



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년09월12일
(11) 등록번호 10-1307815
(24) 등록일자 2013년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 259/06 (2006.01) C07C 259/04 (2006.01)
C07C 229/00 (2006.01) C07D 333/70 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7019886
(22) 출원일자(국제) 2006년05월04일
심사청구일자 2011년04월20일
(85) 번역문제출일자 2007년08월30일
(65) 공개번호 10-2008-0015388
(43) 공개일자 2008년02월19일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/001605
(87) 국제공개번호 WO 2006/117549
국제공개일자 2006년11월09일
(30) 우선권주장
0509223.4 2005년05월05일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
JP2004509105 A*
W02005037272 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
크로마 세리퓨틱스 리미티드
영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙턴 밀턴
파크 93
(72) 발명자
데이비드선 알란 호언스비
영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙턴 밀
턴 파크 92크로마 테러퓨틱스 리미티드
패털 샌자이 래티럴
영국 옥스포드셔 오엑스14 4알와이 애빙턴 밀
턴 파크 92크로마 테러퓨틱스 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
청운특허법인

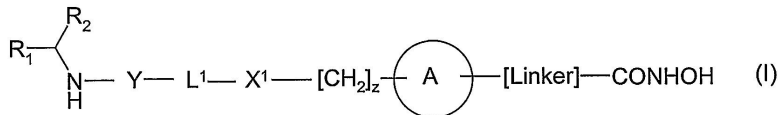
전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 효소 억제제

(57) 요약

다음식(I)의 화합물은 히스톤 탈아세틸 효소의 억제제이고, 예를들어 암을 치료하는데 유용하다:



상기식에서 R_1 은 카르복실산기(-COOH), 또는 하나 또는 그 이상의 세포 내 카르복실 에스테라아제 효소에 의하여 카르복실산기로 가수분해할 수 있는 에스테르기이고; R_2 는 천연 또는 비-천연 알파 아미노산기이고; Y 는 결합, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR₃-, -C(=S)-NR₃, -C(=NH)NR₃ 또는 -S(=O)₂NR₃-(여기서 R₃는 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬)이고; L^1 은 식 -(Alk¹)_m(Q)_n(Alk²)_p-이고, 이 식에서 m , n 과 p 는 각각 0 또는 1이고, Q 는 (i) 5-13개의 고리 멤버를 갖는 임의로 치환되는 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기, 또는 (ii) 식 -X²-Q¹- 또는 -Q¹-X²-(여기서 X²는 -O-, S- 또는 NR^A-(여기서 R^A는 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다)이고, Q¹은 5-13의 고리 멤버를 갖는 임의로 치환된 2가 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기이다]의 2가기이고, Alk¹과 Alk²는 각각 임의로 치환되는 2가 C₃-C₇ 시클로알킬기, 또는 에테르(-O-), 티오에테르(-S-) 또는 아미노(-NR^A-)결합(여기서 R^A는 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다)에 임의로 함유하거나 종결하는 임의로 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알켄일렌 또는 C₂-C₆ 알킨일렌기를 나타내고; X¹은 결합; -C(=O); 또는 -S(=O)₂-; -NR₄C(=O)-, -C(=O)NR₄-, NR₄C(=O)NR₅-, -NR₄S(=O)₂-, 또는 -S(=O)₂NR₄-(여기서 R₄와 R₅는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다)를 나타내며; A는 임의로 치환되는 일-, 이- 또는 삼-고리 탄소환식 또는 이종환식 고리계를 나타내고, 여기서 기 R₁R₂NH-Y-L¹-X¹-[CH₂]_z-와 HONHCO-[링커]-는 다른 고리 원자에 결합되고; -[링커]-는 A의 고리원자와 히드록삼산기 CONHOH를 연결하는 2가 링커기를 나타내고, 링커기의 길이는 A의 고리 원자에 결합되는 말단원자에서 히드록삼산기에 결합되는 말단 원자까지로 3-10개의 탄소원자를 갖는 포화 탄화수소 비분지쇄의 길이와 동일하다.

(72) 발명자

매제이 프랜세스카 안

영국 옥스포드셔셔어 오엑스14 4알와이 애빙던 밀
턴 파크 92크로마 데러퓨릭스 리미티드

데이비스 스테펜 존

영국 옥스포드셔셔어 오엑스14 4알와이 애빙던 밀
턴 파크 92크로마 데러퓨릭스 리미티드

드럼몬드 알란 헤스팅스

영국 옥스포드셔셔어 오엑스14 4알와이 애빙던 밀
턴 파크 92크로마 데러퓨릭스 리미티드

모페트 데이비드 페스투스 차알스

영국 옥스포드셔셔어 오엑스14 4알와이 애빙던 밀
턴 파크 92크로마 데러퓨릭스 리미티드

베이커 켄네스 윌리암 존

영국 옥스포드셔셔어 오엑스14 4알와이 애빙던 밀
턴 파크 92크로마 데러퓨릭스 리미티드

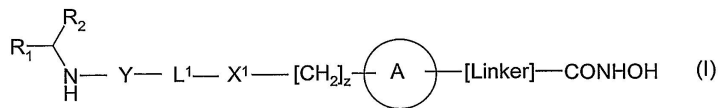
도날드 엘리스테어 데이비드 그래함

영국 옥스포드셔셔어 오엑스14 4알와이 애빙던 밀
턴 파크 92크로마 데러퓨릭스 리미티드

특허청구의 범위

청구항 1

다음 식(I)의 화합물 또는 이의 염, N-산화물 또는 수화물



상기식에서

R_1 은 카르복실산기($-COOH$), 또는 하나 이상의 세포 내 카르복실 에스테라아제 효소에 의하여 카르복실산기로 가수분해할 수 있는 에스테르기이고;

R_2 는 시클로헥실메틸, 시클로헥실, 피리딘-3-일메틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-벤질티오-1-메틸에틸, 1-메틸티오-1-메틸에틸, 1-머캅토-1-메틸에틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, tert-부톡시메틸 또는 이소부틸이고;

Y 는 결합, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NR_3-$, $-C(=S)-NR_3$, $-C(=NH)NR_3$ 또는 $-S(=O)_2NR_3-$ (여기서 R_3 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬)이고;

L^1 은 식 $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p-$ 의 2가 기이고, 이 식에서 m , n 과 p 는 각각 0 또는 1이고,

Q 는 (i) 5-13개의 고리 멤버를 갖는 2가 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기, 또는 (ii) m 과 p 가 둘 다 0인 경우, 식 $-X^2-Q^1-$ 또는 $-Q^1-X^2-$ 의 2가 기 [여기서 X^2 는 $-O-$, $S-$ 또는 NR^A- (여기서 R^A 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다), Q^1 은 5-13개의 고리 멤버를 갖는 2가 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기이다]이고;

Alk^1 과 Alk^2 는 각각 2가 C_3-C_7 시클로알킬기, 또는 에테르($-O-$), 티오에테르($-S-$) 또는 아미노($-NR^A-$) 결합(여기서 R^A 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다)에 임의로 함유하거나 종결하는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알켄일렌 또는 C_2-C_6 알킨일렌기를 나타내며;

X^1 은 결합; $-C(=O)$; 또는 $-S(=O)_2-$; $-NR_4C(=O)-$, $-C(=O)NR_4-$, $NR_4C(=O)NR_5-$, $-NR_4S(=O)_2-$, 또는 $-S(=O)_2NR_4-$ (여기서 R_4 와 R_5 는 각각 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다)를 나타내며;

z 는 0 또는 1이고;

A 는 기 $R_1R_2NH-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ 와 $HONHCO-$ [링커]-가 다른 고리 원자에 결합되는 일환식 탄소환식 또는 이종환식 고리계를 나타내며,

여기서 A 는 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시, 히드록시, 히드록시 (C_1-C_6) 알킬, 머캅토, 머캅토 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬티오, 페닐, 할로(플루오로, 브로모와 클로로 포함), 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 니트릴($-CN$),옥소, $-COOH$, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONHR^A$, $-SO_2NHR^A$, $-CONR^A R^B$, $-SO_2NR^A R^B$, $-NH_2$, $-NHR^A$, $-NR^A R^B$, $-OCONH_2$, $-OCONHR^A$, $-OCONR^A R^B$, $-NHCOR^A$, $-NHCOOR^A$, $-NR^B COOR^A$, $-NHSO_2OR^A$, $-NR^B SO_2OH$, $-NR^B SO_2OR^A$, $-NHCONH_2$, $-NR^A CONH_2$, $-NHCONHR^B$, $-NR^A CONHR^B$, $-NHCONR^A R^B$ 또는 $-NR^A CONR^A R^B$ (여기서 R^A 와 R^B 는 각각 (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_6) 시클로알킬, 페닐 또는 5 또는 6 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로아릴이다)에서 선택한 4개 이하의 치환기로 치환되며;

-[링커]-는 식 $-(CH_2)_x-Z-L^2-$ 의 2가 기를 나타내며,

상기식에서

x는 0이고;

Z는 결합, $-\text{NR}_3\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_3-$, $-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}_3$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}_3$, $-\text{NR}_3\text{S}(=\text{O})_2-$, 또는 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_3-$ (여기서 R_3 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬); $-\text{C}(=\text{O})$; 또는 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 이고;

L^2 는 에테르($-\text{O}-$), 티오에테르($-\text{S}-$) 또는 아미노(NR^{A}) 결합(여기서, R^{A} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬)에 임의로 함유하거나 중결하는 직쇄 C_4-C_7 알킬렌, C_4-C_6 알켄일렌 또는 C_4-C_6 알킨일렌기를 나타낸다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, Z가 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, L^2 가 $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_7-$ 인 화합물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

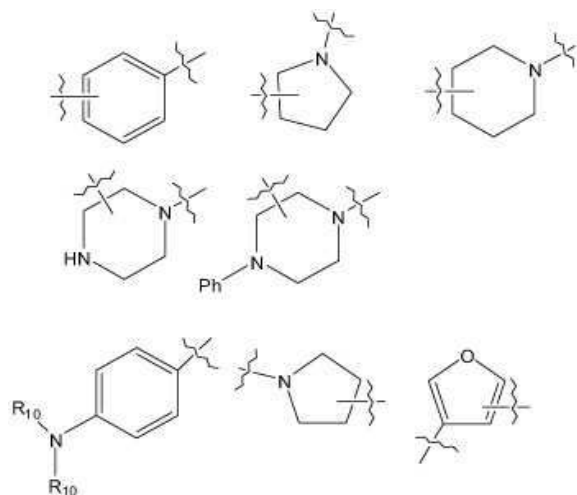
삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항에 있어서, A가 제1항에서 정의한 치환기에서 선택한 하나 내지 네개의 치환기로 치환된 다음 기 중 하나인 화합물:



상기 식에서 R₁₀은 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 고정된 원자에 연결되는 것으로 표시된 파상선에 의하여 교차되는 결합은 화합물(I)의 링커기에 연결되고, 부동으로 표시된 다른 결합은 기 R₁R₂CHNHYL¹X¹[CH₂]_z로 표시되는 고리계의 소정의 고리 원자를 연결시킨다.

청구항 19

제1항에 있어서, z가 0인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, Y가 -S(=O)₂-, -C(=S)-NR₃, -C(=NH)-NR₃ 또는 -S(=O)₂NR₃-이고, 여기서 R₃는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, Y가 결합인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, L¹기에서, Alk¹과 Alk²가 존재할 때, 이를 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-와 2가 시클로프로필, 시클로펜틸과 시클로헥실기에서 선택하는 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, L¹기에서, Q가 2가 페닐기 또는 5-13개의 고리 멤버를 갖는 일- 또는 이-환식 헤테로아릴기인

화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, Q가 1,4-페닐렌인 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, L^1 기에서, m과 p가 0인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, L^1 기에서, n과 p가 0이고 m이 1인 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, L^1 기에서, m, n과 p가 모두 0인 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, 기 $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_Z-$ 가 $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-(CH_2)_v-$, $-(CH_2)_vO-$, $-C(=O)-(CH_2)_v-$, $-C(=O)-(CH_2)_vO-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_w-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_wO-$



상기 식들에서 v는 1, 2, 3 또는 4이고 w는 1, 2 또는 3이다.

에서 선택되는 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, 기 $Y-L^1-X^1-[CH_2]_Z-$ 가 $-CH_2-$, $-CH_2O-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-C(=O)-CH_2O-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$ 또는 $-C(=O)-NH-CH_2O-$ 에서 선택되는 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, R_1 이 식 $-(C=O)OR_9$ 의 에스테르기인 화합물.

상기 식에서 R_9 은

(i) R_7R_8CH- [이 식에서 R_7 은 (C_1-C_3) 알킬- $(Z^1)_a-(C_1-C_3)$ 알킬- 또는 (C_2-C_3) 알켄일- $(Z^1)_a-(C_1-C_3)$ 알킬-(여기서 a는 0 또는 1이고, Z^1 은 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이다)이고, R_8 은 수소 또는 (C_1-C_3) 알킬-이거나 또는 R_7 과 R_8 는 탄소와 함께 결합하여 C_3-C_7 시클로알킬고리 또는 5- 또는 6-고리원자를 갖는 이종환식 고리를 형성한다]; 또는

(ii) 페닐 또는 5 또는 6개의 고리원자를 갖는 일고리 이종환식이다.

청구항 31

제1항에 있어서, R_1 이 식 $-(C=O)OR_9$ 의 에스테르기(이 식에서 R_9 는 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n- 또는 sec-부틸, 시클로헥실, 알릴, 페닐, 벤질, 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, N-메틸피페리딘-4-일, 테트라하이드로푸란-3-일 또는 메톡시에틸이다.)인 화합물.

청구항 32

제30항에 있어서, R_9 이 시클로펜틸인 화합물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

제1항에 있어서, R_2 가 페닐, 벤질, 페닐에틸, tert-부톡시메틸 또는 이소-부틸인 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, 식(1)이,

(S)-3-tert-부톡시-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-프로피온산 시클로펜틸 에스테르;

(S)-3-tert-부톡시-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-프로피온산;

(S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르;

(S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산;

(S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르;

(S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-메틸-펜탄산;

또는 이들의 약학적으로 허용할 수 있는 염인 화합물.

청구항 37

약학적으로 허용할 수 있는 담체와 함께, 유효 성분으로 제1항, 제5항, 제6항, 제18항 내지 제32항, 제35항, 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물로 이루어지는, 세포-증식 질병, 폴리글루타민 질병, 신경 변성성 질병, 자가 면역 질병, 염증성 질병, 기관 이식 거부증, 당뇨병, 혈액학적 질병 또는 감염의 치료용 약학적 조성물.

청구항 38

유효성분으로 제1항, 제5항, 제6항, 제18항 내지 제32항, 제35항, 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 함유하는, 세포-증식 질병, 폴리글루타민 질병, 신경 변성성 질병, 자가 면역 질병, 염증성 질병, 기관이식 거부증, 당뇨병, 혈액학적 질병 또는 감염의 치료용 약제.

청구항 39

제38항에 있어서, 암세포 증식 질병, 헌팅턴 질병 또는 알츠하이머 질병의 치료용 약제.

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

제37항에 있어서, 제1항, 제5항, 제6항, 제18항 내지 제32항, 제35항, 제36항 중 어느 한 항에 따른 화합물에서, R₂가 메틸렌기 -CH₂-를 통하여 부착되는 탄소원자에 결합하는 국소투여용 약학적 조성물.

청구항 48

제1항에 있어서,

식(1)이 (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로페틸 에스테르; 또는
이의 약학적으로 허용할 수 있는 염인 화합물.

청구항 49

제1항에 있어서,

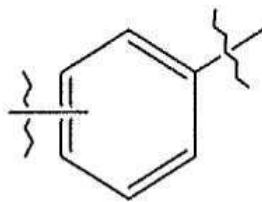
(S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산인 화합물.

청구항 50

제38항에 있어서, 류마티스 관절염의 치료용 약제.

청구항 51

제18항에 있어서, A가 치환되는 다음 기인 화합물:



명세서

기술분야

본 발명은 효소의 히스톤 탈아세틸효소계 멤버를 억제하는 화합물과 암, 폴리글루타민 질병, 예를들어 헌팅턴 병, 신경병성성 질병, 예를들어 알츠하이머 병, 자가면역질환, 예를들어 류머티스성 관절염과 기관 이식 거부 반응, 당뇨병, 혈액학적 질병, 염증성 질병, 순환계 질병, 죽상 경화증과 감염 염증성 후유증을 포함하는 세포 증식 질병을 치료하는데 이들을 사용하는 용도에 관한 것이다.

배경기술

진핵 세포에서 DNA는 히스톤으로 패키징되어 염색질을 형성한다. 약 150 염기 쌍의 DNA는 히스톤의 팔합체(각각 둘의 히스톤 2A, 2B, 3과 4) 주위에 두 번 겹쳐져서 뉴클레오솜, 염색질의 기본 단위를 형성한다. 염색질의 규칙 구조는 관련 유전자를 전사하기 위하여 수정할 필요가 있다. 전사 조절은 분화, 증식과 세포 자멸사에 중요

하며, 그러므로 엄격하게 제어되어야 한다. 염색질 구조의 변화 제어(와 여기서 전사)는 공유 결합 변이에 의하여 N-말단 꼬리의 가장 두드러진 히스톤에 매개된다. 아미노산 측쇄의 공유결합변이(예를들어 메틸화, 아세틸화, 인산화와 유비퀴틴화)는 효소로 매개된다(히스톤의 공유결합변이에 관한 논평과 전사조절에서 그들의 역할은 Berger SL 2001 Oncogene 20, 3007-3013; See Grunstein, M 1997 Nature 389, 349-352; Wolffe AP 1996 Science 272, 371-372; 히스톤 아세틸화와 전사에 대한 Wade PA et al 1997 Trends Biochem Sci 22, 128-132에서 볼 수 있다).

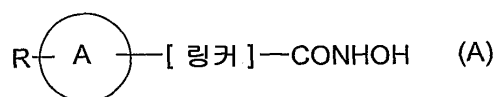
[0003] 히스톤의 아세틸화는 전사적으로 활성인 염색질 부분과 관련되고, 반면에 낮은 아세틸화 수준을 갖는 뉴클레오솜은 대체로 전사적으로 불활성이다. 히스톤의 아세틸화 상태는 역활성을 갖는 두 효소류; 히스톤 아세틸 전이 효소(HATs)와 히스톤 아세틸 효소(HDACs)에 의하여 제어된다. 형질전환세포에서 HDACs의 부적당한 발현은 종양 억제 유전자의 불활성을 가져 온다(종양 형성에서 HDACs의 가능한 역할의 검토는 Gray SG와 Teh BT 2001 Curr Mol Med 1, 401-429 참조). HDAC 효소의 억제제는 문헌에 기술되어 있고 동물에서 암세포 증식억제, 세포자멸사의 유도과 종양 성장 억제를 가져오는 어떤 유전자의 전사 회복을 유도하는 것을 나타낸다(제조사는 Kelly, WK et al 2002 Expert Opin Investig Drugs 11, 1695-1713 참조). 이와 같은 소견은 HDAC 억제제가 암같은 증식성 질병을 치료하는데 치료적으로 우수함을 나타낸다(Kramer, OH et al 2001 Trends Endocrinol 12, 294-300, Vigushin DM and Coombes RC 2002 Anticancer Drugs 13, 1-13).

[0004] 더불어, 다른 문헌에는 이상 HDAC 활성 또는 히스톤 아세틸화가 다음 질병과 질환; 폴리글루타민질병, 예를들어, 헌팅턴 질병(Hughes RE 2002 Curr Biol 12, R141-R143; McCampbell A et al 2001 Proc Soc Natl Acad Sci 98, 15179-15184; Hockly E et al 2003 Proc Soc Natl Acad Sci 100, 2041-2046), 기타 신경 변성성 질병, 예를들어 알츠하이머 질병(Hempen B and Brion JP 1996, J Neuropathol Exp Neurol 55, 964-972), 자가면역 질병과 장기 이식 거부 반응(Skov S et al 2003 Blood 101, 14 30-1438; Mishra N et al 2003 J Clin Invest 111, 539-552), 당뇨병(Mosley AL and Ozcan S 2003 J Biol Chem 278, 19660 - 19666)과 당뇨병 합병증, 감염(원충 감염 포함(Darkin-Rattray, SJ et al 1996 Proc Soc Natl Acad Sci 93, 13143-13147))과 지중해 빈혈을 포함한 혈액학적 질병(Witt O et al 2003 Blood 101, 2001-2007)에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이들 원고에 포함되어 있는 관찰에서는 HDAC 억제제가 이들 질병과 기타 관련 질병에 치료적으로 유익함을 나타낸다.

[0005] 여러가지 형의 HDAC 억제제 화합물이 제안되었으며, 이러한 화합물 중 몇몇은 현재 암치료용으로 임상적으로 평가되고 있다. 예를들면, 이러한 화합물은 다음 특허 공보에 기술되어 있다:

[0006]	US 5,369,108와 WO	WO 03/076395	WO 04/110989
[0007]	01/18171	WO 03/076400	WO 04/092115
[0008]	US 4,254,220	WO 03/076401	WO 04/022491
[0009]	WO 01/70675	WO 03/076421	WO 05/014588
[0010]	WO 01/38322	WO 03/076430	WO 05/018578
[0011]	WO 02/30879	WO 03/076422	WO 05/019174
[0012]	WO 02/26703	WO 03/082288	WO 05/004861
[0013]	WO 02/069947	WO 03/087057	WO 05/007091
[0014]	WO 02/26696	WO 03/092686	WO 05/030704
[0015]	WO 03/082288	WO 03/066579	WO 05/013958
[0016]	WO 02/22577	WO 03/011851	WO 05/028447
[0017]	WO 03/075929	WO 04/013130	WO 05/026907

[0018] 본 분야에 알려져 있는 여러가지 HDAC 억제제는 다음식(A)와 같이 표시되는 구조 템플릿을 갖는다:



[0019]

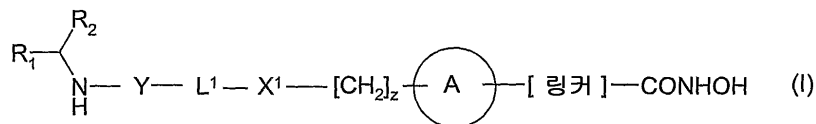
[0020] 상기식에서 고리 A는 임의의 치환기 R을 갖는 탄소환식 또는 이종환식 고리계이고 [링커]는 여러형의 링커기이다. 히드록사메이트기는 접어진 효소 구조에서 포켓의 저부에 있는 HDAC 효소의 활성 부위에서 금속 이온과 상호작용하는 금속 결합기로서 작용한다. 고리 또는 고리계 A는 금속 이온을 함유하는 포켓 내에 또는 입구에 위치하고, -{링커}-기로 포켓 연결 A로 금속 결합 히드록삼산기에 더 깊게 확장한다. 본 분야에서 및 때때로 여기서 고리 또는 고리계 A는 때로는 약식으로 억제제의 "헤드 기"로 언급한다.

[0021] 목표 기관과 조직으로 배출을 강화하기 위하여 또는 모약제의 불량한 약동성을 극복하기 위하여 프로드러그를 사용하는 것은 잘 알려져 있는 약화학방법이다. 예를들어, 생체내에서 혈청 카르복시에스테라아제에 의하여 활성 모산으로 가수분해되는 에스테르 프로드러그의 투여는 산 그 자체를 투여하는 것보다 더 높은 모산의 혈청 수준을 가져올 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0022] 본 발명은 상기 HDAC 억제제 분자 템플릿(A)에 알파 아미노산 에스테르기를 도입하는 것이 세포막을 통하여 작용물질의 침투를 용이하게 하므로 이로써 세포 내 카르복시에스테라아제 활성이 에스테르를 가수분해하여 모산을 방출한다는 것에 기초를 둔다. 하전될 때 산은 세포 밖으로 쉽게 이동되지 않으므로 여기서 이는 축적되어 활성 HDAC 억제제의 세포 내 농도를 증가시킨다. 이에 따라 작용의 잠재력과 지속성이 증가된다. 그러므로, 본 발명은 화합물의 구조가 HDAC 억제제 분자 템플릿과, 대응하는 탈-에스테르화 모산에 공유 결합되는 세포 내 카르복시에스테라아제(또한 여기서 "에스테라아제 모티프(motif)"라 한다)용 기질인 알파 아미노 에스테르 부분을 가짐을 특징으로 하는 구조의 화합물류를 이용가능하게 하며, 이와 같은 화합물은 HDAC의 세포 내 억제에 유익한 암과 같은 질병을 치료하는데 있어 약학적 유용성을 갖는다.

[0023] 본 발명에 의하여 다음식(I)의 화합물 또는 이의 염, N-산화물, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:



[0024]

[0025] 상기 식에서

[0026] R_1 은 카르복실산기(-COOH), 또는 하나 또는 그 이상의 세포 내 카르복실 에스테라아제 효소에 의하여 카르복실산 기로 가수분해할 수 있는 에스테르기이고;

[0027] R_2 는 천연 또는 비-천연 알파 아미노산의 측쇄이고;

[0028] Y는 결합, -C(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR₃-, -C(=S)-NR₃, -C(=NH)NR₃ 또는 -S(=O)₂NR₃- (여기서 R₃는 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬)이고;

[0029] L^1 은 식 -(Alk¹)_m(Q)_n(Alk²)_p-의 2가 기이고, 이 식에서 m, n과 p는 각각 0 또는 1이고,

[0030] Q는 (i)5-13개의 고리 멤버를 갖는 임의로 치환된 2가 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기, 또는 (ii) m과 p 둘 다 0인 경우, 식 -X²-Q¹- 또는 -Q¹-X²-의 2가 기이고[여기서 X²는 -O-, S- 또는 NR^A- (여기서 R^A는 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다), Q¹은 5-13개의 고리 멤버를 갖는 임의로 치환된 2가 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기이다]이고,

[0031] Alk¹과 Alk²는 각각 임의로 치환된 2가 C₃-C₇ 시클로알킬기, 또는 에테르(-O-), 티오에테르(-S-) 또는 아미노(-NR^A-) 결합 (여기서 R^A는 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬이다)에서 임의로 함유하거나 종결하는 임의로 치환되는 직쇄 또는 분지쇄, C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알켄일렌 또는 C₂-C₆ 알킨일렌기를 나타내며;

[0032] X¹은 결합; -C(=O); 또는 -S(=O)₂-; -NR₄C(=O)-, -C(=O)NR₄-, -NR₄C(=O)NR₅-, -NR₄S(=O)₂-, 또는 -S(=O)₂NR₄- (여기서 R₄와 R₅는 각각 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다)를 나타내며;

- [0033] z 는 0 또는 1이고;
- [0034] A는 임의로 치환된 일-, 이- 또는 삼- 고리 탄소환식 또는 이중환식 고리계를 나타내고, 여기서 $R_1R_2NH-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z$ 와 $HONHCO$ -[링커]-는 부착된 다른 고리 원자이며;
- [0035] -[링커]-는 히드록삼산기 $-CONHOH$ 를 갖는 A에서 고리 원자를 연결하는 2가 링커기를 나타내고, 상기 링커기의 길이는 A의 고리 원자에 연결된 말단 원자로부터 히드록삼산기에 연결된 말단 원자까지이고 3-10개의 탄소원자를 갖는 포화 탄화수소 비분지쇄의 길이와 동일하다.
- [0036] 상기한 정의에서 고분자량의 분자를 포함하는 것이 가능할지라도, 의약화학 실무의 일반적인 원칙에 따라 본 발명에 관련되는 화합물은 600이하의 분자량을 가지는 것이 바람직하다.
- [0037] 다른 광범위한 본 발명의 관점에 있어 본 발명은 HDAC 효소의 활성을 억제하는 조성물의 제조에서 상술한 식 (I)의 화합물, 또는 이의 N-산화물, 염, 수화물 또는 용매화물을 사용하는 용도를 제공한다.
- [0038] 본 발명에 관한 화합물은 생체 외 또는 생체 내에서 HDAC 활성, 특히 HDAC1 활성을 억제하는데 사용될 수 있다.
- [0039] 본 발명의 하나의 구성에서 본 발명의 화합물은 세포-증식 질병 예를들어 암 세포 증식, 폴리글루타민 질병 예를들어 헌팅턴 질병, 신경변성성 질병 예를들어 알츠하이머 질병, 자가면역질환 예를들어 류마티스 관절염과 장기 이식 거부 반응, 당뇨병, 혈액학적 질병, 감염(원충과 진균감염을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다), 염증질환과 죽상 경화증을 포함하는 순환계 질병 치료용 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0040] 다른 관점에 있어서, 본 발명은 상술한 식(I)의 화합물의 유효량을 상기한 질병으로 고통받는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 상술한 형의 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0041] 용어 "에스테르" 또는 "에스테르화 카르복실기"는 $R_0O(C=O)$ -기(여기서 R_0 는 알코올 R_0OH 에서 관념상 유도되는 에스테르임을 특징으로 하는 기이다)이다.
- [0042] 여기에서 사용된 " (C_a-C_b) 알킬" (여기서 a 와 b 는 정수이다)이란 용어는 a 내지 b 개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 뜻한다. 따라서, a 가 1이고 b 가 6일 때, 예를들면 이 용어에는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, sec -부틸, t -부틸, n -펜틸과 n -헥실이 포함된다.
- [0043] 여기서 사용된 "이가 (C_a-C_b) 알킬렌기" (여기서 a 와 b 는 정수이다)란 용어는 a 내지 b 개의 탄소원자와 두개의 만족되지 않은 원자를 갖는 포화 탄화수소 쇄를 뜻한다.
- [0044] 여기서 사용된 " (C_a-C_b) 알켄일" (여기서 a 와 b 는 정수이다)은 적용가능한 곳에 E 아니면 Z 입체 화학의 최소한 하나의 이중 결합을 갖는 a 내지 b 개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알켄일 부분을 뜻한다. 이 용어에는 예를들어, 비닐, 알릴, 1- 및 2-부텐일과 2-메틸-2-프로펜일이 포함된다.
- [0045] 여기에서 사용된 "2가 (C_a-C_b) 알켄일렌기"란 용어는 a 내지 b 개의 탄소원자, 최소한 하나의 이중 결합과 두개의 만족되지 않은 원자를 갖는 탄화수소 쇄를 뜻한다.
- [0046] 여기에서 사용된 " C_a-C_b 알킨일" (여기서 a 와 b 는 정수)란 용어는 2-6개의 탄소원자를 갖고 더불어 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 뜻한다. 이 용어에는 예를들어, 에틴일, 1-프로핀일, 1-과 2-부틴일, 2-메틸-2-프로핀일, 2-, 펜틴일, 3-펜틴일, 4-펜틴일, 2-헥신일, 3-헥신일, 4-헥신일과 5-헥신일이 포함된다.
- [0047] 여기에서 사용된 "2가 (C_a-C_b) 알킨일렌기" (여기서 a 와 b 는 정수)란 용어는 2-6개의 탄소원자와 최소한 하나의 삼중결합을 갖는 2가 탄화수소쇄를 뜻한다.
- [0048] 여기에서 사용된 "탄소환식"이란 용어는 모두가 탄소인 16개 이하의 고리원자를 갖는 일-, 이- 또는 삼환식 기를 뜻하며 이것에는 아릴과 시클로알킬이 있다.
- [0049] 여기에서 사용된 "시클로알킬"이란 용어는 3-8개의 탄소원자를 갖는 일고리 포화 탄소환식기를 뜻하고, 예를들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸과 시클로옥틸이 있다.
- [0050] 여기에서 사용된 "아릴"이란 무제한 용어는 일-, 이- 또는 삼-고리 탄소환식 방향족기를 뜻하고, 공유 결합에 의하여 직접 연결되는 두개의 일고리 탄소환식 방향족 고리를 갖는 기가 있다. 이와 같은 기의 예를들면, 페닐,

비페닐과 나프틸이 있다.

- [0051] 여기에서 사용된 "헤테로아릴"이란 무제한 용어는 S, N와 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼-환식 방향족기를 뜻하고, 이들에는 두개의 이러한 일환식 고리, 또는 하나의 이러한 일환식 고리와 하나의 일환식 아릴 고리를 갖는 기가 있으며, 이들은 공유 결합에 의하여 직접 연결된다. 이와 같은 기의 예를들면, 티엔일, 벤즈티엔일, 푸릴, 벤즈푸릴, 피롤일, 이미다졸일, 벤즈이미다졸일, 티아졸일, 벤즈티아졸일, 이소티아졸일, 벤즈이소티아졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 벤즈옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤즈이소옥사졸일, 이소티아졸일, 트리아졸일, 벤즈트리아졸일, 티아디아졸일, 옥사디아졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일, 인돌일과 인다졸일이 있다.
- [0052] 여기에서 사용되는 "헤테로시클일" 또는 "이종환식"이란 무제한 용어에는 상술한 바와 같은 "헤테로아릴"이 있고, 이의 비-방향족 의미는 S, N와 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼- 고리 비-방향족기와, 이러한 다른 기에 또는 일고리 탄소환식기에 공유결합되는 하나 또는 그 이상의 이러한 헤테로 원자를 함유하는 일고리 비-방향족기로 이루어지는 기에 관한 것이다. 이러한 기의 예를들면, 피롤일, 푸란일, 티엔일, 피페리딘일, 이미다졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤리딘일, 피리미딘일, 몰포린일, 피페라진일, 인돌일, 몰포린일, 벤즈푸란일, 피란일, 이소옥사졸일, 벤즈이미다졸일, 메틸렌디옥시페닐, 에틸렌디옥시페닐, 말레이미도와 숙신이미도기가 있다.
- [0053] 본 명세서에서 다른 언급이 없는 한 여기에서 어떠한 부분에 사용된 "치환된"이란 용어는 4개 이하의 상화성 치환기들로 치환되는 것을 의미하고, 각 치환기들의 예를들면, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 히드록시, 히드록시 (C₁-C₆)알킬, 머캅토, 머캅토(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬티오, 페닐, 할로(플루오로, 브로모와 클로로 포함), 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 니트릴(-CN), 옥소, -COOH, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -SO₂NHR^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR^B, -NHCOR^A, -NHCOOR^A, -NR^BCOOR^A, -NHSO₂OR^A, -NR^BSO₂OH, -NR^BSO₂OR^A, -NHCONH₂, -NR^ACONH₂, -NHCONHR^B, -NR^ACONHR^B, -NHCONR^AR^B 또는 -NR^ACONR^AR^B (여기서 R^A와 R^B는 각각 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, 페닐 또는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 일고리 헤테로아릴을 나타낸다)가 있다. "임의의 치환기"는 전술한 치환기 중의 하나이다.
- [0054] "천연 또는 비-천연 알파-아미노산의 측쇄"란 용어는 식 NH₂-CH(R¹)-COOH의 천연 또는 비-천연 아미노산에서의 기 R¹를 뜻한다.
- [0055] 천연 알파-아미노산 측쇄의 예를들면, 알라닌, 알기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 히스티딘, 5-히드록실리신, 4-히드록시프로린, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프로린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 바린, α-아미노아디프산, α-아미노-n-부티르산, 3,4-디히드록시페닐알라닌, 호모세린, α-메틸세린, 오르니틴, 피페콜산과 티록신의 측쇄가 있다.
- [0056] 특성 측쇄에 기능치환기, 예를들어 아미노, 카르복실, 히드록시, 머캅토, 구아니딜, 이미다졸일 또는 인돌일기를 함유하는 천연 알파-아미노산에는 알기닌, 리신, 글루탐산, 아스파르트산, 트립토판, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 티로신과 시스테인이 있다. 본 발명의 화합물에서 R₂가 이들 측쇄 중 하나일 때 기능 치환기는 임의로 보호될 수 있다.
- [0057] 천연 알파-아미노산의 측쇄에서 기능 치환기와 관련하여 사용될 때 "보호되는"이란 용어는 실질적으로 비-기능적인 이러한 치환기의 유도를 뜻한다. 예를들면, 카르복실기는 에스테르화되고(예를들어 C₁-C₆ 알킬에스테르), 아미노기는 아마이드로 변환되고(예를들어 NHCOC₁-C₆ 알킬아미드로) 또는 카르바메이트(예를들어 NHC(=O)OC₁-C₆ 알킬 또는 NHC(=O)OCH₂Ph 카르바메이트로), 히드록실기는 에테르로 변환되고(예를들어 OC₁-C₆ 알킬 또는 O(C₁-C₆ 알킬)페닐에테르) 또는 에스테르로 변환되고(예를들어 OC(=O)C₁-C₆ 알킬 에스테르), 티올기는 티오에테르(예를들어 tert-부틸 또는 벤질 티오에테르) 또는 티오에스테르(예를들어 SC(=O)C₁-C₆ 알킬 티오에스테르)로 변환된다.
- [0058] 비-천연 알파-아미노산 측쇄의 예를들면 본 발명의 화합물에 사용하는데 적합한 R₂기를 검토하여 하술하는 것들을 포함한다.

[0059] 여기에서 사용된 "염"이란 용어는 염기 부가염, 산부가염과 4급염을 뜻한다. 산성인 본 발명의 화합물은 알칼리 금속 수산화물, 예를들어 나트륨과 칼륨 수산화물; 알칼리 토류 금속 수산화물, 예를들어 칼슘, 바륨과 마그네슘 수산화물과 같은 염기와; 유기염기, 예를들어 N-메틸-D-글루카민, 콜린 트리스(히드록시메틸)아미노-메탄, L-알기닌, L-리신, N-에틸 피페리딘, 디벤질아민 등과 약학적으로 허용할 수 있는 염을 포함한 염을 형성할 수 있다. 염기성인 이들 화합물(I)은 무기산, 예를들어 염산 또는 브롬산과 같은 할로겐화 수소산, 황산, 질산 또는 인산 등과, 유기산, 예를들어 초산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말산, 살리실산, 시트르산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤조산, 벤젠술폰산, 글루탐산, 락트산과 만텔산 등과, 약학적으로 허용할 수 있는 염을 포함한 염을 형성할 수 있다.

[0060] 비대칭 탄소 원자가 존재하기 때문에 하나 또는 그 이상의 실제적 또는 잠재적 키랄 중심을 갖는 본 발명의 화합물은 각 키랄 중심에서 R 또는 S 입체 화학을 갖는 여러가지 부분 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이와 같은 부분 입체 이성질체와 그들의 혼합물을 모두 포함한다.

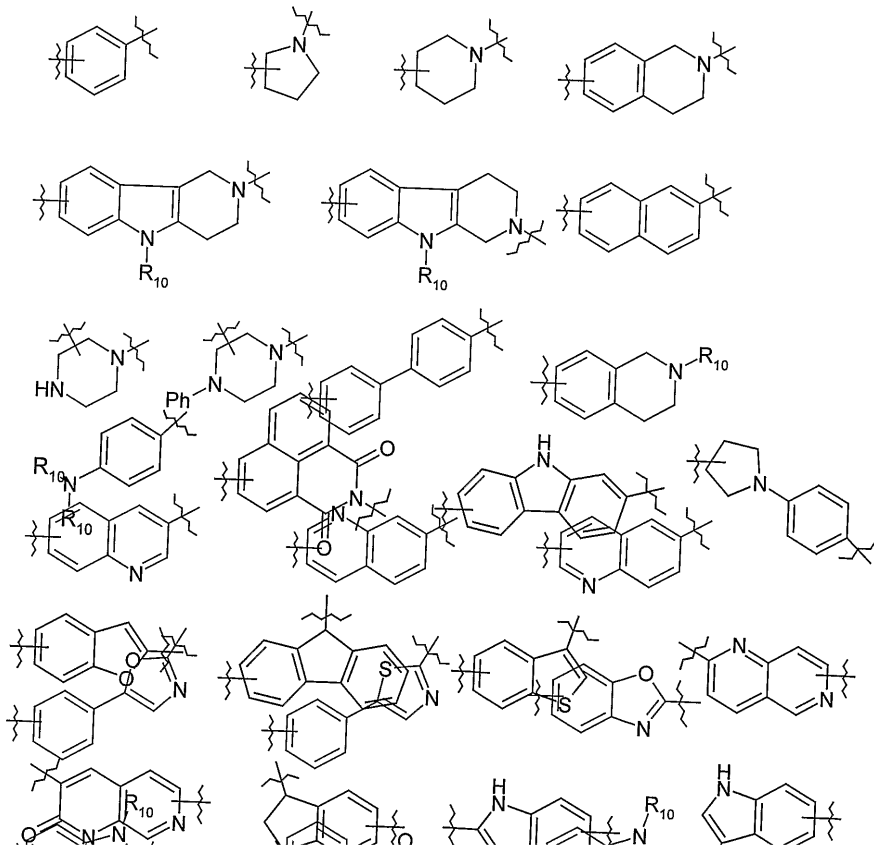
[0061] 상술한 바와 같이 본 발명의 에스테르는 주로 세포 내 카르복실 에스테라아제에 의하여 변환되는 대응하는 카르복실산의 프로드러그이다. 그러나, 상기 에스테르는 가수분해되지 않고 남아 있는 한 그들 자신의 권한 내에서 HDAC 억제 활성을 갖는다. 본 발명의 화합물에는 에스테르 뿐만 아니라 대응하는 카르복실산 가수분해 생성물도 포함한다.

[0062] 히드록사메이트기 $-C(=O)NHOH$

[0063] 본 발명의 화합물에서 히드록사메이트기는 접혀진 효소 구조에서 포켓 저부에 위치하는 HDAC 효소의 활성 부위에서 금속 이온과 상호작용하는 금속 결합기로서 작용한다.

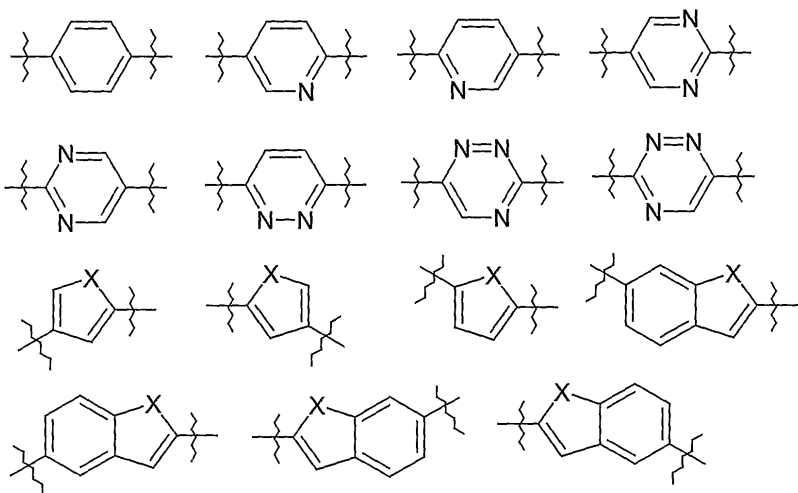
[0064] 고리 또는 고리계 A

[0065] 고리 또는 고리계 A는 임의로 치환되는 일-, 이- 또는 삼-고리 탄소환식 또는 이종환식 고리계이다. 본 발명의 화합물에서 고리 또는 고리계 A가 HDAC 효소의 활성 부위에 결합될 때 금속 이온을 함유하는 포켓 내에 또는 입구에 위치하고, $\{-\text{커팅}\}$ -기는 금속 결합 히드록삼산기에 포켓 연결 A로 더 깊게 확장한다. 본 분야에서 고리 또는 고리계 A는 때로는 약식으로 억제제의 "헤드기"로 표현한다. 고리계 A의 예를들면 다음과 같다:



[0066]

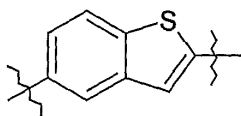
- [0067] 상기식에서 R_{10} 은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 파상선에 의하여 교차된 결합은 화합물(I)에서의 링 커기에 연결하고 화합물(I)에서 기 $R_1R_2CHNHYL_1X_1[CH_2]_Z$ 는 표시된 고리계의 모든 가까운 고리 원자에 연결된다.
- [0068] -[링커]-기
- [0069] -[링커]-는 히드록삼산기 CONHOH를 갖는 A의 고리원자를 연결하는 2가 링커기를 나타내는 것이고, 링커기의 길이는 A의 고리 원자에 결합된 말단 원자로부터 히드록삼산기에 결합된 말단 원자까지로 3-10개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 비분지쇄의 길이와 동일하다. 3개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 비분지쇄는 약 2.5 옹스트롬의 길이를 가지며, 10개의 탄소 원자 중 하나는 약 11.3 옹스트롬의 길이를 갖는다. 주어진 -[링커]-기의 길이는 문헌의 원자 반경과 결합 길이에 관한 데이터로부터 측정할 수 있거나, 또는 DS ViewerPro (Accelrys, Inc)와 같은 화학 구조 모델링 소프트웨어를 사용하여 측정할 수 있다. 정의된 길이의 -[링커]-기는 헤드기 A가 효소의 활성 부위에서 금속 이온 함유 포켓 내에 또는 입구에 위치한다는 사실을 반영하며, 그러므로 이 포켓의 깊이에 부정확하게 관련된다. 여러 경우에 링커의 길이는 4-9개의 탄소 원자, 예를들어 5, 6 또는 7개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화 수소 비분지쇄의 길이와 동일하다. 특정한 -[링커]-기의 일반적인 형태는 "제 1 형", "제 2 형"과 "제 3 형" 링커로 하술한다.
- [0070] 제 1 형 링커
- [0071] 이 형에서 -[링커]-는 식 $-(CH_2)_x-Z-L^2-$ 의 2가 기를 나타낸다. 상기식에서 x 는 0 또는 1이고;
- [0072] Z 는 결합, $-NR_3-$, $-NR_3C(=O)-$, $-C(=O)NR_3-$, $-NR_4C(=O)-NR_3-$, $-C(=S)-NR_3$, $-C(=N)-NR_3$, $-NR_3S(=O)_2-$, 또는 $-S(=O)_2NR_3-$ 이고, 여기서 R_3 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬; $-C(=O)$; 또는 $-S(=O)_2-$ 이고;
- [0073] L^2 는 임의로 치환되는 직쇄 또는 분지쇄 C_4-C_7 알킬렌, C_4-C_6 알켄일렌 또는 C_4-C_6 알킨일렌기를 나타내고, 이들은 에테르($-O-$), 티오에테르($-S-$) 또는 아미노($-NR^A-$) 결합(여기서 R^A 는 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬이다)에 임의로 함유되거나 종결될 수 있다.
- [0074] 어떠한 상화성 조합에서 이러한 형의 링커 중 하위 부류의 하나에 있어, x 는 0이고; Z 는 $-NH-$, $-C(=O)-$, $-NHC(=O)-$ 또는 $-C(=O)NH-$ 이고 L^2 는 $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, 또는 $-(CH_2)_7-$ 이다.
- [0075] 제 2 형 링커
- [0076] 이 형에서 -[링커]-는 식 $-(CH_2)_x-L^3-Ar^1-L^4-$ 를 나타내고,
- [0077] 상기식에서
- [0078] x 는 0 또는 1이고;
- [0079] L^3 는 Z 또는 L^2 또는 $Z-L^2$ 이고 여기서 Z 는 제 1 형 링커에 대하여 정의한 바와 같고 L^2 는 결합 또는 임의로 치환된 2가 C_1-C_3 알킬렌기이고;
- [0080] Ar^1 은 2가 페닐기 또는 5-13개의 고리 멤버를 갖는 2가 일- 또는 이-고리 헤테로아릴기이고;
- [0081] L^4 는 결합 또는 임의로 치환된 $-CH_2-$ 또는 $-CH=CH-$ 이다.
- [0082] 어떠한 조합에서 이러한 형의 링커 중 하위 부류의 하나는 x 는 0 또는 1이고; L^3 는 Z 또는 $Z-L^2$ 이며, 여기서 Z 는 $-NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NH-$ 또는 $-S(=O)_2-$ 이고; L^2 는 $-CH_2-$ 이고; L^4 는 결합 또는 $-CH_2-$ 이고; Ar^1 은 다음기에서 선택한 2가 기이다:



[0083]

[0084] 상기식에서 X는 O, S 또는 NH이다.

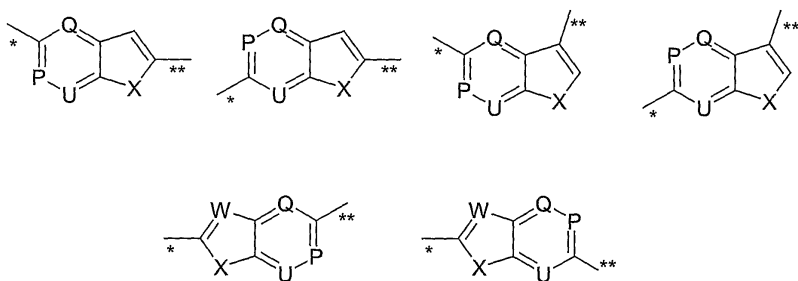
[0085] 상기 Ar¹기 중 다음 벤조[b]티오펜-6-일기는 특수한 예이다



[0086]

[0087] 어떠한 상화성 조합에서 이러한 형의 링커 중 다른 하위 부류에 있어 x는 0이고; L³는 L²이고, 여기서 L²는 에테르(-O-), 티오에테르(-S-), 아미노(-NR^A-) 결합(여기서 R^A는 수소 또는 임의로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 예를들어 히드록시에틸이다)을 임의로 함유하는 직쇄 C₃-C₅ 알킬렌기이고, Ar¹은 앞 절에서 열거된 것에서 선택한 2가기이다.

[0088] 이러한 형의 또다른 하위 부류에서 x는 0, L³와 L⁴는 결합이고, Ar¹은 예를들어 다음기에서 선택한 2가 페닐기 또는 9-13개의 고리 멤버를 갖는 2가 2고리 헤테로아릴기이다:



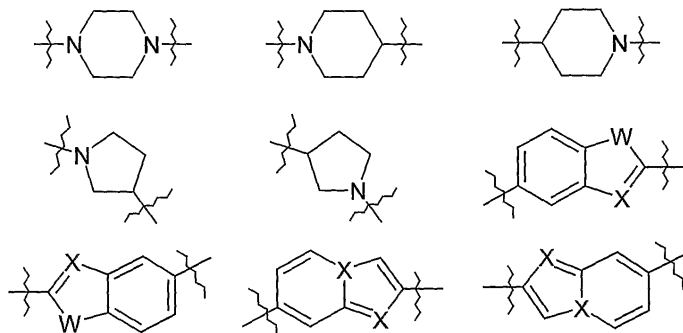
[0089]

[0090] 상기식들에서 X는 O, S와 NH에서 선택하고, P, Q와 U는 각각 N와 CH에서 선택하고; ** 표시 결합은 CONHOH에 연결되고; * 표시 결합은 고리 또는 고리계 A에 연결된다.

[0091] 제 3 형 링커

[0092] 이 형태에서 -[링커]-는 식 $-(CH_2)_x-L^3-B-Ar^1-L^4-$ 의 2가기를 나타내고 여기서 x, Ar¹, L³와 L⁴는 상기 제 2 형 링커에서 기술한 바와 같고; B는 일- 또는 이-고리 이중환식 고리계이다.

[0093] 이러한 형의 한 하위 부류에 있어 링커 B는 다음 기 중 하나이다:



[0094]

[0095] 상기식에서 X는 N이고 W는 NH, O 또는 S이다.

[0096] 에스테르기 R₁

[0097] 에스테르기 R₁은 본 발명의 화합물에서 하나 또는 그 이상의 세포 내 카르복실에스테라아제 효소에 의하여 카르복실산 기로 가수분해할 수 있는 것이어야 한다. 본 발명 화합물의 에스테르기를 대응하는 산으로 가수분해할 수 있는 세포 내 카르복실에스테라아제 효소는 세가지 알려져 있는 사람의 효소 동기준 표본 hCE-1, hCE-2와 hCE-3가 있다. 이들이 주 효소로 생각되지만, 또한 비페닐하이드롤라아제(BPH)와 같은 다른 효소도 에스테르를 가수분해하는 역할을 갖는다. 일반적으로 카르복시에스테라아제가 유리 아미노산 에스테르를 모산으로 가수분해하면, 이는 아래 기술한 hCE-2와 hCE-3의 N-카르보닐 종속을 받게 될 것이고, 또한 HDAC 억제제에 공유 결합될 때 에스테르 모티프를 가수분해한다. 지금까지 여기서 기술한 파괴 세포 분석은 요구되는 가수 분해 모양을 갖는 에스테르에 대하여 똑바르고, 빠르고 간단한 제일 스크린을 제공한다. 따라서 이러한 방법으로 선택된 에스테르 모티프는 선택된 공액 화학을 통하여 조절체에 결합될 때 동일한 카르복실에스테라아제 분석으로 재분석하여 그 배경에 아직 카르복실에스테라아제 기질이 존재하는 것을 확인할 수 있다.

