



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0090077
(43) 공개일자 2012년08월16일

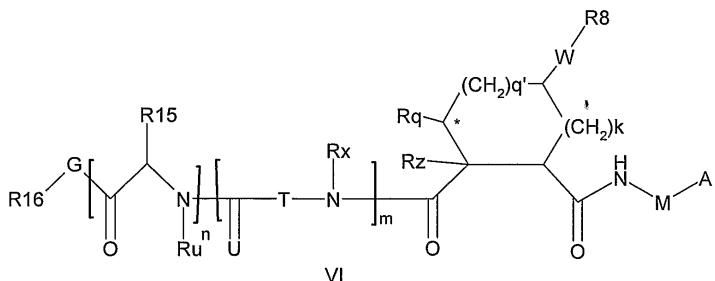
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/16 (2006.01) *A61K 31/4035*
(2006.01)
C07D 215/233 (2006.01) *C07D 245/04* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7011467(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2005년01월28일
심사청구일자 2012년05월02일
- (62) 원출원 특허 10-2006-7017480
원출원일자(국제) 2005년01월28일
심사청구일자 2008년12월23일
- (85) 번역문제출일자 2012년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/SE2005/000097
- (87) 국제공개번호 WO 2005/073195
국제공개일자 2005년08월11일
- (30) 우선권주장
0400199-6 2004년01월30일 스웨덴(SE)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
안센 알 앤드 디 아일랜드
아일랜드 코 코크 리틀 아일랜드 이스트케이트
이스트케이트 빌리지
메디비르 아베
스웨덴 에스-141 22 후딘게 박스 1086
- (72) 발명자
로센퀴스트 아사
스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나스티겐 7 메디비
르 아베 내
토르스텐슨 프레드릭
스웨덴 에스-581 83 린코핑 유니버시티 오브 린코
핑 아이에프엠 패컬티 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
최규팔, 이은선

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 H C V N S ? 3 세린 프로테아제 저해제

(57) 요약



펩티도유사 화합물은 C형 간염 바이러스(HCV)의 NS3 프로테아제를 저해하는 것으로 기재되어있다. 화합물은 명세서에 제공된 다양한 정의를 같은 일반식을 갖는다. 화합물은 천연 기질의 공칭 분열 부위에 대해 더욱 멀리 떨어진 저해제의 부분들 간의 신규한 연쇄(linkage)와 결합된 탄소환 P2 단위와 포함하고, 상기 연쇄는 분열 부위에 근접한 곳에 대해서 먼쪽 상의 펩타이드 결합의 배향을 역전시킨다.

(72) 발명자

조한슨 폐르-올라

스웨덴 에스-581 83 린코핑 유니버서티 오브 린코
핑 아이에프엠 패컬티 내

크바른스트로엠 인게마르

스웨덴 에스-581 83 린코핑 유니버서티 오브 린코
핑 아이에프엠 패컬티 내

사무엘슨 베르틸

스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나스티겐 7 메디비르
아베 내

월버그 한스

스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나스티겐 7 메디비르
아베 내

(30) 우선권주장

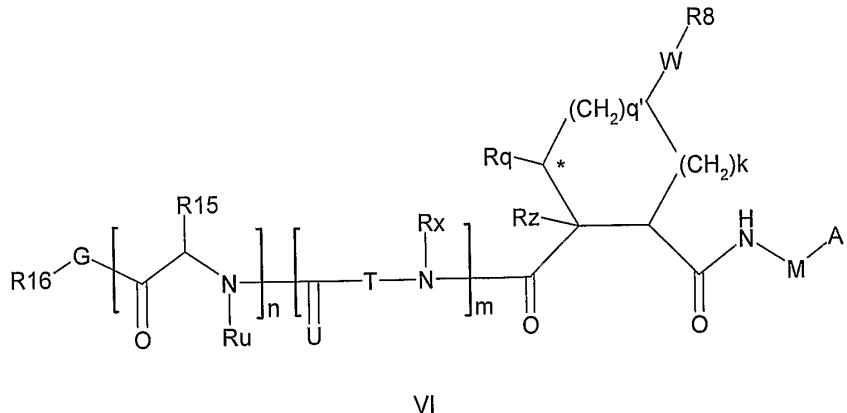
0401288-6 2004년05월19일 스웨덴(SE)

0402562-3 2004년10월22일 스웨덴(SE)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, C형 간염 바이러스(HCV)를 포함하는 플라비바이러스 감염 예방 또는 치료용 약제학적 조성물:



상기 식에서,

A는 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$ 또는 $\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^2$ 이고;

R^1 은 수소, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬, $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬카보사이클릴 또는 $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬헵테로사이클릴이며;

R^2 는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬, $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬카보사이클릴 또는 $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬헵테로사이클릴이고;

여기서 R^2 는 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬, $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬카보사이클릴, $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬헵테로사이클릴, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Y}-\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{O}-\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})\text{Rb}$, $\text{Y}-(\text{C}(=\text{O}))\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{NRaC}(=\text{O})\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{NHSO}_2\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{S}(=\text{O})_p\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{S}(=\text{O})_p\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})\text{ORb}$ 및 $\text{Y}-\text{NRaC}(=\text{O})\text{ORb}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

Y는 독립적으로 결합 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 알킬렌이고;

Ra는 독립적으로 H 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 알킬이며;

Rb는 독립적으로 H, $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬, $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬카보사이클릴 또는 $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬헵테로사이클릴이고;

p는 독립적으로 1 또는 2이며;

M은 $\text{CR}^7\text{R}^{7'}$;

Ru는 H 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 알킬이며;

R^7 은 1 내지 3개의 할로 원자, 아미노, -SH 또는 $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬사이클로알킬기로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬, $\text{C}_0\text{-}\text{C}_3$ 알킬 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$ 알케닐이고; 또는 R^7 은 J이며;

$\text{R}^{7'}$ 는 H이거나, 또는 $\text{R}^{7'}$ 는 R^7 과 함께 $\text{R}^{7'a}$ 에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ 사이클로알킬 환을 형성하고; 여기서 $\text{R}^{7'a}$ 는 할로에 의해 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-}\text{C}_5$ 사이클로알킬 또는 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_6$ 알케닐이고; 또는 $\text{R}^{7'a}$ 는 J이고;

q'는 0 또는 1이고;

k는 0 내지 3이며;

Rz는 H이거나, 또는 별표 표시된 탄소와 함께 올레핀 결합을 형성하고;

Rq는 H 또는 C₁-C₆알킬이며;

W는 -CH₂- , -O- , -OC(=O)NH- , -OC(=O)- , -S- , -NH- , -NRa , -NHSO₂- , -NHC(=O)NH- , -NHC(=O)- , -NHC(=S)NH- 또는 결합이고;

R⁸은 각각 4 내지 7개의 환 원자를 가지고, 각각 S, O 및 N으로부터 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 가지며, C₁-C₃알킬기에 의해 W로부터 임의로 떨어져 위치하는(spaced), 포화, 부분 포화 혹은 불포화된 1 내지 2개의 환을 함유하는 환 시스템이고; 상기 R⁸은 임의로 R⁹에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고,

R⁹는 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬카보사이클, C₀-C₃알킬헤테로사이클, NH₂C(=O)-, Y-NRa'Rb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-(C=O)NRa'Rb, Y-NRaC(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb 및 Y-NRaC(=O)ORb로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 여기서 Ra'는 Ra이되, 단 W가 -S- 또는 -O-이고, R⁸이 C₀-C₃알킬아릴 또는 C₀-C₃알킬헤테로아릴이고, Y가 결합이고, Rb가 H 또는 C₁-C₆알킬인 경우, Ra'는 Ra 또는 C₁-C₆알킬이며; 상기 카보사이클 또는 헤테로사이클 부위는 임의로 R¹⁰으로 치환되고; R¹⁰은 C₁-C₆알킬, C₃-C₇사이클로알킬, C₁-C₆알콕시, 아미노, 설포닐, (C₁-C₃알킬)설포닐, NO₂, OH, SH, 할로, 할로알킬, 카복실, 또는 아미도이며;

Rx는 H 또는 C₁-C₅알킬이며; 또는 Rx는 J이고;

T는 -CHR¹¹- 또는 -NRd-이고, 여기서 Rd는 H 또는 C₁-C₃알킬이거나, 또는 Rd는 J이며;

R¹¹은 H이거나, 또는 R¹¹은 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬카보사이클, C₀-C₃알킬헤테로사이클, NH₂CO-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-(C=O)NRaRb, Y-NRaC(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb 및 Y-NRaC(=O)ORb로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있는 C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬카보사이클 또는 C₀-C₃알킬헤테로사이클이고; 또는 R¹¹은 J이고;

J는, 존재한다면, R⁷/R^{7'} 사이클로알킬로부터 또는 R⁷이 부착된 탄소원자로부터, Rd, Rj, Rx, Ry 또는 R¹¹ 중의 하나까지 연장되어 거대고리(macrocycle)를 형성하는 단일의 3 내지 10원의 포화 또는 부분 불포화 알킬렌 사슬이며, 상기 사슬은 -O-, -S- 또는 -NR¹²-로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로원자가 임의로 끼어들 수 있고, 상기 사슬 내 0 내지 3개의 탄소원자는 R¹⁴로 임의로 치환되며;

R¹²는 H, C₁-C₆알킬, C₃-C₆사이클로알킬 또는 COR¹³이고;

R¹³은 C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬카보사이클 또는 C₀-C₃알킬헤테로사이클이며;

R¹⁴는 H, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, 하이드록시, 할로, 아미노, 옥소, 티오 및 C₁-C₆티오알킬로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0 또는 1이고;

n은 0 또는 1이며;

U는 0이거나 또는 존재하지 않고;

R¹⁵는 H이거나; 또는 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬헤테로사이클, C₀-C₃알킬카보사

이클릴, $\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Y}-\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{O}-\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})\text{Rb}$, $\text{Y}-(\text{C}=\text{O})\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{NRaC}(=\text{O})\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{NHSO}_p\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{S}(=\text{O})_p\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{S}(=\text{O})_p\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})\text{ORb}$ 및 $\text{Y}-\text{NRaC}(=\text{O})\text{ORb}$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있는 H , C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬헤테로사이클릴이며;

G 는 $-0-$, $-\text{NRy}-$ 또는 $-\text{NRjNRj}-$ 이고;

Ry 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나; 또는 Ry 는 J 이며;

하나의 Rj 는 H 이고 다른 하나의 Rj 는 H 또는 J 이고;

R^{16} 은 H 이거나; 또는 R^{16} 은 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬헤테로사이클릴, $\text{NH}_2\text{CO}-$, $\text{Y}-\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{O}-\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})\text{Rb}$, $\text{Y}-(\text{C}=\text{O})\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{NRaC}(=\text{O})\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{NHSO}_p\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{S}(=\text{O})_p\text{Rb}$, $\text{Y}-\text{S}(=\text{O})_p\text{NRaRb}$, $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})\text{ORb}$ 또는 $\text{Y}-\text{NRaC}(=\text{O})\text{ORb}$ 로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬헤테로사이클릴이며;

상기 C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_3 알킬 내 탄소원자는, 다르게 정의하지 않는 한, 1개, 2개 또는 3개의 할로겐으로 임의로 치환될 수 있고;

상기 C_0-C_3 알킬아릴 및 C_0-C_3 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬 내 각각의 아릴 및 사이클로알킬 부위는, 다르게 정의하지 않는 한, 할로, 하이드록시, 니트로, 시아노, 카복시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 아지도, 옥소, 머캅토 및 C_0-C_3 알킬헤테로사이클릴로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며;

상기 C_0-C_3 알킬카보사이클릴 및 C_0-C_3 알킬헤테로사이클릴 내 각각의 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴 부위는, 다르게 정의하지 않는 한, 할로, 하이드록시, 니트로, 시아노, 카복시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 아지도, 옥소, 머캅토, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 및 C_0-C_3 알킬헤테로사이클릴로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되고;

각 아미노기는 NH_2 , NHC_1-C_6 알킬 및 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬) $_2$ 로부터 선택되며;

각 아미도기는 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_6$ 알킬, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬) $_2$ 및 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 뉴클레오사이드 유사체 중합 효소 저해제, 프로테아제 저해제, 리바비린 및 인터페론으로부터 선택된 추가의 HCV 항바이러스제를 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, HCV 감염 치료용 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 정의된 화학식 VI의 화합물을 포함하는, HCV를 포함하는 플라비바이러스 감염 예방 또는 치료용 약제.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 플라비바이러스(Flavivirus)인 HCV(Hepatitis C virus: C형 간염 바이러스)의 NS3 세린 프로테아제의 신규의 저해제 및 HCV의 치료 또는 예방에의 그들의 이용을 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

HCV의 NS3 세린 프로테아제는 세린 프로테아제 영역 및 RNA 헬리케이스(helicase) 영역을 함유하는 다기능 단백질이다. 상대적으로 작은 단백질인 프로테아제 보조인자 NS4A는 증강된 세린 프로테아제 활성에 절대적으로

필요하다. NS3 세린 프로테아제는 바이러스 생활주기에서 중요하다. X-선 결정 구조에 의해 밝혀진 바와 같이 기질 결합 부위의 분석으로부터, NS3 프로테아제의 결합 부위는 현저하게 얇고 노출된 용매는 소형 분자 저해제 설계에 도전할 수 있게끔 하는 것을 알 수 있었다.

[0003] 2종의 HCV 프로테아제 저해제, 즉, WO 00/59929호 공보에 개시된 베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim)사의 BILN-2061 및 WO 03/87092호 공보에 개시된 베르텍스(Vertex)사의 VX-950도 임상시험단계에 들어가 있는 것으로 여겨진다. 많은 유사한 펫타이드 유사체 HCV 프로테아제 저해제도 학술 및 특히 문헌에 제안되어 있다. 이러한 종래 기술의 방대한 펫타이드 유사체의 공통점은 HCV 프로테아제 효소의 S2 서브사이트(subsite)와 상호작용하고 저해제의 P2 위치에서 L-프롤린(L-proline) 유도체의 존재이다. BILN-2061의 경우, L-프롤린은 퀴놀린에테르와 4-치환되어 있는 반면, VX-950은 L-프롤린 고리에 축합된 탄소환 고리를 지닌다. 대체로 펫타이드 유사체는 P3 위치에 결합된 추가의 L-아미노산 유도체 펫타이드를 부가적으로 포함하고, 또한, 많은 제안된 저해제도 P4, P5 및 P6에 연장되는 추가의 L-아미노산 유도체를 포함한다.

[0004] BILN-2061 또는 VX-950의 서방성 투여는 각각의 약물에 대해 내성이 있는 HCV 돌연변이체, 소위 약물 탈출 돌연변이체(drug escape mutant)를 선택하는 것은 이미 명백해져 있다. 이를 약물 탈출 돌연변이체는 HCV 프로테아제 유전체, 특히 D168V, D168Y 및/또는 A165S에서 특징적인 돌연변이를 지닌다. 따라서, HCV에 대한 치료 패러다임은 HIV 치료와 유사할 것이며, 여기서 약물 탈출 돌연변이체도 용이하게 생긴다. 그러므로, 치료 옵션에 따른 결합 환자를 제공하기 위해 상이한 내성 패턴을 지닌 추가의 약물이 끊임없이 필요하게 될 것이고, 복수의 약물과 병행한 요법은 제 1라인 처치(first line treatment)에 대해서도 장래에 표준으로 되기 쉽다.

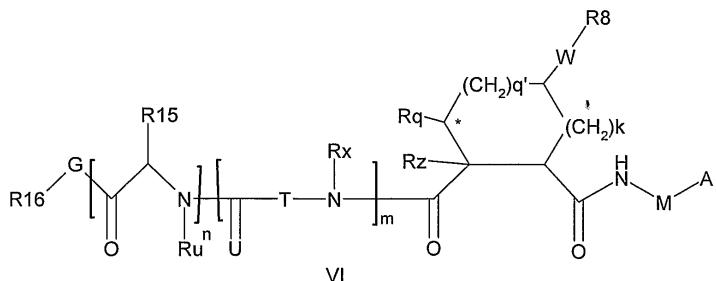
발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] HIV 약물 및 특히 HIV 프로테아제 저해제에 의한 경험은 부차적으로 적합한 약동학 및 복합 투약 요법이 신속하게 부적합한 순응 실패를 가져올 것임을 더욱 역설하고 있다. 따라서, 이것은 HIV 요법에 있어서 각각의 약물에 대한 24시간 최저 농도(최소 혈장 농도)가 빈번하게 하루의 최대 부분에 대한 IC₉₀ 또는 ED₉₀ 역치 이하로 떨어지게 되는 것을 의미한다. 이것은 적어도 IC₅₀, 더욱 현실적으로는 IC₉₀ 또는 ED₉₀의 24시간 최저 레벨이 약물 탈출 돌연변이체의 발현을 늦추고 필요한 약물동태학 및 약물 대사를 얻어 이러한 최저 레벨이 약물 설계에 대한 설득력있는 도전을 제공가능하게 하는 데 중요한 것으로 여겨진다. 천연의 형태에 있어서 다수의 펫타이드 결합을 지닌 종래의 HCV 프로테아제 저해제의 강력한 펫타이드 유사체 성질은 유효한 용량 요법에 대한 약물 동태학적 장애를 불러일으킨다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 제 1측면에 의하면, 하기 화학식 VI(또는 "일반식 VI"이라고도 칭함)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물(prodrug)이 제공된다:



[0007]

[0008] 식 중,

[0009] A는 C(=O)OR¹, C(=O)NHSO₂R², C(=O)NHR³ 또는 CR⁴R^{4'}이고;

[0010] R¹은 수소, C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬카보사이클릴 또는 C₀-C₃알킬헵테로사이클릴이며;

[0011] R²는 C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬카보사이클릴 또는 C₀-C₃알킬헵테로사이클릴이고;

- [0012] R^3 은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_0-C_3$ 알킬카보사이클릴 또는 $-OC_0-C_3$ 알킬혜테로사이클릴이며;
- [0013] R^4 는 할로, 아미노 또는 OH이고; 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 는 함께 =O이며;
- [0014] $R^{4'}$ 는 C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴이고;
- [0015] R^2 , R^3 및 $R^{4'}$ 는 각각 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-(C=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHSO_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ 및 $Y-NRaC(=O)ORb$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되어 있으며;
- [0016] Y 는 독립적으로 결합(즉, 단일 결합) 또는 C_1-C_3 알킬렌이고;
- [0017] Ra 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;
- [0018] Rb 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴이고;
- [0019] p 는 독립적으로 1 또는 2이며;
- [0020] M 은 $CR^7R^{7'}$ 또는 $NRu\circ$ 고;
- [0021] Ru 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이며;
- [0022] R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬 또는 C_2-C_6 알케닐이며, 이들 치환기중 어느 것이라도 임의로 1-3 할로 원자, 또는 아미노, -SH 혹은 C_0-C_3 알킬사이클로알킬기로 치환되어 있고; 또는 R^7 은 J이며;
- [0023] $R^{7'}$ 는 H 또는 R^7 과 함께 취하여 임의로 $R^{7'a}$ 로 치환되어 있는 C_3-C_6 사이클로알킬 고리를 형성하고; 여기서 $R^{7'a}$ 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 C_2-C_6 알케닐이며, 이들 치환기의 어느 것이라도 임의로 할로로 치환될 수 있고; 또는 $R^{7'a}$ 는 J일 수 있고;
- [0024] $q`$ 는 0 내지 1이고, k 는 0 내지 3이며;
- [0025] Rz 는 H 또는 별표 표시된 탄소와 함께 올레핀 결합을 형성하고;
- [0026] Rq 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이며;
- [0027] W 는 $-CH_2-$, $-O-$, $-OC(=O)H-$, $-OC(=O)-$, $-S-$, $-NH-$, $-NRa$, $-NHSO_2-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$, $-NHC(=S)NH-$ 또는 결합이고;
- [0028] R^8 은 각각 4 내지 7개의 고리원자를 지니는 동시에 각각 S, O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 0 내지 4개의 혜테로원자를 지니는 포화, 부분 포화 혹은 불포화된 1 내지 2개의 고리를 함유하는 고리계이고, 또, 상기 고리계는 임의로 W로부터 C_1-C_3 알킬기에 의해 이간되어 있으며; 또는 R^8 은 C_1-C_6 알킬이고; R^8 기의 어느 것이라도 임의로 R^9 에 의해 일-, 이- 또는 삼-치환될 수 있고,
- [0029] 이때, R^9 는 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-(C=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHSO_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ 및 $Y-NRaC(=O)ORb$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; 상기 카보사이클릴 또는 혜테로사이클릴은 임의로 R^{10} 으로 치환되며;

- [0030] R^{10} 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 설포닐, (C_1-C_3 알킬)설포닐, NO_2 , OH , SH , 할로, 할로알킬, 카복실 또는 아미도이고;
- [0031] Rx 는 H 또는 C_1-C_5 알킬이며; 또는 Rx 는 J 이고;
- [0032] T 는 $-CHR^{11}-$ 또는 $-NRd-$ 이고, 이 때 Rd 는 H , C_1-C_3 알킬 또는 J 이며;
- [0033] R^{11} 은 H , C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴이고, 이를 치환기의 어느 것이라도 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴, $NH_2C(=O)-$, $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-(C=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHS(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ 또는 $Y-NRaC(=O)ORb$ 로 치환될 수 있으며; 또는 R^{11} 은 J 이며;
- [0034] J 는, 만약 존재한다면, $R^7/R^{7'}$ 사이클로알킬로부터 또는 R^7 이 부착된 탄소원자로부터 Rd , Rj , Rx , Ry 또는 R^{11} 중의 하나까지 연장되어 거대고리를 형성하는 단일의 3 내지 10원의 포화 혹은 부분 불포화 알킬렌 사슬이며, 이 사슬은 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^{12}-$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 헵테로원자에 의해 임의로 차단되고, 또한, 상기 사슬 중의 0 내지 3개의 탄소원자는 R^{14} 로 임의로 치환되어 있고;
- [0035] R^{12} 는 H , C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 $C(=O)R^{13}$ 이며;
- [0036] R^{13} 은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴이고;
- [0037] R^{14} 는 H , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, 하이드록시, 할로, 아미노, 옥소, 티오 및 C_1-C_6 티오알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;
- [0038] m 은 0 또는 1이고;
- [0039] n 은 0 또는 1이며;
- [0040] U 는 $=O$ 이나 또는 존재하지 않으며;
- [0041] R^{15} 는 H , C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴이며, 이를 치환기의 어느 것이라도 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-(C=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHSO_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ 또는 $Y-NRaC(=O)ORb$ 로 치환될 수 있고;
- [0042] G 는 $-O-$, $-NRy-$ 또는 $-NRjNRj-$ 이며;
- [0043] Ry 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이거나 또는 Ry 는 J 이고;
- [0044] 하나의 Rj 는 H 이고 다른 Rj 는 H 또는 J 이며;
- [0045] R^{16} 은 H ; 또는 R^{16} 은 C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, 또는 C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴이며, 이를 치환기의 어느 것이라도 할로, 옥소, 니트릴, 아지도, 니트로, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-(C=O)NRaRb$, $Y-NRaC(=O)Rb$, $Y-NHSO_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ 또는 $Y-NRaC(=O)ORb$ 로 치환될 수 있다.
- [0046] 어떠한 방식으로든 이론에 의해 구속되거나 특정 변형예에 대한 일시적인 결합 방식에 귀착되는 것을 원하는 일 없이, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 추상적인 개념 P1, P2, P3 및 P4는 단지 편의상 제공되는 것으로, 또한 Schechter & Berger에 의한 논문 "Biochem Biophys Res Comm 27 157-162 (1976)"에 설명되어 있는 바와 같이 실질적으로 통상의 의미를 지니며, 각각 효소의 S1, S2; S3 및 S4 서브사이트(subsite)를 채우는 것으로 여겨지는 저해제의 부분들을 의미한다. 여기서, S1은 분열 부위에 인접하고, S4는 분열 부위로부터 멀리 떨어져

있다. 결합 방식에도 불구하고, 화학식 VI로 정의된 요건들은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 예를 들어, 캐핑기(capping group) $R^{16}-G$ 는 특히 m 및/또는 n이 0인 경우 S3 및 S4 서브사이트와 상호작용할 수 있는 것으로 예상된다.

발명의 효과

[0047]

본 발명의 화합물 및 조성물은 인간에 있어서의 HCV 감염증의 의학적 치료 혹은 예방 방법에 있어 유용성을 지닌다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 인간 또는 동물에 있어서의 플라비바이러스 감염증의 예방 혹은 치료용의 약제의 제조에 있어서와 같은 요법에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도이다. 플라비바이러스의 예는 BVDV, 뎅기(dengue) 및 특히 HCV를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048]

본 발명의 각종 구체예는 개념상 $R^{16}-G-P4-P3-P2-P1$ 로서 표현될 수 있고, 여기서 P3 및/또는 P4는 없어도 된다. P1, P3 및 P4는 각각 천연 또는 변성 아미노산의 유도체로 구성된 빌딩 블록(building block)을 나타내며, P2는 치환된 탄소환 잔기이고, $G-R^{16}$ 은 캐핑기이다. 빌딩 블록은 전형적으로 아마이드 결합에 의해 함께 연결되고 이는 본 발명의 화합물에 있어서의 P2 빌딩 블록링크의 각 측면상에서 서로에 대해서 반전된다.

[0049]

본 발명의 추가의 측면은 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물과, 그의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0050]

본 발명의 화합물 및 조성물은 인간에 있어서의 HCV 감염증의 의학적 치료 혹은 예방 방법에 있어 유용성을 지닌다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 인간 또는 동물에 있어서의 플라비바이러스 감염증의 예방 혹은 치료용의 약제의 제조에 있어서와 같은 요법에 있어서의 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도이다. 플라비바이러스의 예는 BVDV, 뎅기(dengue) 및 특히 HCV를 포함한다.

[0051]

본 발명의 화합물에서 P2 및 P3과 함께 연결된 아미드 결합은 P1 및 P2와 결합된 아미드 결합과 서로에 대해서 반전된다. 즉, 각각의 P2 골격에서 아미노산 유도체, P1 및 P3는 모두 P2 골격의 각 측면의 이들의 아미노산 그룹의 아미노기에 의해 커플링된다. 이것은 P3 및 P4의 결사슬(S3 또는 S4와 상호작용하는 정도까지 R^{16} 캡을 포함함)이 천연의 웨타이드 기질과 비교해서 반대 방향 지점임을 의미한다. 반전된 P3 및 P4 아미노산의 또 다른 결론은 이러한 아미노산의 결사슬이 천연의 웨타이드 기질과 비교해서 바깥쪽으로 원자 하나가 위치하고 있다는 것이다.

[0052]

이러한 방식에 있어서의 P3 및 P4 결사슬의 방향의 변위는 P3 및/또는 P4 및/또는 R^{16} 의 포켓 채움기(pocket filling group)(예를 들어, 결사슬)에 대해서 변성 D 입체 화학 구조를 나타낼 것으로 예상된다. 실제로, 이러한 화합물은 전형적으로 고도로 활성이며 본 발명의 범위 내이다. 그러나, 놀랍게도, P3 및/또는 P4에 L-아미노산 결사슬을 지니고 있는 본 발명의 화합물은, 각각의 결사슬 본체가 천연의 웨타이드 기질에 대해서 상이한 각도로부터 S3 또는 S4 포켓에 접근할 필요가 있음에도 불구하고, 양호한 활성을 발휘하는 것으로 판명되었다. 따라서, R^{11} 및/또는 R^{15} 에서의 L-입체 화학 구조 및/또는 R^{16} 에서의 대응하는 형태 내지 유사한 L-입체화학 구조는 본 발명의 바람직한 측면을 나타낸다.

[0053]

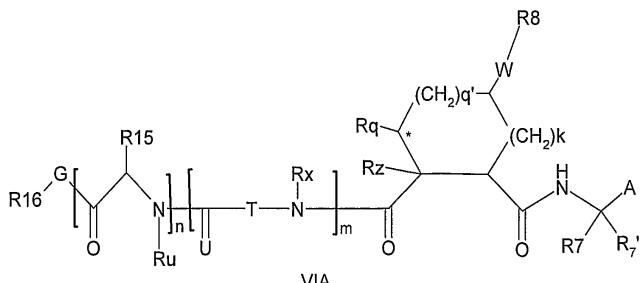
S3 및/또는 S4 포켓에 대한 상이한 각도에서의 접근은 이제까지 천연 또는 변성 L-아미노산 잔기의 통상의 웨타이드 주쇄를 모두 지니고 있던 당업계의 HCV 프로테아제 저해제에 의해 발현되던 내성 패턴을 피하기 위한 본 발명의 화합물의 능력에 대한 함축적 의미를 지닌다. 항바이러스제 요법의 선택적인 압력하에 약물 탈출 돌연변이체를 신속하게 생성하기 위한 것으로 잘 알려진 HIV의 역전사 효소에 따라, HCV의 RNA 의존성 RNA 중합효소(polymerase) NS5A는 매우 열등한 프루프 리딩 능력(proof reading capacity)을 지닌다. 또, 이것은 HCV 중합효소가 고도로 예리를 일으키는 경향이 있고, 또한 HCV 항바이러스제를 장기간에 걸쳐 투여한 경우 특징적인 내성 패턴이 일어나기 쉽다는 것을 의미한다. 개시 전이라도, 대략 웨타이드 주쇄(거대 고리화되어 있더라도)를 지닌 BILN 2061 및 P3 및 P4에서의 선형 웨타이드 주쇄를 지닌 베르텍스의 NS3 프로테아제 저해제 VX-950은 NS3 프로테아제의 155, 156 또는 168 위치에서 특징적인 내성 돌연변이를 신속하게 일으키는 것은 명백하다(Lin 등, "J Biol Chem 2004 279 (17): 17808-17" 참조).

[0054]

본 발명의 화합물의 바람직한 군은 P1이 히드라진 유도체를 나타내는 것, 즉, M이 NR₂인 것을 포함하고, 이때,

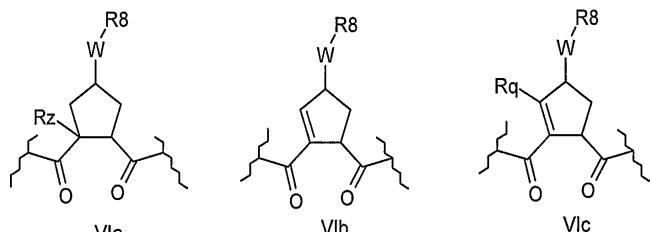
Ru는 전형적으로 H 또는 C₁-C₃알킬이다. M이 CR⁷R'인 화합물은 본 발명의 또 다른 측면을 구성한다.

화학식 VI에 있어서의 M이 CR^7R' 인 바람직한 구체예는 이하의 화학식 VIIA를 포함한다:



[0056]

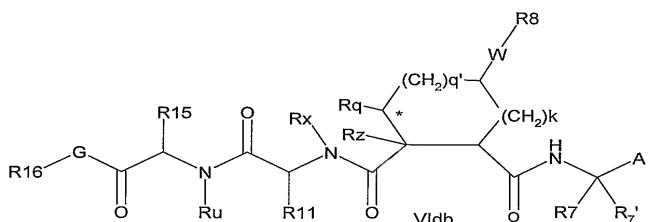
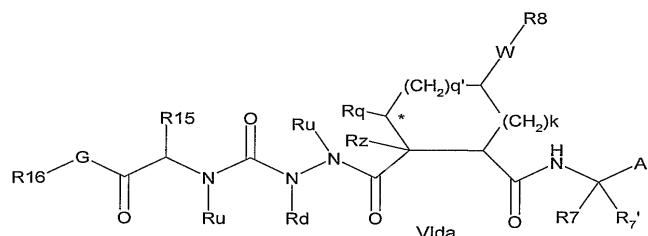
[0057] 화학식 VI에 있어서 q 및 k 에 대한 바람직한 값은 1:1, 1:2, 1:3, 2:2, 2:3, 더욱 바람직하게는 0:2 및 0:0이 고; 가장 바람직하게는 0:1이며, 이들 경우, 바람직한 화합물은 이하의 부분 구조 하나를 지닌다:



[0058]

[0059] 특히, Rz는 H 또는 Rq는 H 또는 메틸이다.

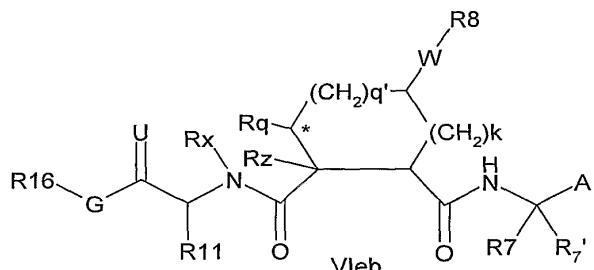
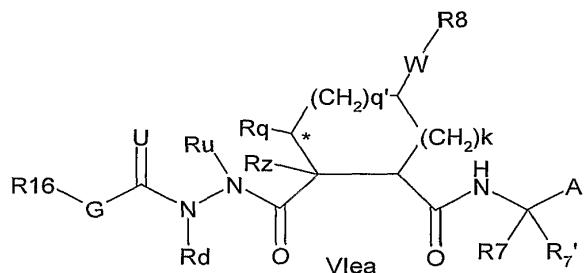
[0060] 본 발명의 화합물은 P3 및 P4 작용기를 모두 포함할 수 있고, 즉, m 및 n이 각각 1이다. P3 및 P4 작용기 모두를 포함하는 화학식 VI에서의 바람직한 구체예는 이하의 화학식 VIIda 내지 VIIdb를 포함한다:



[0061]

[0062] 또 다른 구체예는 M이 NRu인 경우의 VI_{da} 및 VI_{db}에 대응하는 구조를 포함한다.

[0063] 본 발명의 화합물의 또 다른 형태는, P4 작용기는 없이 P3을 포함하는, 즉, $m=1$ 이고 $n=0$ 이다. P3은 포함하고 P4는 포함하지 않는 화학식 VI에서의 바람직한 구체예는 이하의 화학식 VIea 내지 VIeb를 포함한다:



[0064]

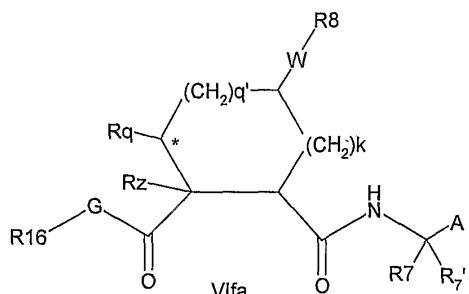
[0065] 다른 구체예는 $\text{M} \in \text{NRu}$ 인 경우의 VIea 및 VIeb에 대응하는 구조를 포함한다.

[0066]

본 발명의 화합물의 또 다른 형태는 m 및 n 이 0이고, 따라서 $\text{R}^{16}\text{-G}$ 가 P_2 와 접촉하지만, 전술한 바와 같이 캐핑기 $\text{R}^{16}\text{-G}$ 가 S_3 및/또는 S_4 와 유리하게 상호작용할 수 있는 것을 포함한다.

[0067]

m 및 n 이 0인 화학식 VI에서의 바람직한 구체예는 이하의 화학식 VIfa을 포함한다:



[0068]

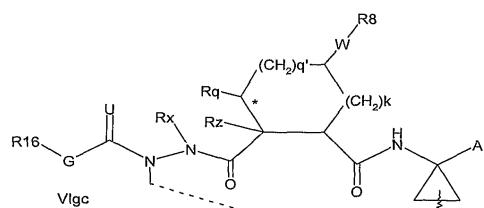
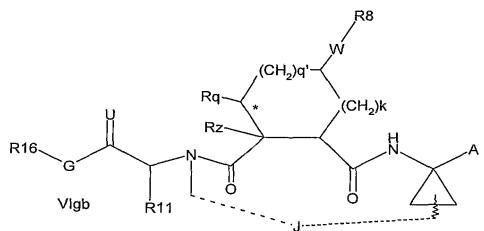
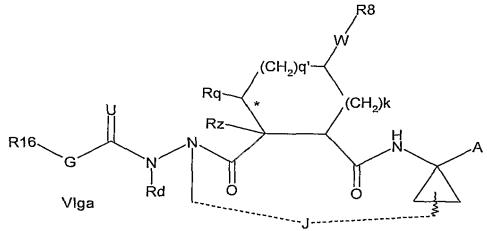
[0069] 또 다른 구체예는 $\text{M} \in \text{NRu}$ 인 경우의 VIfa에 대응하는 구조를 포함한다.

[0070]

본 발명의 화합물은 상기 묘사된 바와 같이 직쇄형 분자를 포함할 수 있다. 또는, R^7 및 $\text{R}^{7'}$ 가 함께 스피로-사이클로프로필과 같은 스피로 사이클로알킬기로 규정될 경우의 구체예에 있어서, 본 발명의 화합물은 거대고리로서 구성될 수 있고, 여기서, 연결기 J 는 화학식 VI의 R_j , R_x , R_y 또는 R^{11} 중의 하나 사이에서 연장된다. 대안적으로, 거대고리 J 는 R^7 에 인접한 탄소로부터 R_j , R_x , R_y , R_d 또는 Ru 중의 하나에까지 연장될 수 있다.

[0071]

m 이 0이고 n 이 1인 화학식 VI 내의 이러한 거대고리 구조의 바람직한 구체예는 하기 식 VIga 내지 VIgc인 것들을 포함한다:

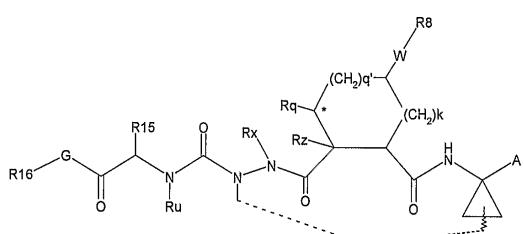
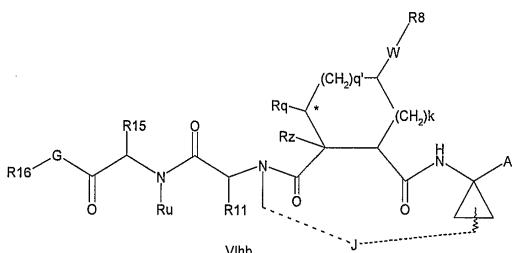
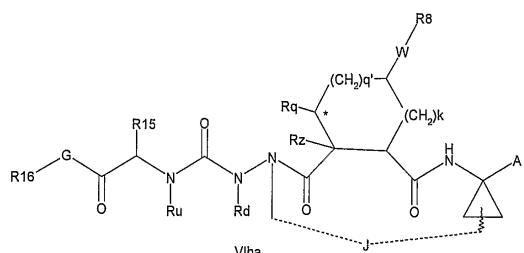


[0072]

J 사슬이 R⁷에 인접한 탄소에 결합되어 있는 대응하는 구조도 바람직하다.

[0074]

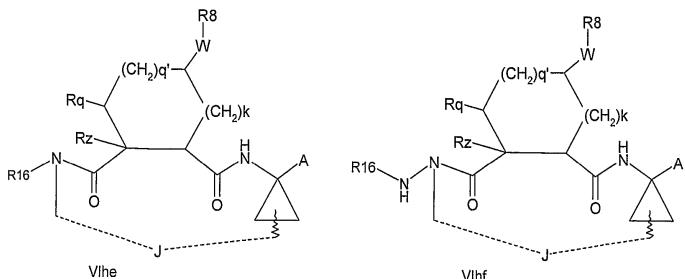
P3 및 P4 작용기를 모두 포함하는, 즉, m 및 n이 각각 1인 화학식 VI에 있어서의 바람직한 거대고리 구조는 이하의 화학식 VIha 내지 VIhc인 것들을 포함한다:



[0075]

[0076] J 사슬이 R⁷에 인접한 탄소에 결합되어 있는 대응하는 구조도 바람직하다.

[0077] 화학식 VI에 있어서, P3 및 P4 작용기가 모두 존재하지 않는, 즉, m 및 n이 각각 0인 바람직한 거대고리 구조는, 이하의 구조식 VIhe 내지 VIhf인 것들을 포함한다:



[0078]

[0079] J 사슬이 R⁷에 인접한 탄소에 결합되어 있는 대응하는 구조도 바람직하다.

[0080] 일반적으로, 상기에 예시된 것과 같은 임의의 거대고리 구조에 있어서, 연결기 J는 3 내지 10개의 사슬 원자, 바람직하게는 4 내지 7개의 사슬 원자, 또는 5 또는 6개의 사슬 원자, 포화된 또는 혹은 부분 불포화 알킬렌 사슬, 즉, 인접한 탄소 사이에 1 내지 3개의 불포화 결합, 전형적으로는 1개의 불포화 결합을 지닌 알킬렌 사슬이다. 이 사슬의 길이는 물론 J가 Rd, Rj, Rx, Ry, R¹¹ 또는 R⁷에 인접한 탄소로부터 연장되어 있는지의 여부에 의존할 것이다. 적절한 사슬은 WO 00/59929호 공보에 있어서 상세히 설명되어 있다. 전형적으로는, J는 13 내지 16개의 고리원자(고리에 기여하는 P1, P2, 그리고 존재할 경우의 P3기에 있어서의 이를 원자를 포함함)로 이루어진 거대 고리를 제공하는 크기로 될 것이다. 적합하게는, J는 14 또는 15개의 고리 원자로 이루어진 거대고리를 제공하는 크기로 되어 있다.

[0081]

적합하게는, J 사슬은 O, S, NH, NC₁-C₆알킬 또는 N-C(=O)C₁-C₆알킬로부터 선택된 1개 혹은 2개의 헤테로원자를 함유한다. 더욱 바람직하게는, J 사슬은 선택적으로 NH, 또는 N-C(=O)C₁-C₆알킬로부터 선택된 1개의 헤테로원자, 가장 바람직하게는 N(Ac)를 함유한다. 가장 바람직하게는, 질소원자를 함유하는 사슬은 포화되어 있다. 다른 구체예에 있어서, J는 O 또는 S로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 함유한다. 이 사슬은 H 또는 메틸 등의 R¹⁴로 치환될 수 있다.

[0082]

전형적으로, J 연결기 구조는 포화되어 있다. 대안적으로는, J는 전형적으로는 사이클로알킬 R⁷ 작용기로부터 1개의 탄소에 의해 이간된 1 내지 3개, 바람직하게는 1개의 이중결합을 함유한다. 이 이중결합은 시스 혹은 트랜스일 수 있다.

[0083]

따라서, J의 대표적인 예로는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, 하이드록실, 할로, 아미노, 옥소, 티오 또는 C₁-C₆티오알킬로 치환된 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌; 웬텐-3-일, 헥센-4-일, 헵텐-5-일을 들 수 있고, 여기서 3, 4 또는 5란 3번과 4번 탄소원자 사이, 4번과 5번 탄소원자 사이 등에 있는 이중결합을 의미한다.

[0084]

알맞은 R⁷ 및 R^{7'}기는 R^{7'}가 H이고 R⁷이 n-에틸, n-프로필, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로부틸메틸, 2,2-디플루오로에틸 또는 머캅토메틸인 것을 포함한다. 바람직한 구체예는 R⁷이 n-프로필 또는 2,2-디플루오로에틸인 것을 포함한다.

[0085]

R⁷ 및 R^{7'}에 대한 다른 바람직한 형태는 R^{7'}가 H이고 R⁷이 C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₁-C₃알킬 C₃-C₇사이클로알킬인 것을 포함한다.

[0086]

R⁷ 및 R^{7'}에 대한 또 다른 바람직한 형태는 R^{7'}가 H이고, R⁷이 J인 것을 포함한다.

[0087]

대안적으로는, R⁷ 및 R^{7'}는 함께 스피로-사이클로부틸 고리, 더욱 바람직하게는 스피로-사이클로프로필 고리 등

의 스피로-사이클로알킬 작용기를 규정한다. 본 명세서에 있어서 "스피로"란 단순히 사이클로알킬 고리가 화합물의 웹타이드 주쇄와 단일의 탄소원자를 공유하는 것을 의미한다. 이 고리는 치환 또는 무치환되어 있다. 바람직한 치환기는 $R^{7'a}$ 에 의한 일 또는 이치환을 포함하고, 여기서, $R^{7'a}$ 는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_5 사이클로알킬 또는 C_2-C_6 알케닐이며, 이들은 임의로 할로로 치환되어 있어도 된다.

[0088] 대안적으로는, 상기 치환기는 전술한 바와 같은 J 연결기일 수 있다. 현자 바람직한 스피로-사이클로프로필 고리용의 입체화학 구조는 이하에 정의되어 있다.

[0089] 특히 바람직한 치환기는 에틸, 비닐, 사이클로프로필(즉, $R^7/R^{7'}$ 의 "스피로" 사이클로알킬 고리에 대한 스피로-사이클로프로필 치환기), 1- 혹은 2-브로모에틸, 1- 혹은 2-플루오로에틸, 2-브로모비닐 혹은 2-플루오르에틸로서의 $R^{7'a}$ 를 포함한다.

[0090] 본 발명의 일구체예에 있어서, A는 PCT/EP03/10595에 상세히 예시되어 있는 바와 같은 $-CR^4R^{4'}$ 이며, 이 특허공보의 내용은 참조로 본 명세서에 병합된다.

[0091] 따라서, 적합한 $R^{4'}$ 기로서는 메틸, 에틸, 프로필, 에테닐 및 $-CH_2CH_3$ 등의 C_1-C_6 알킬을 포함한다. 더욱 바람직한 $R^{4'}$ 기로는 임의로 치환된 페닐, 퍼리딜, 티아졸릴 또는 벤즈이미다졸릴 또는 C_1-C_3 알킬아릴 또는 C_1-C_3 알킬헵토로아릴 등의 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하고, 여기서 알킬 부분은 메틸, 에틸, 프로필, 에테닐 및 $-CH_2CH_3$ 이다. 바람직한 아릴 부분은 임의로 치환된 페닐, 벤조티아졸 및 벤즈이미다졸을 포함한다.

