; 및
- <358> c) 상기 제1 및 제2 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <359> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 a) 내지 d)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <360> a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그;
- <361> b) 제2 단위 제형의 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그;
- <362> c) 제3 단위 제형의 담즙산 결합제; 및
- <363> d) 상기 제1, 제2 및 제3 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <364> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 a) 내지 c)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <365> a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체;
- <366> b) 제2 단위 제형의 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그; 및
- <367> c) 상기 제1 및 제2 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <368> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 a) 내지 c)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <369> a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체;
- <370> b) 제2 단위 제형의 담즙산 결합제; 및
- <371> c) 상기 제1 및 제2 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <372> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 a) 내지 d)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <373> a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체;

- <374> b) 제2 단위 제형 중의 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그;
- <375> c) 제3 단위 제형의 담즙산 결합제; 및
- <376> d) 상기 제1, 제2 및 제3 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <377> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 IBAT 억제 효과생성용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- <378> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 IBAT 억제 효과생성용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제의 용도가 제공된다.
- <379> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 IBAT 억제 효과생성용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제의 용도가 제공된다.
- <380> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 고지혈증 치료용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- <381> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 고지혈증 상태의 치료용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제의 용도가 제공된다.
- <382> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 고지혈증 치료용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와, 담즙산 결합제의 용도가 제공된다.
- <383> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료학적 처치를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 동시, 순차 또는 별도 투여하는 단계를 포함하는 병용요법이 제공된다.
- <384> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료학적 처치를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 담즙산 결합제의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 동시, 순차 또는 별도 투여하는 단계를 포함하는 병용요법이 제공된다.
- <385> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료학적 처치를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 부형제와 동시, 순차 또는 별도 투여하고, 담즙산 결합제의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 동시, 순차 또는 별도 투여하는 단계를 포함하는 병용요법이 제공된다.
- <386> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료학적 처치를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량 및, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를, 하기 제제들:
- <387> - CETP(콜레스테릴 에스테르 전이 단백질) 억제제, 예를 들면 본 명세서에 참고 인용되어 있는 WO 00/38725호

(제7면, 제22행 내지 제10면 제17행)에 참조되고 기재되어 있는 것들;

- <388> - 콜레스테롤 흡수 길항 물질, 예를 들면 아제티딘온, 예컨대 SCH 58235 및 본 명세서에 참고 인용되어 있는 미국 특허 제5,767,115호에 기재된 것들;
- <389> - MTP(마이크로솜 전이 단백질) 억제제, 예를 들면 본 명세서에 참고 인용되어 있는 문헌(Science, 282, 751-54, 1998)에 기재된 것들;
- <390> - 피브린산 유도제, 예를 들면 클로피브레이트, 겐피프로질, 페노피브레이트, 시프로피브레이트 및 벤자피브레이트;
- <391> - 니코틴산 유도제, 예를 들면 니코틴산(니아신), 아시피복스 및 니세리트롤;
- <392> - 피토스테롤 화합물, 예를 들면 스타놀;
- <393> - 프로부콜;
- <394> - 항비만 화합물, 예를 들면 올리스타트(EP 129,748호) 및 시부트라민(GB 2,184,122호 및 미국 특허 제4,929,629호);
- <395> - 항고혈압 화합물, 예를 들면 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항물질, 아드레날린 차단제, 알파 아드레날린 차단제, 베타 아드레날린 차단제, 혼합 알파/베타 아드레날린 차단제, 아드레날린 자극 물질, 칼슘 채널 차단제, 이노제 또는 혈관확장제;
- <396> - 인슐린;
- <397> - 글리벤클라미드, 톨부타미드를 비롯한 설폰닐우레아;
- <398> - 메트포민; 및/또는
- <399> - 아카르보스
- <400> 중에서 선택되는 1 이상 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 그러한 염의 용매화물 또는 프로드러그를 동시, 순차 또는 별도 투여하는 단계를 포함하는 병용요법이 제공된다.
- <401> 화학식(I)의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는, 활성 대사산물을 비롯한, 특정한 ACE 억제제, 또는 이들것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그로는 알라세프릴, 알라트오프릴, 알티오프릴 칼슘, 안코베인, 베나제프릴, 베나제프릴 염산염, 베나제프릴라트, 벤조일캅토프릴, 캅토프릴, 캅토프릴-시스테인, 캅토프릴-글루타티온, 세라나프릴, 세라노프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 실라자프릴라트, 텔라프릴, 텔라프릴-디산, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 에나프릴, 에피캅토프릴, 포록시미틴, 포스페노프릴, 포세노프릴, 포세노프릴 나트륨, 포시노프릴, 포시노프릴 나트륨, 포시노프릴라트, 포시노프릴산, 글리코프릴, 헤모르핀-4, 이드라프릴, 이미다프릴, 인돌라프릴, 인돌라프릴라트, 리벤자프릴, 리시노프릴, 리시우민 A, 리시우민 B, 믹산프릴, 모엑시프릴, 모엑시프릴라트, 모벤티프릴, 무라세인 A, 무라세인 B, 무라세인 C, 펜토프릴, 페린도프릴, 페린도프릴라트, 피발로프릴, 피보프릴, 퀴나프릴, 퀴나프릴 염산염, 퀴나프릴라트, 라미프릴, 라미프릴라트, 스피라프릴, 스피라프릴 염산염, 스피라프릴라트, 스피로프릴, 스피로프릴 염산염, 테모카프릴, 테모카프릴 염산염, 테프로티드, 트란돌라프릴, 트란돌라프릴라트, 우티바프릴, 자비시프릴, 자비시프릴라트, 조페노프릴 및 조페노프릴라트가 있지만, 이들에 국한되는 것은 아니다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 ACE 억제제는 라미프릴, 라미프릴라트, 리시노프릴, 에날라프릴 및 에날라프릴라트이다. 본 발명에 사용하기에 보다 바람직한 ACE 억제제는 라미프릴 및 라미프릴라트이다.
- <402> 화학식(I)의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 바람직한 안지오텐신 II 길항물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그로는 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 로사르탄, 발사르탄, 이베사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄 및 에프로사르탄이 있지만, 이들로 국한되는 것은 아니다. 본 발명에 사용하기에 특히 바람직한 안지오텐신 II 길항물질 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 칸데사르탄 및 칸데사르탄 실렉세틸이다.
- <403> 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그는 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와 함께 투여할 수 있다. 적당한 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그는 당업계에 잘 알려

져 있다. 이들은 WO 01/12187호, WO 01/12612호, WO 99/62870호, WO 99/62872호, WO 99/62871호, WO 01/40170호, 문헌(J. Med. Chem., 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10(5), 623-634(특히, 제 634면에 열거된 특허 출원에 기재되어 있는 화합물) 및 문헌(J. Med. Chem., 2004, 43, 527)에 기재되어 있는 화합물을 포함하며, 이들 문헌은 모두 본 명세서에 참고 인용된다. 특히, PPAR 알파/감마 작동물질은 WY-14643, 클로피브레이트, 페노피브레이트, 벤자피브레이트, GW 9578, 트로글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 에글리타존, 프로글리타존, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 및 GW 2433을 의미한다. 특히, PARR 알파 및/또는 감마 작동물질은 (S)-2-에톡시-3-[4-(2-{4-메탄설폰닐옥시페닐}에톡시)페닐]프로피온산 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 다른 적당한 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질은 NN622/라글리타자르 및 BMS 298585이다.

- <404> 그러므로, 본 발명의 다른 양태에서, 치료를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량과 함께 동시, 순차 또는 별도 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물에게 IBAT 억제 효과를 생성하는 방법이 제공된다.
- <405> 그러므로, 본 발명의 또 다른 양태에서, 치료를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량과 함께 동시, 순차 또는 별도 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물의 고지혈증 상태의 치료 방법이 제공된다.
- <406> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- <407> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 키트가 제공된다.
- <408> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 (a) 내지 (c)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <409> (a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그;
- <410> (b) 제2 단위 제형의 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그; 및
- <411> (c) 상기 제1 단위 제형 및 제2 단위 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <412> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 (a) 내지 (c)를 포함하는 키트가 제공된다:
- <413> (a) 제1 단위 제형의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그, 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체;
- <414> (b) 제2 단위 제형의 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그; 및
- <415> (c) 상기 제1 단위 제형 및 제2 단위 제형을 함유하기 위한 용기 수단.
- <416> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 IBAT 억제제 효과의 생성용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- <417> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 고지혈증 상태의 치료용 의약의 제조에서의 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그 및 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.

- <418> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료학적 처치를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을, 임의로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 및 PPAR 알파 및/또는 감마 작동물질, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그와 동시, 순차 또는 별도 투여하는 단계를 포함하는 병용요법이 제공된다.
- <419> 치료학적 의약에서의 용도 이외에도, 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 그러한 염의 용매화물 또는 프로드러그는 또한 신규한 치료제의 연구의 일부로서 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스와 같은 실험실 동물에서 IBAT의 억제제의 효과를 평가하기 위한 시험관내 및 생체내 테스트 시스템의 개발 및 표준화에서의 약리학적 도구로서도 유용하다.
- <420> 본 명세서에 기재된 많은 중간체들은 신규하므로, 본 발명의 추가 양태로서 제공된다. 예를 들면, 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 및 (Xb)의 화합물은 전술한 시험관내 테스트 분석에서 테스트될 때 IBAT 억제 활성을 나타내므로, 본 발명의 다른 양태로서 청구된다.
- <421> 따라서, 본 발명의 또 다른 양태에서, 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.
- <422> 그러므로, 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그를 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- <423> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 예방학적 또는 치료학적 처치 방법에 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.
- <424> 그러므로, 본 발명의 이 양태에 따르면, 의약으로서 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다.
- <425> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 IBAT 억제 효과 생성용 의약의 제조에서의, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- <426> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 사람과 같은 온혈 동물의 고지혈증 상태의 치료용 의약의 제조에서의, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- <427> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물에게 IBAT 억제 효과를 생성하는 방법이 제공된다.
- <428> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 치료를 요하는 사람과 같은 온혈 동물에게 화학식 (IXa), (IXb), (Xa) 또는 (Xb)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 상기 염의 용매화물 또는 프로드러그의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 동물의 고지혈증 상태의 치료 방법이 제공된다.
- <429> 또한, 상기 다른 약학 조성물, 공정, 방법, 용도 및 약제 제조 양태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 대안적이고 바람직한 구체예가 적용된다,

실시예

- <430> 이제, 본 발명을 하기 비한정하는 실시예로 설명하고자 하며, 당업자인 화학자에게 공지된 표준 기법 및 이들 실시예에서 설명된 것과 유사한 기법은 경우에 따라 적절하게 이용할 수 있으며, 달리 설명하지 않는 한, 다음과 같다:
- <431> (i) 증발은 진공 하에 회전 증발에 의해 수행하고, 후처리 절차는 여과에 의해 건조제와 같은 잔류 고형물을 제거한 후 수행하였다;
- <432> (ii) 모든 반응은 달리 설명하지 않는 한, 불활성 분위기 하에 상온에서, 통상적으로 18 내지 25℃의 범위에서,

무수 조건 하에서 HPLC 등급의 용매를 사용하여 수행하였다;

