



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월18일
(11) 등록번호 10-0898094
(24) 등록일자 2009년05월11일

(51) Int. Cl.

C07K 5/023 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2000-7010376

(22) 출원일자 2000년09월19일

심사청구일자 2004년03월18일

번역문제출일자 2000년09월19일

(65) 공개번호 10-2001-0042038

(43) 공개일자 2001년05월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US1999/005919

국제출원일자 1999년03월19일

(87) 국제공개번호 WO 1999/47545

국제공개일자 1999년09월23일

(30) 우선권주장

60/078,770 1998년03월19일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

국제특허공보 제WO-A-9535308호 (1995.12.28. 공고)

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 정의준

(54) 카스파제의 억제제

(57) 요약

본 발명은 카스파제 억제제, 특히 인터루킨-1 β 전환 효소("ICE") 억제제인 신규한 부류의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 약학 조성물은 특히 카스파제 활성을 억제하는 데 적합하므로, 그 결과 인터루킨-1("IL-1")-, 세포소멸-, 인터페론- γ 유도 요소(IGIF)- 또는 인터페론- γ ("IFN- γ ")-매개 질환, 예를 들면 염증성 질환, 자가면역 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 장애, 감염성 질환 및 퇴행성 질환에 대한 약제로서 유리하게 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 카스파제 활성을 억제하고 IGIF 생성 및 IFN- γ 생성을 감소시키는 방법 및 인터루킨-1-, 세포소멸- 및 인터페론- γ -매개 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

샤리프슨폴에스.

미국매사추세츠주01701

프래밍햄다트마우스드라이브7

라우퍼데이비드제이.

미국매사추세츠주01775스토우테일러로드254

멀리칸마이클디.

미국매사추세츠주02194니드햄파크로드110

무르코마크에이.

미국매사추세츠주01746홀리스톤마르셀스트리트520

월슨케이쓰피.

미국매사추세츠주01748홉킨튼롱우드드라이브6

자넷카제임스더블유.

미국매사추세츠주02451왈탐스테른힐로드3612

데이비스로버트제이.

미국매사추세츠주02109캠브리지웰돈스트리트225아
파트먼트2케이

그릴로프앤느-라우르

미국매사추세츠주02140캠브리지리젠트스트리트31아
파트먼트#3알

시잔

미국매사추세츠주01545슈르스베리쉐리단드라이브1
5아파트먼트7

포스터코르넬리아제이.

미국뉴햄프셔주03076펠햄낸시아브뉴8

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 가나, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 그라나다, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도

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

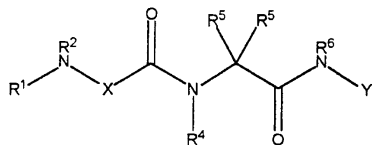
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

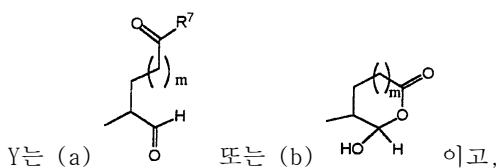
청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,



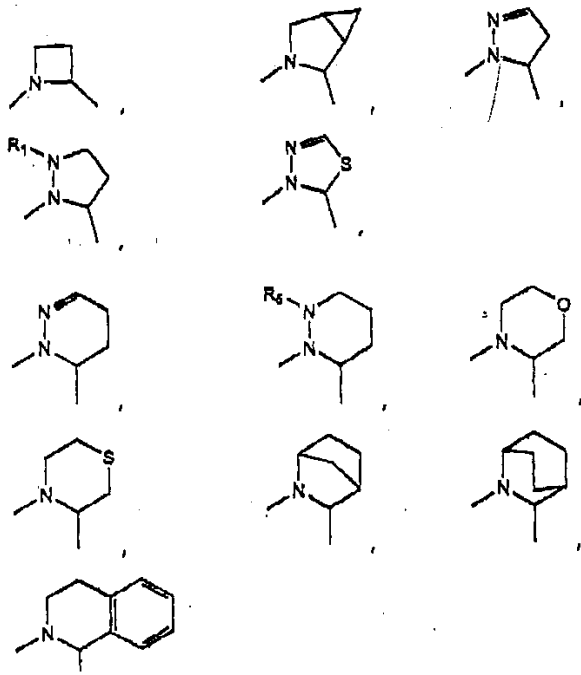
X는 $-(R^3)_2-$ 또는 $-N(R^3)-$ 이며,

m은 0 또는 1이고,

R^1 은 H, $-C(O)R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(H)R^8$, $-S(O)_2N(H)-R^8$, $-S(O)N(H)-R^8$, $-C(O)C(O)N(H)R^8$, $-C(O)CH=CHR^8$, $-C(O)CH_2OR^8$, $-C(O)CH_2N(H)R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-S(O)N(R^8)_2$, $-C(O)C(O)N(R^8)_2$, $-C(O)CH_2N(R^8)_2$, $-CH_2R^8$, $-CH_2-(C_2-C_6)$ 알케닐- R^8 또는 $-CH_2-(C_2-C_6)$ 알킬닐- R^8 이며,

R^2 은 -H이고, 각각의 R^3 은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, (C_2-C_6) 알케닐- R^9 또는 (C_2-C_6) 알킬닐- R^9 이거나, 또는 R^2 와 하나의 R^3 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 대체되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 대체되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 대체되며,

R^4 와 하나의 R^5 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택된 고리 계를 형성하고, 또 다른 하나의 R^5 은 H 이거나;



(여기서, 상기 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 대체됨), 또는

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 고리 계 를 형성하고, 또 다른 하나의 R^5 는 H이며, R^6 은 $-H$ 이고, R^7 은 $-OH$, $-OR^8$ 또는 $-N(H)OH$ 이며,

각각의 R^8 은 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 대체되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 대체되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 대체되고,

각각의 R^9 는 독립적으로 $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬 또는 $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 대체되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 대체되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 대체되며,

각각의 R^{10} 은 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)H$, $-N(H)C(O)NH_2$, -퍼플루오로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-N(H)(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-C(O)N(H)-(C_1-C_6)알킬$, $-C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-N(H)C(O)-(C_1-C_6)알킬$, $-N(H)C(O)N(H)-(C_1-C_6)알킬$, $-N(H)C(O)N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-S-(C_1-C_6)알킬$, $-S-(C_6-C_{14})아릴$, $-S-(C_1-C_6)알킬--(C_6-C_{14})아릴$, $-S(O)_2-(C_1-C_6)알킬$, $-S(O)-(C_1-C_6)알킬$, $-C(O)-(C_1-C_6)알킬$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)-(C_1-C_6)알킬$, $-CH_2N((C_1-C_6)알킬)_2$, $-(C_1-C_6)알킬$, $-(C_5-C_{10})시클로알킬$, $-(C_6-C_{14})아릴$, $-(C_1-C_{15})헤테로아릴$, $-(C_1-C_{15})헤테로시클릴$, $-(C_1-C_6)알킬--(C_5-C_{10})시클로알킬$, $-(C_1-C_6)알킬--(C_6-$

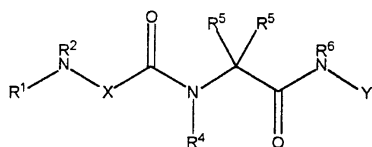
C₁₄)아릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 대체되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 대체되고,

각각의 R¹¹은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₅-C₁₀)시클로알킬, -퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₆-C₁₄)아릴, -O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -S-(C₁-C₆)알킬, -S-(C₆-C₁₄)아릴, -S-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬, -S(O)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)-(C₁-C₆)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)-(C₁-C₆)알킬 또는 -CH₂N((C₁-C₆)알킬)₂이다.

청구항 2

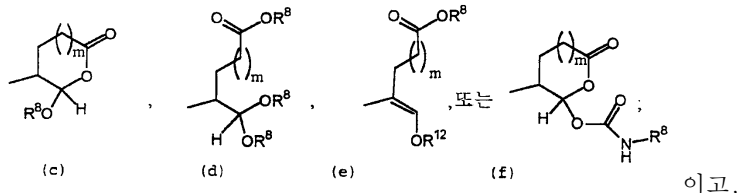
하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

Y는



이고,

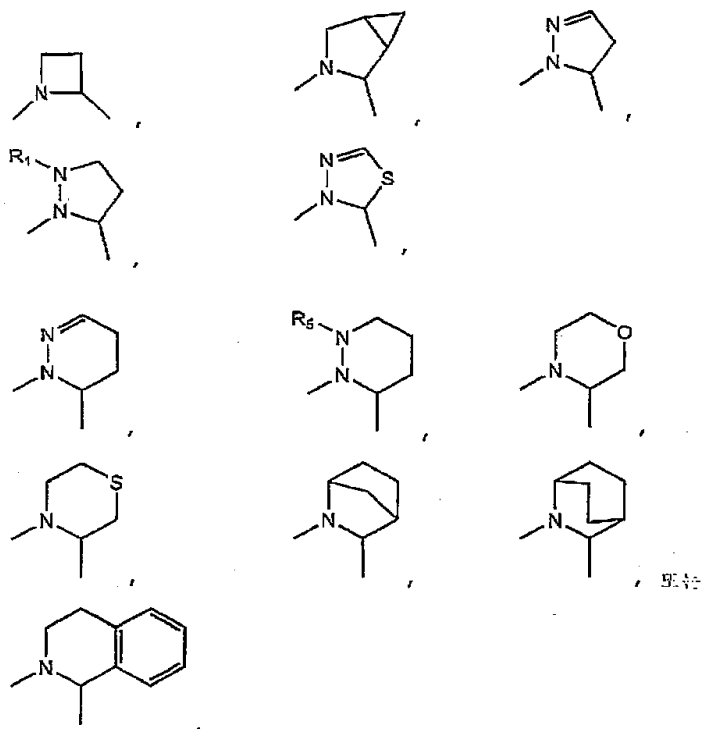
X는 -C(R³)₂- 또는 -N(R³)-이며,

m은 0 또는 1이며,

R¹은 H, -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂R⁸, -CH₂-(C₂-C₆)알케닐-R⁸ 또는 -CH₂-(C₂-C₆)알킬닐-R⁸이고,

R²는 -H이고, 각각의 R³은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, -R⁸, (C₂-C₆)알케닐-R⁹ 또는 (C₂-C₆)알킬닐-R⁹이거나, 각각의 R³은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하거나 (여기서 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이다), 또는 R²와 하나의 R³은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이고, 또 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹⁰으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환되며,

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택된 고리 계를 형성하고, 또 다른 하나의 R^5 는 H 이거나;



(여기서, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환됨), 또는

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 고리 계 를 형성하고 또 다른 하나의 R^5 는 H 이며,

R^6 은 -H이고,

각각의 R^8 은 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

각각의 R^9 는 독립적으로 $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬 또는 $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

각각의 R^{10} 은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -퍼플루오로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, -O- $-(C_1-C_6)$ 알킬, -O- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, -O- $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, -N(H)- $-(C_1-C_6)$ 알킬, -N(H)- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, -N(H)- $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, -N($-(C_1-C_6)$ 알킬)₂, -C(O)N(H)- $-(C_1-C_6)$ 알킬,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{시클로알킬}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로아릴}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{시클로알킬}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{S}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{시클로알킬}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로아릴}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로시클릴}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{시클로알킬}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로아릴}$ 또는 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로시클릴}$ 인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-\text{R}^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-\text{R}^1$ 로 치환되고,

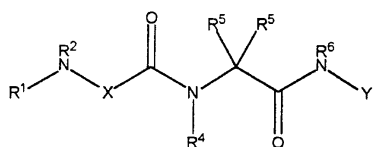
각각의 R^{11} 은 독립적으로 $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{시클로알킬}$, -퍼플루오로 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{O}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{S}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬})_2$ 이며,

R^{12} 는 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_5-\text{C}_{10})\text{시클로알킬}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로시클릴}$ 또는 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{알킬}-(\text{C}_1-\text{C}_{15})\text{헤테로시클릴}$ 이다.

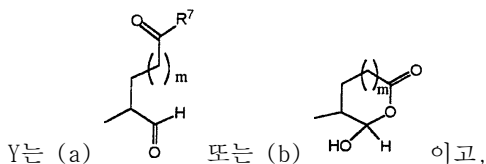
청구항 3

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,



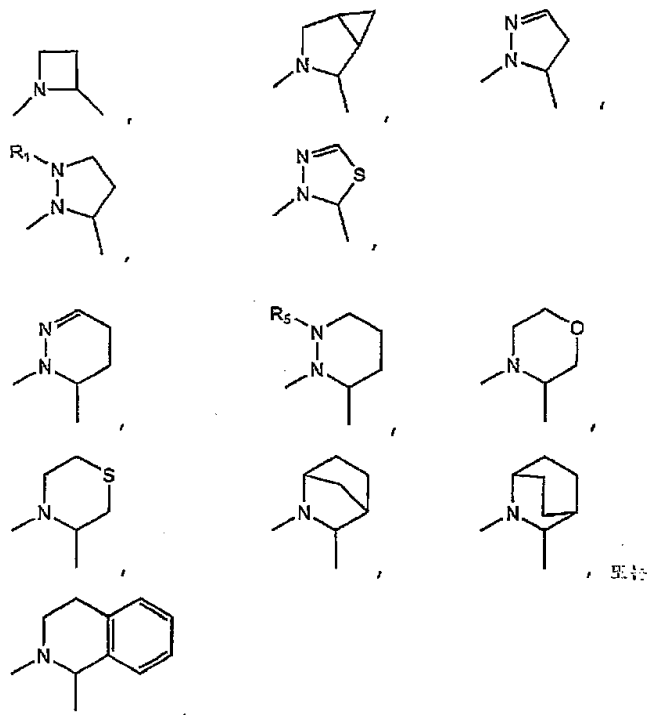
X는 $-\text{C}(\text{R}^3)_2-$ 이며,

m은 0 또는 1이고,

R^1 은 H , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{H})-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{CH}_2\text{R}^8$, $-\text{CH}_2-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{알케닐}-\text{R}^8$ 또는 $-\text{CH}_2-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{알키닐}-\text{R}^8$ 이며,

R^2 는 -H이고, 각각의 R^3 은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, (C_2-C_6) 알케닐- R^9 또는 (C_2-C_6) 알키닐- R^9 을 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택된 고리 계를 형성하고, 또 다른 하나의 R^5 는 H 이거나;



(여기서, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환됨), 또는

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 고리 계 를 형성하고, 또 다른 하나의 R^5 는 H 이며,

R^6 은 -H이고,

R^7 은 -OH, $-OR^8$ 또는 $-N(H)OH$ 이며,

각각의 R^8 은 독립적으로 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

각각의 R^9 은 독립적으로 $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬 또는 $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의

-아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

각각의 R^{10} 은 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)H$, $-N(H)C(O)NH_2$, -퍼플루오로(C_1-C_6)알킬, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-C(O)N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-N(H)C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)C(O)N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)C(O)N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-S-(C_1-C_6)$ 알킬, $-S-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-S-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-(C_1-C_{15})$ 헤테로시클릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_5-C_{10}) 시클로알킬, $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{15}) 헤테로아릴 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{15}) 헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

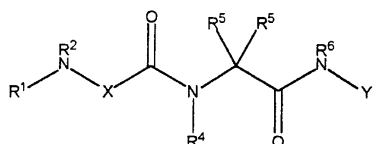
각각의 R^{11} 은 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)H$, $-N(H)C(O)NH_2$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_{15})$ 시클로알킬, -퍼플루오로(C_1-C_6)알킬, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-O-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-C(O)N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-N(H)C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)C(O)N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)C(O)N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$, $-S-(C_1-C_6)$ 알킬, $-S-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-S-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-S(O)_2-(C_1-C_6)$ 알킬, $-S(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬 또는 $-CH_2N((C_1-C_6)$ 알킬) $_2$ 이나,

단, 하나의 R^3 가 $-H$ 이면, 나머지 R^3 는 $-H$ 가 아니다.

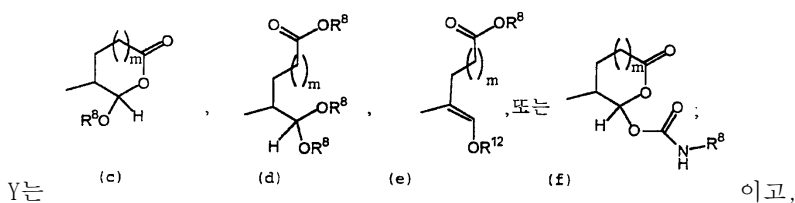
청구항 4

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,



X 는 $-C(R^3)_2-$ 이고,

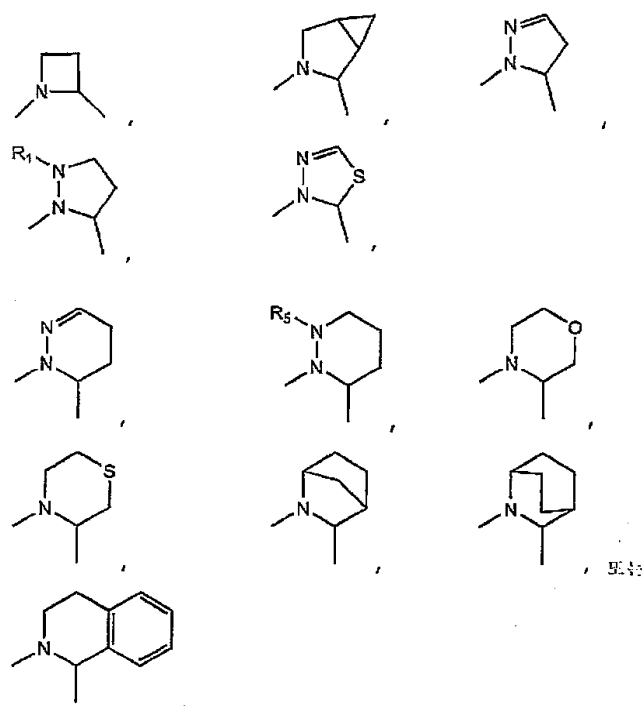
m 은 0 또는 1이며,

R^1 은 H , $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(H)R^8$, $-S(O)_2N(H)R^8$, $-S(O)N(H)R^8$, $-C(O)C(O)N(H)R^8$, $-C(O)CH=CHR^8$, $-C(O)CH_2OR^8$, $-C(O)CH_2N(H)R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-S(O)N(R^8)_2$,

$-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{CH}_2\text{R}^8$, $-\text{CH}_2-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알케닐- R^8 또는 $-\text{CH}_2-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ 알킬닐- R^8 이며,

R^2 는 -H이고, 각각의 R^3 은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, (C_2-C_6) 알케닐- R^9 또는 (C_2-C_6) 알킬닐- R^9 이거나, 또는 각각의 R^3 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이고, 또 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택되는 고리 계를 형성하고, 또 다른 하나의 R^5 는 H 이거나;



(여기서, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환됨), 또는

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 고리 계 를 형성하고 또 다른 하나의 R^5 는 H이며, R^6 은 -H이고,

각각의 R⁸으로 은 독립적으로 -(C₁-C₆)알킬, -(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로시클릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹⁰로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되며, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환되고,

각각의 R⁹는 독립적으로 -(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₁₅)헥테로아릴, -(C₅-C₁₀)시클로알킬 또는 -(C₁-C₁₅)헥테로시클릴인 데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹⁰으로 치환되며, 임의의

-아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

각각의 R^{10} 은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₆-C₁₄)아릴, -O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -S-(C₁-C₆)알킬, -S-(C₆-C₁₄)아릴, -S-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬, -S(O)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)-(C₁-C₆)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)-(C₁-C₆)알킬, -CH₂N((C₁-C₆)알킬)₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로시클릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

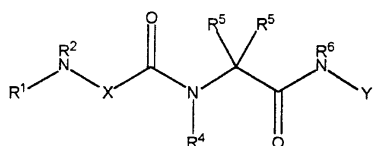
각각의 R^{11} 은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₅-C₁₀)시클로알킬, -퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₆-C₁₄)아릴, -O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -S-(C₁-C₆)알킬, -S-(C₆-C₁₄)아릴, -S-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬, -S(O)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)-(C₁-C₆)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)-(C₁-C₆)알킬 또는 -CH₂N((C₁-C₆)알킬)₂이며,

R^{12} 는 -C(O)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -C(O)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -C(O)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -C(O)-(C₁-C₁₅)헤테로시클릴 또는 -C(O)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로시클릴이다.

청구항 5

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

Y, X, m, R^2 , R^4 , R^9 및 R^{11} 은 제1항에서의 정의와 동일하고,

R^1 은 $-R^8$ 이며,

각각의 R^3 은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, (C₂-C₆)알케닐- R^9 또는 (C₂-C₆)알키닐- R^9 이거나, 또는 각각의 R^3 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하거나(여기서 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이다), 또는 R^2 와 하나의 R^3 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3

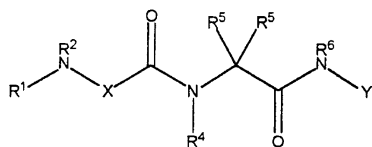
내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이고, 또 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며, 또

각각의 R^{10} 은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₆-C₁₄)아릴, -O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -S-(C₁-C₆)알킬, -S-(C₆-C₁₄)아릴, -S-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬, -S(O)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)-(C₁-C₆)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)-(C₁-C₆)알킬, 또는 -CH₂N((C₁-C₆)알킬)₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로시클릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환된다.

청구항 6

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

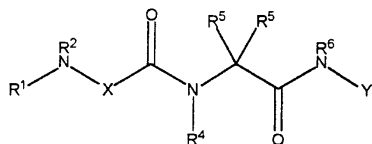
Y, X, m, R^1 - R^9 및 R^{11} 은 제1항에서의 정의와 동일하고, 또

각각의 R^{10} 은 독립적으로 -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -N(H)C(O)N(H)-(C₅-C₁₀)시클로알킬인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환된다.

청구항 7

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

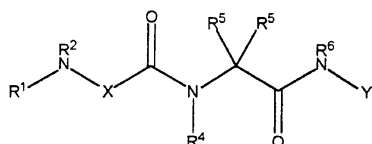
Y, X, m, R¹, R² 및 R⁴-R¹¹은 제1항에서의 정의와 동일하고, 또

각각의 R³은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이고, 또 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹⁰으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환된다.

청구항 8

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

Y, X, m, R¹, R², R⁴-R⁹ 및 R¹¹은 제1항에서의 정의와 동일하고,

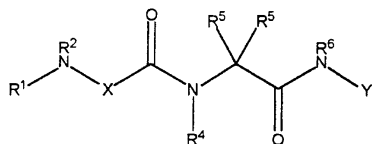
각각의 R³은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이고, 또 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹⁰으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환되며, 또

각각의 R¹⁰은 독립적으로 -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -N(H)C(O)N(H)-(C₅-C₁₀)시클로알킬인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환된다.

청구항 9

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

Y, X, m, R²⁻⁶, R⁸, R⁹ 및 R¹¹은 제3항에서의 정의와 동일하고,

R¹은 -R⁸이며,

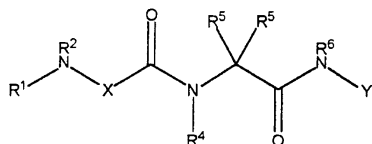
R⁷은 -OH, -OR⁸, -N(H)OH 또는 -N(H)S(O)₂R⁸이며, 또

각각의 R¹⁰은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -퍼플루오로(C₁-C₆)알킬, -O-(C₁-C₆)알킬, -O-(C₆-C₁₄)아릴, -O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N((C₁-C₆)알킬)₂, -C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)N((C₁-C₆)알킬)₂, -N(H)C(O)N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -S-(C₁-C₆)알킬, -S-(C₆-C₁₄)아릴, -S-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -S(O)₂-(C₁-C₆)알킬, -S(O)-(C₁-C₆)알킬, -C(O)-(C₁-C₆)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)-(C₁-C₆)알킬, 또는 -CH₂N((C₁-C₆)알킬)₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -(C₁-C₁₅)헤테로시클릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환된다.

청구항 10

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

Y, X, m, R¹⁻⁹ 및 R¹¹은 제3항에서의 정의와 동일하고, 또

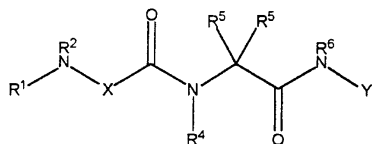
각각의 R¹⁰은 독립적으로 -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬, -N(H)C(O)O-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)O-(C₅-C₁₀)시클로알킬, -N(H)C(O)N(H)-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₆-C₁₄)아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₁₅)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)-(C₁-C₆)알킬-(C₁-C₁₅)헤테로아릴 또는 -N(H)C(O)N(H)-(C₅-C₁₀)시클로알킬인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환

되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환된다.

청구항 11

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

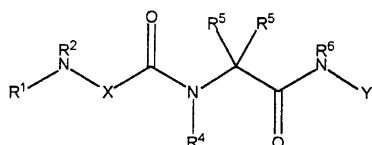
Y, X, m, R^1-R^6 및 R^8-R^{11} 은 제3항에서의 정의와 동일하고, 또

R^7 은 $-N(H)S(O)_2R^8$ 이다.

청구항 12

하기 화학식 I로 표시되는 화합물:

화학식 I



상기 식 중,

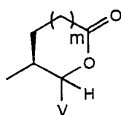
Y, X, m, R^1-R^6 , R^8 , R^9 및 R^{11} 은 제3항에서의 정의와 동일하고,

R^7 은 $-N(H)S(O)_2R^8$ 이며, 또

각각의 R^{10} 은 독립적으로 $-N(H)C(O)O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-N(H)C(O)O-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-N(H)C(O)O-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-N(H)C(O)O-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-N(H)C(O)O-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{15}) 헤테로아릴, $-N(H)C(O)O-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬, $-N(H)C(O)N(H)-(C_6-C_{14})$ 아릴, $-N(H)C(O)N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_6-C_{14}) 아릴, $-N(H)C(O)N(H)-(C_1-C_{15})$ 헤테로아릴, $-N(H)C(O)N(H)-(C_1-C_6)$ 알킬- (C_1-C_{15}) 헤테로아릴 또는 $-N(H)C(O)N(H)-(C_5-C_{10})$ 시클로알킬인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환된다.

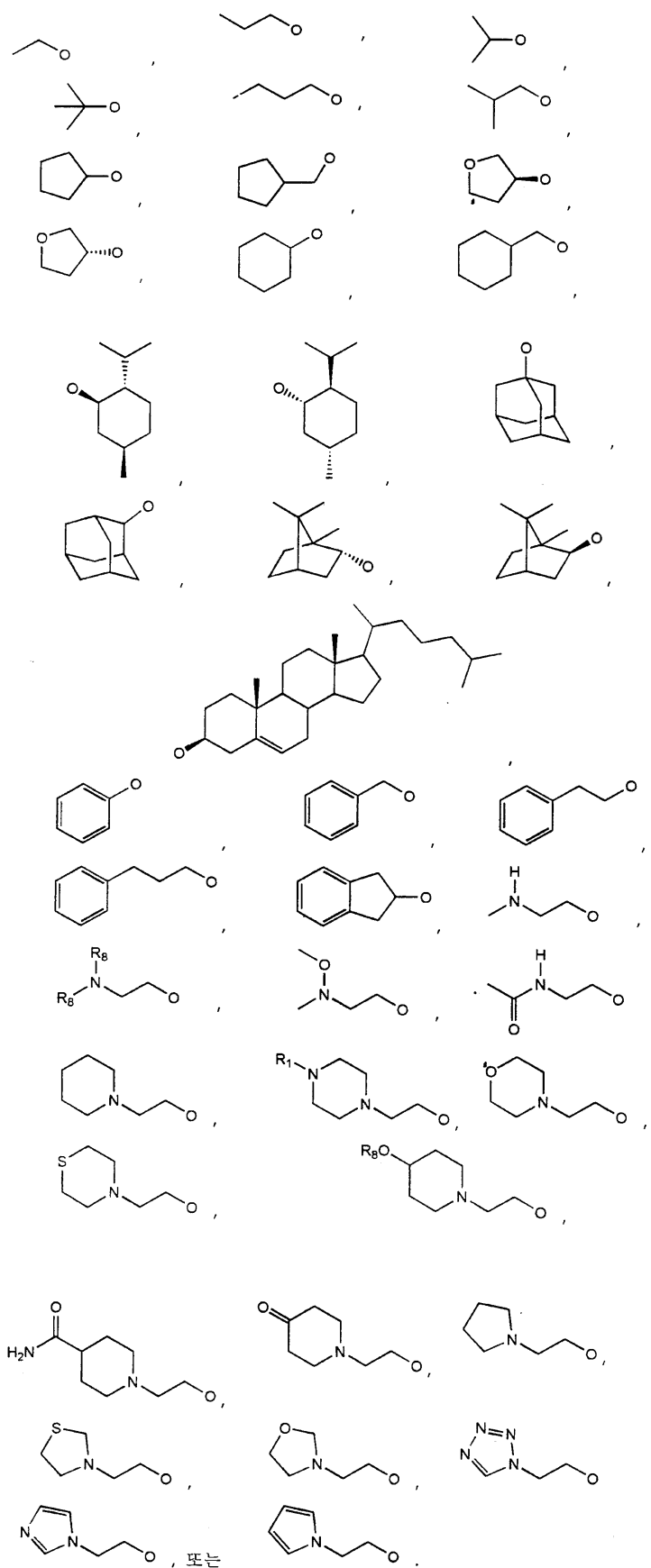
청구항 13

제2항 또는 제4항에 있어서, Y는



이고,

여기서 V 는 CH_3O ,



인 것인 화합물.

청구항 14

제1-6 또는 9-12항 중 어느 하나의 항에 있어서, X가 $-C(R^3)_2-$ 인 경우, 하나의 R^3 가 -H이고, 나머지 R^3 는 메틸, 이소프로필, t-부틸, $-CH_2SR^8$, $-CH_2SO_2R^8$, $-CH_2CH_2SR^8$ 또는 $-CH_2CH_2SO_2R^8$ 인 것인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, X가 $-C(R^3)_2-$ 인 경우, 하나의 R^3 가 -H이고, 나머지 R^3 는 메틸인 것인 화합물.

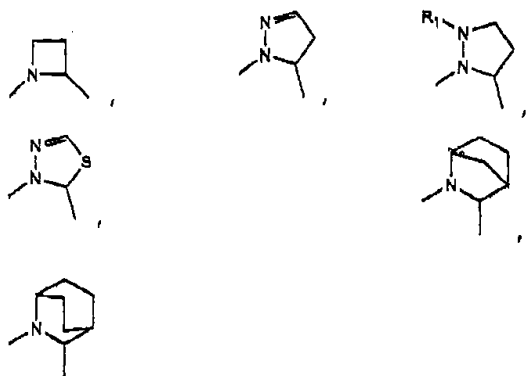
청구항 16

제15항에 있어서, R^1 은 $-C(O)R^8$ 또는 $-C(O)C(O)R^8$ 인 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서,

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택된 고리계를 형성하며, 나머지 R^5 는 H인 것인 화합물:

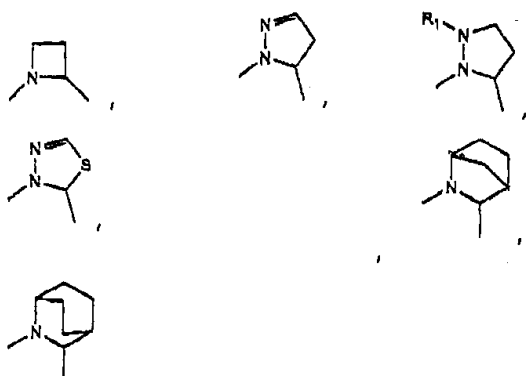


청구항 18

제1-6 또는 9-12항 중 어느 하나의 항에 있어서,

X가 $-C(R^3)_2-$ 인 경우, 하나의 R^3 가 -H이고, 나머지 R^3 는 메틸, 이소프로필, t-부틸, $-CH_2SR^8$, $-CH_2SO_2R^8$, $-CH_2CH_2SR^8$ 또는 $-CH_2CH_2SO_2R^8$ 이고, 또

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택된 고리계를 형성하며, 나머지 R^5 는 H인 것인 화합물:



청구항 19

제18항에 있어서, X가 $-C(R^3)_2-$ 인 경우, 하나의 R^3 가 -H이고, 나머지 R^3 는 메틸인 것인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, R^1 은 $-C(O)R^8$ 또는 $-C(O)C(O)R^8$ 인 것인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하나의 R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되는 원자와 함께 고리 계



를 형성하며, 나머지 R^5 는 H인 것인 화합물.

청구항 22

제1-6 또는 9-12항 중 어느 하나의 항에 있어서,

X가 $-C(R^3)_2-$ 인 경우, 하나의 R^3 가 -H이고, 나머지 R^3 는 메틸, 이소프로필, t-부틸, $-CH_2SR^8$, $-CH_2SO_2R^8$, $-CH_2CH_2SR^8$ 또는 $-CH_2CH_2SO_2R^8$ 이며, 또



하나의 R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되는 원자와 함께 고리 계를 형성하며, 나머지 R^5 는 H인 것인 화합물.

청구항 23

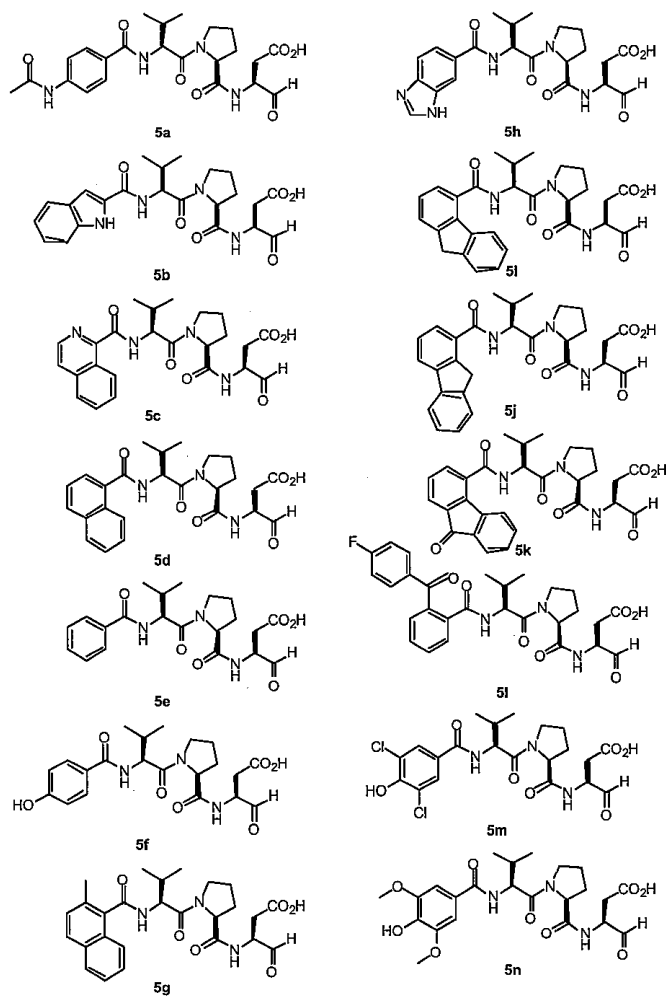
제22항에 있어서, X가 $-C(R^3)_2-$ 인 경우, 하나의 R^3 는 -H이고, 나머지 R^3 는 메틸인 것인 화합물.

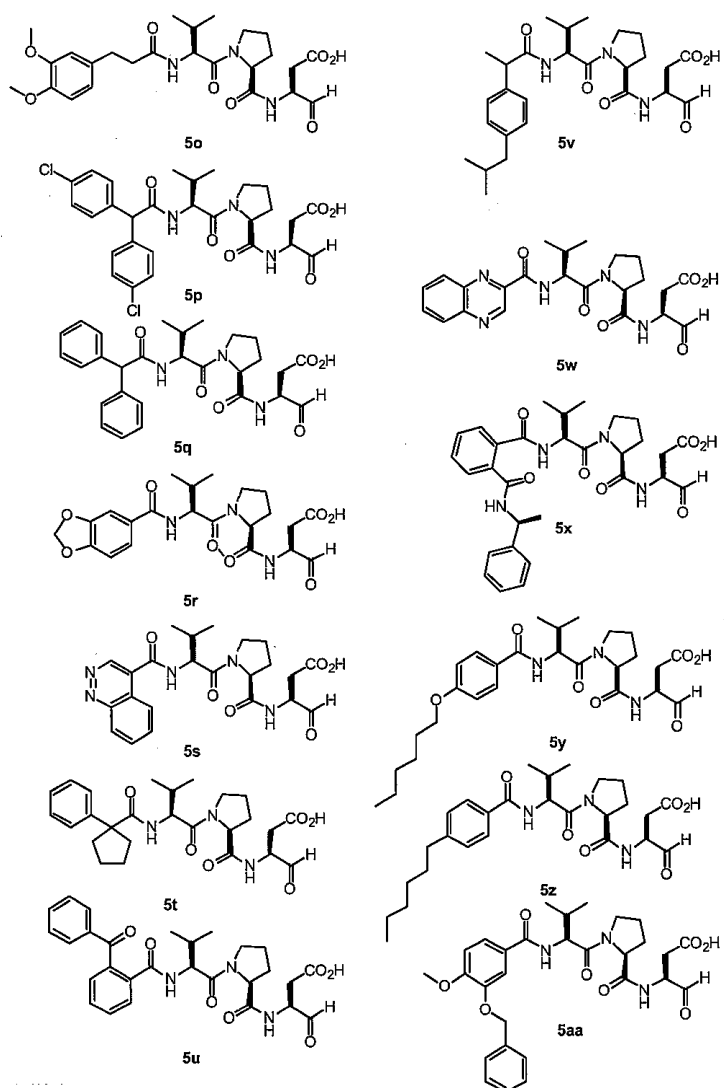
청구항 24

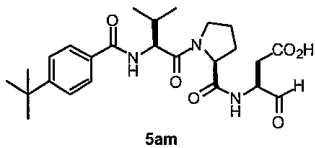
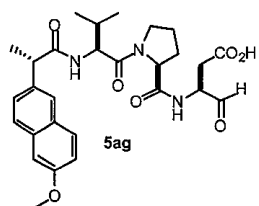
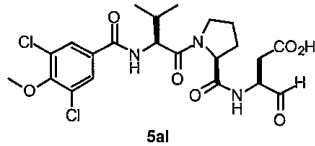
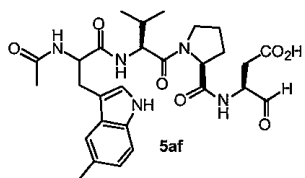
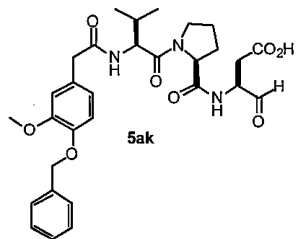
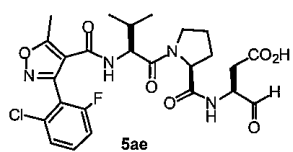
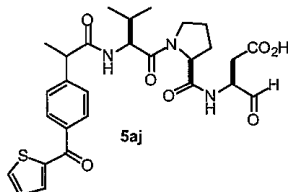
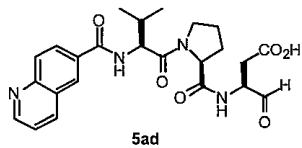
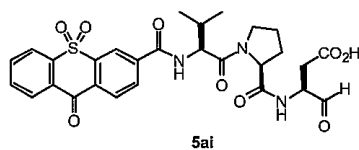
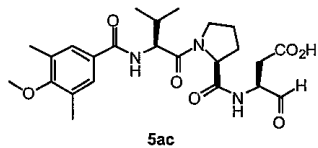
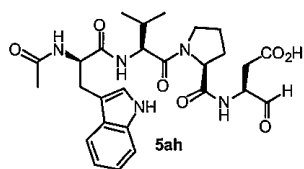
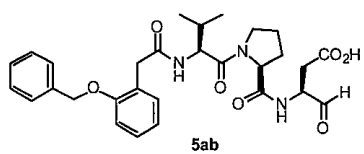
제23항에 있어서, R^1 은 $-C(O)R^8$ 또는 $-C(O)C(O)R^8$ 인 화합물.

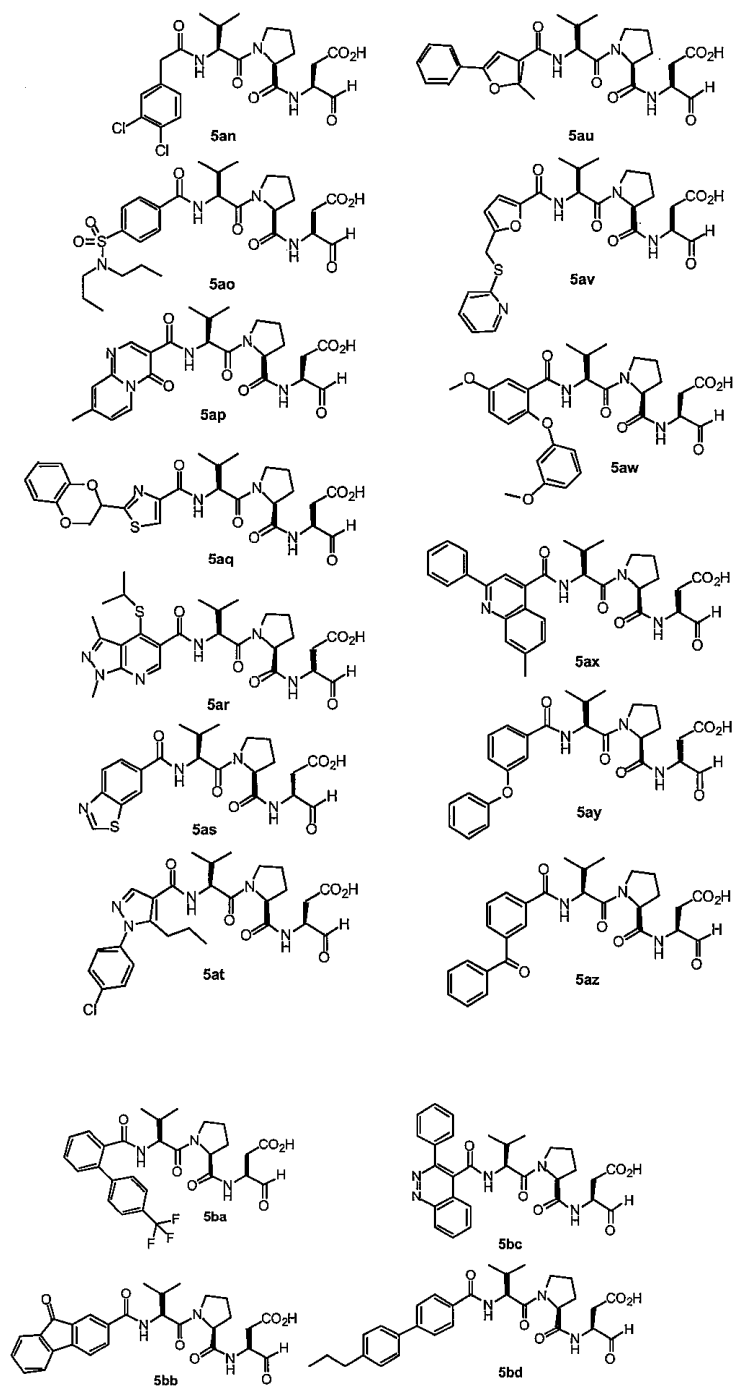
청구항 25

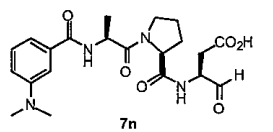
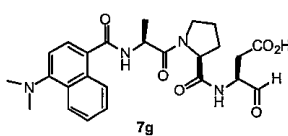
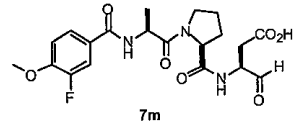
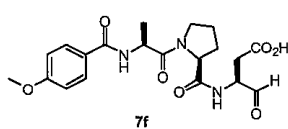
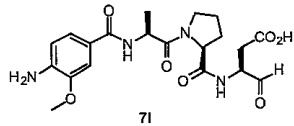
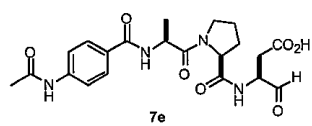
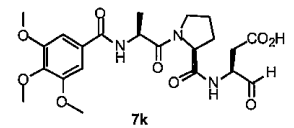
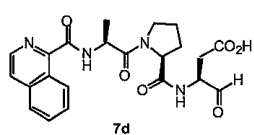
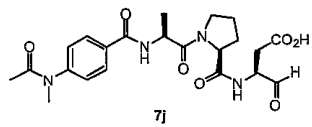
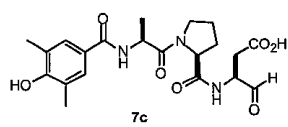
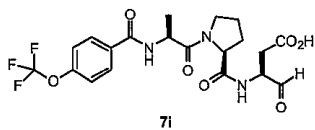
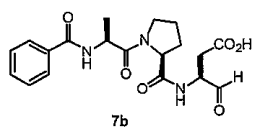
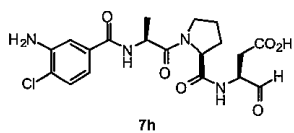
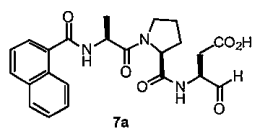
다음의 화학식 5a~5bd, 7a~7at, 20a~20t, 23b~23d, 23g~23i, 24a~24e, 26e, 29a~29s, 32a~e, 34, 42, 46, 52, 57, 61, 65, 69, 73, 121 및 122 a~v의 화합물로 이루어지는 군 중에서 선택되는 화합물.

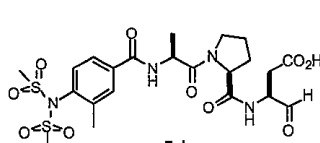
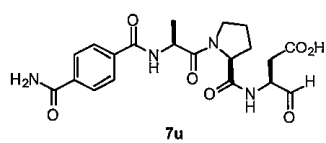
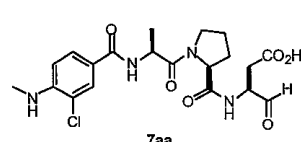
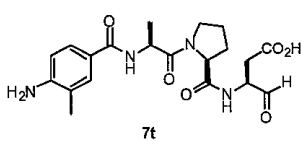
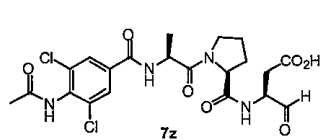
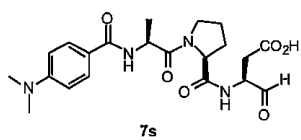
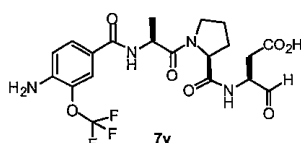
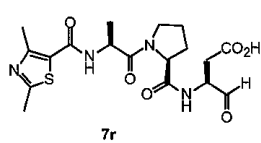
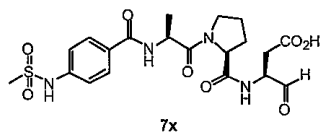
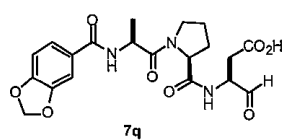
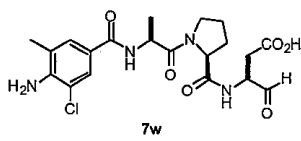
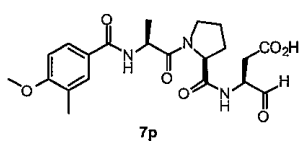
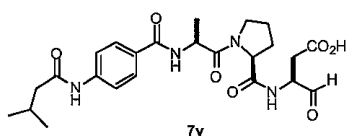
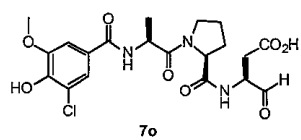


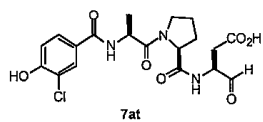
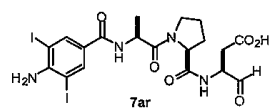
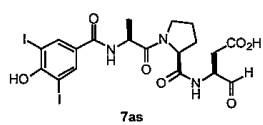
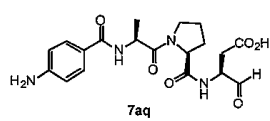
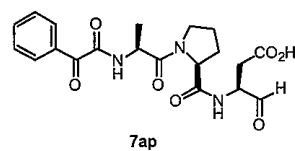
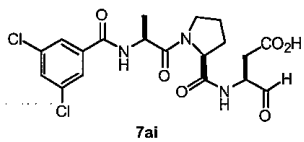
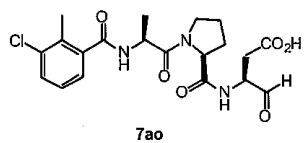
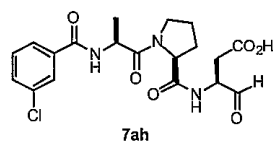
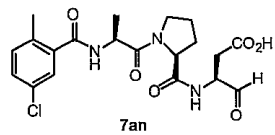
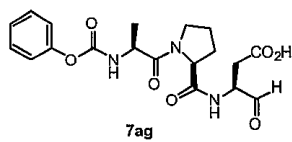
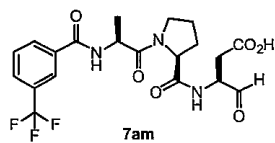
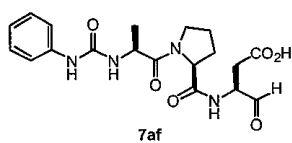
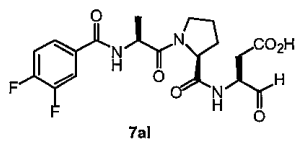
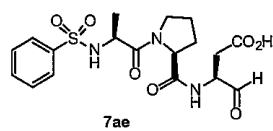
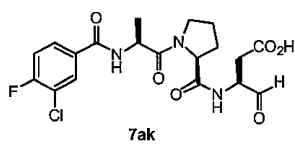
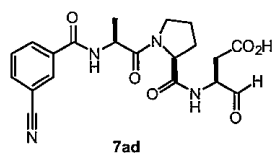
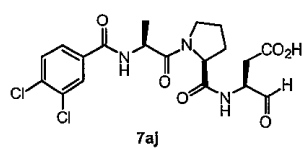
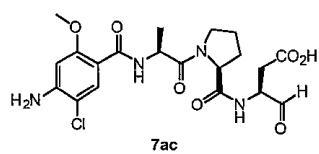


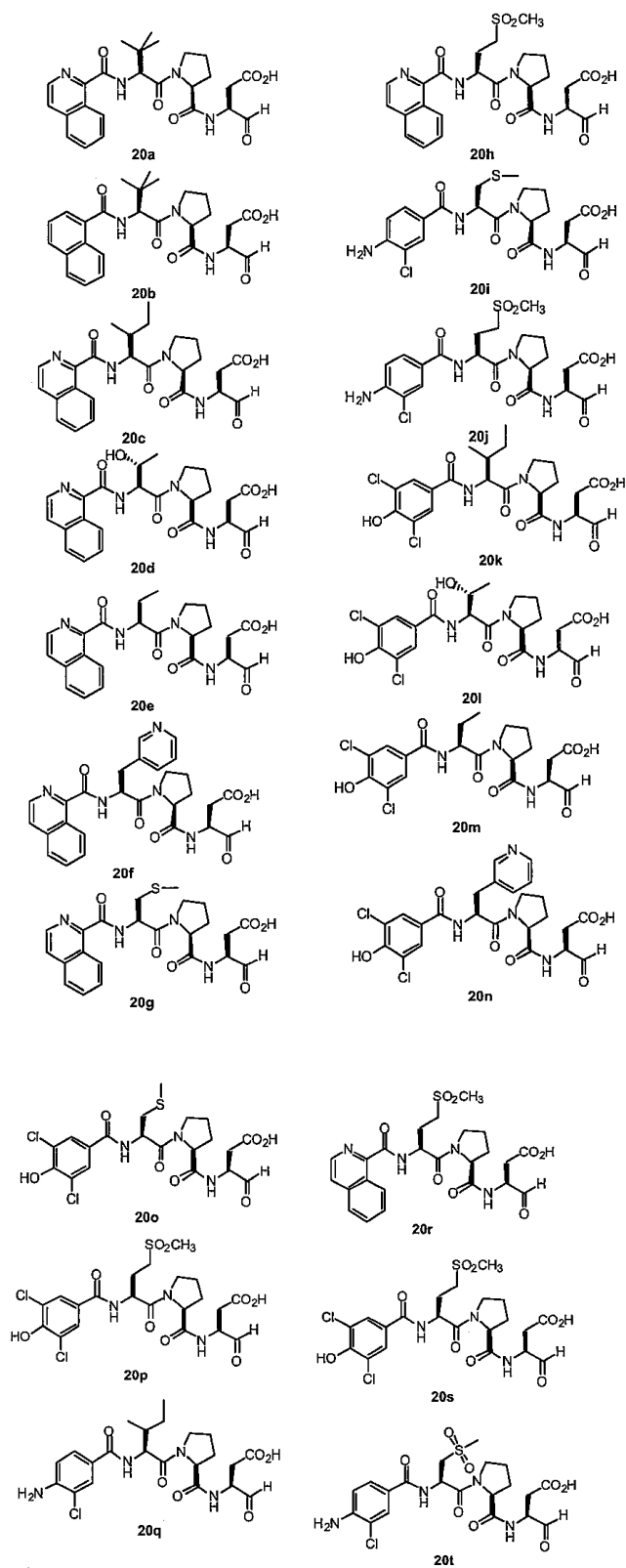


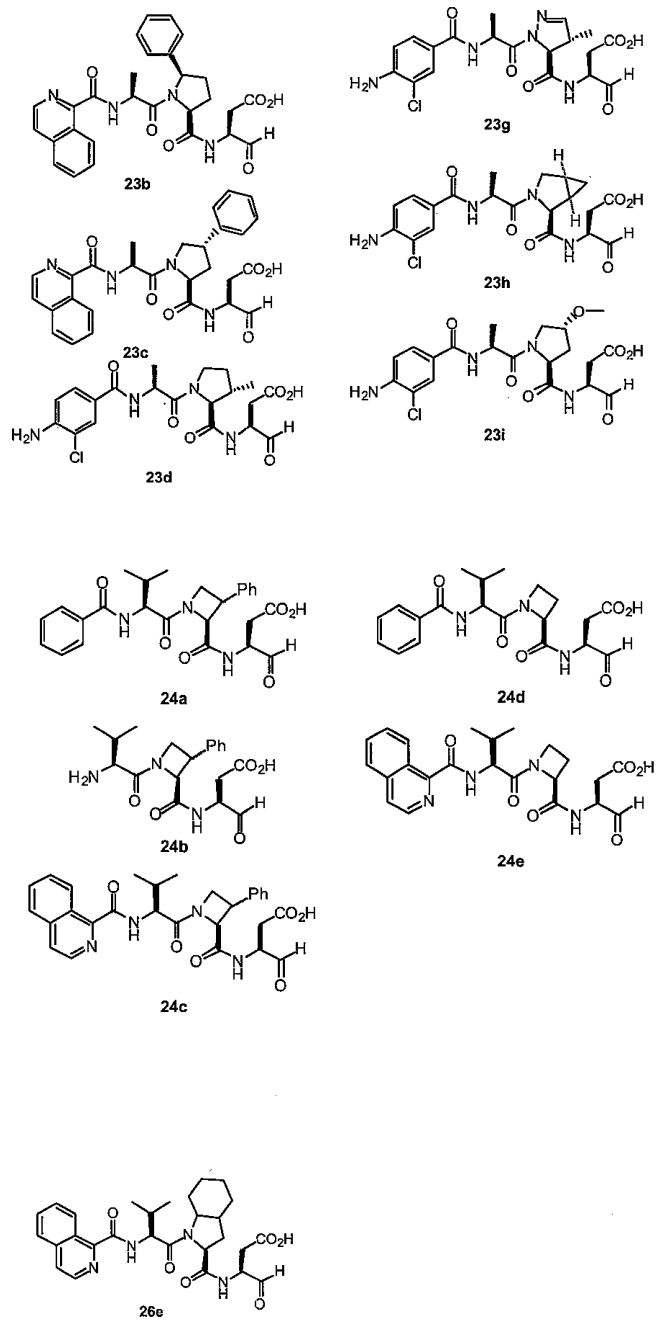


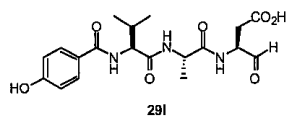
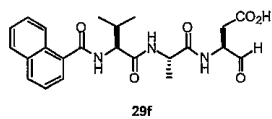
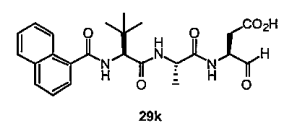
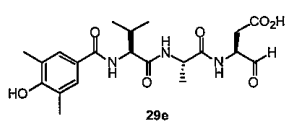
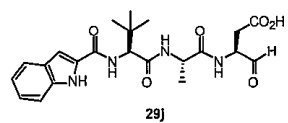
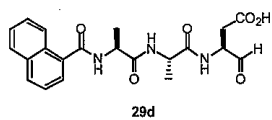
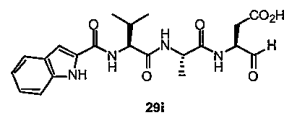
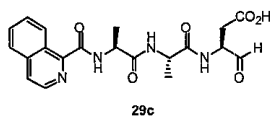
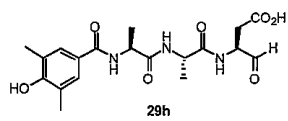
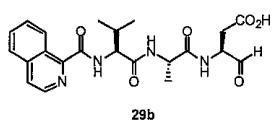
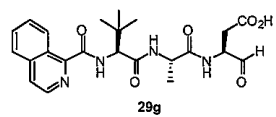
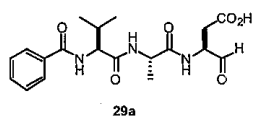


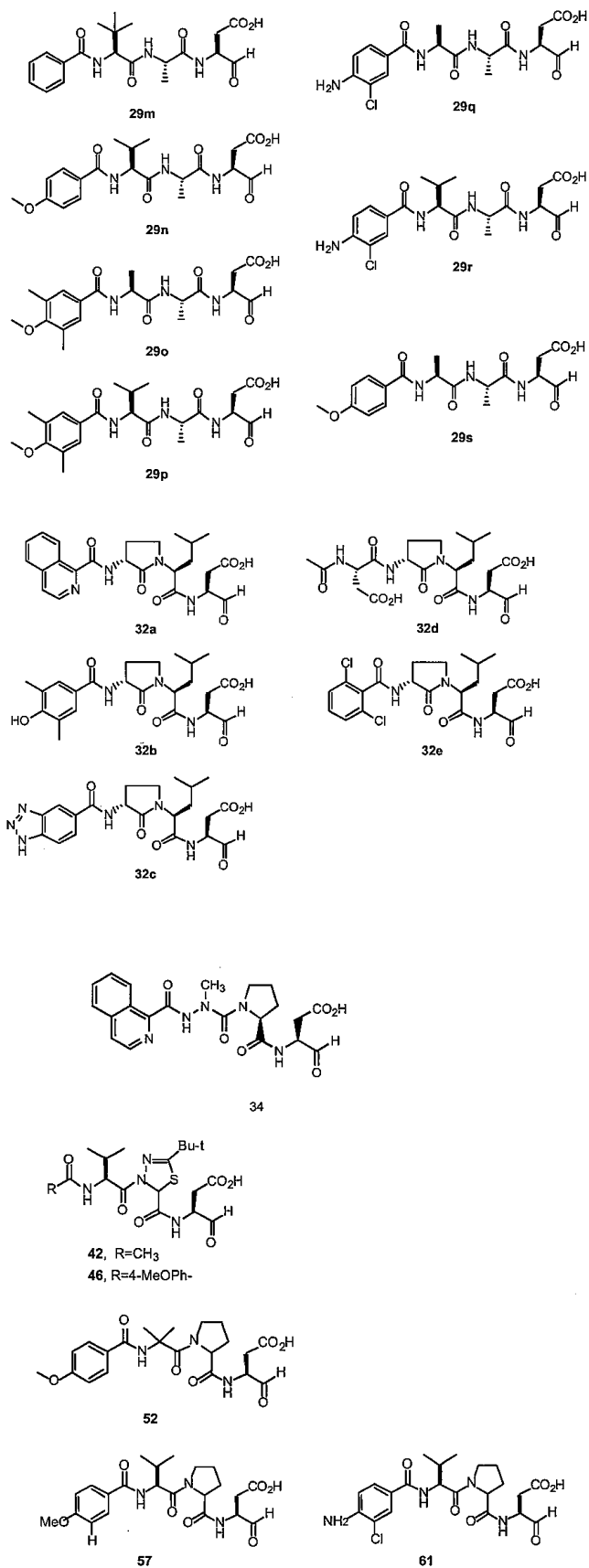


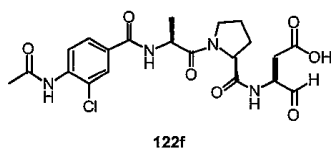
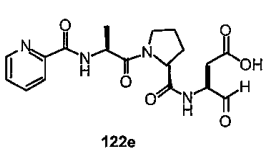
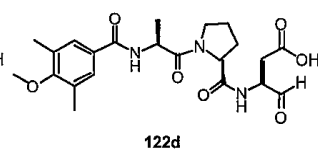
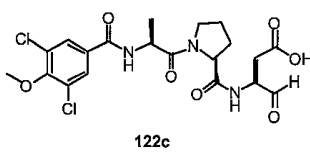
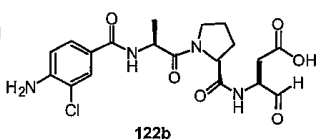
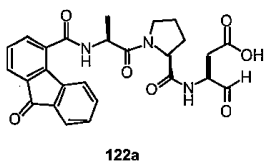
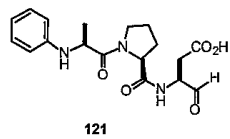
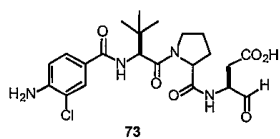
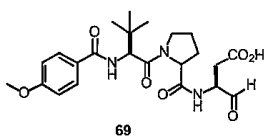
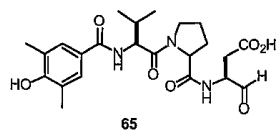