[0098] 세포 내 카르복실에스테라아제 효소에 의하여 가수 분해할 수 있는 조건에 따라 상세한 에스테르기 R₁의 예를 들면, 식 $-(C=O)OR_9$ [여기서 R₉는 (i) R₇이 임의로 치환된 (C₁-C₃)알킬-(Z¹)_a-(C₁-C₃)알킬- 또는 (C₂-C₃)알켄일-(Z¹)_a-(C₁-C₃)알킬-(여기서 a는 0 또는 1이고 Z¹은 -O-, -S-, 또는 -NH-이고, R₈은 수소 또는 (C₁-C₃)알킬-이거나 또는 R₇과 R₈이 임의로 치환된 C₃-C₇ 시클로알킬고리 또는 5-이나 6-고리 원자를 갖는 임의로 치환된 이중환식 고리를 형성하는 R₇R₈CH-; 또는 (ii) 임의로 치환된 페닐이나 5 또는 6개 고리원자를 갖는 일고리 이중환식 고리의 기가 있다. 이러한 종류내에서 R₉의 예를 들면, 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n- 또는 sec-부틸, 시클로헥실, 알릴, 페닐, 벤질, 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, N-메틸피페리딘-4-일, 테트라하이드로푸란-3-일 또는 메톡시에틸이 있다. 바람직하기로는 R₉이 시클로펜틸일 경우이다.

[0099] 대식 세포가 시토킨 특히 TNF α 와 IL-1의 방출을 통하여 염증 질병에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (van Roon et al Arthritis and Rheumatism, 2003, 1229-1238). 류마티스성 관절염에서 이들은 관절염증(joint inflammation)과 관절파괴(joint destruction) 지속의 주된 요인이다. 대식세포는 또한 암증식과 발생에 관련된 다(Naldini and Carraro Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2005, 3-8). 지금까지 대식 세포 증식을 선택적으로 표적으로 한 작용물질이 암과 자가면역 질병의 치료에 유용할 수 있었다. 특별한 세포형을 표적으로 하는 것은 부작용의 감소를 유도하는 것으로 기대된다. 발명자들은 에스테라아제 모티프가 HDAC 억제제에 결합되는 방법이 가수분해가 되는지 여부를 결정하고, 이에 따라 다른 세포 종류에서 축적되는지 여부를 결정한다는 것을 관찰하고, 이를 기초로 대식 세포에 대한 HDAC 억제제를 표적으로 하는 방법을 발견했다. 특히 대식세포가 사람 카르복실에스테라아제 hCE-1을 함유하는 반면에 다른 세포형은 그렇지 않음을 알아냈다. 일반식 (I)에서 에스테라아제 모티프 R₁R₂CHNH-의 질소가 카르보닐 (-C(=O)-)에 직접 결합되지 않을 때, 즉 Y가 -C(=O), -C(=O)O- 또는 -C(=O)NR₃-기가 아닐 때, 에스테르는 hCE-1에 의하여 가수분해만 될 것이고, 그러므로 HDAC 억제제는 대식 세포에만 축적될 것이다. 여기에서 "단핵 세포" 또는 "단핵 세포들"이 명시되지 않으면 대식 세포 또는 대식 세포들은 대식 세포(중앙 관련 대식 세포 포함) 및/또는 단핵 세포를 나타내는데 사용될 것이다.

- [0100] 아미노산 측쇄 R_2
- [0101] 에스테르기 R_1 이 세포 내 카르복실 에스테라아제 효소에 의하여 가수분해할 수 있는 조건에 따라 측쇄기 R_2 의 동질성은 중대한 것은 아니다.
- [0102] 아미노산 측쇄의 예를들면 다음과 같다
- [0103] C_1-C_6 알킬, 페닐, 2-, 3-, 또는 4-히드록시페닐, 2-, 3-, 또는 4-메톡시페닐, 2-, 3-, 또는 4-피리딜메틸, 벤질, 페닐에틸, 2-, 3-, 또는 4-히드록시벤질, 2-, 3-, 또는 4-벤질옥시벤질, 2-, 3-, 또는 4- C_1-C_6 알콕시벤질과 벤질옥시(C_1-C_6 알킬)-기;
- [0104] 천연 α 아미노산의 특징기, 여기서 기능기는 보호될 수 있다;
- [0105] $-[Al]_nR_6$ 기, 여기에서 Alk는 하나 또는 그 이상의 -O-, 또는 -S- 원자에 의하여 임의로 차단되는 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_2-C_6)알켄일기 또는 -N(R_7)-기 [여기서 R_7 은 수소원자 또는 (C_1-C_6)알킬기]이고, n는 0 또는 1이고, R_6 는 임의로 치환된 시클로알킬 또는 시클로알켄일기;
- [0106] 식 $-OCH_2COR_8$ 의 기에 의하여 페닐 고리가 치환된 벤질기, 이 식에서 R_8 은 히드록실, 아미노, (C_1-C_6)알콕시, 페닐(C_1-C_6)알콕시, (C_1-C_6)알킬아미노, 디((C_1-C_6)알킬)아미노, 페닐(C_1-C_6)알킬아미노, 아미노산 또는 산 할라이드의 잔기, 이들의 에스테르 또는 아마이드 유도체, 이 잔기는 아마이드 결합을 통하여 결합되고, 이 아미노산은 글리신, α 또는 β 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민, 리신, 히스티딘, 알기닌, 글루탐산과 아스팔트산이 있고;
- [0107] 이종환식 (C_1-C_6)알킬기, 이는 비치환되거나 또는 이종환식 고리가 할로, 니트로, 카르복시, (C_1-C_6)알콕시, 시아노, (C_1-C_6)알카노일, 트리플루오로메틸(C_1-C_6)알킬, 히드록시, 포르밀, 아미노, (C_1-C_6)알킬아미노, 디-(C_1-C_6)알킬아미노, 머캅토, (C_1-C_6)알킬티오, 히드록시(C_1-C_6)알킬, 머캅토(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알킬페닐메틸로 일- 또는 이- 치환되며;
- [0108] $-CR_aR_bR_c$ 기:
- [0109] 여기에서 각 R_a , R_b 와 R_c 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일, (C_2-C_6)알킨일, 페닐(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬을 나타내고; 또는
- [0110] R_c 는 수소이고 R_a 와 R_b 는 각각 페닐 또는 피리딜과 같은 헤테로아릴이고; 또는
- [0111] R_c 는 수소, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일, (C_2-C_6)알킨일, 페닐(C_1-C_6)알킬, 또는 (C_3-C_8)시클로알킬이고, 탄소와 함께 결합하는 R_a 와 R_b 는 3-8 원환 시클로알킬 또는 5- 내지 6- 원환 이종환식 고리를 형성하며; 또는
- [0112] 탄소와 함께 결합하는 R_a , R_b 와 R_c 는 삼환식 고리(예를들어, 아다만틸)를 형성하며; 또는
- [0113] R_a 와 R_b 는 각각 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_3)알켄일, (C_2-C_6)알킨일, 페닐(C_1-C_6)알킬, 또는 수소 이외의 하기 R_c 로 정의한 기이거나, 또는 탄소와 함께 결합하는 R_a 와 R_b 는 시클로알킬 또는 이종환식 고리를 형성하고, R_c 는 수소, -OH, -SH, 할로젠, -CN, -CO₂H, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, -CH₂OH, -CO₂(C_1-C_6)알킬, -O(C_1-C_6)알킬 -O(C_2-C_6)알켄일, -S(C_1-C_6)알킬, -SO(C_1-C_6)알킬, -SO₂(C_1-C_6)알킬, -S(C_2-C_6)알켄일, -SO(C_2-C_6)알켄일, -SO₂(C_2-C_6)알켄일 또는 -Q-W기이고, 여기서 Q는 결합 또는 -O-, -S-, -SO- 또는 -SO₂-를 나타내고 W는 페닐, 페닐알킬, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬알킬, (C_4-C_8)시클로알켄일, (C_4-C_8)시클로알켄일알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬기를 나타내고, 이 W기는 히드록실, 할로젠, -CN, -CO₂H, -CO₂(C_1-C_6)알킬, -CONH₂, -CONH(C_1-C_6)알킬, -CONH(C_1-C_6 알킬)₂, -CHO, -CH₂OH, (C_1-C_4)퍼플루오로알킬, -O(C_1-C_6)알킬, -S(C_1-C_6)알킬, -SO(C_1-C_6)알킬, -SO₂(C_1-C_6)알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(C_1-C_6)알킬, -N((C_1-C_6)알킬)₂, -NHCO(C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알켄일, (C_2-C_6)알킨일, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_4-C_8)시클로알켄일, 페닐 또는 벤질에서 독립적으로 선택한 하나 또는 그

이상의 치환기에 의하여 임의로 치환될 수 있다.

[0114] 특별한 R_2 기의 예를들면, 수소(글리신 "측쇄"), 벤질, 페닐, 시클로헥실메틸, 시클로헥실, 피리딘-3-일메틸, tert-부톡시메틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 1-벤질티오-1-메틸티오, 1-메틸티오-1-메틸에틸, 1-머캅토-1-메틸에틸과 페닐에틸이 있다. 바람직한 R_2 기로는 페닐, 벤질과 이소-부틸이 있다.

[0115] 전신에 투여할 수 있는 본 발명의 화합물에 있어서 느린 속도의 카르복시에스테라아제 분해를 갖는 에스테르는 선-전신 대사에 민감하지 못하기 때문에 바람직하다. 그러므로 그들의 표적 조직에 그대로 도달하는 그들의 능력은 증가하고 에스테르는 표적 조직 세포를 내부에서 산 생성물로 변환될 수 있다. 그러나, 국소 투여에 있어서 에스테르를 표적 조직에 직접 사용하거나 아니면 예를들어, 흡입으로 사용하여 에스테르가 빠른 속도의 에스테라아제 분해를 가지므로서 전신 노출과 이에 따른 원하지 않는 부작용을 최소화하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물에서 알파 아미노산 에스테르의 알파 탄소에 인접한 탄소가 일치환되면, 즉 R_2 가 CH_2R^Z (R^Z 는 일-치환기)일 때 에스테르는 R_2 가 예를들어 페닐 또는 시클로헥실인 경우에서와 같이 탄소가 이- 또는 삼-치환될 때보다 더 빠르게 분해되는 경향이 있다.

[0116] $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ 기

[0117] 이 기(또는 결합)는 아미노산 에스테르 모티프 $R_1CH(R_2)NH-$ 를 억제제의 헤드기 A에 연결하기 위하여 선택한 특별한 화학 전략에서 발생한다. 확실히 이러한 결합의 화학 전략은 매우 광범위하며 따라서 변수들 Y, L^1 , X^1 과 z의 여러가지 조합이 가능하다. 그러나, 상술한 바와 같이 억제제가 이의 활성 부위에서 HDAC 효소에 결합될 때, 헤드기 A는 효소의 금속 이온 함유 포켓 내에 또는 상부에 위치하고, 그리하여 아미노산 에스테르 모티프를 헤드기에 결합하므로서 이는 일반적으로 이 포켓과 떨어진 방향으로 확장하고, 따라서 억제제 템플릿 A-[링커]-CONHOH의 결합 방식에의 간섭을 최소화하거나 회피한다. 그러므로 아미노산 에스테르 모티프와 헤드기 A 사이의 결합 화학을 가변적으로 구성하는 정밀한 조성은 전체적으로 화합물의 주요한 결합 방식에 부적절할 것이다. 다른 한편으로 이 결합 화학은 몇몇 경우에 금속 이온 함유 포켓에 인접하거나 그의 상부에서 효소와 상호작용하여 부가적 결합을 이루므로서 결합을 강화시킨다.

[0118] 또한 상술한 아미노산 에스테르 모티프의 이점(세포에 손쉬운 진입, 세포내에서 카르복시에스테라아제 가수분해, 활성 카르복실산 가수분해 생성물의 세포 내 축적)은 아미노산 에스테르 모티프와 헤드기 사이의 결합이 분자로부터 아미노산의 분해를 가져오는 세포 내의 펩티다제 활성용 기질이 아닐 때 최선으로 달성됨을 알 수 있다. 물론 세포 내 펩티다아제에 대한 안정성은 파괴된 세포 내용물을 화합물과 함께 배양함으로써, 그리고 이와 같은 분해를 분석함으로써 쉽게 시험할 수 있다.

[0119] 의도한 상기 일반적 관찰에 있어서, 순서적으로 기 $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_z-$ 를 구성하는 변수를 취할 때;

[0120] z는 0 또는 1이므로 헤드기 A에 결합되는 메틸렌기는 임의적으로;

[0121] 대식세포 선택이 요구되지 않을 때 바람직한 Y의 상세한 예를 들면 $-(C=O)-$, $-(C=O)NH-$ 와 $-(C=O)O-$ 가 있고; 대식세포 선택이 요구될 때 Y가 결합인 경우를 포함하는 Y의 어떠한 다른 선택이 적합하다.

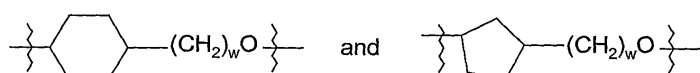
[0122] 기 L^1 에서 존재하는 Alk^1 과 Alk^2 기의 예를 들면, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, $CH_2CH=CHCH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv CCH_2-$, $CH_2C\equiv C-$ 와 $CH_2C\equiv CCH_2$ 가 있다. 부가적으로 Alk^1 과 Alk^2 의 예를 들면 $-CH_2W-$, $-CH_2CH_2W-$, $-CH_2CH_2WCH_2-$, $-CH_2CH_2WCH(CH_3)-$, $-CH_2WCH_2CH_2-$, $-CH_2WCH_2CH_2WCH_2-$ 와 $-WCH_2CH_2-$ 가 있고, 여기서 W는 $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$ 또는 $-CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2-$ 이다. 다른 Alk^1 과 Alk^2 의 예를 들면 2가 시클로프로필, 시클로펜틸과 시클로헥실기가 있다.

[0123] L^1 에서 n이 0일 때, 기는 탄화수소쇄(임의로 치환되고 에테르, 티오에테르 또는 아미노 결합을 갖는다)이다. 또한 L^1 에서 임의의 치환기가 없는 것이 바람직하다. m과 p가 둘 다 0일 때, L^1 은 5-13개의 고리원자(임의로 치환)를 갖는 2가 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기이다. n가 1이고 m과 p 중 최소한 하나가 1일 때, L^1 은 탄화수소쇄 또는 쇄들과 5-13개의 고리원자(임의로 치환)를 갖는 일- 또는 이고리 탄소환식 또는 이종환식기

를 포함하는 2가지이다. 존재할 때 Q의 예를들면 2가 페닐, 나프틸, 클로로프로필, 클로로펜틸 또는 클로로헥실기, 또는 피페리딘일, 피페라진일, 인돌일, 피리딜, 티에릴 또는 피롤일기와 같은 5-13개의 고리 멤버를 갖는 일- 또는 이-고리 이중환식기가 있다. 그러나 1,4-페닐렌이 더 바람직하다.

[0124] 특히 본 발명의 일부 구현예에서 L^1 , m와 p는 n가 1일 때 0일 수 있다. 다른 구현예에서 n와 p는 m이 1일 때 0일 수 있고, 또 다른 구현예에서 m, n와 p는 모두 0일 수 있다. 또 다른 구현예에서 m이 0이고, n이 1이고, Q가 일고리 이중환식기이고, p가 0 또는 1이다. Alk^1 과 Alk^2 는 존재할 때 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 와 $-CH_2CH_2CH_2-$ 에서 선택하고 Q는 1,4-페닐렌이다.

[0125] 기 $-Y-L^1-X^1-[CH_2]_Z-$ 의 상세한 예를 들면 $-C(=O)-$ 과 $-C(=O)NH-$ 는 물론 $-CH_2-$, $-CH_2O-$, $-C(=O)-CH_2-$, $C(=O)-CH_2O-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$ 와 $-C(=O)-NH-CH_2O-$ 와 같은 $-(CH_2)_V-$, $-(CH_2)_VO-$, $-C(=O)-(CH_2)_V-$, $-C(=O)-(CH_2)_VO-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_V-$, $-C(=O)-NH-(CH_2)_VO-$

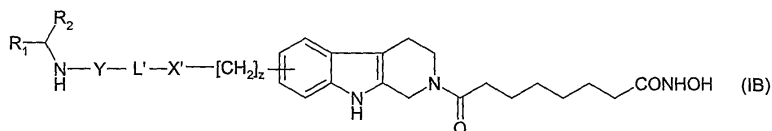
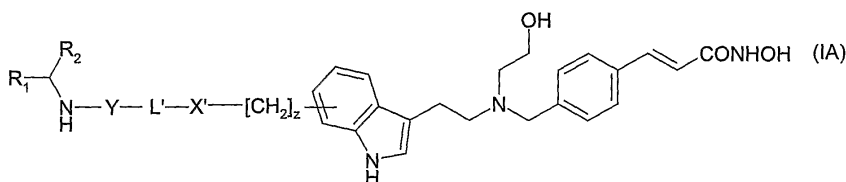


[0126]

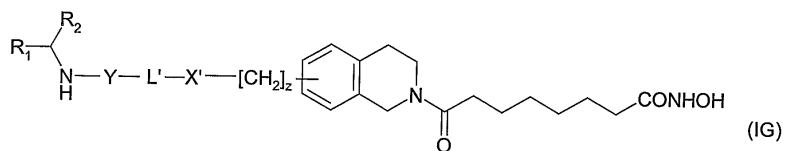
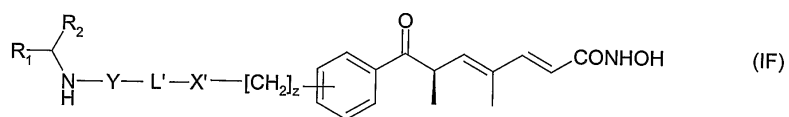
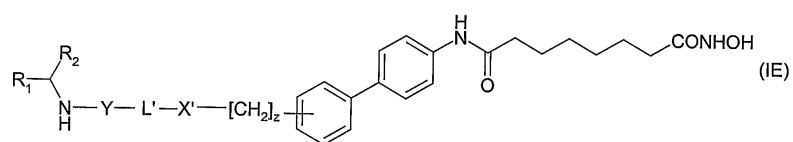
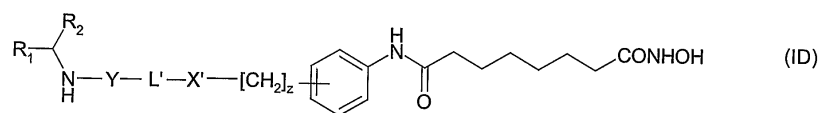
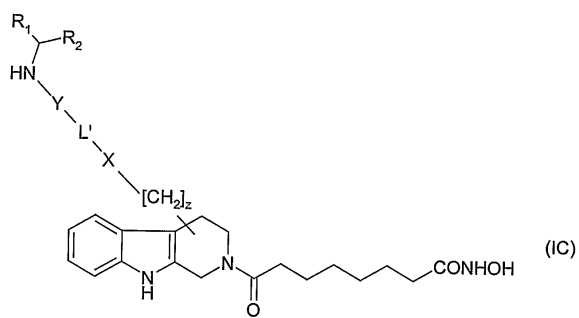
[0127] 를 포함하며,

[0128] 상기식에서 v는 1, 2, 3 또는 4이고 w는 1, 2 또는 3이다.

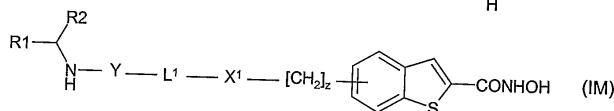
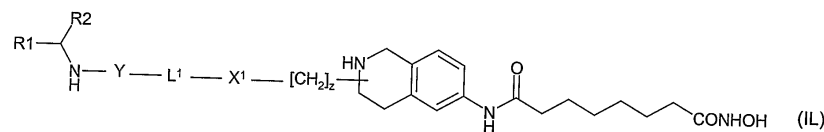
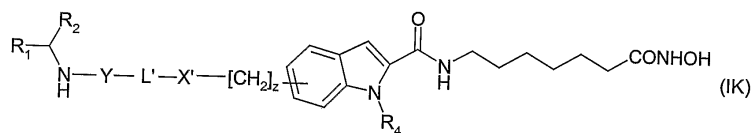
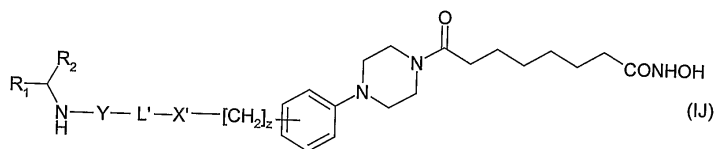
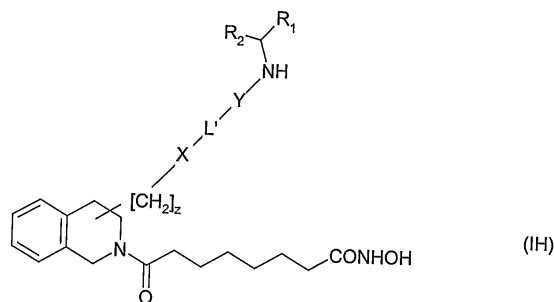
[0129] 본 발명의 화합물의 상세한 종류를 예를들면 다음식 (IA) 내지 (IM)의 화합물이 있다:



[0130]



[0131]



[0132]

[0133] 상기식에서 z , R_1 , R_2 , R_3 , L^1 과 X^1 및 Y 는 식(I)에서 정의한 바와 같고, 상술한 바와 같은 특징을 포함한다.

[0134] 본 발명의 특수한 화합물의 예를들면 다음과 같다:

[0135] (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르

[0136] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-페닐-부티르산 시클로펜틸 에스테르

[0137] (S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르

[0138] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-메틸-펜타노산 시클로펜틸 에스테르

[0139] (S)-{2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-페닐]-에틸아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르

[0140] (S)-2-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-프로필아미노}-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르

[0141] (S)-2-(4-{[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸}-벤질아미노)-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르

[0142] (S)-3-tert-부톡시-2-(4-{[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸}-벤질아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르

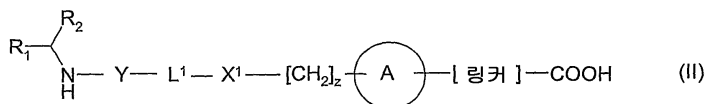
[0143] (S)-1-(4-{[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸}-벤질)-피롤리딘-2-카르복실산 시클로펜틸 에스테르

[0144] (S)-2-(4-{[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸}-벤질아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르

[0145] (4-{[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸}-벤질아미노)-초산 시클로펜틸 에스테르

[0146] 본 발명의 화합물은 아래에서 기술한 방법에 의하여 다음 예들에서와 같이 제조할 수 있다.

[0147] 예를들면, 본 발명의 화합물은 다음 대응하는 카르복실산(II)로부터 산 염화물과 같은 이의 활성화 유도체를 히드록시아민 또는 히드록시아민의 보호된 변형체와 반응시켜서 제조할 수 있다

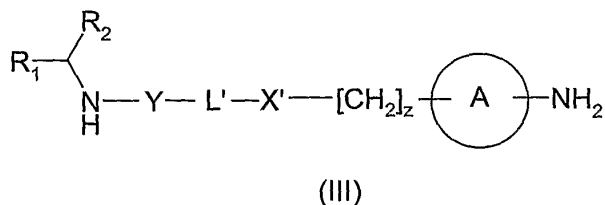


[0148]

[0149] 또는, 원하는 화합물(I)의 N- 또는 O-보호 또는 N,O-보호 전구물질을 탈보호할 수 있다. 이러한 방법의 유용한 변형에 있어 O-보호가 수지 지지체에 의하여 제공되고, 이로부터 원하는 히드록삼산(I)은 예를들어 산 가수분해에 의하여 분할될 수 있다.

[0150] 본 발명의 화합물(II)의 카르복실 보호 유도체 또는 화합물(II)의 O-결합 수지-지지 유도체는 원하는 화합물의 특정 구조에 따라 선택된 문헌의 방법에 의한 단계에서 합성될 수 있다. 이와 관련하여 상기 열거된 특허 공보는 구조적으로 본 발명과 유사한 HDAC 억제제의 합성에 관한 정보를 제공한다.

[0151] Z가 술폰아미도 기-NHSO₂-인 화합물(I)에 적합한 한가지 방법으로 다음 아민(III)

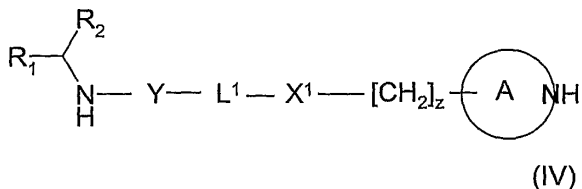


[0152]

[0153] 은 Z²가 분할성 에스테르와 같은 보호된 카르복실기인 술폰산 HOSO₂-L²-Z², 또는 O-결합 수지-지지 히드록삼산기의 활성화 유도체, 예를들어 산 염화물과 반응할 수 있다.

[0154] Z가 아미드기 -NHC(=O)-인 화합물(I)에 적합한 다른 방법으로 아민(III)을 카르보디이미드 결합제의 존재하에 Z²가 앞 절에서 정의한 바와 같은 카르복실산 HOC(=O)-L-Z²와 반응시킬 수 있다.

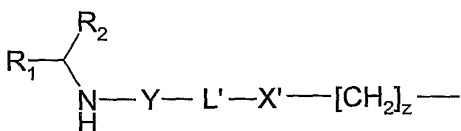
[0155] 고리 또는 고리계 A가 고리의 질소를 통하여 -링커-CONHOH 부분에 결합되고, Z가 -(C=O)- 또는 -SO₂-인 화합물(I)의 경우 다음 적당한 N-헤테로사이클(IV)



[0156]

[0157] 을 염화물과 같은 활성화 유도체로서 또는 카르보디이미드 결합제의 존재하에 대응하는 카르복실산 또는 술폰산 (즉, Z²가 상기에서 정의한 바와 같은 HOOC-L²-Z² 또는 HOSO₂-L²-Z²)과 반응시킬 수 있다.

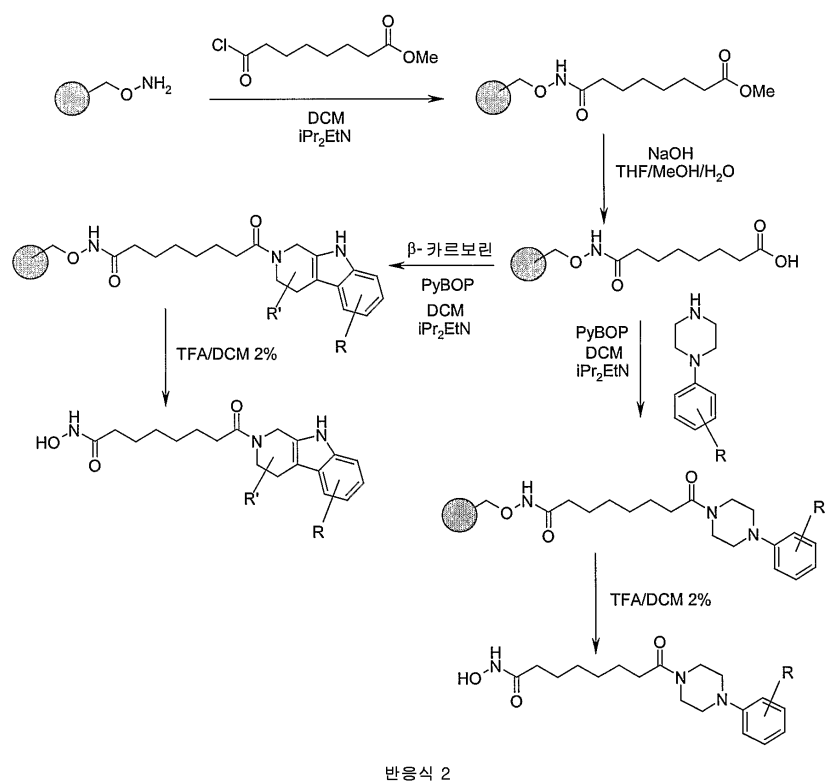
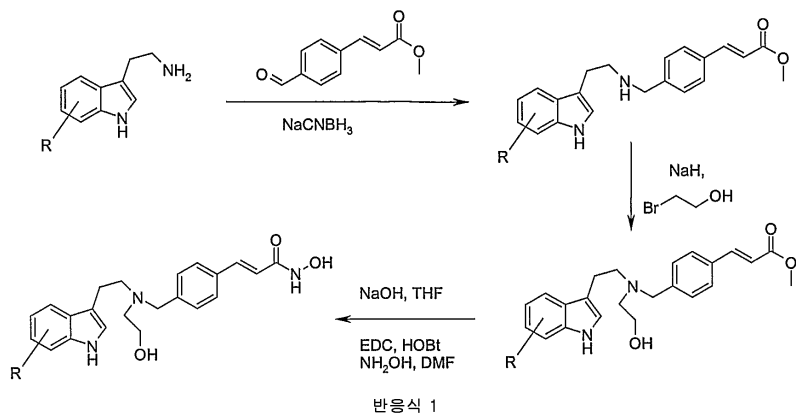
[0158] 상기 식(I)의 범위내에서 화합물을 합성하기 위한 문헌 방법의 사용을 더 예시하면 다음 반응식 1-6을 들 수 있다. 이들 식에서 기 R은 본 발명의 화합물에 존재하는 다음기를 나타내거나



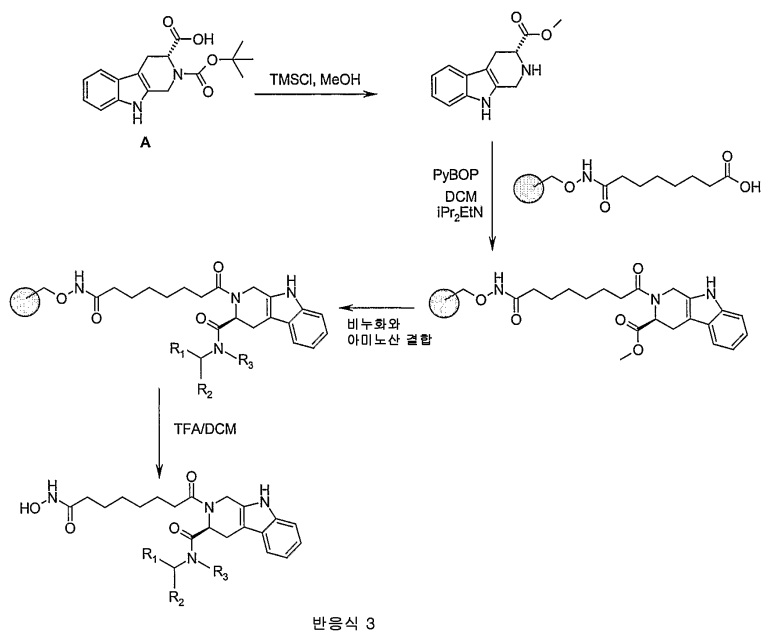
[0159]

[0160] 또는 이 기를 문헌 방법을 사용하여 만든 기능기를 나타낸다.

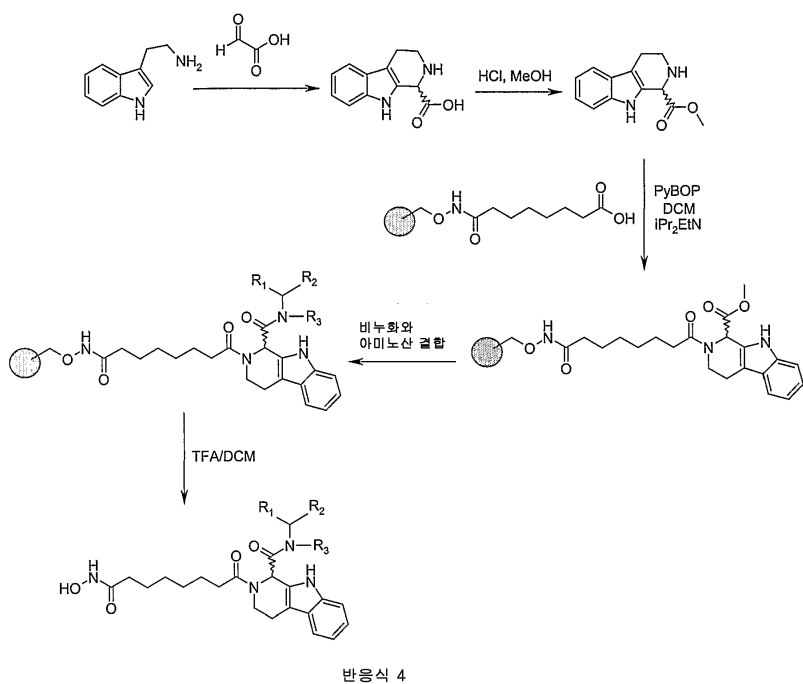
[0161] 또한 반응식에서 기호  는 고체상 수지 지지물을 나타낸다.



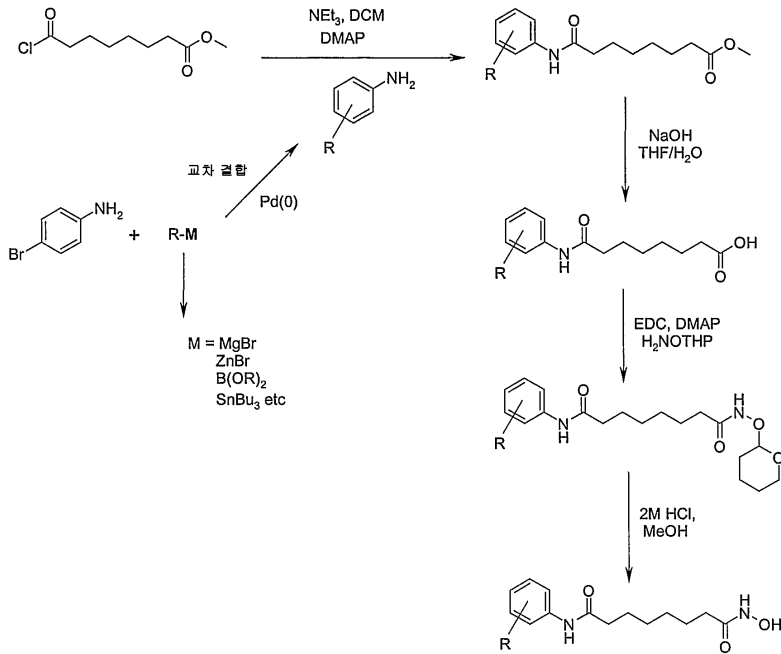
[0162]



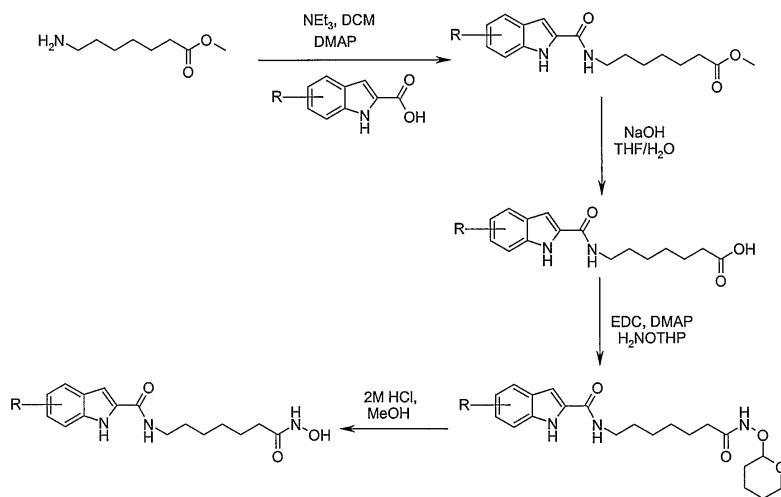
[0163]



[0164]



반응식 5



반응식 6

[0165]

[0166] 상술한 바와 같이 본 발명에 관한 화합물은 HDAC 억제체로서 사람과 다른 포유 동물의 암과 같은 세포 증식 질병을 치료하는데 사용한다.

[0167] 어떠한 특수한 환자에 대한 특정 투약량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투약 시간, 투약 방법, 배설율, 약제 조합과 치료를 받는 특수한 질병의 심도를 포함한 여러가지 요인에 따르게 됨을 알 것이다. 최적 투약량 수준과 투약 회수는 임상 시험에 의하여 결정될 것이다.

[0168] 본 발명에 관한 화합물은 그들의 약동성과 일치하는 방법에 의하여 투여용으로 제조될 수 있다. 경구 투여 조성물은 정제, 캡슐, 분제, 입제, 함당 정제, 경구, 국소 또는 멸균 비경구 용액과 같은 액제 또는 겔제 또는 현탁제의 형태로 할 수 있다. 경구 투여용 정제와 캡슐은 단위 투약 표시 형태로 할 수 있고, 결합체 예를들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 또는 폴리비닐-피롤리돈; 충전제 예를들어 락토스, 당분, 옥수수-전분, 인산 칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 정제 윤활제 예를들어 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제 예를들어 감자 전분, 또는 황산 라우릴 나트륨과 같은 허용할 수 있는 습윤제와 같은 통상의 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 보통 제약 업계에서 잘 알려져 있는 방법으로 피복한다. 경구 액제는 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 유탁액, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 하거나, 또는 사용하기 전에 물 또는

다른 적당한 매개체와 재구성 할 수 있는 건성 제품으로 할 수 있다. 글루코스 시럽, 젤라틴 수소화 식용 지방; 유탕제 예를들어 레시틴, 모노올레산 솔비탄 또는 아카시아; 비-수성 매개체(이는 식용유를 포함한다), 예를들어 아몬드유, 분류된 코코넛유, 글리세린과 같은 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜, 또는 에틸 알코올; 방부제 예를들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산, 필요하면 기호제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0169] 국소 피부용 약제는 크림, 로션 또는 연고로 만들 수 있다. 약제용으로 사용될 수 있는 크림 또는 연고 제제는 예를들어 영국 약전과 같은 표준 약학 서적에 기술되어 있는 바와 같이 본 분야에 잘 알려져 있는 일반 제제이다.

[0170] 국소 흡입용 약제는 예를들어 가압-피동 제트 분무기 또는 초음파 분무기에 의하여, 또는 바람직하기로는 분사체-기인 계량된 에어로솔 또는 미분제의 분사체 비함유 투여, 예를들어 흡입 캡슐 또는 기타 "건성 분제" 방출 시스템에 의하여 방출되는 에어로솔로 만들 수 있다. 예를들어, 분사체(예, 계량된 에어로솔의 경우에 프리젠), 계면활성제, 유화제, 안정화제, 방부제, 기호제와 충전제(예를들어, 분말 흡입기의 경우에 락토오스)와 같은 부형제를 이러한 흡입 제제에 포함시킬 수 있다. 환자에 적합한 흡입술을 사용하여 최적의 입자 크기의 에어로솔을 발생시켜서 투여할 수 있는 여러가지 기구를 이용할 수 있다. 아답터(스페이서, 익스펜더) 및 비-형 용기(예를들어, Nebulator[®], Volumatic[®])와 특히 분제 흡입기의 경우에 계량된 에어로솔을 위한 푸퍼 스프레이 방사 자동 장치(Autohaler[®])의 사용과 더불어 여러가지 해결 기술을 이용할 수 있다(예를들어, Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] 또는 유럽 특허 출원 EP 0 505 321에 기술되어 있는 흡입기).

[0171] 국소 안과용 약제는 적당한 멸균 수성 또는 비수성 매개체에서의 용액 또는 현탁액으로 만들 수 있다. 또한 첨가제로서 예를들어 메타아황산 나트륨 또는 에탄산 디나트륨과 같은 완충제; 페닐 수은 초산염 또는 질산염과 같은 살박테리아제와 살균제, 염화 벤즈 알코늄 또는 클로르헥시딘을 포함하는 방부제와 하이프로멜로스와 같은 농후제를 포함할 수 있다.

[0172] 또한 유효 성분을 멸균 매체에서 비경구적으로 투여될 수 있다. 사용되는 매개체와 농도에 따라 약제를 매개체에 현탁 또는 용해시킬 수 있다. 유리하기로는 국소 마취제, 방부제와 완충제와 같은 보조제를 매개체에 용해시킬 수 있다.

[0173] **다음 실시예들은 본 발명의 특정 화합물의 제조와 이의 HDAC 억제 특성을 예시한다: 실시예에 있어서 :**

[0174] 통상적으로 구입가능한 시약과 용매(HPLC 급)는 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

[0175] 마이크로파 조사는 CEM Discover 집중 마이크로파 반응기를 사용하여 행한다.

[0176] 용매는 가열없이 GeneVac Series I을, 또는 30℃에서 VacRamp 또는 Buchi 회전 증발기로 Genevac Series II를 사용하여 제거한다.

[0177] 플래쉬 크로마토그래피 컬럼에 의한 화합물의 정제는 실리 사이클에서 얻은 실리카 겔, 입자 크기 40-60 μ m(230-400 메쉬)을 사용하여 행한다. 분취용 HPLC 에 의한 화합물의 정제는 역상 ThermoHypersil-Keystone Hyperprep HS C18 컬럼(12 μ m, 100 X 21.2mm), 9.5분 이상의 기울기 20-100% B(A=물/0.1% TFA, B=아세토니트릴/ 0.1% TFA), 유속=30ml/분, 분사 용매 2:1 DMSO:아세토니트릴(1.6ml), 215nm에서 UV 검출을 사용하여 Gilson 시스템으로 행한다.

[0178] ¹H NMR 스펙트럼은 중수소화 용매에서 Bruker 400 MHz AV 분광계로 기록한다. 화학적 이동(δ)은 ppm으로 표시한다. 박층 크로마토그래피(TLC) 분석은 Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) 플레이트로 행하고 자외선을 사용하여 시각화한다.

[0179] 분석 HPLCMS는 역상 Hypersil BDS C18 컬럼(5 μ m, 2.1 X 50mm), 2.10분 이상의 기울기 0-95% B (A=물/0.1% TFA, B=아세토니트릴/0.1% TFA), 유속=1.0ml/분을 사용하여 Agilent HP1100, Waters 600 또는 Waters 1525로 행한다. UV 스펙트럼은 Gilson G1315A 다이오드 어레이 검출기, G1214A 단일 파장 UV 검출기, Waters 2487 이중 파장 UV 검출기, Waters 2488 이중 파장 UV 검출기, 또는 Waters 2996 다이오드 어레이 UV 검출기를 사용하여 215nm에서 기록한다. 질량 스펙트럼은 Z-분무 계면을 갖는 Micromass LCT 또는 Z-분무 또는 MUX 계면을 갖는 Micromass LCT를 사용하여 초당 2주사 또는 1.2초당 1주사의 샘플링 속도로 150-850 m/z 범위 이상에서 얻는다. 데이터는 OpenLynx와 OpenLynx Browser 소프트웨어를 사용하여 통합하여 기록한다.

- [0180] 사용한 약자의 의미는 다음과 같다:
- [0181] MeOH = 메탄올
- [0182] EtOH = 에탄올
- [0183] EtOAc = 초산에틸
- [0184] Boc = tert-부톡시카르보닐
- [0185] Cbz = 카르보벤질옥시
- [0186] DCM = 디클로로메탄
- [0187] DCE= 디클로로에탄
- [0188] DMF = 디메틸포름아미드
- [0189] DMSO = 디메틸설폭시드
- [0190] TFA = 트리플루오로초산
- [0191] THF = 테트라하이드로푸란
- [0192] Na_2CO_3 = 탄산나트륨
- [0193] HCl = 염산
- [0194] DIPEA = 디이소프로필에틸아민
- [0195] NaH = 수소화나트륨
- [0196] NaOH = 수산화나트륨
- [0197] NaHCO_3 = 탄산수소나트륨
- [0198] Pd/C = 탄소부착팔라듐
- [0199] TBME = tert-부틸메틸에테르
- [0200] DMAP = 4-디메틸아미노피리딘
- [0201] N_2 = 질소
- [0202] PyBop = 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄-헥사플루오로포스페이트
- [0203] Na_2SO_4 = 황산나트륨
- [0204] Et_3N = 트리에틸아민
- [0205] NH_3 = 암모니아
- [0206] TMSCl = 트리메틸클로로실란
- [0207] NH_4Cl = 염화암모늄
- [0208] LiAlH_4 = 수소화알루미늄리튬
- [0209] pyBrOP = 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0210] MgSO_4 = 황산마그네슘
- [0211] MnO_2 = 이산화망간
- [0212] $^n\text{BuLi}$ = n-부틸리튬

- [0213] CO_2 = 이산화탄소
- [0214] EDCI = N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드
- [0215] Et_2O = 디에틸에테르
- [0216] LiOH = 수산화리튬
- [0217] HOBt = 1-히드록시벤조트리아졸
- [0218] DIAD = 디이소프로필 아조디카복실레이트
- [0219] HATU = O-(7-아자벤조트리아졸-1-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0220] ELS = 증발 빔 분산
- [0221] TLC = 박층 크로마토그래피
- [0222] ml = 밀리미터
- [0223] g = 그램
- [0224] mg = 밀리그램
- [0225] mol = 몰
- [0226] mmol = 밀리몰
- [0227] eq = 몰당량
- [0228] LCMS = 고성능 약제 크로마토그래피/질량 분광분석법
- [0229] NMR = 핵자기공명
- [0230] r. t. = 실온

[0231] 수지화학의 표준 세척 공정

[0232] 수지는 다음과 같은 순서로 세척한다: DMF, MeOH, DMF, MeOH, DCM, MeOH, DCM, MeOH x 2, TBME x 2.

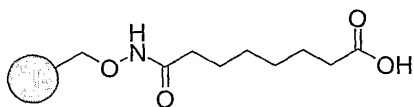
[0233] 수지 시험 분말

[0234] 소량의 관능화된 히드록시아민 2-클로로트리틸 수지(약 0.3ml의 반응 혼합물, 약 10mg 수지)를 실온에서 10분 동안 2% TFA/DCM (0.5ml)과 처리한다. 수지를 여과하고 여액을 N_2 가스 흐름으로 송풍하여 농축하면, 잔재 LCMS를 얻는다.

[0235] (주: 관능화된 히드록실아민 Wang 수지 시험 분말은 50% TFA/DCM을 사용하여 행한다).

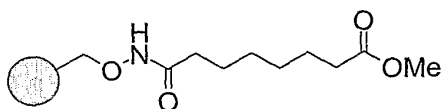
실시예

[0236] 수베르산 유도 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지의 제조



[0237]

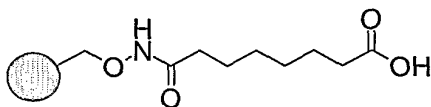
[0238] 단계 1 - 2-클로로트리틸-O-NH₂ 수지로 고정화



[0239]

[0240] 둥근 바닥 플라스크에 2-클로로트리틸-O-NH₂ 수지(6g, 하중 1.14mmol/g, 6.84mmol)와 DCM(60ml)을 충전하고 이에 디이소프로필에틸아민(5.30, 41.0mmol, 6eq)을 가한다. 메틸-8-클로로-8-옥소옥타노에이트(4.2g, 20.5mmol, 3eq)를 케도 진탕(shaking)하면서 반응혼합물에 서서히 가하고 반응혼합물을 48시간 동안 진탕한다. 수지를 여과하고 표준세척공정을 사용하여 세척한다. 수지를 진공하에 건조한다. ELS 검출에 의하여 LCMS 순도를 측정한다(100%, m/z 204 [M⁺H]⁺).

[0241] 단계 2- 비누화



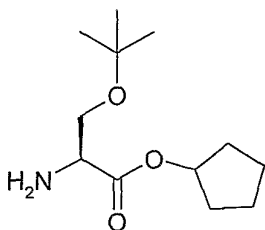
[0242]

[0243] 둥근 바닥 플라스크에 단계 1의 수지(4g, 하중 1.14mmol/g, 4.56mmol)를 충전하고 이에 THF(16ml)과 MeOH(16ml)를 가한다. 반응물에 NaOH(0.91g, 22.8mmol, 5eq)의 수용액(16ml)을 가한다. 반응혼합물을 48시간 동안 진탕한다. 수지를 여과하고 표준세척공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척한다. 수지를 진공하에 건조하고, ELS 검출에 의하여 LCMS 순도를 측정한다(100% m/z 190 [M⁺H]⁺).

[0244] 시클로펜틸 에스테르의 제조

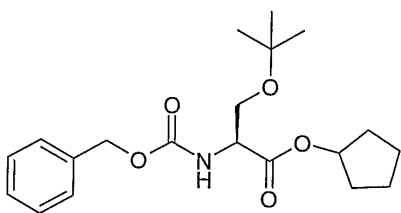
[0245] 다음 방법 중 하나에 따라서 에스테르를 제조한다.

[0246] 방법 A- (S)-2-아미노-3-tert-부톡시-프로피온산 시클로 펜틸 에스테르의 합성



[0247]

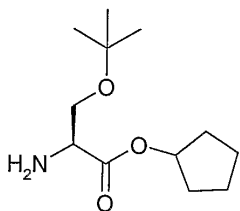
[0248] 단계 1 : (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-tert-부톡시-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[0249]

[0250] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-tert-부톡시-프로피온산(4g, 0.014mol)을 DMF(40ml)에 용해시키고, 시클로펜탄올(2.54ml, 0.027mol)과 디메틸아미노피리딘(0.165g, 0.014mol)을 가한다. 용액을 얼음 욕조를 사용하여 0℃로 냉각시키고 이에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드하이드로클로라이드(2.73g, 0.014mol, 1.05eq.)을 가한다. 혼합물을 10분 동안 0℃에서 교반한 다음 실온으로 가온하고 18시간 더 교반한다. 반응혼합물에 물(20-30ml)을 가한 다음 EtOAc(40ml)을 가한다. 층들을 분리하고 수성층을 EtOAc(15ml)으로 재추출한다. 조합된 유기층을 물(4 x 20ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO₄) 진공하에 용매를 제거하면 잔재를 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(1 : 1 EtOAc / 헵탄)하여 정제하면 무색 오일인 생성물을 얻는다(3.82g, 수율 78%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 1.15 (9H, s, CH₃ x 3), 1.50-1.90 (8H, m, CH₂ x 4), 3.57 (1H, dd, J = 7.4, 1.2Hz, CH), 3.85 (1H, dd, J = 7.4, 1.2Hz, CH), 4.45 (1H, m, CH), 5.15 (2H, s, CH₂), 5.25 (1H, m, CH), 5.65 (1 H, d, CH, J = 7.6Hz), 7.30-7.50 (5H, m, ArH x 5).

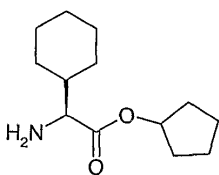
[0251] 단계 2: (S)-2-아미노-3-tert-부톡시프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[0252]

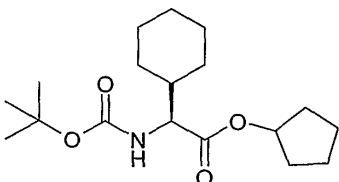
[0253] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-tert-부톡시-프로피온산 시클로펜틸 에스테르(3.82g, 0.011mol)을 EtOH(50ml)에 용해시키고, 20중량%의 수산화 팔라듐(함수)을 용액에 조심스럽게 가한다. 시스템을 비우고 수소분위기하에 4시간 동안 둔다. 시스템을 비우고 팔라듐 잔재를 셀라이트를 통하여 여별한다. 셀라이트를 EtOH(3 x 5ml)로 완전하게 세척한다. 여액의 용매를 진공하에 제거하면 무색 오일인 생성물(2.41g, 수율 100%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.15 (9H, s, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.50-1.90 (10H, m, $\text{CH}_2 \times 4$, NH_2), 3.50-3.70 (3H, m, CH_2 , CH), 5.22 (1 H, s, CH).