[0092] 바람직한 R^4 기는 $-NH_2$, 플루오로 또는 클로로를 포함하고, 더욱 바람직한 R^4 기로는 $-OH$, 특히 $=O$ 를 포함한다.

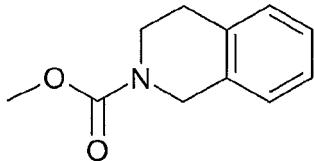
[0093] A에 대한 다른 구체예는 $C(=O)NHR^3$ 이고, 여기서, R^3 은 임의로 치환된 C_0-C_3 알킬아릴, C_0-C_3 알킬헵토로아릴, OC_0-C_3 알킬아릴 또는 OC_0-C_3 알킬헵토로아릴이다. 적절한 치환기는 이하의 정의부분에 기재되어 있다.

[0094] A에 대한 일반적으로 바람직한 형태는 $C(=O)OR^1$ 이고, 이때, 특히 R^1 은 메틸, 에틸 또는 tert-부틸 등의 C_1-C_6 알킬이고, 가장 바람직하게는 수소이다.

[0095] A에 대한 특히 바람직한 형태는 $C(=O)NHSO_2R^2$ 이고, 이때, 특히 R^2 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 메틸, 또는 임의로 치환된 C_3-C_7 사이클로알킬, 바람직하게는 사이클로프로필, 또는 임의로 치환된 C_0-C_6 알킬아릴, 바람직하게는 임의로 치환된 페닐이다. 적절한 치환기는 이하의 정의 부분에 기재되어 있다.

[0096] 환식 P2기 상의 치환기 $-W-R^8$ 은 국제특허공개공보인 WO 00/59929, WO 00/09543, WO 00/09558, WO 99/07734, WO 99/07733, WO 02/60926, WO 03/35060, WO 03/53349, WO 03/064416, WO 03/66103, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 03/62265, WO 03/062228, WO 03/87092, WO 03/99274, WO 03/99316, WO 03/99274, WO 04/03670, WO 04/032827, WO 04/037855, WO 04/43339, WO 04/92161, WO 04/722435, WO 04/93798, WO 04/93915, WO 04/94452, WO 04/101505, WO 04/101602, WO 04/103996, WO 04/113365호 공보 등에 광범위하게 개시되어 있는 프롤린 치환기의 어느 것이라도 이용할 수 있다.

[0097] 바람직한 W 작용기는 $-OC(=O)NH-$, $-OC(=O)-$, $-NH-$, $-NR^{8'}-$, $-NHS(O)_2-$ 또는 $-NHC(=O)-$, 특히 $-OC(=O)NH-$ 또는 $-NH-$ 로서의 W 를 포함한다. 이러한 W 작용기에 대한 바람직한 R^8 기는 WO 00/09543, WO 00/09558 및 WO 00/174768호 공보에 기재된 것을 포함해서, 임의로 치환된 C_0-C_3 알킬카보사이클릴 또는 C_0-C_3 알킬-헵토로사이클릴을 포함한다. 예를 들어 환식 P2기 상의 에스테르 치환기인 $-W-R^8$ 은 C_1-C_6 알카노일옥시, C_0-C_3 알킬아릴로일옥시, 특히 (임의로 치환된) 벤조일옥시 또는 C_0-C_3 알킬헵토로사이클로일옥시, 특히



[0098]

[0099] 등의 WO 01/74768호 공보에 개시된 것을 포함한다. 이들 공보에는 또한 예를 들어 에틸, 이소프로필 등의 C₁-C₆알킬, 사이클로헥실 등의 C₀-C₃알킬카보사이클릴, 2,2-디플루오로에틸, -C(=O)NRc 등의 또 다른 가능한 -W-⁸이 개시되어 있고, 여기서, R_c는 C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬사이클로프로필, C₀-C₃알킬아릴 또는 C₀-C₃알킬헤테로사이클릴이다.

[0100]

일반적으로 바람직한 W 작용기는 -S-, 특히 -O-를 포함한다. 이러한 구체예에 있어서의 R⁸에 대한 적합한 것은 임의로 R⁹로 일-, 이- 또는 삼-치환되어 있는 C₀-C₃알킬아릴 또는 C₀-C₃알킬헤테로아릴을 포함하고, 여기서, R⁹는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, NO₂, OH, 할로, 트리플루오로메틸, 아미노 또는 아미도(예를 들어, C₁-C₆알킬로 임의로 일 또는 이치환된 아미도 또는 아미노와 같은 것), C₀-C₃알킬아릴, C₀-C₃알킬헤테로아릴, 카복실, 아릴 또는 헤테로아릴 부분은 R¹⁰으로 임의로 치환되어 있으며, 이때의 R¹⁰은 C₁-C₆알킬, C₃-C₇사이클로알킬, C₁-C₆알콕시, 아미노(C₁-C₆알킬로 일 또는 이치환된 아미노 같은 것), 아미도(C₁-C₃알킬과 같은 것), 설포닐C₁-C₃알킬, NO₂, OH, 할로, 트리플루오로메틸, 카복실, 또는 헤테로아릴이다.

[0101]

전형적으로, C₀-C₃알킬아릴 또는 C₀-C₃알킬헤테로아릴로서의 R⁸의 C₀-C₃알킬 성분은 메틸, 특히 존재하지 않는 것, 즉, C₀이다. 아릴 또는 헤테로아릴 성분은 이하의 정의부분에 광범위하게 예시되어 있다.

[0102]

바람직한 R⁹는 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 아미노(디-(C₁-C₃)알킬아미노와 같은 것), 아미드(-NHC(O)C₁-C₆알킬 또는 C(=O)NHC₁-C₃알킬과 같은 것), 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하고, 상기 아릴 또는 헤테로아릴 부분은 R¹⁰으로 임의로 치환되어 있어도 되고;

[0103]

R¹⁰은 C₁-C₆알킬, C₃-C₇사이클로알킬, C₁-C₆알콕시, 아미노(모노 혹은 디-C₁-C₃알킬아미노 등), 아미도(-NHC(O)C₁-C₃알킬 또는 C(=O)NHC₁-C₆알킬 등), 할로, 트리플루오로메틸, 또는 헤테로아릴이다.

[0104]

바람직한 R¹⁰은 C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, 아미노, 아미도(-NHC(O)C₁-C₆알킬 또는 C(=O)NHC₁-C₆알킬 등), 할로 또는 헤테로아릴을 포함한다.

[0105]

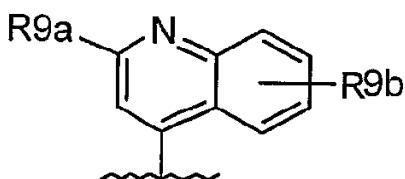
특히 바람직한 R¹⁰은 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 메톡시, 클로로, 아미노, 아미도(예를 들어 -NHC(O)C₁-C₃알킬, 또는 C(=O)NHC₁-C₆알킬), 또는 C₁-C₃알킬 티아졸을 포함한다.

[0106]

R⁸의 바람직한 구체예는 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 벤질, 1-나프틸, 2-나프틸 또는 퀴놀리닐을 포함하고, 이들의 어느 것도 무치환, 또는 정의된 바와 같은 R⁹로 일 혹은 이치환되어 있고, 특히, 무치환, 또는 정의된 바와 같은 R⁹로 일 혹은 이치환되어 있는 1-나프틸메틸, 또는 퀴놀리닐을 포함한다.

[0107]

현재 바람직한 R⁸은 하기 구조식이다:



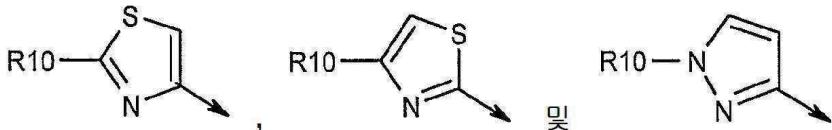
[0108]

[0109] 식 중, R^{9a} 는 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; 티오 C_1-C_3 알킬; C_1-C_6 알킬로 임의로 치환된 아미노; C_0-C_3 알킬아릴; 또는 C_0-C_3 알킬해테로아릴, C_0-C_3 알킬해테로사이클릴이며, 상기 아릴, 해테로아릴 또는 해테로사이클은 R^{10} 으로 임의로 치환되어 있고;

[0110] R^{10} 은 C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 아미도, 해테로아릴 또는 해테로사이클릴이고;

[0111] R^{9b} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아미노, 아미도, NO_2 , OH , 할로, 트리플루오로메틸, 카복실이다.

[0112] 적합한 R^{9a} 는 아릴 또는 해테로아릴을 포함하고, 이들 모두는 정의된 바와 같은 R^{10} 으로 임의로 치환되어 있고, 특히 R^{9a} 는 이하의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

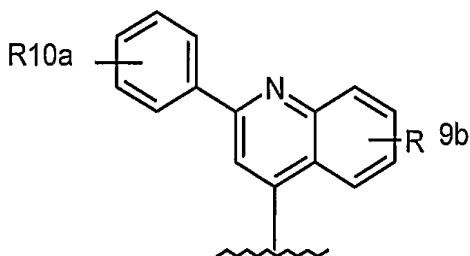


[0113]

[0114] 식 중,

[0115] R^{10} 은 H, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬- C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_6 알킬로 임의로 일 혹은 이치환되어 있는 아미노(C_1-C_6 알킬노로 일- 또는 이치환된 아미노와 같은 것), 아미도(- $NHC(O)C_1-C_6$ 알킬 또는 $C(=O)NHC_1-C_6$ 알킬 등), 해테로아릴 또는 해테로사이클릴이다.

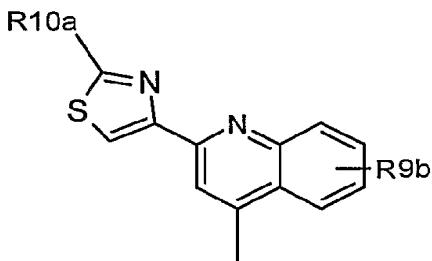
[0116] R^{9a} 는 적합하게는 폐닐이고, 따라서, R^8 은 이하의 화학식이다:



[0117]

[0118] 식 중, R^{10a} 는 H, C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 알콕시; 또는 할로이고; R^{9b} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 디(C_1-C_3 알킬) 아민 등의 아미노(C_1-C_3 알킬아미노와 같은 것), 아미도(- $NHC(O)C_1-C_6$ 알킬 또는 $C(=O)NHC_1-C_3$ 알킬 등), NO_2 , OH , 할로, 트리플루오로메틸, 카복실이다.

[0119] 또 다른 바람직한 R^8 은 이하의 화학식이다:



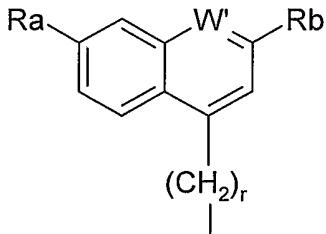
[0120]

[0121] 식 중, R^{10a} 는 H, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬- C_3-C_6 사이클로알킬, 아미노(C_1-C_6 알킬로 일 또는 이치환된 아미노 등), 아미도(- $NHC(O)C_1-C_3$ 알킬 또는 $C(=O)N(C_1-C_3\text{알킬})_2$), 해테로아릴 또는 해테로사이클릴이고; R^{9b} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 -

알콕시, C_1-C_6 알킬로 임의로 일 또는 이치환된아미노(디(C_1-C_6 알킬)아미노 등), 아미도(-NHC(O)C₁-C₆알킬, C(=O)NHC₁-C₃알킬 또는 C(=O)N(C₁-C₃알킬)₂), NO₂, OH, 할로, 트리플루오로메틸, 또는 카복실이다.

[0122] 상기 바로 직전의 구체예에 있어서, R^{9b}는 적합하게는 C_1-C_6 -알콕시, 바람직하게는 메톡시이다.

[0123] 더욱 적합한 R⁸은, 예를 들어 W가 에테르인 경우 하기 화학식을 지닌다:



[0124]

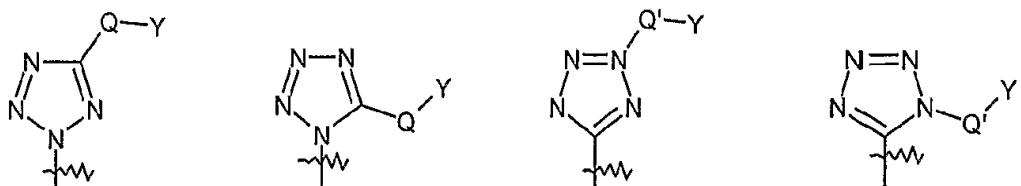
식 중, W'는 N 또는 CH이고, r은 0 또는 1이며, Ra'는 H, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬사이클로알킬, C_1-C_6 알킬옥시, 하이드록시 또는 아민이고, Rb'는 H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬사이클로알킬, C_1-C_6 알킬옥시, C_1-C_6 티오알킬, 사이클로알킬C₀-C₃알킬옥시, C_1-C_3 알킬옥시C₁-C₃알킬, C_0-C_3 알킬아릴 또는 C_0-C_3 알킬헵토사이클릴이다. 특히 바람직한 에테르 치환기는 7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일 옥시이다.

[0126] W가 결합하면, R⁸은 바람직하게는 WO 2004/072243호 공보 또는 WO 2004/113665호 공보에 기재된 바와 같은 치환 혹은 무치환의 복소환 고리계이다.

[0127] W가 결합인 경우의 R⁸의 대표적인 예는 임의로 치환될 수 있는 이하의 방향족기를 포함한다: 즉, 1H-피롤, 1H-이미다졸, 1H-피라졸, 퓨란, 티오펜, 옥사졸, 티아졸, 이소옥사졸, 이소티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 프탈아진, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 퀴놀린, 신놀린, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘, 1H-인돌, 1H-벤조이미다졸, 1H-인다졸, 7H-퓨란, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 1H-이미다조[4, 5-c]피리딘, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-티온, 2,3-디하이드로-1H-인돌, 1,3-디하이드로-인돌-2-온, 1H-인돌-2,3-디온, 1,3-디하이드로-벤조이미다졸-2-온, 1H,1H-피롤로[2,3-c]피리딘, 벤조퓨란, 벤조[b]티오펜, 벤조[d]이소옥사졸, 벤조[d]이소티아졸, 1H-퀴노틴-2-온, 1H-퀴놀린-4-온, 1H-퀴나졸린-4-온, 9H-카바졸, 1H-퀴나졸린-2-온.

[0128] W가 결합인 경우 R⁸의 추가의 대표적인 예는, 임의로 치환될 수 있는 이하의 비방향족을 포함한다: 즉, 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 4,5-디하이드로-1H-피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸리딘-2-온, 이미다졸리딘-2-티온, 피롤리딘-2-온, 피롤리딘-2,5-디온, 피페리딘-2,6-디온, 피페리딘-2-온, 피페라진-2,6-디온, 피페라진-2-온, 피페라진, 모폴린, 티오모폴린-1,1-디옥사이드, 피라졸리딘-3-온, 이미다졸리딘-2,4-디온, 피페리딘, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, [1,4]디옥산, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘.

[0129] W가 결합인 경우 R⁸에 대한 바람직한 것은 테트라졸 및 그의 유도체를 포함한다. 테트라졸 부분은 환식 P2 골격에 연결되고 이하에 표시된 바와 같이 임의로 치환되어 있다:



[0130]

식 중, Q^{*}는 존재하지 않거나, 또는 -CH₂- , -O-, -NH-, -N(R^{1*}), -S-, -S(=O)₂- 및 -(C=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; Q^{*}는 존재하지 않거나, 또는 -CH₂- 및 -NH로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y^{*}는 H, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 아릴, C_0-C_3 헵토사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{1*}은 H, C_1-C_6 알킬, 카보사이클릴, C_0-C_3 아릴,

C_0-C_3 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0132] 치환된 테트라졸의 대표적인 예는 WO 2004/072243호 공보의 표 1 및 그 바로 뒤의 구조식, 그리고 WO 2004/113665호 공보에 기재된 바와 같다.

[0133] \mathbb{W} 가 결합인 경우 R^8 에 대한 더욱 바람직한 것은 트리아졸 및 그의 유도체를 포함한다. 트리아졸 부분은 환식 P2 골격에 연결되고 이하에 표시된 바와 같이 임의로 치환되어 있다:

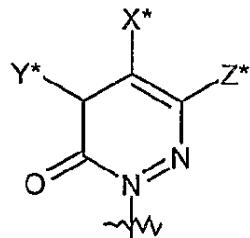


[0134]

[0135] 식 중, X^* 및 Y^* 는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 카보사이클릴, $-CH_2-$ 아미노, $-CH_2-$ 아릴아미노, $-CH_2-$ 디아릴아미노, $-(C=O)-$ 아미노, $-(C=O)-$ 아릴아미노, $-(C=O)-$ 디아릴아미노, C_0-C_3 아릴, C_0-C_3 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 또는 대안적으로, X^* 및 Y^* 는 이들에 부착된 탄소원자와 함께 결합해서, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 환식 부분을 형성한다.

[0136] 치환된 트리아졸의 대표적인 예는 WO 2004/072243호 공보의 표 2 및 그 바로 뒤의 구조식, 또는 WO 2004/113665호 공보의 표에 기재된 바와 같다.

[0137] \mathbb{W} 가 결합인 경우 R^8 에 대한 더욱더 바람직한 것은 피리다지논 및 그의 유도체를 포함한다. 피리다지논 부분은 환식 P2 골격에 연결되고 이하에 표시된 바와 같이 임의로 치환되어 있다:



[0138]

[0139] 식 중, X^* , Y^* 및 Z^* 는 독립적으로 H, N_3 , 할로겐, C_1-C_6 알킬, 카보사이클릴, 아미노, C_0-C_3 아릴, $-S-$ 아릴, $-O-$ 아릴, $-NH-$ 아릴, 디아릴아미노, 디헤테로아릴아미노, C_0-C_3 헤테로사이클릴, $-S-$ 헤테로아릴, $-O-$ 헤테로아릴, NH-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 또는, 대안적으로는, X^* 및 Y^* 또는 Y^* 및 Z^* 는 함께 이들에 부착된 탄소원자와 함께 결합해서 아릴 또는 헤테로아릴 환식 부분을 형성한다.

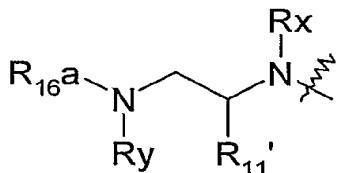
[0140] 치환된 피리다지논의 대표적인 예는 WO 2004/072243호 공보의 표 3 및 그 바로 뒤의 구조식, 또는 WO 2004/113665호 공보의 표들에 기재된 바와 같다.

[0141] 바람직한 P3 기, 즉, m 이 1인 경우에는, 천연 또는 변성 아미노산, 특히 L-발릴, L-류실, L-이소류실 혹은 L-t-류실 등의 지방족 아미노산과 유사하다. WO 02/01898호 공보에 표시된 바와 같은 더욱 바람직한 P3기는 C_0-C_3 알킬사이클로알킬알라닌, 특히 CO_2Rg 로 임의로 치환된 사이클로헥실알라닌이며, 여기서, Rg는 H, C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬아릴, C_0-C_3 알킬헤테로사이클릴, C_0-C_3 알킬사이클로알킬 또는 아민; 또는 N-아세틸피페리딘 또는 테트라하이드로피란이다. 따라서, 바람직한 R^{11} 기는 C_1-C_6 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, 예를 들어 C_0-C_3 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬릴, C_0-C_3 알킬아릴 또는 C_0-C_3 알킬헤테로아릴을 포함하고, 이들의 어느 것이라도 하이드록시, 할로, 아미노, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 티오알킬, $C(=O)OR^{14}$, 카복실, (C_1-C_6 알콕시)카보닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클

릴로 임의로 치환되어 있고, 특히 그 경우의 치환기는 하이드록시 또는 C(=O) 또는 C(=O)OR¹⁴가 바람직하다.

[0142] 특히 바람직한 R¹¹은 tert-부틸, 이소부틸, 사이클로헥실, 페닐에틸, 2,2-디메틸-프로필, 사이클로헥실메틸, 페닐메틸, 2-페리딜메틸, 4-하이드록시-페닐메틸, 또는 카복실프로필을 포함한다. 가장 바람직한 R¹¹은 현재 tert-부틸, 이소부틸, 또는 사이클로헥실이다.

[0143] 본 발명의 구체예는 P4가 존재하지 않고(즉, n이 0임), P3 작용기가 카보닐을 결여하고 있으며, 즉 U가 존재하지 않는 화합물을 포함한다. 대표적인 구조는 이하의 화학식 Ii인 것을 포함한다:



Ii

[0144] 식 중, Rx 및 Ry는 상기 정의한 바와 같으며, 바람직하게는 H이고,

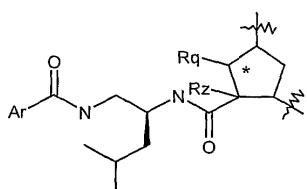
[0145] R^{11'}는 C₁-C₆알킬, 바람직하게는 L-발릴, L-류실, L-이소류실, L-t-류실의 결사슬과 같은 C₃-C₅ 분지된 알킬; 또는 사이클로헥실 또는 사이클로헥실메틸과 같은 C₀-C₂알킬C₃-C₇사이클로알킬이고;

[0146] R^{16a}는 -Rba, -S(=O)_pRba, -C(=O)Rba^o이고;

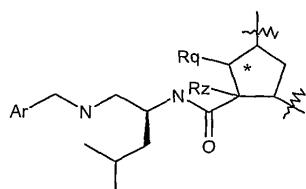
[0147] Rba는 C₁-C₆알킬, C₀-C₃알킬헤테로사이클릴, C₀-C₃알킬카보사이클릴이다.

[0148] 대안적으로는, 상기 부분 구조 Ii의 화합물은 R⁷에 상당하는 적절한 것과 Rx, Ry 또는 R^{11'}간에 거대고리화될 수 있다.

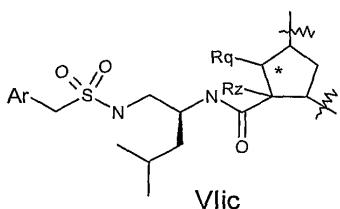
[0149] [0150] 카복시 작용기가 결여된(즉, 가변적인 U가 존재하지 않는) P3기의 대표적인 구체예는 이하의 화학식 VIIa 내지 VIIid인 것들을 포함한다:



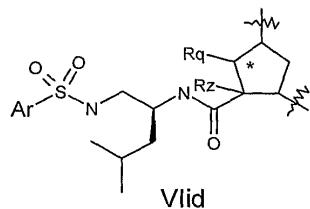
VIIa



VIIib



VIIic



VIIid

[0151]

[0152] 식 중, Ar은 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴, 특히 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 어느 것이라도 임의로 R⁹로 치환될 수 있다. 화학식 VIIa 내지 VIIid의 부분 구조는 화학식 I의 화합물의 내용에서 이미 예시되어 있지만(여기에서, k는 1이고 q`는 0이다), 화학식 VII의 이러한 형태는 다른 q` 및 k의 값에도 적용되는 것은 명백하다. 마찬가지로, 화학식 VIIc 및 VIIid의 부분구조는 류신에 대응하는 R¹¹기를 나타내지만, 이들 형태는 기타의 R¹¹기, 특히 천연 또는 변성 L-아미노산의 결사슬과 유사한 것, 예를 들어 t-부틸 알라닌/t-류신에도 적

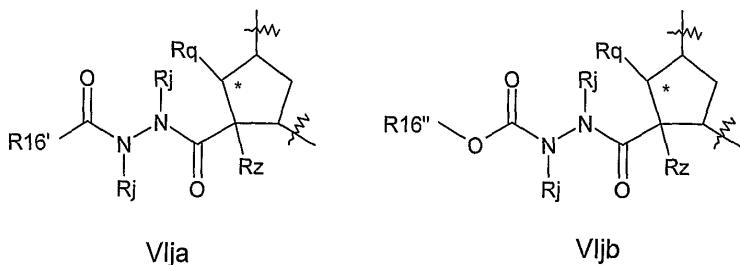
용가능하다.

- [0153] n이 1인 경우의 본 발명의 이들 화합물에 있어서의 R¹⁵는 바람직하게는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬 또는 C₀-C₃알킬 카보사이클릴, 예를 들어 C₀-C₃알킬C₃-C₇사이클로알킬이며, 이들은 어느 것이라도 임의로 치환될 수 있다. 바람직한 P4기는 전형적으로 천연 또는 변성 아미노산의 유사물, 특히 L-발릴, L-류실, L-이소류실, L-t-류실 또는 L-사이클로헥실알라닌 등의 지방족 아미노산이고, 따라서, 바람직한 R¹⁵기는 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, tert-부틸, 이소-프로필, 또는 이소-부틸을 포함한다.

- [0154] 바람직한 G 상단들은 -NRy-를 포함하고, 특히 Ry는 메틸 또는 바람직하게는 H, 또는 히드라진이다.

- [0155] 더욱 바람직한 G 상당물은 0이고, 이에 따라 P4(존재할 경우)의 카보닐 혹은 P3(존재할 경우)의 카보닐을 지닌 에스테르 또는 U기가 존재하지 않는 변형예의 경우 에테르로 정의된다. R^{16} 에 대한 통상의 약제학적으로 허용 가능한 에테르 혹은 에스테르 캐핑기는 C_1 - C_6 알킬(특히 메틸 또는 t-부틸), C_0 - C_3 알킬헤테로사이클릴(특히 피리딜, 벤즈이미다졸릴, 피페리딜, 모폴리닐, 피페라지닐) 또는 C_0 - C_3 알킬카보사이클릴(특히 폐닐, 벤질, 인다닐)을 포함하고, 이를 치환기의 어느 것이라도 하이드록시, 할로, 아미노 또는 C_1 - C_6 알콕시로 임의로 치환될 수 있다.

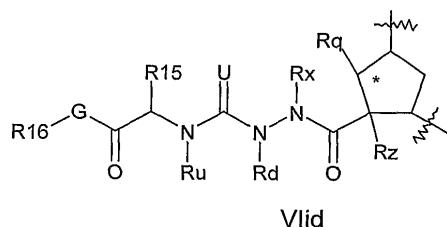
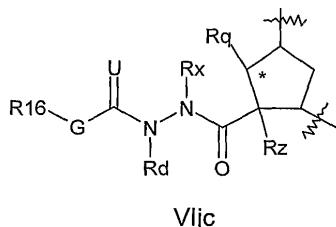
- [0156] 본 발명의 바람직한 화합물은 예를 들어 T가 $-NRd-$ 이고 m 이 1인 경우의 히드라진 작용기를 포함하고; 이때 n 은 0 또는 1이다. 대안적으로는, 특히 m 이 0인 경우, G는 $-NH_2-$ 와 같은 $-NRjNRj-$ 일 수 있다. 이들 화합물은 일반적으로 G 및 T의 양쪽 모두에 히드라진을 포함하지 않을 것이다. m 및 n 이 0인 경우의 화학식 VI 내의 바람직한 히드라진은 이하의 부분 구조 VIja 내지 VIjb의 화합물을 포함한다:



- [0157]

- [0158] 상기 화학식 VIja 및 VIjb 중, $R^{16'}$ 은 알킬(또는 C_1-C_3 -알킬헤테로사이클릴 또는 C_1-C_3 알킬카보사이클릴)로서 간주될 수 있고, 여기서, 첫번째 알킬 탄소는 옥소기로 치환되어 케토작용기를 규정하고, $R^{16''}$ 은 알킬, 알킬헤테로사이클릴 또는 알킬카보사이클릴 부분의 나머지이다. 화학식 VIjb는 $R^{16'}$ 이 그의 탄소가 옥소 치환기 및 또 $-OR_b$ 로 치환되어 있는 메틸렌기인 경우의 변형예를 나타내며, R_b 는 상기 정의한 바와 같으며, 전형적으로는, t-부틸 등의 C_1-C_6 알킬, 피리딜 등의 C_6-C_3 알킬헤테로사이클릴, 또는 벤질 또는 폐닐 등의 C_6-C_3 알킬카보사이클릴이며, 이를 치환기의 어느 것이라도 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 부분 구조 VIja 및 VIjb의 화합물은 표시된 바와 같은 직쇄형 분자(R_j 가 모두 H임)일 수 있고, 또는 바람직하게는 표시된 R_j 기 중의 하나가 J를 통해서 적절한 R^7 기에 대해서 거대고리화될 수 있다.

[0159] մ) 1인 화학식 I의 대안적인 히드라진은 이하의 부분 구조 VIjc 및 VIjd를 포함한다:



[0160]

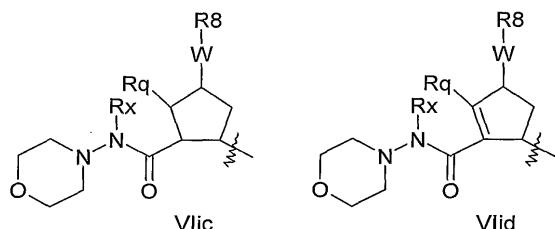
[0161] 식 중, G, R^{15} , R^{16} , Rx, Rd, Rq, Rz 및 Ru는 상기 화학식 I에 대해서 정의된 것과 마찬가지이다. 부분 구조 VIjc 및 VIjd의 화합물은 표시된 바와 같은 직쇄형 분자(Rx 및 Rd가 모두 H임)일 수 있고, 또는 바람직하게는 표시된 Rx 및 Rd가 중의 하나 혹은 R^{11} 기가 J를 통해서 적절한 R^7 기에 대해서 거대고리화될 수 있다.

[0162]

화학식 VIja 내지 VIjd는 P2 골격로서의 5원 탄소고리 환으로 표시되어 있지만, 본 발명의 이 측면은 q` 및 k의 다른 형태에 대해서도 동등하게 적용되는 것은 명백하다. 화학식 VIja 내지 VIjd의 바람직한 구체예는 Rq 및 Rz가 H이거나, Rz가 올레핀 결합 및 Rq가 C₁-C₃알킬인 것들을 포함한다.

[0163]

대안적인 히드라진-유사 형태는 G가 아미노이고, m 및 n이 0이며, R^{16} 이 하기에 정의된 바와 같은 N-결합된 불포화 헤테로사이클, 예를 들어 피리딜 혹은 피리미딜, 또는 이하에 정의된 바와 같은 포화 헤�테로사이클, 예를 들어 피페라지닐, 피페리디닐 및 특히 모풀리닐인 경우 발견된다. 이러한 구체예의 예로서는 화학식 VIjc 및 VIjd의 것을 포함한다:



[0164]

[0165] 부분 구조 VIjc 및 VIjd의 화합물은 표시된 바와 같은 직쇄형 분자일 수 있고, 또는 바람직하게는 Rx가 J를 통해서 적절한 R^7 기에 대해서 거대고리화될 수 있다. 이를 부분 구조는 P2에 대해서 5원 고리로 표시되어 있지만, 이 형태는 q` 및 k의 다른 값에도 적용되는 것은 용이하게 알 수 있을 것이다. 마찬가지로, 이를 형태는 R^{16} 과 같은 다른 N-연결된 헤테로고리에도 적용될 수 있다.

[0166]

이제 일반적으로 화학식 VI로 되돌아가면, 본 발명의 화합물에 대해 바람직한 R^{16} 기는 2-인단올, 인다닐, 2-하이드록시-1-페닐-에틸, 2-티오펜메틸, 사이클로헥실메틸, 2,3-메틸렌디옥시벤질, 사이클로헥실, 페닐, 벤질, 2-피리딜메틸, 사이클로부틸, 이소부틸, n-프로필, 메틸 또는 4-메톡시페닐에틸을 포함한다.

[0167]

현재 바람직한 R^{16} 기는 2-인단올, 인단, 2-하이드록시-1-페닐-에틸, 2-티오펜메틸, 2,3-메틸렌디옥시벤질 또는 사이클로헥실메틸을 포함한다.

[0168]

불포화 아미노산은 결사슬이 자연적으로 생긴 20개의 아미노산 중의 하나가 아닌 경우의 L-아미노산을 포함한다. 이 변성 아미노산의 예로는 L-베타-메틸설포닐메틸알라닌, L-사이클로헥실알라닌, L-tert-류신, L-노르류신, L-노르발린, L-오르니틴, L-사르코신, L-시트룰린, L-호모페닐알라닌, L-호모세린, L-베타-(1-나프틸)알라닌, L-베타-(2-나프틸)알라닌 등이 포함된다. 변성 아미노산은 상기 언급한 것과 같이, 20개의 천연 아미노산에 상당하는 D-아미노산 및 다른 결사슬을 지닌 D-아미노산도 포함한다.

- [0169] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 'C₁-C₆알킬'(C₁-C₆알크로 약칭하기도 하고, 또는 C₁-C₆알킬옥시 등과 같은 화합물의 표현에도 이용됨)이란 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 이소펜틸, 헥실, 햅틸 및 이들의 임의의 간단한 이성질체 등의 직쇄 혹은 분기 쇄의 지방족 탄소 사슬을 포함하는 것을 의미한다. 알킬기는 불포화 결합을 지니고 있어도 된다. 또한, C₁-C₆알킬 중의 임의의 C 원자는 1개, 2개로 치환될 수 있거나, 또는 그의 원자가가 3개의 할로겐을 허용하는 경우 및/또는 S, O, NH 등의 혜테로원자로 치환되거나 알킬렌사슬에 이를 혜테로원자를 개재시킬 수 있다. 혜테로원자가 사슬 말단에 존재할 경우에는 1개 또는 2개의 수소 원자로 적합하게 치환된다. C₁-C₄알킬 및 C₁-C₅알킬은 탄소수가 필요에 따라 조정된 C₁-C₆알킬에 대한 대응하는 의미를 지닌다.
- [0170] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 'C₁-C₃알킬'은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필을 포함하고, 이들은 어느 것이라도 전술한 단락에 기재된 바와 같이 임의로 치환 또는 혜테로원자를 개재하고 있을 수 있거나, C₂ 또는 C₃의 경우 CH₂=CH와 같은 불포화 결합을 지닐 수도 있다.
- [0171] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 "C₁-C₃알킬렌"은 프로필렌, 에틸렌, 특히 메틸렌을 포함하는 2가의 C₁-C₃알킬디일 부분을 나타낸다. 전형적으로 J에 대한 보다 긴 알킬렌 사슬은 1 내지 3개의 불포화기를 지니고/지니거나 상기 정의된 바와 같이 혜테로원자를 개재시키고 있다.
- [0172] '아미노'는 NH₂, NHC₁-C₆알킬 또는 N(C₁-C₆-알킬)₂, 특히 C₁-C₃알킬 변형예를 포함한다.
- [0173] '아미도'는 C(=O)NH₂, 및 C(=O)NHC₁-C₆알킬, C(=O)N(C₁-C₆알킬)₂, 특히 C(=O)NHC₁-C₃알킬, C(=O)N(C₁-C₃알킬)₂ 또는 -NH(C=O)C₁-C₆알킬, 예를 들어, -NH (C=O)C₁-C₃알킬을 포함하는 -NHC(=O)CHC(CH₃)₃ 등의 알킬아미도를 포함한다.
- [0174] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 '할로' 또는 할로겐이란 F, Cl, Br, I를 포함하는 것을 의미하고, 특히 클로로, 바람직하게는 플루오로이다.
- [0175] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 'C₀-C₃알킬아릴'이란 페닐, 나프틸 또는 C₃-C₇사이클로알킬(예를 들어 인다닐)에 축합된 페닐과 같은 아릴 부분을 포함하는 것을 의미하며, 상기 아릴은 직접 결합(즉, C₀) 또는 상기 C₁-C₃알킬렌에 대해 정의된 바와 같은 중간의 메틸, 에틸 또는 이소프로필기를 통해서 결합되어 있다. 다른 언급이 없는 한, 아릴 및/또는 그의 축합된 사이클로알킬 부분은 할로, 하이드록시, 니트로, 시아노, 카복시, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆알콕시C₁-C₆알킬, C₁-C₆알카노일, 아미노, 아지도, 옥소, 머캅토, 니트로 C₀-C₃알킬카보사이클, C₀-C₃알킬헤테로사이클로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되어 있다. "아릴"은 대응하는 의미를 지니며, 즉, C₀-C₃알킬 연쇄가 존재하지 않는 경우를 의미한다.
- [0176] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 'C₀-C₃알킬C₃-C₇사이클로알킬'이란 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸 등의 C₃-C₇사이클로알킬기를 포함하는 것을 의미하며, 이때 상기 사이클로알킬은 직접 결합(즉, C₀알킬) 또는 상기 C₁-C₃알킬렌에 대해 정의된 바와 같은 중간의 메틸, 에틸, 프로일기를 개재해서 결합되어 있다. 사이클로알킬기는 불포화 결합을 함유할 수 있다. 다른 언급이 없는 한 사이클로알킬 부분은 할로, 하이드록시, 니트로, 시아노, 카복시, C₁-C₆알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆알콕시C₁-C₆알킬,

C_1-C_6 알카노일, 아미노, 아지도, 옥소, 머캅토, 니트로 C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되어 있는 것을 의미한다.

[0177] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 ' C_0-C_3 알킬카보사이클릴'이란 C_0-C_3 알킬아릴 및 C_0-C_3 알킬 C_3-C_7 사이클로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 다른 언급이 없는 한 아릴 또는 사이클로알킬기는 할로, 하이드록시, 니트로, 시아노, 카복시, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 아지도, 옥소, 머캅토, 니트로, C_0-C_3 알킬카보사이클릴 및/또는 C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되어 있는 것을 의미한다. "카보사이클릴"은, 즉, C_0-C_3 알킬 연쇄가 없는 경우와 대응하는 의미를 지닌다.

[0178]

[0179] 본 명세서에서 적용된 바와 같은 ' C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴'이란, 피페리디닐, 모폴리닐, 피페라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아지놀릴, 이소티아지놀릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 퓨라닐, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라졸릴 등의 단환식, 포화 또는 불포화, 혜테로원자함유 고리, 또는 쿠놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아지놀릴, 벤즈이소티아지놀릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 벤조-1,2,3-트리아졸릴, 벤조-1,2,4-트리아졸릴, 벤조테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 벤조피리딜, 벤조피리미딜, 벤조피리다지닐, 벤조피라졸릴 등과 같이 고리가 직접 결합, 즉, (C_0)이거나 또는 상기 C_1-C_3 알킬렌에 대해 정의된 바와 같은 중간의 메틸, 에틸, 프로필, 또는 이소프로필기를 개재해서 폐닐에 축합된 이들 기를 포함한다. 방향족 특성을 지닌 이러한 불포화 고리는 본 명세서에서 혜테로아릴이라 칭할 수도 있다. 다른 언급이 없는 한, 혜테로고리 및/또는 그의 축합 폐닐 부분은 할로, 하이드록시, 니트로, 시아노, 카복시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 아미노, 아지도, 옥소, 머캅토, 니트로, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬혜테로사이클릴로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된다. "혜테로사이클릴" 및 "혜테로아릴"은 예를 들어 C_0-C_3 알킬 연쇄가 없는 경우와 대응하는 의미를 지닌다.

[0180]

따라서, 전형적으로 상기 정의의 범위 내에서의 혜테로사이클릴 및 카보사이클릴 부분은 5 또는 특히 6개의 고리원자를 지닌 단환식 고리, 또는 4, 5 또는 6 원 고리에 축합된 6원 고리를 포함하는 이환식 구조이다.

[0181]

전형적으로 이러한 기는 C_3-C_8 사이클로알킬, 폐닐, 벤질, 테트라하이드로나프틸, 인데닐, 인다닐, 혜테로사이클릴, 예를 들어 아제파닐, 아조카닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 피라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 티오피라닐, 퓨라닐, 테트라하이드로퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 테트라졸릴, 피라졸릴, 인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 쿠놀리닐, 테트라하이드로쿠놀리닐, 이소쿠놀리닐, 테트라하이드로이소쿠놀리닐, 쿠나졸리닐, 테트라하이드로퀴나졸리닐 및 쿠녹살리닐 등을 포함하고, 이들의 어느 것이라도 본 명세서에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0182]

따라서, 포화 혜테로사이클 부분은 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 피라닐, 티오피라닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 아제티디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로퓨라닐, 혼사하이드로피리미디닐, 혼사하이드로피리다지닐, 1,4,5,6-테트라하이드로피리미디닐아민, 디하이드로-옥사졸릴, 1,2-티아지나닐-1,1-디옥사이드, 1,2,6-티아디아지나닐-1,1-디옥사이드, 이소티아졸리디닐-1,1-디옥사이드 및 이미다졸리디닐-2,4-디온 등의 라디칼을 포함하는 반면, 불포화 혜테로사이클은 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이소옥사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴 등의 방향족 특징을 지닌 라디칼을 포함한다. 각 경우에 있어서, 혜테로사이클은 폐닐 고리와 축합되어 이환식 고리계를 형성한다.

[0183] 합성

본 발명의 화합물의 합성을 용액 중 혹은 고상 또는 이들의 조합에 있어서 상이한 화학적 전략에 의해 수행될 수 있다. 적절하게 보호된 개별의 빌딩 블록이 먼저 제조되고 나서, 이어서 함께 커플링, 예를 들어 P2+P1 → P2-P1 될 수 있다. 대안적으로는, 빌딩 블록의 전구체가 함께 커플링되고 저해제 서열의 합성의 최후 단계에서 변성될 수 있다. 또한, 다음에, 빌딩 블록, 빌딩 블록의 전구체 또는 소망의 구조의 미리 제작된 보다 큰 분절이 중식용 사슬에 커플링, 예를 들어 $R^{16}-G-P3 + C(=O)-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-P3-C(=O)-P2-P1$ 또는 $R^{16}-G-P4-P3 + C(=O)-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-P4-P3-C(=O)-P2-P1$ 될 수 있다.

[0185] 2개의 아미노산간, 아미노산과 펩타이드 간, 또는 2개의 펩타이드 분절 간의 커플링은 아지드 방법, 혼합 카본산-카복실산 무수물(이소부틸 클로로포르메이트) 방법, 카보디이미드(디사이클로헥실카보디이미드, 디이소프로필카보디이미드, 또는 수용성 카보디이미드) 방법, 활성 에스테르(p-니트로페닐 에스테르, N-하이드록시숙신산 이미도 에스테르) 방법, 우드워드(Woodward) 시약 K-방법, 카보닐디이미다졸 방법, 인 시약 또는 산화-환원 방법 등의 표준의 커플링 절차를 이용해서 수행될 수 있다. 이들 방법의 일부(특히 카보디이미드 방법)는 1-하이드록시벤조트리아졸 또는 4-DMAP를 첨가함으로써 증강될 수 있다. 이들 커플링 반응은 용액(액상) 또는 고상의 어느 쪽에서도 행할 수 있다.

[0186] 더욱 상세하게는, 커플링 단계는 커플링제의 존재하에 하나의 시약의 유리 카복실과 다른 시약의 유리 아미노기와의 탈수 커플링에 의해 연결용 아마이드 결합을 형성하는 것을 포함한다. 이러한 커플링제의 설명은 예를 들어 M. Bodanszky에 의한 "Peptide Chemistry"(2쇄 개정판, Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993))의 펩타이드 화학에 대한 일반적인 교과서(이하 이것을 간단히 "Bodanszky"라 칭함)에 기재되어 있고, 이 문헌의 내용은 참조로 본 명세서에 병합된다. 적절한 커플링제의 예에는 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드 또는 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노)프로필]카보디이미드의 존재하에서의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드, 1-하이드록시벤조트리아졸이 있다. 실용적인 커플링제는 시판중인 (벤조트리아졸-1-일옥시) 트리스-(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 자체, 또는 1-하이드록시벤조트리아졸 또는 4-DMAP의 존재하의 것이 있다. 다른 실용적인 커플링제로서는 시판중인 2-(IH-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트가 있다. 또 다른 실용적인 커플링제로는 시판중인 0-(7-아자벤조트리졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트가 있다.

[0187] 커플링 반응은 불활성 용매, 예를 들어, 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 디메틸포름아마이드 중에서 수행된다. 과잉의 3차 아민, 예를 들어, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모풀린, N-메틸피롤리딘 또는 4-DMAP가 첨가되어 반응 혼합물을 pH 약 8로 유지한다. 반응 온도의 범위는 통상 0°C 내지 50°C이고, 반응시간의 범위는 통상 15분 내지 24시간이다.

[0188] 성분 아미노산의 작용기는 일반적으로 바람직하지 않은 결합의 형성을 피하기 위해 커플링 반응 동안 보호될 필요가 있다. 사용가능한 보호기는 Greene의 「Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, New York (1981)」 및 「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981)」에 개시되어 있고, 이들 문헌은 이하에 간단히 "Greene"라 칭하며, 이들 문헌에 개시된 내용은 참조로 본 명세서에 병합된다.

[0189] C-말단 잔기의 α-카복실기는 통상 카복실산을 부여하도록 분열될 수 있는 에스테르로서 보호되어 있다. 이용 가능한 보호기에는 1) 메틸, 트리메틸실릴 및 tert-부틸 등의 알킬 에스테르, 2) 벤질 및 치환 벤질 등의 아랄킬 에스테르, 또는 3) 트리클로로에틸 및 폐나실 에스테르 등의, 순한 염기 또는 순한 환원성 수단에 의해 분열될 수 있는 에스테르가 포함된다.

[0190] 커플링될 각 아미노산의 α-아미노기는 전형적으로 보호되어 있다. 당업계에 있어서 공지된 보호기라면 어느 것이라도 이용될 수 있다. 이러한 기의 예로서는, 1) 포밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴 및 p-톨루엔설포닐 등의 아실기 ; 2) 벤질옥시카보닐(Cbz 또는 Z) 및 치환 벤질옥시카보닐, 그리고 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc) 등의 방향족 카르bam산기 ; 3) tert-부틸옥시카보닐(Boc), 에톡시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐 및 알릴옥시카보닐 등의 지방족 카르bam산기; 4) 사이클로펜틸옥시카보닐 및 아다만틸옥시카보닐 등의 환식 알킬 카

르밤산기 ; 5) 트리페닐메틸 및 벤질 등의 알킬기; 6) 트리메틸실릴 등의 트리알킬실릴; 및 7) 폐닐티오카보닐 및 디티아숙시노일 등의 티올함유기 등이 포함된다. 바람직한 α -아미노 보호기는 Boc 또는 Fmoc 중 어느 한 쪽이다. 웹타이드 합성을 위해 적절하게 보호된 많은 아미노산 유도체가 시판되고 있다.