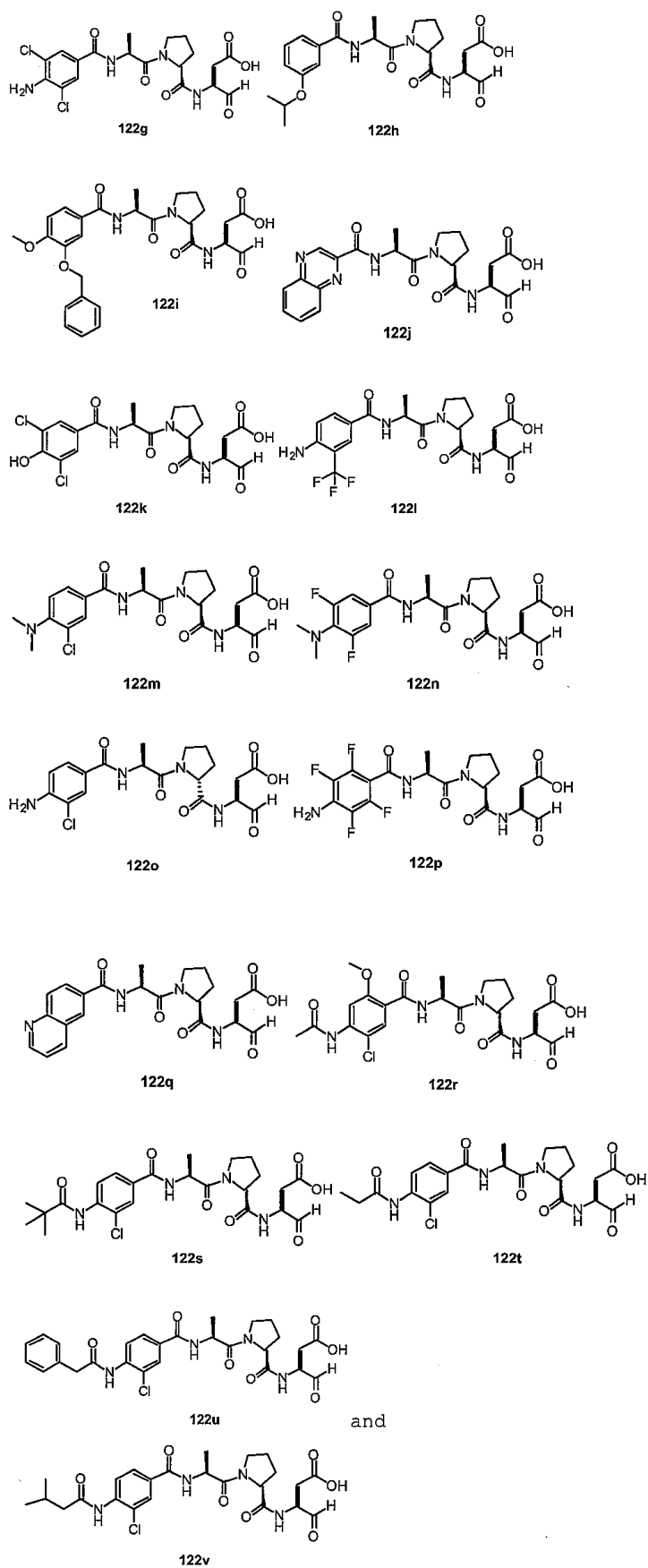








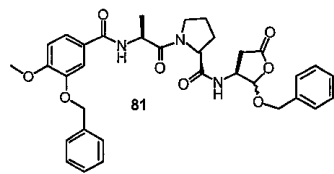
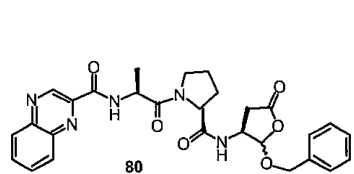
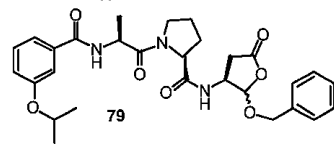
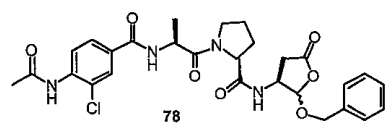
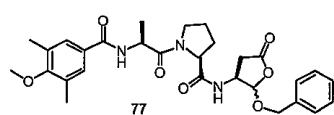
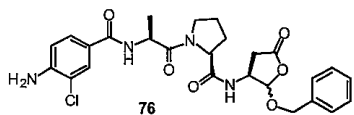
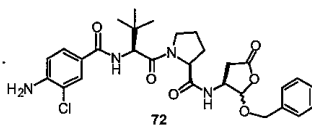
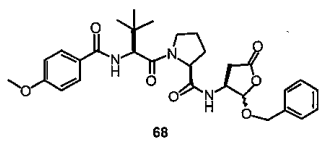
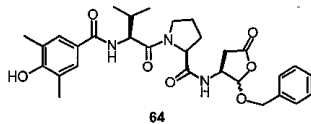
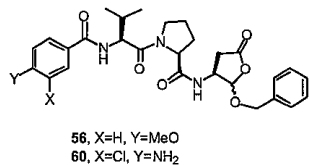
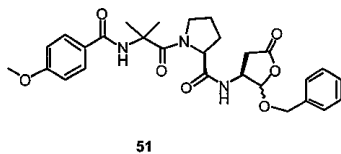
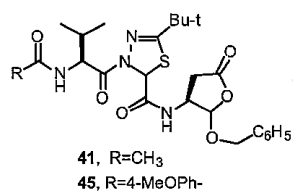


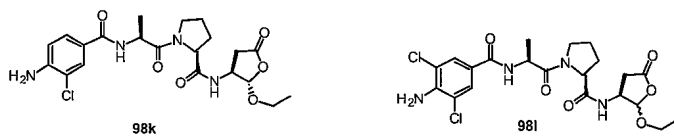
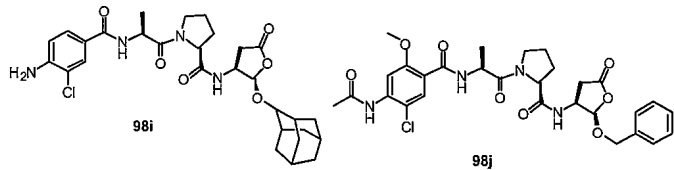
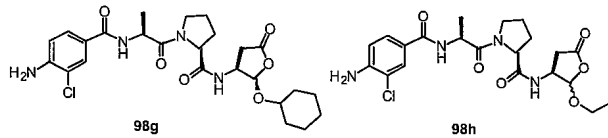
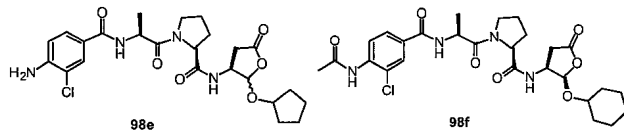
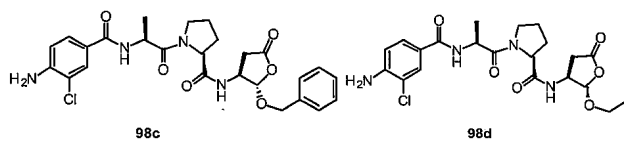
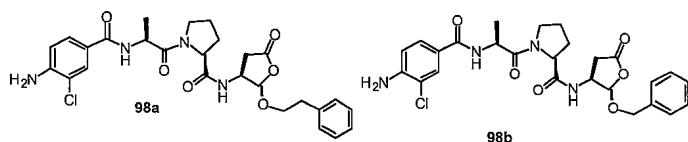
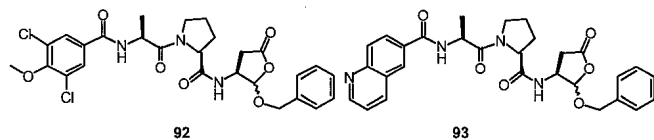
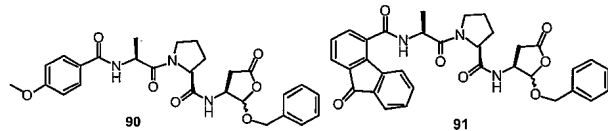
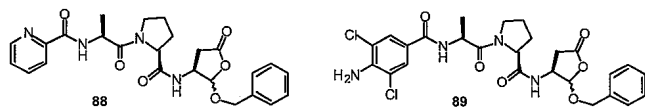
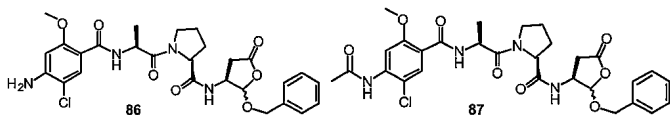
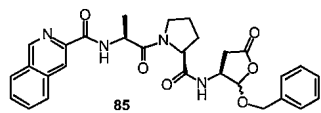
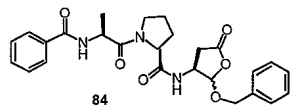
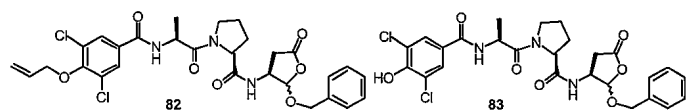


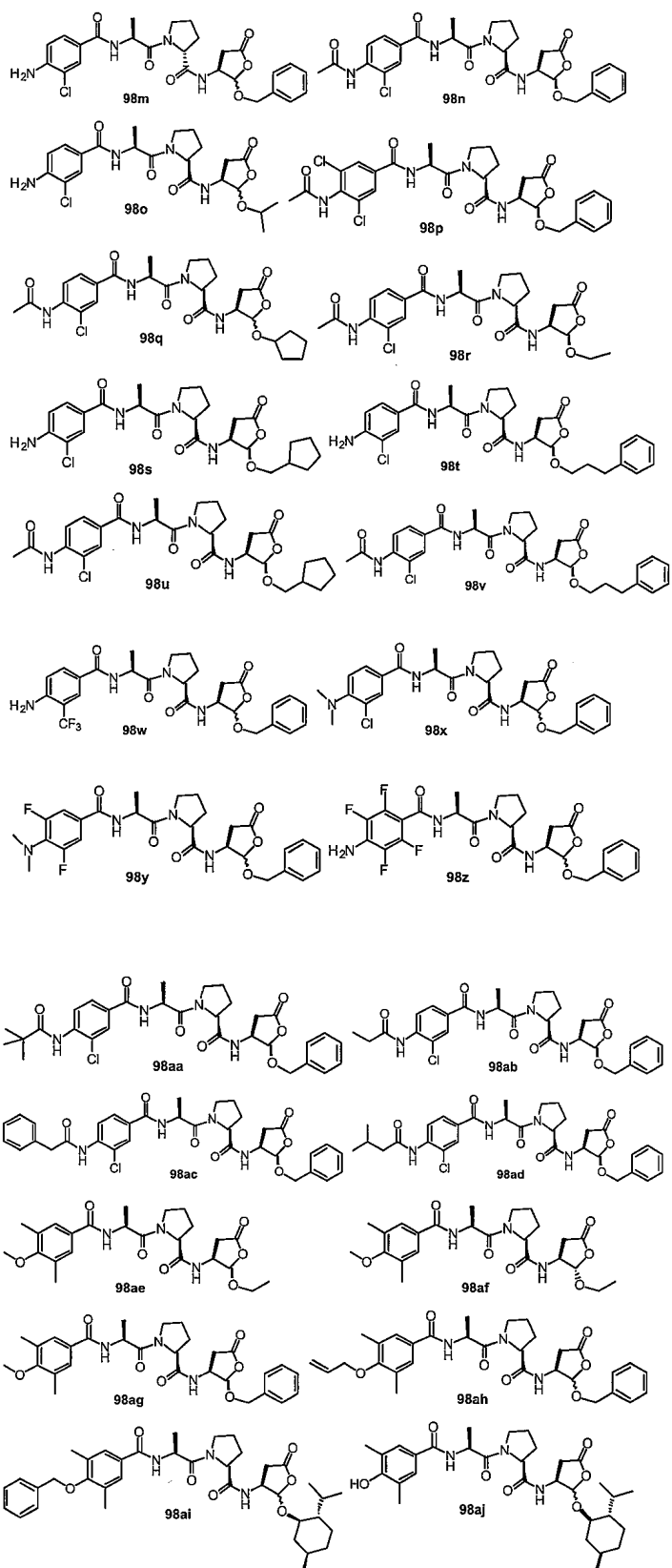
청구항 26

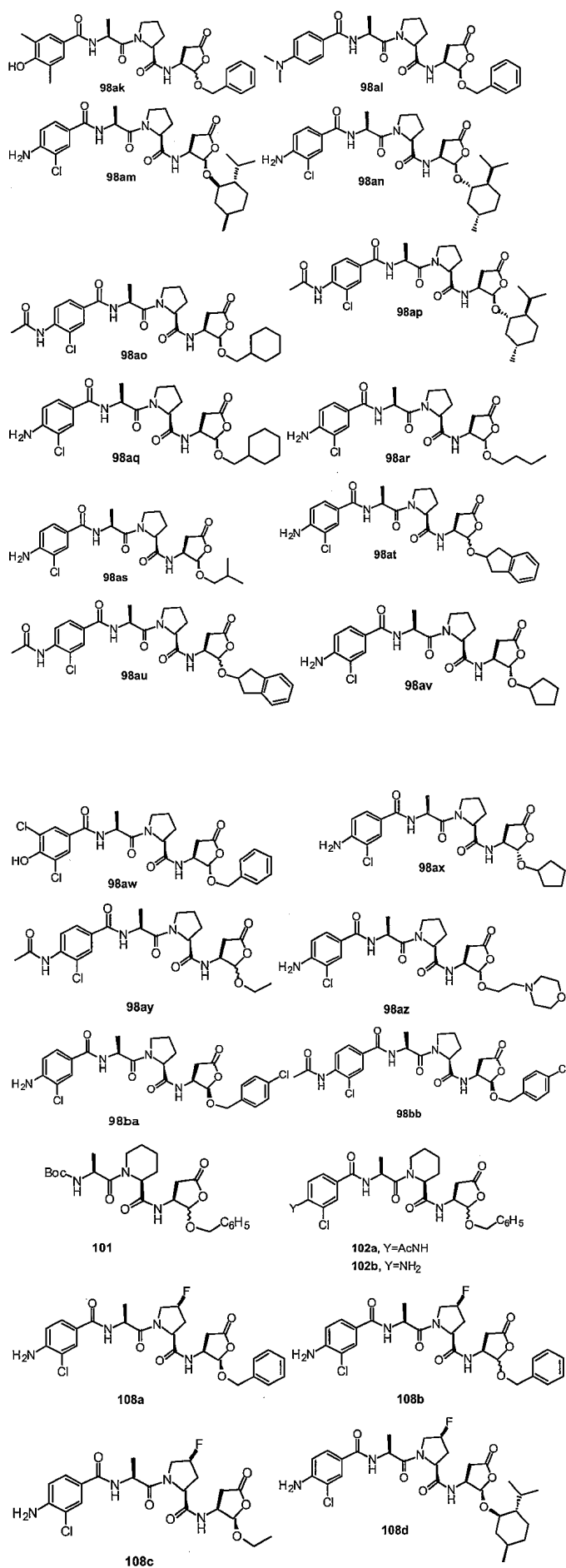
제4항에 있어서, 다음 화학식 41, 45, 51, 56, 60, 64, 68, 72, 76~93, 98a~z, 98aa~az, 98ba, 98bb, 101,

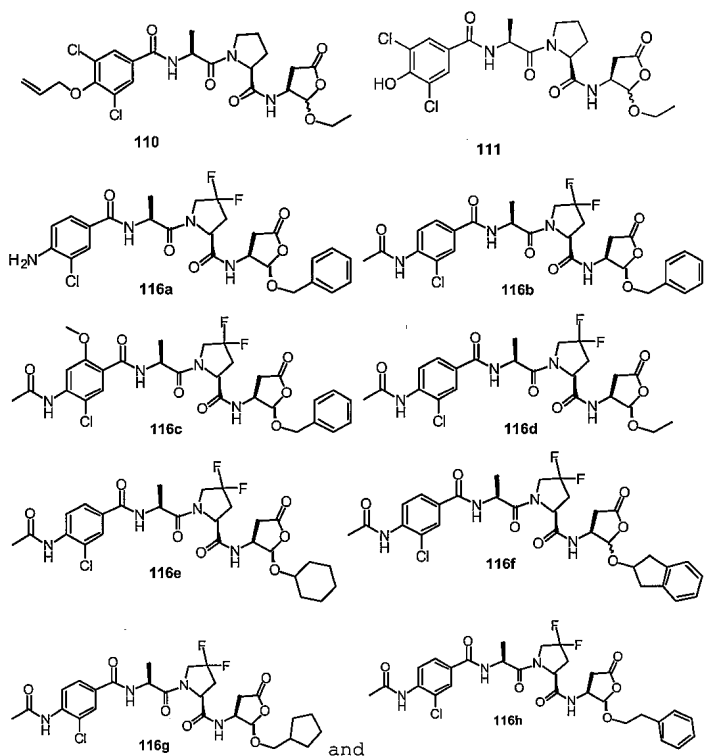
102a, 102b, 108a~108d, 110, 111 및 116a~116h로 이루어지는 군 중에서 선택되는 것인 화합물.





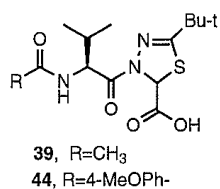
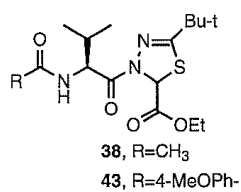
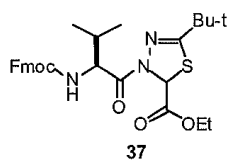


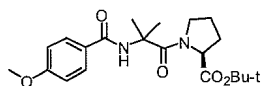




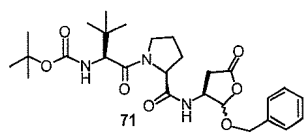
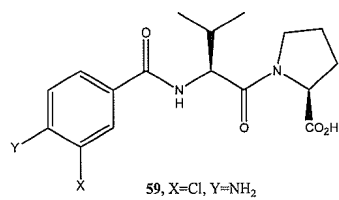
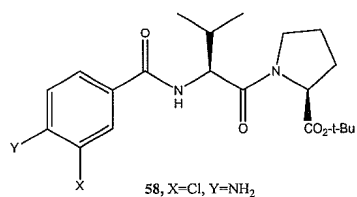
청구항 27

다음 화학식 37, 38, 39, 43, 44, 50, 58, 59, 71, 75, 96a~96c, 97a~97c, 107, 109, 115a~115c, 120a 및 120b로 이루어지는 군 중에서 선택되는 것인 화합물.

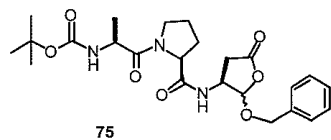




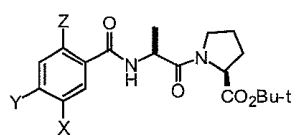
50



71



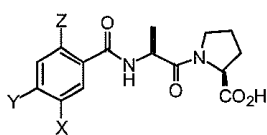
75



96a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H

96b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

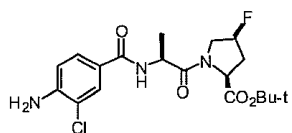
96c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O



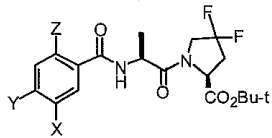
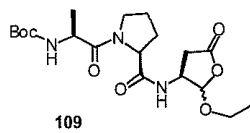
97a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H

97b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

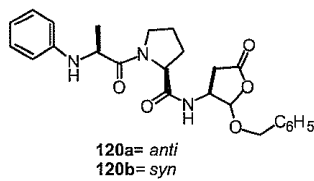
97c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O



107



and



청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

제1-4, 6-8 또는 10-12항 중 어느 하나의 항에 있어서, R¹은 -C(O)R⁸ 또는 -C(O)C(O)R⁸ 인 것인 화합물.

청구항 34

제13항에 있어서, R¹은 -C(O)R⁸ 또는 -C(O)C(O)R⁸ 인 것인 화합물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 카스파제 억제제, 특히 인터루킨-1 β 전환 효소("ICE") 억제제인 신규한 부류의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물 및 약학 조성물은 특히 카스파제 활성을 억제하는 데 적합하므로, 그 결과 인터루킨-1("IL-1")-, 세포소멸-, 인터페론- γ 유도 요소(IGIF)- 또는 인터페론- γ ("IFN- γ ")-매개 질환, 예를 들면 염증성 질환, 자가면역 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 장애, 감염성 질환 및 퇴행성 질환에 대한 약제로서 유리하게 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 조성물을 사용하여 카스파제 활성을 억제하고 IGIF 생성 및 IFN- γ 생성을 감소시키는 방법 및 인터루킨-1-, 세포소멸- 및 인터페론- γ -매개 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 인터루킨-1("IL-1")은 섬유아세포 분화 및 증식, 프로스타글란딘, 활액 세포 및 연골 세포에 의한 콜라게나아제 및 포스포리파아제의 생성, 호염기성 및 호산성 탈과립, 그리고 호중구 활성화를 자극하는 주된 전구 염증성 및 면역 조절성 단백질이다. 문헌[Oppenheim, J.H. 등, *Immunology Today*, 7, pp. 45-56(1986)]. 이와 같이, 인터루킨-1은 만성 및 급성 염증성 질환 및 자가면역 질환의 병인론에 연관된다. 예컨대, 류마티스성 관절염에서, IL-1은 고통받는 관절에서 연골 프로테오글리칸의 염증성 증상과 이의 파괴 모두에서 매개체로 작용한다. 문헌[Wood, D.D. 등, *Arthritis Rheum.* 26, 975,(1983); Pettipher, E.J. 등., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 295(1986); Arend, W.P. 및 Dayer, J.M., *Arthritis Rheum.* 38, 151(1995)]. 또한, IL-1은 매우 강한 골 흡수제이다. 문헌[Jandiski, J.J., *J.Oral Path* 17, 145(1988); Dewhirst, F.E. 등., *J. Immunol.* 8, 2562(1985)]. 대안적으로, 인터루킨-1은 파괴성 골 질환, 예컨대 골관절염 및 다발성 골수종에서 "과골세포 활성화 요소"로 일컬어진다. 문헌[Bataille, R. 등, *Int. J. Clin. Lab. Res.* 21(4), 283(1992)]. 특성의 증식성 장애, 예를 들면 급성 골수성의 백혈병 및 다발성 골수종에서, IL-1은 종양 세포 성장 및 유착을 촉진할 수 있다. 문헌[Bani, M.R., *J. Natl. Cancer Inst.* 83, 123(1991); Vidal-Vanaclocha, F., *Cancer Res.* 54, 2667(1994)]. 이들 장애에서, IL-1은 또한 기타 시토킨(예, IL-6)의 생성을 자극하기도 하는데, 이는 종양 전개를 변조시킬 수 있다. 문헌[Tartour 등., *Cancer Res.* 54, p. 6243(1994)]. IL-1은 염증성 응답의 일부로서 말초 혈액 단핵 세포에 의해 주로 생성되며, 두개의 구별되는 작용물질 형태, IL-1 α 및 IL-1 β 로 존재한다. 문헌[Mosely, B.S. 등, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84, pp. 4572-4576(1987); Lonnemann, G. 등, *Eur. J. Immunol*, 19, pp 1531-1536(1989)].
- <3> IL-1 β 는 생물학적 비활성 전구체 형태, 즉 pIL-1 β 로 합성된다. pIL-1 β 는 종래의 리더 서열이 결핍되어 시그널 펩티다아제에 의해 가공되지 않는다. 문헌[March, C. J., *Nature*, 315, pp. 641-647(1985)]. 대신, pIL-1 β 는 Asp-116 및 Ala-117 사이의 인터루킨-1 β 전환 효소("ICE")에 의해 분할되어 인간의 혈청 및 활액 중에 발견되는 생물학적 활성 C-말단 단편을 생성한다. 문헌[Sleath, P.R., 등., *J. Biol. Chem.*, 265, pp. 14526-14528(1992); A.D.Howard 등., *J. Immunol.*, 147, pp. 2964-2969(1991)]. ICE는 단핵세포에서 주로 편재화되는 시스테인 프로테아제이다. 이것은 전구체 IL-1 β 를 성숙 형태로 전환시킨다. 문헌[Black, R.A 등, *FEBS Lett.*, 247, pp.386-390(1989); Kostura, M.J. 등., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86, pp.5227-5231(1989)]. 또한, ICE에 의한 가공은 세포막을 통한 성숙 IL-1 β 의 수송을 위해 필요하다.
- <4> ICE(또는 카스파제-1)는 동족 효소인 소위 카스파제 계열의 멤버이다. 이들 동족체는 효소의 활성 부위 구간에서 서열 유사성을 지닌다. 이러한 동족체(카스파제)로는 TX(또는 ICE_{rel-II} 또는 ICH-2)(카스파제-4)(Faucheu, 등, *EMBO J.*, 14, p. 1914 (1995); Kamens J., 등, *J.Biol. Chem.*, 270, p. 15250(1995); Nicholson 등., *J. Biol. Chem.*, 270 15870(1995)), TY (또는 ICE_{rel-III})(카스파제-5)(Nicholson 등., *J. Biol. Chem.*, 270, p.15870(1995); ICH-1 (또는 Nedd-2)(카스파제-2)(Wang, L. 등, *Cell*, 78, p. 739(1994))), MCH-2(카스파제-6), (Fernandes-Alnemri, T. 등, *Cancer Res.*, 55, p. 2737(1995), CPP32(또는 YAMA 또는 아포파인)(카스파제-3)(Fernandes-Alnemri, T. 등, *J. Biol. Chem.*, 269, p. 30761(1994); Nicholson, D.W. 등, *Nature*, 376, p. 37(1995)); CMH-1(또는 MCH-3)(카스파제-7)(Lippke, 등, *J.Biol.Chem.*, 271(4), p1825-1828(1996)); Ferabdes-Alnemri, T. 등, *Cancer Res.*,(1995)), Mch5(카스파제-8)(Muzio, M. 등, *Cell* 85(6), 817-827, (1996)), MCH-6(카스파제-9)(Duan, H. 등, *J.Biol.Chem.*, 271(34), p.16720-16724(1996)), Mch4(카스파제-10)(Vincenz, C. 등., *J. Biol. Chem.*, 272, p. 6578-6583(1997); Fernandes-Alnemri, T. 등, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, p. 7464-7469(1996)), Ich-3(카스파제-11)(Wang, S. 등, *J. Biol. Chem.*, 271, p.20580-20587(1996)), mCASP-12(카스파제-12), (Van de Craen, M. 등., *FEBS Lett.* 403, p. 61-69(1997); Yuan, Y. 및 Miura, M. *PCT 공개* W095/00160(1995)), ERICE(카스파제-13), (Humke, E.W., 등, *J. Biol. Chem.*, 273(25) p.15702-15707(1998)) 및 MICE(카스파제-14)(Hu, S. 등, *J.Biol.Chem.*, 273(45)p. 29648-29653(1998))를 포함한다.
- <5> 이들 ICE 동족체 각각뿐 아니라 ICE 자체는 형질감염된 세포 계에서 과도 발현하는 경우, 세포소멸을 초래할 수 있다. 펩티딜 ICE 억제제 또는 Tyr-Val-Ala-Asp-클로로메틸케톤을 사용하여 이들 동족체 중 1 종 이상을 억제함으로써 결과적으로, 원발성 세포 또는 세포계에서 세포소멸이 유도된다. 문헌[Lazebnik 등. *Nature*, 371, p. 346(1994)].
- <6> 또한, 카스파제는 프로그래밍된 세포 괴사 또는 세포소멸의 조절에 관여하는 것으로 보인다. 문헌[Yuan, J 등, *Cell*, 75, pp.641-652(1993); Miura, M. 등, *Cell*, 75, pp. 653-660(1993); Nett-Fiordalisi, M.A. 등, *J.*

Cell Biochem., 17B, p. 117(1993)]. 특히, ICE 또는 ICE 동족체는 신경 변성 질환, 예를 들면 알츠하이머병 및 파킨슨병에서 세포소멸의 조절에 관여하는 것으로 여겨진다. 문헌[Marx, J. 및 M. Baringa, *Science*, 259, pp. 760-762(1993); Gagliardini, V. 등, *Science*, 263, pp. 826-828(1994)]. 세포소멸을 억제하는 치료 용도로는 알츠하이머병, 파킨슨병, 발작, 심근경색, 척추 위축증 및 노화를 들 수 있다.

<7> ICE는 특정 조직 타입에서 세포소멸(프로그램된 세포 괴사)를 매개하는 것으로 입증되었다. 문헌[Steller, H., *Science*, 267, p. 1445(1995); Whyte, M. 및 Evan, G., *Nature*, 376, p. 17(1995); Martin, S.J. 및 Green, D.R., *Cell*, 82, p. 349(1995); Alnemri, E.S., 등, *J.Biol.Chem.*, 270, p. 4312(1995); Yuan, J. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 7, p. 211(1995)]. ICE 유전자를 분열시킨 유전자변형 마우스는 Fas-매개 세포소멸을 보이지 않는다. 문헌[Kuida, K. 등, *Science* 267, 2000(1995)]. ICE의 이 활성화는 프로-IL-1 β 에 대한 가공 효소로서의 역할과 구별된다. 특징의 조직 유형에서, ICE의 억제는 성숙 IL-1 β 의 분비에 영향을 미치지 않는으나, 세포소멸을 억제할 수 있음을 인식할 수 있다.

<8> 이제까지 효소 활성 ICE는 두개의 서브유닛, 즉 p20 및 p10(각각 20 kDa 및 10 kDa 분자량)으로 이루어진 헤테로이합체로서 기술하여 왔다. 이들 서브유닛은 자가촉매작용하는 활성화 메커니즘을 통해 p30 형태를 경유하여 45 kDa 프로효소(p45)로부터 유도된다. 문헌[Thornberry, N.A. 등, *Nature*, 356, pp. 768-774(1992)]. ICE 프로효소는 몇개의 기능성 도메인, 즉 프로도메인(p14), p22/20 서브유닛, 폴리펩티드 링커 및 p10 서브유닛으로 분류된다. 문헌[Thornberry 등, *supra*; Casano 등, *Genomics*, 20, pp. 474-481(1994)].

<9> 전 길이의 p45는 그것의 cDNA 및 아미노 산 서열에 특징이 있다. 문헌[PCT 특허 출원 WO 91/15577 및 WO 94/00154]. p20 및 p10 cDNA 및 아미노산 서열 또한 공지되어 있다. 문헌[Thornberry 등, *supra*]. 또한, 쥐 및 래트의 ICE를 서열 결정하고 클로닝하였다. 이것은 높은 아미노산 및 핵산 서열 동족체 대 인간의 ICE를 갖는다. 문헌[Miller, D.K. 등, *Ann. N.Y.Acad. Sci.*, 696, pp. 133-148(1993); Molineaux, S.M. 등, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 90, pp. 1809-1813(1993)]. ICE의 3차원 구조는 X 선 결정학에 의한 원자 분해시 측정된다. 문헌[Wilson, K.P., 등, *Nature*, 370, pp. 270-275(1994)]. 활성 효소는 두개의 p20과 p10 서브유닛의 테트라머로서 존재한다.

<10> 최근, ICE 및 ICE/CED-3 계열의 기타 멤버는 프로-IGIF를 IGIF로 전환시키거나 또는 생체내 IFN- γ 의 생성에 연관된다(PCT 출원 PCT/US96/20843, WO 97/22619, 본 명세서에 참고로 인용함). IGIF는 전구체 단백질 "프로-IGIF"로서 생체내에서 합성된다.

<11> 인터페론- γ 유도 인자(IGIF)는 인터페론- γ (IFN- γ)의 T 세포 생성을 자극하는 대략 18-kDa의 폴리펩티드이다. IGIF는 생체내에서 활성화된 쿠퍼(Kupffer) 세포 및 대식세포에 의해 생성되며 내독소 자극에 따라 상기 세포밖으로 퍼진다. 따라서, IGIF 생성을 감소시키는 화합물은 T 세포 자극 등의 억제체로서 유용할 것이며, 이는 이들 세포에 의한 IFN- γ 생성 농도를 감소시킬 것이다.

<12> IFN- γ 는 다양한 면역 세포에 대한 면역 조절 효과를 지닌 시토킨이다. 특히, IFN- γ 는 대식세포 활성화 및 Th1 세포 선택에 수반된다. 문헌[F. Belardelli, *APMIS*, 103, p. 161(1995)]. IFN- γ 는 STAT 및 IRF 경로를 통한 유전자 발현을 변조시킴으로써 부분적으로 그 효과를 발휘한다. 문헌[C. Schindler 및 J.E.Darnell, *Ann. Rev. Biochem.*, 64, p. 621(1995); T. Taniguchi, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 121, p. 516(1995)].

<13> IFN- γ 또는 이것의 수용체가 결핍된 마우스는 면역 세포 기능에 다수의 결함을 가지며, 내독소 쇼크에 대한 내성이 있다. 문헌[S. Huang 등, *Science*, 259, p.1742(1993); D. Dalton 등, *Science*, 259, p. 1739(1993); B. D. Car 등, *J. Exp. Med.*, 179, p. 1437(1994)]. IL-12와 함께, IGIF는 T 세포에 의한 IFN- γ 생성의 강력한 유발인자로 보인다. 문헌[H. Okamura 등, *Infection and Immunity*, 63, p. 3966(1995); H. Okamura 등, *Nature*, 378, p. 88(1995); S. Ushio 등, *J. Immunol.*, 156, p. 4274(1996)].

<14> IFN- γ 는 다양한 염증성, 감염성 및 자가면역성 장애 및 질환과 연관한 병리학에 기여하는 것으로 알려져 왔다. 따라서, IFN- γ 생성을 감소시킬 수 있는 화합물은 IFN- γ 관련 병인론의 영향을 회복시키는 데 유용할 것이다.

<15> 따라서, 프로-IGIF의 IGIF로의 전환반응을 조절할 수 있는 조성물 및 방법은 생체내에서 IGIF 및 IFN- γ 생성을 감소시키는 데 유용하므로, 인간의 장애 및 질환에 기여하는 이들 단백질의 악영향을 회복시키는 데 유용할 것이다.

<16> 카스파제 억제제는 염증 또는 세포자살 또는 이들 모두를 제어하는 데 유용한 화합물 부류를 대표한다. ICE의 펩티드 및 펩티드 억제제는 문헌에 기재되어 있다. 문헌[PCT 특허 출원 WO 91/15577, WO 93/05071, WO 93/09135, WO 93/12076, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 95/35308, WO 96/30395, WO 96/33209 및 WO 98/01133;

유럽 특허 출원 503 561, 547 699, 618 223, 623 592 및 623 606; 및 US 특허 제5,434,248호, 제5,710,153호, 제5,716,929호 및 제5,744,451호]. ICE의 이러한 펩티딜 억제제는 염증(*vide infra*)의 마우스 모델에서 성숙 IL-1 β 의 생성을 차단하고, 시험관내 백혈병 세포의 성장을 억제하는 것으로 관찰되었다. 문헌[Estrov 등, *Blood*, 84, 380a(1994)]. 그러나, 이러한 펩티드의 성질로 인해, 상기 억제제는 종래 바람직하지 못한 약물학적 성질, 예를 들면 불량한 세포 침투성 및 세포 활성, 불량한 경구 흡수성, 불안정성 및 빠른 신진대사의 특징을 지녔다. 문헌[Plattner, J.J. and D.W. Norbeck, in *Drug Discovery Technologies*, C.R. Clark and W. H. Moos, Eds.(Ellis Horwood, Chichester, England, 1990), pp. 92-126]. 이들 특징은 효과적인 약물내로 상기 억제제가 전개되는 것을 방해한다.

<17> 비펩티딜 화합물은 또한 시험관내 ICE를 억제하는 것으로 보고되었다. 문헌[PCT 특허 출원 WO 95/26958; US 특허 제5,552,400호; Dollé 등, *J. Med. Chem.*, 39, pp. 2438-2440(1996)].

<18> 그러나, 이들 화합물이 치료학적으로 유용한 적당한 약물학적 프로필을 갖는지는 명확하지 않다.

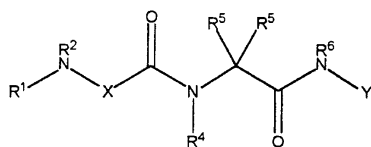
<19> 따라서, IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환뿐 아니라 염증성, 자가면역성, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 감염성 질환 또는 퇴행성 질환의 만성 및 급성 형태를 예방하고 치료하기 위한 약제로서 유용한, 카스파제를 효과적으로 억제할 수 있고, 바람직한 생체내 활성을 지니고 있는 화합물이 요구되었다.

발명의 상세한 설명

<20> 본 발명은 카스파제 억제제, 특히 ICE 억제제로 유용한 신규 화합물 부류 및 이것의 약학적으로 허용 가능한 유도체를 제공한다. 이들 화합물은 IL-1, 세포소멸, IGIF 또는 IFN- γ 에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위해 단독으로 또는 기타 치료 약제 또는 예방 약제, 예컨대 항생제, 면역 변조제 또는 기타 항염증성 약제와 함께 사용될 수 있다. 바람직한 실시 양태에 따르면, 본 발명의 화합물은 카스파제의 활성 부위에 결합하여 상기 효소의 활성을 억제할 수 있다.

<21> 본 발명의 주 목적은 바람직한 생체내 프로필을 갖는 하기 화학식 I로 표시되는 신규 화합물 부류를 제공하는 것이다:

화학식 I



<22>

<23> 상기 식 중,

<24> 다양한 치환체들을 본 명세서에 기재하였다.

<25> 본 발명의 또 다른 목적은 다성분 조성물을 비롯한 약학 조성물을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 관련 화합물의 사용 방법 및 제조 방법을 제공한다.

<26> 본 명세서에 기재된 발명을 더 충분히 이해하기 위해, 이하 상술한다.

<27> 다음 약어 및 정의는 본 명세서 전체에 사용된다.

<28> **약어**

<29> Ac₂O 아세트산 무수물

<30> MeCN 아세토니트릴

<31> AMC 아미노메틸 쿠마린

<32> n-Bu 노말-부틸

<33> DMF 디메틸포름아미드

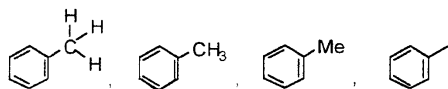
<34> DIEA N,N-디이소프로필에틸아민

- <35> DMA N,N-디메틸아세트아미드
- <36> EDC 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염
- <37> Et₂O 디에틸 에테르
- <38> EtOAc 에틸 아세테이트
- <39> Fmoc 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐
- <40> HBTU 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N,N'-테트라메틸유로늄 헥사플루오로포스페이트
- <41> HOBt 1-히드록시벤조트리아졸 수화물
- <42> MeOH 메탄올
- <43> NMP N-메틸피롤리돈
- <44> TFA 트리플루오로아세트산
- <45> pNA p-니트로아닐린
- <46> 용어 "카스파제"란 ICE를 포함하는 효소 계열의 한 멤버인 효소를 말한다. 참조 문헌[H. Hara, *Natl. Acad. Sci.*, 94, pp. 2007-2012(1997)].
- <47> 용어 "HBV", "HCV" 및 "HGV"란 각각 간염-B 바이러스, 간염-C 바이러스 및 간염-G 바이러스를 말한다.
- <48> 용어 "K_i"란 표적 효소, 예컨대 ICE의 활성을 억제하는 화합물 효능에 대한 수치적인 척도를 말한다. K_i 값이 작을수록 이 효능이 더 높음을 나타낸다. K_i 값은 표준 효소 반응속도 방정식에 실험적으로 측정된 속도 데이터를 대입함으로써 산출된다. 참조 문헌[I.H. Segel, *Enzyme Kinetics*, Wiley-Interscience, 1975]
- <49> 용어 "인터페론 γ 유도 인자" 또는 "IGIF"란 IFN- γ 의 내인성 생성을 자극할 수 있는 요소를 말한다.
- <50> 용어 "카스파제 억제제"란 1 종 이상의 카스파제의 뚜렷한 억제를 보여줄 수 있는 화합물을 말한다. 용어 "ICE 억제제"란 ICE 및 임의로 1 종 이상의 추가 카스파제의 뚜렷한 억제를 보여줄 수 있는 화합물을 말한다. 이들 효소의 억제는 본 명세서에 기재되고 참고로 인용된 방법을 사용하여 측정할 수 있다.
- <51> 당업자라면 생체내 효소 억제제가 반드시 시험관내 효소 억제제는 아님을 인식할 것이다. 예를 들면, 화합물의 프로드러그 형태는 전형적으로 시험관내 분석에서 거의 또는 전혀 활성을 보이지 않는다. 이러한 프로드러그 형태는 환자의 신진대사 또는 기타 생화학적 과정에 의해 변형되어 생체내 ICE 억제제를 제공한다.
- <52> 용어 "시토킨"은 세포간 상호작용을 매개하는 분자를 말한다.
- <53> 용어 "증상"이란 개체내에서 유해한 생물학적 결과를 낳는 임의의 질환, 장애 또는 효과를 말한다.
- <54> 용어 "개체"란 동물 또는 동물로부터 유래된 하나 이상의 세포를 말한다. 바람직하게는, 동물이란 포유류, 가장 바람직하게는 인간을 말한다. 세포는 조직, 세포 클러스터, 무한증식 세포, 형질감염 세포 또는 형질전환 세포 및 물리적 변형 또는 표현형 변형된 동물로부터 유래한 세포를 포함하나 이것에 한정되는 것은 아닌 임의의 형태를 말한다.
- <55> 본 명세서에 사용된 용어 "환자"란 임의의 포유류, 바람직하게는 인간을 말한다.
- <56> 용어 "알킬"이란 탄소 원자수가 1 내지 6인 직쇄 또는 분지쇄의, 포화 지방족 탄화수소를 말한다.
- <57> 용어 "알케닐"이란 탄소 원자수가 2 내지 6이고 1개 이상의 이중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의, 불포화 탄화수소를 말한다.
- <58> 용어 "알킬닐"이란 탄소 원자수가 2 내지 6이고 1개 이상의 삼중결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의, 불포화 탄화수소를 말한다.
- <59> 용어 "시클로알킬"이란 고리 계에 불포화 결합을 임의로 함유할 수 있는 모노시클릭 또는 폴리시클릭의, 비방향족 탄화수소 고리 계를 말한다. 그 예로는 시클로헥실, 아다만틸, 노르보르닐 및 스피로시클로펜틸을 들 수 있다.

- <60> 용어 "아릴"이란 고리 계의 1개 이상의 고리가 방향족인 탄소 원자수가 6, 10, 12 또는 14인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 계를 말한다. 본 발명의 아릴 기는 임의로 R^{11} 로 단일 치환 또는 다중 치환된다. 아릴 고리 계의 예로는 페닐, 나프틸 및 테트라히드로나프틸을 들 수 있다.
- <61> 용어 "헤테로아릴"이란 탄소 원자수가 1 내지 15이고 헤테로 원자수가 1 내지 4이며, 고리 계의 1개 이상의 고리가 방향족인 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 계를 말한다. 헤테로 원자는 황, 질소 또는 산소이다. 본 발명의 헤테로아릴 기는 임의로 R^{11} 로 단일 치환 또는 다중 치환된다.
- <62> 용어 "헤테로시클릭"이란 탄소 원자수가 1 내지 15이고 헤테로 원자수가 1 내지 4이며, 임의로 불포화 결합을 가질 수 있으나 방향족은 아닌 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 계를 말한다. 헤테로 원자는 독립적으로 황, 질소 또는 산소이다.
- <63> 용어 "알킬아릴"이란 알킬기의 수소 원자가 아릴 라디칼로 치환된 알킬기를 말한다.
- <64> 용어 "알킬헤테로아릴"이란 알킬기의 수소 원자가 헤테로아릴 라디칼로 치환된 알킬기를 말한다.
- <65> 용어 "아미노산 측쇄"란 천연 또는 비천연 아미노산의 α 탄소에 부착한 임의의 기를 말한다.
- <66> 용어 "치환"이란 일정 치환기로 화합물내 수소 원자를 치환한 것을 말한다.
- <67> 용어 "직쇄"란 공유 결합한 원자에 인접한 비분지성 연결을 말한다. 직쇄는 치환될 수 있으나, 그 치환체가 직쇄의 일부는 아니다.
- <68> 화학식에서, 본 명세서내의 괄호는 분자 또는 기에서의 연결을 표시하는 데 사용된다. 특히, 괄호는 1) 1개 이상의 원자 또는 기가 특정의 원자에 결합되는 것, 또는 2) 분지점(즉, 열린 괄호 바로 앞의 원자는 괄호내 원자 또는 기와 닫힌 괄호 바로 뒤의 원자 또는 기에 모두 결합됨)을 나타내는 데 사용된다. 그 첫번째 사용 예는 " $N(\text{알킬})_2$ "로서, 이는 두개의 알킬기가 N 원자에 결합하는 것을 나타낸다. 두번째 사용예는 " $-C(O)NH_2$ "로서, 이는 카르보닐기와 아미노(" NH_2 ")기 모두 소정의 탄소 원자에 결합한 것을 나타낸다. " $-C(O)NH_2$ " 기는 다음 구조식과 같이 다른 방식으로 나타낼 수 있다:



- <69>
- <70> 치환체는 다양한 형태로 나타낼 수 있다. 그 다양한 형태는 당업자에게 공지되어 있으며 호환적으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 페닐 고리위의 메틸 치환체는 다음 형태 중 어느 것으로도 나타낼 수 있다:

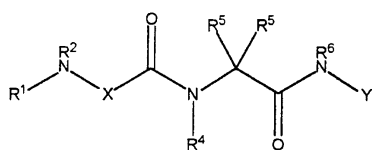


- <71>
- <72> 치환체, 예를 들면 메틸의 다양한 형태를 본 명세서에서 호환적으로 사용할 수 있다.
- <73> 기타 정의는 필요에 따라 본 명세서에 기술하였다.

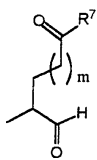
<74> 본 발명의 화합물

- <75> 본 발명의 한 실시 양태 A의 화합물은 하기 화학식 I의 화합물이다:

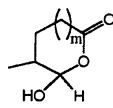
<76> 화학식 I



- <77>
- <78> 상기 식 중,



<79> Y는 (a) 로서,



<80> 단, R^7 이 -OH이면, Y는 또한 (b) 가 될 수 있고,

<81> X는 $-C(R^3)_2-$ 또는 $-N(R^3)-$ 이며,

<82> m은 0 또는 1이고,

<83> R^1 은 H, $-C(O)R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(H)R^8$, $-S(O)_2N(H)-R^8$, $-S(O)N(H)-R^8$, $-C(O)C(O)N(H)R^8$, $-C(O)CH=CHR^8$, $-C(O)CH_2OR^8$, $-C(O)CH_2N(H)R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-S(O)N(R^8)_2$, $-C(O)C(O)N(R^8)_2$, $-C(O)CH_2N(R^8)_2$, $-CH_2R^8$, $-CH_2$ -알케닐- R^8 또는 $-CH_2$ -알키닐- R^8 이며,

<84> R^2 는 -H이고, 각각의 R^3 은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, 알케닐- R^9 또는 알키닐- R^9 이거나 또는 R^2 와 하나의 R^3 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

<85> R^4 는 -H이고, 각각의 R^5 는 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, 알케닐- R^9 또는 알키닐- R^9 이거나 또는 R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

<86> R^6 은 -H이고,

<87> R^7 은 -OH, $-OR^8$ 또는 $-N(H)OH$ 이며,

<88> 각각의 R^8 은 독립적으로 -알킬, -시클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -헤테로시클릴, -알킬시클로알킬, -알킬아릴, -알킬헤테로아릴 또는 -알킬헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

<89> 각각의 R^9 는 독립적으로 -아릴, -헤테로아릴, -시클로알킬 또는 -헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

<90> 각각의 R^{10} 은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)H$, $-N(H)C(O)NH_2$, -퍼플루오로알킬, -O-알킬, -O-아릴, -O-알킬아릴, -N(H)알킬, -N(H)아릴, -N(H)-알킬아릴, -N(알킬)₂, $-C(O)N(H)알킬$, $-C(O)N(알킬)_2$, $-N(H)C(O)알킬$, $-N(H)C(O)N(H)알킬$, $-N(H)C(O)N(알킬)_2$, -S-알킬,

-S-아릴, -S-알킬아릴, -S(O)₂알킬, -S(O)알킬, -C(O)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)알킬 또는 -CH₂N(알킬)₂, -알킬, -시클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -헤테로시클릴, -알킬시클로알킬, -알킬아릴, -알킬헤테로아릴 또는 -알킬헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환되고,

<91> 각각의 R¹¹은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -알킬, -시클로알킬, -퍼플루오로알킬, -O-알킬, -O-아릴, -O-알킬아릴, -N(H)알킬, -N(H)아릴, -N(H)-알킬아릴, -N(알킬)₂, -C(O)N(H)알킬, -C(O)N(알킬)₂, -N(H)C(O)알킬, -N(H)C(O)N(H)알킬, -N(H)C(O)N(알킬)₂, -S-알킬, -S-아릴, -S-알킬아릴, -S(O)₂알킬, -S(O)알킬, -C(O)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)알킬 또는 -CH₂N(알킬)₂이다.

<92> 실시 양태 A의 또 다른 형태에서는,

<93> R¹은 H, -R⁸, -C(O)R⁸, -C(O)C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(H)R⁸, -S(O)₂N(H)-R⁸, -S(O)N(H)-R⁸, -C(O)C(O)N(H)R⁸, -C(O)CH=CHR⁸, -C(O)CH₂OR⁸, -C(O)CH₂N(H)R⁸, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)₂N(R⁸)₂, -S(O)N(R⁸)₂, -C(O)C(O)N(R⁸)₂, -C(O)CH₂N(R⁸)₂, -CH₂R⁸, -CH₂-알케닐-R⁸ 또는 -CH₂-알키닐-R⁸이며,

<94> R²는 -H이고, 각각의 R³은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, -R⁸, 알케닐-R⁹ 또는 알키닐-R⁹이거나, 각각의 R³은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하거나 또는 R²와 하나의 R³은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹⁰으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환되고,

<95> 각각의 R¹⁰은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -퍼플루오로알킬, -O-알킬, -O-아릴, -O-알킬아릴, -N(H)알킬, -N(H)아릴, -N(H)-알킬아릴, -N(알킬)₂, -C(O)N(H)알킬, -C(O)N(알킬)₂, -N(H)C(O)알킬, -N(H)C(O)O알킬, -N(H)C(O)O아릴, -N(H)C(O)O알킬아릴, -N(H)C(O)O헤테로아릴, -N(H)C(O)O알킬헤테로아릴, -N(H)C(O)O시클로알킬, -N(H)C(O)N(H)알킬, -N(H)C(O)N(알킬)₂, -N(H)C(O)N(H)아릴, -N(H)C(O)N(H)알킬아릴, -N(H)C(O)N(H)헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)알킬헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)시클로알킬, -S-알킬, -S-아릴, -S-알킬아릴, -S(O)₂알킬, -S(O)알킬, -C(O)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)알킬 또는 -CH₂N(알킬)₂, -알킬, -시클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -헤테로시클릴, -알킬시클로알킬, -알킬아릴, -알킬헤테로아릴 또는 -알킬헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환되며,

<96> 기타 치환체들은 앞에서 정의한 바와 같다.

<97> 바람직하게는 상기 실시 양태 중 어떤 것에서도

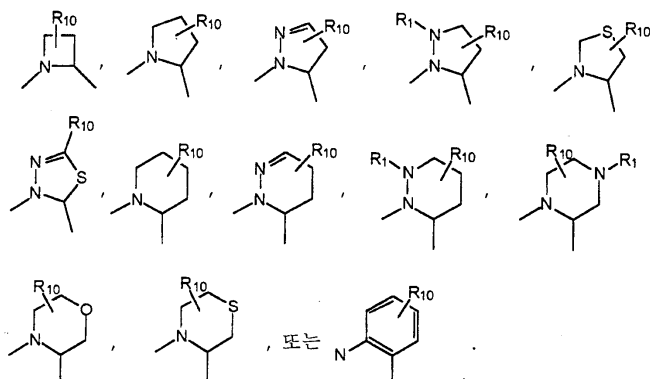
<98> m은 0이고,

<99> R²는 -H이며,

<100> 하나의 R³는 -H이고, 나머지 R³는 -R⁸, -알케닐-R⁹ 또는 -알키닐-R⁹이거나, 또는

<101> R⁴와 하나의 R⁵는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹⁰으로 치환되며, 임의

의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며, 여기서 상기 고리 계는



<102>

<103>

이다.

<104>

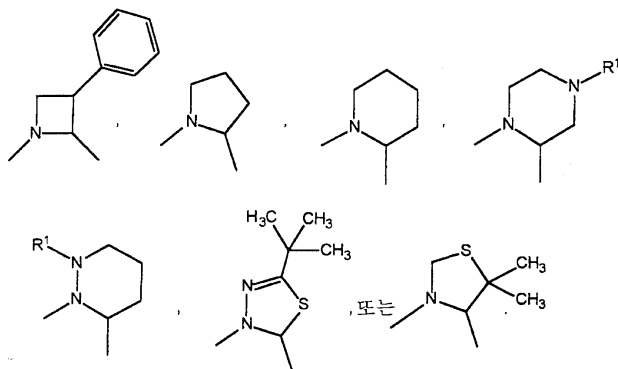
대안의 바람직한 실시 양태에서, X는 $C(R^3)_2$ 이거나 또는 하나의 R^3 는 아미노산 측쇄, $-R^8$, -알케닐- R^9 또는 -알킬닐- R^9 이다.

<105>

더욱 바람직하게는, 하나의 R^3 가 -H이고, 나머지 R^3 는 -알킬이거나 또는

<106>

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택된 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 고리 계의 탄소 원자에 결합된 임의의 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되고, 고리 계의 질소 원자에 결합된 임의의 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환된다:



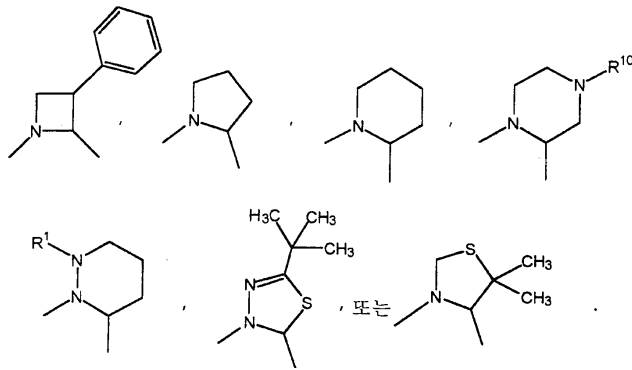
<107>

<108>

가장 바람직하게는, 하나의 R^3 는 -H이고, 나머지 R^3 는 $-C(H)(CH_3)_2$ 또는 $-C(CH_3)_3$ 이고,

<109>

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 하기 화학식들 중에서 선택된 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 고리 계의 탄소 원자에 결합된 임의의 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되고, 고리 계의 질소 원자에 결합된 임의의 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환된다:

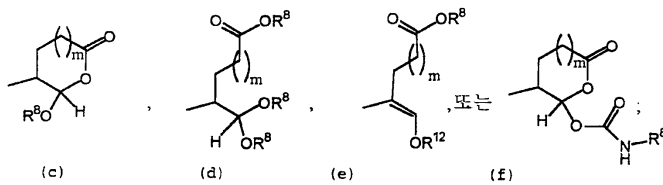


<110>

<111> 대안적으로 가장 바람직한 실시 양태에서, 하나의 R^3 는 -H이고, 나머지 R^3 는 $-CH_3$, $-C(H)(CH_3)_2$ 또는 $-C(CH_3)_3$ 이며, R^4 및 R^5 는 앞에서 정의한 바와 같다.

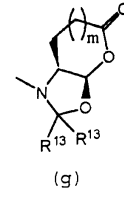
<112> 또 다른 실시 양태 B에 따르면, 본 발명은

<113> 상기 화학식 I 중,



<114> Y는

<115> 이나,



<116> 단, R^6 이 수소가 아니면, R^6 및 Y는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 고리 (g) 를 형성하고,

<117> R^{12} 는 $-C(O)$ 알킬, $-C(O)$ 시클로알킬, $-C(O)$ 알케닐, $-C(O)$ 알킬아릴, $-C(O)$ 알킬헤테로아릴, $-C(O)$ 헤테로시클릴 또는 $-C(O)$ 알킬헤테로시클릴이며,

<118> R^{13} 은 -H, -알킬, -아릴, -알킬아릴 또는 -알킬헤테로아릴이고,

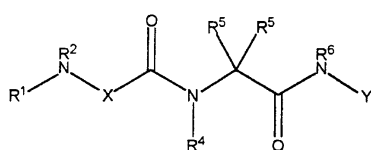
<119> 기타 치환체들은 앞에서 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<120> 바람직하게는, (c), (d), (e) 또는 (f)에서, R^8 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로펜틸, 페네틸 또는 벤질이다.

<121> 실시 양태 B의 기타 각 성분의 바람직한 정의는 실시 양태 A에 대해 진술한 바와 같다.

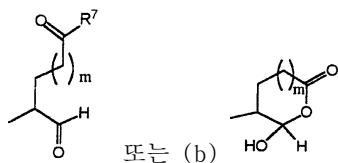
<122> 본 발명의 바람직한 실시 양태 C는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

<123> 화학식 I



<124>

<125> 상기 식 중,



Y는 (a) 또는 (b) 이고,

m은 0 또는 1이며,

X는 $-C(R^3)_2-$ 이고,

R^1 은 H, $-R^8$, $-C(O)R^8$, $-C(O)C(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(H)R^8$, $-S(O)_2N(H)-R^8$, $-S(O)N(H)-R^8$, $-C(O)C(O)N(H)R^8$, $-C(O)CH=CHR^8$, $-C(O)CH_2OR^8$, $-C(O)CH_2N(H)R^8$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-S(O)N(R^8)_2$, $-C(O)C(O)N(R^8)_2$, $-C(O)CH_2N(R^8)_2$, $-CH_2R^8$, $-CH_2$ -알케닐- R^8 또는 $-CH_2$ -알키닐- R^8 이며,

R^2 는 -H이고, 각각의 R^3 은 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, 알케닐- R^9 또는 알키닐- R^9 이거나 또는

각각의 R^3 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

R^4 는 -H이고, 각각의 각각의 R^5 는 독립적으로 -H, 아미노산 측쇄, $-R^8$, 알케닐- R^9 또는 알키닐- R^9 이거나 또는

R^4 와 하나의 R^5 는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3 내지 7원의 시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 계를 형성하는데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 고리 계의 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

R^6 은 -H이며,

R^7 은 -OH, $-OR^8$, $-N(H)OH$ 또는 $-N(H)S(O)_2R^8$ 이고,

각각의 R^8 은 독립적으로 -알킬, -시클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -헤테로시클릴, -알킬시클로알킬, -알킬아릴, -알킬헤테로아릴 또는 -알킬헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되며,

각각의 R^9 는 독립적으로 -아릴, -헤테로아릴, -시클로알킬 또는 -헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -알킬 또는 -시클로알킬 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{10}$ 으로 치환되며, 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^{11}$ 로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 $-R^1$ 로 치환되고,

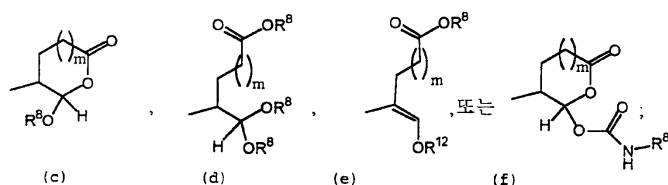
각각의 R^{10} 은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, $-NO_2$, -CN, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-N(H)C(O)H$, $-N(H)C(O)NH_2$, -퍼플루오로알킬, -O-알킬, -O-아릴, -O-알킬아릴, $-N(H)알킬$, $-N(H)아릴$, $-N(H)-알킬아릴$, $-N(알킬)_2$, $-C(O)N(H)알킬$, $-C(O)N(알킬)_2$, $-N(H)C(O)알킬$, $-N(H)C(O)O알킬$, $-N(H)C(O)O아릴$, $-N(H)C(O)O알킬아릴$, $-N(H)C(O)O헤테로아릴$, $-N(H)C(O)O알킬헤테로아릴$, $-N(H)C(O)O시클로알킬$, $-N(H)C(O)N(H)알킬$, $-N(H)C(O)N(알킬)_2$, $-N(H)C(O)N(H)아릴$, $-N(H)C(O)N(H)알킬아릴$, $-N(H)C(O)N(H)헤테로아릴$,

-N(H)C(O)N(H)알킬헤테로아릴, -N(H)C(O)N(H)시클로알킬, -S-알킬, -S-아릴, -S-알킬아릴, -S(O)₂알킬, -S(O)알킬, -C(O)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)알킬 또는 -CH₂N(알킬)₂, -알킬, -시클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -헤테로시클릴, -알킬시클로알킬, -알킬아릴, -알킬헤테로아릴 또는 -알킬헤테로시클릴인데, 여기서 임의의 -아릴 또는 -헤테로아릴 탄소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹¹로 치환되고, 임의의 질소 원자에 결합된 수소 원자는 임의로 -R¹로 치환되며,

<139> 각각의 R¹¹은 독립적으로 -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, -NH₂, -CO₂H, -C(O)NH₂, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH₂, -알킬, -시클로알킬, -퍼플루오로알킬, -O-알킬, -O-아릴, -O-알킬아릴, -N(H)알킬, -N(H)아릴, -N(H)-알킬아릴, -N(알킬)₂, -C(O)N(H)알킬, -C(O)N(알킬)₂, -N(H)C(O)알킬, -N(H)C(O)N(H)알킬, -N(H)C(O)N(알킬)₂, -S-알킬, -S-아릴, -S-알킬아릴, -S(O)₂알킬, -S(O)알킬, -C(O)알킬, -CH₂NH₂, -CH₂N(H)알킬 또는 -CH₂N(알킬)₂인데,

<140> 단, 하나의 R³이 -H이면, 나머지 R³은 -H가 아니다.

<141> 본 발명의 또 다른 바람직한 실시 양태 D는 화학식 I 중,



<142> Y는

<143> 이고,

<144> R¹²는 -C(O)알킬, -C(O)시클로알킬, -C(O)알케닐, -C(O)알킬아릴, -C(O)알킬헤테로아릴, -C(O)헤테로시클릴 또는 -C(O)알킬헤테로시클릴이며,

<145> 기타 치환체들은 R³기가 모두 -H일 수 있다는 것을 제외하고는 앞에서 기술한 바와 같은 화학식 I의 화합물을 제공한다.

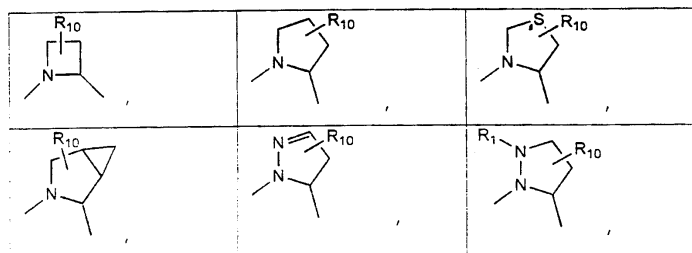
<146> 실시 양태 A 내지 D 중에서, 바람직한 화합물은

<147> 화학식 I 중,

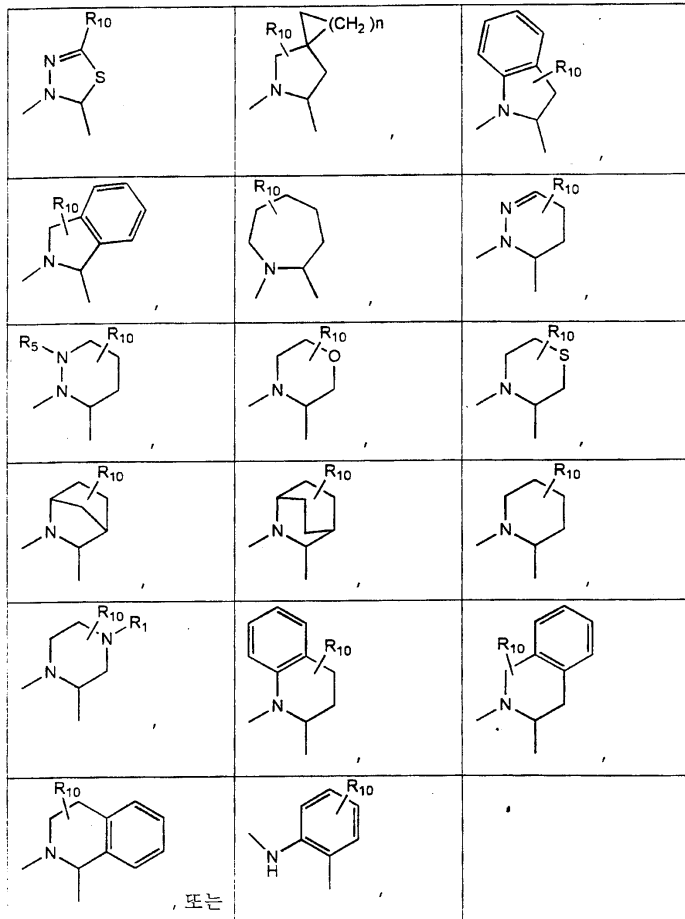
<148> R¹은 -C(O)R⁸ 또는 -C(O)C(O)R⁸이고,

<149> R²와 하나의 R³은 모두 -H이고, 나머지 R³은 아미노산 측쇄, -R⁸, 알케닐-R⁹ 또는 알킬닐-R⁹이거나 또는

<150> R⁴와 하나의 R⁵는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께



<151>



<152>

<153>

<154>

<155>

중에서 선택되는 고리 계를 형성하고,

단, 고리 계의 각각은 임의로 하나 이상의 R^{10} 기로 치환된다.