[0254] 방법 B- (S)-아미노-시클로헥실-초산 시클로펜틸 에스테르



[0255]

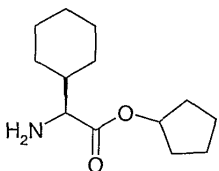
[0256] 단계 1: (S)-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실-초산 시클로펜틸 에스테르



[0257]

[0258] 이것은 (S)-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실초산으로부터 (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-tert-부톡시-프로피온산 시클로펜틸 에스테르(방법 A, 단계 1)와 동일한 방법으로 제조한다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.00-1.40 (10H, m, $\text{CH} \times 10$), 1.45 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60-2.00 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 4.15 (1H, m, CH), 5.05 (1H, d, NH, $J = 7.6\text{Hz}$), 5.25 (1H, m, CH).

[0259] 단계 2: (S)-아미노-시클로헥실-초산 시클로펜틸 에스테르

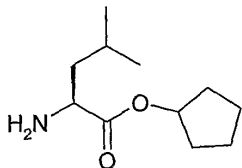


[0260]

[0261] (S)-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실-초산 시클로펜틸 에스테르(1.17g, 3.60mmol)를 0°C에서 TFA / DCM 혼합물 (1:1, 10ml)에 용해시키고, 용액을 90분 동안 교반하고, 용매를 진공하에 제거한다. 잔재를 DCM / 헵탄 혼합물(2x)과 공비혼합하면 검을 얻는다. 검을 DCM (10ml)에 재용해시키고 포화 NaHCO_3 수용액(3 x 10ml)으로 세척하고 건조하고(MgSO_4) 여과한다. 여액의 용매를 진공하에 제거하면 오일인 생성물(0.780g, 수율 78%)을 얻

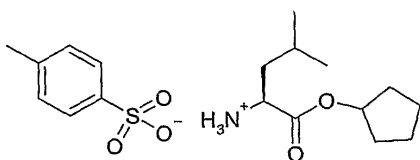
는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.00-1.40 (10H, m, CH x 10), 1.50-2.00 (8H, m, CH x 8), 3.25 (1 H, d, CH1 J = 7.2Hz), 5.20 (1H, m, CH).

[0262] 방법 C- (S)-2-아미노-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르의 합성



[0263]

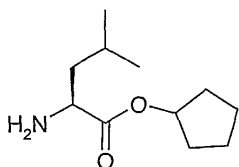
[0264] 단계 1 : (S)-2-아미노-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 톨루엔-4-술폰산



[0265]

[0266] 시클로헥산(400ml)에 현탁시킨 (S)-류신 (15g, 0.11mol)의 현탁액에 시클로펜탄올 (103.78ml, 1.14mmol)과 p-톨루엔 술폰산 (23.93g, 0.13mol)을 가한다. 현탁액을 환류하에 가열하여 용매화시킨다. 용액을 16시간 동안 환류시킨 후 이를 냉각하면 백색 현탁액을 얻는다. 혼합물에 헵탄(500ml)을 가하고 현탁액을 여과하면 백색 고체인 생성물(35g, 수율 85%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.01 (6H, t, CH_3 x 2, J = 5.8Hz), 1.54-2.03 (11H, m, 11 x CH), 2.39 (3H, s, CH_3), 3.96 (1 H, t, CH, J = 6.5Hz), 5.26-5.36 (1 H, m, CH), 7.25 (2H, d, ArH x 2, J = 7.9Hz), 7.72 (2H, d, ArH x 2, J = 8.3Hz).

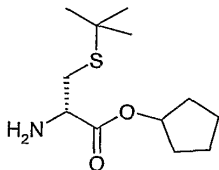
[0267] 단계 2: (S)-2-아미노-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르의 합성



[0268]

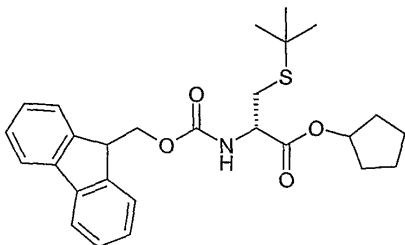
[0269] DCM (5ml)에 용해한 (S)-2-아미노-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 톨루엔-4-술폰산(2.57g, 0.013mol)의 용액을 포화 NaHCO_3 수용액(2 x 3ml)으로 세척한다. 조합된 수성층을 DCM(3 x 4ml)로 역추출하고, 조합된 유기층을 건조하고(MgSO_4), 용매를 진공하에 건조하면 무색 오일(1.10g, 수율 80%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 0.90 (6H, t, CH_3 x 2, J = 6.4Hz), 1.23-1.94 (11H, m, 5 x CH_2 , CH), 3.38 (1 H, dd, CH, J = 8.4, 5.9Hz), 5.11-5.22 (1H, m, CH).

[0270] 방법 D- (S)-2-아미노-3-tert-부틸설파닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르의 합성



[0271]

[0272] 단계 1 : (S)-3-tert-부틸술폰일-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르

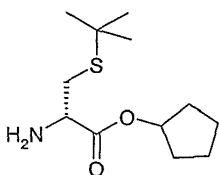


[0273]

[0274] 이것은 (S)-3-tert-부틸술폰일-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-프로피온산으로부터 (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-tert-부톡시-프로피온산 시클로펜틸 에스테르(방법 A, 단계 1)과 동일한 방법으로 제조한다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.30 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.55-1.95 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 3.05 (2H, d, CH_2 , $J = 4.8\text{Hz}$), 4.20-4.30 (1 H, m, CH), 4.40 (2H, d, CH_2 , $J = 7.5\text{Hz}$), 4.65 (1H, m, CH), 5.25 (1H, m, CH), 5.70 (1H, d, NH, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.30-7.50 (4H, m, ArH x 4), 7.65 (2H, d, $J = 7.5\text{Hz}$, ArH x 2), 7.80 (2H, d, $J = 7.5\text{Hz}$, ArH x 2).

[0275] 단계 2: (S)-2-아미노-3-tert-부틸술폰일-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[0276]

[0277] (S)-3-tert-부틸술폰일-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르(1.63g, 3.50mmol)를 0°C 에서 CH_3CN (25ml)에 용해시키고, 용액에 피페리딘(21ml)을 가한다. 30분 동안 교반한 후 용매를 진공하에 제거하여 잔재를 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 용리액)하여 정제하면 무색 오일인 생성물(628mg, 수율 73%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1.30 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.55-1.95 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.75 (1H, dd, CH, $J = 7.2, 12.3\text{Hz}$), 2.95 (1H, dd, CH, $J = 4.8, 12.3\text{Hz}$), 5.25 (1H, m, CH).

[0278] 다음 N-Cbz 보호 아미노산은 방법 A(상기)에 따라 시클로펜틸 에스테르로 변환시킨다

[0279] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-숙신산 4-tert-부틸 에스테르

[0280] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-숙신아미드산

[0281] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-4-카르바모일-부티르산

[0282] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(4-tert-부톡시-페닐)-프로피온산

[0283] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-부티르산

[0284] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3,3-디메틸-부티르산

[0285] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-(1H-인돌-2-일)-프로피온산

[0286] (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-6-tert-부톡시카르보닐아미노-헥산산

[0287] 다음 N-Boc 보호 아미노산은 방법 B(상기)에 따라 시클로펜틸 에스테르로 변환시킨다

[0288] tert-부톡시카르보닐아미노-초산

[0289] (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산

[0290] (S)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르

[0291] (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산

[0292] (S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-4-메틸술폰일-부티르산

[0293] 다음 유리 아미노산을 방법 C(상기)에 따라 시클로헥틸 에스테르로 변환시킨다

[0294] (S)-아미노-페닐-초산

[0295] (S)-2-아미노-3-페닐-프로피온산

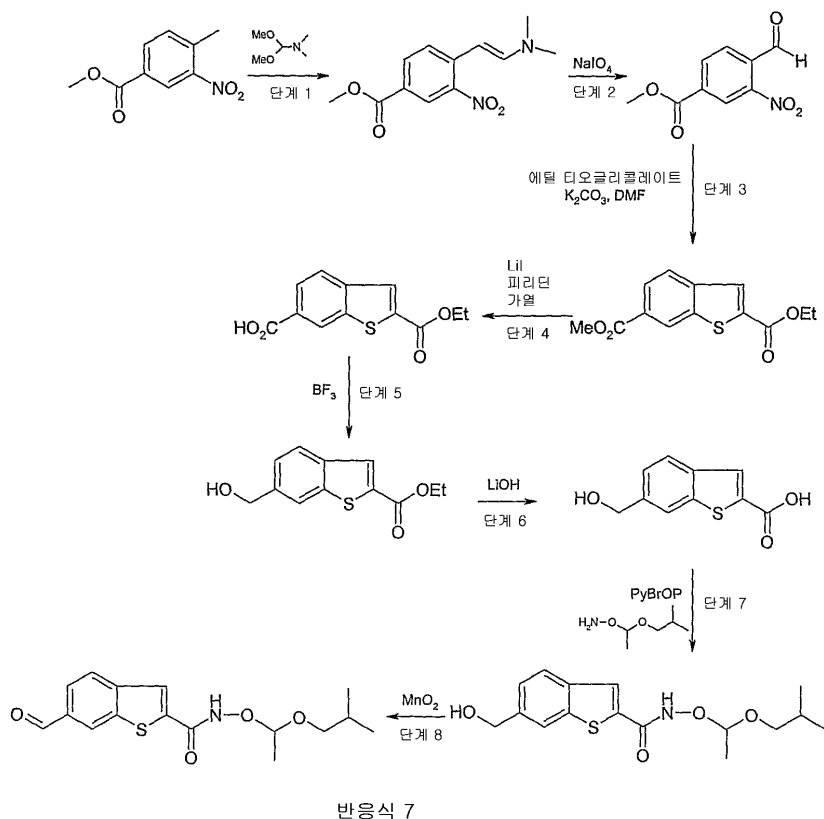
[0296] (S)-2-아미노-프로피온산

[0297] (S)-2-아미노-4-메틸-펜탄산

[0298] **6-포르밀-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)아미드의 제조**

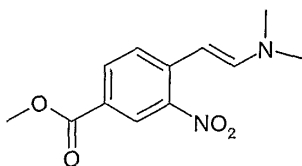
[0299] 합성은 다음 반응식 7에 기술했다.

[0300] 이 방법에 관한 추가적 참고 문헌은 *Tetrahedron Letters*, **35**, 2, 219-222 와 WO 05/034880에서 볼 수 있다.



[0301]

[0302] 단계 1 : 4-(2-디메틸아미노-비닐)-3-니트로벤조산 메틸 에스테르

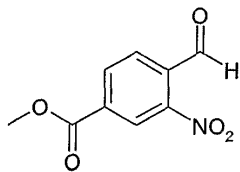


[0303]

[0304] 메틸 4-메틸-3-니트로벤조에이트(5g, 25.6mmol)를 DMF(25ml, 5vol)에 용해시키고 이에 N,N-디메틸포름아미드디 메틸아세탈(4.4ml, 33.3mmol)을 가한다. 혼합물을 3시간 동안 140℃에서 교반한다. 생성한 질은 적색 용액을 냉 각시키고 진공하에 농축한다. 잔재를 메탄올과 분쇄하여 여과한다. 여액을 메탄올로 세척하고 소결로 건조하면 4-(2-디메틸아미노-비닐)-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(5.2g, 80%)를 얻는다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ :

2.98 (6H, s, 2 x CH₃), 3.87 (3H, s, CH₃), 5.58 (1H, m, CH), 7.72 - 7.83 (3H, m, ArH), 8.32 (1 H, m, CH).

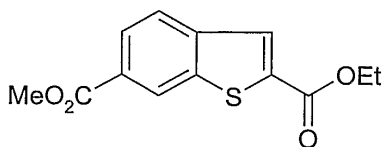
[0305] 단계 2: 4-포르밀-3-니트로벤조산 메틸 에스테르



[0306]

[0307] THF(50mL, 10vol)과 물(50mL, 10vol)에 용해한 엔아민(5g, 20.0mmol)의 용액에 과요드산 나트륨(12.8g, 60.0mmol)을 가하고 혼합물을 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 생성한 고체를 EtOAc(500mL)로 세척한다. 유기층을 분리하고 NaHCO₃(3 x 100mL)로 세척하고 건조시킨다(MgSO₄). 진공하에 농축시키면 4-포르밀-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(3.9g, 93%)를 얻는다. LCMS m/z 210 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ: 3.96 (3H, s, OMe), 8.01 (1H, d, ArH), 8.39 (1H, d, ArH), 8.54 (1H, s, ArH), 10.31 (1H, s, CHO).

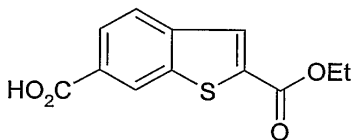
[0308] 단계 3: 벤조[b]티오펜-2,6-디카르복실산 2-에틸에스테르 6-메틸에스테르



[0309]

[0310] 4-포르밀-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(3.9g, 18.7mmol), 머캅토 초산 에틸 에스테르(2.2mL, 20.4mmol)과 K₂CO₃(3.3g, 24mmol)를 DMF(40mL, 10vol)에서 혼합한 혼합물을 하룻밤 동안 50℃로 가열한다. 실온으로 냉각한 후 혼합물을 얼음-냉수(250mL)에 붓고 생성한 혼합물을 40분 동안 교반한다. 형성된 고체를 여과하여 분리하고 물(4 x 50mL)로 세척하고 진공하에 건조하면 제목의 화합물(3.9g, 80%)을 얻는다. LCMS m/z 265 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t J = 6.8 Hz, CH₃), 3.95 (3H, s, OMe), 4.40 (2H, q J = 7.2 Hz, CH₂), 7.88 (1 H, d J = 8.0 Hz, ArH), 7.97 - 8.09 (2H, m, ArH), 8.56 (1 H, s, ArH).

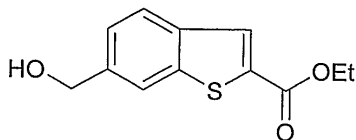
[0311] 단계 4: 벤조[b]티오펜-2,6-디카르복실산 2-에틸 에스테르



[0312]

[0313] 벤조[b]티오펜-2,6-디카르복실산 2-에틸 에스테르 6-메틸 에스테르(3.9g, 14.77mmol)과 요오드화 리튬(10g, 74.6mmol)을 무수 피리딘(30mL, 9vol)에서 혼합한 혼합물을 16시간 동안 환류하에 교반한다. 실온으로 냉각한 후 혼합물을 얼음-냉각 2N HCl(200mL)에 가한다(용융 아니면 분쇄). 형성된 고체를 여과하여 분리하고 물(3 x 50mL)로 세척한다. 생성물을 메탄올로 재결정하여 정제하면 제목의 화합물(1.8g, 49%)을 얻는다. LCMS m/z 251 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ: 1.35 (3H, t J=6.9 Hz, CH₃), 4.38 (2H, q J=7.1 Hz, CH₂), 7.99 (1H, d J=8.3 Hz, ArH), 8.12 (1H, d J=8.3 Hz, ArH), 8.27 (1H, s, ArH), 8.70 (1 H, s, ArH).

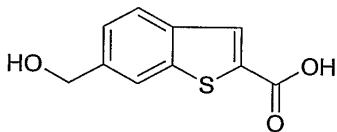
[0314] 단계 5: 6-히드록시메틸-벤조[b]티오펜-2-카르복실산 에틸 에스테르



[0315]

[0316] 무수 THF (40mL, 25vol)에 용해한 벤조[b]티오펜-2,6-디카르복실산 2-에틸 에스테르(1.6g, 6.4mmol)의 용액을 0℃로 냉각시킨다. 이에 BH₃(THF에서 1M, 30mL, 30.0mmol)를 서서히 가한다. 반응물을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반한다. 용액을 0℃로 냉각시킨 다음 1N HCl(7.5mL)을 사용하여 급냉한다. 반응혼합물을 진공하에 농축하여 모든 THF를 제거하고 생성한 고체를 여과하여 단리하고 진공하에 건조하면 6-히드록시메틸-벤조[b]티오펜-2-카르복실산 에틸 에스테르(1.3g, 87%)를 얻는다. LCMS m/z 237 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ: 1.34 (3H, t J=6.9 Hz, CH₃), 4.35 (2H, q J=7.1 Hz, CH₂), 4.65 (2H, s, CH₂), 6.53 (1H, br s, OH), 7.42 (1H, d J=9.4 Hz), 7.98 (3H, m, ArH), 8.18 (1H, s, ArH).

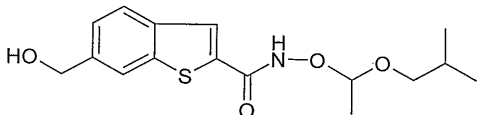
[0317] 단계 6: 6-히드록시메틸-벤조[b]티오펜-2-카르복실산



[0318]

[0319] 6-히드록시메틸-벤조[b]티오펜-2-카르복실산 에틸 에스테르(2.4g, 9.6mmol, 1eq)를 THF(10mL, 4vol)에 용해시키고 물(10mL)을 LiOH(0.69g, 28.8mmol)과 함께 가한다. 반응혼합물을 3시간 동안 50℃에서 교반한 다음 농축 건조하고 정제하지 않고 다음 단계에 사용한다.

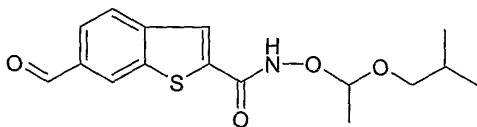
[0320] 단계 7: 6-히드록시메틸-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)아미드



[0321]

[0322] DMF에 용해한 6-히드록시메틸-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1.76g, 8.4mmol, 1eq)의 용액에 PyBrOP(4.3g, 9.2mmol), O-(1-이소부톡시-에틸)-히드록실아민(11.5mL, 84.0mmol)(W00160785의 공정을 통하여 제조)와 DIPEA(2.9mL, 16.7mmol)를 가한다. 반응혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음 물(40mL)과 EtOAc(40mL)로 희석한다. 유기층을 단리하고 염수(50mL)로 세척하고 농축한다. 잔재를 실리카겔에서 EtOAc/헵탄(1:1)으로 용리하여 크로마토그래피로 정제하면 제목의 화합물(1.8g, 2단계 이상의 67%)을 얻는다. LCMS m/z 322 [M⁺-H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ: 0.83 (6H, d J = 6.6Hz, 2 x CH₃), 1.32 (3H, d J = 5.9 Hz, CH₃), 1.75 (1H, m, CH), 3.38 (2H, m, CH₂), 4.63 (2H, s, CH₂), 4.95 (1H, m, CH), 7.32 (1H, d J = 8.2Hz, ArH), 7.77 (3H, m, ArH).

[0323] 단계 8: 6-포르밀-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)아미드



[0324]

[0325] DCM(3mL)에 용해한 6-히드록시메틸-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)아미드(600mg, 1.86mmol)의 용액에 MnO₂(2.1g, 24.1mmol)을 가한다. 혼합물을 30분 동안 주위 온도에서 교반한 다음 셀라이트를 통하여

여과한다. 여액을 농축하면 제목의 화합물(435mg, 82%)을 얻는다. LCMS m/z 320 $[M^+-H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 0.94 (6H, d J = 6.7 Hz, 2 x CH_3), 1.45 (3H, d J = 5.3 Hz, CH_3), 1.87 (1H, m, CH), 3.40 (2H, m, CH_2), 5.08 (1H, dd J = 5.2, 10.6 Hz, CH), 7.89-8.09 (3H, m, ArH), 8.55 (1H, s, ArH), 10.11 (1H, s, CHO).

[0326] 화합물(1)과 화합물(2)에 의하여 예를 든 바와 같은 화합물의 합성

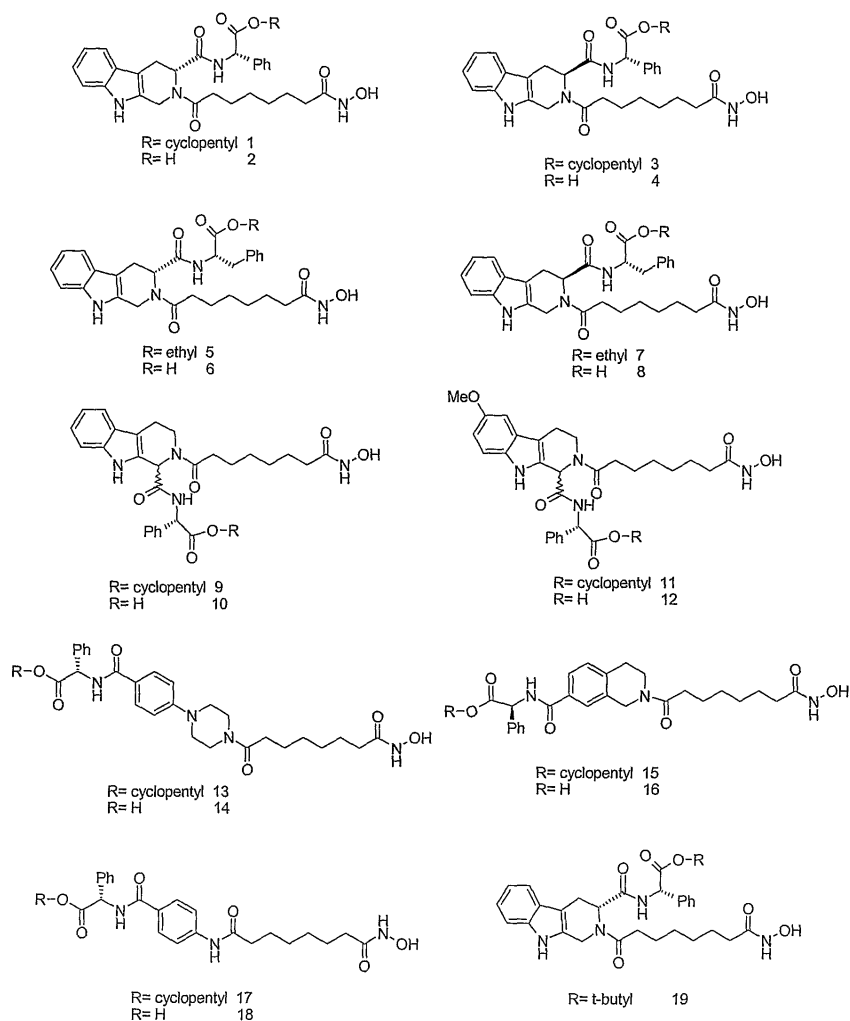
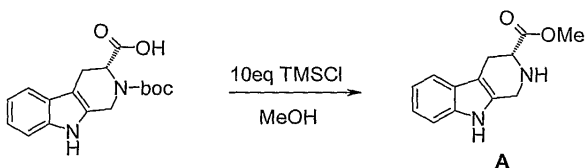


도표 1

[0327]

[0328] 빌딩 블록 A-G의 제조

[0329] 빌딩 블록 A와 B

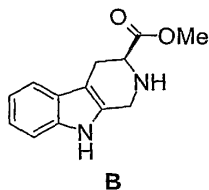


[0330]

[0331] MeOH (50ml)에서 N-Boc-D-테트라하이드로-베타-카르보린-3-카르복실산(5.0g, 15.8mmol)과 TMSCl(20ml, 158mmol)을 2시간 동안 환류하에 가열한다. 반응혼합물을 증발 건조하여 (R)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르복실산 메틸 에스테르(빌딩 블록 A)를 얻는다. LCMS 순도 100%. m/z 231 $[M^+-H]^+$, 461 $[2M^+-H]^+$.

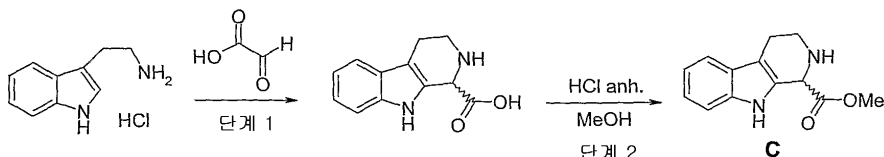
빌딩 블록 A는 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

[0332] (S)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르복실산 메틸 에스테르(빌딩 블록 B)는 N-boc-L-테트라하이드로-베타-카르보린-3-카르복실산을 사용하여 블록 A와 동일한 공정으로 얻는다.



[0333]

[0334] 빌딩 블록 C



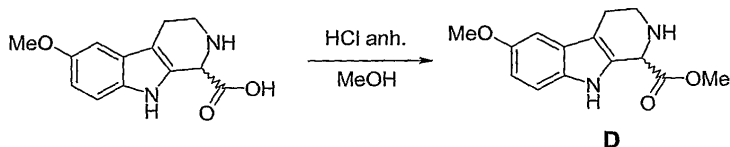
[0335]

[0336] 단계 1: 물(10ml)에 용해한 글리옥실산 일수화물(1.51g, 16.4mmol)의 용액을 트립트아민의 교반된 용액에 적가하고, 물(200ml)에서 HCl(3.0g, 15.3mmol), 물(10ml)에서 KOH(0.827g, 14.7mmol)를 가한다. 반응혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음 침전물을 생성시킨다. 감압하에 여과한 다음 테트라하이드로-베타-카르보린-1-카르복실산을 수집하고 수세한다. 수율 1.9g (58%); m/z 217 $[M^+ + H]^+$.

[0337]

단계 2: MeOH(250ml)에 용해한 테트라하이드로-베타-카르보린-1-카르복실산(7.4g)의 용액을 20분 동안 HCl 가스로 포화시킨다. 반응혼합물을 18시간 동안 실온에서 부드럽게 교반하고 약 80% 변환을 관찰한다. 반응혼합물을 HCl 가스로 재처리하고 다른 18시간 동안 교반한다. 반응이 완료되면 혼합물을 진공하에 농축하여 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르복실산 메틸 에스테르(빌딩 블록 C)를 얻는다, LCMS 순도 95%, m/z 231 $[M^+ + H]^+$. 생성물은 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

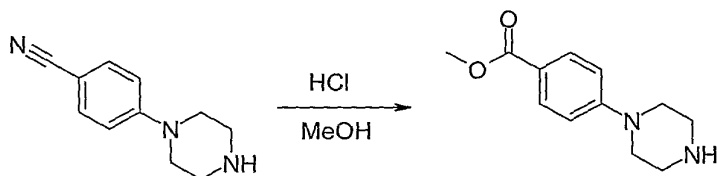
[0338] 빌딩 블록 D



[0339]

[0340] 빌딩 블록 C에서와 같은 공정을 사용하여 6-메톡시-테트라하이드로-베타-카르보린-1-카르복실산을 에스테르화하여 6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르복실산 메틸 에스테르(빌딩 블록 D)를 얻는다. 빌딩 블록 D: LCMS 순도 98%, m/z 261 $[M^+ + H]^+$. 빌딩 블록 D는 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

[0341] 빌딩 블록 E

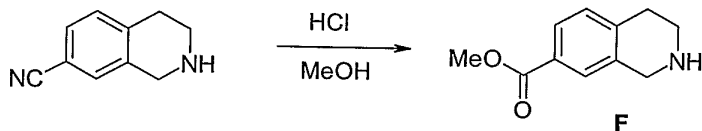


[0342]

[0343] MeOH(150ml)에 용해한 4-피페라진-1-일-벤조니트릴(1.5g, 8.0mmol)의 용액을 HCl 가스로 포화시킨다. 물(0.17ml)을 가하고 혼합물을 18시간 동안 환류하에 가열한다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시키고 HCl 가스로 재포화시킨다. 이것을 24시간 더 환류시킨다. 혼합물을 감압하에 농축시키면 4-피페라진-1-일-벤조산 메틸 에스테르

르(빌딩 블록 **E**)를 얻는다. LCMS 순도 90%, m/z 221 $[M^+H]^+$. 빌딩 블록 **E**는 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

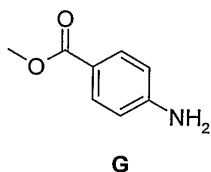
[0344] 빌딩 블록 **F**



[0345]

[0346] 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-카르복실산 메틸 에스테르(빌딩 블록 **F**)는 빌딩 블록 **E**에서와 동일한 공정에 따라 제조한다. LCMS 순도 89%. m/z 193 $[M^+H]^+$. 이 생성물은 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

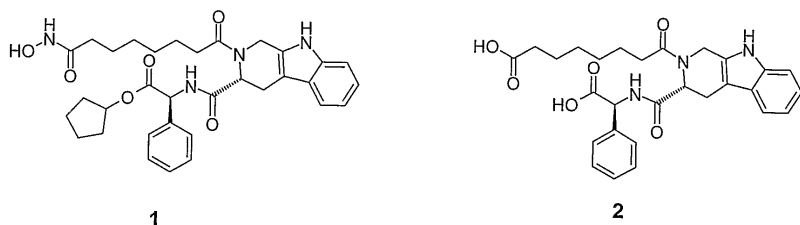
[0347] 빌딩 블록 **G**



[0348]

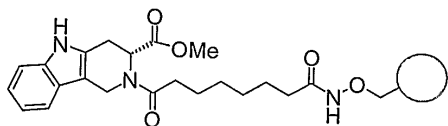
[0349] 4-아미노-벤조산 메틸 에스테르(빌딩 블록 **G**)는 상업적으로 구할 수 있다

[0350] 화합물(1)과 화합물(2)의 합성



[0351]

[0352] 단계 1 : 빌딩 블록과 결합

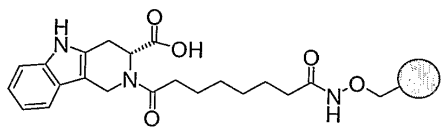


[0353]

[0354] 수베르산(4.6g, 하중 1.14mmol, 5.24mmol)으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸수지를 무수 DCM(50ml)에서 팽창시킨다. 빌딩 블록 **A**(4.76g, 15.72mmol)을 가한 다음 pyBOP(8.18g, 15.72mmol, 3eq)와 DIPEA(6.77g, 52.4mmol, 10eq)를 가한다. 반응물을 18시간 동안 진탕하고, 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척한다. 수지를 진공하에 건조시킨다.

[0355] 주: 빌딩 블록 **G**에 있어서, 상기 조건을 사용한 결합은 약 10%의 변환을 가져온다. 따라서, 다른 조건을 사용한다: 단계 2 수지(1.0g, 하중 1.14mmol)를 무수 DCM(100ml)에서 팽창시킨다. 1-클로로-N,N-트리메틸프로펜일아민(Ghosez 시약)¹(7.53ml, 57.0mmol, 50eq)을 N_2 분위기하에 0℃에서 가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고 1-2시간 동안 부드럽게 진탕한다. 아닐린 빌딩 블록 **G**(8.6g, 57.0mmol, 50 eq)를 20분 이상 소량씩 가한다. Et_3N (8.0ml, 57.0mmol, 50eq)을 가하고, 혼합물을 18시간 동안 진탕한다. 시험 분할 후 LCMS로 70% 변환을 나타낸다(m/z 323 $[M^+H]^+$, 645 $[2M^+H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척한다. 수지를 진공하에 건조한다.

[0356] 단계 2: 비누화

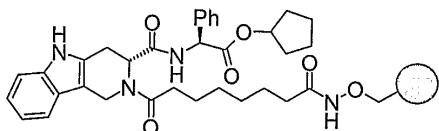


[0357]

[0358] 단계 1 수지(4.8g, 하중 1.14mmol, 5.47mmol)를 MeOH(17.5ml)와 THF (17.5ml)에 현탁시키고, 물(17.5ml)에 용해한 NaOH(1.1g, 27.5mmol, 5eq)의 용액을 가한다. 혼합물을 18시간 동안 진탕하고 시험 분할의 LCMS로 반응완료를 확인한다(m/z 388 $[M^+ + H]^+$, 775 $[2M^+ + H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척하고 수지를 진공하에 건조시킨다.

[0359] 주: 빌딩 블록 E에 있어서 비누화는 10eq의 2.7M NaOH를 사용하여 행하고 72시간 동안 진탕한다.

[0360] 단계 3: L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르와의 결합



[0361]

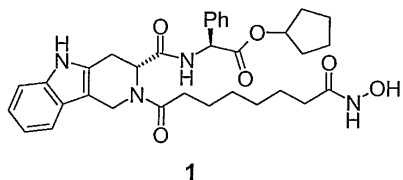
[0362] 단계 2 수지(2.4g, 하중 1.14mmol, 2.7mmol)를 무수 DCM(30ml)에 현탁시키고, L-페닐글리신 시클로펜틸에스테르 토실염(3.2g, 8.1mmol, 3eq)을 가한 다음, pyBOP(4.2g, 8.1mmol, 3eq)와 DIPEA(3.5g, 27.0mmol, 10eq)를 가한다. 혼합물은 18시간 동안 진탕한다. 시험 분할의 LCMS(즉, 소량의 수지를 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 건조하고 2% TFA/DCM에 분할한다. 수지를 여별하고 여액을 농축건조한다. LCMS를 획득한다)에 의해 반응 완료를 확인한다(m/z 589 $[M^+ + H]^+$). 전체 수지 시료를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

[0363] 주.

[0364] 화합물 5-8에서는 L-페닐알라닌 에틸 에스테르(3eq)를 사용한다.

[0365] 화합물 19에서는 L-페닐글리신 t-부틸 에스테르(3eq)를 사용한다.

[0366] 단계 4: (S)-{[(R)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (1)

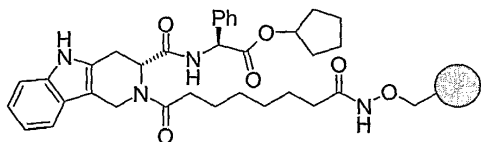


[0367]

[0368] 단계 3 수지(1.0g, 하중 1.14mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕한다. 수지를 여과하고, 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 20분 후 2% TFA/DCM(10ml)로 재처리한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하고 잔재(약 300mg)를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(1)을 얻는다, m/z 589 $[M^+ + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.3-1.7(16 H, m, CH_2), 2.1-2.3 (2 H, m, CH_2), 2.5 (2 H, m, CH_2), 3.0-3.5 (2 H, m, CH_2), 4.5-4.8 (2 H, m, CH_2), 5.1 (1 H, m, CO_2CH), 5.2 (1 H, dd, CH_2CHNCO), 5.5-5.9 (1 H, d, $CONHCHPh$), 7.0-7.5 (9 H, m, Ar).

[0369] 대응하는 카르복실산은 다음 공정에 의하여 얻는다

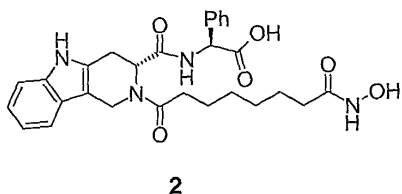
[0370] 단계 5: 비누화



[0371]

[0372] 단계 3 수지 (1.0g, 하중 1.14mmol)를 MeOH(4ml)과 THF(4ml)에 현탁시키고, 물(4ml)에 용해한 NaOH(0.23g, 5.7mmol)의 용액을 가한다. 혼합물을 18시간 동안 진탕하고, 시험 분할의 LCMS로 반응 완료를 확인한다(m/z 521 $[M^+ + H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척하고 수지를 진공하에 건조한다.

[0373] 단계 6: (S)-{[(R)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 (2)



[0374]

[0375] 단계 5 수지(1.0g, 하중 1.14mmol)는 단계 6 생성화합물(6)에 열거된 공정을 사용하여 분할한다 (2), m/z 521 $[M^+ + H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ : 1.3- 1.5 (4 H, 2 x CH_2), 1.6-1.8 (4 H, 2 x CH_2), 2.1-2.2 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.7 (2 H, m, CH_2), 3.0-3.2 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 4.55 (m), 4.9 (m), 5.1- 5.35 (2 H, m), (2 H, m, CH_2NCO), 5.75-5.8 (1 H, 2 x d, $NHCHPh$), 7.0-7.5 (9 H, m, Ar), 7.6 (d), 7.7 (d), 8.35 (d), 8.95 (s), 9.05 (s).

[0376] 다음 화합물들은 화합물(1)과 화합물(2)에서 기술한 공정에 따라 제조한다

[0377] (S)-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(3)

[0378] 빌딩 블록 B 사용

[0379] LCMS 순도 98%, m/z 589 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.20-1.40 (8 H, m, 4 x CH_2), 1.40-1.80 (8 H, m, 4 x CH_2), 2.10 (2 H, m, CH_2), 3.45 (2 H, m, CH_2), 5.0 (2 H, m, CH_2 overlaps with D_2O peak), 5.25-5.45 (2 H, m, 2 x CH), 5.50 (1 H, s, $CONHCHPh$), 7.00-7.50 (9 H, m, Ar).

[0380] (S)-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산(4)

[0381] 빌딩 블록 B 사용

[0382] LCMS 순도 100%, m/z 521 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.50 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.55-1.80 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.15 (2 H, m, CH_2), 2.60 (2 H, m, CH_2), 3.00 - 3.25 (2 H, m, CH_2), 3.40-3.55 (2 H, m, CH_2), 5.20-5.30 (1 H, m, $CHCON$), 5.35 (1 H, s, $NHCHPh$), 7.05-7.50 (9 H, m, Ar).

[0383] (S)-2-{[(R)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르(5)

[0384] 빌딩 블록 A 사용

[0385] LCMS 순도 100% m/z 563 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.00 (3 H, t, CH_3), 1.20-1.24 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.50-1.70 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.00 (2 H, m, CH_2), 2.30- 2.50 (2 H, m, CH_2), 2.80-3.00 (2 H, m,

CH₂), 4.05 (2 H, q, CO₂CH₂), 4.35-4.50 (1 H, m, CH), 4.80-5.05 (2 H, m, CH₂), 5.40 (1 H, s, NHPHCO), 6.80-7.30 (9 H, m, Ar).

[0386] (S)-2-{[(R)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산(6)

[0387] 빌딩 블록 A 사용

[0388] LCMS 순도 100%, m/z 534 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.50 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60-1.80 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.15 (2 H, m, CH₂), 2.50 (2 H, m, CH₂), 3.00 (2 H, m, CH₂), 3.20 (2 H, m, CH₂), 4.30-4.80 (2 H, m, CH₂), 5.15 (1 H, m, CH), 6.90-7.50 (9 H, m, Ar).

[0389] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르(7)

[0390] 빌딩 블록 B 사용

[0391] LCMS 순도 100%, m/z 563 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.00 (3 H, t, CH₃), 1.30-1.50 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60-1.70 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.10 (2 H, m, CH₂), 2.30-2.65 (2 H, m, CH₂), 2.95-3.20 (2 H, m, CH₂), 3.45 (1 H, m, CH), 4.05 (2 H, q, CO₂CH₂), 4.35-4.50 (1 H, m, CH), 4.80-5.05 (2 H, m, CH₂), 5.50 (1 H, s, NHPHCO), 6.90-7.50 (9 H, m, Ar).

[0392] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산(8)

[0393] 빌딩 블록 B 사용

[0394] LCMS 순도 100%, m/z 534 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.50 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60-1.80 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.15 (2 H, m, CH₂), 2.50 (2 H, m, CH₂), 2.95-3.15 (2 H, m, CH₂), 3.20-3.50 (2 H, m, CH₂), 4.30-4.50 (2 H, m, 2 x CH), 4.80-5.20 (2 H, m, CH₂), 6.90-7.50 (9 H, m, Ar).

[0395] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노}-페닐-초산-시클로펜틸에스테르(9)

[0396] 빌딩 블록 C 사용

[0397] LCMS 순도 100%, m/z 589 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 1.30-1.80 (16 H, m, 8 x CH₂), 2.15 (2 H, m, CH₂), 2.45-2.70 (2 H, m, CH₂), 2.95 (2 H, m, CH₂), 3.55 (1 H, m, CH), 4.35 (1 H, m, CH), 5.15 (1 H, m, CO₂CH), 5.45 (1 H, m, CH), 6.20 (1 H, d, PhCHNH) 7.00-7.80 (9 H, m, Ar), 8.80-9.20 (1 H, broad m, CHNHOH).

[0398] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 (10)

[0399] 빌딩 블록 C 사용

[0400] LCMS 순도 100%, m/z 521 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.50 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60-1.80 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.15 (2 H, m, CH₂), 2.50-2.65 (2 H, m, CH₂), 2.95 (2 H, m, CH₂), 3.70 (1 H, dd, CH), 4.30 (1 H, dd, CH), 5.50 (1 H, m, CH), 6.10 and 6.20 (0.5 H each, s, PhCHNH) 7.00-7.50 (9 H, m, Ar).

[0401] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (11)

[0402] 빌딩 블록 D 사용

- [0403] LCMS 순도 100%, m/z 619 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 1.30-1.80 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.15 (2 H, m, CH_2), 2.50-2.65 (2 H, m, CH_2), 2.85 (2 H, m, CH_2), 3.70 (1 H, dd, CH), 3.80 (3 H, s, OMe), 4.30 (1 H, dd, CH), 5.20 (1 H, m, CO_2CH), 5.30-5.50 (1 H, m, CH), 6.15-6.20 (1 H, d, $PhCHNH$) 6.80-7.80 (8 H, m, Ar), 8.80-9.00 (1 H, m, $CONHOH$).
- [0404] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 (12)
- [0405] 빌딩 블록 D 사용
- [0406] LCMS 순도 100%, m/z 551 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.60 (8 H, m, 4 x CH_2), 2.05 (2 H, m, CH_2), 2.50-2.65 (2 H, m, CH_2), 2.80 (2 H, m, CH_2), 3.55 (1 H, dd, CH), 3.70 (3 H, s, OMe), 4.30 (1 H, dd, CH), 5.30-5.50 (1 H, m, CH), 5.90-6.10 (0.5 H each, s, $PhCHNH$), 6.65 (1 H, m, Ar), 6.80 (1 H, m, Ar), 7.10 (1 H, m, Ar), 7.35 (5 H, m, Ar).
- [0407] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (13)
- [0408] 빌딩 블록 E 사용
- [0409] LCMS 순도 95%, m/z 579 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 1.40-1.90 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.15 (2 H, m, CH_2), 2.45 (2 H, m, CH_2), 3.40 (4 H, m, 2 x CH_2N), 3.60-3.80 (4 H, m, 2 x CH_2N), 5.30 (1 H, m, CO_2CH), 5.70 (1 H, d, $PhCHNH$), 6.90 (2 H, d, Ar), 7.30-7.50 (6 H, m, Ar), 7.80 (2 H, d, Ar).
- [0410] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-6-메톡시-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 (14)
- [0411] 빌딩 블록 E 사용
- [0412] LCMS 순도 100%, m/z 511 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.50 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.00 (2 H, t, CH_2), 2.35 (2 H, t, CH_2), 3.30 (4 H, m, 2 x CH_2N), 3.70 (4 H, m, 2 x CH_2N), 5.55 (1 H, s, $PhCHNH$), 6.90 (2 H, d, Ar), 7.30 (3 H, m, Ar), 7.40 (2 H, m, Ar), 7.70 (2 H, d, Ar).
- [0413] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (15)
- [0414] 빌딩 블록 F 사용
- [0415] LCMS 순도 100%, m/z 550 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 1.30-1.80 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.15 (2 H, m, CH_2), 2.45 (2 H, m, CH_2), 2.95 (2 H, m, 2 x CH_2), 3.70-3.90 (2 H, m, 2 x CH_2), 4.60-4.70 (2 H, m, CH_2), 5.25 (1 H, m, CO_2CH), 5.70 (1 H, m, $PhCHNH$), 7.20-7.70 (8 H, m, Ar).
- [0416] (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-7-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 (16)
- [0417] 빌딩 블록 F 사용
- [0418] LCMS 순도 87%, m/z 482 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.50 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.60-1.70 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.15 (2 H, m, CH_2), 2.50 (2 H, m, CH_2), 2.95 (2 H, m, 2 x CH_2), 3.70 (2 H, m, CH_2), 4.80 (2 H, m, CH_2), 5.70 (1 H, s, $PhCHNH$), 7.20- 7.80 (8 H, m, Ar).
- [0419] (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (17)
- [0420] 빌딩 블록 G 사용

[0421] LCMS 순도 94%, m/z 510 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.80 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.00-2.20 (4 H, m, 2 x CH_2), 5.10-5.30 (1 H, m, CO_2CH), 5.70 (1 H, m, $PhCHNH$), 7.30-7.80 (9 H, m, Ar).

[0422] (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-페닐-초산 (18)

[0423] 빌딩 블록 G 사용

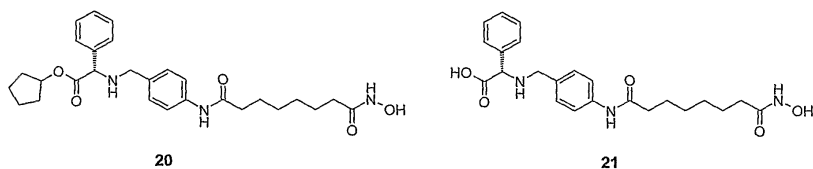
[0424] LCMS 순도 100%, m/z 442 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 1.30-1.40 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.50-1.70 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.20 (2 H, t, CH_2), 2.35 (2 H, t, CH_2), 5.70 (1 H, s, $PhCHNH$), 7.25-7.40 (3 H, m, Ar), 7.50 (2 H, d, Ar), 7.65 (2 H, d, Ar), 7.80 (2 H, d, Ar).

[0425] (S)-{[(R)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르 (19)

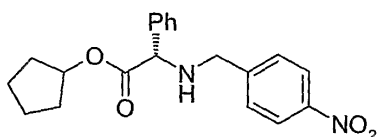
[0426] 빌딩 블록 A 사용

[0427] LCMS purity 100%, m/z 577 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 1.20-1.40 (17 H, m, 4 x CH_2 and $C(CH_3)_3$), 2.10 (2 H, m, CH_2), 2.45 (2 H, m, CH_2), 3.15-3.60 (2 H, m, CH_2), 4.75 (2 H, m, CH_2), 5.35 (2 H, m, $PhCHNH$ and CH), 6.90-7.50 (9 H, m, Ar).

[0428] 화합물(20)과 화합물(21)의 합성

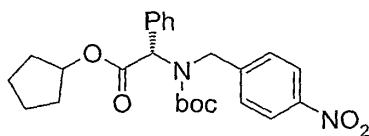


[0429] 단계 1 : (S)-(4-니트로-벤질아미노)-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0431] 4-니트로벤질 브로마이드(15g, 69.4mmol), L-페닐글리신 시클로펜틸에스테르 토실염(27.1g, 60.4mmol)과 탄산 칼륨(19.6g, 138.8mmol)을 DMF(250ml)에 혼합한 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 EtOAc(300ml)로 희석하고 물(3 x 200ml)로 세척한다. EtOAc 층을 분리하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축 건조하면 오렌지색 오일을 얻는다. 21g의 초기 중량을 분리한다. LCMS 순도 81%, m/z 355 $[M+H]^+$. 이 생성물은 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

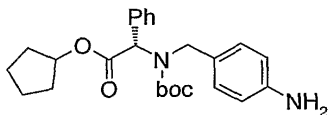
[0433] 단계 2: (S)-[tert-부톡시카르보닐-(4-니트로-벤질)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0434] THF(150ml)에 용해한 단계 1 생성물(15g, 42.37mmol)의 용액에 K_2CO_3 (6.9g, 50.8mmol)을 가한 다음, 디-t-부틸 디카보네이트(22.2g, 101.7mmol)를 가한다. 물(150ml)을 가하고 반응물을 36시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발 건조하고, 잔재를 EtOAc(300ml)에 재용해시키고, 0.1 M HCl(150ml), 포화 수성 $NaHCO_3$ 와 물(150ml)로 연속적으로 세척한다. EtOAc 층을 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축 건조하여 황색 오일을 얻는다. 컬

럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)에 의해 정제하면 투명한 황색 오일(12g, 수율 62%)로서 생성물을 얻는다. LCMS 순도 95%, m/z 455 $[M^+H]^+$, 496 $[M^+H+41]^+$.

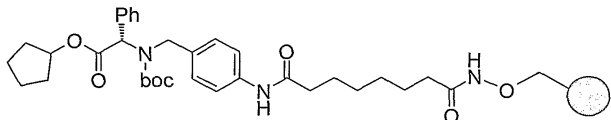
[0436] 단계 3: (S)-[(4-아미노-벤질)-tert-부톡시카르보닐-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0437]

[0438] 단계 2의 생성물(12g, 26.4mmol)과 10% Pd/C(2.0g)를 EtOAc(350ml)에서 혼합한 혼합물을 18시간 동안 실온에서 수소화한다. Pd/C 촉매를 셀라이트 패드를 통하여 여별하고 여액을 감압하에 농축하면 백색 고체(10.1g, 순도 90%)를 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 425 $[M^+H]^+$, 466 $[M^+H+41]^+$.

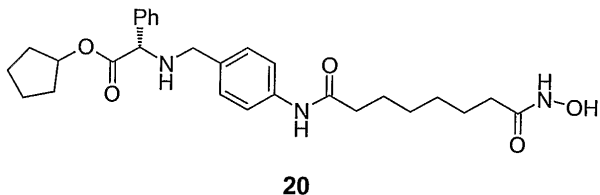
[0439] 단계 4: 단계 3 아닐린의 결합



[0440]

[0441] 수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(1.0g, 하중 0.94mmol)를 무수 DCM(100ml)에서 팽창시키고, 1-클로로-N,N-2-트리메틸프로펜일아민(Ghosez 시약)¹(0.373ml, 2.82mmol, 3eq)을 N₂ 분위기하에 0℃에서 가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고 1-2시간 동안 부드럽게 진탕한다. 단계 3 아닐린(1.2g, 2.82mmol, 3eq)을 20분 이상 소량씩 가하고, Et₃N(0.53ml, 3.76mmol, 4eq)을 가한다. 혼합물을 1시간 동안 진탕하고, 시험 분할 후 LCMS하면 70% 변환을 나타낸다(m/z 596 $[M^+H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 수지를 진공하에 건조시킨다.

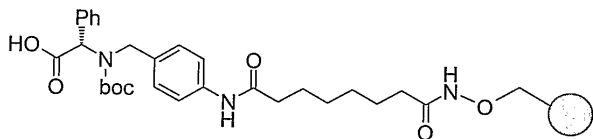
[0442] 단계 5: (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (20)



[0443]

[0444] 단계 4 수지(1.5g, 하중 0.94mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 수지를 수집하고 실온에서 감압하여 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 잔재를 얻는다. 이 잔재를 40분 동안 20% TFA/DCM에서 방치한다. 또한 실온에서 감압하에 증발건조한 후 잔재를 분취용 HPLC에 의하여 정제하면 TFA 염으로서 화합물(20)을 얻는다, LCMS 순도 95%, m/z 496 $[M^+H]^+$, ¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 1.30- 1.50 (6 H, m, 3 x CH₂), 1.50-1.70 (8 H, m, 4 x CH₂), 1.80 (2 H, m, CH₂), 2.10 (2 H, t, CH₂), 2.45 (2 H, t, CH₂), 4.1 (2 H, dd, CH₂NH), 5.25 (1 H, m, CHOCO), 5.35 (1 H, m, OCOCHPh), 7.45 (2 H, d, Ar), 7.60 (5 H, m, Ar), 7.80 (2 H, d, Ar), 10.00-10.10 (2 H, br s), 10.50 (1 H, s).

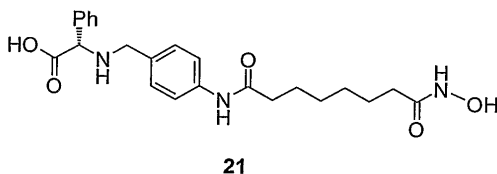
[0445] 단계 6: 시클로펜틸 에스테르의 비누화



[0446]

[0447] 단계 4 수지(2.5g, 하중, 0.94mmol, 2.35mmol)을 MeOH(8.7ml)와 THF(8.7ml)에 현탁시키고, 2.7 N NaOH(8.8ml, 10eq, 23.5mmol)의 용액을 가한다. 혼합물을 36시간 동안 진탕하고 시험 분할의 LCMS로 반응 완료를 확인한다 (m/z 528 $[M^+ + H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정으로 물 x 2, MeOH x 2로 세척하고 수지를 진공하에 건조한다.