[0191] α -아미노 보호기는 다음의 커플링 공정 전에 분열된다. Boc기가 사용된 경우, 그 선택 방법은 트리플루오로아세트산 자체 또는 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산, 또는 다이옥산 혹은 에틸아세테이트 중의 HCl이다. 이어서, 얻어진 암모늄 염은 수성 완충액, 혹은 디클로로메탄 중의 3차 아민 또는 아세토니트릴 또는 디메틸포름아마이드 중의 3급 아민 등의 염기성 용액에 의해 커플링 전에 또는 제자리에서 중화된다. Fmoc기가 사용될 경우, 선택되는 시약은 디메틸포름아마이드 중의 피페리딘 혹은 치환된 피페리딘이지만, 어떠한 2차 아민도 사용가능하다. 탈보호는 0 °C 내지 실온, 통상 20 °C 내지 22 °C의 온도에서 수행된다.

[0192] 결사슬 작용기를 지닌 천연 또는 변성 아미노산은 전형적으로 상기 설명한 기 중의 어느 것을 이용해서 웹타이드의 제조 동안 보호될 것이다. 당업계에 있어서 통상의 지식을 가진 자(이하 "당업자"라 약칭함)라면 이들 결사슬 작용기에 대한 적절한 보호기의 선택 및 이용이 아미노산 및 웹타이드 중의 기타 보호기의 존재에 좌우되는 점을 명백히 알고 있을 것이다. 이러한 보호기의 선택에 있어서, 해당 보호기는 α -아미노기의 탈보호 및 커플링 동안 제거되지 않는 것이 바람직하다.

[0193] 예를 들어, Boc가 α -아미노 보호기로서 이용될 경우, 이하의 결사슬 보호기가 적합하다: 즉, p-톨루엔설포닐(토실) 부분은 Lys 및 Arg 등의 아미노산의 아미노 결사슬을 보호하는 데 이용될 수 있고; 아세트아미도메틸, 벤질(Bn), 또는 tert-부틸설포닐 부분은 시스테인의 설파이드 함유 결사슬을 보호하는 데 이용될 수 있으며; 벤질(Bn) 에테르는 세린, 트레오닌 또는 하이드록시프롤린의 하이드록시 함유 결사슬을 보호하는 데 이용될 수 있고; 벤질 에스테르는 아스파르트산 및 글루탐산의 카복시 함유 결사슬을 보호하는 데 이용될 수 있다.

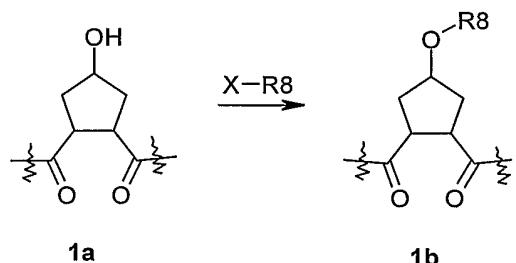
[0194] α -아민 보호에 대해서 Fmoc가 선택된 경우, 통상 tert-부틸계 보호기가 허용가능하다. 예를 들어, Boc는 리신 및 아르기닌에 대해서 사용될 수 있고, tert-부틸 에테르는 세린, 트레오닌 및 하이드록시프롤린에 대해서, tert-부틸 에스테르는 아스파르트산 및 글루탐산에 대해서 사용될 수 있다. 트리페닐메틸(트리틸) 부분은 시스테인의 설파이드 함유 결사슬을 보호하는 데 사용될 수 있다.

[0195] 저해제 서열이 일단 완성되면, 소정의 보호기는 제거되며, 이때의 방법은 보호기의 선택에 의해 영향받는다. 이를 절차는 당업자에게는 충분히 공지되어 있다.

P2 치환체의 도입

[0197] R^8 기는 본 발명에 의한 화합물의 합성의 임의의 적절한 단계에서 P2 골격에 커플링될 수 있다. 하나의 접근법은 먼저 R^8 기를 P2 골격에 커플링시키고 나서 다른 소망의 빌딩 블록, 즉 P1 및 필요에 따라 임의로 P3 및 P4을 첨가하는 것이다. 다른 접근법은 무차환 P2 골격을 이용해서 P1 그리고 존재할 경우 P3 및 P4를 커플링시키고, 그 후 R^8 기를 첨가하는 것이다.

[0198] W가 0이고 R^8 이 알킬, C_0-C_3 알킬카보사이클릴, C_0-C_3 알킬헵테로사이클릴인 화합물은 E. M. Smith 등의 문헌(J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885)에 개시된 절차에 따라, q'가 0이고 k가 1인 부분에 있어서 그 수법을 예시하고 있는 하기 반응식 1에 표시된 바와 같이 제조될 수 있다:



[0199]

반응식 1.

[0200]

하기에 기재된대로 제조된 불포화된 P2 골격(1a)를 포함한 화합물의 처리를, 디메틸포름아마이드와 같은 용매 중의 수소화 나트륨 또는 tert-부톡사이드 칼륨 등의 염기로 처리하고, 얻어진 알콕사이드를 알킬화제 R^8-X 와 반응시켜 소망의 치환된 유도체(1b)를 얻는다. 상기 R^8-X 에 있어서, X는 할라이드, 메실레이트, 트리플레이트 또는 토실레이트 등의 적절한 이탈기이다.

[0202]

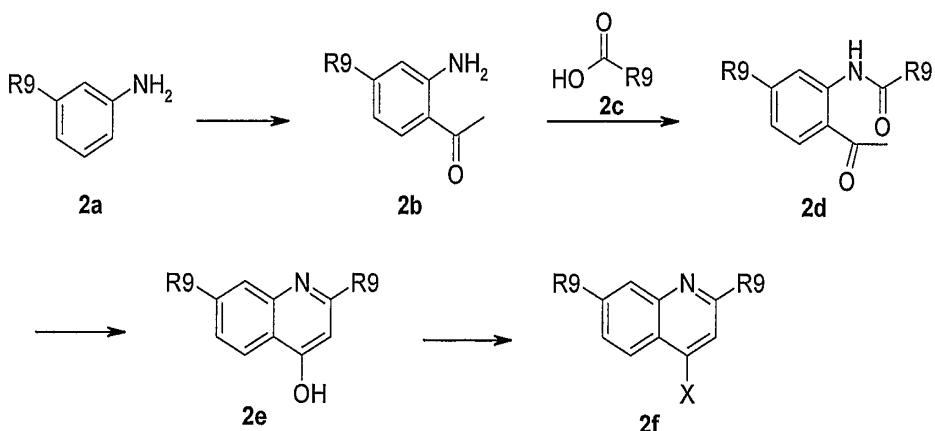
대안적으로, X가 OH 또는 SH인 경우, P2 치환체는 트리페닐포스핀, 및 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD), 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD) 등과 같은 활성제 존재 하에서 화합물 1a의 하이드록시 그룹과 소망의 알코올 또는 티올의 반응에 의한 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction)(Mitsunobu에 의한 「Synthesis, January, 1-28 (1981)」; Rano 등에 의한 「Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792」; Krchnak 등에 의한 「Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196」; Richter 등에 의한 「Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706」)을 통해 도입될 수 있다.

[0203]

알코올 (1a)는 대안적으로는 포스센으로 처리함으로써, 탄산수소나트륨 또는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 아민, R^8-NH_2 와의 반응시 카르bamonyl, 즉, W가 $-OC(=O)NH-$ 인 화합물을 제공하는 대응하는 클로로포르메이트를 얻는 반면, 알코올 (1a)와 산 무수물 혹은 산 할라이드, 예를 들어 산 클로라이드와 같은 아실화제 R^8-CO-X 와의 반응에 의해 에스테르, 즉, W가 $-OC(=O)-$ 인 화합물을 얻는다.

[0204]

각종 알코올류 R^8-OH 및 알킬화제 R^8-X 는 WO 00/09543호 공보 및 WO 00/59929호 공보에 개시되어 있다. R^8-OH 치환된 퀴놀린 유도체인 경우의 합성 예가 하기 반응식 2에 표시되어 있다:



[0205]

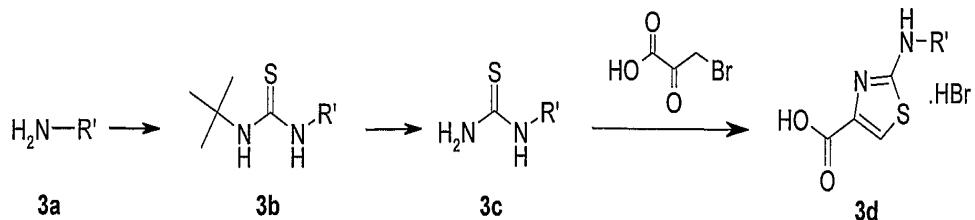
반응식 2.

[0206]

디클로로메탄과 같은 용매 중, 삼염화 봉소 및 삼염화 알루미늄의 존재하에 아세틸 클로라이드 등의 아실화제를 이용해서, 시판중이거나 혹은 문헌에 개시된 입수 가능한 적절한 치환된 아닐린 (2a)의 프리넬-크라프트 아실화에 의해 화합물 (2b)를 얻는다. 카복실레이트기용의 활성화제, 예를 들어 $POCl_3$ 의 존재중, 피리дин과 같은 염기성 조건하에, 화합물 (2b)를 복소환 카복실산 (2c)에 커플링하고 나서, tert-부탄을 중의 tert-부톡사이드 칼

룹과 같은 염기성 조건하에 폐환 및 탈수반응시켜 퀴놀린 유도체 ($2e$)를 얻는다. 퀴놀린 유도체 ($2e$)는 상기 설명한 바와 같은 알코올에 미크로부 반응에 의해 커플링될 수 있거나, 또는 예를 들어 염화 포스포릴 등의 적절한 할로겐화제에 의한 상기 퀴놀린 ($2e$)의 처리에 의해, 염화물, 브롬화물 또는 요오드화물과 같은 할라이드 등의 적절한 이탈기에 의해 하이드록시기가 치환될 수 있다.

[0208] 일반 구조식 ($2c$)를 지닌 각종 카복실산이 반응식 2에 있어서 이용될 수 있다. 이들 산은 시판중이거나 혹은 문헌에 개시되어 입수 가능하다. Berdikhina 등의 「Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. 版)」 (1991), 427-433」에 의한 절차에 따라 수행되는 2-(치환된)-아미노-카복시-아미노티아졸 유도체의 제조예가 이하의 반응식 3에 표시되어 있다:



[0209]

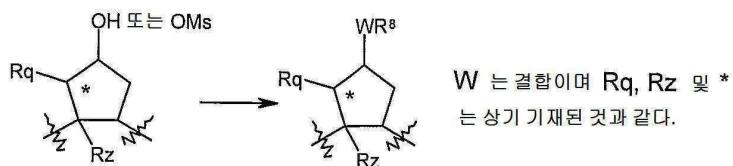
반응식 3.

[0211] 상이한 알킬 치환기 R' 를 지닌 티오우레아 ($3c$)는 디클로로메탄과 같은 용매 중 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 적절한 아민 ($3a$)를 *tert*-부틸이소티오시아네이트와 반응시킨 후 산성 조건하에 *tert*-부틸기를 제거함으로써 형성될 수 있다. 3-브로모피루브산에 의한 티오우레아 유도체 ($3c$)의 후속의 축합에 의해 산 ($3d$)를 얻는다.

[0212] R^8 치환기가 아민, 아마이드, 요소 또는 셀론아마이드를 통해 부착된 P2 빌딩 블록은, 하이드록시 유도체에 상응하는 하이드록시기를 아지드기로 전환시키는 실시예와 하이드록시기를 메실레이트 또는 염화물과 같은 할로겐과 같은 적절한 이탈기로 변환시키는 실시예에 이어 아지드와 이탈기의 치환 또는 디페닐포스포릴 아디즈(DPPA)의 치환에 의해 얻은 치환된 탄소환 아미노로부터 제조할 수 있다. 접촉 수소화 또는 임의의 기타 적절한 환원방법에 의한 아지드의 환원은 아민을 제공한다. 아미노 유도체는 R^8 및 X가 반응식 1에서 설명한 것인 경우의 일반식 R^8-X 의 알킬화제에 의한 치환반응시 반응하여, W가 -NH-인 일반식 VI의 화합물의 제조에 이용하기 위한 P2 빌딩 블록을 형성할 수 있다. 표준 아마이드 커플링 조건하에서 일반식 R^8-COOH 의 산에 의한 치환된 탄소환 아미노의 반응은 R^8 치환기가 아마이드 결합을 통해 연결되어 있는 화합물을 제공하는 한편, 염기의 존재하에서의 셀론산 유도체 $R^8-S(O)_2-X$ (이 때 X는 이탈기, 예를 들어 클로라이드임)에 의한 아미노프롤린 유사체의 반응은 셀론아마이드를 제공한다. 환식 골격과 R^8 치환기 간의 연쇄가 요소기에 의해 구성되어 있는 화합물은 예를 들어 아미노 프롤린 유사체의 포스겐의 치환된 탄소환의 아미노에 의한 처리에 의해 대응하는 클로로카바메이트를 얻고 이어서 소망의 아민과의 반응에 의해 얻어질 수 있다. 또는, 치환된 탄소환 아미노는 요소 결합 형성용의 소망의 R^8 치환기의 염화 카바모일 또는 이소시아네이트와 반응될 수 있다. 대응하는 반응은 다른 고리 크기 및 치환 패턴을 지닌 P2기에 대해서도 이용 가능하다.

[0213] 또, 복소환 R^8 기가 환식 P2 골격에 직접 부착되어 있는, 즉, W가 일반식 I에서 결합인 본 발명의 화합물은 예를 들어 P2 골격 상의 적절한 이탈기를 복호환기 등의 소망의 R^8 기로 치환하는 치환반응을 이용함으로써 제조될 수 있다.

[0214] 또는 R^8 기는 P2 전구체의 하이드록시기가 복소환 R^8 기 중의 질소원자와 반응되는 미크로부 반응을 통해서 도입될 수 있다.



[0215]

[0216] 테트라졸 유도체가 그의 고리의 탄소원자 중 하나에 부착되어 있는 화합물은 통상 P2 전구체 상에 직접 테트라졸 부분을 형성함으로써 제조된다. 이것은 예를 들어 P2 전구체의 하이드록시기를 시아노기로 변환하고 이어서 아지드화 나트륨 등의 아지드 시약과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다. 트리아졸 유도체는 예를 들어 P2 전구체의 하이드록시기를 아지드기로 변환하고 나서 얻어진 아지드와 적절한 알킬렌 유도체의 3+2 고리부가반응에 의해 P2 전구체 상에 직접 형성될 수도 있다.

[0217]

상기 치환 또는 미츠노부 반응에 이용되는 구조적으로 다양한 테트라졸은 시판의 니트릴 화합물을 아지드화 나트륨과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 유용한 알킬렌 화합물은 시판되는 것이거나, 또는 예를 들어 소노가시라 반응, 즉, 예를 들어 A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho의 「Org. Lett., 2003, 5, 1841-1844」에 기재되어 있는 바와 같은 CuI 및 PdCl₂(PPh)₃의 존재하에 1차 알킬렌, 아릴 할라이드 및 트리에틸아민의 반응에 의해 제조될 수 있다. 복소한 치환기는 P2 빌딩 블록을 다른 빌딩 블록에 커플링하기 전 혹은 후에 P2 빌딩 블록에 부착된 경우 변성시킬 수도 있다.

[0218]

W가 결합이고 R⁸이 임의로 치환된 헤테로사이클인 화합물의 제조를 위한 이들 방법 및 또 다른 방법들은 광범위하게는 WO 2004/072243호 공보에 개시되어 있다.

[0219]

반응식 1에 있어서의 탄소환 유도체의 W-R⁸ 치환기의 또 다른 고리 크기 및/또는 위치를 지닌 화합물도 본 발명에 의한 화합물의 제조에 이용될 수 있다.

[0220]

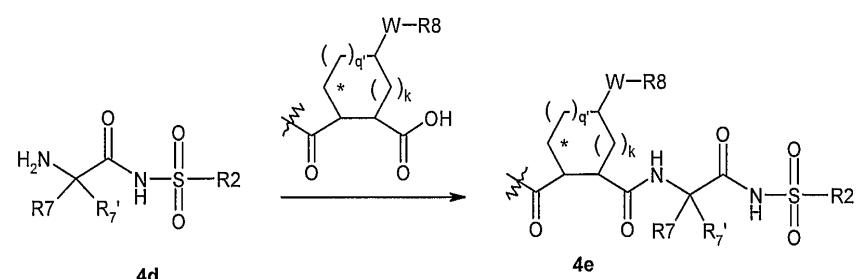
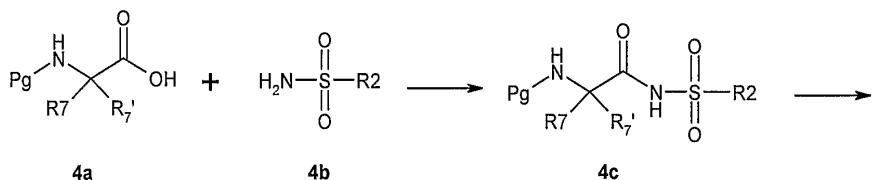
P1 빌딩 블록의 합성 및 도입.

[0221]

P1 분절의 제조에 이용되는 아미노산은 시판중이거나, 예를 들어 베링거-인겔하임사로부터의 WO 00/09543호 공보 및 WO 00/59929호 공보, 또는 BMS사로부터의 미국특허 출원 공개 제2004/0048802호 공보 등의 문헌에 개시되어 있다.

[0222]

하기 반응식 4은 P1 분절로서 이용될 셀폰아마이드 유도체의 제조, 그 후속의 Boc 보호된 P2 빌딩 블록에의 커플링의 일례를 나타낸다:



[0223]

반응식 6.

[0225]

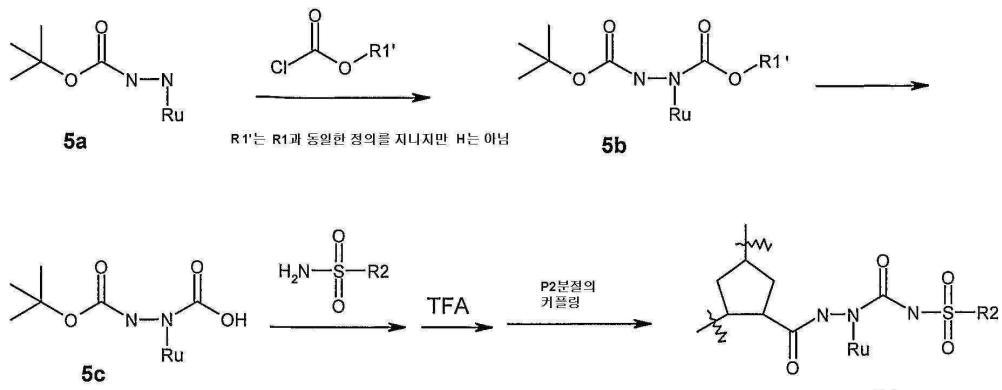
설폰아마이드기는 THF와 같은 용매중 예를 들어 N,N'-카보닐디이미다졸(CDI) 등의 커플링제에 의한 아미노산의 처리에 이어 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 등의 강염기의 존재하에 소망의 설폰아마이드 (6b)와의 반응에 의해 적절하게 보호된 아미노산 (4a) 상에 도입될 수 있다. 또는, 아미노산은 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 소망의 설폰아마이드 (4b)에 의해 처리한 후 PyBOP®와 같은 커플링제에 의한 처리에 의해 설폰아마이드기의 도입을 행할 수 있다. 디메틸포름아마이드와 같은 용매중 디이소프로필아민 등의 염기의 존재하에 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트(HATU)와 같은 커플링제에 의한 아마이드 결합형성을 위한 표준 방법 및 상기와 같이 제조된 P2 빌딩 블록에의 후속의 커플링에 의한 아미노보호기의 제거에 의해 Boc 보호된 P2-P1 화합물 (4e)가 부여된다. 또는, 설폰아마이드기는 예를 들어 최종 단계로서의 합성의 나중의 단계에서 도입될 수 있다. 이 경우, 예를 들어 비보호된 아미노 작용기와 보호된 산 작용기를 지닌 역보호 패턴을 지닌 아미노산은 예를 들어 전술한 바와 같은 표준의 웹타이드 커플링 조건을 이용한 P2 빌딩 블록의 산 작용기에 결합된다. 사용된 보호기에 대한 적절한 조건을 이용한 산 보호기의 제거에 이은 전술한 바와 같은 설폰아마이드의 커플링에 의해, 화합물 (4e)가 얻어진다.

[0226]

A가 에스테르 또는 아마이드인 일반식 VI에 의한 화합물의 제조를 위한 P1 빌딩 블록은 각각 아마이드 또는 에스테르 형성을 위한 표준 조건하에서 적절한 아민 또는 알코올과 아미노산 (4a)를 반응시킴으로서 제조될 수 있다. A가 CR⁴R'^{4'}인 일반식 I에 의한 화합물을 Oscarsson 등의 「Bioorg Med Chem 2003 11 (13) 2955-2963」 및 2003년 9월 23일자 출원된 PCT/EP03/10595호에 기재된 바와 같이 P2 빌딩 블록에 적절한 P1 빌딩 블록을 커플링 시킴으로써 제조될 수 있고, 상기 문헌에 개시된 내용은 참조로 본 명세서에 병합된다.

[0227]

일반식 VI에 있어서 아자펩타이드 P1 잔기를 포함하는, 즉, Q가 NR₂인 화합물은 P2 분절에의 커플링시 적절한 P1 아자-아미노 아실 부분을 이용함으로써 제조될 수 있다. 아자-아미노 아실 부분의 제조는 M. D. Bailey 등에 의한 「J. Med. Chem., 47, (2004), 3788-3799」에 기재되어 있고, 그 일례가 하기 반응식 5에 표시되어 있다:



[0228]

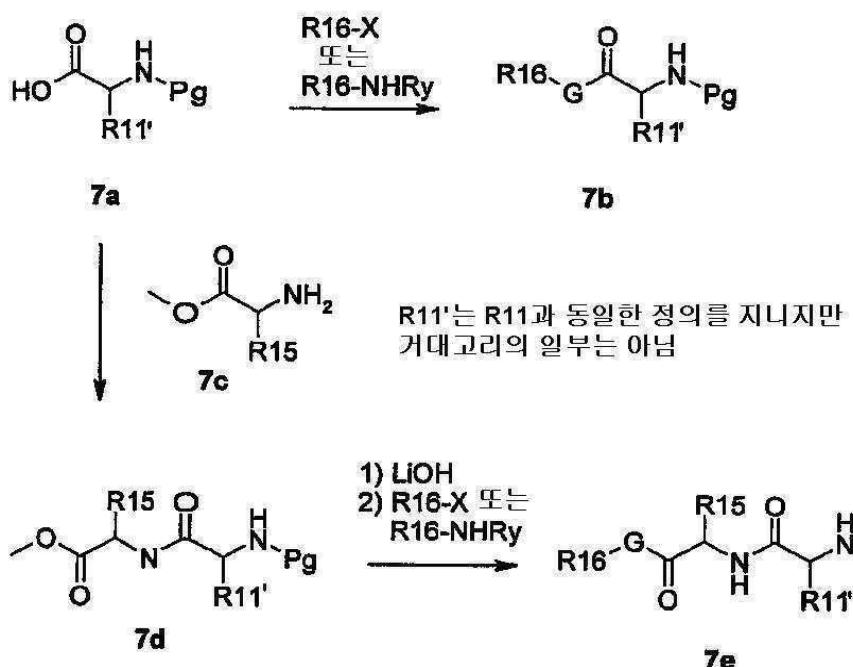
반응식 5.

[0230]

시판의 tert-부틸히드라진 상에의 적절한 N-결합된 결사슬 Ru의 도입은 예를 들어 하기 반응식 19에 기재된 바와 같은 적절한 알데하이드 혹은 케톤에 의한 환원성 아민화 반응에 의해 수행되어 N-알킬화 카바제이트 (5a)를 생성한다. THF와 같은 용매 중 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재하에 소망의 클로로포르메이트에 의한 화합물 (5a)의 축합은 화합물 (5b)를 제공한다. R^1 부분은 이어서 예를 들어 벤질인 R^1 에 대한 접촉 수소화와 같은 특정 R^1 에 따른 적절한 조건을 이용해서 임의로 제거되어 대응하는 산을 부여할 수 있다. 반응식 4에 기재된 바와 같은 소망의 셀폰아마이드 유도체에 의한 상기 얻어진 산의 후속의 반응에 의해 셀폰아마이드 캐핑된 빌딩 블록이 얻어진다. 또는, 이소시아네이트인 $R^3-N=C=O$ 와 카바제이트 (5a)와의 반응에 의해, M이 NRu이고 A가 CONHR³인 일반식 VI에 의한 화합물의 제조용의 빌딩 블록이 얻어진다.

[0231] 캐핑된 P3 및 P3-P4 빌딩 블록의 합성

[0232] 빌드 블록 R¹⁶-G-P3 봄 R¹⁶-G-P4-P3은 일반적으로 하기 반응식 6에 표시된 바와 같이 제조될 수 있다:

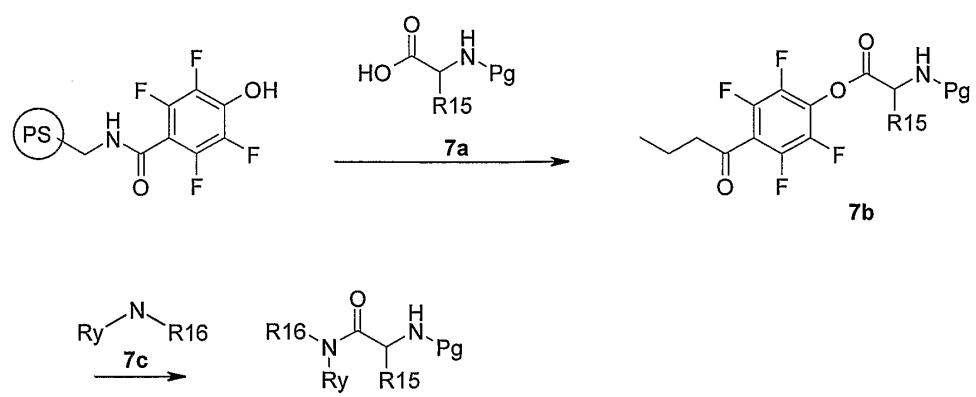


[0233]

[0234]

적절한 N-보호된 아미노산 (6a)는 디클로로메탄, 클로로포름 또는 디메틸포름아마이드 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중 DIEA 또는 DMAP 등의 염기의 존재하에 HATU, DCC, HOBT 등의 커플링제에 의한 표준의 펩타이드 커플링 조건 및 에스테르형성조건을 이용해서 아미노 캐핑기와 커플링시킴으로써 G가 NHRy인 아마이드 (6b)를 제공한다. 또는, 탄산 세슘 또는 산화 은(I)과 같은 염기의 존재하에 R^{16} 이 상기 정의한 바와 같고, X가 할라이드 등의 이탈기인 일반식 $R^{16}-X$ 의 화합물을 아미노산 (6a)와 반응시킴으로써 G가 0인 에스테르 (6b)를 제공한다. 한편, 아미노산 (6a)는 전술한 바와 같은 표준의 펩타이드 커플링 조건을 이용해서 제 2의 적절하게 0-보호된 아미노산 (6d)에 커플링되어 화합물 (6e)를 제공한다. 적절한 캐핑기 (6b)에 의한 에스테르기의 치환은 m 및 n이 1인 본 발명에 의한 화합물의 제조에 유용한 분획 (6f)를 부여한다.

[0236] G가 N-Ry인 경우, 캐핑된 P3 또는 P2 빌딩 블록은 하기 반응식 7에 예시된 바와 같이 고상 지지체 상에 제조될 수도 있다:



[0237]

[0238]

반응식 7.

[0239]

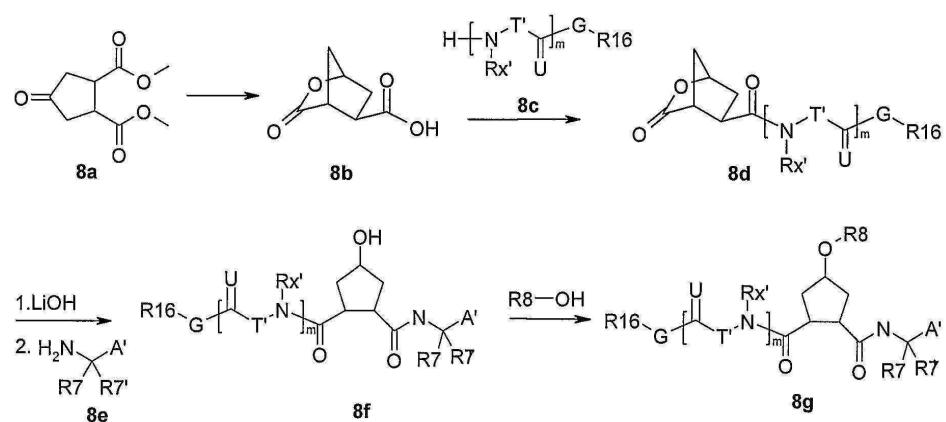
적절한 N-보호된, 예를 들어 Boc 보호된 아미노산 (7a)은 디클로로메탄 및 디메틸포름아마이드와 같은 용매 중 N,N'-디이소프로필카보디이미드와 같은 커플링제와 DMAP와 같은 염기의 존재하에 본 명세서에서는 PS-TFP로 예시된 바와 같은 소망의 고상 지지체와 아미노산을 반응시킴으로써, 상기 고상 지지체 상에 고정될 수 있다. 고정화된 아미노산(7b)은 이어서 적절한 캐핑기 (7c)에 의해 지지체로부터 분리되어 m 또는 n이 1인 본 발명에 의한 화합물의 제조에 유용한 분획(7d)을 부여한다. 임의로 아미노 보호기는 제거 후 표준 방법을 이용한 적절한 아미노산의 커플링에 의해 m 및 n이 1인 본 발명에 의한 화합물의 제조에 유용한 분획을 부여한다.

[0240]

P2 빌딩 블록의 결합 및 제조

[0241]

5원 포화 P2 골격을 포함하는 화합물의 전형적 경로는 반응식 8에 나타나있다.



R_{x'} 및 T'는 각각 Rx 및 T와 동일한 정의를 지나지만 기대고리의 일부는 아님.
A'는 보호된 카복실산, 치환된 아미드 또는 살폰 아미드 혹은 CR₄R₄'임.

[0242]

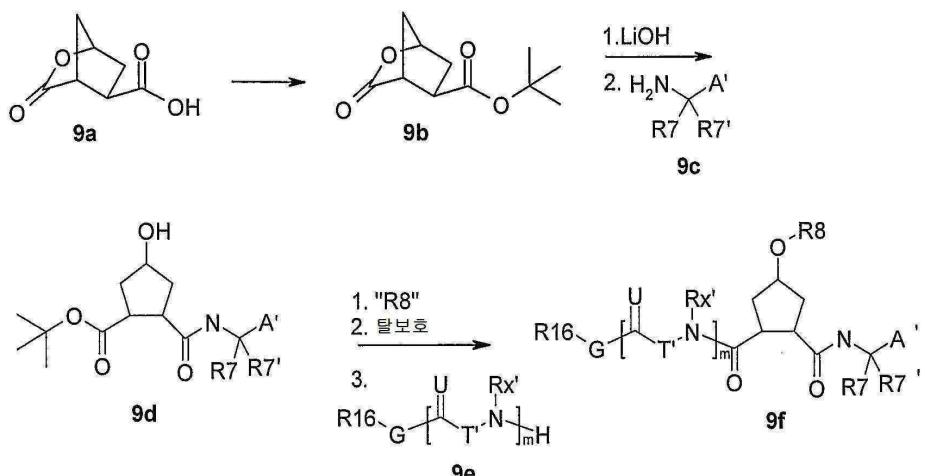
반응식 8.

[0243]

환 골격(8b)는 예를 들어, Acta Chem. Scand. 46(1992) 1127-1129 내의 Rosenquist 등에 의해 기재된대로 메탄올과 같은 용매 내의 소듐 보로하이드라이드와 같은 환원제로 케토기의 환원 이어 피리딘 존재 하의 무수초산 내의 마지막 환 닫힘(closure) 및 에스테르의 가수분해에 의해 3,4-비스(메톡시카보닐)사이클로펜타논(8a)으로부터 제조될 수 있다. 제공된 비사이클릭 산(8b)는 이후에 디메틸 포름아미드와 같은 용매에서 HATU 및 디이소프로필 아민과 함께 통상적인 웨타이드 커플링 조건을 사용하여 소망하는 P3 분절(8c), P3-P4 분절 또는 P¹⁶-NRy의 캐핑기의 아민기를 커플링하여 (8d)를 수득하였다. 실시예에서 리튬 하이드록사이드와 함께 (8d)의 락톤 개시(opening)를 산에 제공하고 이어서 통상적인 웨타이드 커플링 조건을 사용하여 소망하는 P1 분절(8e)의 전구체 또는 P1 빌딩 블록의 아미노기를 커플링할 수 있게 되었다. 탄소환의 R⁸-치환체는 실시예에서 상기 기재된 적절한 알코올 또는 앞에 기재된 다른 적절한 방법 중 어떤 것에 의한 미즈노부 반응에 의해 도입될 수 있다. R⁷, R^{7'} 및 A'는 기능기를 가지고 있고, 이들은 임의로 예를 들어 상기 언급된 Bondanzky 또는 Greene과 같은 적합하게 당업계의 숙련된 기술자에 의해 알려진 방법에 의해 보호된다.

[0245]

반응식 9는 포화 P2 골격을 포함한 일반식 VI의 화합물에 대한 대체 경로를 보여준다. 여기에서 빌딩 블록은 역전된 수순에 의해 도입된다. 즉, P1 분획은 캐핑기, P3 또는 P3-P4 빌딩 블록 전에 도입된다.



R^{x'} 및 T'는 각각 Rx 및 T와 동일한 정의를 지니지만 거대 고리의 일부는 아님.
A'는 보호된 카복실산, 치환된 아미드 또는 살포 아미드 혹은 CR4R4'임.

[0246]

반응식 9.

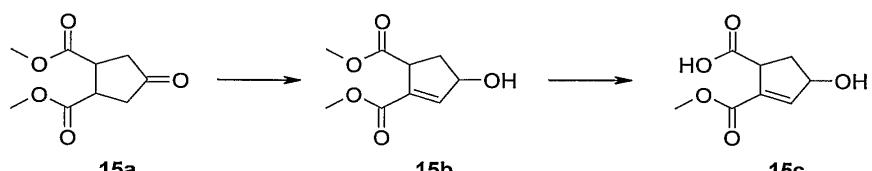
[0248]

실시예에서 디클로로메탄과 같은 용매 내에서의 디메틸아미노페리딘 및 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에서 디-tert-부틸 디카르보네이트로 처리하여 tert-부틸 에스테르와 같은 (9a)의 산기의 보호를 에스테르(9b)에 제공하였다. 반응식 13에 기재된대로 또는 직접적으로 아민기에 의해 락톤 개시 및 또는 P1 분절의 아민기의 커플링을 (9d)에 제공하였다. 상기 기재된 R⁸-치환체 도입에 이어서 메틸렌 클로라이드와 같은 용매 내의 트리플루오로아세트산 및 트리에틸실란과 같은 산성 조건하에 에스테르를 처리하여 산 보호기를 제거하고, 최종적으로 P3 빌딩 블록(9e), P3-P4 빌딩 블록 또는 캠핑기 R¹⁶-NHRy를 상기 기재된대로 (9f)을 커플링하였다. R⁷, R^{7'} 및 A'가 기능기를 가지고 있을 때, 이들은 임의로 실시예에서 상기 언급된 Bondanzky 또는 Greene과 같은 당업계의 숙련된 기술자에 의해 알려진 방법에 의해 적합하게 보호된다.

[0249]

일반식 VI의 화합물의 제조에서 사용되는 불포화 P2 골격을 하기에 예시된 것처럼 사이클로펜탄과 제조될 수 있다.

[0250] 사이클로펜탄 골격은 전형적으로 반응식 10에 기재된대로 제조된다.



[0251]

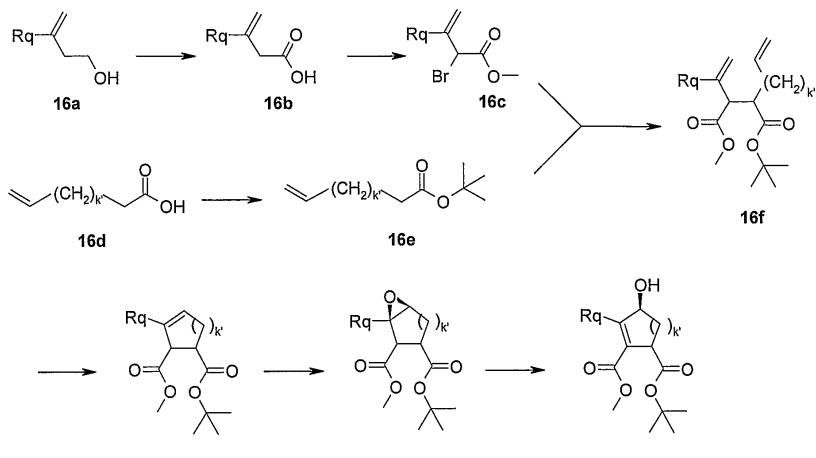
반응식 10.

[0253]

J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285에 Dolby 등에 의해 기재된 3,4-비스(메톡시카르보닐)사이클로펜타논(10a)의 브롬화-제거 반응으로 소듐 보로하이드라이드와 같은 산화제의 케토 기능기를 활원하고 불포화 하이드록시 화합물 (10b)에 이어서 제공하였다. 다옥산과 물의 혼합물과 같은 용매 내에서 실시예의 리튬 하이드록사이드를 사용한 선택적 에스테르 가수분해를 하이드록시 치환된 단일에스테르 유도체(10c)에 제공하였다.

[0254]

Rq 가 수소보다 다른 것인 메틸화된 사이클로펜탄 골격과 같은 불포화 P2 빌딩 골격은 반응식 11에 보여진 것처럼 제조될 수 있다.



[0255]

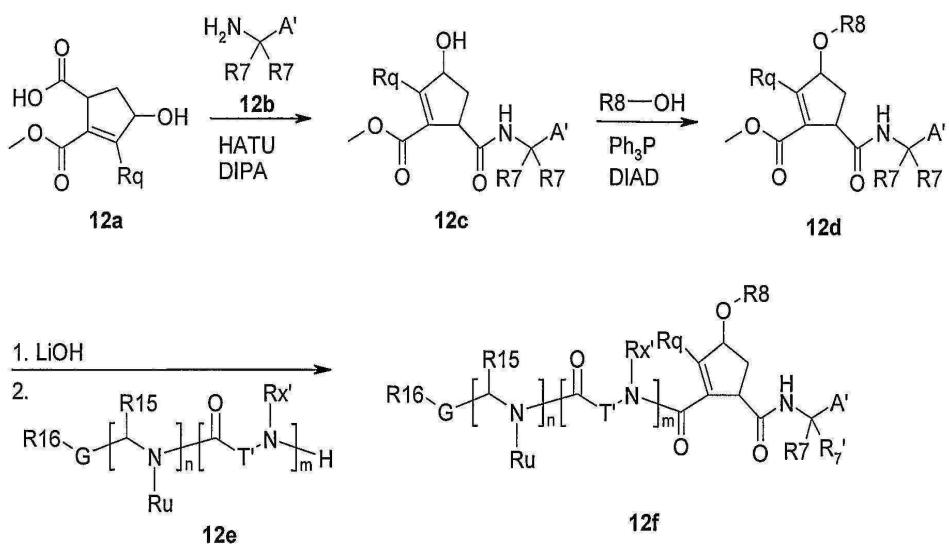
반응식 11.

[0257]

페리디늄 클로로크로메이트와 같은 산화제를 사용하여 시판의 3-메틸-부텐-1-올(11a)의 산화를 아세틸 클로라이드, 브롬 및 메탄올을 처리하고 이어서 α -브로모 에스테르(11c)에 제공하였다. 공급된 에스테르(11c)를 이후에 실시예에서 테트라하이드로푸란과 같은 용매 내의 리튬 디이소프로필 아미드와 같은 염기와 함께 상응하는 tert-부틸 에스테르의 처리에 의해 수득된 에놀레이트(11e)와 반응시하고 알킬화된 화합물(11f)을 얻었다. tert-부틸 에스테르(11e)를 디메틸아미도페리딘과 같은 염기 존재 하에서 디-tert-부틸 디카르보네이트와 함께 k' 이 1 내지 3인 시판되는 상응하는 산(11d)의 처리에 의해 제조될 수 있다. 상기 기재된대로 올레핀 치환에 의한 (11f)의 고리화를 사이클로펜坦 유도체(11g)에 제공하였다. (11g)의 입체선택 에폭시화를 에폭사이드(11h)에 공급하기 위해 Jecobsen 비대칭 에폭시화 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 마지막으로 DBN(1,5-디아자비사이클로-[4.3.0]논-5-엔)과 같은 염기의 첨가로 알코올(11i)를 수득하였다. 임의로 화합물(11i)의 이중 결합은 실시예에서 상응하는 포화 화합물에 제공되는 탄소상의 팔라듐과 같은 촉매를 사용한 촉매적 할로겐화에 의해 감소될 수 있다.

[0258]

수득된 환 골격은 이후에 저해제 순서를 완성시키기 위해 상기에 기재된대로 사용될 수 있다. 예는 반응식 12에서 보여준다.



R_{x'} 및 T'는 각각 Rx 및 T와 동일한 정의를 지니지만 기대고리의 일부는 아님.
A'는 보호된 카복실산, 치환된 아마이드 또는 살포 아마이드 혹은 CR₄R₄'임.

[0259]

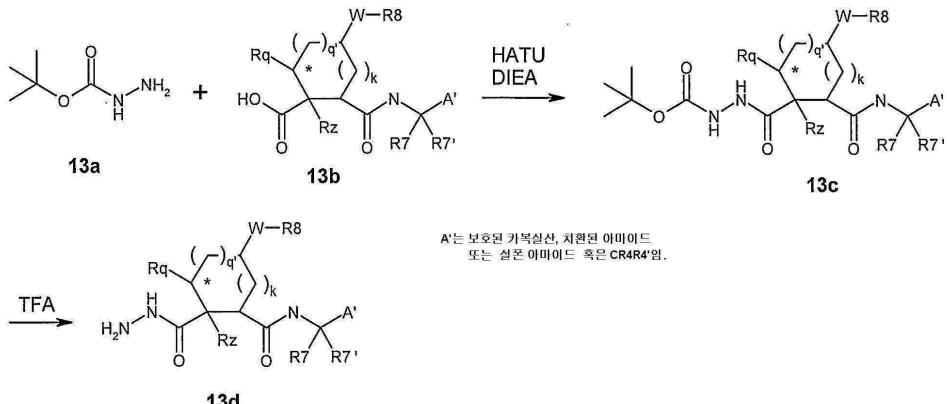
반응식 12.

[0261]

P1-빌딩 블록의 아미노기 또는 적합한 그의 전구체(12b)는 디이소프로필 페닐아민 등과 같은 염기의 존재 하에서 HATU를 사용하는 것과 같은 표준 아미드 커플링 조건을 사용하여 사이클로펜탄 유도체(12a)의 산과 커플링될 수 있다. 이어서 실시예에서 상기 기재된 미츠노부 조건에 의해 R⁸-치환체를 유도하고 (12d)에 제공하였다. 남은 에스테르의 가수분해에 이어서 소망한 P3 또는 P3-P4 빌딩 블록(12e)의 아미드 커플링을 임의로 P1 부분에 처리하고 일반식 VI에 따른 화합물 (12f)를 포함한 사이클로펜탄에 제공하였다. R⁷, R^{7'} 및 A'이 기능기를 가질 때, 이들은 임의로 예를 들어 상기 언급된 Bondanzky 또는 Greene과 같은 당업계의 숙련된 기술자에 의해 알려진 방법에 의해 적합하게 보호된다.

[0262]

P3 및 P4는 존재하지 않고 G는 NRjNRj인 P2 부분에 직접 부착된 캡핑기를 포함하는 히드라진을 가지는 화합물은 반응식 13에 기재된대로 제조될 수 있다.



[0263]

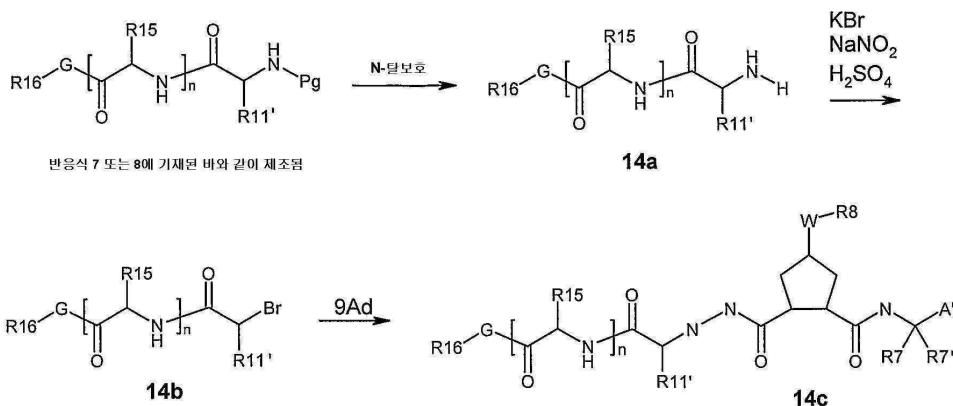
반응식 13.