대안적으로, 실시 양태 A 내지 D의 바람직한 화합물은 R^3 가 -H이고, 나머지 R^3 는 메틸, 이소프로필, t-부틸, $-CH_2SR^8$, $-CH_2SO_2R^8$, $-CH_2CH_2SR^8$, $-CH_2CH_2SO_2R^8$ 인 화합물이다.

<156>

<157>

<158>

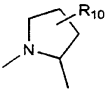
<159>

실시 양태 A 내지 D의 더욱 바람직한 화합물은 R^4 와 하나의 R^5 가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 식의 고리 계를 형성하고,

나머지 R^5 는 H이거나, 또는

하나의 R^3 가 -H이고 나머지 R^3 는 메틸인 화합물이다.

대안적으로, 실시 양태 A 내지 D의 더욱 바람직한 화합물은 R^4 와 하나의 R^5 가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께

고리 계  를 형성하고, 나머지 R^5 는 H인 화합물이다.

<160>

<161>

상기 대안의 실시 양태에서, R^{10} 은 4-플루오로 또는 4,4-디플루오로인 것이 바람직하다.

본 발명의 가장 바람직한 화합물은 R^3 가 메틸이고,



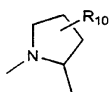
<162>

R^4 와 하나의 R^5 가 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 고리 계를 형성하고, 나머지 R^5 는 H인 화합물이다.



<163>

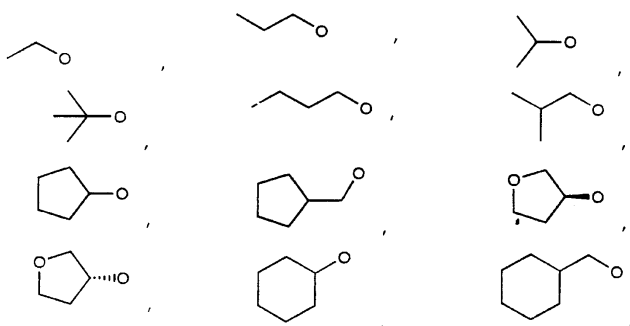
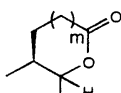
대안적으로, 실시 양태 A 내지 D의 가장 바람직한 화합물은 R³가 메틸이고, R⁴와 하나의 R⁵가 이들이 결합되어



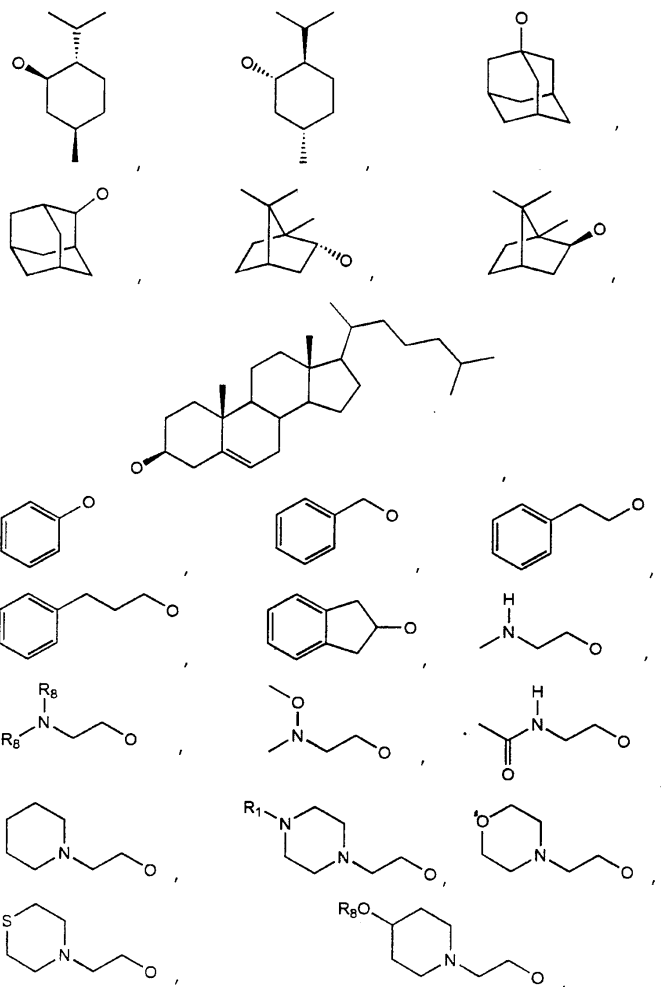
있는 원자와 함께 고리 계를 형성하며, 나머지 R⁵는 H이고, R¹⁰은 4-플루오로 또는 4,4-디플루오로인 화합물이다.

<164>

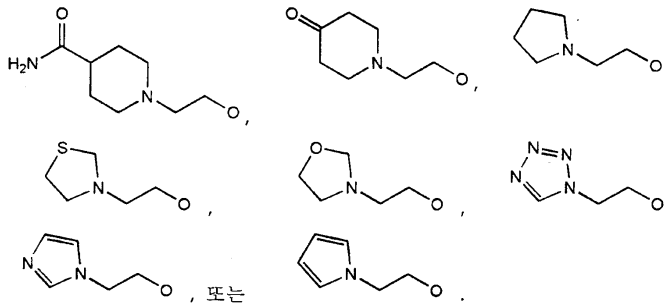
실시 양태 B 또는 D의 바람직한 화합물은 Y가 $\begin{array}{c} | \\ \text{H} \\ \text{Z} \end{array}$ 이며, 여기서 Z는 $-\text{OR}^8$ 를 나타내고, Z는 CH_3O ,



<165>



<166>



<167>

<168>

인 화합물이다.

<169>

본 발명의 구체적인 화합물은 실시예 5a~5bd, 7a~7at, 9a~9g, 15a~15f, 16a~16b, 17a~17e, 18a~18f, 20a~20t, 23a~23i, 24a~24e, 25a~25e, 26a~26h, 27a~27n, 28a~28c, 29a~29s, 32a~32e, 34, G1, G2, 41, 42, 45, 46, 51, 52, 56, 57, 60, 61, 64, 65, 68, 69, 72, 73, 76~93, 98a~z, aa~az 및 ba~bb, 101, 102a, 102b, 108a~d, 110, 111, 116a~h, 120a 및 b, 121, 122 a~v 및 123 a~c를 포함하나, 이것으로 한정하는 것은 아니다.

<170>

본 발명의 화합물은 1개 이상의 "비대칭" 탄소 원자를 함유할 수 있으므로 라세메이트 및 라세미 혼합물, 단일 에난시omer, 부분입체 이성체 혼합물 및 각각의 부분입체 이성체 형태를 나타낼 수 있다. 각각의 입체 유전자 탄소는 R 또는 S 배열일 수 있다. 본 명세서에 예시된 특징의 화합물 및 골격은 특징의 입체화학 배열로 도시될 수는 있으나, 임의의 소정의 비대칭 중심에서 반대의 입체 화학 또는 이들의 혼합물을 갖는 화합물 및 골격도 포괄한다.

<171>

이들 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태는 본 발명에 포함되는 것으로 해석될뿐 아니라 이들의 약학적으로 허용 가능한 유도체도 본 발명에 포함되는 것으로 해석된다.

<172>

상기 용어 "약학적으로 허용 가능한 유도체"란 수용체에 투여시 본 발명의 화합물 또는 이것의 활성 신진대사산물 또는 잔류물을 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 본 발명의 화합물 또는 기타 다른 화합물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르 또는 이 에스테르의 염을 의미한다.

<173>

본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들면 약학적으로 허용 가능한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도되는 것을 포함한다. 적당한 산의 예로는 염산, 염화브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산을 들 수 있다. 기타 산, 예를 들면 옥살산은 본질적으로 약학적으로 허용 가능한 것은 아니나, 본 발명의 화합물 및 이것의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하는 데 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 적당한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예, 나트륨), 알칼리토금속(예, 마그네슘), 암모늄 및 N-(C₁₋₄ 알킬)₄⁺염을 들 수 있다.

<174>

또한, 본 발명은 본 명세서에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 기의 "4급화"도 포함한다. 염기성 질소는 당업계에 공지된 임의의 시약, 예를 들면 저급 알킬 할라이드(예, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 염화물, 브롬화물 및 요오드화물), 디알킬 황산염(예, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 황산염), 장쇄 할라이드(예, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 염화물, 브롬화물 및 요오드화물) 및 아르알킬 할라이드(예, 벤질 및 페네틸 브롬화물)를 사용하여 4급화될 수 있다. 물 또는 오일 용해성 또는 분산성 제품을 이 4급화에 의해 제조할 수 있다.

<175>

다중 치환되는 경우, 각 치환체는 치환체들의 조합이 안정한 화합물을 형성하는한 기타 임의의 치환체 중에서 선택될 수 있다.

<176>

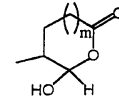
본 발명에 의한 치환체 및 변수의 조합은 안정한 화합물을 형성하게 하는 것으로만 이루어진다. 본 명세서에 사용된 용어 "안정한"이란 당해 기술 분야에 공지된 방법에 의해 제조되어 포유류에 투여하기에 충분한 안정성을 지닌 화합물을 말한다. 전형적으로, 이러한 화합물은 40℃ 이하의 온도에서 수분 또는 기타 화학적으로 반응성이 있는 조건의 부재하에 1주 이상 동안 안정하다.

<177>

본 발명의 바람직한 화합물은 경구 투여시 환자의 혈류를 통해 용이하게 흡수될 수 있다. 이 경구 이용률은 본 발명의 화합물을 IL-1-, 세포소멸-, IGIF-, 또는 IFN- γ -매개 질환의 경구 투여 치료 및 예방 방법에 탁월한 약

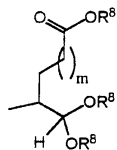
제로 만든다.

<178> 본 발명의 화합물은 용매, pH, 당업계에 공지된 것 등을 비롯한 조건의 선택에 따라 다양한 평형 형태로 존재할 수 있음을 인식해야 한다. 이러한 화합물의 모든 상기 형태는 본 발명에 포함되는 것으로 해석된다. 특히, 본 발명의 화합물 중 다수, 구체적으로 Y에 알데히드 또는 케톤 기 및 카르복실산 기를 함유하는 화합물은 헤미-아

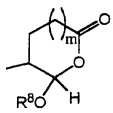


세탈 또는 수화된 형태를 취할 수 있다. 예를 들면, 실시 양태 A의 화합물은 Y가 인 경우, 헤미아세탈 형태이다.

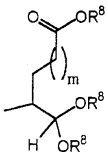
<179> 용매 및 기타 당업계에 공지된 조건의 선택에 따라, 본 발명의 화합물은 수화된 형태, 아실옥시 아세탈 형태, 아세탈 형태 또는 에놀 형태를 취할 수도 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은



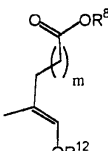
<180> Y가 이고, R⁸이 H인 경우, 수화된 형태이고,



<181> Y가 인 경우, 아실옥시 아세탈 형태이며,



<182> Y가 이고, R⁸이 H가 아닌 경우, 아세탈 형태이고,



<183> Y가 인 경우, 에놀 형태이다.

<184> 또한, 본 발명의 화합물의 평형 형태는 토토머(tautomeric) 형태를 포함할 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 이러한 화합물의 모든 상기 형태는 본 발명에 포함되는 것으로 해석된다.

<185> 화학식 I의 화합물은 종래의 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 유리하게는, 이들 화합물은 용이하게 입수 가능한 출발 물질로부터 간편하게 합성된다.

<186> 본 발명의 화합물은 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 당업자라면 인식할 수 있는 바와 같이, 이 방법에 의해서만 본 명세서에 기재되고 청구된 화합물을 합성할 수 있는 것은 아니다. 당업자에게 자명한 추가의 방법도 사용할 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 다양한 합성 단계들을 교대로 수행하여 본 발명의 소정의 화합물을 제조할 수도 있다.

<187> 본 발명의 화합물은 선택적인 생물학적 특징을 강화시키는 적당한 작용기에 의해 변형시킬 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 이러한 변형법은 당해 분야에 공지되어 있으며 소정의 생물학적 계(예, 혈액, 림프계, 중추신경계)내로의 생물학적 침투를 증가시키는 방법, 경구 이용율을 증가시키는 방법, 용해도를 증가시켜서 주사에 의한 투여를 가능하게 하는 방법, 신진대사를 변형시키는 방법 및 분비율을 변형시키는 방법을 포함한다. 또한, 상기 화합물은 프로드러그에 대한 신진대사 작용 또는 기타 생화학적 과정의 결과, 목적하는 화합물이 환자의 몸 안에서 형성되도록 프로드러그 형태로 변형시킬 수도 있다. 이러한 프로드러그 형태는 전형적으로 시험관내 분석에서 거의 또는 전혀 활성을 나타내지 않는다. 프로드러그 형태의 일부 예로는 케톤 또는 알데히드 기, 특히 이들이 본 발명 화합물의 Y 기에서 존재하는 경우, 이들을 함유하는 화합물의 케탈, 아세탈, 옥심, 이민 및 히드라존 형태를 들 수 있다. 프로드러그 형태의 기타 예로는 본 명세서에 기재된 헤미-케탈 형태, 헤미-

아세탈 형태, 아실옥시 케탈 형태, 아실옥시 아세탈 형태, 케탈 형태, 아세탈 형태 및 에놀 형태를 들 수 있다.

<188> **조성물 및 방법**

<189> 본 발명의 화합물은 카스파제(caspase) 억제제, 특히 ICE 억제제이다. 따라서, 이들 화합물은 IL-1, 세포 소멸, IGIF, 및 IFN- γ 매개 질환의 발현, 및 이에 따른 염증 질환, 자가 면역 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 감염성 질환 및 퇴행성 질환에서 상기 단백질의 궁극적 활성을 표적화하고 억제할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 ICE를 억제함으로써 전구체 IL-1 β 의 성숙 IL-1 β 로의 전환반응을 억제한다. ICE는 성숙 IL-1의 생성에 필수적이기 때문에, 상기 효소를 억제하면 성숙한 IL-1의 생성을 억제함으로써 IL-1 매개 생리학적 작용 및 증상, 예를 들어 염증의 개시가 효과적으로 차단된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 IL-1 β 전구체의 활성을 억제시킴으로써 IL-1 억제제로서 효과적으로 작용한다.

<190> 또한, 본 발명의 화합물은 ICE를 억제하여 IGIF 전구체가 활성을 가진 성숙한 IGIF로 전환되는 것을 억제한다. ICE는 성숙한 IGIF의 생성에 필수적이기 때문에, ICE를 억제함으로써 성숙한 IGIF의 생성이 억제되어 IGIF 매개적 생리학적 작용 및 증상의 개시가 억제된다. IGIF는 IFN- γ 의 생성에 필수적이다. 따라서, ICE는 성숙한 IGIF의 생성 및 이에 따른 IFN- γ 의 생성을 억제함으로써 IFN- γ 매개의 생리학적 작용 및 증상의 개시를 효과적으로 차단한다.

<191> 본 발명의 화합물은, 예를 들어 EP 618 223, EP 623 592, WO 93/09135, WO 93/16710, 미국 특허 제5,434,248호, WO 95/35308, 또는 WO96/33209에 기재된 바와 같이 펩티딜 억제제와 비교했을 때 상당한 생체 내 이용율을 나타내 보인다.

<192> 따라서, 본 발명의 약학 조성물 및 방법은 생체내 카스파제 활성을 제어하는 데 유용하다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 생체 내 IL-1, IGIF 또는 IFN- γ 수준을 제어하고, IL-1-, 세포 소멸-, IGIF-, 또는 IFN- γ -매개 증상, 예를 들어 질환, 장애 또는 작용의 전개, 악화 또는 영향을 미리 치료하거나 또는 완화시키는 데 유용하다.

<193> 본 발명의 약학 조성물은 화학식 1의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 그러한 조성물은 추가의 치료제를 임의로 포함할 수도 있다. 그러한 약제로는 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 리폭시게나아제 억제제, 시토킨 길항물질, 면역 억제제, 항종양제, 항바이러스제, 시토킨, 성장 인자, 면역 조절제, 프로스타글란딘 또는 항혈관 과다 증식 화합물이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

<194> 용어 "약학적 허용 담체"는 본 발명의 화합물과 함께 환자에게 투여할 수 있고 본 발명의 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체를 칭하는 것이다.

<195> 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 약학적 허용 담체로는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 인산염, 글리신, 솔빈산, 칼륨 솔베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 프로타민 황산염, 인산수소 이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로즈계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 울 지방, 및 자체 유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예를 들어 α -토코페롤, 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스가 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

<196> 활성 성분으로서 실시 양태 A~D의 화합물만을 함유하는 약학 조성물에서, 이들 조성물을 투여하는 방법은 개체에 추가의 약제를 투여하는 단계를 더 포함할 수도 있다. 그러한 약제로는 항염제, 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 리폭시게나아제 억제제, 시토킨 길항물질, 면역 억제제, 항종양제, 항바이러스제, 시토킨, 성장 인자, 면역 조절제, 프로스타글란딘 또는 항혈관 과다 증식 화합물이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.

<197> 용어 "약학적 유효량"이란 환자의 IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환을 치료하거나 또는 경감시키는 데 효과적인 양을 의미하는 것이다. 용어 "예방학적 유효량"이란 환자의 IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환을 예방하거나 또는 실질적으로 경감시키는 데 효과적인 양을 의미한다.

<198> 본 발명의 화합물은 생체내 IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -수준을 제어하고, IL-1, 세포 소멸, IGIF, 또는 IFN- γ 매개 질환을 치료하거나 또는 이들 질환의 진전 또는 심각도를 감소시키기 위한 통상의 방식으로 이용할 수 있다. 그러한 치료 방법, 투여량 및 요건은 당업자라면 입수 용이한 방법 및 기술로부터 선택할 수 있

다.

- <199> 예를 들어, 본 발명의 화합물은 IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환을 가진 환자에게 투여하기 위한 약학적 허용 보조제와 함께 약학적 허용 방식 및 상기 질환의 심각성을 경감시키는 데 효과적인 양으로 조합할 수 있다.
- <200> 또한, 본 발명의 화합물은 장기간에 걸쳐 IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환에 대해 개체를 치료하거나 또는 보호하는 조성물 및 방법에 사용할 수도 있다. 상기 화합물은 단독으로 또는 본 발명의 다른 화합물과 함께 약학 조성물 중의 효소 억제제의 종래의 이용 방법에 부합하는 방식으로 사용할 수도 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 백신에 통상 사용되고, IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환에 대해 장기간에 걸쳐 개체를 보호하기 위해 예방학적으로 유효한 양으로 투여되는 약학적 허용 보조제와 함께 조합할 수도 있다.
- <201> 또한, 화학식 1의 화합물은 각종 IL-1-, 세포소멸-, IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환에 대한 치료 또는 예방 효과를 증가시키기 위해 기타 카스파제 또는 ICE 억제제와 함께 투여할 수도 있다.
- <202> 또한, 본 발명의 화합물은 종래의 항염제 또는 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 리폭시게나아제 억제제 및 IL-1 β 이외의 시토킨 길항물질과 조합하여 사용할 수도 있다.
- <203> 또한, 본 발명의 화합물은 IL-1 매개 질환 증상(예, 염증)을 예방하거나 또는 억제하기 위해 면역 조절제(예, 브로피리민, 항 인간 알파-인터페론 항체, IL-2, GM-CSF, 메티오닌 엔케팔린, 인터페론-알파, 디에틸디티오카르바메이트, 종양 괴사 인자, 나트렉손 및 EP0), 프로스타글란딘, 또는 항바이러스제(예, 3TC, 폴리설페이트화 다당류, 가니클로비르, 리바비린, 아시클로비르, 알파 인터페론, 트리메토프렉세이트 및 판시클로비르) 또는 이들 또는 관련 화합물의 프로드러그와 조합하여 투여할 수도 있다.
- <204> 본 발명의 화합물은 조합 치료시 다른 제제와 함께 투여하는 경우, 환자에게 순차적으로 또는 동시에 투여할 수도 있다. 또한, 본 발명의 약학적 또는 예방적 조성물은 화학식 1의 화합물과 또 다른 치료제 또는 예방제의 조합물을 포함한다.
- <205> 본 발명의 약학 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소적, 직장내, 비강내, 구강내, 질내 또는 삽입 보유고를 통해 투여할 수도 있다. 본 발명에서는 경구 투여가 바람직하다. 본 발명의 약학 조성물은 통상의 비독성 약학적 허용 담체, 보조제 또는 부형제라면 어떠한 것도 함유할 수 있다. 경우에 따라, 배합된 화합물 또는 그 전달 형태의 안정성을 향상시키기 위해 약학적 허용산, 염기 또는 완충제를 사용하여 제제의 pH를 조절할 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 비경구란 피하내, 피부내, 정맥 내, 근육내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 초내, 병변내 및 두개골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.
- <206> 약학 조성물은, 예를 들어 무균 주사성 수성 또는 유성 현탁액 형태의 무균 주사 제제 형태일 수도 있다. 이 현탁액은 적당한 분산제 또는 습윤제(예, Tween 80) 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 배합할 수 있다. 또한, 무균 주사 제제는 비독성의 비경구적 허용 희석제 또는 용매 중의 무균 주사성 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액 형태일 수 있다. 사용 가능한 허용적 부형제 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 무균의 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상 사용되는 것이다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 비롯한 임의의 배합 고정유를 사용할 수도 있다. 올리브유 또는 캐스터유와 같은 천연 약학적 허용유와 같이, 주사성 제제의 제조 시에는 특히 폴리옥시에틸화된 형태의 지방산(예, 올레산 및 이것의 글리세라이드 유도체)이 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 예를 들어 문헌 [Pharmacopeia Helvetica]에 기재된 것과 같은 장쇄형 알콜 희석제 또는 분산제 또는 유사한 알콜을 함유할 수도 있다.
- <207> 본 발명의 약학 조성물은 캡슐, 정제, 및 수성 현탁액 및 용액을 비롯한 임의의 경구 허용적 투여 형태로 경구 투여할 수도 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 경구용 정제의 경우, 통용되는 담체로는 젤탕 및 옥수수 전분이 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트 등의 윤활제도 통상적으로 첨가한다. 캡슐 형태로의 경구 투여시, 유용한 희석제로는 젤탕 및 건조된 옥수수 전분이 있다. 수성 현탁액 및 용액과 프로필렌 글리콜을 경구 투여하는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합한다. 필요에 따라, 특정의 감미제 및/또는 향미제 및/또는 색소를 첨가할 수도 있다.
- <208> 또한, 본 발명의 약학 조성물은 경구 투여용 좌약 형태로 투여할 수도 있다. 이들 조성물은 본 발명의 화합물을 실온에서 고형이나 직장에서는 액상이므로 직장에서 용융되어 활성 성분을 방출시키는 적당한 비자극 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 그러한 물질로는 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜이 있으나, 이들에 국한되

는 것은 아니다.

- <209> 본 발명의 약학 조성물의 국소 투여는, 원하는 치료가 국소 도포에 의해 용이하게 접근 가능한 기관 또는 부위를 수반하는 경우에 특히 유용하다. 피부에 국소 도포하는 경우, 약학 조성물은 담체 내에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적당한 연고와 함께 배합해야 한다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체로는 광유, 액체 석유, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 또한, 약학 조성물은 담체 내에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유하는 적당한 로션 또는 크림과 배합할 수 있다. 적당한 담체로는 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 직장 좌약 제제 또는 적당한 관장 제제 형태로 하부 장관에 국소적으로 도포할 수도 있다. 또한, 본 발명에는 국소 투여된 경피 패치도 사용할 수 있다.
- <210> 본 발명의 약학 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여할 수 있다. 그러한 조성물은 약학 제제의 기술 분야에 공지된 기술에 따라 제조하고, 벤질 알콜 또는 다른 적당한 방부제, 생체 이용율을 높이는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 당업계에 공지된 다른 용해제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액 형태로 제조할 수도 있다.
- <211> IL-1, 세포소멸-, IGIF 또는 IFN- γ -매개 질환, 예를 들어 염증 질환, 자가 면역 질환, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 감염성 질환, 퇴행성 질환, 괴사성 질환, 염증성 복막염, 골관절염, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 사구체신염, 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스 병, 자가 면역 위염, 인슐린 의존성 당뇨병(타입 I), 자가 면역 용혈성 빈혈, 자가 면역 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 만성 활성 간염, 근무력증, 염증성 장질환, 크론병, 건선, 아토피성 피부염, 이식편 대 숙주 질환, 골다공증, 다발성 골수종 관련 골 질환, 백혈병 및 관련 장애, 골형성 이상 증후군, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시낭종, 다발성 골수종, 폐혈증, 폐혈 쇼크, 세균성 이질, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 뇌경색, 심근경색, 척추 근육 위축증, 다발성 경화증, AIDS 관련 뇌염, HIV 관련 뇌염, 노화, 탈모증, 발작으로 인한 신경 손상, 궤양성 장염, 감염성 간염, 유년 당뇨병, 편평태선, 급성 피부근염, 습진, 1차 경화증, 포도막염, 베세트병, 아토피성 피부 질환, 순수한 적혈구 형성 부진증, 형성 부진성 빈혈, 근위축성 측부 경화증, 신증, 및 과도한 알콜 섭취 또는 바이러스(예, HBV, HCV, HGV, 황색 열 바이러스, 뎅기열 바이러스 및 일본 뇌염 바이러스)에 의해 유발된 염증성 또는 세포 소멸 성분을 가진 간 또는 다른 기관에 편재된 작용을 가지는 질환 또는 전신 질환의 예방 및 치료를 위한 모노세라피에는 1일 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.5 내지 약 75 mg/kg, 가장 바람직하게는 약 1 내지 50 mg/kg의 활성 화합물 투여량이 유용하다.
- <212> 통상적으로, 본 발명의 약학 조성물은 1일 약 1회 내지 5회, 또는 연속 주입 형태로 투여한다. 그러한 투여는 만성 또는 급성 치료시 이용할 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 배합할 수도 있는 활성 성분의 양은 처리하고자 하는 숙주 및 구체적 투여 방식에 따라 다르다. 통상적인 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유한다. 그러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유하는 것이 바람직하다.
- <213> 본 발명의 조성물이 화학식 1의 화합물과 하나 이상의 또 다른 치료제 또는 예방제의 조합물을 함유하는 경우, 상기 화합물과 또 다른 제제는 모두 모노세라피 처방에 정상적으로 투여되는 투여량의 약 10% 내지 80%의 투여량으로 존재해야 한다.
- <214> 환자 증상의 호전시, 필요에 따라 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물의 유지 투여량을 투여할 수도 있다. 이어서, 투여량 또는 투여 빈도 또는 이들 모두는 증상과 함수 관계로서 증상의 호전이 유지되는 수준까지 저하시킬 수 있으며, 상기 증상들이 원하는 수준까지 경감된 경우에는 치료를 중단해야 한다. 그러나, 환자는 임의의 재발 또는 질환의 증상시 장기간 동안 간헐적으로 치료받을 수도 있다.
- <215> 당업자라면 인식할 수 있는 바와 같이, 전술한 투여량보다 많거나 적은 투여량을 필요로 할 수도 있다. 임의의 구체적 환자에 대한 특이적 투여량 및 치료 처방은 사용된 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 전신 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출율, 약물 조합, 질환의 심각도 및 경과, 질병에 대한 환자의 체질 및 치료의 판단을 비롯한 각종 인자에 따라 결정된다.
- <216> 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 염증성 질환으로는, 자가 면역 질환, 증식 질환, 감염성 질환 및 퇴행성 질환이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 세포 소멸 매개 질환으로는 퇴행성 질환이 있다.

- <217> 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 염증 질환으로는 골관절염, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식 및 성인 호흡 곤란 증후군이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 염증 질환으로는 골관절염 또는 급성 췌장염이 바람직하다.
- <218> 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 자가 면역 질환으로는 사구체신염, 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부 경화증, 만성 갑상선염, 그레이브스 병, 자가 면역 위염, 인슐린 의존성 당뇨병(타입 I), 자가 면역 용혈성 빈혈, 자가 면역 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 만성 활성 간염, 근무력증, 염증성 장질환, 크론병, 건선, 아토피성 피부염 및 이식편 대 숙주 질환이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 자가 면역 질환으로는 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 크론병, 건선 또는 아토피성 피부염이 바람직하다.
- <219> 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 파괴성 골 질환으로는 골다공증 및 다발성 골수종 관련 골 질환이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <220> 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 증식 질환으로는 백혈병 및 관련 장애, 예를 들어 골형성 이상 증후군, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시낭종, 다발성 골수종이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <221> 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 감염성 질환으로는 패혈증, 패혈성 쇼크 및 세균성 이질이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <222> 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 퇴행성 또는 괴사성 질환으로는 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌허혈 및 심근경색이 있다. 퇴행성 질환으로는 알츠하이머병이 바람직하다.
- <223> 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 IL-1 또는 세포 소멸 매개 퇴행성 질환으로는 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌허혈, 심근경색, 척추 근육 위축증, 다발성 경화증, AIDS 관련 뇌염, HIV 관련 뇌염, 노화, 탈모증, 및 발작으로 인한 신경 손상이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <224> 염증성 또는 세포 소멸 성분을 갖는 기타 질환은 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있다. 이러한 질환은 전신 질환 또는 간 또는 기타 기관에서 편재 효과를 지닌 질환일 수 있으며, 예를 들면 과잉 식이 알코올 섭취 또는 바이러스(예, HBV, HCV, HGV, 황색 열병 바이러스, 뎅그 열 바이러스, 및 일본 뇌염 바이러스)에 의해 야기될 수 있다.
- <225> 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 IGIF- 또는 IFN- γ -매개 질환으로는 염증 증상, 감염 증상, 자가 면역 증상, 증식 증상, 신경 퇴행성 증상 및 괴사 증상이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <226> 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 IGIF 또는 IFN- γ -매개 염증성 질환의 예로는 골관절염, 급성 췌장염, 만성 췌장염, 천식, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 뇌허혈, 심근경색 및 성인 호흡 곤란 증후군이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 염증 질환으로는 류마티스성 관절염, 궤양성 대장염, 크론병, 간염 또는 성인 호흡 곤란 증후군이 바람직하다.
- <227> 본 발명의 화합물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 IGIF 또는 IFN- γ -매개 감염성 질환으로는 감염성 간염, 패혈증, 세균 쇼크 및 세균성 이질이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다.
- <228> 치료 또는 예방될 수 있는 IGIF 또는 INF- γ -매개 자가 면역 질환으로는 사구체신염, 전신 루푸스 홍반증, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스 질환, 자가 면역 위염, 인슐린 의존성 당뇨병(타입 I), 유년 당뇨병, 자가 면역 용혈성 빈혈, 자가 면역 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 근무력증, 다발성 경화증, 건선, 편평태선, 이식편 대 숙주 질환, 급성 피부근염, 습진, 1차 경화증, 간염, 포도막염, 베세트병, 아토피성 피부 질환, 순수한 적혈구 형성 부전증, 형성 부전성 빈혈, 근위축성 측부 경화증, 신증이 있으나, 이들에 국한되는 것은 아니다. 자가 면역 질환으로는 사구체 신염, 인슐린 의존성 당뇨병(타입 I), 유년성 당뇨병, 건성, 이식편 대 숙주 질환 또는 간염이 바람직하다.
- <229> 치료 또는 예방될 수 있는 보다 바람직한 질환으로는 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 예를 들어 크론병 및 궤양성 대장염, 염증성 복막염, 패혈성 쇼크, 췌장염, 외상성 뇌 손상, 건성, 알츠하이머병, 아토피성 피부염 또는 백혈병 및 관련 장애, 예를 들면 골형성 이상 증후군 또는 다발성 골수종이 있다.
- <230> 따라서, 본 발명의 한 실시 양태는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물, 약학 조성물 또는 조합물 및 약학적 허용 담체를 투여하는 단계를 포함하여 개체의 IL-1 또는 세포 소멸 매개 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

- <231> 본 발명의 또 다른 실시 양태는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물, 약학 조성물 또는 조합물 및 약학적 허용 담체를 투여하는 단계를 포함하여 개체의 IGIF 생성을 감소시키는 방법을 제공한다.
- <232> 본 발명의 또 다른 실시 양태는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물, 약학 조성물 또는 조합물 및 약학적 허용 담체를 투여하는 단계를 포함하여 개체의 IFN- γ 생성을 감소시키는 방법을 제공한다.
- <233> 본 발명은 IL-1, 세포 소멸, IGIF, 및 IFN- γ 매개 질환을 예방 및 치료하는 데 본 명세서에 기재된 화합물을 사용하는 데 중점을 맞추었으나, 본 발명의 화합물은 다른 시스테인 프로테아제에 대한 억제제로 사용할 수도 있다.
- <234> 또한, 본 발명의 화합물은 카스파제 또는 다른 시스테인 프로테아제(예, ICE)에 효과적으로 결합하는 시판되는 시약으로 유용하다. 시판되는 시약으로서, 본 발명의 화합물 및 이들의 유도체는 ICE 및 ICE 동족체에 대한 생화학적 또는 세포 분석적 표적 펩티드의 단백질 분해를 차단하는 데 사용할 수 있거나, 친화도 크로마토그래피 용도와 연관된 기재로서 안정한 수지에 결합하도록 유도시킬 수도 있다. 시판되는 시스테인 프로테아제 억제제를 특징으로 하는 이들 및 다른 용도는 당업자들에게는 잘 알려진 바이다.
- <235> 본 발명을 충분히 이해하기 위해 이하의 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 예시를 위해 제시한 것이며, 어떤 방식으로든 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- <236> **일반적 방법**
- <237> **분석적 HPLC 조건**
- <238> 칼럼 : C-18, 입자 크기 : 5 μ , 기공 크기 : 100 Å,
- <239> 칼럼 크기 : 4.6 x 150 mm
- <240> 용매 A : 0.1% TFA/1% MeCN/98.9% 물
- <241> 용매 B : 0.1% TFA/99.9% MeCN
- <242> 구배 : 1 mL/분의 유속 하에 20 분에 걸쳐 A $\rightarrow$ B
- <243> 칼럼 : 시아노, 입자 크기 : 5 μ , 기공 크기 : 100 Å,
- <244> 칼럼 크기 : 4.6 x 150 mm
- <245> 용매 A : 0.1% TFA/1% MeCN/98.9% 물
- <246> 용매 B : 0.1% TFA/99.9% MeCN
- <247> 구배 : 1 mL/분의 유속 하에 20 분에 걸쳐 A/B = 99%/1% $\rightarrow$ 50%/50%
- <248> **HPLC 질량 스펙트럼 분석**
- <249> **질량 스펙트럼 분석**
- <250> 교차 유동형의 전기 분사 이온화원이 설치된 마이크로매스 쿼트로 II 삼중 사극자 질량 분광분석계(매사쉴레츠, 베벌리)를 사용하여 모든 질량 스펙트럼 데이터를 수집하였다. 질량 분광분석계를 휴렛 팩커드(HP1100)에서 제조한 HPLC 시스템에 연결시켰다. 상기 시스템을 위한 자동 샘플러는 Gilson 215(위스콘신 미들톤 소재) 액체 핸들러였다. 모든 장치는 마이크로매스에서 구입한 매스링스(MassLynx) 소프트웨어 패키지로 제어하였다.
- <251> 질량 스펙트럼 분석은 액체 크로마토그래피-MS로 수행하여 동시에 순도를 측정하고 분자량을 확인하였다. 샘플의 순도가 다른 수단에 의해 결정된 경우에는, 완전 크로마토그래피 분석법 대신 유량 주입 분석법(FIA)을 이용하였다. 모든 경우, 양성 및 음성 이온 스펙트럼을 모두 수집하였다.
- <252> **질량 스펙트럼 획득 조건**
- <253> 모든 실험의 경우, 교차 흐름 계수기 전극을 사용하여 전기 스프레이 모드로 질량 분광분석계를 배열하였다. 흐름을 HPLC로부터 원래 흐름의 40%까지 감소시키는 데 흐름 분열기를 사용하였다. 주입 온도는 140°C로 설정하고, 건조 가스의 흐름은 신호가 최대화되도록 설정하였다. 질량 분광분석계의 해상도는 0.65 amu FWHM으로 설정하고, 데이터는 중심 모드(centroid mode)로 수집하였다. 양이온 모드에서, 콘 전압은 25 V로 설정하고, 모세관 전압은 3.8 kV로 설정하였다. 음이온 모드에서, 콘 전압은 25 V로 설정하고, 모세관 전압은 3.5 kV로 설

정하였다. 양이온과 음이온 모드 모두 전체 스펙트럼을 얻는 데 필요한 시간은 스캔 사이의 개폐 시간이 0.25 초인 상태에서 1 s이었다. 예상 분자량이 350 amu 미만인 분자량의 경우 주사된 질량 범위는 70~500 m/z인 한편, 예상 질량이 350 amu 이상인 분자량의 경우 주사된 질량 범위는 200~1000 m/z이었다.

<254> **크로마토그래피 조건**

<255> YMC AQ C18 칼럼(150 mm x 3 mm, 5 μ m 입자, 120 Å 기공 크기)를 사용하여 액체 크로마토그래피를 수행하였다. 모든 분석의 경우 0.2% 포름산을 함유한 MeCN을 0.2% 포름산을 함유한 물과 조합하여 용출 구배를 형성하였다. 구배 양상은 15% MeCN:물로 시작한 후 10 분에 걸쳐 MeCN의 양을 1차 함수로서 90%까지 증가시키는 것으로 구성되었다. 그 농도는 처음 조건으로 복귀되기 전에 2 분 동안 일정하게 유지시켰다. 전체 분석 중에 유량은 0.9 mL/분이었다.

<256> **흐름 주입 조건**

<257> 물과 MeCN(이들 모두 0.2% 포름산이 첨가된 것임)의 1:1 혼합물을 사용하여 FIA 데이터를 얻었다. 유량은 0.3 mL/분으로 설정하였다.

<258> ^1H NMR ^1H NMR

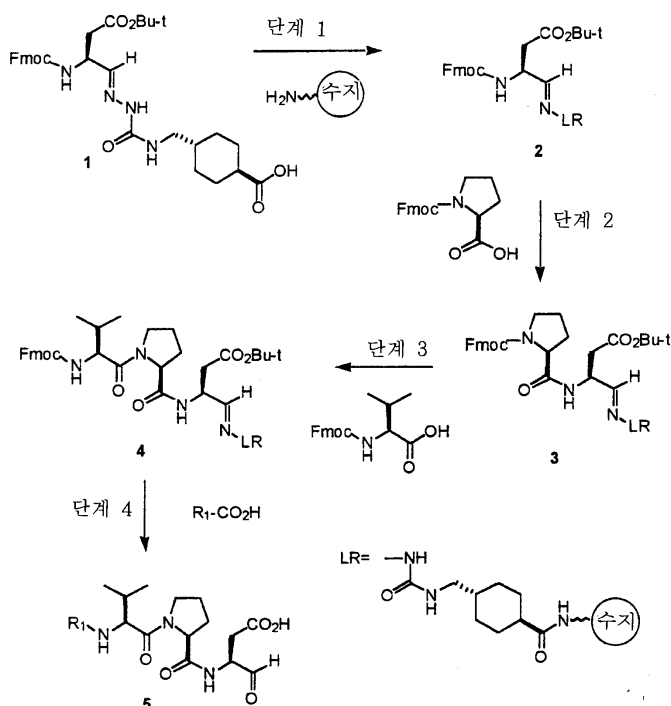
<259> 주어진 용매 중에서 브루커 인스트루먼트 AMX-500 NMR 분광 분석계를 사용하여 모든 ^1H NMR 스펙트럼을 얻었다.

<260> **합성 방법**

<261> 화학식 1의 화합물을 제조하는 일반적 방법, 구체예 C(반응식 I 내지 VI)

<262> 유사체 5a-5bd의 제조 절차

반응식 I



<263>

<264> 반응식 I-VIII에서, 변수 LR은 링커-수지를 일컫는 말로서, 상기 반응식 I에 도시된 바와 같다,

<265> **단계 1:** 4-메틸 벤즈히드릴아민 염산염 수지 6.7 g 일부(0.08 mmol/g 장입, 5.36 mmol)(반응식 I)을 DMF(3×50 mL), 10% DIEA/DMF(3×50 mL) 및 N-메틸피롤리디논(NMP)(3×50 mL)로 세척하였다. NMP 25 mL 중의 세척한 수지 현탁액에 화합물 1 (1:1 당량, 3.5 g, 5.90 mmol), DIEA(3.33 당량, 3.1 mL, 17.70 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물(HOBt)(1:1 당량, 797 mg, 5.90 mmol) 및 O-벤조트리아졸-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)(1:1 당량, 2.24 g, 5.90 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 참고 문헌[A.M. Murphy et al., *J. Am. Chem. Soc.* 114, pp. 3156-3157 (1992)]에 의해 화합물 1을 생성하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 리스

트 아암 교반기를 사용하여 교반시켰다.

<266> 생성된 혼합물을 여과하고, 수지를 DMF로 행군 후, 이를 DMF 중의 20 % 아세트산 무수물 용액 12 ml로 30 분 동안 실온에서 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 수지를 연속적으로 DMF(2x50 ml), CH₃OH(50 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2x50 ml), CH₃OH (50 ml) 및 CH₂Cl₂(3x50 ml)로 세척하였다. 진공하에서 이를 건조시킨 후, 수지 2를 9.0 g(0.48 mmol/g 장입)을 얻었다.

<267> 단계 2: 수지 2(0.48 mmol/g, 2.16 mmol) 4.5 g에 DMF 중의 20% 피페리딘 용액 25 ml를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반시킨 후 배수시켰다. 이러한 방법을 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2x40 ml), CH₃OH(40 ml), CH₂Cl₂(2x40 ml), CH₃OH(40 ml) 및 NMP (40 ml)로 연속적으로 세척하였다. NMP 40 ml 중의 수지 현탁액에 2.92 g의 N-Fmoc-프롤린(4 당량, 8.64 mmol), 3.0 ml의 DIEA(8 당량, 17.28 mmol), 1.17 g의 HOBt(4 당량, 8.64 mmol) 및 3.27g의 HBTU(4 당량, 8.64 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후 배수시켰다. 이와 같은 커플링 방법을 3 시간에 걸쳐서 반복하였다. 그후, 수지를 DMF(2x40 ml), CH₃OH(40 ml), 1:1의 DMF/CH₂Cl₂(2x40 ml), CH₃OH(40 ml) 및 CH₂Cl₂(3x40 ml)으로 연속적으로 세척한 후, 진공하에 간단히 건조시켜 수지 3 을 얻었다.

<268> 단계 3: DMF 중의 20% 피페리딘 수용액 25 ml 중의 수지 3의 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 현탁액을 배수시켰다. 이와 같은 방법을 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2x40 ml), CH₃OH(40 ml), CH₂Cl₂(2x40 ml), CH₃OH(40 ml) 및 NMP(2x40ml)로 연속적으로 세척하였다. NMP 40 ml 중의 수지의 현탁액에 2.93 g의 N-Fmoc-발린(4 당량, 8.64 mmol), 3.0 ml의 DIEA(8 당량, 17.28 mmol), 1.17 g의 HOBt(4 당량, 8.64 mmol) 및 3.27 g의 of HBTU(4 당량, 8.64 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 배수시켰다. 이러한 커플링 방법을 3 시간에 걸쳐서 반복하였다. 그후, 수지를 DMF(2x40 ml), CH₃OH(40 ml), 1:1의 DMF/CH₂Cl₂(2x40 ml), CH₃OH (40 ml) 및 CH₂Cl₂(3x40 ml)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켜 수지 4(0.45 mmol/g)을 얻었다.

<269> 단계 4: 수지 4의 0.05 mmol 부분에 DMF 중의 20% 피페리딘 용액 2 ml를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반시킨 후, 이를 배수시켰다. 이러한 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 생성된 수지를 DMF(3x5 ml), CH₃OH(5 ml) 및 NMP(3x5 ml)로 연속적으로 세척하였다. 생성된 카르복실산(4 당량, 0.2 mmol)을 첨가한 후, NMP 중의 0.25 M HOBt 용액 0.8 ml, DIEA(8 당량, 0.4 mmol) 0.14 ml 및 NMP 중의 0.25 M HBTU 용액 0.8 ml 를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 이를 배수시켰다. 수지를 DMF(2x5 ml), CH₃OH(5 ml), 1:1의 DMF/CH₂Cl₂(2x5 ml), CH₃OH(5 ml) 및 CH₂Cl₂(3x5 ml)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켰다. 95% TFA 수용액 2 ml를 상기 수지에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 이를 여과하였다. 여과액을 증발시킨 후, 잔류물을 아세트니트릴-물 중에서 취하고, 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 5a-5bd를 얻었다.

<270> 화합물 5a-5bd, 7a-7at, 9a-9g, 15a-15f, 16a-16b, 17a-17e, 18a-18f, 20a-20t, 23a-23i, 24a-24e, 25a-25e, 26a-26h, 27a-27n, 28a-28c, 29a-29s, 32a-32e의 생성물 수율, 분석용 HPLC 조건, HPLC 체류 시간, 생성물 순도 및 질량 스펙트럼 데이터를 특별한 언급이 없는한 하기 표 1에 기재하였다.

【표 1】 선택된 화합물의 물성 데이터

화합물	수율 (mg)	HPLC 구배/시간(분)	RT(분)	순도 (%)	질량 스펙트럼 (M+H 또는 M+Na)
5a	1.0	5-45%/10'	4.66	92	475.2
5b	1.0	5-45%/10'	6.86	85	457.2
5c	4.0	5-45%/10'	5.98	85	469.2
5d	1.5	5-45%/10'	6.82	95	467.5
5e	1.0	5-45%/10'	5.52	95	418.2
5f	0.6	5-45%/10'	4.28	93	434.2
5g	6.4	10-60%/10'	8.57	97	504.7 (+Na)
5h	15.6	10-60%/10'	4.51	99	459.2
5i	6.6	5%-90%/10'	9.34	90	506.1
5j	5.1	5%-90%/10'	10.04	95	506.1
5k	10.7	5%-90%/10'	8.64	85	520.1
5l	6.6	5%-90%/10'	8.72	85	540.1
5m	6.8	5%-90%/10'	7.89	85	502.0
5n	1.9	5%-0%/10'	6.46	85	494.1
5o	3.8	5%-90%/10'	7.04	85	506.1
5p	6.8	5%-90%/10'	11.62	95	576.0
5q	2.2	5%-90%/10'	9.72	90	508.1
5r	3.8	5%-90%/10'	7.27	85	462.1
5s	4.3	5%-90%/10'	6.46	90	470.1

화합물	수율 (mg)	HPLC 구배/시간(분)	RT(분)	순도 (%)	질량 스펙트럼 (M+H 또는 M+Na)
5t	5.9	5%-60%/9' 60%-90%/2'	10.27	90	486.2
5u	3.1	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9.09	80	522.1
5v	1.0	5%-60%/9' 60%-90%/2'	11.63	85	502.2
5w	10.3	5%-60%/9' 60%-90%/2'	8.75	95	470.2
5x	8.8	5%-60%/9' 60%-90%/2'	8.88	95	565.1
5y	6.6	5%-60%/9' 60%-90%/2'	12.32	95	518.2
5z	10.2	5%-60%/9' 60%-90%/2'	12.63	95	502.2
5aa	2.5	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9.57	95	554.1
5ab	7.8	5%-60%/9' 60%-90%/2'	10.54	85	538.2
5ac	1.4	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9.28	95	476.2
5ad	5.3	5%-60%/9' 60%-90%/2'	6.51	85	469.2
5ae	4.3	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9.81	95	551.1
5af	0.9	5%-60%/9' 60%-90%/2'	9.98	90	547.4
5ag	5.7	5%-60%/9' 60%-90%/2'	10.31	90	526.2
5ah	1.4	5%-60%/9' 60%-90%/2'	8.13	85	542.1
5ai	10.9	10%-90%/10'	5.88	85	584.2
5aj	4.2	10%-90%/10'	5.89	90	556.2
5ak	7.8	10%-90%/10'	5.54	85	568.3
5al	8.4	10%-90%/10'	6.25	95	516.2
5am	7.6	10%-90%/10'	6.49	95	474.3
5an	6.2	10%-90%/10'	6.00	95	500.2
5ao	9.4	10%-90%/10'	6.68	95	581.3
5ap	6.4	10%-90%/10'	4.30	90	500.3
5aq	5.2	10%-90%/10'	6.45	95	559.2
5ar	1.4	10%-90%/10'	5.38	90	561.3
5as	16.2	10%-90%/10'	4.25	95	475.2
5at	15.4	10%-90%/10'	6.68	95	560.3
5au	5.9	10%-90%/10'	6.70	90	498.3
5av	4.1	10%-90%/10'	5.13	85	531.2
5aw	5.5	10%-90%/10'	6.53	85	570.3
5ax	14.0	10%-90%/10'	6.26	90	557.3

화합물	수율 (mg)	HPLC 구배/시간(분)	RT(분)	순도 (%)	질량 스펙트럼 (M+H 또는 M+Na)
5ay	10.4	10%-90%/10'	6.52	90	510.3
5az	9.2	10%-90%/10'	5.96	95	522.3
5ba	8.5	10%-90%/10'	6.69	95	562.3
5bb	4.6	10%-90%/10'	6.00	85	520.2
5bc	8.8	10%-90%/10'	4.96	90	546.2
5bd	8.2	10%-90%/10'	8.01	95	536.3
7a	2.1	5-45%/10'	5.28	86	440.2
7b	1.7	5-45%/10'	4.12	94	390.2
7c	0.5	5-45%/10'	4.04	94	434.2
7d	1.1	5-45%/10'	4.29	95	441.2
7e	1.1	5-45%/10'	3.28	98	447.2
7f	1.0	5-45%/10'	3.96	97	420.2
7g	11.0	10%-90%/10'	4.00	95	483.4
7h	6.0	10%-90%/10'	4.90	95	439.3
7i	12.0	10%-90%/10'	6.40	95	474.3
7j	6.6	10%-90%/10'	4.50	95	461.4
7k	4.0	10%-90%/10'	5.40	95	480.4
7l	8.6	10%-90%/10'	2.61	95	435.3
7m	6.0	10%-90%/10'	4.29	95	438.4
7n	15.4	10%-90%/10'	2.00	85	433.4
7o	8.4	10%-90%/10'	4.01	90	470.0
7p	3.0	10%-90%/10'	4.61	95	434.4
7q	5.7	10%-90%/10'	3.89	95	434.3
7r	8.8	10%-90%/10'	2.94	95	425.3
7s	10.5	10%-90%/10'	3.89	90	433.4
7t	6.9	10%-90%/10'	2.45	85	419.3
7u	11.6	10%-90%/10'	1.98	85	433.3
7v	4.6	10%-90%/10'	4.60	95	489.4
7w	13.8	10%-90%/10'	4.20	95	453.3
7x	6.0	10%-90%/10'	3.90	95	483.2
7y	12.0	10%-90%/10'	5.40	95	489.2
7z	10.0	10%-90%/10'	5.40	95	517.2
7aa	11.0	10%-90%/10'	5.30	95	453.8
7ab	10.0	10%-90%/10'	5.60	95	595.1
7ac	3.9	10-60%/10'	4.59	88	469.2
7ad	13.0	5-45%/10'	4.48	88	415.2
7ae	4.9	5-45%/10'	4.37	88	426.2
7af	20.6	5-45%/10'	4.68	86	405.3
7ag	14.9	5-45%/10'	4.78	82	406.3
7ah	9.5	5-45%/10'	7.40	91	447.3(+Na)
7ai	10.8	5-45%/10'	9.21	95	480.8(+Na)
7aj	8.3	5-45%/10'	9.14	92	481.1(+Na)
7ak	13.6	5-45%/10'	8.05	96	464.8(+Na)
7al	8.1	5-45%/10'	7.04	91	448.8(+Na)
7am	7.8	5-45%/10'	8.54	90	480.4(+Na)

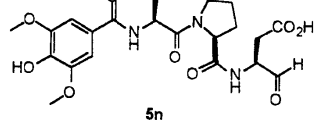
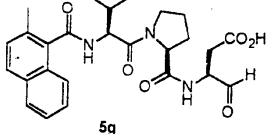
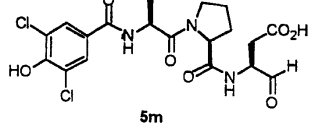
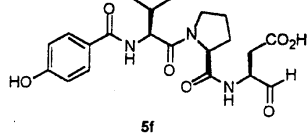
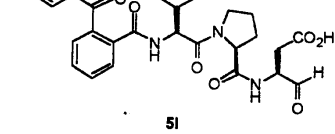
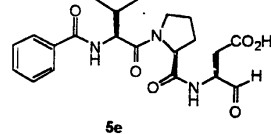
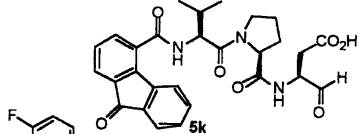
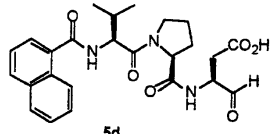
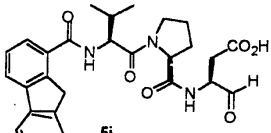
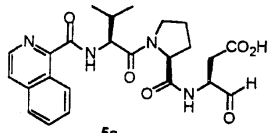
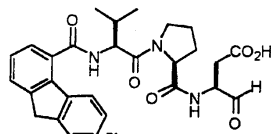
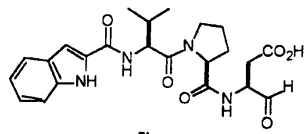
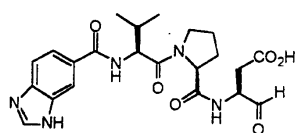
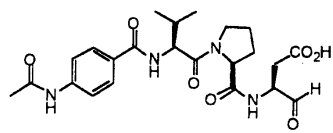
<273>

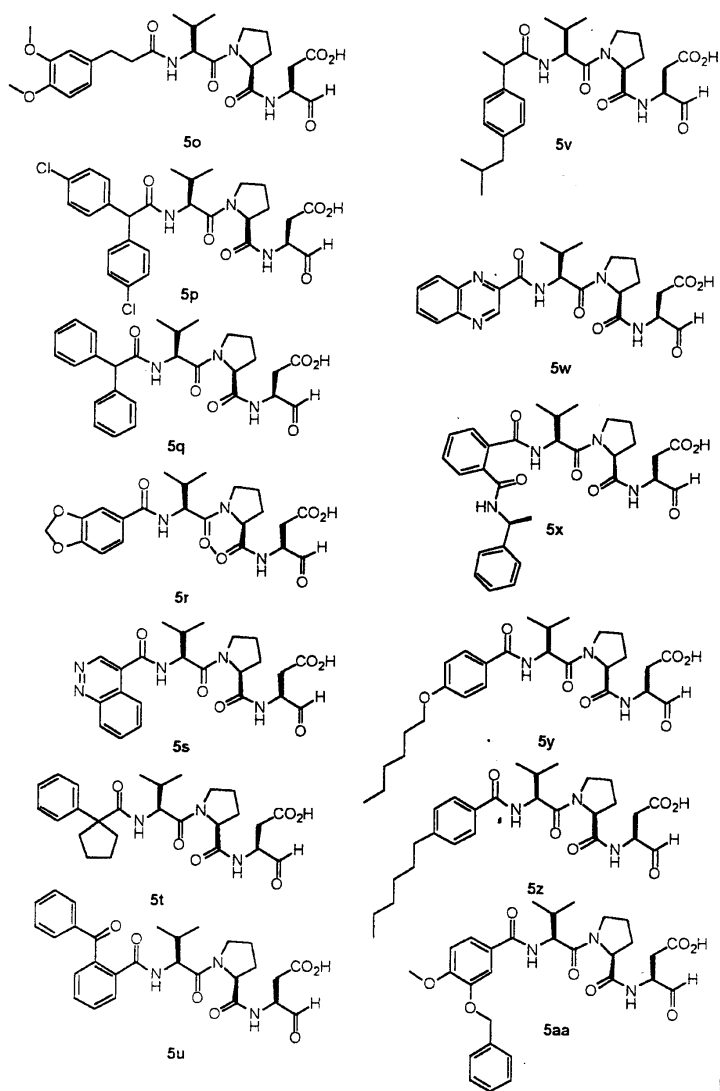
화합물	수율 (mg)	HPLC 구배/시간(분)	RT(분)	순도 (%)	질량·스펙트럼 (M+H 또는 M+Na)
7an	4.3	5-45%/10'	7.48	88	460.9(+Na)
7ao	13.5	5-45%/10'	7.45	92	460.7(+Na)
7ap	2.5	5-45%/10'	6.52	93	440.3(+Na)
7aq	1.4	5-45%/10'	3.30	84	405.2
7ar	15.10	5-45%/10'	3.79	97	413.30
7as	15.70	5-45%/10'	5.50	88	441.30
7at	22.20	5-45%/10'	4.49	94	415.30
9a	0.5	10-60%/10'	7.08	98	527.4(+Na)
9b	1.2	10-60%/10'	8.31	93	570.5(+Na)
9c	2.5	10-60%/10'	8.46	97	569.6
9d	1.2	10-60%/10'	7.22	85	562.1
9e	0.4	10-60%/10'	7.86	95	543.2(+Na)
9f	4.3	10-60%/10'	8.11	96	542.5
9g	2.1	10-60%/10'	7.18	93	526.3
15a	1.0	10%-60%/10'	5.76	95	477.6
15b	3.9	10%-60%/10'	6.32	91	483.8
15c	2.9	10%-90%/10'	3.30	85	463.3
15d	1.3	10%-90%/10'	4.26	95	531
15e	1.0	10%-90%/10'	3.10	85	482.3
15f	1.2	10%-90%/10'	3.60	95	484.6
16a	2.5	10%-90%/10'	2.80	95	456.3
16b	6.0	10%-90%/10'	1.90	95	454.2
17a	1.0	10%-90%/10'	3.30	85	496.8
17b	1.1	10%-90%/10'	3.62	85	498.3
17c	2.3	10%-90%/10'	5.80	95	573.2
17d	1.6	10%-90%/10'	1.60	95	525.1
17e	1.5	10%-90%/10'	2.62	95	526.3
18a	1.0	10%-90%/10'	3.90	95	528.3
18b	1.2	10%-90%/10'	5.27	95	562.3
18c	2.2	10%-90%/10'	4.09	95	499.2
18d	1.5	10%-90%/10'	3.78	95	498.3
18e	1.2	10%-90%/10'	4.78	95	541.3
18f	7.1	10%-90%/10'	3.84	98	526.1
20a	2.0	5-45%/10'	6.95	91	483.2
20b	1.3	5-45%/10'	7.58	99	482.2
20c	2.5	10%-90%/10'	5.89	85	483.3
20d	4.3	10%-90%/10'	4.09	90	471.3
20e	3.6	10%-90%/10'	4.65	95	455.3
20f	12.2	10%-90%/10'	3.25	95	518.3
20g	12.1	10%-90%/10'	5.01	90	487.2
20h	3.3	10%-90%/10'	4.30	90	533.2
20i	5.0	10%-90%/10'	4.16	90	485.2
20j	1.3	10%-90%/10'	3.45	85	531.2
20k	9.7	10%-90%/10'	5.41	90	516.2
20l	3.8	10%-90%/10'	3.73	85	504.2

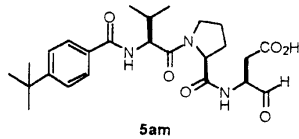
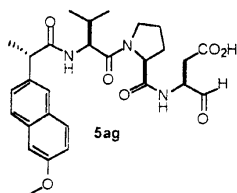
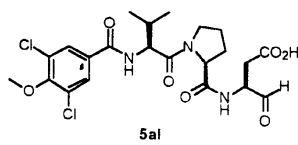
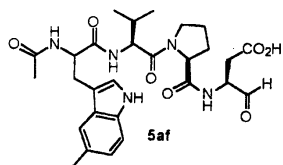
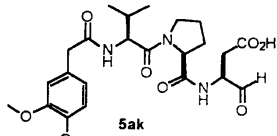
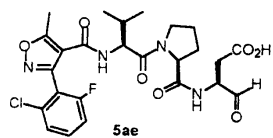
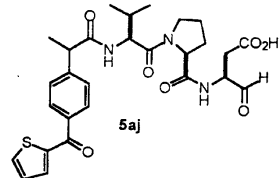
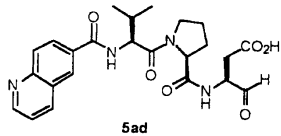
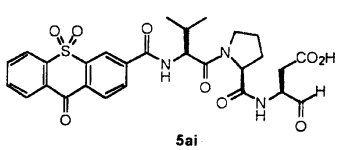
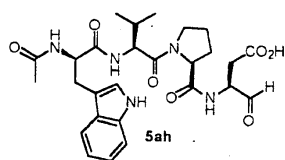
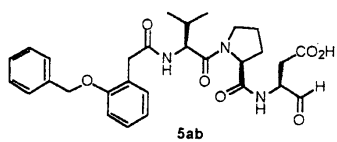
<274>

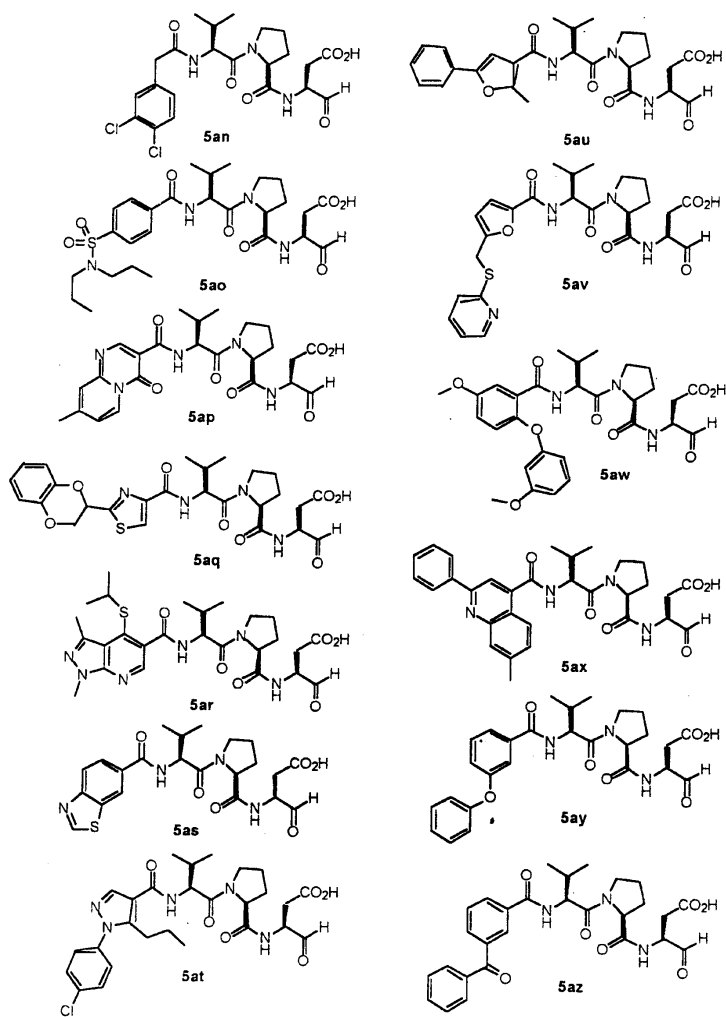
화합물	수율 (mg)	HPLC 구배/시간(분)	RT(분)	순도 (%)	질량 스펙트럼 (M+H 또는 M+Na)
20m	6.6	10%-90%/10'	4.52	90	488.2
20n	1.8	10%-90%/10'	2.85	90	551.2
20o	7.0	10%-90%/10'	4.70	95	520.2
20p	1.2	10%-90%/10'	4.00	95	566.2
20q	2.3	10%-90%/10'	4.93	95	481.3
20r	3.6	10%-90%/10'	4.45	95	519.3
20s	3.0	10%-90%/10'	4.18	95	552.2
20t	6.0	10%-90%/10'	3.80	90	517.4
23a	21.0	10-60%/10'	8.11	99	495.4
23b	25.0	10-60%/10'	8.94	99	539.8 (+Na)
23c	26.0	10-60%/10'	8.55	99	539.9 (+Na)
23d	12.6	10%-90%/10'	3.90	85	453.3
23e	8.3	10%-90%/10'	5.16	85	501.3
23f	12.5	10%-90%/10'	3.41	80	425.3
23g	1.5	10%-90%/10'	3.34	85	452.3
23h	8.4	10%-90%/10'	3.84	90	451.3
23i	9.0	10%-90%/10'	3.78	85	469.4
24a	1.1	10-60%/12'	8.76	90	480.5
24b	3.1	10-60%/10'	5.14	90	375.4
24c	7.2	10-60%/10'	10.33	96	531.0
24d	3.4	10-60%/10'	6.51	95	426.5 (+Na)
24e	6.9	10-60%/10'	7.22	99	455.5
25a	1.9	5-45%/10'	5.38	85	455.2
25b	1.5	5-45%/10'	6.90	97	483.2
25c	1.0	5-45%/10'	8.09	94	497.2
25d	12.8	5-45%/10'	5.75	88%	453.3
25e	9.5	5-45%/10'	7.76	90%	495.2
26a	10.2	5-45%/10'	7.36	95	455.1 (+Na)
26b	1.1	5-45%/10'	7.38	89	476.3
26c	13.8	5-45%/10'	8.13	98	483.2
26d	2.3	5-45%/10'	10.35	99	503.0
26e	12.8	5-45%/10'	11.11	99	523.2
26f	13.2	10-60%/10'	12.11	99	545.0
26g	0.7	10-60%/10'	10.89	87	523.2
26h	4.4	10-60%/10'	11.62	99	545.8
27a	5.0	10%-90%/10'	4.42	95	475.3
27b	16.4	10-60%/10'	5.20	92	505.1
27c	2.7	5-45%/10'	7.50	82	476.6 (+Na)
27d	1.6	5-45%/12'	8.70	90	503.2
27e	4.4	5-45%/12'	7.80	82	489.2
27f	1.2	5-45%/12'	6.95	85	476.3
27g	2.5	5-45%/12'	6.67	82	510.1
27h	1.1	5-45%/12'	8.49	95	524.1
27i	0.9	5-45%/12'	7.34	90	484.3
27j	4.3	5-45%/12'	5.77	82	470.3

화합물	수율 (mg)	HPLC 구배/시간(분)	RT(분)	순도 (%)	질량 스펙트럼 (M+H 또는 M+Na)
27k	1.3	5-45%/12'	5.33	95	551.1
27l	16.6	5-45%/10'	5.90	91	477.2
27m	7.0	5-45%/10'	7.70	93	494.2
27n	15.1	5-45%/10'	3.99	86	466.2
28a	1.2	5-45%/10'	5.91	86	487.1
28b	0.5	5-45%/10'	6.86	98	486.1
28c	1.5	5-45%/10'	7.47	93	515.1
29a	4.5	5-45%/12'	8.21	98	392
29b	28.0	5-45%/12'	11.80	96	443.3
29c	1.7	5-45%/10'	3.73	97	415.2
29d	1.7	5-45%/10'	4.62	89	414.2
29e	0.6	5-45%/10'	4.94	85	436.2
29f	1.1	5-45%/10'	6.23	97	442.2
29g	1.7	5-45%/10'	6.39	90	457.2
29h	0.7	5-45%/10'	3.56	92	408.2
29i	0.7	5-45%/10'	6.50	96	431.2
29j	0.4	5-45%/10'	7.24	89	445.2
29k	1.6	5-45%/10'	7.07	90	456.2
29l	0.9	5-45%/10'	3.08	99	408.2
29m	1.5	10-60%/10'	6.68	90	406.3
29n	6.4	10-60%/10'	4.27	87%	422.3
29o	8.4	10-60%/10'	4.42	86%	422.3
29p	13.2	10-60%/10'	5.62	83%	450.3
29q	15.1	5-45%/10'	3.79	97%	413.3
29r	15.7	5-45%/10'	5.50	88%	441.3
29s	19.9	5-45%/10'	4.30	95%	394.3
32a	7.7	5-60%/20'	14.2	90	469.3
32b	4.0	5-60%/20'	13.4	85	485.1 (+Na)
32c	2.5	5-60%/20'	11.1	90	459.3
32d	3.0	5-60%/20'	8.19	95	471.3
32e	4.9	5-60%/20'	14.2	90	486.2

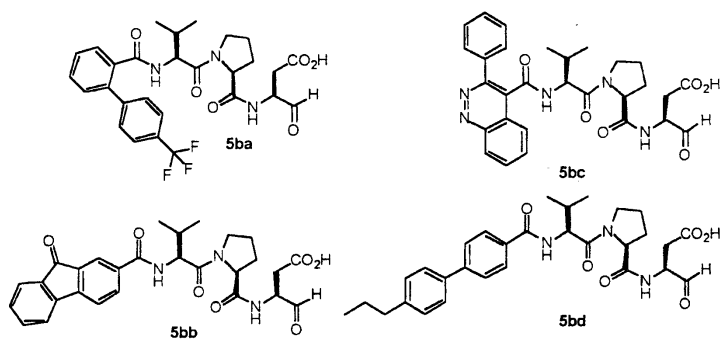








<280>

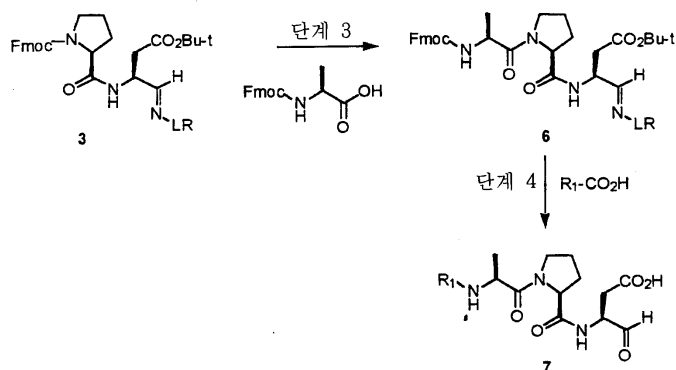


<281>

<282>

유사체 7a-7at의 제조 절차

반응식 II



<283>

<284>

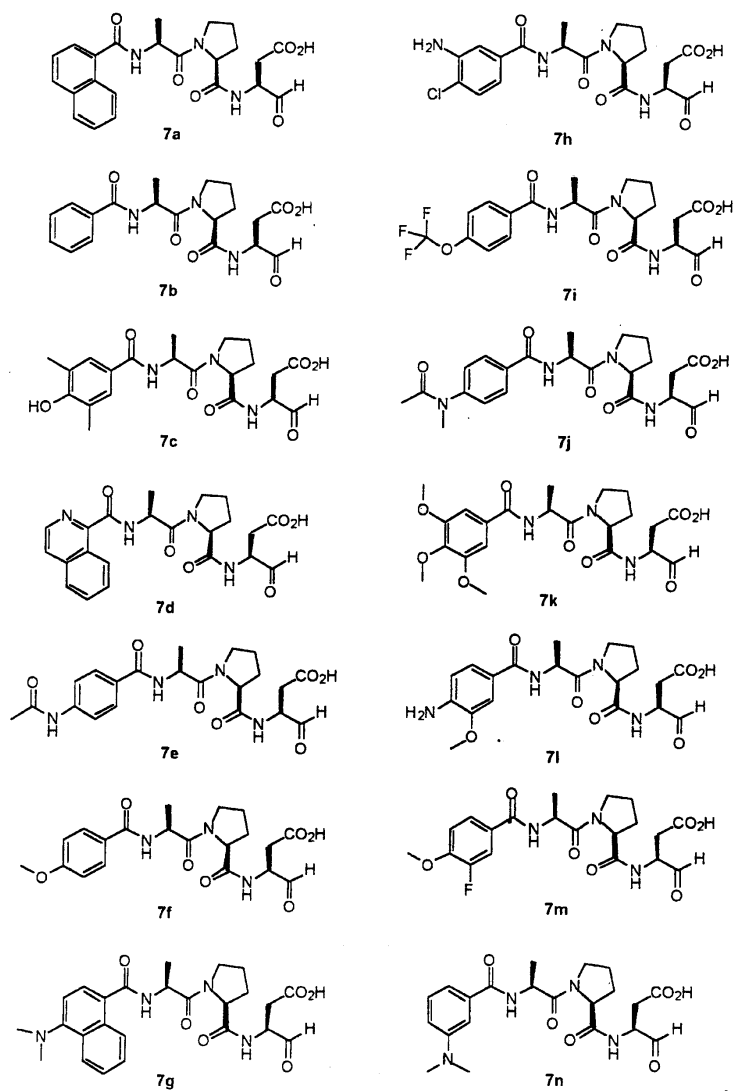
단계 3에서 Fmoc-발린 대신에 Fmoc-알라닌을 사용한 것만을 제외하고, 상기 반응식 I에 기재된 바와 같이 유사체 7a-7at를 제조하였다(반응식 II).