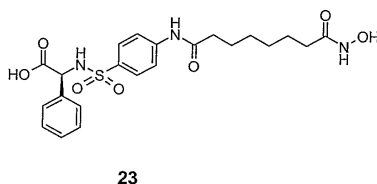
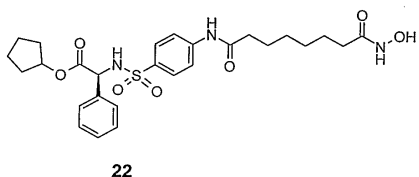
[0448] 단계 7: (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 (**21**)



[0449]

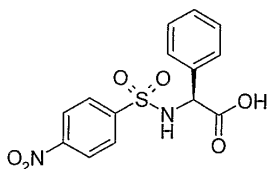
[0450] 단계 6 수지(2.5g, 하중 0.94mmol, 2.35mmol)를 분할하고 단계 5에 기술된 공정을 사용하여 boc 보호한다. 조생 성물(0.40g)을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로서 화합물(**21**)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 428 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD), δ : 1.30 (4 H, 2 x CH_2), 1.55 (4 H, 2 x CH_2), 2.00 (2 H, t, CH_2), 2.30 (2 H, t, CH_2), 3.90 (1 H, s, $NHCH_2$), 4.05 (2 H, dd, $NHCH_2$), 4.95 (1 H, s, $CHPh$), 7.35 (2 H, d, Ar), 7.40 (5 H, m, Ar), 7.55 (2 H, d, Ar).

[0451] 화합물(22)와 화합물(23)의 합성



[0452]

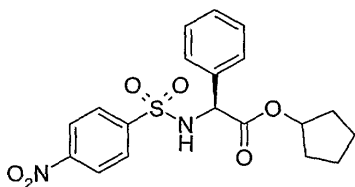
[0453] 단계 1 : (S)-(4-니트로-벤젠술폰일아미노)-페닐-초산



[0454]

[0455] 물(5ml)과 디옥산(5ml)에 용해한 L-페닐글리신(0.227g, 1.5mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.42ml, 3.0mmol)을 가한 다음 0°C에서 디옥산(5ml)에 용해한 4-니트로벤젠 술폰일 클로라이드(0.5g, 2.3mmol)를 서서히 가한다. 45 분 동안 교반한 후 반응혼합물을 증발 건조하고, EtOAc에 재용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(2x20ml)과 물(10ml)로 세척한다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 에서 건조하고 여과하고 증발 건조시킨다. LCMS 순도 75%, (분자 이온은 관찰되지 않았음) 수율 0.58g, (76%). 이 물질은 어떠한 정제없이 사용한다.

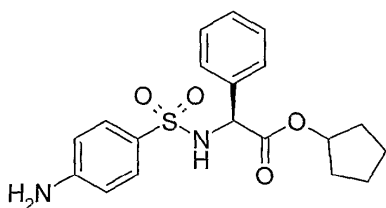
[0456] 단계 2: (S)-(4-니트로-벤젠술폰일아미노)-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0457]

[0458] 0℃에서 시클로펜탄올(60ml)에 용해한 단계 1 산(4.32g, 12.8mmol)의 용액에 염화 티오닐(9.3ml, 128mmol)을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 교반하고 2시간 동안 70℃에서 환류하에 가열한다. 과량의 염화 티오닐을 진공에서 증발하여 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 증발 건조시킨다. DCM으로 플래쉬 컬럼 크로마토그래피하여 정제하면 원하는 생성물(3.6g, 수율 70%)을 얻는다. LCMS 순도 100%, (분자 이온은 관찰되지 않았음).

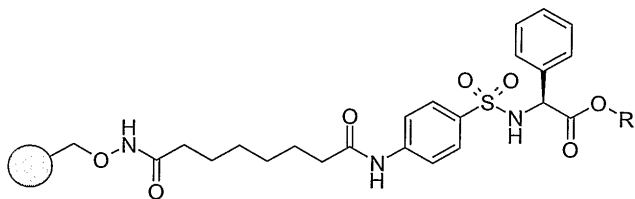
[0459] 단계 3: (S)-(4-아미노-벤젠술폰일아미노)-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0460]

[0461] (S)-(4-니트로-벤젠술폰일아미노)-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(5.29g, 13.1mmol)과 10% Pd/C(5.0g)를 EtOAc(350ml)에 혼합한 혼합물을 24시간 동안 실온에서 풍선식 압력하에 수소화하고, Pd/C 촉매를 셀라이트 패드를 통하여 여별한다. 여액을 감압하에 농축하여 원하는 생성물(4.54g, 수율 92%)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 375 [M+H]⁺.

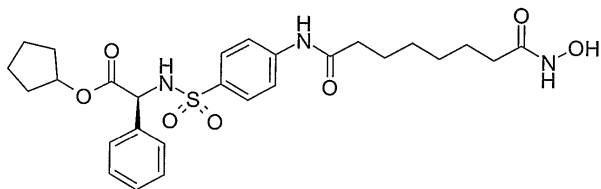
[0462] 단계 4: 아닐린의 결합



[0463]

[0464] 수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸수지(0.39g, 하중 1.14mmol/g)를 무수 DCM(25ml)에서 팽창시키고 N₂ 분위기하 0℃에서 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로펜일아민(0.175ml, 1.33mmol)를 적가한다. 반응혼합물을 1.5시간 동안 흔들고, DCM(25ml)에 용해한 단계 3 아닐린(0.5g, 1.33mmol)의 용액을 가한 다음 트리에틸아민(0.25ml, 1.76mmol)을 가한다. 반응혼합물을 10분 더 진탕한다. 시험 분할 후 LCMS로 61% 변환을 나타낸다(m/z 546 [M+H]⁺). 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척한다. 수지를 진공하에 건조하고 다음 단계에서 사용한다.

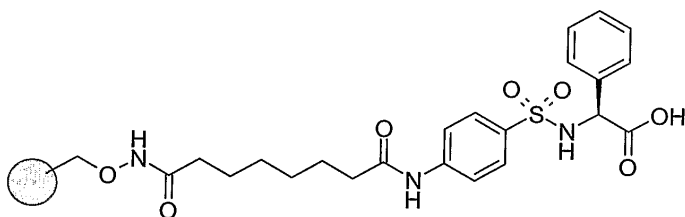
[0465] 단계 5: (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤젠술폰일아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (22)



[0466]

[0467] 단계 4 수지(1.12g, 하중 1.14mmol/g)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)로 재처리하고 20분 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 잔재를 얻는다. 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(22)을 얻는다. LCMS 순도 93%, m/z 546 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 1.20-1.68 (16 H, m, 8 x CH_2), 1.93 (2 H, t, CH_2), 2.33 (2H, t, CH_2), 4.80 (1 H, m, $CHOCO$), 4.81 (1 H, d, $OCOCHPh$), 7.27 (5 H, m, Ar), 7.65 (2 H, d, Ar), 7.71 (2 H, d, Ar), 8.67 (1 H, br s), 8.75 (1 H, d), 10.24 (1 H, s), 10.34 (1 H, s).

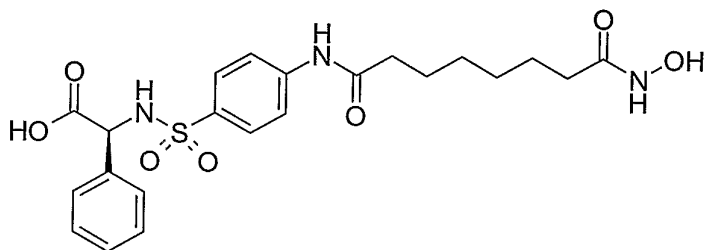
[0468] 단계 6: 시클로펜틸 에스테르의 비누화



[0469]

[0470] 단계 4 수지(1.2g, 하중 1.14mmol/g)를 THF(8ml)과 메탄올(8ml)에 현탁시키고 2.7M 수산화 나트륨(5.1ml, 13.68mmol)을 가한다. 혼합물을 48시간 동안 진탕하고 시험 분할의 LCMS로 반응 완료를 확인한다(m/z 478 $[M+H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정으로 물 x 2, MeOH x 2로 세척하고 수지를 진공하에 건조시킨다.

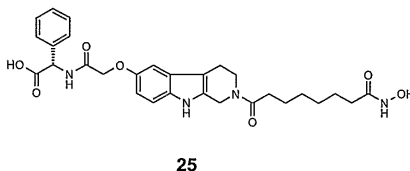
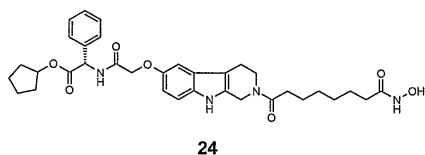
[0471] 단계 7: (S)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤젠술폰일아미노]-페닐-초산 (23)



[0472]

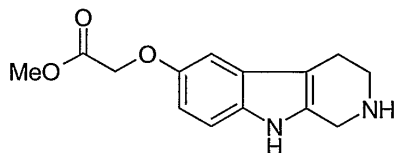
[0473] 단계 6 수지(1.2g, 하중 1.14mmol/g)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 잔재를 얻는다. 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(23)을 얻는다. LCMS 순도 91%, m/z 478 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.44 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.62-1.74 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.12 (2 H, t, CH_2), 2.34 (1 H, m, $OCOCHPh$), 2.41 (2 H, t, CH_2), 7.25 (5 H, m, Ar), 7.69 (2 H, d, Ar), 7.72 (2 H, d, Ar).

[0474] 화합물(24)와 화합물(25)의 합성



[0475]

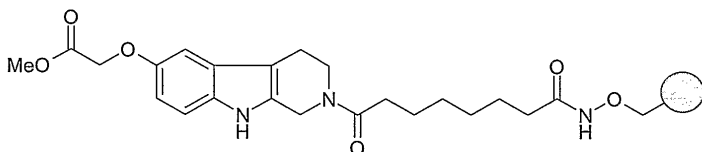
[0476] 단계 1: (2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-6-일옥시)-초산 메틸 에스테르



[0477]

[0478] 5-카르복시메톡시 트립트아민(1.24g, 4.56mmol), 36% 수성 포름알데히드와 MeOH(25ml)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류하에 가열한다. 반응혼합물을 증발건조하고 MeOH(50ml)와 TMSCl(1.24ml)를 연속하여 가한다. 환류를 1시간 동안 계속하고 반응혼합물을 증발 건조시키고 정제없이 다음 단계에서 사용한다.

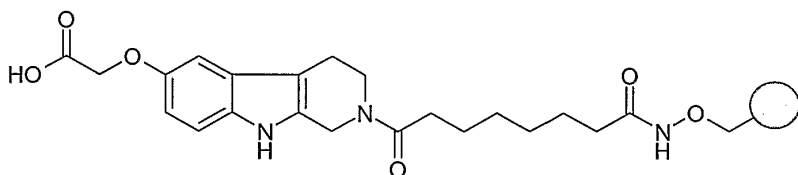
[0479] 단계 2: 아미드화



[0480]

[0481] 수베르산으로 유도된 히드록실아민-2-클로로트리틸 수지(2.0g, 하중 1.14mmol/g, 2.28mmol)를 DCM(40ml)에 현탁시키고, pyBOP(3.56g)를 가한 다음 단계 1 아민(4.56mmol)과 DIPEA (3.9ml, 22.8mmol)의 DCM 용액(40ml)을 가한다. 반응물을 18시간 동안 실온에서 진탕하고, 시험 분할 후 LCMS로 반응 완료를 확인한다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 완전하게 건조한다.

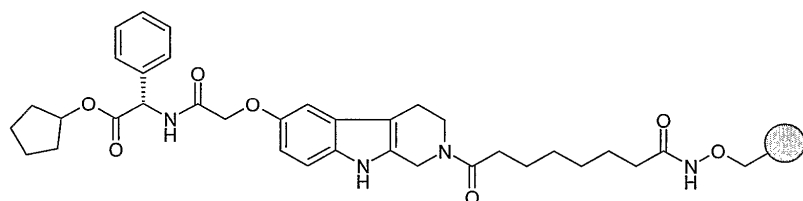
[0482] 건조 3: 메틸 에스테르의 비누화



[0483]

[0484] 단계 2 수지(2.0g, 1.14 mmol/g, 2.28 mmol)를 THF(10ml)와 MeOH(10ml)의 혼합물에 현탁시키고, 1.4M NaOH(10ml)을 5분 이상 가한다. 혼합물을 18시간 동안 흔들고, 시험 분할 후 LCMS로 반응 완료를 확인한다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척한다.

[0485] 단계 4: L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르와의 결합

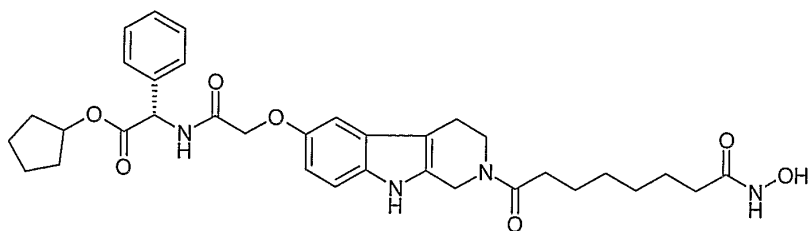


[0486]

[0487] 단계 3 수지(2.0g, 하중 1.14mmol/g, 2.28mmol)를 DCM(30ml)에 현탁시키고, pyBOP(3.56g, 6.84mmol)를 가한 다

음 L-페닐글리신 시클로헥실 에스테르(2.59g, 6.84mmol)와 DIPEA(3.9ml, 22.8mmol)를 가한다. 혼합물을 18시간 동안 진탕하고, 시험 분할 후 LCMS로 반응 완료를 확인한다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 진공하에 건조한다.

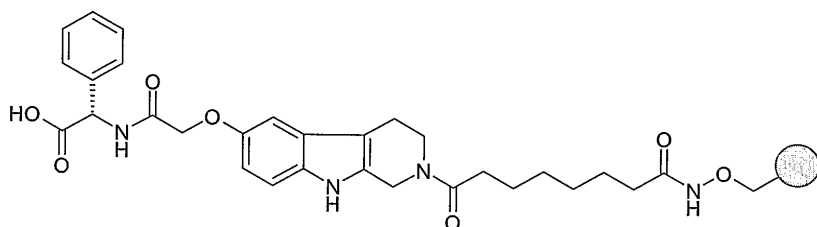
[0488] 단계 5: (S)-{2-[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-6-일옥시]-아세틸아미노}-페닐-초산 시클로헥실 에스테르 (24)



[0489]

[0490] 단계 4 수지(0.8g, 하중 1.14mmol/g, 0.91 mmol)를 2% TFA/DCM(3 x 10ml)을 사용하여 분할한다. 여액을 감압하에 실온에서 증발건조하여 유상 잔재(200mg)를 얻고 이를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로서 화합물 (24)을 얻는다. LCMS 순도 95%, m/z 619 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 1.05-1.66 (16 H, m, 8 x CH_2), 1.79 (2 H, m, CH_2), 2.16-2.31 (2 H, m, 2.41-2.56 (2 H, m, CH_2), 3.60 (2 H, m, CH_2), 4.42 (2 H, s, CH_2), 4.49 (2 H, s, CH_2), 4.93 (1 H, m, $CHOCO$), 5.28 (1 H, m, $OCOCHPh$), 6.59 (1 H, d, Ar), 6.65 (1 H, s, Ar), 7.04 (1 H, d, Ar), 7.21 (5 H, m, Ar), 8.57 (1 H, m), 10.17 (1 H, s), 10.58 (1 H, s, Ar).

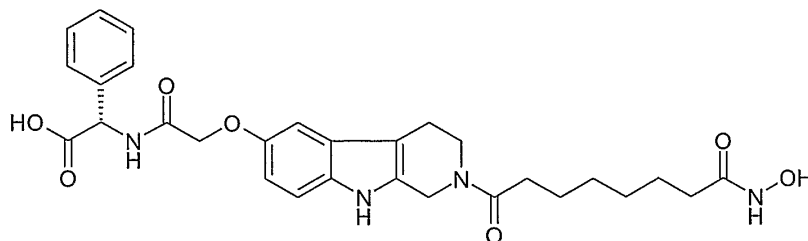
[0491] 단계 6: 시클로헥실 에스테르의 비누화



[0492]

[0493] 단계 4 수지(1.0g, 하중 1.14mmol/g, 1.14mmol)를 단계 3에 기술된 공정에 따라 비누화한다.

[0494] 단계 7: (S)-{2-[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-6-일옥시]-아세틸아미노}-페닐-초산 시클로헥실 에스테르 (25)



[0495]

[0496] 단계 6 수지(1.0g, 하중 1.14mmol/g, 1.14mmol)을 분할하고 단계 5에 기술된 공정을 사용하여 정제하면 화합물 (25)을 얻는다: LCMS 순도 97%, m/z 551 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.33-1.49 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.58-1.75 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.06-2.17 (2 H, m, CH_2), 2.51-2.60 (2 H, m, CH_2), 2.70-2.83 (2 H, m, CH_2), 3.85-3.96 (2 H, m, CH_2), 4.61 (2 H, m, CH_2), 4.78 (2 H, m, CH_2), 5.56 (1 H, s, $OCOCHPh$), 6.89 (1 H, m, Ar), 7.00 (1 H, s, Ar), 7.26 (1 H, m, Ar), 7.35 (5 H, m, Ar).

[0497] 화합물(26)과 화합물(27)로 예를 든 바와 같이 도표2에서의 화합물들의 합성

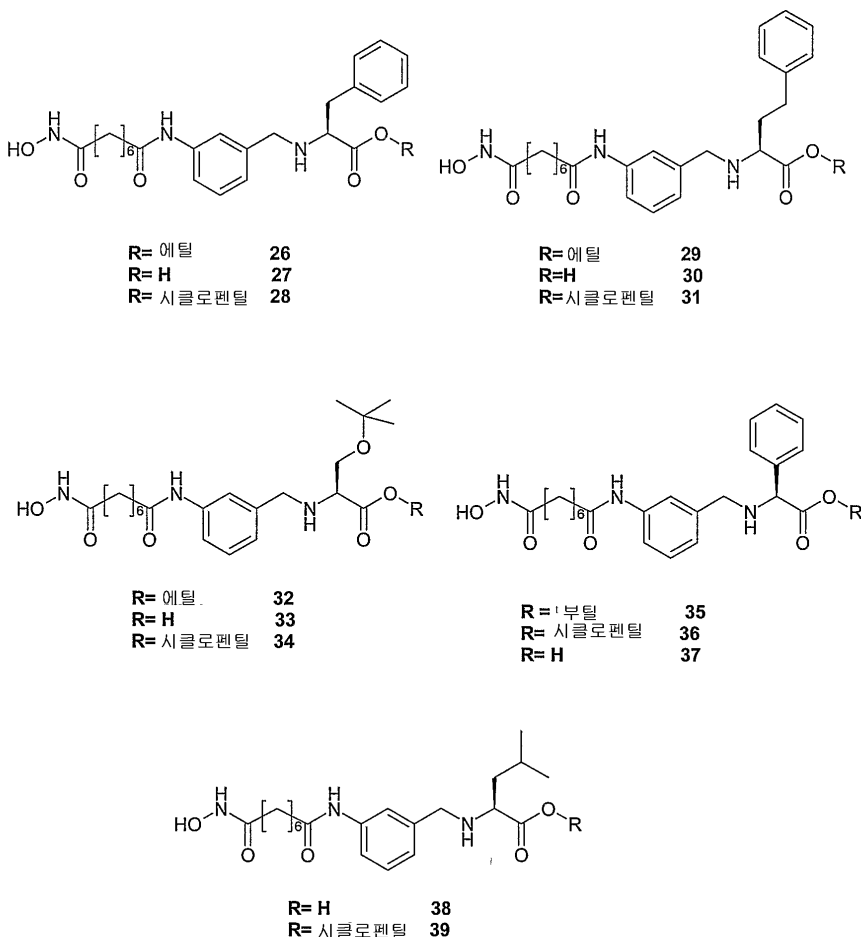
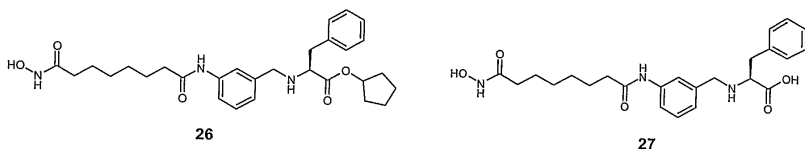


도표 2

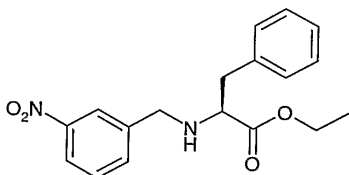
[0498]

[0499] 화합물(26)과 화합물(27)의 합성



[0500]

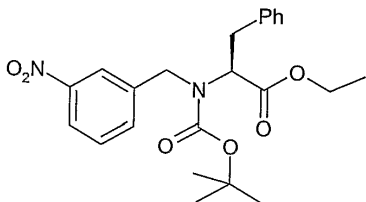
[0501] 단계 1 : (S)-2-(3-니트로-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르



[0502]

[0503] 3-니트로벤질 브로마이드(10.0g, 46mmol)를 DMF(180ml)에 용해시키고 탄산 칼륨(12.7g, 92mmol)을 가한 다음 L-페닐알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10.6g, 46mmol)를 가한다. 반응물을 실온에서 17시간 동안 교반한 후 증발 건조한다. 잔재를 EtOAc(150ml)에 재용해시키고 물(3 x 80ml)로 세척하고, 건조하고(Ma₂SO₄) 여과하고 농축 건조한다. 플레쉬 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헥산)하여 정제한 후 생성물을 얻는다(3.7g, 수율 24%). LCMS 순도 86%, m/z 329 [M⁺H]⁺.

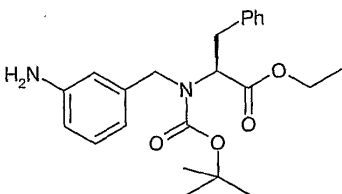
[0504] 단계 2: (S)-2-[tert-부톡시카르보닐-(3-니트로-벤질)-아미노]-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르



[0505]

[0506] 단계 1 아민(13.4g, 40.9mmol)을 THF(250ml)에 용해시킨 후 탄산 칼륨(8.46g, 61.4mmol)과 물(150ml)을 가한다. 디-^t부틸-디카보네이트(35.6, 163mmol)를 가하고, 반응혼합물을 18시간 동안 50℃로 가열한다. DMC를 가하고 반응 생성 혼합물을 0.1 M HCl(150ml), 포화 수성 NaHCO₃와 물(150ml)로 연속하여 세척한다. DCM 층을 건조하고(Na₂SO₄) 여과하고 농축 건조한다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산)하여 정제한 후 생성물을 단리시킨다(9.4g, 수율 54%). LCMS 순도 95%, m/z 428 [M⁺H]⁺.

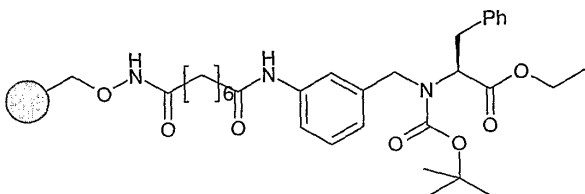
[0507] 단계 3: (S)-2-[(3-아미노-벤질)-tert-부톡시카르보닐-아미노]-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르



[0508]

[0509] 단계 2 카르바메이트(4.92g, 11.5mmol)를 EtOAc(150ml)에 용해시킨 후 Pd/C(10% 함수) 촉매(0.8g)를 가하고 18 시간 동안 실온에서 풍선식 압력하에 수소화한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 증발 건조하면 적색 고체(4.0g, 수율 89%)를 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 399 [M⁺H]⁺.

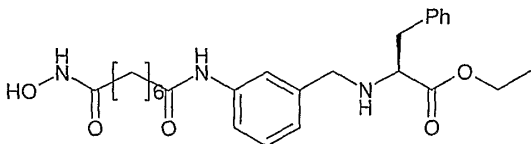
[0510] 단계 4: 수지에 결합



[0511]

[0512] 수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(1.0g, 하중 0.83mmol/g)를 DMF(15ml)에서 팽창시키고 PyBOP(1.36g, 2.61mmol)을 가한 다음, DIPEA(1.5ml, 8.7mmol)를 가한다. 단계 3 아닐린(1.04g, 2.61mmol)을 DCM(15ml)에 용해시키고 반응혼합물에 가한다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 진탕한다. 시험 분할 후 LCMS로 86% 변환을 나타낸다(m/z 570 [M⁺H]⁺). 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 수지를 진공하에 건조시킨다.

[0513] 단계 5: (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 (26)

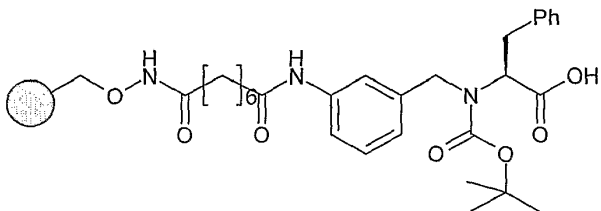


[0514]

[0515] 단계 4 수지(1.3g, 하중 0.83mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여

액을 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 유상 잔재를 얻는다. 잔재를 40분 동안 20% TFA/DCM에서 방치하고, 또한 실온에서 감압하에 증발건조한 후 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(26)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 470 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.08 (3 H, 1, CH_3), 1.35-1.45 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.60-1.80 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.10 (2 H, t, CH_2), 2.40 (2 H, t, CH_2), 3.13 (1 H, dd, $PhCHH$), 3.40 (1 H, dd, $PhCHH$), 4.11 (2 H, q, CH_2CH_3), 4.14-4.22 (3 H, m), 7.20-7.48 (8 H, m, Ar), 7.92 (1 H, s, Ar).

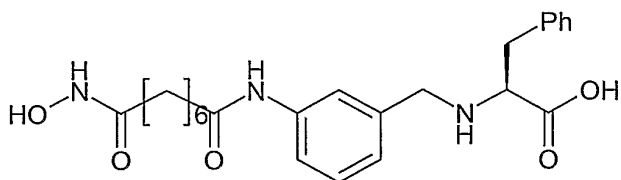
[0516] 단계 6: 비누화



[0517]

[0518] 단계 4 수지(1.4g, 하중 0.83mmol)를 THF(8.6ml)와 메탄올(8.6 ml)에 현탁시키고 1.4M 수산화 나트륨 용액(8.6ml, 5.98mmol)을 가한다. 혼합물을 24시간 동안 진탕한 후 시험분할하면 요구되는 산으로 83% 변환을 나타낸다(m/z 541 $[M+H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척하고 수지를 진공하에 건조한다.

[0519] 단계 7: (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 (27)



[0520]

[0521] 단계 6 수지(1.44g, 하중 0.83mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여액을 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 유상 잔재를 얻는다. 잔재를 40분 동안 20% TFA/DCM에서 방치하고, 실온에서 감압하에 증발건조한 후 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(27)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 442 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.35-1.48 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.60-1.78 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.10 (2 H, t, CH_2), 2.40 (2 H, t, CH_2), 3.20 (1 H, dd, $PhCHH$), 3.28 (1 H, dd, $PhCHH$), 3.90 (1 H, t, $OCOCH$), 4.14 (2 H, m), 7.15 (1 H, d, Ar), 7.26 (6 H, m, Ar), 7.51 (1 H, d, Ar), 7.73 (1 H s, Ar).

[0522] 다음 화합물들은 화합물(26)과 화합물(27)에 기술되어 있는 공정에 따라 제조한다

[0523] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (28)

[0524] LCMS 순도 100%, m/z 510 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.00-1.61 (16 H, m, 8 x CH_2), 1.90 (2 H, t, CH_2), 2.20 (2 H, d, CH_2), 2.90 (1 H, dd, $PhCHH$), 3.20 (1 H, dd, $PhCHH$), 4.00-4.11 (3 H, m), 4.91 (1 H, m), 7.00-7.25 (8 H, m, Ar), 7.75 (1 H, s, Ar).

[0525] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-페닐-부티르산 에틸 에스테르 (29)

[0526] LCMS 순도 100%, m/z 484 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, MeOD), δ : 1.23-1.29 (7 H, m, CH_3 , 2 x CH_2), 1.53 (2 H, t, CH_2), 1.62 (2 H, t, CH_2), 1.99 (2 H, t, CH_2), 2.11-2.16 (2 H, m, CH_2), 2.28 (2 H, t, CH_2), 2.53-2.61 (1 H, m, CH), 2.65-2.76 (1 H, m, CH), 3.80-3.90, (1 H, m, $CHCO_2Et$), 4.05 (2H, s, CH_2), 4.21 (2 H, q,

CH₂), 7.05-7.15 (4 H, m, Ar), 7.15- 7.22 (2 H, m, Ar), 7.25-7.39 (2 H, m, Ar), 7.75 (1 H, s, Ar).

[0527] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-페닐-부티르산 (30)

[0528] LCMS 순도 100%, m/z 456 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD), δ: 1.27-1.32 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.53 (2 H, t, CH₂), 1.62 (2 H, t, CH₂), 1.99 (2 H, t, CH₂), 2.11-2.16 (2 H, m, CH₂), 2.29 (2 H, t, CH₂), 2.57-2.64 (1 H, m, CH), 2.69-2.77 (1 H, m, CH), 3.84-3.87 (1 H, m, CHCO₂H), 4.12 (2 H, q, CH₂), 7.09-7.11 (4 H, m, Ar), 7.16-7.20 (2 H, m, Ar), 7.27-7.35 (2 H, m, Ar), 7.78 (1 H, s, Ar).

[0529] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-페닐-부티르산 시클로헥틸 에스테르 (31)

[0530] LCMS 순도 100%, m/z 524 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.20-1.35 (4 H, m), 1.45-1.62 (10 H, m), 1.85 (2 H, m), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.10 (2 H, m), 2.28 (2 H, t, CH₂), 2.55 (1 H, m), 2.68 (1 H, m), 3.88 (1 H, t, OCOCHNH), 4.11 (2 H, s, CH₂Ph), 5.24 (1 H, m) 7.02-7.12 (4 H, m, Ar), 7.18 (2 H, m, Ar), 7.30 (2 H, m, Ar), 7.80 (1 H, s, Ar).

[0531] (S)-3-tert-부톡시-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-프로피온산 에틸 에스테르 (32)

[0532] LCMS 순도 90%, m/z 466 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.25 (9 H, s, C(CH₃)₃), 1.35 (3 H, t, CH₂CH₃), 1.35-1.45 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.62-1.76 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.12 (2 H, t, CH₂), 2.40 (2 H, t, CH₂), 3.89 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 4.20-4.40 (5 H, m), 7.25 (1 H, d, Ar), 7.39-7.50 (2 H, m, Ar), 7.90 (1 H, s, Ar).

[0533] (S)-3-tert-부톡시-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-프로피온산 (33)

[0534] LCMS 순도 86%, m/z 438 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.20 (9 H, s, C(CH₃)₃), 1.38 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.57-1.75 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.10 (2 H, t, CH₂), 2.39 (2 H, t, CH₂), 3.78-3.85 (3 H, m), 4.26 (2 H, s, CH₂Ph), 7.21 (1 H, d, Ar), 7.39 (1 H, t, Ar), 7.50 (1 H, d, Ar), 7.80 (1 H, s, Ar).

[0535] (S)-3-tert-부톡시-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-프로피온산 시클로헥틸 에스테르 (34)

[0536] LCMS 순도 94%, m/z 506 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.25 (9 H, s, C(CH₃)₃), 1.33-1.50 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60-2.00 (12 H, m), 2.13 (2 H, t, CH₂), 2.42 (2 H, t, CH₂), 3.83-4.00 (2 H, m), 4.18 (1 H, m), 4.28 (2 H, s, CH₂Ph), 5.35 (1 H, m), 7.25 (1 H, m, Ar), 7.45 (2 H, m, Ar), 7.90 (1 H, s, Ar).

[0537] (S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산-tert-부틸 에스테르 (35)

[0538] LCMS 순도 97%, m/z 484 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.30 (13 H, m, 2 x CH₂, C(CH₃)₃), 1.45-1.65 (4 H, m, CH₂ x 2), 1.93-2.05 (2 H, m, CH₂), 2.20-2.40 (2 H, m, CH₂), 3.99 (2 H, q, CH₂), 4.65-4.95 (1 H, m, CH, masked signal) 7.05 (1 H, d, Ar), 7.25-7.33 (2 H, m, Ar), 7.35-7.50 (5 H, m, Ar), 7.75 (1 H, s, Ar).

[0539] (S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로헥틸 에스테르 (36)

[0540] LCMS 순도 100%, m/z 496 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD), δ: 1.30-1.70 (16 H, m, 8 x CH₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.30 (2 H, t, CH₂), 4.05 (2 H, dd, CH₂NH), 5.00 (1 H, m, OCOCHPh), 5.15 (1 H, m, CHOCO), 7.05 (1 H, m, Ar), 7.30 (2 H, m, Ar), 7.40 (5 H, m, Ar), 7.75 (1 H, m, Ar).

[0541] (S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 (37)

[0542] LCMS 순도 100%, m/z 428 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD), δ: 1.20-1.35 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.50-1.65 (4 H,

m, 2 x CH₂), 2.00 (2 H, m, CH₂), 2.30 (2 H, m, CH₂), 4.00 (2 - H, dd, CH₂NH), 4.90 (1 H, m, OCOCHPh), 7.05 (1 H, m, Ar), 7.25-7.50 (7 H, m, Ar), 7.70 (1 H, m, Ar).

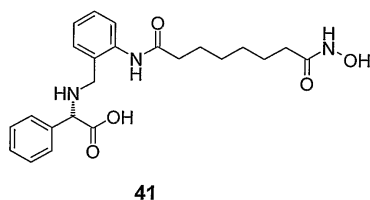
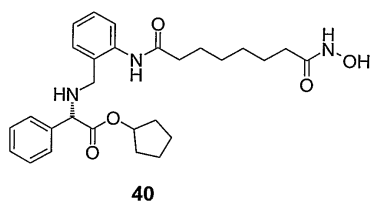
[0543] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-메틸-펜탄산 (38)

[0544] LCMS 순도 91 %, m/z 408 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 0.78 (3 H, d, J = 6.6 Hz, CH₃), 0.84 Hz (3 H, d, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.26 - 1.40 (6 H, m, alkyl), 1.49 - 1.70 (5 H, m, CH + 2 x CH₂), 1.95 (2 H, t, J = 7.32, CH₂), 2.25 (2 H, t, J = 7.36, CH₂), 3.00 (1 H, t, J = 6.88 Hz, NHCHCO), 3.42 (1 H, d, J = 12.7 Hz, CH), 3.68 (1 H, d, J = 12.5 Hz, CH), 7.00 (1 H, d, J = 7.6 Hz, Ar), 7.15 (1 H, t, J = 7.8 Hz, Ar), 7.30 (1 H, s, Ar), 7.47 (1 H, br d, Ar)

[0545] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 (39)

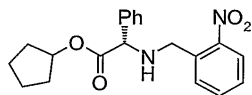
[0546] LCMS 순도 100%, m/z 476 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 0.85 - 0.95 (6 H, 2 x d, 2 x CH₃), 1.30 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.50 - 1.70 (13 H, m, alkyl), 1.75 (2 H, m, CH₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.30 (2 H, t, CH₂), 3.90 (1 H, NHCHCO), 4.10 (2 H, q, CH₂), 5.25, (1 H, m, CH), 7.10 (1 H, d, Ar), 7.30 (2 H, m), 7.80 (1 H, s, Ar)

[0547] 화합물(40)과 화합물(41)의 합성



[0548]

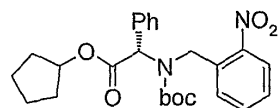
[0549] 단계 1 : (S)-(2-니트로-벤질아미노)-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0550]

[0551] 2-니트로벤질 브로마이드(15g, 69.4mmol), L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르 토실염(27.2g, 69.4mmol)과 탄산 칼륨(19.2g, 138.8mmol)을 DMF(300ml)에 혼합한 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 EtOAc(300ml)로 희석하고 물(3 x 200ml)로 세척한다. EtOAc 층을 분리하고 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 농축건조하여 오렌지색 오일을 얻는다. 24g의 초기 중량을 분리한다. LCMS 순도 81%, m/z 355 [M⁺H]⁺. 이 생성물은 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

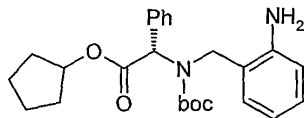
[0552] 단계 2: (S)-[tert-부톡시카르보닐-(2-니트로-벤질)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0553]

[0554] THF(150ml)에 용해한 (S)-(2-니트로-벤질아미노)-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(24.4g, 69.1mmol)의 용액에 K₂CO₃(7.6g, 69.1mmol)를 가한 다음, 디-tert-부틸 디카보네이트(30.1g, 138.1mmol)을 가한다. 물(150ml)을 가하고 반응물을 다른 디-tert-부틸 디카보네이트(45.1g, 206.6mmol)와 8일 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 증발건조하고 잔재를 EtOAc(300ml)에 재용해시키고, 0.1 M HCl(150ml), 포화 수성 NaHCO₃와 물(150ml)로 세척한다. EtOAc 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 농축건조하여 황색오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헵탄)하여 정제한 후 투명한 황색 오일(15g, 수율 48%)로서 생성물을 얻는다.

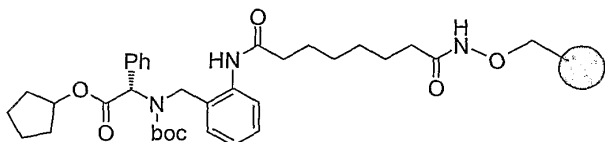
[0555] 단계 3: (S)-[(2-아미노-벤질)-tert-부톡시카르보닐-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0556]

[0557] 단계 2 카르바메이트(4.44g, 9.78mmol)과 10% Pd/C(0.7g)을 EtOAc(130ml)에서 혼합한 혼합물을 풍선식 압력하에 18시간 동안 실온에서 수소화한다. Pd/C 촉매를 셀라이트 패드를 통하여 여별하고, 여액을 감압하에 농축하면 백색 고체를(4.25g)를 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 425 $[M+H]^+$,

[0558] 단계 4: 단계 3 아닐린의 결합

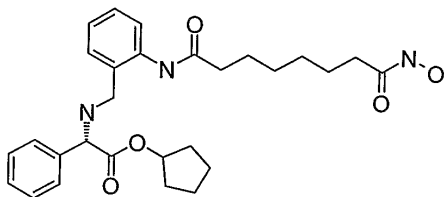


[0559]

[0560] 수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(1.6g, 하중 0.83mmol)를 무수DCM(100ml)에서 팽창시킨다. 1-클로로-N,N-2-트리메틸프로펜일아민(Ghosez 시약)¹ (0.56ml, 3.3mmol, 3eq)을 N_2 의 분위기하에 0℃에서 가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고 1-2시간 동안 부드럽게 진탕한다. 단계 3 아닐린(1.4g, 3.3mmol, 3eq)을 20분 이상 소량씩 가하고, Et_3N (0.76ml, 4.4mmol, 4eq)를 가한다. 혼합물을 1시간 동안 진탕하고, 시험 분할 후 LCMS로 97% 변환을 나타낸다(m/z 596 $[M+H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

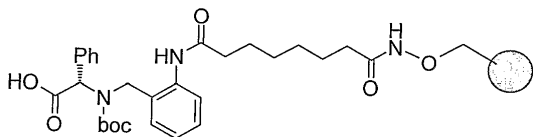
[0561] 1. Ghosez et al, J. C. S. Chem. Comm., 1979, 1180.

[0562] 단계 5: (S)-[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (40)



[0563]

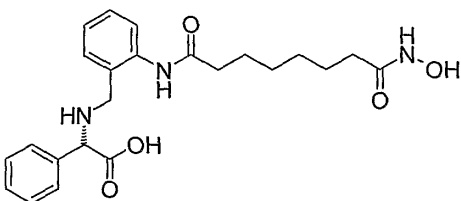
[0564] 단계 4 수지(1.34g, 하중 0.83mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 잔재를 얻는다. 이 잔재를 40분 동안 20% TFA/DCM에서 방치한다. 또한 실온에서 감압하에 증발 건조한 후 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로 화합물(40)을 얻는다, LCMS 순도 100%, m/z 496 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, MeOD), δ : 1.40-2.00 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.15 (2 H, m, CH_2), 2.45 (2 H, m, CH_2), 3.95 (1 H, d, CH_2NH), 4.20 (1 H, d, CH_2NH), 5.20 (1 H, m, $OCOCHPh$), 5.35 (1 H, m, $CHOCO$), 7.25 (1 H, m, Ar), 7.40 (1 H, m, Ar), 7.50-7.60 (7 H, m, Ar).



[0566]

[0567] 단계 4 수지(2.0g, 하중, 0.83mmol, 2.35mmol)를 MeOH(6.1ml)과 THF(6.1ml)에 현탁시키고, 2.7 N NaOH(수성, 6.1ml)를 가한다. 혼합물을 5일 동안 진탕하고 시험 분할의 LCMS로 반응 완료를 확인한다(m/z 528 $[M^+ + H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

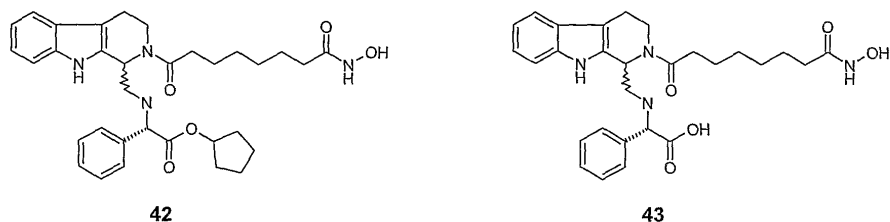
[0568] 단계 7: (S)-[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 화합물 (41)



[0569]

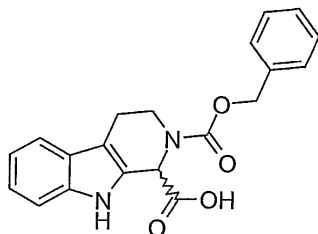
[0570] 단계 6 수지(2.0g, 하중 0.83mmol)를 단계 5에 기술된 공정을 사용하여 분할하고 boc 탈보호한다. 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로 화합물(41)을 얻는다. LCMS 순도 98%, m/z 428 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400MHz, MeOD), δ : 1.25-1.35 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.50-1.65 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.00 (2 H, m, CH₂), 2.30 (2 H, m, CH₂), 3.80 (1 H, d, CH₂NH), 4.10 (1 H, d, CH₂NH), 5.00 (1 H, m, OCOCHPh), 7.10 (1 H, m, Ar), 7.30 (1 H, m, Ar), 7.40-7.50 (7 H, m, Ar).

[0571] 화합물(42)와 화합물(43)의 합성



[0572]

[0573] 단계 1 : 1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카르보린-1,2-디카르복실산 2-벤질 에스테르

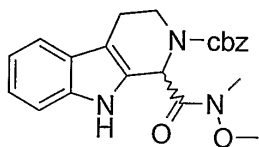


[0574]

[0575] 디옥산(25ml)과 2M NaOH(23ml, 46mmol)에 용해한 1,2,3,4-테트라하이드로카르보린-1-카르복실산(5g, 23.1mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 클로로포름산 벤질(3.95ml, 27mmol)을 서서히 가한다. 실온에서 1시간 더 교반한 후 클로로포름산 벤질(1.4ml, 9.5mmol)을 가하고, 2.5시간 후 반응혼합물을 에테르로 세척한다. 수성층을 pH 2로 산성화하고 DCM으로 추출하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고 증발건조하여 LCMS 순도 79%, m/z 351 [M⁺+H]⁺를 갖는 황색 고체로서 제 1 수화물을 얻는다. 최초 수화물을 더 이상 정제하지 않고 사용한다. 에테르층을 농축한

다음 제 2 수확물을 얻음으로써 추가의 조생성물을 얻는다. 조물질을 DCM 내지 20% 2M 메탄올 NH_3 , 80% DCM으로 용리하여 플래시 크로마토그래피로 정제하면 추가적인 Cbz-보호 화합물(수율 49%)을 얻는다(LCMS 순도 82%, m/z 351 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$).

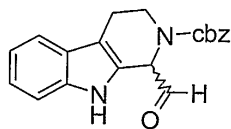
[0576] 단계 2: 1-(메톡시-메틸-카르바모일)-1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카르보린-2-카르복실산 벤질 에스테르



[0577]

[0578] 1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카르보린-1,2-디카르복실산 2-벤질 에스테르(3g, 8.4mmol)를 무수 DCM(30ml)에 용해시키고 triethylamine(5.22ml, 37.8mmol)을 가한다. 이 용액에 HOBt(2.848g, 21.4mmol), EDCI(4.08g, 21.4mmol)과 N, O-디메틸히드록실아민 하이드로클로라이드(1.86g, 19.1mmol)를 가하고, 2시간 동안 실온에서 교반한 후 반응혼합물을 증발건조하고 EtOAc에 재용해시키고 포화 NaHCO_3 용액(2x100ml)과 물(50ml)로 세척한다. EtOAc 층을 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고 증발건조한다. DCM 내지 3% 메탄올/DCM을 사용하여 컬럼 크로마토그래피하여 정제하면 요구되는 와인렙 아마이드(Weinreb amide, 수율 40%)를 얻는다. LCMS 순도 85%, m/z 394 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$.

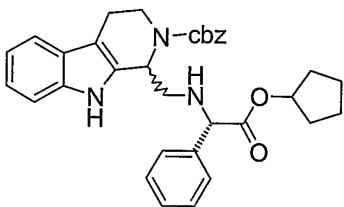
[0579] 단계 3: 1-포르밀-1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카르보린-2-카르복실산 벤질 에스테르



[0580]

[0581] 1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카르보린-1,2-디카르복실산 2-벤질 에스테르(3.7mg, 9.4mmol)를 N_2 하에 THF(100ml)에 용해시킨 용액을 -78°C 로 냉각시킨다. 톨루엔 용액(31.2ml, 47mmol)에서의 1.5M DIBAL을 2시간 이상 가한다. 4시간 동안 교반한 후 메탄올과 물로 급냉시키고, EtOAc로 추출하고 묶은 수성 HCl로 세척한다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 건조증발한다. LCMS 순도 50%, m/z 335 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$. 물질을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

[0582] 단계 4: 1-{[(S)-시클로펜틸옥시카르보닐-페닐-메틸]-아미노}-메틸-1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카르보린-2-카르복실산 벤질 에스테르

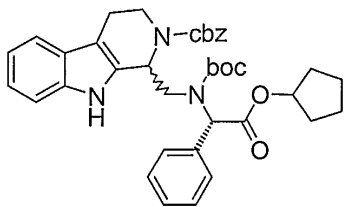


[0583]

[0584] 1-포르밀-1,3,4,9-테트라하이드로-베타-카르보린-2-카르복실산 벤질 에스테르(1g, 3mmol), 초산 나트륨(0.68g, 87.4mmol), L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르 토실염(1.16g, 3mmol), 나트륨 시아노붕소수소화물(0.26g, 4.2mmol)과 분자체를 IPA(100ml)에서 혼합한 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 증발건조시키고, EtOAc에서 재용해시키고, NaHCO_3 포화 용액과 염수로 연속하여 세척한다. EtOAc 층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고 증발건조시킨다. LCMS 순도 39%, m/z 538 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$. 조물질을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

[0585] 단계 5: 1-{[tert-부톡시카르보닐-((S)-시클로펜틸옥시카르보닐-페닐-메틸)-아미노]-메틸}-1,3,4,9-테트라하이드로-

드로-베타-카르보린-2-카르복실산 벤질 에스테르



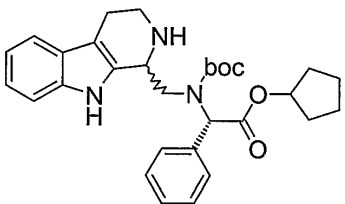
[0586]

[0587]

THF(20ml)에 용해한 단계 4 아민(1.08g, 2.0mmol)의 교반된 용액에 탄산 칼륨(0.42g, 3.0mmol)과 디-tert-부틸 디카보네이트(1.75g, 8.0mmol)를 가한다. 반응혼합물을 96시간 동안 50℃에서 교반하고 실온으로 냉각시키고 DCM(50ml)으로 희석하고 0.1 M HCl 용액(25ml), NaHCO₃ 포화 용액(2x25ml)과 물(15ml)로 세척한다. DCM 층을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발건조시킨다. 10% EtOAc/헵탄을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하면 생성물(0.89g, 수율 70%)을 얻는다. LCMS 순도 79%, m/z 638 [M⁺H]⁺.

[0588]

단계 6: (S)-[tert-부톡시카르보닐-(2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-일메틸)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



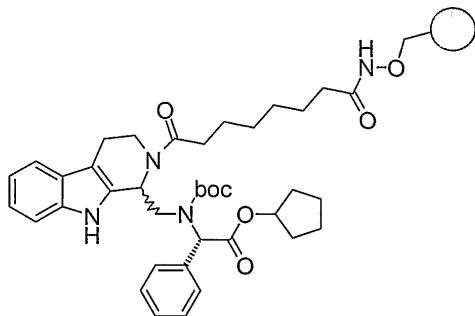
[0589]

[0590]

에탄올(40ml)에 용해한 단계 5 디카르바메이트(0.5g, 0.78mmol)의 용액을 풍선식 압력하에 2시간 동안 10% Pd/C(0.4g)의 존재하에 수소 분위기 하에서 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 증발건조하고 요구되는 생성물(0.35g, 90%)을 얻는다, 91% 순도 LCMS, m/z 504 [M⁺H]⁺.

[0591]

단계 7: 단계 6 아민의 결합



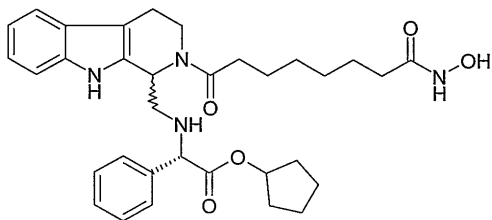
[0592]

[0593]

수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(703mg, 하중 0.83mmol/g)을 DCM(12ml)에서 팽창시킨다. PyBOP(912mg, 1.75mmol)를 가한 다음 단계 6 아민(325mg, 0.64mmol)과 DIPEA(1.01ml, 5.8mmol)를 가하고, 반응혼합물을 18시간 동안 진탕한다. 시험 분할에 따른 물질의 LCMS로 80% 변환 m/z 675 [M⁺H]⁺를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

[0594]

단계 8:
(S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-일메틸]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (42)

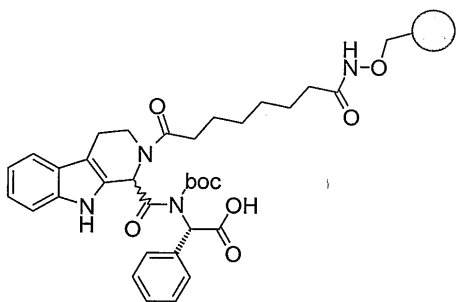


[0595]

[0596] 단계 7 수지(135mg, 하중 0.83mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕한다. 수지를 여과하고, 여액을 실온에서 감압하에 증발시키고, 수지를 2% TFA/DCM(10ml)로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 유상 잔재를 얻는다. 잔재를 40분 동안 20% TFA/DCM에서 방치하고, 또한 실온에서 감압하에 증발건조한 후, 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 TFA 염으로 화합물(42)을 얻는다, LCMS 순도 91%, m/z 575 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400MHz, MeOD), δ : 1.30-1.70 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.00 (2 H, m, CH_2), 2.50 (2 H, m, CH_2), 2.75 (2 H, m, CH_2), 3.30-3.50 (2 H, m, CH_2), 4.15 (1 H, m, CH_2CH), 4.80 (2 H, m, CH_2NH , masked signal), 5.25 (1 H, m, $CHOCO$), 6.00 (1 H, m, $OCOCHPh$), 6.90 (1 H, m, Ar), 7.00 (1 H, m, Ar), 7.20 (1 H, m, Ar), 7.30 (1 H, m, Ar), 7.45 (5 H, m, Ar).