[0265]

한쪽 또는 양쪽 질소 상에 임의로 알킬 치환된 tert-부틸 카바제이트 (13a)를 DMF와 같은 용매 내의 HATU 및 DIEA와 함께 펫타이드 커플링 조건하에서 산(13b)와 반응하여 9Ac에 제공하였다. 디클로로메탄 등의 적절한 용매 중 예를 들어 TFA에 의한 산성 처리와 같은 표준 절차에 의한 Boc기의 임의의 제거에 의해, 히드라진 함유 유도체 (13d)를 제공한다. 또는, tert-부틸 카바제이트 유도체 대신에 산(13b)에 결합될 수 있는 모폴린-1-일아민, 피페리딘-1-일아민 등의 소정의 적절한 히드라진 유도체를 연결할 수 있다.

[0266]

이어서, 얻어진 화합물을 예를 들어 하기 반응식 14에 표시된 바와 같이 화합물 13d의 1차 아민에의 P3 또는 P4-P3 빌딩 블록의 커플링에 의해 더욱 연장될 수 있다:



[0267]

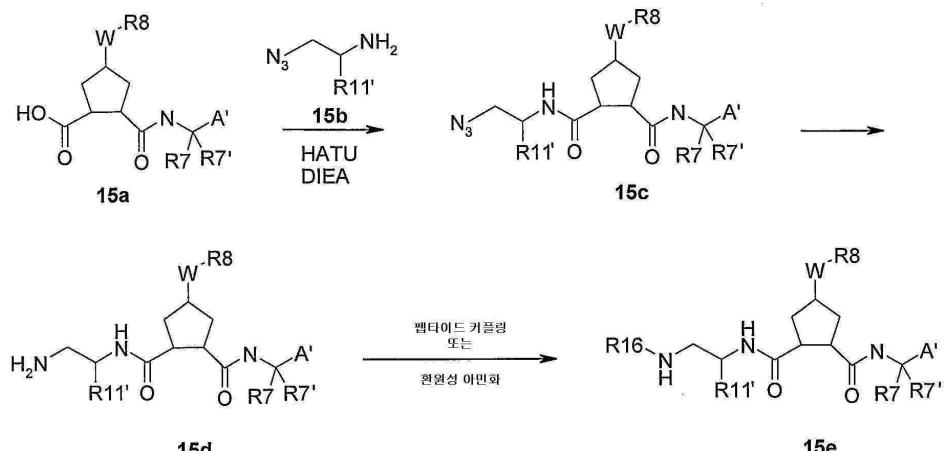
반응식 14.

[0268]

아질산 나트륨, 브롬화 칼륨 및 황산에 의한 α -아미노 화합물 (14a)의 처리(Yang 등에 의한 「J. Org. Chem.

(2001), 66, 7303-7312)에 의해 대응하는 α -브로모 화합물 (14b)를 얻고, 이것은 상기 유도체 (13d)와의 반응시 히드라진 함유 유도체 (14c)를 제공한다.

[0270] P3 단위에 있어서의 카복시기가 P2 골격과 같은 사이클로펜탄 유도체와 함께 예시한 반응식 15에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다:



R11'는 R11과 동일한 정의를 지니지만 거대고리의 일부는 아님.
A'는 보호된 카복실산, 치환된 아미드 또는 살포 아미드 혹은 CR4R4'임.

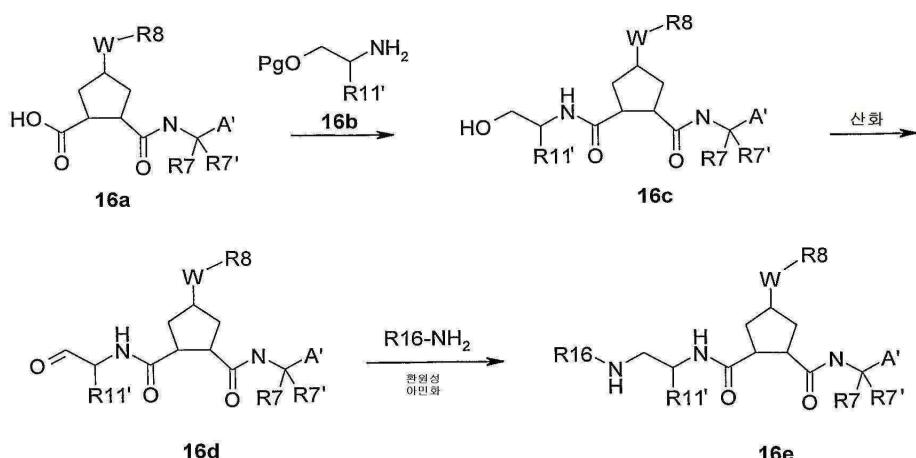
[0271]

반응식 15.

산(15a)의 표준 펩타이드 커플링플링 조건을 사용한 연구에서 잘 공지된 방법에 의해 제조된 아미노 아제드 유도체(15b)와 커플링할 수 있고 이로인해 아미드 유도체(15c)를 얻었다. 예를 들어 메탄올과 같은 용매 중 중합체 결합된 트리페닐 포스핀에 의한 아제드 작용기의 환원 또는 소정의 기타 적절한 환원 방법은 중간체 (15d)를 제공하고, 이것은 이어서 펩타이드 커플링 조건하에 산과 반응하거나 환원성 아민화 반응시 아민과 반응해서 각각 아미드 및 2차 아민을 제공한다.

[0274]

하기 반응식 16는 P3 단위내에 카복시기가 결여된 화합물에 대한 또 다른 경로를 나타낸다:



R11'는 R11과 동일한 정의를 지니지만 거대고리의 일부는 아님.
A'는 보호된 카복실산, 치환된 아미드 또는 살포 아미드 혹은 CR4R4'임.

[0275]

반응식 16.

[0277] 반응식 15에 있어서 아지드 유도체 (15b)를 사용하는 대신에, 대응하는 임의의 보호된 하이드록시 유도체 (16b)를 산(16a)과의 커플링을 이용해서 1차 알코올을 도입할 수 있다. 이어서, 이 알코올 (16c)는 임의의 탈보호후, 예를 들어 데스-마틴(Dess-Martin) 폐리오디난과 같은 적절한 산화제에 의해 산화시켜 대응하는 알데하이드를 형성할 수 있다. THF와 같은 용매 중 예를 들어 폴리스티렌 결합 시아노노보로하이드라이드와 같은 시약을 이용한 환원성 아민화 반응에 있어서의 소망의 아민과 알데하이드의 반응에 의해 아민 유도체 (16e)가 얻어진다.

[0278] 부가적으로, 알코올 (16c)는 적절한 조건하에 적절한 아실화제 혹은 알킬화제와 반응해서 예를 들어 일반식 VI에 있어서 G가 0인 에스테르화합물 및 에테르 화합물을 각각 얻을 수 있다.

[0279] 형성된 알코올과 적절한 아실화제 혹은 알킬화제와의 적절한 조건을 이용한 후속의 반응에 의해 일반식 VI에 있어서 G가 0인 에스테르화합물 및 에테르 화합물을 각각 얻을 수 있다.

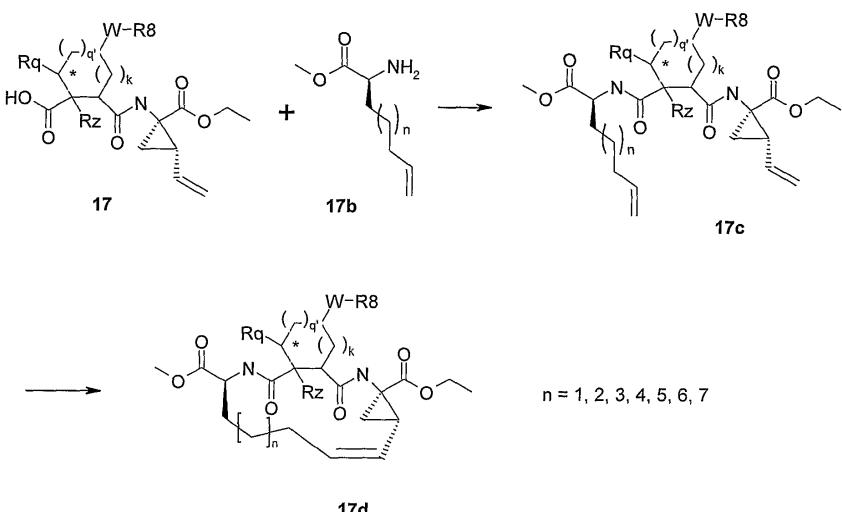
[0280] 반응식 15 및 16이 참고자료와 함께 q'가 0이고 k가 1인 일반식 VI의 사이클로펜탄 유도체에 대해 기재되어 있다 하더라도, 상응하는 방법론이 일반식 VI의 다른 화합물에 대해 적용될 수 있는 것은 쉽게 볼 수 있을 것이다.

[0281] R⁷, R^{7'} 및 A'가 작용기를 함유할 경우, 이들은 예를 들어 상기 인용된 Bodanzky 또는 Greene 등의 문헌에 개시된 바와 같이 당업자에게 인지된 방법에 의해 적절하게 보호된다.

거대고리 화합물의 형성

[0283] R⁷/R^{7'} 사이클로알킬로부터 Rx, Rd 또는 R¹¹까지 연장된 알킬렌 사슬에 의해 거대고리를 형성하고 있는 본 발명에 의한 화합물은, 이하에 설명하는 바와 같이 제조될 수 있다. 적절한 P1, P2 및 P3 빌딩 블록, 또는 그들의 전구체는, 전술한 전략을 이용해서 함께 커플링되고 나서, 폐환(고리닫힘) 반응(거대고리화)이 수행된다. P2 빌딩 블록의 치환체 W-R⁸은 거대고리의 형성 전후에 전술한 미츠노부 반응에 의해 편입될 수 있거나, 또는 요구되는 치환된 프롤린 유사체 또는 탄소환과 함께 과정이 행해질 수 있다. R⁷/R^{7'} 사이클로알킬로부터 R¹¹까지 연장된 거대고리 구조에 대해서는, 적절한 결사슬을 함유하는 P3 아미노산이 WO 00/59929호 공보에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0284] 거대고리화합물에 대한 전형적인 경로는 거대고리가 P3 측사슬에 포함되는 스피로-사이클로프로필 P1을 지닌 화합물에 적용된 기술을 예시하고 있는 반응식 17에 표시되어 있다:



[0285]

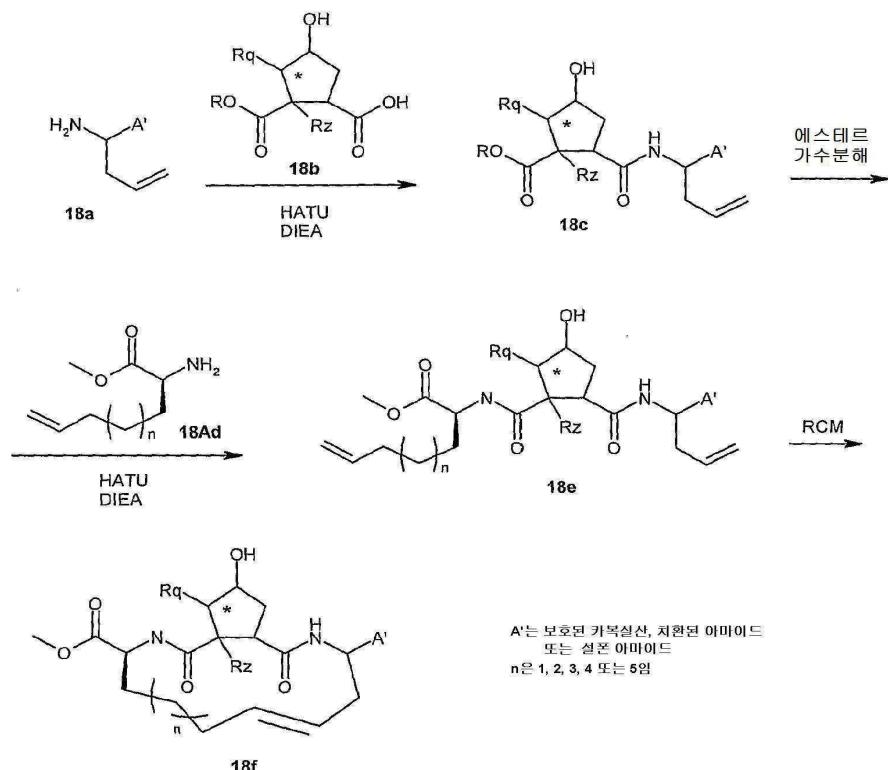
[0286] 반응식 17.

[0287] 상기 기재된 표준 웨타이드 커플링 조건을 이용한 적절한 산보호된 아미노산(17b)과의 산유도체(17a)의 커플링에 의해 화합물 (17c)가 제공된다. 이어서, 거대고리의 형성은 Miller, S.J., Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H.에 의한 「J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614」, Kingsbury, J.S., Harrity, J.P.A., Bonitatebus, P.J., Hoveyda, A.H.에 의한 「J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799」 및 Huang 등에 의한

「J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678」 등의 문헌에 개시된 바와 같은 Ru계 촉매를 이용한 올레핀 메타세시스(metathesis) 반응을 통해서 수행될 수 있다. 또한, Mo와 같은 기타 전이금속을 함유하는 촉매가 이 반응에 이용될 수 있는 것은 물론이다. 임의로 이중결합은 환원되고/되거나, 에틸에스테르는 당업계 잘 알려진 표준 수소첨가 및/또는 가수분해방법에 의해 가수분해된다. 또는, 메틸 에스테르는 선택적으로 가수분해된 후 표준의 펩타이드 커플링 조건에 의해 $R^{16}-G-P4$ 빌딩 블록의 커플링이 수행될 수 있다. 반응식 17에 설명된 거대고리화 단계는 상기 설명한 대응하는 탄소환 유사물에도 적용될 수 있다. 링커가 질소원자를 함유할 경우, 폐환은 WO 00/59929호 공보에 기재된 바와 같은 환원성 아민화에 의해 수행될 수 있다.

[0288]

P1 부분에 사이클로프로필 부분이 없는 거대고리 화합물, 즉, R^7 에 인접한 탄소에 펩타이드 주쇄로부터 직접 연장된 대환식 고리는 본 명세서에 기재된 방법을 이용해서 제조될 수 있다. 예를 들어 5원 사이클로알킬 유도체가 환식 P2 골격으로서 이용되는 일례가 하기 반응식 18에 표시되어 있다:



[0289]

반응식 18.

[0290]

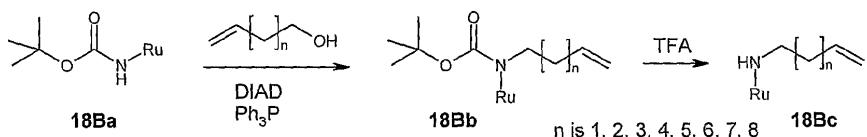
표준의 펩타이드 커플링 조건을 이용해서 적절한 알릴글리신 유도체 (18a)를 P2빌딩 블록 (18b)의 산 작용기에 커플링함으로써 아마이드 유도체 (18c)가 얻어진다. 에스테르기의 가수분해에 이어서 올레핀 치환된 아미노산 (18Ad)과 펩타이드 커플링 반응으로 아마드 화합물(18e)을 제공하였다. 다음에, 폐환용 메타세시스 반응은 예를 들어 호베이다-그루브(Hoveyda-Grubbs) 촉매를 이용해서 행함으로써 거대고리 화합물 (18f)가 얻어진다.

[0291]

반응식 18은 치환되지 않은 하이드록시기를 가진 P2 골격을 사용한 합성 수순을 나타내고 있지만, 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 방법을 이용함으로써 R8 치환체가 반응식 9 및 10에 기재된 실시예의 합성의 어떤 편리한 단계에서 도입될 수 있거나 화학식 18f인 치환 반응 후에 도입될 수 있는 것은 명백하다.

[0293]

거대고리가 P3 분획 내의 아미드 질소로부터 연장되어 있는, 즉, 일반식 VI에 있어서 Rx가 J인 화합물의 제조시, 또는 P3 및 P4 분절이 존재하지 않는, 즉 일반식 VI에 있어서 m 및 n이 0이고 G가 NRj인 화합물의 제조시 사용되는 빌딩 블록은 전형적으로 하기 반응식 18B에 요약된 바와 같이 제조될 수 있다:



[0294]

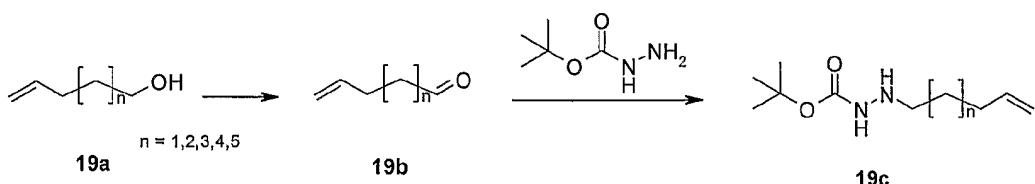
반응식 18B

[0296]

시판되고 있거나, 혹은 예를 들어 소망의 알킬 아민과 디-*tert*-부틸 디카보네이트와의 반응에 의해 용이하게 제조되는 카바메이트 (**18Ba**)는 미츠노부 조건하에서 적절한 ω -무치환 알코올과의 반응에 의해 알킬화 카바메이트 (**18Bb**)를 제공한다. 상기 화합물 (**18Bb**)는 디클로로메탄과 같은 용매 중 예를 들어 트리플루오로아세트산에 의한 처리 등의 산성 조건을 적용함으로써 유리 아민 (**18Bc**)를 부여하고, 이것은 전술한 전략 중의 어느 방법을 이용하더라도 P2 분절에 연결될 수 있다.

[0297]

히드라진 기를 함유하는 거대고리 구조, 즉, 일반식 VI에 있어서 T가 NR_d 이거나 또는 m 및 $n \geq 0$ 이고, G가 NR_jNR_j 인 화합물은 P2 분절에 적절한 N-알킬화 카바제이트 유도체를 연결함으로써 제조될 수 있다. 알킬화 카바제이트 유도체는 예를 들어 하기 반응식 19에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다:



[0298]

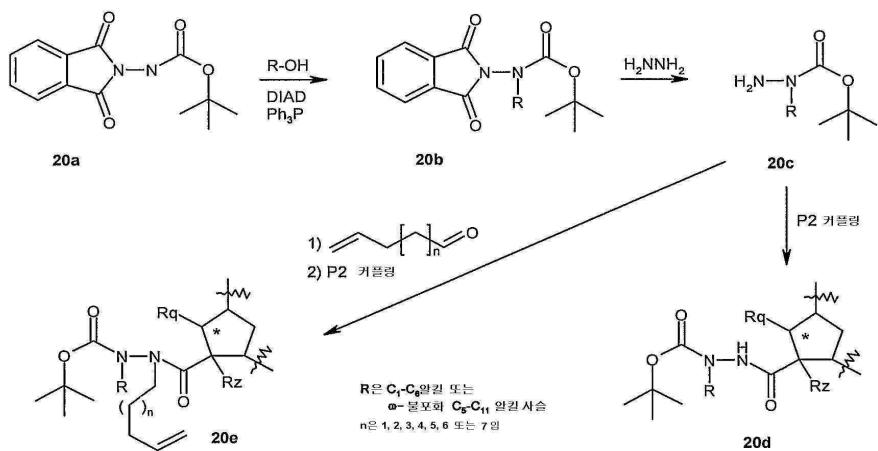
반응식 19.

[0300]

디클로로메탄과 같은 용매중 예를 들어 N-메틸 모폴린 옥사이드 및 테트라프로필암모늄 과루테늄산 등에 의한 적절한 산화방법에 의해 수행되는 적절한 알코올 (**19a**)의 산화는 알데하이드 (**19b**)를 제공한다. 얻어진 알데하이드에 의한 *tert*-부틸 카바제이트의 환원성 알킬화는 소망의 N-알킬화 빌딩 블록 (**19c**)를 부여한다. 또는, 모폴린-1-일아민, 피페리딘-1-일아민 등의 임의의 소망의 히드라진 유도체는 알데하이드 (**9b**)와의 반응시 *tert*-부틸 카바제이트 대신에 이용될 수 있다.

[0301]

하기 반응식 20은 히드라진기의 "바깥쪽" 질소가 후속의 거대고리 형성에 적합한 ω -무치환 알킬 사슬에 의해 혹은 임의의 적절한 알킬기에 의해 알킬화되어 있는 화합물의 제조에 적합한 빌딩 블록에 대한 합성 수순을 예시하고 있다:



[0302]

[0303]

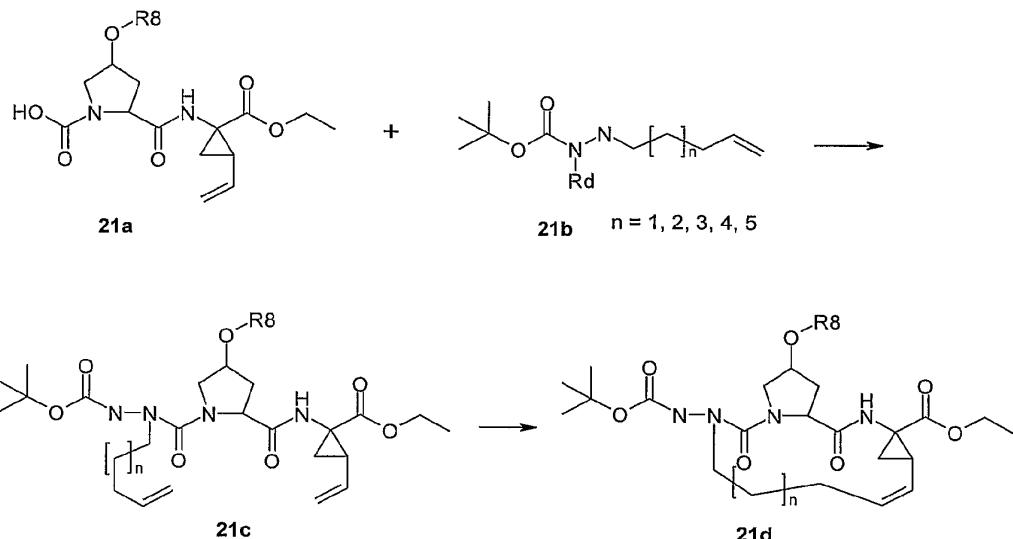
반응식 20.

[0304]

적절하게 보호된 히드라진 유도체, 예를 들어 당업자가 용이하게 제조가능한 (1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-카르bam 산 ter-부틸 에스테르 (20a)의 소망의 알코올 R-OH와의 미츠노부 조건하에서의 반응에 의해 N-알킬화 히드라진 화합물 (20b)가 얻어진다. 히드라진 수화물 또는 히드라진 아세테이트 등의 히드라진 또는 그의 유도체에 의한 처리로 인한 프탈이미도기의 제거에 의해 카바제이트 (20c)가 얻어진다. 다음에, 얻어진 1차 아민은 이미 설명한 어느 방법에 의한 임의의 소망의 P2 분절에 커플링되어 (20d)가 부여되거나, 또는 예를 들어 반응식 19에 기재된 환원성 아민화 방법을 이용해서 더욱 알킬화되고 나서 전술한 P2 분절에 커플링됨으로써 화합물 (20e)가 부여된다.

[0305]

하기 반응식 21은 히드라진 함유 P3 빌딩 블록의 사이클로펜탄골격에의 커플링 후의 거대고리화를 예시하고 있다:



[0306]

반응식 21.

[0307]

표준의 웨타이드 커플링 조건을 이용한 카바제이트 유도체 (21b)의 P2-P1 빌딩 블록 (21a)에의 커플링은 중간체 (21c)를 제공한다. 반응식 18에서 설명한 바와 같은 올레핀 메타세시스 반응에 의한 상기 중간체 (21c)의 폐환은 거대고리 화합물 (21d)를 제공한다.

[0309]

본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "N-보호기" 또는 "N-보호된"이란 합성 과정 동안 바람직하지 않은 반응에 대해서 아미노기를 보호하거나 아미노산 또는 웨타이드의 N-말단을 보호하기 위해 의도된 이들 기를 의미한다. 통상 이용되는 N-보호기는 Greene의 「Protective Groups in Organic Synthesis」 (John Wiley & Sons, New York, 1981)에 개시되어 있고, 이 문헌은 참조로 본 명세서에 병합된다. N-보호기로는 포밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등의 아실기; 벤젠설포닐, p-톨루엔설포닐 등의 설포닐기; 벤질옥시카보닐, p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, t-부톡시카보닐, 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 페녹시카보닐, 4-니트로페녹시카보닐, 플루오레닐-9-메톡시카보닐, 사이클로펜틸옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 페닐티오카보닐 등의 카바제이트 형성기; 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등의 알킬기; 및 트리메틸실릴 등의 실릴기 등을 포함한다. 바람직한 N-보호기는 Fmoc, 포밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐설포닐, 벤질, t-부톡시카보닐(BOC) 및 벤질옥시카보닐(Cbz)을 포함한다.

- [0310] 본 명세서에서 이용되는 하이드록시 보호기란 Greene의 「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons, New York (1981))에 개시된 이들 O-보호기 등의 합성 절차 동안 바람직하지 않은 반응에 대해서 하이드록시기를 보호하는 치환기를 의미한다. 하이드록시 보호기는, 치환된 메틸에테르, 예를 들어 메톡시메틸, 벤질옥시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, t-부틸 및 기타 이소프로필, 에틸, 특히 메틸 등의 저급 알킬에테르, 벤질 및 트리페닐메틸; 테트라하이드로파라닐 에테르; 예를 들어 2,2,2-트리클로로에틸 등의 치환된 에틸에테르; 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴 및 t-부틸디페닐실릴 등의 실릴에테르; 및 예를 들어 아세테이트, 프로피오네이트, 벤조에이트 등의 카복실산과 하이드록실기와의 반응에 의해 제조된 에스테르를 포함한다.
- [0311] HCV 등의 플라비바이러스에 의해 초래되는 처리조건에 있어서, 화학식 VI의 화합물은 전형적으로 100 내지 5000 nM 부근, 바람직하게는 300 내지 2000 nM 등의 혈장 레벨을 달성하는 양으로 투여된다. 이것은 제제의 생체이용률에 좌우되는 0.01 내지 10 mg/kg/day, 바람직하게는 0.1 내지 2 mg/kg/day 정도의 투여용량에 상당한다. 정상적인 성인에 대한 전형적인 투여용량은 0.05 내지 5 g/day 정도, 바람직하게는 1일 1 내지 4회의 투약 단위에 있어서 500 내지 750 mg과 같은 0.1 내지 2g일 것이다. 모든 약제학에 의하면, 투여용량은 환자의 크기나 상태, 그리고 감염의 경중도에 따라 다를 것이고, 또한, 동시 투여를 위해 조절할 필요가 있다.
- [0312] 항바이러스제 요법에 따른 양호한 처방으로서, 화학식 I의 화합물은 전형적으로 약물 탈출 돌연변이체의 발생을 피하기 위해 다른 HCV 요법과 함께 공동투여된다. 이러한 추가의 HCV 항바이러스제 요법제의 예에는 리바비린, 페길레이터드 인터페론을 포함한 인터페론 등이 포함된다. 또한, 많은 뉴클레오사이드 유사체 및 프로테아제 저해제들이 임상 또는 임상전 단계에 있으며, 본 발명의 화합물과 공동 투여하기 용이하게 될 것이다.
- [0313] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 이하에 설명된 제형의 어느 것, 특히 경구투여 정제나 캡슐, 또는 경구 혹은 주사용의 액체 혼탁액 또는 용액 등의 통상의 용량 단위에 있어서 화학식 I의 화합물 및 적어도 1종의 또 다른 HCV 항바이러스제를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물 및 적어도 1종의 또 다른 HCV 항바이러스제를 포함하는 조성물의 순차 혹은 동시 투여를 포함하는, HCV 등의 플라비바이러스 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 발명의 관련된 측면은 바람직하게는 단위 제형에 있어서 화학식 I의 화합물의 제 1약제학적 조성물 및 전형적으로 단위용량에 있어서 일반적으로 환자용 팩내의 별도의 용기 속에 있는 제 2의 HCV 항바이러스제의 제 2약제학적 조성물을 포함하는 환자용 팩을 제공한다. 환자용 팩에는 각각의 약제학적 조성물의 동시 혹은 순차 투여하기 위해, 패키지 혹은 용기 상, 또는 패키지 삽입물 상에 인쇄된 지시사항을 제공하는 것도 편리하다.
- [0314] 많은 HCV 환자는 기타 다른 감염성 질환과 함께 감염되거나 중복감염되기 쉽다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 적어도 1종의 다른 항감염성 약품과 동일 용량 단위 또는 공동 포장 단위로 공동 제제화된 본 발명의 화합물을 포함하는 병행 요법을 제공한다. 본 발명의 화합물 및 적어도 1종의 다른 항감염제는 전형적으로 관련된 약제에 대한 단일요법 용량에 대응하는 용량으로 동시에 혹은 순차로 투여된다. 그러나, 임의의 항감염제는 단일약물요법(monotherapy)에 대응하는 저용량으로 활성성분 중의 한쪽 또는 양쪽의 투여를 혼용하는 상승반응을 초래할 수 있다. 예를 들어 Cyp3A4에 의한 신속한 대사를 일으키는 경향이 있는 약물에 있어서, HIV 프로테아제 저해제인 리토나비르(ritonavir)에 의한 공동 투약은 투여하고자 용량요법을 낮추는 것이 가능하다.
- [0315] HCV에 의한 전형적인 동시감염 또는 중복감염은 B형 간염 바이러스 또는 HIV를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 적어도 1종의 HIV 항바이러스제 및/또는 적어도 1종의 HBV 항바이러스제와 함께 공동-투여(동일 용량 단위로, 공동 포장된 혹은 별도로 처방된 용량 단위의 어느 것이나)하는 것이 유리하다.
- [0316] 대표적인 HIV 항바이러스제는 NRTI, 예를 들어 알로부딘(FLT), 주도부딘(AZT, ZDV), 스타부딘(d4T, Zerit), 잘시타빈(ddC), 디다노신(ddI, Videx), 아바카비르(ABC, Ziagen), 라미부딘(3TC, Epivir), 엠프리시타빈(FTC, Emtriva), 라세비르(라세미 FTC), 아데포비르(ADV), 엔타카비르(BMS 200475), 알로부딘(FLT), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TNF, Viread), 암독사비르(DAPD), D-d4FC(DPC-817), -dOTC(Shire SPD754), 엘부시타빈

(Achillion ACH-126443), BCH10681(Shire) SPD-756, 라시비르, D-FDOC, GS7340, INK-20(티오에테르 인지질 AZT, Kucera), 2',3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신(FLG), 및 MIV-210, 리버셋(reverset)(RVT, D-D4FC, Pharmasset DPC-817) 등의 그의 전구약물을 포함한다.

[0317] 대표적인 NNRTI는 엘라비르딘(Rescriptor), 에파비렌즈(DMP-266, Sustiva), 네비라핀(BIRG-587, Viramune), (+) 칼라놀리드 A 및 B(Advanced Life Sciences), 카프라비린(AG1549f S-1153; Pfizer), GW-695634(GW-8248; GSK), MIV-150(Mevir), MV026048(R-1495; Mevir AB/Roche), NV-05 2 2(Idenix Pharm.), R-278474(Johnson & Johnson), RS-1588(Idenix Pharm.), TMC-120/125(Johnson & Johnson), TMC-125(R-165335; Johnson & Johnson), UC-781(Biosyn Inc.) 및 YM215389(Yamanouchi)를 포함한다.

[0318] 대표적인 HIV 프로테아제 저해제는 PA-457(Panacos), KPC-2 (Kucera Pharm.), 5 HGTV-43(Enzo Biochem), 암프레나비르(VX-478, Agenerase), 아타자나비르(Reyataz), 인디나비르 셀페이트(MK-639, Crixivan), 렉시바(fosamprenavir calcium, GW-433908 또는 908, VX-175), 리토나비르(Norvir), 로피나비르 + 리토나비르(ABT-378, Kaletra), 티프라나비르, 넬파나비르 메실레이트(Viracept), 사퀴나비르(Invirase, Fortovase), AG1776(JE-2147, KNI-764; Nippon 분ing Holdings), AG-1859(Pfizer), DPC-681/684(BMS), GS224338(Gilead Sciences), KNI-272(Nippon 분ing Holdings), Nar-DG-35(Narhex), P(PL)-100(P-1946; Procyon Biopharma), P-1946(Procyon Biopharma), R-944(Hoffmann-LaRoche), RO-0334649(Hoffmann-LaRoche), TMC-114(Johnson & Johnson), VX-385(GW640385; GSK/Vertex), VX-478(Vertex/GSK)을 포함한다.

[0319] 다른 HIV 항바이러스제는 융합(fusion) 저해제, CD4 수용체의 저해제, CCR5 공수용체의 저해제 및 CXCR4 공수용체의 저해제를 포함한 침투(entry) 저해제, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 포함한다. 침투 저해제의 예는 AMD-070(AMD11070; AnorMed), BlockAide/CR(ADVENTRX Pharm.), BMS 806(BMS-378806; BMS), 엔푸르비르타이드(T-20, R698, Fuzeon), KRH1636(Kureha Pharmaceuticals), ONO-4128(GW-873140, AK-602, E-913; ONO Pharmaceuticals), Pro-140(Progenics Pharm), PR0542(Progenics Pharm.), SCH-D(SCH-417690; Schering-Plough), T-1249(R724; Roche/Trimeris), TAK-220(Takeda Chem. Ind.), TNX-355(Tanox) 및 UK-427,857(Pfizer)이 있다. 인테그레이스 저해제의 예로는 L-870810(Merck & Co.), c-2507(Merck & Co.) 및 S(RSC)-1838(shionogi/GSK)을 포함한다.

[0320] HBV 항바이러스제의 예는 아데포비르 디피복실(Hepsera), 그리고, 특히 라미부딘, 및 2'3'-디데옥시-3'-플루오로구아노신(FLG) 및 FLG의 5'-O-발릴-L-락틸 전구약물인 MIV-210 등의 그의 전구약물을 포함한다. 이들 후자의 HBV 항바이러스제는 특히 HIV에 대항해서 활성이므로 특히 편리하다.

[0321] 활성제는 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 약제학적 제제의 일부로서 존재하는 것이 바람직하다. 이러한 제제는 1종 이상의 허용가능한 담체 또는 부형제, 그리고 임의로 기타 치료제 성분과 함께 상기 정의된 활성제를 포함할 것이다. 담체(들)는 제제의 기타 성분과 상용가능하지만 수용자에게 유해하지 않은 점에서 허용가능할 필요가 있다.

[0322] 상기 제제는 직장, 비강, 국소(구강내 및 설하를 포함함), 질 혹은 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피부내를 포함함) 투여에 적합한 것을 포함하지만, 제제는 경구투여용 제제인 것이 바람직하다. 상기 제제는 단위제형, 예를 들어, 정제 및 서방성 캡슐로 존재하는 것이 편리하고, 또한 약제학 분야에서 잘 알려진 방법이면 어떠한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[0323] 이러한 방법은 상기 정의된 활성제를 담체와 연합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제제는 활성제를 액체 담체 혹은 미세하게 분쇄된 고형 담체와 또는 이를 담체 모두와 균일하고 친밀하게 연합시키고 나서, 필요에 따라 생성물을 정형화함으로써 제조된다. 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 매개체(vehicle)와 접합 또는 연합시키는 것을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로 확장된다. 약제학적 제제의 제조가 약제학적 부형제와 활성제를 염형태로 친밀하게 혼합하는 단계를 포함한다면, 자연적으로 비염기성인, 즉 산성 혹은 중성인 부형제를 이용하는 것이 바람직할 경우가 있다. 본 발명에 있어서 경구 투여용의 제제는 소정량의 활성제를 각각 함유하는 캡슐, 카세제(cachet) 또는 정제 등의 분리된 단위로서; 산제 또는 과립으로서; 수성 액체 혹은 비수성 액체 중의 활성제의 용액 또는 혼탁액으로서; 또는 수중 오일형 액체 유탁액 또는 오일중 워터(물 in oil)형 액체 유탁액으로서, 그

리고 큰 알약(bolus) 등으로서 제공될 수 있다.

[0324]

경구 투여용 조성물(예를 들어 정제 및 캡슐)에 대해서는, 용어 적절한 담체는 예를 들어 결합제 등의 통상의 부형제와 같은 매개체, 예를 들면 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스, 폴리비닐파롤리돈(Povid온), 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 슈크로오스 및 전분 등; 충전제 및 담체, 예를 들면 옥수수전분, 젤라틴, 락토오스, 슈크로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 인산이칼슘, 염화 나트륨 및 알긴산; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 나트륨 등의 금속제 스테아르산염, 스테아르산, 글리세롤 스테아레이트, 실리콘 유체, 탤크 왁스, 오일류 및 콜로이달 실리카 등의 윤활제를 포함한다. 페퍼민트, 동록유(oil of wintergreen), 체리향 등의 향미제도 사용될 수 있다. 제형을 용이하게 식별할 수 있게 해주는 착색제를 첨가하는 것도 바람직하다. 또, 정제는 당업계에 있어서 공지된 방법에 의해 코팅되어 있어도 된다.

[0325]

정제는 임의로 1종 이상의 보조성분과 함께 압축 혹은 성형될 수 있다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 계면활성제 또는 분산제가 임의로 혼합된 활성제를 적절한 기계에서 산제 또는 과립 등의 자유 유동형태로 압축시켜서 조제해도 된다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 흡습된 분말 화합물의 혼합물을 적절한 기계로 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅되거나 표면에 새김을 넣을 수 있고, 활성제의 서방성을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0326]

경구 투여에 적합한 기타 제제는 통상 향미기재 중의 활성제, 통상 슈크로오스 및 아카시아 혹은 트래거캔스로 이루어진 로젠지; 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로오스 및 아카시아 등의 불활성 기재중의 활성제; 및 적절한 액체 담체 중의 활성제로 이루어진 구강세척제를 포함한다.

[0327]

화학식 VI의 화합물은 본 발명의 추가의 측면을 형성하는 염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 유기산의 염, 특히 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 락트산염, 글루콘산염, 구연산염, 주석산염, 말레산염, 말산염, 판토텐산염, 이세티온산염, 아디프산염, 알긴산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 부티르산염, 디글루콘산염, 사이클로펜탄산염, 글로코헵탄산염, 글리세로인산염, 옥살산염, 헵탄산염, 헥산산염, 푸마르산염, 니코틴산염, 팔모산염, 펙틴산염, 3-페닐프로피온산염, 피크르산염, 피발산염, 프로프리온산염, 주석산염, 락토비온산염, 피볼산염, 캄포산염(camphorate), 운데칸산염 및 숙신산염 등의 카복실산 염, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 2-하이드록시 에탄설포네이트, 캄포설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 벤젠설포네이트, p-클로로벤젠설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트 등의 유기 설폰산염; 염산염, 브롬화수소산염, 요드화수소산염, 황산염, 중황산염, 헤미셀페이트, 티오시아네이트, 과황산염, 인산 및 설폰산 등의 무기산 염 등을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능하거나 혹은 허용가능하지 않지만, 합성 중간체로서 유용한 화학식 I의 화합물의 염으로 확장되고, 이때의 염은 필요에 따라 치환 혹은 교체되고 있다.

[0328]

본 발명은 화학식 VI의 화합물의 전구약물을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 전구약물은 일반적으로 환자에게 투여 후, 장, 간 또는 혈장 내에서의 가수분해에 의해 화학식 VI의 화합물을 생체내에 방출시키는 화합물이다. 전형적인 전구약물은 하이드록시 작용기를 지닌 약제학적으로 허용가능한 에테르 및 특히 에스테르류(인산 에스테르를 포함함), 아민작용기를 지닌 약제학적으로 허용가능한 아마이드 혹은 카바메이트, 또는 카복시작용기를 지닌 약제학적으로 허용가능한 에스테르이다. 바람직한 약제학적으로 허용가능한 에스테르는 아세틸, 에타노일, 부티릴, t-부티릴, 스테아릴 및 피발로일을 포함한 알킬 에스테르, 인산 에스테르 및 설폰산 에스테르(즉, RSO_2OH 로부터 유래된 것(여기서, R은 저급 알킬 또는 아릴임))를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 에스테르는 WO 00/47561호 공보에 개시된 저급 알킬 에테르 및 에테르, 특히 메톡시아미노아실 및 에톡시아미노아실을 포함한다.

[0329]

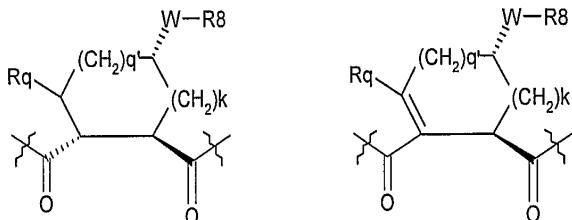
본 발명의 화합물은 각종 입체 중심을 지니고, 또, 본 발명은 이들 입체 중심의 각각에서 라세미체 및 거울상 이성질체까지 확장된다.

[0330]

전형적으로, P3 및 P4 결사슬(즉, R^{15} 및/또는 R^{11})에 대응하는 기의 입체화학 구조는, 본 발명이 이들 중심의 한쪽 또는 양쪽에서 D-이성질체에 연장되더라고, L-아미노산 형태에 대응할 것이다. E 부분의 성질은 P3 및 P4가 전형적으로 통상의 폴리펩타이드에 대해서 1개의 원자를 전환시키는 것을 의미하고, 또, 이어서 펩타이드

잔기의 역전은 P3 및 P4에 대해서 직면하는 바와 같이 아민산 결사슬을 통상의 펩타이드 기질에 비해서 반대쪽으로 편중시키는 사실에도 불구하고, L형태가 활성인 것은 현저하다.

[0331] 환식 P2기의 주체 성분의 입체 화학 구조(즉, P1 아마이드 결합의 카보닐과 P3의 연장되는 카보닐 또는 E의 연결)는 전형적으로 L-프롤린에 대응할 것이다. W가 결합되어 있는 P2 고리원자의 입체 화학 구조는 전형적으로 이하에 표시한 바와 같다:

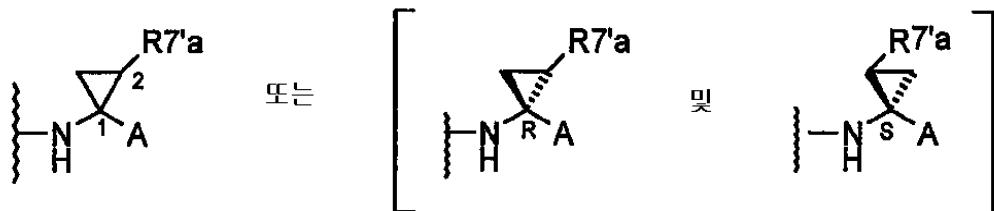


[0332]

[0333] R^7 및 $R^{7'a}$ 가 모두 스피로알킬기로 규정되는 본 발명의 화합물에 있어서, 이러한 스피로-사이클로알킬은 전형적으로 A에 대해서 syn으로 배향되거나 또는 A에 대해서 anti로 배향되는 스피로-사이클로프로필 고리상의 $R^{7'a}$ 치환기를 포함할 것이다:

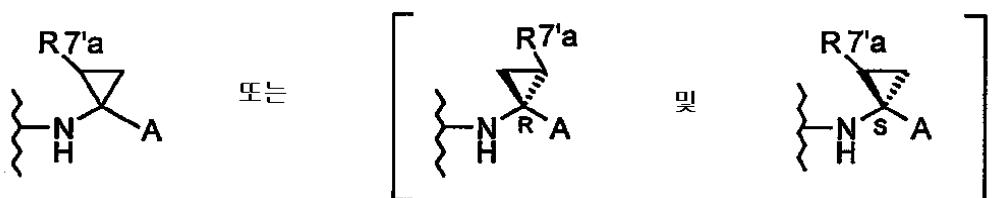
[0334]

A에 대해서 syn으로 배향되는 예:



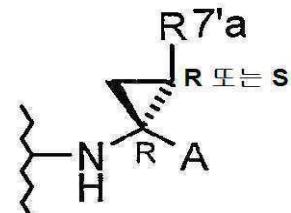
[0335]

[0336] A에 대해서 anti로 배향되는 예:



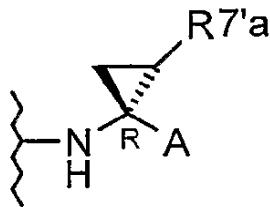
[0337]

[0338] 적합하게는, 이러한 스피로-사이클로프로필 고리의 스피로 탄소는 R형태를 지닌다:



[0339]

[0340] 적합하게는, A에 인접한 스피로-사이클로프로필 고리상의 $R^{7'a}$ 치환기는 이하의 절대 형태에 있어서 syn 배향을 하고 있다:



[0342] 특히 바람직한 변형 예는 $R^{7'a}$ 가 에틸을 포함하는 것이고, 따라서, 1번 위치 및 2번 위치에서의 비대칭 탄소원자는 R,R 형태를 지닌다. 또 다른 바람직한 $R^{7'a}$ 는 비닐을 포함하는 것이고, 따라서, 1번 위치 및 2번 위치에서의 비대칭 탄소원자는 R,S 형태를 지닌다.

[0343] 본 발명의 화합물이 J기를 포함하는 거대고리인 경우, J는 바람직하게는 이하의 부분 구조(i) 또는 (ii)로 표시되는 부분입체이성질체이다:



J가 아마이드에 대해 syn (i) J가 A에 대해 syn (ii)

[0344]

[0345] 특히 J는 A에 대해 syn 형태이다.