- <433> (iii) 칼럼 크로마토그래피(플래쉬 절차에 의함)는 실리카 겔 40 내지 63 μm (머크) 상에서 수행하였다;
- <434> (iv) 수율은 단지 예시하기 위해 주어진 것일 뿐, 반드시 얻을 수 있는 최대치인 것은 아니다;
- <435> (v) 화학식(I)의 최종 생성물의 구조식은 일반적으로 핵(일반적으로, 양성자) 자기 공명(NMR) 및 질량 스펙트럼 기법에 의해 확인하였고; 자기 공명 화학 이동 값은(달리 설명하지 않는 한) 중수소화 CD_3OD 중에서 델타 척도(테트라메틸실란으로부터 다운필드의 ppm)로 측정하였으며; 양성자 데이터는 달리 설명하지 않는 한, 인용한 것 이고; 스펙트럼은 Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz 또는 Varian Inova-500 MHz 분광계 상에서 기록하였으며; s는 피크 다중도는 s(단일), d(이중), dd(이중 이중), t(삼중), tt(삼중 삼중), q(사중), tq(삼중 사중), m(다중), br(브로드)로서 나타냈고; LCMS는 HP 1100 MS-검출기 다이오드 배열이 장착된 Waters ZMD, LC 컬럼 xTerra MS C_8 (워터스) 상에서 기록하였으며; 질량 스펙트럼(MS)(루프)은 HP-100 MS-검출기 다이오드 배열이 장착된 VG Platform II(피존스 인스트러먼트) 상에서 기록하였으며; 달리 설명하지 않는 한, 인용된 질량 이온은 $(\text{MH})^+$ 이었다;
- <436> (vi) 본 명세서에서 세부 사항을 특별하게 언급하지 않는 한, 분석용 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 Prep LC 2000(워터스), Kromasil C_8 , 7 μm (약조 노벨) 상에서 수행하였고, MeCN 및 탈이온수 100 mM 암모니아 아세트이트는 적당한 조성을 갖는 이동상이었다;
- <437> (vii) 중간체는 일반적으로 충분히 특성화하지 않았고, 순도는 박층 크로마토그래피(TLC), HPLC, IR, MS 또는 NMR 분석에 의해 평가하였다;
- <438> (viii) 용액을 건조시키는 경우, 건조제는 황산나트륨이었다;
- <439> (ix) "ISOLUTE" 컬럼을 언급하는 경우, 이것은 실리카 2 g을 함유하는 컬럼을 의미하며, 상기 실리카는 6 ml 일회용 주사기에 함유되어 있고, 54 Å 소공 크기의 다공성 디스크에 의해 지지되며, 명칭 "ISOLUTE"로 인터넷에서 소벤트 테크놀로지로부터 구입한 것이며, "ISOLUTE"는 등록 상표명이다;
- <440> (x) 하기 약어들은 이전 또는 이후에 다음과 같이 정의된 의미들로서 사용할 수 있다:
- <441> DCM 디클로로메탄;
- <442> DMF N,N-디메틸포름아미드;
- <443> TFA 트리플루오로아세트산;
- <444> TBTU o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라에틸우로늄 테트라플루오로보레이트;
- <445> EtOAc 에틸 아세테이트; 및
- <446> MeCN 아세토니트릴.

<447> 실시예 1

<448> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-(N-((R)- α -[N-(카르복시메틸)카르바모일]벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<449> DCM(4 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 2; 0.020 g, 3.71×10^{-5} mol)의 용액에 (R)- α -[N-(t-부톡시카르보닐메틸)카르바모일]벤질아민(방법 5; 0.013 g, 4.82×10^{-5} mol) 및 N-메틸모르폴린(0.015 ml, 1.48×10^{-4} mol)을 가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반한 다음, TBTU(0.015 g, 4.82×10^{-5} mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새도록 교반한 다음, TFA(1.5 ml)를 가하였다. 1 시간 후, 용액을 톨루엔으로 희석한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을, 용출제로서 MeCN/아세트산암모늄 완충제를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜서 표제 화합물 0.026 g(96%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d_6) 0.60-0.80(m, 6H), 0.80-1.60(m, 12H), 3.30(dd(AB), 1H), 3.45(dd(AB), 1H), 3.85(brs, 2H), 4.70(d(AB), 1H), 4.75(d(AR), 1H), 5.60(d, 1H), 6.90-7.50(m, 12H), 3.00-8.10(m, 1H), 8.55(d, 1H).

<450>

실시예 2

<451>

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-(카르복시메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<452>

DCM(4 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 3; 0.016 g, 3.16×10^{-5} mol)의 용액에 (R)- α -[N-(t-부톡시카르보닐메틸)카르바모일]벤질아민(방법 5; 0.012 g, 4.54×10^{-5} mol) 및 N-메틸모르폴린(0.015 ml, 1.48×10^{-4} mol)을 가하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반한 다음, TBTU(0.015 g, 4.82×10^{-5} mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새도록 교반한 다음, TFA(1.5 ml)를 가하였다. 1 시간 후, 용액을 톨루엔으로 희석한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을, 용출제로서 MeCN/아세트산암모늄 완충제를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜서 표제 화합물 0.018 g(82%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 0.65-0.80(m, 6H), 0.85-1.60(m, 12H), 2.10(s, 3H), 3.65(dd(AB), 1H), 3.75 (dd(AB), 1H), 3.85 (brs, 2H), 4.65(d(AB), 1H), 4.75(d(AB), 1H), 5.60(d, 1H), 6.55(s, 1H), 6.90-7.50(m, 11H), 8.45(d, 1H), 8.50-8.60(m, 1H).

<453>

실시예 3

<454>

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-(N-((R)- α -[N-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<455>

DMF(6 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 2; 0.050 g, 9.27×10^{-5} mol)의 용액에 2-[(2R)-2-아미노-2-(4-히드록시페닐)에탄오일]아미노에탄설포산(방법 6; 0.033 g, 1.20×10^{-4} mol) 및 N-메틸모르폴린(0.041 ml, 3.72×10^{-4} mol)을 가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, TBTU(0.039 g, 1.21×10^{-4} mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새도록 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을, 용출제로서 MeCN/아세트산암모늄 완충제를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜서 표제 화합물 0.039 g(53%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 0.60-0.80(m, 6H), 0.80-1.60(m, 12H), 2.40-2.60(m, 2H), 3.10-3.50(m, 2H), 3.85(brs, 2H), 4.70(d(AB), 1H), 4.75(d(AB), 1H), 5.25(d, 1H), 6.70(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.85-7.80(m, 10H), 8.15-8.25(m, 1H), 8.45(d, 1H), 9.40(brs, 1H).

<456>

실시예 4

<457>

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-히드록시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<458>

DCM(4 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 3; 0.050 g, 0.099 mmol), t-부틸 N-[(2R)-2-아미노-2-페닐에탄오일]-o-(t-부틸)-L-세리네이트(방법 14; 0.042 g, 0.120 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.033 ml, 0.299 mmol)의 용액을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, TBTU(0.041 g, 0.128 mmol)를 가하였다. 8 시간 후, 전환이 완결되었다; m/z: 839.7. TFA(2 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 용액을 분리 깔대기로 옮기고, 물로 2 회 세척한 다음, 농축시켰다. 잔류물을, 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 40-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.045 g(63%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 0.60-0.80(6H, m), 0.85-1.60(12H, m), 2.10(3H, s), 3.40-3.65(2H, m), 3.85(2H, brs), 4.10-4.20(1H, m), 4.70(1H, d(AB)), 4.75(1H, d(AB)), 5.70(1H, d), 6.60(1H, s), 6.85-7.50(12H, m), 8.50(1H, d), 8.60(1H, d); m/z: 839.7.

<459>

실시예 5

<460>

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<461>

DCM(5 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α - 카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 0.055 g, 0.086 mmol), L-알라닌, 1,1-디메틸에틸 에스테르 염산염(0.017 g, 0.098 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.028 ml, 0.254 mmol)의 용액을 실온에서 10 분 동

안 교반한 후, TBTU(0.033 g, 0.103 mmol)를 가하였다. 16 시간 후, 전환이 완결되었다; m/z: 767.4. TFA(2.5 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 톨루엔으로 희석한 다음, 농축시켰다. 잔류물을, 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 40-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.044 g(72%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz): 0.70-0.85(6H, m), 0.90-1.70(12H, m), 1.30(3H, d), 2.10(3H, s), 3.95(2H, brs), 4.25-4.40(1H, m), 4.60(1H, d(AB)), 4.65(1H, d(AB)), 5.60(1H, s), 6.60(1H, s), 6.95-7.50(11H, m); m/z: 767.4.

<462> **실시예 6**

<463> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<464> DCM(5 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 0.055 g, 0.086 mmol), 부탄산, 2-아미노-, 1,1-디메틸에틸 에스테르, 염산염, (2S)-(0.020 g, 0.102 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.035 ml, 0.316 mmol)의 용액을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, TBTU(0.036 g, 0.112 mmol)를 가하였다. 19 시간 후, 추가로 부탄산, 2-아미노-, 1,1-디메틸에틸 에스테르, 염산염, (2S)-(0.020 g, 0.102 mmol), N-메틸모르폴린(0.035 ml, 0.316 mmol) 및 TBTU(0.036 g, 0.112 mmol)를 가하였다. 68 시간 후, 전환이 완결되었다; m/z: 781.5. TFA(2 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 7 시간 동안 교반한 다음, 추가로 TFA(2 ml)를 가하였다. 18 시간 후, 반응이 완결되었다. 용액을 분리 깔대기로 옮기고, 물로 2 회 세척한 다음, 농축시켰다. 잔류물을, 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 40-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.026 g(41%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 0.65(3H, t), 0.65-0.80(6H, m), 0.85-1.75(14H, m), 2.10(3H, s), 3.80(2H, brs), 3.95-4.10(1H, m), 4.65(1H, d(AB)), 4.75(1H, d(AB)), 5.65(1H, d), 6.55(1H, s), 6.85-7.50(12H, m), 8.50(1H, d), 8.60(1H, d); m/z 781.5.

<465> **실시예 7**

<466> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<467> DCM(5 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 0.055 g, 0.036 mmol), S-메틸-L-시스테인 tert-부틸 에스테르(Pestic. Sci.; EN; 45; 4; 1995; 357-362; 0.020 g, 0.105 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.035 ml, 0.317 mmol)의 용액을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, TBTU(0.036 g, 0.112 mmol)를 가하였다. 19 시간 후, 추가로 S-메틸-L-시스테인 tert-부틸 에스테르(0.020 g, 0.105 mmol), N-메틸모르폴린(0.035 ml, 0.317 mmol) 및 TBTU(0.036 g, 0.112 mmol)를 가하였다. 68 시간 후, 전환이 완결되었다; m/z: 811.6(M-1)⁺. TFA(1.5 ml)를 가하고, 반응 혼합물을 7 시간 동안 교반하였으며, 추가로 TFA(1.5 ml)를 가하였다. 18 시간 후, 반응이 완결되었다. 용액을 분리 깔대기로 옮기고, 물로 2 회 세척한 다음, 농축시켰다. 잔류물을, 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 40-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.042 g(65%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 0.65-0.80(6H, m), 0.85-1.60(12H, m), 1.85(3H, s), 2.10(3H, s), 2.60-2.80(2H, m), 3.80(2H, brs), 4.20-4.35(1H, m), 4.65(1H, d(AB)), 4.75(1H, d(AB)), 5.65(1H, d), 6.55(1H, s), 6.85-7.50(12H, m), 8.45(1H, d), 8.65(1H, d).