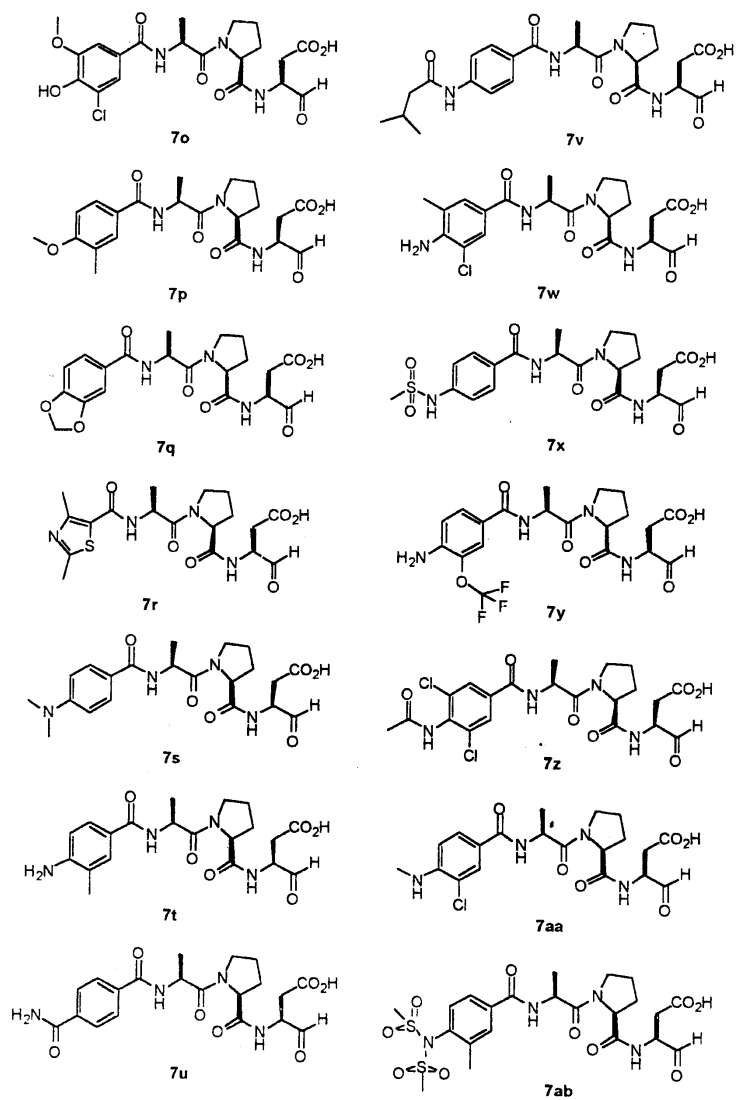
<285>

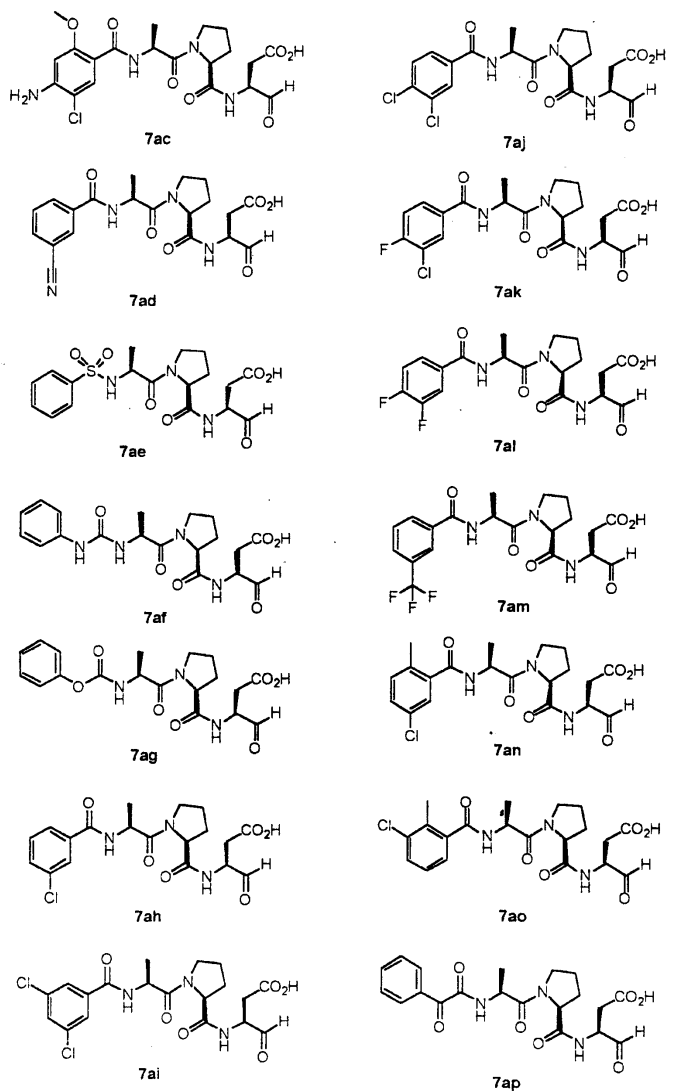
단계 3: DMF 중의 20% 피페리딘 용액 20 ml 중의 수지 3(3.5 g, 1.75 mmol)의 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반시켰다. 현탁액을 배수시켰다. 20 분에 걸쳐서 이 절차를 반복하였다. 수지를 DMF(2×30 ml), CH₃OH(30 ml), CH₂Cl₂(2×30 ml), CH₃OH(30 ml) 및 NMP(2×30 ml)로 연속적으로 세척하였다. NMP 30 ml 중의 수지 현탁액에 1.44 g의 N-Fmoc-알라닌(4 당량, 7.0 mmol), 2.4 ml의 DIEA(8 당량, 14.0 mmol), 0.95 g의 HOBT(4 당량, 7.0 mmol) 및 2.66 g의 HBTU(4 당량, 7.0 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 배수시켰다. 이러한 커플링 절차를 3 시간에 걸쳐서 반복하였다. 이 수지를 DMF(2×30 ml), CH₃OH(30 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2×30 ml), CH₃OH(30 ml) 및 CH₂Cl₂(3×30 ml)로 연속적으로 세척한 후, 진공하에서 건조시켜 수지 6(0.50 mmol/g)를 얻었다.

<286>

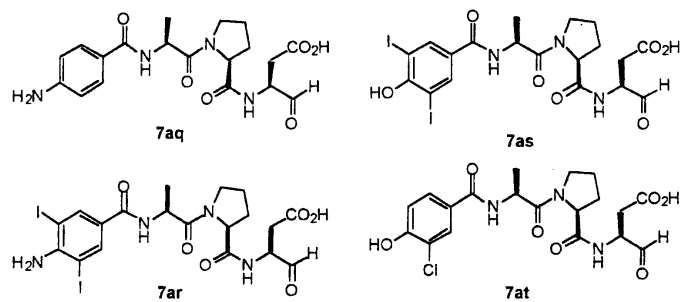
단계 4: 수지 6의 0.125 mmol 부분에 DMF 중의 20% 피페리딘 용액 5 ml를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 5 분 간 교반한 후 배수시켰다. 이 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 생성된 수지를 DMF(3×5 ml), CH₃OH(5 ml) 및 NMP(3×5 ml)로 연속적으로 세척하였다. 목적하는 카르복실산(4 당량, 0.6 mmol)을 첨가한 후, NMP 중의 0.25 M HOBT 용액 2.0 ml, DIEA(8 당량, 1.0 mmol) 0.35 ml 및 NMP 중의 0.25 M HBTU 용액 2.0 ml 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 배수시켰다. 수지를 연속적으로 DMF(3×5 ml), CH₃OH(5 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2×5 ml), CH₃OH(5 ml) 및 CH₂Cl₂(3×5 ml)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켰다. 95% TFA 수용액 5 ml를 상기 수지에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 아세트니트릴-물에 용해시킨 후, 이를 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 7a-7at를 얻었다.







<289>

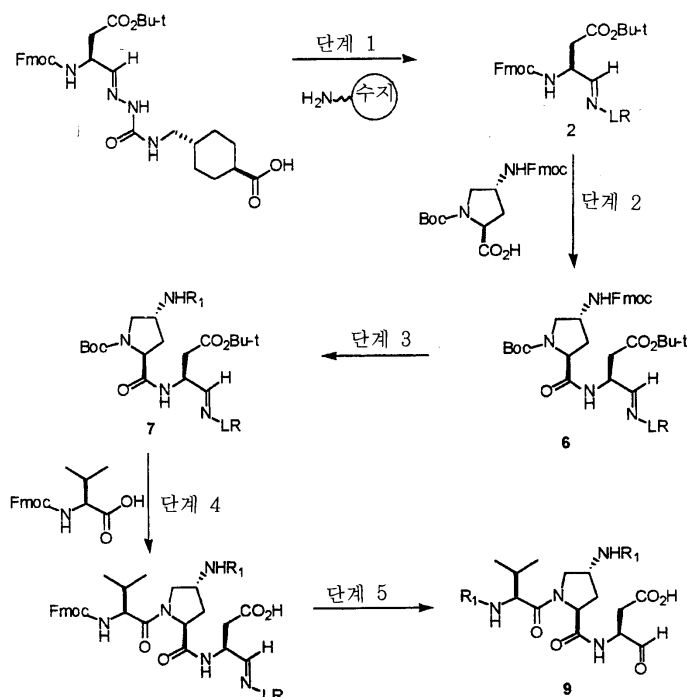


<290>

<291>

유사체 9a-9g의 제조 절차

반응식 III



단계 1: AgroPore-아미노메틸 수지(카다로그 번호 800047)의 10.0 g 부분(0.75 mmol/g 장입, 7.5 mmol)을 DMF(3×40 ml), 10% DIEA/DMF(3×40 ml), DMF 및 NMP(3×40 ml)로 세척하였다. 이러한 수지에 화합물 1(0.87 당량, 3.88 g, 655 mmol), HBTU(1.14 당량, 3.13 g, 8.25 mmol), HOBt(1.14 당량, 1.26 g, 8.25 mmol) 및 NMP(40 ml)을 연속적으로 첨가하였다. 2 분 동안 실온에서 플라스크의 바닥에서 질소의 버블링으로 제제를 혼합하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(3.33 당량, 4.35 ml, 25 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 혼합, 여과한 후, 이를 NMP(3×40 ml) 및 DMF(3×40ml)로 연속적으로 세척하였다. 수지를 DMF 중의 20% 아세트산 무수물 용액 50 ml로 38 분 동안 실온에서 처리하였다. 혼합물을 여과한 후, 수지를 NMP(3×40 ml), CH₂Cl₂(3×40 ml), 1:1의 CH₃OH/CH₂Cl₂(3×40 ml) 및 CH₃OH(3×40 ml)로 연속적으로 세척하였다. 진공하에서 건조시킨 후, 13.76 g의 수지 2(0.35 mmol/g 장입)를 얻었다.

단계 2: 7 개의 반응 용기를 각각 181 mg의 수지 2(0.48 mmol/g, 0.063 mmol)을 첨가한 후, 이를 CH₂Cl₂(3×1 ml) 및 NMP(3×1 ml)로 세척하였다. 그후, 각각의 용기를 DMF 중의 피페리딘 25% 용액 1 ml로 실온에서 15 분 동안 처리하였다. 이러한 절차를 3회 반복하였다. 각각의 용기를 NMP(3×1 ml)로 3회 처리하였다. 용기를 0.4 M의 (2S,4R)-Fmoc-4-아미노-1-Boc-피롤리딘-2-카르복실산/0.4 M의 HOBt/NMP의 용액 500 μl, 0.4 M HBTU/NMP의 용액 500 μl 및 1.6 M DIEA/NMP의 용액 250 μl로 처리하고, 이를 3 시간 동안 실온에서 혼합하였다. 혼합후, 용기를 배수 시키고, 이러한 절차를 반복하였다.

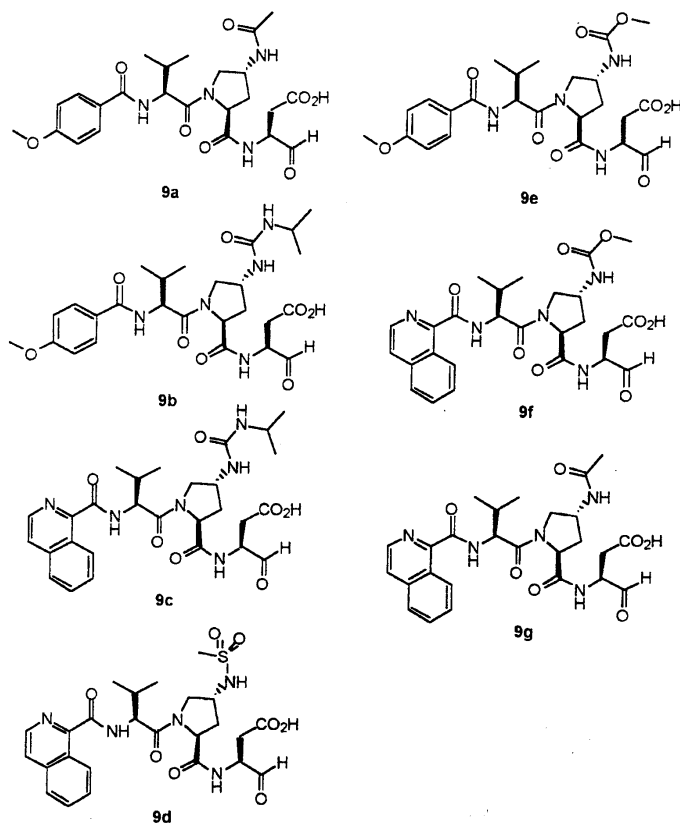
단계 3 : 생성된 수지를 NMP(3×1 ml)로 세척한 후, DMF 중의 25% 피페리딘 용액 1 ml로 처리하고, 이를 실온에서 15 분 동안 혼합(교반)하였다. 이러한 절차를 3회 반복하였다. 생성된 수지를 NMP(3×1 ml)로 세척한 후, 아세트산 무수물 또는 이소프로필 이소시아네이트 또는 메탄 염화설포닐 또는 메틸 클로로포르메이트로 처리하였다. 아세트산 무수물의 경우, 300 μl의 1.6 M DIEA/NMP 용액 및 NMP 중의 1 ml의 0.5 M 아세트산 무수물/0.125 M DIEA/0.015 M HOBt를 첨가하였다. 이소프로필 이소시아네이트의 경우에는 300 μl의 1.6 M DIEA/NMP 용액 및 NMP 중의 1 M 이소프로필 이소시아네이트 용액 1 ml를 첨가하였다. 메탄 염화설포닐의 경우, CH₂Cl₂ 중의 1 M 피페리딘 용액 600 μl 및 CH₂Cl₂ 중의 1 M 메탄 염화설포닐 600 μl를 첨가하였다. 메틸 클로로포르메이트의 경우, 1.6 M DIEA/NMP 용액 500 μl 및 CH₂Cl₂ 중의 0.7 M 메틸 클로로포르메이트 1 ml를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 6 시간 동안 실온에서 혼합하고, 용매를 배수시킨 후, 커플링 절차를 반복하였다.

단계 4: 생성된 수지를 NMP(3×1 ml)로 세척한 후, 이를 1:1의 TFA/CH₂Cl₂ 혼합물로 실온에서 30 분 동안 처리하였다. 생성된 수지를 CH₂Cl₂(3×1 ml) 및 NMP(3×1 ml)로 세척하였다. 수지를 500 μl의 0.4 M Fmoc-발린-카

르복실산/0.4 M HOBt/NMP 용액, 500 μ l의 0.4 M HBTU/NMP의 용액 및 250 μ l의 1.6 M DIEA/NMP의 용액으로 처리한 후, 이를 3 시간 동안 실온에서 혼합하였다. 혼합후, 용기를 배수시키고, 커플링 절차를 반복하였다.

<297>

단계 5: 생성된 수지를 NMP(3 $\times$ 1 ml)로 세척한 후, 이를 DMF 중의 1 ml의 25% 피페리딘 용액으로 처리한 후, 이를 실온에서 15 분 동안 혼합(교반)하였다. 이러한 절차를 3회 반복하였다. 생성된 수지를 NMP(3 $\times$ 1 ml)로 세척한 후, 이를 500 μ l의 0.4 M 1-이소퀴놀린카르복실산/0.4 M HOBt/NMP 또는 500 μ l의 0.4 M p-아니스산/0.4 M HOBt/NMP로 처리하였다. 생성된 혼합물을 500 μ l의 0.4 M HBTU/NMP 및 250 μ l의 1.6 M DIEA/NMP 용액으로 처리한 후, 이를 3 시간 동안 실온에서 혼합하고, 용매를 배수시키고, 이 절차를 반복하였다. 생성된 수지를 1.5 ml의 95% TFA 수용액으로 처리하고, 이를 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 2:1:2의 DMF/아세트니트릴/물의 혼합물 중에서 취하고, 이를 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 **9a-9g**를 얻는다.

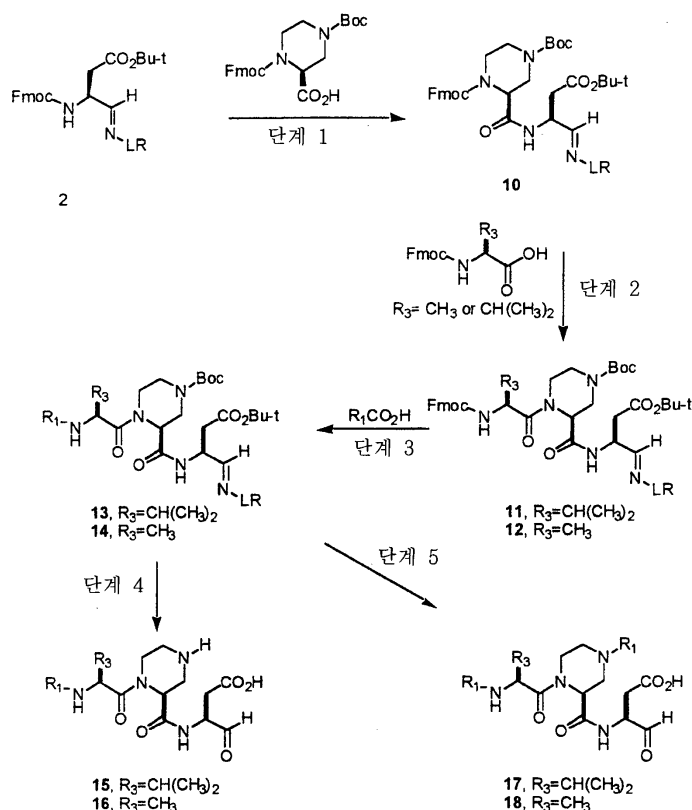


<298>

<299>

유사체 15-18의 합성 절차

반응식 IV



유사체 15 및 16의 제조(반응식 IV):

2-(S)-피페라진-1,2,4-트리카르복실산 4-t-부틸 에스테르 1-(9H-플루오렌-9-일메틸)에스테르의 합성

1 N의 NaOH를 사용하여 pH를 11로 유지하면서 1:1의 H₂O:디옥산(30 ml) 중의 2-(S)-피페라진 카르복실산 (Lonza)(3 g, 15 mmol) 용액에 디옥산 중의 (Boc)₂O(3.3 g, 15 mmol, 5 ml의 디옥산 중에서) 용액을 첨가하였다. 3 시간에 걸쳐서 실온에서 pH를 유지하였다. 1 N의 HCl을 사용하여 용액의 pH를 9.5로 조절하고, 0 °C로 냉각시키고, 이를 Fmoc-Cl(3.87 g, 15 mmol)로 처리하였다. pH를 1 시간 동안 9.5로 유지하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여과액을 1 N KHSO₄ 로 처리하여 pH 2로 한 후, 에틸 아세테이트(2×75 ml)로 추출하였다. 유기층을 염수 및 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 이를 농축시켜 무색 오일을 얻었다. 오일을 아틸 아세테이트로 용해하고, 이를 헥산에 첨가하여 분리후 백색 고형물 3.5 g(51% 수율)을 얻었다. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55(s, 9H), 2.80-3.5(m, 3H), 3.8-4.9(m, 5H), 5.7(bs, 1H), 7.3(m, 2H), 7.3-7.9 ppm(m, 8H). LC/MS(ES⁻) m/e 451.3(M-H)

단계 1: DMF 중의 20% 피페리딘 용액 25 ml를 5 g의 수지 2(0.375 mmol/g 1.82 mmol)에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반하고 배수시켰다. 20 분에 걸쳐서 이 절차를 반복하였다. 수지를 DMF(2×50 ml), CH₃OH(50 ml), CH₂Cl₂ (2×50 ml), CH₃OH(50 ml) 및 NMP(50 ml)로 연속적으로 세척하였다. 25 ml의 NMP 중의 현탁액에 3.5 g의 N-Fmoc-Boc 피페라진 카르복실산(4 당량, 7.48 mmol), 1.0 ml의 DIEA(8 당량, 14.96 mmol), 1.01 g의 HOBt(4 당량, 7.48 mmol) 및 2.83 g의 HBTU(4 당량, 7.48 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 이를 배수시켰다. 이러한 커플링 절차를 3 시간에 걸쳐 반복하였다. 수지를 DMF(2×50 ml), CH₃OH(50 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2×50 ml), CH₃OH(1×50 ml) 및 CH₂Cl₂(3×50 ml)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 간단히 건조시켜 수지 10을 얻었다.

단계 2: 5 g(0.335 mmol/g 장입, 1.675 mmol)의 화합물 10을 25 ml의 20%의 DMF 중의 피페리딘 용액을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반시킨 후, 이를 배수시켰다. 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2×50 ml), CH₃OH (50 ml), CH₂Cl₂(2×50 ml), CH₃OH(50 ml) 및 NMP (2×50 ml)로 연속적으로 세척하였다.

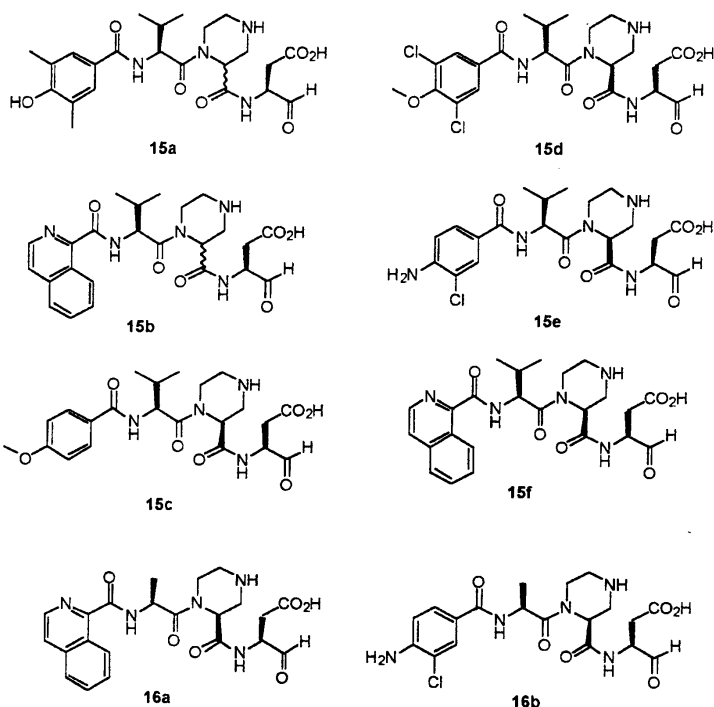
25 ml NMP 중의 현탁액에 2.08 g의 N-Fmoc-발린 또는 N-Fmoc-알라닌(4 당량, 6.7 mmol), 1.17 ml의 DIEA(4 당량, 6.7 mmol), 0.905 g의 HOBt(4 당량, 6.7 mmol) 및 1.38 g의 HBTU(4 당량, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 배수시켰다. 이러한 커플링 절차를 3 시간에 걸쳐 반복하였다. 수지를 DMF(2×50 ml), CH₃OH(50 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2×50 ml), CH₃OH(50 ml) 및 CH₂Cl₂(3×50 ml)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켜 수지 11 또는 수지 12를 각각 얻었다(0.35 mmol/g, 5 g).

<306>

단계 3: 1.5 g(0.165 mmol) 부분의 수지 11 또는 12에 DMF 중의 20%의 피페리딘 용액 2 ml를 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 배수시켰다. 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 생성된 수지를 DMF(3×15 ml), CH₃OH(15 ml) 및 NMP(3×15 ml)로 연속적으로 세척하였다. 목적하는 카르복실산을 (4 당량, 0.66 mmol) 첨가한 후, NMP 중의 0.25 g HOBt(0.66 mmol), 0.12 ml의 DIEA (4 당량, 0.66 mmol) 및 0.89 g(0.66 mmol)의 HBTU를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 배수시켰다. 수지를 DMF(2×15 ml), CH₃OH(15 ml), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2×15 ml), CH₃OH(15 ml) 및 CH₂Cl₂(3×15 ml)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켜 화합물 13 또는 14를 얻었다.

<307>

단계 4: 2 ml 부분의 95% TFA 수용액을 수지에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 아세트니트릴-물 중에서 취하고, 이를 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 15 및 16을 얻었다.



<308>

<309>

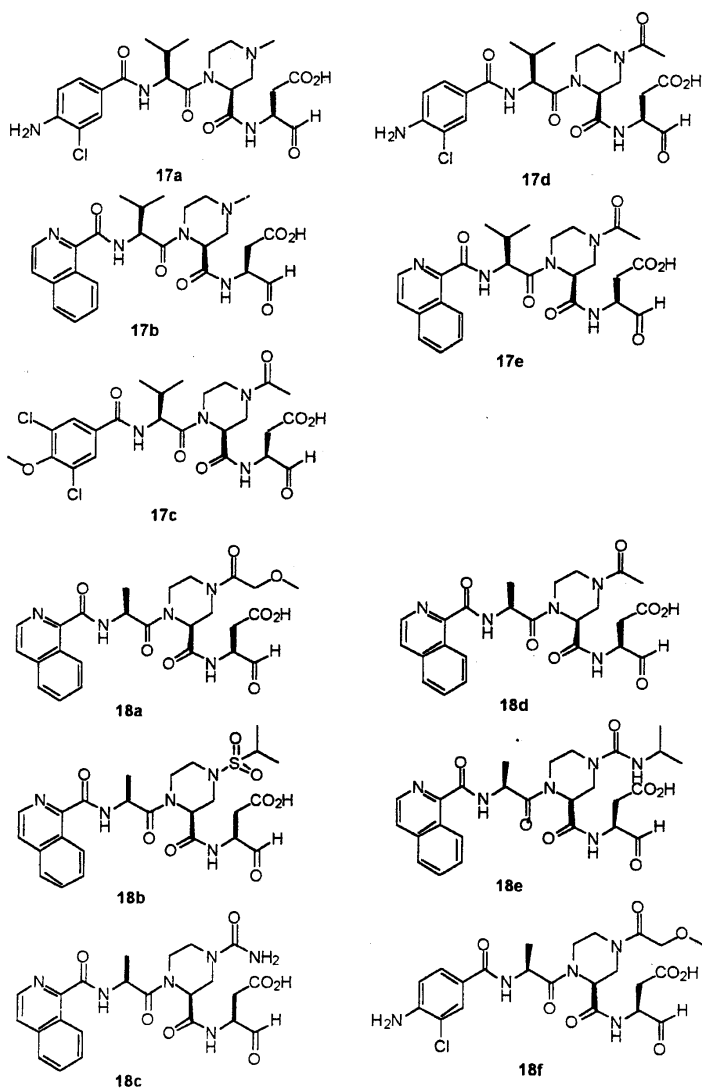
유사체 17 및 18의 합성 절차(반응식 IV)

<310>

단계 5: 수지 13 또는 14를 2 ml의 25% TFA/CH₂Cl₂로 30 분 동안 처리하고, 이를 DMF(2×5 ml), 10% DIEA/CH₂Cl₂(2×5 ml), DMF/CH₂Cl₂(2×5 ml), CH₃OH(5 ml) 및 CH₂Cl₂(3×5 ml)로 세척하며, 5 분 동안 건조시켰다. 생성된 수지를 NMP(3×1 ml)로 세척한 후, 유사체 9(반응식 III)의 제조에 사용된 기법에 따라, 이를 아세트산 무수물, 메톡시아세트산 또는 2-프로판 설포닐 클로라이드 또는 이소프로필 이소시아나이드 또는 메탄 염화설포닐 또는 메틸 클로로포르메이트로 처리하였다. 화합물 15 및 16의 단계 4에 기재된 바와 같이 하여 화합물 17 및 18을 얻었다.

<311>

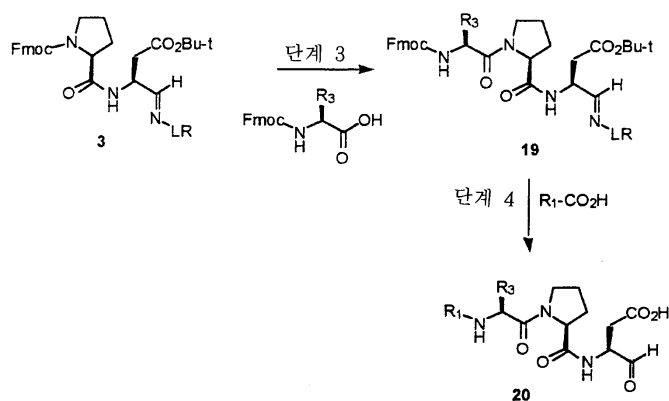
단계 4 이전에, Na(OAc)₃BH 및 HCHO(H₂O 중의 38%, 0.2 ml) 및 CH₃COOH(0.02 ml)를 사용하여 화합물 17a 및 17b를 환원 아민화 반응으로 제조하고, 화합물 18c는 단계 4 이전에 포스젠으로 처리한 후 암모니아로 처리하여 제조하였다.



유사체 20의 제조 절차

단계 3에서의 Fmoc-발린 대신에 적절한 Fmoc-아미노산을 사용한 것을 제외하고, 화합물 5에 대해 기재된 바와 같은 절차(반응식 I)에 의해 화합물 20a-20t을 제조하였다(반응식 V).

반응식 V



3-((1-[2-(4-아미노-3-클로로벤조일아미노)-3-메틸설포닐-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(20i)의 제조

DMF 중의 20% 피페리딘 4 ml 중의 0.132 mmol의 수지 3의 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반하고, 혼합물을 배

수시켰다. 이러한 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 NMP(2회)로 연속적으로 세척하였다. 4 ml의 NMP 중의 수지 현탁액에 189 mg의 N-Fmoc-메틸시스테인(4 당량, 0.528 mmol), 0.185 ml의 DIEA(8 당량, 1.056 mmol), 71 mg의 HOBt(4 당량, 0.528 mmol) 및 200 mg의 HBTU(4 당량, 0.528 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 배수시켰다. 이러한 커플링 절차를 3 시간에 걸쳐 반복하였다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회) 및 1:1의 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켰다.

<318> DMF 중의 20% 피페리딘 2 ml 중의 수지 100 mg의 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반시킨 후, 이를 배수시켰다. 이러한 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 NMP(2회)로 연속적으로 세척하였다. 2 ml의 NMP 중의 수지 현탁액에 38 mg의 4-아미노-3-클로로벤조산(4 당량, 0.2 mmol), 0.140 ml의 DIEA(8 당량, 0.4 mmol), 27 mg의 HOBt(4 당량, 0.2 mmol) 및 76 mg의 HBTU(4 당량, 0.4 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 후, 배수시켰다. 그후, 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회) 및 1:1의 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켰다. 수지를 수증의 2 ml의 95% TFA로 1 시간 동안 처리하였다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 진공하에서 농축시킨 후, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(20i)를 얻었다.

<319> 3-((1-[2-(3,5-디클로로-4-히드록시벤조일아미노)-4-메탄설포닐-부티릴]피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(20p)의 제조

<320> 수지 3에 커플링시키는 제1의 성분으로서 N-Fmoc-메티오닌을 사용하고, 제2의 성분으로서 3,5-디클로로-4-히드록시벤조산을 사용하여 화합물(20i)의 제조에 사용된 절차를 사용하여 화합물 20p를 제조하였다.

<321> 3-[(1-{2-[(이소퀴놀린-1-카르보닐)-아미노]-3-메탄설포닐-프로피오닐}-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-4-옥소-부티르산(20r)의 제조

<322> 참고 문헌[B. M. Trost 및 D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **22**, pp. 1287-190 (1981)]에 기재된 방법을 사용하여 N-Fmoc 메틸 시스테인을 해당 설펜으로 산화시켰다. 0°C에서 교반된 1:1의 CH₃OH-물 24 ml 용액 중의 N-Fmoc 메틸 시스테인 0.714 g(2 mmol) 용액에 옥소neTM 3.68 g(3 당량, 6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하고, 이를 물로 희석한 후, 6 N HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시키고, 이를 에틸 아세테이트 100 ml 부분을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)시키고, 이를 진공하에서 농축시켜 0.700g(89% 수율)의 설펜을 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 2.97(s, 3H), 3.49-3.59(m, 2H), 4.25(m, 1H), 4.30-4.38(m, 2H), 4.46(m, 1H), 7.33(t, 2H), 7.42(t, 2H), 7.70-8.00(m, 4H).

<323> C₁₉H₁₉N₆O₆S의 정확한 질량 이론치: m/e 389.09, 실측치: m/e 390.2.

<324> DMF 중의 20% 피페리딘 10 ml 중의 0.250 mmol의 수지 3 현탁액을 5 분 동안 실온에서 교반하고, 혼합물을 배수시켰다. 이러한 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 NMP(2회)로 연속적으로 세척하였다. 6 ml의 NMP 중의 수지의 현탁액에 200 mg의 N-Fmoc-메틸 시스테인 설펜(4 당량, 0.50 mmol), 0.175 ml의 DIEA(8 당량, 1.00 mmol), 70 mg의 HOBt(4 당량, 0.50 mmol) 및 188 mg의 HBTU(4 당량, 0.50 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 배수시켰다. 이러한 커플링 단계는 3 시간에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), 1:1의 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속적으로 세척한 후, 이를 진공하에서 건조시켰다.

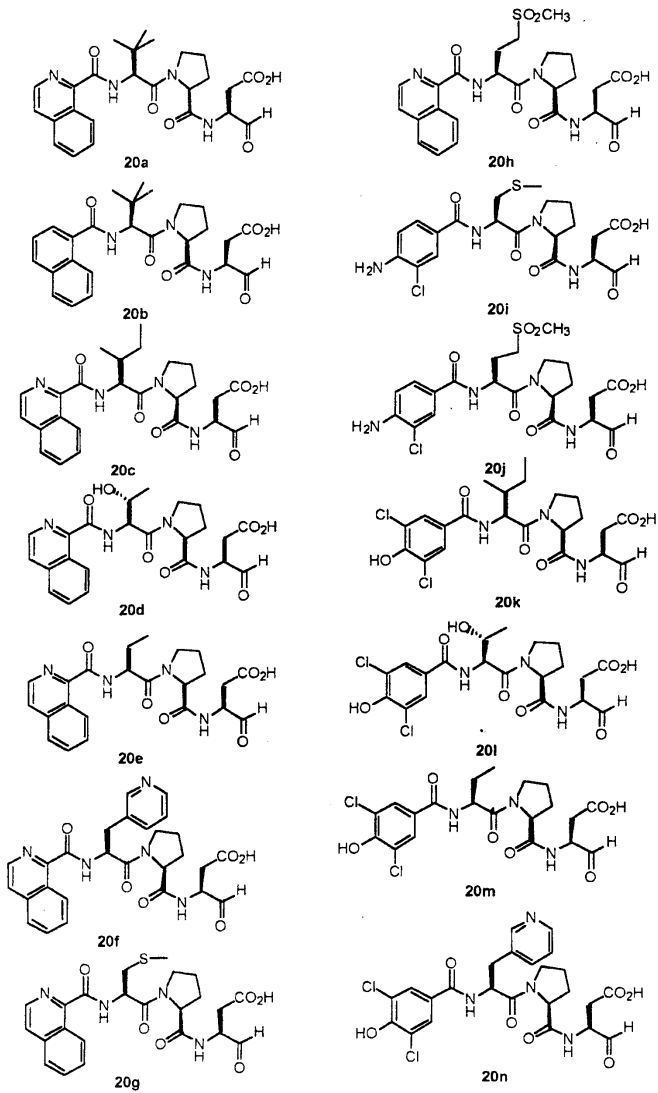
<325> DMF 중의 20%의 피페리딘 4 ml 중의 150 mg의 수지의 현탁액을 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 이를 배수시켰다. 이러한 절차를 20 분에 걸쳐서 반복하였다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 NMP(2회)로 연속적으로 세척하였다. 3 ml의 NMP 중의 수지의 현탁액에 52 mg의 1-이소퀴놀린카르복실산(4 당량, 0.3 mmol), 0.104 ml의 DIEA(8 당량, 0.6 mmol), 37 mg의 HOBt(4 당량, 0.3 mmol) 및 104 mg의 HBTU(4 당량, 0.3 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하여 배수시켰다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회) 및 1:1의 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속적으로 세척하고, 진공하에서 건조시켰다. 수지를 2 ml의 수증 95% TFA로 1 시간 동안 처리하였다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 진공하에서 농축시키고, 이를 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(20r)을 얻었다.

<326>

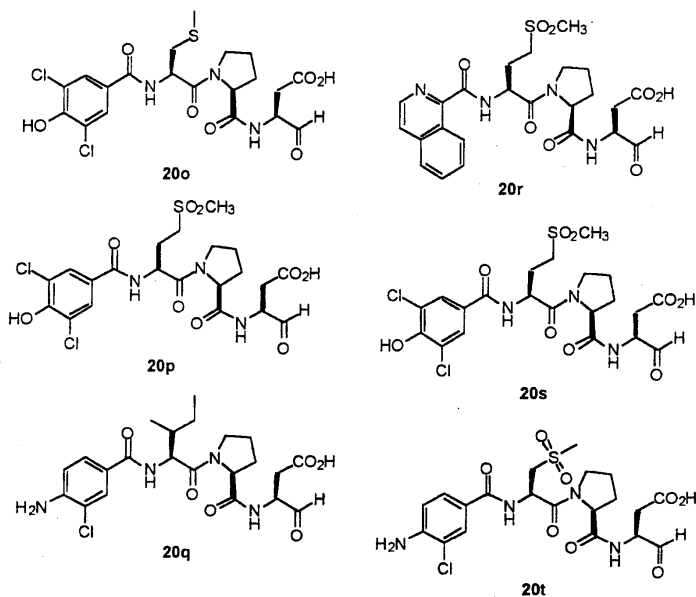
3-({1-[2-(3,5-디클로로-4-히드록시-벤조일아미노)-3-메탄설폰닐-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐}-아미노)-4-옥소-부티르산(20s)의 제조

<327>

1-이소퀴놀린카르복실산 대신에 3,5-디클로로-4-히드록시벤조산을 사용하여 화합물(20i)의 제조에 사용된 절차에 의해 화합물(20s)을 생성하였다.



<328>

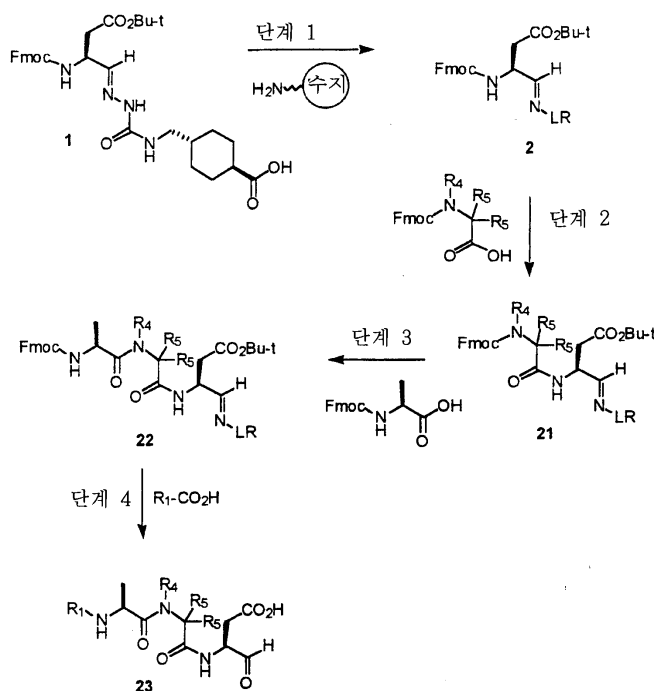


<329>

<330> 유사체 23의 제조 절차

<331> 단계 2에서의 Fmoc-프롤린 대신에 적절한 Fmoc-아미노산을 사용한 것을 제외하고, 화합물 7의 절차(반응식 II)에 따라 화합물 23a-23i를 제조하였다(반응식 VI).

<332> 반응식 VI



<333>

<334> 3-((2-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-메틸-3,4-디히드로-2H-피라졸-3-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(23g)의 제조

<335> 화합물 23g는 단계 2에서 Fmoc-프롤린 대신에 4-메틸-4,5-디히드로-피라졸-1,5-디카르복실산 1-(9H-플루오렌-9-일-메틸)에스테르를 사용한 것을 제외하고는 화합물 7의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.

<336> 4-메틸-4,5-디히드로-피라졸-1,5-디카르복실산 1-(9H-플루오렌-9-일-메틸)에스테르의 제조

<337> 0℃에서 교반되는 THF 14 ml와 물 6 ml 중에 (10,10-디메틸-3,3-디옥소-λ⁶-티아-4-아자-트리시클로[5.2.1.0⁰]-데크-4-일)-(4-메틸-3,4-디히드로-2H-피라졸-3-일)-메탄은 650 mg(2 mmol)[J.Am.Chem.Soc., 119, pp. 8379-8380(1997)]을 용해한 용액에 수산화리튬 420 mg(10mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 2 시간, 실온에서 30 분 동안 교반하고, 물 20 ml로 희석한 뒤 에테르(20 ml)로 세척하였다. 이 용액의 pH를 9로 조정하고, 디옥산 3 ml 중에 Fmoc-Cl 519 mg(2 mmol, 1 eq)을 용해한 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 에테르로 세척한 뒤, pH 2 내지 3으로 산성화하고 40 ml 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, 이것을 염수로 세척한 뒤, 건조(MgSO₄)하고 진공하에 농축시켜, 표제 화합물로서 확인되는 무색 포움 690 mg(98% 수율)을 얻었다.

<338> ¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ 1.2(d, 3H), 3.2(m, 1H), 4.2-4.6(m, 3H), 7.1(s, 1H), 7.2-7.5(m, 5H), 7.7-8.0(m, 4H).

<339> C₂₀H₁₈N₂O₄에 대한 정확한 질량 계산치 m/e 350.13, 실측치 m/e 351.3

<340> 3-((1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-메톡시-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(23i)의 제조

<341> 화합물 23i는 단계 2에서 Fmoc-프롤린(반응식 II) 대신에 N-Fmoc-4-메톡시프롤린을 사용한 것을 제외하고는 화합물 7의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.

<342> N-Fmoc-4-메톡시프롤린의 제조

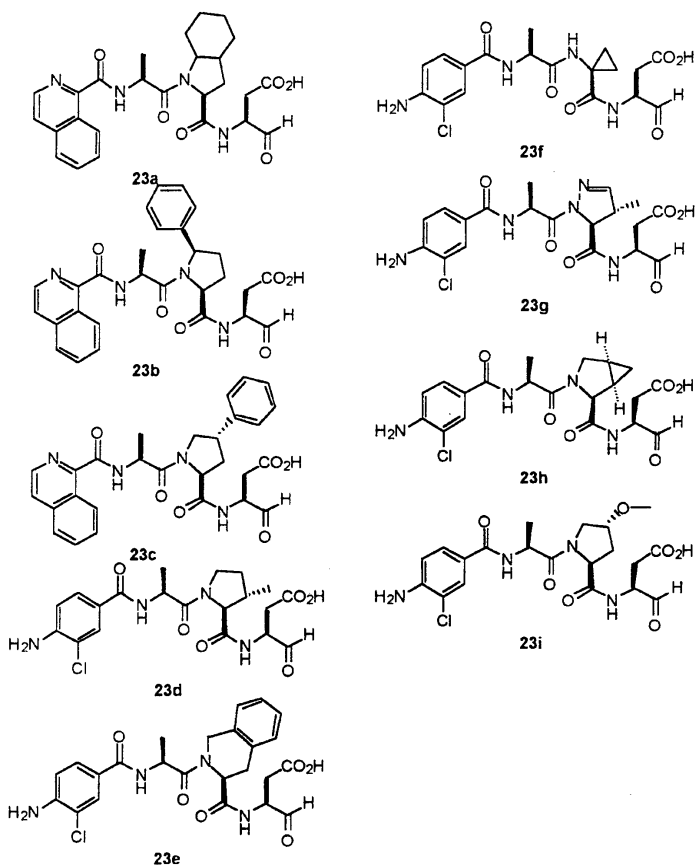
<343> 0 °C에서 교반되는 THF 20 ml 중에 N-Boc-4-히드록시프롤린 메틸 에스테르 735 mg(3 mmol)을 용해시킨 용액에 광유 중의 60% 수소화나트륨 79 mg(1.1 eq, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 뒤, 요오드화메틸(0.56 ml, 3 eq, 9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 염화암모늄 포화 수용액을 첨가하여 반응정지시킨 뒤, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 80 ml씩으로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)한 다음, 진공하에 농축시켜 담황색 오일을 얻었다. 이 오일을 CH₃OH 9 ml와 물 3 ml에 용해하고, 수산화리튬 378 mg(3 eq, 9 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 물로 희석한 뒤 pH 3으로 산성화하고, 에틸아세테이트 80 ml씩으로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척한 뒤, 건조(MgSO₄)한 다음, 진공 농축하였다. 잔류 오일을 TFA 10 ml 중에 용해하고, 이 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 농축하였다. 잔류 오일을 10% 탄산나트륨 수용액 6 ml와 디옥산 3 ml로 희석하고, 디옥산 5 ml 중의 9-플루오레닐메틸 클로로포르메이트(779 mg, 1 eq, 3 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 물로 희석한 뒤, pH 3으로 산성화하고, 80 ml 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)한 뒤, 진공하에 농축시켜 오일을 얻고, 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피를 통해 CH₂Cl₂/CH₃OH 20:1로 용출시켜 정제한 결과 N-Fmoc-4-메톡시프롤린 600 mg(55%)을 얻었다. C₂₁H₂₁NO₅의 정확한 질량 계산치 m/e 367.14, 실측치 368.4.

<344> 수지 2 0.125 mmol 분획에 DMF 중의 20% 피페리딘 4 ml를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고 배수시켰다. 이 절차를 20 분 동안 반복하였다. 수지는 DMF(2회), CH₃OH(1회), CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 NMP(2회)로 연속 세척하였다. 이 수지를 NMP 4 ml 중에 현탁시킨 현탁액에 N-Fmoc-4-메톡시프롤린(4 eq, 0.50 mmol) 184 mg, DIEA(8 eq, 1.00 mmol) 0.175 ml, HOBt(4 eq, 0.50 mmol) 70 mg 및 HBTU(4 eq, 0.50 mmol) 188 mg을 연속 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고 배수시켰다. 이 커플링 절차는 3 시간에 걸쳐 반복하였다. 얻어진 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속 세척하고, 진공하에 건조하였다.

<345> 이 수지에 DMF 중의 20 % 피페리딘 4 ml를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고 배수시켰다. 이 절차는 20 분간에 걸쳐 반복하였다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 NMP(2회)로 연속 세척하였다. 이 수지를 NMP 4 ml에 현탁시킨 현탁액에 N-Fmoc-알라닌(4 eq, 0.50 mmol) 156 mg, DIEA(8 eq, 1.00 mmol) 0.175 ml, HOBt(4 eq, 0.50 mmol) 70 mg 및 HBTU(4 eq, 0.50 mmol) 188 mg을 연속 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고 배수시켰다. 이 커플링 절차는 3 시간에 걸쳐 반복하였다. 이 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속 세척하고, 진공하에 건조하였다.

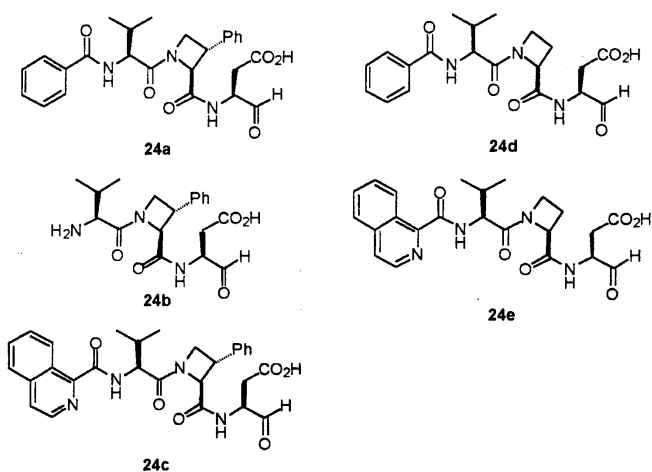
<346> 이 수지에 DMF 중의 20 % 피페리딘 4 ml를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고, 배수시켰다. 이 절차는 20 분간에 걸쳐 반복하였다. 이 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 NMP(2회)로 연속 세척하였다. 이 수지를 NMP 4 ml 중에 현탁시킨 현탁액에 4-아미노-3-클로로벤조산(4 eq, 0.50 mmol) 80 mg, DIEA(8 eq, 1.00 mmol) 0.175 ml, HOBt(4 eq, 0.50 mmol) 70 mg 및 HBTU(4 eq, 0.50 mmol) 188 mg을 연속 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고 배수시켰다. 이 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), 1:1 DMF/CH₂Cl₂ (2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속 세척하고, 진공하에 건조하였다.

<347> 이 수지를 95% TFA 수용액 4 ml로 1 시간 동안 처리하였다. 이 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공하에 농축하여 오일을 얻었고, 이것을 HPLC로 정제하여 표제 화합물(23i)를 얻었다.



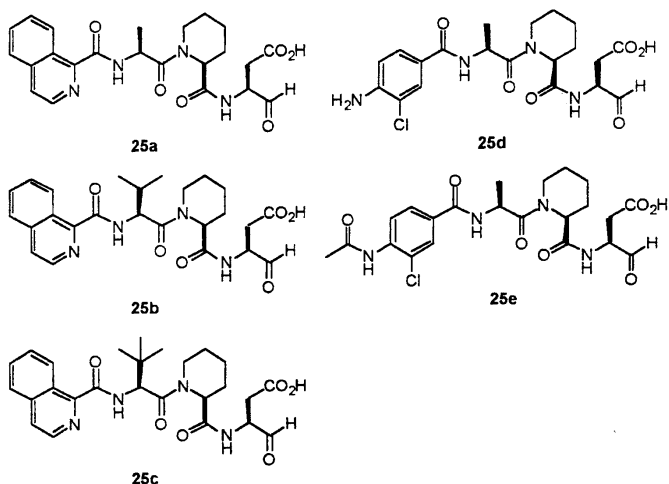
유사체 24a 내지 24e의 제조 방법

화합물 24a 내지 24e는 단계 2에서 Fmoc-프롤린 대신에 Fmoc-아제티딘 카르복실산 또는 트란스-2-페닐-Fmoc-아제티딘 카르복실산을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 5(반응식 I)의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.



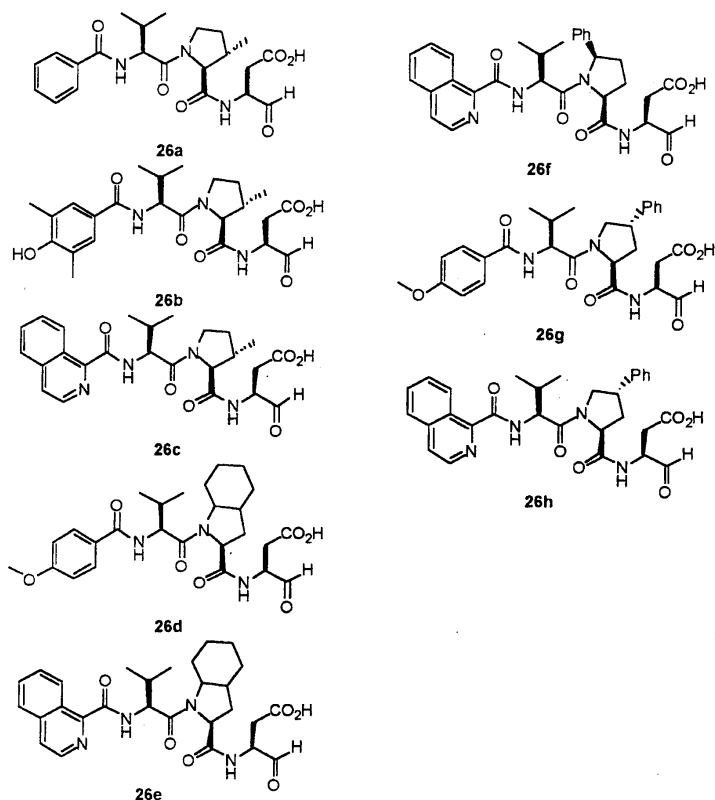
유사체 25의 제조 방법

화합물 25a 내지 25e는 단계 2에서 Fmoc-프롤린 대신에 Fmoc-2(S)-피페콜산을 사용하고, 단계 3에서 Fmoc-발린, Fmoc-알라닌 또는 Fmoc-tert-로이신 중 어느 하나를 커플링시키는 것을 제외하고는 화합물 5 및 7(반응식 I 및 반응식 II)의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.



유사체 26a 내지 26h의 제조 방법

화합물을 26a 내지 26h는 단계 3에서 Fmoc-알라닌 대신에 Fmoc-발린을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 23(반응식 VI)에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.



유사체 27의 제조 방법

화합물 27a 내지 27n은 단계 2에서 Fmoc-프롤린 대신에 Fmoc-4,4-디플루오로프롤린을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 7(반응식 II)의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.