[0346]

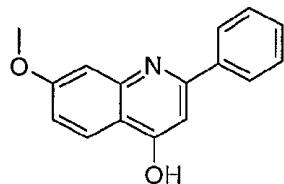
실시예

[0347]

이하 본 발명의 각종 구체예를 이하의 비제한적인 실시예를 참조하여 단지 예시로써 설명할 것이다.

[0348]

실시예 1



[0349]

[0350] 7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-올 (1).

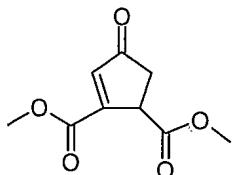
[0351]

톨루엔(100 mL)을 지닌 교반형의 등근 병 모양 플라스크에, 에틸 벤조일 아세테이트(18.7 g, 97 mmol) 및 m-아니시딘(12 g, 97 mmol)을 첨가하였다. 또, 다이옥산(0.5 mL) 중의 4 M HCl을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 6시간(140°C) 환류시켰다. 이 혼합물을 톨루엔에 의해 공중발시켰다. 이 조제의(crude) 혼합물에 디페닐에테르(50 mL)를 첨가하고 나서 280°C에서 2시간 가열하였다. 뒤에 스타크 트랩(Dean Stark trap)에 이론량의 에탄올(6 mL)을 회수한 경우, 가열을 중지하고 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 이 조제의 혼합물을 CH_2Cl_2 (100 mL) 중에 용해시키고 30분간 교반하였다. 형성된 석출물을 여과해서 건조하여 표제의 화합물 1을 얻었다(4.12 g, 16.4 mmol, 17 %): 담황색 분말.

[0352]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.8 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.88–6.96 (dd, 1H, $J = 9.07$ Hz, $J = 2.47$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J=2.19$ Hz), 7.56 (t, 3H, $J=2.19$ Hz), 7.8 (dd, 2H, $J = 7.14$ Hz, $J = 2.19$ Hz), 8.0 (d, 1H, $J = 9.06$ Hz); ^{13}C (75.5 MHz, DMSO-D_6) : δ 55.3, 99.6, 106.9, 113.1, 119.1, 126.4, 127.5, 128.8, 130.2, 134.1, 142.2, 149.4, 161.8, 176.4.

[0353]

실시예 2

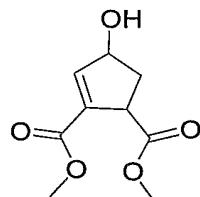
[0354]

(Rac)-4-옥소사이클로펜트-2-엔-1, 2-디카복실산 디메틸 에스테르 (2)

[0356]

(1R, 2S)-4-옥소-사이클로펜탄-1, 2-디카복실산 디메틸 에스테르 (4.8 g, 23.8mmol) 및 CuBr₂ (11.9 g, 53.2mmol)을 건조한 THF (70 mL)에 용해시키고 이 혼합물을 2시간 동안 90°C에서 환류시켰다. 형성된 CuBr을 여과시키고 유기상을 농축시켰다. CaCO₃ (2.7 g, 27.2mmol) 및 DMF (70 mL)을 첨가시키고 그 혼합물을 1시간 동안 100°C를 유지시켰다. 어두운 갈색 혼합물을 열음(35 g)에 부어 넣고, 형성된 석출물을 여과시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(1 x 300mL + 3 x 150 mL)로 추출시켰다. 유기상을 건조시키고, 여과시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(톨루엔/EtOAc 9: 1)로 정제하여 황색 결정으로 2 (2.1 g, 45 %)를 얻었다.

[0357]

실시예 3

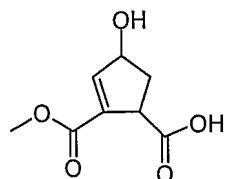
[0359]

((1 S, 4R) & (1 R, 4S))-4-하이드록시-사이클로펜트-2-엔-1, 2-디카복실산 디메틸 에스테르 (3)

[0361]

2 (3.18 g, 16.1mmol)의 (-30°C)의 차가운 용액에 MeOH (23 mL)을 용해시키고 NaBH₄ (0.66 g, 17.5mmol)을 첨가하였다. 9분 후에 과잉의 NaBH₄를 식염수 (80 mL)를 첨가하여 파괴시켰다. 혼합물을 농축시키고 에틸 아세테이트 (4 x 80 mL)로 추출시켰다. 유기상을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜서 황색 오일의 3 (3.0 g, 92 %)을 얻었다.

[0362]

실시예 4

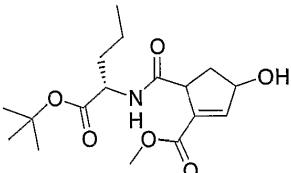
[0363]

(1 S, 4R) & (1 R, 4S)-4-하이드록시-사이클로펜트-2-엔-1, 2-디카복실산 2-메틸 에스테르 (4)

[0365]

열음을 넣은 차가운 용액 3 (3.4 g, 22 mmol)에 디옥산 및 물 (1:1, 110mL)을 용해시키고, LiOH (0.52g, 22mmol)을 첨가하였다. 2시간 반 후에 혼합물을 톨루엔과 메탄올로 공증발시켰다. 플래시 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 3:1 + 1% HOAc)로 정제하여 백황색 결정으로 표제 화합물 (1.0 g, 27 %)을 얻었다.

[0366] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.78-1.89 (m, 1H), 2.70-2.84 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81-4.90 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 38.0, 48.0, 52.4, 75.7, 137.0, 146.2, 165.0 178.4.

[0367] 실시예 5

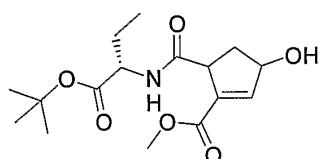
[0368]

[0369] ((3S, 5R) & (3R, 5S))-5-((S)-1-tert-부톡시카보닐-부틸카바모일)-3-하이드록시-사이클로펜트-1-엔카복실산 메틸 (5)

[0370] DMF (7 mL) 내의 열음을 넣은 차가운 용액 4 (0.20 g, 1.1mmol) 및 2-아미노-펜탄산 tert. 부틸 에스테르 (0.24 g, 1.4mmol)에 DIPEA (0.18 g, 1.4mmol) 및 HATU (0.53 g, 1.4mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에 용액을 농축시키고 칼럼 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 3:1)를 이용하여 정제하였다. 이를 통해 황색 오일의 표제 화합물(0.22 g, 63 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84-0.96 (m, 3H), 1.14-1.39 (m, 2H), [(1.44 & 1.49) s, 9H], 1.50-1.60 (m, 1H), 1.61-1.85 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 2.11-2.28 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), [(3.73 & 3.76) s, 3H], 4.30-4.50 (m, 1H), 4.63-4.73 (m, 1H), 6.80-6.95 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H).

[0371]

[0372] 실시예 6

[0373]

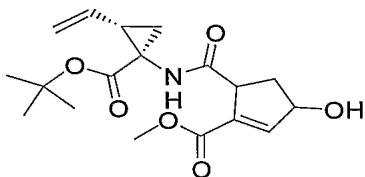
[0374] ((3S, 5R) & (3R, 5S))-5-((S)-1-tert-부톡시카보닐-프로필카바모일)-3-하이드록시-사이클로펜트-1-엔카복실산 메틸 에스테르 (6)

[0375] 2-아미노-펜탄산 tert. 부틸 에스테르 대신에 L-2-아미노-N-부틸산 tert. 부틸 에스테르를 사용한 5의 제조에 대해 기재된 방법에 따라 4 (141 mg, 76mmol)의 반응으로 옅은 황색 오일(171 mg, 69 %)로 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89-0.98 (m, 3H), [(1.42 & 1.44) s, 9H], 1.60-1.78 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), [3.75 & 3.78) s, 3 H], 4.22-4.39 (m, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 6.77-6.90 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H).

[0376]

[0377]

실시예 7

[0378]

((3S, 5R) & (3R, 5S))-5-((1R, 2S)-1-tert-부록시카보닐-2-비닐-사이클로프로필카바모일)-3-하이드록시-사이클로펜트-1-엔카복실산 메틸 에스테르 (7)

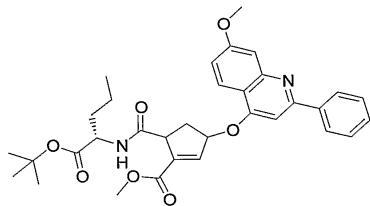
[0380]

2-아미노-펜탄산 tert.부틸 에스테르 대신에 (1R, 2S)-1-아미노-2-비닐-사이클로프로판 카복실산 tert.부틸 에스테르를 사용한 5의 제조에 대해 기재된 방법에 따라 4 (50 mg, 37mmol)의 반응으로 약간 황색 오일(50 mg, 38%)로 표제 화합물에 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [(1.38 & 1.42) s, 9H], 1.75-1.83 (m, 1H), 2.00-2.21 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 1H), [(3.77 & 3.82) s, 3H], 4.20-4.38 (m, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.22-5.38 (m, 1H), 5.60-5.82 (m, 1H), 6.95-6.96 (m, 2H).

[0381]

[0382]

실시예 8

[0383]

[0384]

((3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((S)-1-tert-부록시카보닐-부틸카바모일)-3-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카복실산 메틸 에스테르(8)

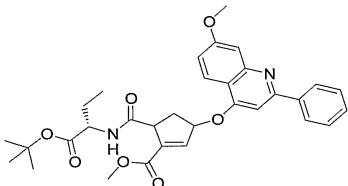
[0385]

건조한 THF 내의 5 (0.23 g, 0.67mmol)의 얼음을 넣은 차가운 용액에 7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-올(0.22 g, 0.88mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.23 g, 0.88mmol)을 첨가하였다. 이후에 DIAD (0.19 g, 0.92mmol)을 THF (2 mL)에 용해시키고 용액에 적가하여 첨가하였다. 한시간 후에 혼합물을 농축시키고 플래시 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트 3:1)을 이용하여 정제하여 백색 분말(0.30 g, 77 %)의 표제 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88-1.00 (m, 3H), 1.18-1.43 (m, 2H), [(1.45 & 1.50) s, 9H], 1.53-1.65 (m, 1H), 1.66-1.85 (m, 1H), 2.29-2.43 (m, 1H), 3.10-3.25 (m, 1H), [(3.79 & 3.83) s, 3H], 3.97 (s, 3H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.03-6.13 (m, 1H), 6.65-6.90 (m, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.40-7.56 (m, 4H), 8.00-8.12 (m, 3H).

[0386]

[0387]

실시예 9

[0388]

[0389]

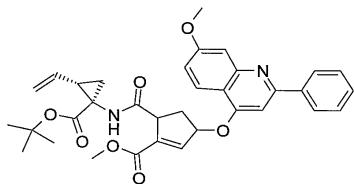
((3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((S)-1-tert-부록시카보닐-프로필카바모일)-3-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카복실산 메틸 에스테르 (9)

[0390] 제조 방법 8에 기재된 방법에 따라 6 (132 mg, 40mmol)의 반응으로 황색 오일(137 mg, 61 %)의 표제 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.83-0.98 (m, 3H), [(1.42 & 1.44) s, 9H], 1.65-1.78 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), [(3.78 & 3.80) s, 3H], 3.94 (s, 3H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.38-4.44 (s, 1H), 6.05-6.15 (m, 1H), 6.80-6.94 (m, 1H), 7.02-7.15 (m, 3H), 7.38-7.55 (m, 4H), 7.97-8.18 (m, 3H).

[0391]

실시예 10



[0393]

((3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((1R, 2S)-1-tert-부톡시카보닐-2-비닐-사이클로프로필카바모일)-3- (7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카복실산 메틸 에스테르(10)

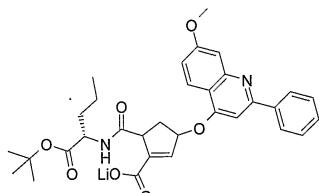
[0395]

제조 방법 8에 기재된 방법에 따라 7 (41 mg, 116mmol)의 반응으로 황색 오일의 표제 화합물을 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.52-1.57 (m, 1H), 1.58 (m, 9H), 1.80-1.83 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 1H), 3.20-3.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3-3.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 5.63-5.80 (m, 1H), 6.05-6-20 (m, 1H), 7.00-7.21 (m, 4H), 7.40-7.58 (m, 4H), 8.02-8.18 (m, 3H).

[0396]

실시예 11



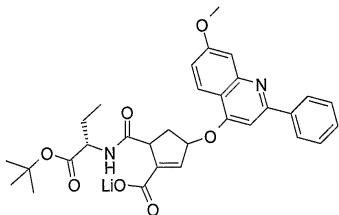
[0398]

((3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((S)-1-tert-부톡시카보닐-부틸카바모일)-3- (7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카복실산(11)

[0400]

메틸 에스테르 8(0.35 g, 0.61mmol)을 메틸 디옥산/물 (1:1, 7mL)에 용해시키고 LiOH(0.031g, 1.3mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새도록 교반하고 그 후에 동시에 농축시켰다. 이로 갈색 분말인 11(0.32g, 90%)의 리튬염을 얻었다.

[0401]

실시예 12

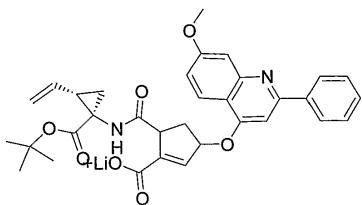
[0402]

((3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((S)-1-tert-부톡시카보닐-프로필카바모일)-3-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카복실산 (12)

[0404]

제조 방법 11에 기재된 방법에 따라 반응 9 (225 mg, 40mmol)를 황색 염(157 mg, 72 %)인 표제 화합물을 제공하였다.

[0405]

실시예 13

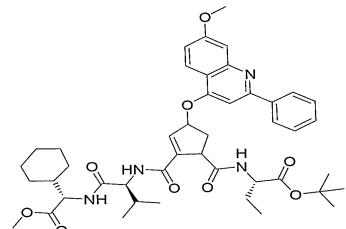
[0406]

((3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((1 R, 2S)-1-tert-부톡시카보닐-2-비닐-사이클로프로필카바모일)-3-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카복실산 (13)

[0408]

제조 방법 11(33mg, 97%)에 기재된 방법에 따라 반응 10 (35 mg, 59mmol)를 황색 염(157 mg, 72 %)인 표제 화합물을 제공하였다.

[0409]

실시예 14

[0410]

(S)-2-{[((1 S, 4S) & (1 R, 4R))-2-((S)-1-[(S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 tert-부틸 에스테르 (14)

[0412]

산 12 (38.4 mg, 0.070mmol) 및 (2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실 아세트산 메틸 에스테르 (26.6 mg, 0.098mmol)를 DMF (1.5 mL)에 용해시키고, 얼음 배스에서 냉각시켰다. DIPEA (17.1 μ L, 0.098mmol) 및 HATU (37.4 mg, 0.098mmol)을 첨가하였다. 90분 후에, 혼합물을 톨루엔 및 메탄올과 동시 농축시키고, 이후에 플래시 칼럼 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 6:1)로 정제하였다. 추가 정제를 HPLC (90 % MeOH + 0.2 % TEA) 상에서 수행하였다. 부분입체이성질체 혼합물 14를 농축하여 옅은 황색 오일(20.6 mg, 37 %)을 얻었다. 동결 건조시킨 후에 백색 분말인 14를 수집하였다.

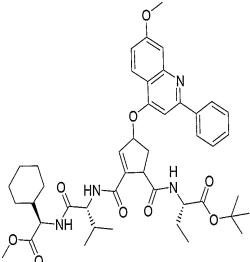
[0413]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.93-1.02 (m, 9H), 1.03-1.25 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.65-1.86 (m, 9H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.38-4.60 (m, 3H), 6.01-6.10 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.40-7.58 (m, 5H), 8.00-8.13 (m, 3H).

[0414] ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 9.7, 18.4, 19.2, [25.9 & 26.1], [28.2 & 28.5], 29.6, 32.0, 37.3, 41.0, 46.2, 50.7, 52.4, 54.4, 55.8, 57.2, 58.5, 82.0, 82.8, 98.4, 110.2, 118.4, 120.1, 123.2, 127.9, 128.2, 128.9, 129.5, 131.2, 135.1, 135.2, 142.7, 144.2, 161.6, 164.3, 164.7, 170.9, 171.4, 172.4.

[0415] MALDI-TOF m/z 821.56 [$(\text{M} + \text{Na})^+$ $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_9$ +에 대한 계산치 821. 41].

[0416] 실시예 15



[0417]

[0418] (S)-2-{[((1R, 4R) & (1 S,4S))-2-{(R)-1-[(R)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 tert-부틸 에스테르 (15)

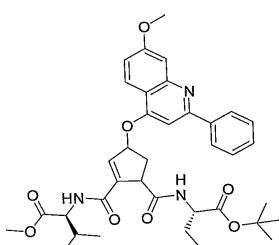
[0419] (2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-(S)-사이클로헥실 아세트산 메틸 에스테르 대신에 (2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-(R)-사이클로헥실 아세트산 메틸 에스테르를 사용한 제조 방법 14에 대해 기재된 방법에 따라 반응 12 (20 mg, 37mmol)로 백색 분말인 표제 화합물 (19 mg, 66 %)을 얻었다.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.91-0.98 (m, 3H), 0.99-1.10 (m, 6H), 1.11-1.38 (m, 4H), [(1.43 & 1.45) s, 9H], 1.45-1.94 (m, 9H), 2.05-2.18 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.18 (m, 1H), 4.36-4.57 (m, 3H), 6.00-6.08 (m, 1H), 6.13-6.21 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.41-7.57 (m, 4H), 8.02-8.13 (m, 3H). ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 9.3, 18.2, 19.0, [25.5 & 25.9], [28.0 & 28.3], 29.4, 31.4, 32.1, 35.7, 40.7, 50.4, 52.2, 54.2, 55.5, 57.0, 58.2, 81.8, 82.4, 98.2, 107.5, 115.0, 118.1, 122.9, 127.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 135.1, 140.4, 142.2, 151.4, 161.3, 163.9, 170.4, 170.9, 171.2, 172.0.

[0420]

[0421] MALDI-TOF m/z 821.60 [$(\text{M} + \text{Na})^+$ $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{NaO}_9$ +에 대한 계산치 821. 41].

[0422] 실시예 16



[0423]

[0424] (S)-2-{[(3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((S)-1-tert-부록시카보닐-프로필카바모일)-3-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카보닐]-아미노}-3-메틸-부틸산 메틸 에스테르 (16)

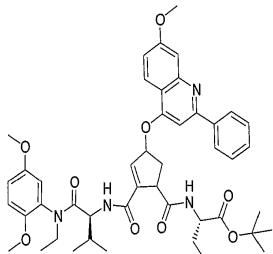
[0425] (2-아미노-3-메틸-부티릴아미노) 사이클로헥실 아세트산 메틸 에스테르 대신에 D-발린 메틸 에스테르를 사용한

제조 방법 14에 대해 기재된 방법에 따라 반응 12 (24 mg, 44mmol)에 따라 백색 분말인 표제 화합물 (27 mg, 97 %)을 얻었다.

[0426] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.82-0.99 (m, 9H), [(1.42 & 1.44) s, 9H] 1.65-1.95 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.36-4.43 (m, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 6.03-6.15 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.42-7.58 (m, 4H), 8.0-8.10 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 9.7, [18.2 & 19.1], 25.7, [28.1 & 28.2], 32.0, 35.6, 50.4, 52.4, 54.5, 55.7, 57.6, 81.7, 82.7, 98.4, 107.7, 115.2, 118.4, 123.2, 127.8, 129.0, 129.2, 129.5, 134.8, 135.0, 140.4, 142.5, 151.6, 159.6, [161.1 & 161.5], 164.6, 171.1, 172.2.

[0427] MALDI-TOF m/z 682.51 [(M +Na) $^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{NaO}_8$ +에 대한 계산치 682.31].

[0428] 실시예 17



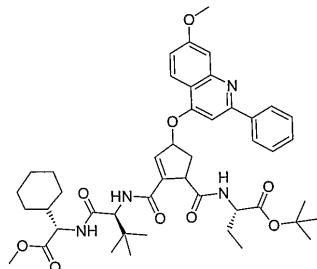
[0429] [0430] (S)-2-{[((1R, 4R) & (1S,4S))-2-((S)-1-[(2,5-디메톡시)-페닐]-에틸-카바모일]-2- 메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 tert-부틸 에스테르 (17)

[0431] 화합물 17 (28.6 mg, 59 %)을 (2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실 아세트산 메틸 에스테르 대신에 (2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실 아세트산 메틸 에스테르를 사용한 제조 방법 14에 대해 기재된 방법에 따라 반응 12 (33 mg, 60mmol)로부터 제조하였다. 백색 분말인 표제 화합물을 수득하였다.

[0432] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.75-0.95 (m, 9H) 1.05-1.18 (m, 3H), [(1.42 & 1.44) s, 9H], 1.60-1.95 (m, 3H), 2.20-2.40 (m, 1H), 3.20-3.34 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), [3.62-3.65 (m, 3H)], [3.79-3.82 (m, 3H)], 3.98 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 1H), 4.30-4.44 (m, 2H), 6.05-6.18 (m, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.35-7.60 (m, 5H), 8.02-8.20 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [9.6 & 9.7], [12.5 & 12.8], [17.1 & 17.5], [19.4 & 19.5], 25.6, [28.0 & 28.1], 32.4, 35.8, 43.0, 44.3, [50.2 & 50.3], 54.3, [54.8 & 55.0 & 55.2 & 55.5], [55.6 & 55.7 & 55.9 & 56.0], 81.7, 82.8, 98.4, 106.9, [112.4 & 112.5], 113.7, 115.0, 115.2, 115.9, 116.3, 118.4, [123.0 & 123.1], [127.7 & 127.8], 128.8, 128.9, 129.5, 130.1, [134.1 & 134.2], 142.6, 149.1, 149.4, 153.4, 158.9, [161.4 & 161.6], [163.2 & 163.5], 170.9, [171.3 & 171.5], 172.3.

[0433] MALDI-TOF m/z 831.62 [(M +Na) $^+$ $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{NaO}_9$ +에 대한 계산치 831.39].

[0434]

실시예 18

[0435]

[0436]

(S)-2-{[(1R, 4R) & (1S, 4S)]-2-[(S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일}-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)- 사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 tert-부틸 에스테르 (18)

[0437]

화합물 18 (16.1 mg, 26 %)을 2-아미노-3-메틸- 부티릴아미노)-사이클로헥실 아세트산 메틸 에스테르 대신에 (2-아미노-3, 3-디메틸- 부티릴아미노)-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르를 사용한 제조 방법 14에 대한 방법에 따라 반응 12(43.2 mg, 0.077mmol)로부터 제조하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피를 톨루엔/에틸 아세테이트 6:1 대신에 3:1에서 수행하였다. 백색 분말인 표제 화합물을 얻었다.

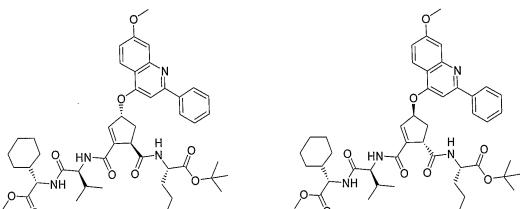
[0438]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.77-0.83 (m, 3H), [(0.92 & 0.93) s, 9H] 0.94-1.20 (m, 4 H), [(1.36 & 1.38) s, 9H], 1.42-1.76 (m, 8H), 2.20-2.38 (m, 1 H), 2.81-2.96 (m, 1 H), 3.20-3.22 (m, 1 H), 2.78 (s, 3H), [(3.83 & 3.85) s, 3H], 3.97-4.02 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 1 H), 4.22-4.37 (m, 2H), 5.85-5.97 (m, 1 H), [6.76-6.78 (m, 0.5H)], [6.80-6.82 (m, 0.5H)], 6.98-7.05 (m, 3H), 7.23-7.41 (m, 6H), 7.82-7.99 (m, 3H). ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [9.4 & 9.5], [25.4 & 25.5], 25.8, [26.5 & 26.6], [27.9 & 28.0], [28.4 & 28.5], 29.3, [35.4 & 35.7], [36.0 & 36.4], [40.5 & 40.7], [50.2 & 50.5], [52.1 & 52.2], [54.1 & 54.3], 55.5, [57.0 & 57.3], [60.4 & 60.7], [81.8 & 82.0], [82.4 & 82.5] 98.1, 107.5, 115.0, 118.1, 123.0, 127.5, 128.7, 128.8, 129.2, 134.9, 135.8, 141.9, 142.5, 151.3, 159.4, [160.9 & 161.3], [163.7 & 163.9], [169.9 & 170.0] [170.0 & 171.3], [172.5 & 172.4].

[0439]

MALDI-TOF m/z 835. 68 [(M +Na)⁺ C₄₆H₆₀N₄NaO₉+에 대한 계산치 835.43].

[0440]

실시예 19

[0441]

[0442]

(S)-2-{[(1R, 4R)-2-((S)-1-[(S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-펜탄산 tert-부틸 에스테르 (19a) 및

[0443]

(S)-2-{[(1S, 4S)-2-((S)-1-[(S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-펜탄산 tert-부틸 에스테르 (19b)

[0444]

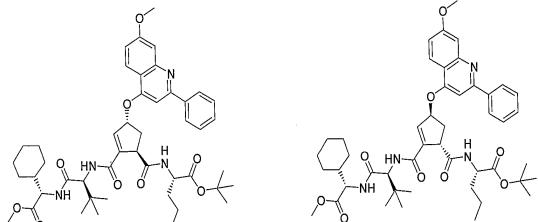
산 11 (0.051 g, 0.087mmol) 및 (2-아미노-3-메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르 (0.054 g, 0.21mmol)를 DMF (1.5 mL)에서 용해시키고 얼음 배스에서 냉각시켰다. DIPEA (16 mg, 0.12mmol) 및 HATU (47 mg, 0.13mmol)를 첨가하였다. 2시간 반 후에, 혼합물을 톨루엔 및 메탄올과 동시에 농축시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트 3: 1)에서 정제시켰다. 추가 정제를 HPLC(90% MeOH + 0.2% TEA)에서 수행하였다. 두개의 부분입체이성질체 19a(9.4 mg, 13%) 및 19b (5.3 mg, 7 %)를 동시에 농축시킨 후에 옅은 황색 시럽을 얻었다. 19a 및 19b를 동결 건조시킨 후에 백색 분말을 수집하였다.

[0445] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86-0.93 (m, 3H), 0.94-1.00 (m, 6H), 1.00-1.41 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.88 (m, 8H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.20-2.37 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.40-4.55 (m, 3H), 6.02-6.18 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 5H), 8.00-8.12 (m, 3H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 14.0,

18.4, 19.3, 26.1, 28.3, 28.5, 29.7, 31.9, 34.9, 36.0, 41.0, 50.7, 52.4, 53.3, 55.7, 57.2, 58.6, 82.0, 82.7, 98.4, 105.7, 107.7, 115.2, 118.4, 123.2, 125.3, 127.9, 129.0, 129.1, 135.1, 138.0, 142.4, 151.6, 159.4, 161.6, 164.3, 170.7, 171.2, 172.3. 19b: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.04 (m, 9H), 1.04-1.43 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.87 (m, 8H), 2.10-2.27 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.36-4.53 (m, 3H), 6.00-6.16 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.36-7.56 (m, 5H), 8.03-8.11 (m, 3H). ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 14.0, 18.6, 19.2, 26.1, 28.2, 28.7, 29.7, 34.5, 36.1, 36.6, 40.8, 50.5, 52.4, 53.4, 55.7, 57.3, 59.1, 64.8, 82.3, 98.4, 105.8, 107.8, 115.3, 118.4, 123.2, 127.8, 129.0, 129.4, 135.2, 142.2, 144.9, 151.0, 151.6, 159.2, 164.3, 164.3, 170.2, 171.6, 171.9

[0446]

실시예 20



[0448]

[0449] (S)-2-{[(1R, 4R)-2-[(R)-1-[(((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노]-펜탄산 tert-부틸 에스테르 (20a) 및

[0450] (S)-2-{[(1S,4S)-2-[(R)-1-[(((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카르보닐]-아미노]-펜탄산 tert-부틸 에스테르(20b)

방법 A

[0452] 카복실산 11(57 mg, 0.10 mmol)을 따뜻한(50°C) 건조된 THF(2ml)에 용해시켰다. (2-아미노-3,3-디메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르(50mg, 0.12 mmol), DIPEA(30mg, 0.23 mmol), DCC(25mg, 0.12 mmol) 및 HOEt(17mg, 13 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, 혼합물을 농축시키고, 쇼트 칼럼(톨루엔/에틸 아세테이트 1: 3 + 3% AcOH)에 첨가하였다. 이후에 90 % MeOH + 0.2 % TEA를 이용한 HPLC에서 추가로 정제하였다. HPLC 후에, 용액을 톨루엔 및 메탄올과 동시에 농축시킨 후에 20 (28 mg, 34%)을 얻었다.

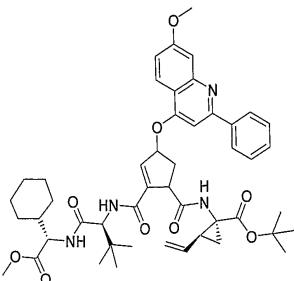
방법 B

[0454] 얼음을 넣은 차가운 용액의 11 (60 mg, 0.10mmol) 및 (2-아미노-3,3- 디메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르 (42 mg, 0.15mmol)에 DIPEA (19 mg, 0.15mmol) 및 HATU (62 mg, 0.16mmol)를 첨가하였다. 2시간 반 후에 혼합물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트 3:1)를 사용하여 정제하였

다. 부분입체이성질체 혼합물을 HPLC (90 % MeOH + 0.2 % TEA)를 사용하여 분리시켰다. 20a (6 mg, 6 %) 및 20b(9 mg, 10%)를 얻었다.

20a: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82-0.90 (m, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.05-1.40 (m, 7H), 1.46 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 8H), 2.20-2.35 (m, 1H), 3.07-3.25 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H), 4.38-4.52 (m, 3H), 6.03-6.12 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 8.79$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.07-7.27 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 8.01-8.10 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): δ 14.0, 18.8, 26.1, 26.8, 28.2, 28.6, 29.6, 34.9, 35.6, 36.2, 40.9, 50.7, 52.4, 53.3, 55.7, 57.3, 60.8, 82.0, 82.7, 98.4, 105.2, 107.7, 115.2, 118.4, 123.2, 127.9, 129.0, 129.4, 131.1, 135.1, 138.4, 142.4, 153.3, 159.6, 161.6, 164.2, 170.1, 171.3, 172.2.
20b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90-0.98 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.08-1.40 (m, 7H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.90 (m, 8H), 2.20-2.38 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 1H); 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.02-4.15 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 3H), 6.00-6.08 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 5H), 8.03-8.11 (m, 3H).

[0455]

실시예 21

[0457]

(1R, 2S)-1-{[((1R, 4R) & (1S, 4S))-2-((S)-1-[(S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산 tert-부틸 에스테르 (21)

[0459]

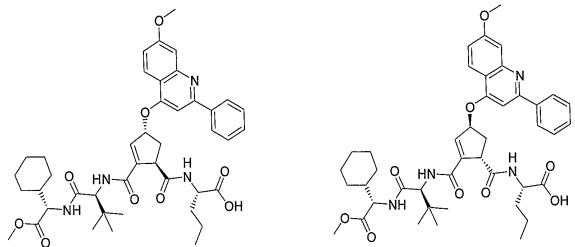
산 13 (35 mg, 0.060mmol) 및 (2-아미노-3,3-디메틸-부티릴아미노)- 사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르 (22 mg, 0.080mmol)를 혼합한 THF (1.5 mL)에 용해시키고 50°C까지 가열하였다. HOBT (11 mg, 0. 080mmol) 및 DCC (31 mg, 0.15mmol)을 첨가하였다. 1시간 후에 혼합물을 틀루엔 및 메탄올과 동시에 농축시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하였다. 추가 정제를 HPLC (80 % MeOH + 0.2 % TE A)에서 하였다. 부분입체이성질체 혼합물 21을 농축시켜 얻은 황색 오일(26.4 mg, 53 %)을 얻었다. 동결건조시킨 후에 백색 분말인 21을 수집하였다.

[0460]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [(0.98 & 1.00), s, 9H], 1.01-1.38 (m, 5H), [(1.39 & 1.40) s, 9H], 1.52-1.63 (m, 4H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 1H), 3.02-3.20 (m, 1H), [(3. 66 & 3.67) s, 3H], 3.98 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 2H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 5.60-5.81 (m, 1H), 6.03-6.17 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.95-7.22 (m, 5H), 7.40-7.50 (m, 4H), 8.01-8.10 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 22.3, [25.7 & 25.8], [26.4 & 26.5], [28.0 & 28.4] 29.2, 32.7, 33.3, [35.3 & 35.4], 36.0, [40.2 & 40.3], 40.7, 52.0, 55.4, [57.2 & 57.4] [60.4 & 60.5], [87.6 & 87.7], [82.3 & 82.5], 98.4, 107.0, 114.9, [117.4 & 117.5], 118.1, 122.9, 127.6, 128.6, 128.9, 129.2, [133.6 & 133. 8], 135.9, 136.9, 140.1, [141.4 & 141.6], 151.1, 159.6, [160.9 & 161.3], [164.2 & 164.6], 168.9, 170.3, [172.1 & 172.6].

[0461] MALDI-TOF m/z 859.77 [(M +Na)⁺ C₄₈H₆₀N₄NaO₉+에 대한 계산치 859.43].

[0462] 실시예 22



[0463]

[0464] (S)-2-{[(1R,4R)-2-{(R)-1-[((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-펜탄산 (22a) 및

[0465]

(S)-2-{[(1S,4S)-2-{(R)-1-[((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-펜탄산 (22b)

[0466]

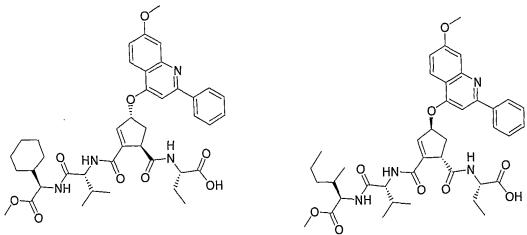
tert.부틸 에스테르 20 (28 mg, 0.034mmol), TES (8.7 mg, 0.075 mmol), DCM (1 mL) 및 TFA (1 mL)를 등근 바닥 플라스크에서 혼합한다. 두시간 후에 혼합물을 농축시키고 부분입체이성질체를 65 % MeOH + 0.2 % TEA를 이용한 이동상인 HPLC에서 분리시켰다. 열은 황색 시럽인 22a (15 mg, 55 %) 및 22b (12 mg, 45 %)를 얻었다. 동결건조시킨 후에 백색 분말인 표제 화합물을 수집하였다.

22a: $[\alpha]^{22}\text{D} + 155.8$; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.90-0.97 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.05-1.50 (m, 7H), 1.50-1.80 (m, 8H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 1H), 6.03-6.11 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 8.03-8.10 (m, 3H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 13.1, 19.1, 26.1, 28.7, 28.9, 29.5, 34.3, 34.8, 35.9, 40.1, 50.8, 51.2, 54.8, 55.0, 57.9, 60.7, 83.5, 99.1, 106.0, 115.2, 118.2, 123.3, 127.8, 128.0, 128.7, 128.8, 129.7, 135.2, 139.8, 143.7, 150.6, 160.1, 162.2, 165.2, 171.7, 172.2, 173.4. 22b: $[\alpha]^{22}\text{D} -72.3$; ¹H-NMR (300 MHz,

CD₃OD): δ 0.90-0.97 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.07-1.35 (m, 7H), 1.53-1.90 (m, 8H), 2.46-2.61 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 6.02-6.12 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 2.47, 9.34 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 8.03-8.12 (m, 3H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 13.0, 18.8, 25.9, 26.0, 28.8, 29.4, 34.2, 34.8, 36.3, 39.9, 48.8, 50.5, 51.1, 54.8, 57.9, 60.5, 82.8, 99.0, 106.0, 115.1, 118.2, 123.1, 127.8, 127.9, 128.7, 129.0, 129.5, 136.7, 139.8, 142.8, 150.6, 160.1, 162.0, 162.2, 164.7, 172.1, 173.5.

[0468]

[0469]

실시예 23

[0470]

[0471] (S)-2-{[(1R,4R)-2-{(R)-1-[(S)-카복시-사이클로헥실-메틸]-카바모일}-2-메틸-프로필카바모일]-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 (23a) 및

[0472]

(S)-2-{[(1S,4S)-2-{(R)-1-[(S)-카복시-사이클로헥실-메틸]-카바모일}-2-메틸-프로필카바모일]-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 (23b)

[0473]

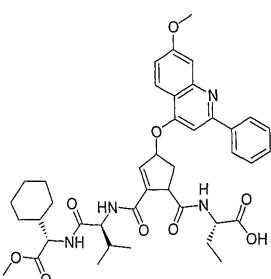
화합물 23a (6.6 mg, 50 %) 및 화합물 23b (1.3 mg, 10 %)을 제조 방법 22a 및 22b에 따라 15 (14 mg, 0.018mmol)로부터 제조하였다. 백색 분말인 표제 화합물을 얻었다.

23a: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 0.88-1.02 (m, 9H), 1.02-1.40 (m, 7H), 1.55-1.97 (m, 6H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.08-4.20 (m, 1H), 4.22-4.40 (m, 3H), 6.03-6.18 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.45-7.70 (m, 3H), 8.02-8.20 (m,

[0474]

3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): δ 9.0, 17.6, 18.2, 24.5, 25.3, 28.1, 28.8, 30.9, 35.4, 39.4, 49.6, 51.1, 54.7, 57.2, 58.0, 82.4, 98.5, 105.5, 114.5, 117.7, 122.7, 127.2, 127.3, 128.2, 129.0, 135.6, 136.4, 141.7, 149.9, 159.5, 161.2, 161.4, 164.0, 171.0, 171.7, 172.4. 23b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.9-1.20 (m, 9H), 1.21-1.53 (m, 7H), 1.55-1.93 (m, 6H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05-4.40 (m, 4H), 6.05-6.18 (m, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.05-7.22 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 4H), 8.01-8.16 (m, 3H).

[0475]

실시예 24

[0477]

[0478] (S)-2-{[(1R, 4R) & (1S, 4S))-2-{(S)-1-[(S)-카복시-사이클로헵실-메틸]-카바모일}-2-메틸-프로필카바모일]-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 (24)

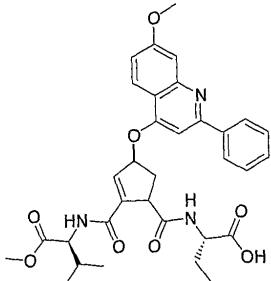
[0479]

tert.부틸 에스테르 14 (13.4 mg, 0.017mmol), TES (4.83 mg, 0.042 mmol), DCM (2 mL) 및 TFA (2 mL)fmf 등 균 바탕 플라스크에 혼합하였다. 1시간 후에, 혼합물을 농축시키고 65 % MeOH + 0.2 % TEA를 이용한 이동상인 HPLC으로 정제하였다. 옅은 황색 시럽인 24 (4.3 mg, 34 %)를 얻었다. 동결 건조 후에 백색 분말인 24를 수집하였다.

[0480] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.91-0.99 (m, 9H), 1.00-1.28 (m, 4H), 1.55-1.78 (m, 9H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.10-4.40 (m, 4H), 6.05-6.15 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 8.62-8.68 (m, 1H), 8.69-8.79 (m, 1H), 7.97-8.05 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD₃OD) : δ 9.2, 18.5, 25.5, [29.0 & 29.2], [30.0 & 30.5], 35.3, 37.7, 39.7, 46.2, 50.0, [51.4 & 51.5], 53.6, 55.1, 57.1, 58.4, 83.1, 98.9, 104.9, 114.6, 118.3, 123.0, 123.4, 127.5, 128.4, 128.5, 129.7, 135.0, 142.1, 145.7, 146.2, 159.2, 161.9, 164.3, 171.5, 171.9, 172.2.

[0481] MALDI-TOF m/z 791.27 [(M+K)⁺ C₄₂H₄₈KN₄O₉+•]에 대한 계산치 791.31].

실시예 25



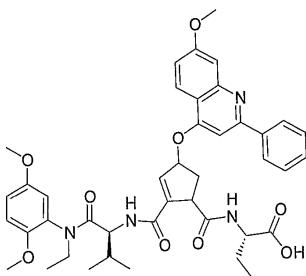
[0483] (S)-2-{[((3R, 5R) & (3S, 5S))-5-((S)-1-카복시-프로필카바모일)-3-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-1-엔카보닐]-아미노}-3-메틸-부틸산 메틸 에스테르 (25)

[0485] 화합물 25 (8.0 mg, 60%)을 제조 방법 24에 따라 16(13.8 mg, 0.022mmol)으로부터 제조하여 백색 분말인 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD): δ 0.83-1.02 (m, 9H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.82-2.02 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.27-4.40 (m, 2H), 6.05-6.12 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.48-7.61 (m, 3H), 7.98-8.12 (m, 3H).

[0486]

실시예 26



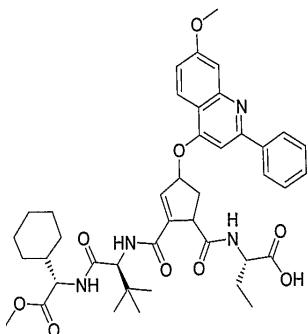
[0488] (S)-2-{[((1R,4R) & (1S,4S))-2-((S)-1-[(2,5-디메톡시-페닐)-에틸-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산 (26)

[0490] 화합물 26(5.7 mg, 36 %)을 제조 방법 24에 따라 17(16.7 mg, 0.021mmol)로부터 제조하여 백색 분말인 표제 화합물을 얻었다.

[0491] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.75–0.81 (m, 6H), 0.82–0.98 (m, 3H), 1.00–1.10 (m, 3H), 1.60–2.00 (m, 3H), 2.40–2.56 (m, 1H), 2.80–2.88 (m, 1H), 3.18–3.24 (m, 1H), 3.40–3.46 (m, 1H), [3.67–3.80 (m, 6H)], 3.97 (s, 3H), 4.10–4.20 (m, 1H), 4.21–4.40 (m, 2H), 6.02–6.17 (m, 1H), 6.75–6.82 (m, 1H), 6.84–7.01 (m, 3H), 7.10–7.20 (m, 1H), 7.30–7.37 (m, 1H), 7.40–7.43 (m, 1H), 7.50–7.60 (m, 3H), 8.00–8.17 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD₃OD) : δ 9.6, [11.8 & 12.0], [17.2 & 17.4], 18.9, 25.0, 32.3, 35.7, 43.3, 44.2, [50.3 & 50.5], [54.5 & 54.8 & 54.9 & 55.0], [55.1 & 55.2 & 55.3 & 56.0], 58.7, 83.6, 99.3, 105.5, [112.5 & 112.7], 114.3, [15.1 & 115.2], 115.7, 116.1, 118.4, [123.3 & 123.4], 125.2, [128.0 & 128.1, 128.8, 129.1, 129.8, 135.1 & 135.3], 139.2, [143.3 & 144.4], 149.2, [149.6 & 149.9], 153.8, 159.9, 162.4, [163.9 & 164.5], 172.1, 172.8, [173.6 & 173.7].

[0492] MALDI-TOF m/z 775.30 [(M +Na)⁺ C₄₂H₄₈N₄NaO₉+에 대한 계산치 775.33].

[0493] 실시예 27



[0494]

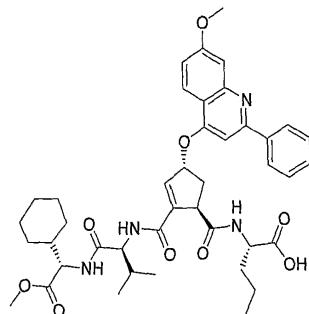
[0495] (S)-2-{[((1R,4R) & (1S,4S))-2-((S)-1-[((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-부틸산(27)

[0496] 화합물 27 (6.0 mg, 72 %)을 제조 방법 24에 따라 18(8.6 mg, 0.011mmol)로부터 제조하였다. HPLC (60 % 메탄올 + 0.2 % TEA)에 의한 정제로 백색 분말인 표제 화합물을 얻었다.

[0497] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD): δ 0.88–0.95 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.97–1.24 (m, 4H), 1.57–1.62 (m, 3H), 1.58–1.78 (m, 4H), 1.79–1.99 (m, 1H), 2.35–2.44 (m, 2H), 2.85–2.98 (m, 1H), [(3.67 & 3.69) s, 3H], 3.94 (s, 3H), 4.10–4.20 (m, 1H), 4.30–4.40 (m, 3H), 6.00–6.09 (m, 1H), [6.80–6.82 (m, 0.5H)] [6.85–6.87 (m, 0.5H)], 7.05–7.19 (m, 2H), 7.38–7.55 (m, 4H), 7.95–8.07 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD₃OD): δ [9.1 & 9.2], [24.7 & 24.9], [25.4 & 25.5], [25.9 & 26.0], [28.3 & 28.4], 28.9, [34.8 & 34.9], [35.6 & 35.9], [39.6 & 39.7], [49.9 & 50.1], [51.4 & 51.2], [53.9 & 54.0] 55.0, [57.2 & 57.4], 60.0, [82.1 & 82.5], 98.6, 106.2, 114.7, 117.8, 122.7, 127.5, 127.7, [128.4 & 128.5], 129.1, 135.3, 136.3, 141.6, 142.0, 150.5, 159.8, [161.0 & 161.3][164.0 & 164.1], [171.6 & 171.9], [172.2 & 172.3], [173.0 & 173.2].

[0498] MALDI-TOF m/z 779.43 [(M +Na)⁺ C₄₂H₅₂N₄NaO₉+에 대한 계산치 779.36].