<468> **실시예 8**

<469> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-카르바모일에틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<470> N-메틸모르폴린(0.034 ml, 0.314 mmol), TBTU(0.033 g, 0.103 mmol) 및 L-아스파라긴, 1,1-메틸에틸 에스테르, 일염산염(0.021 g, 0.093 mmol)을 DCM(5 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질) 카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 0.050 g, 0.078 mmol)의 용액에 연속적으로 가하였다. 2 시간 후, 출발 물질은 여전히 남아있었으며, 추가로 N-메틸모르폴린(0.035 ml, 0.314 mmol) 및 TBTU(0.033 g, 0.103 mmol)를 가하였다. 12 시간 후, 전환이 완결되었다; m/z: 810.5. 용액을 물(~5 ml)로 희석시킨 다음, 에테르로 3 회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM(5 ml) 및 TFA(2.5 ml)의 혼합물에 용해시키고, 용액을 21 시간 동안 교

반하였다. 용액을 분리 깔대기로 옮기고, 물로 2 회 세척한 다음, 농축시켰다. 잔류물을, 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 40-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.022 g(37%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 0.60-0.80(6H, m), 0.80-1.60(12H, m), 2.10(3H, s), 2.25-2.70(2H, m), 3.80(2H, brs), 4.35-4.45(1H, m), 4.65(1H, d(AB)), 4.75(1H, d(AB)), 5.60(1H, d), 6.55(1H, s), 6.70-7.60(14H, m), 8.45(1H, d), 8.55-8.70(1H, m); m/z 810.5.

<471> 실시예 9

<472> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-(2-설포에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 암모늄염

<473> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 3; 43 mg, 0.085 mmol)로부터 출발하여 실시예 3의 절차를 사용하여 합성하였다. 용매를 3 시간 후에 증발시키고, 미정제 생성물을, 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제의 구배(40/60에서 60/40)를 사용하여 정제용 HPLC(C8 칼럼, 50 x 250 mm)에 의해 정제하였다. 동결 건조에 의하여 표제 화합물 38 mg (57% 수율)을 얻었다. NMR(400 MHz): 0.8(t, 6H), 1.0-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 2.8-3.0(m, 2H), 3.55-3.7(m, 2H), 3.95(brs, 2H), 4.6(ABq, 2H), 5.35(s, 1H), 6.6(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.05(t, 1H) 7.15-7.4(m, 7H), 8.15(t, 1H); m/z: 763.

<474> 실시예 10

<475> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-(카르복시메틸)카르바모일]-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<476> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-카르복시-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 50 mg, 0.076 mmol)을 DCM(4 ml)에 용해시켰다. 글리신 tert-부틸 에스테르(12 mg, 0.091 mmol), 2,6-루티딘(20 μl, 0.15 mmol) 및 TBTU(30 mg, 0.091 mmol)를 연속적으로 가하였다. 3 시간 후, DMF(2 ml)를 가하고, 맑은 용액을 얻었다. 글리신 tert-부틸 에스테르(0.04 mmol), 2,6-루티딘(0.15 mmol) 및 TBTU(2 x 0.03 mmol)을 가하고, 혼합물을 3 시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 수성 KHSO₄(0.05 M, pH = 1) 및 EtOAc(2 x 20 ml) 사이를 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하였으며, 건조시키고, 농축시켜서 표제 화합물의 tert-부틸 에스테르를 함유하는 오일을 얻었다. M/z: 769 및 786(M+18 (NH₄⁺)). DCM(4 ml) 및 TFA(1.5 ml)를 가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, C8 칼럼(50 x 250 mm) 상에서 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제의 구배(20/80에서 50/50)를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 동결 건조시켜서 표제 화합물 52%(28 mg)를 얻었다. NMR(400 MHz) 0.8(t, 6H), 1.0-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 3.9(ABq, 2H), 3.95(brs, 2H), 4.6(ABq, 2H), 5.45(s, 1H), 6.6(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.05(t, 1H) 7.15-7.4(m, 7H); m/z: 730(M+18(NH₄⁺)).

<477> 실시예 11

<478> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<479> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-카르복시-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 50 mg, 0.076 mmol) 및 tert-부틸 L-알라니네이트 염산염으로부터 실시예 10에 기재된 절차에 의하여 합성하였다. 표제 화합물의 중간체 tert-부틸 에스테르를 확인하였다. M/z: 783 및 800(M+18(NH₄⁺)). 가수분해 및 정제용 HPLC에 의한 정제에 의하여 표제 화합물 20 mg(37% 수율)을 얻었다. NMR(400 MHz) 0.8(t, 6H), 1.0-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.3(d, 3H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.35(q, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.45(s, 1H), 6.6(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.05(t, 1H) 7.15-7.4(m, 7H); m/z: 744.

<480> 실시예 12

<481> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-히드록시에틸)카르바모일]-4-

히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<482> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 50 mg, 0.076 mmol) 및 tert-부틸 o-(tert-부틸)-L-세리네이트 염산염으로부터 출발하여 실시예 10에 기재된 절차에 의해 합성하였다. 중간체 에스테르를 확인하였다; m/z: 755. 가수분해 및 정제용 HPLC에 의한 정제에 의하여 표제 화합물 19 mg(33% 수율)을 얻었다. M/z: 743(M+1). NMR(400 MHz): 0.8(t, 6H), 1.0-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 3.65-3.8(m, 2H), 3.95(brs, 2H), 4.33(t, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.5(s, 1H), 6.6(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.05(t, 1H) 7.15-7.4(m, 7H).

<483> 실시예 13

<484> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-(2-설포에틸)카르바모일]벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 암모늄 염

<485> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 50 mg, 0.078 mmol)을 3 ml DCM에 용해시켰다. 테트라부틸암모늄 타우린(88 mg, 0.236 mmol)을 가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. TBTU(30 mg, 0.093 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 용액을 농축시키고, C8 칼럼(50 x 250 mm)을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제를 용출제로서 사용하였다. 동결 건조시켜서 생성물 혼합물 43 mg을 얻었으며, 이것을 용출제로서 DCM 중의 3-20% MeOH의 구배를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피(5 g)에 의해 더 정제하였다. 표제 화합물을 함유하는 분획을 수집하고, 농축시켰다. MeOH와 물을 가하고, 동결 건조시켜서 17 mg(29% 수율)을 얻었다. NMR(400 MHz) 0.8(t, 6H), 1.0-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 2.85-3.0(m, 2H), 3.5-3.7(m, 2H), 3.95(brs, 2H), 4.6(ABq, 2H), 5.45(s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.15-7.45(m, 10H); m/z: 747.

<486> 실시예 14

<487> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필)카르바모일]카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<488> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 50 mg, 0.078 mmol)을 1 ml DMF 및 1 ml DCM에 용해시켰다. o-tert-부틸-(L)-트레오닌 tert-부틸 에스테르(22 mg, 0.095 mmol) 및 N-메틸모르폴린(17 μ l, 0.154 mmol)을 가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. TBTU(30 mg, 0.093 mmol)를 가하고, 용액을 2 시간 동안 교반하였으며, 농축시켰다. DCM(20 ml)을 가하고, 용액을 10 ml 염수로 세척하였으며, 건조시키고, 3 ml로 농축시켰다. 중간체 에스테르를 확인하였다. m/z: 853. TFA(0.5 ml)를 가하고, 용액을 밤새도록 교반하였다. 추가로, 0.5 ml TFA를 가하고, 3 시간 후, 혼합물을 농축시켰으며, C8 칼럼(50 x 250 mm) 상에서 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제의 구배(20/80에서 60/40)를 용출제로서 사용하였다. 동결 건조시켜서 표제 화합물을 61% 수율(36 mg)로 얻었다. NMR(400 MHz) 0.8(t, 6H), 0.9(d, 3H), 1.0-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.15-4.25(m, 1H), 4.35(d, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.65(s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.1(d, 2H), 7.15-7.4(m, 6H), 7.5(d, 2H); m/z: 741.

<489> 실시예 15

<490> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카르바모일]벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<491> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 50 mg, 0.078 mmol)을 2 ml DMF에 용해시켰다. tert-부틸 (L)-발리네이트(20 mg, 0.093 mmol) 및 N-메틸모르폴린(17 μ l, 0.154 mmol)을 가하고, 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. TBTU(30 mg, 0.093 mmol)를 가하고, 용액을 밤새도록 교반하였다. 추가로, N-메틸모르폴린(8 μ l, 0.078 mmol) 및 TBTU(3 x 5 mg, 0.047 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였으며, 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 EtOAc:헥산(3:7)을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피(2 g)에 의해 정제하였다. 수집한 분획을 5% NaHCO₃(10 ml), 0.1 M KHSO₄(15 ml) 및 염수로 세척한 후, 건조시키고, 농축시켰다. 표제 화합물의 중간체 tert-부틸 에스테르

를 확인하였다; m/z : 812($M+18(NH_4^+)$). DCM(4 ml) 및 TFA(4 ml)를 가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였으며, 농축시키고, 잔류물을 C8 칼럼(50 x 250 mm) 상의 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제의 구배(20/80에서 60/40)를 용출제로서 사용하였다. 동결 건조시켜서 표제 화합물을 31% 수율(18 mg)로 얻었다. NMR(400 MHz) 0.65-0.85(m, 12H), 0.95-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.0-2.2(m, 1H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.3(d, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.65(s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.2(d, 2H), 7.25-7.4(m, 6H), 7.5(d, 2H); m/z : 739.

<492> 실시예 16

<493> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-3-메틸부틸)카르바모일]벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<494> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 50 mg, 0.078 mmol) 및 tert-부틸 (L)-루시네이트(21 mg, 0.095 mmol)로부터 출발하여 실시예 15에 제공된 절차에 의해 합성하였다. DMF를 제거하고, 20 ml EtOAc를 가하였으며, $NaHCO_3$ (5%, 10 ml), 0.1 M $KHSO_4$ (15 ml) 및 염수로 세척한 후, 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 기재된 바와 같이 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물의 중간체 tert-부틸 에스테르를 확인하였다; m/z : 826($M+18(NH_4^+)$). 가수분해 및 정제용 HPLC에 의한 정제에 의하여 표제 화합물을 21% 수율(12 mg)로 얻었다. NMR(400 MHz) 0.7(dd, 6H), 0.75-0.85(m, 6H), 0.95-1.2(m, 6H), 1.25-1.7(m, 9H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.3-4.4(m, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.55(s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.2(d, 2H), 7.25-7.4(m, 6H), 7.5(d, 2H); m/z : 753.