N-Boc 4,4-디플루오로프롤린 메틸 에스테르의 제조

-78 °C에서 교반되는 CH_2Cl_2 10.6 mL에 염화옥살릴 9.63 mL(7.2 mmol)를 용해시킨 용액에, CH_2Cl_2 15 mL 중에 설폭시화메틸 0.94 mL(13.2 mmol)를 용해시킨 용액을 첨가하였다. 이 용액을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음, CH_2Cl_2 19 mL 중에 N-Boc-4-히드록시프롤린 메틸 에스테르 1.47 g(6 mmol)을 용해시킨 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 -78 °C에서 1.5 시간 동안 교반하고, 트리에틸아민 3.34 mL(24 mmol)를 첨가하였다. 이 용액

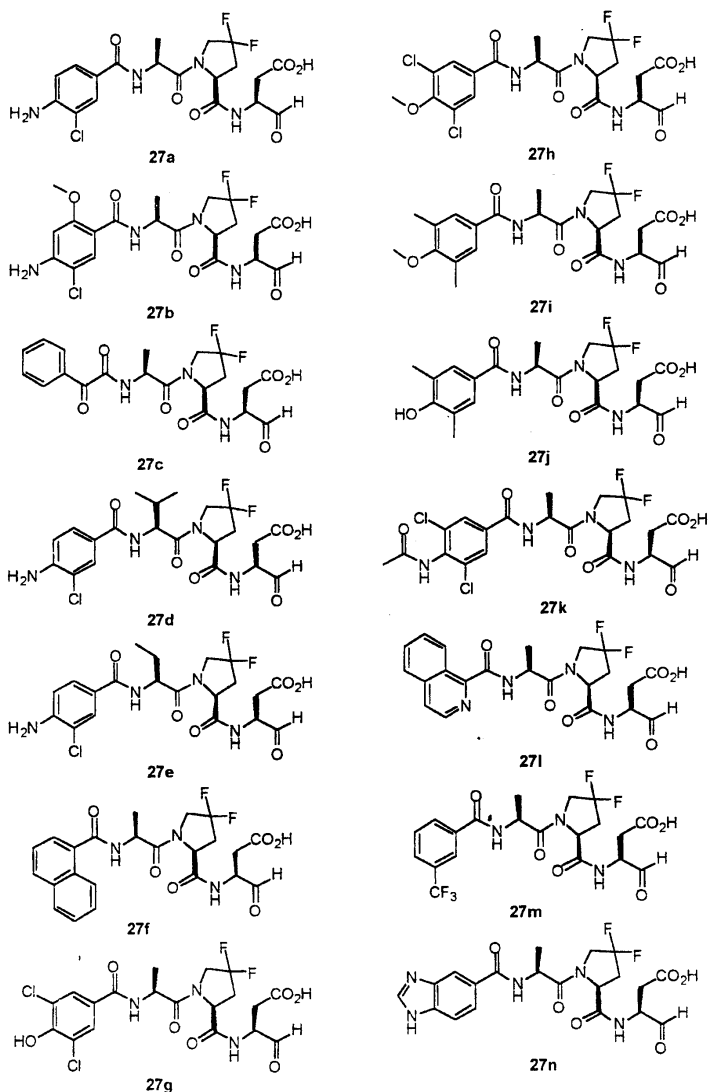
을 실온으로 가온시키고 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음, CH_2Cl_2 100 ml로 희석하고, 물 100 ml, 1N HCl 100 ml, 염수 100 ml로 연속 세척하고, 건조(MgSO_4)한 뒤, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(용출액, 에틸아세테이트/헥산 1:3), N-Boc-4-옥소-프롤린 메틸 에스테르 1.294 g(89% 수율)을 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.45(m, 9H), 2.60(m, 1H), 2.95(m, 1H), 3.75(m, 3H), 3.90(m, 2H), 4.80(m, 1H).

<362> 0 °C에서 교반되는 CH_2Cl_2 13 ml 중에 N-Boc-4-옥소-프롤린 메틸 에스테르 808 mg(3.33 mmol)을 용해시킨 용액에 DAST 0.88 ml(7.19 mmol, 2.2 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안, 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 빙수에 부었다. 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 물로 세척한 뒤, 건조(MgSO_4)하고 진공 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용출액, 에틸 아세테이트-헥산 1:8)로 정제하여, 디플루오르화된 유도체 754 mg(79% 수율)을 담황색 오일로서 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 1.50(m, 9H), 2.45(m, 1H), 2.70(m, 1H), 3.75(m, 3H), 3.80(m, 2H), 4.50(m, 1H).

<363> **N-Fmoc-4,4-디플루오로프롤린의 제조**

<364> 0 °C에서 교반되는 THF 5 ml 중에 N-Boc 4,4-디플루오로프롤린 메틸 에스테르 754 mg(2.85 mmol)을 용해시킨 용액에, 물 5 ml 중에 수산화리튬 179 mg(4.27 mmol)을 용해시킨 용액을 첨가하였다. 이 용액을 0 °C에서 3 시간, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 물로 희석한 뒤, 에테르로 추출하고, pH 2 내지 3으로 산성화하고, 에틸 아세테이트 30 ml씩으로 2회 추출하였다. 유기 추출물을 합하여, 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)하고 진공하에 농축시켜, 산 652 mg(91%)을 담황색 고체로서 얻었다.

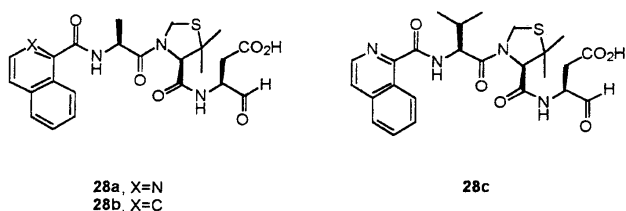
<365> N-Boc-4,4-디플루오로프롤린 652 mg(2 mmol)을 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 10 ml 중에 용해시킨 용액을 0 °C에서 45 분 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물은 디옥산 3 ml 중에 용해시키고, 10% 탄산나트륨 수용액 5 ml를 첨가한 뒤, Fmoc-Cl 675 mg(1 eq)을 디옥산 5 ml 중에 용해시킨 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 물 20 ml로 희석한 뒤, 20 ml 디에틸 에테르로 2회 추출하고, pH 2로 산성화한 다음, 30 ml 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수 50 ml로 세척한 뒤, 건조(MgSO_4)하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여(용출액, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1), N-Fmoc-4,4-디플루오로프롤린 850 mg(88%)을 갈색빛 고체로서 얻었다. ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 2.55(m, 1H), 2.95(m, 1H), 3.80(m, 2H), 4.20(m, 1H), 4.30(m, 2H), 4.55(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.45(m, 2H), 7.70(m, 2H), 7.90(m, 2H). $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4$ 의 정확한 질량 계산치 m/e 373.11, 실측치 m/e 374.4.



<366>

<367>

화합물 28a 내지 28c는 단계 2에서 Fmoc-프롤린 대신에 Fmoc-디메틸티오프롤린을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 5 및 7(반응식 I 및 반응식 II)의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.



<368>

<369>

실시 양태 A의 화학식 I의 화합물의 일반 제조 방법(반응식 VII 및 VIII)

<370>

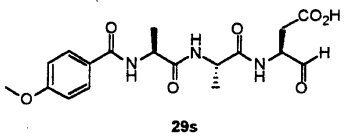
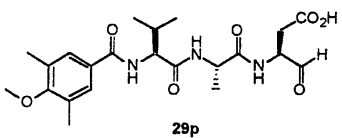
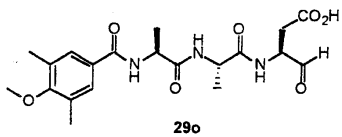
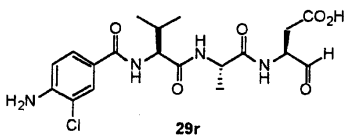
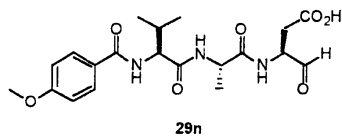
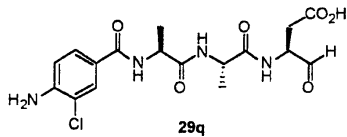
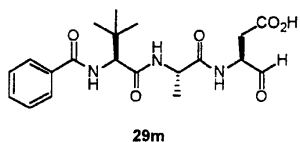
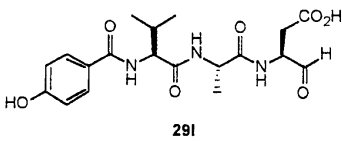
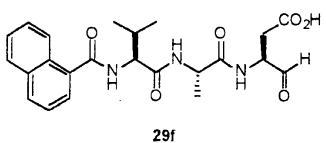
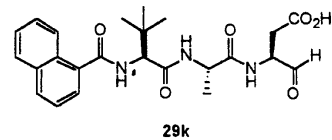
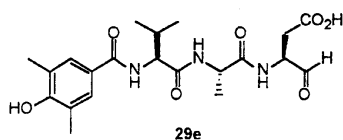
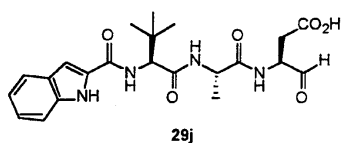
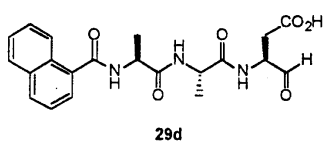
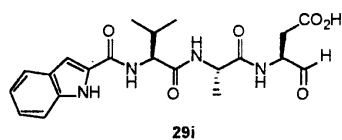
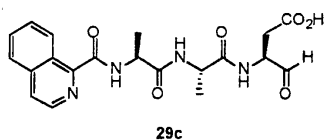
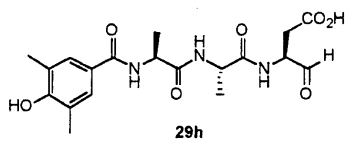
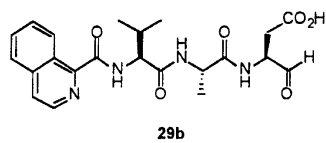
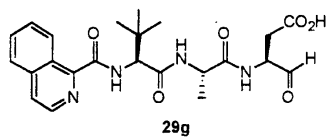
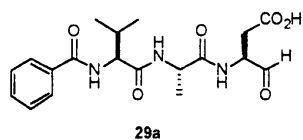
실시 양태 A의 화학식 I의 화합물(식 중, R₁=H, 하나의 R₅=H)

<371>

유사체 29의 제조 방법

<372>

화합물 29a 내지 29s는 단계 2에서 Fmoc-프롤린 대신에 Fmoc-알라닌을 사용하고, 단계 3에서 Fmoc-발린, Fmoc-알라닌 및 Fmoc-tert-로이신 중 어느 하나를 사용하는 것을 제외하고는 화합물 5(반응식 I)의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다.



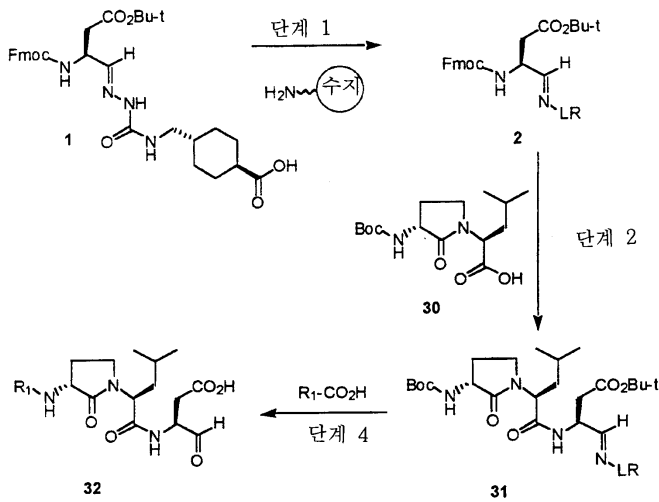
유사체 32의 제조 방법

화합물 32a 내지 32e는 단계 2에서 Fmoc-프롤린 대신에 2-(3-tert-부톡시카르보닐아미노-2-옥소-피롤리딘-1-일)-4-메틸-펜탄산(30)(네오시스템 카달로그 번호 BB02101)을 사용하고, 그 다음 단계 4를 실시하는 것을 제외하고는 화합물 5(반응식 I)의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하였다(반응식 VII).

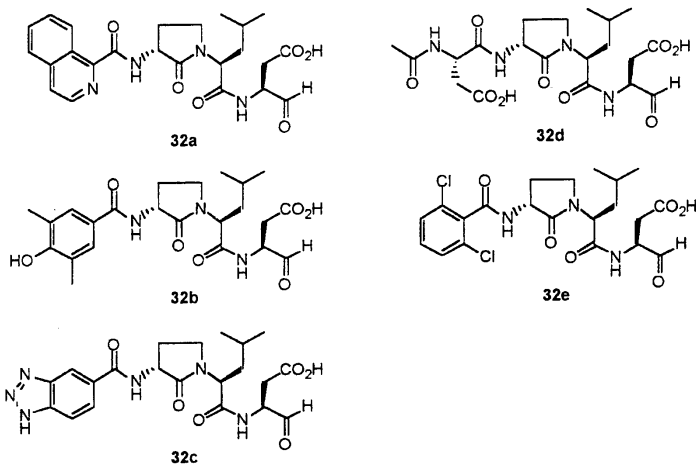
<377>

R₂ 및 R₃이 이들이 결합된 원자와 함께 5원 고리를 형성하고 있는 화학식 I로 표시되는 구체예 A의 화합물

반응식 VII



<378>

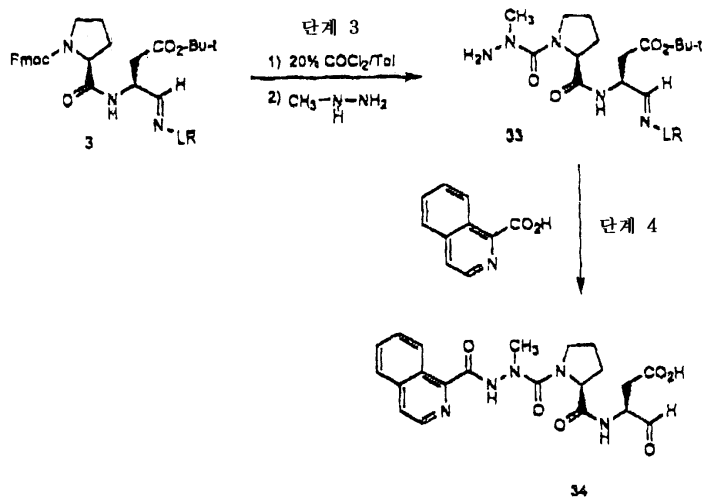


<379>

<380>

X=N-CH₃인 화학식 I로 표시되는 구체예 A의 화합물

반응식 VIII



<381>

<382>

3-((1-[N-(이소퀴놀린-1-카르보닐)-N-메틸-히드라지노카르보닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소부티르산

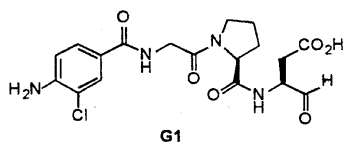
(34)의 제조

<383> DMF 중의 20% 피페리딘 10 ml에 수지 3(반응식 VIII) 0.250 mmol을 현탁시킨 현탁액을 5분 동안 실온에서 교반하고, 배수시켰다. 이 절차는 20 분간에 걸쳐 반복하였다. 이 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속 세척하고, 순간 건조하였다. 이 수지에 무수 CH₂Cl₂ 5 ml, DIEA(3 eq, 0.75 mmol) 0.128 ml 및 톨루엔 중의 20% 포스젠 용액 0.400 ml(3 eq, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 이 현탁액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 배수시키고, 수지를 CH₂Cl₂로 수회 세척하였다. 이 수지를 CH₂Cl₂ 5 ml에 현탁시킨 현탁액에 메틸 히드라진 0.133 ml(10 eq, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 배수시켰다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속 세척하고, 진공 건조하였다.

<384> NMP 3 ml 중의 상기 수지 0.075 mmol 분획에 1-이소퀴놀린카르복실산(4 eq, 0.3 mmol) 52 mg, DIEA(8 eq, 0.6 mmol) 0.19 ml, HOBT(4 eq, 0.3 mmol) 37mg 및 HBTU(4 eq, 0.3 mmol) 104 mg을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 배수시켰다. 수지를 DMF(2회), CH₃OH(1회), 1:1 DMF/CH₂Cl₂(2회), CH₃OH(1회) 및 CH₂Cl₂(3회)로 연속 세척하고, 진공하에 건조하였다.

<385> 이 수지를 TFA 95% 수용액 4 ml로 1 시간 동안 처리하였다. 이 혼합물을 여과하였다. 이 여과물을 진공하에 농축시켜 오일을 얻고, 이것을 HPLC로 정제하여 표제 화합물(34)을 얻었다.

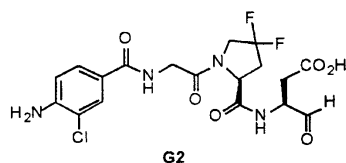
<386> R₃=R₃=H인 화학식 I로 표시되는 구체예 A의 화합물



<387>

<388> 3-({1-[(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카르보닐}-아미노)-4-옥소-부티르산(G1)

<389> 단계 3(반응식 II)에서 Fmoc-알라닌 대신에 Fmoc-글리신을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 7의 제조에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하여 표제 화합물 4.3 mg을 얻었다. LC-MS(ES⁺) m/e=425.2(M+H)



<390>

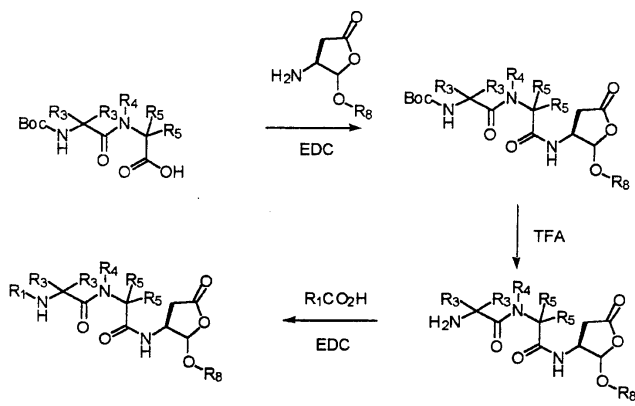
<391> 3-({1-[(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-아세틸]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르보닐}-아미노)-4-옥소-부티르산(G2)

<392> 단계 3(반응식 II)에서 Fmoc-알라닌 대신에 Fmoc-글리신을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 7 및 27에서 전술한 바와 같은 방법으로 제조하여 표제 화합물 10.0 mg을 얻었다. LC-MS(ES⁺) m/e=461.2(M+H).

<393> 화학식 I로 표시되는 구체예 C의 화합물 및 화학식 I로 표시되는 구체예 D의 화합물[여기에서 Y=C]의 일반 제조 방법(반응식 IX-XXII)

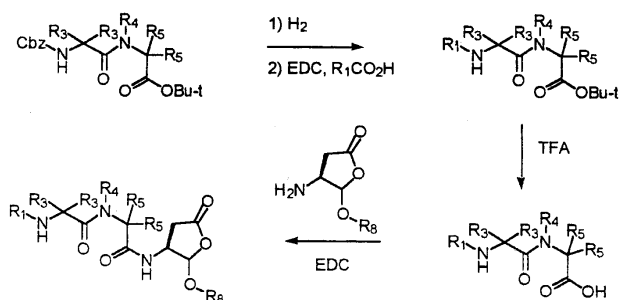
반응식 IX

<394> 경로 A



<395>

<396> 경로 B



<397>

<398> 선택된 고리계의 공급원

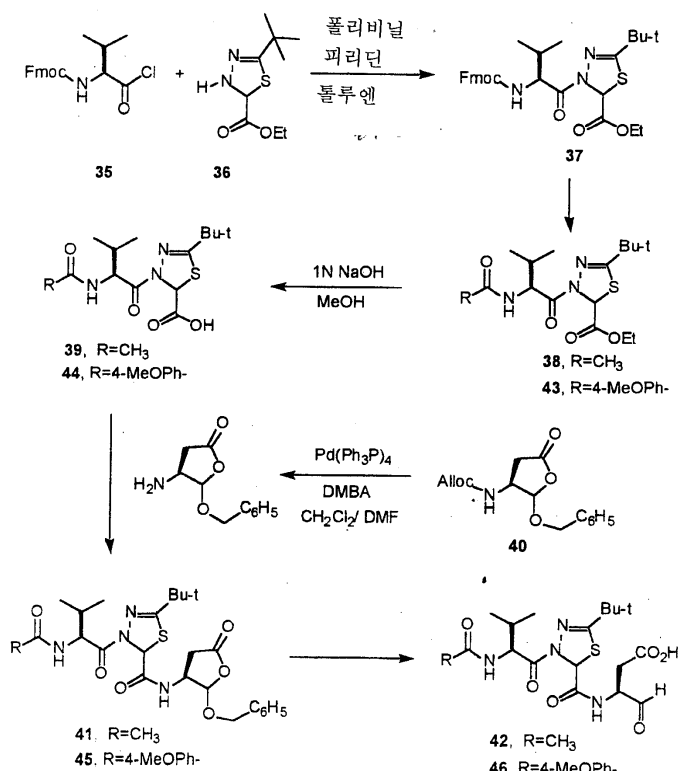
구조식	참고문헌
	Blythin, D.J., <u>J. Org. Chem.</u> , 59, pp. 6098-6100 (1994).
	Decicco, C.P. et al., <u>Syn. Lett.</u> , pp. 615-616, (1995).
	Bennion, C. et al., <u>J. Med. Chem.</u> , 34, pp. 439-447 (1991); Jensen, K.A. et al., <u>Acta Chemica Scand.</u> , 13, pp. 1097-1103 (1961).
	시판중
	Mish, M. R., <u>J. Am. Chem. Soc.</u> , 119, pp. 8379-8380 (1997).
	Xi, N. et al., <u>J. Am. Chem. Soc.</u> , 120 pp. 80-86 (1998).

<399>

구조식	참고문헌
	Merour, J.Y. et al., <u>Tetrahedron Lett.</u> , 32, pp. 2469-2470 (1991); Rossen, K., <u>Tetrahedron Lett.</u> , 36, pp. 6419-6422 (1995).

<400>

반응식 X



<401>

<402>

5-tert-부틸-3-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-3-메틸 부티릴]-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르복실산 에틸 에스테르(37).

<403>

무수 톨루엔 중에 5-tert-부틸-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르복실산 에틸 에스테르(36)[*J. Med. Chem.*, 34, p.439(1991)](2.16 g, 10 mmol)을 용해한 용액에 폴리비닐피리딘(2.63g, 25mmol)을 교반 현탁시킨 현탁액에, 무수 톨루엔 20 ml 중의 (1-클로로카르보닐-2-메틸프로필)-카르복산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르(4.76g, 12.1 mmol)를 적가하여 처리하였다. 16 시간 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 여과물을 중탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척한 뒤, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 용출액으로 9/1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 급속 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물 (37) 2.66g(49% 수율)을 투명한 점성 오일로서 얻었다. ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 0.89(d, 1.5H), 0.93(d, 1.5H), 1.00(d, 1.5H), 1.06(d, 1.5H), 1.22(t, 3H), 1.28(s, 9H), 2.12-2.22(m, 0.5H), 2.32-2.42(m, 0.5H), 4.18-4.28(m, 2H), 4.31-4.45(m, 2H), 4.96-5.01(m, 0.5H), 5.02-5.10(m, 0.5H), 5.52(d, 0.5H), 5.61(d, 0.5H), 6.10(s, 0.5H), 6.13(s, 0.5H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.35-7.42(m, 2H), 7.56-7.64(m, 2H), 7.73-7.78(m, 2H).

<404>

3-(2-아세틸아미노-3-메틸부티릴)-5-tert-부틸-2,3-디히드로-[1,2,4]티아디아졸-2-카르복실산 에틸 에스테르 (38).

<405>

CH₃CN(10 ml) 중에 화합물(37)(반응식 IX)(0.508 g, 0.94 mmol)을 용해시킨 용액에 디에틸아민(1 ml)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 용매를 진공하에 제거한 뒤, 얻어지는 오일을 CH₂Cl₂(4x)과 공비증류시켰다. 미정제 오일을 CH₂Cl₂(5 ml) 중에 용해시키고, 트리에틸아민(0.26 ml, 1.86mmol) 및 염화아세틸 (80 μl, 1.1mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 N₂ 대기하에 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 EtOAc 중에 용해한 뒤, 0.5 N NaHSO₄(2x), 포화 NaHCO₃(2x) 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 용출액으로 헥산/EtOAc(95/5 내지 90/10%)을 사용하여 실리카겔 급속 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 황색 오일로서 얻었다(0.301g, 89% 수율). ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 0.88(dd, 3H), 0.99(dd, 3H), 1.16-1.45(m, 12H), 2.02(s, 3H), 2.09-2.19(m, 0.5H), 2.30-2.40(m,

0.5H), 4.12-4.29(m, 2H), 5.20-5.27(m, 0.5H), 5.30-5.36(m, 0.5H), 6.60(s, 0.5H), 6.90(s, 0.5H), 6.20-6.31(m, 1H). 분석용 HPLC(C18 칼럼), (부분입체이성질체의 혼합물) 7.77, 7.98 분. LC-MS(ES⁺) m/e=358.3(M+H).

<406> **3-(2-아세틸아미노-3-메틸부틸)-5-tert-부틸-2,3-디히드로-[1,2,4]티아디아졸-2-카르복실산(39)**

<407> MeOH(10 ml) 중에 화합물 38(0.301g, 0.84 mmol)을 용해시킨 용액에 1N NaOH 용액(1.7 ml, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 0.5N NaHSO₄(2x) 및 염수로 세척한 뒤, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 표제 화합물을 황색 고체(0.277 g, 정량분석)로서 얻었다.

<408> **2-(벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르(40)의 제조**

<409> 화합물 40은 문헌[Bioorg.Med.Chem.Lett. Vol.2, No.6, pp.613-618(1992)]에 기재된 방법을 변형시켜 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시부티르산 tert-부틸 에스테르로부터 제조하였다.

<410> CH₂Cl₂(240 ml) 중에 DMSO(27.52g, 352 mmol)을 용해시킨 용액에 -78 °C에서 염화옥살릴(24.4g, 192mmol)을 첨가하였다. 15 분 후에, CH₂Cl₂(100ml) 중에 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시부티르산 tert-부틸 에스테르(41.44 g, 160 mmol)를 용해시킨 용액을 서서히 첨가하고, 이 혼합물을 -78 °C에서 1.5 시간 동안 더 교반하였다. DIEA(62.0g, 480 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 15분 동안 실온으로 승온시켰다. 얻어지는 용액을 CH₂Cl₂(300 ml)로 희석하고, 0.5N NaHSO₄(500 ml x 2), 물(300 ml x 2) 및 염수(400 ml x 2)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과한 뒤, 200 ml 용량으로 진공 농축하였다. 이 용액에 벤질 알코올(48 g, 444 mmol)과, 그 다음 3Å 분자체(30 g) 및 p-톨루엔설폰산(0.8 g)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 4일 동안 교반하고, TFA(96 ml)를 첨가하였다. 최종 현탁액을 1 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트(500 ml)를 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 포화 NaHCO₃(500 ml x 2), 물(400 ml x 2) 및 염수(300 ml x 2)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과한 뒤 진공하에 증발시켜 담황색 오일 90 g을 얻었다. 이것을 헥산(400 ml x 2)과 함께 교반하여 하층 잔류물 유래의 미정제 생성물 31g을 얻었다. 에틸 아세테이트/헥산(4/96 내지 22/78)을 사용하여 크로마토그래피하여 anti-2-(벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르(고 Rf) 6.97g, syn 부분입체이성질체 4.53g 및 부분입체이성질체들의 혼합물 12.97g(총 수율 53%)을 얻었다. anti 부분입체이성질체의 ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 2.41-2.45(m,H), 3.02-3.07(m,H), 4.28(br, H), 4.50-4.80(m, 3H), 4.80-5.15(m,2H), 5.24-5.32(m,2H), 5.48(s,H), 5.88-6.00(m,H), 7.31-7.56(m, 5H); syn 부분입체이성질체의 ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 2.49-2.53(m,H), 2.83-2.89(m,H), 4.57-4.65(m,4H), 4.87-4.90(m,H), 5.12-5.30(m,3H), 5.52-5.53(d,H), 5.88-6.00(m,H), 7.31-7.39(m,5H); 분석용 HPLC에서의 잔류 시간 : anti 부분입체이성질체는 10.49 분, syn 부분입체이성질체는 10.37분; LC-MS : m/z = 292(M+H⁺).

<411> **3-(2-아세틸아미노-3-메틸부틸)-5-tert-부틸-2,3-디히드로-[1,2,4]티아디아졸-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드(41)**

<412> DMF(2 ml) 및 CH₂Cl₂ 중에 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르(40)(0.385 g, 1.32 mmol)를 용해시킨 용액에 DMBA(0.456g, 2.92 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.136 g, 0.12mmol)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. CH₂Cl₂(4.5 ml) 및 DMF(0.5 ml) 중에 화합물 (39)를 용해시킨 용액을 첨가한 다음, HOBT(0.168 g, 1.24 mmol) 및 EDC(0.256 g, 1.33mmol)를 첨가하였다. 이 반응액을 실온에서 N₂하에 18 시간 동안 교반하였다. 이 용매를 증발시켰다. 미정제 물질을 EtOAc 중에 용해시키고, 0.5 N NaHSO₄(2x), 포화 NaHCO₃(2x) 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조한 뒤, 여과, 증발시켜 황색 고체를 얻었다. 급속 칼럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(41)을 부분입체이성질체의 혼합물로서 얻었다(374 mg, 88% 수율). ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 0.75-1.05(m, 6H), 1.19-1.34(m,9H), 1.93-2.08(m,3H), 2.19-2.50(m,2H), 2.80-3.03(m,1H), 4.56-4.93(m,3H), 5.02-5.20(m,1H), 5.46-5.56(m,1H), 5.95-6.16(m,2H), 6.86-6.95(m,1H), 7.20-

7.43(m, 5H). 분석용 HPLC(C18 칼럼)(부분입체이성질체의 혼합물) 8.58 분. LC-MS(ES^+) m/e=519.2(M+H).

- <413> 3-([3-(2-아세틸아미노-3-메틸-부티릴)-5-tert-부틸-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르보닐]-아미노)-4-옥소-부티르산(42)의 제조
- <414> 화합물 41의 45 mg(0.087 mmol) 샘플을 방법 A(반응식 XXIII 참조)에 따라 가수분해하여 표제 화합물 17 mg(45% 수율)을 얻었다. 분석용 HPLC(C18 칼럼):5.15 분, LC-MS(ES^+) m/e=429.3(M+H).
- <415> 5-tert-부틸-3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르복실산 에틸 에스테르(43).
- <416> 화합물(38)에 대하여 전술한 바와 같은 방법으로 염화아니소일을 사용하여 표제 화합물 216 mg(50%)을 무정형 고체로서 얻었다. ^1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.92(d, 1.5H), 0.98(d, 1.5H), 1.03(d, 1.5H), 1.07(d, 1.5H), 1.21(t, 3H), 1.28(s, H), 2.21-2.28(m, 0.5H), 2.41-2.48(m, 0.5H), 3.83(s, 3H), 4.15-4.28(m, 2H), 5.41-5.46(m, 0.5H), 5.48-5.53(m, 0.5H), 6.08(s, 0.5H), 6.13(s, 0.5H), 6.75(d, 0.5H), 6.85(d, 0.5H), 6.91(d, 2H), 7.59(d, 2H).
- <417> 5-tert-부틸-3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르복실산(44).
- <418> 화합물 39에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하여 표제 화합물 180 mg(정량적)을 백색 고체로서 얻었다. ^1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$): δ 0.92(d, 1.5H), 0.96(d, 1.5H), 1.03(d, 1.5H), 1.07(d, 1.5H), 2.22-2.30(m, 0.5H), 2.37-2.45(m, 0.5H), 3.83(s, 1.5H), 3.84(s, 1.5H), 5.41-5.48(m, 1H), 6.14(s, 0.5H), 6.15(s, 0.5H), 6.87-6.95(m, 2H), 7.75-7.83(m, 3H).
- <419> 5-tert-부틸-3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(45a 및 45b).
- <420> 화합물 41에 대하여 전술한 방법에 따라 제조하여 미정제 표제 화합물을 4가지 부분입체이성질체로서 얻었다. 미정제물은 용출액으로 CH_2Cl_2 내지 CH_2Cl_2 /에틸아세테이트(6/4) 구배를 사용하여 급속 크로마토그래피 정제한 결과 단일 부분입체이성질체(45a)로서 고 R_f 성분 31 mg이 얻어졌다. 분석용 HPLC(Microsorb C18 칼럼) 19.87 분 ^1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$)(단일 부분입체이성질) δ 1.04 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.28 (s, 9H), 2.77 (d, 0.5H), 2.81 (d, 0.5H), 2.90(d, 0.5H), 2.95 (d, 0.5H), 3.84 (s, 3H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.75 (d, 2H), 7.92-7.96 (m, 1H).
- <421> 저 R_f 분획에는 부분입체이성질체의 3:1:2 혼합물(45b)로서 고체 185 mg이 포함되어 있었다. 분석용 HPLC: Microsorb C18 칼럼. 19.00, 19.26, 20.02 분. ^1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$)(3가지 부분입체이성질체의 3:1:2 혼합물) δ 0.89 (d, 2.25 H), 0.98 (d, 0.75H), 1.02 (d, 0.5H), 1.03 (d, 1.5H), 1.08 (d, 0.25H), 1.10 (d, 0.75H), 1.16(s, 0.75H), 1.17 (s, 2.25H), 1.23 (s, 0.375H), 1.24 (s, 1.125H), 1.28 (s, 1.125 H), 1.29 (s, 3.375H), 2.12-2.18(rn, 0.33H), 2.32-2.42 (m, 0.67H), 2.43-2.51 (m, 0.5H), 2.61-2.67 (m, 0.5H), 2.84-2.92 (m, 0.5H), 2.96-3.07 (m, 0.5H), 3.8S (s, 3H), 4.58-4.71 (m, 2H), 4.81 (d, 0.16H), 4.86 (d, 0.32H), 4.91 (d, 0.52H), 5.09-5.13 (m, 0.33H), 5.14-5.18 (m, 0.67H), 5.35 (dd, 1H), 5.46 (s, 0.16H), 5.53 (d, 0.32H), 5.58-5.62 (d, 0.52H), 6.17 (s, 0.52H), 6.20 (s, 0.16H), 6.34 (s, 0.32H), 6.50 (d, 0.32H), 6.62 (d, 0.16H), 6.67 (d, 0.52H), 6.86 (d, 0.33H), 6.91 (d, 0.67H), 6.94 (d, 1.0H), 7.24-7.43(rn, 5H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 0.33H), 7.71 (d, 0.67H), 7.76 (d, 1H).
- <422> 3-([5-tert-부틸-3-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르보닐]-아미노)-4-옥소-부티르산(46a)의 제조
- <423> 화합물 45a 30 mg 샘플을 방법 B(반응식 XXIII 참조)에 따라 가수분해하여 목적 생성물 8 mg(30% 수율)을 얻었다. 분석용 HPLC(Microsorb C-18 칼럼, 아세토니트릴/물, TFA 완충액) 12.85분, ^1H -NMR(500 MHz, CD_3OD): δ

0.98-1.1 (m, 6H), 1.28 (s, 9H), 2.20-2.31(m,1H), 2.40-2.48(m,1H), 2.6-2.72(m,1H), 3.84(s,3H), 4.18-4.26(m,1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 5.25-5.32(m,1H), 6.24-6.28 (m, 1H), 6.98 (d,2H), 7.85(d,2H).

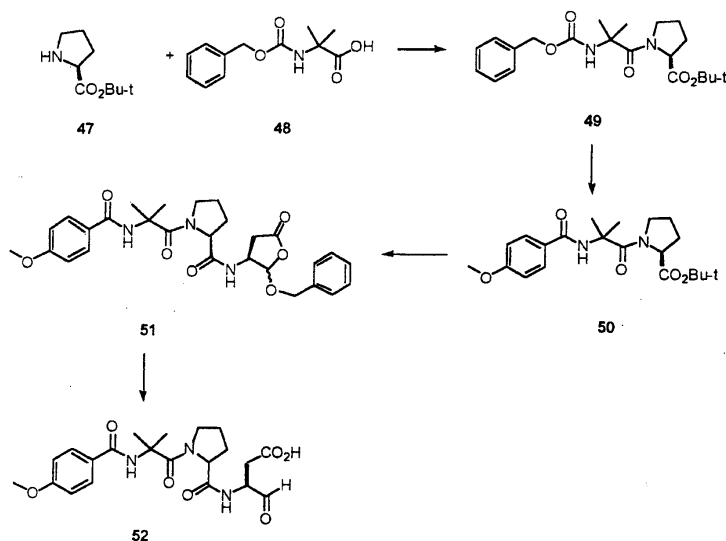
<424>

3-({5-tert-부틸-3-[2-(4-메톡시벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-2,3-디히드로-[1,3,4]티아디아졸-2-카르보닐)-아미노}-4-옥소-부티르산(46b)의 제조

<425>

화합물 45b(3가지 부분입체이성질체 혼합물) 30 mg 샘플을 방법 B(반응식 XXIII)에 따라 가수분해하여 목적 생성물 22mg(84% 수율)을 부분입체이성질체 3:2 혼합물로서 얻었다. 분석용 HPLC(Microsorb 사이노 칼럼) 7.08, 7.78 분. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 0.98-1.08 (m, 4H), 1.09-1.12 (m, 2H), 1.29 & 1.31 (2s, singlet, 9H), 2.23-2.30 (m, 0.5H), 2.36-2.55 (m, 1.5H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 5.27-5.33 (m, 1H), 6.23-6.27 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.70-7.88 (m, 2H).

반응식 XI



<426>

<427>

1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(49)

<428>

CH_2Cl_2 (15 ml) 중에 피롤리딘-tert-부틸 에스테르(47)(2.00g, 12mmol)를 용해시킨 용액에 N-카르보벤질옥시-2-메틸알라닌(3.05g, 13mmol), HOBT(2.36g, 17 mmol) 및 EDC(3.43g, 18mmol)를 첨가하고, 이 용액을 실온에서 N_2 하에 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 EtOAc 중에 용해한 뒤, 0.5N NaHSO_4 (2x), 포화 NaHCO_3 (2x) 및 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 여과 증발시켜 백색 고체(4.68g, 100%)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.20-2.15(d, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.59(d,6H), 3.21-3.79(m,2H), 4.35(br s, 1H), 4.8-5.19(m,3H), 5.74 (br s, 1H), 7.17-7.49 (m, 5H). 분석용 HPLC(C18 칼럼) 10.66 분. LC-MS(ES^+) m/e = 391.3(M+H).

<429>

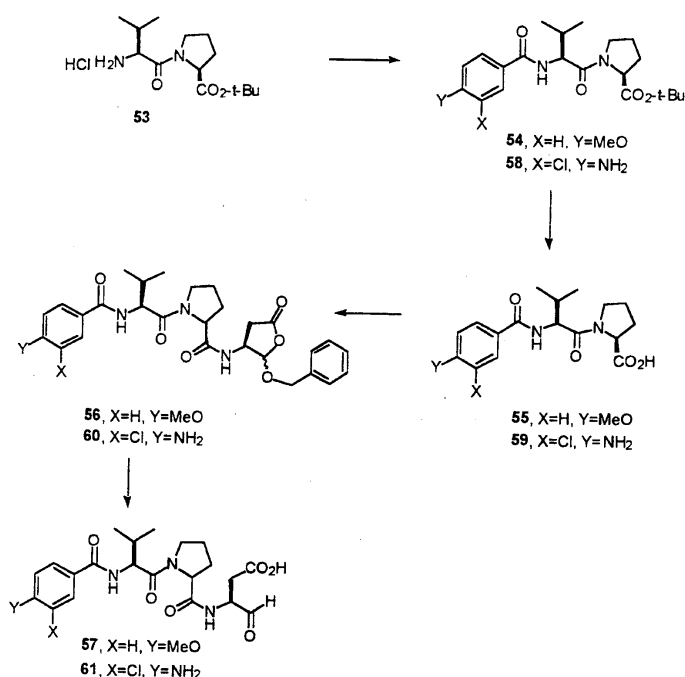
1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-2-메틸프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 tert-부틸에스테르(50).

<430>

MeOH(20ml) 중에 화합물 49(1.00 g, 2.56 mmol)를 용해시킨 용액에 10% Pd/C(200 mg)을 첨가하고, 이 혼합물을 H_2 하에 2 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0.45 μm PTFE 필터를 통해 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 무색 오일을 얻었다. 이 오일을 CH_2Cl_2 (25 ml) 중에 용해시키고 DIEA(660 μl , 3.79 mmol) 및 염화 p-아니소일(480 mg, 2.8 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 N_2 하에 18 시간 동안 교반하였다. 용매는 진공 제거하고, 오일은 EtOAc 중에 용해시켰다. 유기상은 0.5 N NaHSO_4 (2x), 물, 포화 NaHCO_3 (2x) 및 염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 뒤 증발시켜 백색 고체를 얻고, 이것을 용출액으로 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1 내지 98/2%)을 사용하여 급속 칼럼 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(655 mg, 65% 수율)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.47

- <431> (s, 9H), 1.68-2.24 (m, 5H), 1.80 (d, 6H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.72-3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.43-4.55 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.77 (d, 2H). 분석용 HPLC(C18 칼럼) 8.98 분.
- <432> 1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-2-메틸-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(51).
- <433> 디옥산(5 ml) 중에 화합물 50(325 mg, 0.83 mmol)을 용해시킨 용액에 트리에틸아민(463 μ l, 3.32 mmol) 및 TMS-트리플레이트(642 μ l, 3.32 mmol)를 첨가하고, 이 용액을 100 °C에서 5 시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 반응액을 물로 희석하고, NaHCO₃로 pH 8로 조정한 뒤, Et₂O로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조한 다음, 여과하고 증발시켜 백색 고체(230 mg, 83% 수율)를 얻고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.
- <434> CH₂Cl₂(20 ml) 중에 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르(40)(1.027 g, 3.5mmol)를 용해시킨 용액에 DMBA(543 mg, 3.48 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(280 mg, 0.24 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 N₂ 하에 20 분 동안 교반하였다. CH₂Cl₂(5 ml) 중에 1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-2-메틸-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(818 mg, 2.45 mmol)을 용해시킨 용액을 첨가한 다음, HOBT(0.534g, 3.95mmol) 및 EDC(738 mg, 3.84 mmol)를 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 N₂ 하에 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 EtOAc 중에 용해시킨 뒤, 0.5N NaHSO₄(2x), 포화 NaHCO₃(2x) 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과 증발시켜 황색 고체를 얻었다. 용출액으로서 에틸 아세테이트/헥산(20/80 내지 50/50%)을 사용하여 급속 칼럼 크로마토그래피 정제하여 생성물을 담황색 고체로서 얻었다(760 mg, 61% 수율). ¹H-NMR (500MHZ, CD₃OD) 6.1.53 (d, 6H), 1.65-1.93 (m, 3H), 1.96-2.14 (m, 1H), 2.60 (dd, 0.1H), 2.77 (dd, 0.85H) 12.94 (dd, 0.85H), 3.04-3.11 (m, 0.2H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.38-4.76 (m, 3H), 4.84 (d, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.23-7.43 (m, 5H), 7.78-7.97 (m, 2H). 분석용 HPLC (C18 칼럼) 13.321 14.37분. LC-MS (ES+) m/e=524.3 (M+H).
- <435> 3-({1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-2-메틸-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐}-아미노)-4-옥소-부티르산(52)의 제조
- <436> 화합물 51의 61 mg(0.14 mmol) 샘플을 방법 C(반응식 XXIII)에 따라 가수분해하여 표제 화합물 30 mg(60% 수율)을 얻었다. 분석용 HPLC(C18 칼럼) 6.79 분. LC-MS(ES⁺) m/e=434.3(M+H).

반응식 XII



1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3-메틸부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(54).

CH₂Cl₂(20 ml) 중에 H-val-pro-OtBu · HCl(53)(2.011g, 7.44mmol)을 현탁시킨 현탁액에 DIEA(3.2 ml, 18.4 mmol)을 첨가하고, 그 다음 CH₂Cl₂(5 ml) 중에 염화4-메톡시벤조일(1.26 g, 7.4 mmol)을 용해시킨 용액을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 질소 하에 1 시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 얻어지는 오일을 EtOAc 중에 용해하고 0.5N KHSO₄(2x), 포화 NaHCO₃(2x) 및 염수로 세척한 다음, 진공하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(2.814 g, 94% 수율)로서 얻었다. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.05(dd, 6H), 1.46(s, 9H), 1.88-2.29(m, 5H), 3.65-3.74(m, 1H), 3.81-3.92(m, 1H), 3.85(s, 3H), 4.32-4.42(m, 1H), 4.81-4.91(m, 1H), 6.79-6.86(m, 1H), 6.91(d, 2H), 7.78(d, 2H). 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 10.18 분.

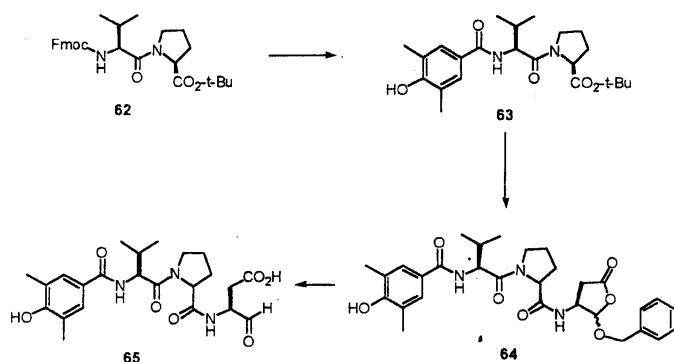
1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3-메틸부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)아미드(56).

화합물 54의 1.079 g(2.67mmol) 샘플을 CH₂Cl₂(40 ml) 중의 15% TFA에 용해하고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 화합물 55(0.93 g, 100%)를 백색 고체로서 얻었고, 이것을 다음 단계에 사용하였다.

CH₂Cl₂(20 ml) 중에 화합물 40(1.796 g, 6.17 mmol)을 용해시킨 용액에 DMBA(1.119 g, 7.17 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.683 g, 0.59 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 화합물 55(0.928g, 2.67mmol)를 CH₂Cl₂(17 ml) 및 DMF(2 ml)에 용해시킨 용액을 첨가하고, 그 다음 HOBt(0.811 g, 6.01 mmol) 및 EDC(1.16 g, 6.04mmol)를 얻었다. 반응물을 실온에서 N₂ 하에 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 미정제물을 EtOAc에 용해시킨 뒤, 0.5 N NaHSO₄(2x), 포화 NaHCO₃(2x) 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조한 다음, 여과 증발시켜 황색 고체를 얻었다. 용출액으로 에틸 아세테이트/CH₂Cl₂(10/90 내지 40/60%)을 사용하여 급속 크로마토그래피 정제한 결과, 표제 화합물을 담황색 고체(910 mg, 63% 수율)로서 얻었다. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 0.96 (dd, 6H), 1.84-2.19 (m, 4H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.80-2.98 (m, 1H), 3.60-3.1H), 3.86 (s, 3H), 4.26-4.53 (d, 0.8H), 6.67-6.77(m, 1H), 6.88-6.99(d, 2H), 7.22-7.57 (m, 5H), 7.71-7.782(d, 2H).

- <443> 분석용 HPLC(시아노 칼럼)(2가지 부분입체이성질체의 혼합물) 9.21 분. LC-MS(ES^+) $m/e = 538.3(M+H)$.
- <444> **3-((1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소부티르산(57)**
- <445> 화합물 56의 125 mg(0.23 mmol) 샘플을 방법 A(반응식 XXIII 참조)에 따라 가수분해하여 표제 화합물 60 mg(58% 수율)을 얻었다. 분석용 HPLC 5.71 분. LC-MS(ES^+) $m/e=448.2(M+H)$.
- <446> **4-아미노-3-클로로벤조산의 제조**
- <447> 4-아미노-3-클로로벤조니트릴(4.82g, 31.58 mmol) 현탁액을 6N HCl(140 ml) 중에서 환류가열하였다. 침전물을 가열하에 용해하여 무색 용액을 얻었다. 더 가열하자 용액은 혼탁해졌다. 9 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 얻어지는 침전물을 여과하고, 그 다음 THF 중에 용해한 뒤 용매를 증발시켰다. 잔류물을 톨루엔으로부터 반복 농축하여 백색 고체(3.18g, 59% 수율)를 얻었다. ^1H -NMR(500MHz, $CD_3OD:CDCl_3$ 1:4) δ 6.80(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.94(d, 1H). 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 8.73 분.
- <448> **1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-3-메틸부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(58).**
- <449> 화합물 53(1.707 g, 6.31 mmol)을 CH_2Cl_2 (25 ml) 중에 0 °C에서 현탁시킨 현탁액에 DIEA(3.2 ml, 18.4 mmol)를 첨가한 다음, 4-아미노-3-클로로벤조산(1.298 g, 7.56 mmol), HOBT(1.005 g, 7.44 mmol) 및 EDC(1.456 g, 7.58 mmol) 용액을 첨가하였다. 얻어지는 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반한 다음, 실온으로 승온시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 얻어지는 오일을 EtOAc 중에 용해시킨 뒤, 0.5N $NaHSO_4$ (2x), 포화 $NaHCO_3$ (2x) 및 염수로 세척하여 백색 고체(2.68 g)를 얻었다. 용출액으로 MeOH/ CH_2Cl_2 (1/99 내지 2/98%)를 사용하여 급속 크로마토그래피한 결과 화합물 58을 백색 고체로서 2.04 g(76% 수율) 얻었다. ^1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (dd, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.86-2.29 (m, 5H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.78-3.94 (m, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.79-4.89 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.75(d, 1H). 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 16.18분. LC-MS(ES^+) $m/e=424.3(M+H)$.
- <450> **1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-3-메틸부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(60).**
- <451> 화합물 58의 0.632 g(1.49 mmol) 샘플을 CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 50% TFA에 용해시키고, 그 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 잔류 TFA를 CH_2Cl_2 (3x)를 이용한 반복 농축으로 제거하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다.
- <452> 385 mg(1.04 mmol) 샘플을 화합물 56의 제조에서 사용된 방법으로 화합물 40과 반응시켰다. 표제 화합물(60)을 황색 고체(265 mg, 45% 수율)로서 분리하였다. ^1H -NMR (500MHZ, CD_3OD) δ 0.89-1.12 (m, 6H), 1.72-2.26(m, 5H), 2.49 (dd, 0.25H), 2.60 (dd, 0.7H), 2.80 (dd, 0.75H), 2.96-3.09 (m, 0.3H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.94-4.10 (m, 1H), 4.20-4.74 (m, 4H), 4.76-4.95 (m, 1H), 5.51 (s, 0.5H), 5.61-5.70 (m, 1.5H), 6.79 (dd, 1H), 7.23-7.43 (m, 5H), 7.48-7.61 (m, 1 4H) 7.68-7.81 (m, 1H), 7.99-8.12 (m, 0.6H).
- <453> 분석용 HPLC(시아노 칼럼)(2개의 부분 입체 이성질체의 혼합물) 14.90, 15.20분. LC-MS (ES^+) $m/e=557.2 (M+H)$.
- <454> **3-((1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(61).**
- <455> 화합물 60의 샘플 45 mg(0.08 mmol)을 방법 A(반응식 XXIII 참조)에 따라 가수분해하여 표제의 화합물 30 mg(수율 80%)을 얻었다: ^1H NMR (500MHZ, CD_3OD) δ 1.06 (dd, 6H), 1.78-2.38 (m, 5H), 2.38-2.86 (m, 3.62-3.83 (m, 1H), 4.12-4.76 (m, 4H), 7.04-7.21H), 7.58 -8.01 (m, 2H); 분석용 HPLC 8.16분. LC-MS(ES^+) $m/e=467.3 (M+H)$.

반응식 XIII



<456>

<457> 1-[2-(4-히드록시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산 3차-부틸 에스테르(63).

<458>

무수 DMA(10 ml) 중의 화합물 62(화합물 53 및 Fmoc-Cl로부터 제조)의 용액에 디에틸아민(3 ml)을 첨가하였다. 그 용액을 N₂ 하에 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 생성된 오일은 CH₂Cl₂(8 ml) 중에 용해시키고, 3,5-디메틸-4-히드록시벤조산(0.302g, 1.82 mmol), HOBT(338 mg, 2.5 mmol) 및 EDC(0.456g, 2.43 mmol)을 첨가하고, 용액을 N₂ 하에 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 농축시키고, 생성된 오일을 EtOAc에 용해시키고, 0.5N NaHSO₄(2회), 포화 NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척하여, 미정제 생성물을 백색 고체(0.80g)로서 얻었다. MeOH/CH₂Cl₂(1/99 내지 2/98%)로 용출시키는 플래시 크로마토그래피로 백색 고체 380 mg(수율 75%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.06 (dd, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.90-2.32 (m, 5H), 2.24 (s, 6H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 5.53-5.61 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 1H), 7.42 (s, 2H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) 17.53분. LC-MS (ES⁺) m/e=419.3 (M+H).

<459>

1-[2-(4-히드록시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(64).

<460>

화합물 56의 제조에 사용된 방법에 의해 화합물 63 및 40으로부터 표제의 화합물(64)을 담황색 고체(352 mg, 수율 72%)로서 얻었다. ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 0.83-1.28(m, 6H), 1.66-2.37 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.48-2.54 (m, 0.2H), 2.61 (ddd, 0.8H), 2.72 (ddd, 0.9H), 3.01-3.09(m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 1H), 4.48-4.73 (m, 3H), 4.75-4.92 (m, 1H), 5.45-5.48 (m, 0.1H), 5.61-5.64 (m, 0.1H), 5.64-5.70 (m, 0.8H), 7.21-7.62 (m, 6H), 7.88-8.04 (m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체의 혼합물) 17.73분. LC-MS(ES⁺) m/e= 552.3 (M+H).

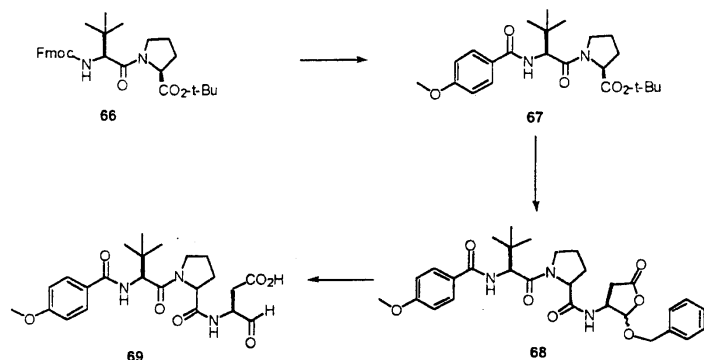
<461>

3-({1-[2-(4-히드록시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-3-메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르보닐}-아미노)-4-옥소-부티르산(65).

<462>

화합물 64의 샘플 160 mg(0.29 mmol)을 방법 A(반응식 XXIII 참조)에 따라 가수분해하여 표제의 화합물 13.1 mg(수율 10%)을 얻었다: 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 10.28분. LC-MS(ES⁺) m/e=462.2(M+H).

반응식 XIV



1-[2-(2-9H-플루오렌-9-일-아세틸아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르(66).

CH₂Cl₂(20 ml) 및 DMF(5 ml)중의 H-프로-OtBu(53)(1.033g, 6.0mmol, II, 반응식 5)의 용액에 Fmoc-tLeu-OH(2.337g, 6.60mmol, I, 반응식 5), HOBT(1.63g, 12.1 mmol) 및 EDC(2.30g, 12.0mmol)을 첨가하고, 이 용액을 N₂ 하에 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시킨 다음, 0.5N NaHSO₄(2회), 포화 NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척하였다. 유기층은 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 담황색 고체(3.65g)를 얻었다. EtOAc/헥산(10/90 내지 20/80%)를 사용한 플래시 크로마토그래피에 의해 표제의 화합물(66)(2.25g, 수율 74%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CDCl₃) δ 1.09 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.79-2.28 (m, 3H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 4.18-4.43 (m, 4H), 5.48-5.67 (m, 1H), 7.28-7.44 (m, 4H), 7.55-7.64(m, 2H), 7.72 - 7.82 (m, 2H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) 11.95분. LC-MS (ES+) m/e=507.3 (M+H).

1-[2-(4-메톡시벤조일아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르(67).

DMF(8 ml) 중의 화합물 66(0.503g, 0.99mmol)의 용액에 디에틸아민(2.5 ml)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 반복해서 농축하였다(3회). 생성된 오일을 CH₂Cl₂(9 ml) 및 DIEA(260 μl, 1.49mmol) 중에 용해시키고, 4-메톡시-벤조일 클로라이드(190 mg, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 N₂ 하에 18 시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 0.5N NaHSO₄(2회), 포화 NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 백색 고체(0.529g)를 얻었다. MeOH/CH₂Cl₂(1/99 내지 2/98%)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 표제의 화합물(2.25g, 수율 74%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CD₃OD) δ 1.01 (S, 1.4H), 1.11 (S, 7.6H), 1.73-2.25 (m, 4H), 2.47-2.77 (m, 1H), 2.81 (dd, 0.7H), 2.91-3.11 (m, 0.3H), 3.61-4.03 (m, 3H), 3.84 (S, 3H), 4.29-4.49 (m, 1H), 4.49-5.00 (m, 5H), 5.46 (s, 0.15H), 5.58-5.73 (m, 0.85H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 4H), 7.61-7.73 (m, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 2H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) 13.10분.

1-[2-(4-메톡시벤조일아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(68).

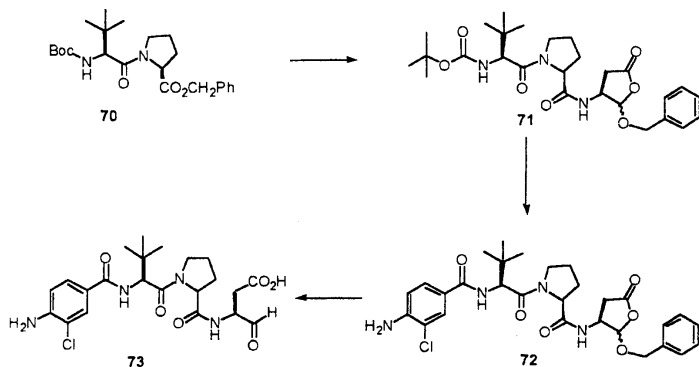
CH₂Cl₂(25 ml) 중의 화합물 67(0.90g, 1.74mmol)의 용액에 2,6-루티딘(2.1 ml, 18.0mmol) 및 TMS-트리플레이트(2.3ml, 11.9mmol)을 첨가하고, 이 반응물을 N₂ 하에 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 10% NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 그 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시킨 다음, DIEA(0.6ml, 3.5mmol) 및 4-메톡시-벤조일 클로라이드(0.355g, 2.09mmol)로 처리하고, N₂ 하에 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 CH₂Cl₂/MeOH/(99/1)로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 표제의 화합물(274mg, 수율 28%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CD₃OD) δ 1.01 (s, 1.4H), 1.11 (S, 7.6H), 1.73-2.25 (m, 4H), 2.47-2.77 (m, 1H), 2.81 (dd, 0.7H), 2.91-3.11

(m, 0.3H), 3.61-4.03(m, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.29-4.49 (m, 1H), 4.49-5.00 (m, 1.5H), 5.46 (s, 0.15H), 5.58-5.73(m, 0.85H), 6.94-7.04(m, 2H), 7.27-7.41 (m, 4H), 7.61-7.73(m, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H). 분석용 HPLC(시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체의 혼합물) 17.03, 17.39분. LC-MS (ES+) m/e=552.3 (M+H).

<470> 3-({1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-3,3-디메틸-부틸릴]-피롤리딘-2-카르보닐}-아미노)-4-옥소-부티르산(69).

<471> 화합물 68의 샘플 117mg(0.21mmol)을 방법 C(반응식 XXIII 참조)에 따라 가수분해하여 표제의 화합물 40mg(수율 41%)을 얻었다: 분석용 HPLC 7.16분. LC-MS(ES⁺) m/e=462.3 (M+H).

반응식 XV



<472>

<473> 1-(2-t-부톡시카르보닐아미노-3,3-디메틸-부틸릴)-피롤리딘-2-카르복실산 벤질 에스테르(70).

<474> CH₂Cl₂(20 ml) 중의 H-프로-OBzl · HCl(2.00g, 8.66mmol)의 현탁액에 DIEA (2.25ml, 12.92mmol)을 첨가하여 무색 용액을 얻었다. Boc-tLeu-OH(1.95g, 9.52mmol), HOBT(1.76g, 13.03mmol) 및 EDC(2.49g, 12.95mmol)을 첨가하고, 이 용액을 N₂ 하에 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하고, EtOAc에 용해시키고, H₂O, 0.5N NaHSO₄(2회), 포화 NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 표제 화합물(3.57g, 수율 99%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CDC13) δ 0.99 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.88-2.33 (m, 4H), 3.58-3.90 (m, 2H), 4.21-4.35 (d, 1H), 4.53-4.66 (m, 1H), 5.04-5.38 (m, 3H), 7.14-7.42 (m, 5H). LC-MS (ES+)m/e=419 4 (M+H).

<475> {1-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르보닐]-2,2-디메틸-프로필}-카르복산-t-부틸 에스테르(71).

<476> 화합물 70의 샘플 871mg(2.08mmol)을 MeOH(15ml)에 용해시키고, 10% Pd/C (200mg)를 첨가하였다. 현탁액을 H₂ 하에 1 시간 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 증발시켰다. 이 생성 잔류물을 화합물 56의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 40과 반응시켜 표제 화합물(71) 889mg(수율 71%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CDC13) δ 0.93 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.78-2.18 (m, 4H), 2.29-2.49 (m, 2H), 2.76-3.04 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 1H), 4.20-4.37 (m, 1H), 4.49-4.78 (m, 3H), 4.78-4.98(m, 1H), 5.12-5.26 (m, 1H), 5.40-5.59 (m, 1H), 7.10-7.78 (m, 5H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) 11.17분. LC-MS (ES+) m/e=518.3 (M+H).

<477> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-3,3-디메틸-부틸릴]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(72).

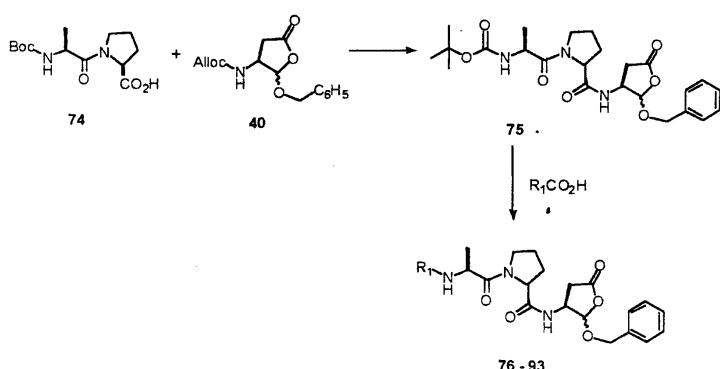
<478> CH₂Cl₂(20 ml) 중의 화합물 71 456mg(0.088mmol)의 용액을 무수 TFA(5ml)로 처리한 다음, N₂ 하에 1 시간 동안 교반하고 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 반복하여(3회) 농축시킨 다음, 진공 하에 건조시켰다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂(20ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, DIEA(1.3ml, 8eq, 2.46mmol)로 처리한 다음, 4-아미노-3-클로로-벤조산(202mg, 1.17mmol), HOBT(183mg, 1.35mmol) 및 EDC(279mg, 1.45mmol)로 처리하였다. 생성 혼합물을 실온으로 가온시켜 18 시간 동안 교반시켰다. 진공 하에 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시킨 다음, 증류수(3회), 0.5N NaHSO₄(2회), 포화 NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 NaSO로 건조

시키고, 여과하고 증발시켜 잔류물을 얻고 이것을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1 내지 97/3%)로 용출시키면서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물(72) 285mg(수율 57%)을 황색 고체로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 0.91-1.24 (m, 9H), 1.70-2.27(m, 4H), 2.47-2.85 (m, 1.5H), 2.99-3.13 (m, 0.5H), 3.39-3.53 (m, 0.5H), 3.60-3.78 (m, 1.5H) 3.85-4.04 (m, 1H), 4.24-4.47 (m, 2H), 4.53-4.97 (m, 4H), 5.46 (s, 0.3H), 3.88-4.02 (m, 0.1H), 5.60-5.69 (m, 0.6H), 6.80(d, 1H), 7.22 - 7.77 (m, 7H) 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 15.90, 16.23 분. LC-MS (ES+) $m/e=571.2$ (M+H).

<479> 3-({1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-3,3-디메틸-부티릴]-피롤리딘-2-카르보닐}-아미노-4-옥소-부티르산(73).

<480> 화합물 72의 샘플 40mg(0.07mmol)을 방법 A(반응식 XXIII 참조)에 따라 가수분해하여 표제의 화합물 25mg(수율 74%)을 얻었다: 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 10.66분. LC-MS (ES⁺) $m/e=481.3$ (M+H).