[0499]

실시예 28

[0500]

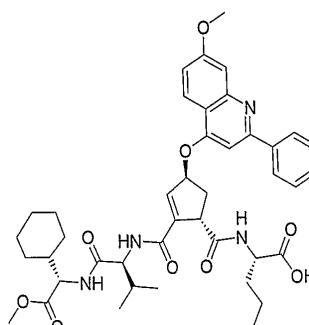
(S)-2-{[(1R,4R)-2-{(S)-1-[((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-펜탄산 tert-부틸 에스테르 (28)

[0502]

tert.부틸 에스테르 19a (7.6 mg, 0.0094mmol) 및 TES (2.4 mg, 0.021mmol)를 DCM (1 mL)에서 용해시키고, 혼합물을 얼음-베스에서 냉각시켰다. TFA (1 mL)를 첨가하였다. 2시간 후에, 혼합물을 농축시키고, 60 % MeOH + 0.2% TEA를 사용한 이동상인 HPLC에서 정제하였다. 옅은 황색 시럽인 28 (6.1 mg, 86 %)을 얻었다. 동결건조 후에, 백색 분말인 표제 화합물을 수집하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃ (1:1)): δ 0.90-1.00 (m, 9H), 1.00-1.30 (m, 7H), 1.50-1.90 (m, 8H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.65-3.72 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38-4.44 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.95-6.96 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 7.53-7.72 (m, 3H), 7.97-8.16 (m, 3H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD + CDCl₃ 1:1): δ 13.5, 18.3, 19.0, 26.0, 29.0, 29.7, 31.0, 34.1, 35.8, 40.2, 51.9, 55.9, 57.7, 58.9, 63.5, 68.4, 84.0, 99.6, 104.8, 105.7, 115.1, 119.0, 123.7, 128.1, 128.9, 129.1, 130.4, 131.3, 135.3, 138.0, 142.9, 159.5, 162.8, 164.8, 172.2, 172.2, 172.4

[0503]

실시예 29

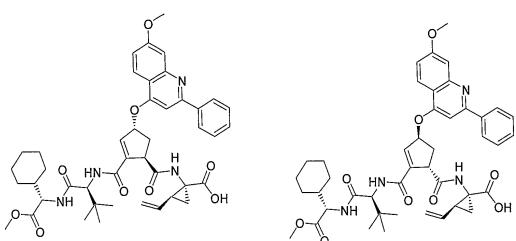
[0505]

(S)-2-{[(1S,4S)-2-{(S)-1-[((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-펜탄산 tert-부틸 에스테르 (29)

[0507]

화합물 29 (1.3 mg, 26 %)를 제조 방법 28에 따라 19b (5.3 mg, 0.065mmol)로 부터 제조하였다. 백색 분말인 표제 화합물을 얻었다.

[0508] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 0.85-1.00 (m, 9H), 1.00-1.23 (m, 7H), 1.50-1.78 (m, 8H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.50-2.66 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.02-4.16 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.12-7.18 (dd, $J = 2.47, 2.19$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 2.42$ Hz, 1H), 7.48-7.74 (m, 3H), 8.03-8.10 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.7, 16.5, 17.0, 24.4, 27.2, 27.9, 29.0, 29.1, 37.5, 41.8, 49.7, 50.5, 53.3, 56.3, 63.5, 66.5, 81.0, 100.3, 101.0, 105.7, 113.6, 121.6, 126.3, 127.1, 127.9, 130.1, 131.4, 135.6, 138.7, 141.1, 150.4, 160.2, 160.5, 165.3, 173.0, 173.6, 173.7

[0509] 실시예 30

[0510] [0511] (1R,2S)-1-{[(1R,4R)-2-{(S)-1-[(S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산 (30a) 및

[0512] (1R,2S)-1-{[(1S,4S)-2-{(S)-1-[(S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜트-2-엔카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판-카복실산 (30b)

[0513] 화합물 30a (6.3 mg, 49 %) 및 화합물 30b (5.6 mg, 43 %)을 22a 및 22b의 제조 방법에 따라 21 (13.8 mg, 0.0016mmol)로부터 합성하였다. 30a 및 30b: 백색 분말.

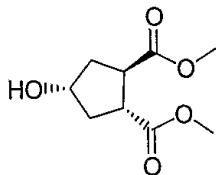
[0514] 30a : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.02 (s, 9H), 1.03-1.43 (m, 5H), 1.61-1.95 (m, 8H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.43-2.58 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.02-4.17 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 2H), 5.10-5.20 (m, 1H), 5.27-5.40 (m, 1H), 6.77-6.94 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.5, 9.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.52-7.65 (m, 3H), 8.00-8.18 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) : δ 13.5, 25.3, 25.7, 28.3, 28.7, 29.0, 32.8, 34.6, 35.3, 39.3, 49.7, 51.1, 54.6, 57.2, 59.8, 82.1, 98.4, 105.8, 114.5, 116.3, 117.6, 122.6, 127.2, 128.1, 128.2, 128.8, 130.2, 133.7, 136.0, 139.5, 141.5, 150.3, 159.7, 161.0, 161.2, 163.4, 171.6, 172.5, 172.5.

[0515] MALDI-TOF m/z 803.56 [(M +Na)+ $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{NaO}_9$ +에 대한 계산치 803.36].

[0516] 30b: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.03 (s, 9H), 1.04-1.42 (m, 5H), 2.60-2.90 (m, 8H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 2H), 5.15-5.20 (m, 1H), 5.25-5.40 (m, 1H), 5.78-5.95 (m, 1H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.50-7.65 (m, 3H), 8.03-8.28 (m, 3H).

[0517] $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) : δ 13.7, 26.0, 26.3, 28.8, 29.4, 29.6, 34.0, 35.2, 35.8, 40.1, 50.6, 51.7, 55.3, 57.8, 60.6, 83.0, 99.1, 106.3, 115.2, 117.0, 118.3, 123.2, 127.9, 128.0, 128.8, 129.6, 130.6, 134.4, 136.1, 140.0, 142.5, 150.8, 160.3, 161.8, 162.0, 165.7, 172.3, 173.0

[0518]

실시예 31

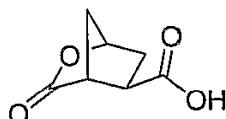
[0519]

트랜스-(3R,4R)-비스(메톡시카보닐) 사이클로펜타놀 (31)

[0520]

소듐 보로하이드라이드(1.11g, 0.029 mol)를 0°C에서 메탄올 (300 mL)에서 (1R,2S)-4-옥소-사이클로펜tan 1,2-디카복실산 디메틸 에스테르(4.88g, 0.0244 mol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 반응을 90 mL 식염수와 퀸치하고, 농축시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모으고 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 황색 오일인 31 (3.73 g, 76%)을 얻었다.

[0522]

실시예 32

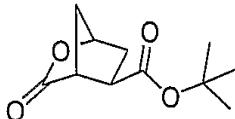
[0523]

3-옥소-2-옥사-비사이클로 [2.2.1] 헵탄-5-카복실산 (32)

[0524]

소듐 디하이드록사이드(1 M, 74 mL, 0.074 mol)를 실온의 메탄올 (105 mL)에서 31 (3.73 g, 0.018 mol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 4시간 후에, 반응 혼합물을 3M HCl로 중화시키고, 톨루엔으로 여러번 공증발시켰다. 피리딘(75 mL) 및 Ac₂O (53 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 흔들었다. 혼합물을 이후에 톨루엔으로 공증발시키고 황색 오일인 플래시 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 + 1% 아세트산) 32(2.51 g, 88%)을 얻었다.

[0525]

실시예 33

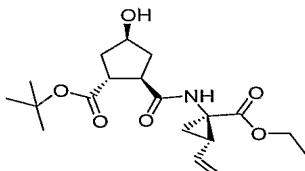
[0526]

3-옥소-2-옥사-비사이클로 [2.2.1] 헵탄-5-카복실산 tert-부틸 에스테르 (33)

[0527]

DMAP (14 mg, 0.115mmol) 및 Boc₂O (252 mg, 1.44mmol)을 0°C의 투입된 아르곤 대기하에서의 2 mL CH₂Cl₂ 내의 교반된 32(180 mg, 1.15mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온까지 가열시키고 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (톨루엔/에틸 아세테이트 농도 기울기 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1)로 정제하여 백색 결정인 33 (124 mg, 51%)을 얻었다.

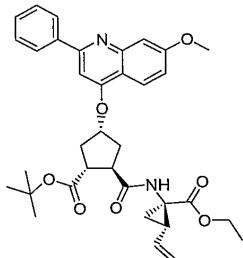
[0530] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (s, 9H), 1.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD₃OD) δ 27.1, 33.0, 37.7, 40.8, 46.1, 81.1, 81.6, 172.0, 177.7.

[0531] 실시예 34

[0532]

[0533] (1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-에톡시카보닐-2-비닐-사이클로프로필카바모일)-4-하이드록시-사이클로펜탄카복실산 tert-부틸 에스테르 (34)

[0534] 화합물 33 (56 mg, 0.264mmol)을 디옥산/물 1:1 (5 mL)에 용해시킨 후에, 혼합물을 0°C에서 냉각시켰다. 1M 리튬 하이드록사이드(0.52 mL, 0.520mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 M 염산으로 중성화시킨 후에 혼합물을 45분 동안 0°C에서 교반하고, 증발시키고, 톨루엔과 공증발시켰다. 잔류물을 DMF (5 mL)에서 용해시키고, (1R, 2S)-1-아미노-2-비닐사이클로프로판 카복실산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(60 mg, 0.313mmol) 및 디이소프로필에틸아민(DIEA)(138mL, 0.792mmol)을 첨가하고 용액을 0°C까지 냉각시켰다. HATU(120mg, 0.316mmol)을 첨가하고 혼합물을 0.5시간 동안 0°C에서 교반한 후에 추가로 실온에 2시간 동안 두었다, 그 후에 혼합물을 증발시키고 EtOAc로 추출하고 식염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/EtOAc 1:1) 정제로 무색 오일인 화합물 34 (86 mg, 89 %)에 제공하였다.

[0535] 실시예 35

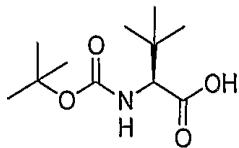
[0536]

[0537] (1R,2R,4R)-2-((1R,2S)-1-에톡시카보닐-2-비닐-사이클로프로필카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카복실산 tert-부틸 에스테르 (35)

[0538]

[0538] 화합물 34 (73 mg, 0.199mmol)을 건조한 THF (4 mL)에 용해시키고, 2-페닐-7메톡시-4-퀴놀리놀(86 mg, 0.342mmol) 및 트리페닐포스핀(141 mg, 0.538mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 1 mL THF에 용해된 DIAD (0.567mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 조산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피 농도 기울기 용리액(톨루엔/EtOAc 9:1, 6:1, 4:1)로 화합물 35(81 mg, 68 %)을 얻었다.

[0539]

실시예 36

[0540]

[0541]

Boc-L-tert-류신-OH (36)

[0542]

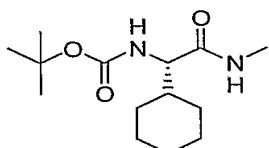
트리에틸아민 (890uL, 6.40mmol)을 디옥산/물 1:1 (8 mL) 내의 L-tert-류신(300 mg, 2.29mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(599 mg, 2.74mmol)의 교반된 용액에 적가하고, 용액을 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 페트롤륨 에테르 (2x)로 추출하고 수상을 0°C까지 냉각시키고 조심스럽게 4M NaHSO₄.H₂O를 천천히 첨가하여 pH 3까지 산성화시켰다. 산성화된 수상을 EtOAc (3x)로 추출하고 결합된 유기상을 염수 (2x)로 세척하고, 그 후에 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜, 무색인 분말인 화합물 36 (522 mg, 99%)을 얻었다. 추가 정제는 필요없다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 3.96 (s, 1H); ¹³C-NMR (75.5

[0543]

MHz, CD₃OD) δ 27.1, 28.7, 34.9, 68.0, 80.5, 157.8, 174.7.

[0544]

실시예 37

[0545]

[0546]

((S)-사이클로헥실-메틸카바모일-메틸)-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (37)

[0547]

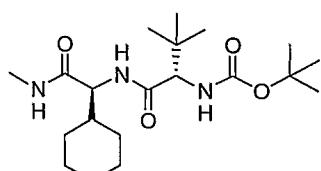
Boc-Chg-OH (387 mg, 1.50mmol)를 화합물 34의 합성과 같은 동일한 HATU 커플링 조건을 이용하여 메틸아민 하이드로클로라이드 (111 mg, 1.65mmol)와 커플링하였다. 조 산물을 EtOAc로 추출하고, 식염수로 세척하고 농축시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(EtOAc)의 정제로 무색 고형물인 화합물 37 (307 mg, 76%)을 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91-1.13 (m, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.91 (dd, J = 7.1, 9.1 Hz, 1H), 5.23 (b, 1H), 6.52 (bs, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 25.9, 26.0, 26.1, 28.3, 28.5, 29.6, 40.5,

[0548]

59.5, 79.7, 155.9, 172.4.

[0549]

실시예 38

[0550]

[0551]

{((S)-1-[((S)-사이클로헥실-메틸카바모일-메틸)-카바모일]-2, 2-디메틸-프로필}- 카르bam산 tert-부틸 에스테르 (38)

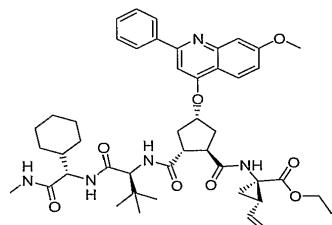
[0552]

메틸렌 클로라이드 (3 mL)내의 화합물 37 (98 mg, 0.362mmol)의 용액에 트리에틸실란 (115 mL, 0.742mmol) 및

TFA (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 증발시키고 톨루엔과 공증발시켰다. 탈보호된 아민을 DMF (5 mL)에 용해시키고 34 합성과 같은 동일한 HATU 커플링 조건을 이용하여 화합물 36 (84 mg, 0.363mmol)을 커플링하였다. 조 산물을 EtOAc로 추출하고, 식염수로 세척하고 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/EtOAc 1: 1)의 정제로 무색 고형물인 화합물 38 (128 mg, 92 %)을 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (s, 9H), 1.02-1.30 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.79 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 4.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (app. t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.65 (b, 1H), 7.25 (b, 1H), 7.39 (b, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 25.9, 25.9, 26.0, 26.2, 26.8, 28.4, 29.0, 29.7, 34.5, 39.7, 58.4, 62.4, 79.4, 156.0, 171.4, 171.8.

[0553]

실시예 39

[0555]

[0556] (1R,2S)-1- {[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[(S)-사이클로헥실-메틸카바모일-메틸]- 카바모일]-2, 2-디메틸-프로필카바모일}-4- (7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르 (39)

[0557]

메틸렌 클로라이드 (1.5 mL)내의 화합물 35 (30 mg, 0.050mmol)의 용액에 트리에틸실란 (21mL, 0.132 mmol) 및 TFA (1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 증발시키고 톨루엔과 공증발시켰다. 아민 38(1.3 동량)을 화합물 35와 같은 동일한 방법으로 탈보호하고 34 합성과 같은 동일한 HATU 커플링 조건을 이용하여 탈보호된 화합물 35를 커플링하였다. 조 산물을 EtOAc로 추출하고, 식염수로 세척하고 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. HPLC (MeOH/물 9:1 + 0.2% 트리에틸아민)을 사용한 정제로 무색 고형물인 화합물 39 (30 mg, 74%)을 제공하였다.

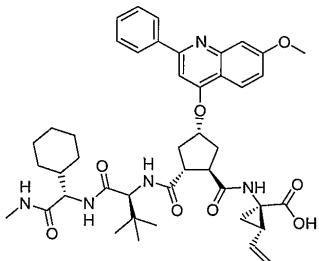
[0558]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.81-1.14 (m, 4H), 0.99 (s, 중복됨, 9H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.35-1.51 (m, 4H), 1.52-1.65 (m, 3H), 1.66-1.72 (m, 2H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.24-2.39 (m, 1 H), 2.46-2.56 (m, 1 H), 2.66 (s, 3H), 2.72-2.85 (m, 1 H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.03-4.15 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 1.9, 10.3 Hz, 1H), 5.19-5.27 (m, 1 H), 5.25 (dd, 중복됨, 1 H), 5.79 (ddd, J = 8. 8, 10.3, 17.2 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.07 (dd, J = 2.5, 9.1, Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.86-7.98 (m, 2H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 14.7, 23.4, 26.0, 26.9, 27.1, 27.3, 30.1, 30.7, 35.0, 35.4, 38.3, 38.8, 40.9, 41.0, 47.9, 55.9, 59.6, 62.0, 62.4, 79.8, 99.9, 107.3, 116.4, 118.0, 119.1, 124.4, 128. 9, 129. 8, 130. 5, 135.3, 141.3, 152.1, 161.1, 162.4, 163.0, 171.6, 172.5, 173.7, 175.2, 176.8.

[0559]

Maldi-TOF-스펙트럼: (M+H)⁺ 계산치 :810. 4, 실측치: 810.5 ;(M+Na)⁺ 계산치: 832.4, 실측치:832. 4; (M+K) + 계산치: 848.5, 실측치: 848.4.

[0560]

실시예 40

[0561]

[0562]

(1R,2S)-1-{[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[(S)-사이클로헥실-메틸카바모일-메틸]-카바모일}-2,2-디메틸-프로필카바모일]-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산 (40)

[0563]

0°C에서 THF/MeOH/물 2:1:1 (2 mL) 내의 화합물 39 (20 mg, 0.025mmol)의 용액에 1M LiOH (175 uL, 0.175mmol)을 첨가하고 용액을 실온에 유지시키고 48시간 동안 교반하였다. 용액을 1 M HCl로 pH 3까지 산성화시키고 이 후에 증발시키고, 톨루엔과 공증발시켰다. 조 산물을 HPLC (MeOH/물 6:4 + 0.5% TFA)로 정제시킨 후에 MeOH/물 4:1 + 0.2% TFA로 정제시켜 무색 고형물인 화합물 40 (13 mg, 67 %)을 얻었다.

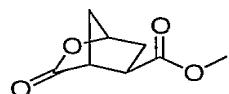
[0564]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.82-0.98 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), 1.05-1.26 (m, 3H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.49-1.77 (m, 8H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.68-2.81 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.06 (s, 중복됨, 3H), 4.27 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J= 1.8, 10.3 Hz, 1H), 5.28 (dd, J= 1.8, 17.2 Hz, 1H), 5.59-5.68 (m, 1H), 5.82 (ddd, J= 9.1, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 2.5, 11.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69-7.78 (m, 3H), 8.02-8.07 (m, 2H), 8.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD) δ 23.5, 26.0, 26.9, 27.2, 27.3, 30.0, 30.7, 34.7, 35.3, 37.0, 38.7, 41.0, 41.3, 47.4, 56.9, 59.4, 62.7, 83.9, 100.4, 102.2, 116.2, 117.7, 121.7, 126.7, 129.8, 130.8, 133.4, 133.9, 135.6, 143.5, 158.0, 166.6, 168.6, 172.5, 173.4, 173.6, 175.4, 176.4.

[0565]

Maldi-TOF-스펙트럼: (M+H)⁺ 계산치 :782.4, 실측치: 782.2 ;(M+Na)⁺ 계산치: 804.4, 실측치: 804.2; (M+K) + 계산치:820.5, 실측치: 820.2.

[0566]

실시예 41

[0567]

3-옥소-2-옥사-비사이클로[2.2.1]헵탄-5-카복실산 메틸 에스테르(41)

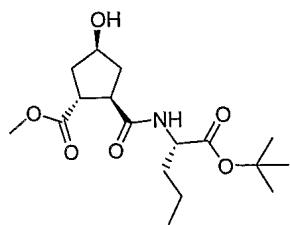
[0568]

메틸 아이오다이드 (13.68mg, 96.4mmol) 및 산화은(I)(1.61g, 6.95 mmol)을 첨가하기 전에 화합물 32(1.014g, 6.50mmol)을 아세톤(35mL)에 용해시켰다. 3시간 동안 교반 후에, 혼합물을 실라이트를 통과시켜 여과하고, 여과액을 백색 결정인 메틸 에스테르 41(702mg, 64 %)의 수율로 수행한 플래시 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸아세테이트 4:1)의 정제 전에 증발시켰다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.96 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.21-2.25 (m, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.98 (app. s, 1H).

[0570]

[0571]

실시예 42

[0572]

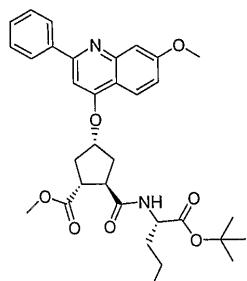
[0573]

(1R,2R,4S)-2-((S)-1-tert-부록시카보닐-부틸카바모일)-4-하이드록시사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 (42)

[0574]

화합물 41 (263 mg, 1.55mmol) 및 H-Nva-OtBu (420 mg, 2.42mmol)을 건조한 THF (20 mL)에 용해시켰다. DIEA (530 uL, 3.04mmol) 및 2-하이드록시피리딘 (260 mg, 2.73mmol)을 첨가하고 혼합물을 5일 동안 환류하였다. 용매를 증발시키고 조 산물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/EtOAc 1:2)로 정제시켜 42 (510 mg, 96%)을 얻었다.

[0575]

실시예 43

[0576]

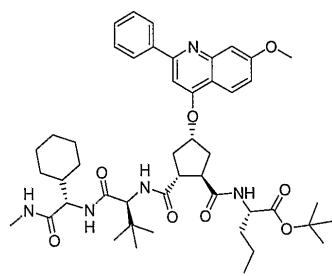
[0577]

(1R,2R,4R)-2-((S)-1-tert-부록시카보닐-부틸카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르 (43)

[0578]

화합물 42 (249 mg, 0.725mmol), 2-페닐-7-메톡시-4-퀴놀리놀 (310 mg, 1.23mmol) 및 PPh₃ (580 mg, 2.21mmol)을 건조한 THF에 용해시키고 온도를 0°C까지 낮추었다. 2 mL의 건조한 THF에 용해된 DIAD (435 uL, 2.21mmol)을 5분 동안 혼합물에 첨가하였다. 2시간 후에, 실온까지 온도를 상승시키고 용액을 밤새도록 교반하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(톨루엔/EtOAc 농도 기울기 6:1 내지 4:1)의 증발 및 정제로 43 (324 mg, 78%)을 얻었다.

[0579]

실시예 44

[0580]

[0581]

(S)-2-{[(1 R, 2R,4S)-2-((S)-1-[(S)-사이클로헥실-메틸카바모일-메틸]-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-펜탄산 tert-부틸 에스테르 (44)

[0582]

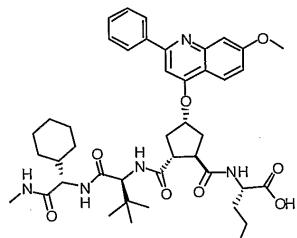
화합물 43 (38 mg, 0.066mmol)을 디옥산/물 1:1 (4 mL)에 용해시키고 이 용액을 0°C까지 냉각시키고 1M LiOH (132 uL, 0.132mmol)을 첨가하였다. 온도를 실온까지 높이고 용액을 1 M HCl의 첨가로 중성화시킨 후에 2시간 동안 교반하고 증발시키고 톨루엔과 공증발시켰다. 잔류물 및 보호된 아민 38 (1.1 등가량)을 DMF 내에

용해시키고 화합물 34의 합성과 같은 표준 HATU 커플링 조건을 이용하여 커플링하였다. 조산물을 EtOAc로 추출하고, 식염수로 세척하고 건조시키고 농축시켰다. HPLC (MeOH/물 9:1 + 0.2% TEA)의 정제로 무색 고형물인 화합물 44 (44 mg, 81 %)를 제공하였다.

[0583] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 회전 이성체 (5:1) δ 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.85–1.19 (m, 3H), 0.93 (s, 중복됨, 9H), 1.20–1.35 (m, 2H), 1.39 (s, 1.5 H), 1.43 (s, 7.5 H), 1.54–1.79 (m, 6H), 2.06–2.28 (m, 3H), 2.39–2.51 (m, 2H), 2.66–2.78 (m, 1 H), 2.74 (d, 중복됨, $J = 4.7$ Hz, 3H), 3.42–3.68 (m, 2H), 3.84 (s, 2.5 H), 3.88 (s, 0.5 H), 4.19 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.39–4.59 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.04–5.14 (m, 1H), 6.77 (s, 1 H), 6.88–7.06 (m, 2H), 7.26–7.47 (m, 6H), 7.53 (b, 1 H), 7.85–7.97 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 13. 7, 18. 7, 25. 6, 25. 7, 26. 0, 26. 7, 28. 0, 28. 9, 29. 7, 34. 5, 34. 7, 37. 7, 38. 0, 39. 2, 46. 6, 47. 7, 52. 7, 55. 3, 58. 5, 60. 3, 77. 9, 81. 7, 98. 0, 107. 4, 115. 0, 117. 9, 122. 8, 127. 4, 128. 6, 129. 0, 140. 2, 151. 2, 158. 9, 160. 6, 161. 1, 170. 9, 171. 6, 171. 8, 172. 7, 173. 3.

[0584] MALDI-TOF-스펙트럼 : $(\text{M}+\text{H})^+$ 계산치: 828.5, 실측치: 828.6 ; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 계산치: 850.5, 실측치: 850.6 ; $(\text{M}+\text{K})^+$ 계산치 : 866.6, 실측치: 866.6.

0585] 실시예 45



[0586]

[0587] (S)-2-{[(1R, 2R, 4S)-2-{(S)-1-[(S)-사이클로헥실-메틸카바모일-메틸]-카바모일]-2,2-디메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-펜탄산 (45)

[0588]

화합물 44 (21 mg, 0.025mmol)을 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 내에 용해시키고 트리에틸실란 (10 uL, 0.063mmol) 및 TFA (1.5 mL)를 첨가하였다. 용액을 용매를 증발시키고 톨루엔과 공증발시킨 후에 실온에서 2시간 동안 교반하여 무색 고형물인 화합물 45 (20 mg, 100%)을 제공하였다.

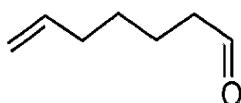
[0589]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, 중복됨, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.99–1.25 (m, 4H), 1.30–1.49 (m, 3H), 1.50–1.90 (m, 8H), 2.25–2.39 (m, 2H), 2.54–2.62 (m, 1 H), 2.64 (s, 3H), 2.72–2.87 (m, 1H), 3.34–3.57 (m, 3H), 4.02–4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 중복됨, 3H), 4.27–4.36 (m, 1 H), 4.37–4.47 (m, 1 H), 5.57–5.66 (m, 1 H), 7.45 (dd, $J = 2.3$, 9.2 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.69–7.79 (m, 3H), 8.01–8.07 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) δ 14.0, 20.2, 26.0, 26.9, 27.2, 30.1, 30.7, 34.6, 35.3, 37.2, 39.1, 41.2, 47.7, 53.7, 56.9, 59.4, 59.5, 62.5, 83.7, 100.4, 101.3, 102.2, 116.2, 121.7, 126.7, 129.8, 130.8, 133.3, 133.9, 143.5, 157.9, 166.6, 168.5, 172.5, 173.6, 175.3, 175.4, 175.5.

[0590]

MALDI-TOF-스펙트럼 : $(\text{M}+\text{H})^+$ 계산치: 772.4, 실측치: 772.6 ; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 계산치: 794.4, 실측치: 794.6 ; $(\text{M}+\text{K})^+$ 계산치: 810.5, 실측치: 810.6.

[0591]

실시예 46

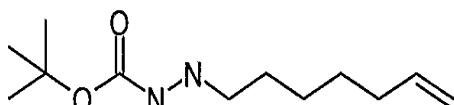
[0592]

헵트-6-엔알 (46)

[0594]

DCM(17 mL) 중의 헵트-6-엔-1-올(1 mL, 7.44 mmol) 및 N-메틸모폴린 N-옥사이드(1.308 g, 11.17 mmol)의 용액에 분쇄된 몰리큘러 시브(ground molecular sieve)(3.5 g, 4 Å)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소분위기하 실온에서 10분간 교반하고 나서 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트(TPAP)(131 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 추가로 2.5 시간 교반후, 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과하였다. 용매를 주의깊게 증발시키고, 잔류하는 액체를 플래시 컬럼 크로마토그래피(DCM)에 의해 정제하여, 오일로서의 휘발성 알데하이드 46(620 mg, 74%)를 얻었다.

[0595]

실시예 47

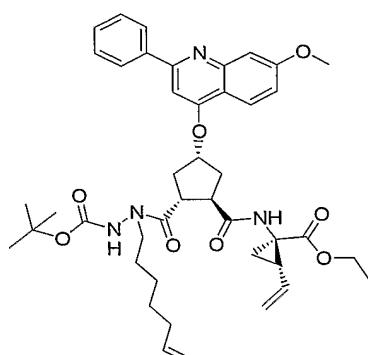
[0596]

N'-헵트-6-엔-(E)-일리덴-히드라진카복실산 tert-부틸 에스테르 (47)

[0598]

MeOH(5 mL) 중의 화합물 5(68 mg, 0.610 mmol) 및 tert-부틸 카바제이트(81 mg, 0.613 mmol)의 용액에 분쇄된 몰리큘러 시브(115 mg, 3 Å)를 첨가하였다. 이 혼합물을 3 시간 교반한 후, 셀라이트를 통해서 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 건조 THF(3 mL) 및 AcOH(3 mL)에 용해시켰다. NaBH3CN(95 mg, 1.51 mmol)를 첨가하고, 이 용액을 밤새도록 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물을 포화 NaHCO3 용액(6 mL) 및 EtOAC(6 mL)로 희석시켰다. 유기상을 식염수, 포화 NaHCO3, 식염수로 세척하고, MgSO4 상에서 건조하고 증발시켰다. MeOH(3 mL) 및 2M NaOH(1.9 mL)에 의한 처리에 의해 시아노보란 부가체를 가수분해시켰다. 얻어진 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 MeOH를 증발시켰다. H2O(5 mL) 및 DCM(5 mL)을 첨가하고, 수상을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기상을 합해서 건조 및 증발시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(1 % 트리에틸아민을 지닌 톨루엔/에틸 아세테이트 9:1 및 1 % 트리에틸아민을 지닌 톤루엔/에틸 아세테이트 6:1)에 의한 정제에 의해 47(85 mg, 61 %)을 오일로서 얻었다.

[0599]

실시예 48

[0600]

(1R,2S)-1-{[(1R,2R,4R)-2-(N'-tert-부록시카보닐-N-헵트-6-에닐-하이드라지노카보닐)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐- 사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르 (48)

[0602]

골격 분자 35 (135 mg, 0.225mmol) 및 트리에틸실란 (71 μ l, 0.447mmol)을 트리플루오로아세트산(TFA)(2 mL)을 첨가한 후에 DCM (2 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고 그 후에 TFA를 제거하기 위해 톤투엔과 공중발시켰다. 잔류물을 DMF (3 mL)에 용해시키고 47 (60 mg, 0.263mmol) 및 DIEA(118 μ l, 0.677mmol)를 첨가하였다. 온도를 0°C까지 낮추고 커플링 시약 0-(7-아자벤조트라졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU) (94 mg, 0.247mmol)를 첨가하였다. 차가운 용액을 30분 동안 교반시키고 이후에 실온에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감소된 압력하의 물 배스 내의 가열된 반응 플라스크에 의해 제거하였다. 잔류물을 그 후에 에틸 아세테이트에 용해시키고 유기상을 식염수로 3번 세척하고 건조시키고 여과시키고 증발시켰다. HPLC(MeOH/H₂O 90:10 0.2 % 트리에틸아민)의 정제로 오일인 48 (140 mg, 82 %)을 얻었다.

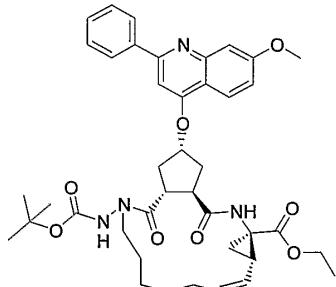
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 40°C): δ 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.96-2.16 (m, 3H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 3.42 (app. bs, 3H), 3.66-3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.88-5.02 (m, 2H), 5.07-5.18 (m, 2H), 5.20-5.32 (m, 1H), 5.63-5.84 (m, 2H), 6.62 (bs, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 7.36-

[0603]

7.51 (m, 4H), 7.99-8.10 (m, 3H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 23.0, 26.4, 26.6, 28.3, 28.6, 33.2, 33.5, 35.6, 37.6, 40.6, 44.7, 47.1, 48.6, 55.5, 61.5, 81.9, 98.4, 107.9, 114.5, 115.6, 118.1, 123.2, 127.6, 128.3, 128.7, 129.1, 133.5, 138.7, 140.7, 151.5, 154.5, 159.2, 160.9, 161.5, 170.5, 174.2, 176.3.

[0604]

[0605] 실시예 49



[0606]

(Z)-(1R,4R,6S,16R,18R)-14-tert-부톡시카보닐아미노-18-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-2,15-디옥소-3,14-디아자-트리사이클로[4.3.0.0^{4,6}]노나텍-7-엔-4-카복실산 에틸 에스테르 (49)

[0608]

건조한 DCM (25 mL)의 48 (158 mg, 0.209mmol)의 용액을 5분 동안 아르곤으로 기포를 형성하였다. 아르곤 대기 하에서 교반된 용액에 건조한 DCM (5 mL)내의 호베이다-그러브 촉매 2nd 생성(11 mg, 0.018mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 아르곤 대기 하에서 환류하며 교반하였다. 용매를 증발시키고 HPLC (0.2 %의 트리에틸아민의 MeOH/H₂O 90:10)의 정제로 무색 고형물인 49 (107 mg, 70%)를 얻었다.

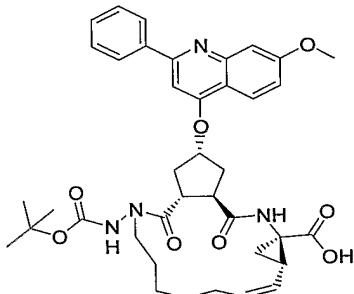
[0609]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 1.03-1.22 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 3H), 2.30-2.52 (m, 3H), 2.53-2.70 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.46-3.62 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.32-4.48 (m, 1H), 5.20-5.33 (m, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.58-5.70 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD) : δ 14.6, 23.4, 27.5, 27.7, 28.0, 28.5, 30.7, 36.1, 38.

1,42. 5, 45.6, 56.0, 62.7, 79.9, 82.8, 100.2, 107.4, 116.6, 119.1, 124.5, 126.5, 128.9, 129.8, 130.5, 135.8, 141.5, 152.2, 156.4, 161.3, 162.5, 163.1, 171.9, 175.8, 179.0.

[0610] MADITOF-스펙트럼: $(M+H)^+$ 계산치: 727.4, 실측치: 727.5.

실시예 50



[0612]

(Z)-(1R, 4R, 6S, 16R, 18R)-14-tert-부톡시카보닐아미노-18-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-2,15-디옥소-3,14-디아자-트리사이클로[4.3.0.0^{4,6}]노나텍-7-엔-4-카복실산 (50)

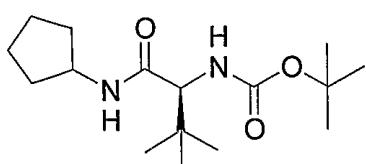
[0614]

THF/MeOH/H₂O 2:1:1 (5 mL) 내의 49 (27 mg, 0.037mmol) 용액에 1M LiOH (300 μ l, 0.300mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하고 마지막으로 1시간 동안 환류하였다. 1M HCl로 pH 3~4로 산성화시키고 증발시킨 후에, 잔류물을 HPLC(MeOH/H₂O 80: 20 및 MeOH/H₂O 90:10)로 정제하여 무색 고형물인 50 (12 mg, 46 %)을 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.06-1.24 (m, 1H), 1.26-1.42 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.52-1.73 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 1H), 2.15-2.40 (m, 4H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.49-3.66 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.32-4.48 (m, 1H), 5.25-5.42 (m, 2H), 5.56-5.68 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 2.5, 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 3H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ 23.6, 26.8, 27.8, 28.3, 28.5, 30.5, 35.8, 38.1, 43.0, 45.5, 56.0, 80.2, 82.7, 100.4, 106.9, 116.6, 119.2, 124.7, 127.4, 129.0, 129.8, 130.7, 134.8, 140.9, 151.6, 156.5, 161.1, 163.0, 163.4, 173.8, 175.7, 179.3.

[0615]

실시예 51



[0617]

((S)-1-사이클로펜트일카바모일-2, 2-디메틸-프로필)-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (51)

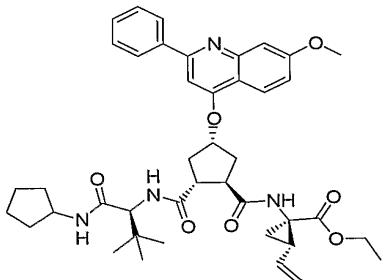
[0619]

DMF(3mL) 내의 36(133mg, 0.575mmol), 사이클로펜트일아민(64 μ l, 0.648mmol) 및 DIEA (301 μ l, 1.73mmol)의 차가운 용액에 커플링 시약 HATU (240 mg, 0.631mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 추가로 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매는 감소된 압력 하의 물 배스 내의 가열된 반응 플라스크에 의해 제거되고 잔류물은 유기상을 식염수로 3번 세척한 후에 에틸 아세테이트에 용해시키고 건조시키고 여과시키고

증발시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트 4:1)의 정제에 의해 무색 결정인 51 (140 mg, 82 %)을 제공한다.

[0620] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.95 (s, 9H), 1.28-1.48 (m, 중복됨, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.49-1.71 (m, 4H), 1.86-2.01 (m, 2H), 3.76 (b, 1 H), 4.09-4.23 (m, 1 H), 5.32 (b, 1H), 5.91 (b, 1H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 23.6, 23.7, 26.5, 28.3, 32.6, 33.1, 34.5, 51.0, 62.2, 79.4, 155.9, 170.3.

실시예 52



[0622]

(1R,2S)-1-{[(1R,2R,4S)-2-((S)-1-사이클로펜트일카바모일-2,2-디메틸-프로필카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르 (52)

[0624]

화합물 51 (298 mg, 0.048mmol) 및 35 (16 mg, 0.054mmol) 탈보호화하고 제조 방법 39에 따라 커플링한다. HPLC(0.2 % 트리에틸아민의 MeOH/ H_2O 90:10)의 정제에 의해 무색 고형물인 52 (22 mg, 63 %)을 제공하였다.

[0625]

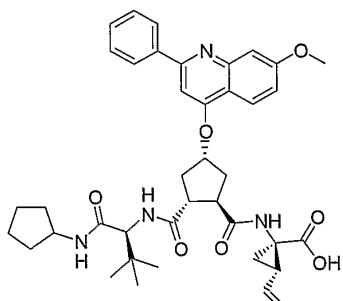
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.97 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26-1.37 (m, 1 H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 4H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 3H), 2.03-2.19 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 1H), 3.30-3.44 (m, 1 H), 3.95 (s, 3H), 4.04-4.21 (m, 3H), 5.12 (dd, $J = 1.7, 10.3$ Hz, 1 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 5.28 (dd, $J = 1.7, 17.0$ Hz, 1 H), 5.59 (b, 1 H), 5.75 (ddd, $J = 8.8, 10.3, 17.0$ Hz, 1H), 6.66-6.82 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.99-8.09 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 14.3, 22.9, 23.6, 23.6, 26.7, 32.7, 33.2, 33.7, 34.8, 35.9, 36.6, 40.2, 46.4, 47.5, 51.3, 55.5, 61.1, 61.4, 78.0, 98.4, 107.1, 115.2, 117.9, 118.2, 123.1, 127.6, 128.8, 129.3, 133.5, 159.1, 161.4, 169.4, 169.9, 173.1, 174.0.

[0626]

MALDI-TOF-스펙트럼 : $(\text{M}+\text{H})^+$ 계산치: 725.4, 실측치: 725.6 ; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 계산치: 747.4, 실측치: 747.6 ; $(\text{M}+\text{K})^+$ 계산치: 763.3, 실측치: 763.5.

[0627]

실시예 53



[0628]

(1R, 2S)-1-{[(1R,2R,4S)-2-((S)-1-사이클로펜트일카바모일-2,2-디메틸-프로필카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-

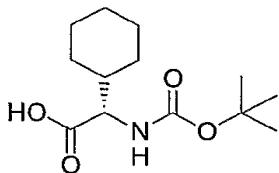
퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산 (53)

[0630] 디옥산/H₂O 1:1:(4 mL) 내의 52 (14 mg, 0.019mmol) 용액에 1M LiOH (115 μ L, 0.115mmol)을 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 그 후에 추가로 LiOH (75 μ L, 0.075mmol)를 첨가하고 용액을 24시간 동안 교반하였다. 1 M HCl로 약 pH 3까지 산성화시킨 후에 툴루엔과 공중발시키고, 잔류물을 HPLC(0.2 % TFA의 MeOH/H₂O)에 의해 정제하였다.

[0631] ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.98 (s, 9H), 1.28-1.48 (m, 3H), 1.49-1.76 (m, 5H), 1.78-1.94 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.94-4.03 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 1. 8, 10. 3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 1. 8, 17.2 Hz, 1H), 5.62 (b, 1H), 5.82 (ddd, J = 9.1, 10.3, 17.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.5, 9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50-7.69 (dd, 중복됨, 1H), 7.67-7.80 (m, 3H), 8.01-8.11 (m, 2H), 8.39 (d, J = 9. 3 Hz, 1H) ; ¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD) : δ 24.7, 24.7, 27.3, 33.1, 33.6, 34.7, 35.4, 36.9, 38.7, 41.0, 47.4, 52.3, 56.9, 62.3, 83.9, 100.4, 102.3, 116.2, 117.7, 121.6, 126.7, 129.8, 130.8, 133.4, 133.8, 135.6, 143.5, 158.0, 166.5, 168.6, 171.9, 173.4, 175.2, 176.4.

[0632] MALDI- TOF-스펙트럼: (M+H)⁺ 계산치: 697.4, 실태치: 697.3 ; (M+Na)⁺ 계산치: 718.7, 실태치: 719.3 ; (M+K)⁺ 계산치: 735.3, 실태치: 735.3.

실시예 54

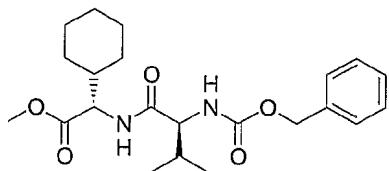


(S)-tert-부톡시카보닐아미노-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르 (54)

[0633] 아세톤(3 mL) 중의 Boc-Chg-OH (53 mg, 0.206 mmol)의 용액에 메틸 아이오다이드(195 μ L, 3.1 mmol) 및 산화은(I)(53 mg, 0.229 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을, 알루미늄박으로 둘러싼 반응 플라스크 속에서 밤새도록 교반하였다. 그 후, 이 용액을 셀라이트를 통해서 여과 후 증발시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(툴루엔/에틸 아세테이트 15:1)에 의한 정제에 의해 메틸 에스테르 54(56 mg, 100 %)을 무색의 오일로서 얻었다.

[0634] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.00-1.34 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.54-1.82 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 2.8, 5.0 Hz, 1H), 5.05 (bs, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.0, 28.2, 28.3, 29.5, 41.1, 52.0, 58.3, 79.7, 155.6, 172.9.

실시예 55



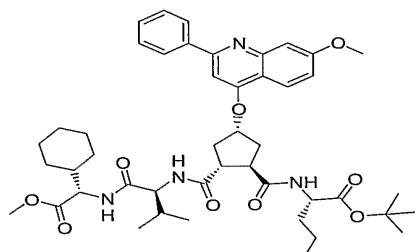
(S)-((S)-2-벤질옥시카보닐아미노-3-메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르 (55)

[0635] 화합물 54(93 mg, 0.343 mmol)을 탈보호하고 화합물 39의 제조 방법에 따라 Z-Val-OH(95 mg, 0.378 mmol)에 커플링시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(툴루엔/에틸 아세테이트 4:1)에 의한 정제에 의해 표제의 화합물

(131 mg, 94 %)을 무색의 고형물로서 얻었다.

[0642] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92-1.30 (m, 11H), 1.54-1.88 (m, 6H), 2.02-2.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05-4.18 (m, 1H), 4.52 (dd, $J = 3.0, 5.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.49 (bs, 1H), 6.52 (bs, 1H), 7.34 (s, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 17.8, 19.0, 25.8, 28.2, 29.3, 31.2, 40.5, 51.9, 56.8, 60.0, 66.8, 127.7, 127.9, 128.1, 128.3, 136.2, 156.3, 171.3, 172.2.

[0643]

실시예 56

[0644]

[0645] (*S*)-2-{[(1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-{((*S*)-1-[(*S*)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸]-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-펜탄산 *tert*-부틸 에스테르 (56)

[0646]

에탄올 (95%) (7.5mL) 내의 55 (40 mg, 0.099mmol) 용액에 활성 탄소(10%, 40mg) 상의 팔라디움을 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 실온에서의 압력하에서 할로겐화시켰다. 혼합물을 실라이트를 통과시키며 여과시키고 증발시켰다. 화합물 43(38 mg, 0.083mmol)을 디옥산/ H_2O 1:1(3 mL)에 용해시키고 혼합물을 1M LiOH (140 μl , 0.140mmol)을 교반된 용액에 첨가하기 전에 0°C까지 냉각시켰다. 혼합물을 1M의 염산으로 중화시킨 후에 용매를 증발시키고 톨루엔으로 공-증발시켰다. 잔류물을 화합물 48 합성과 동일한 HATU 커플링 조건을 이용하여 탈보호된 55와 커플링하였다. HPLC(0.2 % 트리에틸아민의 MeOH/ H_2O 90:10)의 정제로 무색 고형물인 56 (56 mg, 88%)을 얻었다.