<495> 실시예 17

<496> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-(1-(S)-1-카르복시-2-(S)-2-메틸부틸)카르바모일]벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<497> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 50 mg, 0.078 mmol) 및 tert-부틸 (L)-이소-루시네이트(21 mg, 0.095 mmol)로부터 출발하여 실시예 15에 제공된 절차에 의해 합성하였다. DMP를 제거하고, 20 ml EtOAc를 가하였으며, $NaHCO_3$ (5%, 10 ml), 0.1 M $KHSO_4$ (15 ml) 및 염수로 세척한 후, 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 수행하지 않았다. 표제 화합물의 중간체 tert-부틸 에스테르를 확인하였다; m/z : 809. 가수분해 및 HPLC에 의한 정제에 의하여 표제 화합물을 37% 수율(22 mg)로 얻었다. NMR(400 MHz) 0.65-1.4(m, 22H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.5-1.7(m, 2H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.25(d, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.6(s, 1H), 6.6(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.2(d, 2H), 7.25-7.4(m, 6H), 7.45(d, 2H); m/z : 753.

<498> 실시예 18

<499> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -카르복시-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<500> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 3; 295 mg, 0.58 mmol)을 10 ml DCM에 용해시켰다. 4-(1-(R)-t-부톡시카르보닐-1-아미노에틸)페놀(방법 7; 160 mg, 0.72 mmol), 2,6-루티딘(140 μ l, 1.20 mmol) 및 TBTU(230 mg, 0.72 mmol)를 연속적으로 가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 추가로, 4-(1-(R)-t-부톡시카르보닐-1-아미노에틸)페놀(10 mg, 0.04 mmol)을 가하고, 교반을 2 시간 동안 계속하였다. DCM(20 ml)을 가하고, 용액을 $NaHCO_3$ (5%, 20 ml), $KHSO_4$ (0.3 M; 20 ml), 염수(20 ml)로 세척한 후, 건조시키고, 10 ml의 부피로 농축시켰다. 표제 화합물의 tert-부틸 에스테르를 확인하였다; m/z : 729($M+18(NH_4^+)$). TFA(1.3 ml)를 가하고, 혼합물을 4.5 시간 동안 교반하였으며, 농축시켰다. 미정제 생성물을 C8 칼럼(50 x 500 mm) 및 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제의 구배(40 분에 걸쳐서 40/60에서 70/30)를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 동결 건조시켜서 표제 화합물을 77.5%(302 mg)로 얻었다. NMR(400 MHz) 0.8(t, 6H), 1.0-1.2(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.6(ABq, 2H), 5.3(s, 1H), 6.6(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.05(t, 1H), 7.15-

7.4(m, 7H); m/z: 673(M+18(NH₄⁺)).

<501> 실시예 19

<502> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-[N-[(S)-1-카르복시-4-아미노부틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<503> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-[N-[(S)-1-(t-부톡시카르보닐)-4-(벤질옥시카르보닐아미노)부틸]카르바모일}벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 8; 0.006 mg)을 DCM(0.2 ml)에 용해시키고, TFA(1 ml)를 가하였으며, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DCM 및 TFA를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 용출제로서 MeCN/NH₄⁺ 완충제 50/50을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 증발시키고, 동결 건조시켜서 표제 화합물을 37% 수율(21.9 mg)로 얻었다. M/z: 754.4 및 752.4(M-H)⁻.

<504> 실시예 20

<505> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-[N-[(S)-1-카르복시-4-(벤질옥시카르보닐아미노)부틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<506> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-[N-[(S)-1-(t-부톡시카르보닐)-4-(벤질옥시카르보닐아미노)부틸]카르바모일}벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 8; 0.006 mg)을 DCM(0.1 ml)에 용해시키고, TFA(0.15 ml)를 가하였으며, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. DCM 및 TFA를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 용출제로서 MeCN/NH₄⁺ 완충제 55/45를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 아세토니트릴을 증발시키고, 동결 건조시켜서 표제 화합물을 35% 수율(2 mg)로 얻었다. M/z: 888.7 및 886.7 (M-H)⁻.

<507> 실시예 21

<508> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-[(R)-α-((S)-2-카르복시피롤리딘-1-일카르보닐]벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<509> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[(S)-2-(t-부톡시카르보닐)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 10; 41 mg, 0.052 mmol)을 DCM:TFA 4:1(3 ml)에 용해시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 용출제로서 아세토니트릴/아세트산암모늄 완충제 구배(5/95에서 100/0)를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 26.5 mg(70%)을 동결 건조 후에 얻었다. M/z 737.3034.

<510> 실시예 22

<511> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)-N-메틸카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<512> 표제 화합물은 실시예 21의 방법에 의하여 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(t-부톡시카르보닐메틸)-N-메틸카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 11)로부터 합성하였다. NMR(500 MHz, 2 회전이성체 3:1 혼합물):주 회전이성체: 0.8(brt, 6H), 1.0-1.24(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.51(m, 2H), 1.56-1.68(m, 2H), 2.09(s, 3H), 3.0(s, 3H) 3.75-4.21(m, 4H), 4.60(ABq, 2H), 6.01(s, 1H), 6.58(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.16-7.28(m, 3H), 7.3-7.45(m, 5H), 7.48(brd, 2H) 부 회전이성체로부터의 추가 피크: 2.14(s), 3.0(s), 4.56(ABq), 5.81(s), 6.61(brs); m/z 711.4.

<513> 실시예 23

<514> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(1-(R)-2-(R)-1-카르복시-1-히드록시프로프-2-일]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<515> 표제 화합물은 실시예 21의 방법에 의해 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-[1-(R)-2-(R)-1-(t-부톡시카르보닐)-1-히드록시프로프-2-일]카르바모일]벤질]카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 12)으로부터 합성하였다. M/z 741.3.

- <516> **실시예 24**
- <517> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-(설포메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 암모늄 염
- <518> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 50 mg, 0.078 mmol), 아미노메탄설폰산(15 mg, 0.088 mmol) 및 N-메틸모르폴린(17.2 μ l, 0.156 mmol)을 DMF(2 ml)에 용해시켰다. 황산수소테트라부틸암모늄(35 mg, 0.103 mmol)을 가하고, 혼합물을 15 분 동안 60℃로 가열하였다. 가열을 중지한 후, TBTU(45 mg, 0.14 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40 분 동안, 그 다음 60℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 밤새도록 교반한 후, 35 mg TBTU를 가하였다. 6 시간 후, 29 mg TBTU를 소 분량으로 가하고, 반응 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 용출제로서 아세트니트릴/아세트산암모늄 완충제 구배(5/95에서 100/0)를 사용하여 정제용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 표제 화합물 10 mg(17%)을 암모늄 염으로서 얻었다. NMR(600 MHz) 0.77(brt, 6H), 0.97-1.22(m, 6H), 1.24-1.48(m, 4H), 1.5 1-1.68(m, 2H), 2.08(s, 3H), 3.7-4.18(m, 2H), 4.24(d, 1H), 4.39(d, 1H), 4.62(ABq, 2H), 5.62(s, 1H), 6.58(brs, 1H), 7.02(brt, 1H), 7.14-7.23(m, 2H), 7.24-7.36(m, 6H), 7.45(d, 2H); m/z 732.9.
- <519> **실시예 25**
- <520> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필}카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <521> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -(t-부톡시카르보닐)벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 9; 762 mg, 1.09 mmol)을 TFA(6.65 ml)와 트리에틸실란(0.350 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 증발시켜서 표제 화합물을 정량적 수율(714 mg)로 얻었다. NMR(500 MHz): 0.8(brt, 6H), 0.96-1.25(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.42-1.51(m, 2H), 1.57-1.69(m, 2H), 2.11(s, 3H), 3.8-4.15(m, 2H), 4.66(ABq, 2H), 5.49-5.53(m, 1H), 6.61(s, 1H), 7.06(t, 1H), 7.18-7.26(m, 2H), 7.28-7.45(m, 8H), 8.35(d, NH); m/z 640.2.
- <522> **실시예 26**
- <523> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-히드록시프로필}카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <524> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -카르복시-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 100 mg, 0.152 mmol)을 3 ml DMF에 용해시켰다. o-tert-부틸-(L)-트레오닌 tert-부틸 에스테르(50 mg, 0.216 mmol) 및 N-메틸모르폴린(34 μ l, 0.309 mmol)을 가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. TBTU(60 mg, 0.187 mmol)를 가하고, 용액을 30 분 동안 교반하였다. 포름산(1 내지 2 방울)을 가하고, 혼합물을 EtOAc와 물 사이에서 추출하였다. 수상을 EtOAc로 세척하고, 합한 유기상을 2% NaHCO₃, 염수로 세척하였으며, 건조시키고, 농축시켰다. 표제 화합물의 중간체 t-부틸 에스테르를 확인하였다; m/z: 869. DCM(3 ml) 및 TFA(0.5 ml)를 가하고, 용액을 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, C8 칼럼(50 x 250 mm) 상에서 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제의 구배(20/80에서 50/50)를 용출제로서 사용하였다. 동결 건조시켜서 표제 화합물을 61% 수율(71 mg)로 얻었다. NMR(400 MHz) 0.78(t, 6H), 0.93(d, 3H), 1.0-1.22(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.52(m, 2H), 1.55-1.7(m, 2H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.18-4.25(m, 11H), 4.35(d, 1H), 4.63(ABq, 2H), 5.53(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.03(t, 1H), 7.2(d, 2H), 7.23-7.37(m, 5H); m/z: 757.
- <525> **실시예 27**
- <526> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필}카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <527> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -카르복시-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 70 mg, 0.108 mmol) 및 tert-부틸 (L)-발리네이트(31 mg, 0.145 mmol)로부터 출발하여 실시예 26에 기재된 절차에 의해 합성하였다. 표제 화합물의 tert-부틸 에스테르를 확인하였다. M/z: 811. 가수분해 및 정제용 HPLC에 의한 정제에 의하여 표제 화합물 56 mg(69% 수율)을 얻었다. NMR(400 MHz) 0.7-0.75(m, 16H), 0.79(t, 6H), 0.96-1.24(m, 6H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-

1.5(m, 2H), 1.54-1.7(m, 2H), 2.0-2.2(m, 1H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.22(d, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.54(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.03(t, 1H), 7.2(d, 2H), 7.23-7.37(m, 5H); m/z: 755.

<528> 실시예 28

<529> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시부틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<530> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-카르복시-4-히드록시벤질]카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 36 mg, 0.054 mmol) 및 tert-부틸 (L)-노르발리네이트 염산염(16 mg, 0.076 mmol)로부터 출발하여 실시예 26에 기재된 절차에 의해 합성하였다. 표제 화합물의 중간체 tert-부틸 에스테르를 확인하였다. M/z: 811. 가수분해 및 정제용 HPLC에 의한 정제에 의하여 표제 화합물 23 mg(56% 수율)을 얻었다. NMR(400 MHz) 0.7-0.85(m, 9H), 0.97-1.22(m, 8H), 1.25-1.4(m, 2H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.5-1.8(m, 4H), 2.1(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.27(dd, 1H), 4.6(ABq, 2H), 5.45(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.75(d, 2H), 7.03(t, 1H), 7.19(d, 2H), 7.23-7.37(m, 5H); m/z: 755.

