



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 209/52 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0124725

(43) 공개일자 2006년12월05일

(21) 출원번호 10-2006-7017151

(22) 출원일자 2006년08월25일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년08월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/006502

(87) 국제공개번호 WO 2005/085275

국제출원일자 2005년02월24일

국제공개일자 2005년09월15일

(30) 우선권주장 60/548,251 2004년02월27일 미국(US)

(71) 출원인
쉐링 코포레이션
미국 뉴저지주 07033 케슬워어스시 개롭핑 힐 로드 2000

(72) 발명자
보젠 스티븐 엘.
미국 뉴저지 08873 소머셋 달리아 로오드 13
판 에이동
미국 뉴저지 08873 소머셋 리히 코오트 6
루안 수메이
미국 뉴저지 08812 그린 부록 파크 애브뉴 4
첸 케빈 엑스.
미국 뉴저지 08820 에디슨 글로리아 애브뉴 9
아라사판 애숙
미국 뉴저지 08807 브릿지워터 라센 코오트 18
벤카트라만 스리칸쓰
미국 뉴저지 07095 우드브릿지 로아노크 스트리트 35
나이르 라타 쥐.
미국 뉴저지 08820 에디슨 다윈 불러바드 560
산니그라히 마우수미
미국 뉴저지 07901 수미트 뉴 프로비던스 애비뉴 2
벤넷 프랭크
미국 뉴저지 07016 크랜포드 키이쓰 제프리즈 애브뉴 38
삭세나 애닐 케이.
미국 뉴저지 07043 어퍼 몬클레어 비벌리 로오드 53
은조르게 에프. 조오지
미국 뉴저지 07059 워렌 소프트우드 웨이 11
기리자발라반 비요어 엠.
미국 뉴저지 07054 파시패니 메이플우드 드라이브 10

(74) 대리인
박병석
서장찬
최재철

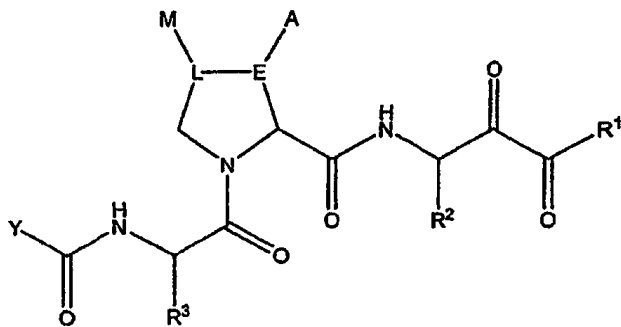
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제의 억제제

(57) 요약

본 발명은 HCV 프로테아제 억제 활성을 갖는 화학식 I의 신규 화합물, 및 이러한 화합물의 제조 방법을 기술하고 있다.

[화학식 I]



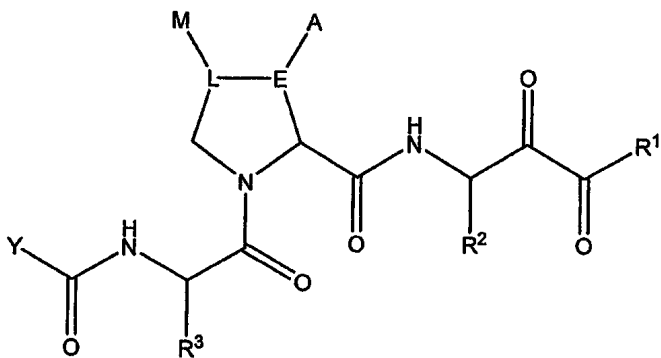
다른 양태에서, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이들을 사용하여 HCV 프로테아제와 관련된 질환을 치료하는 방법을 기술하고 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이러한 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토포타머(tautomer), 부분입체이성체 및 라세메이트, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:

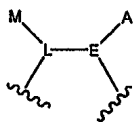
[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R¹은 H, OR⁸, NR⁹R¹⁰ 또는 CHR⁹R¹⁰이고, 여기서, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 H, 알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 아릴-, 헤테로알킬-, 헤테로아릴-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴알킬-, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

A 및 M은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 R, OR, NHR, NRR', SR, SO₂R 및 할로 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 A 및 M은 서로 연결되어 화학식 I에 나타난 상기 잔기



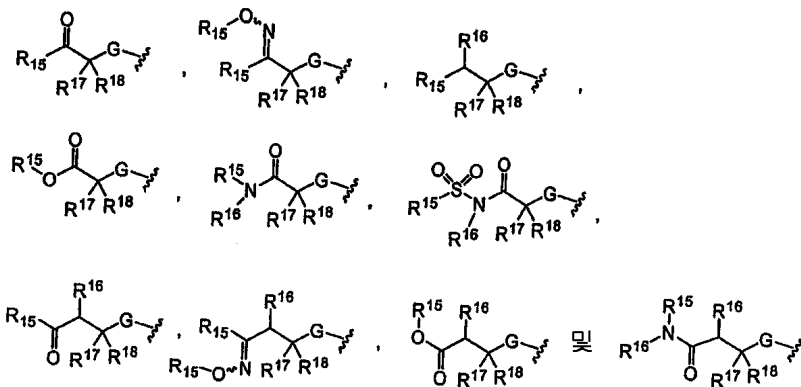
이 3-, 4-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 4 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 형성하며;

E 는 $C(H)$ 또는 $C(R)$ 이고;

L은 C(H), C(R), CH₂C(R) 또는 C(R)CH₂이며;

R, R', R² 및 R³은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, (사이클로알킬)알킬-, (헤테로사이클릴)알킬-, 아릴-알킬- 및 헤테로아릴-알킬-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 NRR'중 R 및 R'는 서로 연결되어 NRR'가 4- 내지 8-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

Y는 하기 잔기 중에서 선택되며:



여기서, G 는 NH 또는 O 이고;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹⁵ 및 R¹⁶은 서로 연결되어 4- 내지 8-원 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 구조를 형성하고, 유사하게, 독립적으로 R¹⁷ 및 R¹⁸은 서로 연결되어 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며;

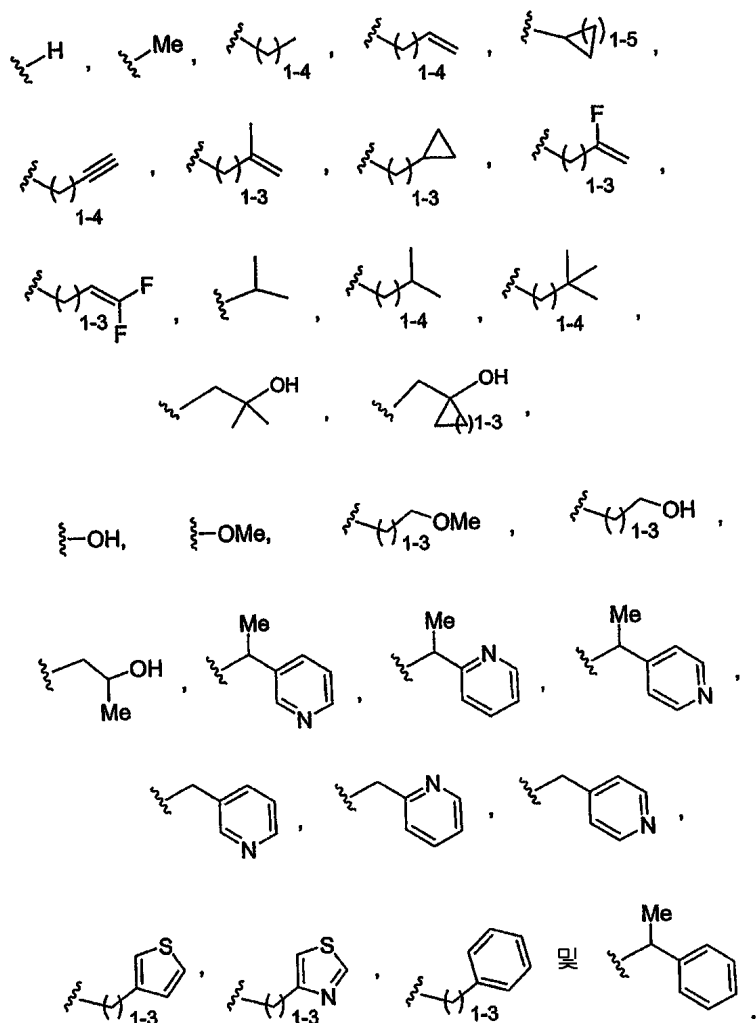
여기서, 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 임의로 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 설폰아미도, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬설폰아미도, 아릴설폰아미도, 케토, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알콕시카보닐아미노, 알콕시카보닐옥시, 알킬우레이도, 아릴우레이도, 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 치환될 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^1 이 NR^9R^{10} 이고, R^9 가 H이며, R^{10} 이 H 또는 R^{14} (여기서, R^{14} 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로아릴, 아릴-알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로아릴-알킬이다)인 화합물.

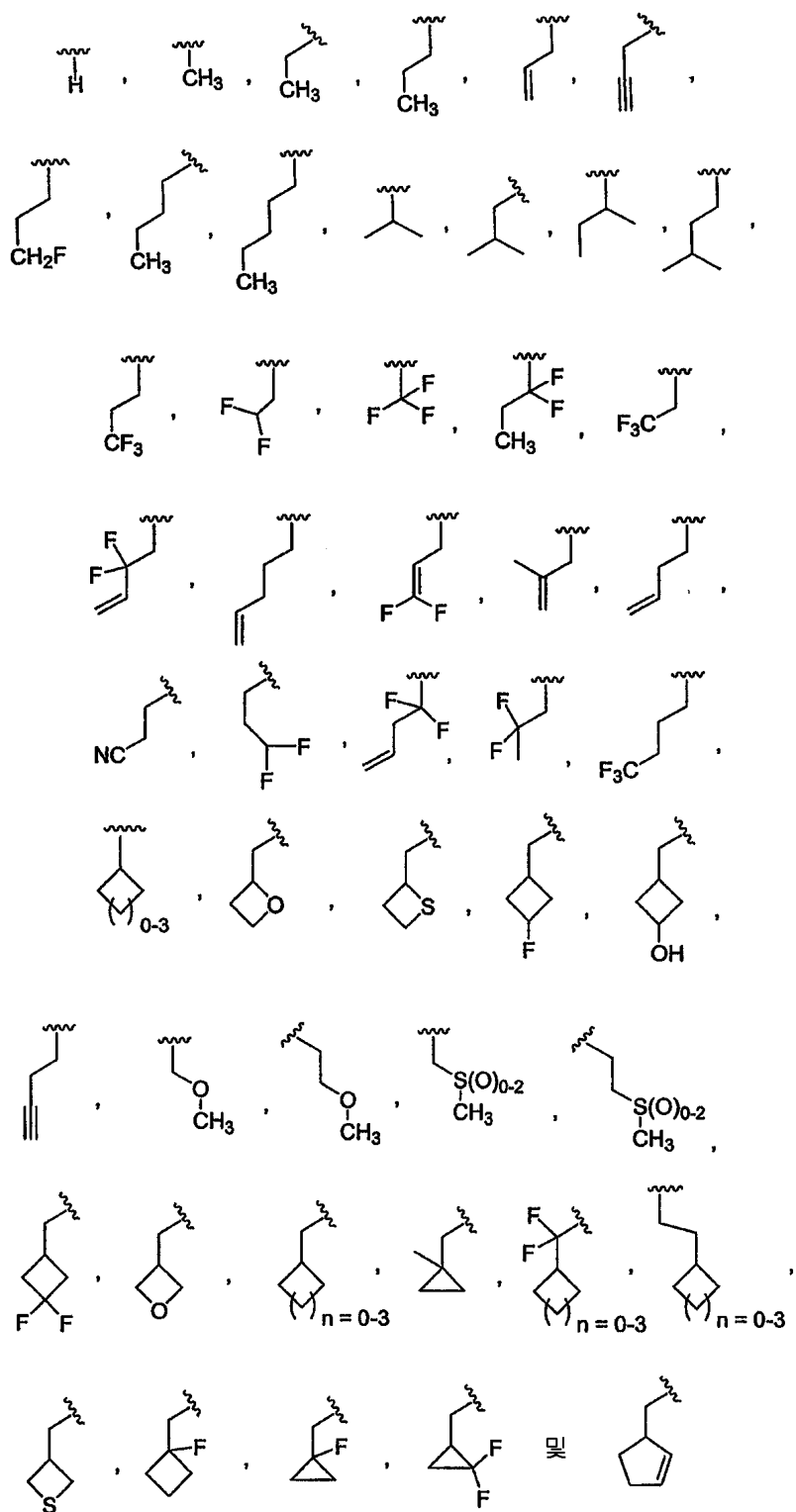
청구항 3.

제2항에 있어서, R^{14} 가 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



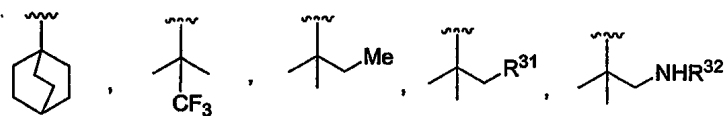
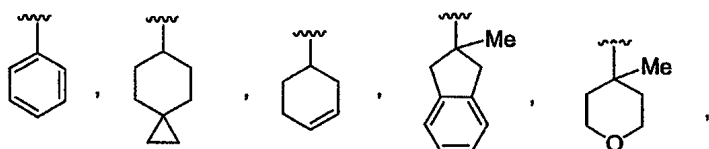
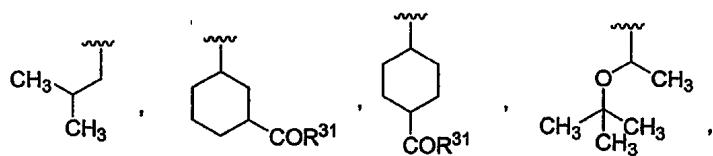
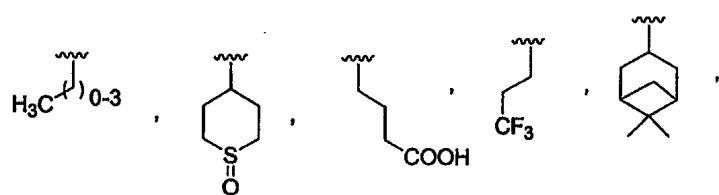
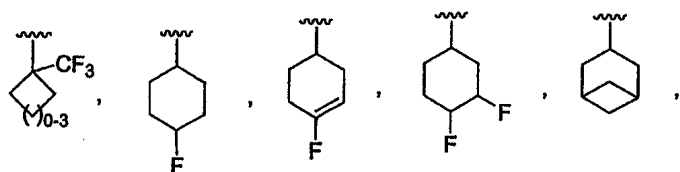
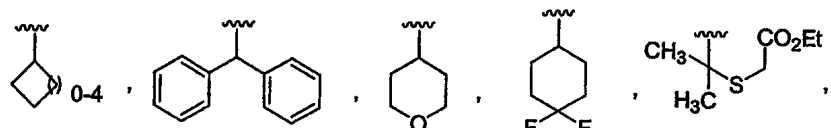
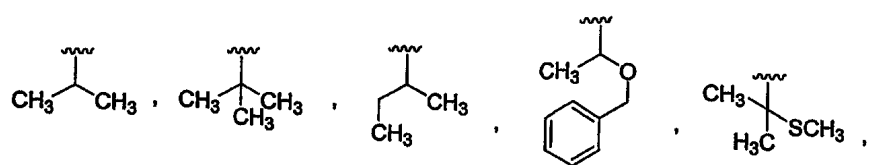
청구항 4.

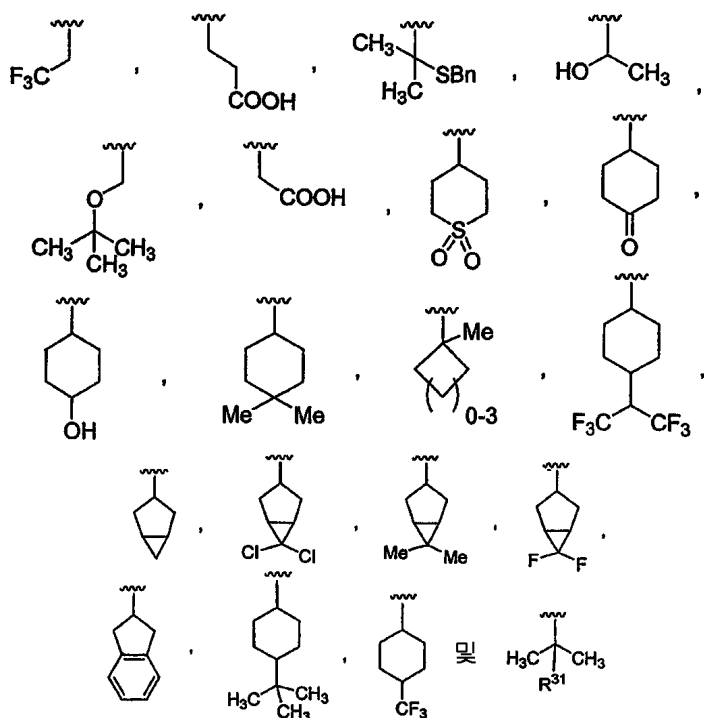
제1항에 있어서, R^2 가 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:



청구항 5.

제1항에 있어서, R^3 이 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:





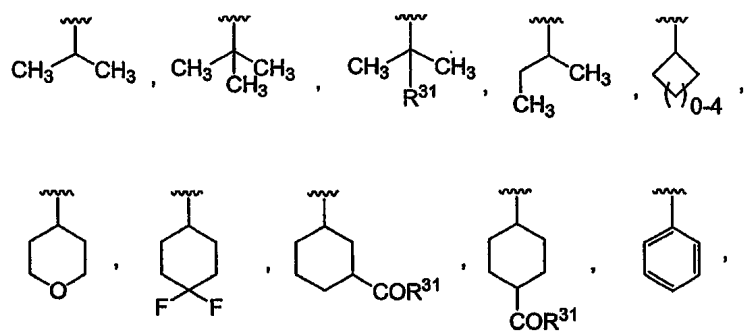
상기식에서,

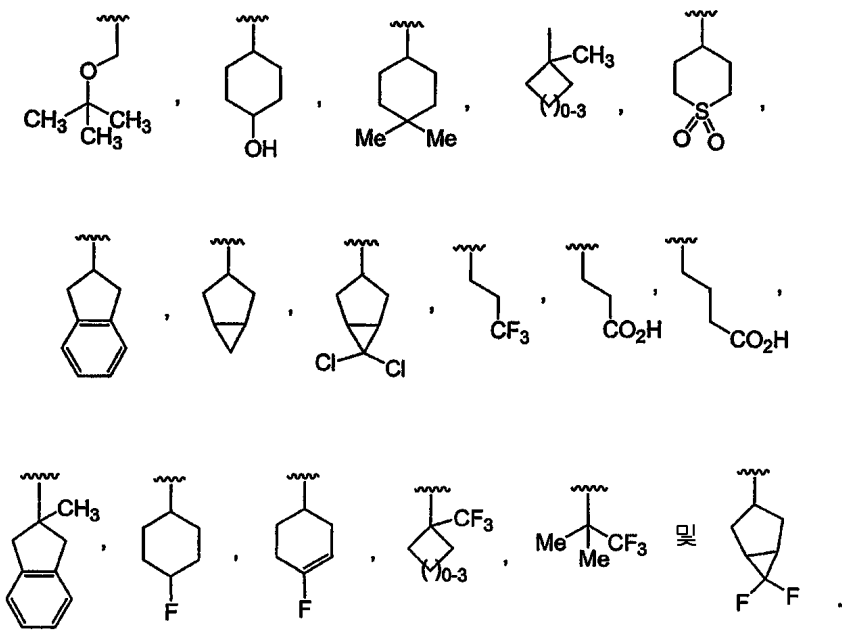
R³¹은 OH 또는 0-알킬이고;

R^{32} 는 H, $C(O)CH_3$, $C(O)OtBu$ 또는 $C(O)N(H)tBu$ 이다.

청구항 6.

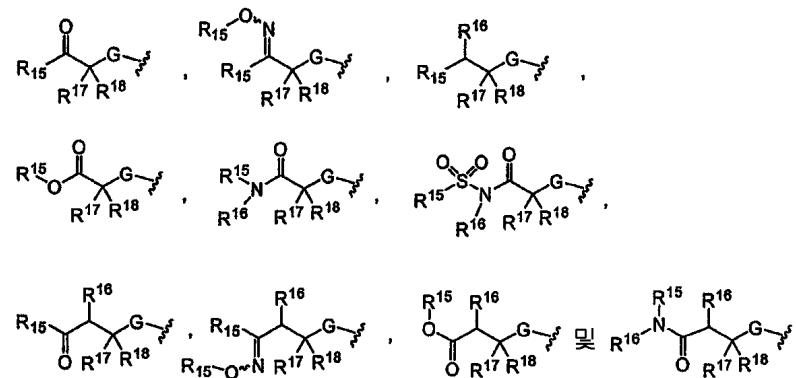
제1항에 있어서, R^3 이 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:





청구항 7.

제1항에 있어서, Y가 하기 잔기 중에서 선택되는 화합물:



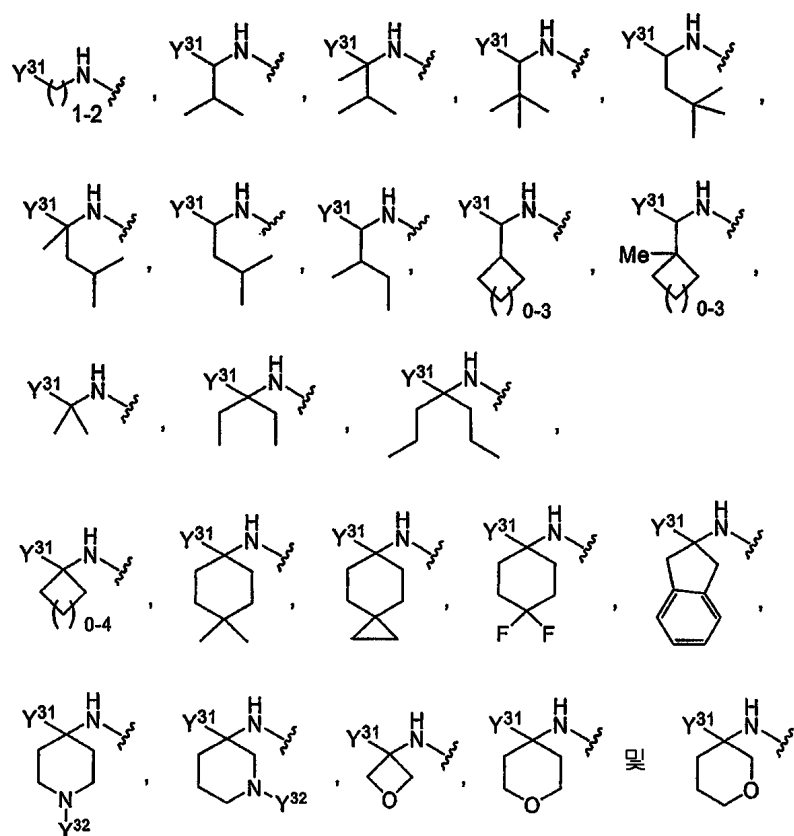
상기 식에서,

G는 NH 또는 O이고;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 제1항에서 정의한 바와 같다.

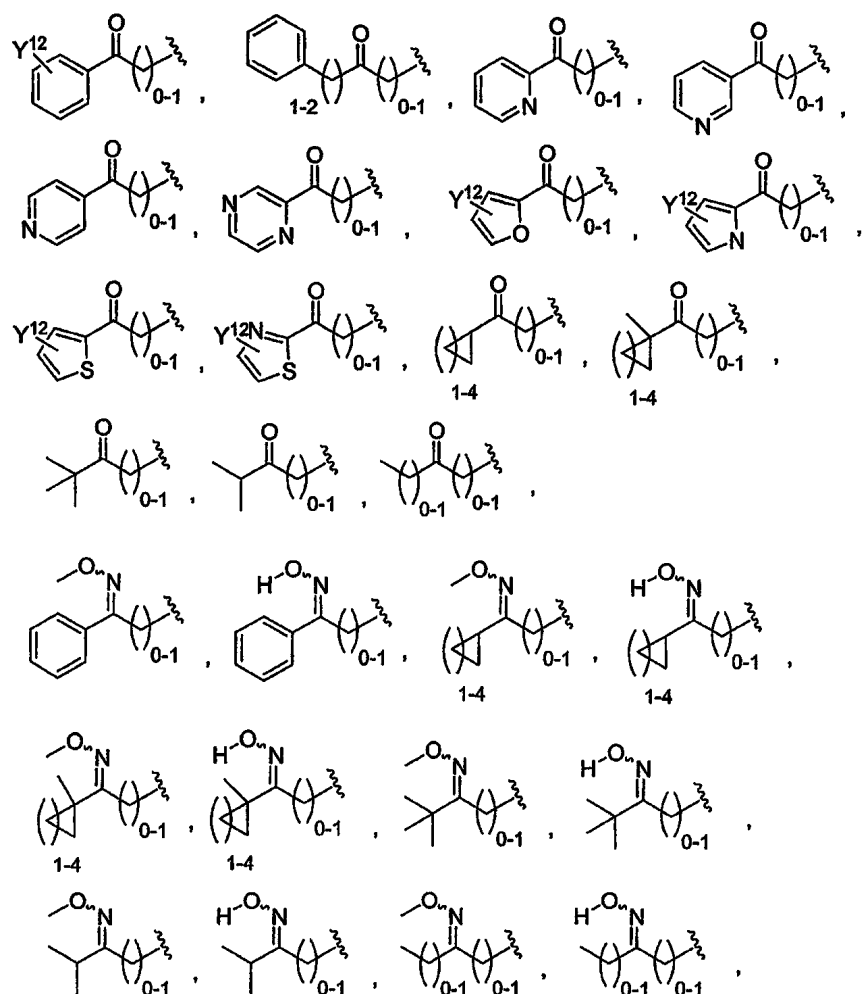
청구항 8.

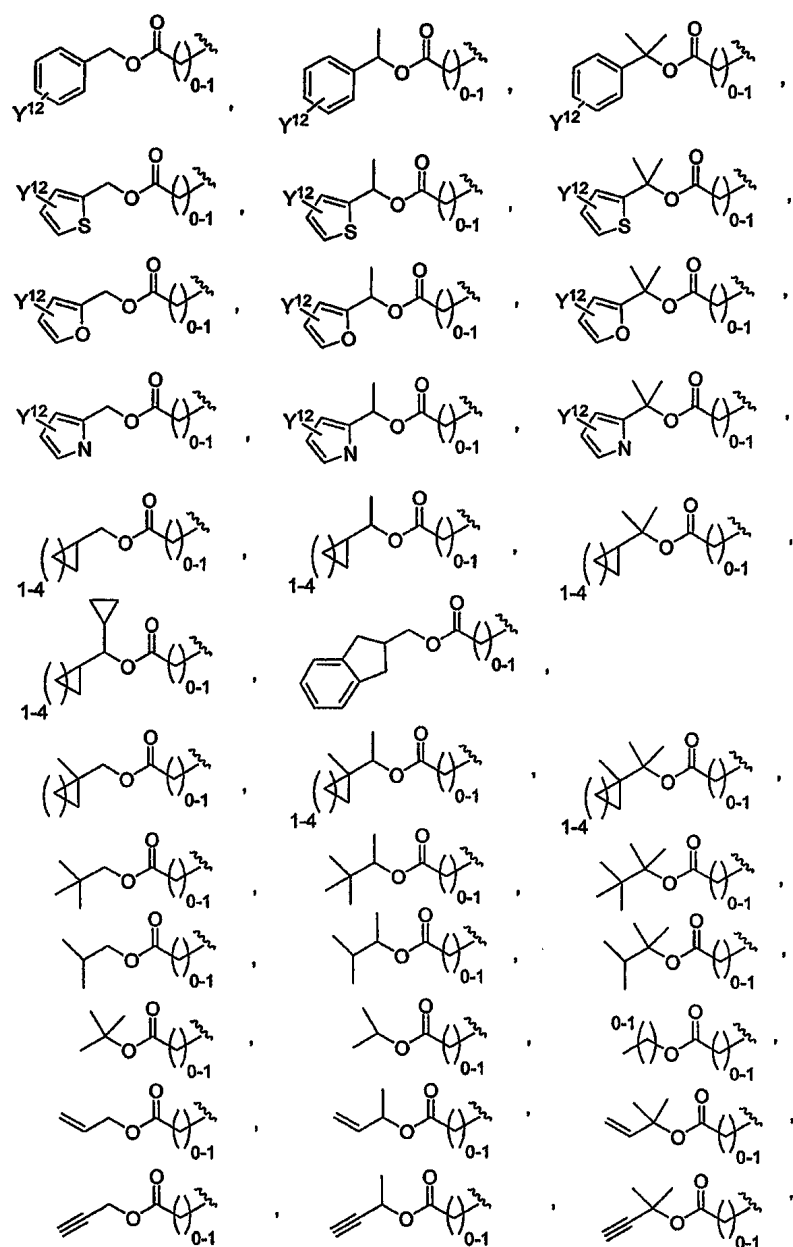
제7항에 있어서, Y가 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물:

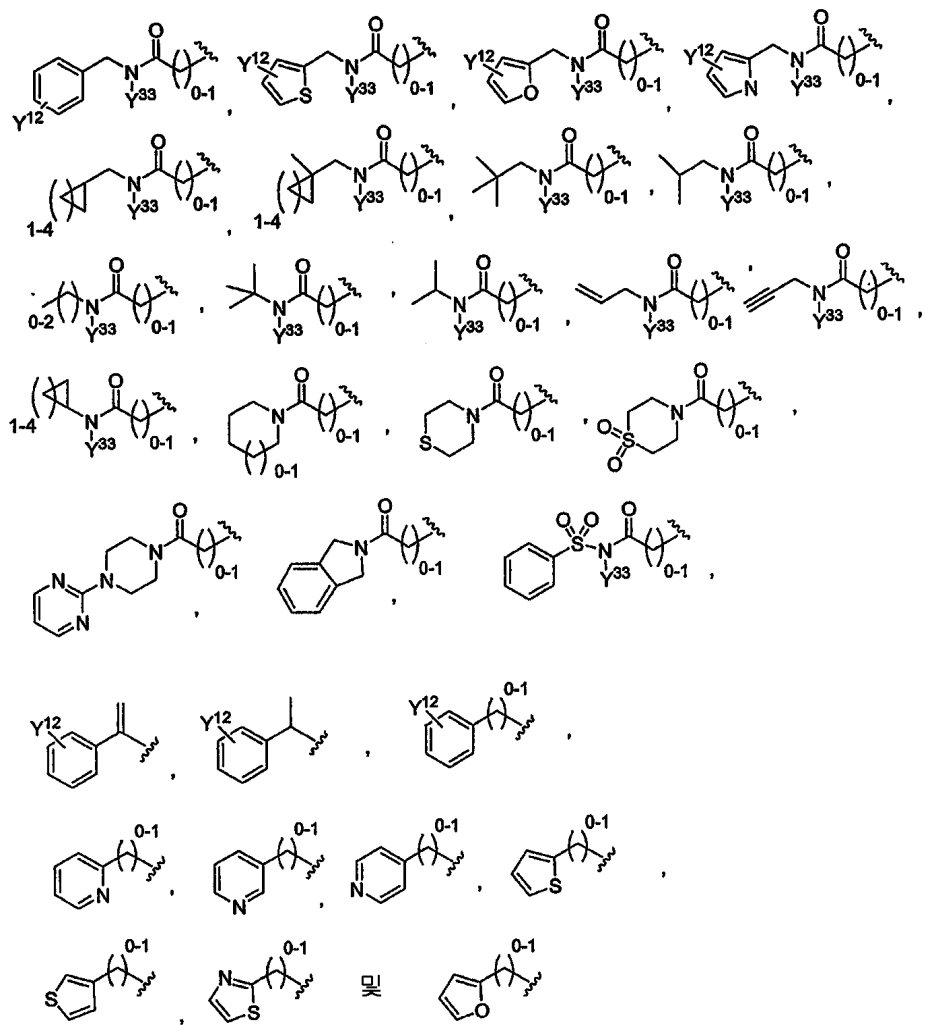


상기식에서,

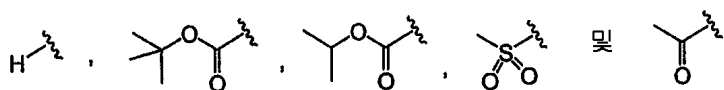
Y³¹은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:







Y^{32} 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



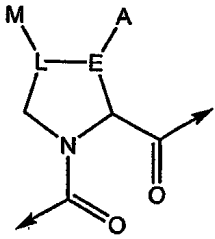
Y¹²는 H, CO₂H, CO₂Me, OMe, F, Cl, Br, NH₂, N(H)S(O₂)CH₃, N(H)C(O)CH₃, NO₂, NMe₂, S(O₂)NH₂, CF₃, Me, OH, OCF₃ 및 C(O)NH₂로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

 Y^{33} 은 식

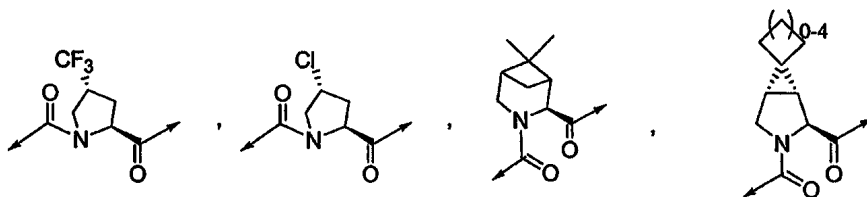
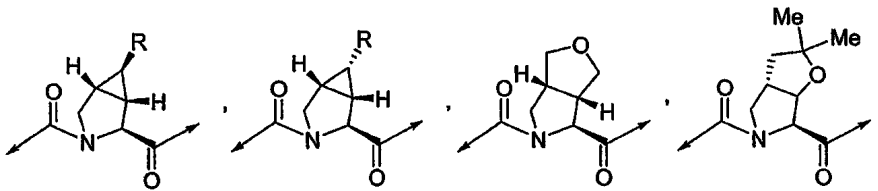
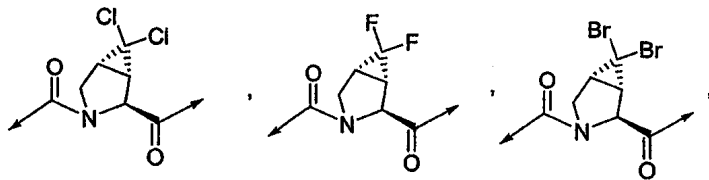
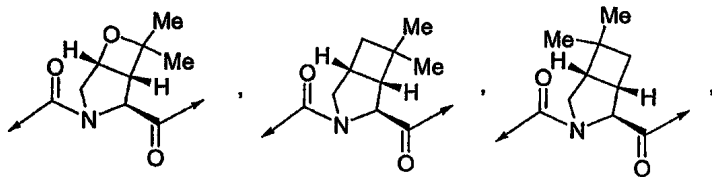
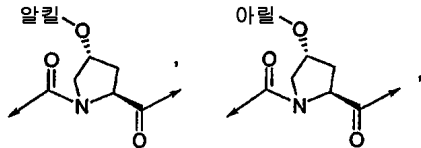
로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

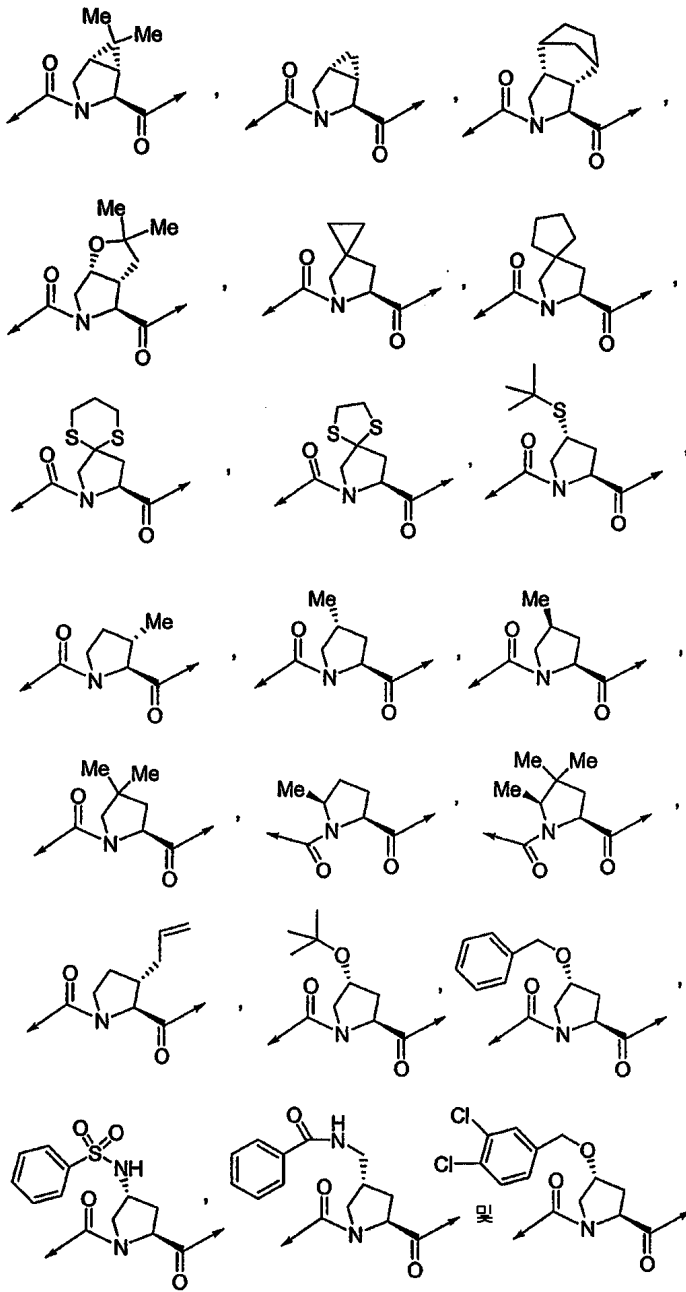
청구항 9.

제1항에 있어서, 잔기:



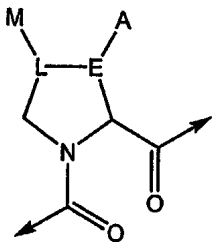
이 다음 식 중에서 선택되는 화합물:



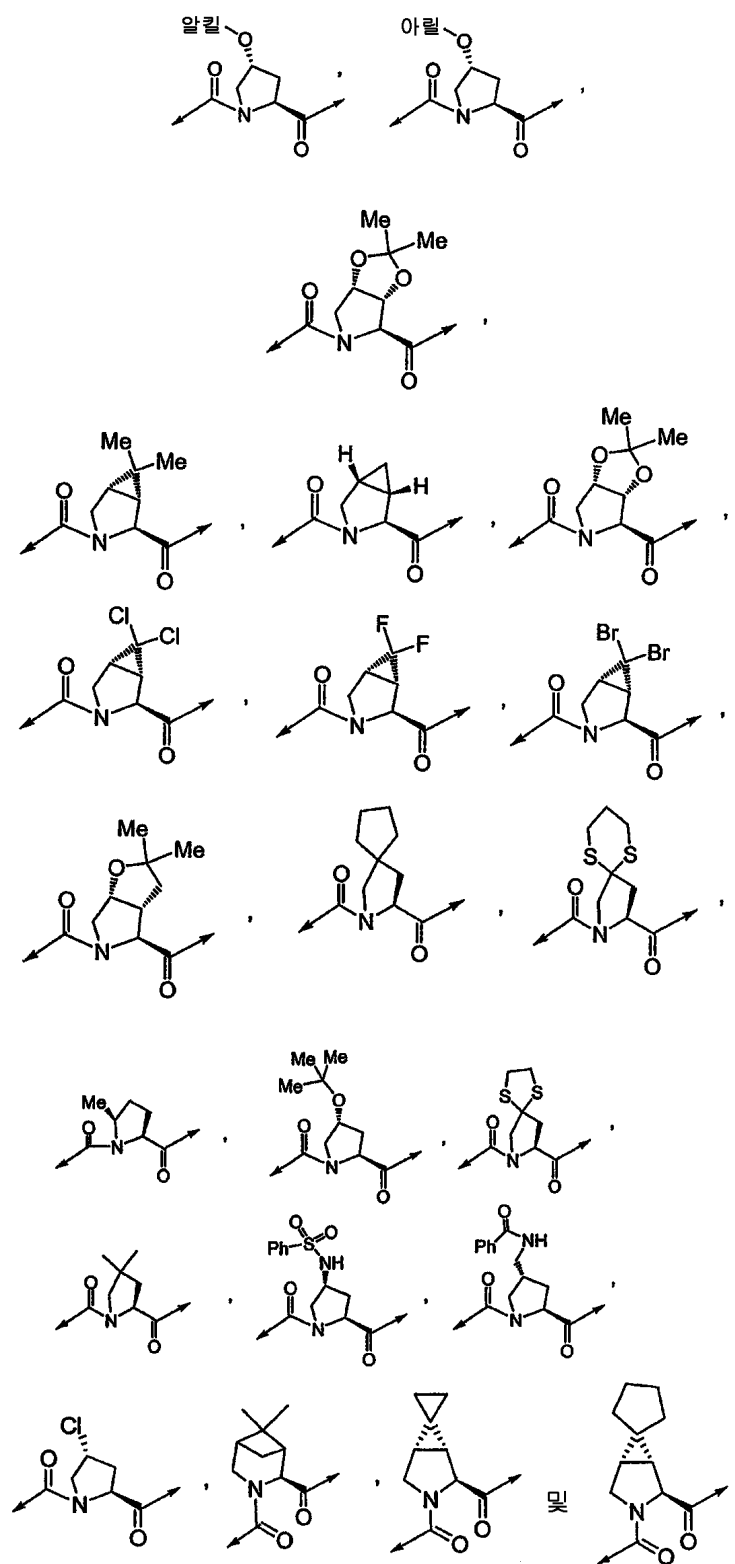


청구항 10.

제9항에 있어서, 잔기:

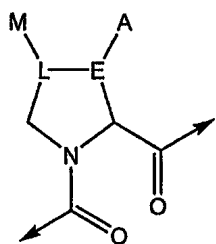


이 다음 식 중에서 선택되는 화합물:

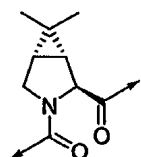


청구항 11.

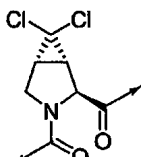
제10항에 있어서, 잔기:



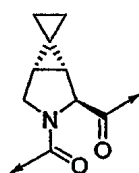
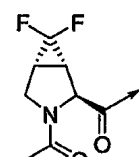
이 다음 식중에서 선택되는 화합물:



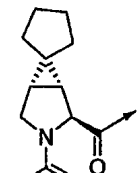
,



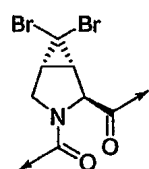
,



,



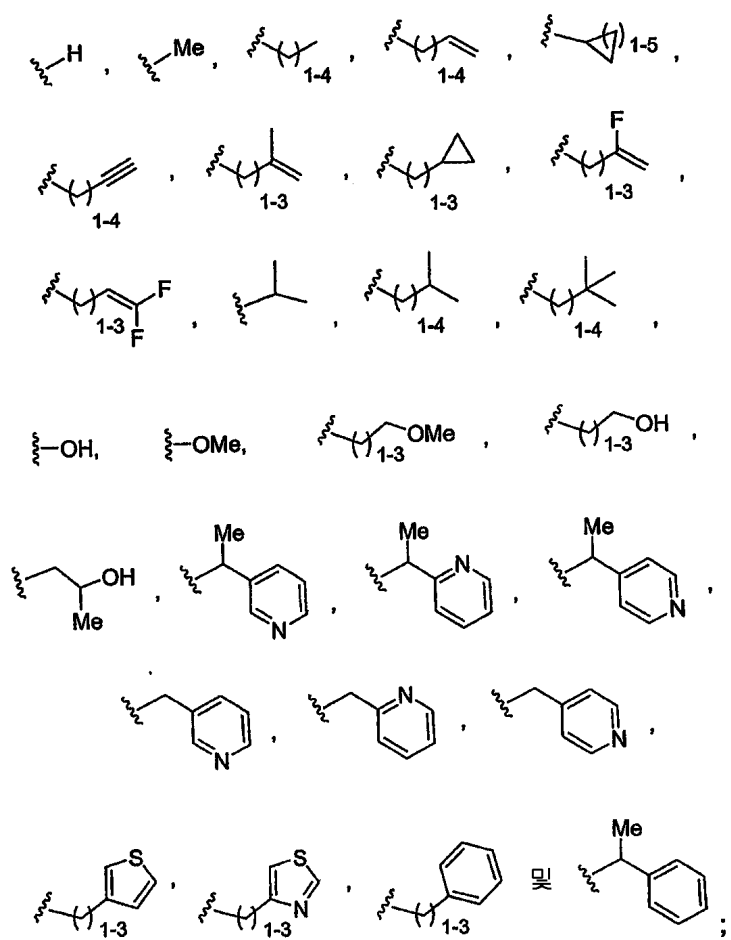
및



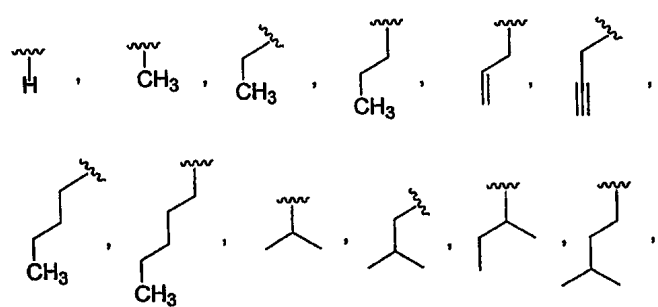
.

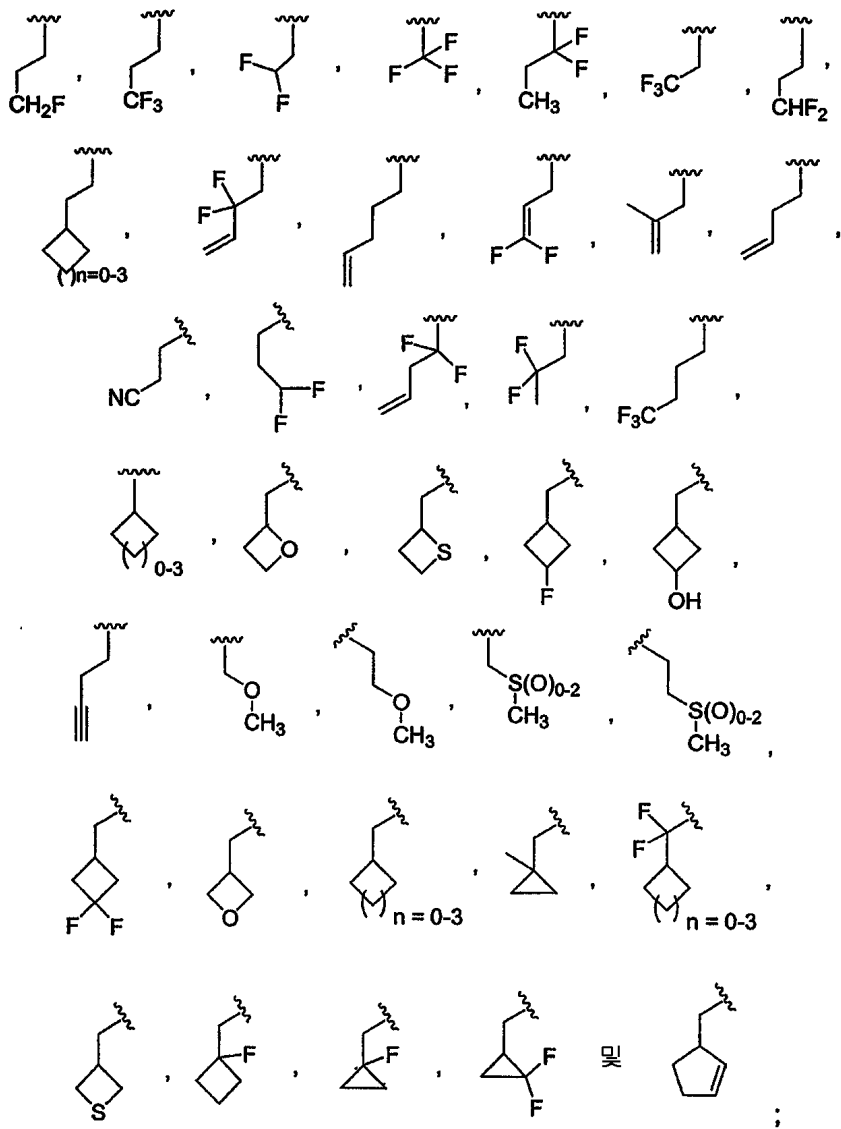
청구항 12.

제1항에 있어서, R^1 이 NHR^{14} 이고, 여기서 R^{14} 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:

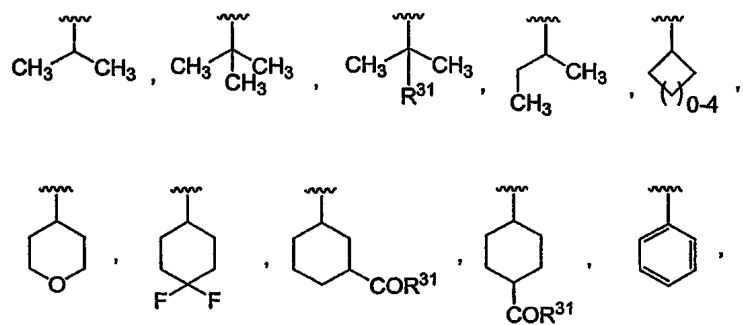


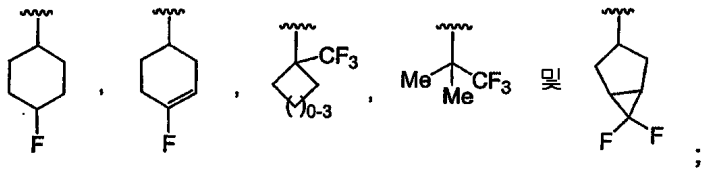
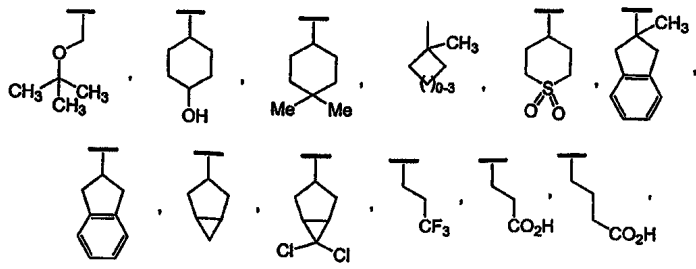
R²가 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



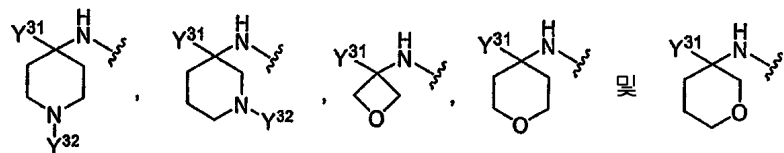
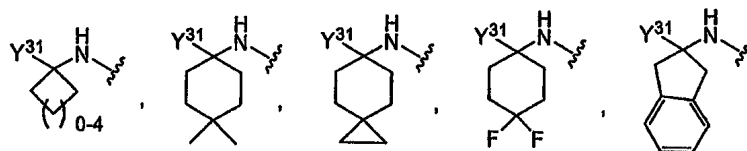
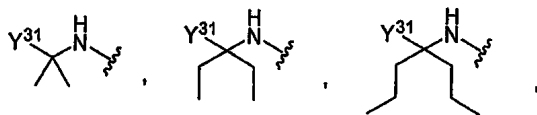
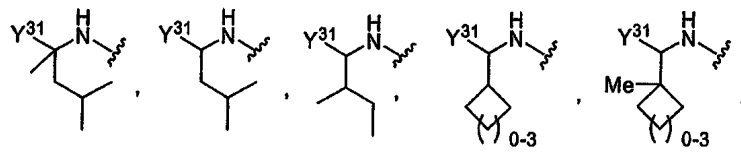
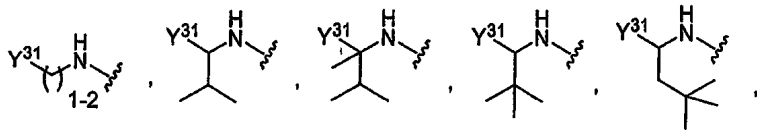


R³이 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:



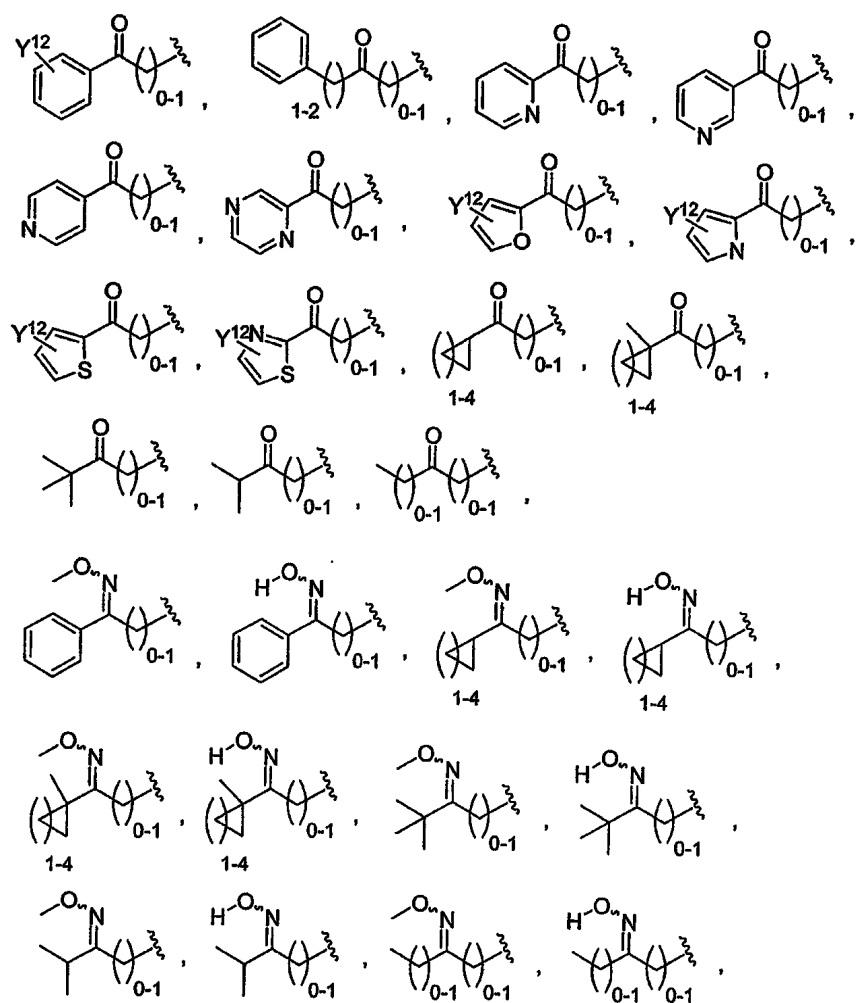


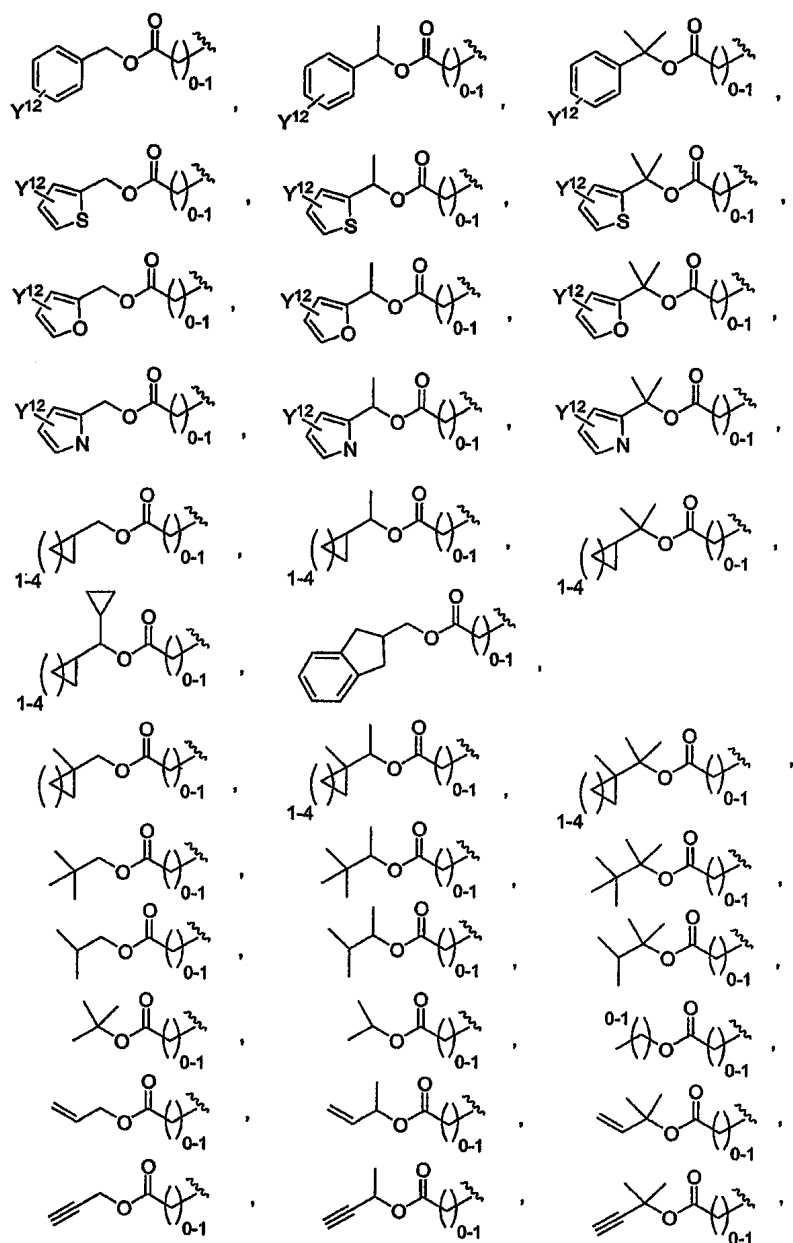
Y가 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:

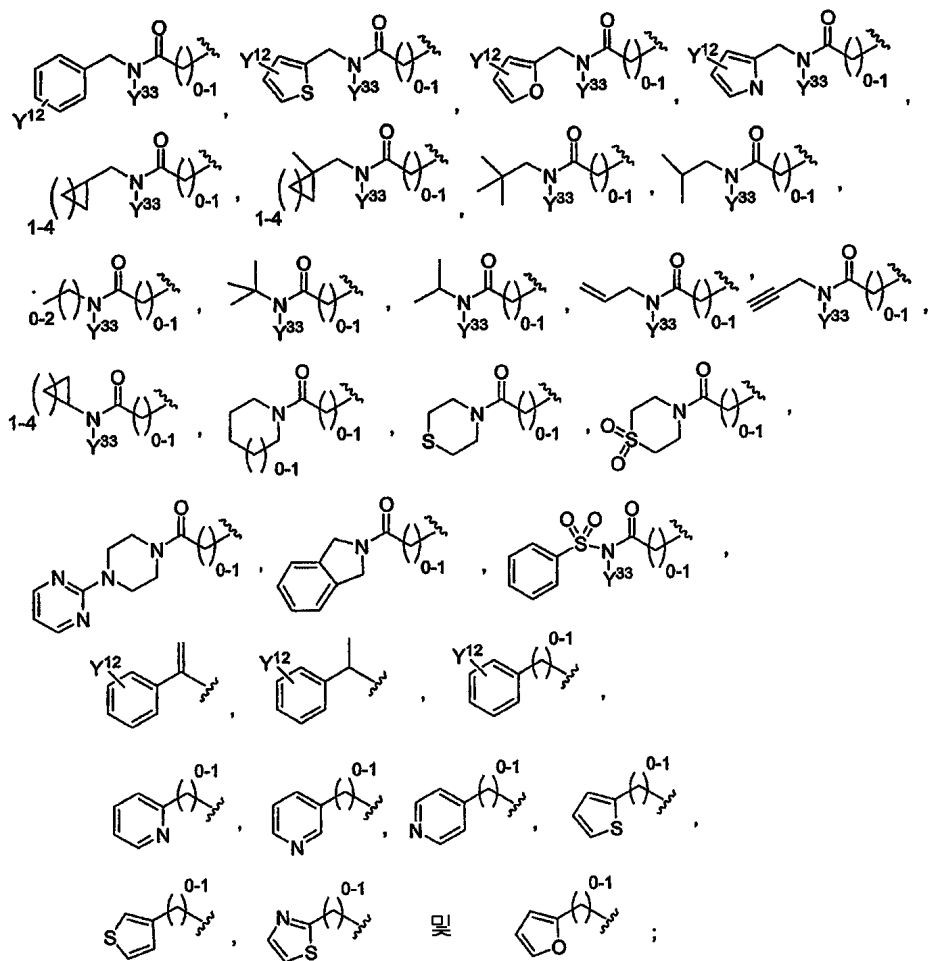


여기서,

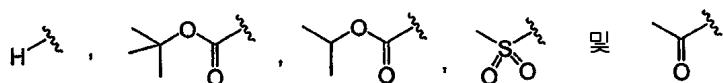
Y³¹은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:







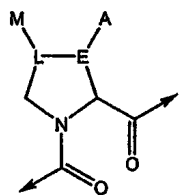
Y^{32} 가 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



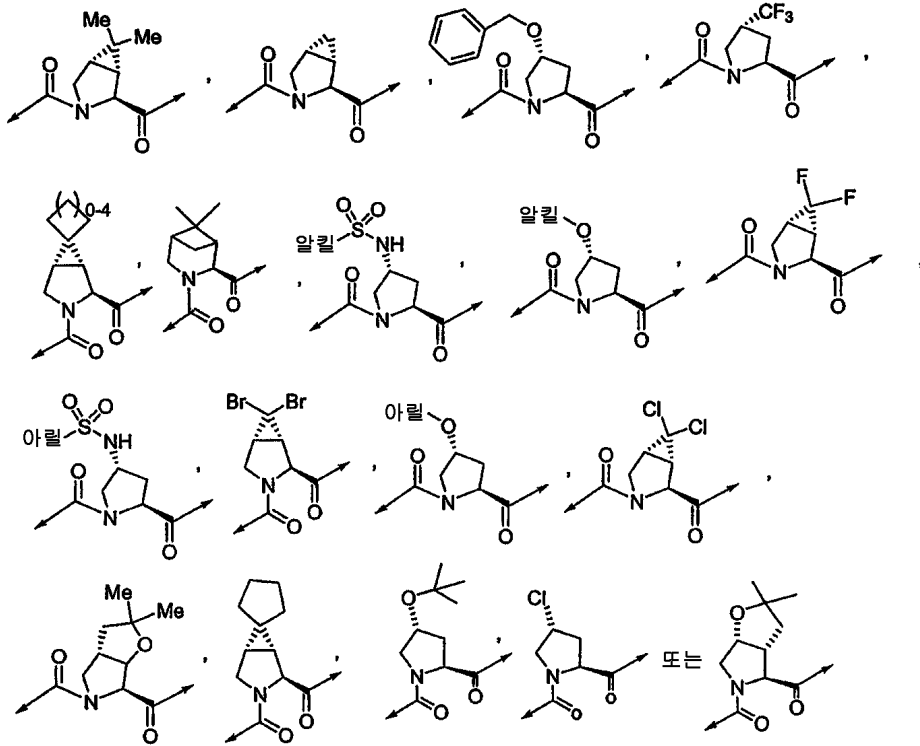
Y^{12} 가 H, CO_2H , CO_2Me , OMe, F, Cl, Br, NH_2 , $N(H)S(O_2)CH_3$, $N(H)C(O)CH_3$, NO_2 , NMe_2 , $S(O_2)NH_2$, CF_3 , Me, OH,

OCF_3 및 $C(O)NH_2$ 로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, Y^{33} 이 식 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

잔기



가



청구항 13.