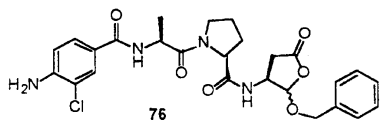
반응식 XVI



<481>

<482> {2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-카르복산-t-부틸 에스테르(75).

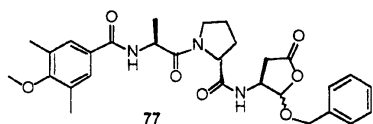
<483> 무수 CH_2Cl_2 중의 화합물 40(6.69g, 23.0mmol)의 용액에 1,3-디메틸바르비투르산(DMBA)(3.97g, 25.4mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.12g, 0.97mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 N_2 하에 실온에서 15분 동안 교반하고 0°C 로 냉각시킨 다음, Boc-ala-pro-OH(BaChem) (5.087g, 17.8mmol), HOBT(3.60g, 26.7mmol) 및 EDC(5.12g, 26.7mmol)을 첨가하였다. 생성 용액을 실온으로 가온시키고, N_2 하에 18 시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시킨 다음, 0.5N NaHSO_4 (2회), 포화 NaHCO_3 (2회) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 증발시켜 오렌지색 오일(12.23g)을 얻었다. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (80/20 내지 60/40)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피하여 표제의 화합물 75를 황색 고체(7.28g, 수율 86%)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.19-1.31 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.69-2.29 (m, 4H), 2.45-2.67 (m, 0.9H), 2.71-2.86 (m, 0.5H), 2.99-3.10 (m, 0.6H), 3.49-3.84 (m, 2H), 4.24-4.45 (m, 2.5H), 4.57-4.73 (m, 1.5H), 4.76-4.92 (m, 1H), 5.45 (s, 0.45H), 5.63-5.68 (m, 0.55H), 7.25-7.40 (m, 5H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 15.99, 16.33분. LC-MS (ES+) $m/e=476.3$ (M+H).



<484>

<485> [1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드](76).

<486> CH₂Cl₂(20ml)중의 화합물 75의 샘플 1.899g(3.99mmol)을 무수 TFA(5ml)로 처리한 다음, N 하에 실온에서 1 시간 동안 교반하고 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂로부터 반복하여(3회) 농축시킨 다음, 진공 하에 건조시켰다. 생성 잔류물을 CH₂Cl₂(20ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, DIEA(5.6ml, 8eq, 32.1mmol), 4-아미노-3-클로로-벤조산(0.910g, 5.3mmol), HOBT(0.824g, 6.1mmol) 및 EDC(1.197g, 6.23mmol)로 처리하였다. 진공에서 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시킨 다음, 증류수(3회), 0.5N NaHSO₄ (2회), 포화 NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 CH₂Cl₂/MeOH (99/1 내지 97/3%)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 표제의 화합물은 백색 고체 (1.221g, 수율 58%)로서 얻었다. ¹H-NMR (500MHz , CD₃OD) δ 1.15 (d, 0.25H), 1.29-1.60 (m, 2.75H), 2.41-2.54 (m, 0.5H), 2.55-2.70 (m, 0.5H), 2.77 (dd, 0.5H), 3.03 (ddd, 0.5H), 3.59-3.75 (m, 1H), 3.75-3.98 (m, 1H), 4.26-5.01(m, 5H), 5.41-5.57 (m, 1H). 5.60-5.76 (m, 0.5H), 6.70-6.92 (m, 0.5H), 7.15-7.48 (m, 5H) 7.48-7.68 (m, 1H), 7.68-7.88 (m, 1H), 8.15-8.34 (m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 14.44, 14.89분. LC-MS (ES+) m/e=529. 3 (M+H).



<487>

<488> [1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드](77).

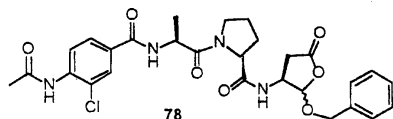
<489> 화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 3,5-디메틸-4-메톡시 벤조산으로부터 합성하여 표제의 화합물(1.18g, 수율 44%)을 얻었다. ¹H- NMR(500MHZ, CD₃OD) δ 1.40 (m, 3H), 1.67-2.41 (m, 4H), 2.28(s, 6H), 2.48 (ddd, 0.5H), 2.62 (dd, 0.5H), 2.78 (ddd, 0.5H), 3.04 (ddd, 0.5H), 3.62-3.94 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.21-4.51 (m, 2H), 4.59-4.85 (m, 4H), 5.46 (s, 0.25H), 5.52 (s, 0.25H), 5.63 (d, 0.4H), 5.67 (d, 0.1H), 7.17-7.45 (m, 5H), 7.45-7.65 (m, 2H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 15.06, 15.39분. LC-MS (ES+) m/e=538(M+H)

<490>

4-아세틸아미노-3-클로로벤조산의 제조

<491>

무수 THF(100ml) 중의 4-아미노-3-클로로-벤조산(10.0g, 58.3mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드(20.7ml, 291.1mmol)를 첨가하고, 이 용액을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 생성물을 헥산으로부터 침전시킨 다음, 여과하고 건조시켜 백색 고체(11.73g, 수율 94%)를 얻었다. ¹H-NMR(500MHz, CD₃OD) δ 2.28(s, 3H), 7.92(dd, 1H), 7.99-8.16(m, 2H), 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 7.84분.

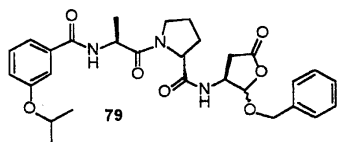


<492>

<493> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드](78).

<494>

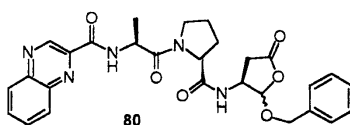
화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 4-아세틸아미노-3-클로로-벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물(146mg, 수율 19%)을 얻었다. ¹H-NMR(500MHZ, CD₃OD) δ 1.28-1.52 (m, 3H), 1.68-2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.41-2.88 (m, 1.5H), 2.96-3.10 (m, 0.5H), 2.96-3.10 (m, 0.5H), 3.43-3.75 (m, 1H), 3.80-3.96 (m, 1H), 4.25-5.00 (m, 5H), 5.42-5.54 (m, 0.5H), 5.63-5.78(m, 0.5H), 7.13-7.48 (m, 0.5H), 7.79-8.14 (m, 2.5H), 8.56-8.70 (m, 0.5H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 8.64분. LC-MS (ES+) m/e=571.2 (M+H).



<495>

<496> 1-[2-(3-이소프로폭시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(79).

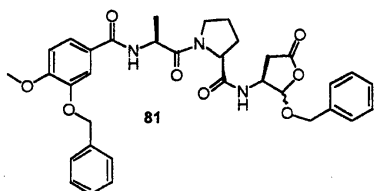
<497> 화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 3-이소프로폭시벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물 (120mg, 수율 58%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.27 (d, 6H), 1.33-1.52 (m, 3H), 1.69-2.31 (m, 4H), 2.49 (dd, 0.3H), 2.63 (dd, 0.7H), 2.78 (dd, 0.7H), 3.03(dd, 0.3H), 3.43-3.73 (m, 1H), 3.78-3.94 (m, 1H), 4.27-4.47 (m, 2H), 4.47-4.87 (m, 4H), 5.47 (s, 0.7H), 5.53(d, 0.3H), 5.64 (d, 0.8H), 5.72 (d, 0.2H), 6.98-7.12(m, 1H), 7.19-7.47 (m, 9H) 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 14.54, 14.85분. LC-MS (ES+) m/e =538 (M+H).



<498>

<499> 퀴놀살린-2-카르복실산(2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸)-아미드(80).

<500> 화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 2-퀴놀살린 카르복실산으로부터 제조하여 표제의 화합물 (122mg, 수율 60%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.12-1.67(m, 3H), 1.68-2.34(m, 4H), 2.35-2.70(m, 0.85H), 2.70-2.95 (m, 0.75H), 3.06 (dd, 0.4H), 3.41-3.49(m, 2H), 4.18-5.03 (m, 6H), 5.47(d, 0.5H), 5.55,(d, 2H), 5.67(dd, 1H), 5.71(dd, 0.3H), 7.03-7.53 (m, 5H), 7.80-8.06(m, 2H), 8.06-8.34(m, 2H), 9.43-9.48(m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 9.06분. LC-MS (ES+) m/e =532.3(M+H).



<501>

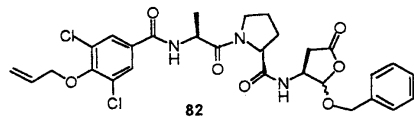
<502> 1-[2-(3-벤질옥시-4-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(81).

<503> 화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 3-벤질옥시-4-메톡시 벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물(142mg, 수율 58%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.14(d, 0.3H), 1.27-1.52(m, 2.7H), 1.66-2.30(m, 4H), 2.47(dd, 0.4H), 2.59(dd, 0.6H), 2.77(dd, 0.6H), 3.02(dd, 0.4H), 3.41-3.72(m, 1H), 3.72-3.99(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.19-4.86(m, 5H), 4.99-5.15(m, 2H), 5.45(m, 0.8H), 5.65(m, 1.2H), 6.98(dd, 1H), 7.11-7.63(m, 12H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 12.28, 12.44분. LC-MS (ES+) m/e =616.3 (M+H).

<504>

<505> 4-알릴옥시-3,5-디메틸-벤조산. DMF(50ml) 중의 4-히드록시-3,5-디메틸-벤조산(3.32g, 20mmol), 알릴 브로마이드(7.26g, 60mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(455mg, 2mmol) 및 K_2CO_3 (6.9g, 50mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(200ml)로 희석하고, 물, 염수로 세척하였다. 유기층을 NaSO 로 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 에스테르 5.3g을 오일로서 얻었다. 에스테르를 물/메탄올(50ml/50ml) 중의 NaOH(5g, 125mmol)로 6 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 진공에서 증발시켜 메탄올을 제거하고, 생성된 용액을 물(200

mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트/헥산(30mL/70mL)로 세척하였다. 수성층을 진한 HCl 용액으로 0℃에서 pH 2로 산성화하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 고진공에서 건조시켜 표제의 화합물 3.86g(수율 94%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 2.33(s, 6H), 4.35-4.37(m, 2H), 5.28-5.30(m, H), 5.42-5.46(m, H), 6.07-6.15(m, H), 7.79(s, 2H); 분석용 HPLC에서의 체류 시간: 11.28 분; LC-MS : m/z = 205 (M-H⁺).



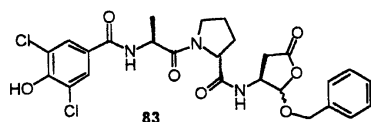
<506>

<507>

1-[2-(4-알릴옥시-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(82).

<508>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 4-알릴옥시-3,5-디클로로-벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물(208mg, 수율 47%)을 얻었다. ¹H-NMR(500MHZ, CDCl₃) δ 1.05-1.58(m, 3H), 1.68-3.21(m, 7H), 3.39-3.90(m, 3H), 4.05-5.01(m, 6H), 5.22-5.62(m, 3H), 6.04-6.25(m, 1H), 6.94-7.63 (m, 8H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 9.89분. LC-MS (ES⁺) m/e=604.2 (M+H).



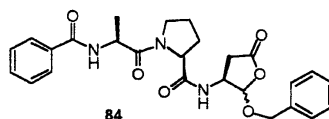
<509>

<510>

1-[2-(3,5-디클로로-4-히드록시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(83).

<511>

화합물 82의 샘플 140mg(0.23mmol)을 CH₂Cl₂(4mL)에 용해시키고, DMBA(35.4mg, 0.26mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(32mg, 0.028mmol)로 처리하였다. 이 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 실온으로 2 시간 동안 가온한 다음, CH₂Cl₂로 희석하고, 물(2회) 및 염수로 세척하였다. 용매를 진공에서 농축하고, MeOH/CH₂Cl₂/(1/99 내지 3/97%)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물 (93.2mg, 수율 71%)로 얻었다. ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 1.16 (d, 0.25H), 1.28-1.49 (m, 2.75H), 1.63-2.33 (m, 4H), 2.48 (dd, 0.4H), 3.39-3.59 (m, 0.2H), 3.60-3.73 (m, 0.8H), 3.73-3.96 (m, 1H), 4.24-4.48 (m, 2H), 4.57-4.92 (m, 7H), 5.44 (s, 0.4H), 5.50 (d, 0.4H), 5.64 (d, 0.8H), 5.75 (d, 0.5H), 7.16-7.43 (m, 5H), 7.78-7.89 (m, 1.6H), 8.40-8.63 (m, 0.4H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 11.57, 11.82분. LC-MS(ES⁺) m/e=564.1



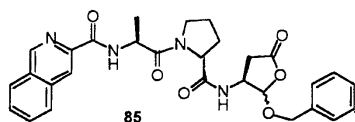
<512>

<513>

1-(2-벤조일아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(84).

<514>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 벤조일 클로라이드로부터 제조하여 표제의 화합물을 무색 오일(8mg, 수율 38%)로 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CD₃OD) δ 1.35-1.54 (m, 3H), 1.72-2.30 (m, 4H), 2.42-2.70 (m, 1.3H), 2.74-2.84 (m, 0.5H), 3.03 (dd, 0.2H), 3.41-3.75 (m, 2H), 3.81-3.96 (m, 1H), 4.22-4.86 (m, 4H), 5.46 (s, 0.3H), 5.51-5.54 (m, 0.1H), 5.66 (d, 0.5H), 5.72 (d, 0.1H), 7.20-7.57 (m, 7H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.42-8.67 (m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 15.23, 15.67분. LC-MS(ES⁺) m/e=481.2(M+H).



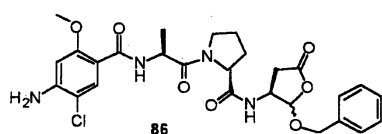
<515>

<516>

이소퀴놀린-1-카르복실산{2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-아미드(85).

<517>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 1-이소퀴놀린카르복실산으로부터 제조하여 표제의 화합물 (732mg, 수율 53%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.22-1.56 (m, 3H), 1.70-2.34 (m, 4H), 2.43-2.71 (m, 0.9H), 2.73-2.89 (m, 0.5H), 3.06 (ddd, 0.6H), 3.42-3.81 (m, 2H), 3.84-4.01 (m, 1H), 4.29-5.00 (m, 5H), 5.47 (d, 0.65H), 5.55 (s, 0.3H), 5.67 (d, 0.8H), 5.72 (d, 0.25H), 7.21-7.43 (m, 5H), 7.49-7.83 (m, 2.8H), 7.88-8.04 (m, 1.8H), 8.45-8.54 (m, 0.8H), 8.97-9.06 (m, 0.6H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 15.71, 16.04분. LC-MS(ES^+) $m/e=531.2(\text{M}+\text{H})$.



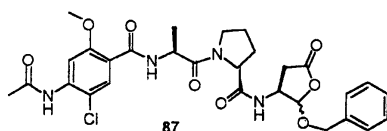
<518>

<519>

1-[2-(4-아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(86).

<520>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 4-아미노-5-클로로-2-메톡시 벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물(330mg, 수율 61%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.22 (d, 0.25H), 1.29-1.50 (m, 0.75H), 1.68-2.36 (m, 4H), 2.38-2.89 (m, 1.5H), 2.94-3.14 (m, 0.5H), 3.37-3.98 (m, 6H), 4.27-4.98 (m, 6H), 5.44-5.50 (m, 0.4H), 5.53-5.56 (s, 0.1H), 5.60-5.75 (m, 0.5H), 6.50 (s, 1H), 7.17-7.45 (m, 4H), 7.73-7.90 (m, 1H), 8.49-8.70 (m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 16.39, 16.82분. LC-MS(ES^+) $m/e=559.2(\text{M}+\text{H})$.



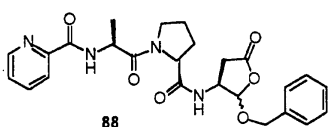
<521>

<522>

1-[2-(4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(87).

<523>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시 벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물(364mg, 수율 64%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.20-1.27 (m, 0.25), 1.35-1.49 (m, 75H), 1.72-2.30 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.42-2.58 (m, 0.6H), 2.59-2.68 (m, 0.5H), 2.73-2.86 (m, 0.7H), 2.99-3.11 (m, 0.7H), 3.41-4.07 (m, 5H), 4.29-4.97 (m, 5H), 4.79-5.56 (m, 0.5H), 5.65-5.73 (m, 0.5H), 7.18-7.44 (m, 4.3H), 7.90-8.09 (m, 2H), 8.71-8.85 (m, 0.7H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 15.61, 16.01분. LC-MS(ES^+) $m/e=601.1(\text{M}+\text{H})$.



<524>

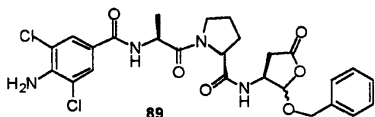
<525>

피리딘-2-카르복실산{2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-

옥소-에틸)-아미드(88).

<526>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 피리딘-2-카르복실산으로부터 제조하여 표제의 화합물 (233mg, 수율 42%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 1.30-1.59 (m, 3H), 1.68-2.36 (m, 4H), 2.39-2.57 (m, 0.6H), 2.57-2.69 (m, 0.35H), 2.71-2.87 (m, 0.4H), 3.05 (dd, 0.65H), 3.39-3.93 (m, 3H), 4.24-4.99 (m, 5H), 5.49-5.55 (m, 0.8H), 5.63-5.77 (m, 1.2H), 7.17-7.46 (m, 5H), 7.49-7.60 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 1H), 8.03-8.12 (m, 1H), 8.58-8.67 (m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 8.63분. LC-MS(ES^+) $m/e=481.3(\text{M}+\text{H})$



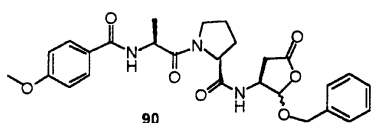
<527>

<528>

[1-[2-(4-아미노-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드](89).

<529>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 3,5-디클로로-4-아미노벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물(162mg, 수율 70%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 1.21-1.58 (m, 3H), 1.58-2.37 (m, 4H), 2.37-3.13 (m, 2H), 3.43-3.74 (m, 1.5H), 3.77-3.94 (m, 1H), 4.28-4.51 (m, 1.5H), 4.50-5.01 (m, 3H), 5.41-5.77 (m, 1H), 7.15-7.49 (m, 5H), 7.66-7.88 (m, 2H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 8.36분. LC-MS(ES^+) $m/e=563.2(\text{M}+\text{H})$



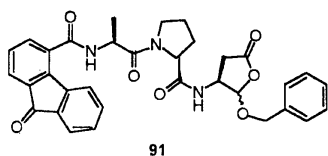
<530>

<531>

1-[2-(4-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(90).

<532>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 4-메톡시-벤조일클로라이드으로부터 제조하여 표제의 화합물(404mg, 수율 50%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 1.19 (d, 0.3H), 1.29-1.58 (m, 2.7H), 1.58-2.38 (m, 4H), 2.43-2.69 (m, 1H), 2.74-2.86 (m, 0.6H), 2.99-3.11 (m, 0.4H), 3.39-3.75 (m, 1.5H), 3.77-3.94 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.29-4.94 (m, 4.5H), 5.45-5.55 (m, 4.5H), 5.63-5.71 (m, 0.5H), 5.73 (d, 0.1H), 6.85-7.09 (m, 2H), 7.19-7.44 (m, 4H), 7.73-7.92 (m, 2H), 8.26-8.44 (m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 15.18, 15.65분, LC-MS(ES^+) $m/e=510.2(\text{M}+\text{H})$.



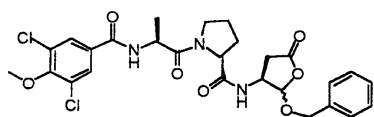
<533>

<534>

1-{2-[(9-옥소-9H-플루오렌-4-카르보닐)-아미노]-프로피오닐}-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(91).

<535>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 9-옥소-9H-플루오렌-4-카르복실산으로부터 제조하여 표제의 화합물(403mg, 수율 44%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.38-1.59 (m, 3H), 1.75-2.37 (m, 4H), 2.43-2.59 (m, 0.65H), 2.59-2.72 (m, 0.35H), 2.79-2.89 (m, 0.35H), 3.01-3.11 (m, 0.65H), 3.68-3.86 (m, 1H), 3.92-4.09 (m, 1H), 4.35-5.03 (m, 7H), 5.42-5.90 (m, 1H), 7.06-8.00 (m, 12H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 12.30분. LC-MS(ES^+) $m/e=582.1(\text{M}+\text{H})$



92

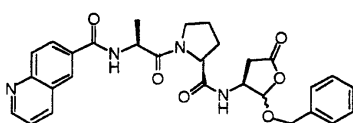
<536>

<537>

1-[2-(3,5-디클로로-4-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(92).

<538>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 3,5-디클로로-4-메톡시-벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물(364mg, 수율 46%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.17 (d, 0.25H), 1.28-1.53 (m, 2.75H), 1.64-2.33 (m, 4H), 2.39-2.94 (m, 1.5H), 2.94-3.12 (m, 0.5H), 3.41-3.74 (m, 2H), 3.74-4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.26-5.02 (m, 5H), 5.42-5.81 (m, 1H), 7.08 (d, 0.4H), 7.21-7.43 (m, 4.6H), 7.53-7.69 (m, 0.8H), 7.85-7.97 (m, 1.2H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 10.79분. LC-MS(ES^+) $m/e=578.2(\text{M}+\text{H})$



93

<539>

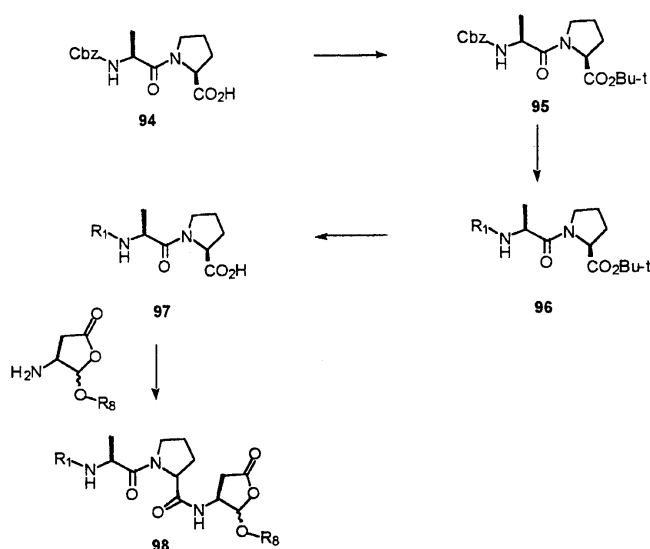
<540>

퀴놀린-6-카르복실산{2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-아미드(93).

<541>

화합물 76의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 75 및 6-퀴놀린카르복실산으로부터 제조하여 표제의 화합물(344 mg, 수율 71%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.11-1.58 (m, 3H), 1.69-2.40 (m, 4H), 2.42-3.15 (m, 2H), 3.80-4.01 (m, 1H), 4.29-4.99 (m, 5H), 5.44-5.54 (m, 0.5H), 5.63-5.73 (d, 0.4H), 5.73-5.79 (d, 0.1H), 7.18-7.43 (m, 5H), 7.56-7.67 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.13-8.25 (m, 1H), 8.40-8.56 (m, 2H), 8.88-8.99 (m, 1H). 분석용 HPLC (시아노 칼럼) (2개의 부분 입체 이성질체 혼합물) 10.27, 10.50분. LC-MS(ES^+) $m/e=531.2(\text{M}+\text{H})$

반응식 XVII



<542>

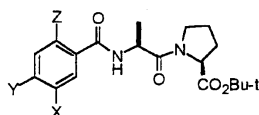
<543>

1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르복실산-t-부틸 에스테르(95).

<544>

표제의 화합물은 문헌[Pierre Chevallet, Patrick Garrouste, Barbara Malawaska & Jean Martinez in

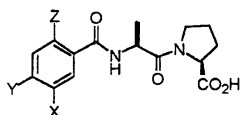
Tetrahedron Letters, Vol. 34, pp. 7409~7412 (1993)]에 기재된 방법에 따라 제조하였다. N,N-디메틸아세트아미드(DMA)(225ml) 중의 Cbz-ala-pro-OH(10.0g, 31.2mmol), 3차 부틸 브로마이드(180g, 1.31mol), 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드(7.11g, 31.2mmol) 및 KCO₃(180g, 1.30mol)의 혼합물을 55℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1ℓ의 물로 희석하고, 에틸 아세테이트(200ml로 3회)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공에서 증발시켜 오일 14g을 얻고, 이것을 헥산/에틸 아세테이트 (95/5 내지 50/50)를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제의 화합물 11.73g(수율 99.7%)을 투명 오일로서 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CD₃OD) δ 1.25-1.50 (m, 12 H), 1.85-2.25 (m, 4H), 3.42-3.70 (m, 2H), 4.25-4.57 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 2H), 5.69 (d, H), 7.28-7.38 (m, 5H); 분석용 HPLC에서의 체류시간 11.07분. LC-MS(ES⁺) m/e=377(M+H)



96a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H

96b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

96c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O



97a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H

97b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

97c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O

<545> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산-t-부틸 에스테르(96a).

MeOH(100 ml) 중의 화합물 95(10.50g, 27.9mmol)의 용액에 EtOAc(50ml) 중의 10% Pd/C(5.00g)의 현탁액을 첨가하였다. 그 혼합물을 H₂ 하에 48 시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 증발시켜 왁스성 고체를 얻었다. 이것을 CH₂Cl₂(100 ml) 및 DMF(50ml) 중에 용해시키고, 이 용액을 0℃로 냉각시켰다. 4-아미노-3-클로로벤조산(5.82g, 27.2mmol), DIEA(14.58ml, 83.7mmol), HOBT(3.77g, 27.9mmol) 및 EDC(6.68g, 34.8 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, NaHSO₄(2회), 10% NaHCO₃(2회) 및 염수로 세척한 다음, MgSO₄로 건조시켰다. 미정제 생성물을 CH₂Cl₂/MeOH(99/1 내지 97/3%)를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체 (7.75g, 수율 70%)로서 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CD₃OD) δ 1.27-1.67 (m, 12H), 1.82-2.14 (m, 4H), 3.48-3.85 (m, 2H), 4.26-4.53 (m, 3H), 4.81-4.98 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H) 7.75 (d, 1H). 분석용 HPLC 10.83분. LC-MS(ES⁺) m/e=396.3(M+H)

<548> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(97a).

TFA/CH₂Cl₂로 처리하여 화합물 96a로부터 제조하였다. 완전한 반응 후에, 진공에서 용매를 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로부터 반복 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공 하에 건조시켜 일정한 중량을 얻었다.

<550> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산-t-부틸 에스테르(96b).

화합물 96a의 제조에 사용된 방법에 따라 화합물 95 및 4-아세틸아미노-3-클로로벤조산으로부터 제조하여 표제의 화합물을 백색 고체(9.18g, 수율 77%)로서 얻었다. ¹H-NMR (500MHZ, CD₃OD) δ 1.30-1.62 (m, 12H), 1.85-2.16 (m, 3H), 2.16-2.44 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.47-3.83 (m, 2H), 4.34-4.54 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.59-7.71 (m, 2H), 7.83-7.97 (m, 1H), 8.47 (d, 1H). 분석용 HPLC 9.43분.

<552> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(97b).

TFA/CH₂Cl₂로 처리하여 화합물 96b로부터 제조하였다. 완전한 반응 후에, 진공에서 용매를 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로부터 반복 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공 하에 건조시켜 일정한 중량을 얻었다.

<554> 4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조산.

4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조산 메틸 에스테르(2.09g, 8.11mmol)를 MeOH(110ml)에 용해시키고, LiOH 용액(30ml 중의 25.48mmol, 1:1 MeOH:H₂O)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하고, EtOAc를 첨가하며, 유기 상을 0.5N HCl로 세척한 다음, 포화 NaHCO₃로 추출하였다(2회). 수성

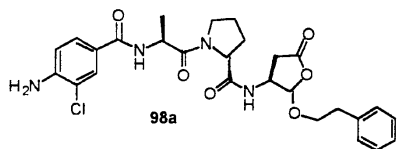
상을 12N HCl로 산성화하여 pH 1로 만들고, 생성된 침전물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합친 추출물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제의 화합물을 백색 고체(0.933g, 수율 50%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.78-7.92 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H). 분석용 HPLC 5.62분.

<556> 1-[2-(4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 (96c).

<557> MeOH(40 ml) 중의 화합물 95(1.534g, 4.07mmol)의 용액에 10% Pd/C(650mg)를 첨가하고, 그 혼합물을 H_2 하에 2 시간 동안 교반하였다. 이 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 이것을 화합물 96a의 제조에 사용된 절차에 따라 4-아세틸-5-클로로-2-메톡시 벤조산과 반응시켜 표제의 화합물(497mg, 수율 52%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.46 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.80-2.01 (m, 3H), 2.19-2.40 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 3.58-3.72 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.98-4.09 (s, 3H), 4.31-4.45 (s, 1H), 4.78-4.95 (m, 1H), 7.89-8.10 (m, 2H). 분석용 HPLC 11.31분.

<558> 1-[2-(4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(97c).

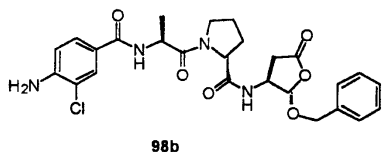
<559> TFA/ CH_2Cl_2 로 처리하여 화합물 96c로부터 제조하였다. 완전한 반응 후에, 진공에서 용매를 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로부터 반복 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공 하에 건조시켜 일정한 중량을 얻었다.



<560>

<561> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(5-옥소-2-펜에틸옥시-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98a).

<562> 0℃의 무수 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 (5-옥소-2-펜에틸옥시-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산의 용액(펜에틸 알콜을 사용하여 화합물(40)에 대해 설명한 대로 제조함)에 DMBA(196mg, 1.26mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32mg, 0.03mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 15분 동안 교반하고, 화합물 97a(CH_2Cl_2 중에서 TFA로 처리하여 화합물 96a로부터 제조함)(166mg, 0.49mmol)와 DIEA(680 μl , 3.90mmol)의 용액을 첨가한 다음, HOBt(98mg, 0.73mmol) 및 EDC(122mg, 0.63mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시킨 다음, 0.5N NaHSO_4 (2회), 포화 NaHCO_3 (2회) 및 염수로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 증발시켜 오렌지색 고체를 얻고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1 내지 97/3%)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물을 백색 고체(119mg, 수율 73%)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.29 (d, 0.6H), 1.41 (d, 2.4H), 1.78 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.94 (t, 2H), 3.53 (m, 0.3H), 3.67 (m, 0.8H), 3.85 (m, 2H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 5.57 (d, 0.7H), 5.60 (d, 0.3H), 6.78 (dd, 1H), 7.21 (m, 5H), 7.58 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.26 (d, 1H). 분석용 HPLC 14.52분. LC-MS(ES^+) m/e=543.2(M+H)

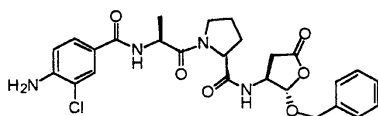


<563>

<564> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98b).

<565> 화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르(40) 및 화합물 97a의 syn 부분 입체 이성질체로부터 제조하였다. 표제의 화합물은 담황색 고체(720mg, 수율

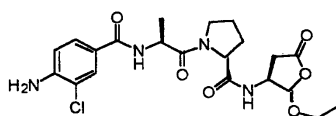
51%)로서 분리하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.16 (d, 0.5H), 1.40 (d, 2.5H), 1.64-2.25 (m, 4H), 2.61 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.37-3.59 (m, 1H), 3.59-3.74 (m, 1H), 3.77-3.92 (m, 1H), 4.29-4.47 (m, 1H), 4.47-5.02 (m, 4H), 5.48 (s, 0.5H), 5.66 (d, 1H), 5.68 (d, 0.5H), 6.79 (d, 1H), 7.17-7.52 (m, 5H), 7.48-7.62 (m, 1H), 7.68-7.83 (m, 1H). 분석용 HPLC 15.98분. LC-MS(ES^+) $m/e=529.2(\text{M}+\text{H})$



98c

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98c).

화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, anti-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르(40) 및 화합물 97a로부터 제조하였다. 표제의 화합물은 백색 고체(186.6mg, 수율 46%)로서 분리하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.30-1.52 (m, 3H), 1.76-2.33 (m, 4H), 2.41-2.59 (m, 1H), 2.90 (dd, 0.15H), 3.04 (dd, 0.85H), 3.44-3.75 (m, 1.5H), 3.82-3.95 (m, 1H), 4.27-4.42 (m, 2H), 4.42-4.56 (m, 0.5H), 4.56-4.86 (m, 4H), 5.42-5.55 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.21-7.42 (m, 4.6H), 7.54-7.63 (m, 1.4H), 7.76-7.83 (m, 0.65H), 8.60-8.68 (m, 0.35H). 분석용 HPLC 15.19분. LC-MS(ES^+) $m/e=529.3(\text{M}+\text{H})$



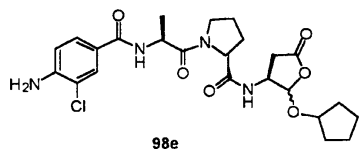
98d

2-(에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르.

에탄올을 사용하여 화합물(40)에 대해 설명한 대로 3-알릴 옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 3차 부틸 에스테르로부터 제조하였다. 헥산/에틸 아세테이트(95/5 내지 80/20)을 사용하여 크로마토그래피하여 anti-2-(에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르(보다 높은 R_f) 0.94g, syn 부분 입체 이성질체(보다 낮은 R_f) 1.96g 및 부분 입체 이성질체 혼합물 8.08g을 얻었다(총 수율 60%). anti 부분 입체 이성질체에 대한 $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.13-1.31 (m, 3H), 2.31-2.45 (m, 1H), 2.92-3.08 (m, 1H), 3.52-3.72 (m, 1H), 3.78-3.92 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 1H), 4.45-4.70 (m, 2H), 5.00 (bs, 1H), 5.12-5.45 (m, 3H), 5.80-5.95 (m, 1H); syn 부분 입체 이성질체의 경우 1.13-1.35 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.75-2.92 (m, 1H), 3.60-3.73 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 4.40-4.70 (m, 3H), 5.10-5.52 (m, 4H), 5.80-5.94 (m, 1H); 두 부분 입체 이성질체에 대한 LC-MS(ES^+) $m/e=230(\text{M}+\text{H})$

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98d).

화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르 및 화합물 97a로부터 제조하였다. 표제의 화합물은 백색 고체(175mg, 수율 77%)로서 분리하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.13 (t, 0.5H), 1.23 (t, 2.5H), 1.36 (d, 0.5H), 1.44 (d, 2.5H), 1.75-2.38 (m, 4H), 2.56 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 3.45-3.97 (m, 5H), 4.47 (dd, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.74 (q, 1H), 5.55 (d, 0.2H), 5.56 (d, 0.8H), 6.75-6.82 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.39 (d, 1H). 분석용 HPLC 8.17분. LC-MS(ES^+) $m/e=467.4(\text{M}+\text{H})$



<574>

<575>

(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바미산 알릴 에스테르.

<576>

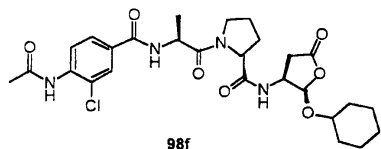
시클로헥탄올을 사용하여 화합물(40)에 대해 설명한 대로 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 3차 부틸 에스테르로부터 제조하였다. 헥산/EtOAc (90/10 내지 80/20)을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피하여 표제의 화합물의 syn 부분 입체 이성질체를 얻었다. syn 부분 입체 이성질체 $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.5-2.0 (m, 8H), 2.45 (dd, 1H), 2.81 (dd, 0.9H), 3.0 (dd, 0.1H), 4.31 (m, 1H), 4.59 (m, 4H), 5.23 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.45 (s, 0.1H), 5.51 (s, 0.9H), 5.92, (m, 1H); anti 부분 입체 이성질체 $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CDCl_3) δ 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 6H), 2.36 (d, 1H), 2.8 (dd, 0.08H), 2.96 (dd, 0.92H), 4.13 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.55 (br, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.30 (m, 2H), 5.43 (s, 0.92H), 5.5 (d, 0.08H), 5.89 (s, 1H) ppm.

<577>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-시클로헥틸옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98e).

<578>

화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, (2-시클로헥틸옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바미산 알릴 에스테르 및 화합물 97a로부터 제조하여 표제의 화합물(280mg, 수율 51%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.38 (d, 0.5H), 1.44 (d, 2.5H), 1.49-2.35 (m, 12H), 2.47 (dd, 0.7H), 2.56 (dd, 0.3H), 2.75 (dd, 0.3H), 2.81-2.88 (m, 0.1H), 2.97 (dd, 0.6H), 3.47-3.76 (m, 0.2H), 3.82-3.96 (m, 1H), 4.10-4.40 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 1H), 5.44 (d, 0.5H), 5.50 (d, 0.2H), 5.65 (d, 0.3H), 6.79 (d, 1H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.21-8.31 (m, 1H). 분석용 HPLC 15.02, 15.34분. LC-MS(ES^+) m/e=507.3(M+H)



<579>

<580>

(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바미산 알릴 에스테르.

<581>

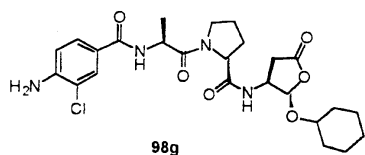
시클로헥산올을 사용하여 화합물(40)에 대해 설명한 대로 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 3차 부틸 에스테르로부터 제조하여 표제의 화합물을 부분 입체 이성질체의 혼합물(담황색 오일)(4.62g, 수율 85%)로서 얻었다. 헥산/EtOAc (90/10 내지 80/20)을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피하여 표제의 화합물의 syn 부분 입체 이성질체 394mg(수율 7%)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CDCl_3) δ 1.11-2.09 (m, 10H), 2.35-2.61 (dd, 1H), 2.72-2.98 (dd, 1H), 3.60-3.83 (m, 1H), 4.32-4.72 (m, 3H), 5.06-5.43 (m, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.82-6.03 (m, 1H).

<582>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98f).

<583>

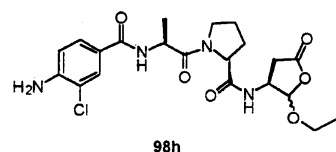
화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, syn-(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바미산 알릴 에스테르 및 화합물 97b로부터 제조하여 표제의 화합물(121mg, 수율 33%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.06-1.61 (m, 9H), 1.61-2.37 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 2.52-2.81 (m, 2H), 3.49-3.78 (m, 2H), 3.84-3.97 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 4.57-4.69 (m, 1H), 5.67-5.81 (m, 1H), 7.72-7.89 (m, 1H), 7.89-8.12 (m, 2H). 분석용 HPLC 9.84분. LC-MS(ES^+) m/e=563.3(M+H)



<584>

<585> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98g).

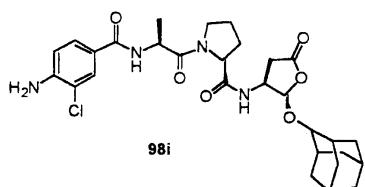
<586> 화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, syn-(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르 및 화합물 97a로부터 제조하여 표제의 화합물(153mg, 수율 47%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.06 -2.38 (m, 14H), 1.42 (d, 3H), 2.50-2.66 (m, 1H), 2.69-2.82 (dd, 1H), 3.06-3.75 (m, 2H), 3.80-3.94 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 1H), 7.78 (d, 0.6H), 8.42 (d, 0.4H). 분석용 HPLC 10.30분. LC-MS(ES^+) m/e=521.2(MH^+)



<587>

<588> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98h).

<589> 화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르 및 화합물 97a로부터 제조하였다. 표제의 화합물은 백색 고체(195mg, 수율 82%)로서 분리하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.32-1.55 (m, 3H), 1.58-1.77 (m, 3H), 1.98-2.54 (m, 4H), 2.68-2.76 (d, 0.3H), 2.79-2.89 (m, 0.7H), 2.96-3.10 (m, 0.7H), 3.18-3.27 (dd, 0.3H), 3.72-4.18 (m, 4H), 4.46-5.12 (m, 3H), 5.60 (s, 0.4H), 5.74-5.84 (m, 0.6H), 7.03 (d, 0.8H), 7.75-7.86 (m, 1H), 8.01 (d, 0.7H), 8.35 (d, 0.3H), 8.74 (d, 0.2H). 분석용 HPLC 8.31분. LC-MS(ES^+) m/e=467.3(MH^+)



<590>

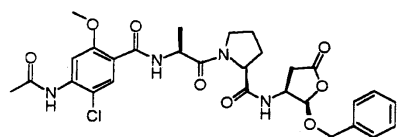
<591> [5-옥소-2-(트리시클로[3.3.1.1^{0,0}]데-2-일옥시)-테트라히드로-푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르.

<592> 2-아다만탄올(6.21g, 5 당량)을 사용하여 화합물(40)에 대해 설명한 대로 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 3차 부틸 에스테르로부터 제조하여 표제의 화합물을 담황색 오일(1.52g, 수율 61%)로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CDCl_3) δ 1.38-2.22 (m, 14H), 2.40 (d, 2H), 2.53 (dd, 0.7H), 2.87 (dd, 0.7H), 2.87 (dd, 0.8H), 3.00-3.12 (m, 0.3H), 3.84-3.97 (m, 1H), 4.40-4.71 (m, 3H), 5.18-5.44 (m, 2H), 5.53-5.69 (m, 1H), 5.82-6.02 (m, 1H).

<593> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산[5-옥소-2-(트리시클로[3.3.1.1^{0,0}]데-2-일옥시)-테트라히드로-푸란-3-일]-아미드(98i).

<594> 화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, [5-옥소-2-(트리시클로[3.3.1.1^{0,0}]데-2-일옥시)-테트라히드로-푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르 및 화합물 97a로부터 제조하였다. 표제의 화합물은 백색 고체(76mg, 수율 13%)로서 분리하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CD_3OD) δ 1.38-2.22 (m, 14H), 2.40 (d, 0.2H), 2.53 (dd, 0.7H), 2.87 (dd, 0.8H), 3.00-3.12 (m, 0.3H), 3.84-3.97 (m, 1H), 4.40-4.71 (m, 3H), 5.18-5.44 (m, 2H), 5.53-5.69 (m,

1H), 5.82-6.02 (m, 1H). 분석용 HPLC 11.89분. LC-MS(ES⁺) m/e=573.2(MH⁺)



98j

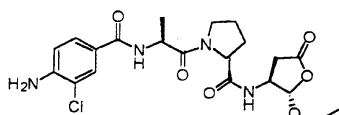
<595>

<596>

1-[2-(4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98j).

<597>

화합물 98a의 제조에 사용된 절차에 따라, syn-{2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-카르복산 3차 부틸 에스테르 및 화합물 97c로부터 제조하여 표제의 화합물 (222mg, 수율 82%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 1.23 (d, 6H), 1.42 (d, 2.4H), 1.72-2.27 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 0.5H), 3.56-3.71 (m, 1.5H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.38-4.50 (m, 1.5H), 4.51-4.92 (m, 4.5H), 5.63-5.76 (m, 1H), 7.23-.7.40 (m, 5H), 7.97 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.69-8.80 (m, 1H). 분석용 HPLC 11.63분. LC-MS(ES⁺) m/e=601.2(MH⁺)



98k

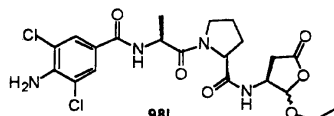
<598>

<599>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98k)의 합성.

<600>

화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, anti-(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르 및 화합물 97a로부터 제조하여 표제의 화합물 175mg(수율 47%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:CD₃OD) δ 1.10-1.28 (m, 3H), 1.42 (d, 0.6H), 1.46 (d, 2.4H), 1.75-2.45 (m, 4H), 2.45-2.70 (m, 1H), 2.80-3.05 (m, 1H), 3.50-3.95 (m, 4H), 4.20-4.75 (m, 3H), 4.75-4.90 (m, 1H), 5.32 (s, 0.8H), 5.38 (s, 0.2H), 6.80 (d, 1H), 7.55-7.84 (m, 2H). 분석용 HPLC 10.47분. LC-MS(ES⁺) m/e=467.3(MH⁺)



98l

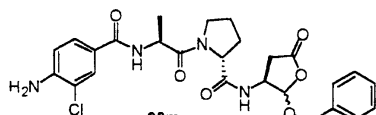
<601>

<602>

1-[2-(4-아미노-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98l)의 합성.

<603>

화합물 98a의 제조에 사용된 방법에 따라, (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르 및 1-[2-(4-아미노-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 3차 부틸 에스테르로부터 제조하여 표제의 화합물 158mg(수율 54%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:CD₃OD) δ 1.08-1.30 (m, 3H), 1.32-1.52 (m, 3H), 1.72-2.44 (m, 4H), 2.40-3.05 (m, 2H), 3.50-3.97 (m, 4H), 4.25-4.70 (m, 3H), 4.70-4.86 (m, 1H), 5.33 (s, 0.4H), 5.47 (s, 0.1H), 5.56 (d, 0.4H), 5.62 (d, 0.1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H). 분석용 HPLC 10.84분. LC-MS(ES⁺) m/e=501.2(MH⁺)

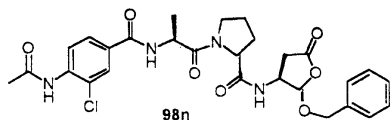


98m

<604>

<605> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(98m).

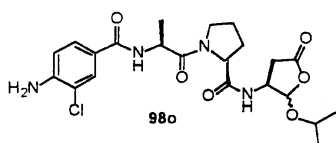
<606> 화합물 98a의 제조에 사용된 절차에 따라, Cbz-Ala-D-pro-OH를 사용하여 제조하여 표제의 화합물 230mg(수율 69%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1 : 1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.30 (d, 1.2H), 1.45 (d, 1.8H), 1.62-2.40 (m, 4H), 2.40-3.10 (m, 2H), 3.30-3.97 (m, 2H), 4.33-4.95 (m, 5H), 5.30 (s, 0.5H), 5.68 (d, 0.5H), 6.80 (d, 1H), 7.25-7.95(m, 7H). 분석용 HPLC : 11.56, 11.91분. LC-MS(ES^+): m/e=529.2(M+H).



<607>

<608> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드(98n).

<609> 화합물 98a에 사용된 방법에 따라 화합물 97b 및 syn-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴로부터 210 mg의 표제 화합물(64% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.33 (d, 0.6H), 1.44 (d, 2.4H), 1.68-2.40(m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.55-3.05 (m, 2H), 3.40-3.90 (m, 2H), 4.20-4.95 (m, 5H), 5.68 (d, 0.8H), 5.84 (d, 0.2H), 7.15-8.30 (m, 8H) 분석용 HPLC : 15.67 분. LC-MS(ES^+): m/e = 571.1 (M+H $^+$).



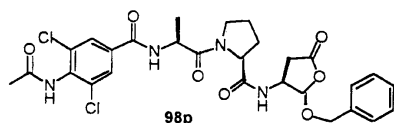
<610>

<611> (2-이소프로폭시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르

<612> 이소프로판올을 사용하여 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 제조하여 무색 오일인 표제 화합물 3.80 g(81% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1:10-1.35(m, 6H), 2.32-2.60 (m, 1H), 2.82 (dd, 0.5H), 3.02 (dd, 0.5H), 3.82-4.11 (m, 1H), 4.48-4.66 (m, 3H), 5.20-5.36(m, 2H), 5.54 (dd, 1H), 5.82-6.05 (m, 1H), LC-MS(ES^+) : m/e = 244.2 (M+H $^+$).

<613> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-이소프로폭시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드(98o)

<614> 화합물 98a의 제조에 사용된 절차에 따라 화합물 97a 및 (2-이소프로폭시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)카르복산 알릴 에스테르로부터 표제 화합물 200 mg을 얻었다. (66% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.05-1.35 (m, 6H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.70-2.45 (m, 4H), 2.45-3.05 (m, 2H), 3.55-4.10 (m, 3H), 4.15-4.88(m, 4H), 5.48 (s, 0.4H), 5.58 (s, 0.1H), 5.64 (d, 0.4H), 5.70 (d, 0.1H), 6.78 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.80(s, 1H), 분석용 HPLC: 12.19, 12.40 분. LC-MS(ES^+), m/e = 581.2 (M+H $^+$).

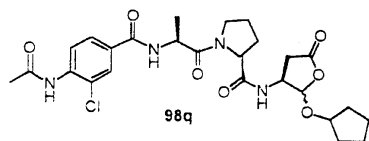


<615>

<616> 1-[2-(4-아세틸아미노-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드(98p).

<617> 화합물 98a를 제조하는데 사용된 절차에 의해 1-[2-(4-아세틸아미노-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 syn-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에

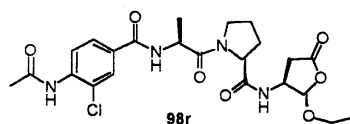
스테르로부터 제조하여 표제 화합물 230 mg을 얻었다. (72% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.36 (d, 0.6H), 1.47 (d, 2.4H), 1.68-2.47 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.60-3.15 (m, 2H), 3.40-3.90 (m, 2H), 4.15-4.95 (m, 5H), 5.68 (d, 0.8H), 5.84 (d, 0.2H), 7.20-7.98 (m, 7H). 분석용 HPLC : 13.07 분. LC-MS(ES^+) m/e = 605.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<618>

<619> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-시클로펜틸옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98q)

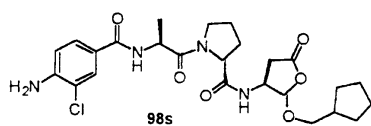
<620> 화합물 98a를 제조하는데 사용된 절차에 의해 화합물 97b 및 (2-시클로펜틸옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 표제 화합물 215 mg을 얻었다. (69% 수율). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.35-1.90 (m, 11H), 1.90-2.35 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.40-3.10 (m, 2H), 3.50-3.95 (m, 3H), 4.15-4.90 (m, 3H), 5.44 (s, 0.55H), 5.56(s, 0.15H), 5.64 (d, 0.22H), 5.71 (d, 0.08H), 7.70-8.25(m, 3H). 분석용 HPLC: 12.13 분. LC-MS (ES^+) : m/e = 549.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<621>

<622> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98r)의 합성

<623> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97b 및 syn-(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 표제 화합물 68 mg을 얻었다. (24%), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.13(t, 0.6H), 1.28 (t, 2.4H), 1.38 (d, 0.6H), 1.48 (d, 2.4H), 1.75-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.55-2.88 (m, 2H), 3.50-3.92 (m, 4H), 4.40-4.90 (m, 3H), 5.57 (d, 0.8H), 5.61 (d, 0.2H), 7.60-8.20 (m, 3H) 분석용 HPLC: 8.64 분; LC-MS (ES^+) m/e = 509.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<624>

<625> (2-시클로펜틸메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르의 제조

<626> 시클로펜틸메탄올(6.5 mL, 60 mmol)을 사용하여 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 에피머 혼합물로서 표제 화합물 2.98 g(52% 총 수율)을 얻었다. 이를 정제하여 무색 오일인 0.97 g(17% 수율)의 4(S),5(R)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.71(m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.44 (dd, $J=17.2, 10.4\text{Hz}$, 1H), 2.82 (dd, $J=17.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $J=9.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.71 (dd, $J=9.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.57 (m, 3H), 5.32(m, 3H), 5.41 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.91 (ddt, $J=17.1, 10.4, 5\text{Hz}$, 1H) ppm. LC-MS, (ES^+) : $m/e=284$.

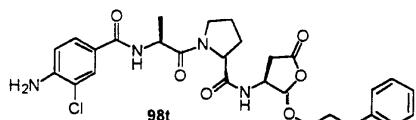
<627> 또한, 에피머 혼합물(0.66 g, 11% 수율) 및 4(S), 5(S) 에피머 (1.35 g, 24% 수율)을 왁스질 고정물로서 분리하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.20 (m, 2H), 1.54(m, 4H), 1.69 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.37 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=18.0, 7.6\text{Hz}$, 1H), 3.42 (dd, $J=7.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.64 (dd, $J=9.0, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.19 (br, 1H), 4.55 (m, 2H), 5.25 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.87 (m, 1H) ppm. LC-MS

(ES⁺) : m/e=284 (M+H).

<628> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-시클로펜틸메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98s)

<629> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97a 및 syn-(2-시클로펜틸메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 표제 화합물 195 mg을 얻었다(51% 수율).

<630> ¹H-NMR (500 Mhz, 1:1의 CDCl₃: CD₃OD) δ 1.15-1.90 (m, 11H), 1.90-2.40 (m, 5H), 2.55-2.78 (m, 2H), 3.50-3.90 (m, 4H), 4.38-4.92 (m, 3H), 5.53 (d, 0.8H), 5.57 (d, 0.2H), 6.78(d, 1H), 7.50-8.15 (m, 2H), 분석용 HPLC: 10.48 분. LC-MS (ES⁺) : m/e = 521.2 (M+H⁺)



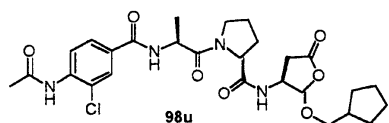
<631>

<632> (5-옥소-2-(3-페닐-프로폭시)-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르

<633> 화합물 40을 제조하는데 사용될 절차에 의해 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 무색 오일인 표제 화합물 1.15 g(32% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR (500Mhz, CDCl₃) δ 1.82-2.05 (m, 2H), 2.38 (dd, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.82 (dd, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.82-3.92 (m, 1H), 4.48-4.72 (m, 3H), 5.12-5.59 (m, 3H), 5.82-6.03 (m, 1H), 7.11-7.45 (m, 5H). 분석용 HPLC: 9.08 분 LC-MS (ES⁺) : m/e = 320.2 (M+H⁺).

<634> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (5-옥소-2-(3-페닐-프로폭실)-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98t)

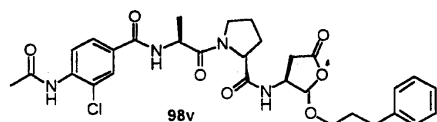
<635> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97b 및 syn-(5-옥소-2-(3-페닐-프로폭실)-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 200 mg의 표제 화합물 (57%, 수율)을 얻었다. ¹H-NMR (500 Mhz, 1:1의 CDCl₃:CD₃OD) δ 1.34 (d, 0.6H), 1.44 (d, 2.4H), 1.75-2.40 (m, 6H), 2.50-2.95 (m, 4H), 3.47-3.95(m, 4H), 4.38-4.82 (m, 3H), 5.52 (d, 0.8H), 5.56 (d, 0.2H), 6.75-8.25 (m, 8H) 분석용 HPLC: 10.79 분 LC-MS (ES⁺) : m/e = 557.2 (M+H⁺).



<636>

<637> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)프로피오닐]피롤리딘-2-카르복실산 (2-시클로펜틸메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)아미드 (98u)의 합성

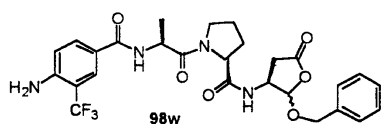
<638> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97b 및 syn-(2-시클로펜틸메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 215 mg의 표제 화합물 (67% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR(500 Mhz, 1:1의 CDCl₃:CD₃OD) δ 1.38 (d, 0.6H), 1.47 (d, 2.4H), 1.11-1.88 (m, 8H), 1.92-2.40 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.53-2.86 (m, 2H), 3.30-3.90 (m, 4H), 4.38-4.89 (m, 3H), 5.53 (d, 0.8H), 5.60 (d, 0.2H), 7.68-8.22 (m, 3H). 분석용 HPLC: 9.90 분. LC-MS (ES⁺) : m/e =563.3 (M+H⁺).



<639>

<640> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (5-옥소-2-(3-페닐프로폭시)-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98v)

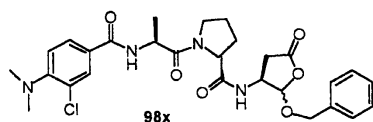
<641> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 syn-(5-옥소-2-(3-페닐-프로폭실)-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 238 mg의 표제 화합물 (75% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.33 (d, 0.6H), 1.56 (d, 2.4H), 1.78-2.45 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.53-2.97 (m, 4H), 3.53-3.94 (m, 4H), 4.47-4.86 (m, 3H), 5.53 (d, 0.8H), 5.62 (d, 0.2H), 7.11-8.26 (m, 8H). 분석용 HPLC: 10.27 분. LC-MS (ES^+): m/e = 599.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<642>

<643> 1-[2-(4-아미노-3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98w)

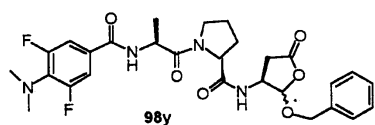
<644> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 {2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)카르바모일]-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-카르바산 t-부틸 에스테르 및 4-아미노-3-트리플루오로메틸-벤조산으로부터 56 mg의 표제 화합물(48% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.20-1.55 (m, 3H), 1.75-2.50 (m, 4H), 2.50-3.10 (m, 2H), 3.50-4.00 (m, 2H), 4.30-5.00 (m, 5H), 5.42 (s, 0.4H), 5.51 (s, 0.2H), 5.62 (d, 0.3H), 5.78 (d, 0.1H), 6.84(d, 1H), 7.20-8.15 (m, 7H), 분석용 HPLC: 14.90, 15.20 분. LC-MS (ES^+): m/e = 563.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<645>

<646> 1-[2-(3-클로로-4-디메틸아미노-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98x).

<647> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 {2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)카르바모일]-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸} 카르바산 t-부틸 에스테르 및 3-클로로-4-디메틸아미노-벤조산으로부터 82 mg의 표제 화합물(44% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.18-1.53 (m, 3H), 1.70-2.40 (m, 4H), 2.55-3.10 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 3.45-3.94 (m, 2H), 4.25-4.95 (m, 5H), 5.46 (s, 0.3H), 5.51 (s, 0.2H), 5.63 (d, 0.4H), 5.73(d, 0.1H), 7.05 (d, 1H), 7.15-7.95 (m, 7H), 분석용 HPLC: 11.85, 12.19 분. LC-MS (ES^+): m/e = 557.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

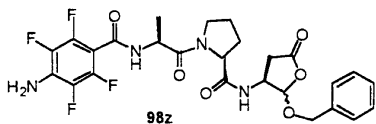


<648>

<649> 1-[2-(4-디메틸아미노-3,5-디플루오로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98y)

<650>

화합물 **98a**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 {2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-카르바미산 t-부틸 에스테르 및 4-디메틸아미노-3,5-디클로로-벤조산으로부터 106 mg의 표제 화합물(65% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.10-1.55 (m, 3H), 1.75-2.30 (m, 4H), 2.45-3.15 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 3.40-3.95 (m, 2H), 4.15-4.95 (m, 5H), 5.47 (s, 0.35H), 5.54 (s, 0.15H), 5.67 (d, 0.4H), 5.77 (d, 0.1H), 7.20-7.70 (m, 7H). 분석용 HPLC: 12.21, 12.51 분. LC-MS (ES^+): m/e = 559.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



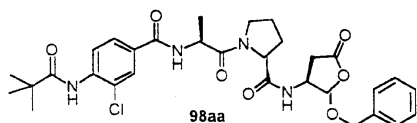
<651>

<652>

1-[2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라플루오로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (**98z**)

<653>

화합물 **98a**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 {2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-카르바미산 t-부틸 에스테르 및 4-아미노-2,3,5,6-테트라플루오로-벤조산으로부터 58 mg의 표제 화합물(73% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.30-1.50 (m, 3H), 1.62-2.35 (m, 4H), 2.45-3.12 (m, 2H), 3.50-3.90 (m, 2H), 4.20-4.95 (m, 5H), 5.42 (s, 0.4H), 5.52 (s, 0.1H), 5.64 (d, 0.4H), 5.82 (d, 0.1H), 7.25-7.65 (m, 5H). 분석용 HPLC 16.56, 16.90 분. LC-MS (ES^+): m/e=567.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



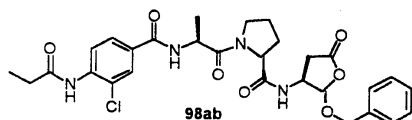
<654>

<655>

1-{2-[3-클로로-4-(2,2-디메틸프로피오닐아미노)-벤조일아미노]-프로피오닐}-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (**98aa**)

<656>

화합물 **98b** (100 mg, 0.19 mmol) 및 폴리(4-비닐피리딘) (200 mg)의 현탁액에 염화피발로일(70 μl , 0.57 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 밤새 실온에서 교반하고, 이를 여과한 후, EtOAc (25 mL)으로 희석하였다. 유기층을 10% NaHCO_3 (2 x 25 mL), 포화 NaCl(1x25 mL)로 세척한 후, 이를 건조(MgSO_4) 및 무수 상태로 증발시키고 크로마토그래피로 처리하여 98 mg의 표제 화합물(85% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.10-1.55 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.65-2.40 (m, 4H), 2.60-3.10 (m, 2H), 3.46-3.88 (m, 2H), 4.20-4.95 (m, 5H), 5.62 (d, 0.8H), 5.78 (d, 0.2H), 7.15-8.30 (m, 8H), 분석용 HPLC: 11.82 분. LC-MS (ES^+): m/e = 613.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<657>

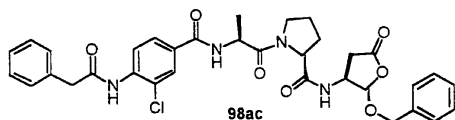
<658>

1-[2-(3-클로로-4-프로피오닐아미노)-벤조일아미노]-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (**98ab**)

<659>

화합물 **98aa**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 **98b** 및 염화프로피오닐로부터 104 mg의 표제 화합물 (95% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.16 (t, 0.6H), 1.18 (d, 0.6H), 1.27 (t, 2.4H), 1.38 (d, 2.4H), 1.72-2.35 (m, 4H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.58-3.05 (m, 2H), 3.45-3.85 (m, 2H), 4.20-4.88 (m, 5H), 5.64 (d, 0.8H), 5.76 (d, 0.2H), 7.20-8.35 (m, 8H). 분석용 HPLC: 9.89 분. LC-MS (ES^+) m/e =

585.2 (M+H⁺)



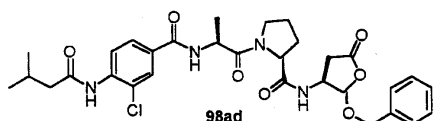
<660>

<661>

1-[2-(3-클로로-4-페닐아세틸아미노)-벤조일아미노]-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ac)

<662>

화합물 98aa를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 98b 및 염화페닐아세틸로부터 85 mg의 표제 화합물 (77% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, 1:1의 CDCl₃:CD₃OD) δ 1.18 (d, 0.6H), 1.40 (d, 2.4H), 1.72-2.38 (m, 4H), 2.58-3.05 (m, 2H), 3.46-3.78 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.18-4.92 (m, 5H), 5.63 (d, 0.8H), 5.75(d, 0.2H), 7.15-8.34 (m, 13H). 분석용 HPLC: 11.63 분. LC-MS (ES⁺) : m/e = 647.2 (M+H⁺).



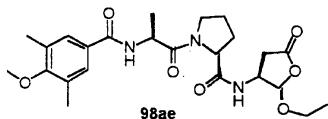
<663>

<664>

1-[2-(3-클로로-4-메틸-부틸아미노)-벤조일아미노]-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ad)

<665>

화합물 98aa를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 98b 및 염화이소피발레릴로부터 60 mg의 표제 화합물(58% 수율)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, 1:1의 CDCl₃:CD₃OD) δ 1.07 (d, 5H), 1.15 (d, 0.8H), 1.27 (d, 1H), 1.45 (d, 2.2H), 1.67-2.30 (m, 5H), 2.34 (d, 2H), 2.58-3.05 (m, 2H), 3.48-3.88 (m, 2H), 4.10-4.98 (m, 5H), 5.68 (d, 0.7H), 5.78 (m, 0.3H), 7.18-8.33 (m, 8H). 분석용 HPLC: 10.74 분. LC-MS (ES⁺) m/e = 613.2 (M+H⁺).