<531> 실시예 29

<532> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<533> DMF(4 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-카르복시-4-히드록시벤질]카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 0.075 g, 0.114 mmol), 부탄산, 2-아미노-, 1,1-디메틸에틸 에스테르, 염산염, (2S)-(0.031 g, 0.160 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.050 ml, 0.457 mmol)의 용액을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, TBTU(0.048 g, 0.149 mmol)를 가하였다. 1 시간 후, 에스테르로의 전환이 완결되었다. M/z: 797.4. 용액을 톨루엔으로 희석한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM(5 ml) 및 TFA(2 ml)의 혼합물에 용해시키고, 혼합물을 7 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 20-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.056 g(66%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 0.70(3H, t), 0.70-0.80(6H, m), 0.85-1.75(14H, m), 2.10(3H, s), 3.80(2H, brs), 4.00-4.15(1H, m), 4.65(1H, d(AB)), 4.70(1H, d(AB)), 5.50(1H, d), 6.60(1H, s), 6.65-7.40(1H, m), 8.35(1H, d), 8.50(1H, d), 9.40(1H, brs).

<534> 실시예 30

<535> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<536> DMF(4 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-카르복시-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18, 0.075 g, 0.114 mmol), S-메틸-L-시스테인 tert-부틸 에스테르(Pestic. Sci.; EN; 45; 4; 1995; 357-362; 0.031 g, 0.160 mnaol) 및 N-메틸모르폴린(0.050 ml, 0.457 mmol)의 용액을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, TBTU(0.048 g, 0.149 mmol)를 가하였다. 1 시간 후, 에스테르로의 전환이 완결되었다. M/z: 829.5. 반응 혼합물을 포름산(15 ml)으로 희석시키고, 50℃에서 17 시간 동안 교반하였다. 용액을 톨루엔으로 희석시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 20-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.070 g(79%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 0.605-0.80(6H, m), 0.80-1.60(12H, m), 1.85(3H, s), 2.10(3H, s), 2.60-2.80(2H, m), 3.85(2H, brs), 4.15-4.30(1H, m), 4.65(1H, d(AB)), 4.70(1H, d(AB)), 5.50(1H, d), 6.60(1H, s), 6.60-7.35(11H, m), 8.30(1H, d), 8.40(1H, d), 9.40(1H, brs).

<537> 실시예 31

<538> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸-8-(N-[(R)-α-[N-(카르복시메틸)카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<539> DCM(4 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 5; 0.050 g, 0.105 mmol), (R)-α-[N-(t-부톡시카르보닐메틸)카르바모일]벤질아민(WO 02/50051 호의 방법 86; 0.039 g, 0.148 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.046 ml, 0.417 mmol)의 용액을 실온에서 20 분 동안 교반한 후, TBTU(0.044 g, 0.137 mmol)를 가하였다. 1 시간 후, 에스테르로의 전환(m/z: 721.2(M+1)⁺)이 완결되

었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 포름산(5 ml)에 용해시켰다. 용액을 17 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 40-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.044 g(63%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 0.65-0.80(6H, m), 0.85-1.60(12H, m), 2.10(3H, s), 3.40-3.65(2H, m), 3.70(2H, bs), 4.60(1H, d(AB)), 4.70(1H, d(AB)), 5.55(1H, d), 6.70(1H, s), 6.80-7.50(12H, m), 8.20-8.30(1H, m), 8.55(1H, d).

<540> 실시예 32

<541> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<542> DCM(4 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 16; 0.050 g, 0.105 mmol), (R)-α-[N-[(S)-1-(t-부톡시카르보닐)프로필]카르바모일]-4-히드록시벤질아민(방법 19; 0.045 g, 0.146 mmol) 및 N-메틸모르폴린(0.047 ml, 0.427 mmol)을 실온에서 15 분 동안 교반한 후, TBTU(0.044 g, 0.137 mmol)를 가하였다. 17 시간 후, 에스테르로의 전환(m/z: 765.7(M+1)⁺)이 완결되었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 포름산(5 ml)에 용해시켰다. 용액을 3 일 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 40-60% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.017 g(23%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO) 0.60(3H, t), 0.65-0.80(6H, m), 0.85-1.75(14H, m), 2.10(3H, s), 3.75(2H, bs), 3.90-4.05(1H, m), 4.60(1H, d(AB)), 4.65(1H, d(AB)), 5.50(1H, d), 6.65-7.30(11H, m), 8.15(1H, d), 8.40(1H, d).

<543> 실시예 33

<544> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-(N-[(S)-2-히드록시-1-카르복시에틸)카르바모일]프로필}카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<545> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-2-(t-부톡시)-1-(t-부톡시카르보닐)에틸]카르바모일]프로필}카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 20; 14 mg, 0.015 mmol)을 DCM:TFA(3:1, 4 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제 구배(5/95에서 100/0)를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물, 8 mg(65%)을 얻었다. NMR(400 MHz): 0.7-0.83(m, 9H), 0.9-1.40(m, 8H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.52-1.70(m, 3H), 1.77-1.88(m, 1H), 2.11(s, 3H), 3.8-4.1(m, 4H), 4.29(dd, 1H), 4.37(t, 1H), 4.63(ABq, 2H), 5.57(s, 1H), 6.60(s, 1H), 7.04(brt, 1H), 7.20(brd, 2H), 7.25-7.40(m, 6H), 7.47(d, 2H); m/z 812.3.

<546> 실시예 34

<547> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[2-(S)-2-(카르복시)-4-(R)-4-(히드록시)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<548> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[2-(S)-2-(메톡시카르보닐)-4-(R)-4-(히드록시)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 21; 23 mg, 0.030 mmol)을 THF:H₂O(1:1, 1 ml)에 용해시켰다. 수산화리튬(일산화물, 2 mg, 0.048 mmol)을 가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 50% 출발 물질이 잔존하여 추가로 수산화리튬(3 mg)을 가하고, 1 시간 동안 방치하였다. 반응은 여전히 완결되지 않아서 수산화리튬(2 mg)을 더 가하고, 반응물을 밤새도록 교반하였다. 생성물을 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제 구배(5/95에서 100/0)를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 12 mg(53%)을 얻었다. M/z 753.04.

<549> 실시예 35

<550> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[2-(S)-2-(카르복시)아제티딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<551> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[2-(S)-2-(t-부톡시카르보닐)아제티딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 22; 27.5 mg, 0.035 mmol)을 DCM(3 ml)에 용해시키고, TFA(1 ml)를 가하였다. 반응물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성물을 동결 건조시켜서 표제 화합물 25 mg을 얻었다. M/z 722.92.

<552> 실시예 36

<553> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-1-카르복시에틸]카르바모일]에틸}카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<554> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-1-(t-부톡시카르보닐]에틸]카르바모일]에틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 26; 34 mg, 0.041 mmol)을 DCM:TFA의 혼합물(3:1, 4 ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제 구매(5/95에서 100/0)를 사용하여 표제 화합물 23 mg(72%)을 얻었다. NMR(500 MHz, CD₃OD) 0.81(bt, 6H), 0.88-1.54(m, 16H), 1.56-1.71(m, 2H), 2.11(s, 3H), 3.8-4.2(m, 2H), 4.33-4.42(m, 2H), 4.66(Abq, 2H), 5.55(s, 1H), 6.61(s, 1H), 7.07(t, 1H), 7.22(brd, 2H), 7.28-7.43(m, 6H), 7.48(d, 2H); m/z 782.1.

<555> 실시예 37

<556> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5- 벤조티아디아제핀; 및

<557> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5- 벤조티아디아제핀

<558> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 51 mg, 0.080 mmol)을 2 ml DMF에 용해시켰다. t-부틸 4-메틸 D,L-루시네이트(방법 27; 23 mg, 0.114 mmol), N-메틸모르폴린(18 μ l, 0.163 mmol) 및 TBTU(31 mg, 0.097 mmol)을 연속적으로 가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 포름산 1 방울을 가하고, 혼합물을 EtOAc와 물 사이에서 추출하였다. 수층(pH=3)을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기층을 5% NaHCO₃ 및 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 표제 화합물의 중간체 t-부틸 에스테르를 확인하였다. M/z: 823. DCM(2 ml) 및 TFA(0.5 ml)를 가하고, 용액을 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, C8 칼럼(50 x 250 mm) 상에서 정제용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 MeCN(20-50%)의 단계 구매를 용출제로서 사용하였다. 두 부분 입체 이성질체를 이러한 조건 하에서 분리하고, 이들을 수집하였으며, 별도로 동결 건조시켰다. 제1 용출 부분 입체 이성질체 5 mg(16% 수율)을 얻었으며, 제2 용출 부분 입체 이성질체 3 mg(10% 수율)을 얻었다. 절대 구조는 관련 화합물과의 NMR-스펙트럼 비교에 의해 정하였으며, 제1 용출 부분 입체 이성질체는 (R,R)-부분 입체 이성질체인 것으로 밝혀졌고, 제2 용출 부분 입체 이성질체는 (R,S)-부분 입체 이성질체였다. M/z: 767. (R,R) 부분 입체 이성질체의 NMR(400 MHz): 0.79(t, 6H), 0.95(s, 9H), 0.99-1.22(m, 6H), 1.25-1.39(m, 2H), 1.40-1.51(m, 2H), 1.57-1.68(m, 3H), 1.80(dd, 1H), 2.08(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.47(dd, 1H), 4.63(Abq, 2H), 5.61(s, 1H), 6.58(s, 1H), 7.04(t, 1H), 7.20(d, 2H), 7.25-7.35(m, 6H), 7.43-7.47(m, 2H). 및 (R,S)-부분 입체 이성질체의 NMR(400 MHz): 0.7(s, 9H), 0.79(t, 6H), 0.99-1.22(m, 6H), 1.25-1.39(m, 2H), 1.40-1.51(m, 3H), 1.55-1.70(m, 2H), 1.76(dd, 1H), 2.12(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.35(dd, 1H), 4.60(Abq, 2H), 5.54(s, 1H), 6.60(s, 1H), 7.04(t, 1H), 7.20(d, 2H), 7.24-7.37(m, 6H), 7.39-7.46(m, 2H).

<559> 실시예 38

<560> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-카르복시-3,3-디메틸부틸]카르바모일]-4-히드록시벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<561> 표제 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시-4-히드록시벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 18; 53 mg, 0.081 mmol)으로부터 출발하여 실시예 37의 절차에 의해 제조하였다. 중간체 t-부틸 에스테르를 확인하였다. M/z: 839. 부분 입체 이성질체 중 단 하나만을 라세미 표제 화합물의 정제용 HPLC 정제로부터 수집하였다. 이것을 4 mg(12%) 얻었으며, 관련 화합물의 NMR-데이터 비교로부터 (R,R)-부분 입체 이성질체인 것으로 정해졌다. M/z: 783. NMR(400 MHz): 0.79(t, 6H), 0.95(s, 9H), 0.99-1.22(m, 6H), 1.25-1.39(m, 2H), 1.40-1.51(m, 2H), 1.56-1.68(m, 3H), 1.79(dd, 1H), 2.08(s, 3H), 3.96(brs, 2H), 4.47(dd, 1H), 4.62(Abq, 2H), 5.47(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.73(d, 2H), 7.04(t, 1H), 7.19(d, 2H), 7.24-7.35(m, 5H).