활성 성분으로서 하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14.

제13항에 있어서, HCV와 관련된 질환을 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 15.

제14항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 하나 이상의 항바이러스제를 추가로 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 17.

제16항에 있어서, 하나 이상의 인터페론을 추가로 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 18.

제17항에 있어서, 하나 이상의 항바이러스제가 리바비린이고 하나 이상의 인터페론이 α -인터페론 또는 폐길화된 인터페론인 약제학적 조성물.

청구항 19.

치료학적 유효량의 하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 HCV와 관련된 질환의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, HCV와 관련된 질환을 치료하는 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 투여가 경구 또는 피하 투여인 방법.

청구항 21.

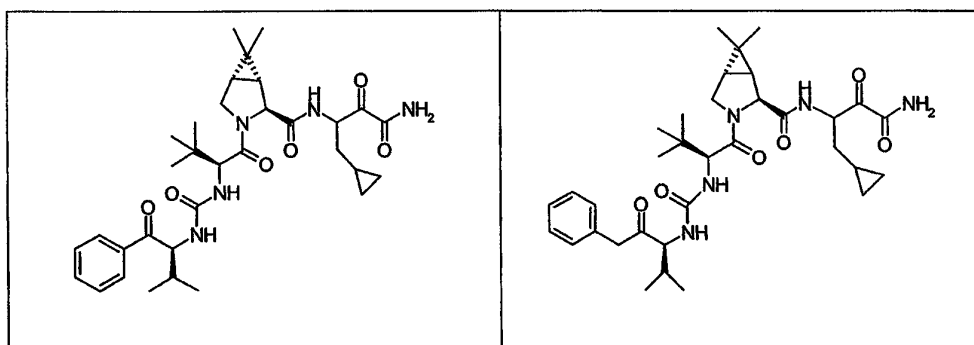
HCV와 관련된 질환 치료용 의약을 제조하기 위한 제1항에 따른 화합물의 용도.

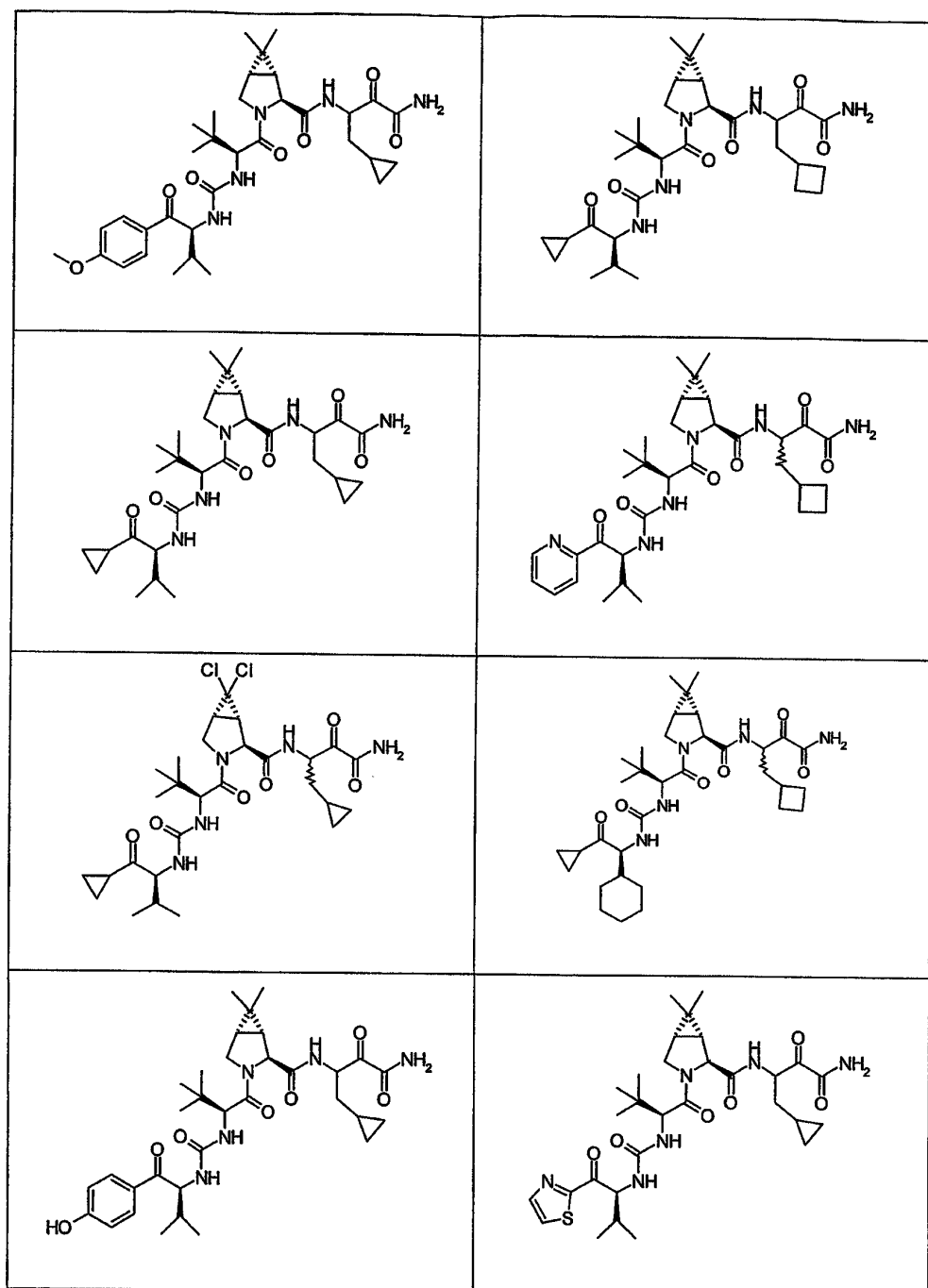
청구항 22.

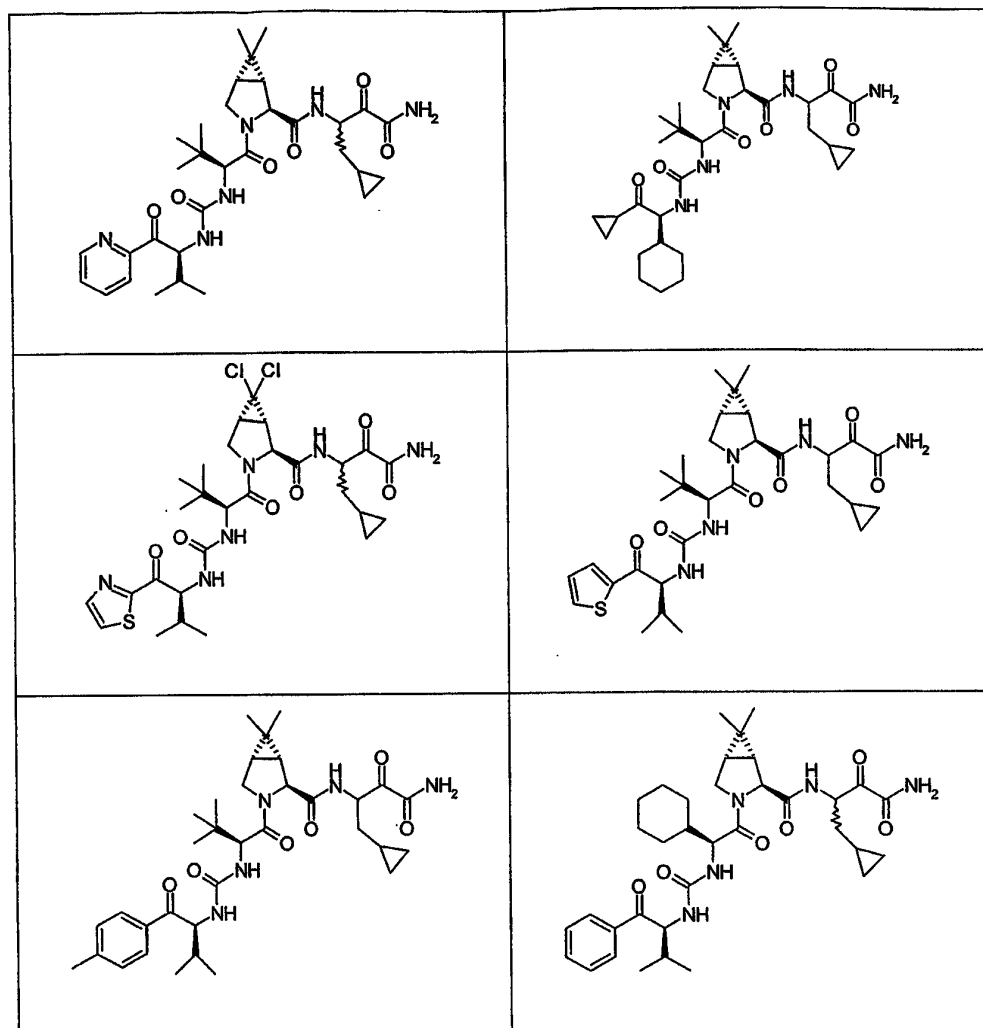
하나 이상의 제1항에 따른 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 친밀하게 물리적으로 접촉시킴을 포함하여, HCV와 관련된 질환 치료용 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

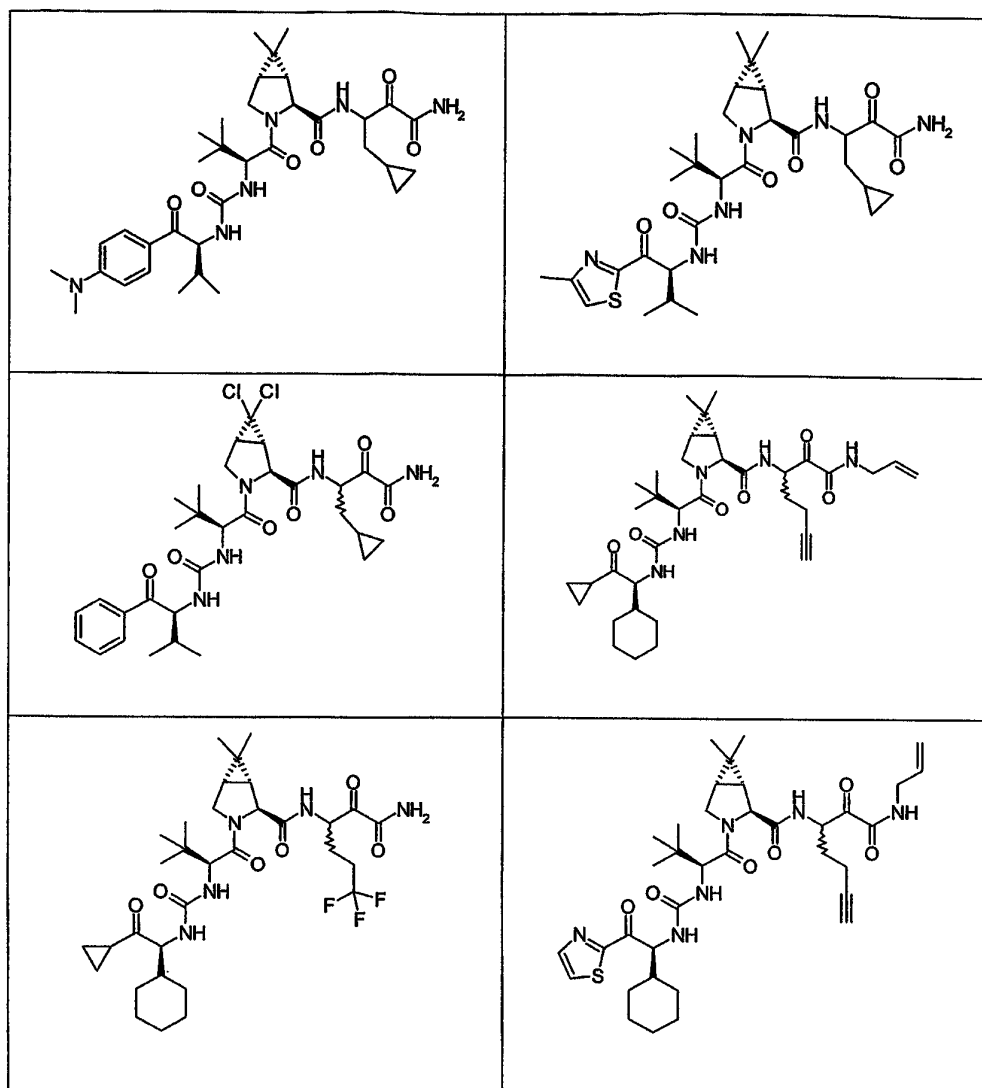
청구항 23.

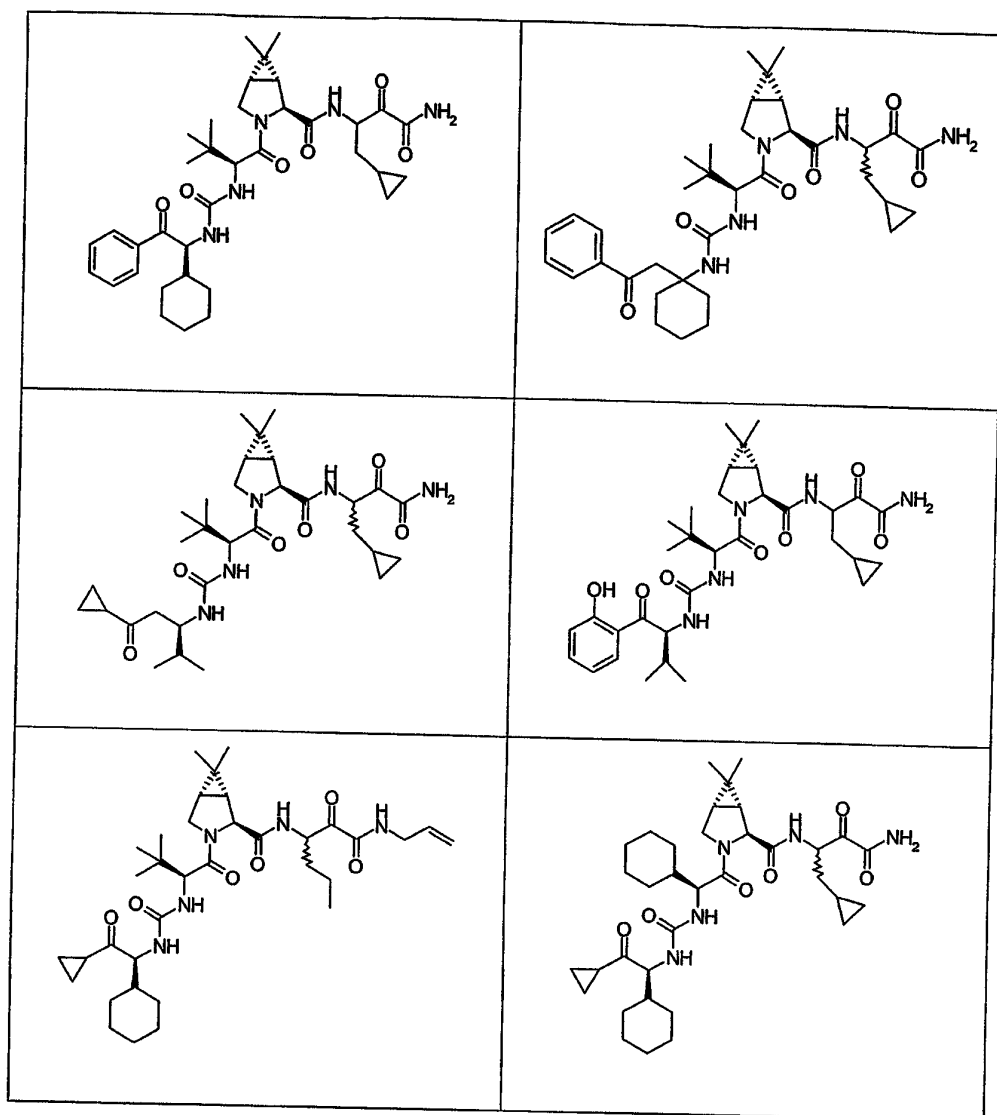
하기 나열된 구조식의 화합물들 중에서 선택된, HCV 프로테아제 억제 활성을 나타내는 화합물, 또는 당해 화합물의 거울상 이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토우토머, 부분입체이성체 및 라세메이트, 또는 당해 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르:

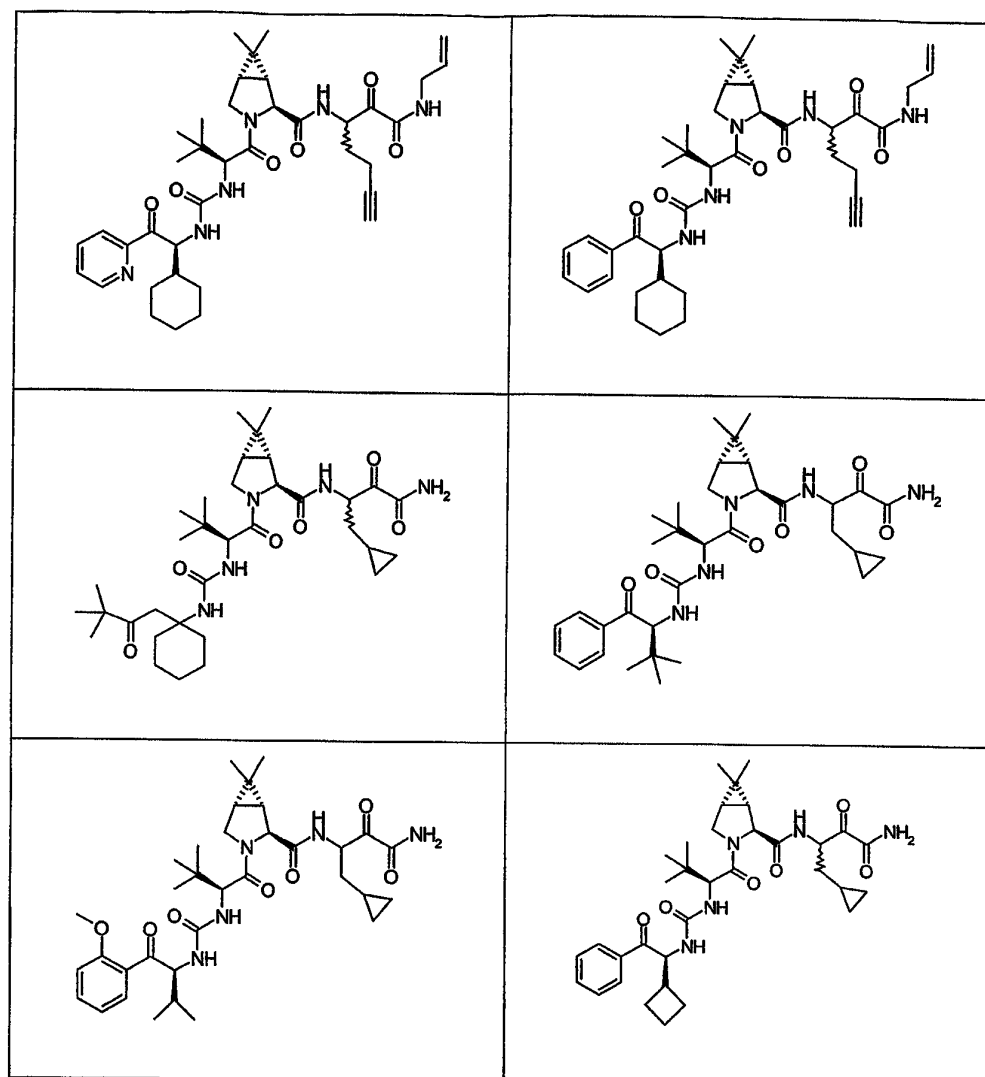


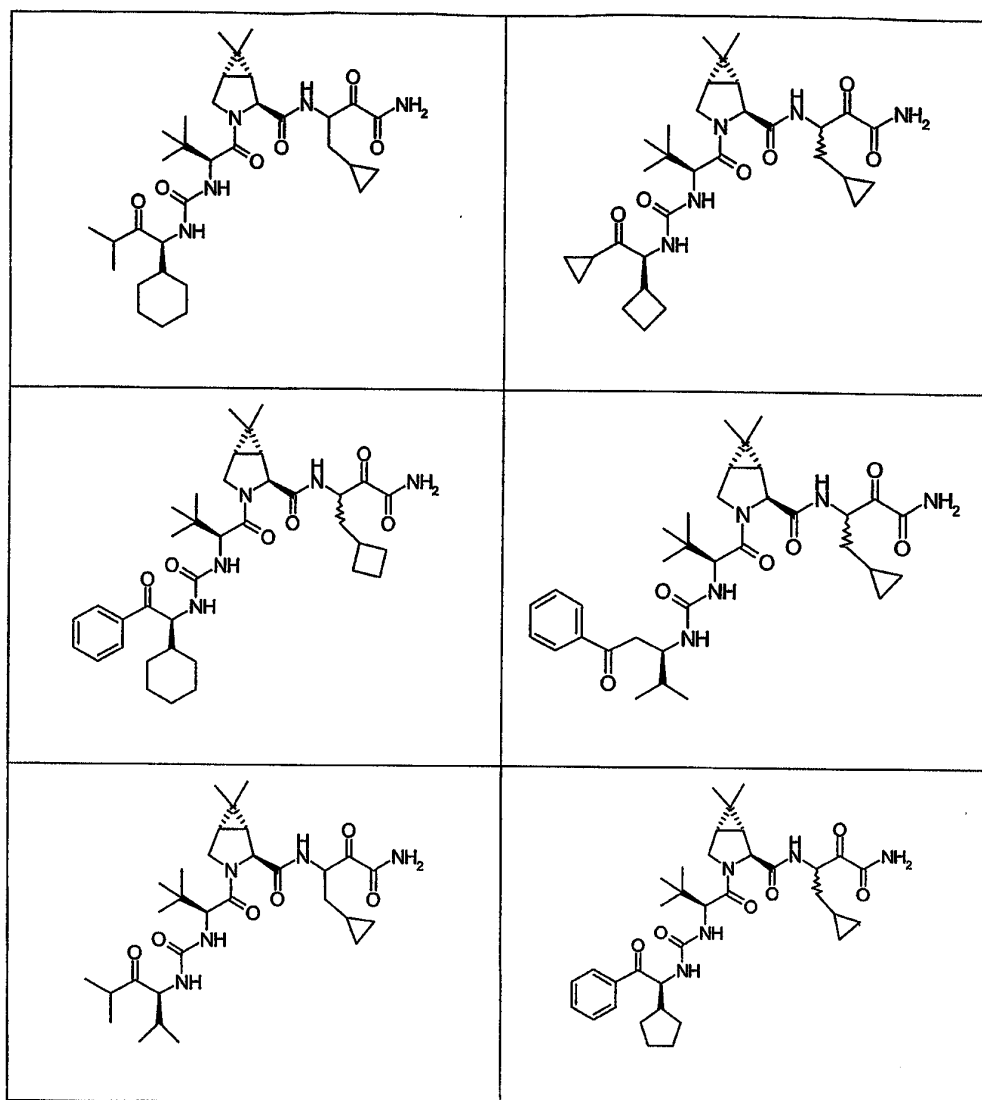


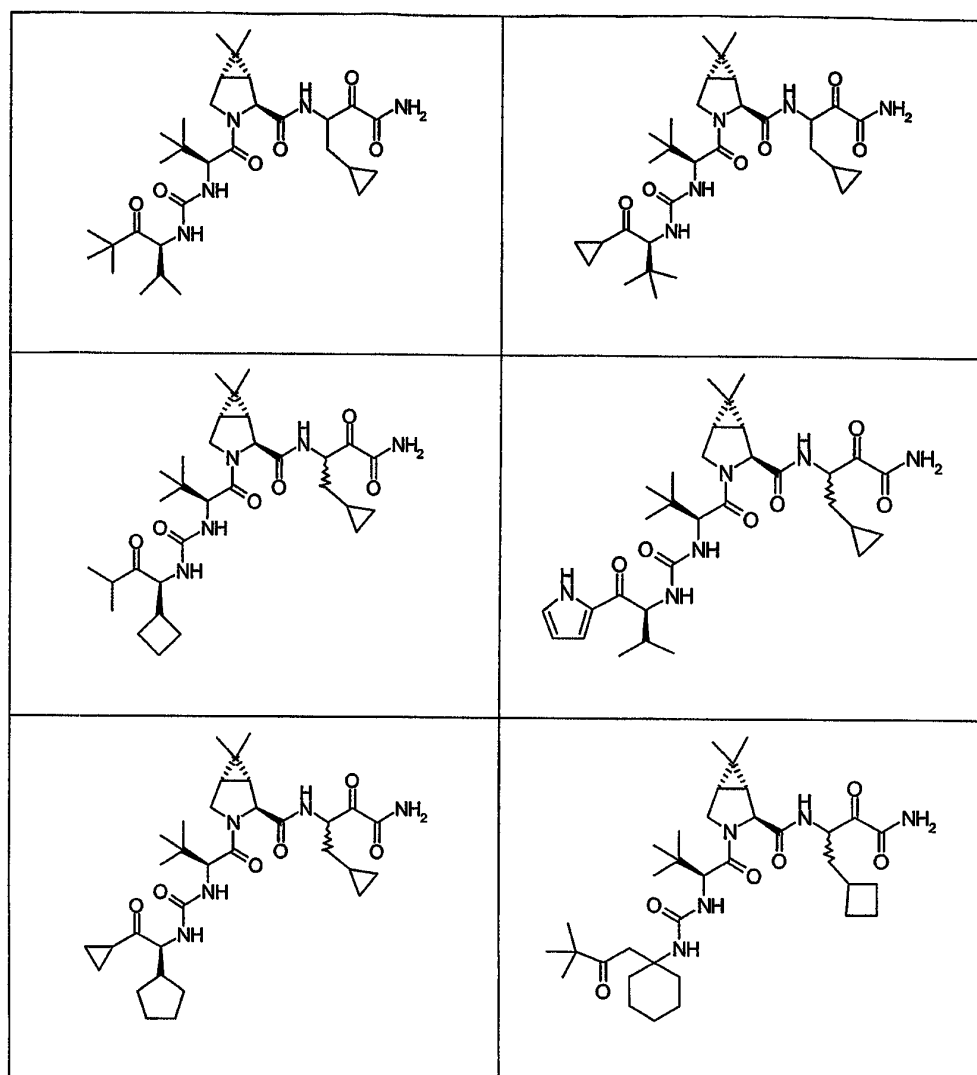


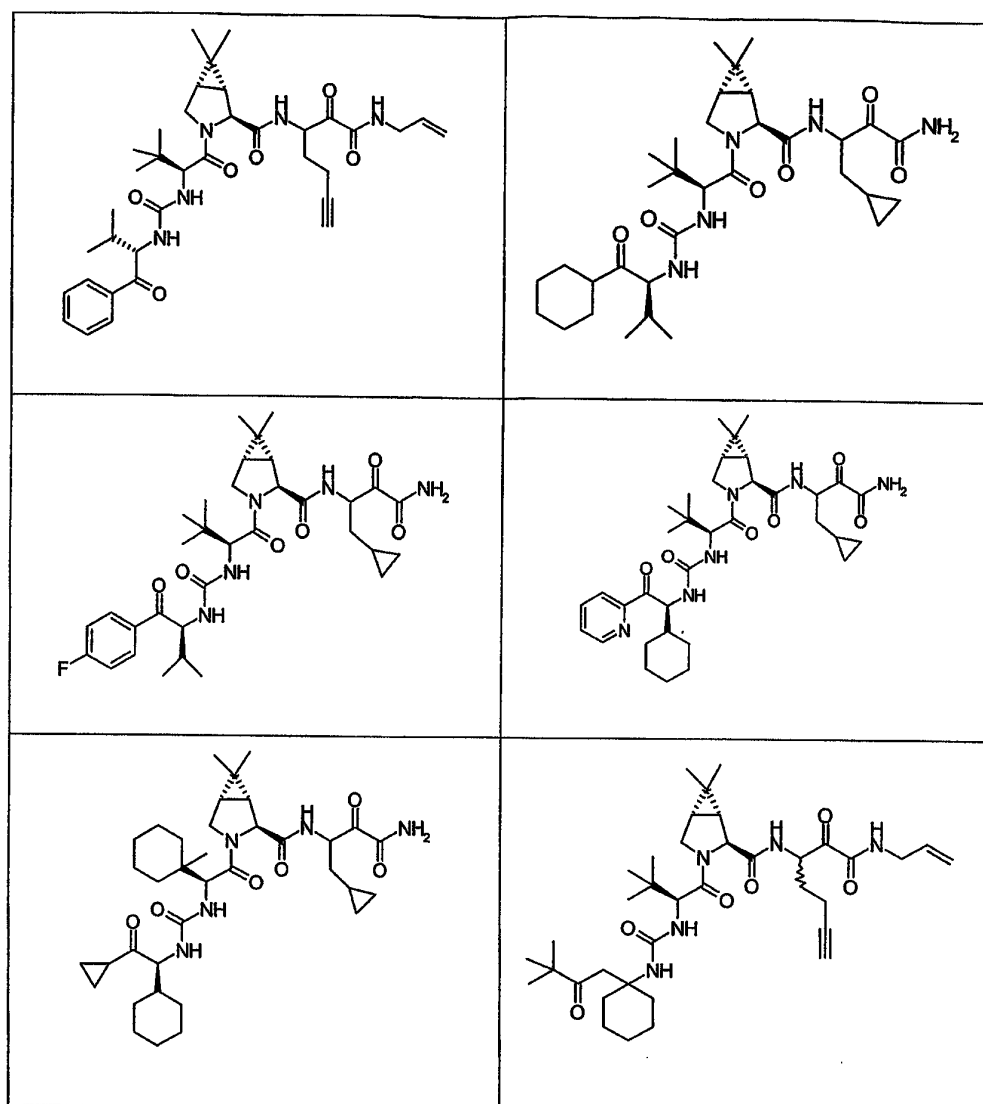


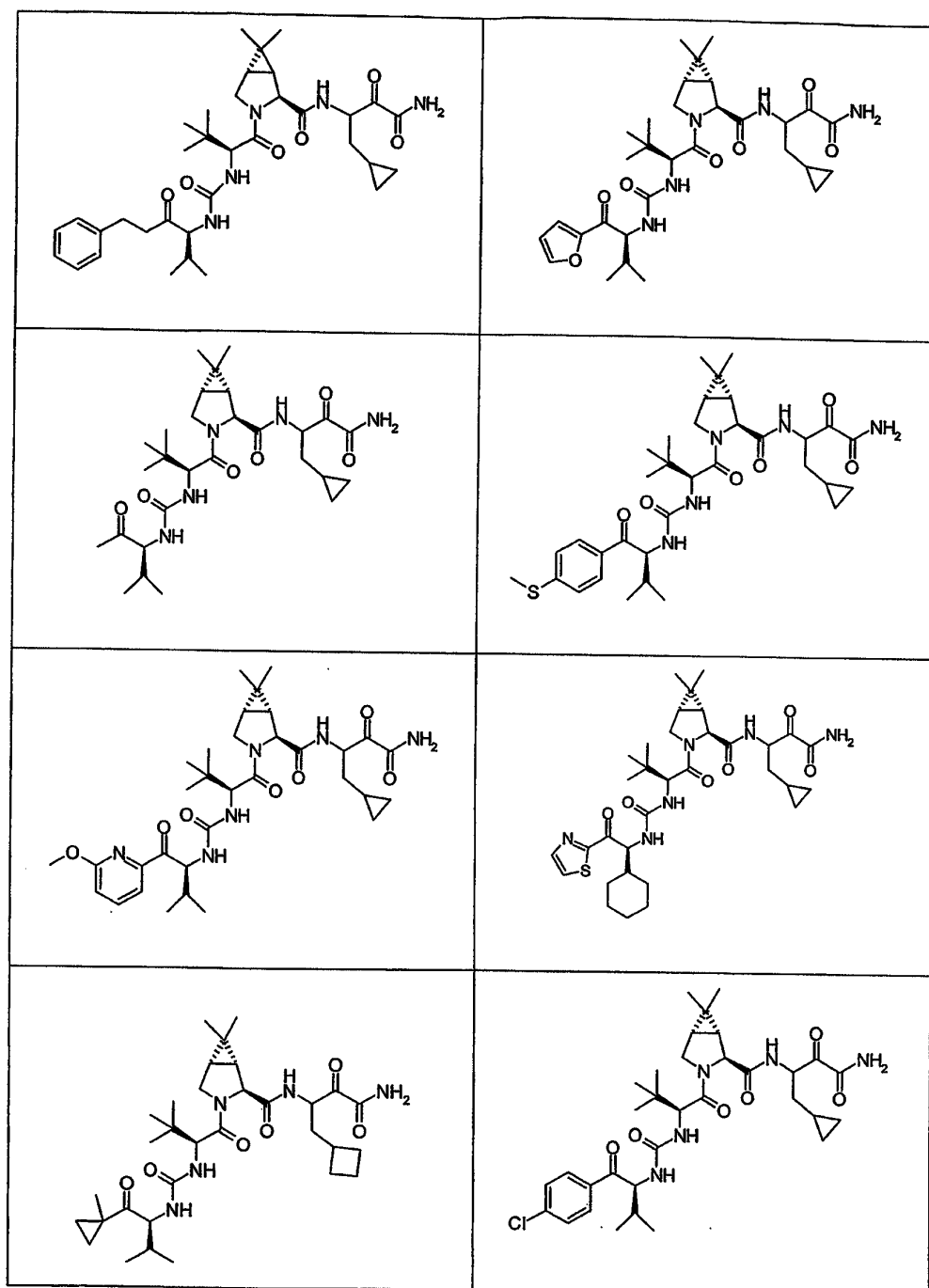


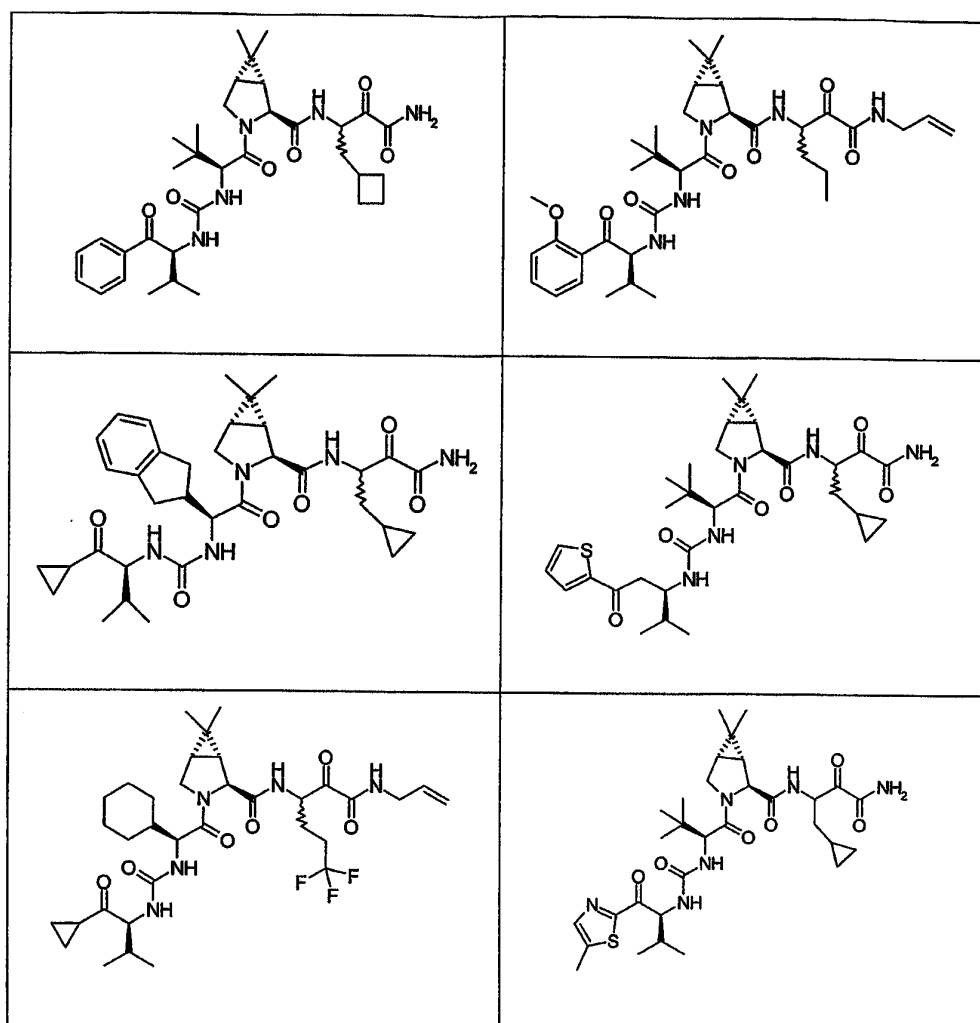


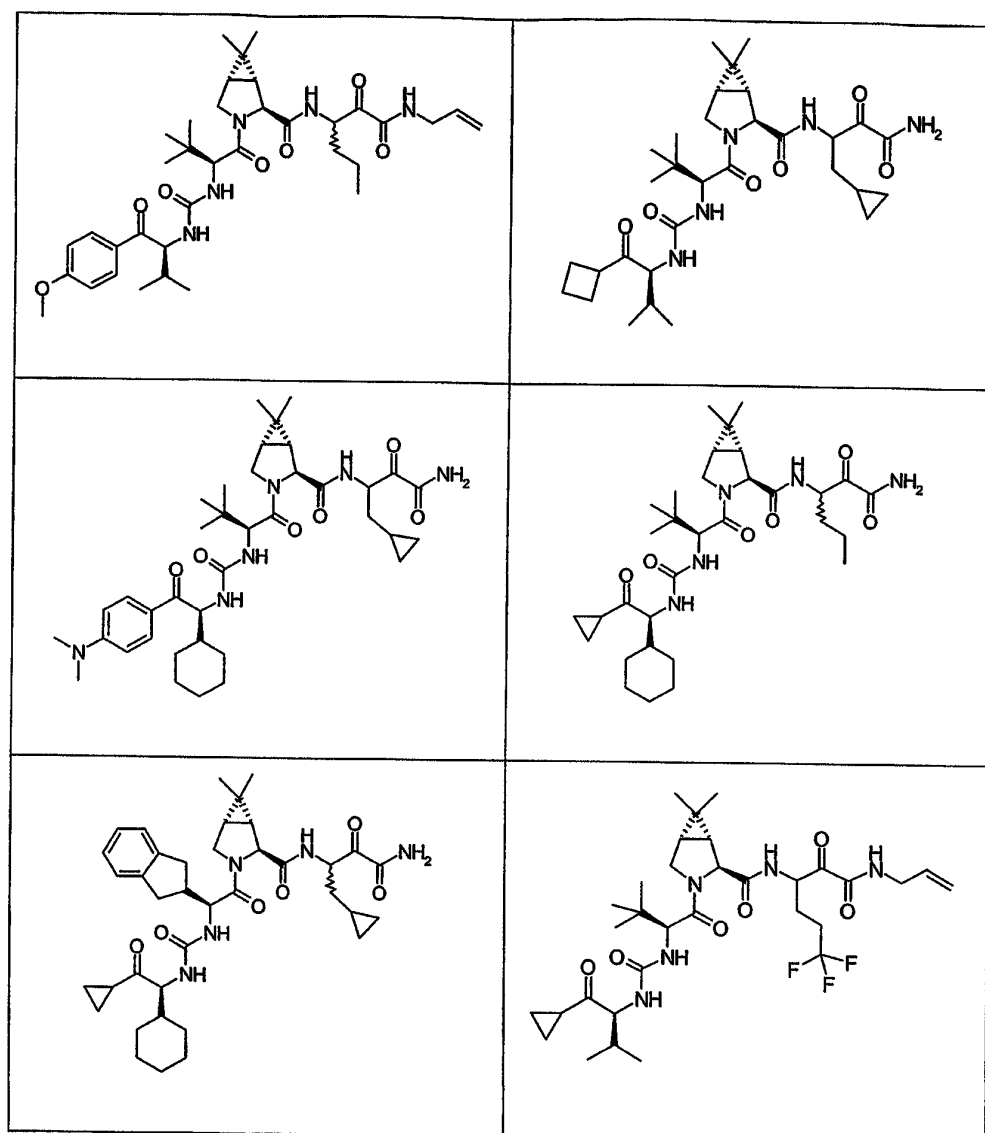


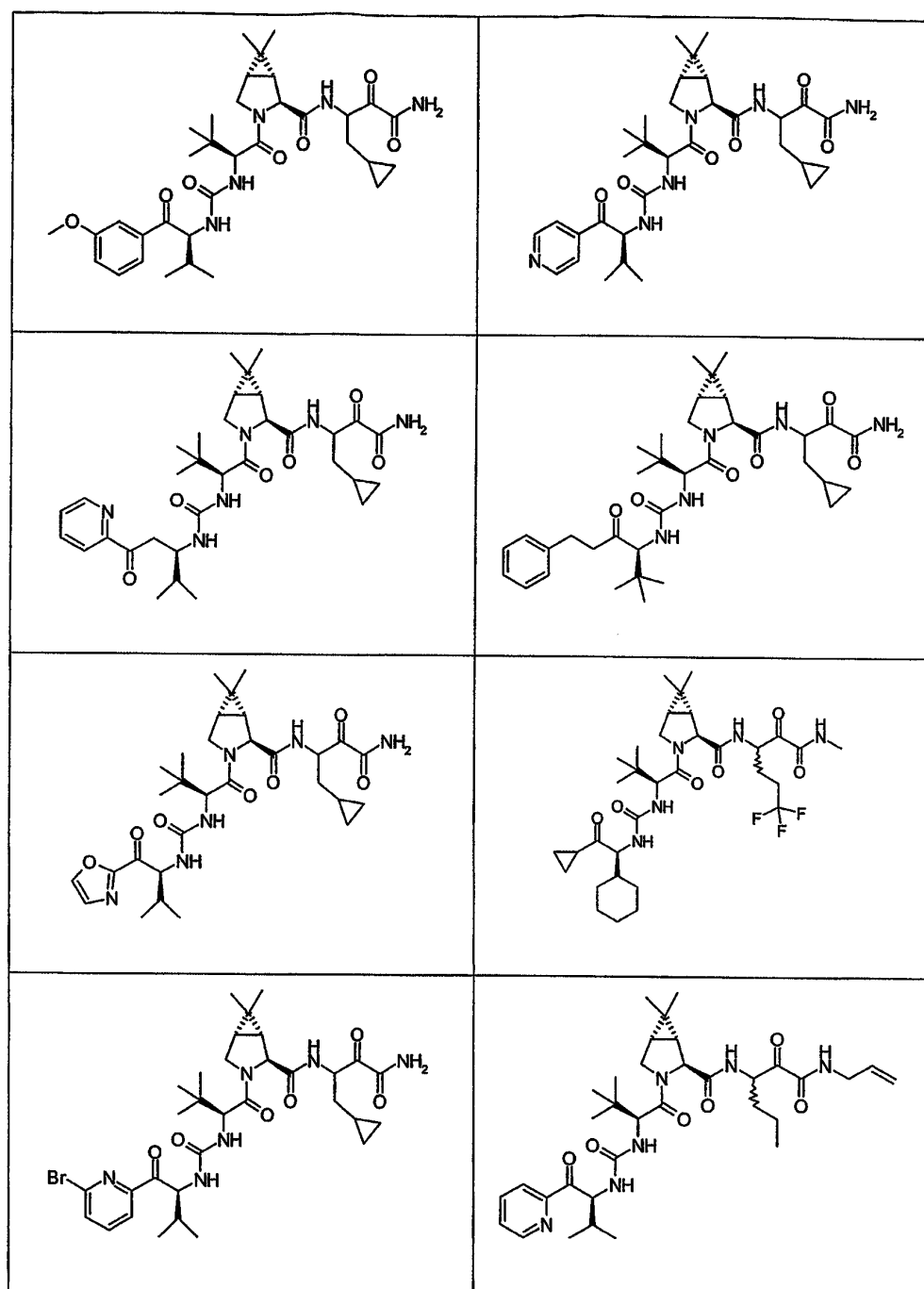


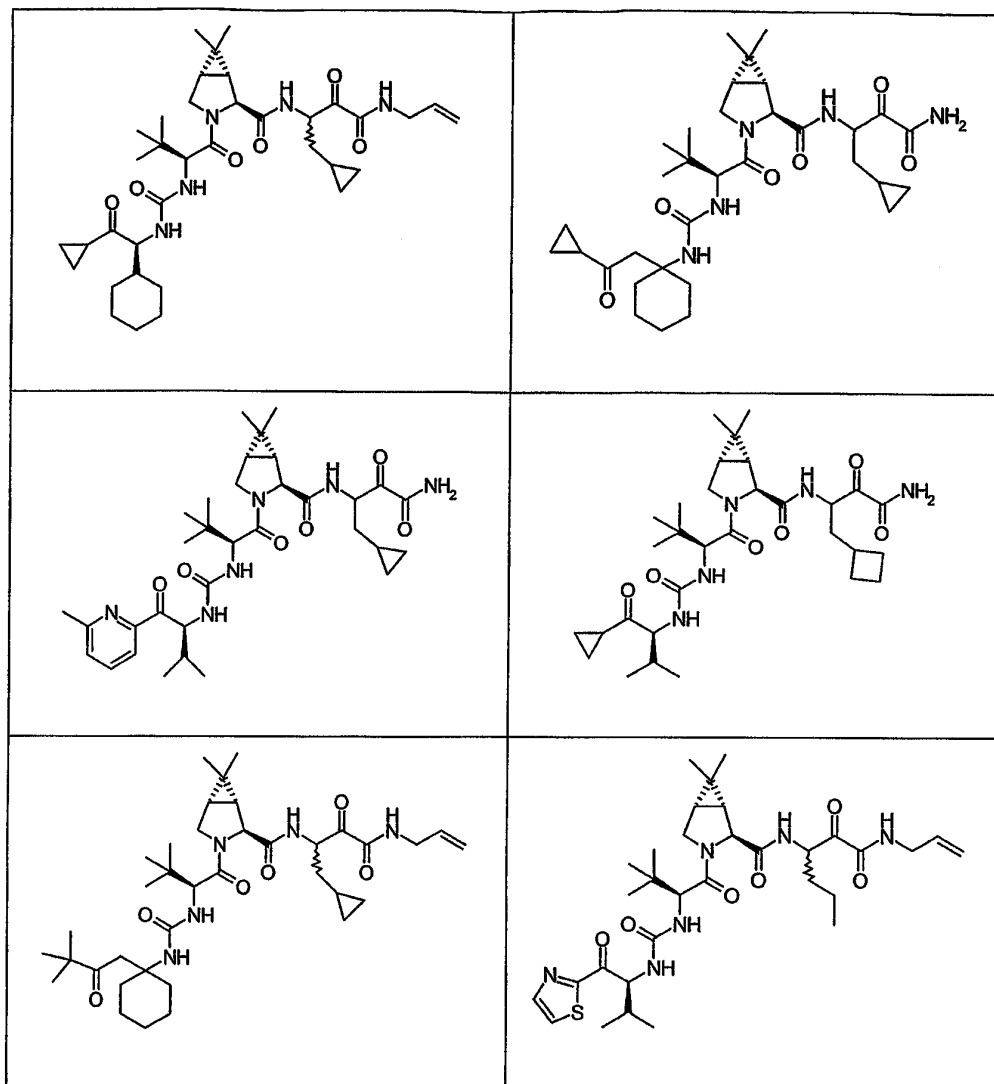


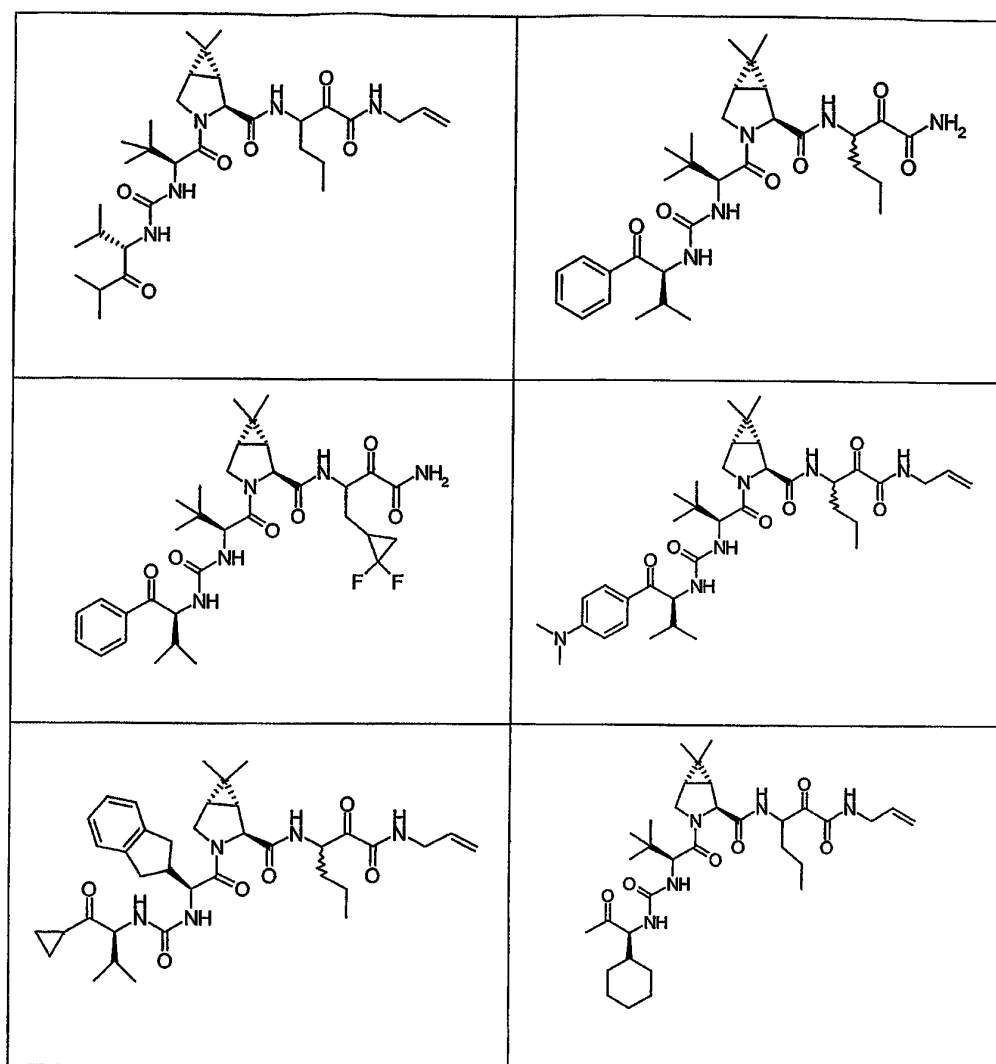


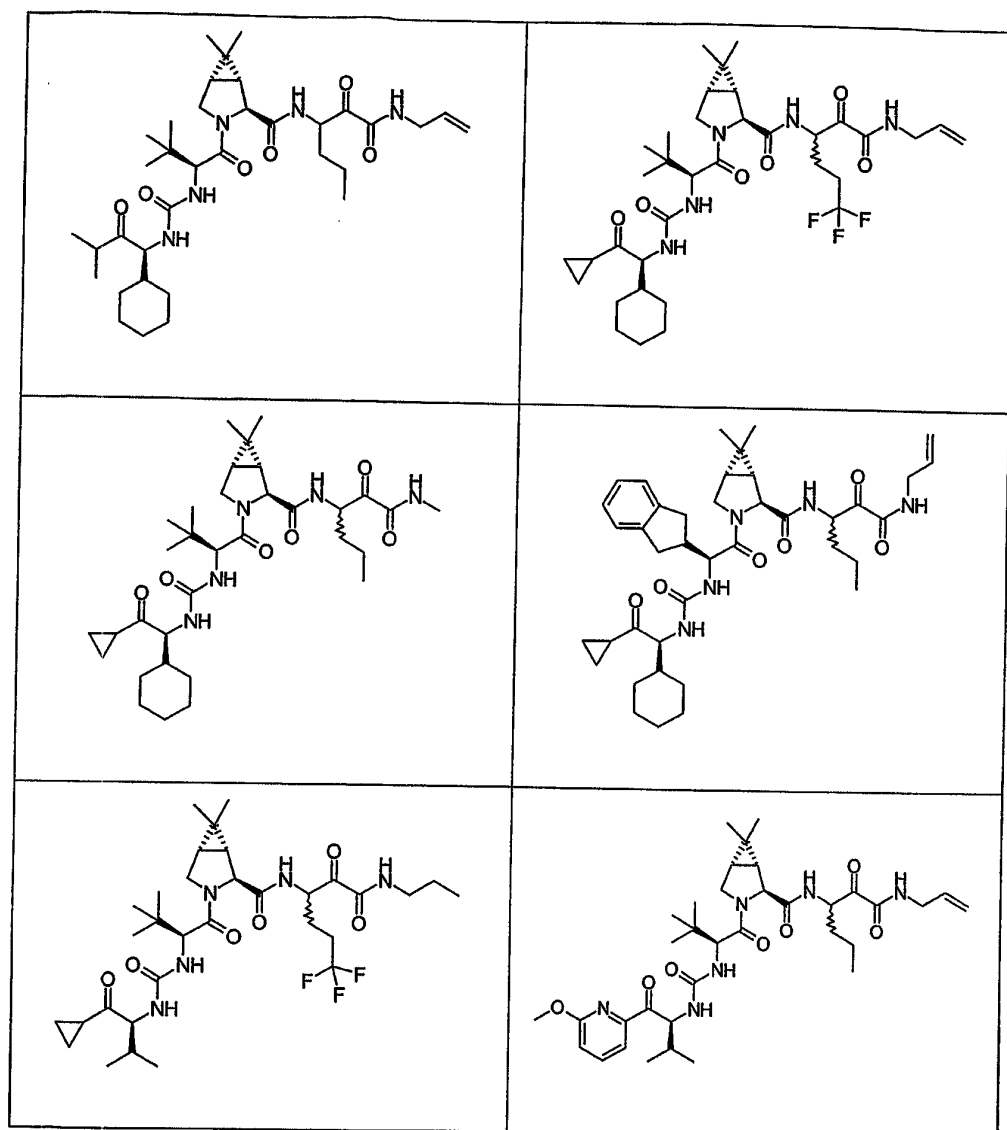


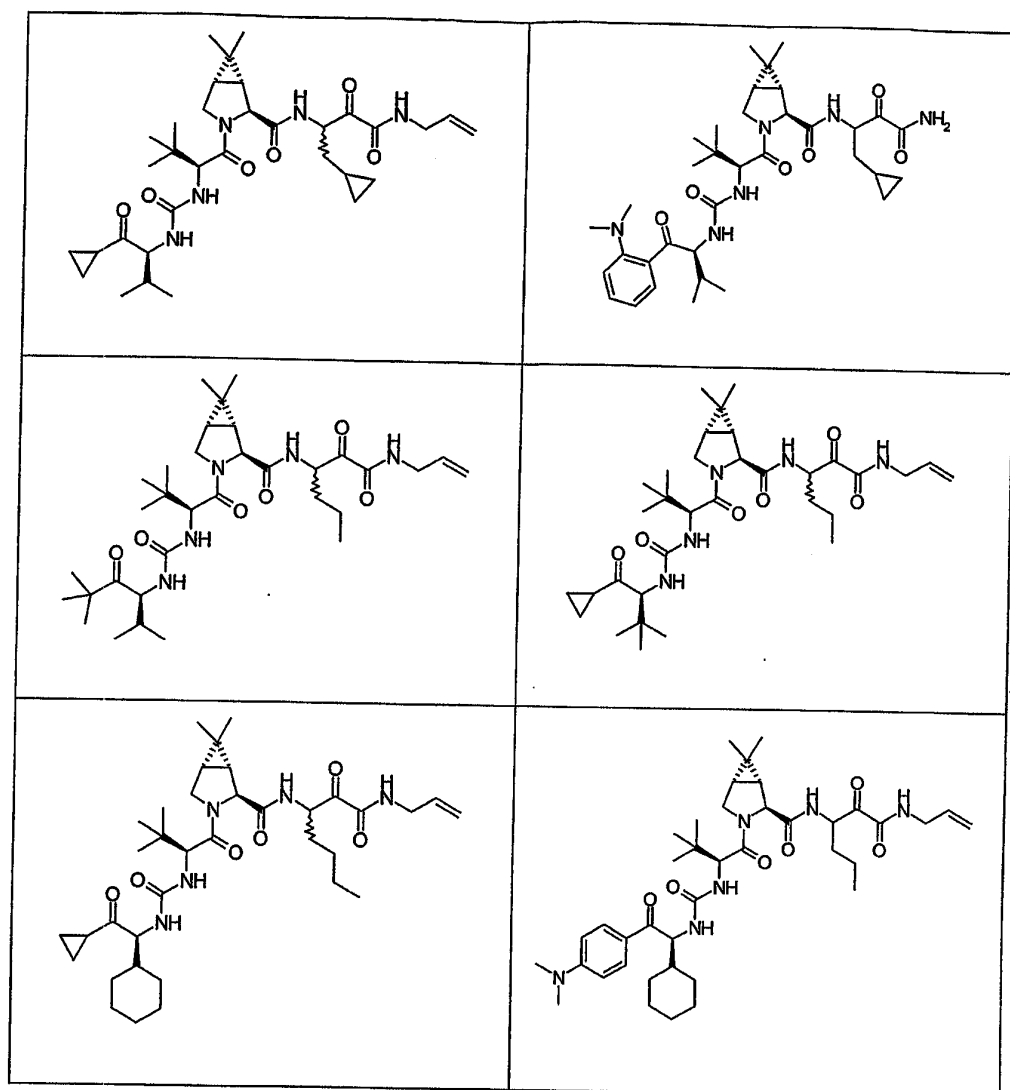


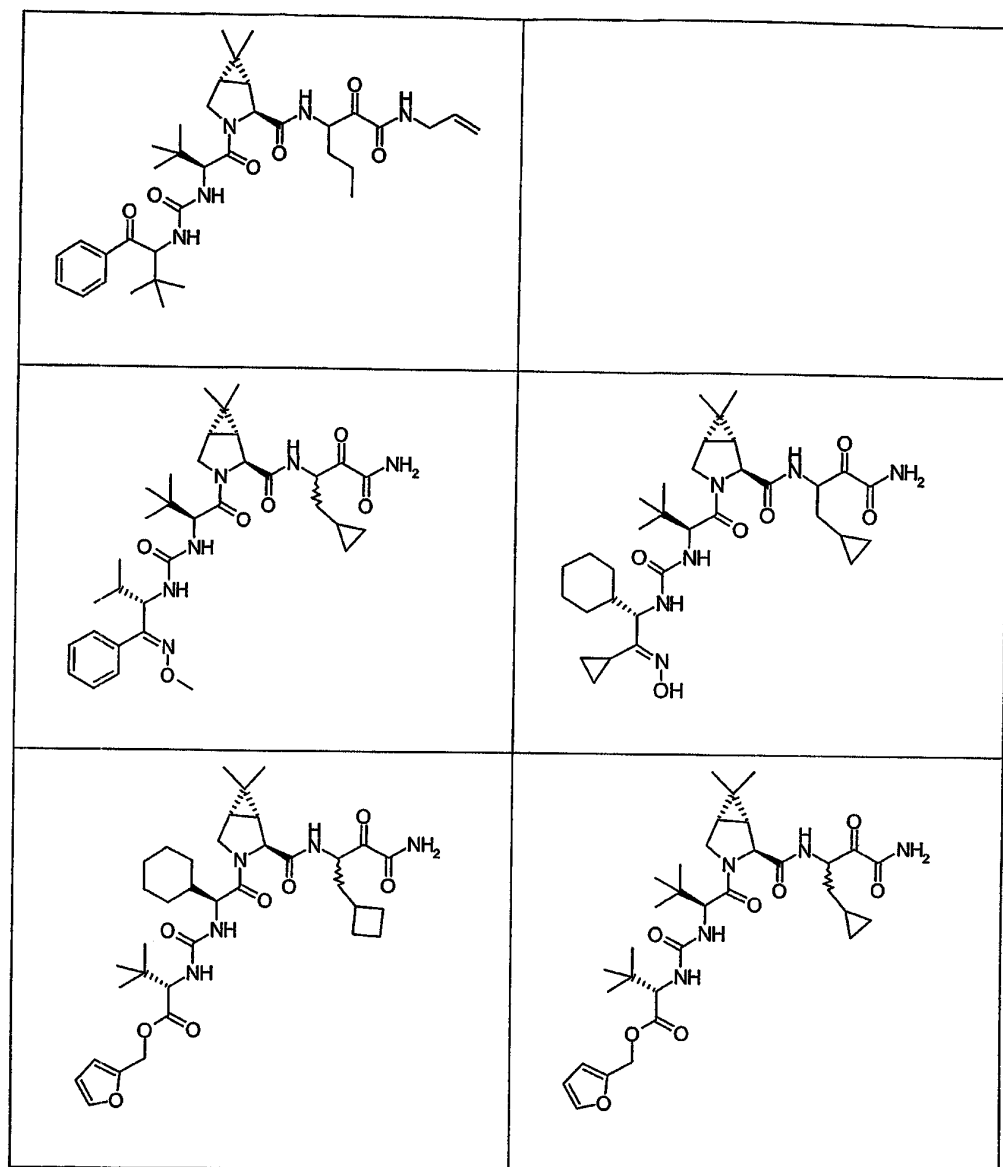


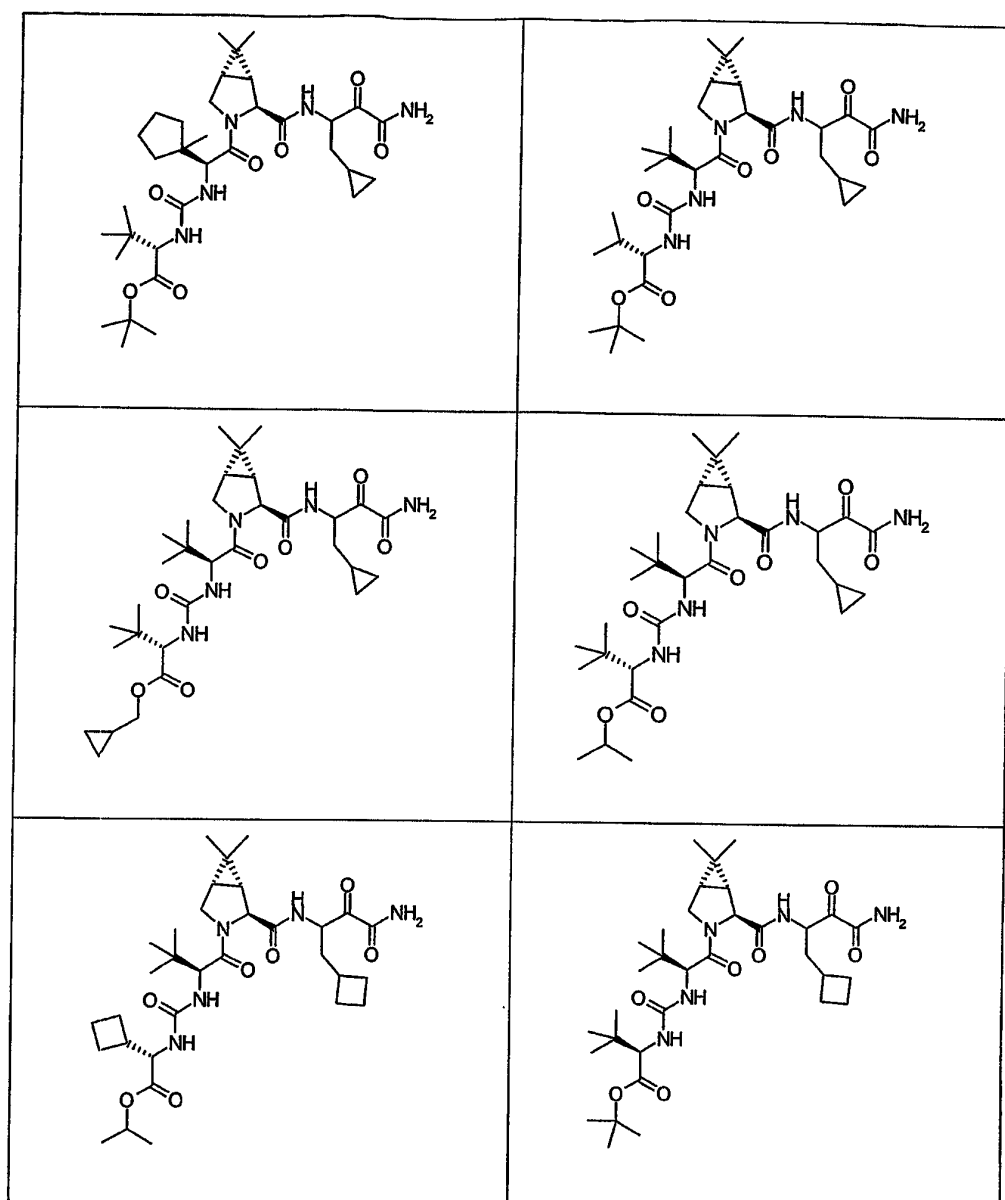


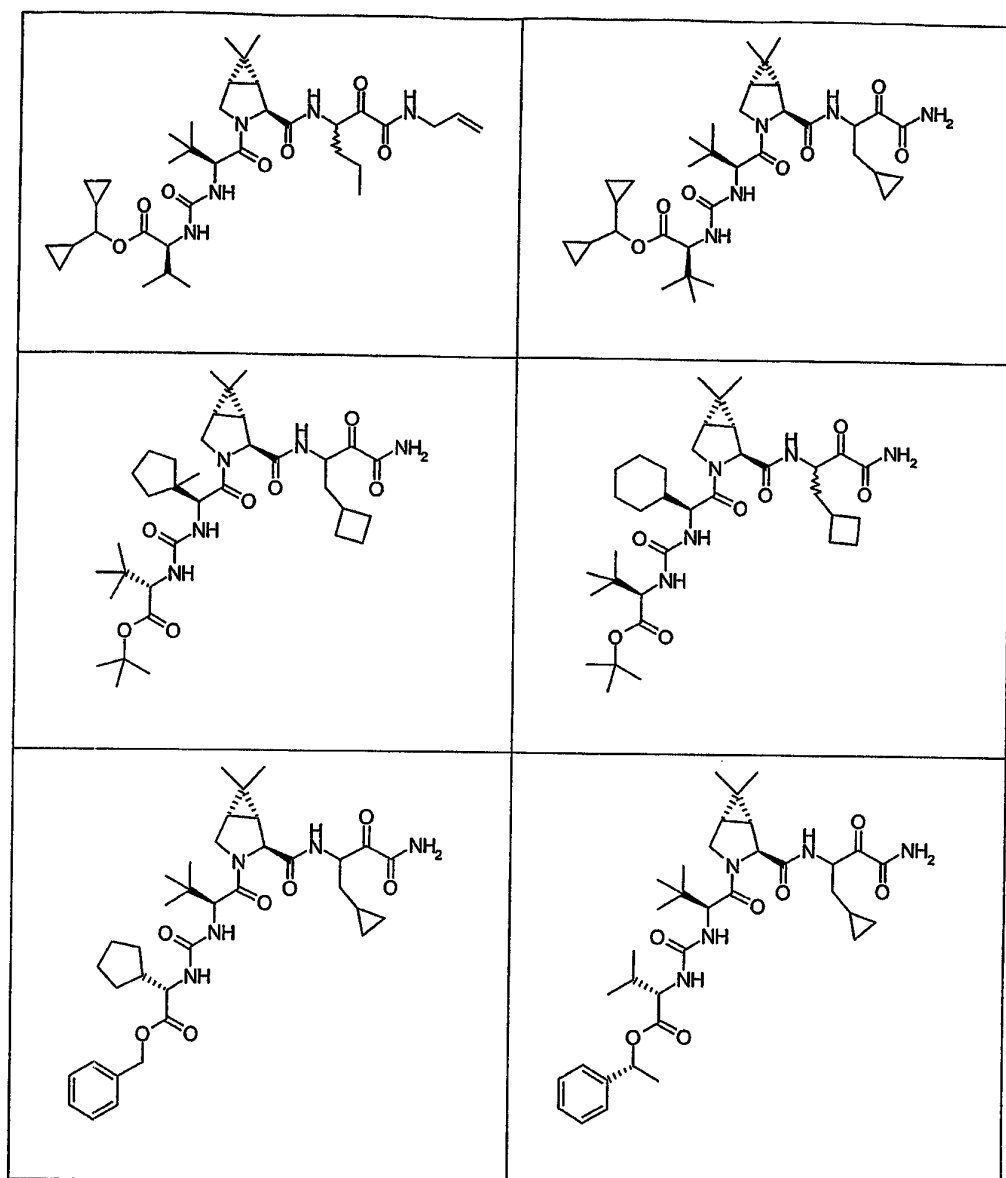


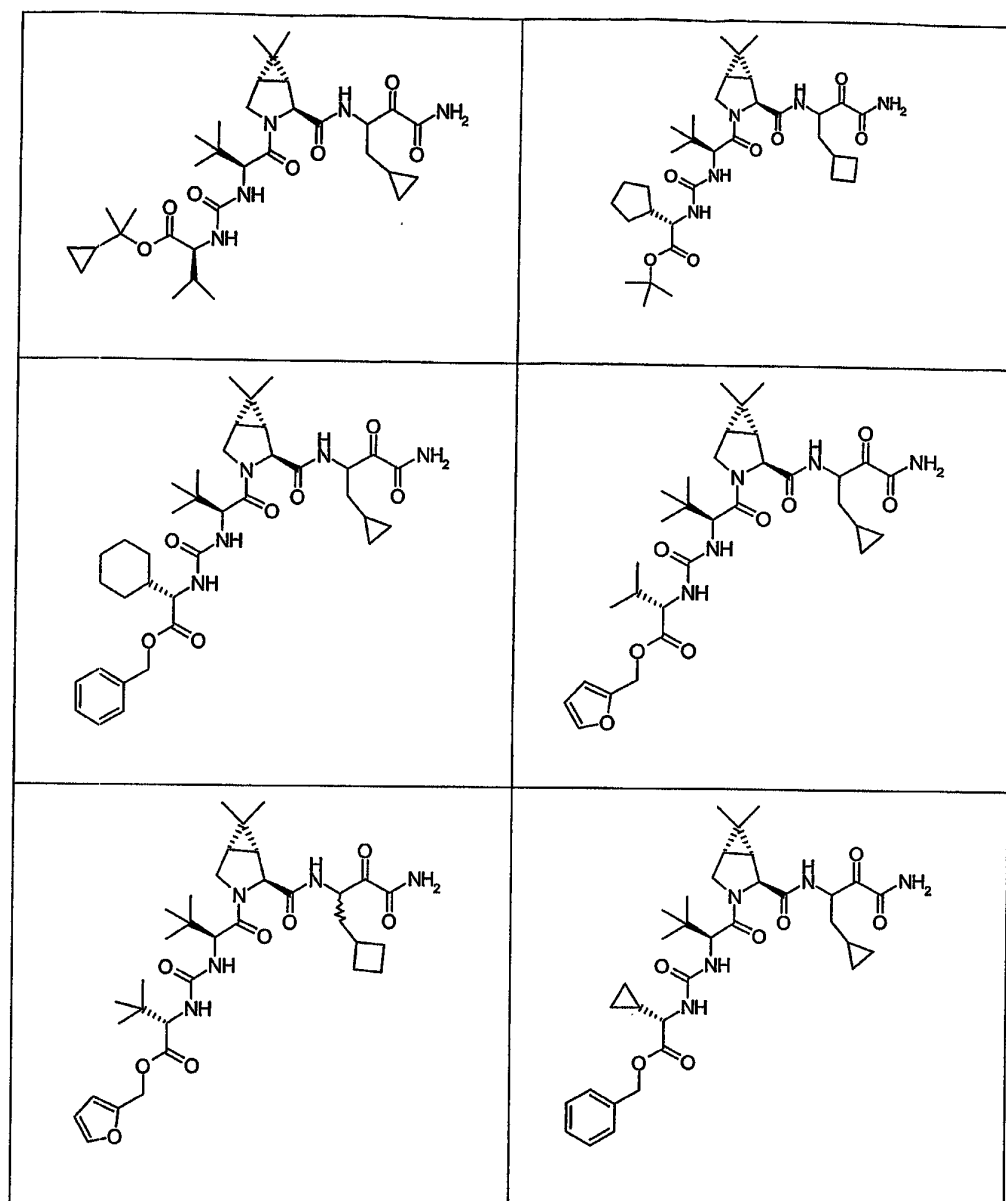


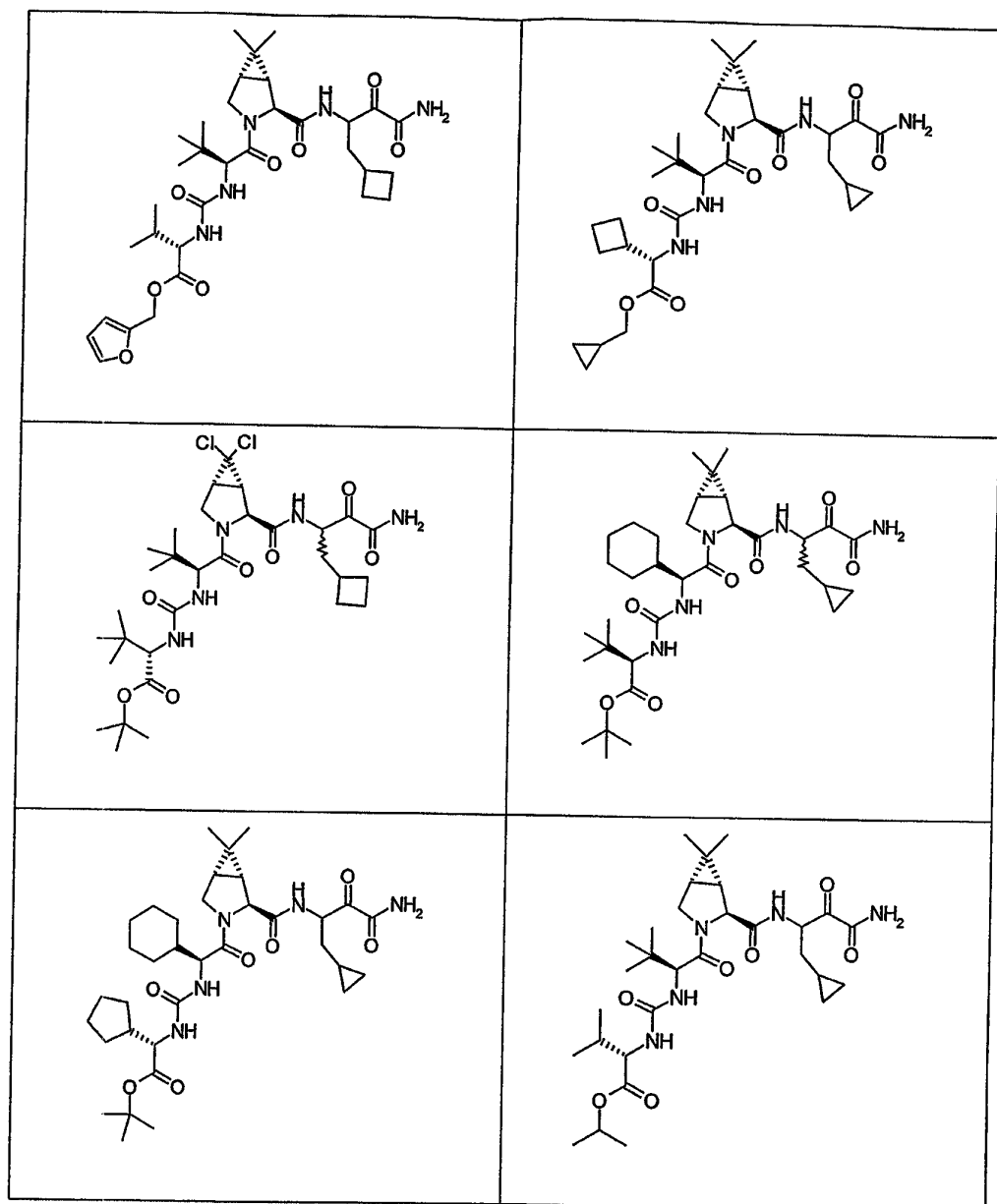


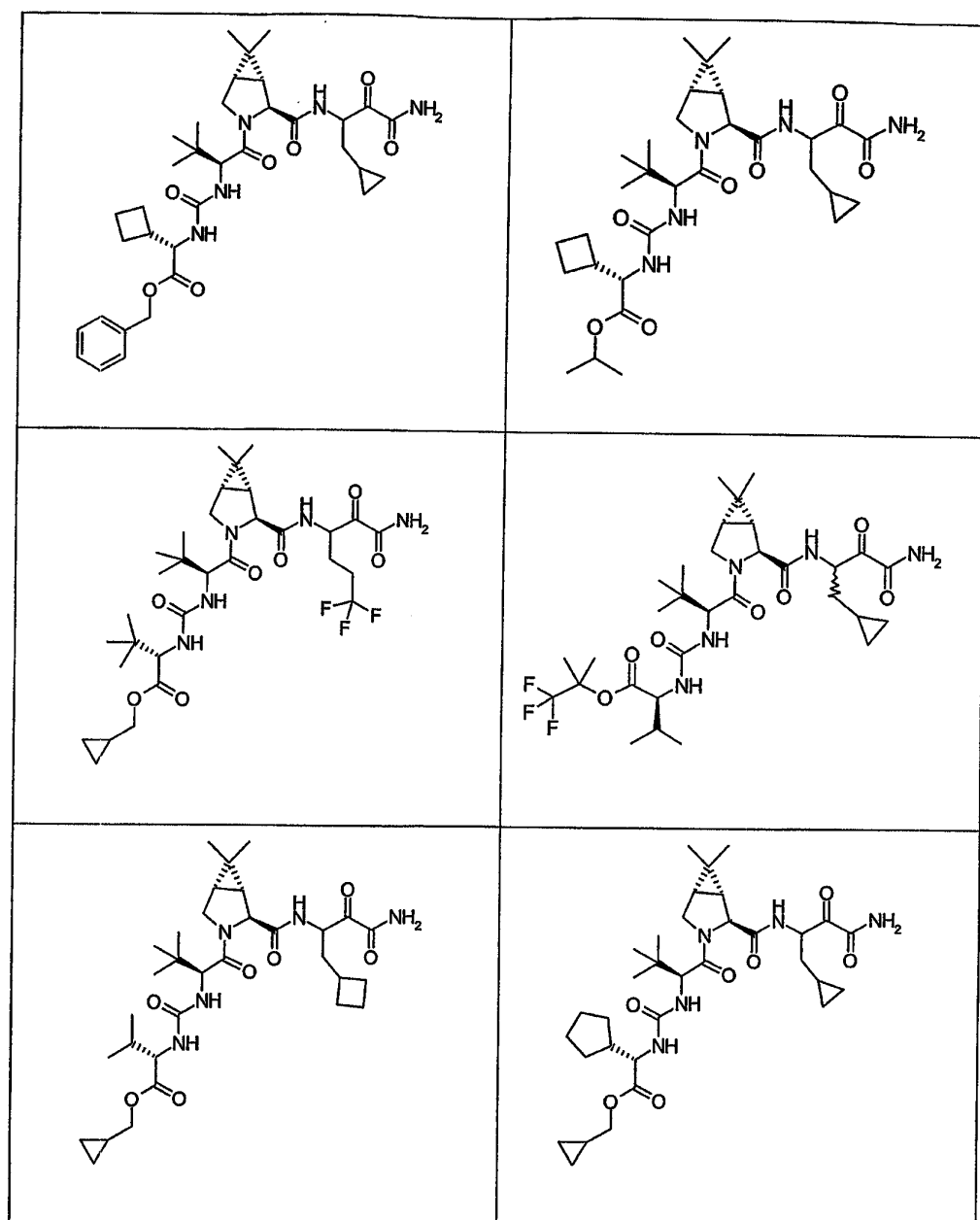


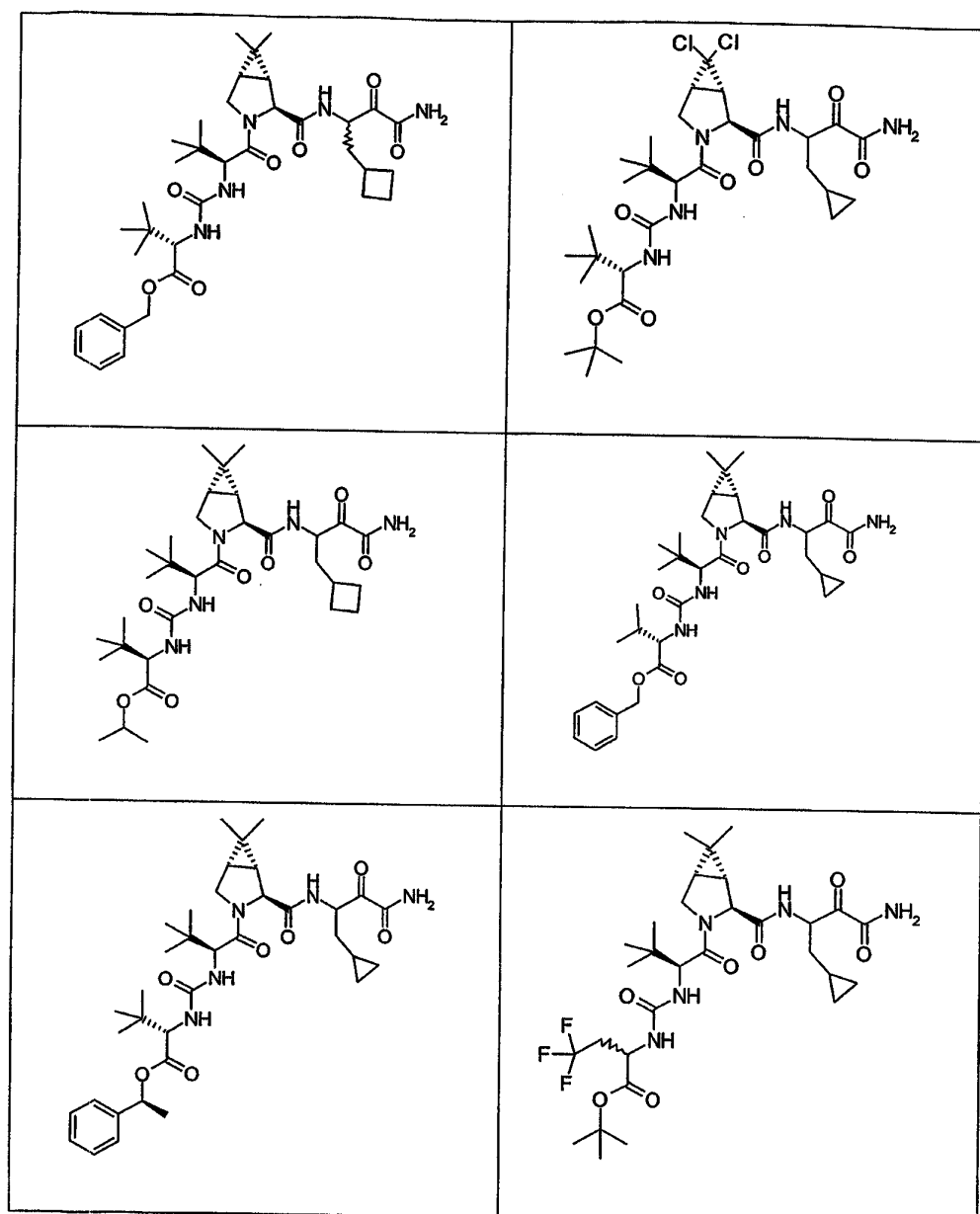


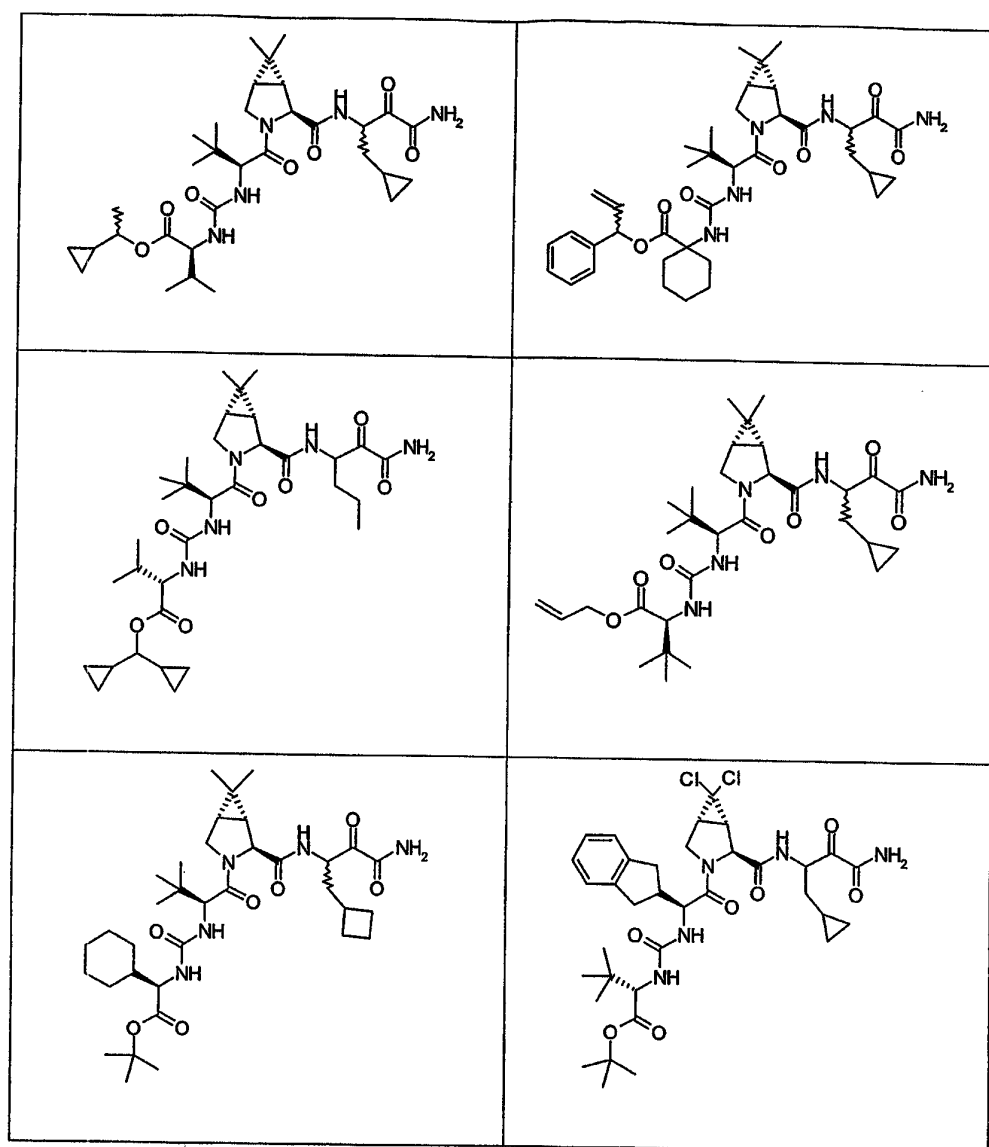


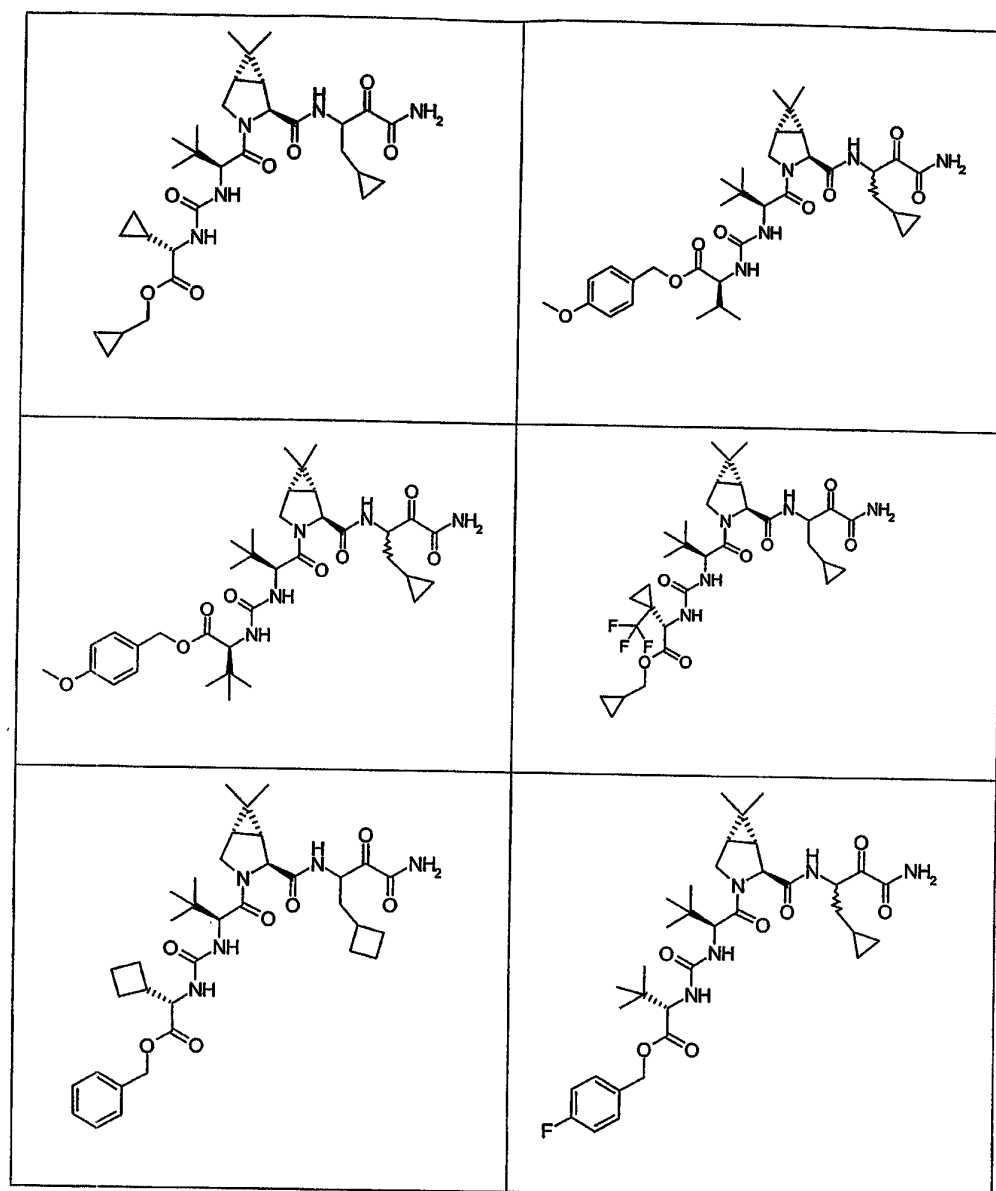


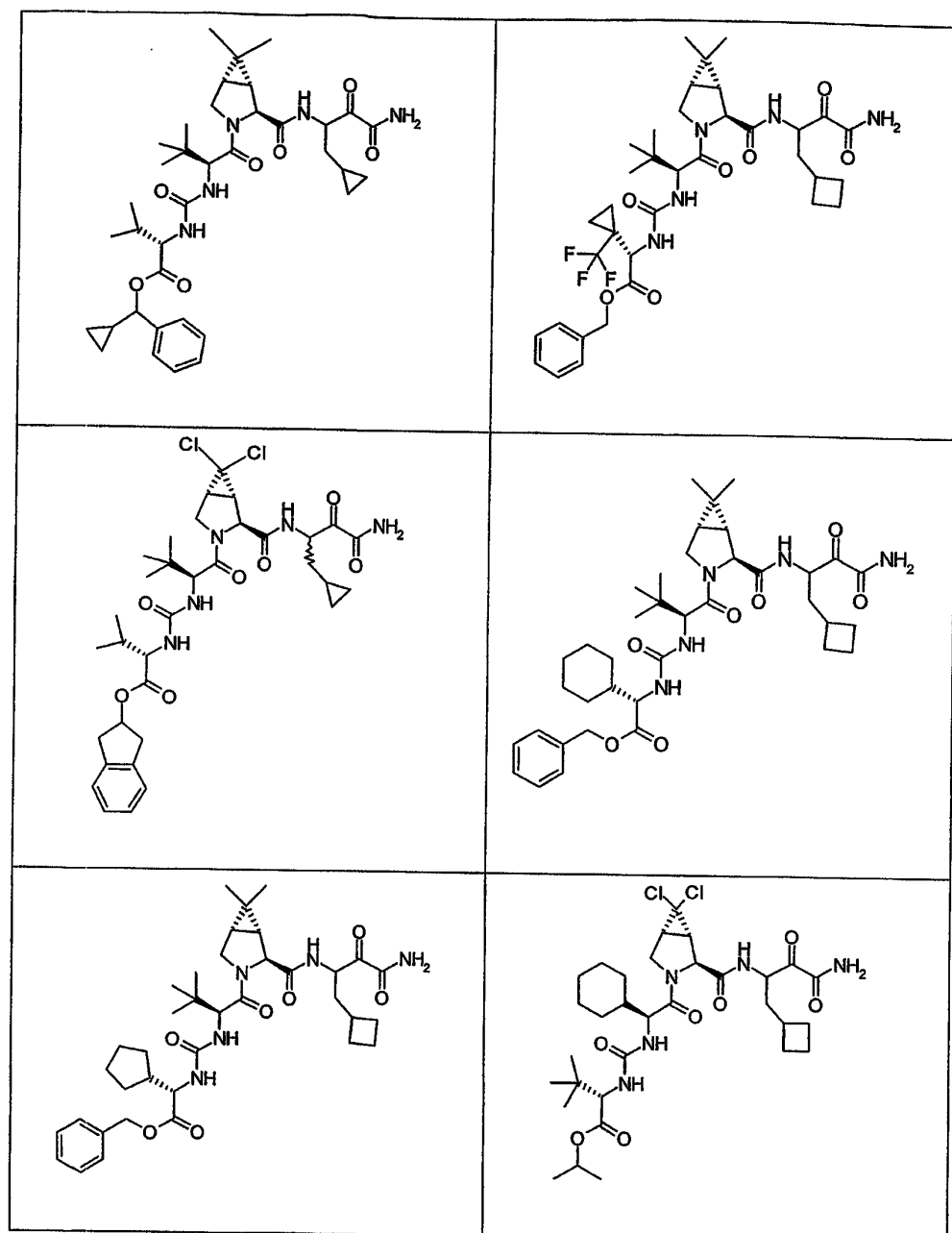


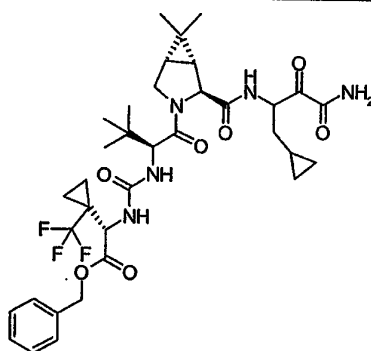
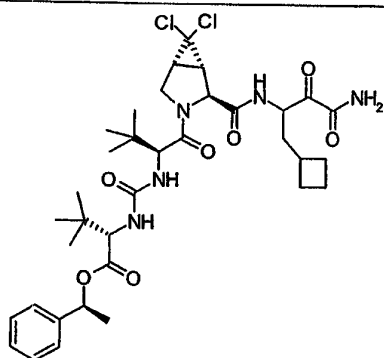
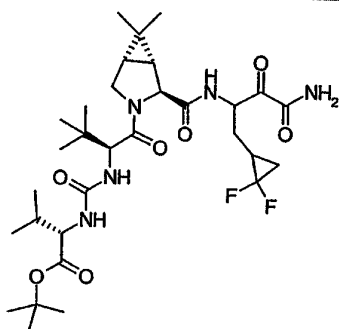
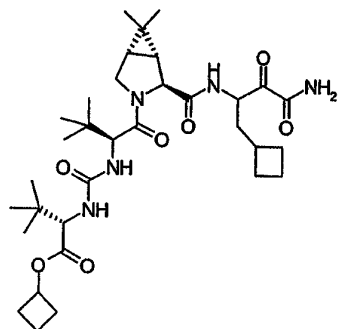
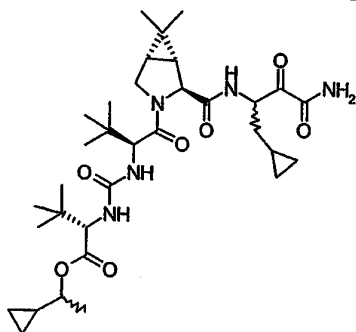
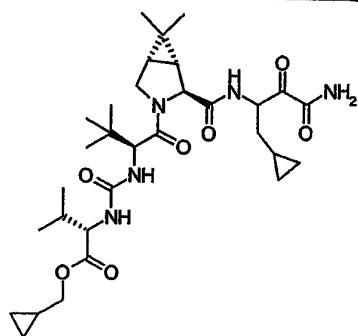


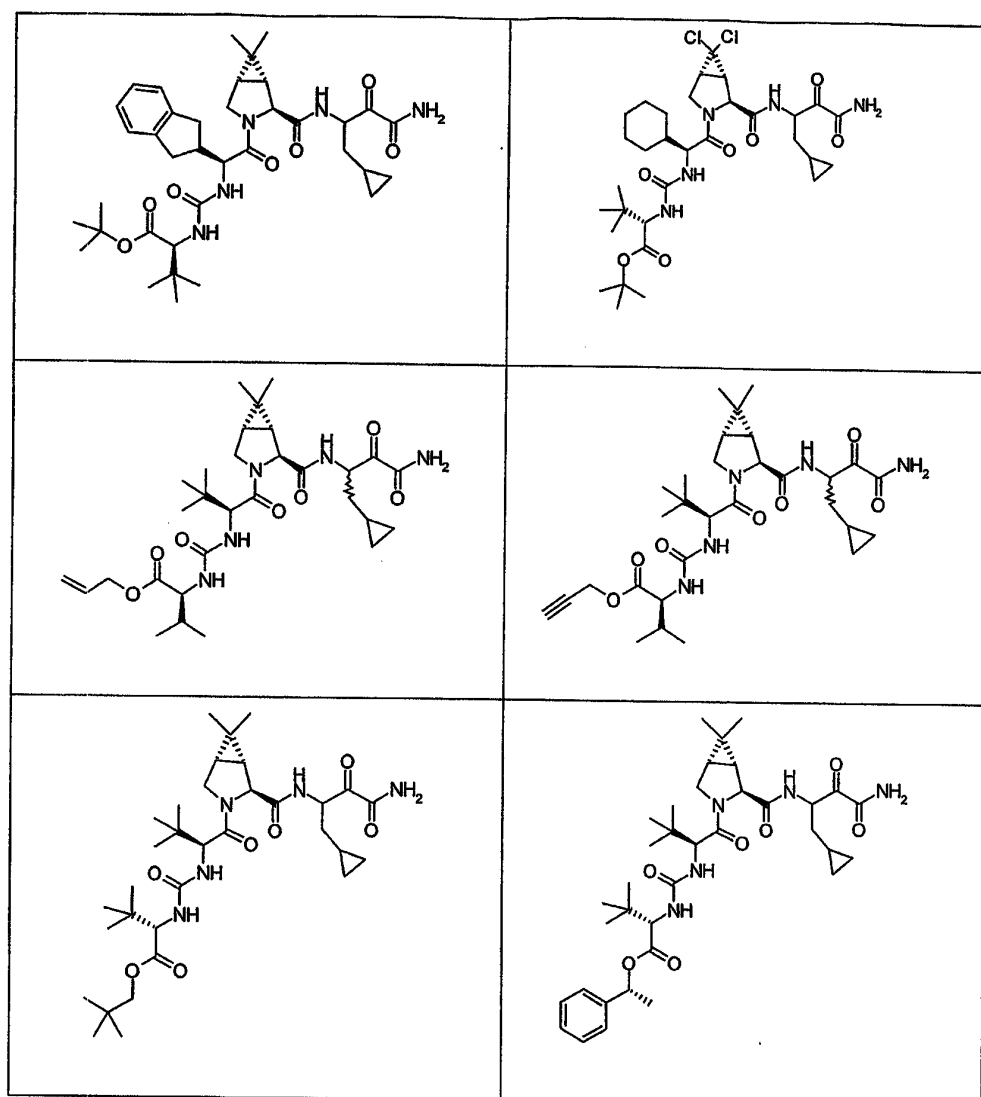


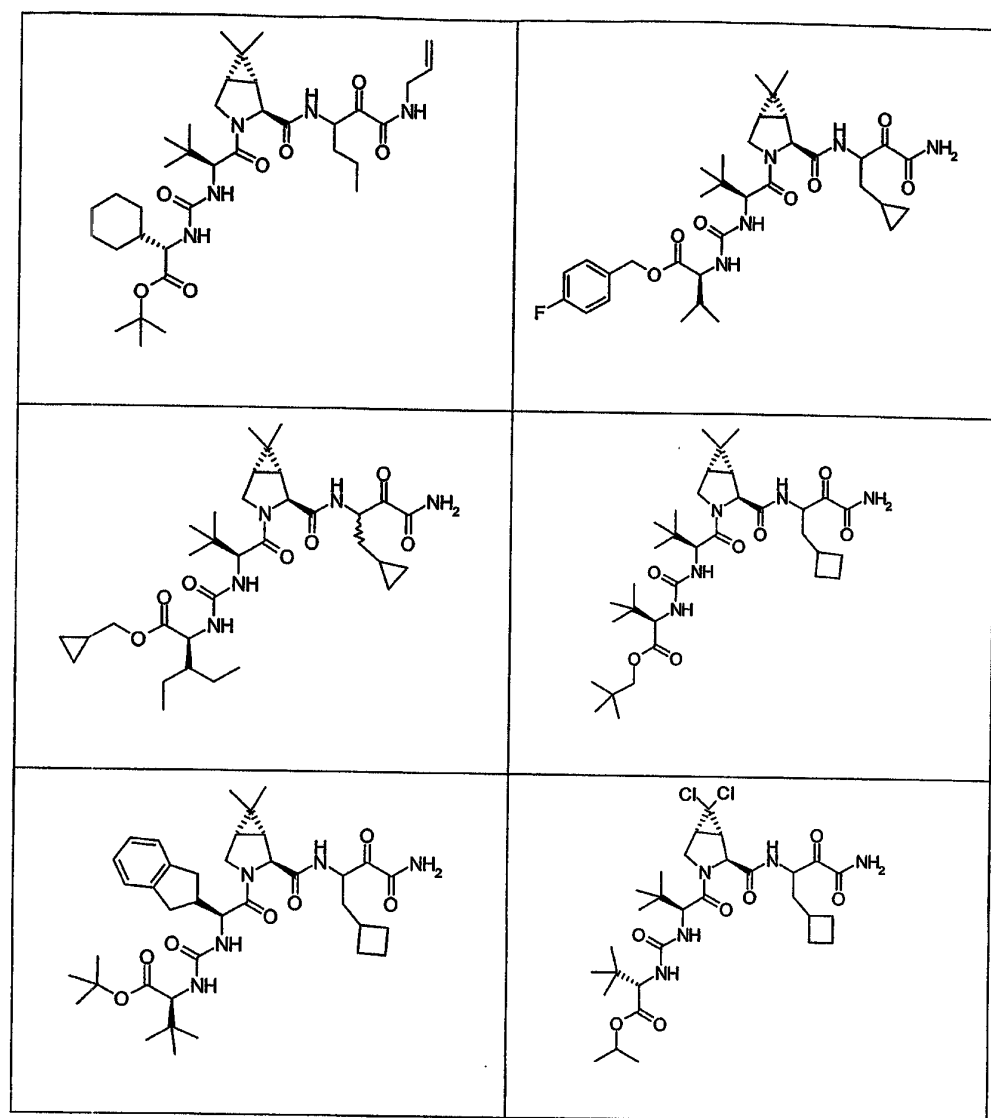


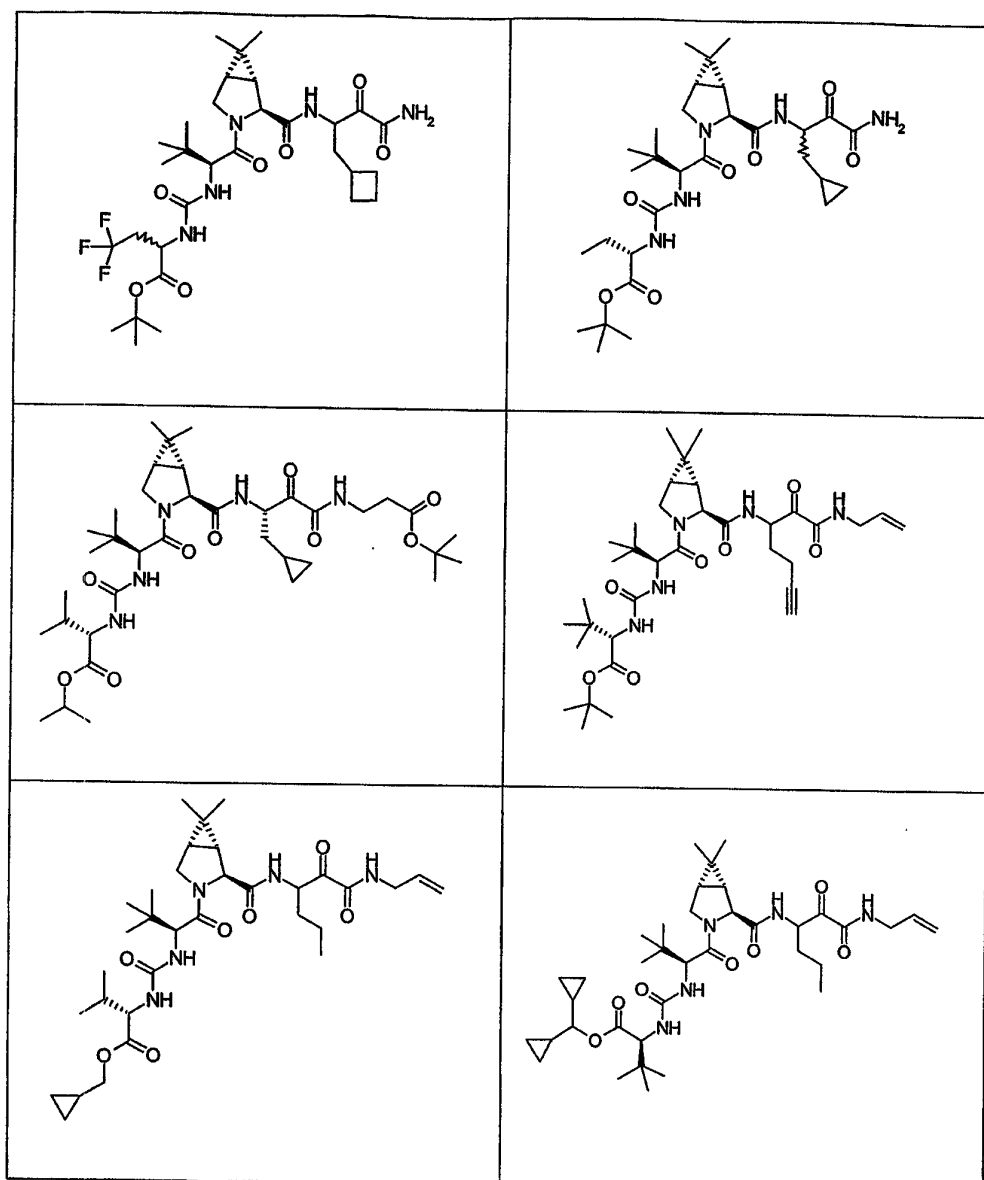


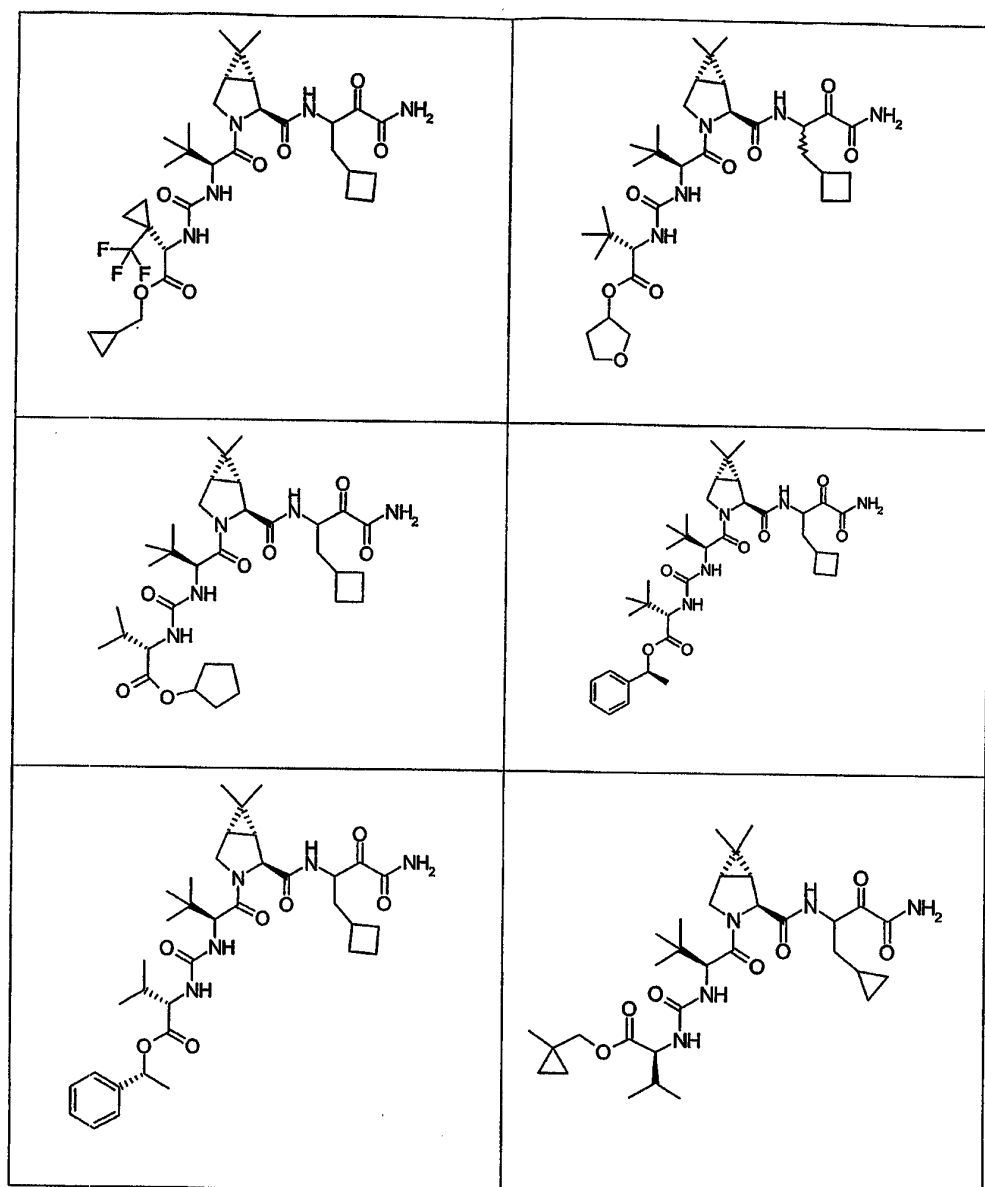


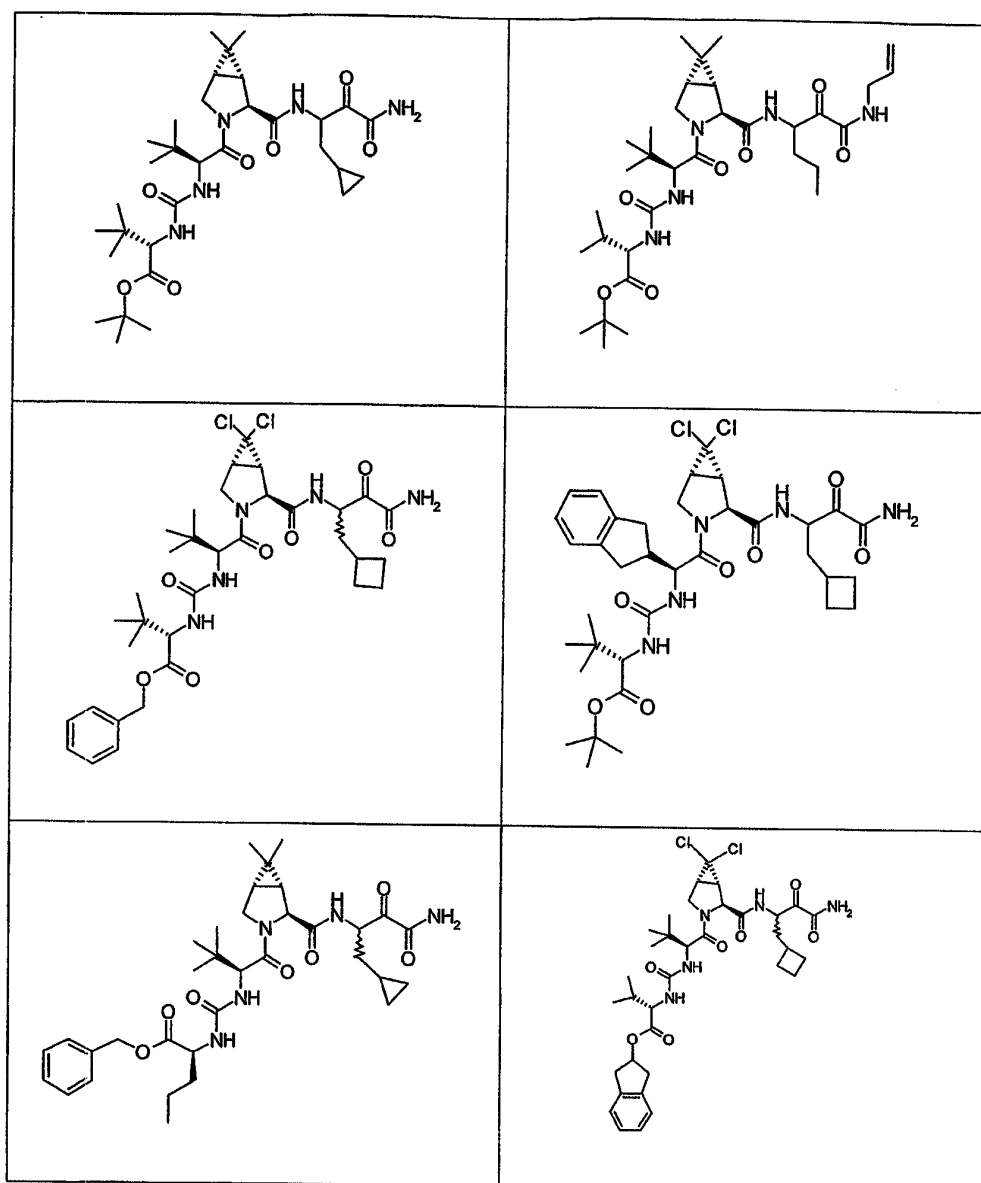


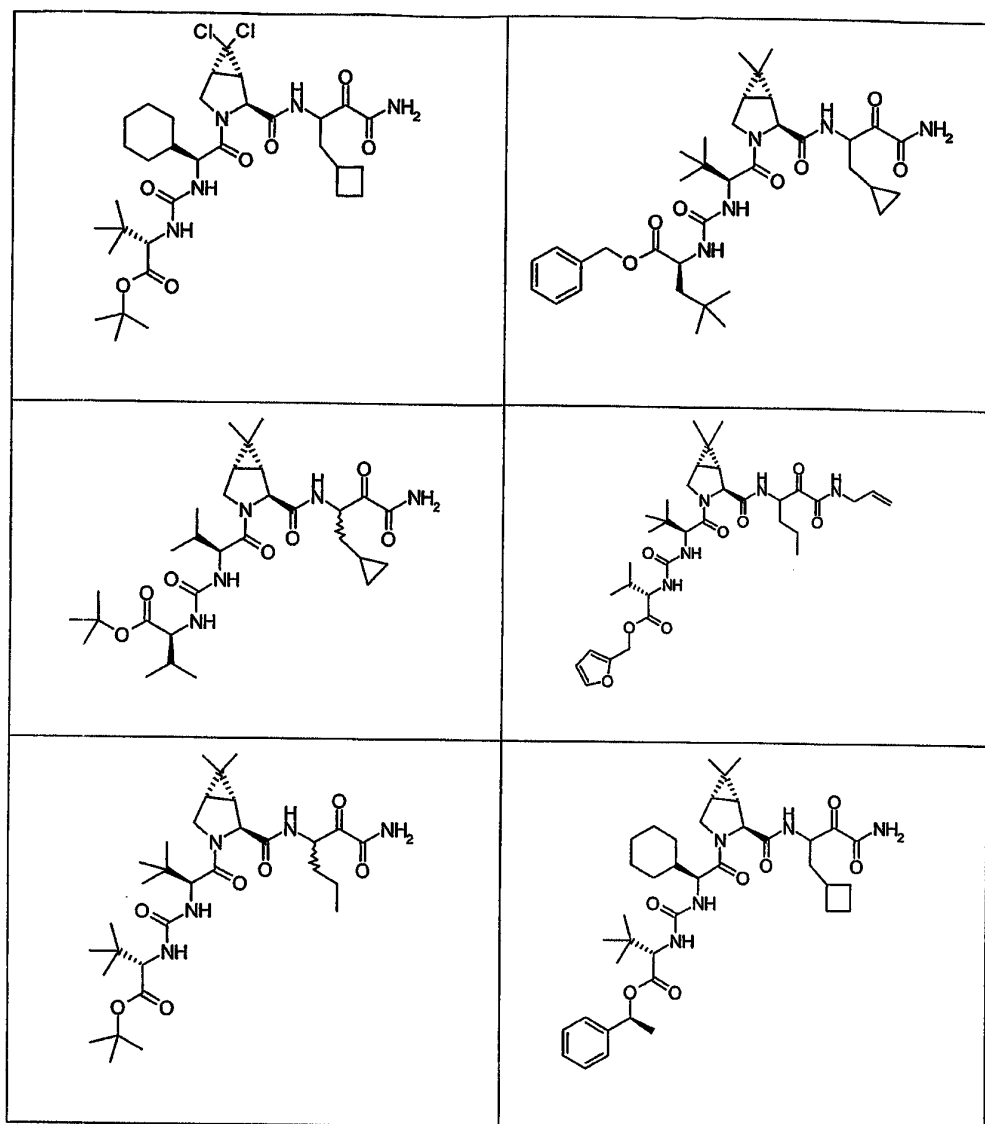


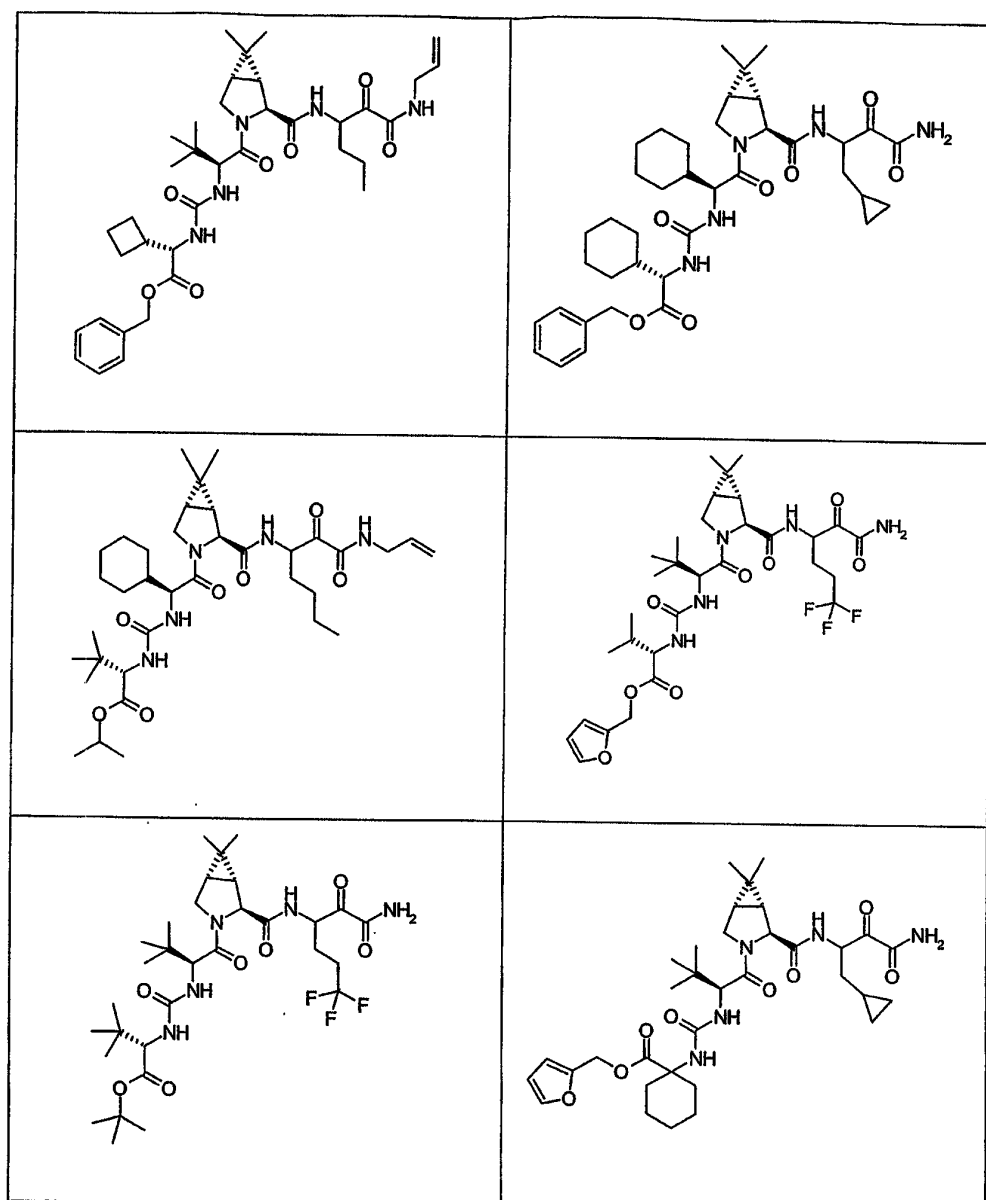


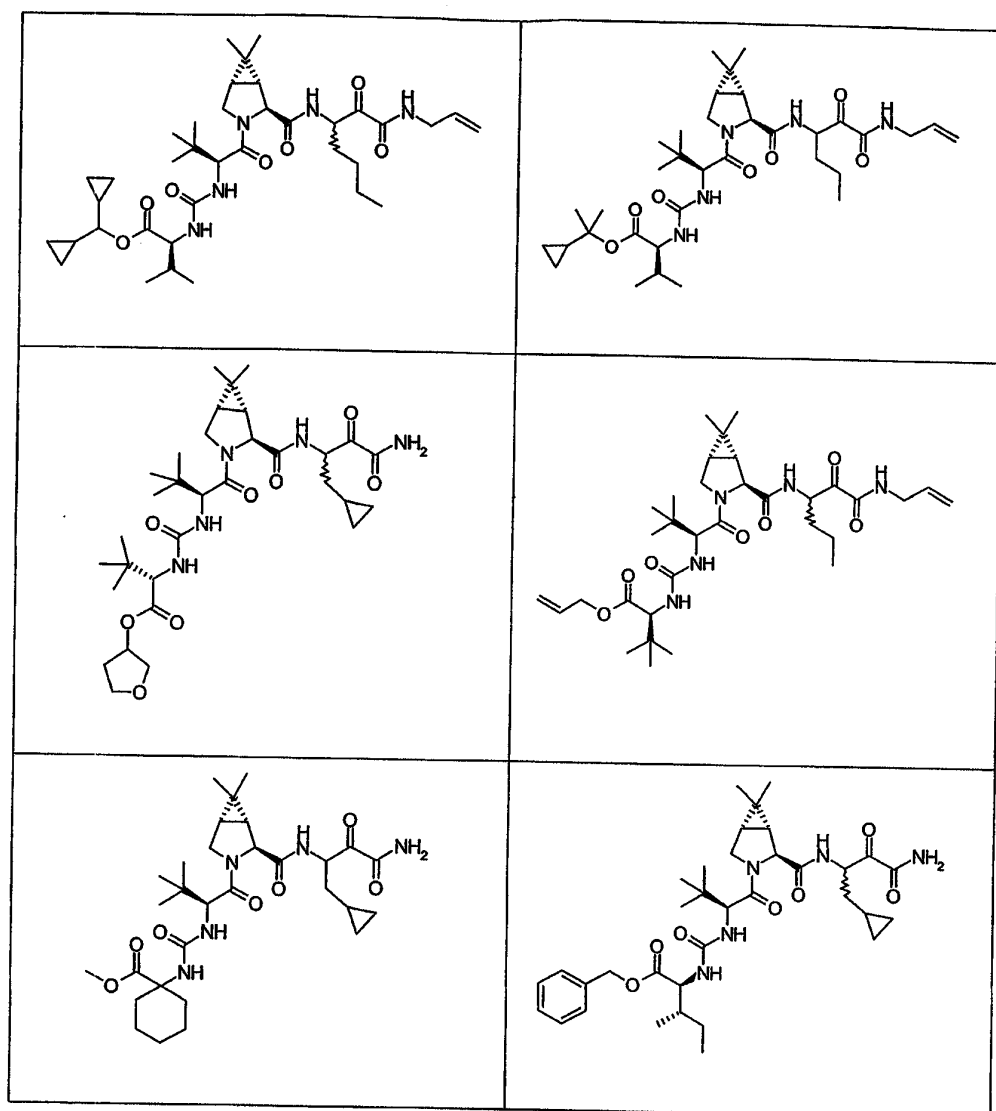


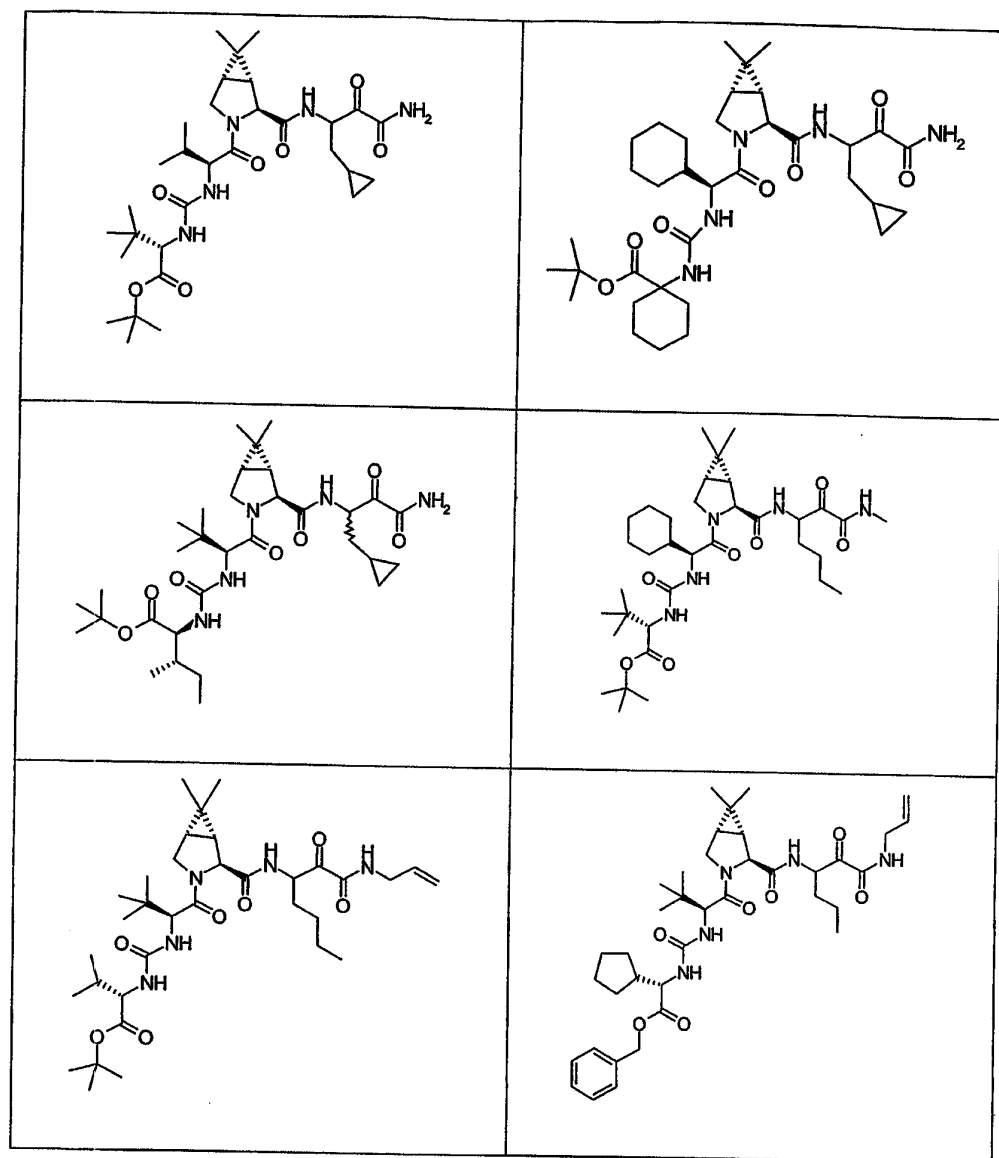


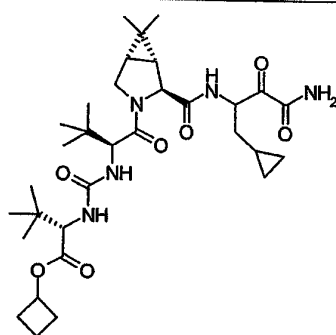
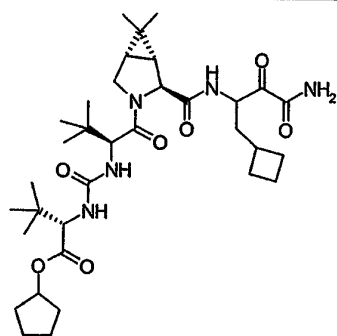
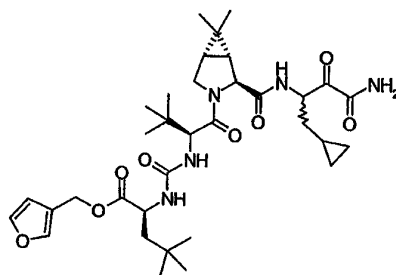
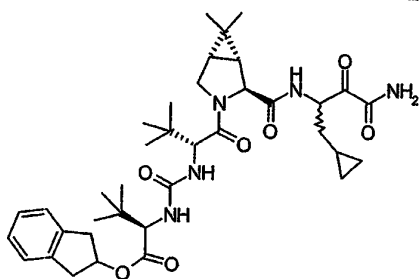
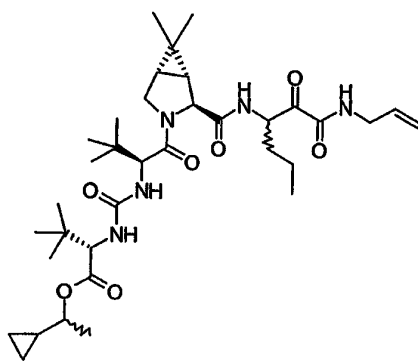
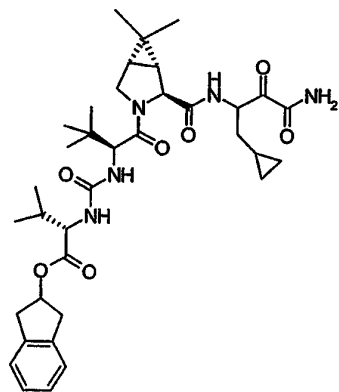