[0597]

단계 9: 시클로펜틸 에스테르의 비누화

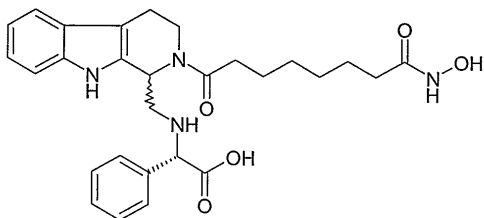


[0598]

[0599] 단계 7 수지(395mg, 하중 0.83mmol)를 THF(1.5ml)와 메탄올(1.5ml)에 현탁시키고 1.4M 수산화 나트륨 수용액 (1.17ml, 1.6mmol)을 가한다. 혼합물을 8일 동안 진탕한다. 시험 분할로 86% 산으로 변환(m/z 607 $[M^+ + H]$)을 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척한다. 수지는 진공하에서 건조한다.

[0600]

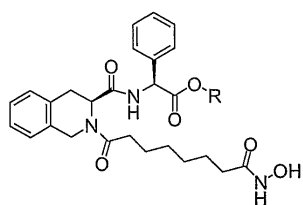
단계 10: (S)-{[2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-일메틸]-아미노}-페닐-초산 (43)



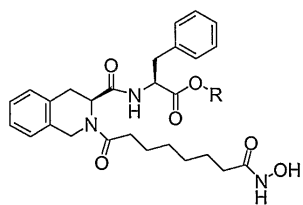
[0601]

[0602] 화합물(42)에 기술된 공정을 사용하여 단계 9 수지(100mg, 하중 0.83mmol)를 분할하고 boc 탈보호한다. 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로 화합물(43)을 얻는다, LCMS 순도 96%, m/z 507 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400MHz, MeOD), δ : 1.25-1.40 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.50-1.65 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.00 (2 H, m, CH_2), 2.50 (2 H, m, CH_2), 2.70 (2 H, m, CH_2), 3.40 (2 H, m, CH_2), 4.15 (1 H, m, CH_2CH), 4.80 (2 H, m, CH_2NH , masked signal), 6.00 (1 H, m, $OCOCHPh$), 6.90 (1 H, m, Ar), 7.00 (1 H, m, Ar), 7.20 (1 H, m, Ar), 7.30-7.50 (6 H, m, Ar).

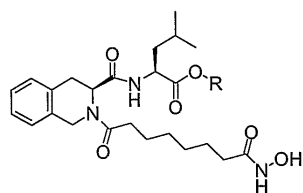
[0603] 화합물(44)와 화합물(45)로 예를 든 바와 같은 도표3의 화합물들의 합성



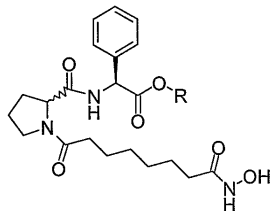
R=시클로펜틸 44
R=H 45
R=Et 46



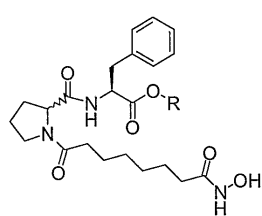
R=에틸 47
R=시클로펜틸 48
R=H 49



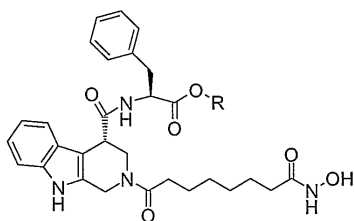
R=에틸 50
R=시클로펜틸 51
R=H 52



R=시클로펜틸 53
R=H 54



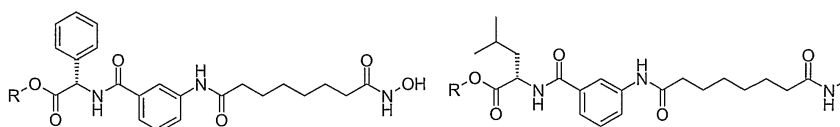
R=에틸 55
R=시클로펜틸 56
R=H 57



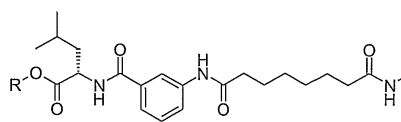
R=에틸 58
R=H 59

도표 3

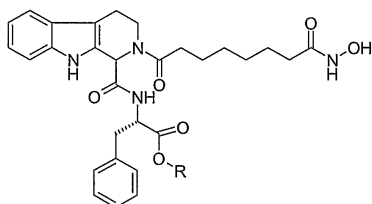
[0604]



R=시클로펜틸 60
R=H 61



R=시클로펜틸 62
R=H 63



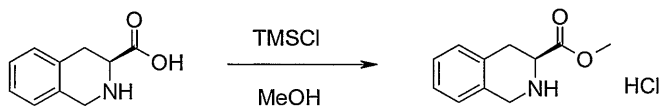
R=시클로펜틸 64
R=H 65

도표 3 (계속)

[0605]

[0606] 빌딩 블록 H-L의 제조

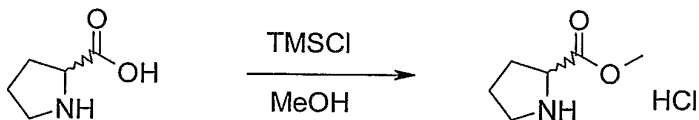
[0607] 빌딩 블록 H



[0608]

[0609] (S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카르복실산(10g, 56mmol), TMSCl(39ml, 310mmol)과 메탄올(500ml)을 2시간 동안(70℃에서) 함께 환류시킨다. 반응혼합물을 증발건조하고 LCMS 분석하면 (S)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르복실산 메틸 에스테르로 100% 변환함을 나타낸다(m/z 192 $[M+H]^+$).

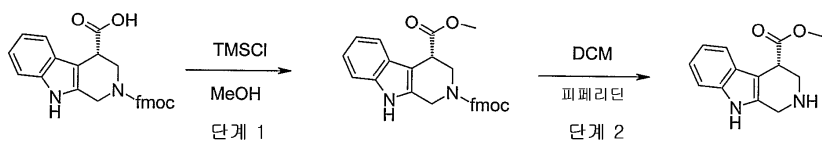
[0610] 빌딩 블록 I



[0611]

[0612] DL-프롤린(10g, 87mmol), TMSCl (51ml, 430mmol)과 메탄올(500ml)을 2시간 동안(70℃에서) 함께 환류시킨다. 반응혼합물을 증발건조하고 LCMS 분석하면 원하는 생성물 피롤리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르로 100% 변환함을 나타낸다(m/z 130 $[M+H]^+$).

[0613] 빌딩 블록 J

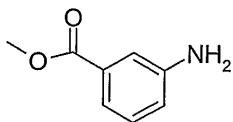


[0614]

[0615] 단계 1 및 2

[0616] (R)-2-Fmoc-1,2,3,4-테트라하이드로노르하르만-3-카르복실산(2.0g, 9.25mmol)을 메탄올(100ml)에 용해한 TMSCl(6ml, 47.17mmol)의 용액에 가하고 2시간 동안 환류하에 가열한다. 반응혼합물을 증발건조하여 1.7g 생성물을 얻는다(LCMS에 의하여 100% 변환, m/z 453 $[M+H]^+$). 단계 1 에스테르(1.7g)를 30분 동안 DCM(100ml)에서 20% 피페리딘으로 처리하여 fmoc를 제거한다. 조반응혼합물을 증발건조하고, DCM에 용해시키고 NaHCO_3 포화용액으로 세척한다. DCM 층을 분리하고, 건조(Na_2SO_4)하고, 여과하고 농축건조한다. 3% MeOH/DCM을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하면 (S)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻는다(LCMS 100%, m/z 231 $[M+H]^+$).

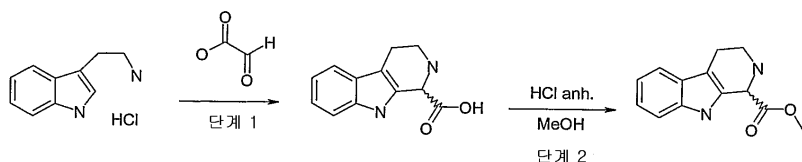
[0617] 빌딩 블록 K



[0618]

[0619] 메틸-3-아미노벤조에이트는 통상의 공급원으로부터 얻는다.

[0620] 빌딩 블록 L



[0621]

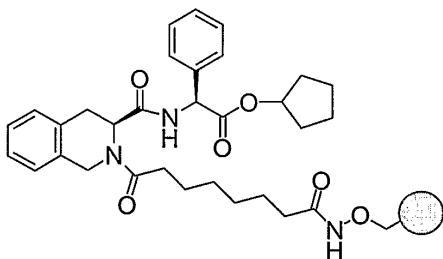
[0622] 단계 1

[0623] 물(10ml)에 용해한 글리옥살산 일수화물(1.51g, 16.4mmol)을 트립트아민의 교반된 용액에 적가하고, 물(200ml)에서 HCl(3.0g, 15.3mmol), 물(10ml)에서 KOH(0.827g, 14.7mmol)을 가한다. 반응혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후 침전물이 발생한다. 감압하에 여과한 후 백색 침전물을 수집하고 수세하면 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르복실산을 얻는다. 수율 1.9g (58%); m/z 217 $[M^+H]^+$.

[0624] 단계 2

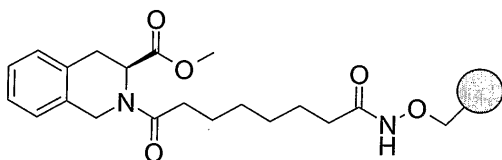
[0625] MeOH(250ml)에 용해한 1,2,3,4-테트라하이드로-베타-카르보린-1-카르복실산(7.4g)의 용액을 20분 동안 HCl 가스로 포화시킨다. 반응혼합물을 18시간 동안 실온에서 부드럽게 교반하고, 반응혼합물을 HCl 가스로 재처리하고 18시간 더 교반한다. 반응이 완료하면 혼합물을 진공에서 농축하여 빌딩 블록 L을 얻는다(LCMS 순도 95%, m/z 231 $[M^+H]^+$). 생성물 (2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르복실산 메틸 에스테르)는 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

[0626] 화합물(44, R = 시클로펜틸)과 화합물(45, R = H)로 예를 든 바와 같은 도표3에 기술된 화합물들의 합성



[0627]

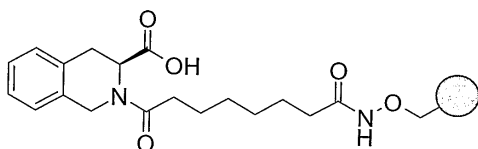
[0628] 단계 1: 수지상에 아민의 결합



[0629]

[0630] 수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(6.6g, 하중, 0.83mmol)를 무수 DCM(65ml)에서 팽창시키고, PyBOP(8.6g, 16.43mmol), 아민 빌딩 블록 A(3.7g, 16.43mmol)와 DIPEA(9.5ml, 58.4mmol)를 가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 진탕한다. 시험 분할된 물질의 LCMS로 반응 완료를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

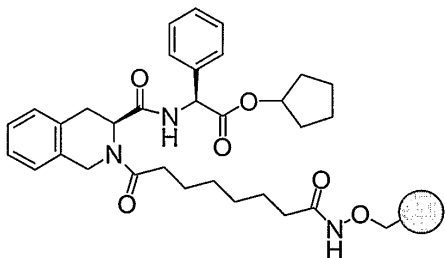
[0631] 단계 2: 메틸 에스테르의 비누화



[0632]

[0633] 수지 결합 단계 1 에스테르(6.95g, 하중 0.83mmol/g)를 THF(25ml)와 메탄올(25ml)에 현탁시키고, 1.4M 수산화나트륨 수용액(25ml)을 가한다. 혼합물을 48시간 동안 진탕하고 24시간 후 수산화나트륨(25ml)을 더 가한다. 시험 분할된 물질의 LCMS로 산으로 65% 변환을 나타낸다(m/z 349 $[M+H]^+$). 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척한다.

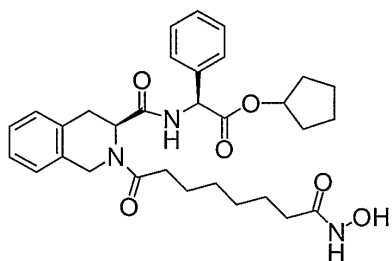
[0634] 단계 3: L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르와의 결합



[0635]

[0636] 수지 결합 단계 2 카르복실산(2.2g, 하중 0.83mmol/g)를 무수 DCM(25ml)에서 팽창시키고, PyBOP(2.85g, 5.48mmol), L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르 토실염(2.14g, 5.48mmol)과 DIPEA(3.17ml, 18.3mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 진탕한다. 시험 분할에 따른 LCMS로 52% 변환을 나타낸다(m/z 550 $[M+H]^+$). 수지를 여과하고, 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 수지를 진공하에 건조한다.

[0637] 단계 4: (S)-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (44)

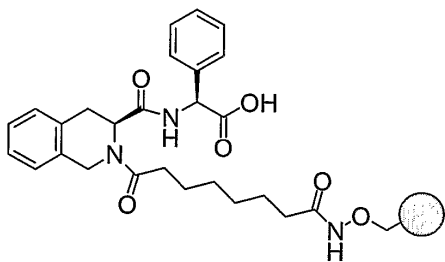


44

[0638]

[0639] 단계 3 수지(2.2g, 하중 0.83mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발건조하여 잔재를 얻는다. 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로 화합물(44)을 얻는다. LCMS 순도 95%, m/z 550 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.12-1.75 (16 H, m, 8 x CH_2), 1.92-2.02 (2 H, m, CH_2), 2.09-2.30 (1 H, m), 2.48 (1 H, m), 3.10 (2 H, m, CH_2), 4.58- 4.66 (2 H, m, CH_2), 4.82 (1 H, m), 5.04 (1 H, m), 5.20 (1 H, s, $OCOCHPh$), 6.95-7.20 (9 H, m, Ar).

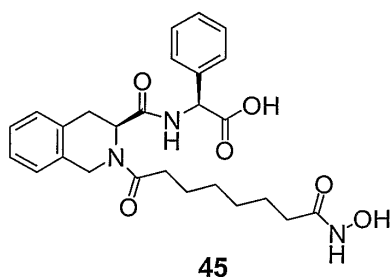
[0640] 단계 5- 시클로펜틸 에스테르의 비누화



[0641]

[0642] 단계 3 수지(1.3g, 1.13mmol)를 THF(4.6ml)와 메탄올(4.6ml)에 현탁시키고 수산화나트륨을 1.4M 수용액(4.6ml)으로 가하고, 혼합물을 24시간 동안 진탕한다. 시험 분할된 물질의 LCMS로 요구되는 산으로의 변환을 확인한다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척한다. 수지는 진공하에 건조한다.

[0643] 단계 6: (S)-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 (45)



[0644]

[0645] 단계 5 수지(1.3g, 하중 0.83mmol)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고, 수지를 여과하고, 여액을 수집하여 실온에서 감압하에 증발건조한다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발건조하여 잔재를 얻는다. 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물 (45)을 얻는다. LCMS 순도 96%, m/z 482 $[M^+ + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.12-1.38 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.45-1.61 (4 H, m, CH_2), 1.98 (2 H, m, CH_2), 2.10-2.58 (2 H, m, CH_2), 3.04-3.20 (2 H, m, CH_2), 4.48-4.65 (2 H, m), 4.85 (1 H, m), 5.20 (1 H, m), 6.92-7.25 (9 H, m, Ar).

[0646] 화합물(44)과 화합물(45)에 대하여 기술한 공정에 따라 다음 화합물들을 제조한다

[0647] (S)-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 에틸 에스테르 (46)

[0648] 빌딩 블록 H 사용

[0649] LCMS 순도 97%, m/z 510 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.19 (3 H, t, CH_3), 1.32-1.48 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.54-1.73 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.02-2.15 (2 H, m, CH_2), 2.50-2.70 (2 H, m, CH_2), 3.10-3.30 (2 H, m, CH_2), 4.10 (2 H, m, CH_2), 4.70 (2 H, m), 4.95 (1 H, m), 5.35 (1 H, s, $OCOCHPh$), 7.10-7.40 (9 H, m, Ar).

[0650] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 (47)

[0651] 빌딩 블록 H 사용

[0652] LCMS 순도 100%, m/z 524 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.20 (3 H, m, CH_3), 1.30-1.49 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.55-1.70 (4 H, m, CH_2), 2.10 (2 H, m, CH_2), 2.60 (2 H, m), 2.88-3.25 (4 H, m), 4.08-4.20 (2 H,

m, CH₂), 4.45-4.62 (2 H, m), 4.75 (1 H, m), 5.03 (1 H, m), 7.09-7.32 (9 H, m, Ar).

[0653] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 (48)

[0654] 빌딩블록 H 사용

[0655] LCMS 순도 100%, m/z 564 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.25-1.85 (16 H, m, 8 x CH₂), 2.10 (2 H, m, CH₂), 2.55 (2 H, t, CH₂), 2.85-3.20 (4 H, m), 4.40-4.60 (2 H, m), 4.75 (1 H, m), 4.95-5.15 (2 H, m), 7.05-7.30 (9 H, m, Ar).

[0656] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 (49)

[0657] 빌딩 블록 H 사용

[0658] LCMS 순도 100%, m/z 496 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.10-1.31 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.40-1.55 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.98 (2 H, m, CH₂), 2.43 (2 H, m, CH₂), 2.75- 3.10 (4 H, m), 4.30-4.75 (3 H, m), 4.90 (1 H, m), 6.90-7.15 (9 H, m, Ar).

[0659] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-4-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (50)

[0660] 빌딩 블록 H 사용

[0661] LCMS 순도 98%, m/z 490 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD), δ: 0.60 (1 H, m, CH), 0.70-0.85 (6 H, m, 2 x CH₂), 1.25 (3 H, t, CH₂CH₃), 1.38-1.65 (10 H, m, 5 x CH₂), 2.10 (2 H, m, CH₂), 2.60 (2 H, m, CH₂), 3.20 (2 H, m, CH₂), 4.10 (2 H, q, CH₂CH₃), 4.35 (1 H, m, CH), 4.70-4.80 (2 H, m, CH₂), 4.95 (1 H, m, CH), 7.23-7.25 (4 H, m, Ar).

[0662] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 (51)

[0663] 빌딩 블록 H 사용

[0664] LCMS 순도 96%, m/z 530 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 0.75 (3 H, d, CH₃), 0.88 (3 H, d, CH₃), 1.30-1.90 (19 H, m), 2.10 (2 H, t, CH₂), 2.60 (2 H, m, CH₂), 3.15- 3.30 (2 H, m, CH₂), 4.30 (1 H, m), 4.65-4.85 (2 H, m), 4.95 (1 H, m), 5.10 (1 H, m), 7.15-7.28 (4 H, m, Ar).

[0665] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-4-메틸-펜탄산 에틸 에스테르 (52)

[0666] 빌딩 블록 H 사용

[0667] LCMS 순도 100%, m/z 462 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, MeOD), δ: 0.60 (1 H, m, CH), 0.70-0.85 (6 H, m, 2 x CH₃), 1.38-1.65 (10 H, m, 5 x CH₂), 2.10 (2 H, m, CH₂), 2.40- 2.60 (2 H, m, CH₂), 3.20 (2 H, m, CH₂), 4.35 (1 H, m, CH), 4.70-4.80 (2 H, m, CH₂), 4.95 (1 H, m, CH, masked signal), 7.23-7.25 (4 H, m, Ar).

[0668] (S)-{[1-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (53)

[0669] 빌딩 블록 I 사용

[0670] LCMS 순도 100%, m/z 488 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.30-2.45 (24 H, m), 3.50-3.70 (2 H, m, CH₂), 4.55 (1 H, m, CH), 5.18 (1 H, m, CH), 5.40 (1 H, m, CH), 7.40 (5 H, m, Ar).

[0671] (S)-{[1-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-페닐-초산 (54)

[0672] 빌딩 블록 I 사용

[0673] LCMS 순도 90%, m/z 420 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.20-1.20 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.45-1.56 (4 H, m, CH_2), 1.75-2.35 (8 H, m), 3.35-3.60 (2 H, m), 4.45 (1 H, m), 5.35 (1 H, m), 7.18-7.35 (5 H, m, Ar).

[0674] (S)-2-{[1-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 (55)

[0675] 빌딩 블록 I 사용

[0676] LCMS 순도 100%, m/z 462 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.20-2.20 (19 H, m), 2.94-3.20 (2 H, m, CH_2Ph), 3.48-3.69 (2 H, m, CH_2N), 4.10-4.25 (2 H, m, CH_2CH_3), 4.33-4.49 (1 H, m), 4.60-4.79 (1 H, m), 7.20-7.35 (5 H, m, Ar).

[0677] (S)-2-{[1-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 시클로헥틸 에스테르 (56)

[0678] 빌딩 블록 I 사용

[0679] LCMS 순도 100%, m/z 502 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400MHz, MeOD), δ : 1.27-2.23 (22 H, m, 11 x CH_2), 2.35 (2 H, m, CH_2), 2.97-3.27 (2 H, m, CH_2Ph), 3.53-3.63 (2 H, m, CH_2), 4.35-4.45 (1 H, m, CH), 4.60-4.70 (1 H, m, $CHCH_2Ph$), 5.10-5.20 (1 H, m, $CHOCO$), 7.23-7.30 (5 H, m, Ar).

[0680] (S)-2-{[1-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-피롤리딘-2-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 (57)

[0681] 빌딩 블록 I 사용

[0682] LCMS 순도 90%, m/z 434 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.30-1.41 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.55-1.69 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.80-1.90 (8 H, m), 2.91-3.26 (2 H, m), 3.45- 3.70 (2 H, m), 4.40 (1 H, m), 4.72 (1 H, m), 7.16-7.30 (5 H, m, Ar).

[0683] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-4-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 시클로헥틸 에스테르 (58)

[0684] 빌딩 블록 J 사용

[0685] LCMS 순도 100%, m/z 563 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz MeOD), δ : 1.10-1.30 (3H, m, CH_3), 1.35-1.80 (8H, m, 4 X CH_2), 2.15 (2H, m, CH_2), 2.4-2.65 (2H, m, CH_2), 2.95- 3.20 (3H, m), 4.0-4.2 (2H, m CH_2O), 4.3-5.0 (4H, m masked signal), 5.05-5.20 (1 H, m $CHOCO$), 6.90-7.50 (9H, m, Ar).

[0686] (S)-2-{[(S)-2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-4-카르보닐]-아미노}-3-페닐-프로피온산 (59)

[0687] 빌딩 블록 J 사용

[0688] LCMS 순도 100%, m/z 535 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz MeOD), δ : 1.20-1.40 (4H, m, 2 X CH_2), 1.45-1.65 (4H, m, 2 X CH_2), 1.90-2.10 (2H, m, CH_2), 2.30-2.50 (2H, m, CH_2), 2.70-3.15 (3H, m), 4.2-4.9 (4H, m masked signal), 5.00 (1 H, m $CHOCO$), 6.75- 7.40 (9H, m, Ar).

[0689] (S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-페닐-초산 시클로헥틸 에스테르 (60)

[0690] 빌딩 블록 K 사용

[0691] LCMS 순도 100%, m/z 510 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.28 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.40-1.80 (12 H, m, 6 x CH_2), 1.98 (2 H, t, CH_2), 2.27 (2 H, t, CH_2), 5.12 (1 H, m), 5.50 (1 H, s, $OCOCHPh$), 7.21-7.32 (4

H, m, Ar), 7.36 (2 H, m, Ar), 7.45 (1 H, d, Ar), 7.61 (1 H, d, Ar), 7.90 (1 H, s, Ar).

[0692] (S)-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-페닐-초산 (61)

[0693] 빌딩 블록 K 사용

[0694] LCMS purity 100%, m/z 442 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.21-1.34 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.48-1.63 (4 H, m, 2 X CH₂), 1.98 (2 H, t, CH₂), 2.26 (2 H, t, CH₂), 5.55 (1 H, s, OCOCHPh), 7.20-7.32 (4 H, m, Ar), 7.40 (2 H, d, Ar), 7.48 (1 H, d, Ar), 7.64 (1 H, d, Ar), 7.89 (1 H, s, Ar).

[0695] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-4-메틸-펜탄산 시클로헵틸 에스테르 (62)

[0696] 빌딩 블록 K 사용

[0697] LCMS 순도 93%, m/z 490 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 0.84 (3 H, d, CH(CH₃)), 0.88 (3 H, d, CH(CH₃)), 1.20-1.40 (4 H, m, 2 X CH₂), 1.40-1.85 (15 H, m, 6 x CH₂, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.25 (2 H, t, CH₂), 4.45 (1 H, m, OCOCHCH₂), 5.10 (1 H, m, CHOCO), 7.25 (1 H, m Ar), 7.40 (1 H, d, Ar), 7.60 (1 H, d, Ar), 7.90 (1 H, s, Ar).

[0698] (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-4-메틸-펜탄산 (63)

[0699] 빌딩 블록 K 사용

[0700] LCMS purity 97%, m/z 422 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.03 (3 H, d, CH(CH₃)), 1.06 (3 H, d, CH(CH₃)), 1.40-1.55 (4 H, m, 2 X CH₂), 1.65-1.95 (7 H, m, 2 x CH₂, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂), 2.15 (2 H, t, CH₂), 2.45 (2 H, t, CH₂), 4.70 (1 H, m, OCOCHCH₂), 7.45 (1 H, m, Ar), 7.60 (1 H, d, Ar), 7.80 (1 H, d, Ar), 8.05 (1 H, s, Ar).

[0701] (S)-2-([2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노)-3-페닐-프로피온산 시클로헵틸 에스테르 (64)

[0702] 빌딩 블록 L 사용

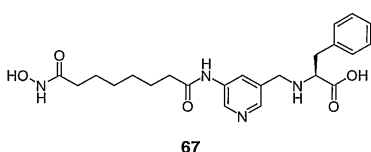
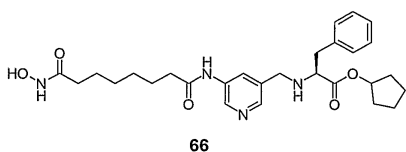
[0703] LCMS 순도 100%, m/z 603 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.18-1.71 (16 H, m, 8 x CH₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.45 (2 H, m), 2.70 (2 H, m), 2.90-3.11 (2 H, m), 3.40 (1 H, m), 4.10 (1 H, m), 4.50 (1 H, m), 5.00 (1 H, m), 5.95 (1 H, m), 6.90-7.11 (7 H, m, Ar), 7.25 (1 H, d, Ar), 7.34 (1 H, d, Ar).

[0704] (S)-2-([2-(7-히드록시카르바모일-헵타노일)-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-베타-카르보린-1-카르보닐]-아미노)-3-페닐-프로피온산 (65)

[0705] 빌딩 블록 L 사용

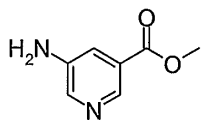
[0706] LCMS 순도 91 %, m/z 535 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD δ : 1.15-1.32 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.40-1.60 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.98 (2 H, t, CH₂), 2.41 (2 H, m), 2.69 (2 H, m), 2.90-3.11 (2 H, m), 3.30 (1 H, m), 4.06 (1 H, m), 4.60 (1 H, m), 5.92 (1 H, m), 6.84 (7 H, m, Ar), 7.20 (1 H, d, Ar), 7.31 (1 H, d, Ar).

[0707] 화합물(66)과 화합물(67)의 합성



[0708]

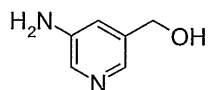
[0709] 단계 1 : 5-아미노-니코틴산 메틸 에스테르



[0710]

[0711] 5-아미노니코틴산(1g, 7.2mmol)을 메탄올(100ml)에 현탁시키고 염화 티오닐(4.22ml, 57.9mmol)을 0℃에서 적가한다. 반응혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 증발 건조하고, 생성된 황색 오일을 메탄올/에테르(1:1)에 재용해시켜서 황색 결정체(HCl 염)을 얻고 이를 여과하여 수집한다. 수율 1.2g (85%). LCMS 순도 91%, m/z 153 $[M^+ + H]^+$,

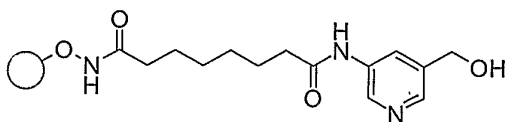
[0712] 단계 2: (5-아미노-피리딘-3-일)-메탄올



[0713]

[0714] 5-아미노-니코틴산 메틸 에스테르(5.7g, 30.2mmol)을 THF(150ml)에 용해시키고 LiAlH₄(THF 용액 133ml, 133mmol에서 1M)를 0℃에서 서서히 가한다. 반응혼합물을 21시간 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 급냉하고 묽은 HCl을 사용하여 pH 3로 산성화하고 고체 Na₂CO₃을 사용하여 염기화한다(pH 8). 용매를 감압하에 제거하고, 잔재를 20% MeOH/DCM을 사용하여 실리카 겔을 통하여 여과하면 생성물 3.8g(100%)을 얻는다. ELS에 의한 LCMS 순도 97%, m/z 125 $[M^+ + H]^+$.

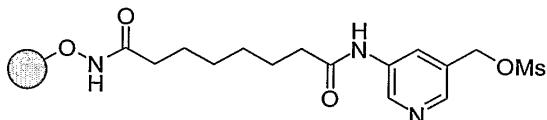
[0715] 단계 3: 수지상에서 단계 2 산의 결합



[0716]

[0717] 수베르산으로 유도된 히드록실아민-2-클로로트리틸수지(0.49g, 0.86 mmol/g, 0.42mmol)를 무수 DCM(6ml)에서 팽창시키고 PyBOP(0.67g, 1.3mmol)를 가한다. 단계 2 아닐린(0.16g, 1.3mmol)을 DMF(6ml)에 가한 다음 DIPEA(0.75ml, 4.2mmol)를 가한다. 시험 분할에 따른 LCMS로 27% 변환, m/z 296 $[M^+ + H]^+$ 를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

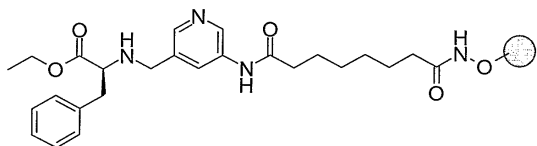
[0718] 단계 4: 메실화



[0719]

[0720] 수지 결합 단계 3 알코올(1.8g, 1.57mmol)을 무수 DCM(30ml)에서 팽창시키고 0℃에서 DIPEA(1.62ml, 9.42mmol)을 가한 다음 염화 메실(0.23ml, 3.14mmol)을 가한다. 반응혼합물을 0℃에서 30분 동안 진탕한다. 시험 분할에 따른 LCMS로 21% 변환, m/z 374 $[M^+ + H]^+$ 을 나타내며, 9% 부산물이 메실레이트의 염화물 치환으로 유도되고 m/z 314 $[M^+ + H]^+$ 를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

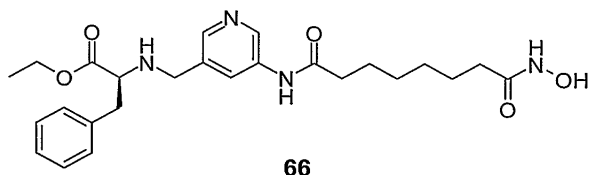
[0721] 단계 5: L-페닐알라닌 에틸 에스테르로 메실레이트의 치환



[0722]

[0723] 수지 결합 단계 4 생성물(0.5g, 0.43mmol)을 무수 DMF(4ml)에서 팽창시키고 요오드화 나트륨(0.05g, 10%w/v)을 가한다. 무수 DMF(4ml)에서 L-페닐알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드 염(0.3g, 1.29mmol)을 가한 다음 DIPEA(0.75ml, 4.3mmol)를 가한다. 3시간 진탕한 후, 시험 분할 물질의 LCMS로 35% 변환, m/z 471 $[M+H]^+$ 를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

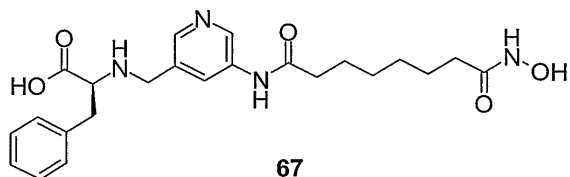
[0724] 단계 6: (S)-2-([5-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미노)-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 (66)



[0725]

[0726] 단계 5 수지 (2g, 하중 0.87mmol)를 2% TFA/DCM(20ml)에서 20분 동안 부드럽게 진탕하고, 수지를 여과한다. 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(20ml)으로 재처리하고 10분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발 건조하여 조생성물을 얻는다. 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로 화합물(66)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 471 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, MeOD), δ : 1.10 (3H, t, $CO_2CH_2CH_3$), 1.31- 1.50 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.58-1.80 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.05-2.15 (1 H, m, CH), 2.24-2.38 (1 H, m, CH), 2.45 (2 H, t, CH_2), 3.10-3.20 (1 H, m, CH), 3.38-3.49 (1 H, m, CH), 4.12 (2 H, q, CH_2), 4.35 (3H, m, CH_2 , CH) 7.20-7.40 (5 H, m, Ar), 8.30-9.00 (3 H, m, Ar).

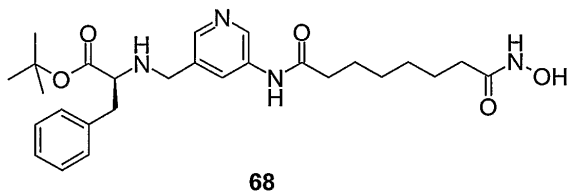
[0727] 단계 7: (S)-2-([5-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미노)-3-페닐-프로피온산 (67)



[0728]

[0729] THF(1ml)에 용해한 단계 6 생성물(30mg, 하중 1.8mmol/g)의 용액에 1.4M 수산화나트륨(1ml)을 가하고, 반응혼합물을 30분 동안 교반한다. LCMS로 75% 변환, m/z 442 $[M+H]^+$ 를 나타낸다. 반응혼합물을 증발건조하고 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(67)인 TFA 염으로서 원하는 화합물을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 443 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.30 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.50-1.70 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.00 (2 H, t, CH_2), 2.30 (2 H, t, CH_2), 3.20 (2 H, m, CH_2Ph , masked signal), 4.20 (3 H, m), 7.20 (5 H, m, Ar), 8.30 (1 H, br s, Ar), 8.40 (1 H, s, Ar), 8.65 (1 H, br s, Ar).

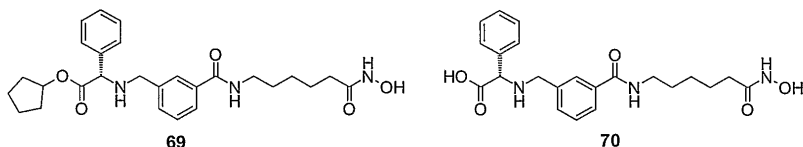
[0730] 화합물(68)의 합성



[0731]

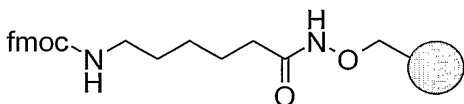
[0732] (S)-2-{[5-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-피리딘-3-일메틸]-아미노}-3-페닐-프로피온산 tert-부틸 에스테르(68)(화합물(66)의 제조에서 언급한 공정을 사용하여 제조): LCMS 순도 100%, m/z 499 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.20 (9 H, s, C(CH₃)₃), 1.25-1.35 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.49-1.65 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.35 (3 H, t, CH₂), 3.00 (1 H, m), 3.32 (1 H, m), 4.15- 4.30 (3 H, m), 7.15-7.30 (5 H, m, Ar), 8.30 (1 H, br s, Ar), 8.45 (1 H, s, Ar), 8.65 (1 H, br s, Ar).

[0733] 화합물(69)와 화합물(70)의 합성



[0734]

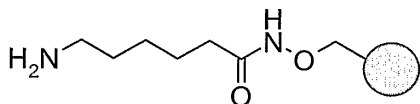
[0735] 단계 1 : 수지상에 Fmoc 아미노 카프로산의 결합



[0736]

[0737] 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(2.5g, 하중 0.94mmol/g)를 무수 DCM(10ml)에 혼합한 혼합물에 무수 DCM(10ml)에 용해한 1,3-디이소프로필카르보디이미드(1.1ml, 7.05mmol)와 6-(Fmoc-아미노)카프로산(2.5g, 7.05mmol)의 용액을 가한다. DMF(5ml)를 가하고 반응물을 1시간 동안 실온에서 진탕한다. 시험 분할로 원하는 생성물로의 96% 변환을 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

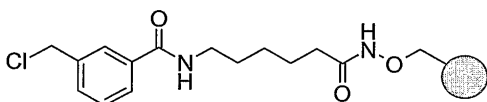
[0738] 단계 2: Fmoc 탈보호



[0739]

[0740] 단계 1 Fmoc 보호 아민 수지(2.0g, 하중 0.94mmol/g)를 DMF(25ml, 과잉)에 용해한 20% 피페리딘의 용액에 용해시키고 30분 동안 실온에서 진탕한다. 시험 분할에 따른 LCMS에 의해 완전한 변환, 100%(ELS 검출)을 나타낸다. 수지를 여과하고, 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 진공하에 건조한다.

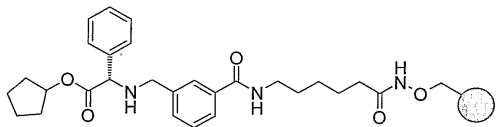
[0741] 단계 3: 결합 반응



[0742]

[0743] 무수 DCM(10ml)과 DMF(10ml)에서 수지 결합 단계 2 아민(2.0 g, 하중 0.94mmol/g)에 DIC(0.71ml, 5.64mmol)과 3-(클로로메틸)벤조산(0.96g, 5.64mmol)을 가한다. 혼합물을 1시간 동안 혼든 후 시험 분할에 따른 LCMS에 의해 49% 변환, m/z 219 $[M+H]^+$ 를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

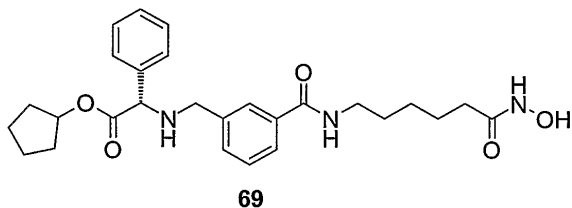
[0744] 단계 4: L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르로 염화물 치환



[0745]

[0746] 무수 DMF(5ml)에서의 수지 결합 단계 3 염화물(0.5g, 0.47mmol)에 L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르 토실염 (0.57g, 1.41mmol), DIPEA(0.24ml, 1.41mmol)과 촉매량의 요오드화 나트륨을 가한다. 반응혼합물을 1시간 동안 60°C에서 가열한다. 시험 분할에 따른 LCMS에 의해 45% 변환, m/z 482 $[M+H]^+$ 를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 수지를 진공하에 건조한다.

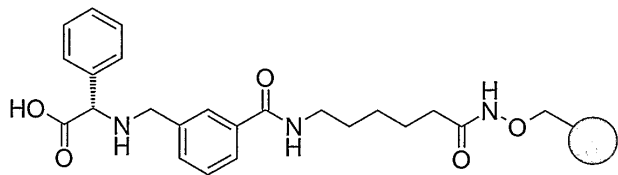
[0747] 단계 5: (S)-[3-(5-히드록시카르바모일-펜틸카르바모일)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (69)



[0748]

[0749] 단계 4 수지(1.0g, 하중 0.94mmol/g)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 수지를 실온에서 감압하에 증발건조하여 잔재를 얻고, 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(69)을 얻는다. LCMS 순도 89%, m/z 482 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.24-1.82 (14 H, m, 7 x CH_2), 2.03 (2 H, t, CH_2), 3.30 (2 H, t, CH_2), 4.08 (1 H, d, $CHHPh$), 2.20 (1 H, d, $CHHPh$), 5.09 (1 H, s, $OCOCHPh$), 5.18 (1 H, m, $CHOCO$), 7.39-7.54 (7 H, m, Ar), 7.77 (2 H, m, Ar).

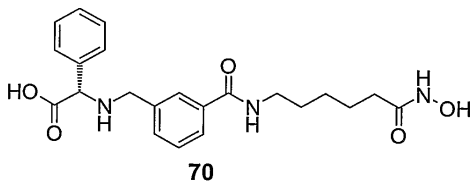
[0750] 단계 6: 시클로펜틸 에스테르의 비누화



[0751]

[0752] 단계 4 수지(1.35g, 하중 0.94mmol/g)를 THF(4.7ml)와 메탄올(4.7ml)에 현탁시킨다. 1.4M 수산화나트륨을 가하고(9.4ml, 12.66mmol), 혼합물을 48시간 동안 진탕한다. 시험분할의 LCMS로 산으로 49% 변환, m/z 414 $[M+H]^+$ 를 나타낸다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정에 따라 물 x 2, MeOH x 2로 세척하고, 수지를 진공하에 건조한다.

[0753] 단계 7: (S)-[3-(5-히드록시카르바모일-펜틸카르바모일)-벤질아미노]-페닐-초산 (70)



[0754]

[0755] 단계 6 수지(1.35g, 하중 0.94mmol/g)를 20분 동안 2% TFA/DCM(10ml)에서 부드럽게 진탕하고 수지를 여과한다. 여액을 수집하고 실온에서 감압하에 증발시킨다. 수지를 2% TFA/DCM(10ml)으로 재처리하고 20분 후 여과한다. 조합된 여액을 실온에서 감압하에 증발건조하여 잔재를 얻고, 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(70)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 414 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.30 (2 H, m, CH_2), 1.57 (4 H, m, 2 x CH_2), 2.20 (2 H, t, CH_2), 3.30 (2 H, t, CH_2), 4.05 (1 H, d, $CHHPh$), 4.18 (1 H, d, $CHHPh$), 4.90 (1 H, s, $OCOCHPh$), 7.35-7.52 (7 H, m, Ar), 7.78 (2 H, m, Ar).

[0756] 화합물(71)과 화합물(72)로 예를 들은 도표4의 화합물들의 합성

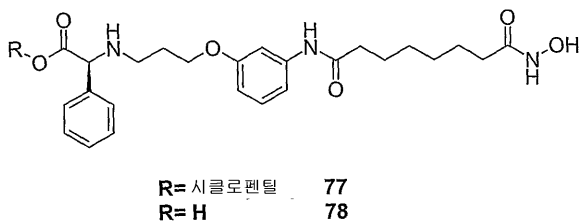
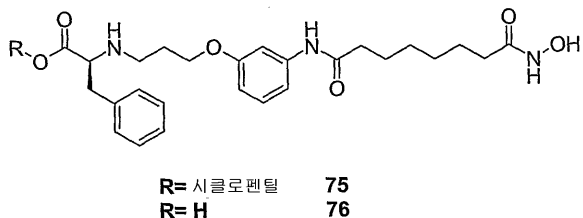
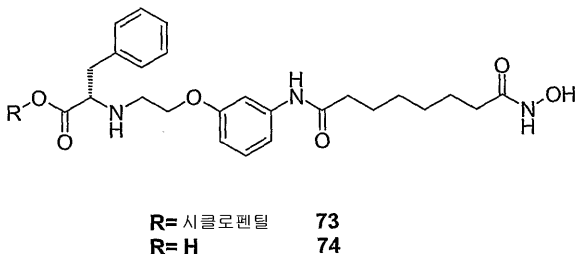
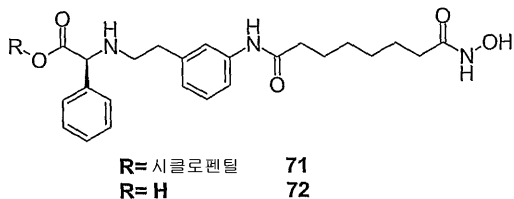
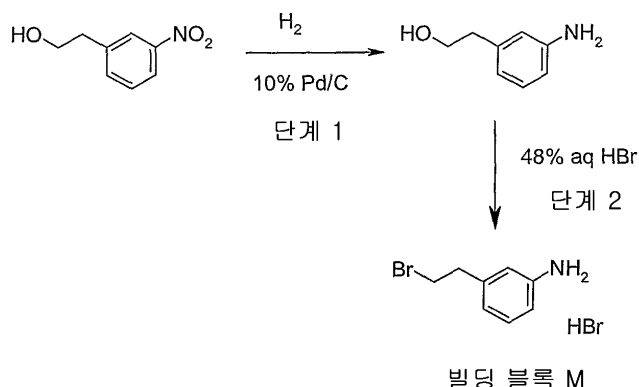


도표 4

[0757]

[0758] 빌딩 블록 M,N,O의 제조

[0759] 빌딩 블록 M



[0760]

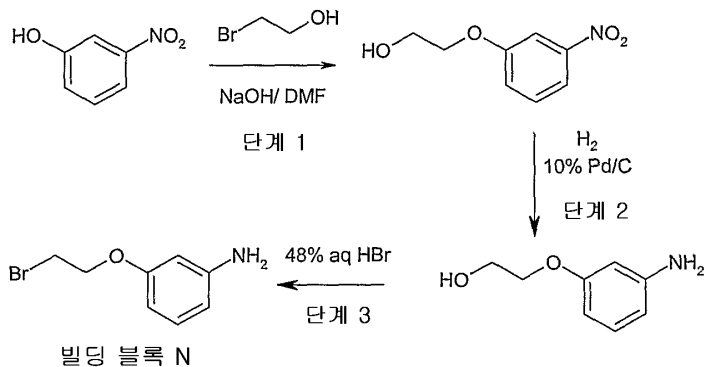
[0761] 단계 1 : 2-(3-아미노-페닐)-에탄올

[0762] 니트로 페닐 알코올(8.0g, 0.047mol)과 10% Pd/C(0.6g)를 에탄올(100ml)에 혼합한 혼합물을 18시간 동안 수소 분위기(풍선식 압력) 하에 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 Pd/C 촉매를 제거한다. 여액을 감압하에 농축하면 밝은 갈색 고체 6.1g(수율 95%)을 얻는다. LCMS 순도 98%, m/z 138 [M+H]⁺.

[0763] 단계 2: 3-(2-브로모-에틸)-페닐아민

[0764] 48% 수성 HBr(20ml)에 용해한 2-(3-아미노-페닐)-에탄올(2.0g)의 용액을 18시간 동안 90℃에서 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 형성된 침전물을 여과하고 수집하고, 고체를 진공하에 건조하면 빌딩블록 M, 1.8g(수율 61%)을 얻는다. LCMS 순도 90%, m/z 200/202 [M+H]⁺.

[0765] 빌딩 블록 N



[0766]

[0767] 단계 1 : 2-(3-니트로-페녹시)-에탄올

[0768] DMF(40ml)에 용해한 3-니트로페놀(10g, 71.9mmol)의 용액에 NaOH 펠릿(3.16g, 79.1mmol)과 2-브로모에탄올(5.6ml, 79.1mmol)을 가하고, 반응혼합물을 18시간 동안 60℃에서 가열한다. LCMS에 의해 요구되는 생성물로 65% 변환함을 나타낸다. 반응혼합물을 물(10ml)로 희석하고 2M HCl로 서서히 중화시킨다. 반응혼합물을 EtOAc(50ml)로 추출하고 물(50ml)로 세척한다. EtOAc 층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과하고 증발건조한다. 30% EtOAc/헵탄으로 용리하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하면 요구되는 생성물(8.2g, 수율 62%)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 184 [M+H]⁺.

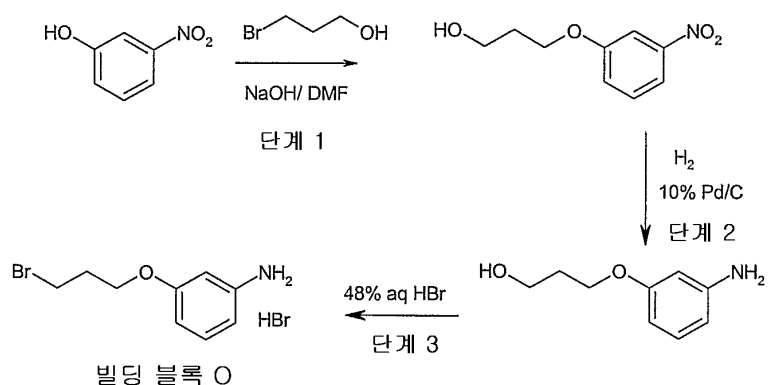
[0769] 단계 2: 2-(3-아미노-페녹시)-에탄올

[0770] 빌딩 블록 M에서 기술한 공정을 사용하여 환원을 행한다.

[0771] 단계 3: 3-(2-브로모-에톡시)-페닐아민

[0772] 빌딩 블록 M에서 기술한 공정을 사용하여 브롬화를 행한다.

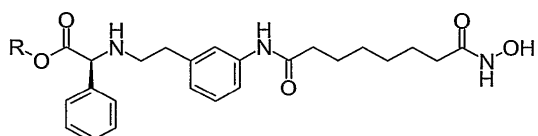
[0773] 빌딩 블록 O



[0774]

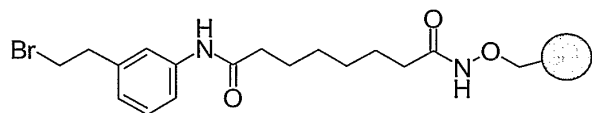
[0775] 빌딩 블록 O는 2-브로모에탄올 대신에 3-브로모-1-프로판올을 사용하여 빌딩 블록 G에 기술된 바와 같이 제조한다.

[0776] 화합물(71, R=시클로펜틸)과 화합물(72, R=H)에 대해 예를 든 도표4의 화합물들의 합성



[0777]

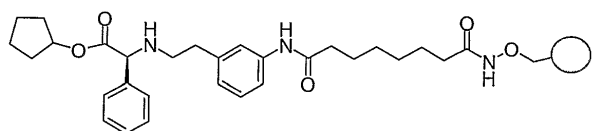
[0778] 단계 1: 카르복실산 기능화 수지에 아닐린 유도체의 결합



[0779]

[0780] 수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(1.0g, 0.94mmol, 하중 0.94mmol)를 DCM/DMF(10ml/10ml)에 현탁시킨 현탁액에 DIPEA(1.75ml)를 가한 다음 빌딩 블록 M, 0.8g, 2.82mmol을 가한다. PyBrOP(0.53g, 3.76mmol)를 가하고 현탁액을 18시간 동안 진탕한다. 수지를 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 완전하게 건조시킨다.

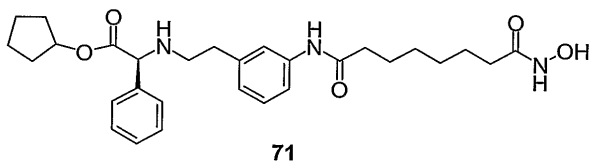
[0781] 단계 2: L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르로 브로마이드의 치환



[0782]

[0783] 유리병에서 단계 1 수지(0.4g, 0.38mmol)를 DMF(4ml)에 현탁시킨 현탁액에 L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르 토실염(0.44g, 1.12mmol)과 DIPEA(0.67ml, 3.76mmol)를 가한 다음 NaI(50mg)를 가하고, 반응물을 8시간 동안 65℃에서 방치한다. 수지를 표준 세척 공정을 사용하여 완전하게 세척한다.

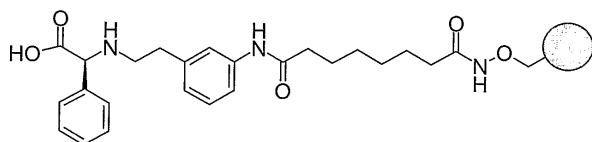
[0784] 단계 3: (S)-{2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-페닐]-에틸아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (71)



[0785]

[0786] 단계 2 수지를 2% TFA/DCM(10ml x 3)으로 분할한다. 여액을 농축건조하고 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로서 화합물(71)을 얻는다. 수율 21mg (전체 11%), LCMS 순도 99%, m/z 510 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.35-1.95 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.10 (2 H, t, CH_2), 2.38 (2 H, t, CH_2), 2.91-3.29 (4 H, m), 5.18 (1 H, s, $OCOCHPh$), 5.32 (1 H, m, $CHOCO$), 6.98 (1 H, m, Ar), 7.30 (2 H, m, Ar), 7.47-7.56 (5 H, m, Ar), 7.62 (1 H, s, Ar).