<562> 실시예 39

- <563> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -(N-[(R)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸]카르바모일)-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 및
- <564> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -(N-[(S)-1-카르복시-2-(트리메틸실릴)에틸]카르바모일)-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <565> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시-4-히드록시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시에 18; 55 mg, 0.084 mmol) 및 메틸 3-(트리메틸실릴)알라니네이트(방법 28; 19 mg, 0.108 mmol)를 3.5 ml DMF에 용해시켰다. N-메틸모르폴린(18 μ l, 0.163 mmol) 및 TBTU(32 mg, 0.10 mmol)를 연속적으로 가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 포름산 1 방울을 가한 다음, 혼합물을 EtOAc와 물 사이에서 추출하였다. 수상(pH=3)을 EtOAc로 세척하였다. 합한 유기상을 1% NaHCO₃, 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 중간체 메틸 에스테르를 확인하였다. M/z: 813. THF(2 ml), 물(2 ml 및 LiOH(10 mg, 0.418 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 C8 칼럼(50 x 100 mm) 상에서 정제용 HPLC를 사용하여 정제하였다. 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 20-50% MeCN 구배를 용출제로서 사용하였다. 두 부분 입체 이성질체를 이러한 조건 하에서 분리하고, 이들을 별도로 수집하였다. 동결 건조시켜서 제1 용출 부분 입체 이성질체 8 mg(24% 수율)을 얻었으며, 제2 용출 부분 입체 이성질체 8.4 mg(25% 수율)을 얻었다. 절대 구조는 관련 화합물의 NMR-스펙트럼 비교에 의해 정하였으며, 제1 용출 부분 입체 이성질체는 (R,R)-부분 입체 이성질체인 것으로 밝혀졌고, 제2 용출 부분 입체 이성질체는 (R,S)-부분 입체 이성질체인 것으로 밝혀졌다. M/z: 799. (R,R)-부분 입체 이성질체의 NMR(400 MHz): -0.16(s, 9H), 0.79(t, 6H), 0.9-1.22(m, 8H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.55-1.68(m, 2H), 2.11(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.29-4.35(m, 1H), 4.58(Abq, 2H), 5.45(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.73(d, 2H), 7.04(t, 1H), 7.17-7.27(m, 5H), 7.32(t, 2H); 및 (R,S)-부분 입체 이성질체의 NMR(400 MHz): 0.04(s, 9H), 0.79(t, 6H), 1.00-1.22(m, 8H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.55-1.68(m, 2H), 2.08(s, 3H), 3.95(brs, 2H), 4.40-4.46(m, 1H), 4.62(Abq, 2H), 5.49(s, 1H), 6.58(s, 1H), 6.73(d, 2H), 7.04(t, 1H), 7.14-7.36(m, 7H).
- <566> **출발 물질의 제조**
- <567> 상기 실시예에 대한 출발 물질은 시중 구입 가능하거나, 또는 공지된 물질로부터 표준 방법에 의해 용이하게 제조된다. 예를 들면, 다음 반응은 상기 반응에 사용된 출발 물질의 일부의 예시이며, 한정하는 것은 아니다.
- <568> **방법 1**
- <569> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-에톡시카르보닐메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 및
- <570> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-필-7-메틸티오-8-에톡시카르보닐메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <571> DMF(5 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(WO 98/38182호에 따라 제조함; 0.218 g, 5.65×10^{-4} mol)의 현탁액에 NaSM(0.210 g, 2.83 mmol, 95%)를 가하고, 혼합물을 120°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 0.5 M HCl 사이에 분배하였다. 수층을 EtOAc로 2 회 더 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시켰으며(MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 MeCN(7 ml)에 용해시키고, 에틸 브로모아세테이트(0.063 ml, 5.65×10^{-4} mol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(0.018 g, 5.65×10^{-5} mol) 및 탄산나트륨(0.250 g, 2.36 mmol)을 가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 0.5 M KCl 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO₄), 농축시켰다. 실리카 겔(Hex:EtOAc=6:1) 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다:
- <572> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-에톡시카르보닐메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀, 0.187 g(58%). NMR(400 MHz, CDCl₃) 0.70-0.80(m, 6H), 0.90-1.70(m, 15H), 3.90(brs, 2H), 4.25(q, 2H), 4.35(brs, 1H), 4.65(s, 2H), 6.95-7.40(m, 7H); 및 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-에톡시카르보닐메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 0.024 g(8%). NMR(400 MHz, CDCl₃) 0.70-0.85(m, 6H), 0.90-1.70(m, 15H), 2.10(s, 3H), 3.90(brs, 2H), 4.20(brs, 1H), 4.25(q, 2H), 4.65(s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.95-7.35(m, 6H).

- <573> **방법 2**
- <574> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <575> EtOH(7 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-에톡시카르보닐메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 1; 0.184 g, 3.24×10^{-4} mol)의 용액에 NaOH(0.052 g, 1.30 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 0.5 M HCl 사이에 분배하였다. 수층을 EtOAc로 2 회 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하였으며, 농축시켰다. 미정제 생성물을 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 냉동 건조시켜서 표제 화합물 0.173 g(99%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, CD₃OD) 0.70-0.85(m, 6H), 0.95-1.70(m, 12H), 3.90(brs, 2H), 4.50(s, 2H), 6.90-7.40(m, 7H).
- <576> **방법 3**
- <577> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <578> EtOH(3 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-에톡시카르보닐메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 1; 0.024 g, 4.49×10^{-5} mol)의 용액에 NaOH(0.007 g, 1.80×10^{-4} mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 용출제로서 MeCN/0.1 M 아세트산암모늄 완충제를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였으며, 냉동 건조시켰다. 표제 화합물 0.021 g(92%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, CD₃OD) 0.70-0.85(m, 6H), 1.00-1.70(m, 12H), 2.10(s, 3H), 3.90(brs, 2H), 4.55(s, 2H), 6.60(s, 1H), 6.90-7.35(m, 6H).
- <579> **방법 3**
- <580> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(대안의 제조예)
- <581> 1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(t-부톡시카르보닐메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 25; 6.902 g, 10.11 mmol)을 TFA(50 ml) 및 Et₃Si(8 ml)의 혼합물에 용해시키고, 용액을 90 분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 t-BuOMe(100 ml)에 용해시켰다. 유기상을 물(20 ml)로 세척한 다음, 묶은 NaOH(2 x 50 ml 0.5 M)로 3 회 추출하였다. 합한 수성 추출물을 묶은 HCl(70 ml, 1 M)(pH 1 내지 2)로 산성화한 다음, t-BuOMe(2 x 50 ml)로 2 회 추출하였다. 에테르 층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰으며, 농축시켰다. 소정의 생성물 4.694 g(92%)을 갈색 오일로서 얻었다. NMR(400 MHz, CD₃OD): 0.70-0.85(m, 6H), 1.00-1.25(m, 6H), 1.25-1.50(m, 4H), 1.55-1.70(m, 2H), 2.10(s, 3H), 3.90(brs, 2H), 4.55(s, 2H), 6.60(s, 1H), 6.95-7.35(m, 6H).
- <582> **방법 4**
- <583> (R)-N-벤질옥시카르보닐-α-[N-(t-부톡시카르보닐메틸)카르바모일]벤질아민
- <584> (2R)-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}(페닐)아세트산(10 g, 35.0 mmol) 및 t-부틸글리신 염산염(6.3 g, 37.4 mmol)을 2,6-루티딘(8.2 ml, 70.4 mmol)을 함유하는 DCM(200 ml)에 용해시켰다. 5 분 동안 0℃에서 교반한 후, TBTU(12.4 g, 38.6 mmol)를 가하고, 1.5 시간 동안 0℃에서, 그리고 3.75 시간 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 물(2 x 100 ml)로 세척하고, 건조시켰으며(MgSO₄), 플래쉬 크로마토그래피(DCM:EtOAc 7:1 → 5:1)로 정제하여 표제 화합물(13 g, 94%)을 얻었다. NMR(500 MHz, CDCl₃): 1.45(s, 9H), 3.84(d, 1H), 4.00(dd, 1H), 5.10(m, 2H), 5.28(brs, 1H), 6.13(brs, 1H), 6.23(brs, 1H), 7.30-7.44(m, 10H).
- <585> **방법 5**
- <586> (R)-α-[N-(t-부톡시카르보닐메틸)카르바모일]벤질아민
- <587> (R)-N-벤질옥시카르보닐-α-[N-(t-부톡시카르보닐메틸)카르바모일]벤질아민(방법 4; 12.8 g, 32.2 mmol)을 EtOH(99%, 200 ml) 및 톨루엔(50 ml)에 용해시켰다. Pd/C(10%, 0.65 g)를 가하고, 수소화를 대기압에서 5.5 시간 동안 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 규조토에 통과시켜 여과하고, 용매를 증발시켜서 표제 화합물(8.4 g, 99%)을 얻었다. NMR(600 MHz, CDCl₃): 1.45(s, 9H), 3.93(m, 2H), 4.54(s, 1H), 7.31-7.42(m, 5H),

7.51(brs, 1H).

방법 6

2-([(2R)-2-아미노-2-(4-히드록시페닐)에탄오일]아미노)에탄설폰산

N-Boc-(D)-4-히드록시페닐글리신(1.00 g, 3.21 mmol)을 DMF(5 ml)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 타우린(2.36 g, 6.42 mmol)을 추가의 5 ml DMF와 함께 가하였다. 생성된 현탁액을 냉각시키고, TBTU(1.24 g, 3.85 mmol)를 가하였다. 병목을 30 분 후에 제거하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 여과시키고, 농축시켰다. DCM(20%, 20 ml) 중의 TFA를 가하고, 반응 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 에탄올(20 ml)을 가하고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 에탄올(100 ml)로부터 1 시간 동안 환류시켰다. 여과하여 순수한 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다; 626 mg(71%). NMR(DMSO-d₆): 2.4-2.6(m, 2H), 3.2-3.4(m, 2H), 4.79(s, 1H), 6.78(d, 2H), 7.23(d, 2H), 8.22(t, 1H), 8.4(brs, 3H), 9.7(s, 1H).

방법 7

4-(1-(R)-t-부톡시카르보닐-1-아미노메틸)페놀

황산(진한, 1 ml)을 Teflon(등록상표) 플라스크에 놓인 1,4-디옥산(8 ml) 중의 D-(R)-4-히드록시페닐글리신(1.0 g, 6.0 mmol)의 용액에 가하였다. 플라스크를 -78℃로 냉각시키고, 이소부틸렌(8 g, 142.6 mmol, -78℃에서 축합)을 가하였다. 플라스크를 실온에서 오토클레이브에 놓고, 15 시간 동안 교반하였다. 오토클레이브를 냉각한 후, 개봉하였다. 과량의 이소부틸렌을 증발시키고, 나머지 용액을 수성 NaOH(2 M, 20 ml)에 부었으며, 디에틸 에테르로 추출하여 형성된 부산물을 제거하였다. 수상을 2 M HCl로 약간 산성화시켜 pH=10이 되게 하고, 디에틸 에테르(3 x 75 ml)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조시켰으며, 농축시켰다. 얻어진 생성물을 디에틸 에테르/헥산 중에 재결정화하였다. 질량: 0.55 g(41%). NMR(600 MHz, CDCl₃) 1.45(s, 9H), 4.45(s, 1H), 6.8(d, 2H), 7.25(d, 2H); m/z: 224.