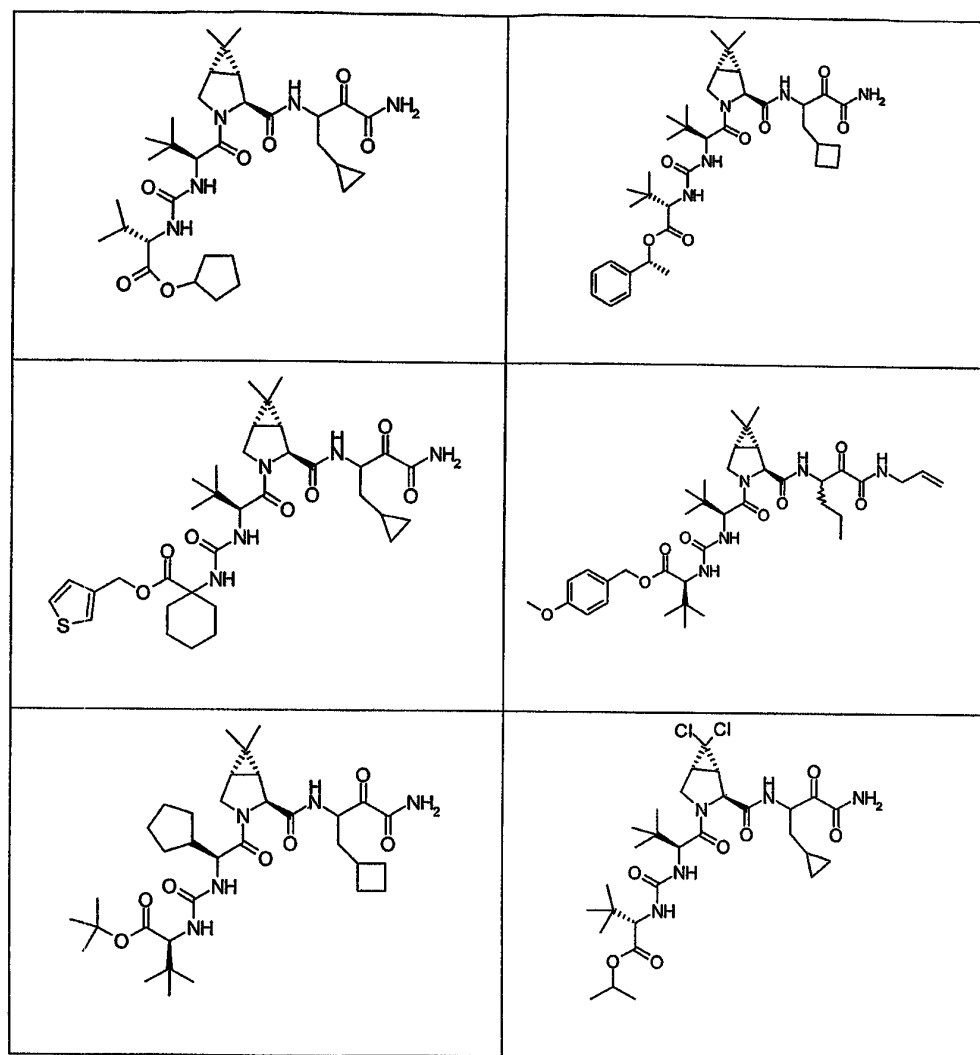


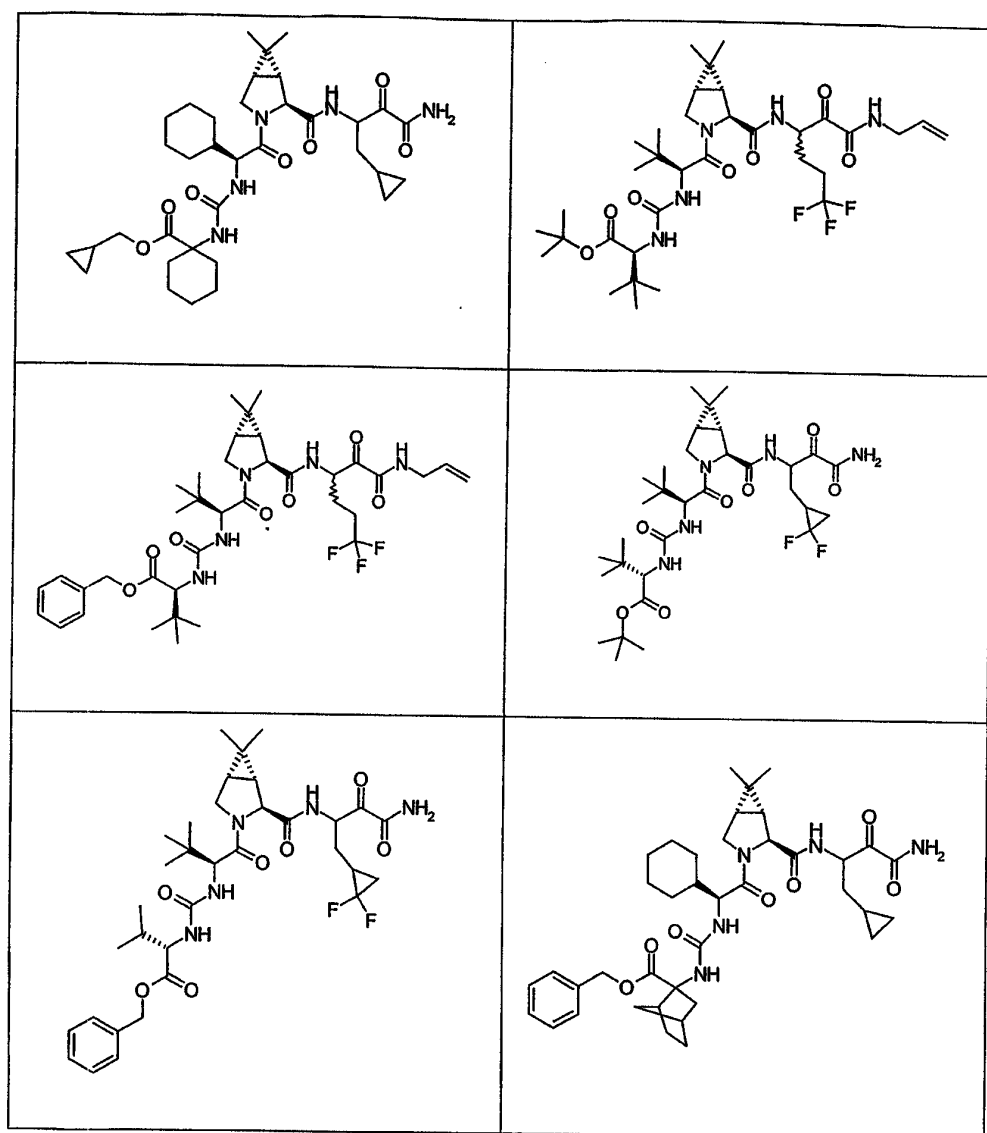


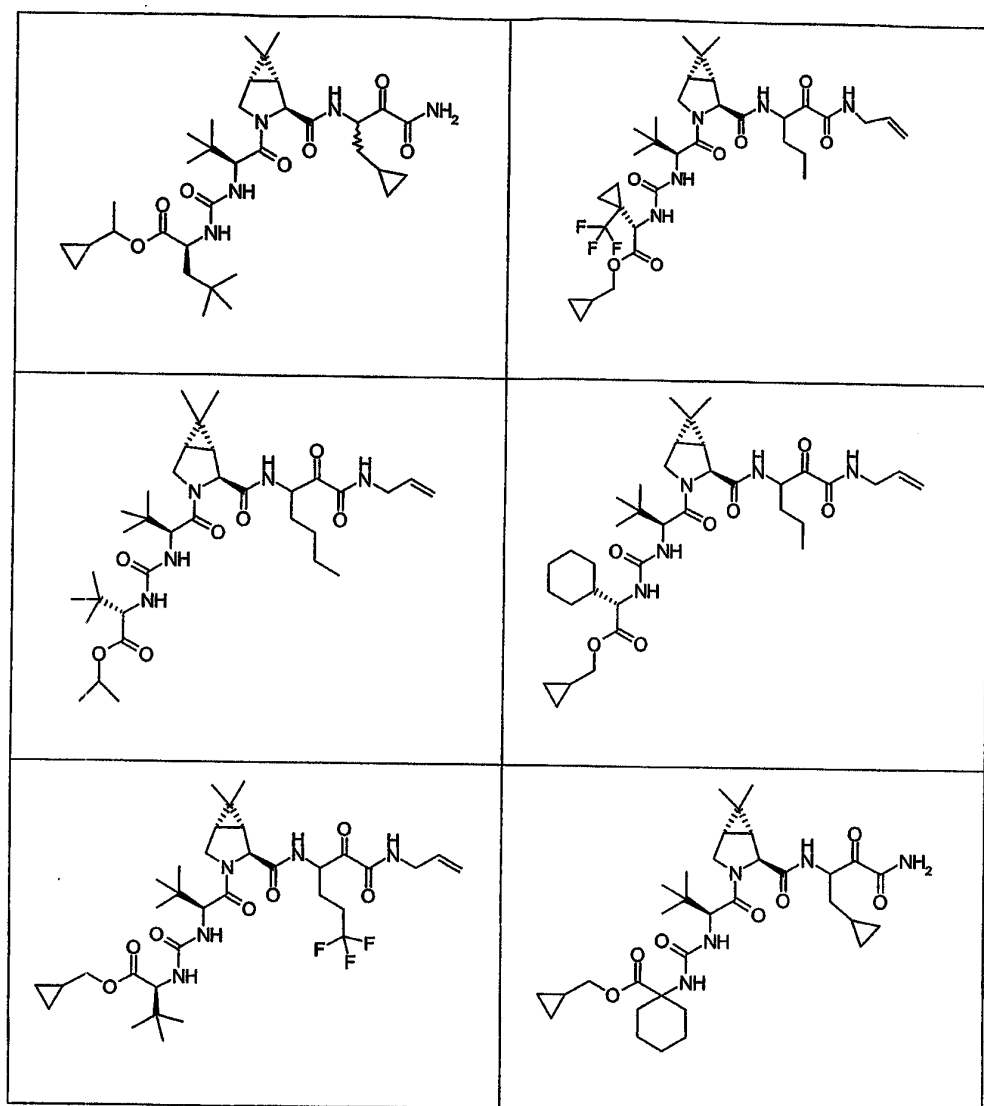


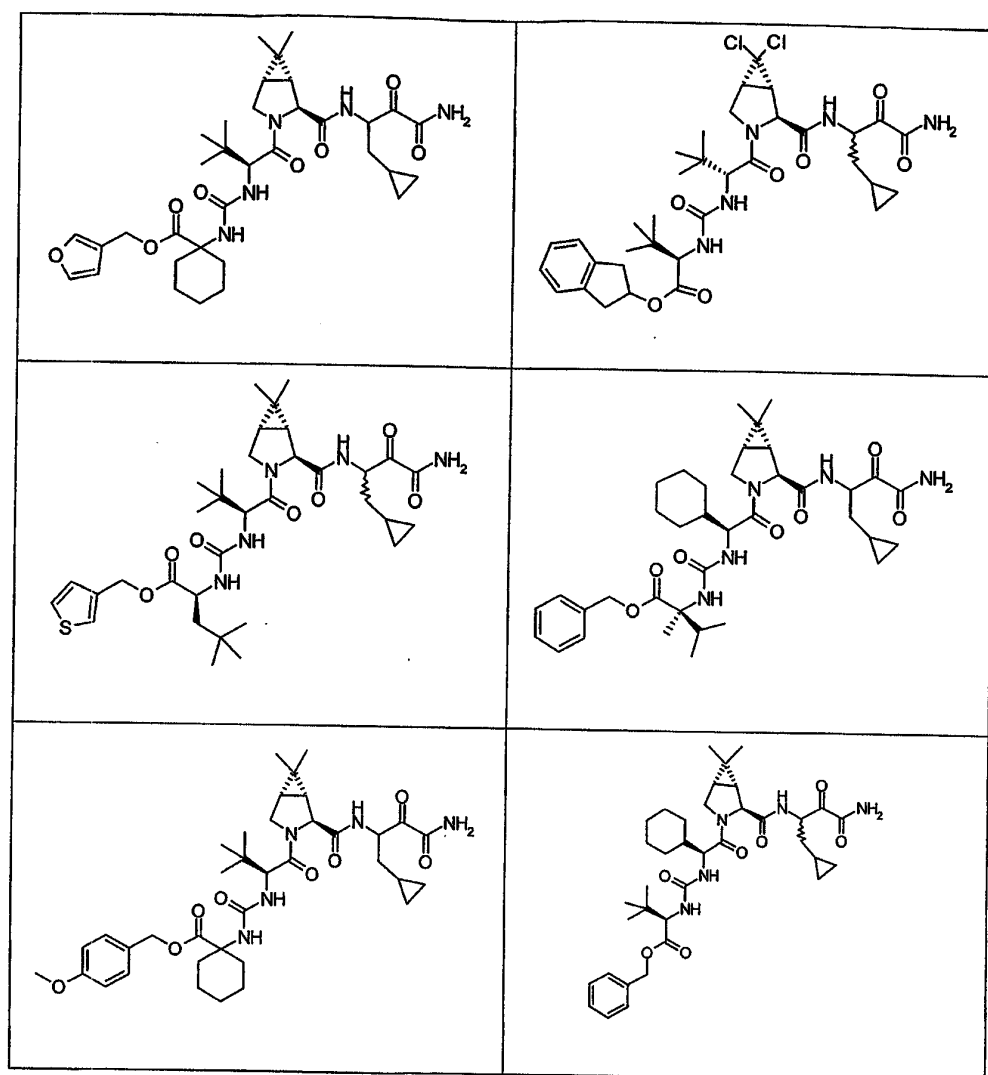


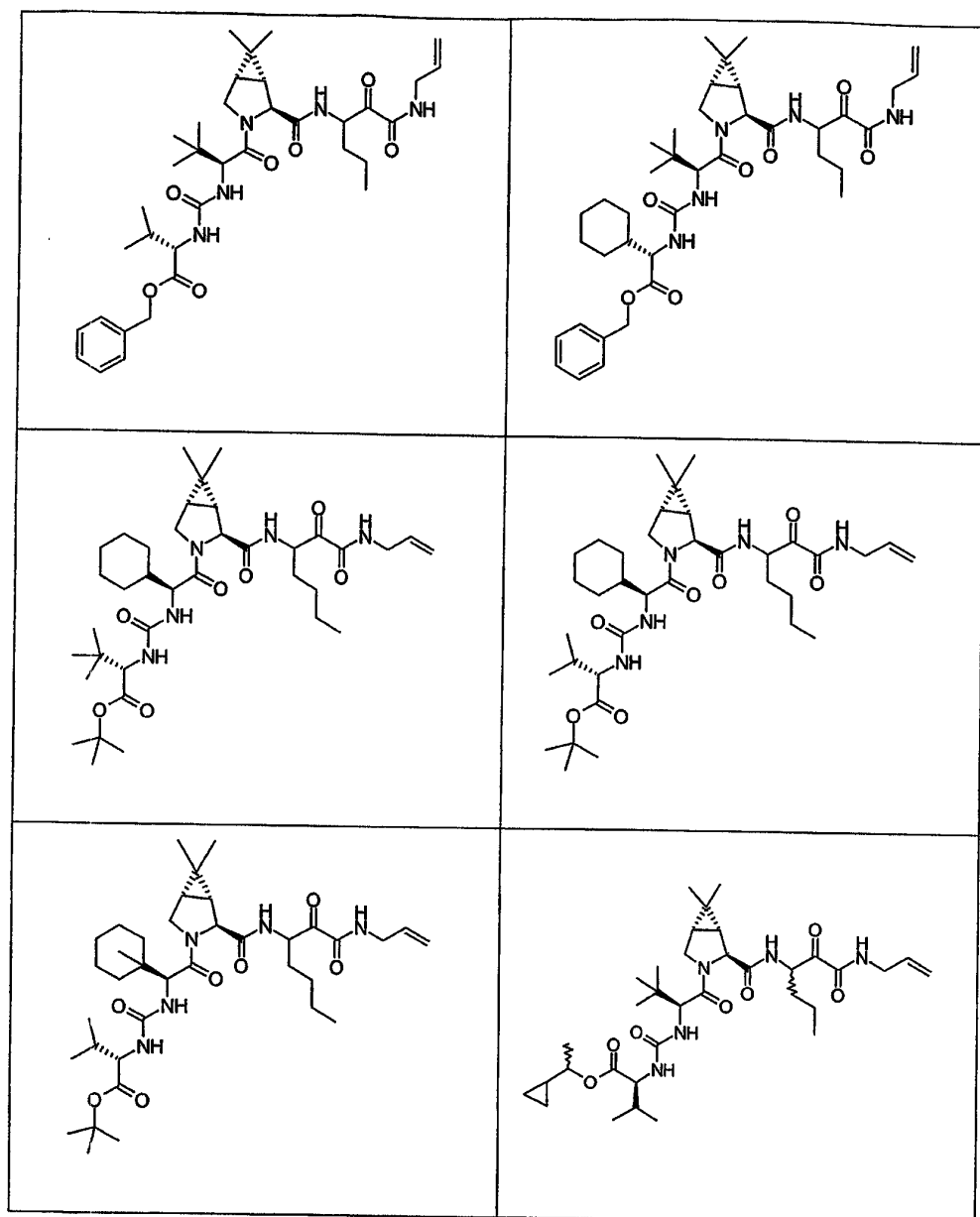


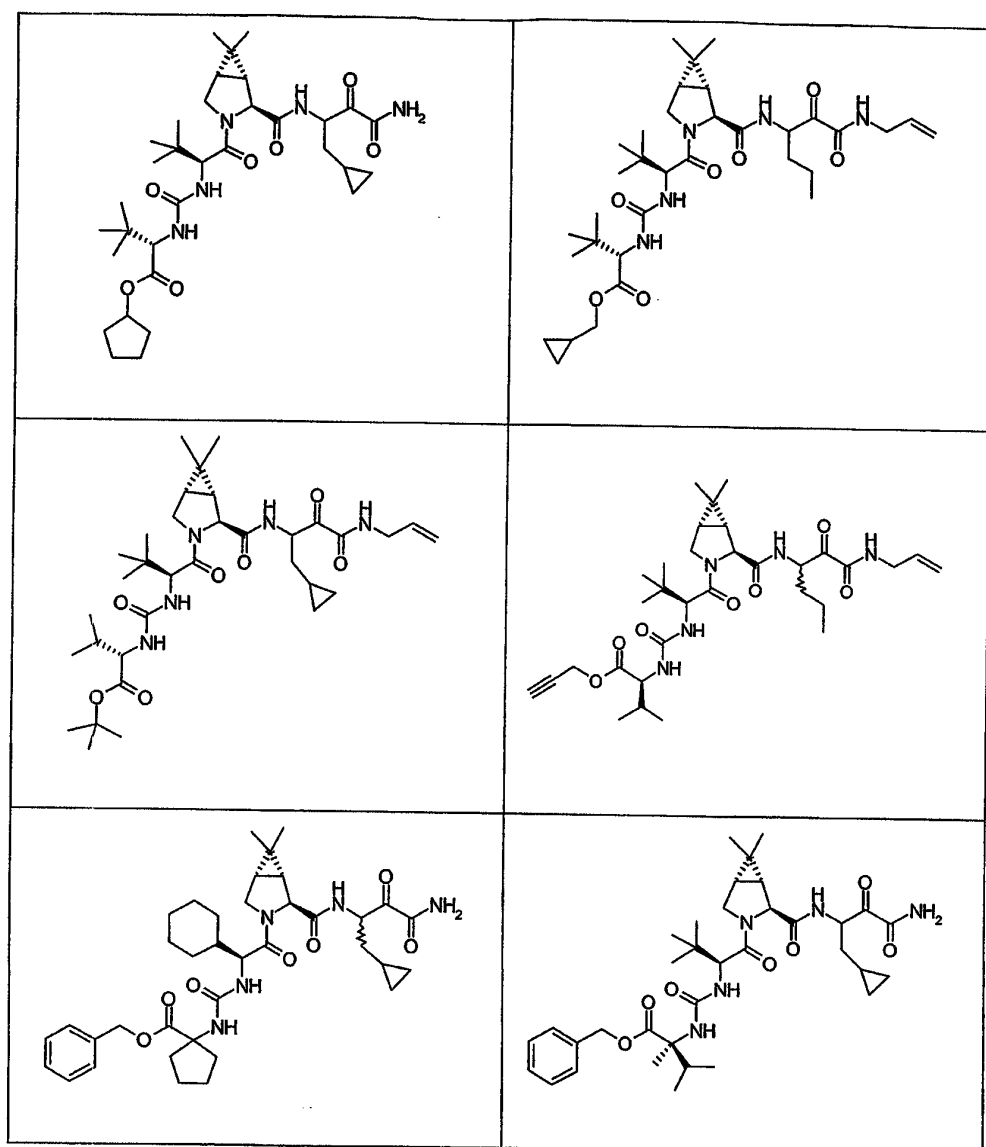


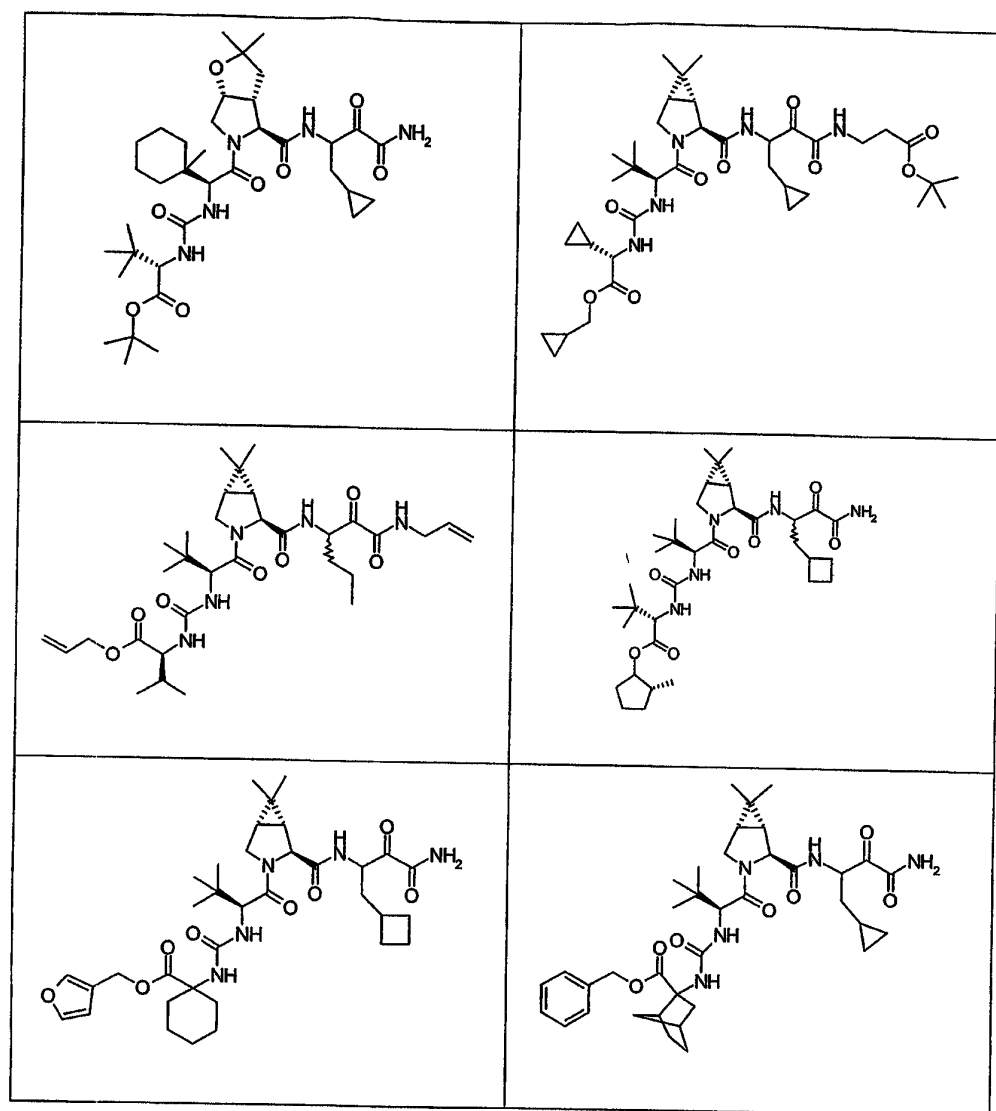


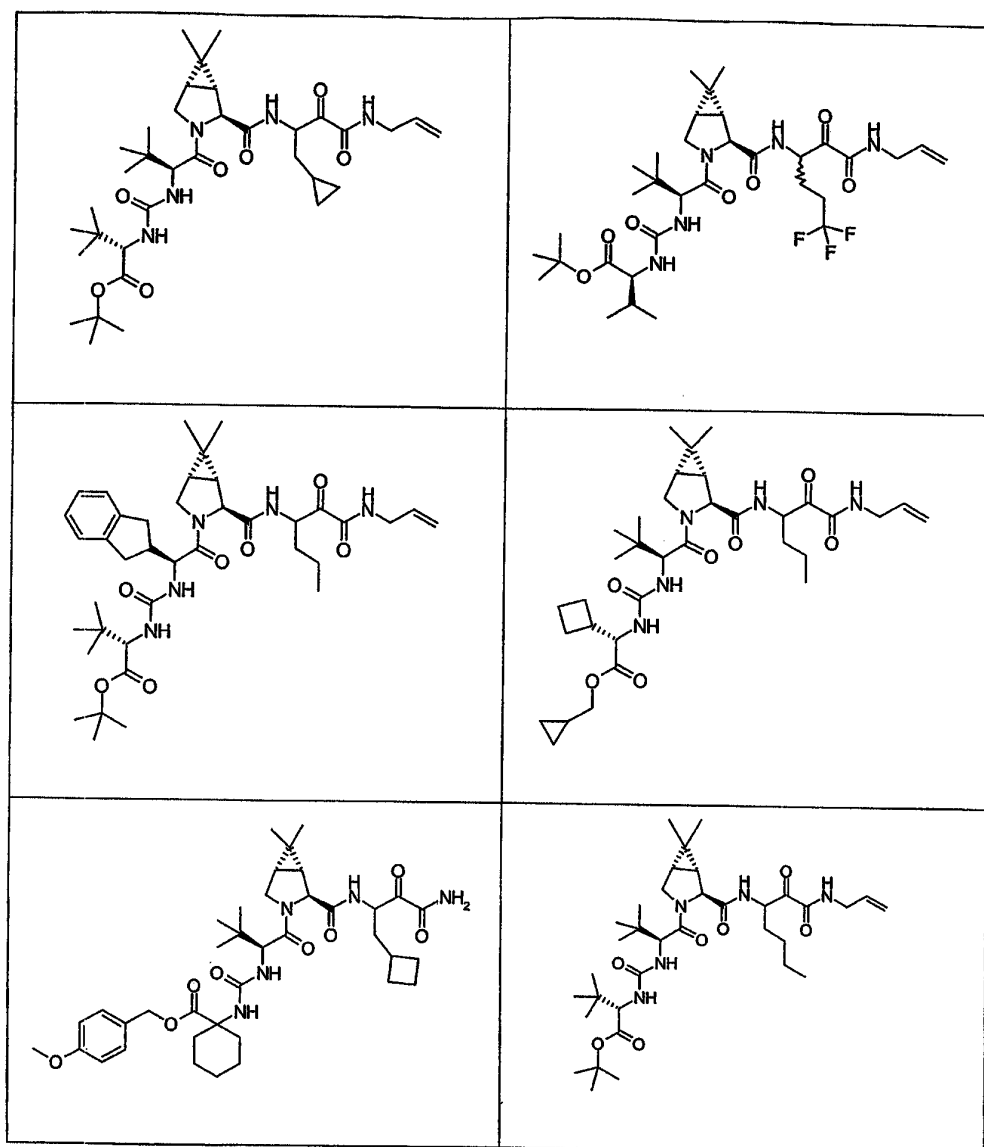


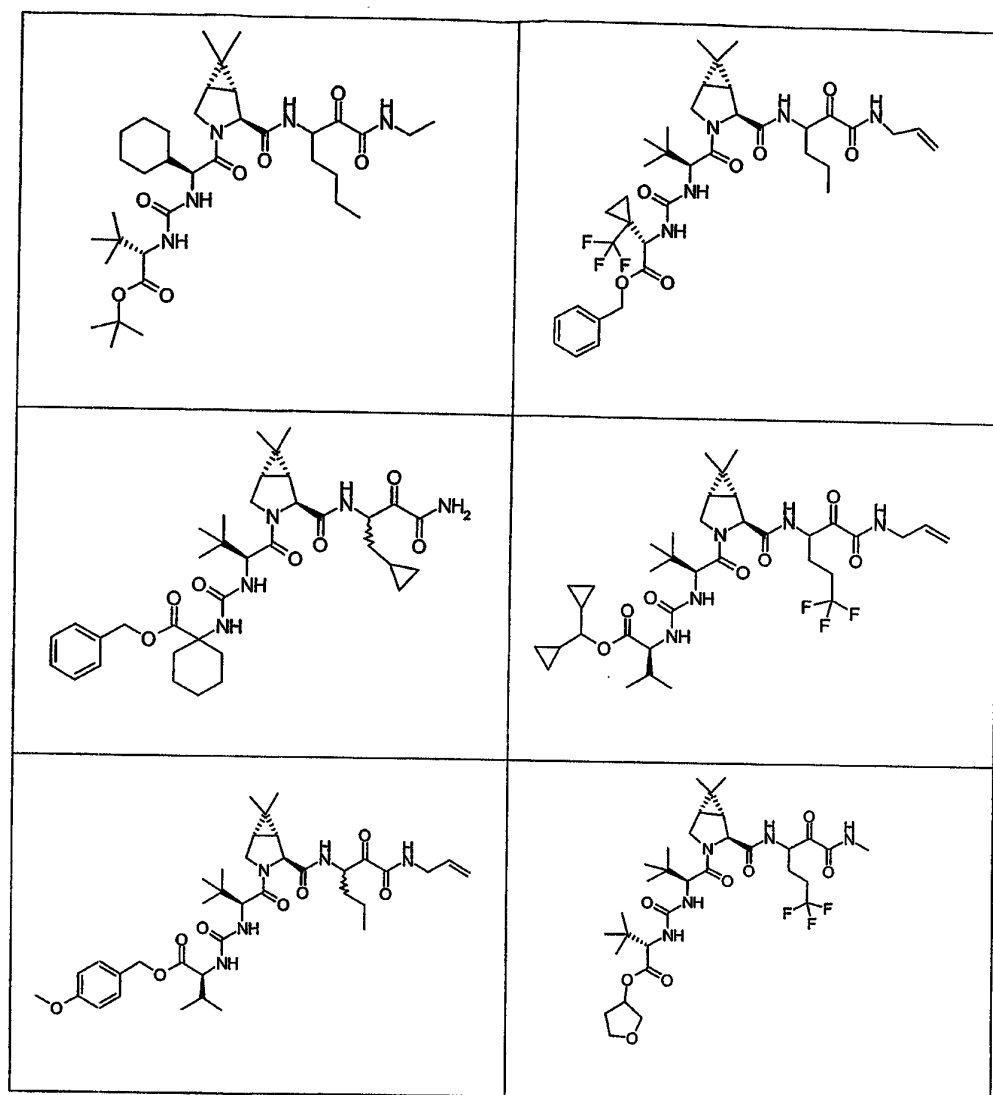


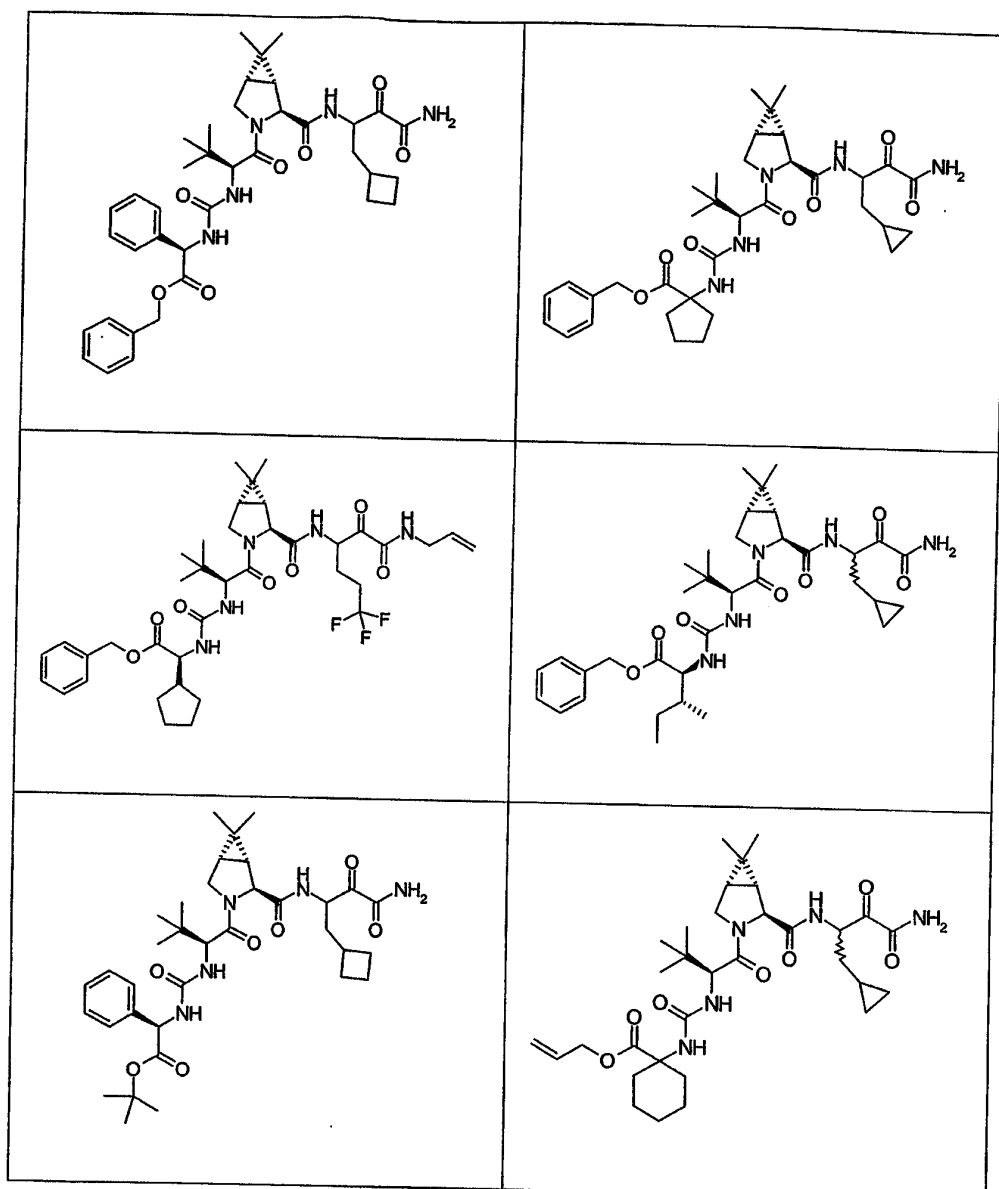


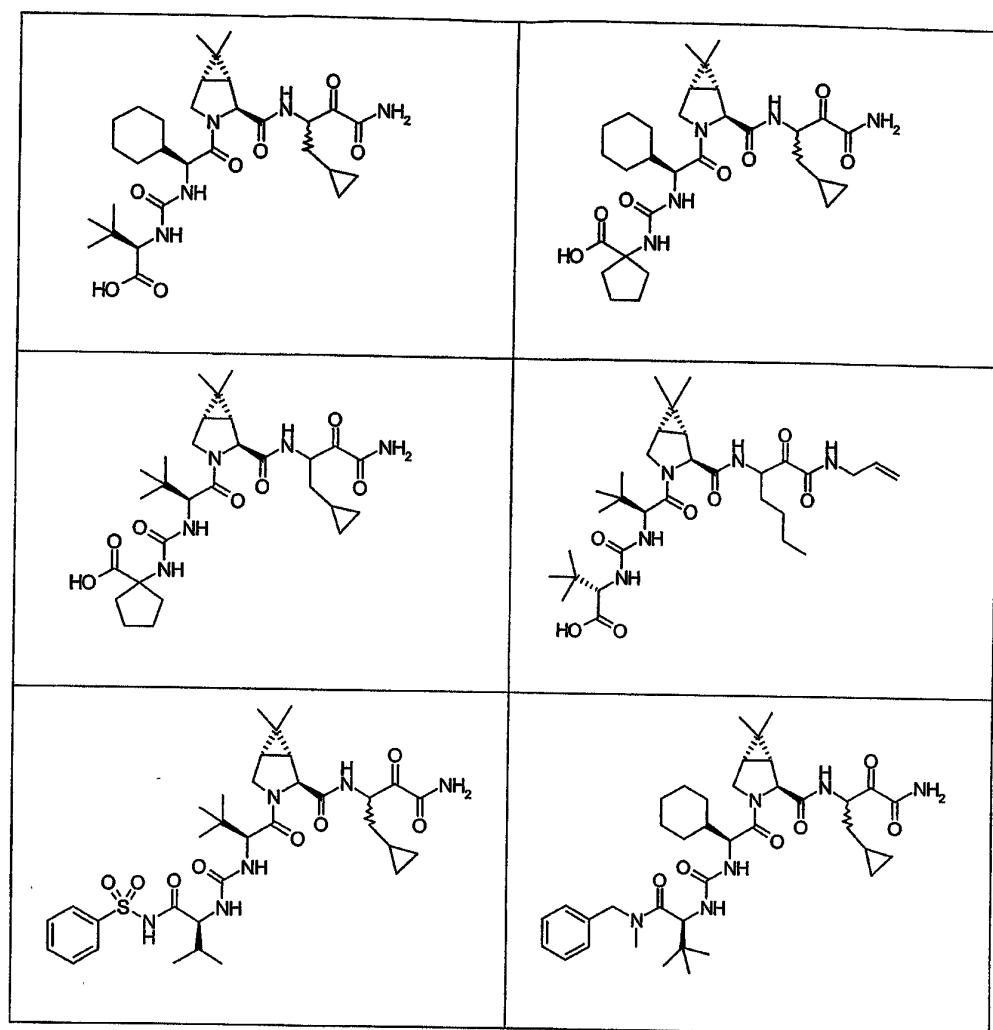


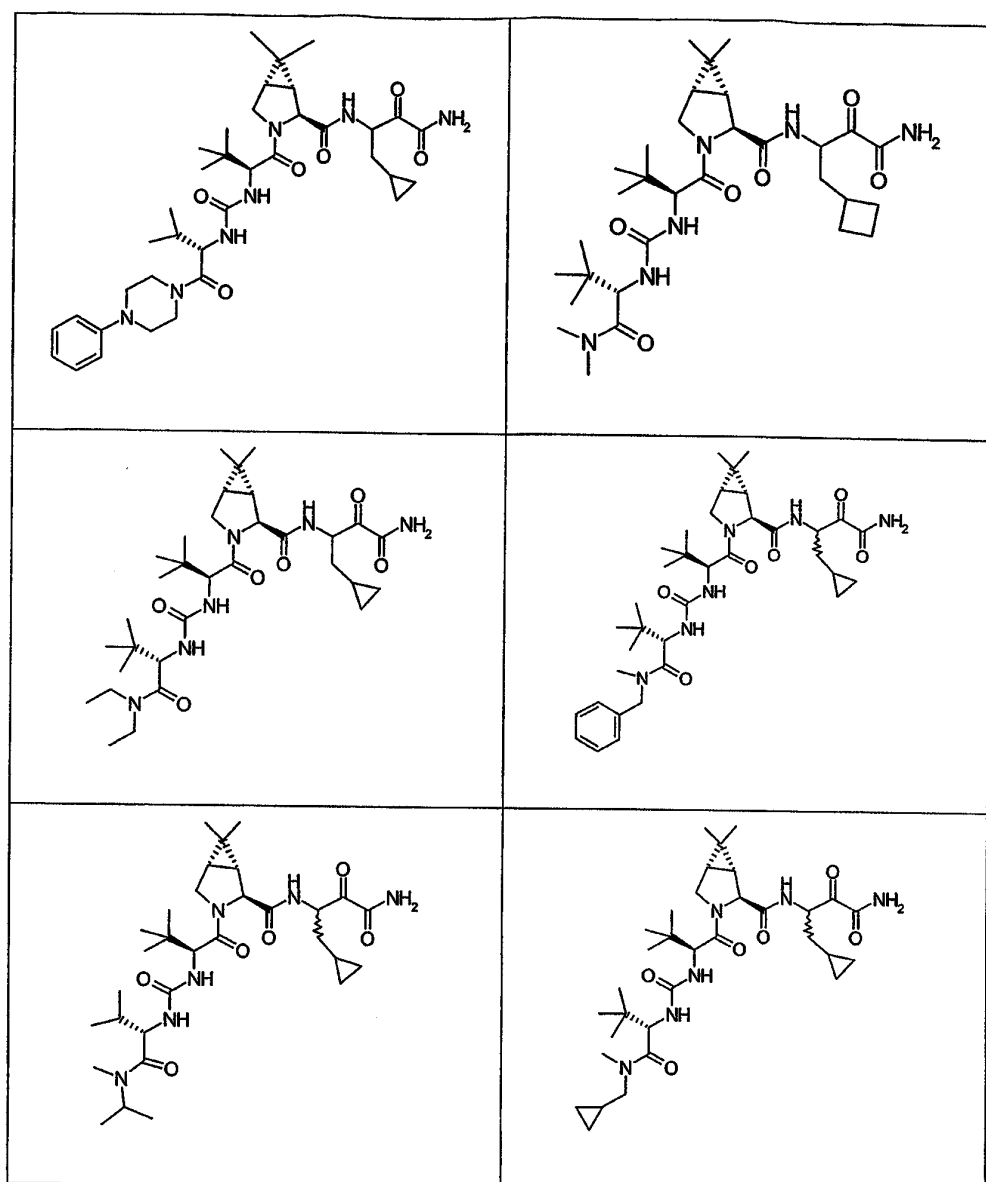


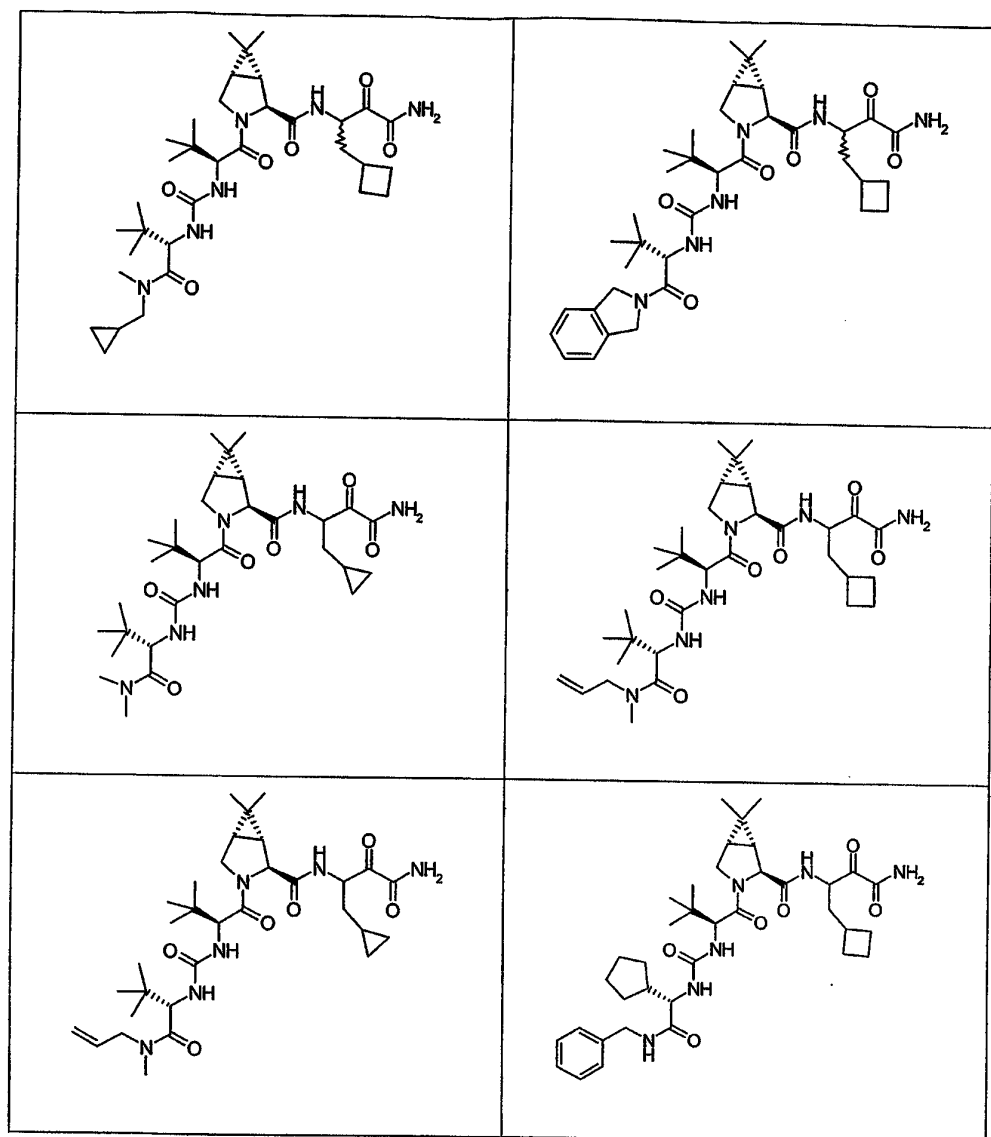


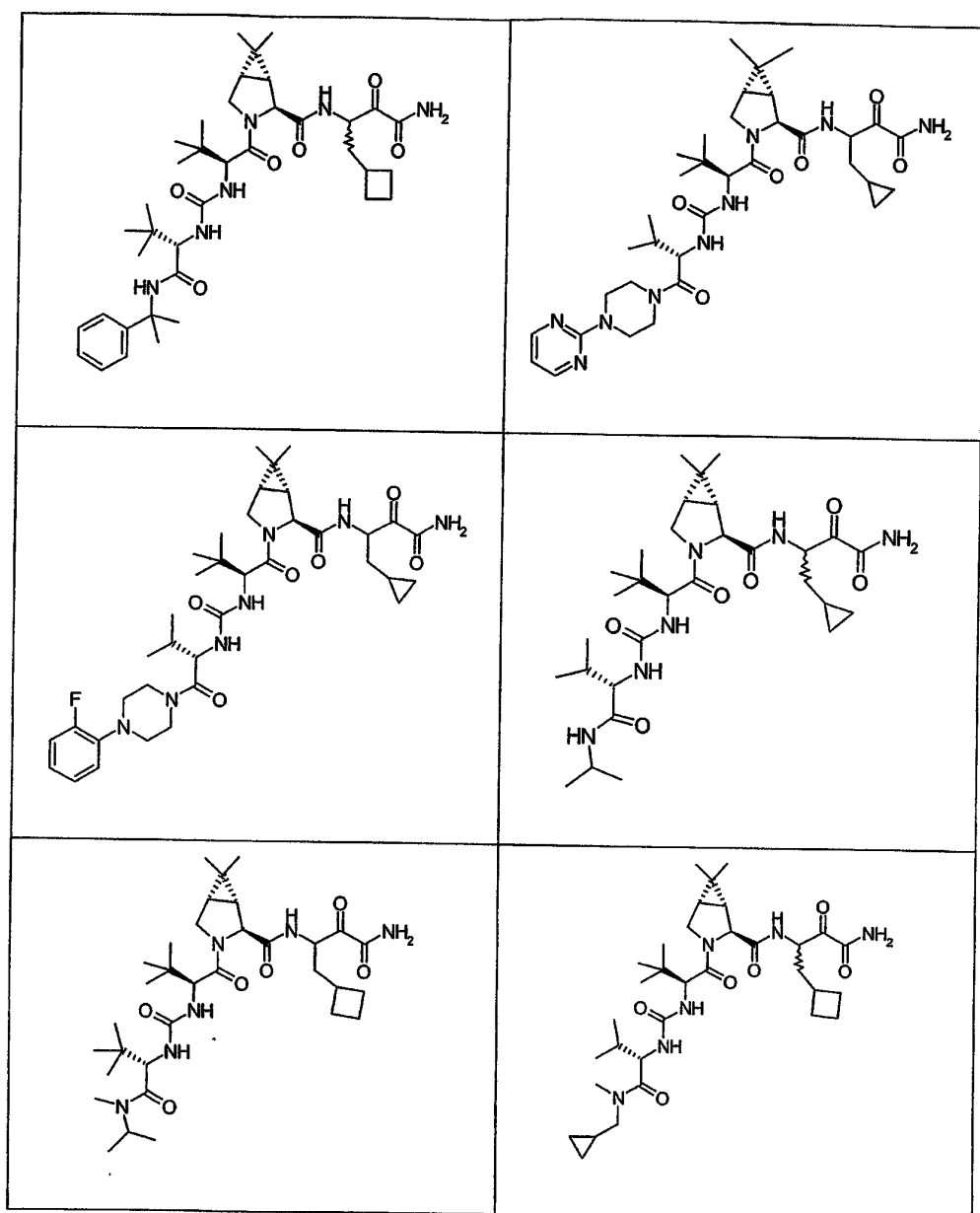


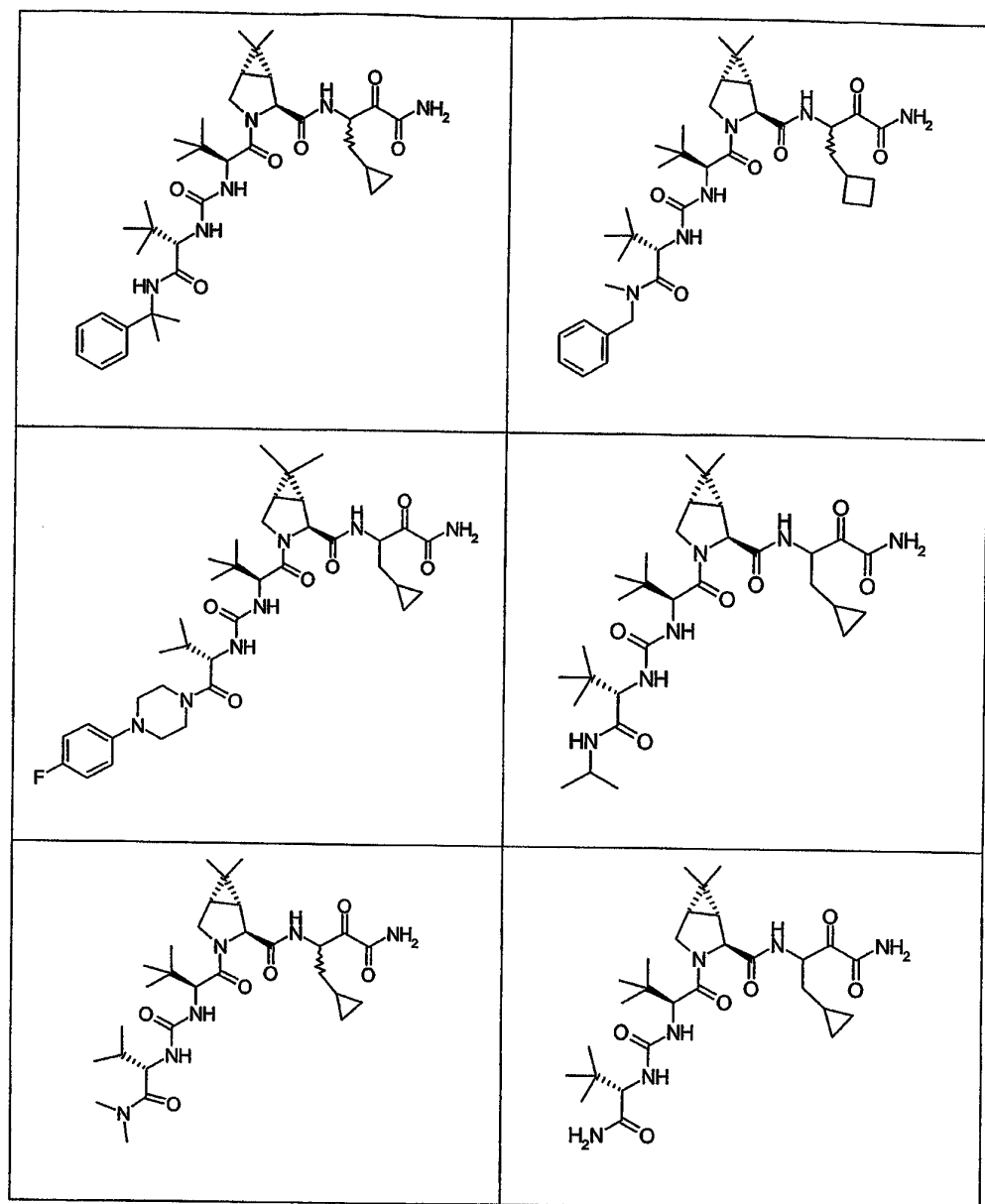


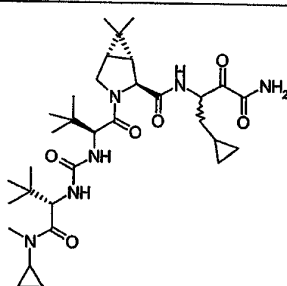
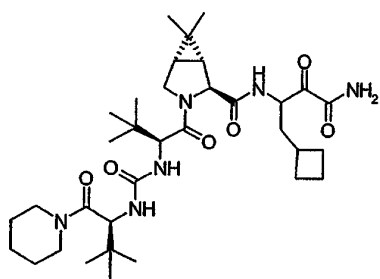
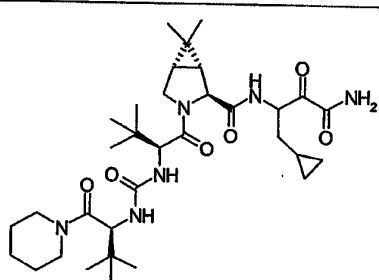
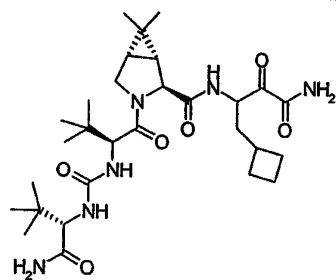
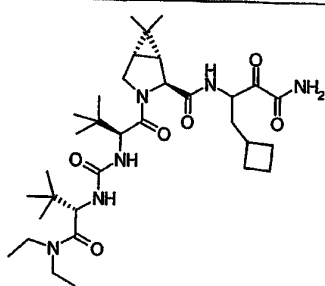
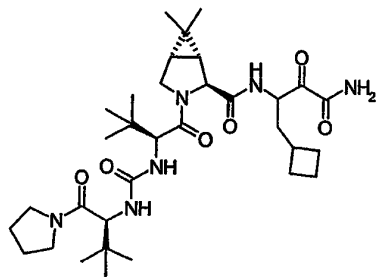