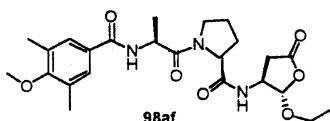
<666>

<667>

1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ae)

<668>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 syn-(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 174 mg (81% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (t, 0.45H), 1.27 (t, 2.55H), 1.34-1.45 (m, 3H), 1.95-2.45 (m, 10H), 2.78-2.84 (m, H), 3.60-3.90 (m, 8H), 4.50-4.70 (m, 2H), 4.90-4.94 (m, H), 5.45 (d, 0.85H), 5.61 (d, 0.15H), 6.99 (d, H), 7.15 (d, H), 7.45(s, 2H). 분석용 HPLC 체류 시간 : 10.09 분; LC-MS : m/z = 476 (M+H⁺).



<669>

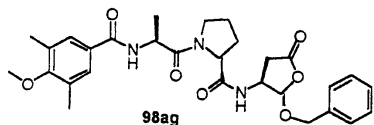
<670>

1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98af)

<671>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)프로피오닐]-피롤리딘-

2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 anti-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르밤산 알릴 에스테르로부터 168 mg (77% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, CDCl_3) δ 1.10-1.35 (m, 3H), 1.35-1.60 (m, 3H), 1.90-2.45 (m, 10H), 2.60-3.00 (m, H), 3.55-3.95 (m, 8H), 4.15-4.60 (m, 2H), 4.83-5.00 (m, H), 5.29 (s, H), 6.95-7.06 (m, H), 7.50 (s, 2H), 7.92 (d, H); 분석용 HPLC 체류 시간: 10.14 분, LC-MS: m/z = 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).



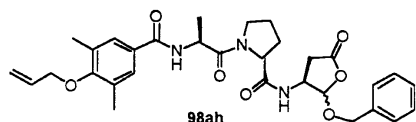
<672>

<673>

1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ag)

<674>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 syn-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르밤산 알릴 에스테르(40)로부터 406 mg(수율 71%)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, CDCl_3) : δ 1.09 (d, 0.6H), 1.35 (m, 2.4H), 1.90-2.20 (m, 3H), 2.22-2.50 (m, 10H), 2.84-2.90 (m, H), 3.52-3.62 (m, 1.6H), 3.65-3.80 (m, 3.4H), 4.10-4.40 (m, H), 4.50-4.75 (m, 3H), 4.82-4.95 (m, 2H), 5.54 (d, 0.8H), 5.80(d, 0.2H), 6.87 (d, H), 7.10-7.40 (m, 6H), 7.45 (s, 2H); 분석용 HPLC 체류 시간 : 16.71 분¹; LC-MS m/z = 538 ($\text{M}+\text{H}^+$).



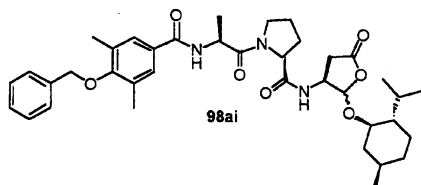
<675>

<676>

1-[2-(4-알릴옥시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ah)

<677>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-알릴옥시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물 40으로부터 264 mg (수율 46%)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, CDCl_3) : δ 1.09-1.43(m, 3H), 1.90-2.20 (m, 3H), 2.20-2.38 (m, 7H), 2.38-2.52 (m, H), 2.80-2.95 (m, H), 3.52-3.67 (m, H), 3.70-3.80 (m, H), 4.10-4.40 (m, 2H), 4.40-4.95 (m, 5H), 5.26-5.55 (m, 3H), 6.00-6.14 (m, H), 6.87 (d, H), 7.10-7.70 (m, 8H); 분석용 HPLC 체류 시간: 18.56 및 18.92 분¹; LC-MS: m/z = 564 ($\text{M}+\text{H}^+$)



<678>

<679>

{2-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-카르밤산 알릴 에스테르

<680>

(1R,2S,5R)-(-)-멘톨로부터 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 0.32 g의 syn 부분입체이성체(저 Rf)의 표제 화합물 및 4.25 g의 anti/syn 부분입체이성체의 혼합물(총 수율 67%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, CDCl_3) 혼합물: δ 0.70-1.05 (m, 13H), 1.20-1.47 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.94-2.20 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, H), 2.82-3.04 (m, H), 3.40-3.61 (m, H), 4.43-4.70 (m, 3H), 5.15-5.35 (m, 2H), 5.48-5.61 (m, H), 5.90-5.94 (m, H); syn 부분입체이성체의 경우 0.70-1.05 (m, 13H), 1.20-1.47 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.94-2.18 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, H), 2.82-2.92

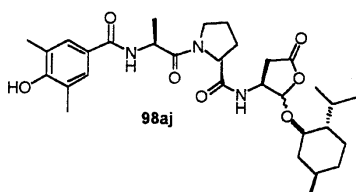
(m, H), 3.54-3.61 (m, H), 4.45-4.70 (m, 3H), 5.18-5.35 (m, 2H), 5.58-5.61 (m, H), 5.90-5.93 (m, H); anti/syn 부분입체이성체 혼합물의 경우 LC-MS : $m/z = 340 (M+H^+)$.

<681> 4-벤질옥시-3,5-디메틸-벤조산

<682> 4-알릴옥시-3,5-디메틸-벤조산의 합성에 사용된 방법에 의해 2.43 g (수율 56%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.87(s, 2H), 7.36-7.48 (m, 5H), 7.92 (s, 2H) ; LC-MS: $m/z = 255 (M+H^+)$.

<683> 1-[2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 {2-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-아미드 (98ai)

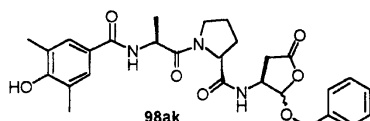
<684> 화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 {2-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-카르복실산 알릴 에스테르로부터 130 mg (수율 39%)의 표제 화합물을 얻었다. ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.45-1.10 (m, 12H), 1.15-1.90 (m, 8H), 1.90-2.45 (m, 12H), 2.80-2.84(m, H), 3.50-3.85 (m, 3H), 4.45-4.70 (m, 2H), 4.80-4.95(m, 3H), 5.62 (d, H), 7.05 (d, H), 7.17 (d, H), 7.30-7.60 (m, 7H), 7.62-7.75 (m, H) ; 분석용 HPLC 체류 시간: 15.90 및 16.08 분; LC-MS: $m/z = 662 (M+H^+)$.



<685>

<686> 1-[2-(4-히드록시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 {2-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-아미드(98aj)

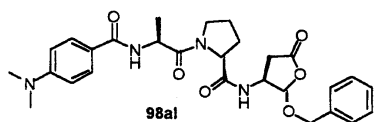
<687> 에틸 아세테이트(2 ml) 중의 1-[2-(4-벤질옥시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 {2-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-아미드 (110 mg, 0.17 mmol)의 용액을 수소 대기하에서 24 시간 동안 10% 탄소상 팔라듐(20 mg)과 함께 교반하고, 이를 셀라이트로 여과한 후, 진공하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 CH_2Cl_2 /메탄올(99/1~96/4)을 사용한 크로마토그래피로 정제하여 58 mg의 표제 화합물을 얻었다. ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.70-1.00 (m, 10H), 1.20-1.80 (m, 10H), 1.90-2.40 (m, 11H), 2.82-2.86 (m, H), 3.57-3.78 (m, 3H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.90-4.94 (m, H), 5.29 (s, H), 5.62 (d, H), 6.90 (d, H), 7.14 (d, H), 7.42 (s, 2H), 분석용 HPLC 체류 시간: 12.84 및 13.05 분; LC-MS: $m/z = 572(M+H^+)$.



<688>

<689> 1-[2-(4-히드록시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ak)

<690> CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 화합물 98ah(230 mg, 0.41 mmol) 용액을 DMBA (65 mg, 0.42 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg)으로 실온에서 20 분 동안 처리하였다. 혼합물을 무수 상태로 진공하에서 농축시킨 후, 이를 CH_2Cl_2 /메탄올(99.5/0.5~97/3)을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 181 mg의 표제 화합물을 얻었다. ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.08 (d, 0.75H), 1.20-1.35 (m, 2.25H), 1.70-2.50 (m, 12H), 2.80-2.90 (m, H), 3.50-3.65 (m, H), 3.70-3.80 (m, H), 4.10-4.25 (m, H), 4.35-4.98 (m, 3H), 5.53 (d, 0.75H), 5.85 (d, 0.25H), 6.81 (d, H), 7.13-7.60 (m, 8H) ; 분석용 HPLC 체류 시간: 10.38 및 10.56 분; LC-MS: $m/z = 524 (M+H^+)$.



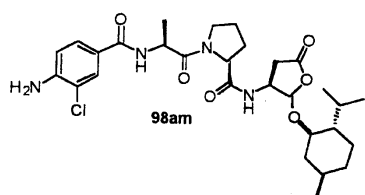
<691>

<692>

1-[2-(4-디메틸아미노-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98al)

<693>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-디메틸아미노-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 syn-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 60 mg (45% 수율)의 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, 0 75H), 1.35 (d, 2.25H), 1.80-2.50 (m, 5H), 2.75-3.20 (m, 8H), 3.45-3.75 (m, 2H), 4.05-4.20 (m, 0.5H), 4.30-4.80 (m, 3.5H), 4.80-4.95 (m, 1.5H), 5.52 (d, H), 5.75-6.00 (m, 0.5H), 6.60-6.90 (m, 3H), 7.10-7.50 (m, 4H), 7.50-7.80(m, 2H); 분석용 HPLC 체류 시간 : 10.46 분; LC-MS : m/z = 523 ($\text{M}+\text{H}^+$).



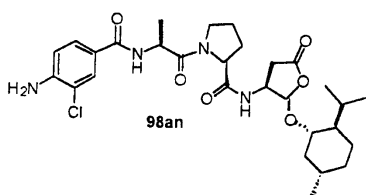
<694>

<695>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 {2R-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-아미드 (98am)

<696>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸에스테르 (97a) 및 syn-{2-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-카르바산 알릴 에스테르로부터 103 mg (수율 67%)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 0.70-1.10 (m, 12H), 1.20-1.50 (m, 5H), 1.50-1.85 (m, 2H), 1.90-2.30 (m, 5H), 2.75-2.85 (m, H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.70-3.82(m, H), 4.20-4.65 (m, 4H), 4.80-4.95 (m, H), 5.61 (d, H), 6.70-6.73 (m, H), 6.95 (d, H), 7.15 (d, H), 7.49-7.51 (m, H), 7.73 (s, H); 분석용 HPLC 체류 시간 12.88 분, LC-MS: m/z = 577 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<697>

<698>

{2-[1S-(2R-이소프로필-5S-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일}-카르바산 알릴 에스테르

<699>

(1S,2R,5S)-(+)-멘톨을 사용하여 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 855 mg의 anti 부분입체이성체(고 Rf)의 표제 화합물, 503 mg의 syn 부분입체이성체 (저 Rf) 및 459 mg의 anti/syn 부분입체이성체의 혼합물(총 수율 66 %)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) anti 부분입체이성체: δ 0.74-1.00(m, 12H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H), 1.98-2.12 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, H), 2.98-3.03 (m, H), 3.49-3.54 (m, H), 4.17 (br, H), 4.59 (br, 2H), 4.97 (br, H), 5.22-5.33 (m, 2H), 5.58 (s, H), 5.87-5.93 (m, H); syn 부분입체이성체의 경우 0.75-1.02 (m, 12H), 1.25-1.45 (m, 2H), 1.57-1.70 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.40-2.52 (m, H), 2.78-2.90 (m, H), 3.40-3.50 (m, H), 4.58 (br, 2H), 5.24-5.35 (m, 2H), 5.51-5.52 (d, H), 5.85-5.98 (m, H); 부분입체이성체 모두의 경우, LC-MS: m/z = 340 ($\text{M}+\text{H}^+$)

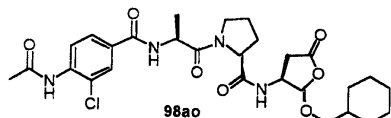
<700>

1-[2-(4-아미노-3-클로로벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 {2R-[1S-(2R-이소프로필-5S-메틸-시

클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-아미드(98an)

<701>

화합물 **98a**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97a 및 syn-{2-[1S-(2R-이소프로필-5S-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 88 mg (50 % 수율)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 0.70-1.10(m, 12H), 1.20-1.50 (m, 14H), 1.50-1.70 (br, 2H), 1.90-2.25 (m, 4H), 2.27-2.37 (m, H), 2.40-2.50 (m, H), 2.75-2.79 (m, H), 3.35-3.80 (m, 3H), 4.20-4.57 (m, 3H), 4.60-4.70 (m, H), 4.88-4.92 (m, H), 5.53 (d, H), 6.71-6.75 (m, H), 6.90 (d, H), 7.20 (d, H), 7.50-7.53 (m, H), 7.75 (d, H) ; 분석용 HPLC 체류 시간: 13.20 분; LC-MS: m/z = 577 ($\text{M}+\text{H}^+$).



<702>

(2-시클로헥실메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르

<703>

<704>

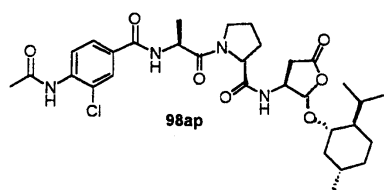
시클로헥실메탄올을 사용하여 화합물 40의 제조에 대해 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 1.04 g(고 RF)(35% 수율)의 anti 부분입체이성체의 표제 화합물 및 1.295 g (저 Rf) (44% 수율)의 syn 부분입체이성체를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) anti 부분입체이성체의 경우: δ 0.90-0.96(m, 2H), 1.10-1.30 (m, 3H), 1.55-1.85 (m, 6H), 2.37-2.41 (d, H), 2.97-3.03 (m, H), 3.34-3.38 (m, H), 3.58-3.62 (m, H), 4.55-4.70 (m, 2H), 4.70-4.73 (m, H), 5.03(bs, H), 5.22-5.37 (m, 3H), 5.87-5.93 (m, H); syn 부분입체이성체의 경우 0.91-0.97 (m, 2H), 1.10-1.31 (m, 3H), 1.56-1.90 (m, 7H), 2.44-2.48 (m, H), 2.81-2.87 (m, H), 3.35-3.39 (m, H), 3.63-3.67 (m, H), 4.53-4.70 (m, 3H), 5.20-5.50 (m, 3H), 5.89-5.95 (m, H) ; 부분입체이성체 모두의 경우, LC-MS: m/z = 298 ($\text{M}+\text{H}^+$).

<705>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-시클로헥실메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ao)

<706>

화합물 **98a**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97b 및 syn-(2-시클로헥실메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 212 mg (64% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 0.70-1.30 (m, 5H), 1.30-1.85 (m, 9H), 1.85-2.60 (m, 8H), 2.75-3.00 (m, H), 3.10-3.80 (m, 4H), 4.30-4.95 (m, 3H), 5.42 (d, 0.85H), 5.62 (d, 0.15H), 6.87 (d, 0.15H), 7.08 (d, 0.85H), 7.25 (d, H), 7.60-7.90 (m, 3H), 8.08 (d, 0.15H), 8.50 (d, 0.85H); 분석용 HPLC 체류 시간: 11.81 분; LC-MS: m/z = 577 ($\text{M}+\text{H}^+$).



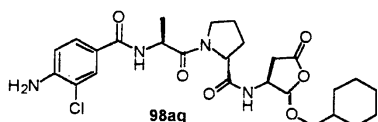
<707>

<708>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 {2R-[1S-(2R-이소프로필-5S-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-아미드 (98ap)

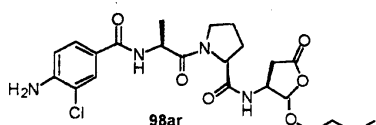
<709>

화합물 **98a**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97b 및 syn-{2-[1S-(2R-이소프로필-5S-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 223 mg (63% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.70-1.15 (m, 12H), 1.20-1.85 (m, 8H), 1.85-2.60 (m, 9H), 2.74-2.88 (m, H), 3.35-3.85 (m, 3H), 4.40-4.55 (m, H), 4.65-4.78 (m, H), 4.88-4.91 (m, H), 5.53 (d, H), 7.00-7.25 (m, 2H), 7.60-7.90 (m, 3H), 8.50 (d, H) ; 분석용 HPLC 체류 시간: 13.31 분; LC-MS: m/z = 619 ($\text{M}+\text{H}^+$).



1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-시클로헥실메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98aq)

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97a 및 syn-(2-시클로헥실메톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 113 mg (56% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.70-1.35 (m, 5H), 1.35-1.90 (m, 8H), 1.90-2.20 (m, 3H), 2.30-2.60 (m, H), 2.80-3.00 (m, H), 3.15-3.80 (m, 4H), 4.28-4.75 (m, 4H), 4.89-4.93 (m, H), 5.42 (d, H), 6.74 (d, H), 6.87 (d, H), 7.30 (d, H), 7.51-7.53 (m, H), 7.74 (d, H); 분석용 HPLC 체류 시간: 12.02 분; LC-MS: m/z = 535 ($\text{M}+\text{H}^+$).



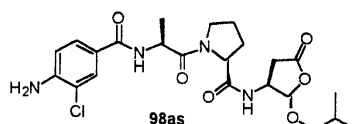
(2-부톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르

n-부탄올을 사용하여 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 878 mg (29% 수율)의 표제 화합물(313 mg의 anti 부분입체이성체, 260 mg의 syn 부분입체이성체 및 305 mg의 혼합물)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) anti 부분입체이성체의 경우: δ (고 Rf) 0.89-0.96 (t, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 2H), 2.37-2.41 (d, H), 2.98-3.04 (q, H), 3.55-3.60 (m, H), 3.77-3.82 (m, H), 4.19-4.22 (m, H), 4.58 (br, 2H), 5.03(br, H), 5.23-5.40 (m, 3H), 5.87-5.93 (M, H), syn 부분입체이성체 (저 Rf)의 경우 0.91-0.95 (t, 3H), 1.34-1.39 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, H), 2.83-2.87(m, H), 4.07-4.11 (t, H), 4.45-4.50 (m, 0.5H), 4.51-4.70 (m, 2.5H), 5.23-5.35 (m, 2H), 5.42-5.43 (d, H), 5.80-5.95 (m, H); 부분입체이성체 모두의 경우 LC-MS: m/z = 258 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-부톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ar)

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97a 및 syn-(2-부톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 syn 부분입체이성체인 118 mg (48% 수율)의 표제 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.80-1.02 (m, 2H), 1.35-1.51(m, 5H), 1.51-1.70 (m, 2H), 1.90-2.27 (m, 3H), 2.30-2.46 (m, H), 2.80-2.90 (m, H), 3.55-3.94 (m, 4H), 4.30-4.75 (m, 4H), 4.90-5.00 (m, H), 5.44-5.46 (m, H), 6.73-6.80 (m, H), 6.80-6.93 (m, H), 7.16-7.25 (m, H), 7.49-7.60 (m, H), 7.70-7.84 (m, H); 분석용 HPLC 체류 시간: 9.71 분; LC-MS: m/z = 495 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(2-이소부톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르

이소부탄올을 사용하여 화합물 40에 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 anti 부분입체이성체인 190 mg (수율 7.3%)의 표제 화합물 및 syn 부분입체이성체로서 290 mg (수율 11%)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) anti 부분입체이성체의 경우: δ (고 Rf) 0.85-1.05 (m, 6H), 1.82-1.98 (m, H), 2.37-2.42 (d, H), 2.98-3.04 (m, H), 3.31-3.35 (m, H), 3.55-3.58 (m, H), 4.20-4.30 (t, H), 4.58 (br, 2H), 5.07 (br, H), 5.22-5.43 (m, 3H), 5.84-5.96 (m, H); syn 부분입체이

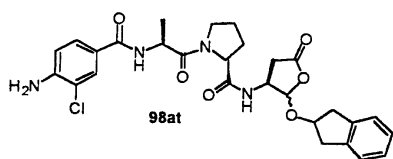
성체 (저 Rf)의 경우, 0.85-1.05(m, 6H), 1.88-1.95 (m, H), 2.40-2.51 (m, H), 2.83-2.90(m, H), 3.33-3.36 (m, H), 3.61-3.65 (m, H), 3.87-3.88 (d, H), 4.40-4.68 (m, 3H), 5.20-5.40 (m, 2H), 5.42-5.43(d, H), 5.80-5.97 (m, H) ; 부분입체이성체 모두의 경우 LC-MS: m/z = 258 (M+H⁺).

<722>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]피롤리딘-2-카르복실산 (2-이소부톡시-5-옥소-테트라히드로 푸란-3-일)-아미드 (98as)

<723>

화합물 **98a**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97a 및 syn-(2-이소부톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 93 mg (38% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 0.74-0.76 (t, 0.6H), 0.80-1.00 (m, 5.4H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.90-2.22 (m, 3H), 2.33-2.45(m, H), 2.80-2.90 (m, H), 3.32-3.38 (m, H), 3.55-3.80 (m, 3H), 4.38 (br, H), 4.50-4.60 (m, H), 4.70-4.80 (m,H), 4.90-5.00 (m, H), 5.42-5.45 (m, H), 6.74-6.76 (d,H), 6.86-6.88 (d, H), 7.31-7.33 (d, H), 7.51-7.53 (m,H), 7.74-7.75 (d, H) ; 분석용 HPLC 체류 시간. 9.63 및 9.80 분; LC-MS: m/z = 495 (M+H⁺).



<724>

<725>

[2-(인단-2-일)옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르

<726>

2-인단올(8.05 g, 60 mmol)을 사용하여 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르 (5.2 g, 20 mmol)로부터 에피머의 혼합물인 4.10 g(65% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. 이를 정제하여 황색 오일인 4(S), 5(R) 에피머 1.76 g(28% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (dd, J=17.2, 10.5Hz, 1H), 2.79 (dd, J=17.2, 8.4Hz, 1H), 2.99 (dd, J=16.7, 4.1Hz, 1H), 3.04 (dd, J=16.7, 4.1Hz, 1H), 3.22 (dd, J=17.2, 6.6Hz, 1H), 3.26 (dd, J=17.2, 6.6Hz, 1H), 4.53 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 5.60 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.87(m, 1H), 7.17 (m, 4H) ppm. LC-MS (ES⁺) : m/e=318 (M+H). 분석용 HPLC (C18 칼럼) : 17.094 분.

<727>

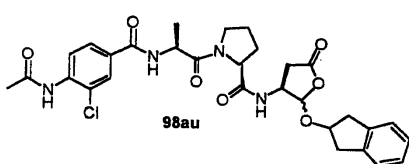
또한, 에피머 혼합물(0.75 g, 12% 수율) 및 백색 고형물인 4(S), 5(S) 에피머 (1.59 g, 25%)를 얻었다. ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 2.38 (d, J=17.9Hz, 1H), 3.0 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.98 (br s, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.57(s, 1H), 5.88 (ddt, J=18.0, 11.1, 5.4Hz, 1H), 7.20 (m, 4H) ppm. LC-MS (ES⁺) : m/e=318 (M+H), 분석용 HPLC(C18 칼럼): 17.025 (5.5%), 17.325 (94.5%) 분.

<728>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 [2-(인단-2-일옥시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-아미드 (98at)

<729>

화합물 **98a**를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97a 및 [2-(인단올-2-일)옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 회백색의 고형물 (0.20 g, 58% 수율)인 71:29의 에피머 혼합물로서 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.0-1.5 (m, 3H), 1.6-2.3 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.6-3.4 (m, 6H), 3.5-4.1 (m, 3H), 4.2-4.9 (m, 4H), 5.65 (d, J=5.0Hz, 0.80H), 5.8 (m, 0.07H), 5.85 (d, J=5.0Hz, 0.13H), 6.8-7.3 (m, 6H), 7.4-7.9 (m, 3H) ppm. 분석용 HPLC (C18 칼럼) 16.035 (71.4 %), 16.476 (28.6%) 분. LC-MS (ES⁺) : m/e=555 (M+H).



<730>

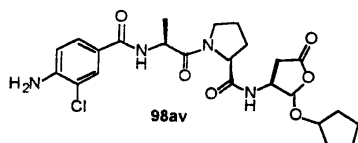
<731>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 [2-(인단-2-일옥시)-5-옥소-

테트라히드로푸란-3-일]-아미드 (98au)

<732>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97b 및 [2-(인단올-2-일)옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 회백색의 고형물로서 76:24의 에피머 혼합물(0.22g, 57% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (d, J=6.9Hz, 0.4H), 1.26 (d, J=6.9Hz, 0.6H), 1.35 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.8-2.3 (m, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 4.5-4.9 (m, 4H), 5.65 (d, J=5.3Hz, 0.68H), 5.84 (d, J=5.3Hz, 0.18H), 6.38 (br, 0.14H), 6.9-7.7 (m, 6H), 7.6-7.9 (m, 3H), 8.33 (br d, J=6.8Hz, 0.18H), 8.51 (br d, J=8.0Hz, 0.82H) ppm. 분석용 HPLC (C18 칼럼) 15.596 (76.2%), 15.932 (23.8%) 분. LC-MS (ES^+) : m/e=597(M+H).



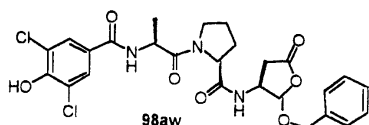
<733>

<734>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-시클로펜틸옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98av)

<735>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 화합물 97a 및 syn-(2-시클로펜틸옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 회백색 고형물인 표제 화합물(0.19 g, 59% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.2-2.4 (m, 15H), 2.4-3.1 (m, 2H), 3.6-3.9 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.5-5.0 (m, 4H), 5.40 (d, J=5.0Hz, 0.35H), 5.55 (d, J=5.0Hz, 0.65H), 6.8-8.2 (m, 5H) ppm. 분석용 HPLC(C18 칼럼) 14.065 분. LC-MS (ES^+) : m/e=507 (M+H).



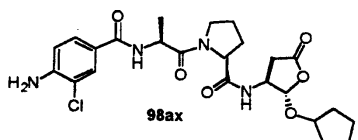
<736>

<737>

1-[2-(3,5-디클로로-4-히드록시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98aw)

<738>

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 1-[2-(4-알릴옥시-3, 5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물 syn-40로부터 담황색 고형물인 표제 화합물(1.087g, 64% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, J=6.9Hz, 0.6H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 2.4H), 1.96 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.28(m, 0.8H), 2.40 (dd, J=17.3, 10.2Hz, 0.8H), 2.56 (m, 0.2H), 2.85 (dd, J=17.3, 8.5Hz, 0.8H), 3.09 (dd, J=17.7, 10.2Hz, 0.2H), 3.57 (m, 1H), 3.73 (dt, J=9.2, 7.9Hz, 0.8H), 4.09 (m, 0.2H), 4.21 (d, J=7.9Hz, 0.2H), 4.44 (d, J=9.8Hz, 0.2H), 4.55 (dd, J=8.0, 3.0Hz, 0.8H), 4.62 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.89 (d, J=11.6Hz, 0.8H), 5.52 (d, J=5.2Hz, 0.8H), 5.82(d, J=5.2Hz, 0.2H), 6.51 (br, 0.2H), 6.62 (br, 0.8H), 7.0-7.4 (m, 7H), 7.43 (s, 0.4H), 7.66 (d, J=1.0Hz, 1.6H) ppm. 분석용 HPLC (C18 칼럼) 10.135 분. LC-MS (ES^+) : m/e= 564, 566 (6:4) (M+H).



<739>

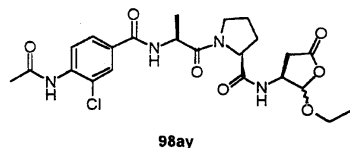
<740>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-시클로펜틸옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (98ax)

<741>

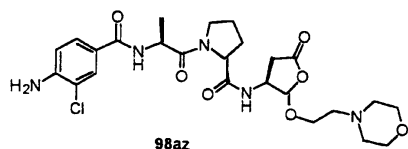
anti-(2-시클로펜틸옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드를 사용하여 화합물 98av를 제조하는데 사용된

절차에 의해 회백색 고형물인 표제 화합물(0.24 g, 74 % 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.41 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.7 (m, 7H), 1.98 (br, 2H), 2.13 (br, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.86(dd, $J=18.0$, 6.8Hz, 0.7H), 2.98 (dd, $J=18.3$, 8.2Hz, 0.3H), 3.60 (br, 1.4H), 3.77 (br, 0.6H), 4.1-4.6 (m, 5H), 4.82 (m, 1H), 5.27 (m, 0.65H), 5.51 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 0.05H), 5.59 (br s, 0.3H), 6.76 (br, 1H), 7.00 (br, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.89 (br, 1H) ppm. 분석용 HPLC (C18 칼럼) 9.756 분. LC-MS (ES^+) :m/e=507 (M+H).



1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드(98ay)

화합물 98a에 사용된 방법을 수행한 후, (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르 및 화합물 97b로부터 표제 화합물을 얻고, 이를 백색 고형물(51 mg, 18% 수율)로서 분리하였다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, 1:1의 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.08-1.35 (m, 3H), 1.35-1.55 (m, 3H), 1.75-2.44 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.44-3.07 (m, 2H), 3.48-3.97 (m, 2H), 4.18-4.92 (m, 5H), 5.32 (d, 0.4H), 5.47 (d, 0.1H), 5.58 (d, 0.4H), 5.64 (d, 0.1H), 7.70-8.35 (m, 3H), 분석용 HPLC 10.37, 10.54 분. LC-MS(ES^+) m/e= 509.2 (M+H $^+$).



[2-(2-클로로-에톡시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르

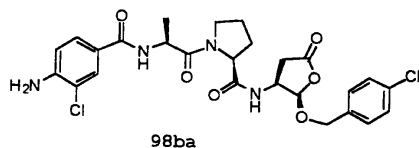
클로로에탄올(4.05 ml, 60 mmol)을 사용하고, 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르 (5.2 g, 20 mmol)로부터 에피머 혼합물로서 1.84 g(35% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. anti 부분입체이성체의 경우, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (dd, $J=18.1\text{Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=18.1$, 7.8Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 5.17 (br s, 1H), 5.22 (d, $H=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.89 (m, 1H) ppm; LC-MS (ES^+) m/e= 264 (M+H), syn 부분입체이성체의 경우, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (dd, $J=17.3$, 10.7Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=17.3$, 8.4Hz, 1H), 3.65(m, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.57 (m, 3H), 5.22(d, $H=10.4\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 5.33, (m, 1H), 5.47 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.89 (ddt, $J=17.1$, 11.0, 5.4Hz, 1H) ppm; LC-MS (ES^+) m/e= 264 (M+H)

[2-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르

DMF 중의 모르폴린(2 당량) 및 KI (1 당량)와 반응시켜 [2-(2-클로로-에톡시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다.

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 [2-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-아미드 (98az)

화합물 98a에 사용된 방법을 수행한 후, 화합물 97a 및 syn-[2-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 표제 화합물을 얻었다.

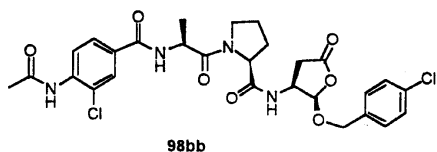


[2-(4-클로로-벤질옥시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르

4-클로로벤질알콜을 사용하고, 화합물 40에 대해 기재된 바와 같이 하여 3-알릴옥시카르보닐아미노-4-히드록시-부티르산 t-부틸 에스테르로부터 백색의 고형물인 표제 화합물을 얻었다. anti-부분입체이성체: HPLC (C18 칼럼) 10.924 분; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.41 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J=18.1$, 7.8Hz, 1H), 4.25 (br, 1H), 4.56(m, 2H), 4.58 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.99 (br, 1H), 5.22 (dd, $J=10.4$, 1:1Hz, 1H), 5.28 (dd, $J=17.2$, 1.3Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.25(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) ppm; LC-MS(ES^+) $m/e=326$ (M+H); Syn-부분입체이성체: HPLC (C18 칼럼) 10.780 분; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (dd, $J=17.3$, 10.5Hz, 1H), 2.85 (dd, $J=17.3$, 8.4Hz, 1H), 4.55(m, 3H), 4.58 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 5.23 (dd, $J=10.4$, 1:1Hz, 1H), 5.30 (d, $J=16.6\text{Hz}$, 1H), 5.49 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 5.89 (ddt, $J=17.1$, 11.0, 5.4Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H) ppm; LC-MS (ES^+) $m/e= 326$ (M+H).

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 [2-(4-클로로-벤질옥시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-아미드 (98ba)

화합물 98a에 사용된 방법을 수행한 후, 화합물 97a 및 syn-[2-(4-클로로-벤질옥시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 얻은 분홍색 고형물인 154 mg (65% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. HPLC (C18 칼럼) 10.597 분; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 0.75H), 1.34 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2.25H), 1.6 (br, 0.25H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.29 (m, 0.75H), 2.40 (dd, $J=17.3$, 10.3Hz, 0.75H), 2.51 (m, 0.25H), 2.82 (dd, $J=17.3$, 8.5Hz, 0.75H), 3.08(dd, $J=17.9$, 10.9Hz, 0.25H), 3.58 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=16.5$, 8.7Hz, 0.75H), 4.10 (m, 0.25H), 4.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 0.25H), 4.39 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 0.25H), 4.54 (dd, $J=9.1$, 2.9Hz, 0.75H), 4.60 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 0.75H), 4.68(m, 1H), 4.85 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 0.75H), 4.86 (m, 1H), 5.49(d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.75H), 5.81 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.25H), 6.2 (br, 0.25H), 6.74 (m, 2H), 7.05 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 0.5H), 7.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 0.5H), 7.30 (m, 3.25H), 7.48 (dd, $J=8.4$, 2.0Hz, 0.75H), 7.56 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 0.25H), 7.73 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 0.75H), 8.42 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 0.25H) ppm; LC-MS(ES^+) $m/e=563$, 565 (M+H).

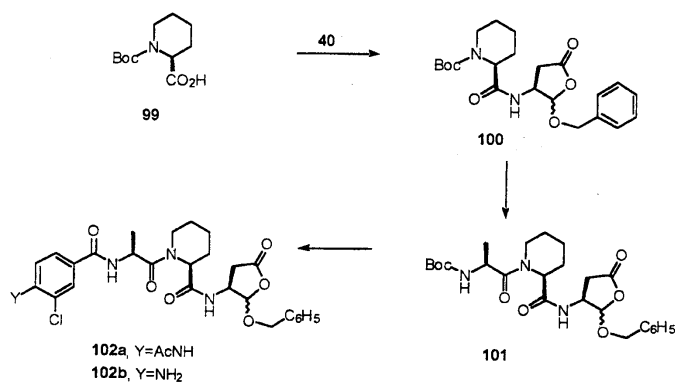


1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산 [2-(4-클로로-벤질옥시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-아미드 (98bb)

화합물 98a에 사용된 방법에 따라, 화합물 97b 및 syn-[2-(4-클로로-벤질옥시)-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 담황색의 고형물인 165 mg (64% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. HPLC (C18 칼럼) 10.491 분; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.16 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 0.6H), 1.35, (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2.4H), 1.94 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.40 (dd, $J=17.3$, 10.4Hz, 0.8H), 2.53 (m, 0.2H), 2.84 (dd, $J=17.3$, 8.5Hz, 0.8H), 3.02 (dd, $J=17.5$, 10.5Hz, 0.2H), 3.58 (m, 1H), 3.72 (ddd, $J=17.2$, 8.3, 8.3Hz, 0.8H), 4.13 (m, 0.2H), 4.22 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 0.2H), 4.40 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 0.2H), 4.54(dd, $J=8.1$, 3.0Hz, 0.8H), 4.60 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 0.8H), 4.69 (m, 1H), 4.85 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 0.8H), 4.87 (m, 1H), 5.49 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.8H), 5.80 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.2H), 6.47(br, 0.2H), 6.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 0.8H), 7.05 (d,

$J=8.3\text{Hz}$, 0.4H), 7.18 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 0.4H), 7.29 (m, 3.2H), 7.49(dd, $J=8.6$, 1.9Hz, 0.2H), 7.63 (dd, $J=8.6$, 1.9Hz, 0.8H), 7.74 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 0.8H), 8.25 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 0.2H), 8.51 (m, 0.8H) ppm; LC-MS (ES^+) $m/e=605$, 607 ($\text{M}+\text{H}$).

반응식 XVIII



<760> 2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산-t-부틸 에스테르 (100)

화합물 75의 제조에 사용된 방법을 수행한 후, 피페리딘-1,2-디카르복실산 1-t-부틸 에스테르(99) 및 화합물 (40)으로부터 황색의 고형물인 표제 화합물(2.63g, 57% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.79 (m, 15H), 2.12-2.50 (m, 2H), 2.56-2.83 (m, 1H), 2.89 (dd, 0.5H), 3.05 (dd, 0.5H), 3.81-4.15 (br s, 1H), 4.36-4.97 (m, 3H), 5.37-5.61 (m, 1H), 6.42-6.89 (br s, 1H), 7.17-7.51 (m, 5H), LC-MS (ES^+) $m/e=419.4$ (MH⁺).

<763> {2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일카르바모일)-피페리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-카르바산 t-부틸 에스테르 (101)

2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르(100)을 CH_2Cl_2 (25ml) 중의 20% TFA 에 용해시키고, 이를 실온에서 50 분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류 산을 CH_2Cl_2 (4회)로 공비증류시켰다. 생성된 오일을 CH_2Cl_2 (20 ml) 및 DMF(5 ml) 중에 용해시키고, 이를 0°C로 냉각시킨 후, DIEA (4.7ml, 27.0 mmol), Boc-알라닌 (970 mg, 5.1 mmol), HOBT (924 mg, 6.8 mmol) 및 EDC (1.31 g, 6.8 mmol)로 처리하고, 용액을 N_2 하에 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 농축시킨 후, EtOAc 중에 용해시키고, 이를 0.5 N NaHSO_4 (2회), 포화 NaHCO_3 (2회) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 이를 증발시켜 오렌지색 고형물을 얻고, 이를 CH_2Cl_2 에 용해시킨 후, 이를 디에틸 에테르에 첨가하여 백색 침전물(1.21g, 73% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.79 (m, 18H), 1.98-2.19 (m, 0.5H), 2.28-2.88(m, 3H), 2.89-3.13 (m, 0.5H), 3.78-3.95 (m, 0.5H), 4.21-5.16 (m, 5.5H), 5.38-5.59 (m, 0.3H), 5.66 (d, 0.4H), 5.80 (d, 0.3H), 7.24-7.40 (m, 5H), LC-MS (ES^+) $m/e=490.3$ (MH⁺).

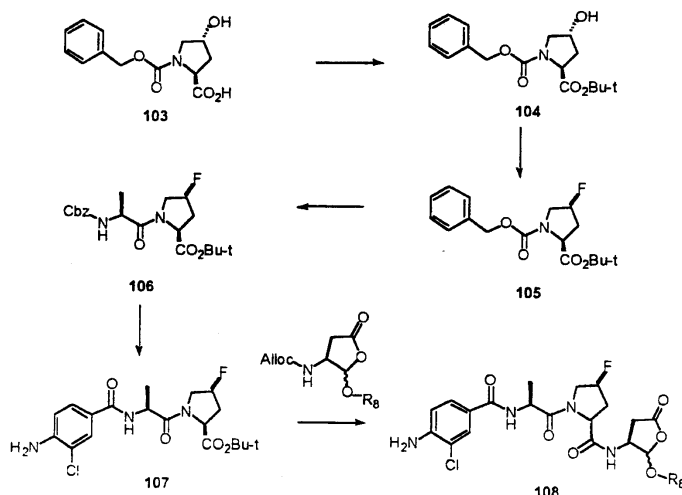
<765> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피페리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일) 아마이드 (102a)

화합물 98a를 제조하는데 사용될 절차에 의해 {2-[2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일카르바모일)-피페리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}-카르바산 t-부틸 에스테르 및 4-아세틸아미노-3-클로로벤조산으로부터 표제 화합물(71 mg, 47% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.97 (m, 10H), 2.10-2.68 (m, 5H), 2.73-3.24 (m, 2H), 3.62-3.92(m, 1H), 4.24-5.27 (m, 5H), 5.48-5.59 (m, 0.5H), 5.75-5.85 (m, 0.5H), 6.51-6.61 (d, 1H), 7.05-7.45 (m, 4H), 7.52-8.12 (m, 4H), 분석용 HPLC 8.30 분. LC-MS (ES^+) $m/e=585.3$ (MH⁺).

<767> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피페리딘-2-카르복실산 (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로푸란-3-일)-아미드 (102b)

<768> 화합물 102a에 대해 기재된 바와 같이 하여 황색 고형물인 표제 화합물(0.06 g, 27% 수율)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.2-1.8 (m, 7H), 2.1-2.6 (m, 2H), 2.7-3.2 (m, 4H), 3.6-4.0 (m, 1H), 4.3-4.9 (m, 7H), 5.0-5.8 (m, 2H), 6.5-7.0 (m, 2H), 7.2-7.8 (m, 8H) ppm. 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 14.559 (39.6%), 15.198 (60.4%), LC-MS(ES^+) : m/e=543 (M+H).

반응식 XIX



<769>

<770> 4-히드록시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질에스테르 2-t-부틸에스테르(104)

<771> 화합물 95를 제조하는 데 사용한 방법에 따라 화합물 104를 제조하였다.

<772> DMA (135 ml) 중의 Cbz-Hyp-OH(4.854 g, 18 mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(4.105 g, 18 mmol), K_2CO_3 (64 g, 46 mmol) 및 2-브로모-2-메틸프로판(99 ml, 859 mmol)을 55°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 물, 0.5 N NaHSO_4 용액 및 염수로 세정하고, 용매를 진공 건조시켜서 황색 오일상의 표제 화합물(5.368 g, 98%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CDCl_3) δ 1.33 (s, 5H), 1.47 (s, 4H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.22-2.38 (m, 1H), 3.50-3.72 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 1H), 5.04-5.20 (m, 2H), 7.22-7.42 (m, 5H). 분석용 HPLC 10.14분. LC-MS(ES^+) m/e=322.2(MH^+).

<773> 4-플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질에스테르 2-t-부틸에스테르(105)

<774> CH_2Cl_2 (100 ml) 중의 화합물 104(4.262 g, 13.96 mmol) 용액을 -78°C에서 DAST(1.80 ml, 13.6 mmol)로 처리하고 10분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하여 N_2 하에 60 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각 NaHCO_3 (10% 용액, 350 ml)에 붓고, CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 유기상을 물과 염수로 세정하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 농축하여 갈색 오일(4.299 g)을 얻었으며, 그 오일은 헥산/EtOAc(90/10 내지 80/20%)을 사용하여 실리카 겔 상에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 황색 오일상의 표제 화합물(2.805 g, 64%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHZ, CDCl_3) δ 1.37 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 2.20-2.55 (m, 2H), 3.61-3.93 (m, 2H), 4.41 (d, 0.5H), 4.49 (m, 0.5H), 5.03-5.21 (m, 3H), 7.23-7.44 (m, 5H). 분석용 HPLC 12.15분 LC-MS(ES^+) m/e=324.2(MH^+)

<775> 1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-프로피오닐)-4-플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-t-부틸 에스테르(106)

<776> MeOH(50 ml) 중의 화합물 105(2.72 g, 8.42 mmol)과 10% Pd/C(1.27 g)의 용액을 H_2 하에 2시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고 용매를 증발시켜서 황색 오일(1.526 g)을 얻었다. 그 오일을 CH_2Cl_2 (30 ml)에 용해하고, 0°C에서 DIEA(1.5 ml, 8.6 mmol), Cbz-ala-OH(2.34 g, 10.5 mmol) 및 EDC(2.32 g, 12 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 10분 동안 더 교반한 후, 실온으로 가온하여 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 농

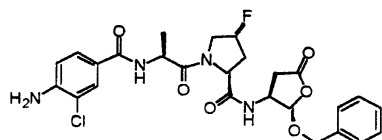
축하고 잔류물을 EtOAc에 용해한 후, 0.5 N NaHSO₄(2×), 포화 NaHCO₃(2×), 그리고 염수로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 증발시켜서 백색 고체를 얻었으며, 그 고체는 용리제로서 헥산/EtOAc (80/20 내지 60/40%)을 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 백색 고체상의 표제 화합물(286 g, 4-플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-벤질 에스테르 2-t-부틸 에스테르로부터 64%)을 얻었다. ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ 1.26-1.59 (m, 12H), 2.20-2.67 (m, 2H), 3.45-4.13 (m, 2H), 4.25-4.47 (m, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 4.96-5.17 (m, 2H), 5.19-5.45 (m, 1H), 7.23-7.48 (m, 5H). 분석용 HPCL 16.36분 LC-MS(ES⁺) m/e=395.3(MH⁺)

<777>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-플루오로-피롤리딘-2-카르복실산-t-부틸 에스테르(107)

<778>

MeOH(40 ml) 중의 화합물 106(2.65 g, 6.72 mmol)과 10% Pd/C(1.32 g)의 현탁액을 H₂ 하에 1.5 시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켜서 왁스상 고체(1.694 g)을 얻었다. 그 고체를 CH₂Cl₂(25 ml)에 용해하고, 0℃에서 N₂ 하에 DIEA(3.4 ml, 19.5 mmol), 4-아미노-3-클로로벤조산(1.362 g, 7.9 mmol), HOBT(1.164 g, 8.62 mmol) 및 EDC(1.645 g, 8.57 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하여 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 농축하고 잔류물을 EtOAc에 용해한 후, 물(×4), 0.5 N NaHSO₄(2×), 포화 NaHCO₃(2×), 그리고 염수로 세정하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 증발시켜서 백색 고체를 얻었으며, 그 고체는 CH₂Cl₂/MeOH(99/1 내지 98/2%)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 백색 고체상의 화합물(2.705 g, 97%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.33 (s, 9H), 1.48 (d, 3H), 2.31-2.55 (m, 2H), 3.93 (d,d, 1H), 4.02-4.21 (m, 1H), 4.59-4.76 (m, 1H), 5.31 (br s, 0.5H), 5.41 (br s, 0.5H), 6.78 (d, 1H), 7.57 (d,d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.31(d, 1H). 분석용 HPCL 14.14분. LC-MS(ES⁺) m/e=414.2(MH⁺)



<779>

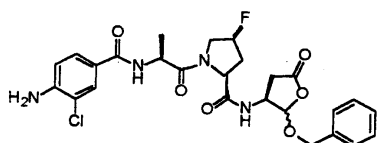
108a

<780>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(108a)

<781>

화합물 98a의 합성에 사용된 방법에 따라, syn-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르와 화합물 107a로부터 제조하였다. 백색 고체상의 표제 화합물(41 mg, 수율 15%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.94 (d, 0.3H), 1.07 (d, 1H), 1.40 (m, 1.7H), 2.21-2.65 (m, 2.2H), 2.70-2.85(m, 1.4H), 2.96-3.08 (m, 1.4H), 2.96-3.08 (dd, 0.4H), 3.57-4.24 (m, 3H), 4.41-4.93 (m, 4H), 5.14-5.45 (m, 1H), 5.60-5.67 (m, 0.6H), 5.77 (d, 0.4H), 6.77 (dd, 1H), 7.15-7.41 (m, 5H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H). 분석용 HPLC 12.83분. LC-MS(ES⁺) m/e=547.1(MH⁺)



<782>

108b

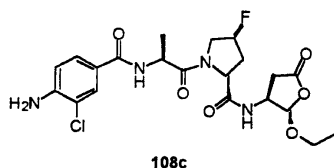
<783>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(108b)

<784>

화합물 98a의 합성에 사용된 방법에 따라, (2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르(107a)로부터 제조하였다. 백색 고체상의 표제 화합물(654 mg, 수율 54%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.07 (d, 0.5H), 1.25-1.56 (m, 2.5H), 2.21-2.65 (m, 2.3H), 2.68-2.89 (m, 1H), 2.91-3.10 (m, 0.7H),

3.57-4.23 (m, 2H), 4.32-4.95 (m, 5H), 5.16-5.52(m, 1H), 5.45-5.50 (m, 0.3H), 5.54-5.58 (m, 0.2H), 5.61-5.67 (m, 0.3H), 5.77 (d, 0.2H), 6.72-6.84 (m, 1H), 7.16-7.41 (m, 5H), 7.50-7.65 (m, 1H), 7.71-7.87 (m, 1H). 분석용 HPLC 12.83분. LC-MS(ES⁺) m/e=547.1분.



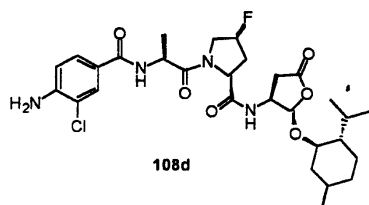
<785>

<786>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(108c)

<787>

화합물 98a의 합성에 사용된 방법에 따라, syn-(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르와 화합물 107a로부터 제조하여 표제 화합물(100.3 mg, 수율 38%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.09 (t, 1.2H), 1.25 (t, 1.8H), 1.40 (d, 1H), 1.49 (d, 2H), 2.33-2.61 (m, 2H), 2.65-2.95 (m, 2H), 3.44-4.30 (m, 4H), 4.47-4.79 (m, 3H), 5.18-5.25 (m, 0.2H), 5.27-5.36 (m, 0.5H), 5.39-5.46 (m, 0.3H), 5.56 (m, 1H), 6.72-6.94 (m, 0.8H), 7.54-7.69 (m, 0.8H), 7.79 (d, 0.55H), 8.06 (d, 0.55H), 9.00 (d, 0.3H).



<788>

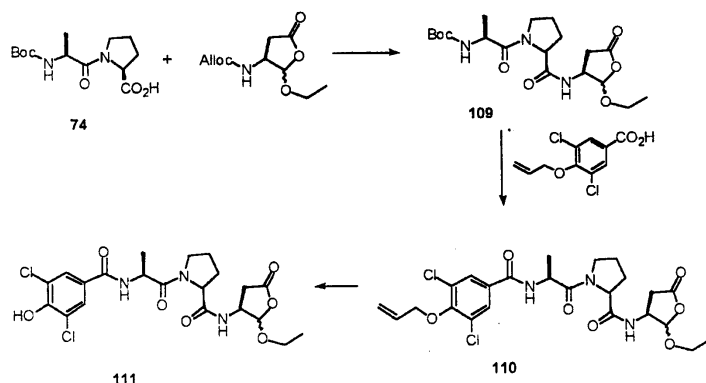
<789>

1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-플루오로-피롤리딘-2-카르복실산[2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실)-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일]-아미드(108d)

<790>

화합물 98a의 합성에 사용된 방법에 따라, {2-[1R-(2S-이소프로필-5R-메틸-시클로헥실옥시)]-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일}-카르복산 알릴 에스테르와 화합물(107a)로부터 제조하여 표제 화합물(95 mg, 수율 31%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.42 (d, 2H), 0.57 (d, 2H), 0.60-1.10 (m, 10H), 1.22-1.76 (m, 6H), 1.96-2.17 (m, 1H), 2.29-2.60 (m, 2H), 2.61-2.88 (m, 1.5H), 3.02-3.23 (dd, 0.5H), 3.37-3.47 (m, 0.5H), 3.50-3.61 (m, 0.5H), 3.63-4.24 (m, 2H), 4.48-4.62 (m, 3H), 5.18-5.48 (m, 1H), 5.72 (d, 0.4H), 5.82 (d, 0.6H), 6.77-6.84 (m, 1H), 7.53-7.67 (m, 1H), 7.78 (d, 0.4H), 7.84 (d, 1H). 분석용 HPLC 8.34분 LC-MS(ES⁺) m/e=595(MH⁺).

반응식 XX



<791>

<792>

{2-[2-(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)카르바모일]-피롤리딘-1-일]-1-메틸-2-옥소-에틸}카르복산 t-부틸 에스테르(109)

<793> 화합물 75의 합성에 사용된 방법에 따라, (2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르 (74)로부터 제조하여 담황색 고체상의 표제 화합물(660 mg, 수율 73%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.14-1.36 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.75-2.29 (m, 4H), 2.48 (dd, 0.5H), 2.58 (dd, 0.5H), 2.72-2.85 (m, 0.5H), 2.99 (dd, 0.5H), 3.43-3.91 (m, 4H), 4.07-4.52 (m, 2.5H), 4.53-4.72 (m, 0.5H), 5.37 (s, 0.5H), 5.57 (d, 0.5H). 분석용 HPLC(2종의 부분입체 이성체의 혼합물) 7.92, 8.14분. LC-MS (ES+) $m/e=414.3$ (MH $^+$)

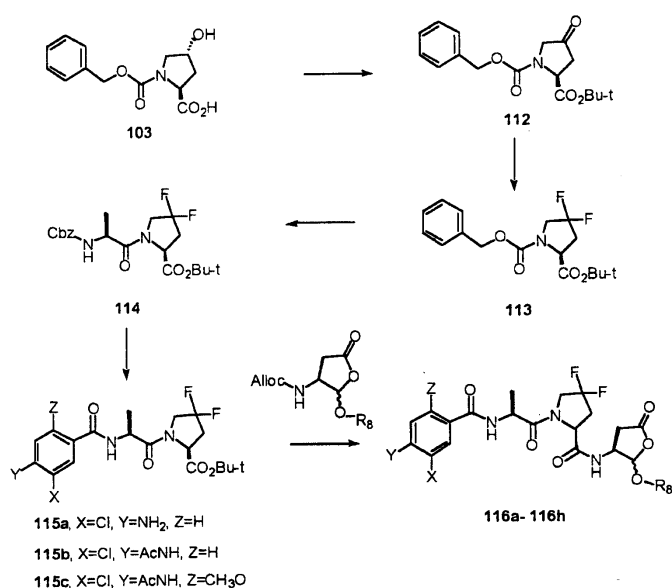
<794> 1-[2-(4-알릴옥시-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(110)

<795> 화합물 82의 합성에 사용된 방법에 따라, 화합물 109와 4-알릴옥시-3,5-디클로로-벤조산으로부터 제조하여 백색 고체상의 표제 화합물(228 mg, 수율 65%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.10 -1.30 (m, 4H), 1.32-1.52 (m, 3H), 1.63-2.31 (m, 4H), 2.41-2.50 (d, 0.5H), 2.52-2.61 (dd, 0.5H), 2.67-2.81 (m, 0.5H), 2.94-3.05 (dd, 0.5H), 3.47-3.96 (m, 4H), 4.21-4.81 (m, 5H), 5.22-5.32 (m, 1H), 5.35-5.49 (m, 1.5H), 5.55-5.63 (m, 0.5H), 6.06-6.21 (m, 1H), 7.90 (s, 2H). 분석용 HPLC(2종의 부분입체 이성체의 혼합물) 12.56분. LC-MS (ES+) $m/e=542.3$ (MH $^+$)

<796> 1-[2-(3,5-디클로로-4-히드록시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(111)

<797> CH_2Cl_2 (15 ml) 중의 화합물 110(194 mg, 0.36 mmol)의 용액에 0°C에서 DMBA(70.7 mg, 0.45 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (50.3 mg, 0.044 mmol)을 첨가하였다. 15분 후에 그 용액을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 로 희석하고 물(2×)과 염수로 세정하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 증발시켜서 미정제 생성물을 얻었다. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1 내지 95/5%)를 사용하여 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(138.6 mg, 77%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.13-1.31 (m, 3H), 1.35-1.49 (m, 3H), 1.84-2.35 (m, 4H), 2.43-3.05 (m, 2H), 3.48-3.93 (m, 4H), 4.22-4.80 (m, 3H), 5.38 (d, 0.4H), 5.46 (s, 0.1H), 5.55-5.61 (m, 0.5H), 7.76-7.94 (m, 2H). 분석용 HPLC 8.70분. LC-MS (ES $^+$) $m/e=502.2$ (MH $^+$)

반응식 XXI

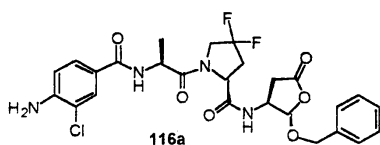


<798>

<799> 1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르복실산-t-부틸 에스테르(95)를 1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-프로피오닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르(114)로 치환한 것을 제외하고는, 화합물 98에서 설명한 바와 같이 화합물 116a 내지 116h를 제조하였다.

<800> 1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-프로피오닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르(114)의 제조

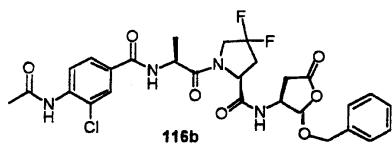
<801> 메탄올(6 ml) 중의 4,4-디플루오로-피롤리딘-1,2-디카르복실산-1-벤질 에스테르-2-t-부틸 에스테르(113; 0.42 g, 1.23 mmol)[카라뉴스키(Karanewsky) 등, *J. Med. Chem.* 33, pp. 1459~1469(1990)] 및 10% Pd/C(0.22 g)의 용액을 1 atm의 수소압 하에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (4 ml) 및 DMF(2 ml)에 용해하고 0°C로 냉각시켰다. 2-벤질옥시카르보닐아미노 프로피온산(0.30 g, 1.35 mmol), EDC(0.30 g, 1.54 mmol), DIEA(0.65 ml) 및 HOBt(0.17 g, 1.23 mmol)을 첨가하고 반응물을 0°C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, 질소 하에 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고 잔류물을 에틸아세테이트에 용해한 후, 10% 아황산나트륨, 포화 중탄산나트륨, 물, 그리고 염수로 세정한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 25:75 에틸아세테이트:헥산을 용리제로 사용하여 실리카 겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제함으로써 무색 오일상의 1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-프로피오닐)-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산 t-부틸 에스테르(0.39 g, 수율 77%)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.3-1.6 (m, 12H), 2.5 (m, 0.8H), 2.7 (m, 1.2H), 3.9 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 5.59 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 0.8H), 5.7 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 0.2H), 7.35 (m, 5H) ppm. 분석용 HPLC(시아노 칼럼) HPCL 17.069분 LC-MS(ES+) $m/e=413(\text{M}+\text{H})$, 357($\text{M}+\text{H}-\text{t-부틸}$), 313[$\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-\text{t-부틸}$]]



<802>

<803> 1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(116a)

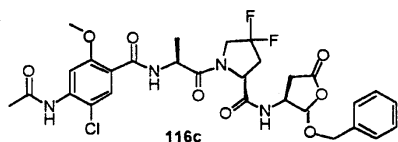
<804> 화합물 115a 및 syn-40으로부터 제조하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.14 g, 수율 73%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.0-1.5 (m, 3H), 2.0-3.5 (m, 4H+ CH_3OH), 3.5-5.5 (M, 6H+ H_2O), 5.6-5.8 (m, 1H), 6.7-6.8(m, 1H), 7.1-7.8 (m, 8H), 8.2-8.6 (m, 1H) ppm. 분석용 HPCL(시아노 칼럼) 13.744분. LC-MS(ES+) $m/e=565(\text{M}+\text{H})$.



<805>

<806> 1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(116b)

<807> 화합물 115b 및 syn-40으로부터 제조하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.08 g, 수율 38%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 0.4H), 1.30 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 0.6H), 2.25 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 3H), 2.4-3.2 (m, 4H), 3.6-4.4 (m, 4H), 4.6-4.9 (m 3H), 5.52 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.6H), 5.78 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.4H), 6.6 (br s, 1H), 6.9-7.9(m, 8H), 8.39 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 0.4H), 8.44 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 0.6H), 8.74 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) ppm. 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 11.830분. LC-MS(ES+): $m/e=607(\text{M}+\text{H})$.

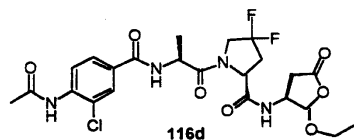


<808>

<809> 1-[2-(4-아세틸아미노-5-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(116c)

<810> 화합물 115c 및 syn-40으로부터 제조하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.07 g, 수율 29%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1.35H), 1.32 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1.65H), 2.25 (s, 1.5H), 2.26 (s,

1.5H), 2.3-3.2 (m, 4H), 3.95 (s, 0.55H), 3.98 (s, 0.45H), 3.7-4.1(m, 2.5H), 4.2-4.5 (m, 1.5H), 4.6-4.9 (m, 3H), 5.52 (d, J=5.3Hz, 0.55H), 5.80 (d, J=5.3Hz, 0.45H), 7.0-7.4 (m, 4H), 7.7-7.9 (m, 2H), 8.0-8.4 (m, 2H), 8.49 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.93 (d, J=6.7Hz, 1H) ppm. 분석용 HPLC(시아노 칼럼) 12.959분. LC-MS(ES+): m/e=637(M+H).



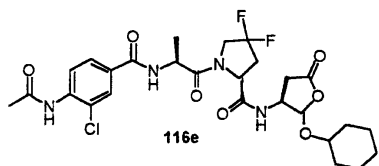
<811>

<812>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(116d)

<813>

화합물 115b 및 syn-(2-에톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 제조하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.27 g, 수율 66%)을 92:8 에피머 혼합물로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.5 (m, 6H), 2.25 (s, 1.8H), 2.26 (s, 1.2H), 2.3-3.1(m, 4H), 3.3-4.3 (m, 4H), 4.5-4.9 (m, 3H), 5.45 (d, J=5.3Hz, 0.75H), 5.59 (d, J=5.2Hz, 0.25H), 6.7-7.1 (m, 2H), 7.62 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.85(d, J=2.0Hz, 1H), 8.48 (m, 1H) ppm. 분석용 HPLC(C18 칼럼), 13.300(91.8%), 14.046(8.2%)분. LC-MS(ES+): m/e 545 (M+H).



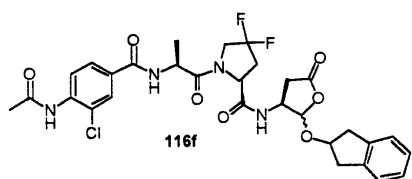
<814>

<815>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(116e)

<816>

화합물 115b 및 syn-(2-시클로헥실옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르복산 알릴 에스테르로부터 제조하여 표제 화합물을 93:7 에피머 혼합물로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.0-2.0 (m, 13H), 2.25 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.40 (dd, J=17.3, 10.1Hz, 1H), 2.84 (dd, J=17.3, 8.5Hz, 1H), 2.5-3.0 (m, 2H), 3.5-4.3 (m, 3.5H), 4.5-4.9 (m, 2.5H), 5.59 (d, J=5.3Hz, 0.75H), 5.76 (d, J=5.2Hz, 0.25 H), 6.74 (br d, J=5.7Hz, 0.25H), 6.93 (br d, J=7.1Hz, 1H), 7.06 (br d, J=7.8Hz, 0.75H), 7.62 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.85(d, J=2.0Hz, 1H), 8.35 (br d, J=6.6Hz, 0.25H), 8.50 (br d, J=8.2Hz, 0.75H). 분석용 HPCL(C18 칼럼) 17.112(93%), 17.433(7%)분. LC-MS(ES+): m/e=599(M+H).



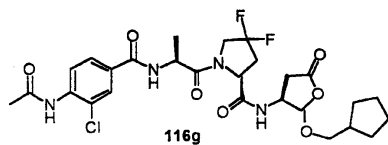
<817>

<818>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산[2-(인단올-2-일)옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일]-아미드(116f)

<819>

화합물 115b 및 [2-(인단올-2-일)옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일]-카르복산 알릴 에스테르로부터 제조하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.34 g, 수율 71%)을 62:38 에피머 혼합물로서 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, J=6.9Hz, 0.6H), 1.21 (d, J=6.9Hz, 0.9H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 0.9H), 1.42 (d, J=6.9Hz, 0.6H), 2.28 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.40 (dd, J=17.4, 10.3Hz, 1H), 2.4-3.3 (m, 7H), 3.6-4.2 (m, 2H), 4.5-4.8 (m, 4H), 5.66 (m, 0.6H), 5.84 (d, J=4.3Hz, 0.2H), 6.22 (m, 0.2H), 6.7-7.0 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.5-7.7 (m, 1H), 7.8-8.0 (m, 2H), 8.52 (m, 0.6H), 8.62 (br d, J=6.5Hz, 0.4H) ppm. 분석용 HPLC(C18 칼럼) 16.556(62.0%), 16.824(38.0%)분. LC-MS(ES+); m/e=633(M+H).