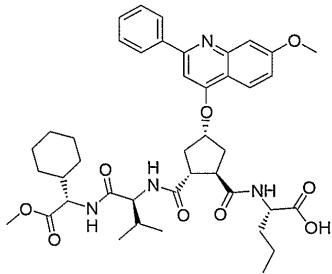
[0647]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 0.82-0.96 (m, 9H), 0.82-1.22 (m, 중복됨, 6H), 1.23-1.40 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.69 (m, 4H), 1.71-1.87 (m, 2H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.28-2.54 (m, 3H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 1H), 3.30-3.49 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 2H), 5.17 (b, 1H), 6.54-6.70 (m, 2H), 6.74 (b, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.39-7.55 (m, 5H), 7.98-8.10 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) : δ 13.7, 18.1, 18.6, 19.2, 25.9, 28.0, 28.2, 29.6, 30.7, 34.6, 36.5, 37.5, 40.6, 47.8, 47.4, 52.5, 55.8, 55.5, 55.6, 58.9, 77.8, 82.0, 98.0, 107.3, 115.5, 118.3, 123.1, 127.1, 128.5, 129.7, 140.1, 151.5, 159.2, 160.7, 161.3, 171.0, 171.5, 172.3, 172.8, 173.0.

[0648]

MALDI-TOF-스펙트럼 : $(\text{M}+\text{H})^+$ 계산치: 815.5, 실측치: 815.7; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 계산치: 837.4, 실측치: 837.6; $(\text{M}+\text{K})^+$ 계산치: 853.4, 실측치: 853.6.

[0649]

실시예 57

[0650]

[0651]

(S)-2-{[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[((S)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-펜탄산(57)

[0652]

트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가한 후에, DCM(2 mL)에 Tert.부틸 에스테르 56(28 mg, 0.034mmol) 및 트리에틸실란(14 μ l, 0.088mmol)을 용해시키고 2시간 동안 교반하였다. 톨루엔으로 공-증발켜 무색 고형물의 57(26mg, 100%)을 얻었다.

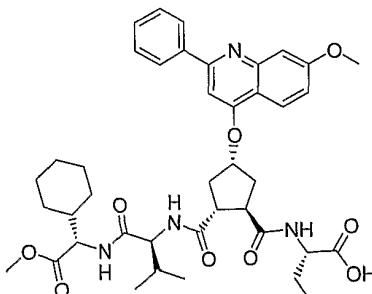
[0653]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.86-1.00 (m, 9H), 1.01-1.24 (m, 4H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.48-1.75 (m, 8H), 1.70-1.89 (m, 중복됨, 1H), 1.96-2.12 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 중복됨, 2H), 2.49-2.64 (m, 1 H), 2.72-2.91 (m, 1 H), 3.26-3.40 (m, 중복됨, 1H), 3.50-3.68 (m, 중복됨, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 5.62 (b, 1 H), 7.44 (dd, J = 2. 2.9, 3 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.65-7.78 (m, 3H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.41 (dd, J = 2.8, 9.3Hz, 1H); ¹³C-NMR (CD₃OD, 75.5 MHz): δ 13.9, 18.8, 19.7, 20.2, 27.0, 29.7, 30.5, 31.8, 34.6, 37.7, 38.9, 41.1, 47.8, 52.3, 53.6, 56.6, 58.9, 60.3, 83.8, 100.4, 102.2, 116.2, 121.6, 126.7, 129.8, 130.8, 133.3, 133.8, 143.5, 157.9, 166.5, 168.5, 173.3, 173.9, 175.5, 175.5, 175.6.

[0654]

MALDI-TOF-스펙트럼 : (M+H)⁺ 계산치: 759.4, 실측치: 759.7 ; (M+Na)⁺ 계산치: 781.4, 실측치: 781.7 ; (M+K)⁺ 계산치: 797.4, 실측치: 797.7.

[0655]

실시예 58

[0656]

[0657]

(S)-2-{[(1R,2R,4S)-2-{(S)-1-[((S)-사이클로헥실-메톡시-메틸)-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-부틸산 (58)

[0658]

H-Nva-OtBu 대신에 L-2-아미노-N-부틸산 tert.부틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 42에 기재된 방법을 실시하였다. 얻은 화합물을 그 후에 실시예 43에 기재된대로 반응시키고 (1R,2R,4R)-2-((S)-1-tert-부톡시카보닐-프로필카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르를 얻었다. 실시예 56에 기재된대로 55와 함께 이 혼합물을 커플링하고 실시예 57에 기재된대로 에스테르가수분해시켜 무색 고형물인 58을 얻었다.

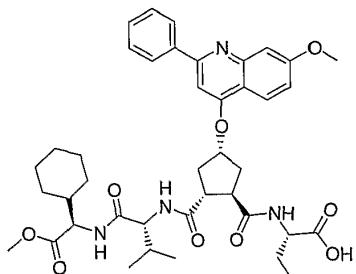
[0659]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.82-0.99 (m, 9H), 0.82-1.40 (m, 중복됨, 6H), 1.48-1.78 (m, 6H), 1.80-1.95 (m, 1 H), 1.97-2.12 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 중복됨, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.71-2.90 (m, 1H), 3.16-

3.39 (m, 중복됨, 1H), 3.49–3.59 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.12–4.23 (m, 2H), 4.28–4.38 (m, 1H), 5.31 (b, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.2, 9.3$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.66–7.89 (m, 3H), 7.99–8.07 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H) ; ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3OD) : δ 10.7, 18.8, 19.7, 25.8, 27.0, 27.0, 29.7, 30.5, 31.8, 37.7, 38.9, 41.2, 47.9, 52.3, 55.3, 56.9, 58.8, 60.6, 83.6, 100.7, 102.2, 116.3, 121.5, 126.7, 129.8, 130.8, 133.6, 133.8, 143.7, 158.1, 166.4, 168.3, 173.3, 173.8, 175.2, 175.5, 175.6.

[0660] MALDI-TOF-스펙트럼 : $(\text{M}+\text{H})^+$ 계산치 : 745.4, 실태치: 744.9 ; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 계산치 : 767.4, 실태치: 766.9 ; $(\text{M}+\text{K})^+$ 계산치 : 783.5, 실태치: 782.9.

[0661] 실시예 59



[0662]

[0663] (S)-2-{[(1R,2R,4S)-2-{((R)-사이클로헥실-메톡시카보닐-메틸)-카바모일]-2-메틸-프로필카바모일}-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-부틸산 (59)

[0664]

Boc-L-사이클로헥실글리신 대신에 Boc-D-사이클로헥실글리신을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 54에 기재된 방법을 실시하였다. 얻은 혼합물을 그 후에 실시예 55에 기재된대로 반응시키고 (1R,2R,4R)-2-((S)-1-tert-부톡시카보닐-펜틸카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카복실산 메틸 에스테르와 실시예 56에 기재된대로 커플링시켰다. 실시예 57에 기재된대로 에스테르기를 제거하고 무색 고형물인 화합물 59를 얻었다.

[0665]

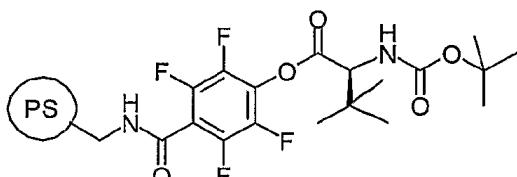
^1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 0.82–1.02 (m, 9H), 1.04–1.42 (m, 6H), 1.52–1.80 (m, 6H), 1.80–1.96 (m, 중복됨, 1H), 2.00–2.14 (m, 1H), 2.29–2.46 (m, 2H), 2.51–2.65 (m, 1 H), 2.68–2.84 (m, 1 H), 3.24–3.39 (m, 중복됨, 1 H), 3.47–3.60 (m, 1 H), 3.67 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.18–4.27 (m, 2H), 4.28–4.38 (m, 1H), 5.64 (app. bs, 1H), 7.44 (d, $J = 2.3, 6.9$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 2H), 7.67–7.81 (m, 3H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H) ; ^{13}C -NMR (CD_3OD , 75.5 MHz): δ 10.8, 18.5, 19.6, 25.7, 27.1, 27.2, 30.1, 30.6, 31.9, 37.3, 38.2, 41.1, 47.8, 52.3, 55.4, 56.9, 59.0, 59.1, 60.2, 83.8, 100.5, 102.2, 116.3, 121.6, 126.8, 129.8, 130.8, 133.6, 133.8, 143.7, 158.1, 166.5, 168.5, 173.4, 175.4, 175.7, 175.7.

[0666]

MALDI-TOF-스펙트럼($\text{M}+\text{H})^+$ 계산치 : 745.4, 실태치: 745.4 ; $(\text{M}+\text{Na})^+$ 계산치 : 767.4, 실태치: 767.4 ; $(\text{M}+\text{K})^+$ 계산치 : 783.5, 실태치: 783.3.

[0667]

[0667] 실시예 60

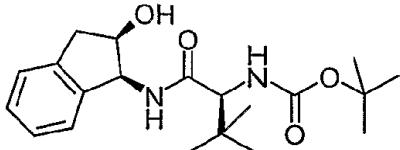


[0668]

[0669] 수지 결합된 2-tert-부톡시카보닐아미노-3,3-디메틸부티르산 (60)

[0670] 아르고나트 수지(Argonaut resin) PS-TFP(1.38 mmol/g, 10 g) 및 2-tert-부톡시카보닐아미노-3,3-디메틸-부티르산(4.5 g, 20.7 mmol)에 디클로로메탄(40 mL) 및 DMF(10 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 DMAP(1 g, 8.28 mmol), 이어서 디C(9.5 mL, 60.7 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반후 상기 수지를 여과하고, DMF, THF, DCM, THF, DCM 및 에테르로 순차 세척하고 나서, 진공중 건조하였다.

실시예 61



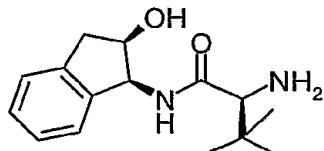
[0672]

[0673] [1-(2-하이드록시-인단-1-일카바모일)-2,2-디메틸-프로필]-카르밥산 tert-부틸 에스테르 (61)

[0674] DCM 중의 화합물 16(200 mg)의 부분에, 아미노인단올(0.14 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 교반하고 나서, 액체를 여과하고, 수지를 DCM으로 2회 세척하였다. 혼합된 액체를 합해서 농축 건조하여 표제의 화합물(20.5 mg, 0.055 mmol)을 얻었다. HPLC에 의한 순도 > 95%. $M+H^+$ 363.15.

[0675] ^{13}C NMR δ_{C} (100 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 27.0, 28.5, 34.2, 39.8, 50.8, 57.9, 68.2, 73.7, 124.8, 125.6, 127.4, 128.5, 140.4, 171.6. ^1H NMR δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 1.07 (9H, s, CCH_3), 1.44 (9H, s, CCH_3), 2.93 (1H, dd, J_{gem} 16.4 Hz, $J_{3,2}$ 2.3 Hz, CH_2), 3.15 (1H, dd, J_{gem} 16.4 Hz, $J_{3,2}$ 5.2 Hz, CH_2).

실시예 62

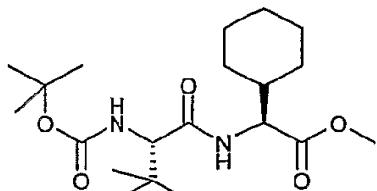


[0677]

[0678] 2-아미노-N-(2-하이드록시-인단-1-일)-3,3-디메틸 부티르아마이드 (62)

[0679] 화합물 61을 DCM-TFA 2:1(2 mL) 중에 실온에서 60분간 유지시켰다. 이 용액을 톨루엔으로 공증발시켜 건조시켰다.

실시예 63

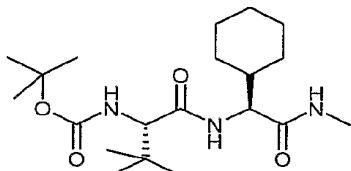


[0681]

[0682] (2-tert-부톡시카보닐아미노-3,3-디메틸-부티릴아미노)-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르 (63)

[0683] DMF(20 mL) 중의 2-tert-부톡시카보닐아미노-3,3-디메틸 부티르산(500 mg, 2.16 mmol), 아미노-사이클로헥실-아세트산 메틸 에스테르(444 mg, 2.59 mmol) 및 HATU(2 g, 5.40 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1.88 mL, 10.8 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 1시간 교반하고, 디클로로메탄(40 mL)으로 희석하였다. 이 용액을 수성 NaHCO_3 (포화) 및 물(2회)로 세척하고, 건조 및 농축시켰다. 생성물의 순도는 > 95 %였다. $M+H^+$ 385.4.

[0684]

실시예 64

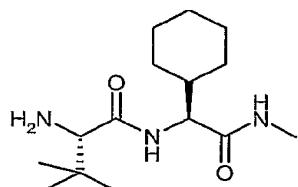
[0685]

{1-[(사이클로헥실-메틸카바모일-메틸)-카바모일]-2,2-디메틸-프로필}-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (64)

[0687]

EtOH-THF 1:2 중의 화합물 63에, 대과잉량의 메틸아민(수중 30%)을 첨가하고 실온에서 2주간 방치하였다. 이 용액을 농축 건조시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중의 2% MeOH로 용리되는 쇼트 실리카겔 컬럼에 의해 정제해서 순수한(> 95%) 생성물을 얻었다. $M+H^+$ 384.5.

[0688]

실시예 65

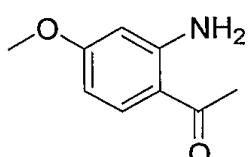
[0689]

2-아미노-N-(사이클로헥실-메틸카바모일-메틸)-3,3-디메틸-부티르아마이드 (75)

[0691]

화합물 64를 디클로로메탄-트리플루오로아세트산 2:1에 실온에서 1시간 유지하고 농축건조시켰다. 잔류물을 진공 중 16시간 건조하였다. 역상 C18 HPLC에 의한 순도는 > 95%였다. $M+H^+$ 283.1.

[0692]

실시예 66

[0693]

1-(2-아미노-4-메톡시페닐)에타논 (66)

[0695]

m-아니시딘(Anisidine)(10.0 g, 82mmol)을 CH_2Cl_2 (50 mL)에 용해시키고 -50°C까지 냉각시켰다. $\text{BCl}_3(\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 내의 1M, 82mL, 82mmol)을 천천히 20분 동안 첨가하고 30분 동안 -50°C에서 이 혼합물을 교반하고 AcCl (6.0 mL, 84mmol) 및 AlCl_3 (11 g, 82mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -50°C에서 교반하고 실온으로 유지시켰다. 실온에서 밤새도록 교반한 후에 용액을 4시간 동안 -40°C에서 가열하고 이 혼합물을 얼음에 부어 넣었다. 수성 혼합물을 10% NaOH (w/v)로 알칼리화시키고 EtOAc (4 x 200 mL)로 추출하였다. 결합된 유기상을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피(에테르/ CH_2Cl_2 20:80)로 정제하여 흑색 고형물을 얻었다. 생성된 고형물을 에테르/헥산으로부터 재결정시켜 빛나는 그을린 잎모양(5.6 g, 42 %)의 화합물 93을 얻었다.

[0696]

실시예 67

[0697]

N-(tert-부틸)-N'-이소티오우레아(67)

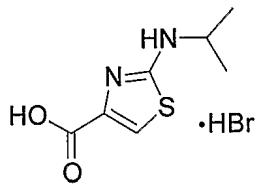
[0698] CH_2Cl_2 (200 mL) 내의 tert-부틸이소티오시아네이트(5.0mL, 39mmol)의 용액에 이소프로필아민(4.0mL, 47mmol) 및 디이소프로필에틸아민(DIEA)(6.8mL, 39mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 10% 시트르산(2x), NaHCO_3 (2x), H_2O (2x) 및 식염수(1x)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(MgSO_4) 증발시켜 백색 고형물인 표제 화합물(3.3 g, 52%)을 얻고 추가 정제 없이 사용하였다.

[0699] 실시예 68

[0700] N-이소프로필티오우레아 (68)

[0701] 화합물 67(3.3g, 20mmol)을 농축물에 용해시키고 용액을 40분 동안 환류하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 이 후에 얼음 배스에서 냉각시키고 고형물과 포화된 NaHCO_3 로 pH 9.5까지 염기화시키고 그 후에 생성물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 결합된 유기층을 H_2O (2x) 및 식염수(1x)로 세척하고 건조시키고(MgSO_4) 증발시켜 조 표제 화합물(2.1g, 90%)을 수득하였고 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0702] 실시예 69

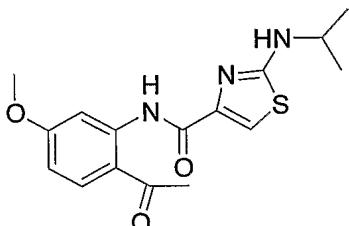


[0703]

[0704] 2-(이소프로필아미노)-1,3-티아졸-4-카복실산 하이드로브로마이드 (69)

[0705] 디옥산(180mL) 내의 화합물 68(2.1g, 18mmol) 및 3-브로모페루브산(3.0g, 18mmol)을 80°C까지 가열하였다. 80°C가 되면, 혼합물이 투명하게 되고, 바로 그 후에 생성물이 백색 고형물인 침전물이 되기 시작하였다. 2시간 동안 가열 후에, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 침전물을 여과시키고 수집하였다. 순수한 표제 생성물(4.4g, 94%)을 얻었다.

[0706] 실시예 70

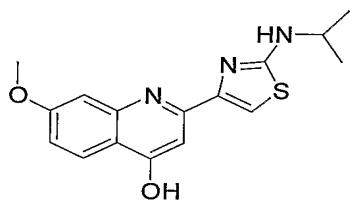


[0707]

[0708] N-(2-아세틸-5-메톡시페닐)-2-(이소프로필아미노)-1,3-티아졸-4-카복사미드 (70)

[0709] 피리딘(140 mL) 내의 화합물 69(4.4 g, 16.5mmol) 및 아닐린 유도체 66(2.75g, 16.5mmol)의 혼합물을 -30°C까지 냉각시켰다(냉각시키자마자 투명한 용액이 부분적으로 혼탁액이 되었다). POCl_3 (3.3mL, 35mmol)를 5분 동안 천천히 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -30°C에서 교반시키고, 그 후에 실온으로 유지시켜주었다. 1.5시간 동안 실온에서 교반한 후에 반응 혼합물을 얼음에 부어넣고 고형물 및 포화된 NaHCO_3 를 이용하여 pH를 9 내지 10까지 조정하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (3x)에서 추출하고 결합된 유기상을 건조시키고(MgSO_4) 증발시켰다. 조 어두운베이지색 고형물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산/EtOAc 55:45)로 정제하고 담황색 고형물인 화합물 70(5.6g, 76%)을 얻었다.

[0710]

실시예 71

[0711]

[0712]

2-[2-(이소프로필아미노)-1,3-티아졸-4-일]-7-메톡시퀴놀린-4-올(71)

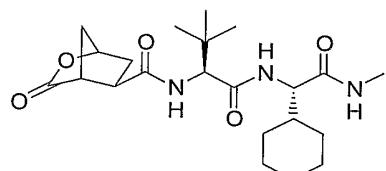
[0713]

무수의 t-BuOH(40mL) 내의 t-BuOK(2.42g, 21mmol)을 환류하며 가열하였다. 화합물 70(1.8g, 5.4mmol)을 5분 동안 부분 적가하고 형성된 어두운 붉은색 고형물을 20분 동안 환류하며 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 HCl(디옥산 내의 4M, 8.0mL, 32mmol)을 첨가하였고, 이 반응 혼합물을 진공상태에서 농축시켰다. HCl 및 디옥산 전부를 제거하는 것을 유지하기 위하여, 조 생성물을 CH₂Cl₂에 2번 재용해시키고 완전하게 증발시켜 약간 덜 순수한 갈색 고형물인 화합물 71(1.62g)의 HCl 염을 얻었다. 생성물을 CH₂Cl₂에 용해시키고 포화된 NaHCO₃로 세척하고, 수상을 CH₂Cl₂로 여러번 추출하였다. 결합된 유기상을 건조시키고(MgSO₄), 증발시켜 밝은 갈색 고형물(HPLC의 시험에 따른 >95%의 순도)인 화합물 71(1.38g, 81%)을 얻었다.

[0714]

¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz): δ 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.95– 4.07 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.99 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

[0715]

실시예 72

[0716]

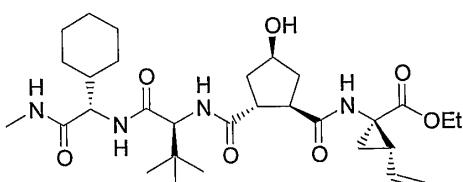
[0717]

(1R,4R,5R)-N-[(1S)-1-[[[(1S)-1-사이클로헥실-2-(메틸아미노)-2-필]-3-옥소-2-옥사비사이클로[2.2.1]헵탄-5-카복사미드]-2-옥소에틸]아미노]카보닐]-2,2-디메틸프로필 (72)

[0718]

DMF(9mL) 내의 화합물 32(53mg, 0.34mmol)의 용액에 화합물 65(80mg, 0.28mmol) 및 DIEA (290mg, 1.66mmol)을 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 0°C까지 냉각시키고 HATU(127 mg, 0.33mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 0°C 및 실온에서 교반한 후에 용매를 증발시키고, 조 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/톨루엔 2:1)로 정제하여 백색 고형물인 화합물 72(110mg, 92%)을 얻었다.

[0719]

실시예 73

[0720]

[0721]

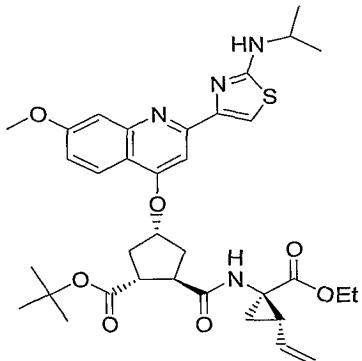
(1R)-1-[[[(1R,2R,4R)-2-[[[(1S)-1-사이클로헥실-2-(메틸아미노)-2-옥소에틸]아미노]카보닐]-4-하이드록시사이클로펜틸]카보닐]-2-에테닐-사이클로프로판카복실산 에틸에스테르 (73)

[0722]

화합물 72(60mg, 0.14mmol)을 디옥산(3.5mL) 및 H₂O(2.5mL) 내에 용해시키고 용액을 0°C까지 냉각시켰다.

CC(C)Nc1nc(s1)-c2cc(Oc3ccccc3)cc3c2O[C@H]4[C@@H](C[C@H](C(=O)OC)c5ccccc5)C(=O)N4Cc6ccccc6

LiOH(1M, 280mL, 0.28mmol)을 5분 동안 적가하였고, 이 반응 혼합물을 40분 동안 0°C에서 교반하였다. pH를 1M HCl을 이용하여 7까지 조정하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DMF(5 mL)에 두고 1-아미노-2-비닐-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르(32mg, 0.17mmol) 및 DIEA (146mL, 0.84mmol)을 첨가하였다. 0°C까지 냉각시키고 HATU(64mg, 0.17mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(EtOAc/MeOH 9:1)를 이용하여 정제한 후에 백색 고형물인 화합물 73(67mg, 82%)을 얻었다.

[0723] 실시예 74

[0724]

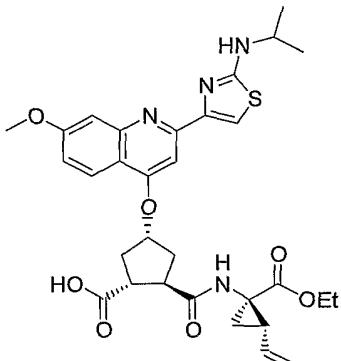
CC(C)Nc1nc(s1)-c2cc(Oc3ccccc3)cc3c2O[C@H]4[C@@H](C[C@H](C(=O)OC)c5ccccc5)C(=O)N4Cc6ccccc6

tert-부틸(1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐사이클로프로필]아미노]카보닐]-4-[[2-[2-(이소프로필아미노)-1,3-티아졸-4-일]-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시]사이클로펜탄카복실레이트 (74)

[0726]

표제 화합물을 화합물 73 대신에 화합물 34를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 76에 기재된 제조방법에 따라 제조하였다(기록: Ph₃P의 등가량 4 및 DIAD가 사용되었다. 크로마토그래피 용리액: 툴루엔/EtOAc 1:1).

[0727]

실시예 75

[0728]

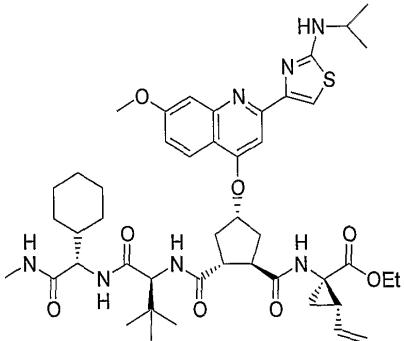
CC(C)Nc1nc(s1)-c2cc(Oc3ccccc3)cc3c2O[C@H]4[C@@H](C[C@H](C(=O)O)c5ccccc5)C(=O)N4Cc6ccccc6

(1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐사이클로프로필]아미노]카보닐]-4-[[2-[2-(이소프로필아미노)-1,3-티아졸-4-일]-7-메톡시퀴놀린-4-일]옥시]사이클로펜탄카복실산 (75)

[0730]

CH2Cl2(2 mL) 내의 화합물 74(20mg, 30μmol)에 TFA(2mL) 및 Et₃SiH(10μL, 63μmol)를 첨가하였다. 2시간 후에 휘발성 물질을 증발시키고 생성물을 추가 정제 단계 없이 사용하였다. 백색 고형물인 화합물 75:18mg, 정량.

[0731]

실시예 76

[0732]

[0733]

(1R)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[[[(1S)-1-사이클로헥실-2-(메틸아미노)-2-옥소에틸]아미노]카보닐]-2,2-디메틸프로필]아미노]카보닐]-4-[[7-메톡시-2-[2-[(1-메틸에틸)아미노]-4-티아졸릴]-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜틸]카보닐]아미노]-2-에테닐-사이클로펜탄카복실산 에틸 에스테르(76)

[0734]

방법 A:

[0735]

건조한 THF(4mL)내의 화합물 73(59 g, 0.10mmol)에 퀴놀린 71(49mg, 0.16mmol) 및 Ph₃P(65mg, 0.25mmol)을 첨가하였다. 0°C까지 냉각시키고 DIAD(50uL, 0.25mmol)을 5분 동안 적가하였다. 이 용액을 1시간 동안 0°C에서 교반하고 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 나머지를 플래시 칼럼 크로마토그래피 (MeOH 95:5 내의 CHCl₃/2M)을 이용하여 정제하여 백색 고형물인 화합물 76(9mg, 10%)을 얻었다.

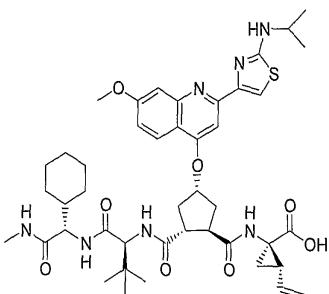
[0736]

방법 B:

[0737]

실시예 72의 과정에 따라 화합물 75를 화합물 65와 커플링하여 표제 화합물(82%)를 얻었다.

[0738]

실시예 77

[0739]

[0740]

(1R)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[[[(1S)-1-사이클로헥실-2-(메틸아미노)-2-옥소에틸]아미노]카보닐]-2,2-디메틸프로필]아미노]카보닐]-4-[[7-메톡시-2-[2-[(1-메틸에틸)아미노]-4-티아졸릴]-4-퀴놀린일]옥시]사이클로펜트일]카보닐]아미노]-2-에테닐-사이클로프로판카복실산 (77)

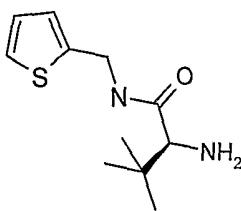
[0741]

화합물 76 (8mg, 9마이크로몰)을 MeOH(150μL) 및 THF (100uL)의 혼합물에 용해시켰다. H₂O(25mL) 내의 LiOH(1mg, 42마이크로몰)의 용액을 첨가하고 이 혼합물을 50°C에서 밤새도록 교반하였다. 용액을 HOAc로 중성화시키고 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 두고 H₂O로 세척하였다. 유기상을 증발시켜 백색 고형물인 표제 화합물 (8 mg, 정량.)을 얻었다.

[0742]

¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) (회전 이성체의 혼합물): δ 0.60-1.33 (m, 21H), 1.35-1.73 (m, 12H), 1.90-2.42 (m, 2H), 2.51-2.75 (m, 6H), 3.20-3.38 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.95-4.28 (m, 1H), 4.91-5.02 (m, 1H), 5.12-5.23 (m, 1H), 5.64-5.83 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 1 H), 7.25-7.40 (m, 1 H), 7.42-7.57 (m, 1 H), 7.85-8.08 (m, 1H).

[0743]

실시예 78

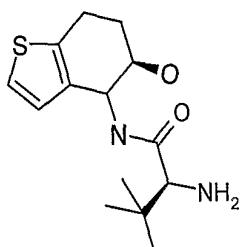
[0744]

[0745] 2-아미노-3,3-디메틸-N-티오펜-2-일-메틸-부티라미드 (78)

[0746]

표제 화합물을 아미노인다놀 대신에 티오펜-2-메틸아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61에 기재된대로 제조하고 실시예 62에 기재된대로 Boc 기를 제거하였다.

[0747]

실시예 79

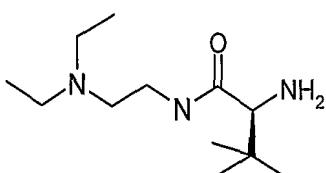
[0748]

[0749] 2-아미노-N-(6-하이드록시-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조[b]티오펜-5-일)-3,3-디메틸-부티라미드 (79)

[0750]

표제 화합물을 아미노인다놀 대신에 2-아미노-4,5,6,7-테트라하이드로-벤조[b]티오펜-5-올을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61에 기재된대로 제조하고 실시예 62에 기재된대로 Boc 기를 제거하였다.

[0751]

실시예 80

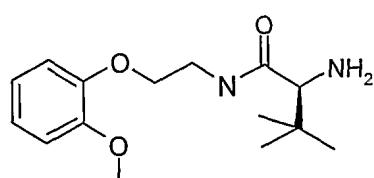
[0752]

[0753] 2-아미노-N-(2-디에틸아미노-에틸)-3,3-디메틸-부티라미드 (80)

[0754]

표제 화합물을 아미노인다놀 대신에 N,N-디에틸에틸렌디아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61에 기재된대로 제조하고 실시예 62에 기재된대로 Boc 기를 제거하였다.

[0755]

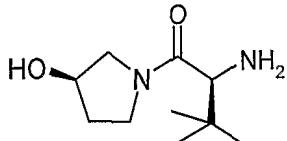
실시예 81

[0756]

[0757] 2-아미노-N-[2-(2-메톡시-페녹시)-에틸]-3,3-디메틸-부티라미드 (81)

[0758] 표제 화합물을 아미노인다놀 대신에 2-메톡시페녹시에틸아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61에 기재된대로 제조하고 실시예 62에 기재된대로 Boc 기를 제거하였다.

[0759] 실시예 82



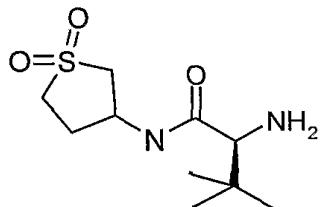
[0760]

[0761] 2-아미노-1-(3-하이드록시-피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-부탄-1-온 (82)

[0762] 표제 화합물을 아미노인다놀 대신에 (R)-3-피롤리디논을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61에 기재된대로 제조하고 실시예 62에 기재된대로 Boc 기를 제거하였다.

[0763]

실시예 83



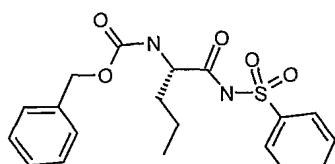
[0764]

[0765] 2-아미노-N-(1,1-디옥소-테트라하이드로-1-티오펜-3-일)-3,3-디메틸-부티라미드 (83)

[0766] 표제 화합물을 아미노인다놀 대신에 2-메톡시페녹시에틸아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 61에 기재된대로 제조하고 실시예 62에 기재된대로 Boc 기를 제거하였다.

[0767]

실시예 84

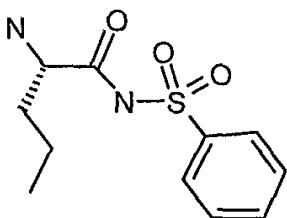


[0768]

[0769] 카르bam산, [(1S)-1-[[[(페닐설포닐)아미노]카보닐]부틸]-, 페닐메틸 에스테르 (84)

[0770] THF(6mL) 내의 Z-Nva-OH(150mg, 0.59mmol)의 교반된 용액에 CDI(400mg, 2.4mmol)을 첨가하였다. 슬러리를 30분 동안 실온에서 휘젓고 DBU(200uL, 1.3mmol) 및 THF(2mL) 내의 벤젠설폰아미드(250mg, 1.59mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 60℃에서 교반하고 건조해질 때까지 농축시켰다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고 HPLC에 넣어 표제 화합물(118.5mg, 0.304 mmol)을 얻었다. HPLC에 의한 순도 > 95%. M-H+389.0, +Na 412.96.

[0771]

실시예 85

[0772]

[0773]

(2S)-2-아미노-N-(페닐설포닐)펜탄아미드 (85)

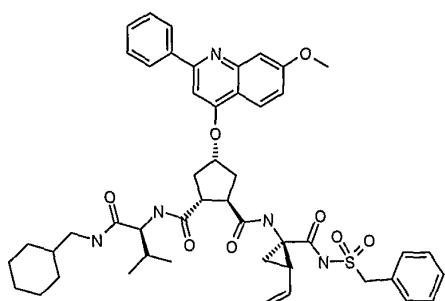
[0774]

화합물 84을 MeOH(5mL)에 용해시키고 Pd/C를 첨가하고 2시간 동안 할로겐화시켰다. 슬러리를 실라이트를 통해 여과시키고 MeOH로 세척하고 건조할 때까지 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 100%.

[0775]

 $M+H^+$ 257.3.

[0776]

실시예 86

[0777]

[0778]

4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄-1-{[1-(사이클로헥실메틸-카바모일)-2-메틸-프로필]-아미드}2-[[(1-페닐메탄설포닐아미노카보닐-2-비닐-사이클로프로필)-아미드] (86)

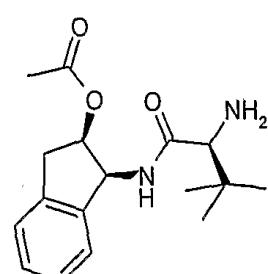
[0779]

N-(tert-부톡시카보닐)-L-발린을 실시예 60에 기재된대로 아르고나트 수지 PS-TFP(1.38mmol/g, 10g)에 부착시키고 실시예 61에 기재된대로 사이클로헥산메탄으로 반응시키고 실시예 62에 기재된대로 Boc 기를 제거하였다. 얻은 아민을 실시예 39에 기재된대로 화합물 35와 커플링 반응하는데 사용하고 실시예 40에 기재된대로 에틸 에스테르를 가수분해하여 1-{[2-[1-(사이클로헥실메틸-카바모일)-2-메틸-프로필카바모일]-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산을 얻었다. 얻은 산을 그 후에 사이클로프로필설포니아미드를 사용하는 것을 제외하고는 톨루엔설포니아미드를 사용하여 실시예 94에 기재된대로 처리하여 표제 화합물을 얻었다. 수율 6%. HPLC에 의한 순도>95%.

[0780]

 $M+H^+$ 864.32.

[0781]

실시예 87

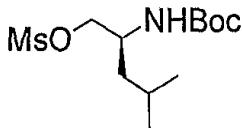
[0782]

[0783]

아세트산(1S,2R)-1-((2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부티릴아미노)-인단-2-일 에스테르 (87)

[0784] 피리딘-무수초산 2:1 내의 화합물 61(4g)의 용액을 30분 동안 유지하였다. DCM을 첨가하고 용액을 시트르산(수용액) 및 NaHCO₃(수용액)으로 세척하였다. 유기층을 건조해질 때까지 농축시키고 HPLC에 의해 > 90% 순도인 아세틸화된 생성물을 얻었다. 얻은 화합물을 그 후에 DCM 내의 30% TFA의 용액에 1.5시간 동안 두고 건조해질 때까지 농축시켰다. 톨루엔으로부터 2번 공증발시켜 HPLC에 의해 > 90% 순도인 표제 화합물을 얻었다.

[0785] 실시예 88



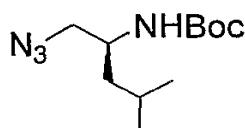
[0786]

[0787] (2S)-메탄설�onium 2-tert.부톡시카보닐아미노-4-메틸-펜틸 에스테르 (88)

[0788] 얼음-물 배스에 의해 냉각된 디클로로메탄(500 mL) 내의 ((1S)-1-하이드록시메틸-3-메틸-부틸)-카르bam산 ter-부틸 에스테르(25g, 115mmol) 용액에 디이소프로필에틸아민(35.7g, 276mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(15.81 g, 138mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온까지 점차적으로 가열시키는 동안 밤새도록 교반하였다. 혼합물을 물, 10% 시트르산(수용액), 물, NaHCO₃로 순차적으로 세척하고 그 후에 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 갈색 고형물(32.6g, 96%)dmf 얻고 추가 정제함 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0789]

실시예 89



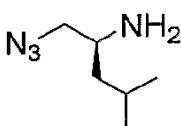
[0790]

i i) ((1S)-1-아지도메틸-3-메틸-부틸)-카르bam산 ter-부틸 에스테르(89)

[0792] 상기 단계 i)로부터의 메실레이트(32.6 g, 110 mmol)를 DMF 중의 아지도화 나트륨(21.45 g, 330 mmol)으로 80 °C에서 24시간 처리하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 DCM에 추출하고, 여과후, 포화 NaHCO₃(수용액)로 세척하였다. 얻어진 용액을 Na₂SO₄로 건조시키고 갈색오일로 농축시켜, 에틸 아세테이트 및 헥сан의 구배를 이용해서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제의 화합물을 백색 고형물로서 얻었다(19.55 g, 73 %).

[0793]

실시예 90

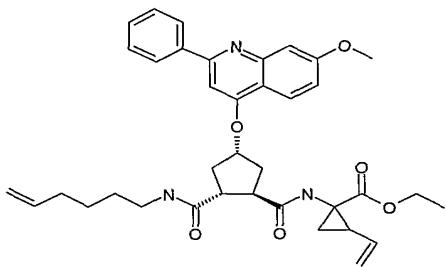


[0794]

1S)-1-아지도메틸-3-메틸-부틸아민

[0796] ((1S)-1-아지도메틸-3-메틸-부틸)-카르bam산 ter-부틸 에스테르(9.64 g, 39.78 mmol)를 DCM(150 mL) 중의 TFA(30 mL)로 3시간 처리하고, 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 수성 1M K₂CO₃,로 세척후, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 황색 액체(4.55 g, 80 %)를 얻었다.

[0797]

실시예 91

[0798]

1-{[2-헥스-5-에닐카바모일-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로판카복실산 에틸 에스테르 (91)

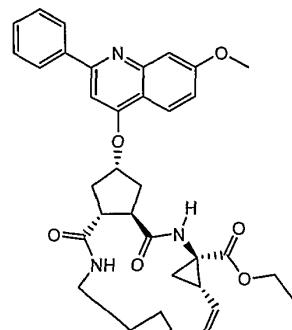
[0800]

화합물 35의 tert.부틸 에스테르를 실시예 39에 기재된대로 트리에틸실란으로 처리하여 제거하였다. 얻은 산(724 mg, 1.33mmol), 헥스-5-에닐아민 하이드로클로라이드(271 mg, 2mmol) 및 디이소프로필에틸아민(1.85ml, 10.65mmol)을 DMF(20ml)에 용해시키고 0°C까지 냉각시켰다. 30분 후에, HATU(608mg, 1.6mmol)를 첨가하고 플라스크를 열음 배스로부터 제거하였다. LC-MS와 반응시켰다. 3시간 후에 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml) 및 탄산수소 나트륨 수용액(15ml) 사이에서 추출하였다. EtOAc상을 마그네슘 설페이트에서 건조시키고, 증발시키고 실리카겔상(헥산 내의 25% EtOAc → 헥산 내의 50%) 크로마토그래피로 정제시켜 순수한 표제 화합물(726mg, 87%)을 얻었다.

[0801]

MS ($M+H^+$) : 525.8

[0802]

실시예 92

[0803]

17-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타데-7-엔-4-카복실산 에틸 에스테르 (92)

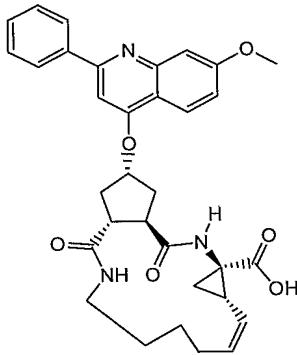
[0804]

화합물 91(363mg, 0.58mmol)을 가스를 제거한 디클로로메탄(100ml)에 용해시켰다. 호베이다-그러브 촉매 2nd 생성(26mg, 0.041mmol)을 첨가하고 혼합물을 아르곤 대기 하에서 환류하였다. 반응 혼합물을 실리카에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 내의 50 %EtOAc → 헥산 내의 70%)로 정제하여 순수한 표제 화합물(111mg, 32%)을 얻었다.

[0805]

MS ($M+H^+$) : 597. 7

[0807]

실시예 93

[0808]

[0809]

17-(7-메톡시)-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로 [13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카복실산 (93)

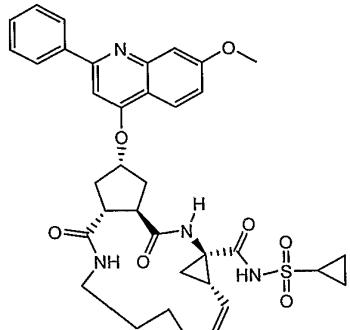
[0810]

화합물 92(95mg, 0.159mmol)를 테트라하이드로포란(10ml)에 용해시키고, 메탄올(5ml) 및 물(4ml), 물(1ml)에 용해된 리튬 하이드록사이드(40 mg, 1.67mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C까지 가열시켰다. 3시간 후에 반응 혼합물을 냉각시키고 HCl 수용액(pH=5)으로 산성화시키고 실리카에서 증발시킨 후에 실리카 젤 크로마토그래피(디클로로메탄 내의 10% MeOH → 디클로로메탄 내의 15 % MeOH)로 정제하여 표제 생성물(65mg, 72%)을 얻었다.

[0811]

MS ($M+H^+$) : 569.8

[0812]

실시예 94

[0813]

[0814]

사이클로프로판설폰산[17-(7-메톡시)-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로 [13.3.0.0*4,6*옥타텍-7-엔-4-카보닐]-아미드 (94)

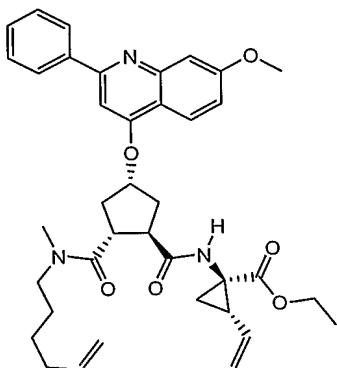
[0815]

화합물 93(65mg, 0.12mmol), DMAP(21mg, 0.17mmol) 및 EDAC(44mg, 0.23mmol)을 DMF(0.2ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였고 그 곳에 사이클로프로필설폰아미드(69mg, 0.57mmol) 및 DBU($80\mu\text{l}$, 0.57mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새도록 교반한 후에 혼합물을 EtOAc (80ml) 및 시트르산 수용액(10%, 2 x 15ml) 사이에서 추출하였다. 유기상을 MgSO_4 로 건조시키고, 실리카 젤상의 크로마토그래피(디클로로메탄 내의 5% MeOH → 디클로로메탄 내의 15% MeOH)로 2번 정제하여 시럽을 얻었다. 이 시럽을 작은 부피의 아세토니트릴에 용해시키고 에틸 에테르로 농축시켜 표제 화합물(19mg, 23%)을 얻었다.

[0816]

MS ($M+H^+$) : 673.2

[0817]

실시예 95

[0818]

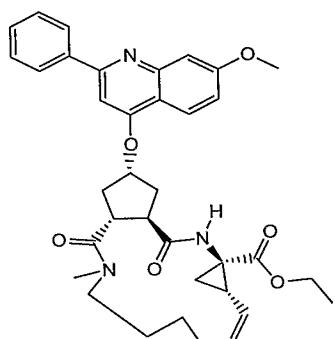
[0819]

1-{[2-헥스-5-에닐-메틸-카바모일)-4-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-사이클로펜탄카보닐]-아미노-2-비닐-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르 (95)

[0820]

화합물 35의 tert.부틸 에스테르를 실시예 39에 기재된 과정에 따라 제거하였다. 얻은 산(850mg, 1.56mmol), N-메틸 헥스-5-에닐아민 하이드로클로라이드 (380mg, 2.5mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.3ml, 13.4mmol)을 DMF(60mL)에 용해시키고 0°C까지 냉각시켰다. 30분 후에, HATU(0.76 mg, 2.0mmol)를 첨가하고 플라스크를 얼음 배스로부터 제거하였다. TLC와 반응시켰다. 2시간 후에 반응 혼합물을 5% 시트르산에 첨가하고 에틸 아세테이트로 3번 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트에서 건조시키고 감소된 압력하에서 증발시켰다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(820mg, 82%)을 얻었다.

[0821]

실시예 96

[0822]

[0823]

17-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0^{4,6}]옥타데-7-엔-4-카복실산 에틸 에스테르 (139)

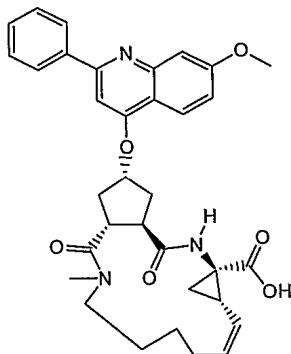
[0824]

화합물 95(648mg, 1.01mmol)을 가스를 제거한 디클로로메탄(500 mL)에 용해시켰다. 호베이다-그러브 촉매 2nd 생성(35mg, 0.055mmol)을 첨가하고 혼합물을 아르곤 대기 하에서 밤새도록 환류하였다. 반응 혼합물을 실리카에서 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피(헥산 내의 30% EtOAc → 헥산 내의 50%)로 정제하여 순수한 표제 화합물 (230mg, 37%)을 얻었다.