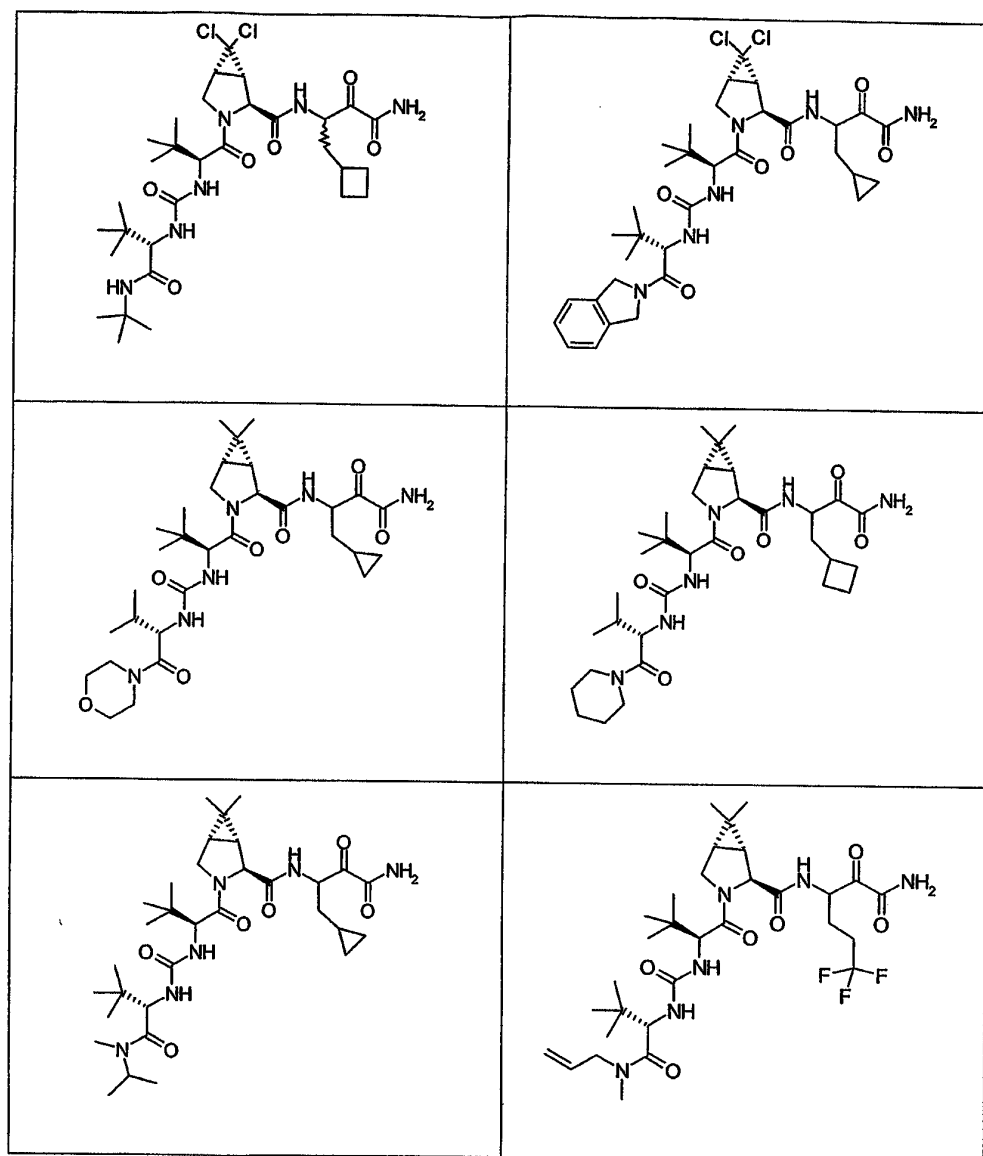


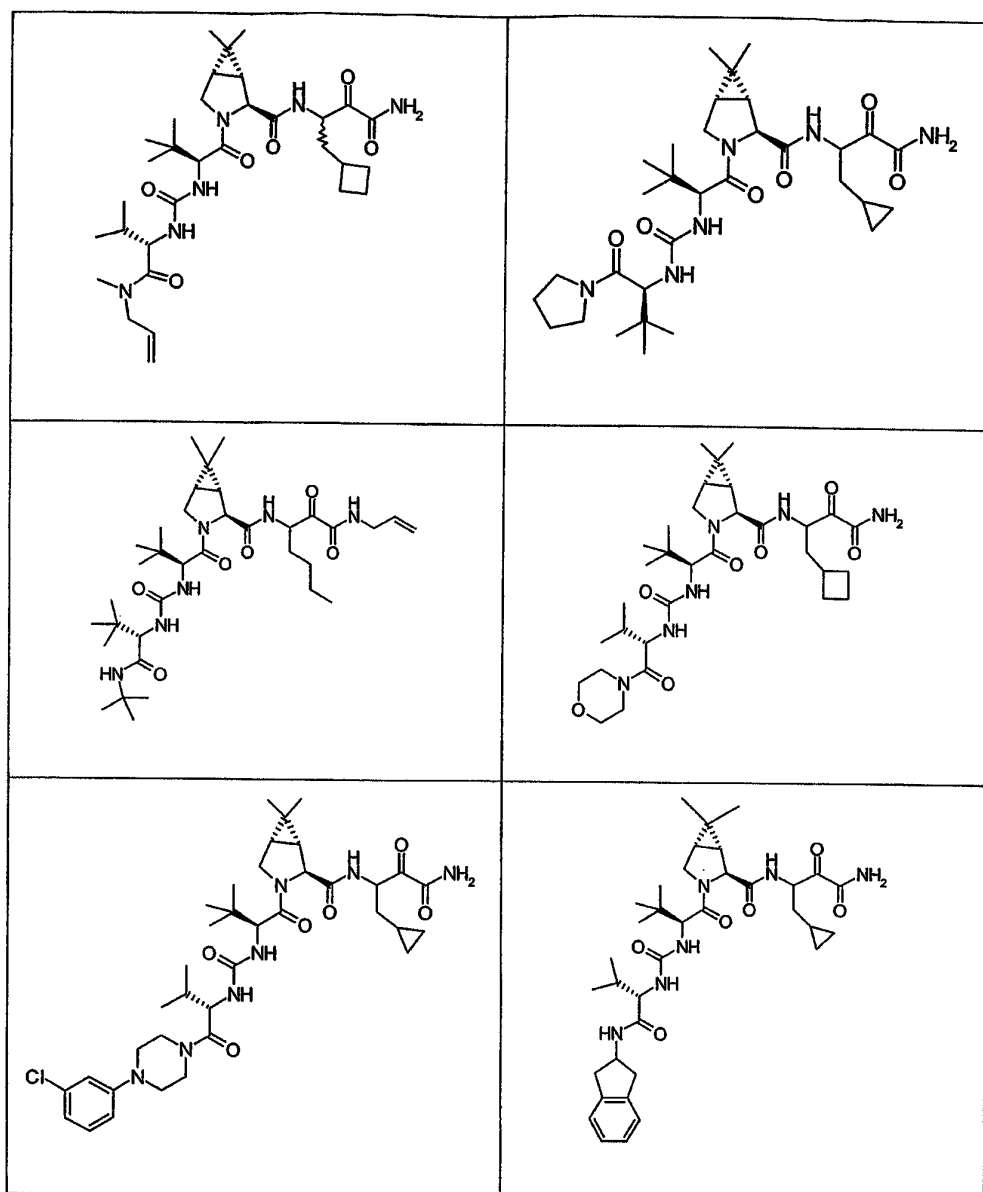


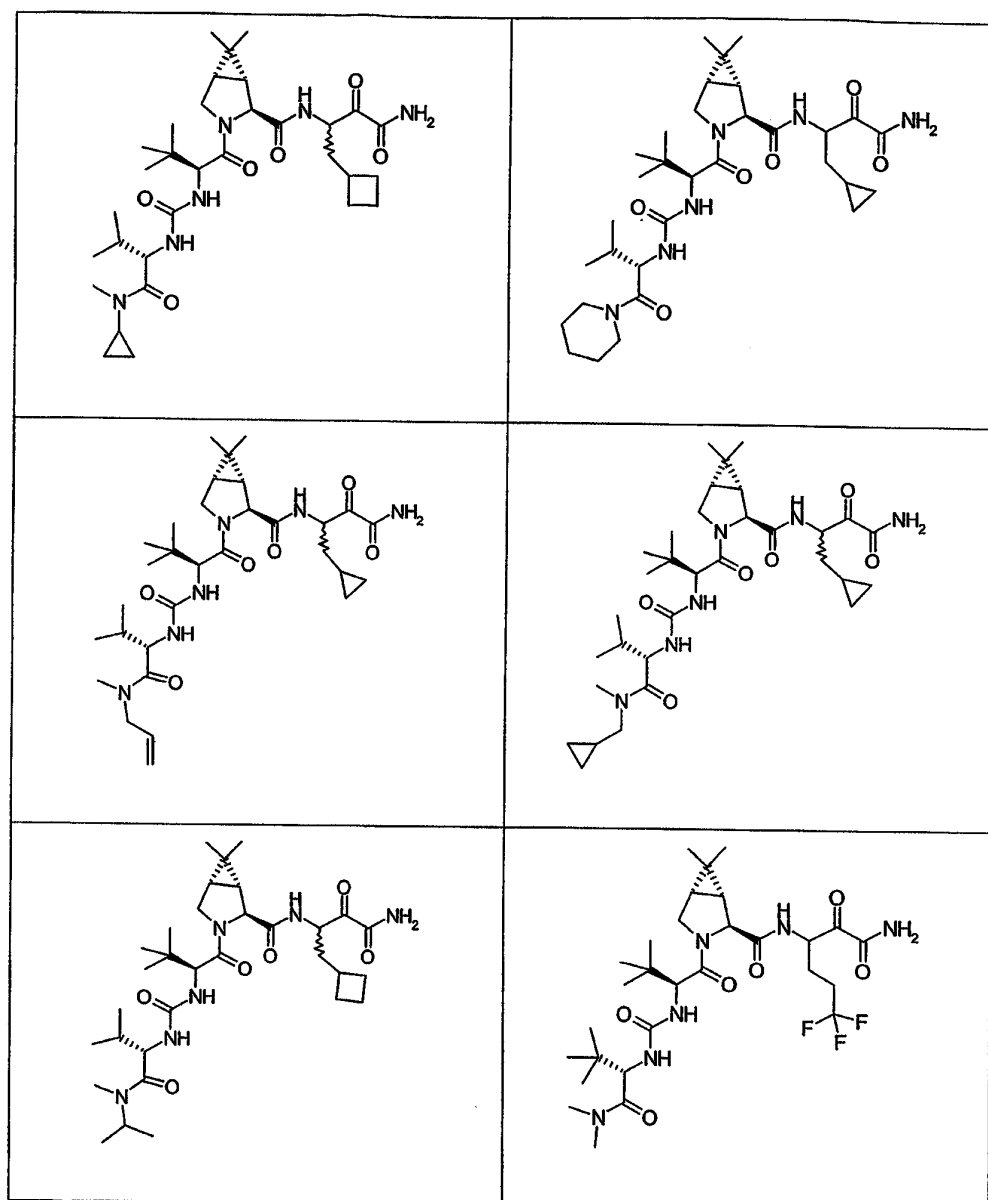


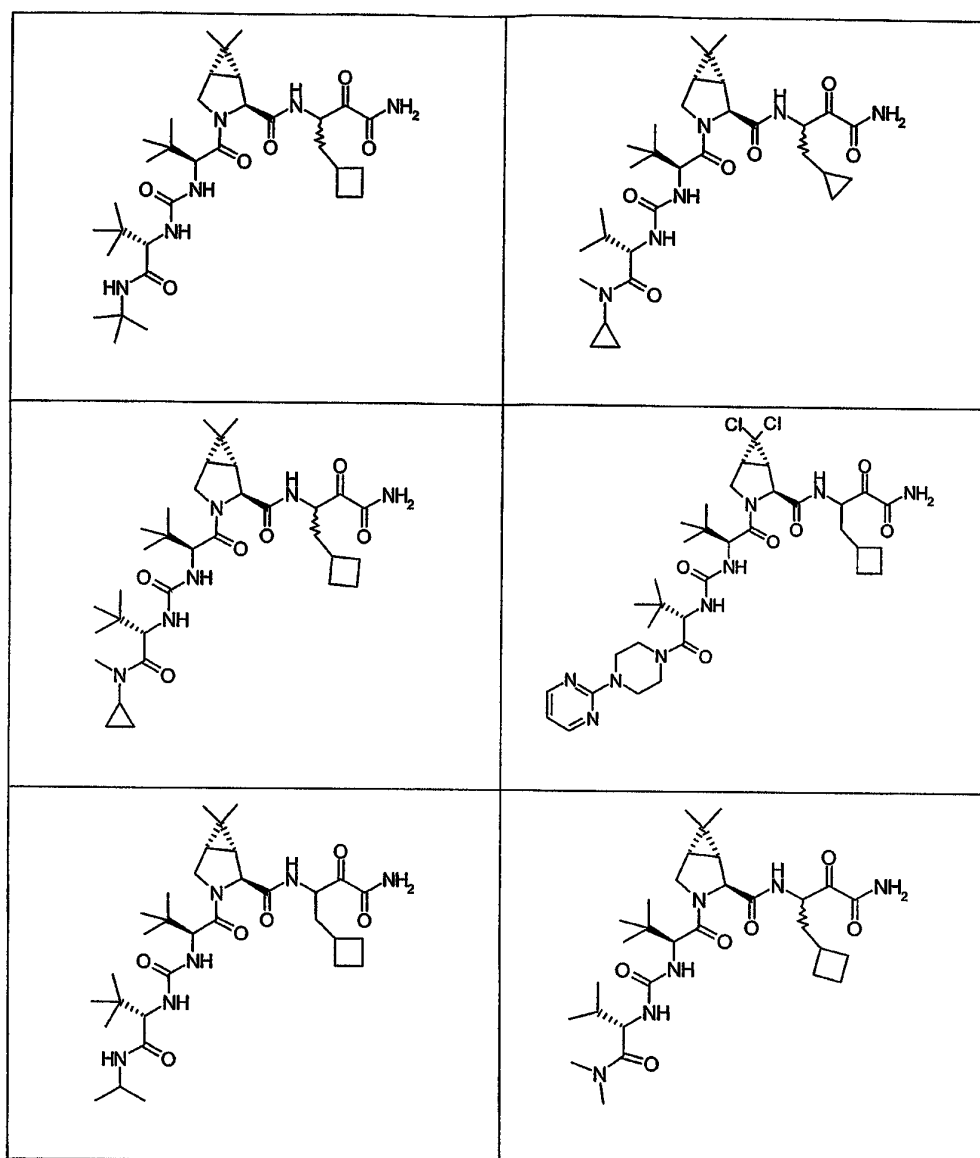


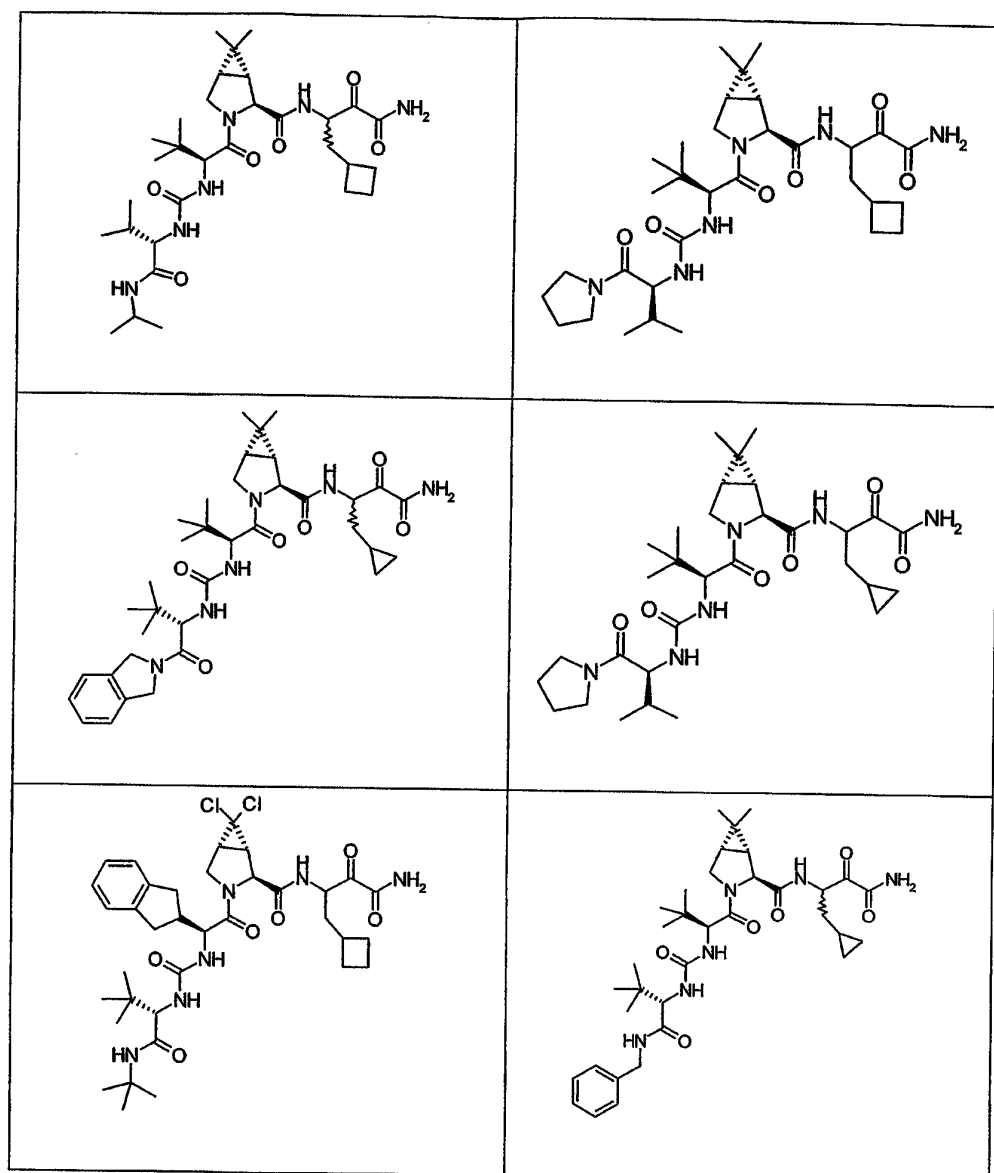


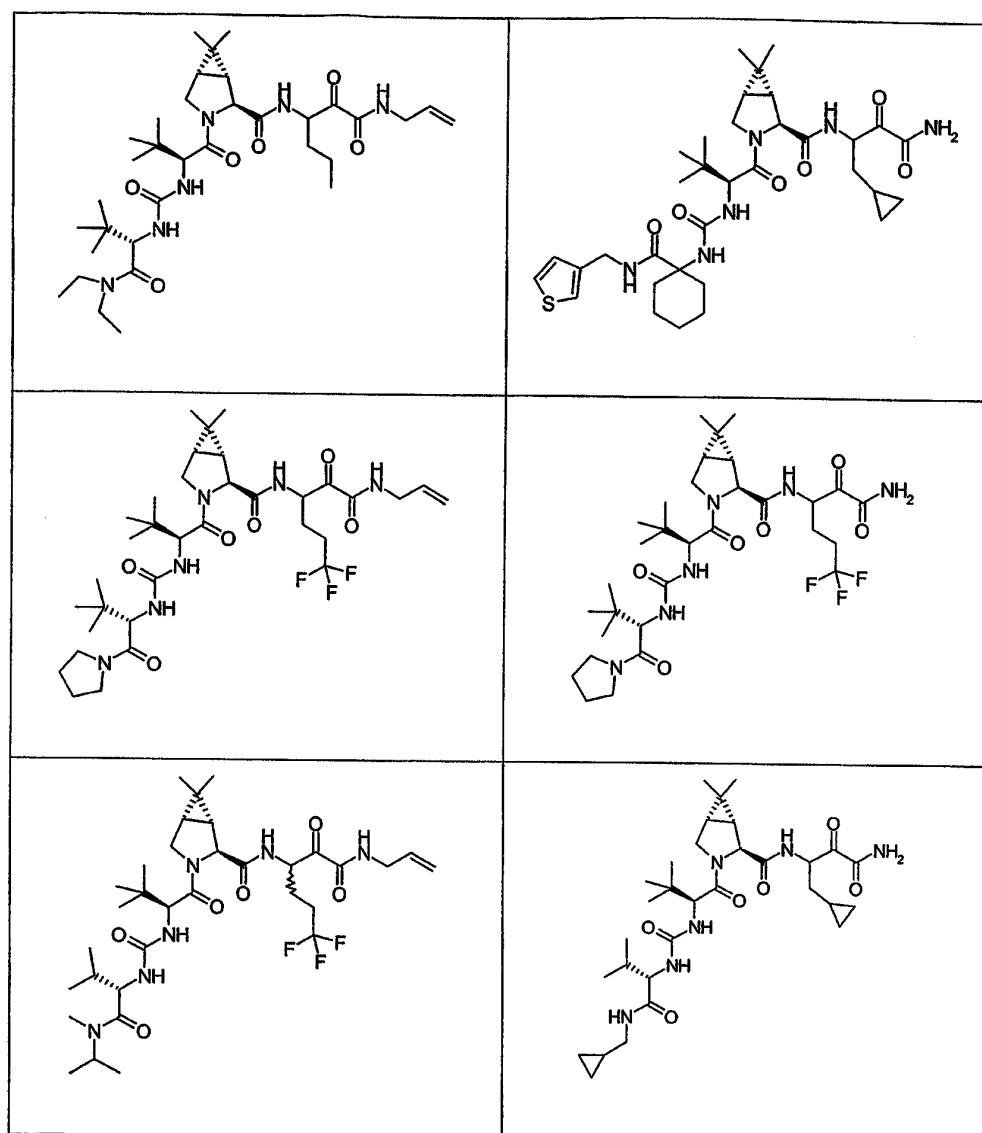


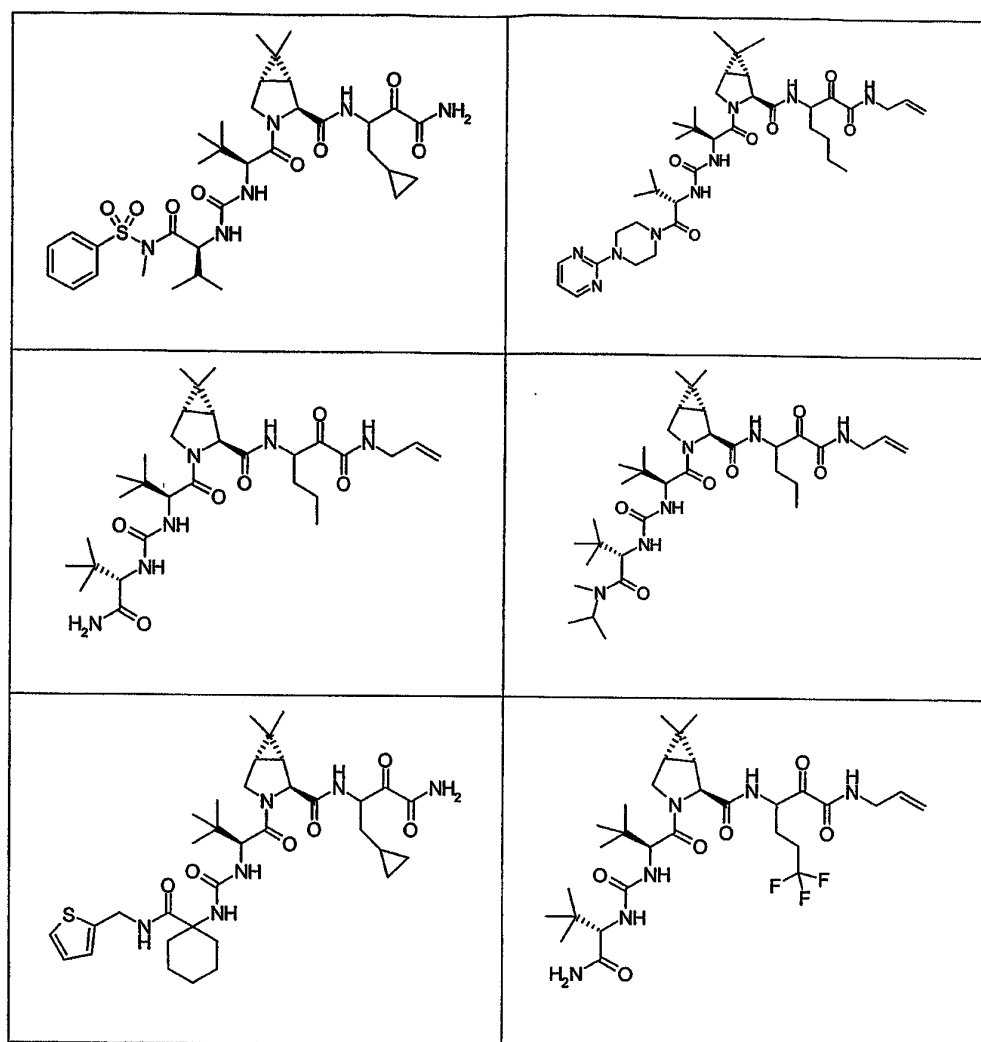


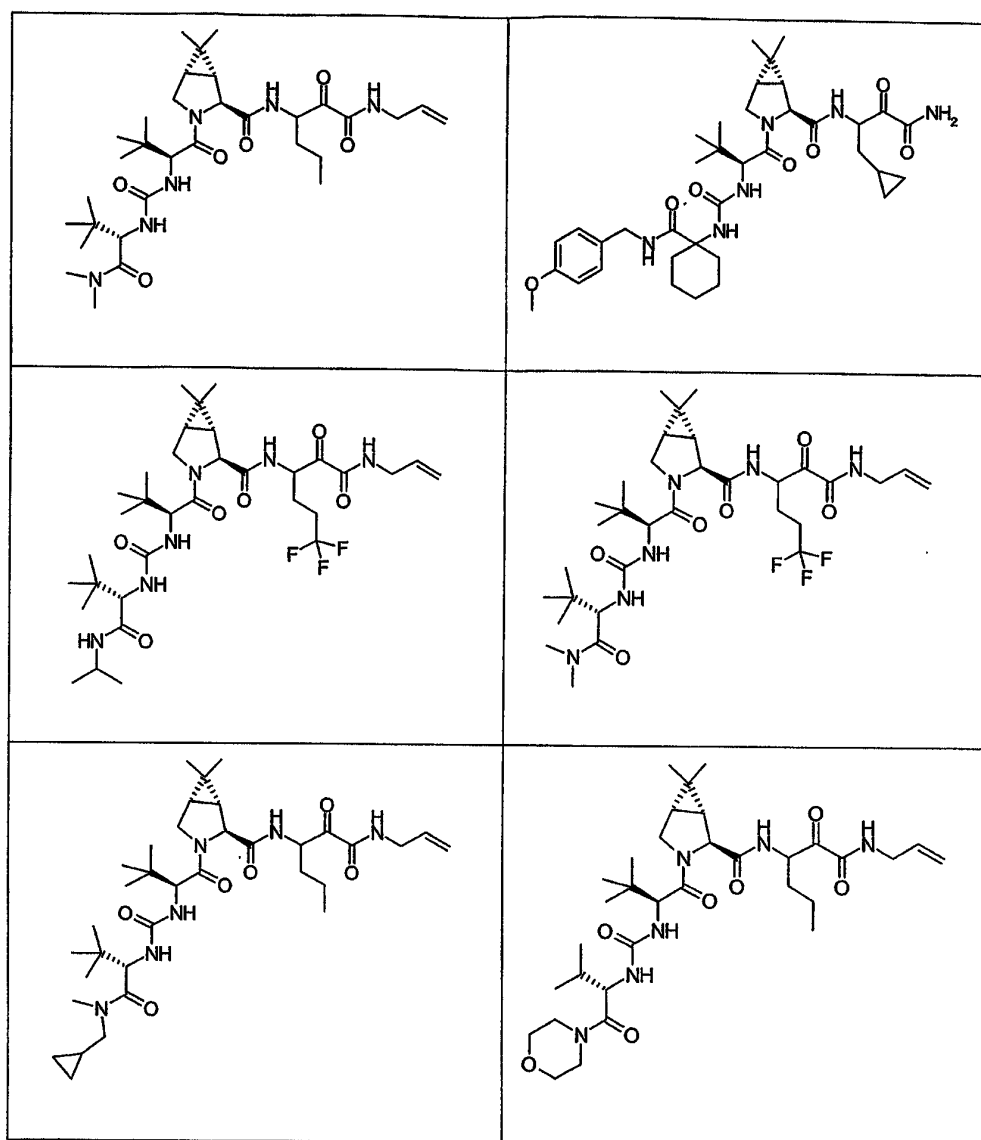


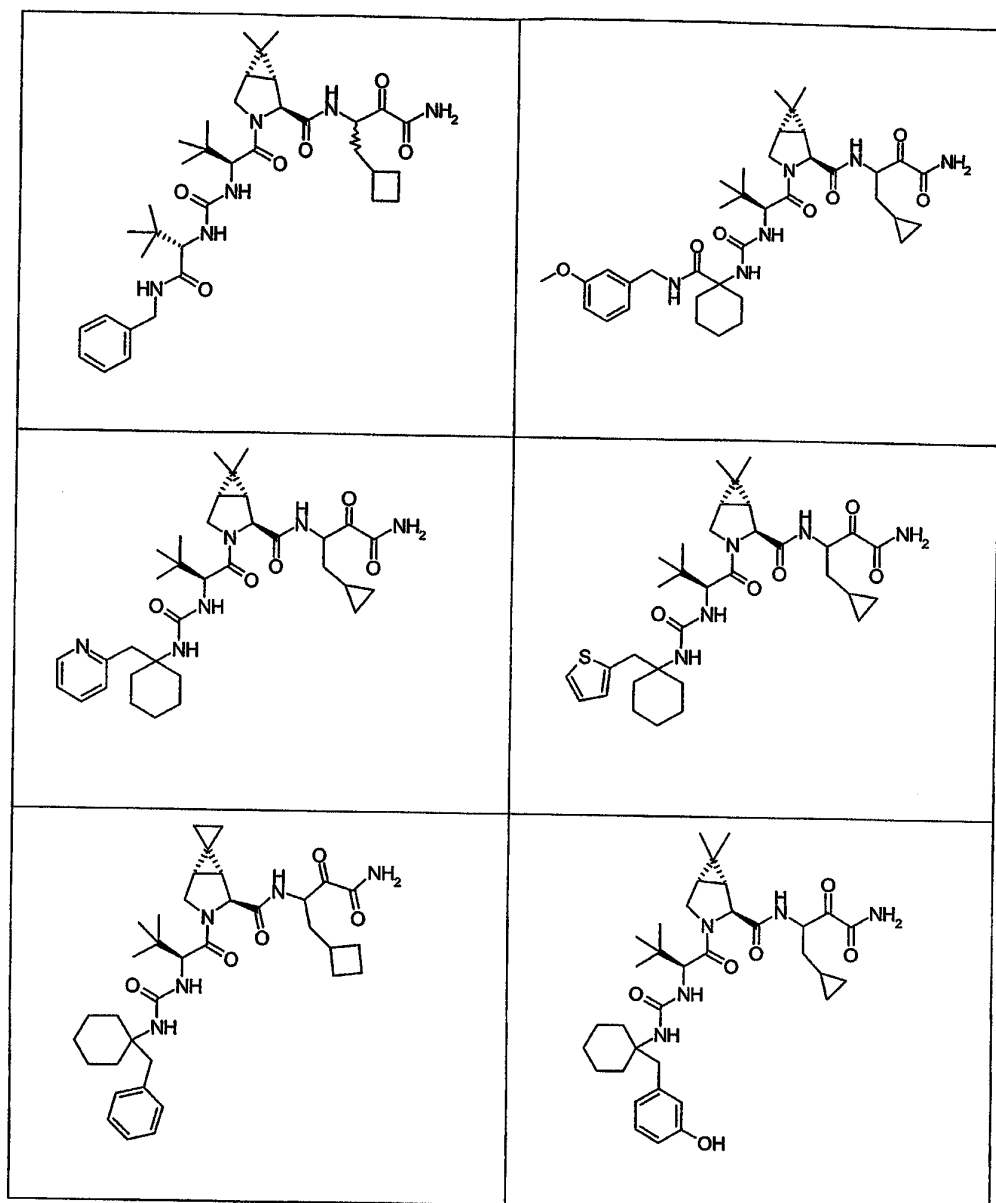


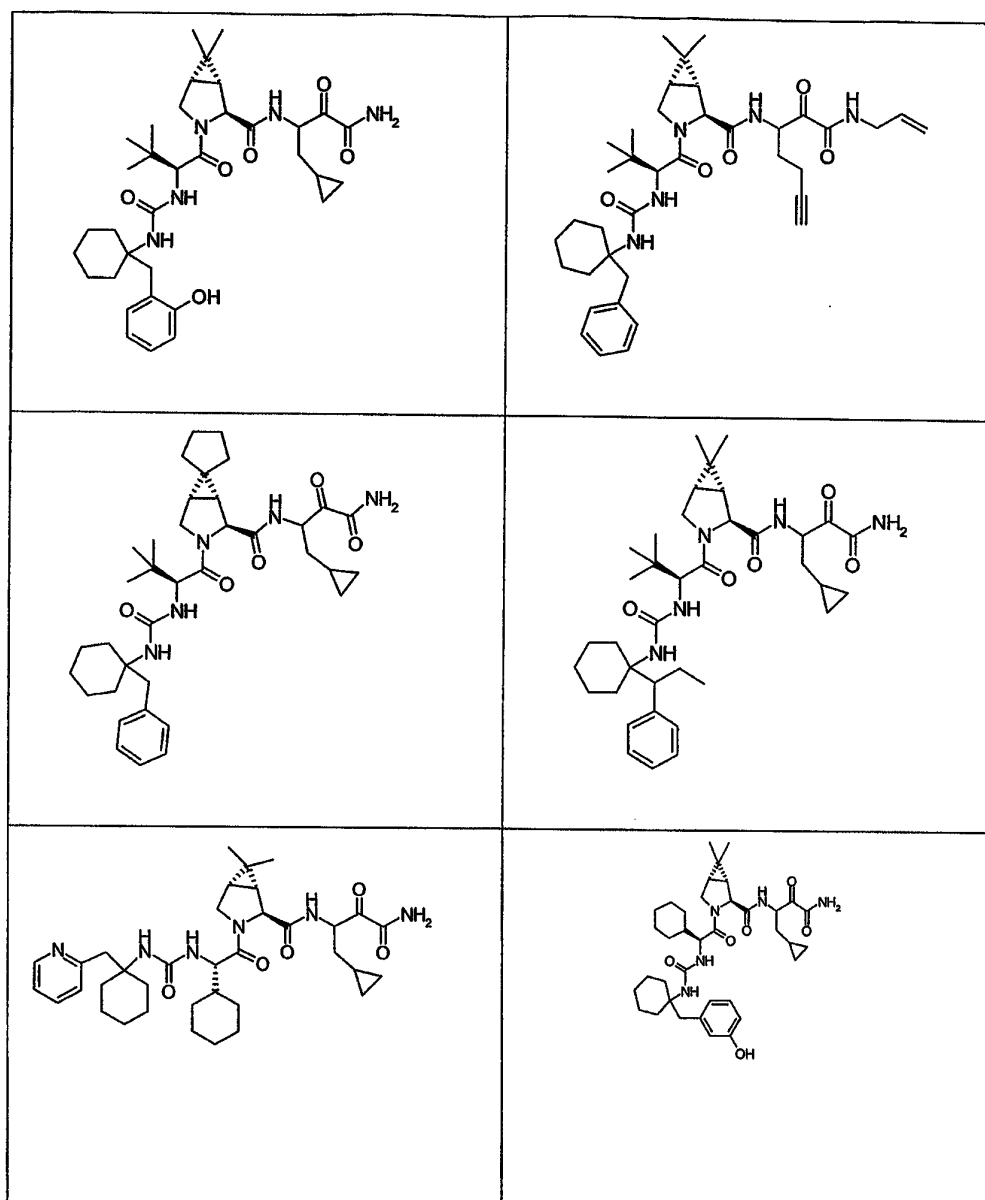


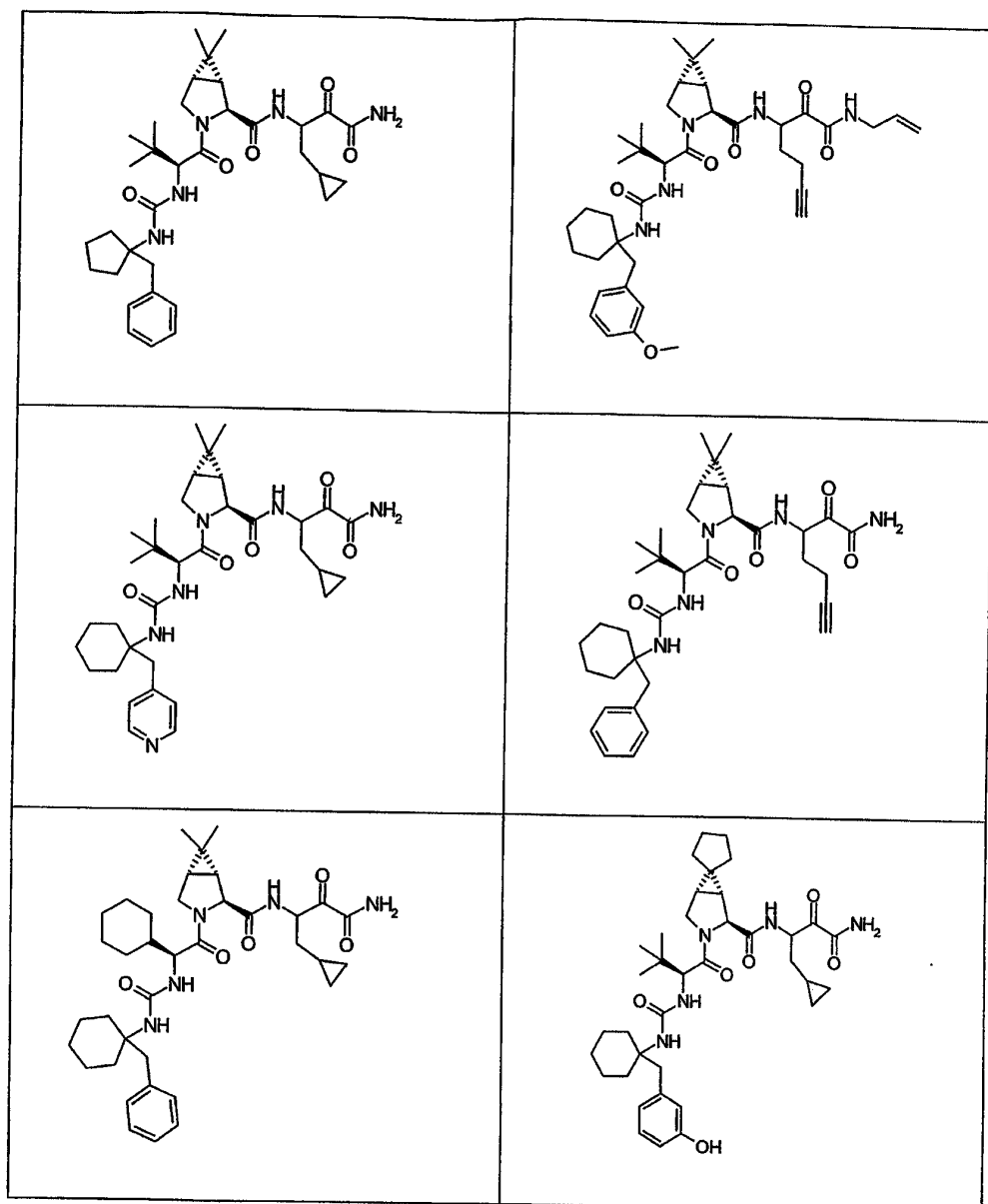


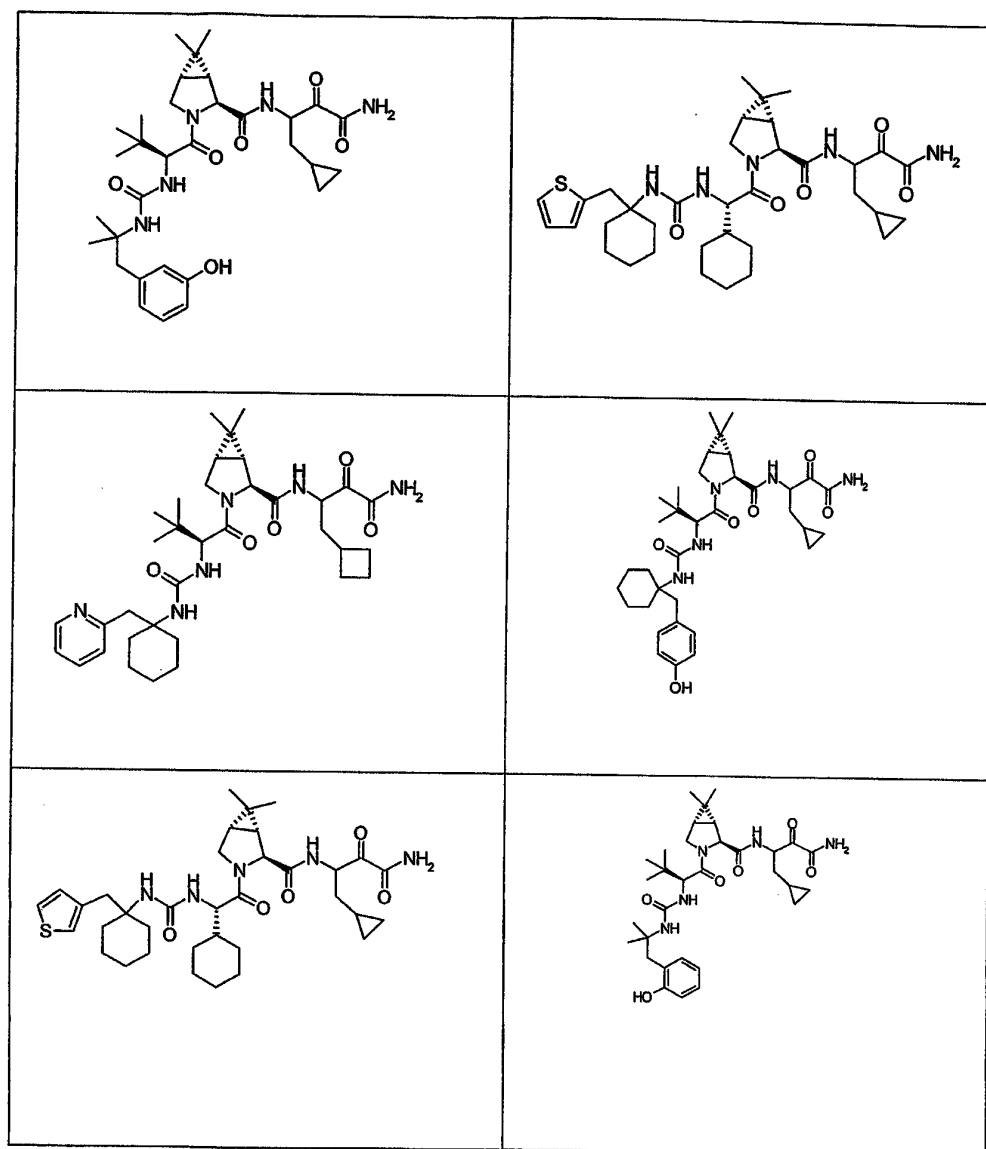


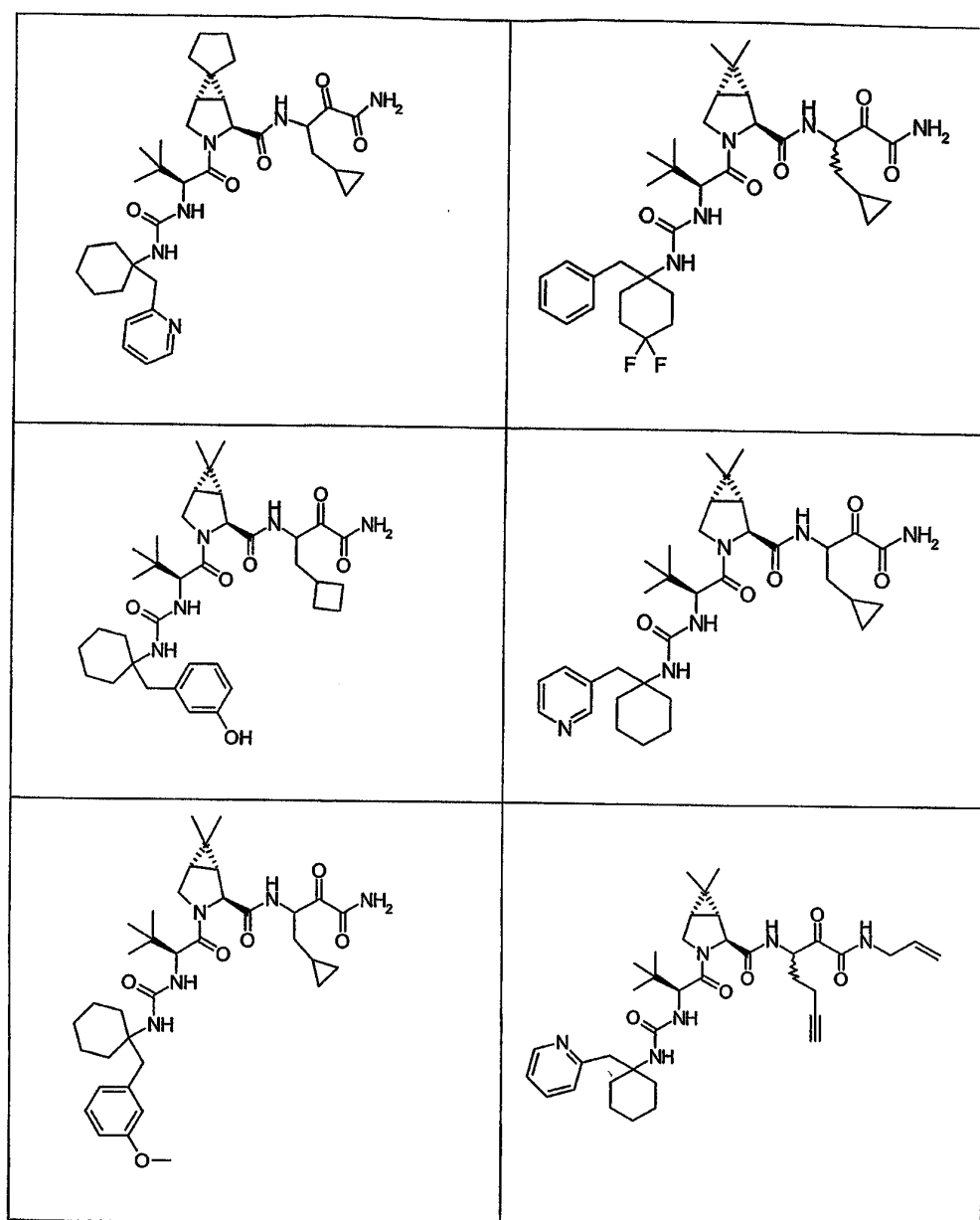


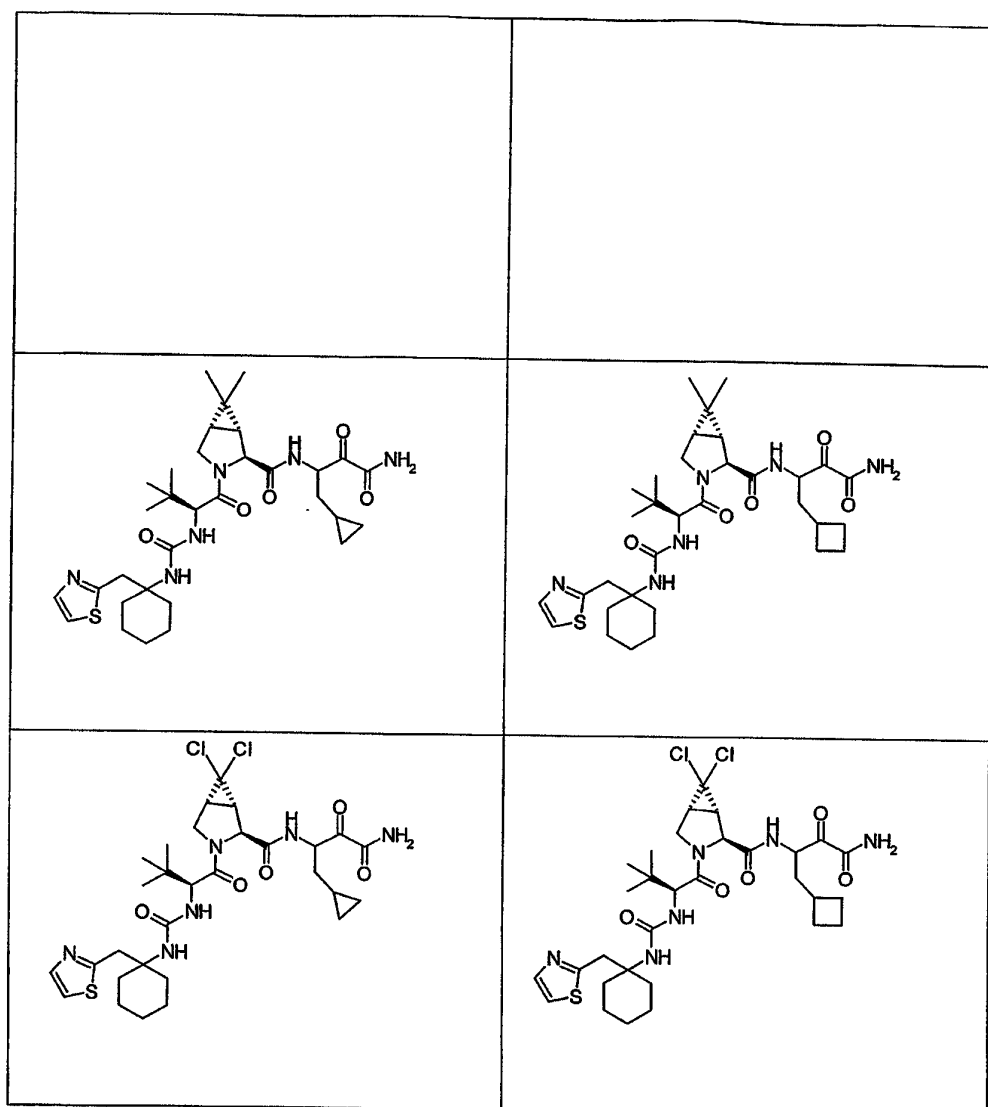


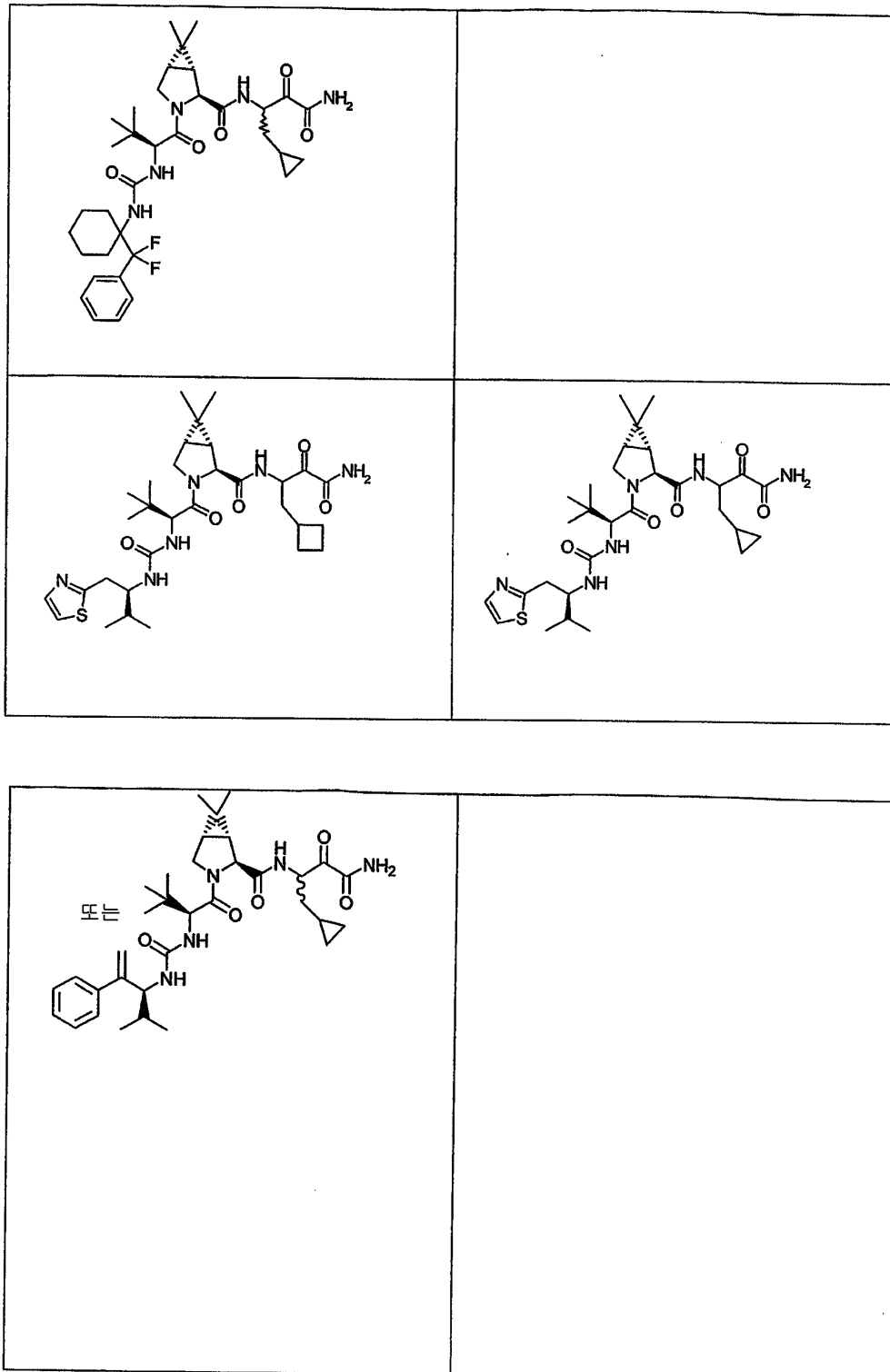












청구항 24.

치료학적 유효량의 하나 이상의 제23항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, HCV와 관련된 질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 25.

제24항에 있어서, 하나 이상의 항바이러스제를 추가로 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 26.

제25항에 있어서, 하나 이상의 인터페론 또는 PEG-인터페론 알파 접합체(conjugate)를 추가로 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 27.

제26항에 있어서, 하나 이상의 항바이러스제가 리바비린이고 하나 이상의 인터페론이 α -인터페론 또는 폐결화된 인터페론인 약제학적 조성물.

청구항 28.

유효량의 하나 이상의 제23항에 따른 화합물을 투여함을 포함하여 C형 간염 바이러스 관련 질환을 치료하는 방법.

청구항 29.

하나 이상의 제23항에 따른 HCV 프로테아제를 접촉시킴을 포함하여, C형 간염 바이러스(HCV) 프로테아제의 활성을 조절하는 방법.

청구항 30.

치료학적 유효량의 하나 이상의 제23항에 따른 화합물을 투여함을 포함하여, C형 간염의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 또는 완화시키는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, HCV 프로테아제가 NS3/NS4a 프로테아제인 방법.

청구항 32.

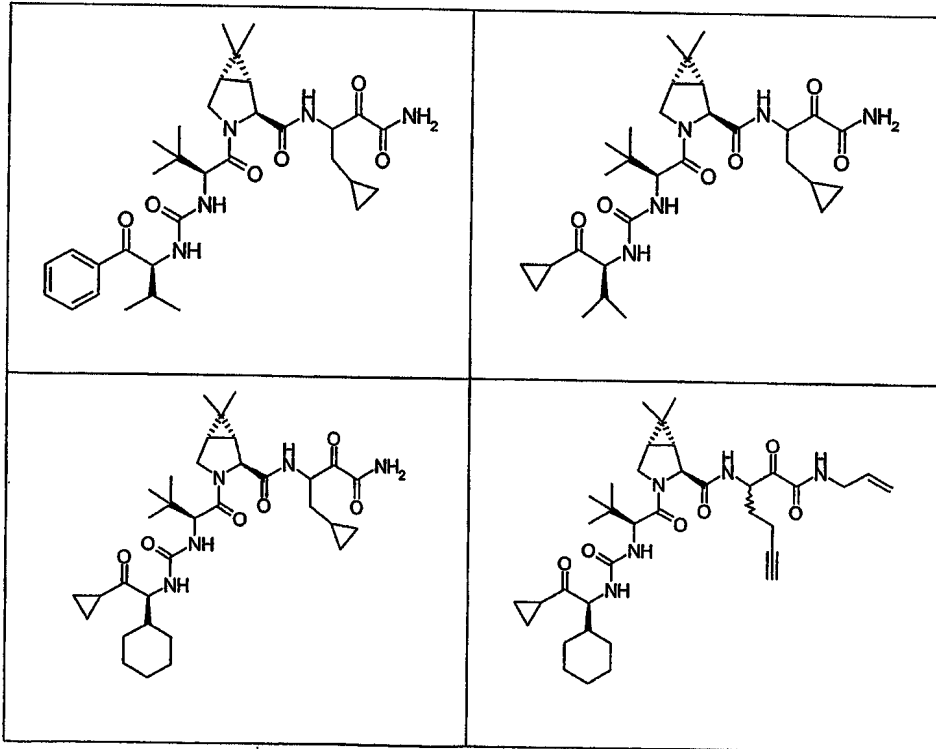
제31항에 있어서, 화합물 또는 화합물들이 HCV NS3/NS4a 프로테아제를 억제하는 방법.

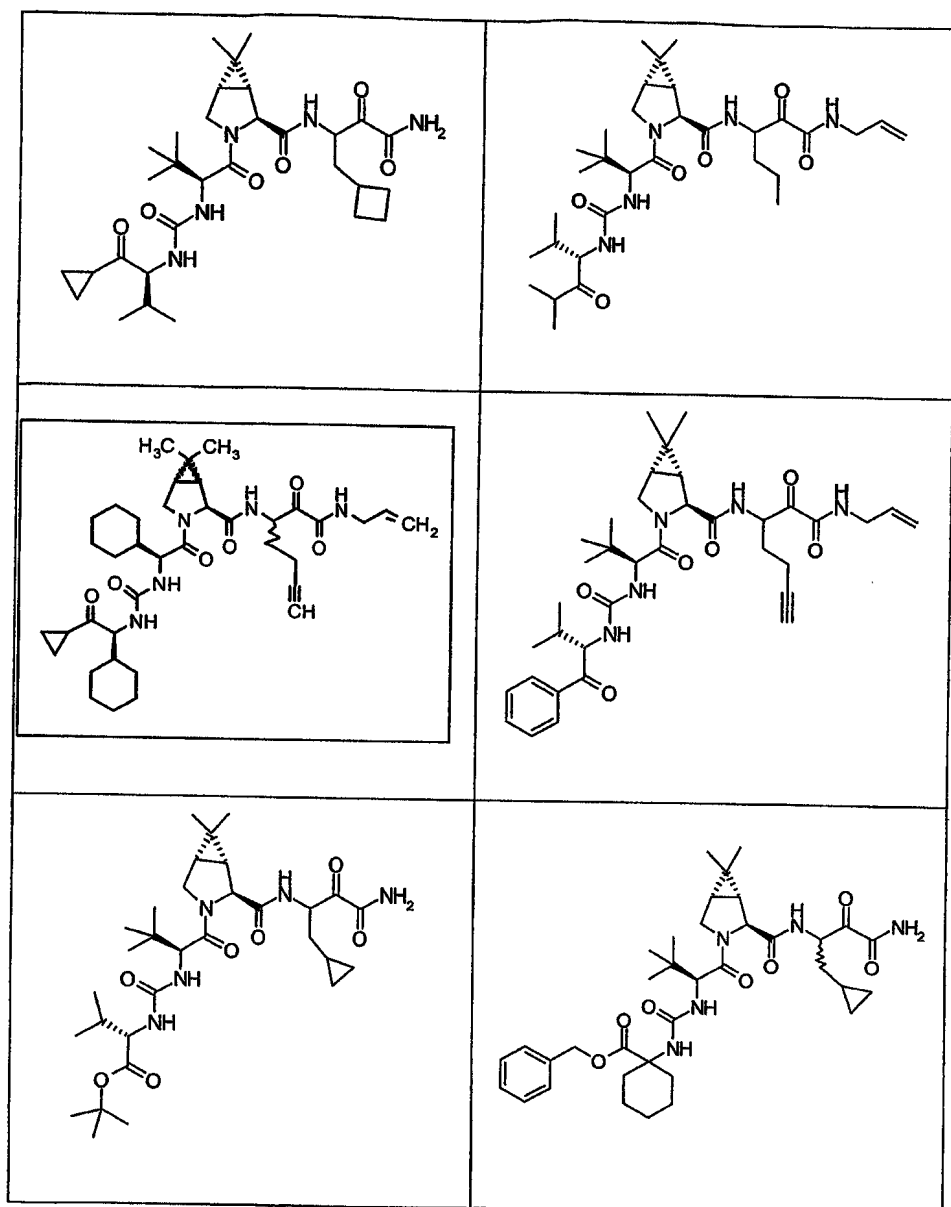
청구항 33.

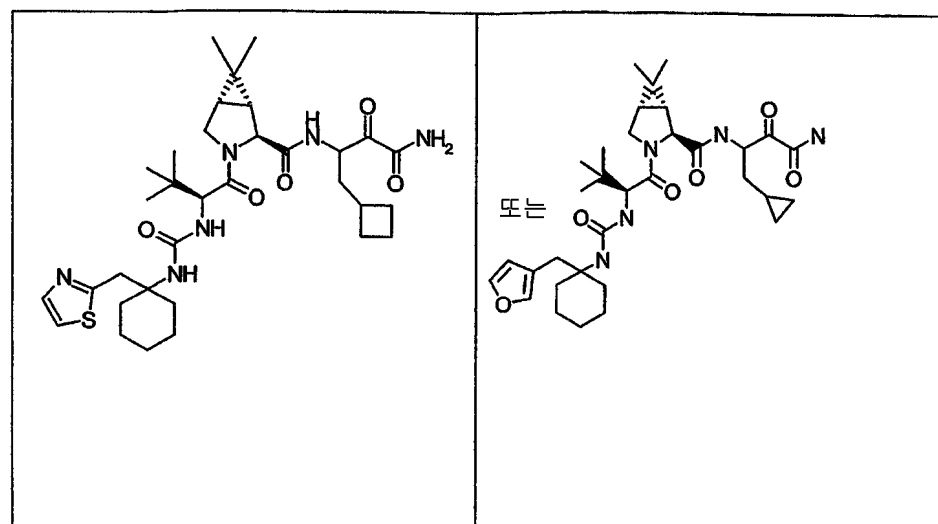
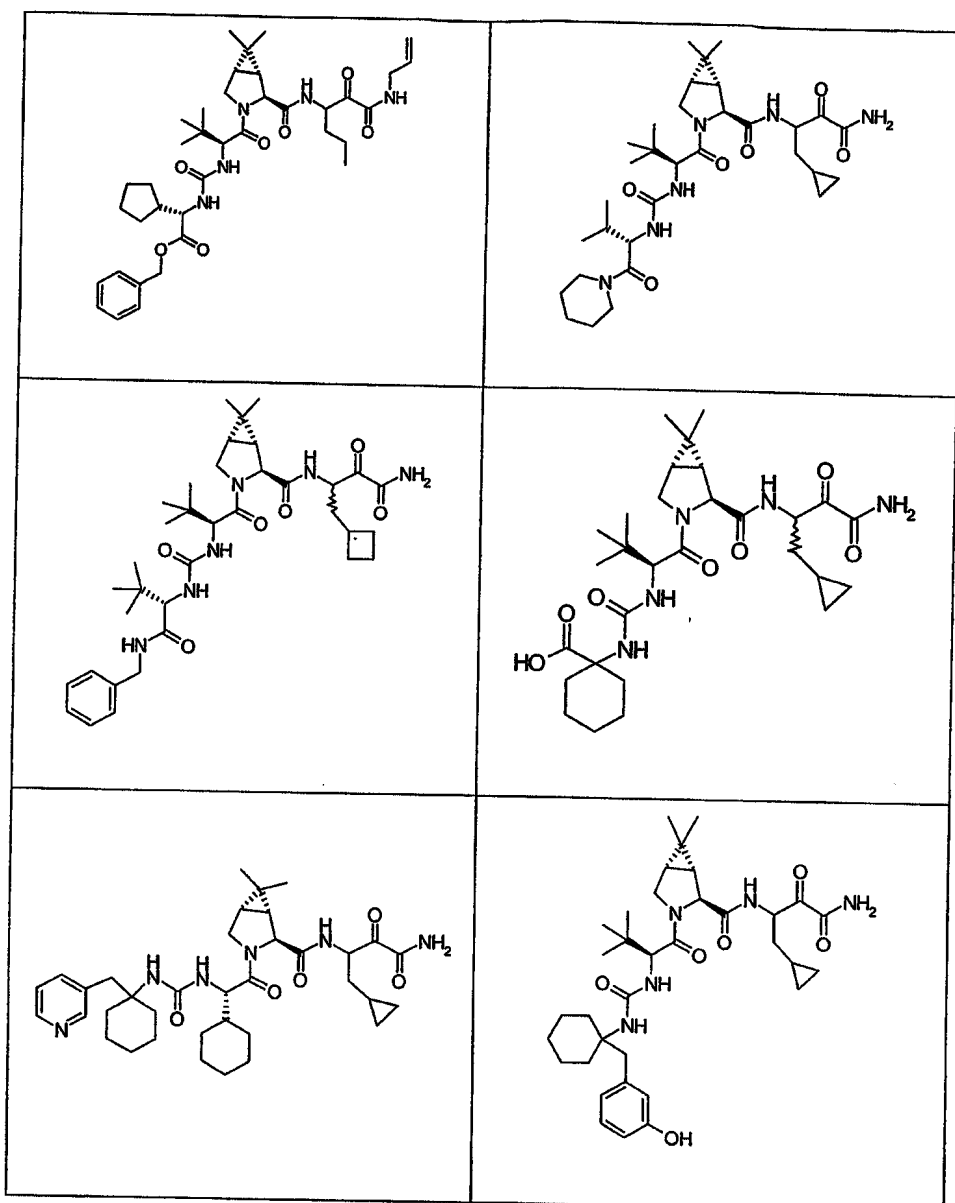
C형 간염 바이러스(HCV) 폴리펩타이드가 하나 이상의 제23항에 따른 화합물과 함께 프로세싱되는 조건하에, HCV 폴리펩타이드를 함유하는 조성물을 접촉시킴을 포함하여, C형 간염 바이러스(HCV) 폴리펩타이드의 프로세싱을 조절하는 방법.

청구항 34.