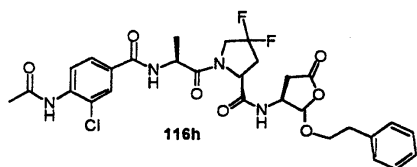
<820>

<821>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-시클로헥틸메톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(116g)

<822>

화합물 115b 및 syn-(2-시클로헥틸메톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 제조하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.20 g, 수율 44%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.0-1.8 (m, 11H), 1.9-3.0 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 3.29 (m, 0.25H), 3.47(m, 0.75H), 3.58 (m, 0.25H), 3.74 (m, 0.75H), 3.8 (m, 0.75H), 4.1 (m, 0.25H), 4.25 (m, 1H), 4.4-4.8 (m, 3H), 5.44 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.75H), 5.62 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 0.25H), 6.7 (br, 0.25H), 6.91 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.1 (m, 0.75H), 7.59 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 0.25H), 7.63 (dd, $J=8.5$, 2.5Hz, 0.75H), 7.75 (m, 1H), 7.86 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (brd, $J=6.5\text{Hz}$, 0.25H), 8.49 (br d, $J=8.4\text{Hz}$, 0.75H) ppm. 분석용 HPLC(C18 칼럼) 17.705분. LC-MS(ES $^+$): $m/e=599(\text{M}+\text{H})$.



<823>

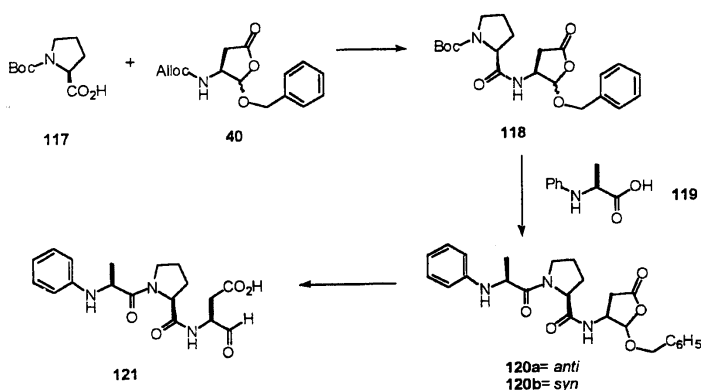
<824>

1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르복실산(2-페닐메톡시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(116h)

<825>

화합물 115b 및 syn-(5-옥소-2-벤질옥시-테트라히드로-푸란-3-일)-카르바산 알릴 에스테르로부터 제조하여 회백색 고체상의 표제 화합물(0.15 g, 수율 24%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 0.75H), 1.40 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2.25H), 2.25 (s, 2.25H), 2.26(s, 0.75H), 2.3-3.0 (m, 6H), 3.7-4.8 (m, 7H), 5.38 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 0.75H), 5.67 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 0.25H), 6.65 (m, 1H), 6.90 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 0.75H), 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 0.25H), 7.1-7.3 (m, 5H), 7.57 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 0.25H), 7.63(d, $J=8.6\text{Hz}$, 0.75H), 7.75 (m, 1H), 7.86 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 0.25H), 8.49 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 0.75H) ppm. 분석용 HPLC(C18 칼럼) 17.265분. LC-MS(ES $^+$): $m/e=621(\text{M}+\text{H})$.

반응식 XXII



<826>

<827>

2-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일카르바모일)-피롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르(118)

<828>

화합물 100을 제조하는 데 사용한 방법(반응식 XVIII)에 따라 화합물 40 및 Boc-Pro-OH로부터 제조하여 백색 고체상의 표제 화합물(1.53 g, 수율 94%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (br, 9H), 1.88 (br, 2H), 2.00-2.50 (m, 3H), 2.80-3.10 (m, H), 3.20-3.60 (m, 2H), 4.05-4.45 (m, 1.5H), 4.58-4.80 (m, 1.5H), 4.83-4.98 (m, H), 5.43-5.53 (m, H), 7.26-7.45 (m, 5H), 7.60-7.80 (d, H). 분석용 HPLC: 11.32분; LC-MS:

$m/e=405(M+H^+)$.

<829> **2-페닐아미노프로피온산(119)**

<830> DMF(8 ml) 중의 알라닌(356 mg, 4.0 mmol), 요오도벤젠(816 mg, 4.0 mmol), 트랜스-디클로로비스(트리-*o*-톨릴 포스핀) 팔라듐(II){Pd[P(*o*-Tol)₃]₂Cl₂}(160 mg, 0.2 mmol), 요오드화 구리(I)(40 mg, 0.2 mmol), K₂CO₃(552 mg, 4.0 mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(160 mg, 0.8 mmol), 트리에틸아민(1.6 ml) 및 물(0.8 ml)의 혼합물을 100℃에서 질소 대기 하에 20 시간 동안 교반하였다. 그 혼합물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트(50 ml) 및 물(50 ml)로 희석한 후, 6 N HCl로 산성화시켜서 pH를 2 내지 3으로 만들었다. 수상을 에틸 아세테이트(50 ml × 4)로 추출하였다. 유기상을 합하여 물 및 염수로 세정하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 여과하고 진공 증발시켜서 적색 오일을 얻었다. 헥산/에틸 아세테이트/아세트산(95/5/0.5 내지 80/20/0.5)를 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 핑크색 고체상의 표제 화합물 300 mg(수율 45%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD = 0.5 ml/3 drops) : δ 1.45 (d, 3H), 4.02-4.15 (m, H), 6.57-6.70 (m, 3H), 7.11-7.25 (m, 2H). 분석용 HPLC: 6.10분. LC-MS: $m/e=166(M+H^+)$.

<831> **1-(2-페닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드(120a 및 120b)**

<832> 화합물 118(405 mg, 1.0 mmol)의 용액을 CH₂Cl₂(2 ml) 중의 TFA(2 ml)로 1 시간 동안 처리하였다. 반응 용액을 진공 증발시키고 CH₂Cl₂와 4회 공비시켜 담황색 고체상의 피롤리딘-2-카르복실산-(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드를 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.87-2.15 (m, 4H), 2.30-2.70 (m, 2H), 2.80-3.08 (m, H), 3.45 (br, 2H), 4.35-4.98 (m, 3H), 5.30-5.56 (m, H), 7.10-7.60 (m, 5H). 분석용 HPCL 7.78/8.20분.; LC-MS: $m/e=305(M+H^+)$.

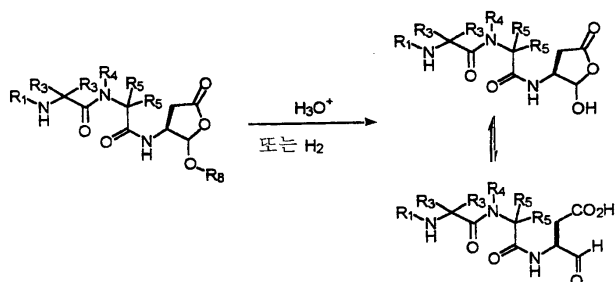
<833> CH₂Cl₂(10 ml) 중의 2-페닐아미노프로피온산(119; 300 mg, 1.8 mmol)을 0℃에서 HOBT(270 mg, 2.0 mmol) 및 EDC(2.1 g, 11 mmol)로 10분 동안 처리하였다. 디이소프로필에틸아민(2 ml), 이어서 CH₂Cl₂(10 ml) 중의 피롤리딘-2-카르복실산(2-벤질옥시-5-옥소-테트라히드로-푸란-3-일)-아미드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, CH₂Cl₂(40 ml)로 희석한 후, 물, 이어서 염수로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과한 다음, 진공 증발시켜서 담황색 고체를 얻었다. CH₂Cl₂/메탄올(99/1 내지 98/2)을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 표제 화합물(120a)의 안티 입체 이성질체 151 mg(수율 33%)과 syn-입체 이성질체(120b) 129 mg(수율 29%)을 백색 고체상으로 얻었다. anti 부분입체 이성체에 대한 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.41 (m, 3H), 1.50-2.45 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 0.3H), 2.89-2.94 (m, 0.7H), 3.40-3.80 (m, 2H), 4.10-4.50 (m, 3H), 4.50-4.90 (m, 3H), 5.26 (s, 0.3H), 5.38 (s, 0.7H), 6.45-6.60 (m, 2.3H), 6.65-6.80 (m, H), 7.10-7.20 (m, 2.5H), 7.25-7.50 (m, 4.5H), 7.53-7.70 (m, 0.7H), 7.82 (d, H). syn 부분입체 이성체의 경우: δ 0.86-0.89 (m, H), 1.20-1.40 (m, 4H), 1.80-2.45 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, H), 4.50-4.75 (m, 2H), 4.90 (d, H), 5.52 (d, H), 6.45-6.70 (m, 3H), 6.75-6.85 (m, H), 7.10-7.20 (m, 2.3H), 7.30-7.50 (m, 5.7H) 분석용 HPLC: anti-입체 이성질체의 경우 10.55분, syn-입체 이성질체의 경우 10.62분; 두 입체 이성질체에서 LC/MS: $m/e=452(M+H^+)$

<834> **4-옥소-3-[[1-(2-페닐아미노-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노]-부티르산(121)**

<835> 가수 분해 방법 A를 이용하여 화합물 120(151 mg, 0.33 mmol)으로부터 백색 고체상의 표제 화합물 101 mg(수율 83%)을 얻었다. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD=1/1) : δ 1.20-1.65 (m, 2H), 1.65-2.35 (m, 3H), 2.40-3.00 (m, H), 3.20-3.80 (m, 2H), 3.90-4.90 (m, 7H), 7.25-7.80 (m, 5H); 분석용 HPLC: 6.38분; LC-MS: $m/e=362(M+H^+)$.

<836> **실시 양태 C에 의한 화학식 I 화합물의 일반적 제조 방법(반응 반응식 XXIII~XXV)**

반응식 XXIII



가수 분해 방법 A:

알킬헤미아세탈 시료 0.005~50 mmol을 2.5 N HCl/CH₃CN(10/1)에 용해하고 반응이 완료될 때까지 실온에서 교반하였다. 생성된 수층을 디에틸 에테르(2×20 ml)로 세정하고 동결 건조시켜서 생성물을 얻었다.

가수 분해 방법 B:

알킬헤미아세탈 시료 0.005~50 mmol을 무수 포름산에 용해하고 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 헥산/디에틸 에테르 3:1 혼합물로 분쇄하여 침전물을 형성시켰다. 용매를 경사 분리하여 제거하고, 침전물을 디에틸 에테르로 세정하여 생성물을 얻었다.

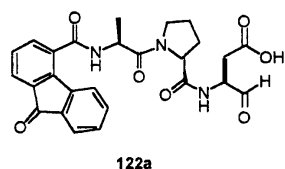
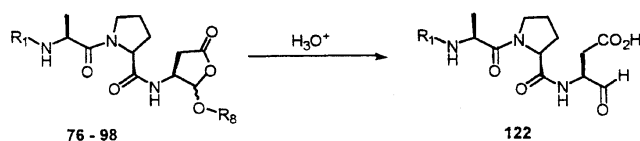
가수 분해 방법 C:

알킬헤미아세탈 시료 0.005~50 mmol을 CH₃OH 및 Pd(OH)₂/C에 용해하고 반응이 완료될 때까지 H₂ 하에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 용액을 진공 농축시킨 후, 헥산/디에틸 에테르 3:1 혼합물로 분쇄하여 침전물을 얻었다. 용매를 경사 분리하여 제거하고, 침전물을 디에틸 에테르로 세정하여 생성물을 얻었다.

가수 분해 방법 D:

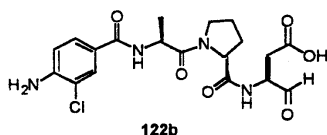
CH₃CN/물(1/2)에 함유된 알킬헤미아세탈 시료 0.005~50 mmol을 반응이 완료될 때까지 산성 수지(Dowex 50w × 2, H⁺형)과 함께 진탕하였다. 용액을 여과하고 수지를 CH₃CN/물(1/4)로 세정하였다. 생성된 수층을 디에틸 에테르로 세정한 후, 부피가 작아질 때까지 진공 농축시킨 다음, 동결 건조시켜서 생성물을 얻었다.

반응식 XXIV



4-옥소-3-[(1-(2-[9-옥소-9H-플루오렌-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노]-부티르산(122a)

방법 A에 따라 화합물 91의 시료 109.0 mg(0.19 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 88 mg(수율 96%)을 얻었다: 분석용 HPLC; 7.15분, LC-MS (ES⁺) m/e=492.2 (M+H).



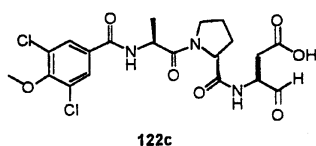
<850>

<851>

3-((1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122b)

<852>

방법 A에 따라 화합물 76의 시료 51.0 mg(0.096 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 43.0 mg(수율 100%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$: 0.5mL/10 반응) : δ 1.37-1.52 (m, 3H), 1.80-2.20 (m, 3H), 2.20-2.37 (m, H), 2.49-2.60 (m, H), 2.60-2.75 (m, H), 3.70-3.80 (m, H), 3.80-3.95 (m, H), 4.20-4.35 (m, H), 4.40-4.50 (m, H), 4.50-4.70 (m, H), 4.70-4.85 (m, H), 6.85-6.87 (d, H), 7.58-7.60 (m, H), 7.77 (s, H); 분석용 HPLC의 체류 시간: 6.54분, LC-MS $m/z=439$ ($\text{M}+\text{H}^+$).



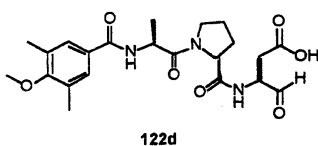
<853>

<854>

3-((1-[2-(3,5-디클로로-4-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122c)

<855>

방법 A에 따라 화합물 92의 시료 51.0 mg(0.088 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 24.0 mg(수율 56%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 6.41분, LC-MS (ES^+) $m/e=488.3$ ($\text{M}+\text{H}$).



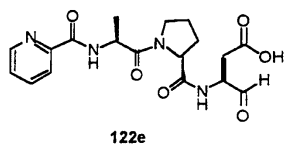
<856>

<857>

3-((1-[2-(4-메톡시-3,5-디메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122d)

<858>

방법 A에 따라 화합물 77의 시료 55.0 mg(0.102 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 44.0 mg(수율 96%)을 얻었다. 분석용 HPLC(C18): 8.70분. ^1NMR (CDCl_3 , 500MHz) : δ 1.23-1.70 (m, 3H), 1.80-2.70 (m, 10H), 2.70-3.15 (m, 2H), 3.58-4.20 (m, 5H), 4.32-5.50(m, 3H), 5.60-6.00 (m, H), 6.80-7.90 (m, 4H) ; LC-MS(ES^+) $m/e=448.2$ ($\text{M}+\text{H}$).



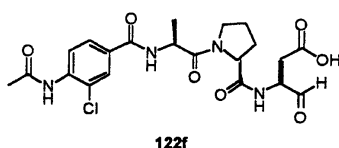
<859>

<860>

4-옥소-3-[(1-[2-(피리딘-2-카르보닐)-아미노]-프로피오닐)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노-부티르산(122e)

<861>

방법 A에 따라 화합물 88의 시료 55.0 mg(0.114 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 30.0 mg(수율 67%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 4.60분. LC-MS(ES^+) $m/e=391.3$ ($\text{M}+\text{H}$).



<862>

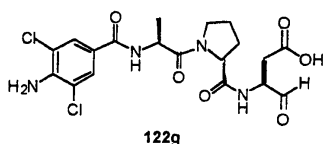
<863>

3-((1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산

(122f)

<864>

방법 A에 따라 화합물 78의 시료 52 mg(0.091 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 40 mg(수율 91%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.08-1.61 (m, 3H), 1.77-2.41 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.41-2.77 (m, 2H), 3.43-3.63 (m, 0.3H), 3.65-3.76 (m, 1H), 3.81-3.94 (m, 1H), 4.18-4.34 (m, 1H), 4.42-4.64 (m, 1.7H), 4.77(q, 1H), 7.79 (dd, 1H); 분석용 HPLC: 4.97분. LC-MS(ES^+) $m/e=481.3$ (M+H).



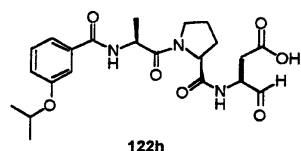
<865>

<866>

3-((1-[2-(4-아미노-3,5-디클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122g)

<867>

방법 A에 따라 화합물 89의 시료 44.3 mg(0.079 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 30 mg(수율 81%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 5.40분. LC-MS(ES^+) $m/e=473.2$ (M+H).



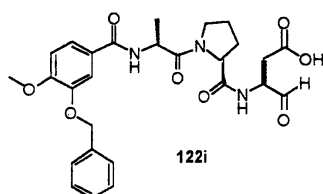
<868>

<869>

3-((1-[2-(3-이소프로폭시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122h)

<870>

방법 A에 따라 화합물 79의 시료 52.0 mg(0.097 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 30.0 mg(수율 69%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 8.92분. LC-MS(ES^+) $m/e=448.3$ (M+H).



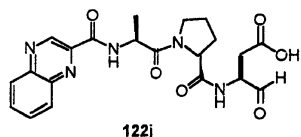
<871>

<872>

3-((1-[2-(3-벤질옥시-4-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122i)

<873>

방법 A에 따라 화합물 81의 시료 50.8 mg(0.082 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 22.4 mg(수율 52%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 6.72분. LC-MS(ES^+) $m/e=526.3$ (M+H).



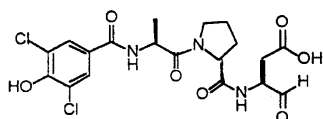
<874>

<875>

4-옥소-3-[(1-[2-[(퀴놀살린-2-카르보닐)-아미노]-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노]-부티르산(122j)

<876>

방법 A에 따라 화합물 80의 시료 38.0 mg(0.072 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 32.0 mg(수율 100%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 5.95분. LC-MS(ES^+) $m/e=442.3$ (M+H).



122k

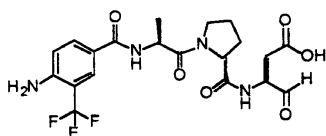
<877>

<878>

3-((1-[2-(3,5-디클로로-4-히드록시-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산 (122k)

<879>

방법 A에 따라 화합물 83의 시료 35 mg(0.060 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 29.4 mg(수율 75%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 7.91분. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (m, 3H), 1.8-2.3 (m, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.5 (br m, 0.2H), 3.69 (br m, 0.9H), 3.84 (br m, 0.9H), 4.27 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 7.83 (m, 2H) ppm, LC-MS(ES^+) $m/e=474.1(\text{M}+\text{H})$.



122l

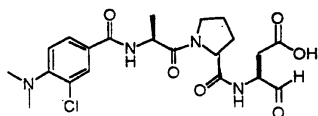
<880>

<881>

3-((1-[2-(4-아미노-3-트리플루오로메틸-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122l)

<882>

방법 A에 따라 화합물 98w의 시료 10 mg(0.021 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 7.9 mg(수율 94%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 6.64분. LC-MS(ES^+) $m/e=473.3(\text{M}+\text{H})$.



122m

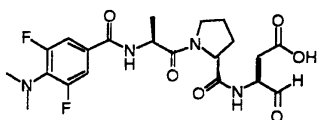
<883>

<884>

3-((1-[2-(3-클로로-4-디메틸아미노-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산 (122m)

<885>

방법 A에 따라 화합물 98x의 시료 10.0 mg(0.021 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 7.0 mg(수율 84%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 5.15분. LC-MS(ES^+) $m/e=467.3(\text{M}+\text{H})$.



122n

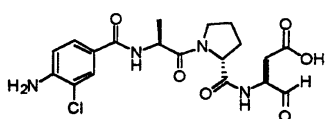
<886>

<887>

3-((1-[2-(4-디메틸아미노-3,5-디플루오로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122n)

<888>

방법 A에 따라 화합물 98y의 시료 20.0 mg(0.043 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 16.8 mg(수율 100%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 5.86분. LC-MS(ES^+) $m/e=469.3(\text{M}+\text{H})$.



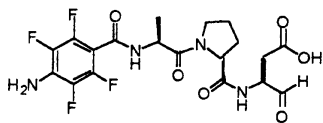
122o

<889>

<890>

3-((1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122o)

- <891> 방법 A에 따라 화합물 98m의 시료 20.0 mg(0.046 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 16.7 mg(수율 100%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 8.47분. LC-MS(ES^+) $m/e=439.2$ (M+H).

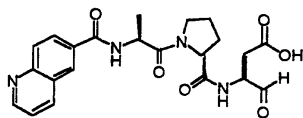


122p

<892>

- <893> 3-((1-([2-(4-amino-2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-benzoylamino]-propanoyl)-pyrrolidin-2-carbonyl)-amino)-4-oxobutanoic acid(122p)

- <894> 방법 A에 따라 화합물 98z의 시료 20.0 mg(0.042 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 15.3 mg(수율 91%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 7.90분. LC-MS(ES^+) $m/e=477.2$ (M+H).

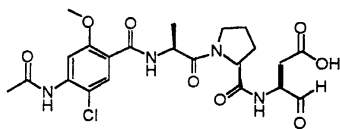


122q

<895>

- <896> 4-oxo-3-[(1-([2-(quinolin-6-carbonyl)-amino]-propanoyl)-pyrrolidin-2-carbonyl)-amino]-butanoic acid(122q)

- <897> 방법 A에 따라 화합물 93의 시료 44 mg(0.080 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 41 mg(수율 100%)을 얻었다. ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 1.24 -1.69 (m, 3H), 1.75-2.37 (m, 4H), 2.39-2.87 (m, 2H), 3.46-4.04 (m, 2H), 4.11-4.77 (m, 3H), 8.19(dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.27-9.39 (m, 2H). 분석용 HPLC: 4.91분. LC-MS(ES^+) $m/e=441.2$ (M+H).

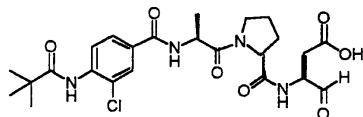


122r

<898>

- <899> 3-((1-([2-(4-acetyl-5-chloro-2-methoxybenzoylamino)-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonyl)-amino)-4-oxobutanoic acid(122r)

- <900> 방법 A에 따라 화합물 87의 시료 44.5 mg(0.074 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 34.5 mg(수율 91%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 6.88분. LC-MS(ES^+) $m/e=511.2$ (M+H).

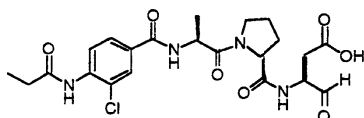


122s

<901>

- <902> 3-[(1-([2-(3-chloro-4-(2,2-dimethylpropanoylamino)-benzoylamino]-propanoyl)-pyrrolidin-2-carbonyl)-amino]-4-oxobutanoic acid(122s)

- <903> 방법 A에 따라 화합물 98aa의 시료 19.0 mg(0.036 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 14.5 mg(수율 90%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 7.28분. LC-MS(ES^+) $m/e=523.3$ (M+H).

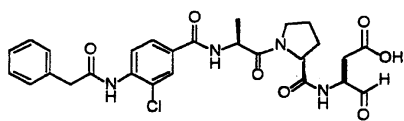


122t

<904>

<905> 3-((1-[2-(3-클로로-4-프로피오닐아미노-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122t)

<906> 방법 A에 따라 화합물 98ab의 시료 21.0 mg(0.042 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 17.5 mg(수율 97%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 5.72분. LC-MS(ES^+) $m/e=495.2$ (M+H).

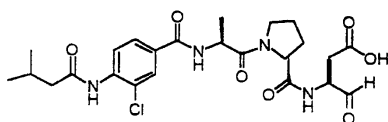


122u

<907>

<908> 3-((1-[2-(3-클로로-4-페닐아세틸아미노-벤조일아미노)-프로피오닐]-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(122u)

<909> 방법 A에 따라 화합물 98ac의 시료 10.0 mg(0.017 mmol)을 가수 분해하여 표제 화합물 7.9 mg(수율 85%)을 얻었다. 분석용 HPLC: 7.52분. LC-MS(ES^+) $m/e=557.2$ (M+H).



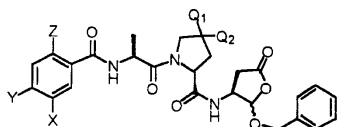
122v

<910>

<911> 3-[(1-{2-[3-클로로-4-(3-메틸-부티릴아미노)-벤조일아미노]-프로피오닐}피롤리딘-2-카르보닐)아미노]-4-옥소-부티르산(122v)

<912> 98ad의 시료 8.0mg(0.015mmole)을 방법 A에 따라 가수분해 시켜 6.5mg(96% 수율)의 표제 화합물을 얻었다: 분석용 HPLC 6.92분. LC-MS(ES^+) $m/e=523/2$ (M+H).

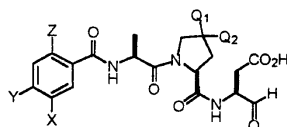
반응식 XXV



108a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H, Q₁=F, Q₂=H

116b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H, Q₁=Q₂=F

116c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O, Q₁=Q₂=F



123a, X=Cl, Y=NH₂, Z=H, Q₁=F, Q₂=H

123b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H, Q₁=Q₂=F

123c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH₃O, Q₁=Q₂=F

<913>

<914> 3-((1-[2-(4-아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4-플루오로-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(123a)

<915> 108b의 시료 12.4mg(0.022mmole)을 방법A에 따라 가수분해 시켜 9.6mg(93% 수율)의 표제 화합물을 얻었다: 분석용 HPLC 6.99분. LC-MS(ES^+) $m/e=473.2$ (M+H).

<916> 3-((1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로-피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(123b)

<917> 116b의 시료 26.2mg(0.043mmole)을 방법A에 따라 가수분해 시켜 10.8mg(49% 수율)의 표제 화합물을 얻었다: 분석용 HPLC 9.89분. LC-MS(ES^+) $m/e=517.2$ (M+H).

<918> 3-((1-[2-(4-아세틸아미노-3-클로로-2-메톡시-벤조일아미노)-프로피오닐]-4,4-디플루오로피롤리딘-2-카르보닐)-아미노)-4-옥소-부티르산(123c)

<919> 116c의 시료 23.1mg(0.036mmole)을 방법A에 따라 가수분해 시켜 1.8mg(9% 수율)의 표제 화합물을 얻었다:분석용 HPLC 11.87분. LC-MS(ES^+) $m/e=547.1$ (M+H).

- <920> **생물학적 방법**
- <921> 하기의 방법을 사용하여 시험관내, 생체외, 및 생체내에서 본 발명의 선택 화합물에 관한 데이터를 얻었다. 이 결과는 표2-표8에 나타나 있다. 표에서 "ND"는 화합물이 상술한 분석에서 테스트되지 않았음을 의미한다.
- <922> ICE 카스파제 분석에 있어서, 카테고리 "A"는 <10 nM의 억제제를 의미하고, 카테고리 "B"는 10-1000 nM의 억제제를 의미한다. 카테고리 "C"는 >1000 nM의 억제제를 의미한다. 표 2 및 3 참조.
- <923> PBMC 분석에 있어서, 카테고리 "A"는 <500 nM의 억제제를 의미하고, 카테고리 "B"는 500-1000 nM의 억제제를 의미한다. 카테고리 "C"는 1001-2000 nM의 억제제를 의미하고, 카테고리 "D"는 >2000 nM의 억제제를 나타낸다. 표 4 참조.
- <924> 전혈 분석에 있어서, 카테고리 "A"는 <2500 nM의 억제제를 나타내고, 카테고리 "B"는 2500-7500 nM의 억제제를 의미한다. 카테고리 "C"는 >7500 nM의 억제제를 의미한다. 표 5 참조.
- <925> 동일계 대사 분석에 있어서, $[f(g) \times f(h)]$ 의 값은 다음과 같다:
- <926> 카테고리 "A"는 <0.25를 나타내고, 카테고리 "B"는 0.25-0.49를 의미하고, 카테고리 "C"는 0.5-0.75를 나타내며, 카테고리 "D"는 >0.75를 의미한다. 담즙 배출 측정에 있어서, 카테고리 "A"는 <5%를 나타내고, 카테고리 "B"는 5-10% 이며, 카테고리 "C"는 >10%를 나타낸다. 표 6 참조.
- <927> 정맥내 클리어런스 분석에 있어서, 값은 다음과 같다: 카테고리 "A"는 <50이고, 카테고리 "B"는 50-80이며, 카테고리 "C"는 >80이다. 표 7 참조.
- <928> 생체 이용률 분석에 있어서, C_{max} 값($\mu\text{l/ml}$)은 다음과 같은 의미를 갖는다: 카테고리 "A"는 <2.5이며, 카테고리 "B"는 2.5 내지 5.0이고, 카테고리 "C"는 >5.0이다. AUC 값($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)은 다음과 같은 의미를 갖는다: 카테고리 "A"는 <2.5이며, 카테고리 "B"는 2.5 내지 5.0이고, 카테고리 "C"는 >5.0이다. 반감기(시) 범위는 다음과 같다: 카테고리 "A"는 <1.5이며, 카테고리 "B"는 1.5 내지 2.0이고, 카테고리 "C"는 >2.0이다. F 값(%)은 다음과 같다: 카테고리 "A"는 <33이며, 카테고리 "B"는 33-67이다. 카테고리 "C"는 >67이다. 표 8 참조.
- <929> **시험관내 분석**
- <930> **효소 억제**
- <931> 다양한 카스파제를 갖는 테스트 화합물의 K_i 값은 Margolin등의 방법에 따라 얻었다(*J. Biol.Chem.*, 272 pp. 7233-7228(1997)). 분석은 37°C에서 10 mM의 트리스(Sigma Corp, 미국, 몬테나 세인트 루이스 소재), pH 7.5, 1mM 디티오프레이톨(DTT, 연구 유기 INC, 클리브랜드, 오하이오 소재), 및 0.1%의 CHAPS(Pierce, 일리노이, 락필드 소재)중에서 수행하였다. 카스파제-3의 경우, 8%의 글리세롤 용액을 분석 완충액에 가하여 효소 안정성을 개선시켰다. 분석 완충액 65 μl 분액, DMSO중의 억제제 희석물 5 μl 분액을 피펫을 취하여 96-웰 플레이트로 옮긴 후 이를 10 μl 의 카스파제로 처리하고, 분석 완충액(활성 부위 적정에 의해 얻은 0.5-40 nM의 활성 단백질)로 처리하였다. 화합물을 함유하지 않고 DMSO만 함유한 대조물을 또한 각 측정에 사용하였다. 37°C에서 15분간 플레이트를 항온배양한 후, 적당량의 기질을 첨가하여(20 μl 의 최종 농도 1-4 x K_M , 최종 분석 부피 100 μl) 반응을 개시하였다. 405nm에서의 흡광도(pNA 기질) 또는 형광도(Ex 390, Em 460, AMC 기질의 경우)가 시간에 따라 증가된 후에 37°C에서 반응 속도를 측정하였다. 얻은 속도를 억제 농도에 대해 플롯하고, 데이터를 경쟁성 억제제의 Morrison 타입 방정식에 맞추어 조정하였다(Morrison, J.F., *Biochem. Biophys. Acta*, 185pp. 269-286(1969)). 개별적인 분석에 사용되는 기질은 다음과 같았다:
- <932> 카스파제-1 Suc-YVAD-pNA(Bachem, King of Prussia, PA)(분석시 최종 농도, 80 μM)
- <933> 카스파제-3 Ac-DEVD-pNA(Bachem, King of Prussia, PA)(분석시 최종 농도, 60 μM).
- <934> 카스파제-4 Ac-WEHD-AMC(Synpep, Dublin, CA)(분석시 최종 농도 20 μM),
- <935> 카스파제-7 Ac-DEVD-AMC(Bachem, King of Prussia, PA)(분석시 최종 농도 50 μM),
- <936> 카스파제-8 Ac-DEVD-pNA(Bachem, King of Prussia, CA)(분석시 최종 농도 80 μM).

표 2-1

<937> 카스파제-1 억제 데이터

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
5a	A
5b	A
5c	A
5d	A
5e	B
5f	B
5g	B
5h	A
5i	A
5j	A
5k	A
5l	B
5m	A
5n	A
5o	B
5p	B
5q	B
5r	B
5s	B
5t	C
5u	B
5v	B
5w	B
5x	A
5y	A
5z	A
5aa	A
5ab	B
5ac	A
5ad	A
5ae	B
5af	B
5ag	A
5ah	B
5ai	A
5aj	B
5ak	B

표 2-2

<938>

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
5al	A
5am	A
5an	B
5ao	B
5ap	B
5aq	B
5ar	A
5as	A

5at	B
5au	B
5av	B
5aw	A
5ax	A
5ay	A
5az	A
5ba	A
5bb	A
5bc	B
5bd	A
7a	A
7b	B
7c	A
7d	A
7e	B
7f	B
7g	A
7h	B
7i	B
7j	C
7k	B
7l	B

표 2-3

<939>

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
7m	B
7n	B
7o	A
7p	A
7q	B
7r	B
7s	B
7t	B
7u	B
7v	B
7w	A
7x	B
7y	B
7z	B
7aa	A
7ab	B
7ac	B
7ad	B
7ae	B
7af	B
7ag	B
7ah	A
7ai	A
7aj	A
7ak	A

7al	B
7am	A
7an	A
7ao	B
7ap	B
7aq	B

표 2-4

<940>

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
7ar	A
7as	A
7at	A
9a	B
9b	A
9c	A
9d	A
9e	A
9f	A
9g	A
15a	A
15b	A
15c	A
15d	B
15e	B
15f	B
16a	B
16b	A
17a	B
17b	B
17c	A
17d	B
17e	B
18a	B
18b	A
18c	B
18d	B
18e	A
18f	B
20a	A
20b	A

표 2-5

<941>

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
20c	A
20d	B
20e	A
20f	A
20g	A
20h	A

20i	B
20j	B
20k	A
20l	A
20m	A
20n	A
20o	A
20p	A
20q	B
20r	B
20s	A
20t	B
23a	A
23b	B
23c	A
23d	A
23e	A
23f	B
23g	A
23h	A
23i	B
24a	A
24b	C
24c	A
24d	B

표 2-6

<942>

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
24e	B
25a	A
25b	A
25c	A
25d	A
25e	A
26a	A
26b	A
26c	A
26d	A
26e	A
26f	A
26g	A
26h	A
27a	B
27b	B
27c	B
27d	A
27e	B
27f	B
27g	A
27h	B
27i	B

27j	B
27k	B
27l	B
27m	B
27n	B
28a	A
28b	A
28c	A

표 2-7

<943>

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
29a	A
29b	A
29c	A
29d	A
29e	A
29f	A
29g	A
29h	A
29i	A
29j	A
29k	A
29l	B
29m	A
29n	B
29o	B
29p	A
29q	A
29r	A
29s	B
32a	C
32b	C
32c	C
32d	C
32e	B
34	C
G1	C
G2	B
42	B
46b	A
46a	C
57	A

표 2-8

<944>

실시예	카스파제-1 Ki (nM)
65	A
61	A
69	A
73	A

121	C
122a	A
122b	A
122c	A
122d	A
122e	B
122f	A
122g	A
122h	B
122i	A
122j	B
122k	A
122l	B
122m	B
122n	B
122o	C
122p	A
122q	B
122r	B
122s	B
122t	B
122u	A
122v	B
123a	B
123b	B
123c	B

표 3

<945> 카스파제-3, 카스파제-4, 및 카스파제-8의 억제 데이터

실시예	카스파제-3 Ki (nM)	카스파제-4 Ki (nM)	카스파제-8 Ki (nM)
7c	C	ND	C
7d	C	ND	B
7f	C	ND	C
24a	C	ND	ND
29a	C	ND	ND
29b	C	ND	ND
32d	B	ND	ND
46b	B	ND	ND
69	C	ND	B
122b	C	A	B
122d	C	A	C
122f	C	ND	B
122k	C	ND	B

<946> PMBC 세포 분석

<947> 인간 말초혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 농축된 부착성 단핵 세포의 혼합 집단에 대한 IL-1 β 분석

<948> pre-IL-1 β 의 ICE에 의한 가공처리는 다양한 세포원을 사용하는 세포 배양물에서 측정할 수 있다. 건강한 공여 자로부터 얻은 인간 PBMC는 많은 부류의 생리적 자극제에 반응하여 인터류킨 및 시토킨의 스펙트럼을 생성하는

단핵세포와 임파구 서브 타입과의 혼합 집단을 제공한다. PBMC로부터 얻은 부착성 단핵세포는 활성화된 세포에 의해 시토킨 생성을 선택적으로 연구하는 데 사용되는 정상의 농축된 단핵구를 제공한다.

<949> 실험 절차:

<950> DMSO 또는 에탄올중에 용해시킨 테스트 화합물의 초기 희석물 시리즈를 제조하고, 이후에 RPMI-10% FBS 배지 (2mM L-글루타민, 10mM HEPES, 50 U 및 50 μ g/ml pen/strep)내에서 각각 희석하여 0.4% DMSO 또는 0.4% 에탄올을 함유하는 최종 테스트 농도 4배에 해당하는 약물을 생성하였다. DMSO 최종 농도는 모든 약물 희석액의 경우 0.1%였다. ICE 억제 분석에서 측정된 테스트 화합물의 겉보기 K_i 를 나타내는 농도 적정은 일반적으로 일차 화합물 스크린으로 사용된다.

<951> 일반적으로, 5-6개의 화합물 희석물을 테스트 하여, 세포 성분의 분석을 2회 수행하였다. 2회의 ELISA 측정은 각 세포 배양물 상청액상에서 수행되었다.

<952> PMBC 분리 및 IL-1 분석

<953> 1 파인트의 인간 혈액에서 분리한 두꺼운 피막 세포[최종 부피 40-45ml(혈장 + 세포)를 얻음]는 배지를 사용하여 80 ml로 만들고, LeukoPREP 분리 튜브(Becton Dickinson)에 10ml의 세포 현탁액을 각각 넣었다. 1500-1800 xg하에서 15분간 원심분리한 후에, 혈장/배지층을 배출하고, 이후 단핵 세포층을 파스테르 피펫으로 수거한 다음 15 ml의 원추형 원심분리 튜브(코닝사 제품)에 옮겼다. 배지를 가하여 부피가 15 ml되게 한후, 튜브를 뒤집어 세포와 부드럽게 혼합하고, 15분간 300 xg에서 원심분리하였다. PBMC 펠릿을 소량 부피의 배지에 재현탁하고, 세포를 계수하여 이를 6×10^6 세포/ml로 조정하였다.

<954> 세포를 분석하기 위해서, 세포 현탁액 1.0 ml를 24-웰의 평평한 바닥을 가진 조직 배양 플레이트(코닝사 제품), 0.5 ml 테스트 화합물 희석액 및 0.5 ml LPS 용액(Sigma #L-3012; 20 ng/ml 용액; 완전 RPMI 배지중에 제조된 20 ng/ml 용액; 최종 LPS 농도 5 ng/ml)으로 구성된 각 웰에 가한다. 테스트 화합물과 LPS를 0.5 ml를 첨가하면 웰의 성분을 충분히 혼합하는 것이 가능하다. 3개의 조절 혼합물을 매 실험시마다 사용하되, 단독의 LPS, 용매 비이클 조절, 및/또는 부가의 배지를 사용하여 최종 부피가 2.0 ml되게 한다. 세포 배양물을 5%의 CO₂ 존재하에 16-18 시간동안 37°C에서 항온 배양한다.

<955> 항온 기간이 종료한 후, 세포를 수거하고 이를 15 ml의 원추형 원심분리 튜브에 옮겼다. 200 xg에서 10분간 원심분리한 후, 상청액을 수거하고, 이를 1.5 ml의 에펜도르프 튜브에 옮겼다. 세포 펠릿을 이용하여 시토줄 추출물 중의 pre-IL-1 β 및/또는 성숙한 IL- β 성분의 생화학 평가를 하는데, 이때 pre-IL-1 β 특이적 항혈청을 사용한 ELISA 또는 웨스턴 블롯팅을 이용한다.

<956> 부착성 단핵구 세포의 분리:

<957> PMBC를 분리하고 상술한 바와 같이 제조하였다. 배지(1.0ml)를 처음에 웰에 가하고 0.5ml의 PBMC 현탁액을 가하였다. 1시간동안 항온 배양한 후에, 플레이트를 부드럽게 진탕하고, 비 부착성의 세포를 각 웰로부터 제거하였다. 웰을 1.0 ml의 배지로 3회 세척하고, 그 1.0 ml의 배지내에서 최종 현탁시켰다. 부착성 세포를 농축하면 일반적으로 웰 하나당 $2.5 - 3.0 \times 10^5$ 개의 세포가 얻어진다. 테스트 화합물 및 LPS의 첨가, 세포 배양 조건 및 상청액의 가공처리는 상술한 바와 같이 진행된다.

<958> ELISA:

<959> 퀀티킨 키트(R&D 시스템)를 사용하여 성숙한 IL-1 β 측정할 수 있다. 제조업자의 지시에 따라서 분석을 수행한다. PBMC 및 부착성 단핵구 세포 양성 조절에서 약 1-3 ng/ml의 성숙한 IL-1 β 의 양이 관찰되었다. ELISA 분석은 LPS-양성 대조물로부터 얻은 1:5, 1:10 및 1:20의 희석물상에서 수행하여 테스트 패널에서 상청액의 최종 희석물을 선택한다.

<960> 화합물의 억제 포텐시는 IC₅₀값으로 나타낼 수있는데, 이는 양성 대조물과 비교해볼 때 상청액중에서 50%의 성숙 IL-1 β 가 검출되는 억제제 농도를 말한다.

<961> 숙련된 개업의는 세포 분석에서 얻은 값이 여러 인자에 좌우됨을 알 수 있다. 그러나, 이들 값이 정밀한 정량 결과를 나타내는 것은 아니다.

표 4-1

<962> PMBC 세포분석 데이터

실시예	PBMC IC ₅₀ (nM)
5a	D
5b	B
5c	B
5d	B
5e	B
5f	C
5g	C
5h	A
5i	C
5j	D
5k	D
5l	A
5m	A
5n	B
5r	D
5s	B
5u	C
5v	D
5w	B
5x	B
5y	B
5z	B
5aa	B
5ab	B
5ac	A
5ad	A
5ag	B
5ai	A
5aj	B
5ak	B
5al	D
5am	D
5ao	D
5aq	D
5ar	D
5as	D
5at	D
5au	D
5av	D

표 4-2

<963>

실시예	PBMC IC ₅₀ (nM)
5aw	C
5ax	B
5ay	B
5az	B
5ba	C
5bb	B

5bd	C
7a	D
7b	B
7c	A
7d	A
7e	D
7f	D
7g	A
7h	B
7k	B
7l	B
7m	B
7n	B
7o	A
7p	D
7q	D
7s	B
7t	D
7u	D
7v	D
7w	C
7x	D
7y	D
7z	C
9a	B

표 4-3

<964>

실시예	PBMC IC50 (nM)
9b	B
9c	A
9d	B
9e	C
9f	B
9g	C
15a	D
15b	C
15c	B
15d	C
15e	D
15f	D
16a	A
16b	C
17b	C
17c	D
17d	D
17e	B
18a	B
18b	B
18c	B
18d	B
18e	C

18f	D
20a	B
20b	B
20c	C
20d	D
20e	C
20f	B
20g	A

표 4-4

<965>

실시예	PBMC IC50 (nM)
20h	A
20i	B
20j	D
20k	A
20l	B
20m	B
20n	B
20o	A
20p	A
20q	B
20r	B
20s	C
20t	B
23a	C
23b	B
23c	C
23d	B
23e	B
23f	C
23g	C
23h	C
23i	A
24a	B
24b	D
24c	A
24d	B
24e	C
25a	A
25b	B
25c	B
26a	C
26b	B
26c	B
26d	B
26e	A
26f	A
26g	A
26h	A

<966>

27a	A
28a	B
28b	B
28c	B
29a	A
29b	C
29c	B
29d	B
29e	A
29g	B
29h	A
29i	A
29j	B
29k	A
29l	B
29m	B

표 4-5

<967>

실시예	PBMC IC59(nM)
42	D
46b	D
57	B
65	B
61	B
69	A
73	B
122a	D
122b	B
122c	D
122d	B
122e	C
122f	B
122g	B
122h	C
122i	C
122j	D
122k	A
122l	B

<968>

IL-1β 생산에 대한 전혈 분석

<969>

본 발명의 화합물에 대한 전혈 분석 IC₅₀ 값은 하기에 나타난 방법을 사용하여 얻었다.

<970>

목적:

<971>

전혈 분석은 IL-1β (또는 다른 시토킨)의 생산 및 가능한 억제제의 활성을 측정하는 간단한 방법이다. 이러한 분석 시스템은 임파구 및 염증 세포형, 또한 혈장 단백질 및 적혈구 세포의 스펙트럼을 완전히 갖추어야 하는 복잡성 때문에 인체내의 생리적 조건을 대표하는 실험관내에서 이상적이다.

<972>

재료:

<973>

피로젠-유리 주사기 (~ 30cc)

- <974> 동결건조된 Na_2EDTA 를 함유하는 피로겐-유리 멸균 진공 튜브(4.5 mg/10 ml 튜브)
- <975> 인간 전혈 시료(~ 30-50cc)
- <976> 1.5ml 에펜도르프 튜브
- <977> 테스트 화합물 저장 용액(DMSO 또는 다른 용매중의 ~ 25mM)
- <978> 내독소가 없는 염화 나트륨 용액(0.9%) 및 HBSS
- <979> HBSS 중의 1 mg/ml의 리포폴리사카라이드 저장 용액(Sigma; Cat. # L-3012),
- <980> IL-1 β ELISA Kit(R & D 시스템; Cat # DLB50)
- <981> TNF α ELISA Kit(R & D 시스템; Cat # DTA50)
- <982> 물 배쓰 또는 항온배양기
- <983> **전혈 분석 실험 절차:**
- <984> 항온 배양기 또는 물 배쓰를 30℃에 고정한다. 혈액 0.25 ml 분액을 1.5 ml의 에펜도르프 튜브에 넣었다:
- <985> 주: 매 2회의 분액후 전혈 시료 튜브를 뒤집어야 한다. 이는 세포가 침강되고 균일하게 현탁되지 않는 경우 복사물간에 차이가 일어날 수 있기 때문이다. 양성 배치 피펫을 사용하면 복사물 분액간의 차이가 최소화된다.
- <986> 순차적인 희석으로 피로겐 유리의 멸균 염수중에 존재하는 약물 희석액을 제조한다. ICE 억제 분석에서 측정된 테스트 화합물의 겔보기 Ki 값을 나타내는 희석물 시리즈를 사용하여 일차 화합물을 스크린한다. 극소수성 화합물의 경우, PBS를 함유하는 5%의 DMSO중에서 또는 동일한 혈액 공여체로부터 얻은 신선한 혈장중에서 화합물 희석액을 제조하여 용해도를 증가시킨다.
- <987> 25 μl 의 테스트 화합물 희석액 또는 부형제 대조물을 가하고, 이들 시료를 부드럽게 혼합한다. 이후에 5.0 μl 의 LPS 용액(250 ng/ml, 신선한 것으로 제조된 저장 용액; 5.0g ng/ml의 최종 농도 LPS)을 가하고, 이를 다시 혼합한다. 물 배쓰중에서 튜브를 30℃에서 16-18시간동안 이따끔 혼합하면서 항온배양한다. 다른 방법으로, 튜브를 회전기에 동일 항온 배양 시간동안 놓아 둔다. 이 회전기는 4rpm으로 고정되어 있다. 이러한 분석은 다음의 대조물로 2회 또는 3회 시행되어야 한다: 음성 대조물-LPS 없음; 양성 대조물- 테스트 억제제 없음; 부형제 대조물- 실험에 사용된 DMSO 또는 화합물 용매의 최고 농도. 부가의 염수를 모든 대조물 튜브에 가하여 대조물 및 실험 전혈 테스트 시료의 부피를 정상화시킨다.
- <988> 항온 배양기간후에, 전혈 시료를 10분간 마이크로퓨지중에서 ~ 2000 rpm에서 원심분리하고, 필요하다면 혈장을 신선한 마이크로퓨지 튜브에 옮긴 후 1000xg하에 원심분리하여 잔여의 혈소판을 펠릿화시킨다. 혈장 시료를 -70℃에서 동결보관하여 ELISA로 시토킨 레벨을 분석할 수 있다.
- <989> **ELISA**
- <990> R & D 시스템(614 McKinley Place N.E.분neapolis, MN 55143) 컨티킨 키트를 사용하여 IL-1 β 및 TNF- α 를 측정하였다. 이 분석은 제조업자의 지시에 따른 것이다. 개개인이 나타내는 범위중에 양성 대조물에서 ~ 1-5 ng/mlI의 IL-1 β 양이 관찰될 수있다. 모든 시료중에서 1:200 혈장 희석물이 ELISA 실험 결과치가 ELISA 표준 커브의 선형 범위에 맞아 떨어지게 하는 데 충분하다. 전혈 분석에서 차이점이 발견될 경우 표준 희석물을 최적화하는 것이 필요할 수있다. Nerad, J.L.등의 *J.Leukocyte Biol.*, 52, pp. 687-692(1992) 참조하라.

표 5-1

<991> 전혈분석 데이터

실시예	전혈 IC ₅₀ (nM)
5a	A
5b	A
5c	A
5d	B
5e	A

5f	B
5h	A
5i	C
5j	C
5k	B
5l	C
5m	A
5n	B
5r	C
5s	C
5u	A
5w	A
5x	A
5y	B
5z	C
5aa	A
5ab	B
5ac	A
5ad	A
5ag	B
5ai	C
5aj	C
5ak	C
5ax	B
5ay	B

표 5-2

<992>

실시예	전혈 IC ₅₀ (nM)
5az	A
5bb	B
7a	B
7b	A
7c	A
7d	B
7e	C
7f	B
7g	B
7h	A
7k	A
7l	A
7m	B
7n	A
7o	A
7p	B
7q	A
7s	B
7t	B
7u	B
7v	A
7w	A

7x	C
7y	C
7z	A
7aa	B
7ab	A
7ac	B
7ad	B
7ah	B
7ai	B

표 5-3

<993>

실시예	전혈 IC ₅₀ (nM)
7aj	C
7ak	B
7am	B
7an	B
7ao	B
7ap	C
9a	B
9b	B
9c	A
9d	A
9e	B
9f	A
9g	B
15a	B
15b	B
15c	A
16b	A
18a	A
18b	A
18c	A
18d	A
18e	A
18f	B
20a	A
20b	C
20c	B
20d	B
20e	B
20f	A
20g	A
20h	A

표 5-4

<994>

실시예	전혈 IC ₅₀ (nM)
20i	A
20k	A
20l	A

20m	A
20n	A
20o	A
20p	A
20q	C
20r	B
20s	A
20t	A
23a	B
23b	B
23c	B
23d	A
23e	B
23f	A
23g	A
23h	A
23i	B
24a	B
24c	B
24d	B
24e	B
25a	B
25b	B
25c	B
25d	A
25e	C
26c	B
26d	A

표 5-5

<995>

실시예	전혈 IC ₅₀ (nM)
26e	A
26f	B
26g	B
26h	A
27a	A
27b	A
27d	A
27e	A
27f	B
27g	B
27h	B
27i	B
27l	B
27m	B
27n	A
28a	B
28b	B
28c	C
29a	A

29c	A
29d	A
29e	A
29g	A
29h	A
29i	A
29j	A
29k	A
29l	A
29n	B
29o	A
29p	A

표 5-6

<996>

실시예	전혈 IC ₅₀ (nM)
29q	A
29r	A
29s	A
G2	B
42	B
46b	B
57	C
65	A
61	A
69	A
73	A
122a	A
122b	A
122c	B
122d	A
122e	B
122f	A
122g	A
122h	A
122i	A
122j	B
122k	A
122l	A
122m	B
122p	B
122q	B
122r	B
122s	B
123a	A
123b	B

<997>

생체의 분석

<998>

대사 및 배출

<999>

랫트에서 약물의 살포를 1회 통과시키는 연구를 수행하여 위장(GI)벽에서 대사(f(g)), 간 대사(f(h)), 및 담즙 배출을 평가하였다. 사용된 방법은 Pang, C.S., *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics*, 333, pp. 788-798(1984)에

기술되어 있다.

표 6

대사 및 배출 데이터

실시예	f(g)xf(h)	답즙 배출
5c	A	C
5k	B	A
5m	B	C
7d	D	A
7f	C	A
7ac	C	C
18f	D	A
20f	B	C
20g	B	A
23b	B	B
24a	C	A
24c	A	C
24e	A	C
25d	C	C
25e	C	B
26c	A	C
26e	B	B
26f	A	C
27a	C	A
27b	B	A
29b	A	B
29g	B	B
29n	C	A
29o	C	A
29p	B	C
29q	C	A
29r	C	B
46b	B	C
57	B	B
65	B	C
69	C	A
122a	B	A
122b	C	A
122c	C	B
122d	C	A
122r	B	A

생체 분석

생체 래트의 클리어런스 분석-클리어런스 래트

쥐에서의 클리어런스율(ml/분/kg)은 다음의 방법을 사용하여 얻을 수 있었다.

대표적인 절차

약물 동력학 연구 하루전에 마취시킨 래트의 경정맥관과 경동맥관에 캐놀라를 설치하였다. M.J.Free, R.A. Jaffee; 'Cannulation techniques for the collection bolld and other bolily fluids'; in; *Animal Models*; p, 480-495;N.J. Alexender, Ed; Academic Press(1978). 100 mM 중탄산나트륨을 함유하며, 프로필렌 글리콜/

염수로 구성되고, 이 중탄산 나트륨 대 프로필렌 글리콜/염수가 1:1 비로 구성되는 부형제 중에서 약물(10 mg/mL)을 경정맥을 통하여 투여하였다. 동물에 10-20 mg의 약물/kg을 복용시키고, 혈액 시료를 경동맥 카테터를 주입한지 0,2,5,7,10,15,20,30,60, 및 90분간격에 채취하였다. 혈액을 혈장까지 원심분리하고, 분석할 때까지 -20℃에서 보관하였다. 데이터의 약물 동력학 분석은 RStrip(MicroMathe Software, UT)와 같은 표준 소프트웨어 및/또는 Pconlin(SCI Software, NC)를 사용하는 비 선형 회귀로 수행하여 클리어런스 값을 얻었다.

<1006> 대표적인 분석

<1007> 아세트니트릴 동량(0.1% TFA 함유)으로 래트의 혈장을 추출한다. 시료를 약 1,000 x g에서 원심분리하고, 상층액을 구배 HPLC로 분석하였다. 일반적인 분석 절차는 다음과 같다.

<1008> 200 μ l의 혈장을 아세트니트릴중의 200 μ l의 0.1% 트리플루오로아세트산(TFA)과 50% 염화아연 수용액 10 μ l로 침전시킨 후 혼합하고, ~1000 x g로 원심분리하고, 상층액을 수거한 후 HPLC로 분석하였다.

<1009> HPLC 방법:

<1010> 칼럼: Zorbax SB-CN (4.6x150mm)(5 μ m 입자크기)

<1011> 칼럼온도: 50℃

<1012> 유속: 1.0 ml/분

<1013> 주입량: 75 μ l

<1014> 모빌 상: 물중의 A=0.1% TFA 및 B=100%의 아세트니트릴

<1015> 사용된 구배: 15.5분간 100% A 내지 30% A

<1016> 16분간 0% A

<1017> 19.2 분에서 100% A

<1018> 파장 214 nm

<1019> 표준 곡선은 20, 10, 5, 2 및 1 μ g/ml의 농도에서 나타난 것이다.

표 7

<1020> 클리어런스 데이터

실시예	래트 I.V. 클리어런스 (ml/분/kg)
7d	A
7f	B
20h	B
20m	A
65	C
122b	B
122c	C
122d	B
122f	A

<1021> 생체 이용률

<1022> 경구용 약물 동력학 연구

<1023> 케타민/토피론 혼합물을 근육내로 주사하여 수컷 Sprague-Dawley 래트(Harlan, Indianapolis, IN, 300-350 g)를 마취시켰다. PE-50 캐놀라를 오른쪽 경동맥에 삽입하여 동맥 혈액시료를 추출하였다. 래트를 상술한 외과처리 손상으로부터 밤새($\geq$ 16시간) 회복시킨 후 연구에 사용하였다. 테스트 화합물을 25% 의 Cremophor EL/물(w/w) 또는 100% 프로필렌 글리콜(PG) 10 ml/kg 투여 부피로 경구 투여하였다. 투약한지 0.25, 0.50, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6 및 8시간째에 혈액시료(~0.30 ml)를 제거하였다. 혈장은 원심분리하여 분리한 후 -20℃의 분석에서 보

관하였다. 혈장 시료의 정량분석은 구매 HPLC/MS/MS를 사용하여 시행하거나 또는 후술하는 효소방법으로 사용하여 시행하였다.

<1024> 래트 혈장에서 ICE 억제제의 정량화를 위한 HPLC/MS/MS 방법

<1025> 시료 제제

<1026> · 50 μ l의 혈장을 에펜도르프 원심분리 바이알내로 분액하여 넣었다.

<1027> · 동량의 아세트니트릴을 혈장에 가하여 혈장 단백질을 침전시켰다.

<1028> · 시료를 5분간 와동시키고, 5분간 14,000 rpm하에서 원심분리하였다.

<1029> · 75 μ l의 상청액을 12 mm의 HPLC 액체 시료 바이알내로 넣었다.

<1030> · 50 μ l의 시료를 질량 분광계를 사용하여 분석하였다.

<1031> HPLC 기구 파라미터

<1032> HPLC: 휴렛 팩카드 HP1100 이성분 용매 운반 시스템

<1033> HPLC 구매 조건

<1034> A= H₂O 0.2% 포름산

<1035> B= 아세트니트릴 0.2% 포름산

<1036> 이동상

<1037> 시간 %A %B

<1038> 0 100 0

<1039> 2 100 0

<1040> 5 0 100

<1041> 11 0 100

<1042> 11.5 100 0

<1043> 17 100 0

<1044> HPLC 분석 칼럼: 키스톤 페닐 2-히퍼실 2.0x100mm, 5 μ 120 Å 공극 크기, P/N# 105-39-2

<1045> 주입량: 50 μ l

<1046> 유속: 0.20 ml/분

<1047> 질량 분광계 기구 파라미터

<1048> 기구: P E Sciex API-365 텐덤 질량 분광계

<1049> 이온화 기술: 터보-이온스프레이(ESI)

<1050> 극성도: 양성

<1051> 체류시간: 300msec

<1052> 휴지 시간: 5msec

<1053> 스캔 시간: 0.9초

<1054> 스캔 모드: MRM(다수회 반응 모니터)

<1055> 래트 혈장에서 ICE 억제제의 정량화를 위한 ICE 효소 분석

<1056> 혈장 50 μ l를 150 μ l의 아세트니트릴로 추출하고, 초음파처리하고, 교반한 다음에, 10,000 xg하에서 원심분리하고, 180 μ l의 상청액을 Sorvall 교반 증발기에 넣고 실온에서 건조하였다. 시료를 100 μ l의 완충액(10 mM 트리스-HCl, 0.1% CHAPS, pH 7.5, 1 mM DTT)중에서 초음파로 재구축하였다. 60 μ l 완충액을 갖는 미량 역가 플레

이트 중에서 10 μ l ICE(1.1 mg/ml)를 각각의 10 μ l 시료와 혼합하였다. 시료를 실온에서 15분간 항온 배양하고, Succ YVAD-pNA (400 μ M, 405 nm에서 37℃로 가온한 것) 20 μ l를 가하고, 37℃에서 20분간 405 nm하에 SpectraMax 판독기를 사용하여 플레이트를 모니터하였다. 데이터는 4 파라미터를 사용하여 추출 표준 커브를 사용하는 SpectraMax 소프트웨어에 맞췄다. 분석은 0.15 내지 2.0 내지 3.0 μ g/ml 의 알데하이드로부터 선형화되어 나타났다.

<1057> **약물 동력학 파라미터**

<1058> 이러한 혈장 농도 데이터의 약물 동력학 분석은 비구획성 방법을 사용하여 시행하였다. 커브(AUC_(0-t))아래 있는 면적은 0분에서 마지막 측정 시간점까지 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 계산된 것이었다. 제거 속도(ke)는 혈장 농도-시간 곡선의 말단 상으로 부터 로그-선형 회귀로 평가하였다. 커브의 꼬리 아래 면적은 마지막으로 측정된 농도:ke의 비로 평가되었다. 0분에서 무한대까지 커브아래의 면적(AUC_(0-∞))은 꼬리 아래면적을 AUC_(0-t)에 합하여 얻은 것이다. 반감기를 제거하면 0.693/ke로 평가되었다. 피크 혈장 농도(Cmax)의 관측값을 기록하였다. 프로드러그 연구: 알데히드 이용률(생체 이용률)은 다음과 같이 계산되었다: (AUC_{ald}/ 프로드러그 복용량)/(AUC_{ald}/ ald 정맥내 투여량) x (복용 ald, ald 정맥내 투여량/복용 프로드러그, 프로드러그 복용내 투여량) x (MW 프로드러그/MW 알데히드).

표 8

<1059> 생체 이용률 데이터

실시예	Cmax (mg/mL)	AUC (mgxh/mL)	t 1/2 (시)	F (%)
56	A	B		A
45	A	B		
90	C	C	A	C
85	A	B	B	A
68	A	C	B	
76	C	C	C	
77	B	B	A	A
78	A	A	B	A
89	B	C	C	
83	A	C	C	
98d	A	A	B	
98h	A	C	B	
98e	C	C	B	
98c	B	C	C	
98k	B	C	B	
98ae	A	A	B	
98af	A	A	B	
98b	C	C	B	
111	A	A	C	
98o	A	A	B	
108a	A	A	B	
98ag	C	C	B	C
98a	B	B	C	
98am	A	A	B	
116a	C	C	B	
98an	A	A	B	
116g	A	A	C	
116h	A	A	B	
116e	A	A	B	
108b	A	A	B	

<1060> **항바이러스 분석**

- <1061> 항바이러스 연관 질환, 장애, 또는 증상을 치료 또는 예방하는 경우에 있어서, 본 발명 화합물이 지닌 효능은 여러가지 시험관내 및 생체 분석으로 평가할 수있다. 예를 들면, 바이러스 감염질환과 연관된 염증 반응을 억제 하는 이들 화합물의 성능을 결정하도록 분석을 수행하는 것이다. 시험관내 분석은 전혈 세포 또는 분리된 세포 성 성분을 사용할 수 있다. 생체내 분석은 바이러스 질환의 동물 모델을 포함한다.
- <1062> 이러한 동물모델의 예로는 HBV 또는 HCV 감염성 질환을 가진 설치류 모델, HBV 감염질환의 우드처크 모델, 및 HCV 감염질환의 침팬지 모델을 들 수 있으나, 이에 국한하는 것은 아니다.
- <1063> 본 발명의 화합물은 알콜 유발 질환의 동물 모델에서도 평가할 수있다.
- <1064> 본 발명의 화합물을 평가하는 데 사용 가능한 기타 다른 분석으로는 PCT 출원 PCT/US96/20843호, 1997년 6월 26 일 공개 WO 97/22619호에 개시되어 있다. 이러한 분석은 마우스에서의 생체내 약물 동력학 연구, ICE 동족체 억제, 세포소멸의 억제, 소염 효능에 대한 생체내 급성 분석, 약물의 혈액량 측정, IGIF 분석, 마우스 카라기난 복막 소염 분석, 타입 II 콜라겐 유발 관절염에서의 생체내 약물 동력학 연구 등이 있다.
- <1065> 본 발명의 화합물이 카스파제, 특히 ICE를 실험관내에서 억제할 수 있으며, 또한 경구적으로 포유동물에 투여될 수 있는 한, 이들 화합물은 IL-1-, 세포소멸-, IGIF-, 및 IFN- γ - 매개 질환을 치료하는 데도 임상적으로 이용 될 수 있음이 확실하다.
- <1066> 본 발명가는 본 발명의 실시 양태를 기술하긴 하였지만, 본 발명의 생성물 및 방법을 이용하는 다른 실시 양태 로 변경될 수 있다는 것이 우리의 기본 입장이다.