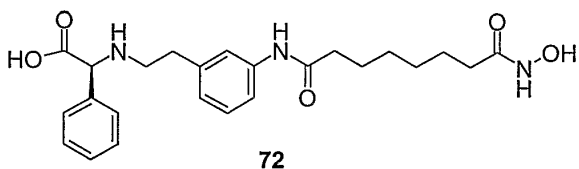
[0787] 단계 4: 비누화



[0788]

[0789] 단계 2 수지(1.2g, 1.12mmol)를 THF/MeOH(12ml/12ml)에 현탁시키고, 2.7M NaOH 용액을 가하고 혼합물을 실온에서 18시간 동안 흔든다. 반응이 완료되면 완전하게 세척한다(표준 세척 공정).

[0790] 단계 5: (S)-{2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-페닐]-에틸아미노}-페닐-초산 (**72**)



[0791]

[0792] 단계 4 수지(0.8g, 0.76mmol)를 2% TFA/DCM(10ml x 3)으로 분할하고, 여액을 농축건조하고 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로서 화합물(**72**)을 얻는다, 수율 40mg(전체 10%). LCMS 순도 100%, m/z 442 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz MeOD), δ : 1.20-1.35 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.45-1.70 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.95 (2 H, t, CH_2), 2.25 (2 H, t, CH_2), 2.80-3.20 (4 H, m, CH_2NH , CH_2Ph), 5.00 (1 H, s, $CHCOOH$), 6.85 (1 H, m, Ar), 7.15 (2 H, m, Ar), 7.40 (5 H, s, Ar), 7.50 (1 H, s, Ar).

[0793] 화합물(71)과 화합물(72)에서 기술한 공정에 따라서 다음 화합물들을 제조한다

[0794] (S)-2-{2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-에틸아미노}-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (**73**)

[0795] 빌딩 블록 N 사용

[0796] LCMS 순도 94%, m/z 540 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.26-1.82 (16 H, m, 8 x CH_2), 2.11 (2 H, t, CH_2), 2.39 (2 H, t, CH_2), 3.15 (1 H, dd, $CHPh$), 3.44 (1 H, dd, $CHPh$), 3.56 (2 H, m, CH_2), 4.30 (2 H, t, CH_2), 4.40 (1 H, m), 5.13 (1 H, m, $CHOCO$), 6.76 (1 H, d, Ar), 7.00 (1 H, d, Ar), 7.24-7.41 (6 H, m, Ar), 7.57 (1 H, s, Ar).

[0797] (S)-2-{2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-에틸아미노}-3-페닐-프로피온산 (**74**)

[0798] 빌딩 블록 N 사용

- [0799] LCMS 순도 100%, m/z 472 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.35-1.46 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.61-1.77 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.11 (2 H, t, CH₂), 2.40 (2 H, t, CH₂), 3.28- 3.40 (2 H, m, CH₂, masked signal), 3.53 (2 H, t, CH₂), 4.29 (2 H, t, CH₂), 4.38 (1 H, t, OCOCH₂CH₂), 6.75 (1 H, d, Ar), 7.00 (1 H, d, Ar), 7.25 (1 H, t, Ar), 7.30-7.41 (5 H, m, Ar), 7.53 (1 H, s, Ar).
- [0800] (S)-2-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-프로필아미노}-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (75)
- [0801] 빌딩 블록 0 사용
- [0802] LCMS 순도 100%, m/z 554 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.29-1.87 (16 H, m, 8 x CH₂), 2.10 (2 H, t, CH₂), 2.21 (2 H, m, CH₂), 2.37 (2 H, t, CH₂), 3.12 (1 H, dd, CHHPh), 3.25-3.43 (3 H, m, CHHPh, CH₂), 4.11 (2 H, t, CH₂), 4.33 (1 H, m, OCOCH₂CH₂), 5.18 (1 H, m, CHOCO), 6.78 (1 H, d, Ar), 7.00 (1 H, d, Ar), 7.22 (1 H, t, Ar), 7.24-7.39 (5 H, m, Ar), 7.44 (1 H, s, Ar).
- [0803] (S)-2-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-프로필아미노}-3-페닐-프로피온산 (76)
- [0804] 빌딩 블록 0 사용
- [0805] LCMS 순도 100%, m/z 486 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.34-1.47 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60-1.75 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.10 (2 H, t, CH₂), 2.19 (2 H, m, CH₂), 2.38 (2 H, t, CH₂), 3.25-3.40 (4 H, m, 2 x CH₂, masked signal), 4.09 (2 H, t, CH₂), 4.35 (1 H, OCOCH₂CH₂), 6.75 (1 H, d, Ar), 6.98 (1 H, d, Ar), 7.20 (1 H, t, Ar), 7.28-7.39 (5 H, m, Ar), 7.41 (1 H, s, Ar).
- [0806] (S)-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-프로필아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (77)
- [0807] 빌딩 블록 0 사용
- [0808] LCMS 순도 100%, m/z 540 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.20-1.50 (8 H, m, 4 x CH₂), 1.50-1.80 (8 H, m, 4 x CH₂), 1.80-1.90 (2 H, m, NHCH₂CH₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.25 (2 H, t, CH₂), 2.55-2.70 (2 H, m, NHCH₂), 3.90 (2 H, t, CH₂CH₂O), 4.25 (1 H, s, OCOCHPh), 5.05 (1 H, m, CHOCO), 6.55 (1 H, m, Ar), 6.95 (1 H, m, Ar), 7.00- 7.10 (1 H, m, Ar), 6.15-6.35 (6 H, m, Ar)
- [0809] (S)-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-프로필아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (78)
- [0810] 빌딩 블록 0 사용
- [0811] LCMS 순도 100%, m/z 472 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 1.20-1.40 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.45-1.65 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.90 (2 H, m, NHCH₂CH₂), 2.00-2.20 (2 H, m, CH₂), 2.20-2.35 (2 H, m, CH₂), 2.80-3.10 (2 H, m, NHCH₂ masked signal), 3.90- 4.00 (2 H, m, CH₂CH₂O), 4.60-4.85 (1 H, br s, OCOCHPh), 6.55 (1 H, d, Ar), 7.05 (1 H, d, Ar), 7.15 (1 H, m, Ar), 7.30-7.60 (6 H, m, Ar), 8.50-8.85 (1 H, br s), 9.85 (1 H, s), 10.35 (1 H, s).

[0812] 화합물(79)와 화합물(80)로 예를 든 도표 5의 화합물들의 합성

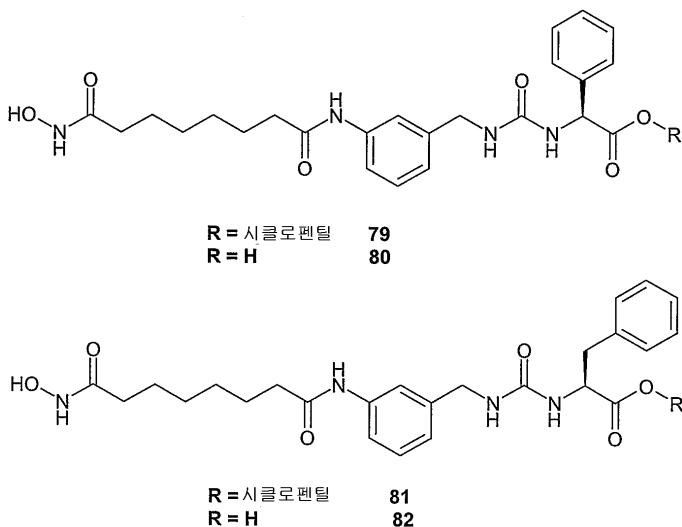
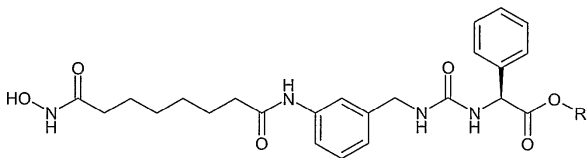


도표 5

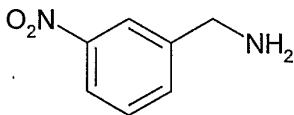
[0813]

[0814] 화합물 79(R = 시클로펜틸)와 화합물 80(R = H)의 합성



[0815]

[0816] 단계 1 : 3-니트로-벤질아민

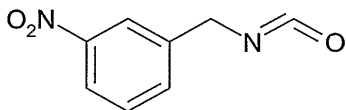


[0817]

[0818] 3-니트로벤질 브로마이드(10g, 46.3mmol)를 에탄올(200ml)에 용해시키고 실온에서 교반하고, 에탄올(300ml)에 용해한 농 NH_3 (수성)(200ml)의 용액을 30분 이상 반응물에 적가한다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후 증발건조한다. 물(350ml)을 잔재에 가하고 용액을 EtOAc(2 x 200ml)로 세척한다. 수성층을 1 M NaOH로 염기화하고 EtOAc(2 x 200ml)로 추출한다. 염기성 층의 유기 추출물을 조합하고 건조하고(Na_2SO_4) 증발건조한다. 오렌지 오일로 생성물을 얻는다(4.6g, 수율 65%). LCMS purity 100%, m/z 153 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$.

[0819]

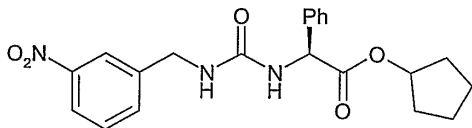
단계 2: 1-이소시아네이토메틸-3-니트로-벤젠



[0820]

[0821] 3-니트로-벤질아민(2.3g, 15.1mmol)을 무수 디옥산(50ml)에 N_2 분위기하에 용해시키고, 디포스겐(2.2ml, 18.2mmol)을 가하고 형성된 침전물을 75°C 로 가열하여 용해시킨다. 반응물을 3시간 동안 75°C 에서 교반하고, 냉각시키고 증발건조하면 3.4g의 조물질을 얻으며, 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

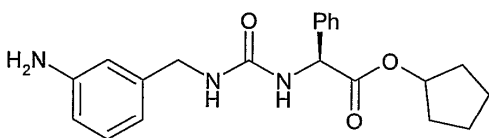
[0822] 단계 3: (S)-[3-(3-니트로-벤질)-우레이도]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0823]

[0824] L-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르 토실염(7.47g, 19.1mmol)을 DMF(70ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(5.8ml, 42.0mmol)을 가하고 혼합물을 0℃로 냉각시킨다. 1-이소시아네이트메틸-3-니트로-벤젠(3.4g, 30ml의 DMF에서 19.1mmol)을 N₂ 분위기하에서 반응혼합물에 서서히 가하고, 18시간 동안 교반을 계속하면서 반응물을 실온으로 가온한다. 혼합물을 물(200ml)로 희석하고 EtOAc(2x 200ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물(3x 100ml)과 염수(100ml)로 세척하고 건조하고(Na₂SO₄) 증발건조한다. 조 우레아를 컬럼 크로마토그래피(1% MeOH/DCM)하여 정제하면 담황색 오일(4.6g, 수율 65%)을 얻는다. LCMS 순도 85%, m/z 398 [M⁺+H]⁺.

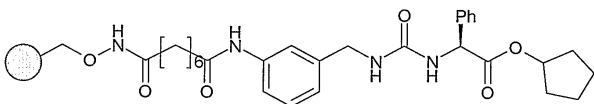
[0825] 단계 4: (S)-[3-(3-아미노-벤질)-우레이도]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0826]

[0827] (S)-[3-(3-니트로-벤질)-우레이도]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(3.6g, 9.0mmol)를 에탄올(50ml)에 용해시키고, Pd/C(10% 함수) 촉매(100mg)를 가하고 혼합물을 18시간 동안 H₂ 분위기(풍선식 압력) 하에서 교반하고, 반응혼합물을 셀라이트 플러그를 통하여 여과하고 증발건조하면 자주색 오일(2.34g, 수율 71%)을 얻는다. LCMS 순도 90%, m/z 368 [M⁺+H]⁺.

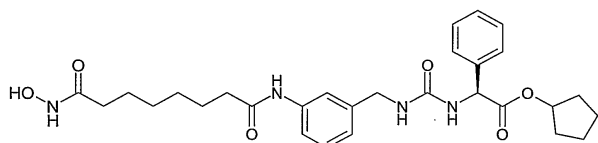
[0828] 단계 5: 수지에 결합



[0829]

[0830] 수베르산으로 유도된 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(1.5g, 하중 0.94mmol/g)를 DMF(15ml)에서 팽창시키고, PyBOP(2.2g, 4.23mmol)를 가한 다음 DIPEA(2.4ml, 14.1mmol)를 가한다. 단계 4 아닐린(1.3g, 3.53mmol)을 DCM(15ml)에 용해시키고 반응혼합물에 가한다. 반응물을 실온에서 42시간 동안 진탕한 후 표준 수지 세척 및 건조를 행한다.

[0831] 단계 6: (S)-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질]-우레이도}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (79)



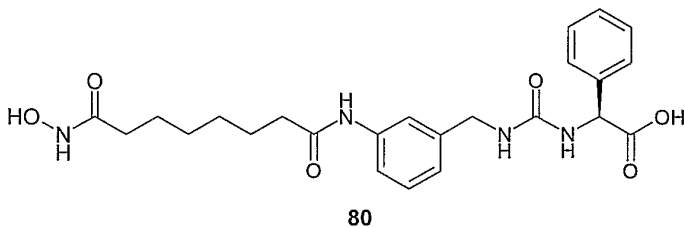
79

[0832]

[0833] 단계 5 수지 결합 시클로펜틸 에스테르(1.75g)를 10분 동안 2%TFA/DCM(15ml)과 진탕한 후 수지를 여과하고 실온에서 감압하에 용매를 증발시킨다. 이 공정은 3회 반복하고 조합된 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(79)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 539 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.34-1.90 (16 H, m, 8 x CH₂), 2.11 (2 H, t, CH₂), 2.38 (2 H, t, CH₂), 4.30 (2 H, s, CH₂), 5.18 (1 H, m, CHOCO), 5.30 (1 H, s,

OCOCHPh), 7.05 (1 H, d, Ar), 7.26 (1 H, t, Ar), 7.34-7.40 (5 H, m, Ar), 7.47 (2 H, m, Ar).

[0834] 단계 7: (S)-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질]-우레이도}-페닐-초산 (80)



[0835]

[0836] 화합물(79)(75mg)을 THF(1ml)에 용해시키고 2M NaOH(수성, 1ml)를 가한다. 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, THF를 N₂ 기류하에 제거하고 수성층(~1ml)을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(80)을 얻는다. LCMS 순도 99%, m/z 471 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.20-1.35 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.45-1.65 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.25 (2 H, t, CH₂), 4.20 (2 H, s, CH₂NH), 5.25 (1 H, s, CHPh), 6.90 (1 H, d, Ar), 7.10 (1 H, t, Ar), 7.15-7.40 (7 H, m, Ar).

[0837] 화합물(79)과 화합물(80)에서 기술된 공정에 따라서 다음 화합물들을 제조한다

[0838] (S)-2-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질]-우레이도}-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (81)

[0839] LCMS 순도 95%, m/z 553 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), [delta]δ: 1.20-1.40 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.40-1.80 (12 H, m, 6 x CH₂), 2.00 (2 H, t, CH₂), 2.25 (2 H, t, CH₂), 2.90 (2 H, m, CHCH₂Ph), 4.15 (2 H, s, CH₂NH), 4.40 (1 H, m, OCOCHCH₂), 5.00 (1 H, m, CHOCO), 6.85 (1 H, d, Ar), 7.00-7.25 (6 H, m, Ar), 7.35 (2 H, br s, Ar).

[0840] (S)-2-{3-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질]-우레이도}-3-페닐-프로피온산 (82)

[0841] LCMS 순도 94%, m/z 485 [M⁺+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.30-1.50 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60-1.80 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.10 (2 H, t, CH₂), 2.35 (2 H, t, CH₂), 2.95-3.25 (2 H, m, CHCH₂Ph), 4.25 (2 H, s, CH₂NH), 4.60 (1 H, m, OCOCHCH₂), 7.00 (1 H, d, Ar), 7.15-7.35 (6 H, m, Ar), 7.45 (2 H, m, Ar)

[0842] 화합물(83)과 화합물(84)로 예를 든 도표6에 열거된 화합물의 합성

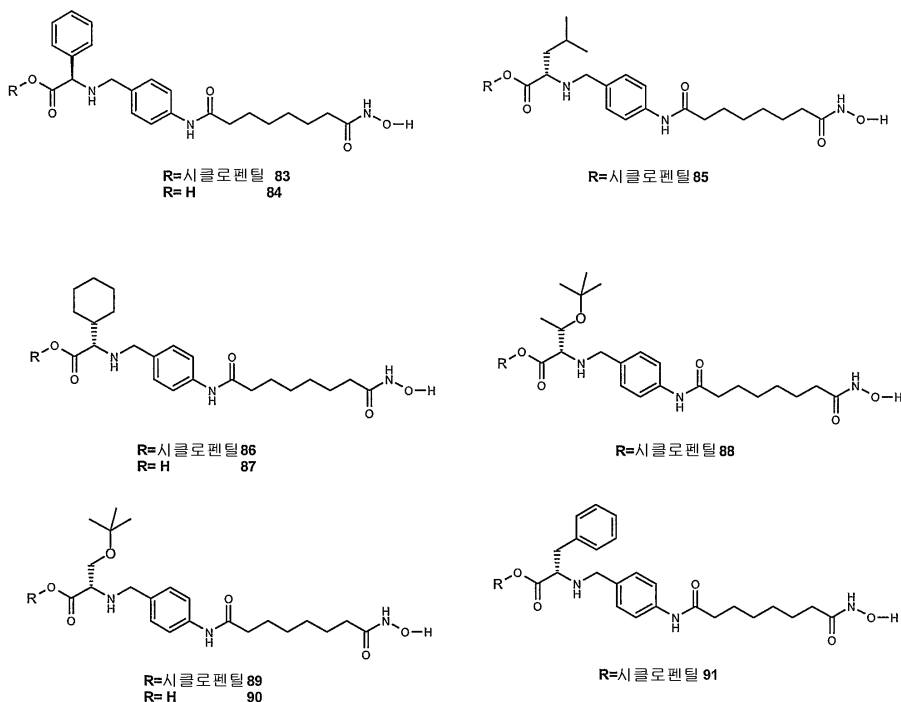
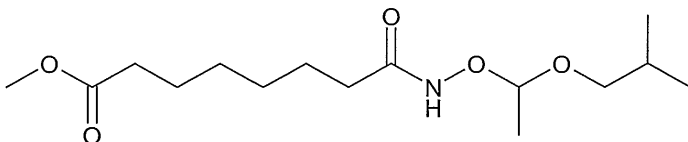


도표 6

[0843]

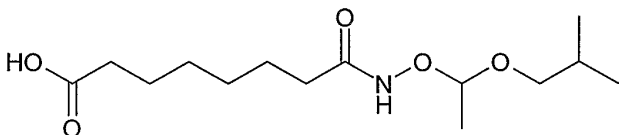
[0844] 단계 1 : 7-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-헵탄산 메틸에스테르



[0845]

[0846] 모노메틸 수베레이트(25.0g, 13.3mmol, 1.0eq)를 THF(300mL)와 DCM(300mL)에 용해시키고, 교반된 용액에 EDC.HCl(25.46g, 13.3mmol, 1.0eq)을 가한 다음 HOBt(17.95g, 13.3mmol, 1.0eq)와 트리에틸아민(48.5mL, 34.5mmol, 2.6eq)을 가한다. 0-(1-이소부톡시-에틸)-히드록실아민(21.9mL, 15.9mmol, 1.2eq)을 점성 용액에 가하고 반응물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 반응혼합물을 진공하에 농축하고, DCM(350mL)을 가하고 물(250mL)과 염수(200mL)로 세척한다. 유기층을 분리하고 건조하고(MgSO₄) 여과하고 진공에서 농축한다. 생성물은 백색고체(36.6g, 수율 91%)로 얻고, LCMS 순도 88%, m/z 302 (M⁺H)⁺. 이것을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

[0847] 단계 2: 7-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-헵탄산

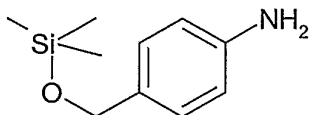


[0848]

[0849] 7-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-헵탄산 메틸 에스테르(36.6g, 12.1mmol, 1.0eq)를 50℃에서 3시간 동안 수산화 리튬(8.68g, 36.2mmol, 3.0eq)의 존재하에 THF(200mL)와 물(200mL)에서 교반한다. THF를 감압하에 증발시키고 혼합물에 물(100mL)와 초산 에틸(200mL)을 가한다. 혼합물에 1 N HCl을 첨가하여 pH 3로 조심스럽게 산성화한다. 유기층을 분리하고 수성층을 초산 에틸(150mL)로 재추출한다. 유기상을 조합하고 건조하고(MgSO₄), 여

과하고 진공에서 농축한다. 생성물은 백색 고체 (29.0g, 수율 83%)로서 얻으며(m/z 288 $[M+H]^+$), 더 이상 정제하지 않고 단계 4에서 사용한다.

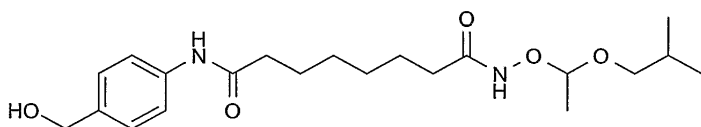
[0850] 단계 3: 4-트리메틸실란일옥시메틸-페닐아민



[0851]

[0852] THF(400mL)에 용해한 4-아미노 벤질 알코올(16.0g, 13.0mmol, 1.0eq)의 교반된 용액에 트리에틸아민(18.9mL, 13.6mmol, 1.05eq)을 가한 다음 트리메틸클로로실란(17.2mL, 13.6mmol, 1.05eq)을 가한다. 반응혼합물을 실온에서 하룻밤 질소 분위기하에 교반하고, THF를 진공하에 증발시키고 혼합물을 초산 에틸(300mL)과 물(300mL)로 분별시킨다. 유기상을 분리하고 수성층을 초산 에틸(2 x 100 mL)로 재추출한다. 조합된 유기상들을 염수(2 x 150mL)로 세척하고, 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공에서 농축한다. 생성물을 황색 오일(24.0g, 수율 95%)로 얻으며 이를 더 이상 정제하지 않고 단계 4에서 사용한다.

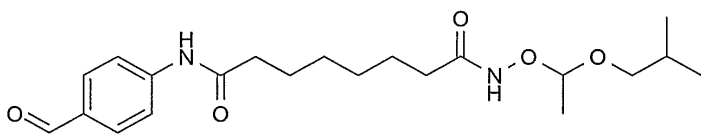
[0853] 단계 4: 옥탄산(4-히드록시메틸-페닐)-아미드(1-이소부톡시에톡시)-아미드



[0854]

[0855] 7-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-헵탄산(5.0g, 1.72mmol, 1.0eq)와 4-트리메틸실란일옥시메틸-페닐아민(3.38g, 1.72mmol, 1.0eq)을 DMF(140mL)에서 함께 교반하고 혼합물에 PyBroP(10.5g, 2.25mmol, 1.3eq)와 DiPEA(3.9mL, 2.25mmol, 1.3eq)를 가한다. 반응물을 실온에서 하룻밤 질소 분위기하에서 교반하고, 초산 에틸(200mL)과 물(200mL)을 가한다. 수성상을 분리하고 초산 에틸(2 x 100mL)로 재추출한다. 조합된 유기상들을 물(2 x 50mL)과 염수(50mL)로 세척한 다음, 건조하고($MgSO_4$), 여과하고 진공하에 농축한다. 조성생물을 최소의 초산 에틸에 용해시키고, 실리카 패드로 통과시켜서 정제한다. 생성물을 초산 에틸을 사용하여 실리카로 통하게 하여 세척하고 LCMS 분석에 의하여 용리가 중단될 때까지 100ml 원뿔형 플라스크에 수집한다. 정제하면 황색 오일(3.59g, 수율 53%)을 얻는다. LCMS 순도 61%, m/z 417 $[M+Na]^+$

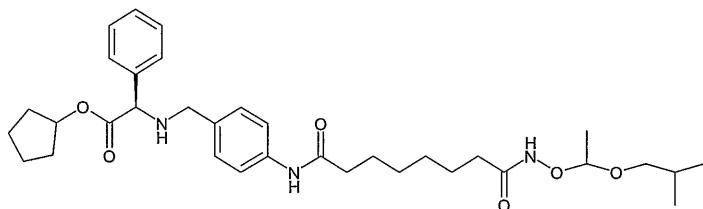
[0856] 단계 5: 옥탄산(4-포르밀-페닐)-아미드(1-이소부톡시-에톡시)-아미드



[0857]

[0858] 옥탄산(4-히드록시메틸-페닐)-아미드(1-이소부톡시-에톡시)-아미드(100mg, 0.025mmol, 1.0eq)를 DCM(5mL)에 용해시키고, 반응혼합물에 MnO_2 (286mg, 0.33mmol, 13.0eq)를 가하고, 1.5시간 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 DCM을 통해 세척한 다음 용매를 증발시키면 황색 오일(78.6mg, 수율 79%)을 얻는다. LCMS 순도 53%, m/z 415 $[M+Na]^+$. 생성물을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

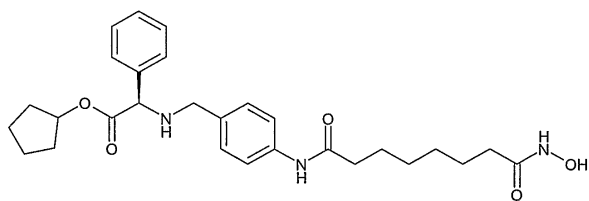
[0859] 단계 6: (R)-{4-[7-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-헵타노일아미노]-벤질아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[0860]

[0861] 옥탄디오산(4-포르밀-페닐)-아미드(1-이소부톡시-에톡시)-아미드(276mg, 0.70mmol, 1.0eq)와 D-페닐글리신 시클로헥틸 에스테르(170mg, 0.77mmol, 1.1eq)를 10분 동안 DCE(15mL)에서 교반하고, 초산(65 μ l)을 가하고 2분 동안 교반한다. 나트륨 트리야세톡시 붕소수소화물(448mg, 0.21mmol, 3.0eq)을 주입하고 반응혼합물을 1시간 동안 실온에서 질소 분위기하에 교반한다. 탄산수소나트륨을 가하여 반응물을 급냉시킨다. DCM을 가한 다음 유기상을 분리하고, 수성층을 DCM으로 재추출하고, 유기층들을 조합하고, 건조하고(MgSO₄), 여과하고 진공하에 농축하면 조생성물(100mg, 24%)을 얻는다. LCMS 순도 94.0%, m/z 496 [M⁺H]⁺. 이를 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

[0862] 단계 7: (R)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 시클로헥틸 에스테르 (83)

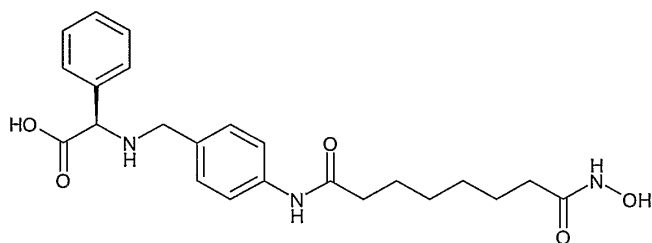


83

[0863]

[0864] (R)-{4-[7-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-헵타노일아미노]-벤질아미노}-페닐-초산 시클로헥틸 에스테르 (50mg, 0.08mmol, 1eq)를 DCM(0.5mL)에 용해시키고 30분 동안 디옥산(0.2mL)에서 4M HCl과 교반한다. 생성한 염을 농축하고, 메탄올에 용해시키고 분취용 HPLC에 의하여 정제하면 화합물(83)을 얻는다. LCMS 순도 94%, m/z 496 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.41-1.95 (16H, m, 8 x CH₂), 2.15-2.17 (2H, m, CH₂), 2.40 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH₂), 4.16 (2H, q, J = 13.5 Hz, CH₂), 5.12 (1 H, s, CH), 5.27-5.30 (1 H, m, CH), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.50-7.56 (5H, m, Ar-H), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H).

[0865] 단계 8: (R)-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-페닐-초산 (84)



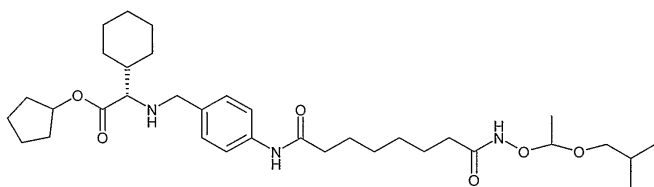
84

[0866]

[0867] THF(2mL)와 물(2mL)에 용해한 CHR-003644(50mg, 0.008mmol, 1.0eq)의 용액에 LiOH(8.0mg, 0.033mmol, 4.0eq)을 가하고, 반응물을 하룻밤 40℃에서 질소 분위기하에서 교반한다. THF를 진공하에 증발시키고 잔유 수성 반응 용매를 초산 에틸로 세척한다. 용액을 pH 3로 산성화하고 생성물을 진공에서 농축시킨다. 생성한 염을 메탄올에 용해시키고 생성물을 분취용 HPLC에 의하여 정제하면 화합물(84)을 얻는다. LCMS 순도 97%, m/z 428 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.39-1.41 (4H, m, 2 x CH₂), 1.62-1.74 (4H, m, 2 x CH₂), 2.13-2.15 (2H, m, CH₂), 2.40 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂), 4.14 (2H, q, J = 12.9 Hz, CH₂), 5.06 (1 H, s, CH), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.54 (5H, s, Ar-H), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H)

[0868] 적당한 중간 물질을 사용하여 화합물(83)과 화합물(84)과 유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다.

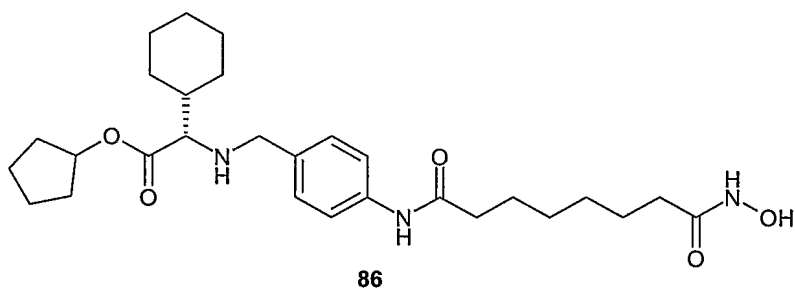
- [0869] (S)-2-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 (85)
- [0870] LCMS 순도 97%, m/z 476 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 0.98-1.03 (6H, m, 2 x CH₃), 1.41-1.42 (4H, m, 2 x CH₂), 1.71-1.96 (14H, m, 7 x CH₂), 2.10-2.15 (2H, m, CH₂), 2.40 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.96-4.01 (1 H, m, CH), 4.15-4.26 (2H, m, CH₂), 4.81 (1 H, s, CH), 5.31-5.34 (1 H, m, CH), 7.44 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H)
- [0871] (S)-시클로헥실-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-초산 (87)
- [0872] LCMS 순도 95%, m/z 434 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.23-1.96 (18H, m, 9 x CH₂), 2.10-2.15 (2H, m, CH₂), 2.39 (2H, m, CH₂), 3.71 (1 H, m, CH), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH₂), 4.80 (1 H, s, CH), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H)
- [0873] (S)-3-tert-부톡시-2-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-부티르산 시클로펜틸 에스테르 (88)
- [0874] LCMS 순도 83%, m/z 520 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.19 (9H, s, 3 x CH₃), 1.29 (3H, d, J = 7.8 Hz, CH₃), 1.37-1.41 (4H, m, CH₂), 1.64-1.89 (12H, m, CH₂), 2.09-2.15 (2H, m, CH₂), 2.40 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.36-3.37 (1 H, m, CH), 3.70- 3.71 (1 H, m, CH), 4.24-4.27 (2H, m, CH₂), 5.17-5.19 (1 H, m, CH), 7.42 (2H, d, J = 6.9 Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H)
- [0875] (S)-3-tert-부톡시-2-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (89)
- [0876] LCMS 순도 95%, m/z 506 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.23 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.36-2.09 (16H, m, 8 x CH₃), 1.66 (2H, t, J=7.7Hz, CH₃), 1.75 (2H, t, J=7.4Hz, CH₂), 2.11 (2H, t, J=7.4Hz, CH₂), 2.40 (2H, t, J=7.3Hz, CH₂), 3.92 (2H, m, CH₂), 4.16 (1 H, m, CH), 4.26 (2H, s, CH₂), 5.32 (1 H, m, CH), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.67 (2H, dd, J=3.2, 8.3Hz, ArH).
- [0877] (S)-3-tert-부톡시-2-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-프로피온산 (90)
- [0878] LCMS 순도 95%, m/z 438 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.39-1.42 (4H, m, 2 x CH₂), 1.62-1.69 (4H, m, 2 x CH₂), 2.08-2.17 (2H, m, CH₂), 2.40 (2H, t, J = 7.5 Hz, CH₂), 3.85-3.96 (2H, m, CH₂), 4.01-4.04 (1 H, m, CH), 4.26 (2H, s, CH₂), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H)
- [0879] (S)-2-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (91)
- [0880] LCMS 순도 95%, m/z 510 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.17- 2.43 (22H, m, 11 x CH₂), 4.19- 4.30 (2H, m, CH₂), 5.08 (1 H, s, CH), 5.20- 5.26 (1 H, m, CH), 7.24 - 7.71 (9H, m, Ar-H)
- [0881] 화합물(86)은 다른 방법론을 통하여 아래에 기술한 바와 같이 변경된 조건으로 제조한다
- [0882] 단계 6b: (S)-시클로헥실-{4-[7-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-헵타노일아미노]-벤질아미노}-초산 시클로펜틸 에스테르



[0883]

[0884] 옥탄이산(4-포르밀-페닐)-아미드(1-이소부톡시-에톡시)-아미드(220mg, 0.056mmol, 1.0eq)와 L-시클로헥실-글리신 시클로펜틸 에스테르(138.9mg, 0.062mmol, 1.1eq)를 실온에서 하룻밤 메탄올(8mL)에서 교반하고, 수소화붕소 나트륨(31.8mg, 0.084mmol, 1.5eq)을 주입하고 반응혼합물을 15분 동안 교반한다. 반응혼합물을 얼음 욕조로 옮기고 2방울의 수산화나트륨(2M)을 가한다. 디에틸 에테르를 가하고 유기상을 분리한다. 수성층을 디에틸 에테르로 재추출하고, 유기층들을 조합하고 염수로 세척한다. 유기상을 건조한 다음(MgSO₄) 여과하고 진공에서 농축하면 조물질을 얻으며 이를 더이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

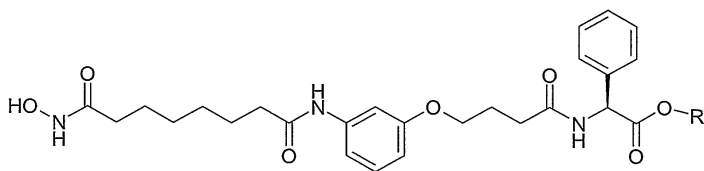
[0885] 단계 7b: (S)-시클로헥실-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질아미노]-초산 시클로펜틸 에스테르 (86)



[0886]

[0887] 단계 6b의 물질(50mg, 0.083mmol, 1eq)을 DCM/메탄올(2mL : 2mL)에서 용해시키고 TFA(1.0mL)와 2시간 동안 교반한다. 생성한 염을 농축시키고 메탄올에 용해하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(86)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 502 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ: 1.28-1.98 (26H, m, 13 x CH₂), 2.10-2.15 (2H, m, CH₂), 2.40 (2H, t, J = 7.8 Hz, CH₂), 3.81 (1H, d, J = 3.9 Hz, CH), 4.21 (2H, m, CH₂), 5.01 (1H, s, CH), 5.23-5.25 (1 H, m, CH), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz, Ar-H)

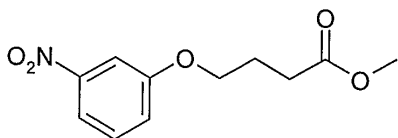
[0888] 화합물(92)와 화합물(93)의 합성



R = 시클로펜틸 **92**
R = H **93**

[0889]

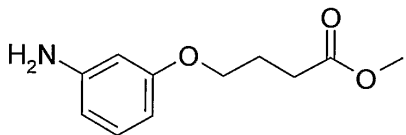
[0890] 단계 1 : 4-(3-니트로-펜옥시)-부티르산 메틸 에스테르



[0891]

[0892] DMF(50ml)에 용해한 3-니트로페놀(8.35g, 60mmol)의 용액에 K_2CO_3 (16.56g, 120mmol)과 메틸 1,4-브로모부티레이트(11.95g, 66mmol)를 가하고, 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반한다. 반응물을 초산 에틸과 물로 희석한다. 유기상을 분리하고 물(2 x 200ml)로 세척하고, 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하고 진공하에 농축한다. 요구되는 에스테르를 단리한 다음 크로마토그래피(초산 에틸 : 헵탄, 1 : 9)하면 담황색 고체(12.2g, 수율 85%)를 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 240 $[M^+H]^+$.

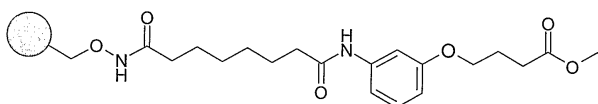
[0893] 단계 2: 4-(3-아미노-펜옥시)-부티르산 메틸 에스테르



[0894]

[0895] 단계 1 니트로 에스테르(250mg, 1mmol)를 에탄올(3ml)에 용해시키고, Pd/탄소(40mg)를 가하고 반응물을 16시간 동안 수소 분위기(풍선식 압력)하에 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 셀라이트 패드를 에탄올로 세척하고 조합된 유기 분획을 진공하에 농축하면 오렌지색 오일로서 요구되는 생성물(210mg, 수율 100%)을 얻는다. LCMS 순도 89%, m/z 210 $[M^+H]^+$. 더 이상 정제하지 않고 아닐린을 다음 단계에서 사용한다.

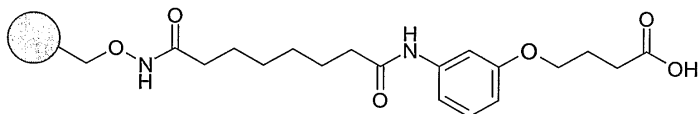
[0896] 단계 3: 수지에 결합



[0897]

[0898] 수베르산 유도 히드록실아민-2-클로로트리틸 수지(8g, 7.52mmol, 하중, 0.94mmol/g)를 DCM/DMF(80ml/80ml)에서 팽창시키고, PyBOP(11.8g, 22.6mmol)과 디이소프로필에틸아민(13.1ml, 75.2mmol)을 플라스크에 가한 다음 4-(3-아미노-펜옥시)-부티르산 메틸 에스테르(4.73g, 22.6mmol)를 가한다. 반응물을 72시간 동안 실온에서 진탕한 후 표준 세척하고 건조한다.

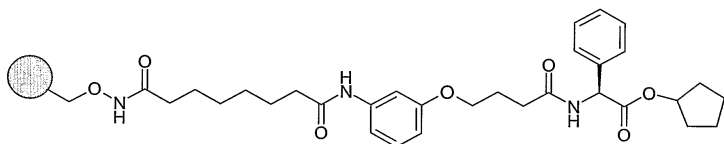
[0899] 단계 4: 에스테르 가수 분해



[0900]

[0901] 단계 3 수지(9.5g)를 THF/MeOH(34ml/34ml)에 현탁시키고, NaOH(1.4M, 수성, 34ml)을 가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 흔들고, 수지를 표준 세척 공정을 사용하여 세척한 후 공기건조한다.

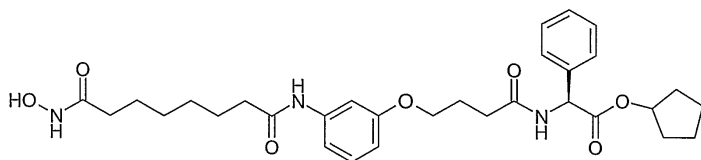
[0902] 단계 5: 아미노산 에스테르 결합



[0903]

[0904] 단계 4 수지(2.1g)를 DCM/DMF(20ml/20ml)에 현탁시키고, PyBOP(3.1g, 5.92mmol), N-페닐글리신 시클로펜틸 에스테르(2.4g, 5.92mmol)와 디이소프로필에틸아민(3.4ml, 19.7mmol)을 순차적으로 가하고 반응물을 72시간 동안 실온에서 진탕한다. 수지를 표준 세척하고 건조한다.

[0905] 단계 6: (S)-{4-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-부티릴아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (92)



92

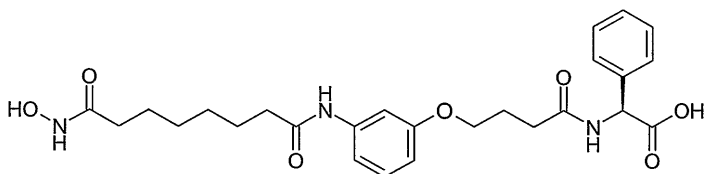
[0906]

[0907]

단계 5 수지 결합 시클로펜틸 에스테르(1.1g)를 10분 동안 2% TFA/DCM(10ml)와 혼든 후 수지를 여과하고 실온에서 감압하에 용매를 증발시킨다. 공정을 3회 반복하고 조합된 조생성물을 분취용 HPLC에 의하여 정제하면 화합물(92)(114mg)을 얻는다. LCMS 순도 99%, m/z 568 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.40 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.45 - 1.90 (13 H, m, alkyl), 2.10 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.40 (2 H, t, CH₂), 2.50 (2 H, m, CH₂), 4.00 (2 H, m, CH₂), 5.15 (1 H, m,), 5.40 (1 H, s, NHCHCO), 6.65 (1 H, m, Ar) 7.15 (1 H, m, Ar), 7.20 (1 H, t, Ar), 7.30 (1 H, s, Ar), 7.40 (5 H, s, Ar).

[0908]

단계 7: (S)-{4-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-펜옥시]-부티릴아미노}-페닐-초산 (93)



93

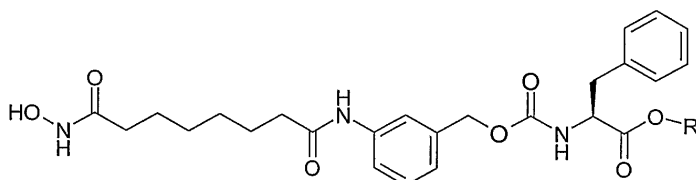
[0909]

[0910]

단계 6 시클로펜틸 에스테르 수지(500mg)를 THF(15ml)에 현탁시키고, 현탁액에 NaOH(1.4M 수성, 1.6ml)을 가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 혼든다. 여액을 제거하고 수지를 세척하고 건조한 후 분할한다. 분할은 10분 동안 2% TFA/DCM(5ml)와 진탕시켜서 행한 후 수지를 여과하고 실온에서 감압하에 용매를 증발시켜 이루어진다. 공정을 3회 반복하고 조합된 조생성물을 분취용 HPLC에 의하여 정제하면 화합물(93)(62mg)을 얻는다. LCMS 순도 99%, m/z 500 $[M^+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.40 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.60 - 1.80 (4 H, m, alkyl), 2.10 (4 H, m, 2 x CH₂), 2.40 (2 H, t, CH₂), 2.50 (2 H, t, CH₂), 4.00 (2 H, m, CH₂), 5.45 (1 H, s, NHCHCO), 6.65 (1 H, d, Ar) 7.10 (1 H, m, Ar), 7.20 (1 H, t, Ar), 7.25 (1 H, s, Ar), 7.30-7.45 (5 H, m, Ar).

[0911]

화합물 94와 95의 합성

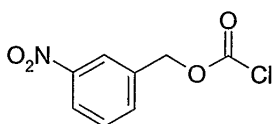


R = 시클로펜틸 94
R = H 95

[0912]

[0913]

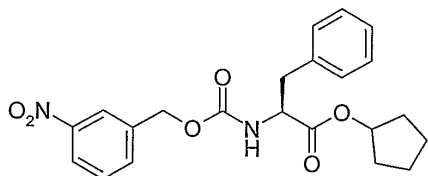
단계 1: 3-니트로-벤질-클로로포르메이트 제조



[0914]

[0915] 디옥산(무수 100ml)에 용해한 3-니트로 벤질 알코올(10g, 65mmol)의 용액에 트리클로로메틸 클로로포르메이트 (9.47ml, 78mmol)를 가하고, 반응물을 16시간 동안 질소하에 75℃에서 가열한다. 용매를 증발시키고 잔재를 디 옥산에 재현탁하고 증발시킨다. 공정을 3회 반복한다. 조 클로로포르메이트를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계 에서 사용한다.

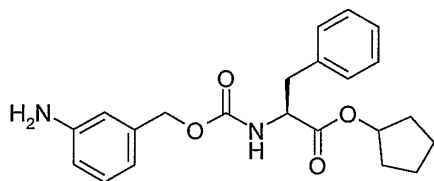
[0916] 단계 2: (S)-2-(3-니트로-벤질옥시카르보닐아미노)-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[0917]

[0918] L-Phe-시클로펜틸에스테르.TsOH 염(9.42g, 23mmol)을 DCM(40ml)에 현탁시키고, 트리에틸아민(6.5ml, 47mmol)을 가하고, 반응물을 5분 동안 실온에서 교반한다. DCM(10ml)에 용해한 단계 1 클로로포르메이트(5g, 23mol)를 냉 각(얼음욕조)하면서 반응혼합물에 적가한다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 용매를 제거하고 잔재를 EtOAc(100ml)에 용해시키고 물(50ml x 3)로 세척하고 건조(Na_2SO_4)한 후 진공에서 농축시킨다. 조물질을 크로마 토그래피(EtOAc : 헵탄, 1 : 9)하여 정제하면 요구되는 카르바메이트(6.4g, 수율 67%)를 얻는다, m/z 413 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$

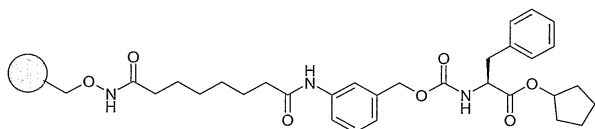
[0919] 단계 3: (S)-2-(3-아미노-벤질옥시카르보닐아미노)-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[0920]

[0921] 단계 2 니트로 카르바메이트(6.4g, 15.5mmol)를 에탄올(64ml)에 용해시키고, 염화 주석 이수화물(17.5g, 77mmol)을 가하고 실온에서 16시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고 잔재를 EtOAc(60ml)에 용해시킨다. 타르 타르산 칼륨 나트륨(60ml)의 포화 용액을 가한 다음 포화 탄산 수소 나트륨(120ml)의 용액을 가한다. 2상의 용 액을 15분 동안 교반하고, 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc(60ml x1)로 추출한다. 유기층들을 조합하고, 건조 하고 용매를 증발시켜서 조생성물을 얻고 이를 크로마토그래피(EtOAc : 헵탄 1 : 3 -> 1 : 1)하여 정제하고, 요 구되는 생성물을 단리한다(3.5g, 수율 59%). LCMS 순도 100%, m/z 383 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$.

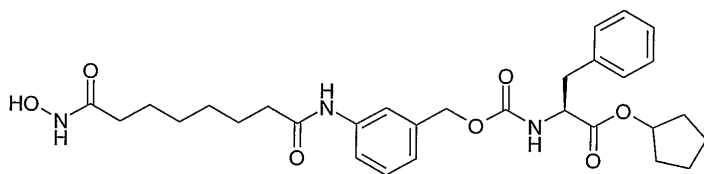
[0922] 단계 4: 수지에 결합



[0923]

[0924] 수베르산 유도 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(2.0g, 1.88mmol, 하중, 0.94mmol/g)를 DMF(20ml)에서 팽창시 킨다. PyBOP(2.93g, 5.64mmol)과 디이소프로필 에틸아민(3.25ml, 18.8mmol)을 가하고, DCM(20ml)에 용해한 단 계 3 아닐리노 카르바메이트(1.8g, 4.7mmol)를 가하고, 4일 동안 반응물을 진탕한 후 여액을 제거하고 수지를 표 준 세척하고 공기하에 건조한다.

[0925] 단계 5: (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질옥시카르보닐아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로 펜틸 에스테르 (94)



94

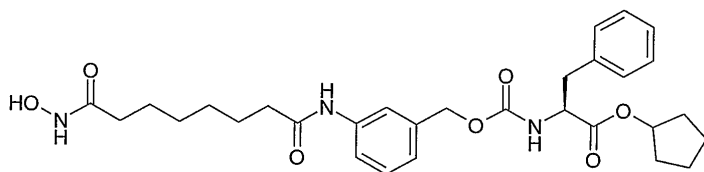
[0926]

[0927]

단계 4 수지 결합 시클로펜틸 에스테르(2g)를 10분 동안 2% TFA/DCM(15ml)과 진탕한 후 수지를 여과하고 감압하에 용매를 실온에서 증발시킨다. 공정을 3회 반복하고 조합된 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(94)을 얻는다. LCMS 순도 95%, m/z 554 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.30 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.40 - 1.90 (13 H, m, alkyl), 2.00 (2 H, t, CH_2), 2.30 (2 H, t, CH_2), 2.90 (2 H, ddd, CH_2), 3.80 (1 H, m), 4.25 (1 H, dd, $NHCHCO$), 4.90 (2 H, s, CH_2), 5.05 (1 H, m), 5.35 (1 H, m), 6.95 (1 H, d, Ar) 7.05-7.25 (6 H, m, Ar), 7.35 -7.75 (2 H, m, Ar).

[0928]

단계 6: (S)-2-[3-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤질옥시카르보닐아미노]3-페닐-프로피온산 (95)



94

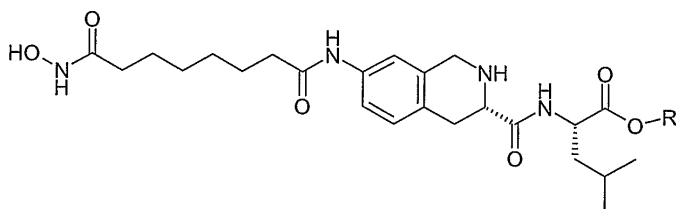
[0929]

[0930]

화합물(94)(100mg, 0.18mmol)을 THF(1ml)에 용해시키고 2M NaOH(1ml)을 가한다. 반응 유리병을 4시간 동안 흔든 후 THF를 질소 기류를 통하여 제거한다. 수성 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(95)(62mg)을 얻는다. LCMS 순도 95%, m/z 486 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 1.35 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.55 - 1.75 (4 H, m, alkyl), 2.10 (2 H, t, CH_2), 2.35 (2 H, t, CH_2), 2.95 (2 H, dd, CH), 3.20 (1 H, dd, CH), 4.45 (1 H, dd, $NHCHCO$), 5.00 (2 H, s, CH_2), 7.05 (1 H, d, Ar), 7.20-7.35 (6 H, m, Ar), 7.55 (2 H, m, Ar).

[0931]

화합물(96)과 화합물(97)의 합성

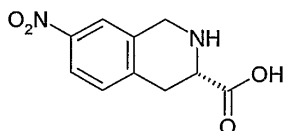


R = 시클로펜틸 96
R = H 97

[0932]

[0933]

단계 1 : (S)-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르복실산

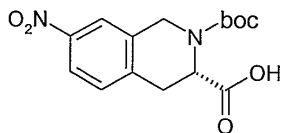


[0934]

[0935]

Tett Letts 42, 2001, 3507에 기술된 바와 같이 제조한다.