치료학적 유효량의, 하기 화합물들 중에서 선택된 하나 이상의 화합물, 당해 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토포토머, 부분입체이성체 및 라세메이트, 또는 당해 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 포함하는 약제학적 조성물을 HCV와 관련된 질환의 치료가 요구되는 환자에게 투여함을 포함하여, HCV와 관련된 질환을 치료하는 방법.







청구항 35.

제1항에 있어서, 정제된 형태의 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 C형 간염 바이러스("HCV") 프로테아제 억제제, 하나 이상의 이러한 억제제를 함유하는 약제학적 조성물, 이러한 억제제를 제조하는 방법 및 이러한 억제제를 사용하여 C형 간염 및 관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제의 억제제로서 신규한 화합물을 기술한다. 본 출원은 2004년 2월 27일자로 출원된 미국 가특허원 제60/548,251호의 우선권을 청구한다.

배경기술

C형 간염 바이러스(HCV)는 비-A형, 비-B형 간염(NANBH), 특히 혈액-관련 NANBH(BB-NANBH)의 주요 유발제로서 관련시켜 온 (+)-센스 일본-쇄(single-stranded) RNA 바이러스이다[참조: 국제특허공개공보 WO 89/04669 및 유럽특허공개공보(EP) 제003162167호]. NANBH는 기타 형태의 간 질환, 예를 들면, 알코올 중독증 및 1차적인 담즙성 간경변증 뿐만 아니라, 기타 유형의 바이러스-유도된 간 질환, 예를 들면, A형 간염 바이러스(HAV), B형 간염 바이러스(HBV), 델타 간염 바이러스(HDV), 사이토메갈로바이러스(CMV) 및 엡슈타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스(EBV)와도 구별되어야 한다.

최근에, 폴리펩티드 프로세싱과 바이러스 복제에 필요한 HCV 프로테아제를 동정, 클로닝 및 발현하였다[예를 들면, 미국 특허 제5,712,145호 참조]. 이러한 대략 3000개 아미노산의 폴리단백질은 아미노 말단에서부터 카복시 말단까지, 뉴클레오캡시드 단백질(nucleocapsid protein)(C), 엔벨로프 단백질(envelope protein)(E1 및 E2) 및 몇몇 비-구조 단백질(NS1, 2, 3, 4a, 5a 및 5b)을 함유한다. NS3은 대략 68kda 단백질이고, HCV 게놈의 대략 1893개 뉴클레오티드에 의해 암호화되며, 다음 2가지의 분명한 도메인을 갖는다: (a) 대략 200개의 N-말단 아미노산으로 이루어진 세린 프로테아제 도메인; 및 (b) 상기 단백질의 C-말단에서의 RNA-의존적 ATPase 도메인. NS3 프로테아제는 키모트립신 계열의 구성원으로 간주되는데, 이는 단백질 서열, 전반적인 3차원 구조 및 촉매 작용 기전이 유사하기 때문이다. 기타 키모트립신-유사 효소는 엘라스타제, 인자 Xa, 트롬빈, 트립신, 플라스민, 유로키나제, tPA 및 PSA이다. HCV NS3 세린 프로테아제는 NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a 및 NS5a/NS5b 연결부에서의 상기 폴리펩티드(폴리단백질)의 단백질 가수분해에 관여하기 때문에, 바이러스 복제 동안 4가지 바이러스성 단백질을 생성시키는 것과 관계가 있다. 이로써, HCV NS3 세린 프로테아제가 항바이러스 화학요법시 관심을 끄는 표적이 되었다. 본 발명의 화합물은 이러한 프로테아제를 억제할 수 있다. 이들은 또한 C형 간염 바이러스(HCV) 폴리펩타이드의 프로세싱을 조절할 수 있다.

대략 6kda 폴리펩티드인 NS4a 단백질이, NS3의 세린 프로테아제 활성에 대한 보조인자인 것으로 밝혀졌다. NS3/NS4a 세린 프로테아제에 의한 NS3/NS4a 연결부의 자가절단은 분자내에서(즉, 시스) 일어나는 반면, 기타 절단 부위는 분자간으로(즉, 트랜스) 프로세싱된다.

HCV 프로테아제에 대한 천연 절단 부위를 분석한 결과, P1에서는 시스테인이 존재하고 P1'에서는 세린이 존재하며, 이들 잔기는 NS4a/NS4b, NS4b/NS5a 및 NS5a/NS5b 연결부 내에 엄격하게 보존되어 있는 것으로 밝혀졌다. NS3/NS4a 연결부는 P1에서의 트레오닌 및 P1'에서의 세린을 함유한다. NS3/NS4a에서 Cys→Thr 치환은 상기 연결부에서 트랜스 프로세싱 보다는 시스 프로세싱을 필요로 하기 때문에 고려된 것이다[참조: 예를 들면, Pizzi et al.(1994) Proc. Natl. Acad. Sci(USA) 91:888-892, Failla et al.(1996) Folding & Design 1:35-42]. NS3/NS4a 절단 부위는 또한, 다른 부위 보다 돌연변이 발생을 보다 잘 허용한다[참조: Kollykhalov et al.(1994) J. Virol. 68:7525-7533]. 상기 절단 부위의 영역 상단부 내의 산성 잔기가 효율적인 절단에 필요한 것으로 또한 밝혀졌다[참조: Komoda et al.(1994) J. Virol. 68:7351-7357].

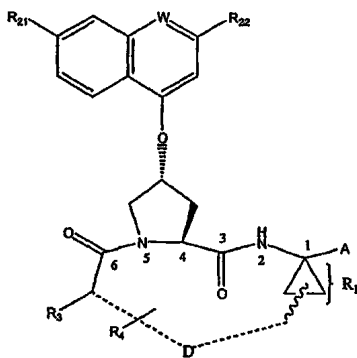
보고된 바 있는 HCV 프로테아제의 억제제로는 산화방지제[참조: 국제공개공보 WO 98/14181], 특정 펩티드 및 펩티드 동족체[참조: 국제공개공보 WO 98/17679; Landro et al.(1997) Biochem. 36:9340-9348, Ingallinella et al.(1998) Biochem. 37:8906-8914, Llinas-Brunet et al.(1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718], 70개 아미노산 폴리펩티드 에글린 c계 억제제[참조: Martin et al.(1998) Biochem. 37:11459-11468], 사람 체장 분비성 트립신 억제제(hPSTI-C3) 및 미니바디 레퍼토리(minibody repertoires)(MBip) 중에서 선택된 억제제 친화물[참조: Dimasi et al.

(1997) *J. Virol.* 71:7461-7469], cV_HE2["낙타 적응화(camelized)" 가변 도메인 항체 단편][참조: Martin et al.(1997) *Protein Eng.* 10:607-614] 및 α1-안티키모트리핀(ACT)[참조: Elzouki et al.(1997) *J. Hepat.* 27:42-28]이 있다. C형 간염 바이러스 RNA를 선택적으로 파괴시키도록 고안된 리보자임이 최근에 보고되었다[참조: *BioWorld Today* 9(217): 4(November 10, 1998)].

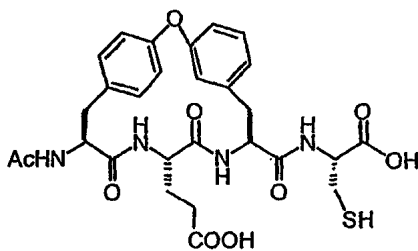
또한, PCT 공개공보 WO 98/17679(1998. 4. 30자로 공개됨)(Vertex Pharmaceuticals Incorporated); WO 98/22496 (1998. 5. 28자로 공개됨)(F. Hoffmann-La Roche AG); 및 WO 99/07734(1999. 2. 18자로 공개됨)(Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)를 참조할 수 있다.

HCV는 간경변증과, 간세포 암종의 유발에 밀접한 영향을 끼친다. 현재에는, HCV에 감염된 환자를 예측하기가 매우 어렵다. HCV 감염은 기타 형태의 간염 보다 치료하기가 더욱 어려운데, 이는 HCV 감염과 연관된 면역성 또는 병의 차도가 없기 때문이다. 현재의 데이터는, 간경변증으로 진단받은 지 4년 후의 생존율은 50% 미만임을 나타내고 있다. 절제 가능한 국제된 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자의 5년 후 생존율은 10 내지 30%인 반면, 절제 가능하지 않은 국제된 간세포 암종이 있는 것으로 진단된 환자의 5년 후 생존율은 1% 미만이다.

하기 화학식의 펩타이드 유도체를 기술하고 있는, WO 제00/59929호[미국 특허 제6,608,027호; 양수인: 베링거 인겔하임(캐나다) 리미티드(Boehringer Ingelheim(Canada) Ltd.); 2000년 10월 12일 공개]에 대해 참조한다.

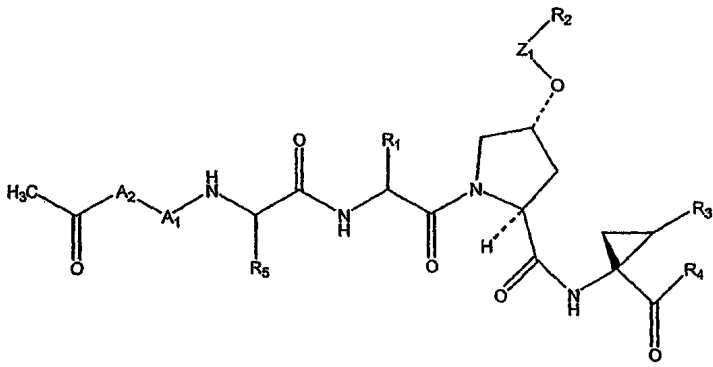


HCV NS3 프로테아제의 억제제의 비사이클릭 유사체의 합성을 기술하고 있는 문헌[참조: A. Marchetti et al, Synlett, S1, 1000-1002(1999)]을 참조한다. 당해 문헌에 기술된 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



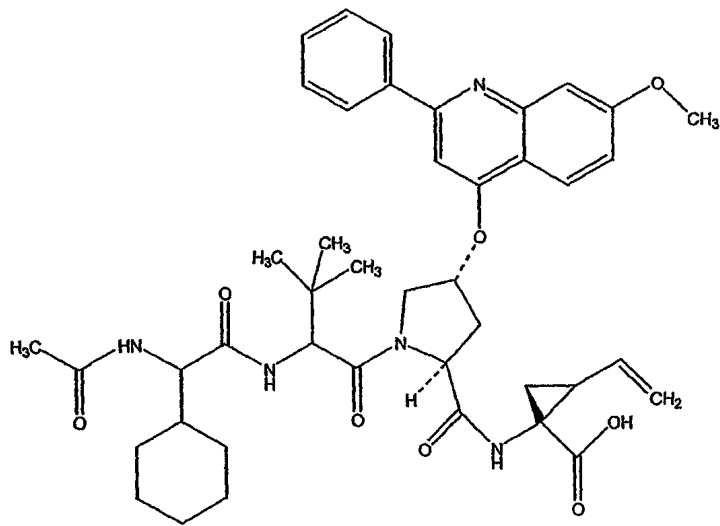
알릴 및 에틸 작용기(functionality)를 함유하는 특정의 α-케토아미드, α-케토에스테르 및 α-디케톤의 제조를 기술하고 있는 문헌[참조: W. Han et al, Bioorganic & Medicinal Chem. Lett,(2000) 10, 711-713]을 참조한다.

하기 화학식의 펩타이드 유도체를 기술하고 있는 WO 00/09558[양수인: 베링거 인겔하임 리미티드(Boehringer Ingelheim Limited); 2000년 2월 24일 공개]을 참조한다:

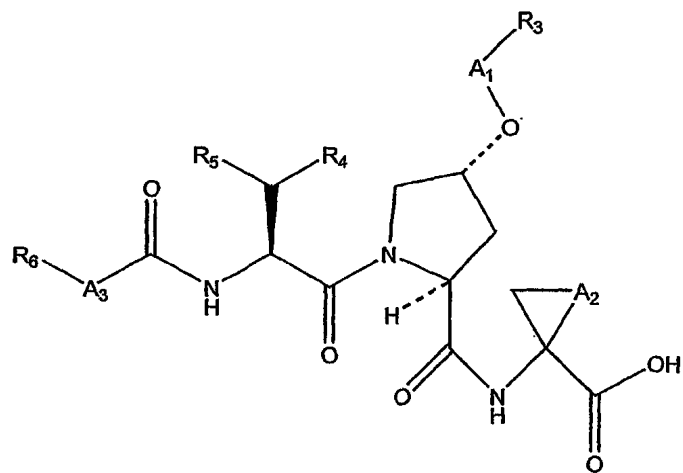


상기식에서,

각종 성분들은 상기 문헌에 정의되어 있다. 이러한 시리즈의 예시적인 화합물은 하기 화학식의 화합물이다:

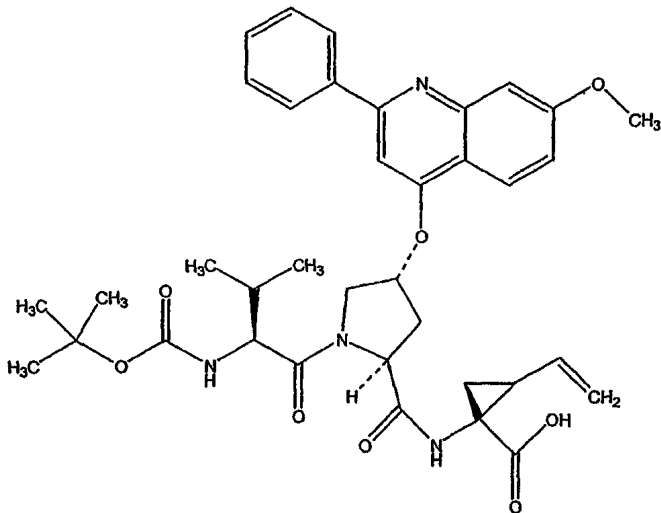


하기 화학식의 펩타이드 유도체를 기술하고 있는 WO 제00/09543호[양수인: 베링거 인겔하임 리미티드; 2000년 2월 24일 공개]를 참조한다:

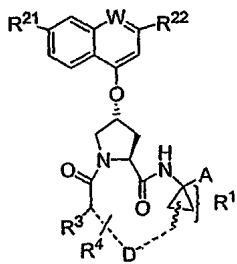


상기식에서,

다양한 성분들은 상기 문헌에 정의되어 있다. 이러한 시리즈의 예시적인 화합물은 하기 화학식의 화합물이 있다:



하기 화학식의 유형의 NS3 프로테아제 억제제를 기술하는 미국 특허 제6,608,027호(베링거 인겔하임, 캐나다)을 참조한다:

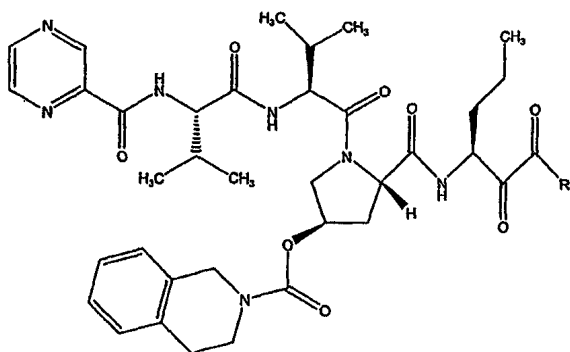


상기식에서,

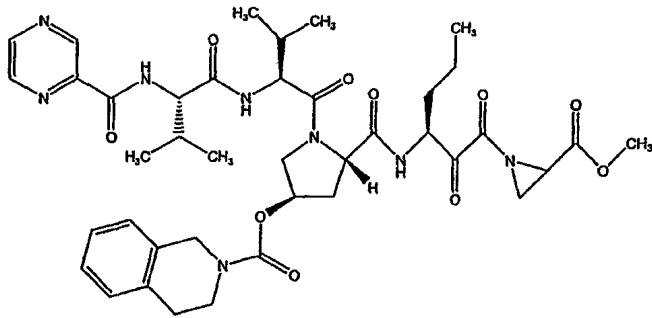
각종의 잔기는 상기 문헌에 정의되어 있다.

C형 간염에 대한 현재의 치료법으로는 인터페론- α (INF_{α}), 및 리바비린(ribavirin)과 인터페론(interferon)의 배합 치료법이 있다[참조: 예를 들면, Beremguer et al.(1998) *Proc. Assoc. Am. Physicians* 110(2):98-112]. 이들 치료법은 반응 지속율이 낮고 부작용을 자주 일으킨다[참조: Hoofnagle et al.(1997) *N. Engl. J. Med.* 336:347]. 현재, HCV 감염에 이용될 수 있는 백신은 전혀 없다.

C형 간염 바이러스의 NS3-세린 프로테아제 억제제로서 하기 화학식(여기서, R은 하기 문헌에 정의된 바와 같다)의 특정 화합물을 기술하고 있는, 2001년 10월 11일자로 공개된 WO 제01/74768호[양수인: 버텍스 파마슈티칼스 인크(Vertex Pharmaceuticals Inc)]를 또한 참조한다:



상기 언급한 WO 01/74768에 기재된 특정 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



PCT 공개공보 WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251; 및 2002년 1월 18일자로 출원되어 계류중인 미국 특허원 제10/052,386호는 C형 간염 바이러스의 NS-3 세린 프로테아제 억제제로서 각종 유형의 펩타이드 및/또는 기타 화합물을 기술하고 있다. 이들 특허원의 기술내용은 본원에 참조로 인용된다.

HCV 감염에 대한 신규 치료 및 치료요법이 요구되고 있다. C형 간염의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방시 유용한 화합물도 요구되고 있다.

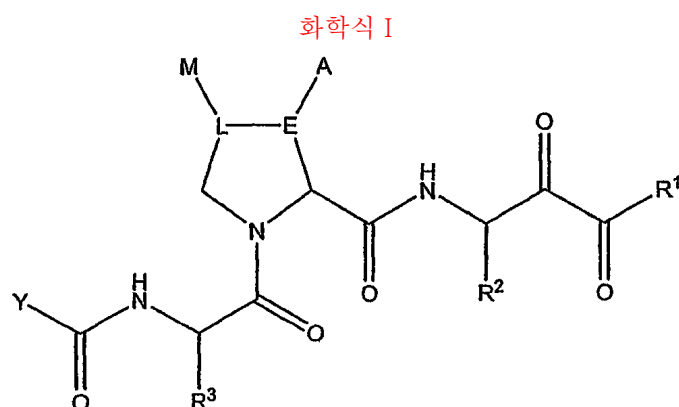
C형 간염의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 완화 방법이 요구되고 있다.

본원에 제공된 화합물을 사용하여 세린 프로테아제, 특히 HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제의 활성을 조절하는 방법도 요구되고 있다.

본원에 기술된 화합물을 사용하여 HCV 펩타이드의 프로세싱을 조절하는 방법도 요구되고 있다.

발명의 요약

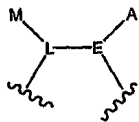
이의 많은 양태에서, 본 발명은 신규한 부류의 HCV 프로테아제의 억제제, 하나 이상의 이러한 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 하나 이상의 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 제형의 제조방법, 및 하나 이상의 이러한 화합물 또는 하나 이상의 이러한 제형을 사용한 HCV의 치료 또는 예방 방법, 또는 하나 이상의 C형 간염의 증상의 완화 방법을 제공한다. 또한, HCV 폴리펩타이드와 HCV 프로테아제의 상호작용을 조절하는 방법을 제공한다. 본원에 제공된 화합물중에서, HCV NS3/NS4a 세린 프로테아제 활성을 억제하는 화합물이 바람직하다. 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이러한 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토포머(tautomer), 부분입체이성체 및 라세메이트, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 기술한다:



상기 화학식 I에서,

R^1 은 H, OR^8 , NR^9R^{10} 또는 CHR^9R^{10} 이고, 여기서 R^8 , R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 H, 알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 아릴-, 헤테로알킬-, 헤테로아릴-, 사이클로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴알킬-, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

A 및 M은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 R, OR, NHR, NRR' , SR, SO_2R 및 할로 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 A 및 M은 서로 연결되어 화학식 I에 나타난 상기 잔기



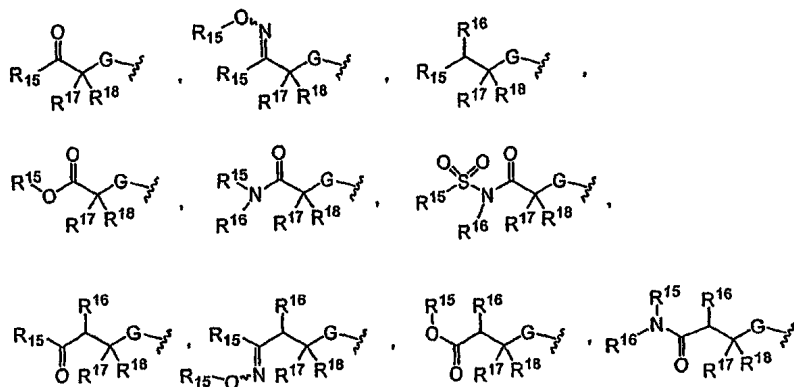
이 3-, 4-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 4 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 형성하며;

E는 C(H) 또는 C(R)이고;

L은 C(H), C(R), $CH_2C(R)$ 또는 $C(R)CH_2$ 이며;

R , R' , R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬-, 알케닐-, 알키닐-, 사이클로알킬-, 헤테로알킬-, 헤테로사이클릴-, 아릴-, 헤테로아릴-, (사이클로알킬)알킬-, (헤테로사이클릴)알킬-, 아릴-알킬- 및 헤테로아릴-알킬-로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 NRR' 중 R 및 R' 는 서로 연결되어 NRR' 가 4- 내지 8-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

Y는 하기 잔기 중에서 선택되며:

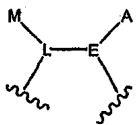


여기서, G는 NH 또는 O이고;

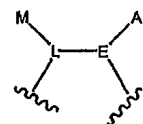
R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{15} 및 R^{16} 은 서로 연결되어 4- 내지 8-원 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 구조를 형성하고, 유사하게, 독립적으로 R^{17} 및 R^{18} 은 서로 연결되어 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하며;

여기서, 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 임의로 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 설포나미도, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬설포나미도, 아릴설포나미도, 케토, 카복시, 카보알콕시, 카복시아미도, 알콕시카보닐아미노, 알콕시카보닐옥시, 알킬우레이도, 아릴우레이도, 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 치환될 수 있다.

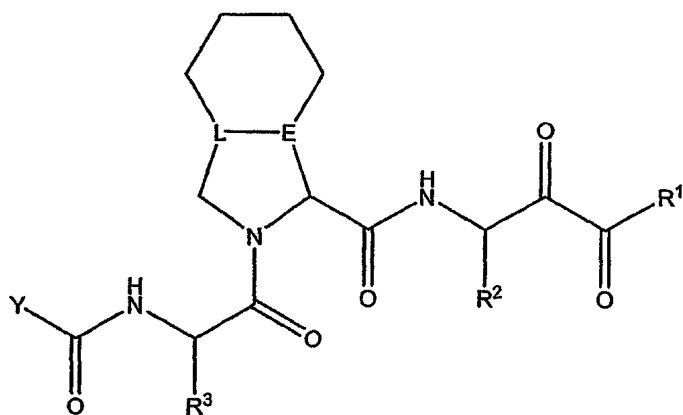
상기 나타낸 기술, "A 및 M은 서로 연결되어 화학식 I에 나타낸 상기 잔기



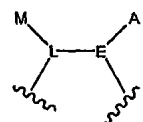
이 3-, 4-, 6-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 4 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 형성한다"는 다음과 같은 비-제한적 예로 나열할 수 있다. 따라서, 예를 들어, A 및 M이 서로 연결되어 화학식 I에 나타낸 상기 잔기



이 6-원 사이클로알킬(사이클로헥실)을 형성하는 경우, 화학식 I의 화합물은 다음 식과 같이 표시될 수 있다:



당해 분야의 숙련가는, 화학식 I에 대한 유사한 묘사를, 잔기



내에 나타낸 A 및 M이 서로 연결되어 3-, 4-, 7- 또는 8-원 사이클로알킬, 4- 내지 8-원 헤테로사이클릴, 6- 내지 10-원 아릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴을 형성하는 경우에 도달할 수 있다.

상기 설명한: "또는, R^{15} 및 R^{16} 은 서로 연결되어 4- 내지 8-원 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 구조를 형성하고, 유사하게, 독립적으로 R^{17} 및 R^{18} 은 서로 연결되어 3- 내지 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성한다"는 (i) R^{15} 및 R^{16} 이 연결되어 사이클릭 구조물을 형성하는 반면, R^{17} 및 R^{18} 은 그렇지 않고; (ii) R^{17} 및 R^{18} 은 연결되어 사이클릭 구조물을 형성하는 가능성을 의미한다. 이러한 2개의 가능성은 서로 별개이다.

상기 나타낸 R, R', R^2 및 R^3 의 정의에서, 바람직한 알킬은 1 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고, 바람직한 알케닐 또는 알키닐은 2 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지며, 바람직한 사이클로알킬은 3 내지 8개의 탄소 원자로 이루어지고, 바람직한 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 1 내지 6개의 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 지닌다.

화학식 I의 화합물은, 자체로 또는 본원에 기술된 하나 이상의 다른 적합한 제제와 함께, 예를 들면, HCV, HIV, AIDS(후천성 면역결핍증), 및 관련 질환과 같은 질병을 치료할 뿐만 아니라, C형 바이러스(HCV) 프로테아제의 활성을 조절하고, HCV를 예방하거나, C형 간염의 하나 이상의 증상을 완화 또는 경감시키는데 유용할 수 있다. 이러한 조절, 치료, 예방 또

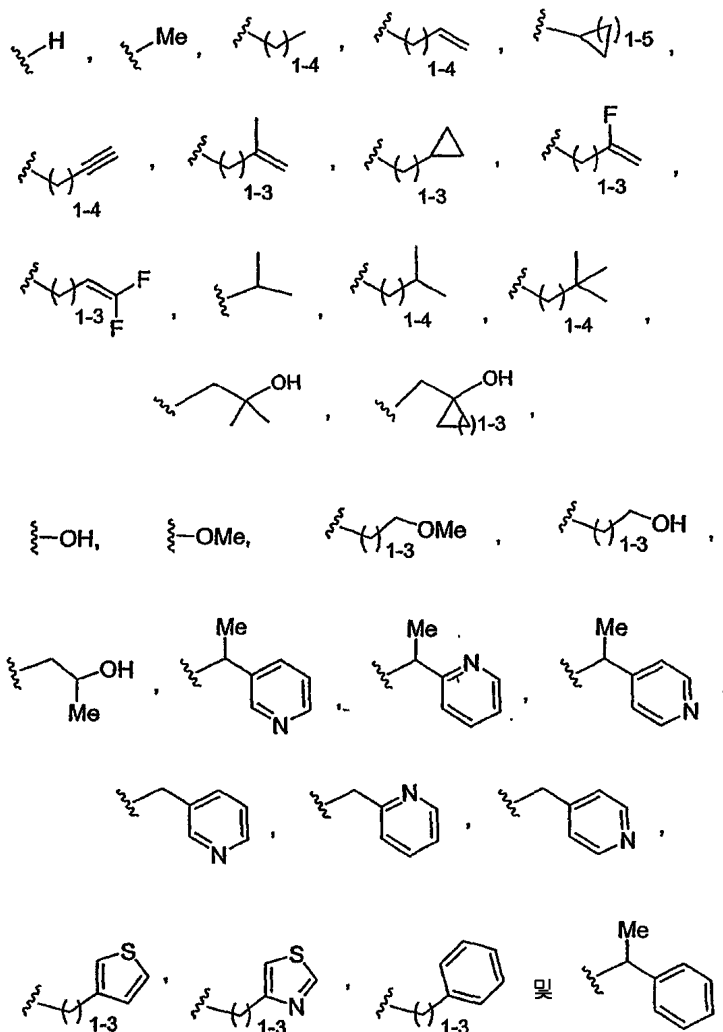
는 완화는 본 발명의 화합물, 및 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 제형을 사용하여 달성할 수 있다. 이론에 얽매임 없이, HCV 프로테아제는 NS3 또는 NS4a 프로테아제일 수 있는 것으로 여겨진다. 본 발명의 화합물은 이러한 프로테아제를 억제할 수 있다. 이들은 또한 C형 간염 바이러스(HCV) 폴리펩타이드의 프로세싱을 조절할 수 있다.

발명의 상세한 설명

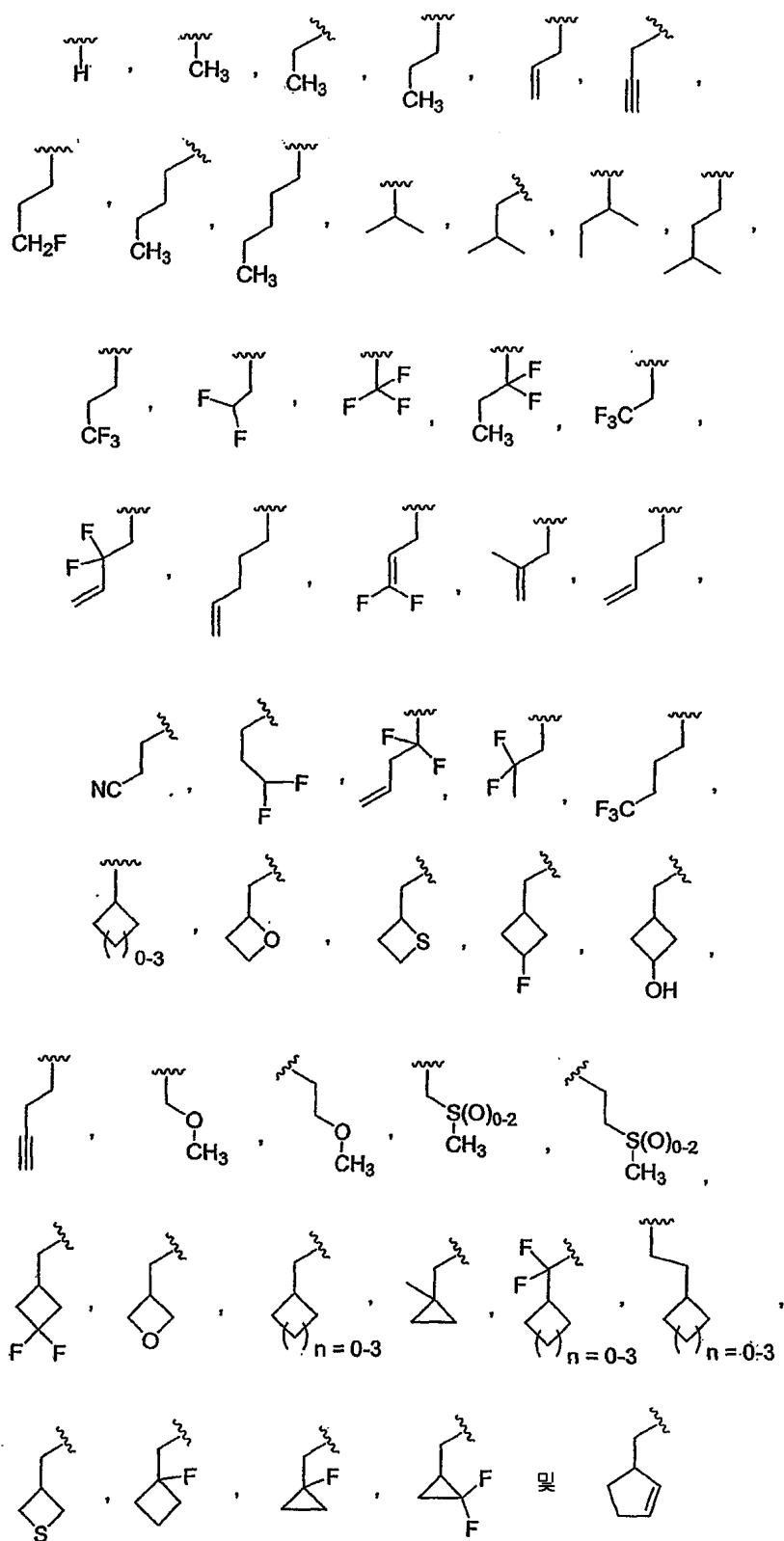
하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르를 기술하며, 여기서, 각종 잔기는 위에서 정의한 바와 같다.

다른 양태에서, R^1 은 NR^9R^{10} 이고, R^9 는 H이며, R^{10} 은 H 또는 R^{14} (여기서, R^{14} 는 H, 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로아릴, 아릴-알킬, 알케닐, 알키닐 또는 헤테로아릴-알킬이다)이다.

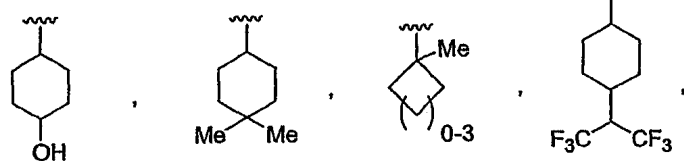
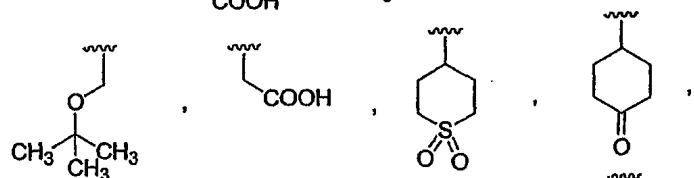
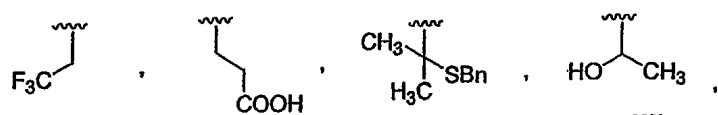
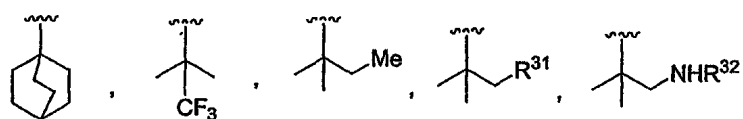
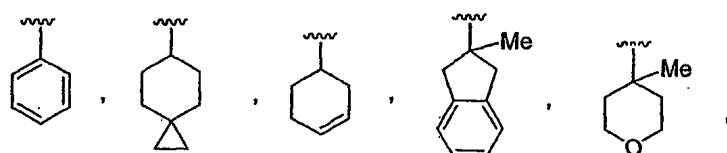
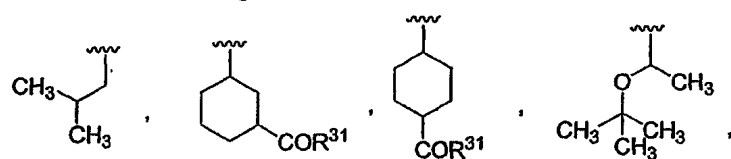
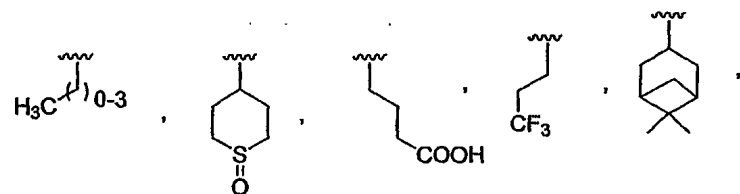
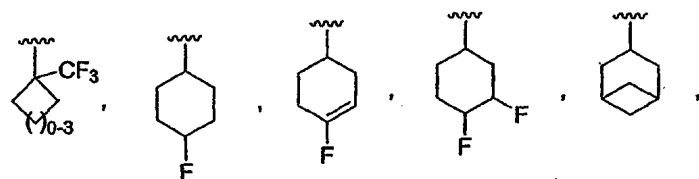
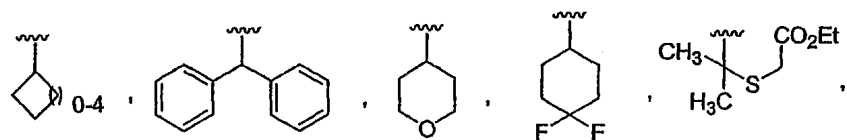
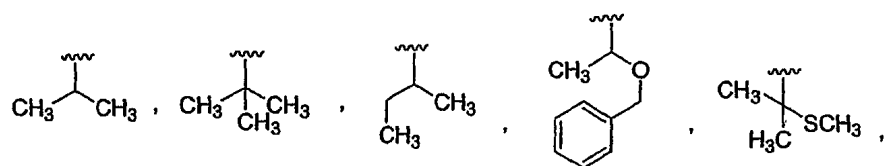
다른 양태에서, R^{14} 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:

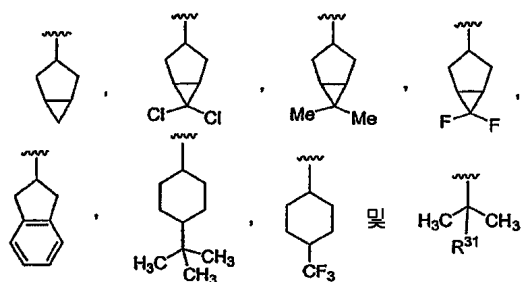


다른 양태에서, R^2 는 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:



다른 양태에서, R^3 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:



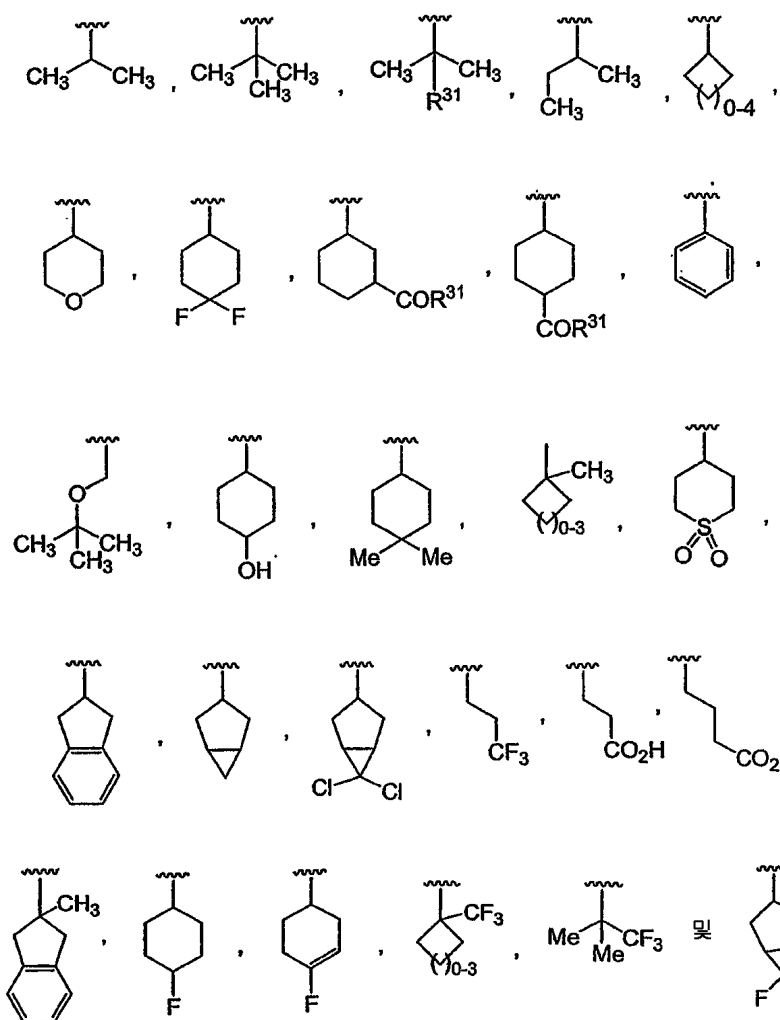


상기식에서,

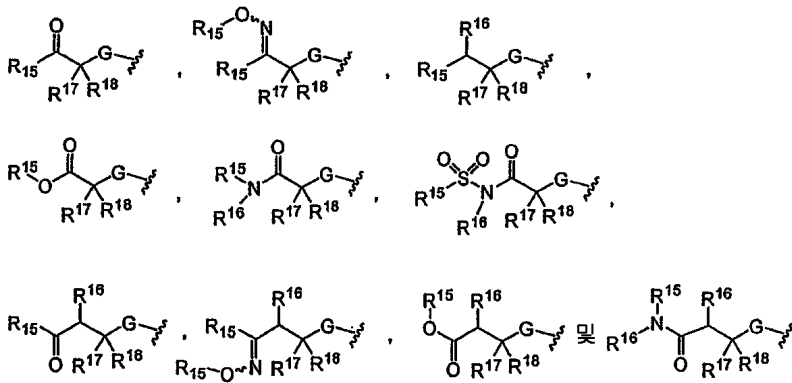
R³¹은 OH 또는 0-알킬이고;

R^{32} 는 H, C(O)CH₃, C(O)OtBu 또는 C(O)N(H)tBu이다.

추가의 양태에서, R^3 은 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:



다른 양태에서, Y는 하기 잔기 중에서 선택된다:



상기 식에서,

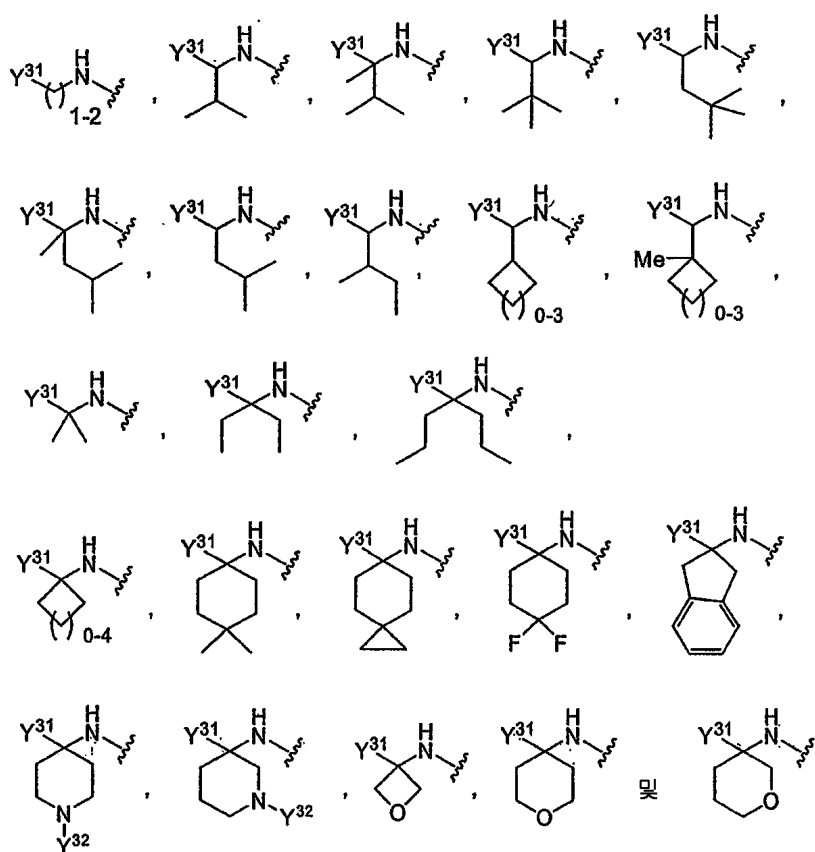
G는 NH 또는 O이고;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 H, 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 헤테로알케닐, 알키닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹⁵ 및 R¹⁶은 서로 연결되어 4 내지 8-원 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 구조를 형성하고, 유사하게, 독립적으로 R¹⁷ 및 R¹⁸은 서로 연결되어 3- 내지 8-원 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성하고;

여기서, 각각의 상기 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴은 치환되지 않거나, 또는 임의로 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 설포나미도, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬설포나미도, 아릴설포나미도, 케토, 카복시, 카보알콕시, 카복스아미도, 알콕시카보닐아미도, 알콕시카보닐옥시, 알킬우레이도, 아릴우레이도, 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 잔기로 독립적으로 치환된다.

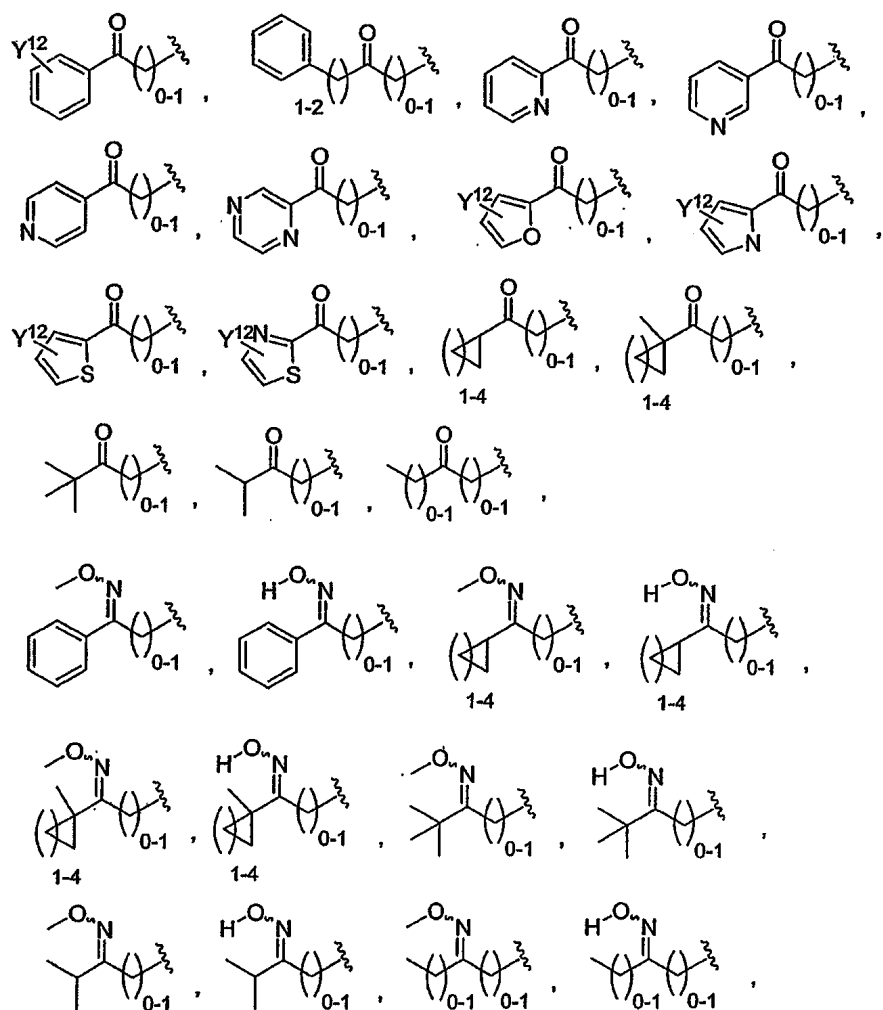
추가 양태에서, G는 NH이다.

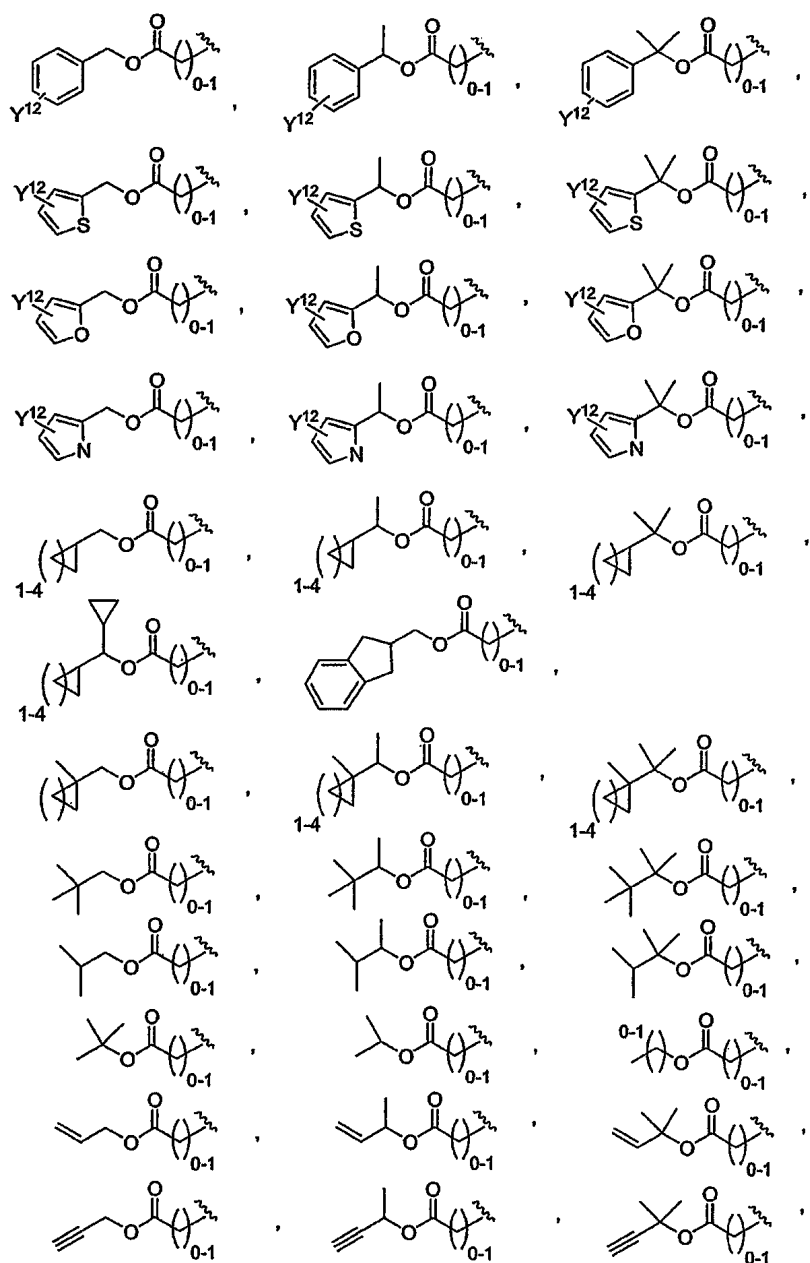
추가 양태에서, Y는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다:

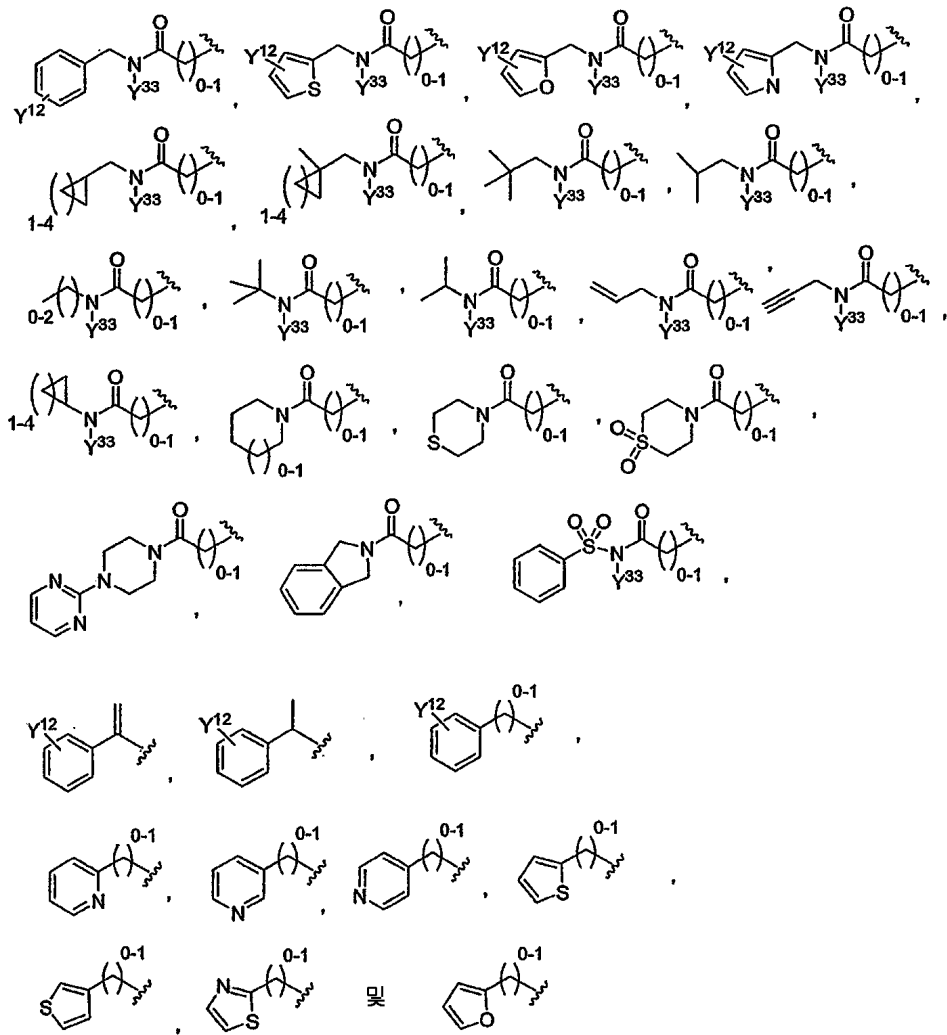


상기식에서,

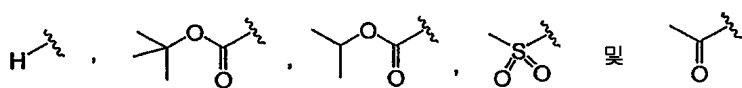
Y³¹은 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:







Y³²는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



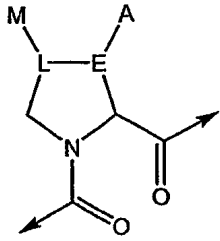
Y¹²는 H, CO₂H, CO₂Me, OMe, F, Cl, Br, NH₂, N(H)S(O₂)CH₃, N(H)C(O)CH₃, NO₂, NMe₂, S(O₂)NH₂, CF₃, Me, OH, OCF₃ 및 C(O)NH₂로 이루어진 그룹 중에서 선택되고;

Y³³은 식

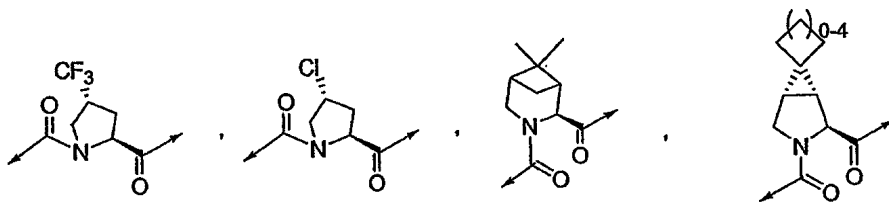
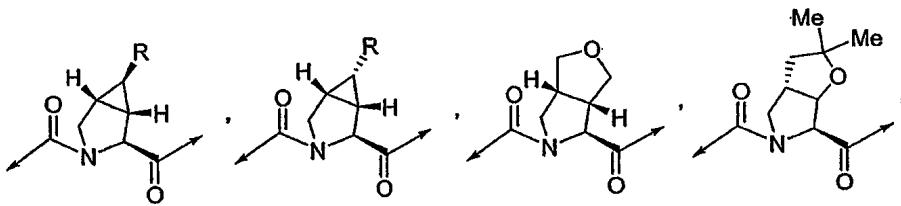
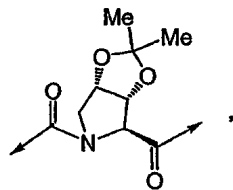
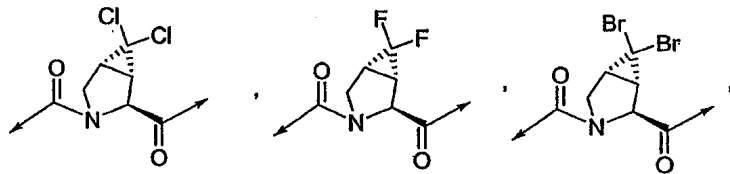
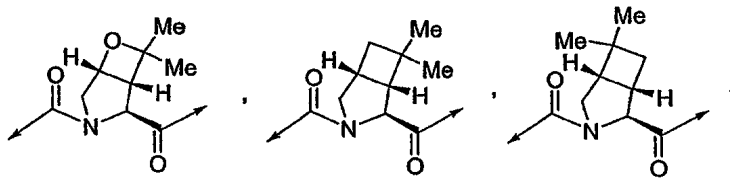
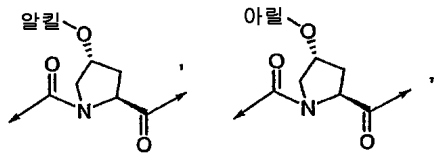


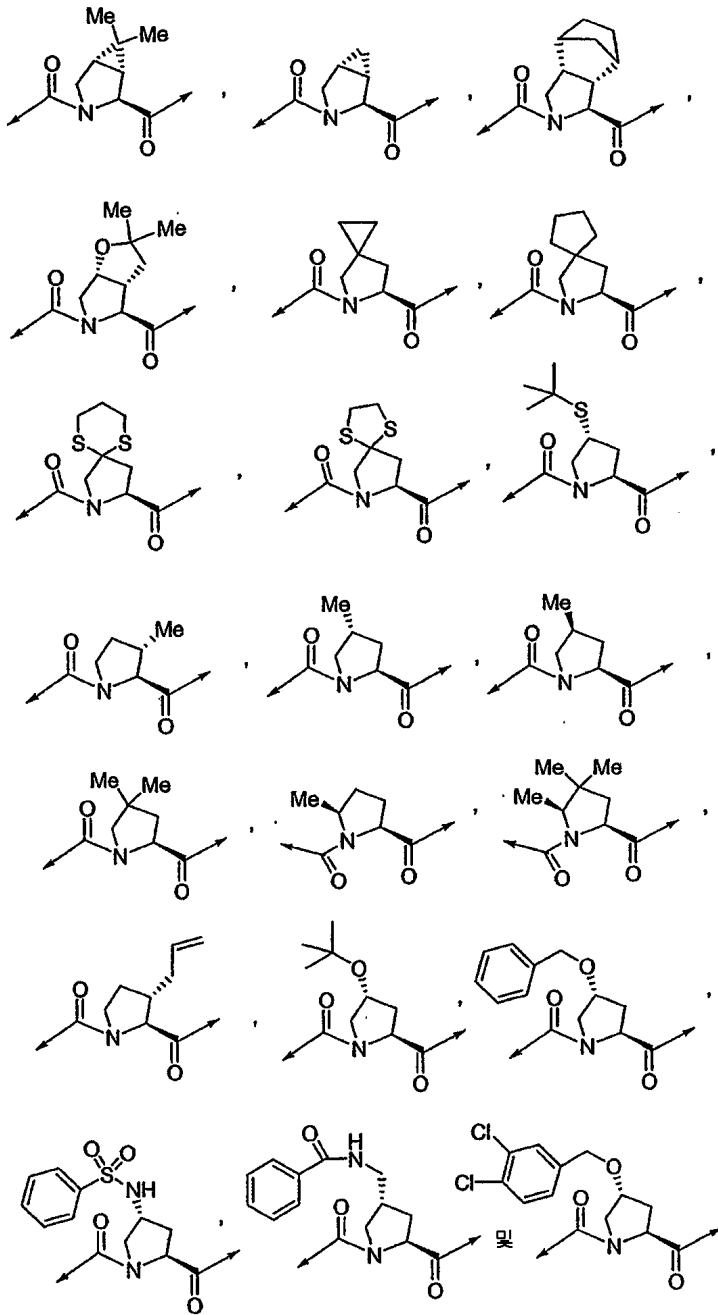
로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

다른 양태에서, 잔기:

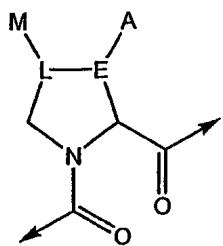


는 다음 식 중에서 선택된다:

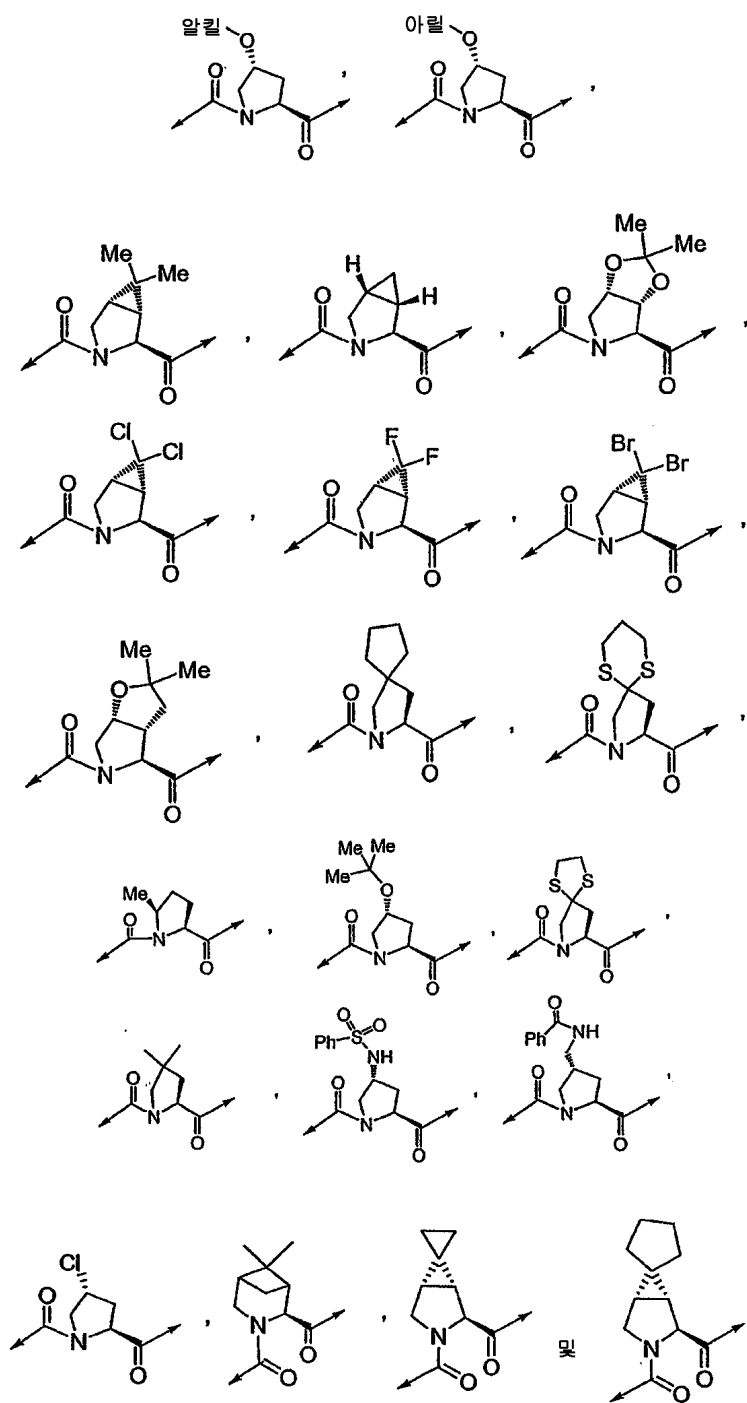




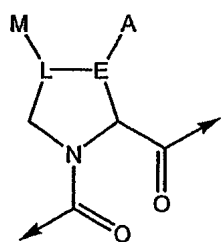
추가로 양태에서, 잔기:



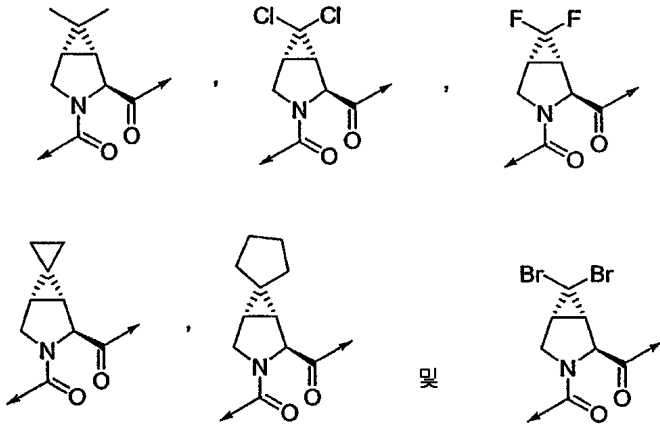
는 다음 식 중에서 선택된다:



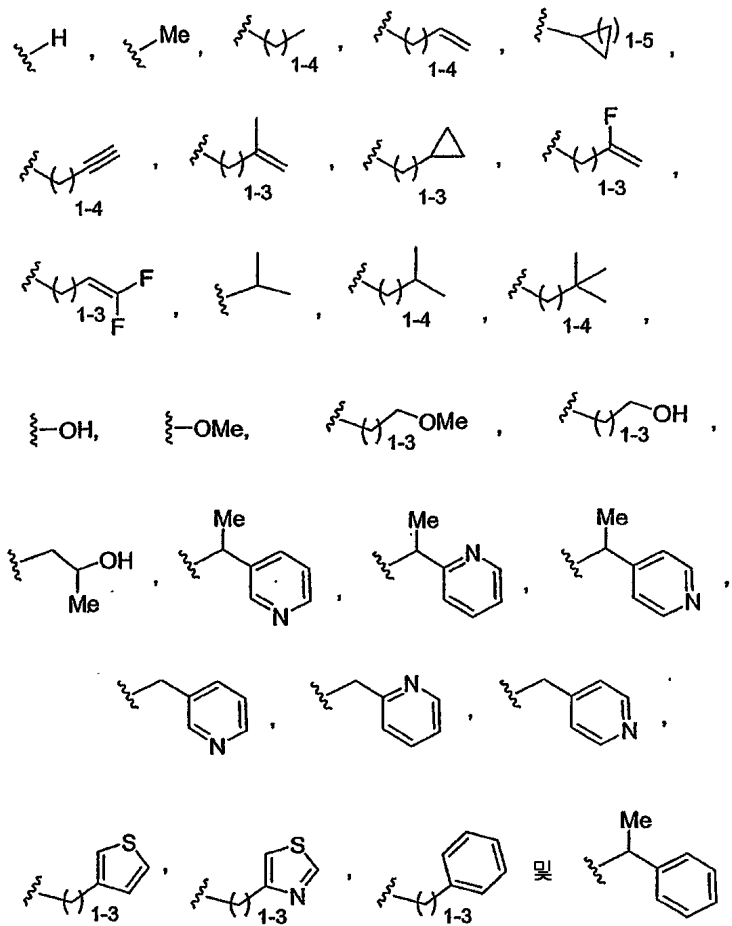
여전히 추가의 양태에서, 잔기:



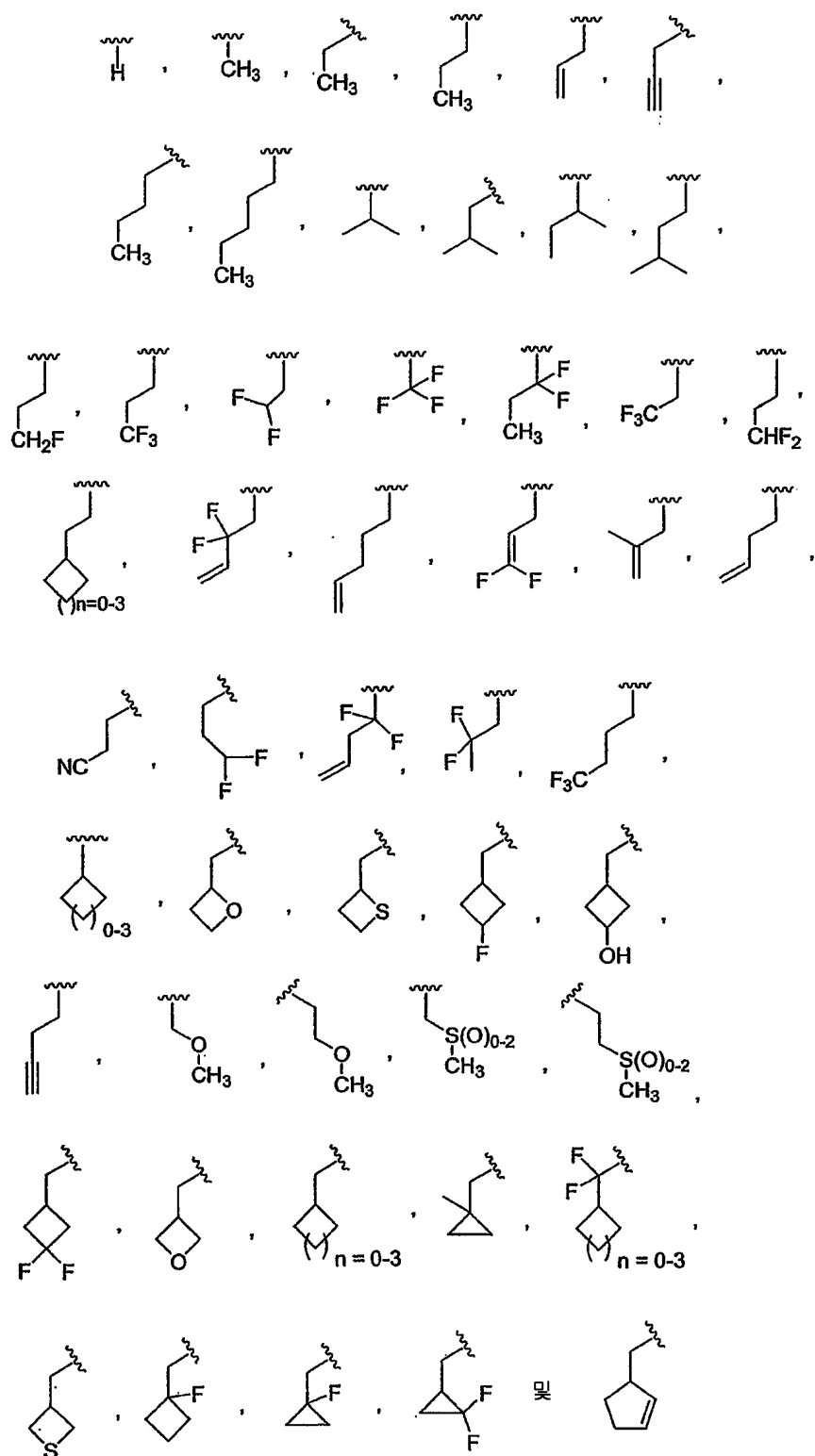
는 다음 식중에서 선택된다:



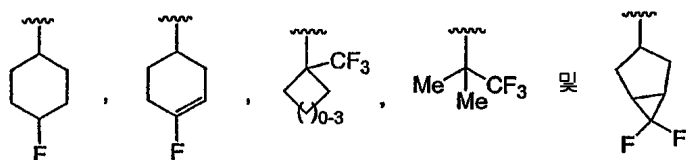
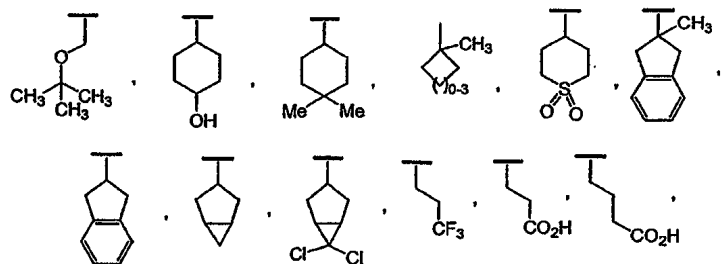
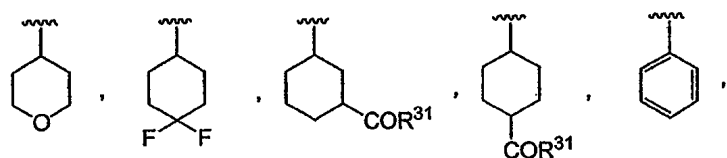
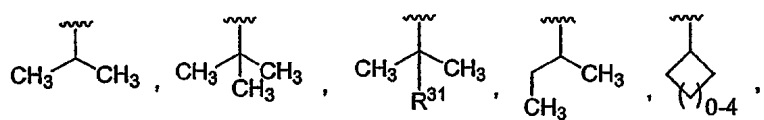
추가로 양태에서, R^1 은 NHR^{14} 이고, 여기서, R^{14} 는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:



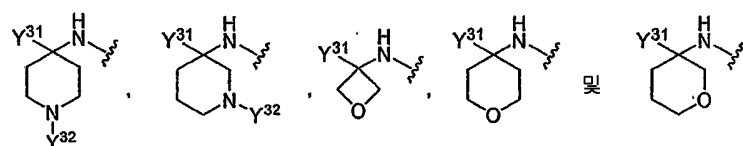
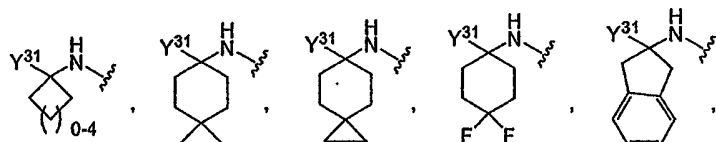
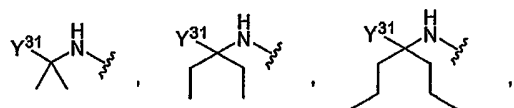
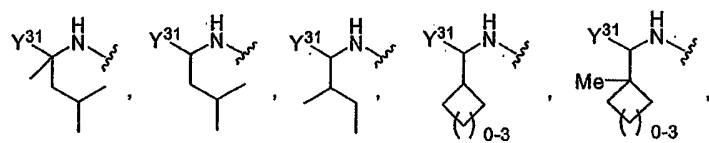
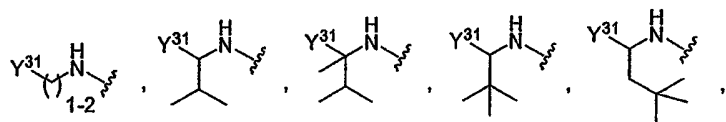
R^2 는 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:

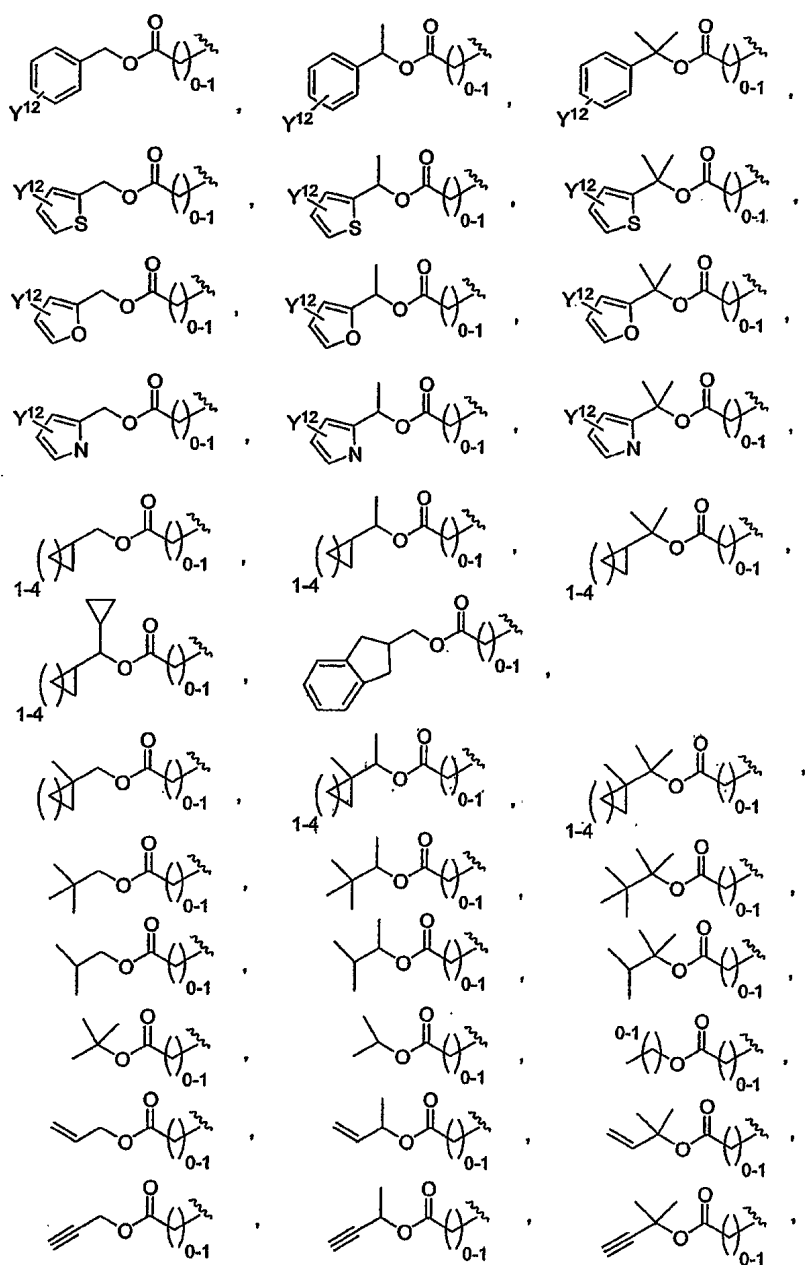


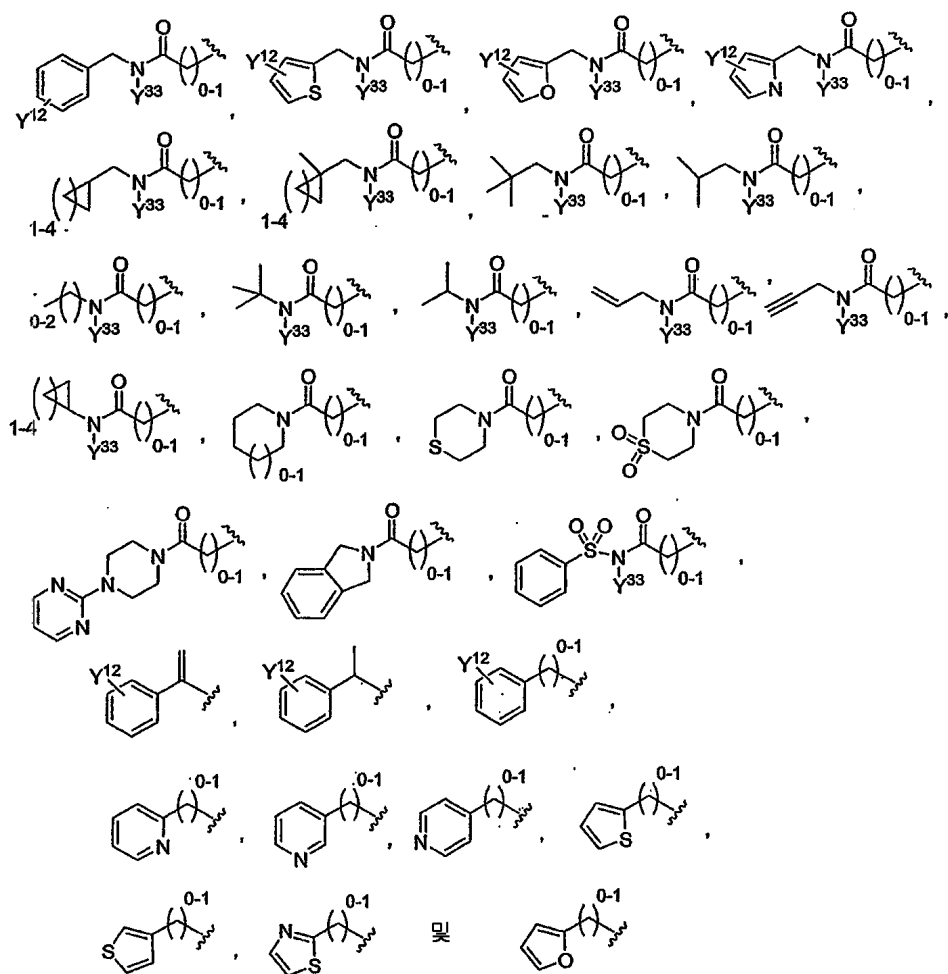
R^3 는 하기 잔기로 이루어진 그룹 중에서 선택되고:



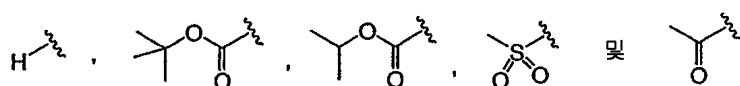
Y는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:







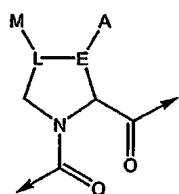
Y³²는 하기 식으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며:



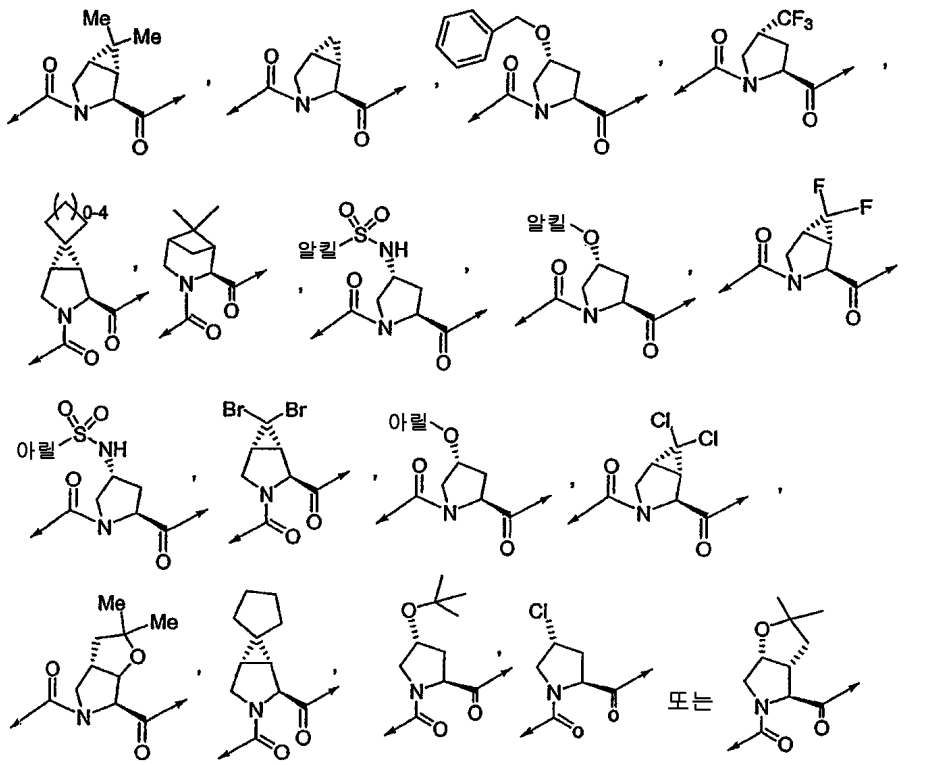
Y¹²는 H, CO₂H, CO₂Me, OMe, F, Cl, Br, NH₂, N(H)S(O₂)CH₃, N(H)C(O)CH₃, NO₂, NMe₂, S(O₂)NH₂, CF₃, Me, OH,

OCF₃ 및 C(O)NH₂로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, Y³³은 식 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

잔기:



는:

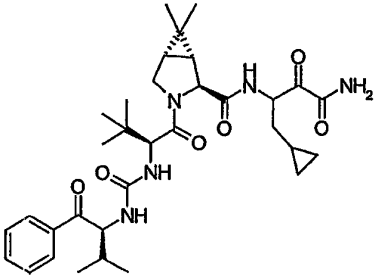
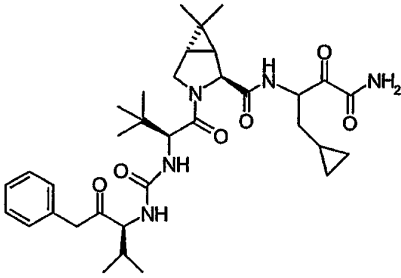
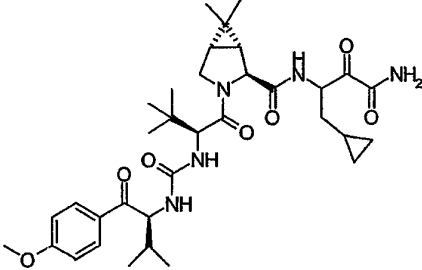
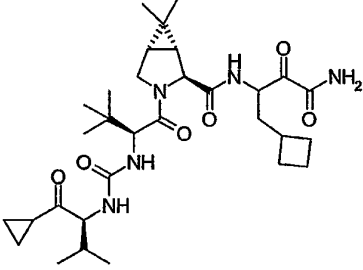
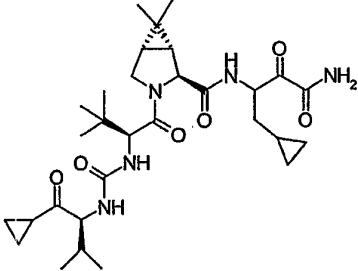
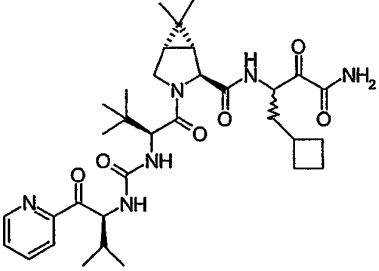


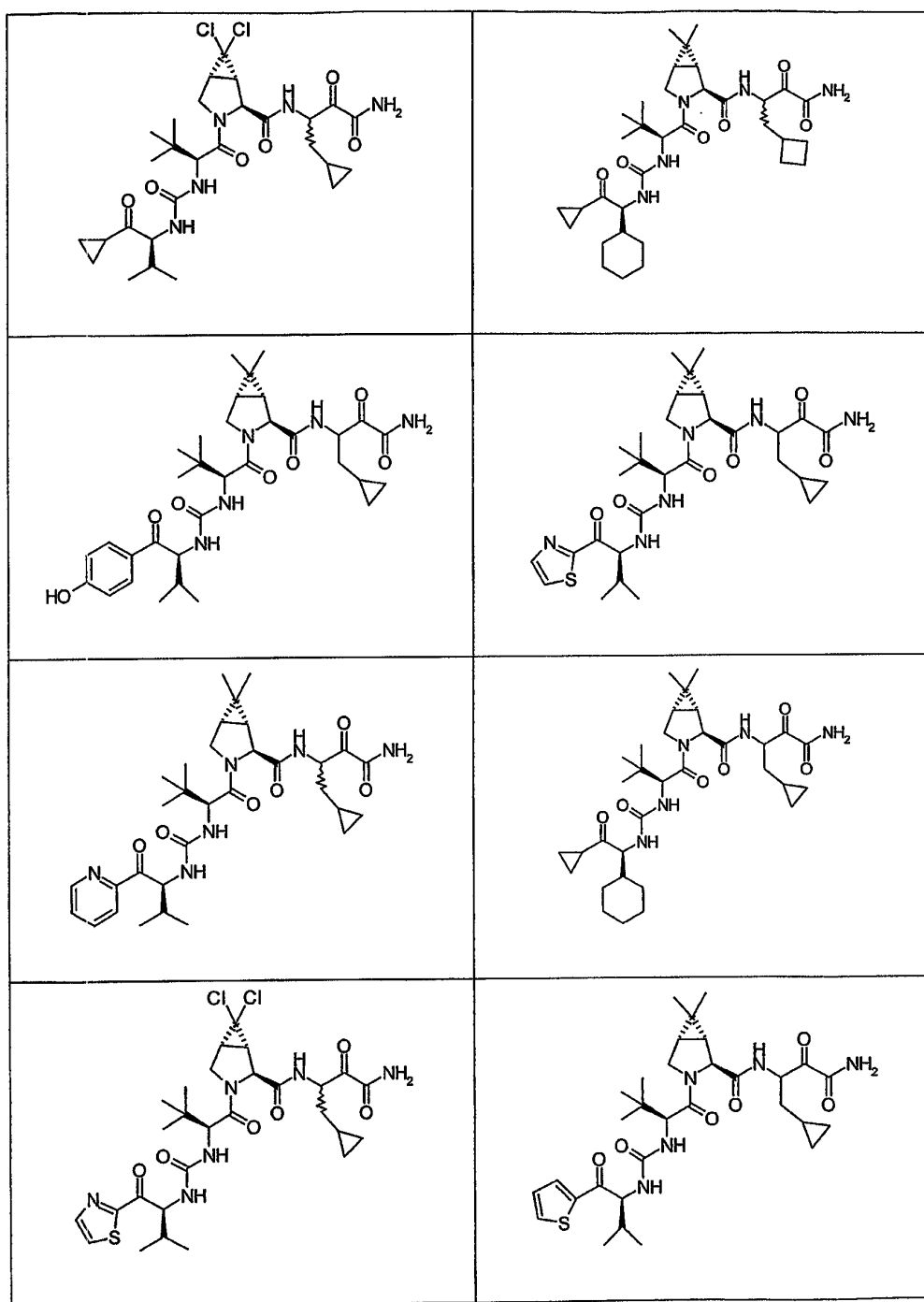
이다.

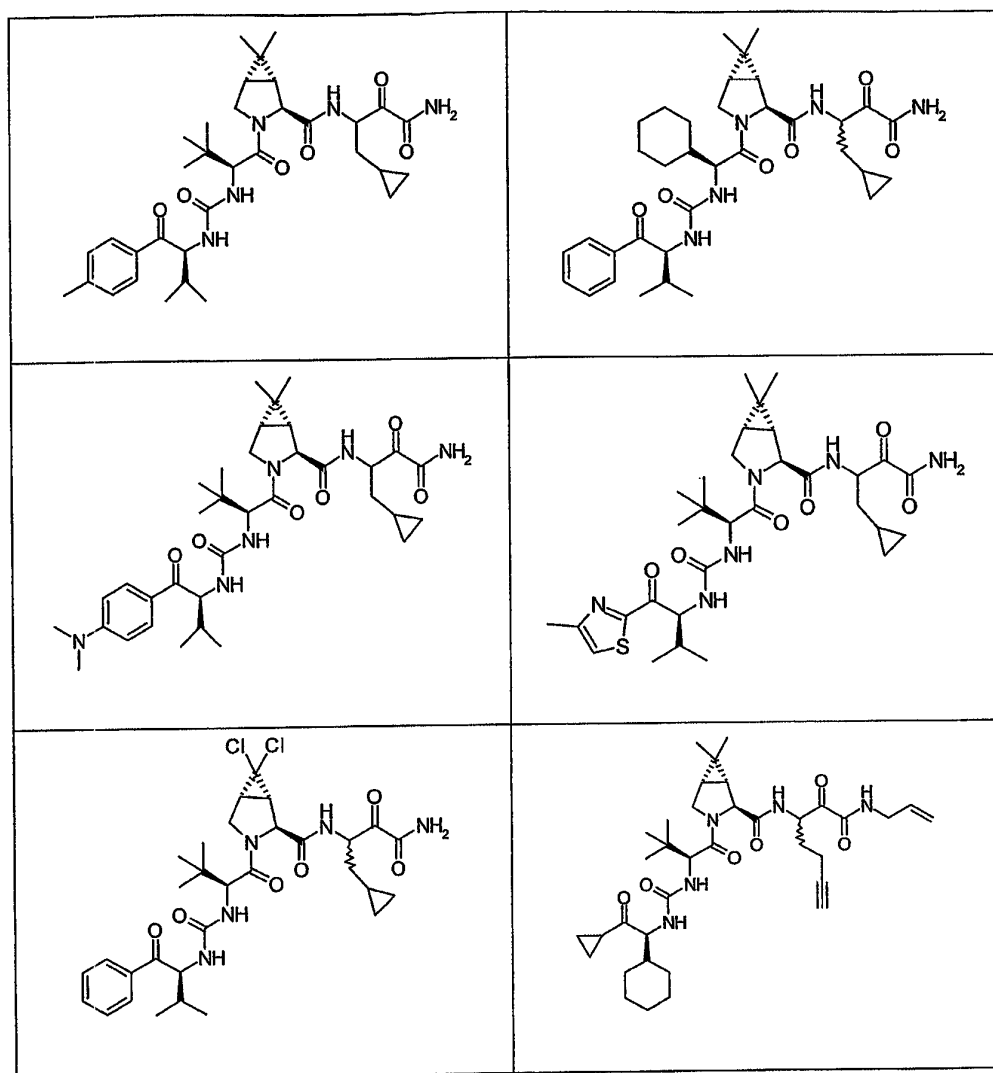
여전히 추가의 양태에서, 본 발명은 본 명세서에서 이후에 기술하는 표 1, 표 2, 표 3, 표 4, 표 5 및 표 6에 나타난 화합물을 기술한다. 또한, 이들 표에 본 발명의 일부 화합물의 생물학적 활성을 K_i^* 값으로서 나타낸다. 표 1 내지 6에서 K_i^* 의 범위는 다음과 같이 정의된다: A: <75 nM (나노몰); B: 76-250 nM ; 및 C: >250 nM.

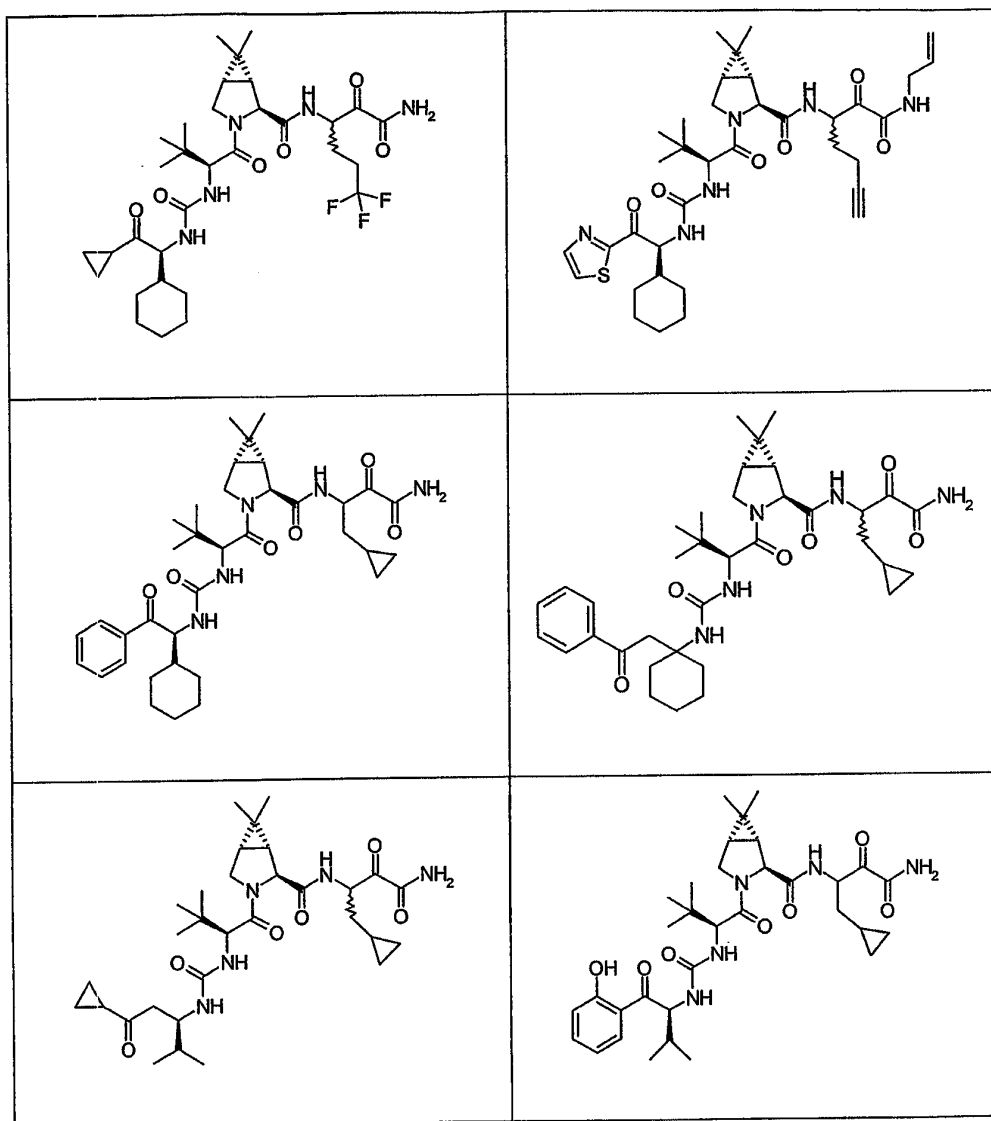
여전히 본 발명의 다른 양태는 표 7의 화합물을 기술한다:

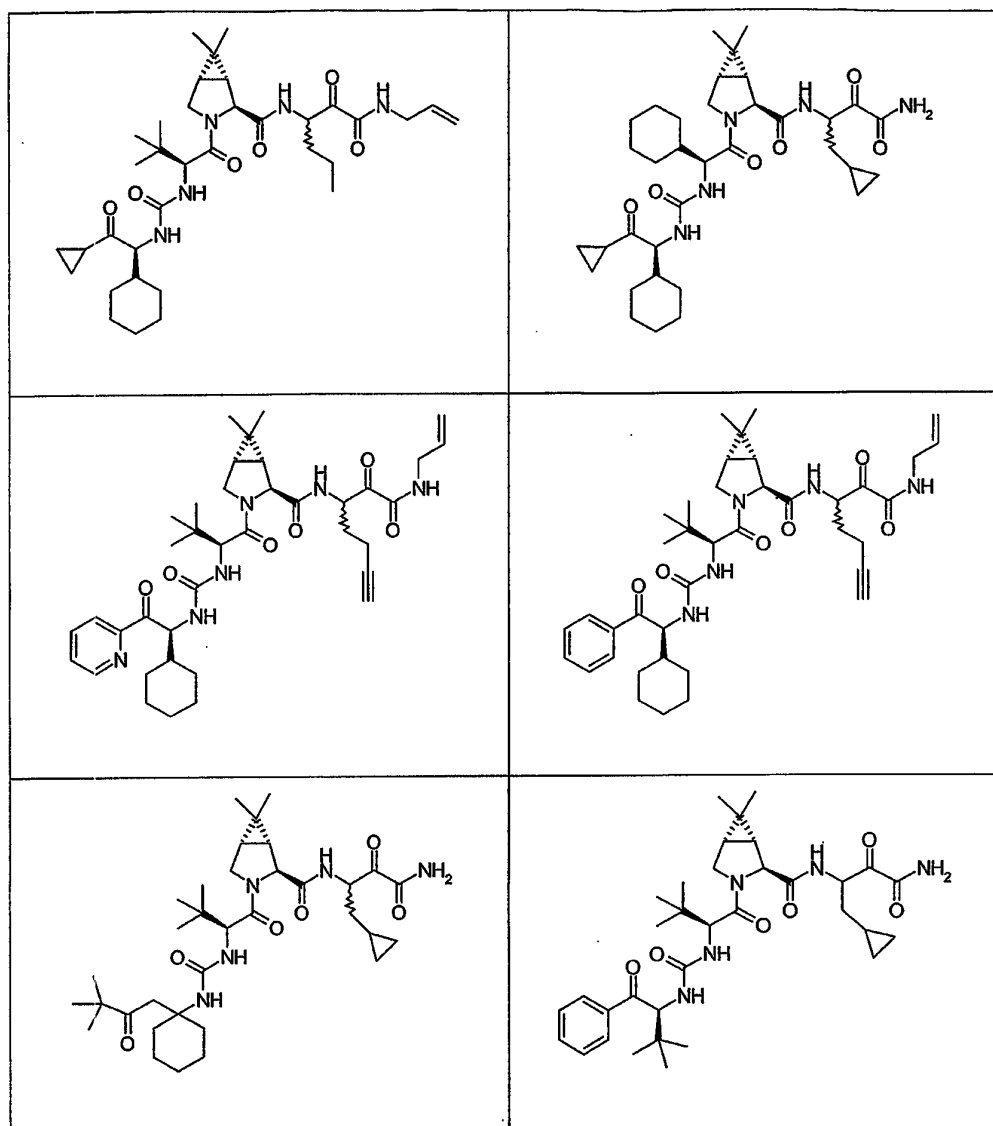
[표 7]

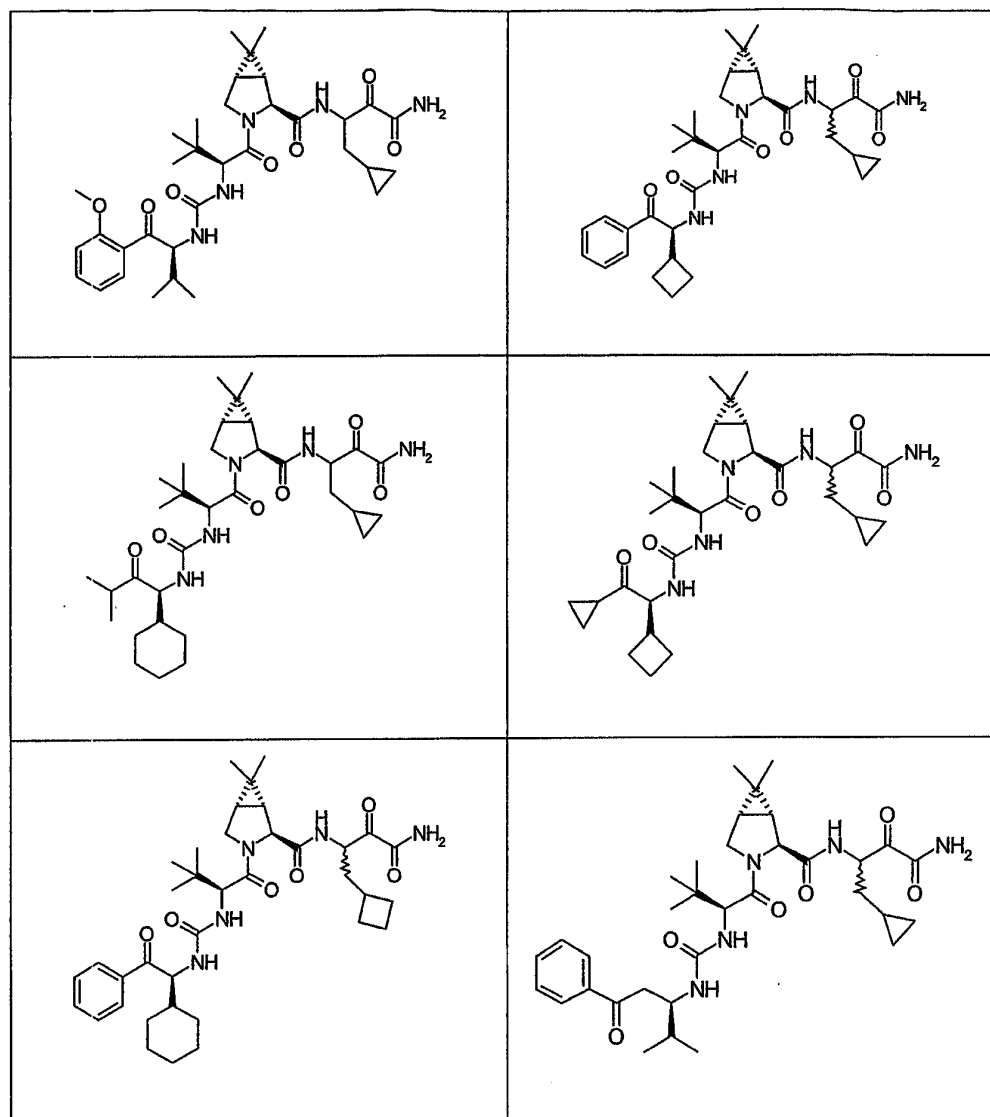
표 7	
	
	
	