방법 8

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-(N-[(S)-1-(t-부톡시카르보닐)-4-(벤질옥시카르보닐)아미노]부틸]카르바모일)벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 53 mg, 0.083 mmol), tert-부틸 N⁵-[(벤질옥시)카르보닐]-L-오르티티네이트(35 mg, 0.098 mmol), N-메틸 모르폴린(0.027 m)을 DCM(5 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반한 후, TBTU(32 mg, 0.10 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 용출제로서 DCM:EtOAc, 5:1을 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 57 mg(72%)을 얻었다. M/z 944.7 및 942.7(M-H)⁻.

방법 9

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-[(R)-α-(t-부톡시카르보닐)벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 3; 627 mg, 1.24 mmol)을 DCM(25 ml)에 용해시키고, tert-부틸 (2R)-아미노(페닐)아세테이트(308 mg, 1.48 mmol), 2,6-디메틸피리딘(288 μl, 2.47 mmol) 및 TBTU(477 mg, 1.48 mmol)를 가하였다. 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 Isolute 칼럼(10 g, 실리카)을 사용하여 정제하였다. 생성물은 DCM:EtOAc 100:0, 그 다음 95:5를 사용하여 단계 구배로 용출시켰다. 대략 694 mg의 순수 화합물이 수집되었다. 다른 분획을 Isolute 칼럼(10 g, 실리카)을 사용하여 2 회 정제하였다. 생성물은 DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 그 다음 90:10을 사용하여 단계 구배로 용출시켰다. 순수 분획을 제1 분획에 가하여 표제 화합물 787 mg(91%)을 얻었다. NMR(400 MHz, CDCl₃) 0.78(t, 6H), 0.92-1.12(m, 4H), 1.12-1.46(m, 6H), 1.54(s, 9H), 1.58-1.72(m, 2H), 2.14(s, 3H), 3.3-4.05(m, 2H), 4.32(brs, NH), 4.56(ABq, 2H), 5.56(d, 1H), 6.56(s, 1H), 7.04(t, 1H), 7.10(brd, 2H) 7.24-7.42(m, 8H), 7.84(d, NH); m/z 694.7 (M-H)⁻.

방법 10

- <601> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[(S)-2-(t-부톡시카르보닐)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <602> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시에 25; 50 mg, 0.078 mmol) 및 tert-부틸 L-프롤리네이트(15 mg, 0.088 mmol)를 DCM(2 ml)에 용해시키고, N-메틸모르폴린(17.2 μ l, 0.156 mmol) 및 TBTU(45 mg, 0.14 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 다음, 추가로, tert-부틸 L-프롤리네이트(15 mg, 0.088 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 Isolute 칼럼(2 g, 실리카) 상에 직접 놓았다. 생성물을 DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, 그 다음 80:20을 사용하여 단계 구배로 용출시켜서 표제 화합물(41 mg, 66%)을 얻었다. M/z 793.2.
- <603> **방법 11**
- <604> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <605> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시에 25; 50 mg, 0.078 mmol) 및 tert-부틸 N-메틸글리시네이트(15 mg, 0.10 mmol)를 DCM(2 ml)에 용해시키고, N-메틸모르폴린(17.2 μ l, 0.156 mmol) 및 TBTU(45 mg, 0.14 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Isolute 칼럼(2 g, 실리카) 상에 직접 놓았다. 생성물을 DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, 그 다음 80:20을 사용하여 단계 구배로 용출시켜서 표제 화합물(30 mg, 50%)을 얻었다. M/z 767.4.
- <606> **방법 12**
- <607> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -[N-[1-(R)-2-(R)-1-(t-부톡시카르보닐)-1-히드록시프로프-2-일]카르보닐]벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀
- <608> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시에 25; 50 mg, 0.078 mmol) 및 tert-부틸 (2R,3R)-3-아미노-2-히드록시부타노에이트(15 mg, 0.086 mmol)를 DCM(2 ml)에 용해시키고, DMF(1 ml) 및 N-메틸모르폴린(17.2 μ l, 0.156 mmol) 및 TBTU(45 mg, 0.14 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Isolute 칼럼(2 g, 실리카) 상에 직접 놓았다. 생성물을 DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, 그 다음 80:20을 사용하여 단계 구배로 용출시켜서 표제 화합물(33 mg, 53%)을 얻었다. M/z 797.3.
- <609> **방법 13**
- <610> t-부틸 N-((2R)-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노)-2-페닐에탄오일)-o-(t-부틸)-L-세리네이트
- <611> (2R)-[(벤질옥시)카르보닐]아미노(페닐)아세트산(2.0 g, 7.0 mmol) 및 t-부틸 O-(t-부틸)-L-세리네이트(2.0 g, 7.9 mmol) 및 2,6-루티딘을 DCM(30 ml)에 용해시켰다. 5 분 동안 0℃에서 교반한 후, TBTU(2.5 g, 7.8 mmol)를 가하고, 30 분 동안 0℃에서, 그리고 4 시간 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 물(2 x 100 ml)로 세척하고, 건조시켰으며, 플래쉬 크로마토그래피(DCM)로 정제하여 표제 화합물(3.3 g, 97%)을 얻었다. NMR(300 MHz): 1.05(s, 9H), 1.45(s, 9H), 3.4-3.8(m, 2H), 4.5(brs, 1H), 4.85(s, 2H), 5.1(s, 2H), 5.4(s, 1H), 7.25-7.5(m, 10H).
- <612> **방법 14**
- <613> t-부틸 N-[(2R)-2-아미노-2-페닐에탄오일)-o-(t-부틸)-L-세리네이트
- <614> t-부틸 N-((2R)-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노)-2-페닐에탄오일)-o-(t-부틸)-L-세리네이트(방법 13; 3.3 g, 6.8 mmol)를 EtOH(95%, 30 ml)에 용해시키고, Pd/C(5%)(수중 50%)의 촉매량을 가하였으며, 수소화를 대기압에서 3 시간 동안 실온에서 수행하였다. 반응 혼합물을 규조토에 통과시켜 여과하고, 용매를 증발시켜서 표제 화합물(2.35 g, 98%)을 얻었다. NMR(500 MHz): 1.1(s, 9H), 1.45(s, 9H), 3.45-3.8(m, 2H), 4.5(t, 1H), 4.55(s, 1H), 4.85(s, 2H), 7.3-7.5(m, 5H).
- <615> **방법 15**
- <616> 1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸-8-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

핀

<617> THF(50 ml) 중의 1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 23; 2.10 g, 3.41 mmol)의 냉각 용액(-78℃)에 n-BuLi(2.35 ml, 3.75 mmol, 헥산 중의 1.6 M)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 20 분 동안 교반한 후, MeI(2.42 g, 17.1 mmol)를 가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10 분 동안, 그리고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(50 ml)를 가하고, 유기상을 10% NH₄Cl(수성, 50 ml) 및 염수(50 ml)로 세척하였다. 건조, 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산:EtOAc-95:5)하여 표제 화합물 0.4 g(21%)을 무색 오일로서 얻었다. NMR(300 MHz, CDCl₃): 0.60-0.70(m, 6H), 0.70-0.90(m, 4H), 0.90-1.35(m, 8H), 2.00(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.00-4.20(m, 2H), 4.3-4.60(m, 2H), 6.65-6.85(m, 3H), 6.90-7.10(m, 3H), 7.15-7.30(m, 5H).

<618> **방법 16**

<619> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸-8-카르복시메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<620> 트리플루오로아세트산(30 ml) 및 트리에틸실란(1.03 g, 8.85 mmol)의 용액(0℃)에 DCM(2 ml) 중의 1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸-8-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 15; 0.92 g, 1.77 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 농축 후, 잔류물을 디에틸 에테르(50 ml)에 용해시키고, 물(25 ml) 및 중탄산나트륨(10%, 25 ml)으로 세척하였다. 건조, 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(헥산:EtOAc-90:10)를 행하여 회색 고형물 0.58 g을 얻었다. 디클로로메탄(30 ml) 중의 이 고형물의 용액(0℃)에 DCM 중의 BBr₃(DCM 중의 1 M, 10.2 ml, 10.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반한 다음, 이것을 중탄산나트륨(10%, 25 ml) 및 물(25 ml)로 세척하였다. 건조, 여과 및 농축 후, 미정제 생성물(0.55 g, 회색 고형물)을 MeCN(30 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 K₂CO₃(0.22 g, 1.58 mmol) 및 테트라-n-부틸 암모늄 브로마이드(10 mg), 이어서 에틸 브로모아세테이트(0.25 g, 1.51 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1.5 시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 ml)에 용해시키고, NH₄Cl(수성, 10%) 및 염수로 세척하였다. 건조, 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(Hex:EtOAc 9:1-8:2)를 행하여 미백색 고형물 0.58 g을 얻었다. 고형물을 THF:H₂O(4:1, 25 ml)에 용해시키고, LiOH(0.097 g, 2.31 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 물(50 ml)에 용해시켰으며, 1 M HCl로 산성화하였다. 수층을 디에틸 에테르로 2 회 추출하였다. 감압 하에 용매를 증발시켜서 표제 화합물 0.46 g(55%)을 얻었다. NMR(300 MHz, 아세톤-d₆): 0.70-0.90(m, 6H), 0.95-1.80(m, 12H), 2.15(s, 3H), 3.85-4.15(m, 2H), 4.85(s, 2H), 6.00(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.90-7.05(m, 1H), 7.10-7.45(m, 5H).

<621> **방법 17**

<622> (R)-N-벤질옥시카르보닐-α-카르복시-4-히드록시벤질아민

<623> (R)-p-히드록시페닐글리신(5.00 g, 29.9 mmol)을 물(50 ml)과 혼합하였다. 중탄산나트륨(6.3 g, 75.0 mmol)을 이 슬러리에 가하고, 10 분 교반 후, 백색 현탁액이 생성되었다. 벤질 클로로포름(5.1 ml, 33.9 mmol)을 적하 깔대기로부터 20 분에 걸쳐서 가하고, 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 2 시간 후, 물(300 ml)을 가하고, 현탁액을 에테르(200 ml)로 추출하였다. 백색 고형물은 용해되지 않았으며, 물과 에테르를 더 가하였다. LC/MS는 고형물이 생성물임을 가리켰다. 수상의 맑은 부분을 수집하고, 백색 침전물이 형성될 때까지 산성화하였다. 이것을 주말에 걸쳐 방치한 다음, 여과 제거하였다. 용해되지 않은 물질을 함유하는 나머지 수상도 마찬가지로 산성화하고, EtOAc(3 x)로 추출하였다. 또한, 여기서 침전물이 상간에 잔존하였다. 이것을 유기층으로 수집하였다. EtOAc 상을 증발시켰다. 톨루엔을 2 회 가하여 물을 제거하였다. 백색 고형물의 2 개의 분획을 함께 가하고, DCM(200 ml)로부터 재결정하였다. 냉각시킨 혼합물을 여과하고, 백색 고형물 4.77 g(53%)을 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 5.00(1H, d), 5.00(2H, s), 6.70(2H, d), 7.05-7.50(7H, m), 7.90(1H, d).