[0825]

MS (M+H⁺) : 612.8

[0826]

실시예 97

[0827]

[0828] 17-(7-메톡시)-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카복실산 에틸 에스테르 (97)

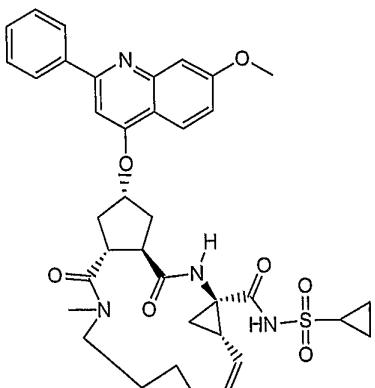
[0829]

화합물 96(260mg, 0.42mmol)을 1,4-디옥산(20 mL)에 용해시키고 1.0M 리튬 하이드록사이드(6.0mL)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 그 후에 60°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5% 시트르산에 첨가하고 에틸 아세테이트로 3번 추출하였다. 유기상을 소듐 세페이트에서 건조시키고 감소된 압력하에서 증발시켰다. 조 생성물을 DCM 및 5% MeOH과 함께 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고 표제 생성물(130mg, 53%)을 얻었다.

[0830]

MS(M + H): 584.7

[0831]

실시예 98

[0832]

[0833] 사이클로프로판설폰산[17-(7-메톡시)-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카보닐]-아미드(98)

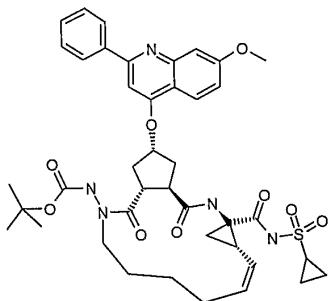
[0834]

화합물 97(58.3mg, 0.1mmol), DMAP(18.3mg, 0.15mmol) 및 EDAC(38.7mg, 0.2mmol)을 DMF(1.0 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였고 그 곳에 사이클로프로필설폰아미드(69mg, 0.57mmol) 및 DBU($80\mu\ell$, 0.57mmol)를 첨가하였다. 실온에서 교반한 후에 반응 혼합물을 5% 시트르산에 첨가하였고 에틸 아세테이트로 세번 추출하였다. 유기상을 소듐 세페이트에서 건조시키고 증발시켰다. 얻은 잔류물을 실리카 겔상의 크로마토그래피에서 두번 정제하여 표제 화합물(20 mg)을 얻었다.

[0835]

MS (M+H) 6878.

[0836]

실시예 99

[0837]

[0838]

[4-사이클로프로판설폰일아미노카보닐-17-(7-메톡시-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타데-7-엔-13-일]-카르bam산 tert.부틸 에스테르 (99)

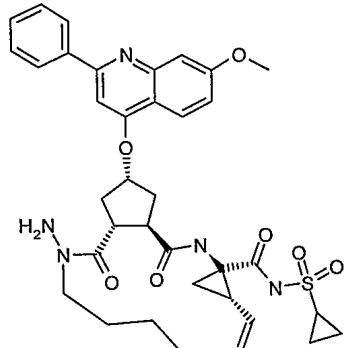
[0839]

N'-헥스-5-엔-(E)-일리덴-하이드라진카복실산 tert.부틸 에스테르를 헵-6-엔-올 대신에 헥스-5-엔-올로 시작하는 것을 제외하고는 실시예 46 및 47에 기재된 과정에 따라 제조하였다. 화합물 35를 상용하는 헵트-6-엔 유도체 대신에 상기 기재된 N'-헥스-5-엔-(E)-일리덴-하이드라진카복실산 tert. 부틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48 내에 기재된대로 처리하고 에틸 에스테르를 실시예 50에 기재된대로 가수분해하여 산을 얻었다. 얻은 산(58mg, 0.0846mmol)을 건조한 DMF(7mL)에 용해시키고 DIEA를 1분 동안 적가하였다. 건조한 DMF(1.5mL)에 사이클로프로필설폰아미드(41mg, 0.338mmol), DMAP(41.3mg, 0.338mmol) 및 DBU(50 μ L, 0.338mmol)를 포함한 용액을 첨가하기 전에 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 5일 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 EtOAc(50mL)로 희석시키고 포화된 NaHCO₃로 세척하였다. 수성상을 DCM로 추출하였다. 결합된 유기층을 건조시키고 농축시켜 HPLC로 정제하여 백색 고형물(14.3mg, 0.018mmol)인 표제 화합물을 얻었다. HPLC에 의한 순도 > 95%.

[0840]

M+H+788. 3.

[0841]

실시예 100

[0842]

[0843]

사이클로프로판설폰산[13-아미노-17-(7-메톡시-2-페닐-퀴놀린-4-일옥시)-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타데-7-엔-4-카보닐]-아미드트리플루오로아세트산 염 (100)

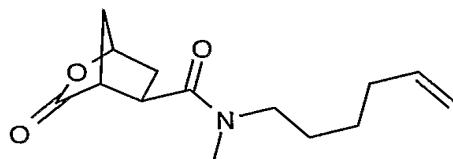
[0844]

화합물 99(2.4mg, 0.00304mmol)을 실온에서 60분 동안 TFA-DCM 1:2(3mL)에 두었다. 톨루엔(3mL)을 첨가하였다. 샘플은 건조할 때까지 공중발시켜 표제 화합물(2.1mg, 0.0026mmol)을 얻었다. HPLC에 의한 순도 > 95%.

[0845]

M+H+ 688.3.

[0846]

실시예 101

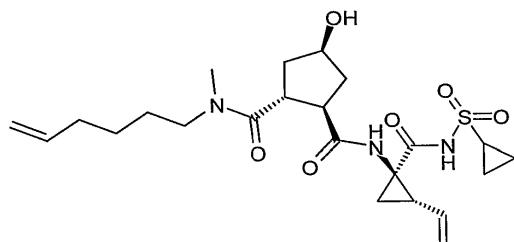
[0847]

3-옥소-2-옥사-비사이클로[2.2.1]헵탄-5-카복실산 헥스-5-에닐-메틸아미드 (101)

[0849]

얼음 배스 내의 아르곤 하에서 5mL DMF 내의 HATU(2.17g, 5.7mmol) 및 N-메틸 헥스-5-에틸아민 하이드로클로라이드(6.47mmol)에 11mL DMF 내의 1R,4R,5R-3-옥소-2-옥사-비사이클로[2.2.1]헵탄-5-카복실산(835.6mg, 5.35mmol)을 첨가하고 이어서 DIEA(2.80mL, 16mmol)를 첨가하였다. 40분 동안 교반시간 후에 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 EtOAc(70mL)에 용해시키고 포화된 NaHCO₃(10mL)로 세척하였다. 수상을 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기상을 결합시키고, NaCl(20mL)로 세척하고 Na₂SO₄에서 건조시키고 증발시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(150g 실리카 젤, 2/1 EtOAc-페트롤륨 에테르 (PE), KMnO₄ 수용액에 의한 TLC 탈보호, 4/1 EtOAc-PE 내의 Rf 0.55)로 황색 오일인(1.01g, 75%) 화합물을 얻었다.

[0850]

실시예 102

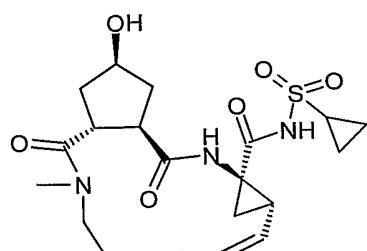
[0851]

4-하이드록시사이클로펜탄-1,2-디카복실산 1-[(1-사이클로프로판설폰일아미노카보닐-2-비닐사이클로프로필)-아미드]-2-(헥스-5-에닐-메틸아미드 (102)

[0853]

얼음 배스에서 LiOH 용액 (0.15M, 53 mL, 8mmol)을 락톤 아미드 101(996 mg, 3.96mmol)에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl로 pH 2-3까지 산성화시키고 증발시키고, 톨루엔으로 여러번 공증발시키고, 진공에서 밤새도록 건조시켰다. (1R,2S)-사이클로프로판설폰산(1-아미노-2-비닐-사이클로프로판카보닐) 아미드 하이드로클로라이드(4.21mmol) 및 HATU(1.78 g, 4.68mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에 잔류물을 EtOAc(120mL)에서 용해시키고 0.5N HCl(20 mL) 및 포화된 NaCl(2 x 20 mL)로 순차적으로 세척하고 Na₂SO₄에서 건조시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (200g YMC 실리카 젤, CH₂Cl₂ 내의 2-4% MeOH)로 백색 분말(1.25g, 66%)을 얻었다.

[0854]

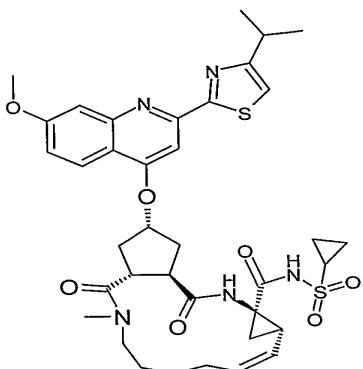
실시예 103

[0855]

사이클로프로판설폰산(17-하이드록시-13-메틸-2,1 4-디옥소-3,13-디아자트리사이클로[13.3. 0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카보닐)-아미드 (103)

[0857] 사이클로펜타놀 102(52.0mg, 0.108 mmol)을 19mL 1,2-디클로로에탄(사용하기전에 아르곤으로 기포형성)에 용해시켰다. 호베이다-그러브 촉매 2nd 생성(6.62mg, 10몰%)를 DCE(2 x 0.5mL)에 용해시키고 첨가하였다. 이 녹색 용액을 1분 동안 Ar로 거품을 형성하였다. 부분(각각 4mL)를 5개의 2 내지 5mL 마이크로파 튜브에 옮겨 넣었다. 마지막 튜브에는 0.8 mL을 첨가하고 용매로 수세하였다. 각각의 튜브를 마이트로파로 가열하였다(5분 동안 실온 내지 160°C에서). 모든 부분을 결합시키고 용매를 증발시켰다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, CH₂Cl₂ 내의 3-7% MeOH)로 24.39mg의 고형물을 얻었다(두 개의 점과 함께 10% MeOH-CH₂Cl₂ 내의 Rf 0.28). 고형물을 9.66-mg 샘플과 결합시키고 두번째 크로마토그래피(EtOAc 내의 2-8% MeOH)로 소망하는 화합(26% 수율)의 80%와 함께 크림 고형물(23 mg)을 얻었다.

[0858]

실시예 104

[0859]

[0860]

사이클로프로판설폰산{17-[2-(4-օ)소프로필티아졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-4-일옥시]-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카보닐)-아미드 (104)

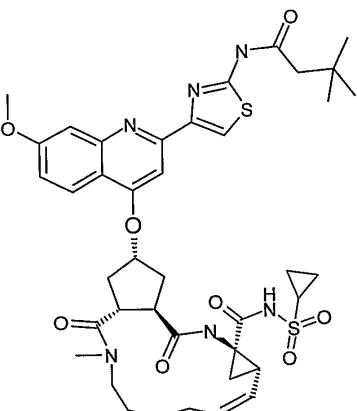
[0861]

DIAD(22 uL, 0.11mmol)을 얼음 배스에서 건조한 THF 내의 치환 생성물 103(23mg), 2-(4-օ)소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시퀴놀린-4-올(24mg, 0. 08mmol), 및 PPh₃(30mg, 0.11mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 그 후에 증발시켰다. 잔류(1.5-mL MeCN 용액의 1.2 mL)을 전-HPLC (Hypercarb 7uL 100 x 21.2mm, 10 분 동안, 40% 내지 99% MeCN 수용액)으로 정제한 후에 크림 고체(13% 수율)인 3.18 mg MV062308을 얻었다.

[0862]

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 주요 회전 이성체 0.99 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.37 및 1.38 (2d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.70 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.90 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1 H), 2.06 (br, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.52-2.62 (m, 3H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.21 (m, 1 H), 3.40-3.56 (m, 2H) 3.97 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.41 (br, 1H), 5.66 (m, 1H), 7.16 (m, 7.58 (br), 8.02 (m), 10.92 (s, 1H)

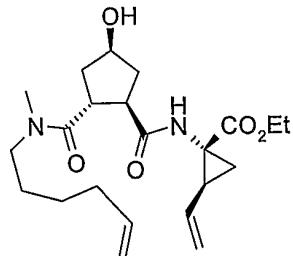
[0863]

실시예 105

[0864]

- [0865] N-4-[4-(4-사이클로프로판설폰일아미노카보닐-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자트리사이클로[13.3.0.0*4,6]옥타데-7-엔-17-일옥시)-7-메톡시-퀴놀리-2-일]-티아졸-2-일}-3,3디메틸부티라미드 (105)
- [0866] 화합물 103을 실시예 104에 기재된대로 4-하이드록시-7-메톡시-2-[2-(2,2-디메틸부타노일)아미노티아졸-4-일]퀴놀린으로 처리하여 표제 화합물을 얻었다.
- [0867] LCMS: 유지 시간 2.30분, 3분 동안 농도 기울기 30%-80% B (흐름속도: 0.8mL/min, UV 220nm, ACE C8 3 x 50 mm; 90% H₂O 내의 이동상 A 10 mM NH₄Ac, 90% ACN 내의 B 10 mM NH₄Ac), (M+1)⁺ = 807.

실시예 106



[0869]

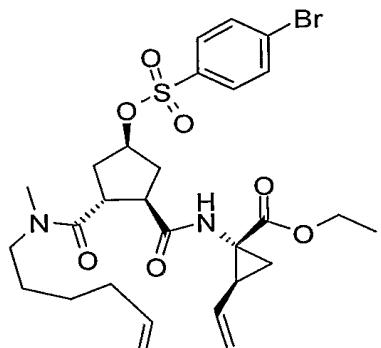
- [0870] 1-{[2-(헥스-5-에닐-메틸-카바모일)-4-하이드록시-사이클로펜탄카보닐]-아미노}-2-비닐-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르 (106)

[0871]

(1R,2S)-사이클로프로판설폰산(1-아미노-2-비닐-사이클로프로판카보닐)아미드 하이드로클로라이드 대신에 1-아미노-2-비닐사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된대로 화합물 101을 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0872]

실시예 107



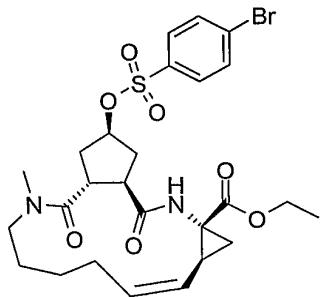
[0873]

- [0874] 1-{[4-(4-브로모-벤젠설포닐옥시)-2-(헥스-5-에닐-메틸-카바모일)-사이클로펜탄카보닐]-아미노}2-비닐-사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르 (107)

[0875]

화합물 106(115mg, 0.286mmol)을 틀루엔 5ml 및 디클로로메탄 1 ml에 용해시켰다. DABCO(2,2,2-디아조사이클로옥тан) (96mg, 0.857 mmol, 3 등가량.)을 용액에 첨가하고 BsCl(109mg, 0.428mmol, 1.5 등가량)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 밤새도록 교반하고 틀루엔(+10% 에틸 아세테이트)로 희석하고 포화된 중탄산염 나트륨, 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 소망하는 생성물을 칼럼 크로마토그래피((용리액 EtOAc) Rf 0.25)으로 얻었다. 전환율 80%. 수율 106 mg.

[0876]

실시예 108

[0877]

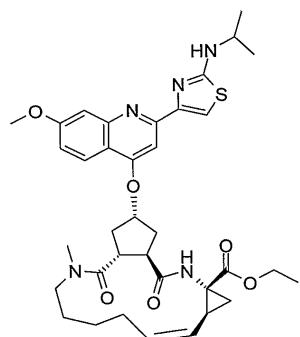
[0878]

17- 7-(4-브로모-벤젠설포닐옥시)-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카복실산 에틸 에스테르 (108)

[0879]

화합물 107(106mg, 0.169mmol)을 디클로로메탄(40 ml)에 용해시키고 20분 동안 용액에 통과시켜 거품형성된 질소에 의해 가스를 제거하였다. 호베이다-그라브 촉매 1st 생성(10mg, 0.017mmol, 10 몰%)를 그 후에 첨가하고 이 혼합물을 밤새도록 질소 대기 하에서 환류하였다. 반응 혼합물을 그 후에 실온으로 냉각시키고 MP-TMT 팔라디움 스캐벤저(약 100mg)를 첨가하고 2.5시간 동안 교반하였다. 스캐벤저를 여과를 통해 제거하고 디클로로메탄 50ml으로 세척하였다. 수득된 용액을 회전 증발로 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 61mg의 생성물을 얻었다. 수율 60%.

[0880]

실시예 109

[0881]

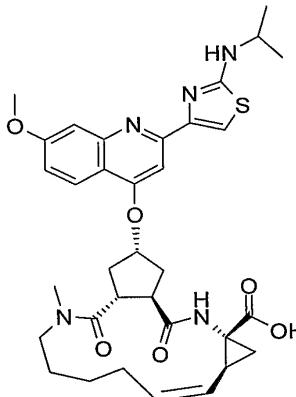
[0882]

17-[2-(2-이소프로필아미노-티아졸-4-일)-7-메톡시-퀴놀린-4-일옥시]-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카복실산 에틸 에스테르(109)

[0883]

2-(이소프로필아미노-티아졸-4-일)-7-메톡시-퀴놀린-4-올(220mg, 0.7mmol) (WO 00/59929에 기재된 방법)을 7ml의 NMP(N-메틸 피롤리디논)에 용해시키고 Cs₂CO₃ 한 스푼 정도를 첨가하고 1.5 시간 동안 60°C에서 교반하였다. 그 후에 화합물 108(150 mg, 0.24mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 밤새도록 교반하고 클로로포름으로 희석시키고 및 중탄산염 나트륨, 식염수로 세척하였다. 수상을 클로로포름으로 후-추출시켰다. 결합된 유기층을 소듐 설페이트에서 건조시키고 증발시켰다. 조 생성물을 HPLC(Gilson)(MeOH-H₂O, 65%) 제조 방법으로 정제시켜 21mg의 생성물(수율 13%) 및 12mg의 이성질체를 얻었다.

[0884]

실시예 110

[0885]

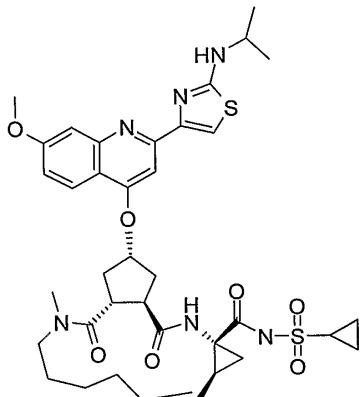
[0886]

17-[2-(2-이소프로필아미노-티아졸-4-일)-7-메톡시-퀴놀린-4-일옥시]-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카복실산(110)

[0887]

THF(0.2ml) 및 메탄올 (0.3ml)의 혼합물을 내의 에스테르 109(21mg, 0.031mmol)에 0.15ml 물 내의 LiOH (4mg, 0.17mmol) 용액을 첨가하였다. 결과 혼합물을 3.5시간 동안 60°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 아세트산을 첨가하였다(30 등가량). 혼합물을 틀루엔으로 공중합시켰다. 잔류물을 클로로포름 및 물 사이에 분배시키고, 수상을 클로로포름으로 3번 추출하고, 유기상을 결합시키고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 증발시켜 순수한 생성물(수율 99%)의 20mg를 얻었다.

[0888]

실시예 111

[0889]

[0890]

사이클로프로판설퐤산{17-[2-(2-이소프로필아미노-티아졸-4-일)-7-메톡시-퀴놀린-4-일옥시]-13-메틸-2,14-디옥소-3,13-디아자-트리사이클로[13.3.0.0*4,6*]옥타텍-7-엔-4-카보닐}아미드 (111)

[0891]

산 110(20 mg, 0.15mmol), DMAP (28 mg, 0.225mmol) 및 EDAC (58 mg, 0.3mmol)를 DMF(1.5mL)에 용해시켰다. 반응 생성물을 실온에서 밤새도록 교반한 후에 사이클로프로필설퐤아미드(91mg, 1.125mmol) 및 DBU(114μl, 0.75mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새도록 교반한 후에 반응 혼합물을 5% 시트르산에 첨가하고 클로로포름으로 3번 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트로 건조시키고 증발시켰다. 얻은 잔류물을 HPLC 제조 방법으로 정제하여 표제 화합물(5.6 mg)(수율 24%)

[0892]

예세이

[0893]

본 발명의 화합물은, 통상의 시험관내(효소) 분석 또는 세포 배양 분석을 이용해서 HCV 등의 플라비바이러스의 NS3 프로테아제에 대한 활성에 대해 적절하게 분석평가하였다.

[0894]

유용한 분석은 EP 1043399호 공보에 개시된 Bartenshlager 복제단위 분석이다. 또 다른 복제 단위 분석은 WO 03/064416호 공보에 개시되어 있다.

- [0895] 전체(full-length) C형 간염 NS3의 저해를 포함하는 적절한 효소 분석은 특히 Poliakov에 의한 「Prot Expression & Purification 25 363 371(2002)」에 기재되어 있다.
- [0896] 요약하면, 템시펩타이드 기질 Ac-DED(Edans)EEAbu ψ [COO]ASK(Dabcy1)-NH₂(AnaSpec, San Jose, USA)의 가수분해는 Landro에 의한 「Biochem 36 9340-9348, (1997)」에 기재된 바와 같이 펩타이드 보조인자인 KKGSVVIVGRIVLSGK의 존재하에 분광 형광분석법으로 측정하였다. 효소(1 nM)는 25 μM 보조인자 및 저해제를 지닌 50 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM DTT, 40% 글리세롤, 0.1% n-옥틸-β-D-글루코사이드 등의 완충액 중에서 30 °C에서 10분간 배양하였고, 이때 반응은 기질, 전형적으로는 0.5 μM 기질의 첨가에 의해 개시되었다. 저해제는 전형적으로 DMSO 중에 용해시키고, 30초간 초음파처리 및 와류처리하였다. 용액은 일반적으로 측정 사이에 -20°C에서 보존하였다.
- [0897] 또 다른 효소 분석법은 WO 03/99316호 공보에 기재되어 있고, HCV NS3/4A 프로테아제 복합체 FRET 펩타이드 분석법을 이용하였다. 시험관내 분석에 있어서의 이것의 목적은 후술하는 바와 같이 BMS, H77C 또는 J416S 균주로부터 유래된 HCV NS3 프로테아제 복합체의 본 발명의 화합물에 의한 저해를 측정하기 위함이다.
- [0898] 이 분석은 HCV 단백질분해 활성의 저해에 본 발명의 화합물의 유효성을 나타내는 데 제공된다.
- [0899] HCV-감염 환자로부터 혈청을 취하였다. HCV 유전체(BMS 균주)의 공학적인 전체 cDNA 템플릿은, 다른 유전자형 Ia 균주 간의 상동성에 의거해서 선택된 프라이머를 이용해서 혈청 RNA의 역전사-PCR(RT-PCR)에 의해 얻어진 DNA 분절로부터 구축하였다. 전체 유전체 서열의 결정으로부터, 유전자형 Ia는 Simmonds 등의 분류에 따른 HCV 단리체에 할당되었다(P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follet, PL Yap 및 H Marsden에 의한 「J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)」 참조). 비구조적인 영역 NS2-5B의 아미노산 서열은 HCV 유전자형 Ia(H77C)에 대해서는 > 97%, 유전자형 Ib(J4L6S)에 대해서는 87%인 것을 나타낸다. 감염성 클론인 H77C(Ia 유전자형) 및 J4L6S(Ib 유전자형)는 R. Purcell(NIH)로부터 얻어질 수 있고, 그 서열은 Genbank에 공표되어 있다(AAB67036, Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. 및 Bukh. 등에 의한 「Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94 (16) 8738-8743 (1997)」 참조; AF054247, Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R. H. 및 Bukhj 등에 의한 「Virology 244 (1), 161 (1998)」 참조).
- [0900] BMS, H77C 및 J4L6S 균주는 재조합 NS3/4A 프로테아제 복합체의 제조에 대해서 통상적이다. 이를 균주에 대한 재조합 HCV NS3/4A 프로테아제 복합체(아미노산 1027 내지 1711)를 부호화하는 DNA는 P. Gallinari 등에 개시된 바와 같이 조정되었다(Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R.에 의한 「Biochemistry. 38 (17): 562032, (1999)」 참조). 요약하면, 3'-라이신 가용화 테일은 30 NS4A 부호화 영역의 3'-말단에 부가되었다. NS4A-NS4B 분열 부위(아미노산 1711)의 P1 위치에 있는 시스테인은 단백질분해 분열을 피하기 위해 글리신으로 변화되었다. 또한, 시스테인 대 세린 돌연변이는 아미노산 위치 1454에서 PCR에 의해 도입되어 NS3 헬리케이스 영역내의 자가용해 분열을 방지할 수 있다. 변이체 DNA 분절은 pET21b 세균 발현 벡터(Novagen사 제품)에 있어서 복제될 수 있고, NS3/4A 복합체는 P. Gallinari 등(Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., 「J. Virol. 72 (8): 6758-69 (1998)」 참조)에 의해 개시된 프로토콜에 이은 대장균(*Escherichia coli*) 균주 BL21(DE3)(Invitrogen사 제품)에 있어서 변형에 의해 발현될 수 있다. 요약하면, NS3/4A 발현은 0.5mM 이소프로필 베타-D 티오갈락토파라노사이드(IPTG)에 의해 20°C에서 22시간에 유도될 수 있다. 대표적인 발효(101)에 의하면 대량 습윤 세포 페이스트 80 g가 수득된다. 이 세포는 25mM N-(2-하이드록시에틸)파페라진-N'-(2-에탄 셀룰산)(HEPES), pH 7.5, 20% 글리세롤, 500mM 염화 나트륨(NaCl), 0.5% 트리톤-X 100, 1 μg/ml 리소자임, 5mM 염화마그네슘(MgCl₂), 1 μg/ml 드나셀(Dnase1), 5mM 베타-мер캅토에탄올(BME), 프로테아제 저해제-에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA) 프리(Roche)로 이루어진 용해 완충액(10 ml/g) 중에 재현탁되어, 균질화되고 VC에서 20분간 배양될 수 있다. 균질액을 초음파 처리하고, 4°C에서 1시간 235000 g에서 초원심에 의한 분급을 행하였다.
- [0901] 상기 상층액에 이미다졸을 15mM의 최종 농도로 첨가하고 pH를 8로 조정하였다. 이 조제의 단백질 추출물을 완충액 B(25n-tM 20 HEPES, pH 8 20% 글리세롤, 500mM NaCl, 0.5% 트리톤-X100, 15mM 이미다졸, 5mM BME)로 미리 평형화시킨 니켈 니트릴로트리아세트산(Ni-NTA) 컬럼상에 장전하였다. 시료를 1 ml/분의 유량으로 장전하였다. 상기 컬럼을 완충액 C(0.2% 트리톤-X100 이외에는 상기 완충액 B와 동일함) 10 컬럼 체적으로 세척하였다. 단백질을 완충액 D(200mM 이미다졸 이외에는 상기 완충액 C와 동일함) 5 컬럼 체적으로 용리하였

다.

[0902] NS3/4A 프로테아제 복합체 함유 분획을 저류시키고 완충액 D(25mM HEPES, pH 7.5, 20% 글리세롤, 300 mM NaCl, 0.2% 트리تون-X100, 10 mM BME)와 미리 평형을 이룬 탈염 컬럼 Superdex-S200 상에 장전시켰다. 이 시료는 1mU분의 유량으로 장전시켰다. NS3/4A 프로테아제 복합체 30 함유 분획을 저류시키고 대략 0.5 mg/ml로 농축시켰다. BMS, H77C 및 J4L6S 균주로부터 유래된 NS3/4A 프로테아제 복합체의 순도는 전형적으로 SDS-PAGE 및 질량분광분석법에 의해 90% 보다 높은 것으로 판명되었다.

[0903] 효소는 일반적으로 분석 완충액에 이용하기 전에 -80°C에서 보존하고 얼음 위에서 해동하여 희석하였다. NS3/4A 프로테아제 분석에 이용되는 기질은 통상 Taliani 등에 의한 「Anal. Biochem. 240 (2): 6067 (1996)」에 기재된 RET S 1(Resonance Energy Transfer Depsipeptide Substrate; AnaSpec, Inc. cat #: 22991) (FRET 웨타이드)이었다. 이 웨타이드의 서열은 분열 부위에 아마이드 결합보다 오히려 에스테르 연결부가 있는 것을 제외하고 느슨하게 NS4A/NS4B 천연 분열 부위 상에 배치되어 있다. 웨타이드 기질은 본 발명의 화합물의 유무에 있어서 3개의 재조합 NS3/4A 복합체 중 하나에 의해 배양되고, 형광 반응생성물의 형성은 Cytofluor Series 4000을 이용해서 실시간으로 행하였다. 유용한 시약은 다음과 같다. 즉, HEPES 및 글리세롤(Glycerol)(Ultrapure)은 GIBCO-BRL로부터 얻어질 수 있다. 디메틸 셀록사이드(DMSO)는 시그마사로부터 입수하였다. 베타-머캅토에탄올은 Bio Rad사로부터 입수하였다.

[0904] 분석 완충액: 50mM HEPES, pH 7.5; 0.15M NaCl; 0.1% 트리تون; 10mM BME. 기질: 2 uM 최종 농도 (-20°C에서 보존된 DMSO 중의 2mM 원액 20 용액으로부터). HCVNS3/4A 타입 Ia (Ib), 2-3 nM 최종 농도 (25mM HEPES, pH 7.5, 20% 글리세롤, 300mM NaCl, 0.2% 트리تون-X100, 10mM BME 중의 5uM 원액으로부터). 분석 한계에 접근하는 역가를 지닌 화합물에 대해서, 분석 감도는 분석용 완충액에 대해서 50 µg/ml BSA를 첨가하고 /첨가하거나 종기 프로테아제 농도를 300 pM까지 감소시킴으로써 더욱 민감하게 될 수 있다.

[0905] 분석은 적합하게는 Falcon사로부터의 96웰 폴리스티렌 블랙 플레이트에서 행하였다. 각 웰은 분석용 완충액 중 NS3/4A 프로테아제 복합체 25 µl, 10% DMSO/분석용 완충액 중 본 발명의 화합물 50 µl 및 분석용 완충액 중 기질 25 µl를 함유하였다. 대조용(화합물 무함유)도 마찬가지 분석용 플레이트상에 제작하였다. 효소 복합체는 기질의 첨가에 의한 효소 반응을 개시하기 전에 전형적으로 1분동안 화합물 혹은 대조 용액과 혼합하였다. 분석용 플레이트는 일반적으로 Cytofluor Series 4000(Perspective Biosystems) 등의 분광광도계를 이용해서 즉시 판독하였다. 이 기기는 25°C에서 340 nm의 발광 및 490nm의 여기를 판독하도록 설정하는 것이 편리하다. 반응은 일반적으로 대략 15분간 행하였다.

[0906] 저해 퍼센트는 이하의 방정식에 의해 산출될 수 있었다.

$$1000 - [(dF_{inh}/dF_{con}) \times 100]$$

[0908] 식 중, dF는 곡선의 직선 영역에 걸친 형광의 변화이다. 비선형 곡선 적합성은 저해농도 데이터에 대해서 적용되었고, 50% 유효농도(IC_{50})는 하기 방정식을 이용하는 엑셀 XI-피트 소프트웨어와 같은 소프트웨어를 이용해서 산출되었다:

$$y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D))).$$

[0910] 효소 분석은 NS4A/4B 분열시 촉매된 HCV NS3 세린 프로테아제에 대한 분광응답을 발생하는 형광성 공명에너지 전이(fluorescence resonance energy transfer: FRET) 원리를 이용하는 것이 편리하다. 활성은 전형적으로는 355 nm의 여기파장 및 500 nm의 발광파장을 이용하는 연속 형광측정분석으로 측정하였다. 개시 속도는 NS3 프로테아제 촉매 분열 결과로서 증가된 형광강도의 10분간의 연속적인 판독으로부터 구할 수 있었다.

[0911] 또 다른 효소 분석은 다음과 같이 행할 수 있다:

재료

[0913] 재조합 HCV NS3 전체 효소는 Poliakov 등에 의한 「Protein Expression & purification 25 (2002) 363-371」에 표시된 바와 같이 제조할 수 있다. NS4A 보조인자는 통상 일반적으로 DMSO 중에 10 mM 원액으로서 제조된

KKGSVVIVGRIVLSGK의 아미노산 서열(시판되고 있음)을 지닌다. FRET-기질(Ac-Asp-Glu-Asp(EDANS)-Glu-Glu-Abu- Ψ -[COO]Ala-Ser-Lys(DABC일)-NH₂(분자량 1548.60)는 미국 캘리포니아 주의 AnaSpec RET S1사로부터 구입할 수 있고, 전형적으로 DMSO 중에 1.61 mM 원액으로서 제조된다. 일정 부분(50 $\mu\ell$ /tube)은 직광으로부터 보호하도록 알루미늄박으로 싸서 -20°C에서 보존할 필요가 있다.

- [0914] AcAsp-D-Gla-Leu-Ile-Cha-Cys의 서열을 지닌 기준화합물-1,N-1725(분자량 830.95)은 스위스의 BACHEM사로부터 구입할 수 있고, 일반적으로 DMSO 중에 2 mM 원액으로서 제조되어 -20°C에서 일정부분 보존된다.
- [0915] 1M HEPES 완충액은 Invitrogen사로부터 구입할 수 있고 20°C에서 보존된다.
- [0916] 글리세롤(Glycerol)은 시그마사로부터 순도 99%짜리로 구입할 수 있다
- [0917] CHAPS인 3-[3-(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트는 미국 오하이오주 44125 클리브랜드시에 소재한 Research Organics로부터 구입할 수 있고, 분자량은 614.90이다.
- [0918] DTT인 DL-디티오태이톨(Clel 및 Reagent: DL-DTT): 순도 99%, 분자량 154.2, 보존온도 +4°C.
- [0919] DMSO는 프랑스의 페이핀 13124에 소재한 SDS로부터 구입할 수 있고, 순도는 99.5%이다.
- [0920] TRIS인 초순수(TRIS-(하이드록시메틸아미노메탄))은 ICN Biomedicals Inc.사로부터 구입할 수 있다.
- [0921] N-도데실- β -D-말토사이드(최소 98%)는 시그마사로부터 구입할 수 있고, 보존온도는 -20 °C이다.

장비

- [0923] 마이크로티터 플레이트(Microtiter plate)(white cliniplate, ThermoLab Systems catno. 9502890).
- [0924] 에펜도르프 피펫(Eppendorf pipettes).
- [0925] 바이오히트 피펫(Biohit pipette) (다회 투입용).
- [0926] 어슨트 플루오리메터(Ascent fluorimeter), 여파쌍(filterpair): ex 355 nm, em 500 nm.

방법

- [0928] 실험 절차:
- [0929] 화합물의 원액 10 mM을 DMSO 중에 제조하였다. 이 원액을 시험 동안 실온에서 보관하고, 장기간 보존시에는 -20°C에 놓았다.
- [0930] 분석용 완충액 A:
- [0931] 50 mM HEPES 완충액, pH=7.5, 40% 글리세롤, 0.1% CHAPS
- [0932] 보존: 실온
- [0933] 10 mM DTT(-20°C에서 일정 부분씩 보존하고 각 실험마다 신선하게 첨가함)
- [0934] 분석용 완충액 B:
- [0935] 25 mM TRIS pH 7.5, 0.15M NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% n-도데실- β -D-말토사이드
- [0936] 5mM DTT(-20°C에서 일정 부분씩 보존하고 각 실험마다 신선하게 첨가함)

예세이 순서:

- [0938] 반응완충액의 제조(1개의 플레이트에 대해, 100개의 반응) (완충액 A)
- [0939] 1. 9500 $\mu\ell$ 분석용 완충액(탈이온수 중 HEPES, pH=7.5, 40% 글리세롤 및 0.1% CHAPS)을 준비한다. 최종 농도 10 mM이 되도록 DTT를 첨가한다(매 회마다 새롭게 제조한다).

- [0940] 2. NS3 프로테아제를 신속하게 해동시킨다.
- [0941] 3. 13.6 μl NS3 프로테아제 및 13.6 μl NS4A 웨타이드를 첨가하고, 적절하게 혼합한다. 혼합물을 실온에서 15분간 방치한다.
- [0942] 4. 가능한 한 빨리 효소 원액을 액체 질소 혹은 -80°C 로 되돌린다.
- [0943] 반응완충액의 제조(1개의 플레이트에 대해, 100개의 반응) (완충액 B)
- [0944] 5. 9500 μl 분석용 완충액(탈이온수 중 TRIS, pH=7.5, 0.15 M NaCl, 0.5 mM EDTA, 10% 글리세롤 및 0.05% n-도데실 β -D-말토사이드)을 준비한다. 최종 농도 5 mM이 되도록 DTT를 첨가한다(매 회마다 새롭게 제조한다).
- [0945] 6. NS3 프로테아제를 신속하게 해동한다.
- [0946] 7. 27.2 μl NS3 프로테아제 및 13.6 μl NS4A 웨타이드를 첨가하고 적절하게 혼합한다. 이 혼합물을 실온에서 15분간 방치한다.
- [0947] 8. 효소 원액을 가능한 한 빨리 액체 질소 또는 -80°C 에 되돌린다.
- [0948] 저해제/기준 화합물의 제조
- [0949] DMSO 중의 일련의 저해제 희석액을 100×최종농도 10 μM , 1 μM , 0.1 μM , 0.01 μM 및 0.001 μM 로 만든다. 100 μl 총 반응체적 중의 최종 DMSO 농도는 1%이다.
- [0950] DMSO 중의 일련의 기준 화합물 N-1725 희석액을 100×최종농도 120 nM, 60 nM, 30 nM, 15 nM, 7.5 nM 및 3.75 nM로 만든다.
- [0951] 8개의 효소 대조군 웰은 매회 필요하다.
- [0952] 블랭크 웰은 95 μl 완충액(NS3 PR 없음), 1 μl DMSO 및 5 μl 기질을 함유한다.
- [0953] FRET 기질의 제작
- [0954] 분석용 완충액을 지닌 기질 원액(1.61 mM)을 40 μM 작동 용액(working solution)으로 희석한다. 빛에의 노출을 피한다.
- [0955] 분석 순서
- [0956] 96-웰 클리니플레이트(cliniplate)를 이용하고, 웰당의 총 분석 체적은 100 μl 이다.
- [0957] 1. 각 웰에 분석용 완충액 95 μl 를 첨가한다
- [0958] 2. 1 μl 저해제/기준 화합물을 첨가한다.
- [0959] 3. 실온에서 30 분간 예비 배양한다.
- [0960] 4. 40 μM 기질 용액(최종 농도 2 μM) 5 μl 를 첨가함으로써 반응을 개시한다.
- [0961] 5. 1분당 증가된 형광을 모니터하면서 ex=355nm 및 em=500nm에서 20분간 연속적으로 판독한다.
- [0962] 6. 연속 곡선(progression curve)(직선영역내, 8 내지 10개의 시작점)을 플롯하고 각각 개별적인 저해제 농도에 대해서 초기 속도로서의 기울기를 구한다.
- [0963] 7. 효소 대조군에 대한 저해%를 계산한다.
- [0964] 결과의 처리
- [0965] 결과는 소정 농도(선별)에서의 저해%로서 혹은 nM 또는 μM 에 있어서의 Ki 값으로서 표현된다.
- [0966] 저해 %의 계산.
- [0967] 초기 속도는 NS3 프로테아제 촉매 분열 결과로서 증가된 형광 강도를 10분간 연속 판독해서 구한다. 효소 대조군에 대해서 비교한 저해제에 대한 기울기의 변화는 소정 농도에서의 저해 %를 부여한다.
- [0968] Ki의 계산.
- [0969] 모든 저해제는 경쟁적인 저해의 법칙에 따르는 것처럼 취급된다. IC₅₀은 일련의 저해제 농도의 저해값으로 부

터 산출된다. 산출된 값은 이하의 방정식 :

$$[0970] \quad Ki = IC_{50} / (1 + S/K_m)$$

[0971] 에서 사용된다. 그래프의 플롯팅은 2개의 계산프로그램, 즉, Grafit 및 Graphpad의 도움으로 행한다.

[0972] 본 발명의 상기 에세이 내의 예시된 각종 화합물은, IC_{50} 범위가 1nM 내지 6.9 μM , ED_{50} 의 범위는 서브- μM 내지 μM 을 나타내었다.

약물 탈출 내성 패턴 및 비율

[0974] 마이크로티터 플레이트에서의 복제단위 배양은 내성전개비율을 구하고 약물 탈출 돌연변이체로부터 선택하는데 이용될 수 있다. 시험중인 화합물은 예를 들어 농도당 8개를 이용해서 그들의 ED_{50} 부근의 농도에서 첨가된다. 적절한 복제 배양기간후, 상청액 혹은 용해 세포 중의 프로테아제 활성이 측정된다.

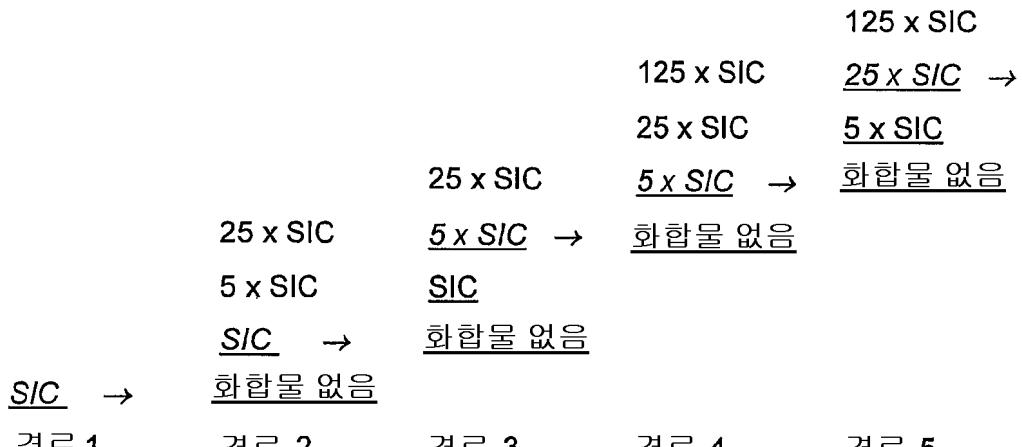
[0975] 이하의 절차는 후속 경로의 배양에서 수행된다. 시험 화합물의 농도 > 미처리 감염세포의 50% 프로테아제 활성(SIC, Starting Inhibitory Concentration)에서 생성된 바이러스는 신선한 복제단위 배양으로 통과한다. 일정 부분, 즉, 8개의 각각으로부터의 15 μl 상청액은 시험 화합물이 없는 복제단위세포(대조군) 및 동일 농도의 시험화합물을 지닌 세포로 옮기고, 추가로 2가지 각각을 5배 이상의 농도로 한다(이하의 표 참조).

[0976] 복제단위 증식의 바이러스 성분(예를 들어 HCV 프로테아제 활성에 의해 측정된 바와 같이)이 최고의 비독성 농도(5-40 μM)에서 허용될 경우, 서열 분석 및 교차방식의 내성용의 재료를 부여하도록 2 내지 4개의 평행한 웰을 회수해서 팽창시킨다.

[0977] 요지:

허용된 바이러스 증식

[0979] 바이러스 생성이 저해되었다.



[0980] [0981] 약물 탈출 돌연변이체에 대한 활성을 평가하는 다른 방법은 전술한 바와 같은 표준의 K_i 결정법에 이용하기 위한 현저한 돌연변이를 담지한 돌연변이체 효소의 제조를 포함한다. 예를 들어, WO 04/039970호 공보에는 BILN-2061 및 VX-950의 선택적인 압력으로부터 일어나는 155, 156 및/또는 168 약물 탈출 돌연변이체를 담지하는 HCV 프로테아제에 대한 평가를 허용하는 구성이 개시되어 있다. 이러한 구성은 야생형 프로테아제 대신에 복제단위 벡터로 공학적으로 설계됨으로써, 주어진 화합물이 주어진 약물 탈출 돌연변이체에 대해서 활성인지의 여부에 대한 세포 분석평가를 용이하게 허용한다.

P450 대사

[0983] 인간 사이토크롬 시스템 P450의 주된 아이소형을 통한 본 발명의 화합물의 대사는 미국 우번시의 Gentest Corp.사의 인간 사이토크롬 P450 cDNA (supersomes)에 발클로바이러스 감염된 곤충 세포를 핵내 주입시켜 편리하게 구한다.

[0984] CYP1A2 + P450 환원효소, CYP2A6 + P450 환원효소, CYP2C9-Arg 144 + P450 환원효소, CYP2C19 + P450

환원효소, CYP2D6-Va1 374 + P450 환원효소 및 CYP3A4 + P 450 환원효소를 포함하는 각종 사이토크롬 P450 아이소형(이소forms)을 과발현하는 수퍼솜(supersome)의 존재하에, 0.5, 5 및 50 μM 농도의 시험 화합물을 두배로 배양한다. 배양액은 일정 농도의 사이토크롬 P450(예를 들어 50 pmoles)을 함유하고, 1시간에 걸쳐 배양을 수행한다. 시험 화합물의 대사에 있어서의 주어진 아이소형의 포함 여부는 친 화합물(parent 화합물)의 소멸을 UV HPLC 크로마토그래피법으로 측정함으로써 구한다.