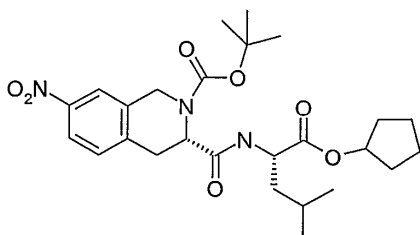
[0936] 단계 2: (S)-7-니트로-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2,3-디카르복실산-2-tert-부틸 에스테르



[0937]

[0938] (S)-7-니트로-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르복실산(7g, 31.5mmol)을 THF : 물(1:1, 350ml)에 용해시키고, K_2CO_3 (5.2g, 37mmol)을 가한 다음 Boc 무수물(13.7g, 63mmol)을 가하고 용액을 1시간 동안 40℃에서 가열한다. THF를 증발시켜 제거하고 수성층을 pH = 7로 조정 한 후 EtOAc로 추출한다. 유기층을 0.1 M HCl(x3)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 진공에서 농축시킨다. 요구되는 N-보호 생성물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc : 헵탄 2 : 3 → EtOAc) (7.5g, 74%)하여 얻는다(LCMS 순도 92%). 분자 이온은 관찰되지 않았다.

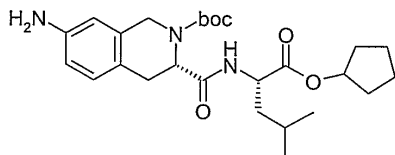
[0939] 단계 3: (S)-3-((S)-1-시클로펜틸옥시카르보닐-3-메틸-부틸카르바모일)-7-니트로-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0940]

[0941] (S)-7-니트로-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2,3-디카르복실산-2-tert-부틸 에스테르(2.5g, 7.76mmol)를 DCM(100ml)에 용해시키고, HOBT(1.16g, 8.53mmol)를 가하고, L-류신 시클로펜틸 에스테르(3.19g, 8.53mmol)를 가한 다음 트리에틸아민(2.38ml, 17.1mmol)을 가한다. EDCI.HCl(1.46g, 8.5mmol)을 가하고 반응물을 6시간 동안 실온에서 교반한다. 반응물에 DCM(100ml)을 가하고 유기층을 물(3 x 300ml)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고 용매를 진공하에 제거한다. 조생성물을 크로마토그래피(EtOAc : 헵탄 1 : 2 → EtOAc)하여 정제하면 요구되는 생성물 3.14g(수율 82%)을 얻는다, LCMS 순도 100%, m/z 504 $[M^+H]^+$

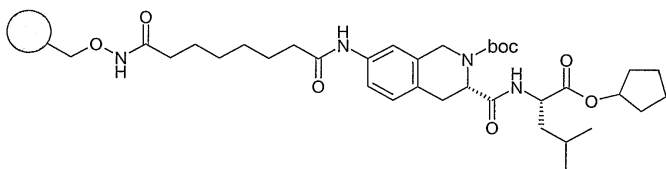
[0942] 단계 4: (S)-7-아미노-3-((S)-1-시클로펜틸옥시카르보닐-3-메틸-부틸카르바모일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르



[0943]

[0944] (S)-3-((S)-1-시클로펜틸옥시카르보닐-3-메틸-부틸카르바모일)-7-니트로-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(3.14g, 6.24mmol)와 Pd/탄소(0.4g)를 EtOAc (20ml)에 현탁시키고, 반응물을 수소분위기(풍선식 압력) 하에서 16시간 동안 교반하고, 반응물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 용매를 제거한다. 조생성물(3.04g)을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다. LCMS 순도 83%, m/z 474 $[M^+H]^+$

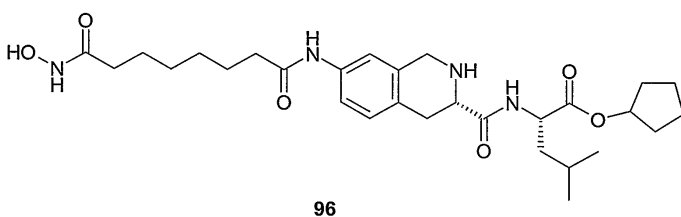
[0945] 단계 5: 수지에 결합



[0946]

[0947] 수베르산 유도 히드록실아민 2-클로로트리틸 수지(2.2g, 하중, 0.94mmol/g)를 DCM/DMF(1:1, 80ml)에서 팽창시키고, PyBOP(3.20g, 6.15mmol)와 디이소프로필에틸아민(3.54ml, 20.7mmol)을 가한다. DMF(40ml)에 용해시킨 단계 3 아닐리노 아마이드(3.04g, 6.43mmol)를 가하고 반응물을 3일 동안 진탕한 후 여액을 제거하고 수지를 표준 세척하고 공기하에 건조한다.

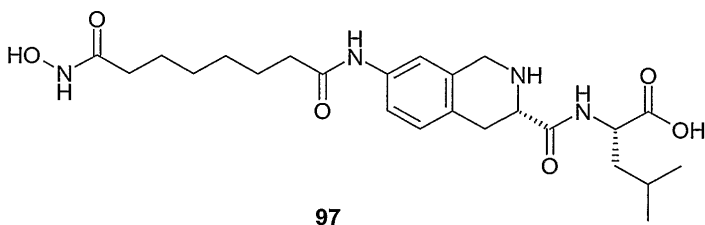
[0948] 단계 6: (S)-2-{[(S)-7-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 (96)



[0949]

[0950] 단계 5 수지 결합 시클로펜틸 에스테르(600mg)를 2% TFA/DCM(8ml)과 30분 동안 진탕한 후 수지를 여과하고 실온에서 감압하에 용매를 증발시킨다. 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 (S)-2-{[(S)-7-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르(17.5mg)를 얻는다. boc 기를 수지 분할과 더불어 제거한다. LCMS 순도 98%, m/z 545 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 0.85 - 0.88 (6 H, 2 x d, J = 6.4 Hz, J = 6.5 Hz, 2 x CH_3), 1.30 (4 H, m, alkyl), 1.50 - 1.65 (13 H, m, alkyl), 1.80 (2 H, m, CH_2), 1.95 (2 H, t, CH_2), 2.25 (2 H, t, CH_2), 3.00 (1H, m, CH), 3.25 (1H, m, CH), 4.10 (1 H, m, CH), 4.25 (2H, s, CH_2), 4.29 (1 H, m, CH), 5.10 (1 H, m, CH), 7.11 (1 H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.25 (1 H, d, J = 8.3 Hz, Ar), 7.55 (2H, m, Ar).

[0951] 단계 7: (S)-2-{[(S)-7-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르보닐]-아미노}-4-메틸-펜탄산 (97)

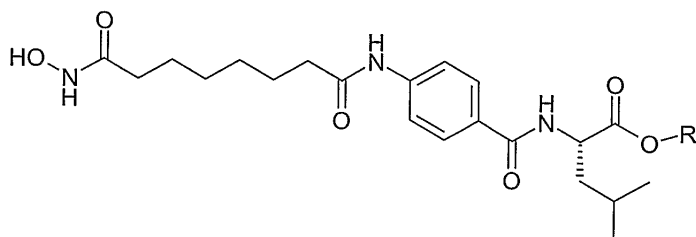


[0952]

[0953] 단계 5 시클로펜틸 에스테르 수지(1.55g)를 THF/MeOH(10ml/10ml)를 현탁시키고 현탁액에 NaOH(1.4 M 수성, 5ml)를 가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 진탕한다. 여액을 제거하고 수지를 표준 세척하고 건조한 후 분할한다. 2% TFA/DCM(8ml)과 30분 동안 진탕하여 분할(수지의 600mg)한 후 수지를 여과하고 실온에서 감압하에 용매를 증발시킨다. 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(97)(73.4mg)을 얻는다. boc 기를 수지 분할과 더불어 제거한다. LCMS 순도 96%, m/z 477 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 0.98 - 1.02 (6 H, 2 x d, J = 6 Hz, J = 6.1 Hz, 2 x CH_3), 1.40 (4 H, m, alkyl), 1.60 - 1.80 (7 H, m, alkyl), 2.10 (2 H, t, J

= 7.4 Hz, CH₂), 2.39 (2 H, t, 7.6 Hz, CH₂), 3.15 (1 H, dd, J = 12.5 Hz, J = 16.6 Hz, CH), 3.45 (1 H, dd, J = 4.9 Hz, J = 17 Hz, CH) 4.00 (1 H, s, CH), 4.20 (1 H, dd, J = 4.7 Hz, J = 12.2 Hz, CH), 4.40 (2 H, m, CH₂), 4.55 (1 H, dd, J = 4.7 Hz, J = 10 Hz, CH), 7.25 (1 H, d, J = 8.4 Hz, Ar), 7.25 (1 H, d, J = 8 Hz, Ar), 7.55 (1 H, J = 7 Hz, Ar).

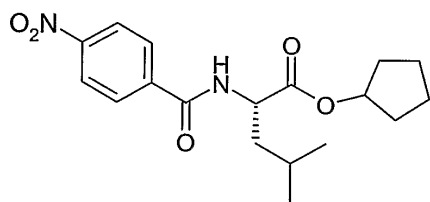
[0954] 화합물(98)과 화합물(99)의 합성



R = 시클로헥틸 98
R = H 99

[0955]

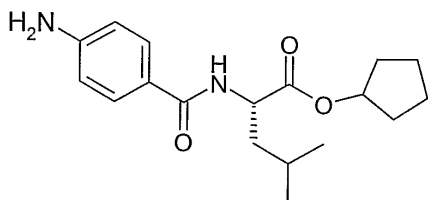
[0956] 단계 1: (S)-4-메틸-2-(4-니트로-벤조일아미노)-펜탄산 시클로헥틸 에스테르



[0957]

[0958] L-류신 시클로헥틸 에스테르.TsOH 염(7.98g, 21.51mmol)을 THF(40ml)에 용해시키고 트리에틸아민(6ml, 21.5mmol)을 가하고, 4-니트로벤질 클로라이드(4g, 21.5mmol)를 얼음 욕조에서 냉각하면서 적가한다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후 증발 건조시킨다. 잔재를 DCM(100ml)에 용해시키고 포화 탄산 수소 나트륨 (3x100ml), 1 M HCl(3x100ml)과 염수로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄), 용매를 진공하에 제거하면 요구되는 생성물 5.25g(수율 70%)을 얻으며, 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다, LCMS 순도 100%, m/z 349 [M⁺+H]⁺

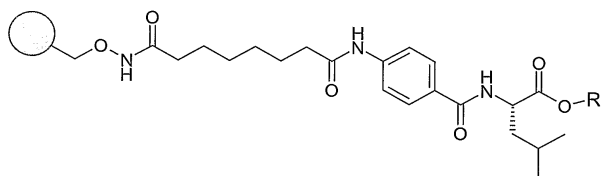
[0959] 단계 2: (S)-2-(4-아미노-벤조일아미노)-4-메틸-펜탄산 시클로헥틸 에스테르



[0960]

[0961] 단계 1 니트로 아미드(5.25g, 15.1mmol)를 에탄올(100ml)에 용해시키고, Pd/탄소(200mg)를 가하고 반응물을 수소(풍선식 압력)하에 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 증발하면 요구되는 아민 아미드 3.9g(수율 81%)를 얻고 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다, LCMS 순도 100%, m/z 319 [M⁺+H]⁺

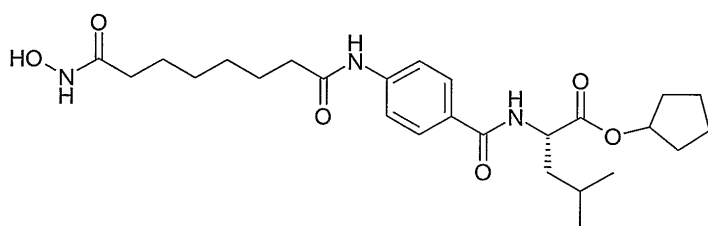
[0962] 단계 3: 수지에 결합



[0963]

[0964] 수베르산 유도 Wang 히드록실아민 수지(1.6g, 하중, 1.8mmol/g)를 DCM(무수, 20ml)에서 팽창시키고, 1-클로로-N,N-2-트리메틸프로펜일아민(1.15ml, 8.64mmol)을 적가한 후 1시간 동안 실온에서 진탕한다. (S)-2-(4-아미노-벤조일아미노)-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르(2.75g, 8.64mmol)를 가한 다음 트리에틸아민(2.4ml, 17.63mmol)을 가하고 반응물을 16시간 동안 실온에서 진탕한다. 수지를 표준 세척하고 공기 건조한다.

[0965] 단계 4: (S)-2-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 (98)

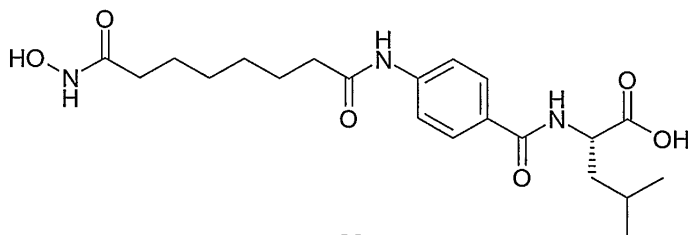


98

[0966]

[0967] 단계 3 수지 결합 시클로펜틸 에스테르를 10분 동안 2%TFA/DCM(10ml)과 진탕한 후 수지를 여과하고 실온에서 감압하에 용매를 증발시킨다. 공정을 3회 반복하고 조합된 조생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물 (98)(36mg)을 얻는다. LCMS 순도 91 %, m/z 490 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 0.80 - 0.95 (6 H, 2 x CH_3), 1.25 (4 H, m, alkyl), 1.40 - 1.85 (15 H, m, alkyl), 2.00 (2 H, t, CH_2), 2.30 (2 H, t, CH_2), 4.45 (1 H, m, CH), 5.05 (1 H, m, CH), 7.60 (2 H, d, Ar), 7.75 (2 H, d, Ar).

[0968] 단계 5: (S)-2-[4-(7-히드록시카르바모일-헵타노일아미노)-벤조일아미노]-4-메틸-펜탄산 (99)

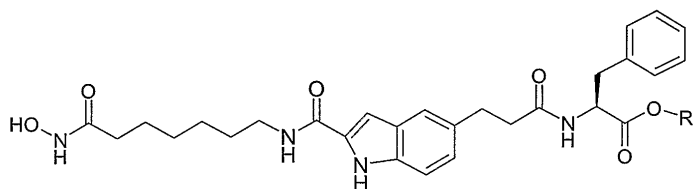


99

[0969]

[0970] 화합물(98)(21mg, 0.043mmol)을 THF(1ml)에 용해시키고 2M NaOH(1ml)을 가한다. 반응 유리병을 16시간 동안 흔든 후 용액 표면에 N_2 기류를 송풍하여 THF를 제거한다. 수성 잔재를 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물 (99)(5.2mg)을 얻는다. LCMS 수율 92%, m/z 422 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ : 0.95 - 1.05 (6 H, m, 2 x CH_3), 1.30 - 1.50 (4 H, m, alkyl), 1.55 - 1.85 (7 H, m, alkyl), 2.10 (2 H, t, CH_2), 2.40 (2 H, t, CH_2), 4.65 (1 H, m, CH), 7.65 (2 H, d, Ar), 7.80 (2 H, d, Ar).

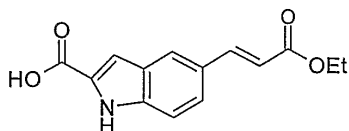
[0971] 화합물(100)과 화합물(101)의 합성



R = 시클로펜틸 100
R = H 101

[0972]

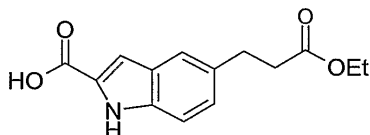
[0973] 단계 1 : 5-((E)-2-에톡시카르보닐-비닐)-1H-인돌-2-카르복실산



[0974]

[0975] 5-브로모인돌-2-카르복실산(400mg, 1.66mmol)과 트리-0-톨일 포스핀(96mg, 0.32mmol)을 마이크로파 튜브에 가한다. 에틸 아크릴레이트(0.56ml, 5.6mmol), Et₃N(0.92ml, 6.6mmol), 아세토니트릴(2.5ml)과 Pd(OAc)₂(40mg, 0.18mmol)를 가한다. 반응물을 5분 램프 시간으로 30분 동안 150W, 90℃에서 CEM 마이크로파에 넣는다. EtOAc를 가하고 반응혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 셀라이트 패드를 DCM으로 세척하고 조합된 유기 분획을 제거하고 황색 고체를 얻는다. 고체를 DCM에 재용해시키고 포화 탄산 수소 나트륨으로 추출하고, 수성층을 DCM과 디에틸에테르로 세척한다. 수성 염기층을 2M HCl(pH=5)로 산성화하고 생성물을 EtOAc로 추출한다. 용매를 제거하면 요구되는 생성물(370mg, 수율 86%)을 얻는다. LCMS 순도 86%, m/z 260 [M⁺+H]⁺

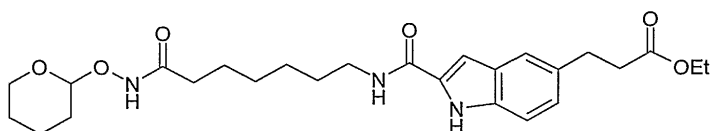
[0976] 단계 2: 5-((E)-2-에톡시카르보닐-비닐)-1H-인돌-2-카르복실산



[0977]

[0978] 5-((E)-2-에톡시카르보닐-비닐)-1H-인돌-2-카르복실산(430mg, 1.66mmol)을 EtOAc(100ml)에 용해시키고, Pd/탄소(100mg)를 가하고 반응물을 18시간 동안 수소 분위기(풍선식 압력) 하에 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 EtOAc로 세척한다. 용매를 제거하여 원하는 생성물(0.47g)을 얻고 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다. LCMS 순도 92%, m/z 262 [M⁺+H]⁺

[0979] 단계 3: 3-{2-[6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실카르바모일]-1H-인돌-5-일}-프로피온산 에틸 에스테르

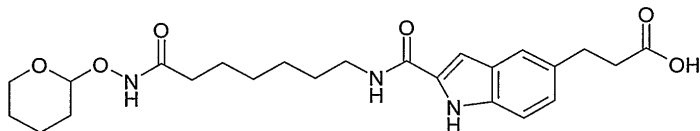


[0980]

[0981] 5-((E)-2-에톡시카르보닐-비닐)-1H-인돌-2-카르복실산(0.427g, 1.6mmol)을 무수 DMF(20ml)에 용해시키고, EDCI·HCl(0.38g, 2mmol), Et₃N(0.59ml, 4.3mmol), HOBT(0.27g, 2mmol)과 7-아미노 헤파탄(테트라하이드로피란-2-일옥시)아미드* (0.4g, 무수 DMF 20ml에서 1.6mmol)를 가하고 반응물을 질소하에 16시간 동안 실온에서 교반한다. 물을 가하고 반응혼합물을 pH = 6-7로 산성화하고(10% 시트르산) DCM으로 추출한다. 유기층을 10% 시트르산과 포화 탄산 수소 나트륨(x2)으로 세척한다. 용매를 진공하에 제거하여 조생성물을 얻고 이를 크로마토그래피

(EtOAc : 헥산 1 : 2 → EtOAc)하여 정제하면 황색 고체로서 요구되는 생성물(550mg, 수율 69%)을 얻는다. LCMS 순도 93%, m/z 488 $[M^+ + H]^+$

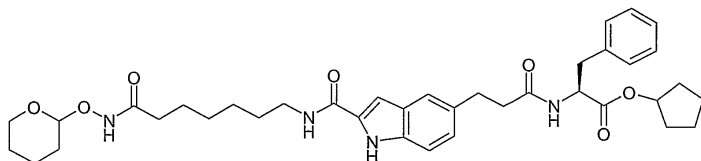
[0982] 단계 4: 3-{2-[6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실카르바모일]-1H-인돌-5-일}-프로피온산



[0983]

[0984] 3-{2-[6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실카르바모일]-1H-인돌-5-일}-프로피온산 에틸 에스테르 (550mg, 1.13mmol)를 THF/메탄올(50ml/25ml)에 용해시키고, 1.4 M NaOH 용액(50ml)을 가하고 반응물을 4시간 동안 실온에서 교반한다. 용매를 ~50% 체적으로 감소시키고 1 M HCl을 가하여 pH 6-7로 한다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 EtOAc로 더 추출한다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고 용매를 진공하에 제거하여 요구되는 생성물 357mg(수율 69%)을 황색 분말로 얻고 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다. LCMS 순도 94%, m/z 460 $[M^+ + H]^+$

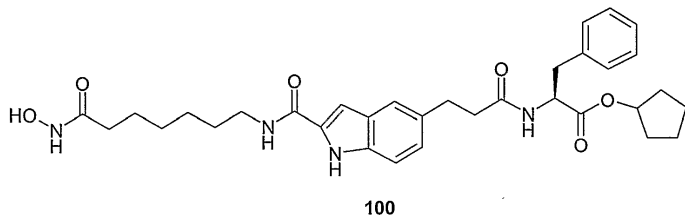
[0985] 단계 5: (S)-3-페닐-2-(3-{2-[6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실-카르바모일]-1H-인돌-5-일}-프로피온일아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[0986]

[0987] 3-{2-[6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실카르바모일]-1H-인돌-5-일}-프로피온산(0.357g, 0.78mmol)을 DCM/DMF(20ml/20ml)에 용해시키고, EDCI.HCl(0.163mg, 0.86mmol), 트리에틸아민(0.24ml, 1.7mmol), HOBt(0.116mg, 0.88mmol)과 L-페닐알라닌 시클로펜틸 에스테르, TsOH 염(0.346mg, 0.88mmol)을 가하고 반응혼합물을 질소 하에 16시간 동안 실온에서 교반한다. 용매 체적을 감소시키고(~10ml), DCM을 가하고 유기층을 물(x3)로 세척한다. 유기층을 건조하고(Na_2SO_4), 용매를 제거하여 원하는 생성물(500mg, 수율 95%)을 얻고 이를 더 정제하지 않고 사용한다. LCMS 수율 77%, m/z 675 $[M^+ + H]^+$

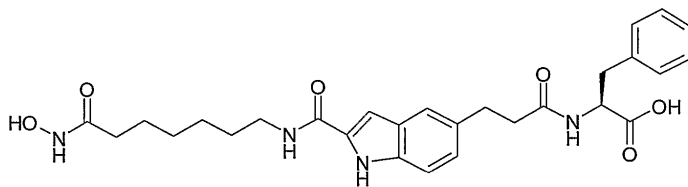
[0988] 단계 6: (S)-2-{3-[2-(6-히드록시카르바모일)-헥실카르바모일]-1H-인돌-5-일]-프로피온일아미노}-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (100)



[0989]

[0990] (S)-3-페닐-2-(3-{2-[6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실-카르바모일]-1H-인돌-5-일}-프로피온일아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르(200mg, 0.297mmol)를 TFA/DCM/MeOH(1.5ml/15ml/15ml)에서 3.5시간 동안 실온에서 교반하고, TFA(0.3ml)을 더 가하고 반응물을 30분 동안 더 교반한다. 용액을 진공에서 농축하고, DCM에 재현탁시키고 용매를 제거한다(x3). 조물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(100)(19.3mg)을 얻는다, LCMS 순도 100%, m/z 591 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (400 MHz, MeOD), δ 5:1.27 - 1.70 (16 H, m, alkyl), 1.97 (2 H, t, CH_2), 2.40 (2 H, t, J = 7.84 Hz, CH_2), 2.76 - 2.85 (4 H, m, 2 x CH_2), 3.25 (2 H, t, J = 7 Hz, CH_2), 4.41 (1 H, m, $NHCHCO$), 4.95 (1 H, m, CH), 6.85 (1 H, s, CH), 6.95 (3 H, m, Ar), 7.05 (3 H, m, Ar), 7.20 - 7.26 (2 H, s + d, J = 8.5 Hz, Ar)

[0991] 단계 7: (S)-2-{3-[2-(6-히드록시카르바모일)-헥실카르바모일]-1H-인돌-5-일]-프로피온일아미노}-3-페닐-프로피온산 (**101**)



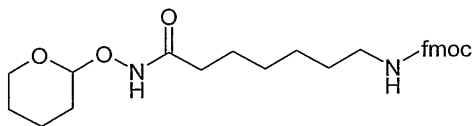
101

[0992]

[0993] 화합물(**100**)(80mg, 0.14mmol)을 THF/MeOH(1ml/0.5ml)에 용해시키고, 1.4 M NaOH(0.5ml)을 가한다. 반응물을 2 시간 동안 진탕하고 THF를 용액 표면에서 N₂ 가스를 송풍하여 제거하고 잔유물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 화합물(**101**)(34.9mg)을 얻는다, LCMS 순도 95%, m/z 523 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 1.35 - 1.50 (4 H, m, alkyl), 1.60 - 1.75 (4 H, m, alkyl), 2.15 (2 H, br t, CH₂), 2.55 (2 H, br t, CH₂), 2.95 (3 H, m, CH + CH₂), 3.10 (1 H, dd, CH), 4.65, (1 H, m, NHCHCO), 7.00 - 7.15 (7 H, m, Ar), 7.35 - 7.41 (2 H, m, Ar)

[0994] *7 아미노 헵탄산 (테트라하이드로피란-2-일옥시)아미드

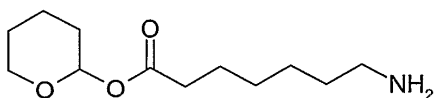
[0995] 단계 1 : 6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실]-카르바산-9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르



[0996]

[0997] 무수 DCM/THF(15ml/15ml)에 용해한 7-(9H-플루오렌-9-일옥시카르보닐아미노)헵탄산(1g, 2.72mmol)의 용액에 EDCI.HCl(627mg, 3.27mmol), HOBt(442mg, 3.27mmol)와 O-(테트라하이드로-피란-2-일)-히드록실아민(383mg, 3.27mmol)을 가하고 이를 48시간 동안 질소하에 교반한다. EDCI.HCl(260mg, 1.36mmol), HOBt(184mg, 1.36mmol)과 O-(테트라하이드로-피란-2-일)-히드록실아민(159mg, 1.36mmol)을 가하고 반응을 24시간 더 계속한다. 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석하고, 물(3 x 100ml)과 염수(100ml)로 세척하고, 건조하고(Na₂SO₄) 여과하고 진공하에 농축한다. 크로마토그래피(MeOH : DCM 2 : 98)하여 정제하면 백색 고체(1.03g, 81%)를 얻는다.

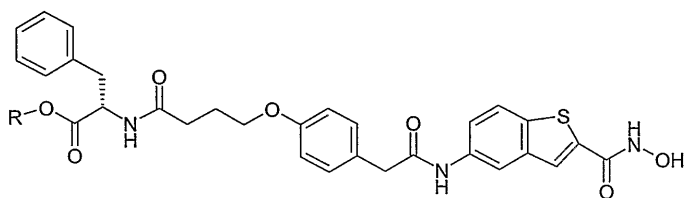
[0998] 단계 2: 7-아미노-헵탄산 테트라하이드로-피란-2-일 에스테르



[0999]

[1000] 6-(테트라하이드로-피란-2-일옥시카르바모일)-헥실]-카르바산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르(300mg, 0.644mmol)를 20% 피페리딘/DCM(30ml)에 용해시키고 반응물을 0.5시간 교반한다. 반응물을 증발건조하고, DCM에 재현탁하고 증발시킨다(x3). 크로마토그래피(MeOH : DCM : NH₃)하여 요구되는 생성물 120mg을 얻는다. LCMS 순도 98%, m/z 245 [M⁺H]⁺.

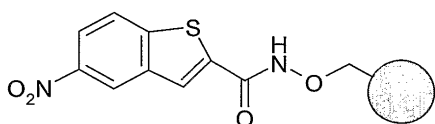
[1001] 화합물(102)과 화합물(103)의 합성



R = 시클로펜틸 102
R = H 103

[1002]

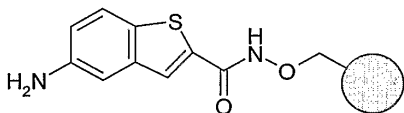
[1003] 단계 1: 수지 결합



[1004]

[1005] Wang 히드록실아민 수지(3.72g, 1.8mmol/g)를 DMF(50ml)에서 팽창시키고, HATU(7.5g, 19.7mmol), 5-니트로-1-벤조티오펜-2-카르복실산(3g, 13.45mmol, DMF 150ml에 용해)과 디이소프로필에틸아민(4.65ml, 26.7mmol)을 가하고 수지를 4일 동안 실온에서 진탕한다. 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 공기로 건조한다.

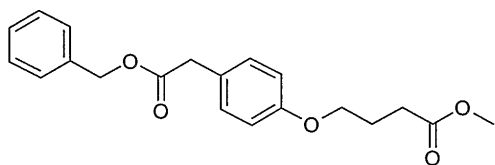
[1006] 단계 2: 니트로 환원



[1007]

[1008] 단계 1 수지(4.9g, 1.8mmol/g)를 DMF(200ml)에서 팽창시키고 염화 주석 이수화물(19.9g, 88mmol)을 가한다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 진탕하고, 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 공기 건조한다.

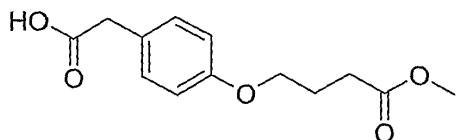
[1009] 단계 3: 4-(4-벤질옥시카르보닐메틸-펜옥시)-부티르산 메틸 에스테르



[1010]

[1011] 벤질 4-히드록시페닐 아세테이트(9g, 37mmol)를 DMF(300ml)에 용해시키고, 분쇄된 수산화나트륨(2.23g, 56mmol)과 4-메틸 브로모 부티레이트(6.4ml, 56mmol)를 가하고 반응물을 16시간 동안 60℃에서 가열한다. 물을 냉각된 반응혼합물에 가하고 용액을 1 M HCl로 산성화(pH = 5/6)시킨다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 유기층을 물(x2)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 증발건조한다. 크로마토그래피(EtOAc : 헵탄 1 : 2)하여 원하는 디에스테르를 얻는다(9.56g, 75%), LCMS 순도 90%, m/z 343 [M⁺+H]⁺.

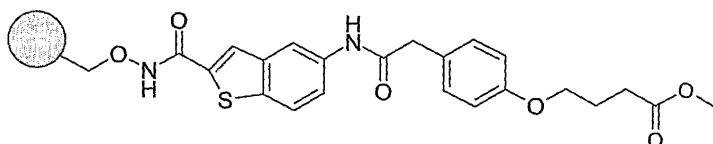
[1012] 단계 4: 4-(4-카르복시메틸-펜옥시)-부티르산 메틸 에스테르



[1013]

[1014] 4-(4-벤질옥시카르보닐메틸-펜옥시)-부티르산 메틸 에스테르(1.4g, 4.09mmol)를 EtOAc(60ml)에 용해시키고, Pd/탄소(100mg)를 가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 수소 분위기(풍선식) 하에 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 패드를 EtOAc로 세척한다. 여액을 증발건조하면 백색고체(1.03g, 수율 100%)를 얻는다. LCMS 순도 93%, m/z 253 $[M^+ + H]^+$.

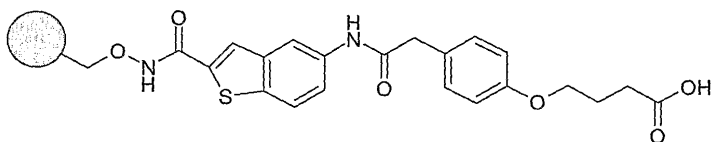
[1015] 단계 5: 수지에 결합



[1016]

[1017] 단계 2 수지(0.18g, 1.8mmol/g)를 DMF(5ml)에서 팽창시키고, HATU(0.37g, 0.96mmol), 4-(4-카르복시메틸-펜옥시)-부티르산 메틸 에스테르(0.247g, DMF - 10ml에서 용해되는 0.96mmol)와 디이소프로필아민(0.56ml, 3.3mmol)을 가하고 반응물을 16시간 동안 실온에서 혼돈다. 반응물을 여과하고 수지를 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 공기하에 건조한다.

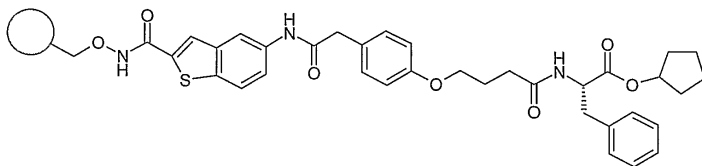
[1018] 단계 6: 에스테르 가수 분해



[1019]

[1020] 단계 5 메틸 에스테르(280mg, 1.8mmol/g)를 THF/MeOH(4ml/4ml)에 용해시키고 1.4 M NaOH(8ml)을 가한다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 진탕하고, 수지를 여과하고 표준 세척 공정을 사용하여 공기하에 건조한다.

[1021] 단계 7: 아미노산 결합



[1022]

[1023] 단계 6 수지(1.6g, 1.8mmol/g)를 무수 DMF(120ml)에서 팽창시키고, HATU(3.3g, 8.6mmol), L-페닐알라닌 시클로펜틸 에스테르, TsOH 염(3.4g, 8.6mmol)과 디이소프로필아민(5ml, 2.9mmol)을 가하고 반응물을 16시간 동안 실온에서 진탕한다. 반응물을 여과하고 수지를 표준 세척 공정을 사용하여 세척하고 공기하에 건조한다.

[1024] 단계 8: (S)-2-(4-{4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-5-일카르바모일)-메틸]-펜옥시}-부틸아미노)-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (102)



[1026]

[1027]

103

[1028]

- 98 -

[1030] 화합물(104)과 화합물(105)로서 예를 든 도표 7의 화합물들의 합성

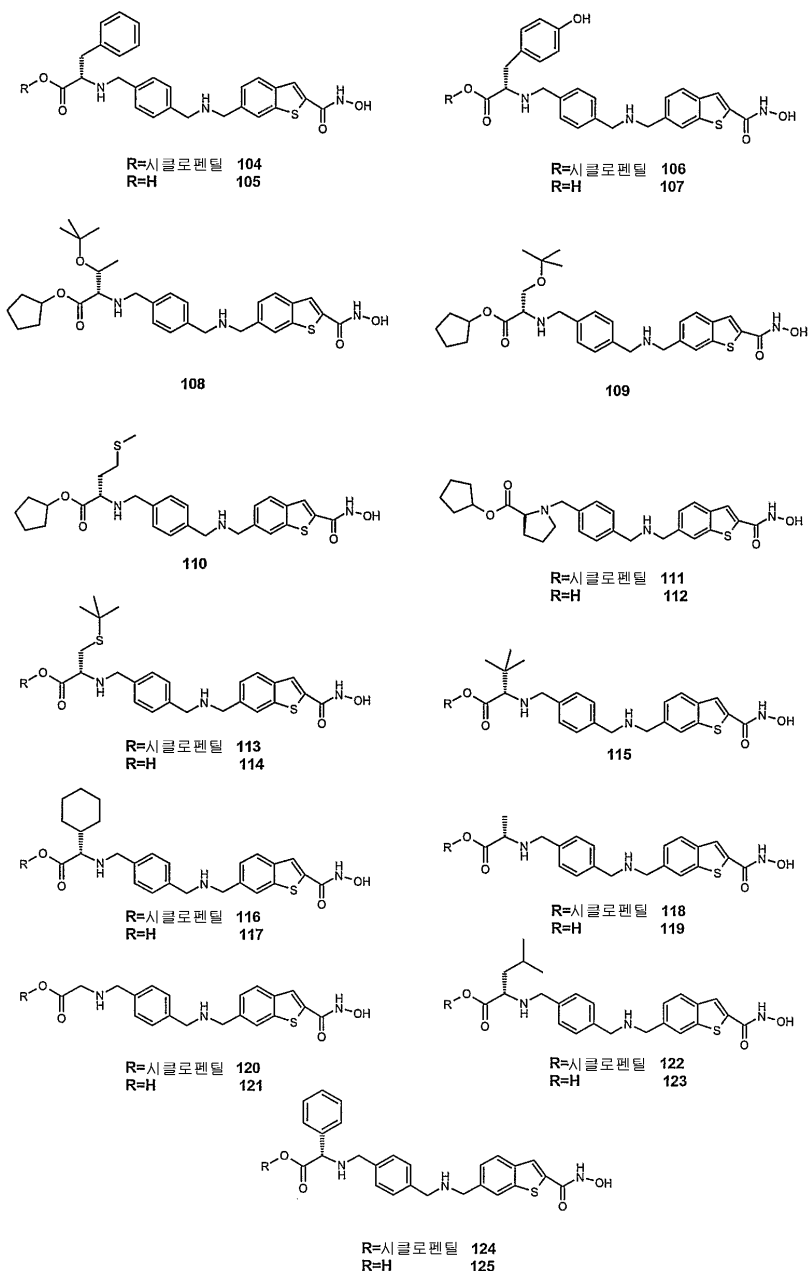
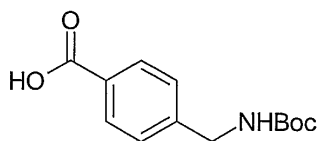


도표 7

[1031]

[1032] 단계 1 : 4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤조산

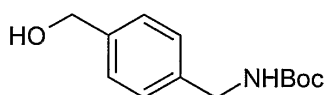


[1033]

[1034] 4-아미노메틸벤질 알코올(1.0g, 6.60mmol)을 THF(10mL)와 물(10ml)의 혼합물에 현탁시킨다. 탄산수소나트륨의 포화용액을 용액의 pH가 > pH 9로 될 때까지 가한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 디-tert-부틸디카보네이트(2.89g, 13.23mmol)를 가하고, 반응물을 하룻밤 교반한 다음 THF를 진공하에 제거한다. 수성 혼합물을 EtOAc(20mL)로 추출한 다음 1 N HCL을 가하여 pH 3으로 산성화시킨다. 이를 EtOA(2 x 10mL)로 추출하고 유기층

을 조합하고 건조하고(MgSO_4) 증발건조하면 원하는 생성물(1.60g, 97%)을 얻는다(m/z 252 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$).

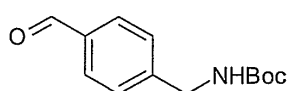
[1035] 단계 2: (4-히드록시메틸-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르



[1036]

[1037] LiAlH_4 (227mg, 5.97mmol)를 THF(5mL)와 디옥산(5mL)의 혼합물에 현탁시키고 N_2 분위기하에 0°C 로 냉각시킨다. 4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤조산을 THF(5mL)와 디옥산(5mL)의 혼합물에 용해시키고 15분 이상 냉각된 용액 방울에 적가한다. 반응혼합물을 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반한다. 반응혼합물에 물(1mL)을 가하고 이를 셀라이트를 통하여 여과한 다음 여액을 증발 건조하고 잔재를 EtOAc(25mL)과 물(25mL) 사이에 분배한다. 수성층을 EtOAc(2 x 25mL)로 추출하고, 유기층을 조합하고 건조하고(Na_2SO_4) 증발건조시키면 원하는 생성물(460mg, 100%)을 얻는다(m/z 260 $[\text{M}^+ + \text{Na}]^+$).

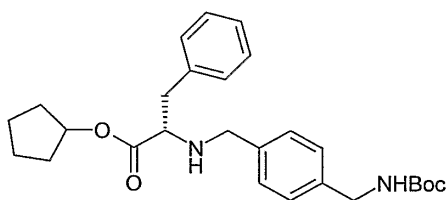
[1038] 단계 3: (4-포르밀-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르



[1039]

[1040] (4-히드록시메틸-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르(480mg, 0.71mmol)를 DCM(3mL)에 용해시키고 -78°C 로 냉각시킨다(드라이아이스/아세톤). 데스-마르틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane, 331mg, 0.78mmol)을 반응물에 가하고 이를 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반한다. 포화 중탄산 나트륨과 아황산 나트륨(20mL)의 1:1 용액을 가하고 반응혼합물을 15분 동안 강하게 교반한다. 유기층을 분리하고, 포화 중탄산 나트륨(10mL)으로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4), 증발건조하면 원하는 화합물(480mg, 100%)을 얻는다(m/z 258 $[\text{M}^+ + \text{Na}]^+$).

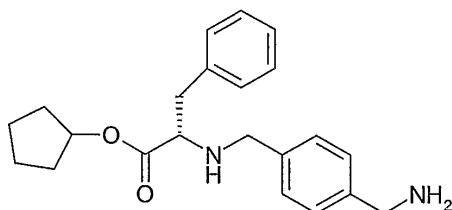
[1041] 단계 4: (S)-2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[1042]

[1043] (4-포르밀-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르(200mg, 0.85mmol)를 DCE(10mL)에 용해시키고 이에 페닐 알라닌 시클로펜틸 에스테르(214mg, 0.94mmol)를 가한다. 반응물을 15분 동안 실온에서 교반하고, 나트륨 트리아세톡시 붕소수소화물(538mg, 2.55mmol)과 초산($60\mu\text{L}$)을 가하고 반응물을 1시간 더 교반한다. 포화 중탄산 나트륨(10mL)을 가하고 용액을 DCM(20mL)으로 희석한다. 유기층을 분리하고 농축하여 원하는 생성물을 얻고, 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다(m/z 453 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$).

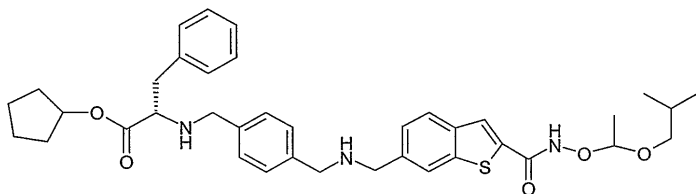
[1044] 단계 5: (S)-2-(4-아미노메틸-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[1045]

[1046] (S)-2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르를 디옥산 (1mL, 0.25mmol)에서 4M HCl으로 처리하고 1시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 증발건조하고 EtOAc(20mL)와 물(20mL) 사이에 분배한다. 포화 중탄산 나트륨(20mL)을 수성층에 가한 다음 이를 EtOAc(3 x 20mL)으로 추출한다. 유기층을 조합하고, 건조하고(Na_2SO_4) 증발건조하면 원하는 생성물(263mg, 2단계 이상 79%)을 얻는다(m/z 353 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$).

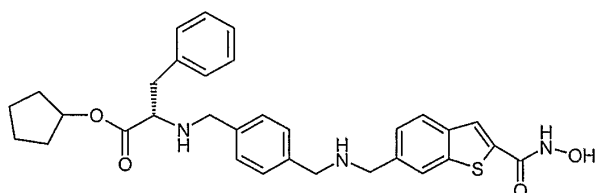
[1047] 단계 6: (S)-2-[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[1048]

[1049] 6-포르밀-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)아미드(반응식 7)(220mg, 0.68mmol)와 (S)-2-(4-아미노메틸-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르(263mg, 0.75mmol)를 N_2 분위기하에 DCE(10mL)에 용해시킨다. 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물(430mg, 2.04mmol)과 초산($50\mu\text{L}$)을 가하고 반응물을 3시간 동안 실온에서 교반한다. 탄산수소나트륨(20mL)을 가하고 반응혼합물을 디클로로메탄(3 x 50mL)으로 추출하고, 유기층을 조합하고 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(50%-100% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 보호된 화합물(80mg, 21%)을 얻는다(m/z 658 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$).

[1050] 단계 7: (S)-2-(4-({[2-(히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (104)

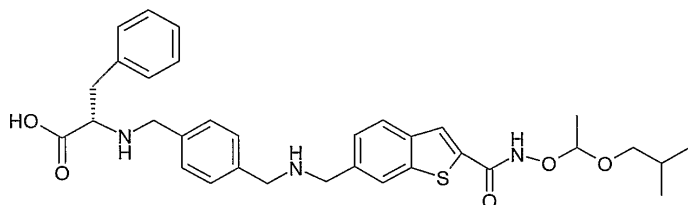


104

[1051]

[1052] (S)-2-[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로펜틸 에스테르를 DCM(2mL)과 MeOH(2mL)에 용해시키고 TFA(1mL)로 처리한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 농축건조하고 DCM(5mL)과 헵탄(5mL)을 가한다. 혼합물을 증발건조하고, 이 공정을 3회 반복하면 화합물(104)(20mg, 59%)을 오일로서 얻는다. LCMS 순도 95%, m/z 558 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$. ^1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.25-1.91 (8H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 3.12-3.47 (2H, m, CH_2), 4.26 (1 H, m, CH), 4.33 (2H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2), 4.36 (2H, s, CH_2), 4.43 (1 H, s, CH_2), 5.16 (1 H, s, CH), 5.13 (1H, m, CH), 7.25-7.37 (6H, m, ArH), 7.54-7.63 (4H, m, ArH), 7.94 (2H, m, ArH), 8.09 (1 H, s, ArH).

[1053] 단계 8: (S)-2-[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산



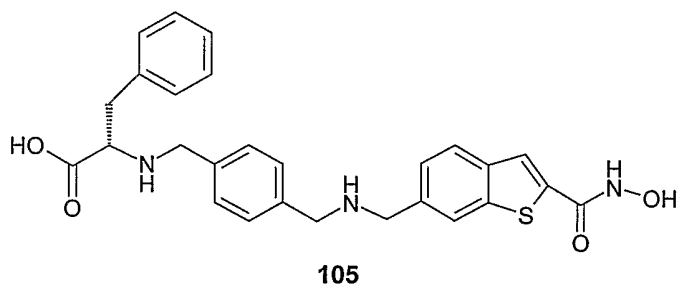
[1054]

[1055]

(S)-2-[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산 시클로헥실 에스테르(40mg, 0.06mmol)를 THF(2mL)와 물(2mL)에 용해시키고, LiOH(8mg, 0.30mmol)를 가하고 반응혼합물을 36시간 동안 50℃로 가열한다. THF를 증발시켜 제거하고 잔재를 물(10mL)과 EtOAc(10mL) 사이에 분배한다. 수성층을 단리하고 1 M HCl을 가하여 pH를 3으로 조정한다. 이를 EtOAc(3 x 20mL)으로 추출하고, 유기층을 조합하고 증발건조한다.

[1056]

단계 9: (S)-2-(4-{[(2-히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노)-3-페닐-프로피온산 (105)



[1057]

[1058]

(S)-2-[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노]-3-페닐-프로피온산을 MeOH(2mL)과 THF(2mL)에 용해시키고, TFA(1mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 농축건조하고 DCM(5mL)과 헵탄(5mL)을 가하고, 혼합물을 증발건조한다. 이 공정을 3회 반복하면 분홍색 고체로 화합물(105)(17mg, 57%)을 얻는다. LCMS 순도 90%, m/z 490 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 3.33 (2H, m, CH_2), 4.19 (1 H, m, CH_2), 4.29 (2H, s, CH_2), 4.35 (2H, s, CH_2), 4.42(2H, s, CH_2), 7.29-7.39 (5H, m, ArH), 7.54-7.72 (5H, m, ArH), 7.88 (1 H, s, ArH), 8.00 (1 H, d, J=8.0Hz, ArH), 8.08 (1 H, s, ArH)

[1059]

화합물(104)과 화합물(105)에 기술되어 있는 공정에 따라 다음 화합물들을 제조한다.