<624> **방법 18**

<625> (R)-N-벤질옥시카르보닐-α-{N-[(S)-1-(t-부톡시카르보닐)프로필]카르바모일}-4-히드록시벤질아민

<626> DCM(30 ml) 중의 (R)-N-벤질옥시카르보닐-α-카르복시-4-히드록시벤질아민(방법 17; 2.00 g, 6.64 mmol), (2S)-2-아미노 부탄산 t-부틸 에스테르(1.30 g, 6.64 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (2.0 g, 19.8 mmol)을 실온에서

5 분 동안 교반한 후, TBTU(2.60 g, 8.10 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(DCM:아세톤-60:40)에 의해 정제하였다. 생성물을 톨루엔(20 ml)으로부터 결정화하여 소정의 생성물 1.85 g을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz): 0.80(3H, t), 1.45(9H, s), 1.50-1.80(2H, m), 4.10-4.20(1H, m), 5.05(1H, d(AB)), 5.15(1H, d(AB)), 6.75(2H, d), 7.20-7.40(7H, m).

<627> **방법 19**

<628> (R)- α -{N-[(s)-1-(t-부톡시카르보닐)프로필]카르바모일}-4-히드록시벤질아민

<629> (R)-N-벤질옥시카르보닐- α -{N-[(S)-1-(t-부톡시카르보닐)프로필]카르바모일}-4-히드록시벤질아민(방법 18; 1.80 g, 4.07 mmol) 및 에탄올(30 ml, 95%) 중의 Pd/C(0.2 g, 5%)의 혼합물을 수소 가스 하에 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔(2 g)에 통과시켜 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에세톤(20 ml)에 용해시키고, 메탄설폰산(0.40 g, 4.16 mmol)을 가하였다. 결정화는 얻어지지 않았으며, 용매를 감압 하에 제거하였다. 미정제 생성물을 용출제로서 0.1 M 아세트산암모늄 완충제 중의 20-50% MeCN의 구배를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 표제 화합물 0.350 g(28%)을 백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 0.75(3H, t), 1.40(9H, s), 1.50-1.75(2H, m), 2.70(1H, s), 4.00-4.10(1H, m), 4.30(1H, s), 6.65(2H, d), 7.15(2H, d), 8.15(1H, d).

<630> **방법 20**

<631> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-{N-[(S)-2-(t-부톡시)-1-(t-부톡시카르보닐)에틸]카르바모일}프로필]카르바모일}벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<632> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-카르복시프로필]카르바모일}벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 6, 15 mg, 0.021 mmol), tert-부틸 O-(tert-부틸)-L-세리네이트 염산염(5.4 mg, 0.021 mmol) 및 N-메틸모르포폴린(4.6 μ l, 0.042 mmol)을 DMF(1 ml)에 용해시켰다. TBTU(12.5 mg, 0.039 mmol)를 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. tert-부틸 O-(tert-부틸)-L-세리네이트 염산염(0.8 mg, 0.0031 mmol)을 가하고, 혼합물을 2 분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 톨루엔으로 수 회 공증발시켰다. 생성물을 예비 패킹된 ISOLUTE 칼럼(실리카, 2 g)를 사용하여 정제하였으며, DCM:EtOAc 100:0(10 ml), 95:5(10 ml), 90:10(10 ml), 80:20(10 ml)를 사용하여 단계 구배로 용출시켜서 표제 화합물 14 mg을 얻었다. M/z 924.7.

<633> **방법 21**

<634> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(메톡시카르보닐)-4-(R)-4-(히드록시)피롤리딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<635> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 54 mg, 0.084 mmol), 메틸 (4R)-4-히드록시-L-프롤리네이트 염산염(18.4 mg, 0.10 mmol) 및 N-메틸모르폴린(13.9 μ l, 0.13 mmol)을 DMP(2 ml)에 용해시켰다. TBTU(32.5 mg, 0.101 mmol)를 가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 예비 패킹된 ISOLUTE 칼럼(실리카, 2 g)을 사용하여 2 회 정제하였으며, DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, 80:20 및 60:40을 사용하여 단계 구배로 용출시켜서 표제 화합물 23 mg을 얻었다. M/z 767.0.

<636> **방법 22**

<637> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- α -[2-(S)-2-(t-부톡시카르보닐)아제티딘-1-일카르보닐]벤질}카르바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<638> 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)- α -카르복시벤질)카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 50 mg, 0.078 mmol), tert-부틸 (2S)-아제티딘-2-카르복실레이트(17.4 mg, 0.111 mmol) 및 N-메틸모르폴린(10.3 μ l, 0.094 mmol)을 DMF(2 ml)에 용해시켰다. TBTU(30 mg, 0.094 mmol)를 가하고, 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 예비 패킹된 ISOLUTE 칼럼(실리카, 2 g)을 사용하여 정제하였으며, DCM:EtOAc 100:0, 95:5, 90:10, 80:20을 사용하여 단계 구배로 용출시켜서 표제 화합물 27.5 mg을 얻었다. M/z 777.6(M-H)⁻.

<639>

방법 23

<640>

1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<641>

MeCN(5 ml) 중의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(WO 98/38182호에 따라 제조함; 0.200 g, 0.404 mmol)의 용액에 p-메톡시벤질 클로라이드(0.066 ml, 0.486 mmol), CsI(0.010 g, 0.038 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.263 g, 0.807 mmol)를 가하고, 혼합물을 60℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 0.5 M HCl(수성) 사이에 분배하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시켰으며, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(DCM:EtOAc=9:1)에 통과시켜 여과하여 표제 화합물 0.257 g(~정량)을 미백색 고형물로서 얻었다. NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.60-0.75(m, 6H), 0.75-1.20(m, 8H), 1.25-1.45(m, 2H), 1.80-2.00(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.90(s, 3H), 4.05-4.30(m, 2H), 4.45-4.65(m, 2H), 6.70-7.45(m, 11H).

<642>

방법 24

<643>

1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<644>

NaSMe(0.150 g, 2.03 mmol, 95%)를 DMF(5 ml) 중의 1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-브로모-8-메톡시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 23; 0.249 g, 0.404 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 온도를 80℃로 승온하였으며, NaSMe(0.090 g, 1.22 mmol)를 더 가하였다. 80℃에서 20 시간 후, 혼합물에 물(5 ml) 및 1 M HCl(수성)(pH~4)을 가하였다. 용액을 Et₂O로 3 회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하였으며, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피(Hex:EtOAc=4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 0.188 g(82%)을 황갈색 고형물로서 얻었다. NMR(500 MHz, CDCl₃): 0.60-0.75(m, 6H), 0.75-1.20(m, 8H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.80-2.00(m, 2H), 2.20(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.20(brs, 2H), 4.50(brs, 2H), 6.05(brs, 1H), 6.75-6.85(m, 3H), 7.00-7.10(m, 3H), 7.20-7.35(m, 4H), 7.50(s, 1H).

<645>

방법 25

<646>

1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(t-부톡시카르보닐메톡시)-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<647>

MeCN(100 ml) 중의 1,1-디옥소-2-(4-메톡시벤질)-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-히드록시-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(방법 24; 4.487 g, 7.889 mmol)의 용액에 t-부틸 브로마이드(0.262 g, 0.813 mmol), t-부틸 브로모아세테이트(1.46 ml, 9.880 mmol) 및 탄산칼륨(무수물, 3.28 g, 23.7 mmol)의 순서로 첨가하였다. 혼합물을 55℃로 2.5 시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 밤새도록 교반하면서 방치하였다. 황색 슬러리가 잔존할 때까지 용매를 증발시켰으며, 디에틸 에테르(150 ml)와 물(100 ml) 사이에서 추출하였다. 수상을 에테르(100 ml)로 세척하고, 합한 에테르 층을 0.1 M KHSO₄(수성, 100 ml), 염수(100 ml)로 세척하였으며, 건조시켰다. 에테르를 감압 하에 제거하고, 얻어진 베이지색 고형물을 감압 하에 4 시간 동안 건조시켰다(5.355 g, 99%). NMR(400 MHz, CDCl₃): 0.60-1.25(m, 14H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.50(s, 9H), 1.75-2.00(m, 2H), 2.10(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.20(brs, 2H), 4.50(brs, 2H), 4.60(s, 2H), 6.45(s, 1H), 6.75-6.85(m, 2H), 7.00-7.15(m, 3H), 7.20-7.40(m, 5H).

<648>

방법 26

<649>

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-[N-((S)-1-(t-부톡시카르보닐)에틸]카르바모일)에틸]카르바모일]벤질}카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀

<650>

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-[N-((R)-α-카르복시벤질]카르바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(실시예 25; 58 mg, 0.091 mmol), tert-부틸 L-알라닐-L-알라니네이트 염산염(27.5 mg, 0.11 mmol) 및 N-메틸모르폴린(20 μl, 0.18 mmol)을 DMF(2 ml)에 용해시켰다. TBTU(35 mg, 0.18 mmol)을 가하고, 혼합물을 2 내지 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성물을 예비 패킹된 ISOLUTE 칼럼(실리카, 2 g)을 사용하여 정제하였으며, DCM:BtOAc 100:0, 95:5, 90:10 및 80:20을 사용하여 단

계 구배로 용출시켜서 표제 화합물 34 mg(45%)을 얻었다. M/z 838.5.

<651> **방법 27**

<652> tert-부틸-4-메틸루시네이트

<653> 4-메틸루시네이트(500 mg, 3.44 mmol)를 10 ml t-부틸 아세테이트에 현탁시켰다. 과염소산(0.2 ml, 3.49 mmol)을 가하고, 플라스크를 격벽으로 스톱핑하였으며, 밤새도록 교반하였다. 분석은 TLC(DCM:MeOH, 9:1; 닐히드린/EtOH 용액으로 염색함)를 사용하여 수행하였다. 용액을 30 ml EtOAc 및 30 ml 5% Na₂CO₃를 함유하는 플라스크에 부었다. 수층은 산성으로 변화하였으며, pH가 대략 7이 될 때까지 2 M NaOH를 가하였다. 상을 분리하고, 수상을 2 x 30 ml EtOAc로 세척하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰으며, 증발시켰다. 오일을 얻었으며, 이것을 톨루엔, 그 다음 디에틸 에테르로 공증발시킨 후, 진공 하에 2 일 동안 놓았다. 질량 665 mg (96% 수율). NMR(CDCl₃): 1.0(s, 9H), 1.5(s, 9H), 1.65-1.95(m, 2H), 3.82(t, 1H).

<654> **방법 28**

<655> 메틸 3-(트리메틸실릴)알라니네이트

<656> 3-트리메틸실릴 알라닌(J. Organomet. Chem., 628, (2001), 183-194; 19 mg, 0.118 mmol)을 밀봉 튜브 내에서 3 ml BF₃-MeOH(14%, 3.7 mmol)와 혼합하고, 70°C로 가열하였다. 분석은 TLC(MeOH:DCM 1:9, 에탄올 중의 닐히드린으로 염색함)를 사용하여 수행하였다. 혼합물을 3 시간 동안 가열한 다음, 상온으로 냉각시켰다. 혼합물을 EtOAc 3 ml 및 Na₂CO₃를 함유하는 물 2 ml의 혼합물에 부었다. pH가 약 7이 될때까지 Na₂CO₃(5% 수성)를 더 가하였다. 수상을 EtOAc(2 x 3 ml)로 세척하였다. 합한 유기상을 염수(1 ml)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰으며, 증발시켰다. 생성물을 백색 필름으로서 얻었다. 질량: 19 mg(92% 수율). NMR(CDCl₃): 0.1(s, 9H), 1.2-1.4(m, 2H), 3.8(s, 3H), 4.2(brs, 1H).