[1060]

(S)-2-(4-{[(2-히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노)-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 시클로헥실 에스테르 (106)

[1061]

LCMS 순도 98%, m/z 574 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.30-1.87 (8H, m, 4 x CH_2), 2.97-3.35 (2H, m, CH_2), 4.17 (1 H, m, CH), 4.31 (2H, d, J = 5.4 Hz, CH_2), 4.36 (2H, s, CH_2), 4.42 (2H, s, CH_2), 5.11-5.16 (1 H, m, CH), 6.77 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.06 (2H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 7.54-7.65 (5H, m, Ar-H), 7.87 (1 H, s, Ar-H), 7.99 (1 H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 8.08 (1 H, s, Ar-H)

[1062]

(S)-2-(4-{[(2-히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노)-3-(4-히드록시-페닐)-프로피온산 (107)

[1063]

LCMS 순도 90%, m/z 505 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 3.09-3.27 (2H, m, CH_2), 4.03 (1 H, m, CH), 4.24 (2H, s, CH_2), 4.34 (2H, s, CH_2), 4.42 (2H, s, CH_2), 6.76 (2H, d, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.56-7.59 (5H, m, Ar-H), 7.89 (1 H, s, Ar-H), 8.02 (1 H, d, J = 8.4 Hz, Ar-H), 8.08 (1 H, s, Ar-H)

[1064]

(S)-3-tert-부톡시-2-(4-{[(2-히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질아미노)-부티르

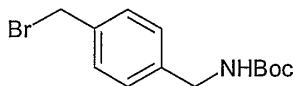
산 시클로펜틸 에스테르 (108)

- [1065] LCMS 순도 99%, m/z 568 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.20 (9H, s, 3 x CH₃), 1.29 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.67-1.94 (8H, m, 4 x CH₂), 3.75 (1H, d, J = 2.7 Hz, CH), 4.29-4.32 (1H, m, CH), 4.36 (4H, d, J = 2.4 Hz, 2 x CH₂), 4.43 (2H, s, CH₂), 5.22-5.25 (1 H, m, CH), 7.54-7.65 (5H, m, Ar-H), 7.88 (1H, s, Ar-H), 8.01 (1 H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 8.08 (1H, s, Ar-H)
- [1066] (S)-3-tert-부톡시-2-(4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (109)
- [1067] LCMS 순도 95%, m/z 554 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.23 (9H, s, 3x CH₃), 1.67-1.98 (8H, m, 4 x CH₂), 3.87-3.98 (2H, m, CH₂), 4.19-4.22 (1 H, m, CH), 4.34-4.36 (4H, m, 2xCH₂), 4.42 (2H, s, CH₂), 5.31-5.35 (1H, m, CH), 7.54-7.62 (5H, m, Ar-H), 7.87 (1 H, s, Ar-H), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 8.08 (1H, s, Ar-H)
- [1068] (S)-2-(4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질아미노)-4-메틸술폰일-부티르산 시클로펜틸 에스테르 (110)
- [1069] LCMS 순도 90%, m/z 541 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.70-1.98 (8H, m, 4 x CH₂), 2.11 (3H, s, CH₃), 2.17-2.34 (2H, m, CH₃), 2.54-2.73 (2H, m, CH₂), 4.19-4.23 (1 H, m, CH), 4.27-4.42 (6H, m, 3 x CH₂), 5.35-5.39 (1 H, m, CH), 7.54-7.63 (5H, m, Ar-H), 7.87 (1 H, s, Ar-H), 7.97-8.00 (1 H, m, Ar-H), 8.08 (1 H, s, Ar-H)
- [1070] (S)-1-(4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질)-피롤리딘-2-카르복실산 시클로펜틸 에스테르 (111)
- [1071] LCMS 순도 96%, m/z 508 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.66-2.29 (12H, m, 6 x CH₂), 3.59-3.67 (2H, m, CH₂), 4.38-4.46 (6H, m, 3 x CH₂), 4.62 (1 H, d, J = 12.3 Hz, CH), 5.21 (1 H, m, CH), 7.61-7.68 (5H, m, Ar-H), 7.88 (1 H, s, Ar-H), 8.00-8.02 (1 H, m, Ar-H), 8.13 (1 H, s, Ar-H)
- [1072] (S)-1-(4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질)-피롤리딘-2-카르복실산 (112)
- [1073] LCMS 순도 100%, m/z 440 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.96-2.09 (2H, m, CH₂), 2.14-2.23 (2H, m, CH₂), 2.52-2.65 (1 H, m, CH₂), 3.56-3.67 (1 H, m, CH₂), 4.19-4.25 (1 H, m, CH), 4.36-4.57 (6H, m, 3 x CH₂), 7.55-7.64 (5H, m, Ar-H), 7.88 (1 H, s, Ar-H), 7.99-8.01 (1 H, m, Ar-H), 8.09 (1 H, s, Ar-H)
- [1074] (R)-3-tert-부틸술폰일-2-(4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (113)
- [1075] LCMS 순도 97%, m/z 570 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300MHz, MeOD), δ : 1.36(9H, s), 1.79 (8H, m), 3.16 (2H, d, 5.3Hz), 4.25(2H, t, J=5.6Hz), 4.31 (2H, s), 4.36(2H, s), 4.42(2H, s), 5.34(1 H, m), 7.56(1 H, d, J=8.1 Hz), 7.62(4H, s), 7.89(1 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.51 (1 H, d, J=8.1 Hz),
- [1076] (R)-3-tert-부틸술폰일-2-(4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질아미노)-프로피온산 (114)
- [1077] LCMS 순도 97%, m/z 502 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.35 (9H, s, 3 x CH₃), 3.09 (2H, m, CH₂), 3.22 (2H, m, CH₂), 3.83 (1 H, t, J = 8.8 Hz, CH), 4.34 (2H, s, CH₂), 4.42 (2H, s, CH₂), 7.57 (1 H, d, J = 10.0 Hz, ArH), 7.62 (4H, s, ArH x 4), 7.89 (1 H, s, ArH), 8.02 (1 H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 8.09 (1H, s, ArH).
- [1078] (S)-2-(4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질아미노)-3,3-디메틸-부티르산

시클로펜틸 에스테르 (115)

- [1079] LCMS 순도 94%, m/z 546 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.08 (9H, s, 3 x CH₃), 1.80 (8H, m, 4 x CH₂), 3.49 (1 H, s, CH), 4.29 (2H, d, J = 13.5 Hz, CH₂), 4.29 (2H, d, J = 13.5 Hz, CH₂), 4.36 (2H, s, CH₂), 4.44 (2H, s, CH₂), 5.19 (1 H, t, J = 5.7Hz), 7.59 (5H, m, ArH x 5), 7.88 (1 H, ArH), 8.00 (1 H, d, J = 8.3Hz), 8.09 (1 H, s, ArH).
- [1080] (S)-시클로헥실-(4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-벤질아미노)-초산 시클로펜틸 에스테르 (116)
- [1081] LCMS 순도 100%, m/z 550 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 0.86-1.95 (18H, m, 9xCH₂), 3.73 (1 H, m, CH), 4.11 (1 H, d J = 5.7 Hz, CH), 4.19 (2H, s, CH₂), 4.26 (2H, s, CH₂), 4.36 (2H, s, CH₂), 7.53 (5H, m, ArH), 7.77 (1 H, s, CH), 7.82 (1H, d J = 11.6 Hz, ArH), 8.02 (1 H, s, ArH)
- [1082] (S)-시클로헥실-(4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-벤질아미노)-초산 (117)
- [1083] LCMS 순도 100%, m/z 482 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 0.72-1.60 (10H, m, 9xCH₂), 3.89 (1 H, m, CH), 4.11 (3H, m, CH), 4.23 (2H, s, CH₂), 4.31 (2H, s, CH₂), 7.48 (5H, m, ArH), 7.76 (1 H, s, CH), 7.88 (1 H, d J = 11.6 Hz, ArH), 7.98 (1 H, s, ArH).
- [1084] (S)-2-(4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-벤질아미노)-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 (122)
- [1085] LCMS 순도 94%, m/z 524 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.01 (6H, s, 2xCH₃), 1.28 (1 H, m, CH), 1.56-1.95 (10H, m, 4xCH₂, CH₂), 4.00 - 4.43 (6H, m, 3xCH₂), 4.88 (1 H, m, CH), 5.36 (1 H, br s, CH), 7.47-7.62 (5H, m, ArH), 7.94 (2H, t, ArH), 8.08 (1 H, s, ArH).
- [1086] (S)-2-(4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-벤질아미노)-4-메틸-펜탄산 (123)
- [1087] LCMS 순도 98%, m/z 456 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.00 (6H, m, 2xCH₃), 1.86 (2H, m, CH₂), 3.86 (1H, m, CH), 4.29 (2H, s, CH₂), 4.36 (2H, s, CH₂), 4.43 (2H, s, CH₂), 7.56 (1 H, m, ArH), 7.89 (1H, s, CH), 8.02 (1H, d J=8.2 Hz, ArH), 8.09 (1 H, s, ArH).
- [1088] (S)-(4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-벤질아미노)-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (124)
- [1089] LCMS 순도 90%, m/z 544 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.31-1.91 (10H, m, 4xCH₂, CH₂), 4.22 (2H, dd J=13.1 Hz, CH₂), 4.35 (2H, s, CH₂), 4.42 (1 H, s, CH₂), 5.16 (1 H, s, CH), 5.30 (1 H, m, CH), 7.47-7.62 (9H, m, ArH), 7.94 (2H, m, ArH), 8.08 (1H, s, ArH).
- [1090] (S)-(4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-벤질아미노)-페닐-초산 (125)
- [1091] LCMS 순도 100%, m/z 476 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 4.08 - 4.24 (3H, m, CH, CH₂), 4.35 (2H, s, CH₂), 4.43 (1H, s, CH₂), 7.46-7.75 (10H, m, ArH), 7.89 (1 H, s, ArH), 8.01 (1 H, d J=7.9 Hz, ArH), 8.09 (1 H, s, ArH)
- [1092] 하기에 기술한 단계 3과 4에서 하나를 선택한 단계를 사용하여 화합물(104)과 화합물(105)에 기술되어 있는 공정에 따라 다음 화합물들을 제조한다

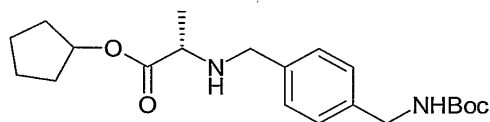
[1093] 단계 3b: (4-브로모메틸-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르



[1094]

[1095] N-브로모숙신이미드(5.13g, 28.8mmol)를 DCM(80mL)에 용해시키고 0℃로 냉각한다. DCM(20mL)에 용해한 트리페닐포스핀(7.18g, 27.0mmol)의 용액을 제조하여 냉각된 용액에 가한 다음 피리딘(1.0mL, 1.26mmol)을 가한다. 단계 2에서 나온 물질(2.14g, 9.0mmol)을 DCM(20mL)에 용해시켜서 가하고 반응물을 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축하고 잔재를 컬럼 크로마토그래피(50%/50% EtOAc/헥산)하여 정제하면 원하는 화합물(864mg, 32%)을 얻는다(m/z 301 $[M^+Na]^+$).

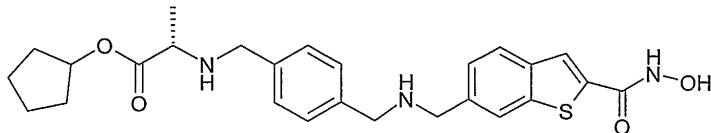
[1096] 단계 4b: (S)-2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질아미노]-프로피온산 시클로펜틸 에스테르



[1097]

[1098] L-알라닌 시클로펜틸 에스테르(463mg, 1.41mmol)을 DMF(9mL)에 용해시키고 이에 DIPEA(0.74mL, 4.24mmol)를 가한다. 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반한 다음 단계 3b에서 나온 물질(212mg, 0.706mmol)을 DMF(5mL)에 용해시킨 용액을 1시간 이상 적가한다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반한 다음 물(50mL)과 EtOAc(50mL)로 희석하고, 유기층을 염수(2 x 50mL)로 세척하고, 건조하고 농축하면 조물질(0.26g, 100%)을 얻으며, 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다(m/z 377 $[M^+Na]^+$).

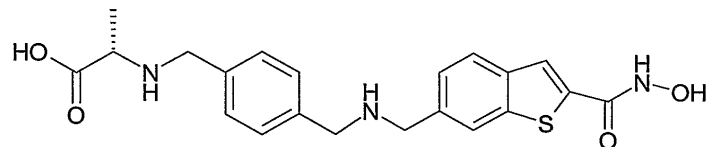
[1099] 단계 5-9는 화합물(104)과 화합물(105)에 기술된 바와 같이 실시한다



[1100]

[1101] (S)-2-(4-((2-(히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질아미노)-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (118)

[1102] LCMS 순도 95%, m/z 482 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.61 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH_3), 1.71-1.97 (8H, m, 4 x CH_2), 4.13 (1H, q, J = 7.2 Hz, CH), 4.30 (2H, s, CH_2), 4.36 (2H, s, CH_2), 4.43 (2H, s, CH_2), 5.33-5.36 (1 H, m, CH), 7.54-7.63 (5H, m, Ar-H), 7.88 (1 H, s, Ar-H), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 8.08 (1 H, s, Ar-H)



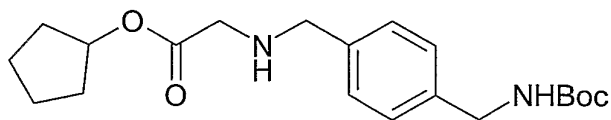
[1103]

[1104] (S)-2-(4-((2-(히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸)-벤질아미노)-프로피온산 (119)

[1105] LCMS 순도 95%, m/z 414 $[M^+H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.64 (3H, d, J = 7.1 Hz, CH_3), 4.06 - 4.14 (1 H, m, CH), 4.31 (2H, s, CH_2), 4.36 (2H, s, CH_2), 4.43 (2H, s, CH_2), 7.55-7.63 (5H, m, Ar-H), 7.88 (1H, s, Ar-H), 8.00 (1 H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 8.09 (1 H, s, Ar-H)

[1106] 다음 선택적/부가적 단계를 혼합하여 화합물(118)과 화합물(119)에 기술된 공정에 따라 다음 화합물을 제조한다.

[1107] 단계 4b: [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질아미노]-초산 시클로펜틸 에스테르

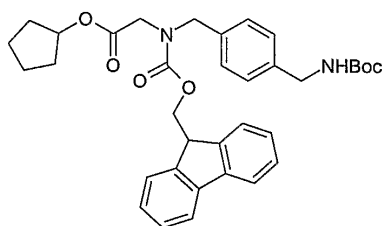


[1108]

[1109] 단계 4a에서와 같은 공정(시클로펜틸 에스테르의 HCl 염 사용)

[1110] 생성물: m/z 363 $[M+H]^+$

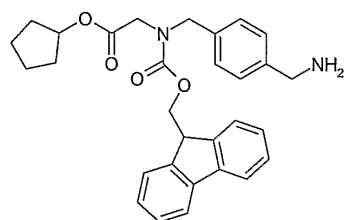
[1111] 단계 4c: [[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질]-(9H-플루오렌-9-일메톡시-카르보닐)-아미노]-초산 시클로펜틸 에스테르



[1112]

[1113] DCM(2mL)에 용해한 [4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤질아미노]-초산 시클로펜틸 에스테르(0.2g, 0.55mmol)과 1 M Na_2CO_3 (1.1mL, 1.1mmol)의 용액에 디옥산(1.4mL)에 용해한 9-플루오렌일메틸 클로로포르메이트(0.14g, 0.55mmol)를 교반한다. 혼합물을 하룻밤 실온에서 그리고 4시간 동안 얼음 욕조에서 교반하고, 혼합물을 물(90mL)에 붓고 디에틸에테르로 추출한다. 유기 추출물을 조합하고 건조하고(MgSO_4) 증발건조하면 원하는 생성물(0.32g, 100%)을 얻는다(m/z 607 $[M+Na]^+$).

[1114] 단계 5a: [(4-아미노메틸-벤질)-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-아미노]-초산 시클로펜틸 에스테르

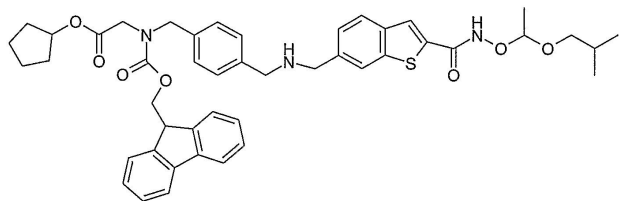


[1115]

[1116] 단계 5에 기술된 공정

[1117] 생성물 m/z 485 $[M+H]^+$

[1118] 단계 6a: {(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-벤질]-아미노}-초산 시클로펜틸 에스테르

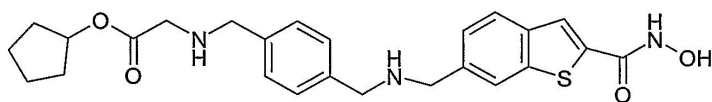


[1119]

[1120] 단계 6에 기술된 공정.

[1121] 생성물 m/z 790 $[M^+ + H]^+$

[1122] 단계 7a: (4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸-벤질아미노)-초산 시클로펜틸 에스테르 (120)

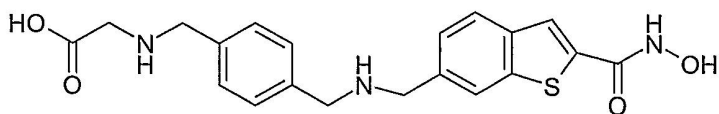


120

[1123]

[1124] {(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-[4-((2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸]-벤질]-아미노)-초산 시클로펜틸 에스테르(0.11g, 0.14mmol)를 아세트니트릴(3mL)에 용해시키고 이에 피페리딘(1.5mL)을 가한다. 생성한 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 용매를 증발시켜 건조하고 생성물을 2부분으로 분리한다. 첫번째 부분은 시클로펜틸 에스테르의 가수 분해에 사용하고, 두번째 부분은 DCM(1.5mL)에 용해시키고 2시간 동안 디옥산(1.0mL)에서 4M HCl과 교반한다. 용매를 증발시켜 건조하고 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 TFA 염으로 원하는 생성물을 얻는다. LCMS 순도 99%, m/z 468 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 8.09 (1 H, s, ArH), 8.00 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.88 (1 H, s, ArH), 7.54-7.65 (5H, m, ArH), 5.31-5.35 (1 H, m, CH), 4.43 (2H, s, CH_2), 4.35 (2H, s, CH_2), 4.31 (2H, s, CH_2), 3.96 (2H, s, CH_2), 1.65-1.93 (8H, m, 4 x CH_2)

[1125] 단계 9a: (4-((2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노)-메틸-벤질아미노)-초산 (121)



121

[1126]

[1127] 단계 9에 기술된 공정

[1128] LCMS 순도 99%, m/z 400 $[M^+ + H]^+$, 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 8.09 (1H, s, ArH), 8.00 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.89 (1 H, s, ArH), 7.54-7.62 (5H, m, ArH), 4.43 (2H, s, CH_2), 4.35 (2H, s, CH_2), 4.32 (2H, s, CH_2), 3.93 (2H, s, CH_2)

[1129] 화합물(126)과 화합물(127)로 예를 든 도표8의 화합물들의 합성

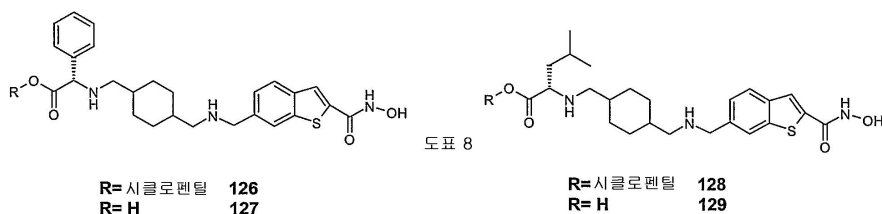
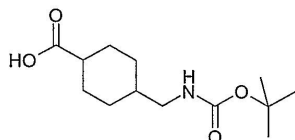


도표 8

[1130]

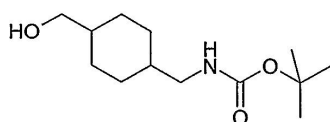
[1131] 단계 1 : 4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸-시클로헥산카르복실산



[1132]

[1133] 40ml의 디옥산과 40ml의 물에 용해한 트란스-4(아미노메틸)시클로헥산 카르복실산(1g, 6.4mmol)과 수산화나트륨(256mg, 6.4mmol)의 용액을 교반하면서 얼음-물 욕조에서 냉각시키고, 디-tert-부틸 디카보네이트(1.39g, 6.4mmol)를 가하고, 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하고 하룻밤 방치한다. 용액을 진공하에 농축하고 2N HCl로 pH 2로 산성화시킨다. 산성화된 수성층을 EtOAc로 3회 추출한다. 유기층을 분리하고 염수로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조하고 증발건조시킨다. 생성물은 백색 고체(1.1g, 수율 64%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 0.86 - 1.07 (2 H, m, CH_2), 1.34 - 1.53 (11 H, m, boc and CH_2), 1.84 (2 H, dd, $J=13.0, 2.3$ Hz, CH_2), 2.05 (2 H, dd, CH_2), 2.18 - 2.35 (1 H, m, CHCH_2), 2.99 (2 H, t, $J=6.3$ Hz, CH_2NH), 4.59 (1 H, br. s, CHCOOH), 11.0 (1 H, br. s, COOH).

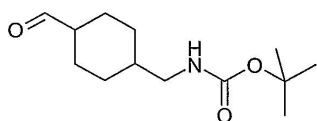
[1134] 단계 2: (4-히드록시메틸-시클로헥실메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르



[1135]

[1136] 수소화 알루미늄 리튬(465mg, 12.2mmol)을 무수 THF(10ml)에 현탁시키고 N_2 분위기하에 0°C 아래로 냉각시킨다. THF와 디옥산(10ml, 1:1)에 용해한 4-(tert-부톡시-카르보닐-아미노-메틸-시클로헥산카르복실산(1.1g, 4.1mmol)의 용액을 서서히 가하고 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 잉여 수소화 알루미늄 리튬은 물을 적가하여 냉각시킨다. 케이크를 여과하고 THF(10ml)과 MeOH(10ml)로 세척하고, 여액을 진공하에 농축하고 1 N HCl로 산성화하여 pH2로 한다. 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고 유기층을 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하고 증발건조하면 964mg의 생성물(수율 97%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 0.81-1.08 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.33-1.60 (10 H, m, boc and CH), 1.82 (4 H, d, $J=5.7$ Hz, 2 x CH_2), 2.98 (2 H, t, $J=6.4$ Hz, CH_2NH), 3.46 (2 H, d, $J=6.4$ Hz, CH_2OH), 4.60 (1 H, br. s, CH)

[1137] 단계 3: (4-포르밀-시클로헥실메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르

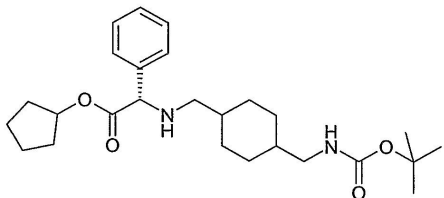


[1138]

[1139] (4-히드록시메틸-시클로헥실메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(965mg, 4.0mmol)를 DCM(20ml)에 용해시키고 -78°C 로 냉각시킨다. 테스 마르틴 시약(2.52g, 6.0mmol)을 DCM(30ml)에 용해시키고 용액에서 단계 2 알코올에 서서

히 가한다. 반응혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 다음, 생성한 용액을 강하게 교반된 포화 NaHCO_3 와 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액(1:1, 100ml)에 붓는다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조하고 증발건조시키면 생성물(786mg, 수율 82%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 0.83 - 1.01 (2 H, m, CH_2), 1.15 - 1.24 (2 H, m, CH_2), 1.34 (9 H, s, Boc), 1.75 - 1.88 (2 H, m, CH_2), 1.90 - 2.00 (2 H, m, CH_2), 2.05 - 2.18 (1 H, m, CH), 2.93 (2 H, t, $J=6.4$ Hz, CH_2NH), 4.53 (1 H, br. s, CHCHO), 9.55 (1 H, s, CHO)

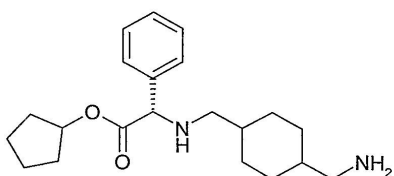
[1140] 단계 4: (S)-{[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[1141]

[1142] (4-포르밀-시클로헥실메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(390mg, 1.6mmol)와 (S)-아미노-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(394mg, 1.8mmol)를 25분 동안 실온에서 DCE(6ml)에서 교반하고, 초산($9.6\mu\text{l}$, 0.16mmol)과 나트륨 트리아세톡시 붕소수소화물(1.0g, 4.8mmol)을 가하고 생성한 혼합물을 실온에서 1시간 30분 동안 교반한다. DCM(10ml)과 NaHCO_3 포화용액(10ml)을 가하고 상들을 분리한다. 수성상은 EtOAc(2 x 10ml)으로 추출하고 유기상은 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하고 증발건조한다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(8:2 헵탄/EtOAc)하여 정제하면 223mg의 순수한 아민(수율 31%)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 445 $[\text{M}^+\text{H}]^+$.

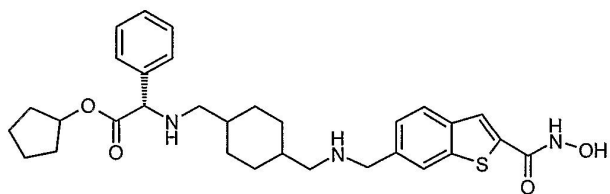
[1143] 단계 5: (S)-[(4-아미노메틸-시클로헥실메틸)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[1144]

[1145] (S)-{[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(223mg, 0.5mmol)를 DCM(4ml)에서 교반하고, TFA(1ml)를 가하고 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한다. 용액을 진공하에 농축하고, DCM에 용해시키고, NaHCO_3 포화용액으로 2회 세척하고 염수 포화용액으로 일회 세척한다. 유기상은 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고 증발시키면 황색 오일로서 원하는 아민(130mg, 수율 75%)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 345 $[\text{M}^+\text{H}]^+$.

[1146] 단계 6: (S)-[(4-{(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노}-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (126)



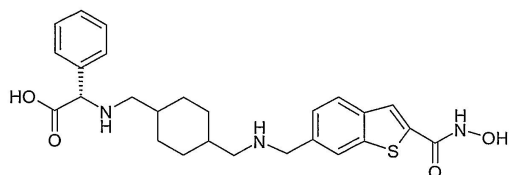
126

[1147]

[1148] 단계 5 아민(130mg, 0.38mmol)을 DEC에서 6-포르밀-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)아미드(반응식 7)(110mg, 0.34mmol)와 실온에서 30분 동안 교반하고, 초산($2.1\mu\text{l}$, 0.03mmol)과 나트륨 트리아세톡시 붕소수소화물(218mg, 1.0mmol)을 가하고 생성한 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반한다. 혼합물을 진공하에 농축하고, EtOAc에 용해시키고 NaHCO_3 의 포화용액(10ml)과 염수(10ml)로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘 상에서

서 건조하고, 여과하고 증발건조시킨다. 조생성물(167mg)을 분취용 HPLC에 의해 정제하면 옅은 분홍색 고체로서 화합물(126)을 얻는다. LCMS 순도 86%, m/z 550 $[M^+H]^+$, ca. 10% 카르복실산. 1H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.08 (4 H, m, 2 x CH_2), 1.76 (14 H, m, 6 x CH_2 and 2 x CH), 2.81 (4 H, m, 2 x CH_2NH), 4.35 (2 H, s, CH_2NH), 5.12 (1 H, s, CHNH), 5.30 (1 H, m, OCH), 7.51 (6 H, m, Ar), 7.85 (1 H, s, Ar), 7.96 (1 H, d, Ar), 8.08 (1 H, s, Ar).

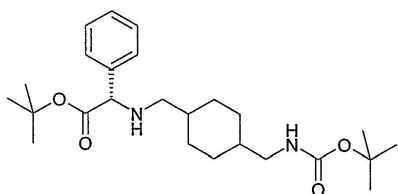
- [1149] ((S)-[4-([2-(2-히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실메틸)-아미노]-페닐-초산 (127)의 합성



127

[1150]

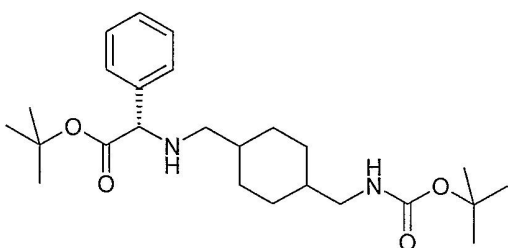
- [1151] 단계 1 : (S)-{[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르



[1152]

- [1153] (4-포르밀-시클로헥실메틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르(899mg, 3.7mmol)와 (S)-tert-부틸 페닐글리신 에스테르(850mg, 4.1mmol)를 30분 동안 DCE(20ml)에서 교반하고, 초산($20\mu l$, 0.37mmol)과 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물(2.37g, 11.1mmol)을 가하고 반응혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한다. DCM(10ml)과 $NaHCO_3$ (20ml)의 포화용액(20ml)을 가하고 상들을 분리한다. 수성상은 EtOAc(20ml)으로 추출하고, 유기상은 황산마그네슘 상에서 건조하고, 여과하고 진공하에 농축한다. 조생성물(2.4g)을 컬럼 크로마토그래피(7:3 헵탄/EtOAc)하여 정제하면 원하는 생성물(385mg, 수율 24%)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 433 $[M^+H]^+$.

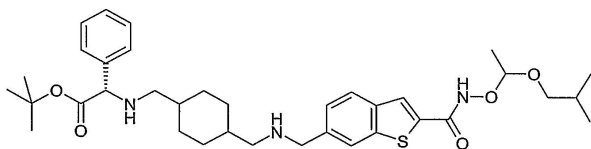
- [1154] 단계 2: (S)-{[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르



[1155]

- [1156] (S)-{[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르(385mg, 0.9mmol)을 DCM(5ml)에서 교반하고 TFA(2ml)을 가하고 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한다. 용액을 진공하에 농축하고, EtOAc(5ml)에 용해시키고 $NaHCO_3$ 포화 용액(2 x 5ml)으로 2회 세척하고 염수 포화 용액(5ml)으로 일회 세척한다. 유기상을 황산 마그네슘 상에서 건조하고 여과하고 증발시키면 황색오일로 원하는 아민(290mg, 수율 97%). LCMS 순도 100%, m/z 333 $[M^+H]^+$.

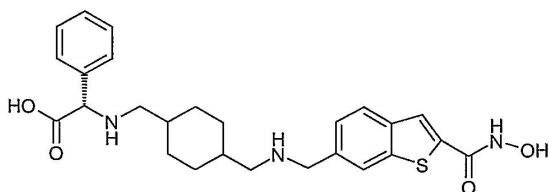
- [1157] 단계 3: (S)-{[4-([2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르



[1158]

[1159] (S)-{[4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르(290mg, 0.9mmol)와 6-포르밀-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)아미드(반응식 7)(255mg, 0.8mmol)를 30분 동안 DCE(8ml)에서 교반하고 초산(4 μ l, 0.08mmol)과 나트륨 트리아세톡시붕소수소화물(504mg, 2.4mmol)을 가하고 반응혼합물을 1시간 30분 동안 실온에서 교반한다. DCM(5ml)과 NaHCO₃ 포화 용액(10ml)을 가하고 상들을 분리한다. 수성상은 EtOAc(15ml)으로 추출하고, 유기상은 황산마그네슘상에서 건조하고 여과하고 진공하에 농축한다. 조생성물(543mg)을 컬럼 크로마토그래피(DCM에서 5-10% MeOH)하여 정제하면 원하는 순수한 생성물(172mg, 수율 34%)을 얻는다. LCMS 순도 100%, m/z 638 [M⁺H]⁺.

[1160] 단계 4: (S)-{[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르 (127)



127

[1161]

[1162] (S)-{[4-({[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노}-페닐-초산 tert-부틸 에스테르(172mg, 0.27mmol)를 30분 동안 실온하에 디옥산 용액(2ml)의 4M HCl에서 교반한다. 용액을 증발건조하면 베이지색 고체로 화합물(127)(123mg, 수율 95%)을 얻는다. LCMS 순도 98%, m/z 482 [M⁺H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.10 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.80 (6 H, m, 2 x CH₂ and 2 x CH), 2.88 (2 H, dd, CH₂NH), 2.94 (2 H, d, CH₂NH), 4.36 (2 H, s, CH₂NH), 5.07 (1 H, s, CH), 7.53 (6 H, m, Ar), 7.87 (1 H, s, Ar), 7.97 (1 H, d, Ar), 8.12 (1 H, s, Ar).

[1163] 화합물(126)과 화합물(127)에 기술된 공정에 따라 다음 화합물들을 제조한다.

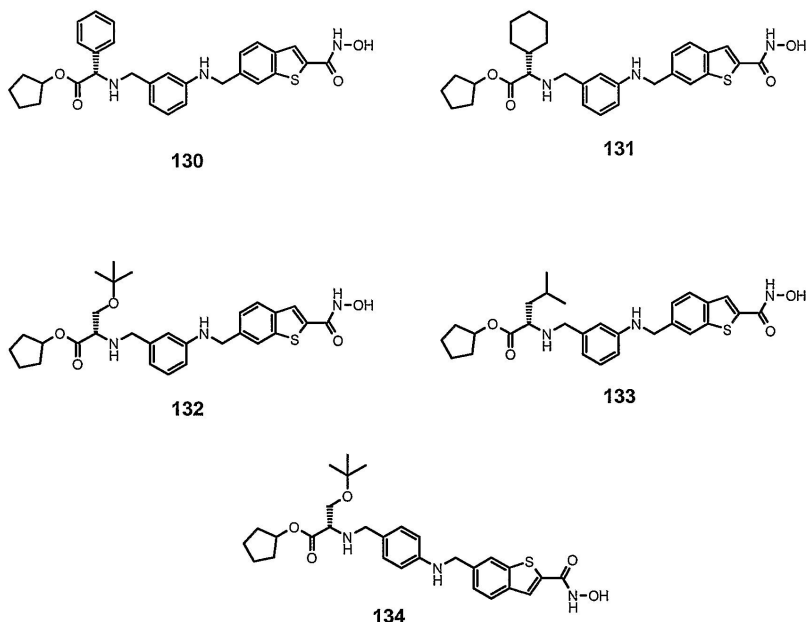
[1164] (S)-2-[(4-({[2-(히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노]-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸에스테르 (128)

[1165] LCMS 순도 86%, m/z 530 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 0.99 (6 H, t, J= 6Hz, 2 x CH₃), 1.11 (4 H, t, J= 8.1 Hz, 2 x CH₂), 1.76 (20 H, m, 2 x CH and 9 x CH₂), 2.80 (1 H, m, CH), 2.97 (4 H, m, 2 x CH₂NH), 3.95 (1 H, m, CH), 4.35 (2 H, s, CH₂NH), 5.32 (1 H, m, OCH), 7.54 (1 H, d, J= 6 Hz, Ar), 7.84 (1 H, s, Ar), 7.94 (1 H, d, J=9 Hz, Ar), 8.08 (1 H, s, Ar).

[1166] (S)-2-[(4-({[2-(히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-메틸)-시클로헥실메틸]-아미노]-4-메틸-펜탄산 (129)

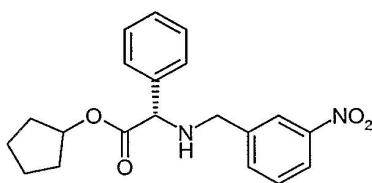
[1167] LCMS 순도 95%, m/z 462 [M⁺H]⁺, ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ : 1.00 (6 H, t, J=6.3 Hz, 2 x CH₃), 1.10 (4 H, m, 2 x CH₂), 1.85 (8 H, m, 2 x CH and 3 x CH₂), 2.94 (4 H, m, 2 x CH₂NH), 3.91 (1 H, m, CHNH), 4.36 (2 H, s, CH₂NH), 7.54 (1 H, d, J=7.8 Hz, Ar), 7.85 (1 H, s, Ar), 7.95 (1H, d, J=8.1 Hz, Ar), 8.08 (1 H, s).

[1168] 화합물(130)로 예를 든 도표9의 화합물들의 합성



[1169]

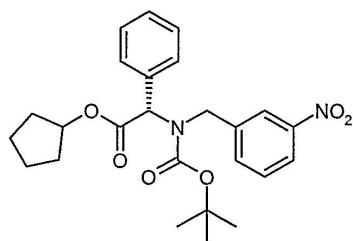
[1170] 단계 1 : (S)-[(3-니트로-벤질)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[1171]

[1172] DCE(120ml)에 용해한 페닐글리신 시클로펜틸 에스테르 토산염(3.08g, 7.8mmol)의 용액에 3-니트로벤즈알데히드(1.01g, 6.7mmol)를 가한 다음 나트륨 트리아세톡시-붕소수소화물(3.03g)을 가한다. 혼합물을 3.5시간 동안 교반한 다음, 중탄산 나트륨 포화 용액(200ml)을 가하여 냉각시킨다. 생성물을 DCM(250ml)으로 추출하고 유기 추출물을 건조시킨다(MgSO₄). 생성물은 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

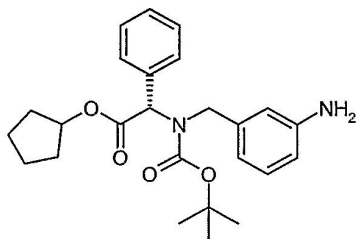
[1173] 단계 2: (S)-[(3-니트로-벤질)-tert-부톡시카르보닐-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[1174]

[1175] (S)-[(3-니트로-벤질)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르를 DCM(50ml)에 혼합한 조혼합물에 di-tert-이탄산 부틸(3.38g, 15.6mmol)을 가하고 혼합물을 하룻밤 50℃에서 가열한 다음 실온냉각시키고, N,N,N'-트리메틸에틸렌 디아민(2ml)을 가한 다음 혼합물을 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 초산 에틸(150ml)에 붓고 1 M HCl(3회, 50ml)으로 세척하고 건조하고(MgSO₄) 농축하면 무색 오일로 원하는 생성물(1.509g, 수율 42%)을 얻는다. LCMS 순도 98%, m/z 477 (M+Na⁺). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO), δ: 7.97 (1 H, dd, J=2.1, 9 Hz), 7.15-7.45 (8H, m), 5.60-6.00 (1 H, m), 5.20-5.35 (1 H, m), 4.65-4.82 (1 H, m), 4.21 (1 H, d, J=16 Hz), 1.30-1.95 (17H, m)

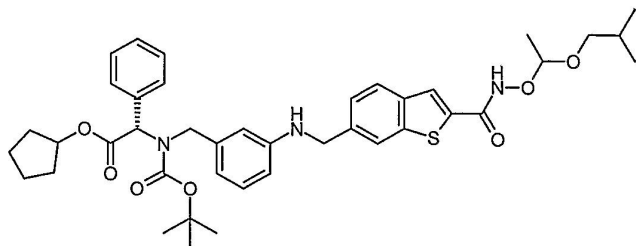
[1176] 단계 3: (S)-[(3-아미노-벤질)-tert-부톡시카르보닐-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[1177]

[1178] 에탄올(10ml)에 용해한 (S)-[(3-니트로-벤질)-tert-부톡시카르보닐-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (1.509g, 3.32mmol)의 용액에 팔라듐 부착 탄소(10%, 0.38g, 0.36mmol)를 가한다. 플라스크를 비우고 수소 가스로 역-충전한다. 혼합물을 하룻밤 교반한 다음 셀라이트를 통하여 여과하고 에탄올(150ml)로 세척한 다음 농축하면 무색 오일로 원하는 생성물(1.351g, 수율 96%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), 5:7.19-7.42 (5H, m), 6.97 (1 H, t, $J=7.5$ Hz), 6.46 (2H, dd, $J=8.1$, 16.5 Hz), 6.29 (1H, br s), 5.58 (1 H, br s), 5.29 (1 H, br s), 4.69 (1 H, br s), 4.00 (1 H, d, $J=15.9$ Hz), 3.74 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 3.51 (2H, br s), 1.20-2.00 (17H, m)

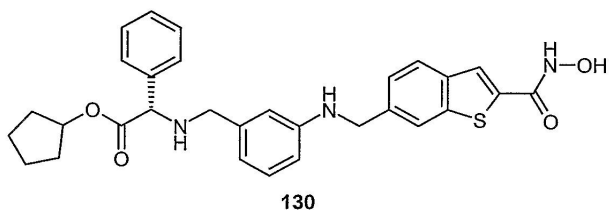
[1179] 단계 4: (S)-[tert-부톡시카르보닐-(3-{[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-벤질)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르



[1180]

[1181] (S)-[(3-아미노-벤질)-tert-부톡시카르보닐-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(0.317g, 0.75mmol)를 DEC(8ml)에서 6-포르밀-벤조[b]티오펜-2-카르복실산(1-이소부톡시-에톡시)-아미드(반응식7)(0.210g, 0.65mmol)를 가한다. 2방울의 빙초산을 가한 다음 나트륨 트리이소부톡시붕소수소화물(0.170g, 0.8mmol)을 가한다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 DCM(150ml)에 붓는다. 용액을 포화 중탄산 나트륨(50ml)으로 세척한 다음, 건조하고(MgSO_4) 농축하고 플래쉬 크로마토그래피하여 정제하면 담황색 포말로서 원하는 생성물(0.346g, 수율 73%)을 얻는다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 8.35-8.43 (1H, m), 7.56-8.05 (2H, m), 7.01-7.41 (8H, m), 6.90-7.01 (1H, m), 6.42 (1H, dd, $J=2.6$, 7.9 Hz), 5.25-5.31 (1 H, m), 5.12 (1 H, q, $J=5.2$ Hz), 4.40 (1 H, d, $J=5.4$ Hz), 4.00 (1 H, dd, $J=3.1$, 15.8 Hz), 3.60-3.70 (1 H, m), 3.35-3.40 (1 H, m), 1.33-1.94 (2, H, m), 0.98 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.97 (3H, d, $J=6.6$ Hz)

[1182] 단계 5: (S)-{3-[2-(히드록시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-벤질-아미노}-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르 (130)



[1183]

[1184] DCM/MeOH(1ml: 1ml)에 용해한 (S)-[tert-부톡시카르보닐-(3-{[2-(1-이소부톡시-에톡시카르바모일)-벤조[b]티오펜-6-일메틸]-아미노}-벤질)-아미노]-페닐-초산 시클로펜틸 에스테르(0.100g, 0.14mmol)의 용액에 TFA(8ml)를 가하고 용액을 2시간 동안 교반한 다음 DCM(200ml)으로 희석한다. 용액을 포화 중탄산 나트륨으로 세척하고, 용

액을 건조하고(Na_2SO_4), 농축하고 역상 HPLC에 의해 정제하면 원하는 생성물(8.1mg, 수율 11%)을 얻는다. LCMS 순도 98%, m/z 531 ($\text{M}+\text{H}^+$) 300 MHz, DMSO, 5:1.26-1.85 (8H, m), 3.47 (2H, s), 4.21 (1 H, s), 4.38 (2H, d, J 5.8 Hz), 5.02-5.07 (1 H, m), 6.32 (1 H, t, J 6.0 Hz), 6.45 (2H, d, J 7.9 Hz), 6.57 (1 H, s), 6.97 (1 H, t, J 7.8 Hz), 7.23-7.35 (5H, m), 7.42 (1 H, dd, J 1.2, 8.3 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 9.23 (1 H, br s), 11.4 (1 H, br s)

[1185] 화합물(130)에 기술된 공정에 따라 다음 화합물들을 제조한다

[1186] (S)-{3-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-벤질아미노}-시클로헥실-초산 시클로펜틸 에스테르 (131)

[1187] LCMS 순도 >98%, m/z 536.25 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO), δ : 0.7-1.25 (8H, m), 1.50-1.95 (14H, m), 3.69 (1 H, br s), 3.98 (2H, br s), 4.43 (2H, br s), 5.14 (1 H, t, J 5.4 Hz), 6.60-6.71 (2H, m), 7.05-7.28 (3H, m), 7.43 (1H, d, J 8.5 Hz), 7.83-7.98 (2H, m), 9.25 (1 H, br s), 11.45 (1 H, br s)

[1188] (S)-3-tert-부톡시-2-{3-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-벤질아미노}-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (132)

[1189] LCMS 순도 >98%, m/z 540.25 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO), δ : 1.05 (9H, s), 1.50-1.78 (8H, m), 3.15-3.67 (5H, m), 4.38 (2H, d, J 5.8 Hz), 5.05-5.15 (1 H, m), 6.31 (1H, t, J 5.9 Hz), 6.40-6.48 (2H, m), 6.56 (1H, s), 6.96 (1 H, t, J 7.8 Hz), 7.42 (1H, d, J 8.2 Hz), 7.87 (1 H, s), 7.93 (1 H, s), 9.24 (1 H, br s), 11.43 (1 H, br s)

[1190] (S)-2-{3-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-벤질아미노}-4-메틸-펜탄산 시클로펜틸 에스테르 (133)

[1191] LCMS 순도 98%, m/z 510.25 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO), δ : 0.87 (6H, d, J 6.4 Hz), 1.50-1.94 (10H, m), 3.57-4.20 (3H, m), 4.44 (2H, s), 5.20 (1 H, t, J 5.8 Hz), 6.58-6.74 (3H, m), 7.11 (1 H, t, J 7.7 Hz), 7.43 (1 H, d, J 8.3 Hz), 7.85-7.96 (3H, m), 9.38 (2H, br s), 11.46 (1 H, br s)

[1192] (S)-3-tert-부톡시-2-{4-[(2-히드록시카르바모일-벤조[b]티오펜-6-일메틸)-아미노]-벤질아미노}-프로피온산 시클로펜틸 에스테르 (134)

[1193] LCMS 순도 98%, m/z 540.25 ($\text{M}+\text{H}^+$), ^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOD), δ : 7.64-7.77 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.99 (2H, d, J=6.6 Hz), 6.53 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.06-5.08 (1 H, m), 4.35 (2H, s), 3.40-3.75 (5H, m), 1.50-1.82 (8H, m), 1.04 (9H, s)

[1194] 생물학적 활성의 검정

[1195] 히스톤 탈아세틸 효소 활성도

[1196] 히스톤 탈아세틸 효소 활성을 억제하는 화합물의 능력은 바이오몰(Biomol)로부터 통상적으로 구입할 수 있는 HDAC 형광 활성 분석 시험(HDAC fluorescent activity assay)을 사용하여 측정한다. 주로 Fluor de LysTM 기질, 엡실론-아미노 아세틸화하는 리신은 억제제없이 또는 그의 존재하에 히스톤 탈아세틸화 효소 활성원(HeLa 핵추출물)으로 배양한다. 기질의 탈아세틸화는 형광단을 발생하는 Fluor de LysTM 전개제로 기질을 민감하게 한다. 따라서, HDAC 활성원으로 기질을 배양하는 것은 HDAC 억제제의 존재하에서 감소되는 신호의 증가를 가져온다.

[1197] 데이터는 상기 조절의 퍼센트로 표시되고, 이는 억제제의 부존재하에 측정되며 배경 신호는 다음과 같이 모든 시료들에서 감해진다:-

[1198]
$$\text{활성 \%} = ((S^i - B) / (S^\circ - B)) \times 100$$

[1199] 이 식에서 S^i 는 기질, 효소와 억제제의 존재하에서의 신호이고, S° 는 기질, 효소와 억제제를 용해하는 매개체의 존재하에서의 신호이고, B는 효소의 부존재하에 측정된 배경 신호이다.

[1200] IC50 값은 Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 가변성 경사면을 갖는 시그모이달 용량 반응(Sigmoidal dose response)에 대한 방정식(화합물의 로그 농도에 대한 활성도%)에 여덟가지 데이터 점들의 결과를 적용한 후, 비

-선형 회귀 분석에 의하여 측정한다.

[1201] HeLa 세포로부터 유도된 조핵추출물로부터의 히스톤 탈아세틸화 효소 활성은 선별에 사용된다. 4C(Seneffe, Belgium)에서 입수하는 제조물은 지수 성장 단계 동안 수확된 HeLa 세포로부터 제조된다. 핵추출물은 Dignam JD1983 Nucl. Acid. Res. 11, 1475-1489에 따라 민첩하게 액체 질소로 냉동되어 -80℃에서 저장된다. 최종 완충제 조성물은 20 mM Hepes, 100 mM KCl, 0.2 mM EDTA, 0.5 mM DTT, 0.2 mM PMSF와 20%(v/v) 글리세롤로 된다.

[1202] IC50 결과들은 다음과 같은 3가지 범위 중 하나로 배정된다:

[1203] 범위 A: IC50<100nM,

[1204] 범위 B: 101nM 내지 1000nM의 IC50;

[1205] 범위 C: IC50 >1001nM.

[1206] NT = 시험되지 않음

[1207] 이 분석시험에서 실시예들의 화합물들을 시험한 결과는 다음 표2에서 제 2 컬럼에 표시했다.

[1208] 세포 억제 분석시험

[1209] 대수 상(log phase)으로 성장한 대응하는 암세포계(HeLa, U937과 HUT)가 수확되어 96-웰 조직 배양 플레이트에 1000 세포/웰(cell/well, 200μl 최종 체적)로 접종된다. 세포 생장의 24시간 후 세포를 화합물(20μM의 최종 농도)로 처리한다. 그 다음 플레이트를 72시간 더 재배양한 후 술포로드아민(Sulphorhodamine) B(SRB) 세포 생존도 분석시험을 Skehan 1990 J Natl Cane Inst 82, 1107-1112에 따라서 행한다.

[1210] 데이타는 상기 조절의 억제 퍼센트로서 표시하고, 이는 억제제의 부존재하에 측정되며, 다음과 같다:-

[1211]
$$\text{억제 \%} = 100 - ((S^i / S^o) \times 100)$$

[1212] 이 식에서 Sⁱ는 억제제의 존재하의 신호이고 S^o는 DMSO 존재하의 신호이다.

[1213] IC50 값은 Graphpad Prism 소프트웨어를 사용하여 가변성 경사면을 갖는 시그모이달 용량 반응에 대한 방정식(화합물의 로그 농도에 대한 활성도 %)에 8개 레이타 점들의 결과들을 적용한 후, 비-선형 회귀 분석에 의하여 측정한다.

[1214] IC50 결과는 다음과 같은 3가지의 범위 중 하나로 배정된다:

[1215] 범위 A: IC50<330nM,

[1216] 범위 B: 330nM 내지 3300nM의 IC50;

[1217] 범위 C: IC50 >3301 nM.

[1218] NT= 시험되지 않음

[1219] 이 분석시험에서 실시예들의 화합물을 시험한 결과는 아래 표2의 제3-제5컬럼에 표시했다.

표 2

실시예 번호	HDAC 활성	Hela	U937	HUT
1	B	C	B	B
2	B	C	B	B
3	C	C	B	C
4	B	C	C	C
5	B	B	B	B
6	A	C	C	C
7	B	C	B	B
8	B	C	C	C
9	B	B	B	B
10	A	C	C	C
11	B	B	B	B
12	B	C	C	C
13	B	C	B	B
14	B	C	C	C
15	C	C	B	B
16	C	C	C	C
17	B	C	B	B
18	B	C	C	C
19	B	B	B	B
20	B	B	A	B
21	B	C	C	C
22	B	B	B	B
23	B	C	C	C
24	B	C	C	B
25	B	C	C	C
26	A	B	B	B
27	B	C	NT	NT
28	B	B	B	B
29	B	B	B	B
30	B	C	NT	NT

[1220]

실시에 번호	HDAC 활성	Hela	U937	HUT
31	B	B	A	B
32	A	B	NT	B
33	B	C	NT	NT
34	B	B	A	B
35	B	B	B	B
36	A	B	A	B
37	B	C	C	C
38	B	NT	NT	NT
39	B	NT	A	B
40	C	C	C	C
41	C	C	C	C
42	C	B	B	B
43	B	C	C	C
44	B	C	B	B
45	C	C	NT	NT
46	C	C	B	B
47	B	C	B	B
48	C	C	B	B
49	B	C	NT	NT
50	C	C	B	B
51	B	C	B	B
52	C	C	NT	NT
53	C	C	C	C
54	C	C	NT	NT
55	C	C	C	C
56	C	C	C	C
57	C	C	NT	NT
58	B	B	B	B
59	A	C	NT	NT
60	B	B	B	B
61	B	C	NT	NT

[1221]

실시에 번호	HDAC 활성	Hela	U937	HUT
62	B	C	C	B
63	B	NT	NT	NT
64	B	B	NT	B
65	A	C	NT	NT
66	B	C	C	C
67	B	C	NT	NT
68	B	C	B	B
69	B	B	NT	B
70	B	C	NT	NT
71	A	B	A	B
72	A	NT	NT	NT
73	A	B	A	B
74	B	NT	NT	NT
75	A	B	A	A
76	A	NT	NT	NT
77	A	B	A	A
78	A	NT	NT	NT
79	A	NT	C	C
80	B	NT	NT	NT
81	A	C	C	B
82	B	NT	NT	NT
83	B	B	B	B
84	B	NT	NT	NT
85	B	C	A	B
86	B	C	A	B
87	A	NT	NT	NT
88	B	B	A	B
89	B	C	A	B
90	B	NT	NT	NT
91	B	C	B	B
92	A	B	B	B

[1222]

실시에 번호	HDAC 활성	Hela	U937	HUT
93	A	NT	NT	NT
94	B	NT	B	B
95	B	NT	NT	NT
96	B	C	B	B
97	B	NT	NT	NT
98	B	B	B	B
99	C	NT	NT	NT
100	A	C	B	B
101	A	NT	NT	NT
102	B	C	B	C
103	A	NT	NT	NT
104	B	B	A	B
105	A	NT	NT	NT
106	A	B	A	A
107	NT	NT	NT	NT
108	B	B	B	B
109	A	B	A	B
110	A	B	A	A
111	A	A	A	A
112	B	NT	NT	NT
113	B	B	B	B
114	B	NT	NT	NT
115	B	B	B	B
116	B	C	B	C
117	A	NT	NT	NT
118	A	A	A	A
119	A	NT	NT	NT
120	A	NT	A	A
121	A	NT	NT	NT
122	A	B	A	B
123	A	NT	NT	NT

[1223]

실시에 번호	HDAC 활성	Hela	U937	HUT
124	B	B	A	B
125	A	NT	NT	NT
126	B	NT	A	C
127	B	NT	NT	NT
128	B	B	A	A
129	B	NT	NT	NT
130	C	C	B	C
131	C	C	B	C
132	B	C	B	B
133	B	B	B	C
134	B	NT	B	C

[1224]

[1225] 파괴된 세포 카르복시에스테라아제(Carboxyesterase) 분석시험

[1226] 세포 추출물의 제조

[1227] U937 또는 Hct116 종양 세포($\sim 10^9$)는 4체적의 Dulbeccos PBS(~ 1 리터)로 세척하고 4℃에서 10분 동안 160g으로 펠릿화한다. 이를 2회 반복한 다음 최종 세포 펠릿이 25℃에서 35ml의 냉균질화 완충제(Trizma 10mM, NaCl 130mM, CaCl₂ 0.5mM PH 7.0)에 재현탁된다. 균질화액은 질소 공동화(4℃에서 50분 동안 700psi)에 의하여 제조한다. 균질화액을 얼음에서 유지하고, 다음 성분의 최종농도들을 얻기 위하여 설계된 억제제의 각테일로 보충한다.

[1228] 류펩틴(Leupeptin) 1 μ M

[1229] 아프로티닌(Aprotinin) 0.1 μ M

[1230] E64 8 μ M

[1231] 펩스타틴(Pepstatin) 1.5 μ M

[1232] 베스타틴(Bestatin) 162 μ M

[1233] 키모스타틴(Chymostatin) 33 μ M

[1234] 세포 균질화액을 10분 동안 360rpm으로 원심분리하여 정화한 후 생성한 상정액을 에스테라아제(esterase) 활성 원으로서 사용하고 요구될때까지 -80℃에서 저장한다.

[1235] 에스테르 분할(ester cleavage)의 측정

[1236] 대응하는 카르복실산으로 에스테르의 가수분해는 이 세포 추출물을 사용하여 측정할 수 있다. 이를 위해 세포 추출물($\sim 30\mu$ g/전체 시험분석 체적 0.5ml)은 25℃에서의 Tris-HCl 25mM, 125mM NaCl, 완충제, PH 7.5에서 37℃로 배양한다. 영(Zero)시간에 관련 에스테르(기질)을 2.5 μ M의 최종 농도로 가한 다음 시료들을 적당한 시간(보통 영 또는 80분) 동안 37℃에서 배양한다. 3x체적의 아세토니트릴을 가하여 반응을 중지시킨다. 영시간 시료들에 있어서 에스테르 화합물 전에 아세토니트릴을 가한다. 5분 동안 12000g으로 원심분리한 후, 시료들을 LCMS(Sciex API 3000, HP1100 binary pump, CTC PAL)에 의하여 실온에서 모에스테르와 이의 대응하는 카르복실산에 대하여 분석된다. 사용되는 크로마토그래피 조건들은 AceCN(75*2.1mm) 컬럼과 물/0.1% 포름산에서의 5-95% 아세토니트릴의 이동상에 기초한다.