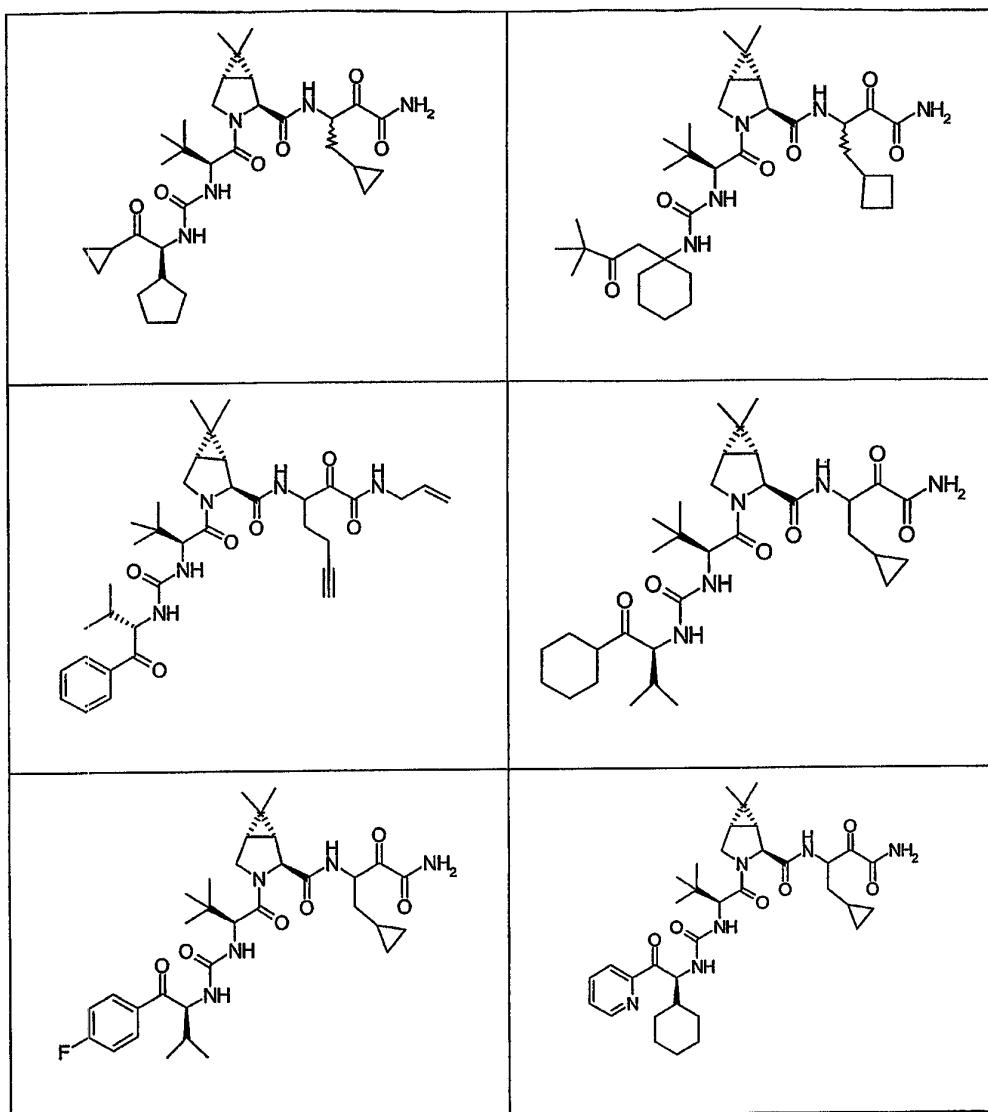


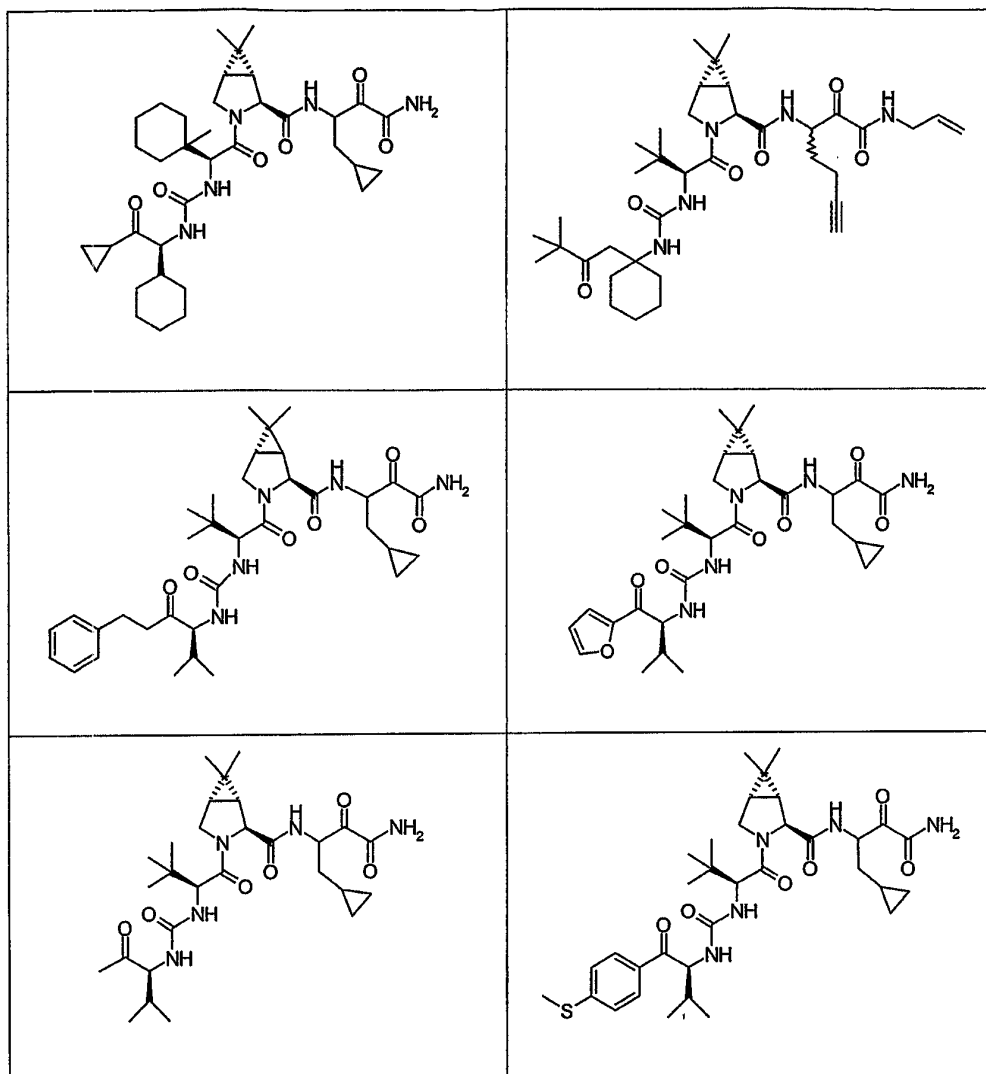


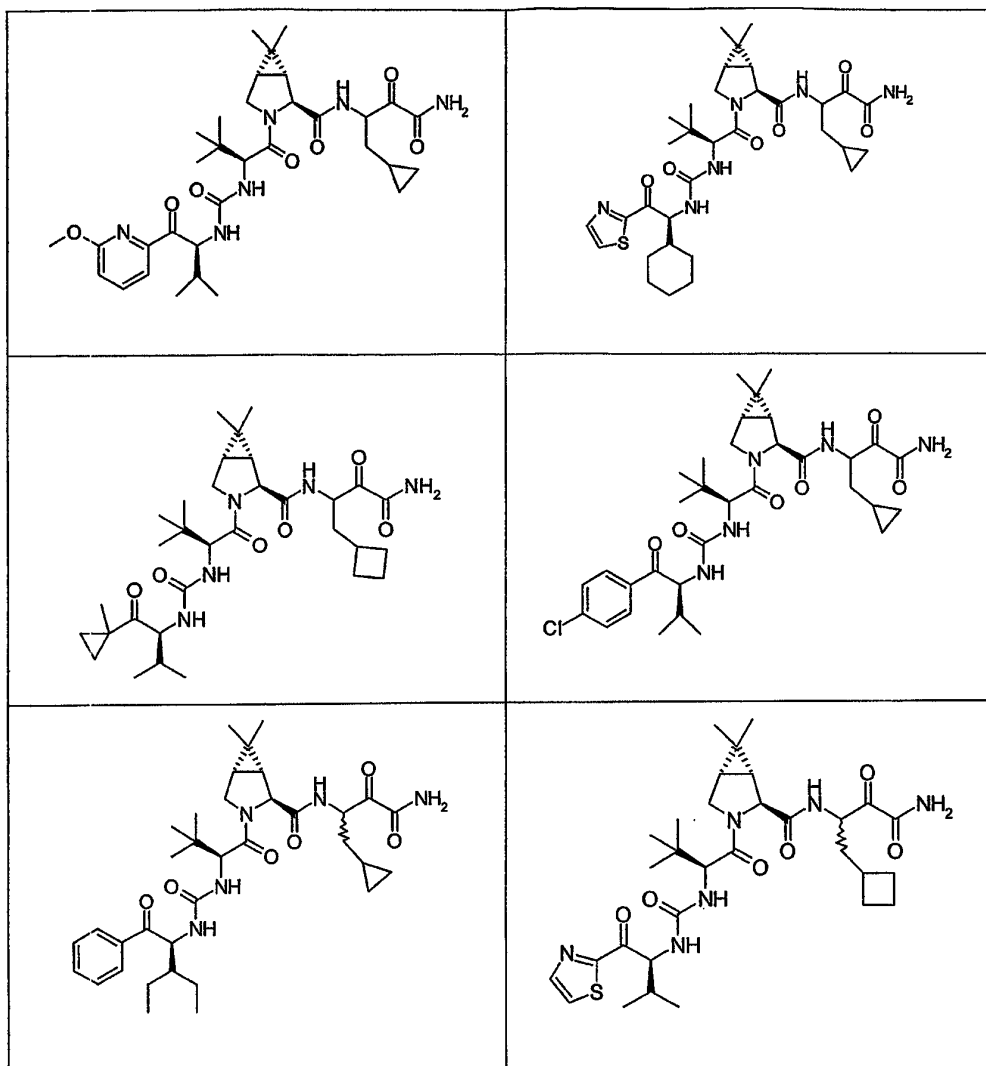


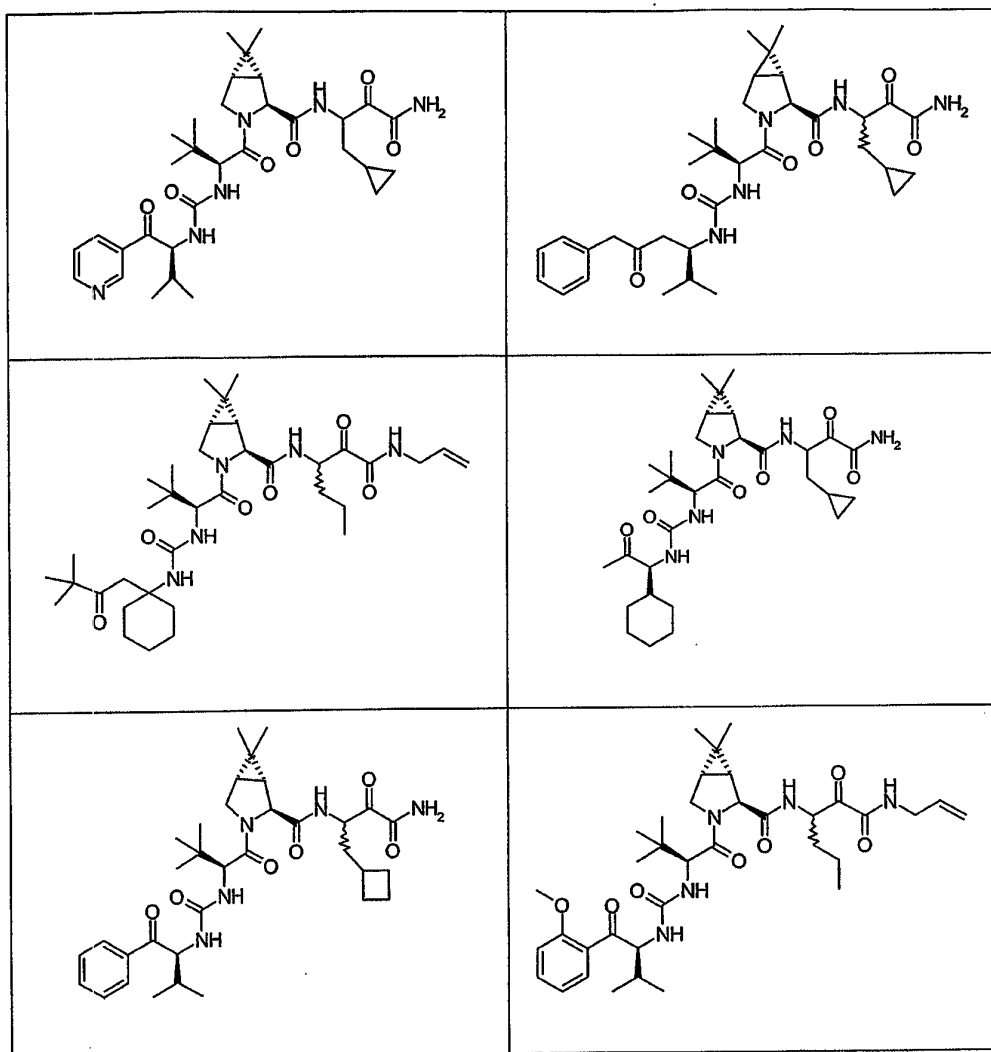


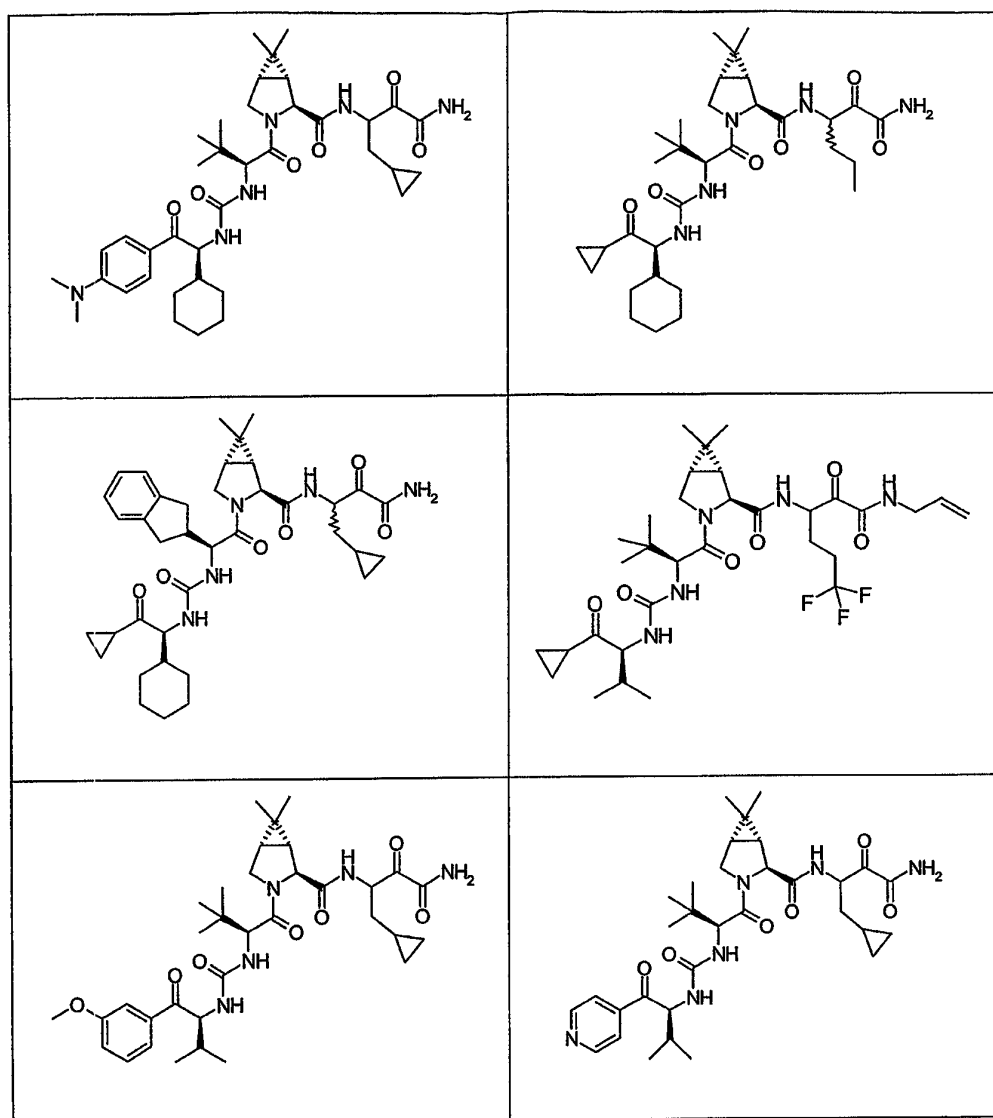


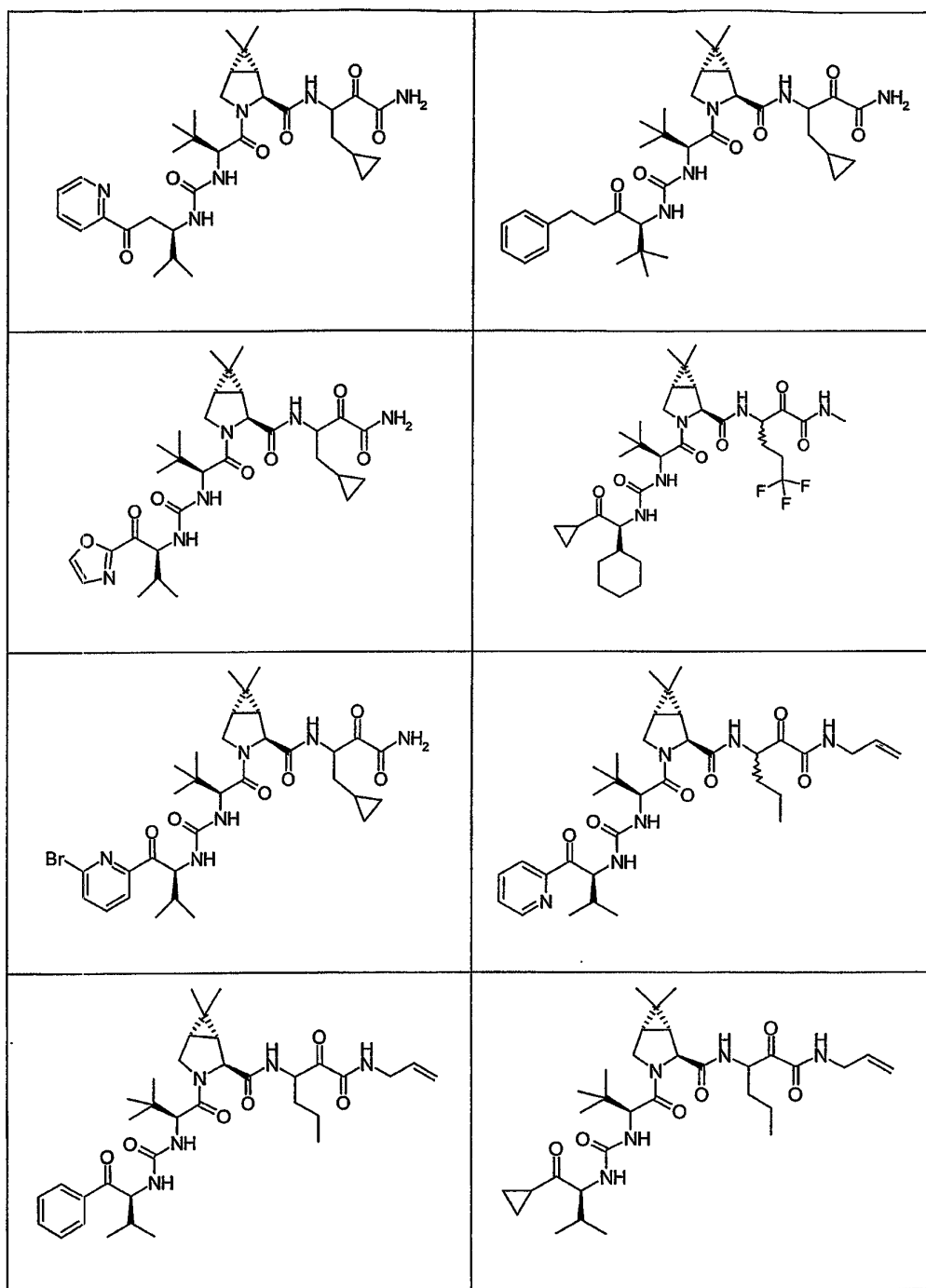


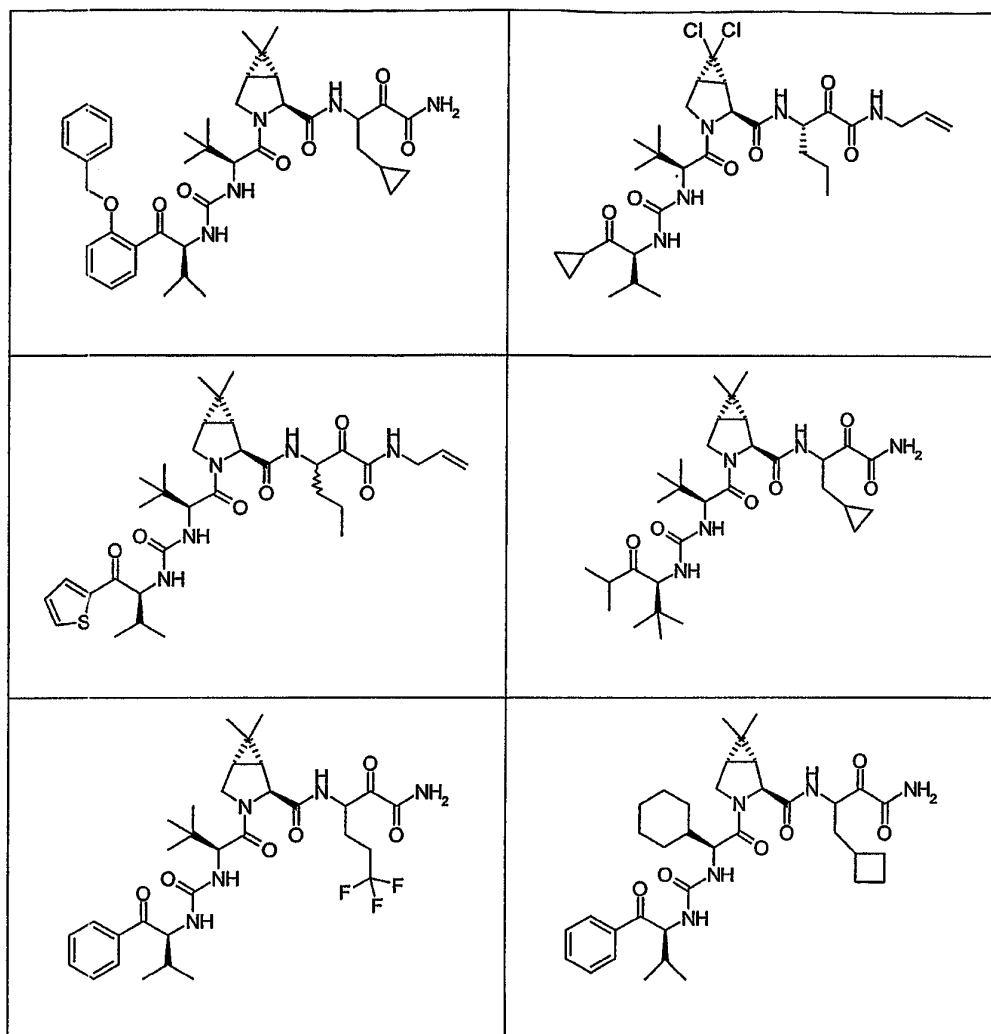


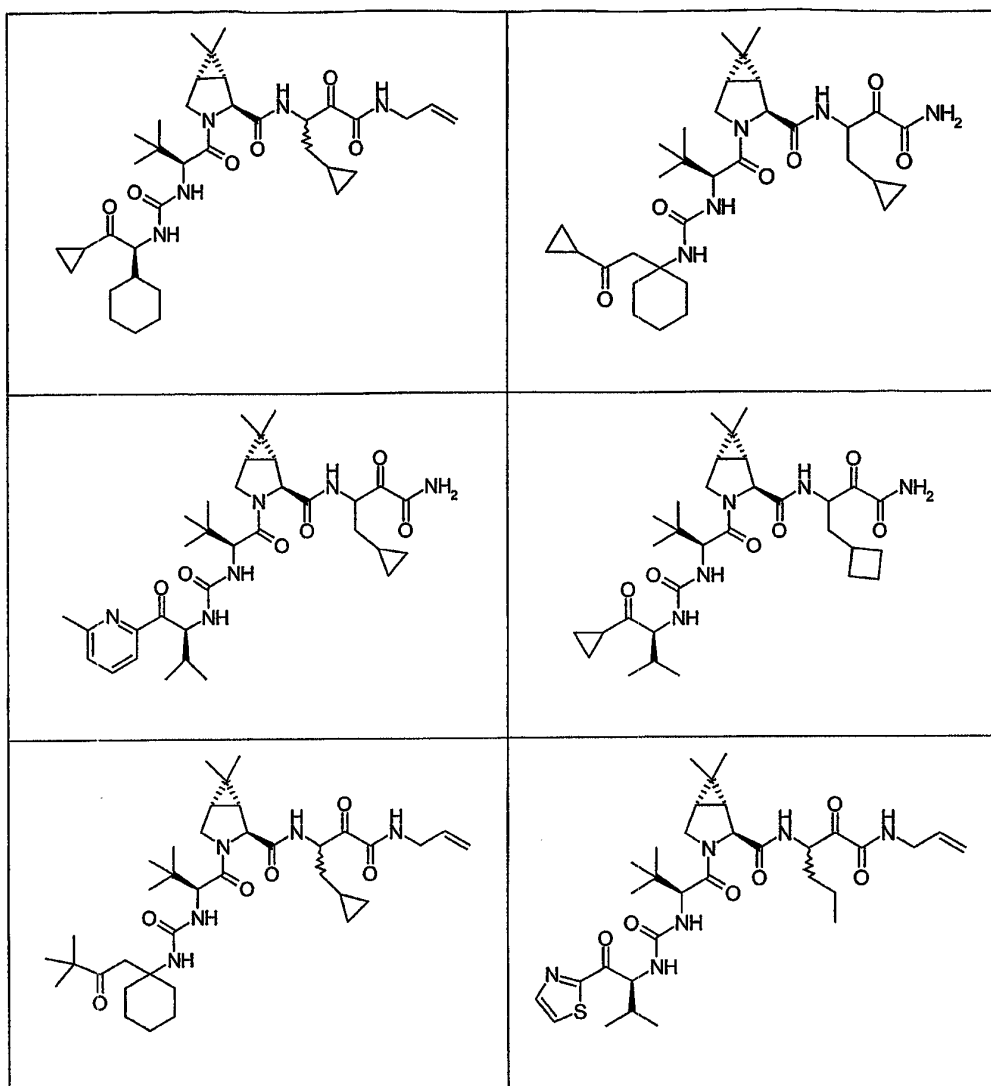


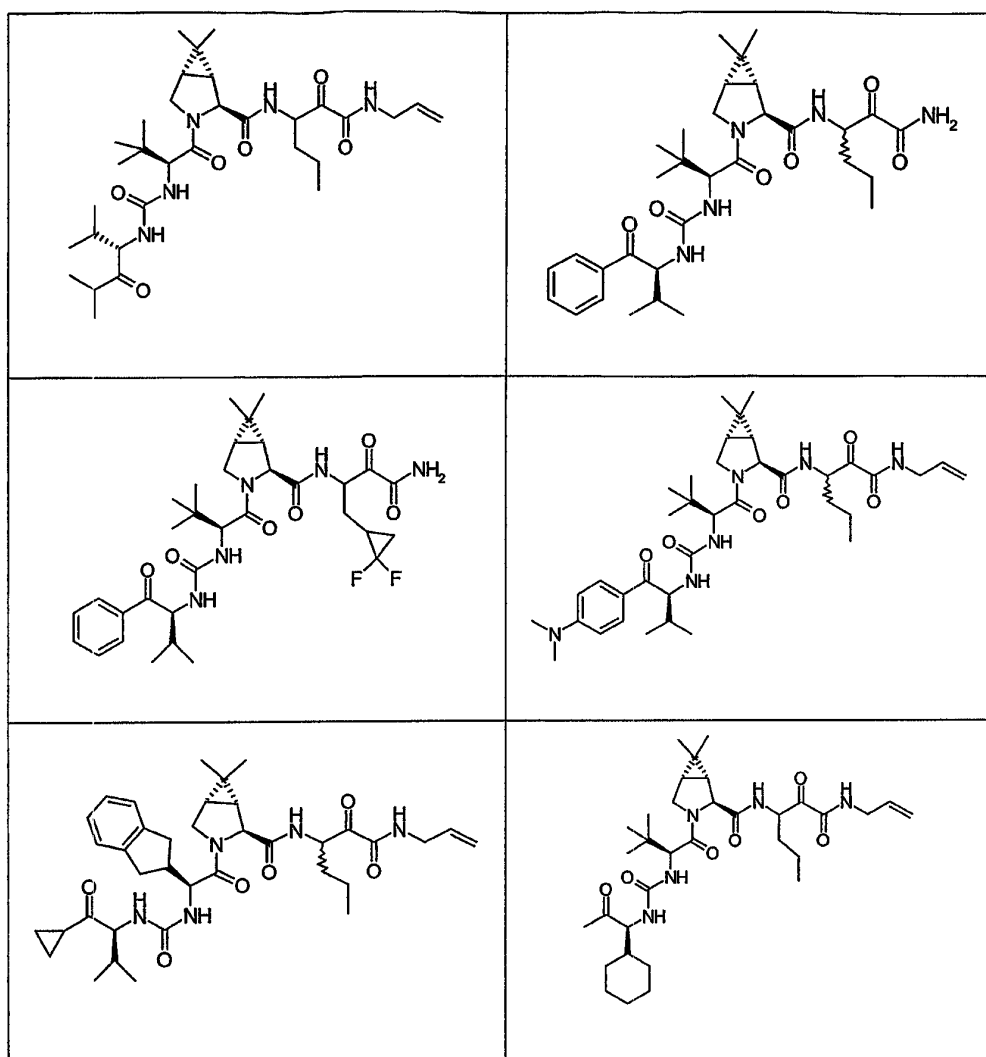


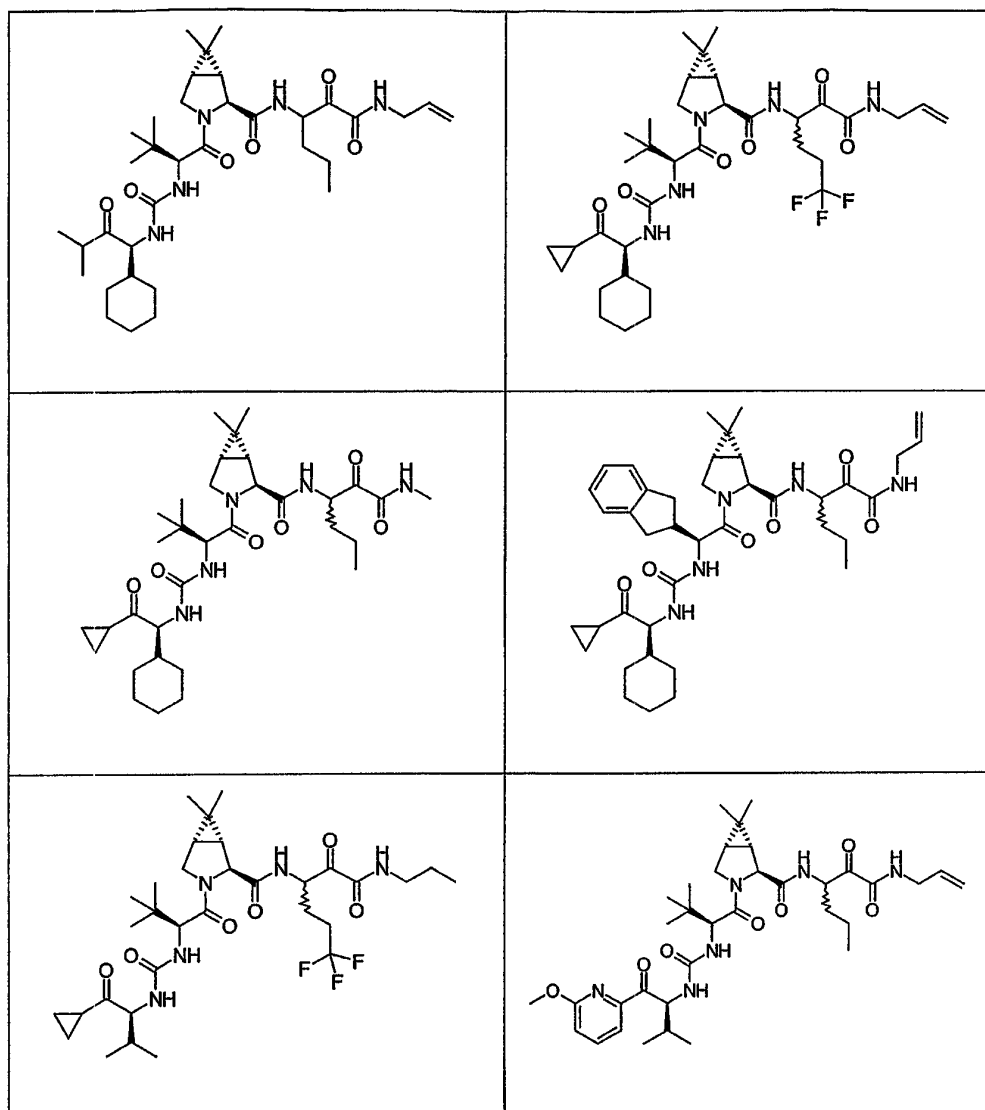


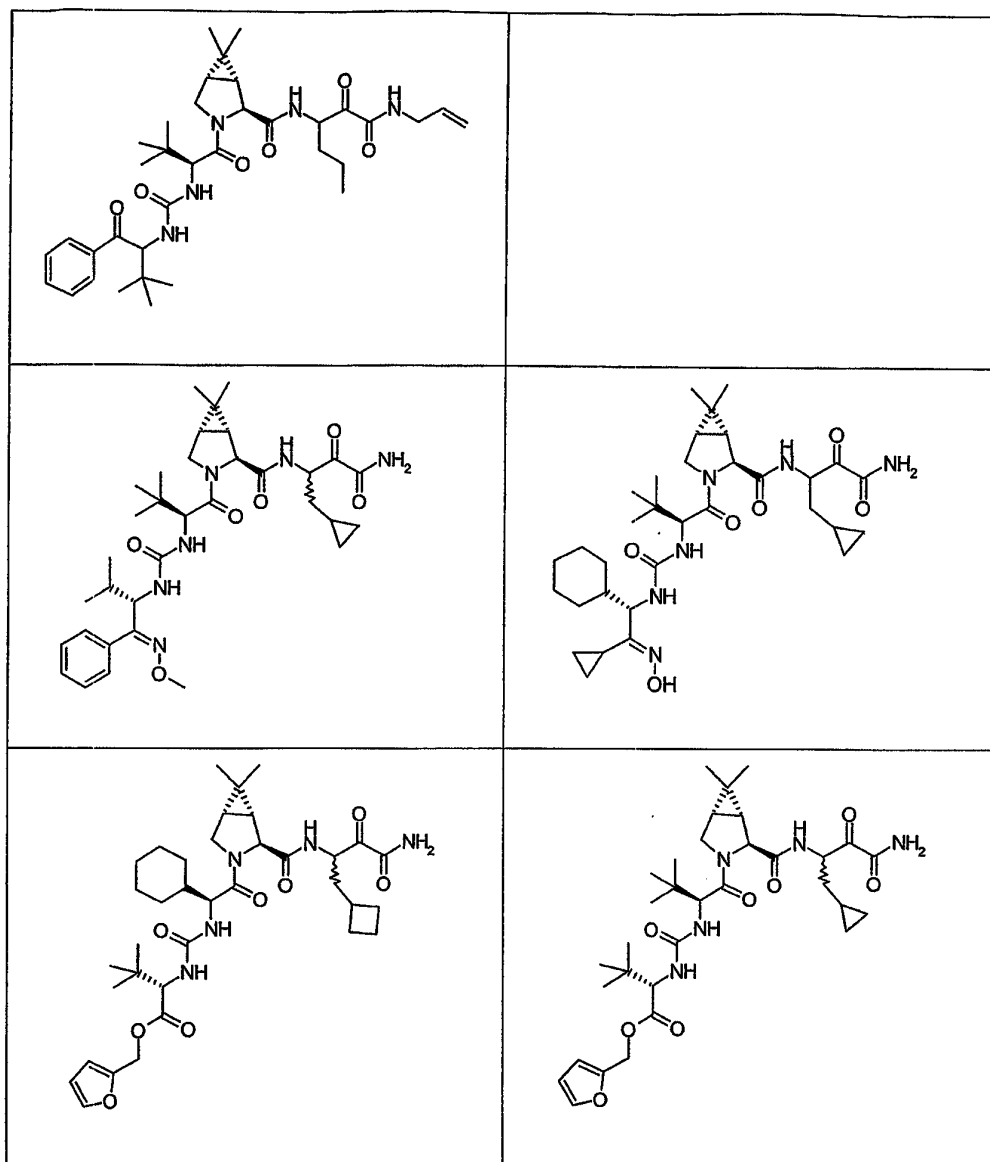


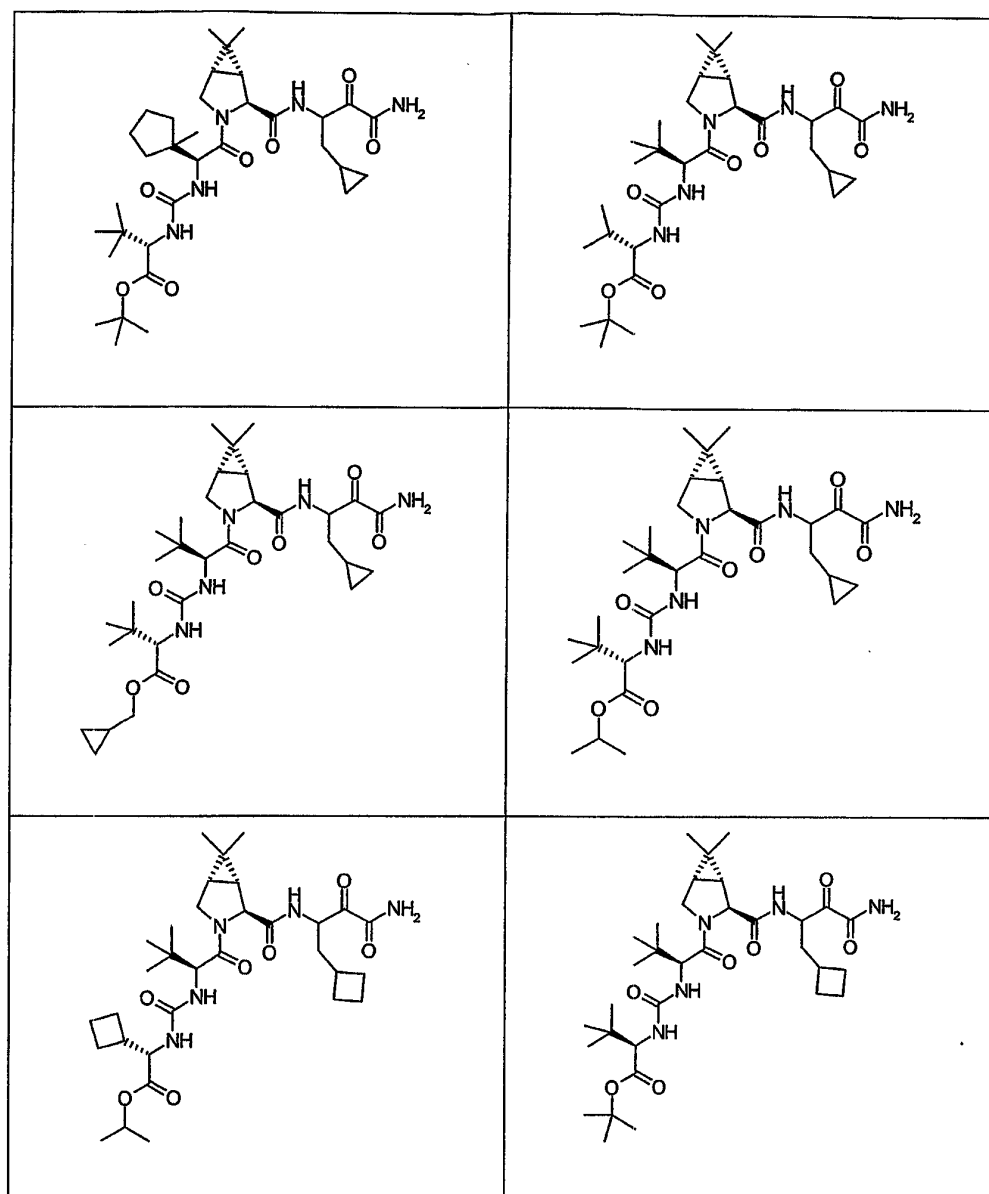


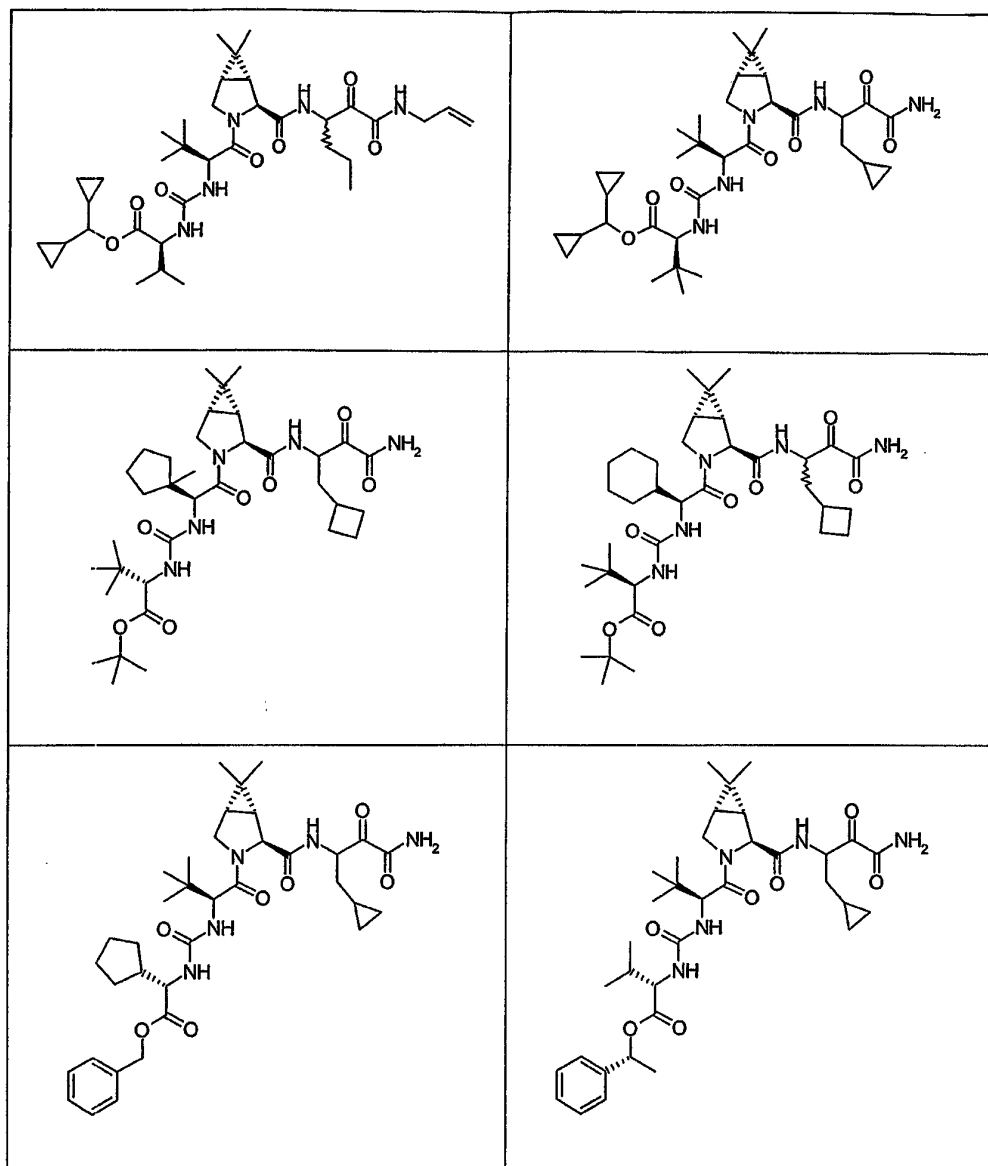


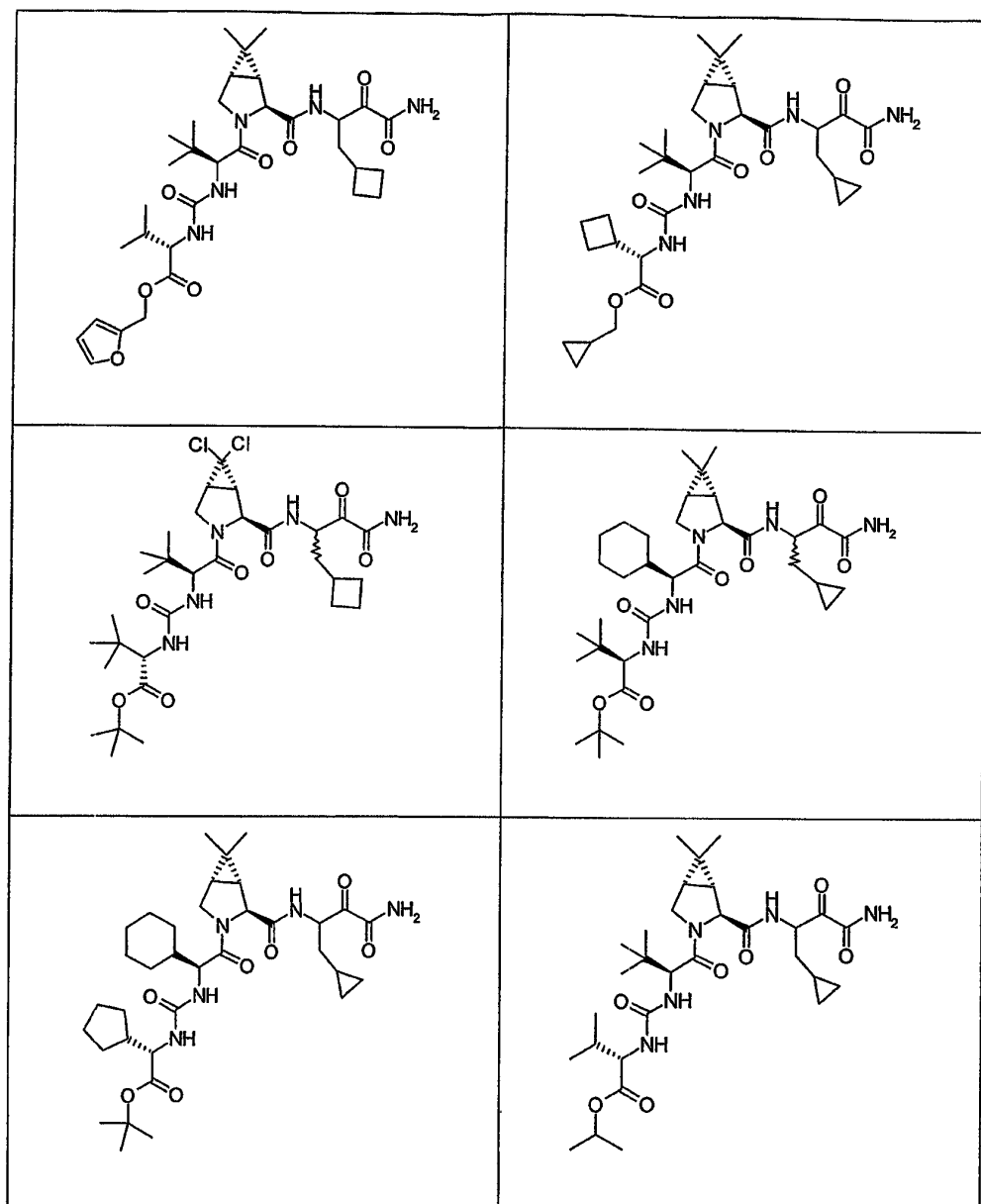


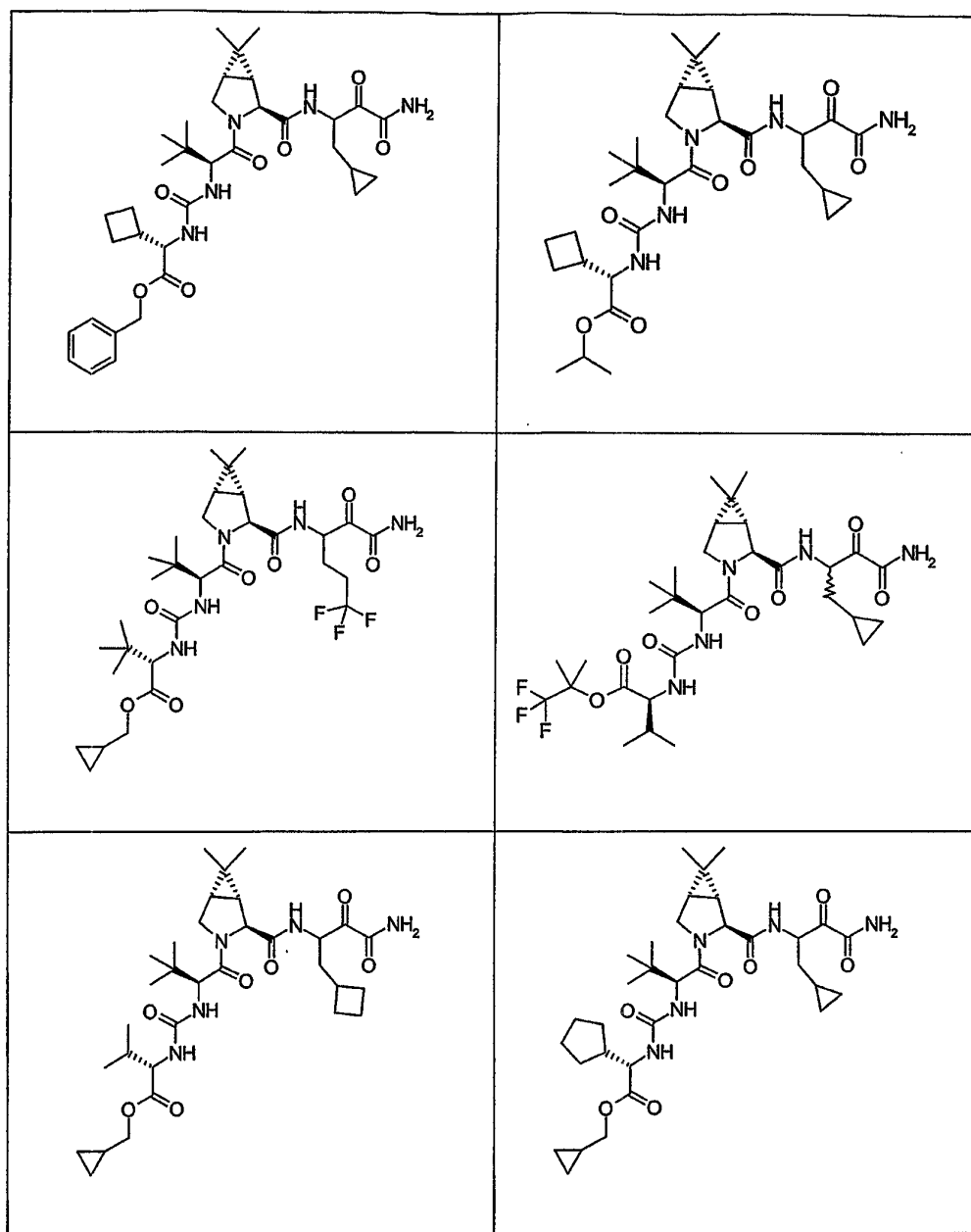


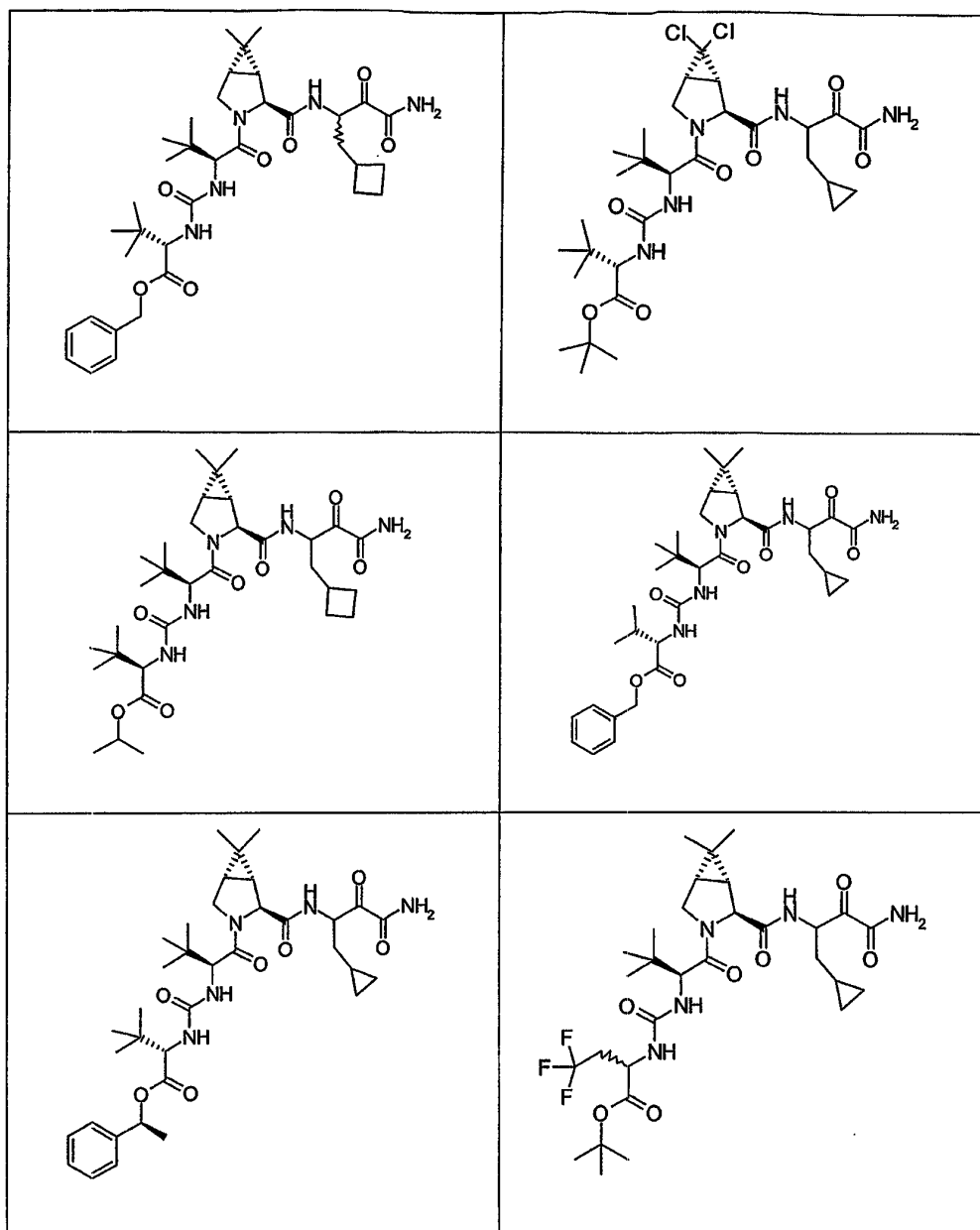


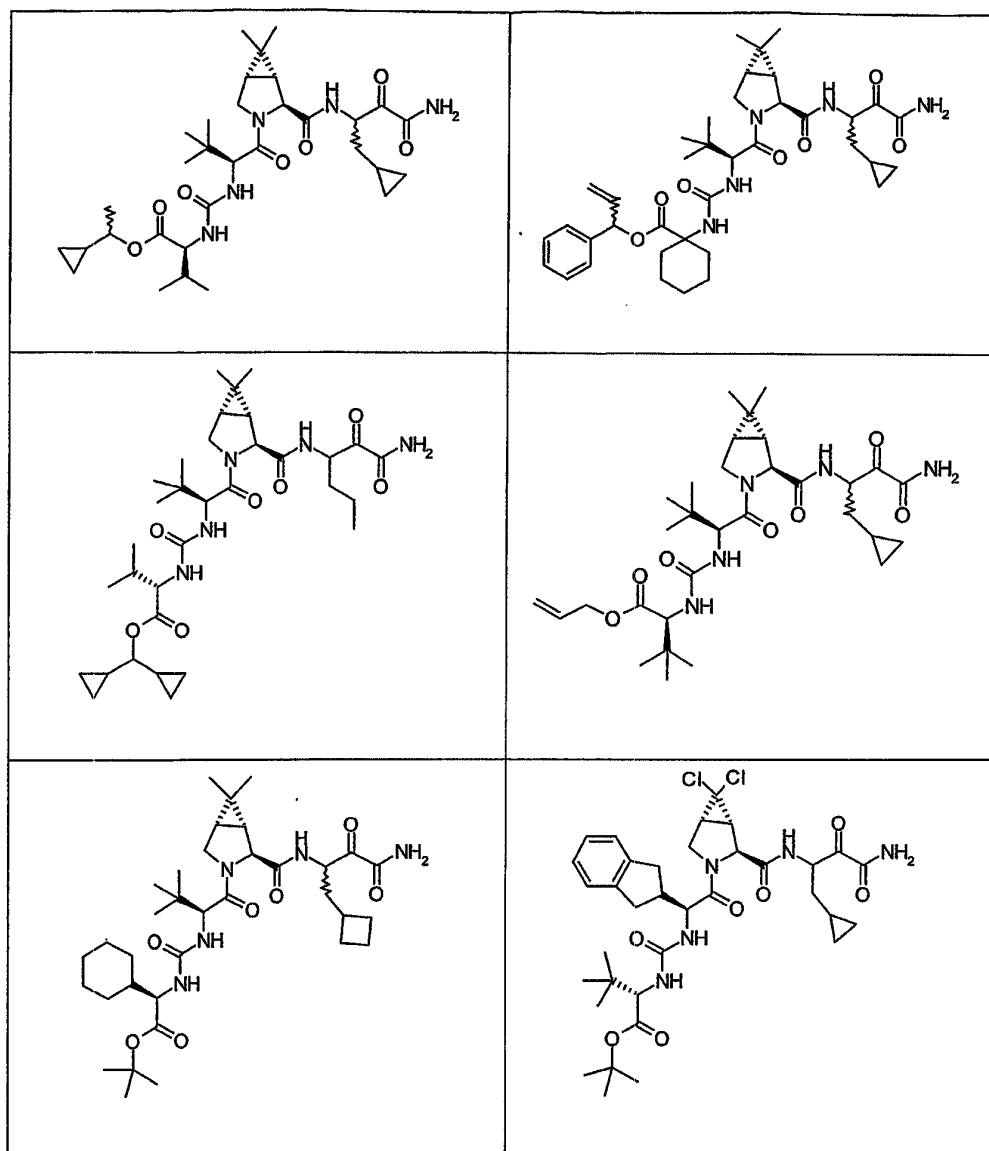


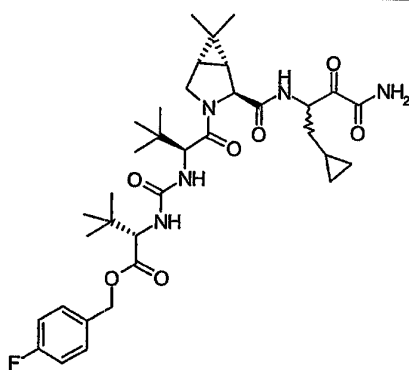
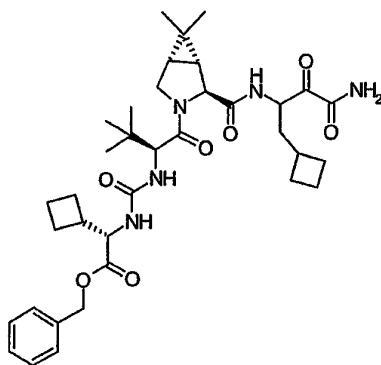
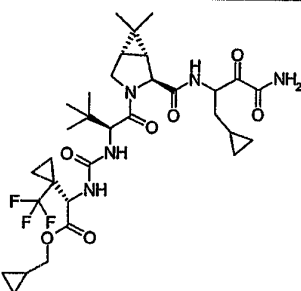
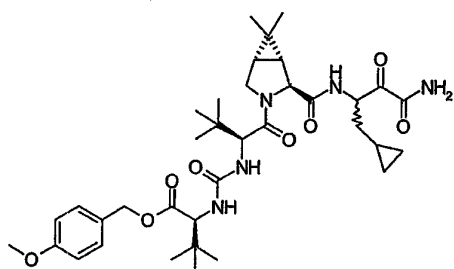
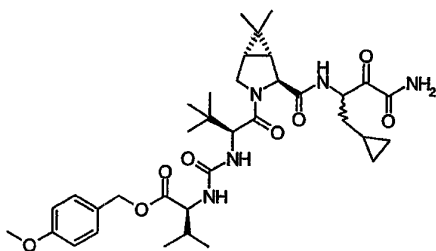
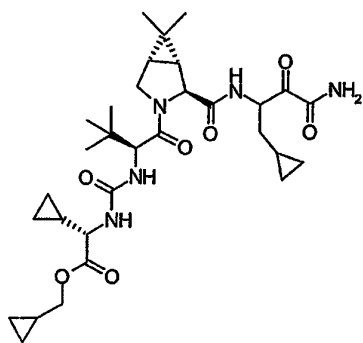


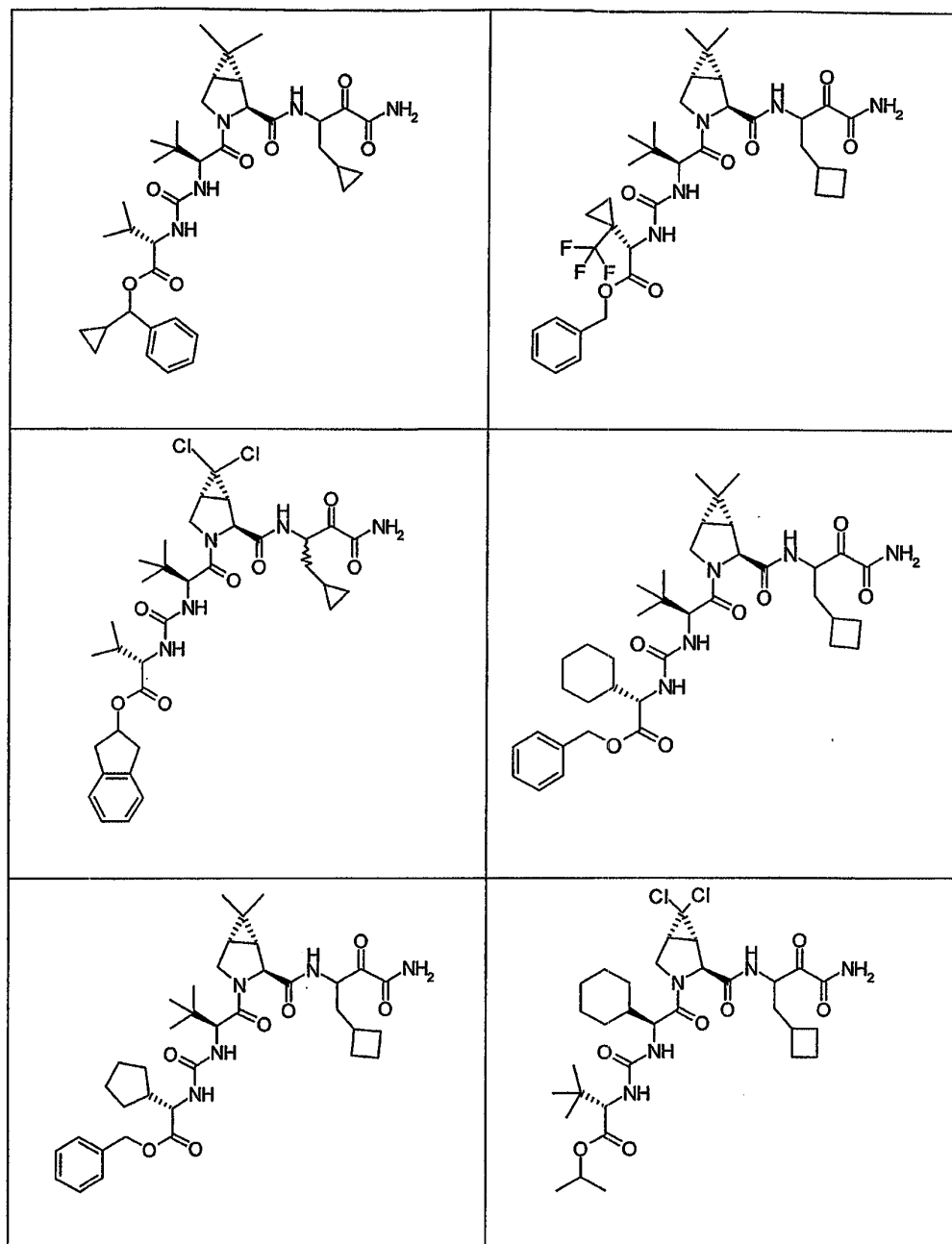


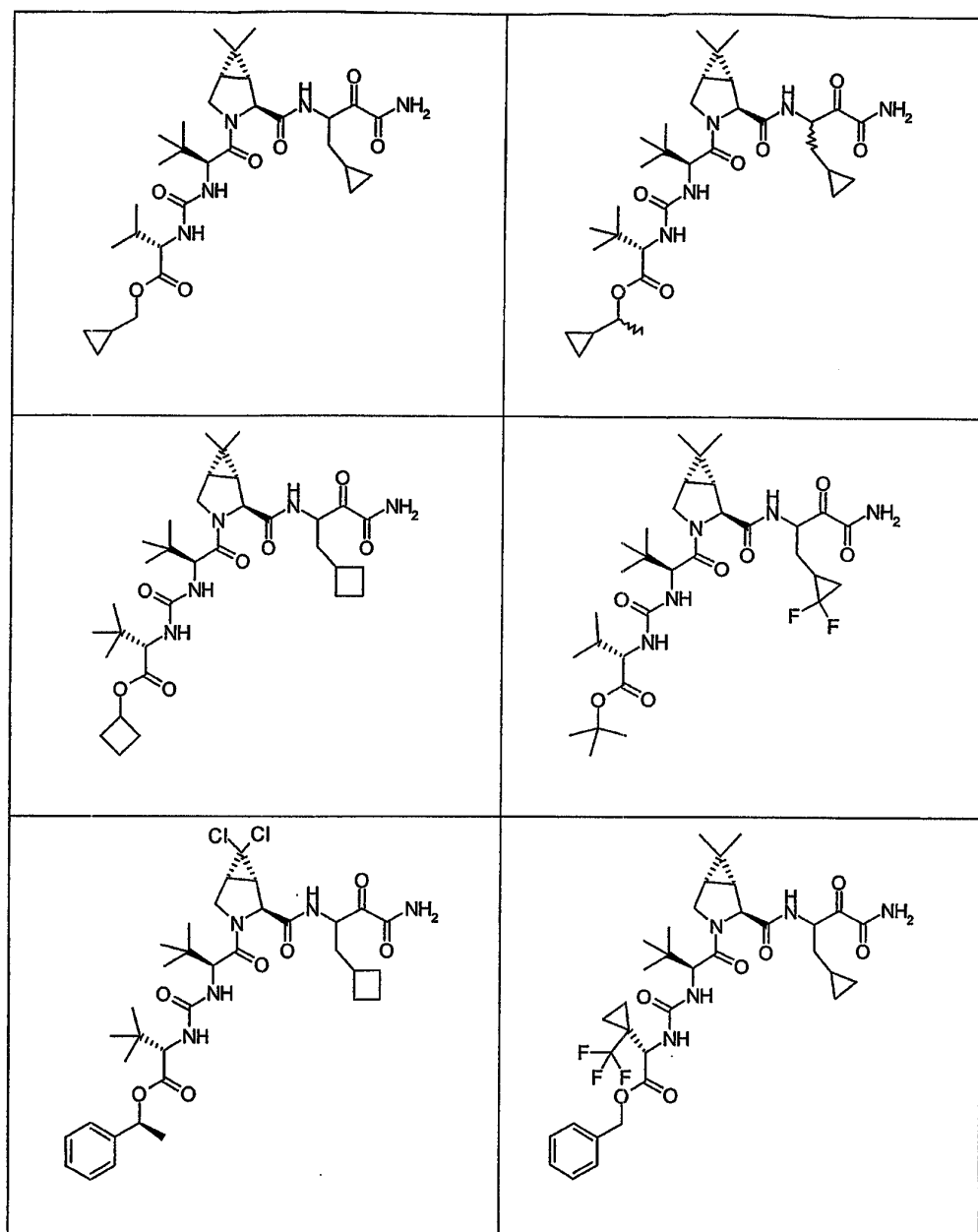


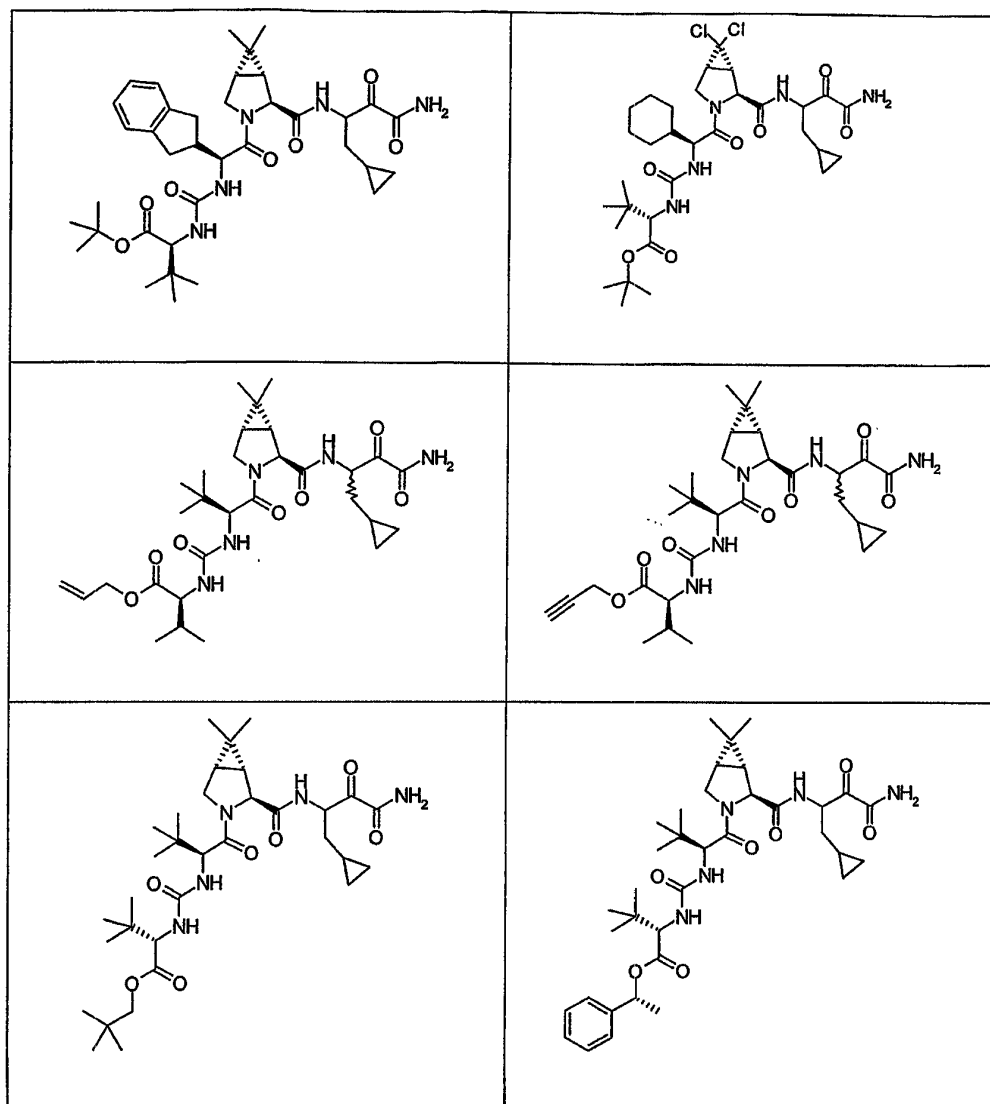


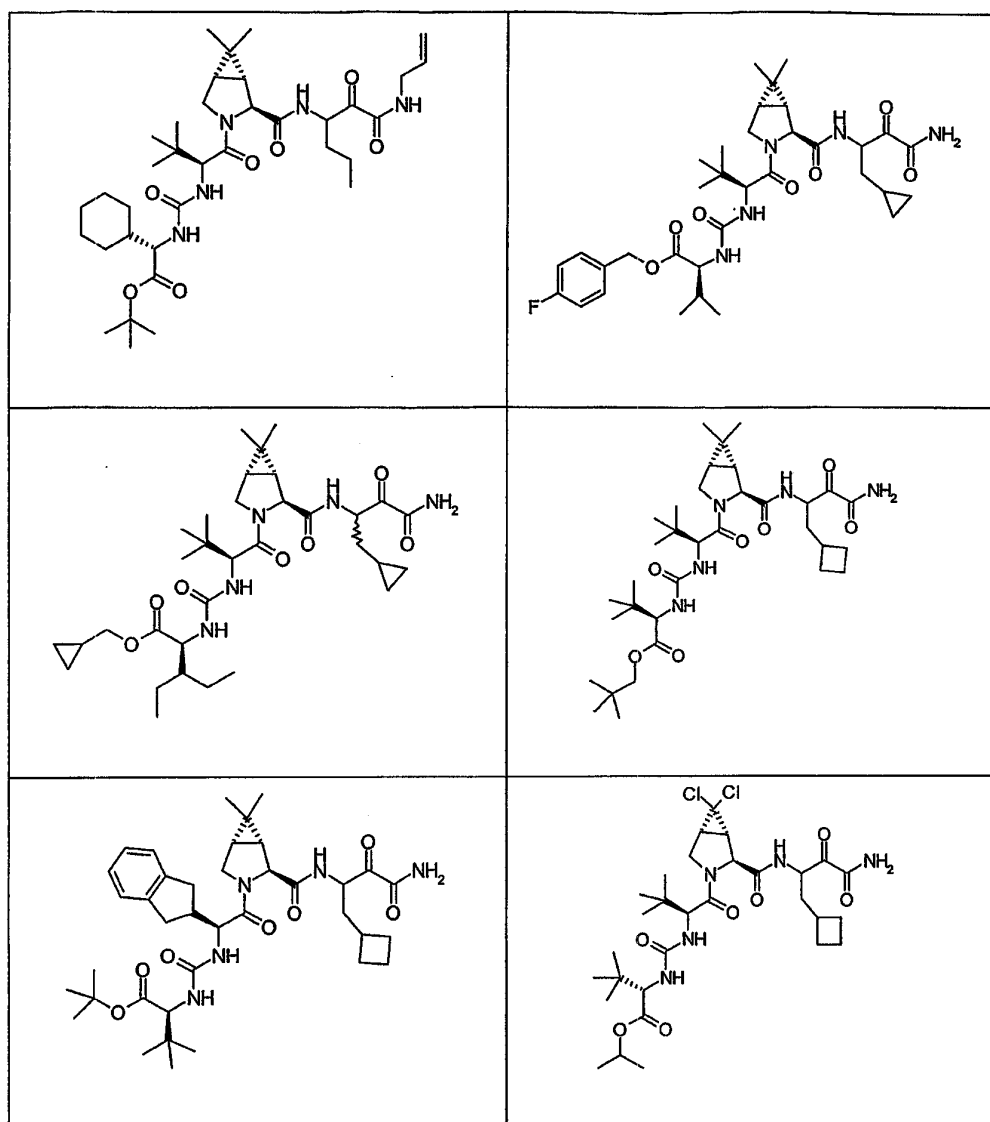


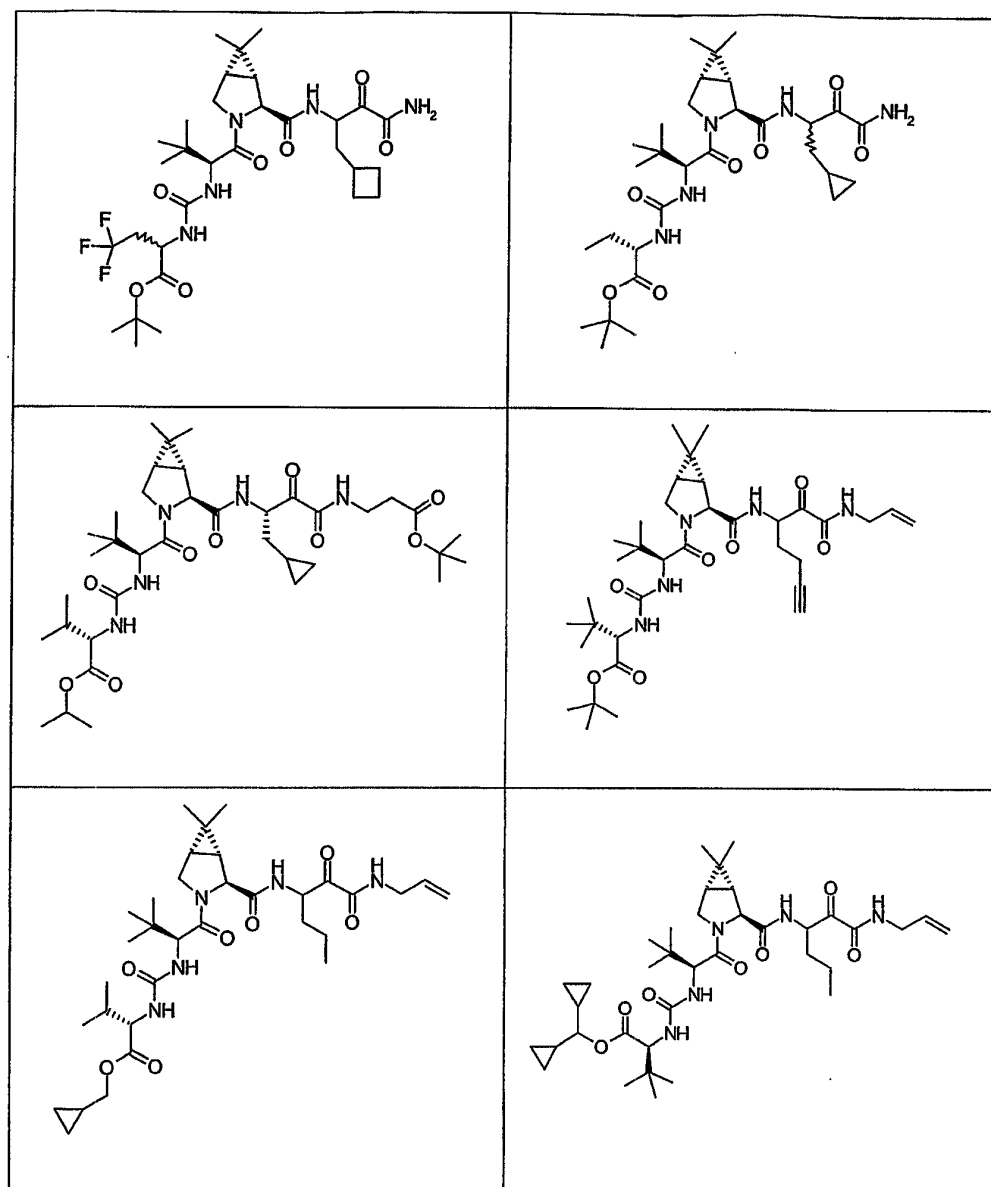


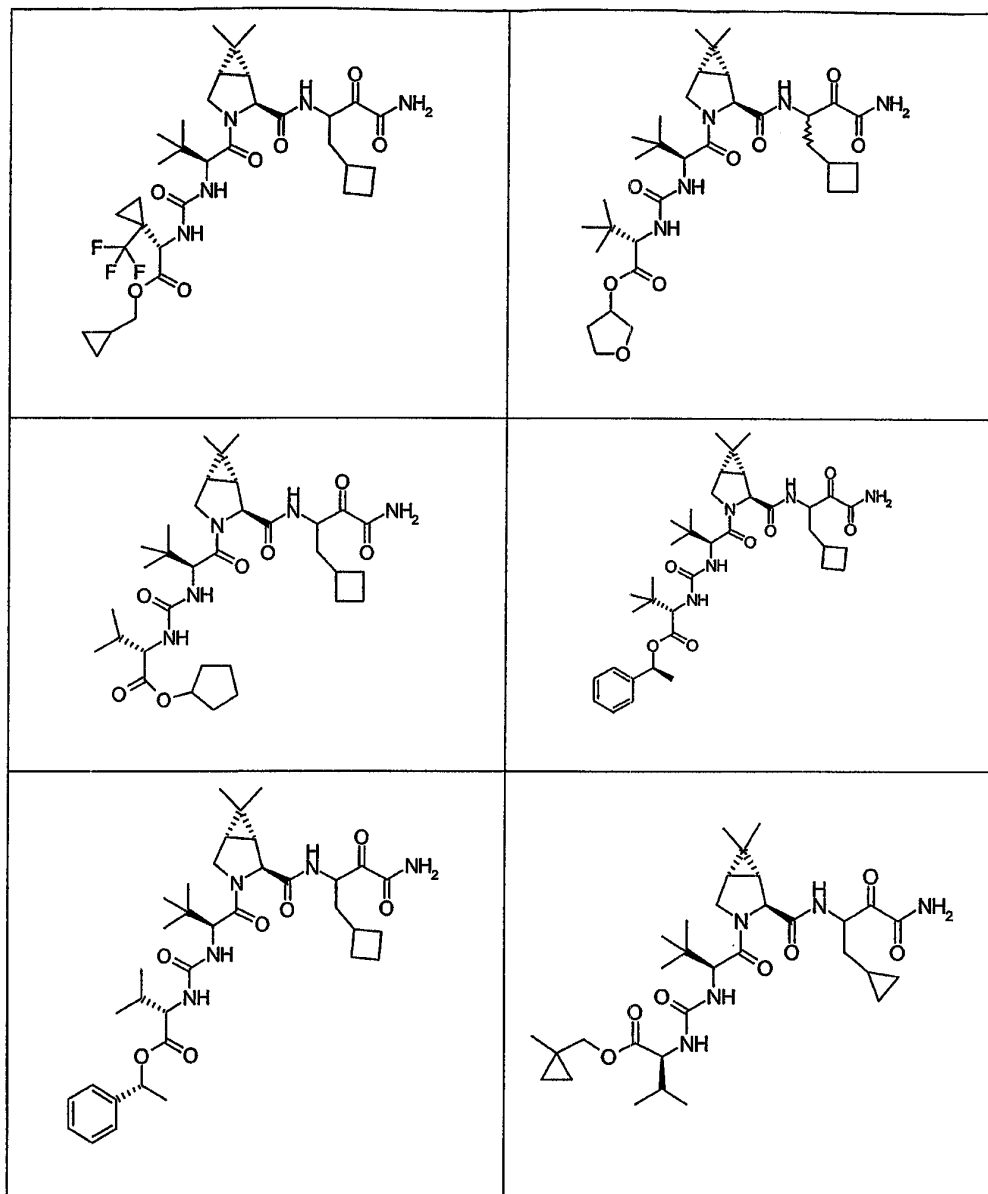


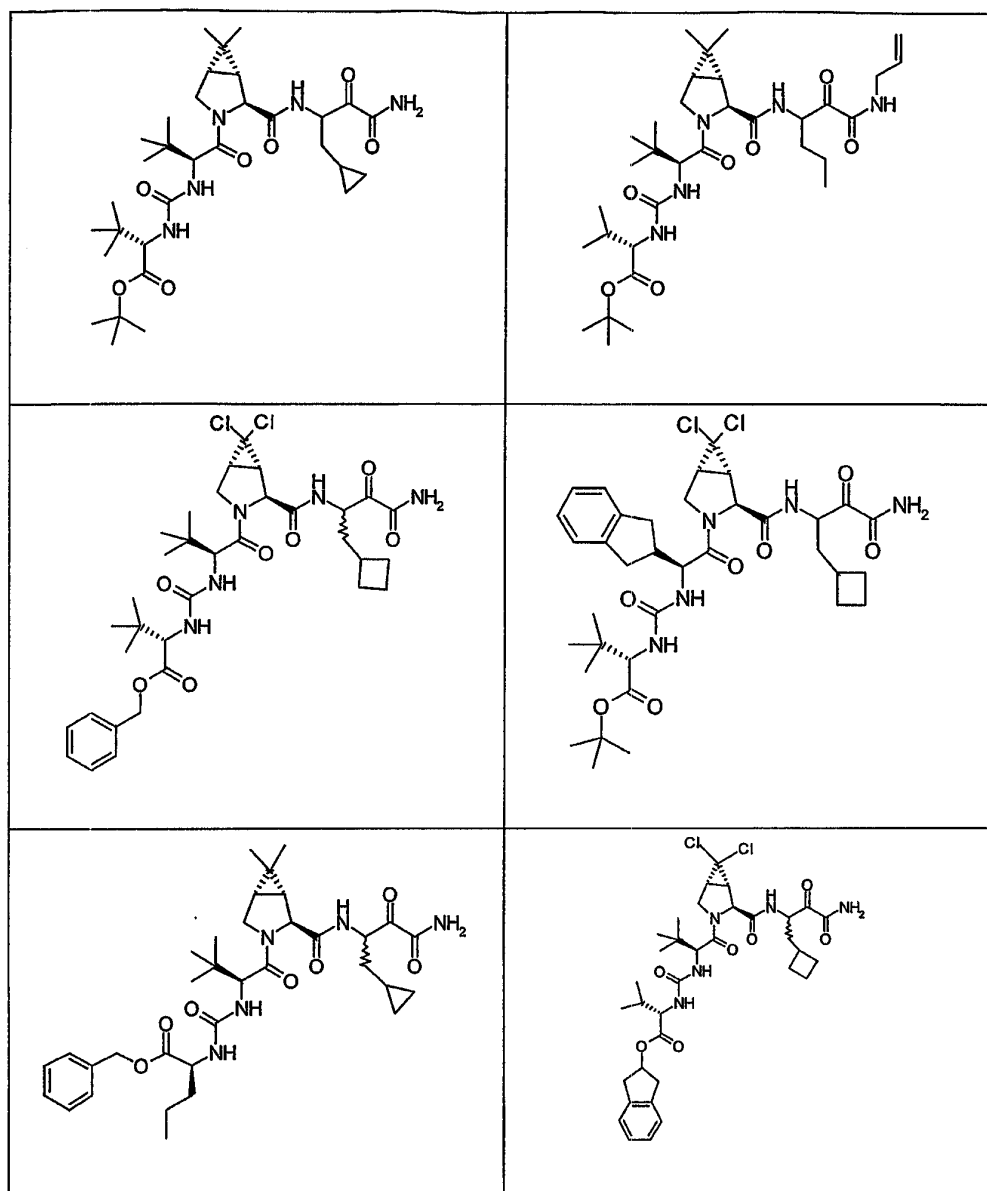


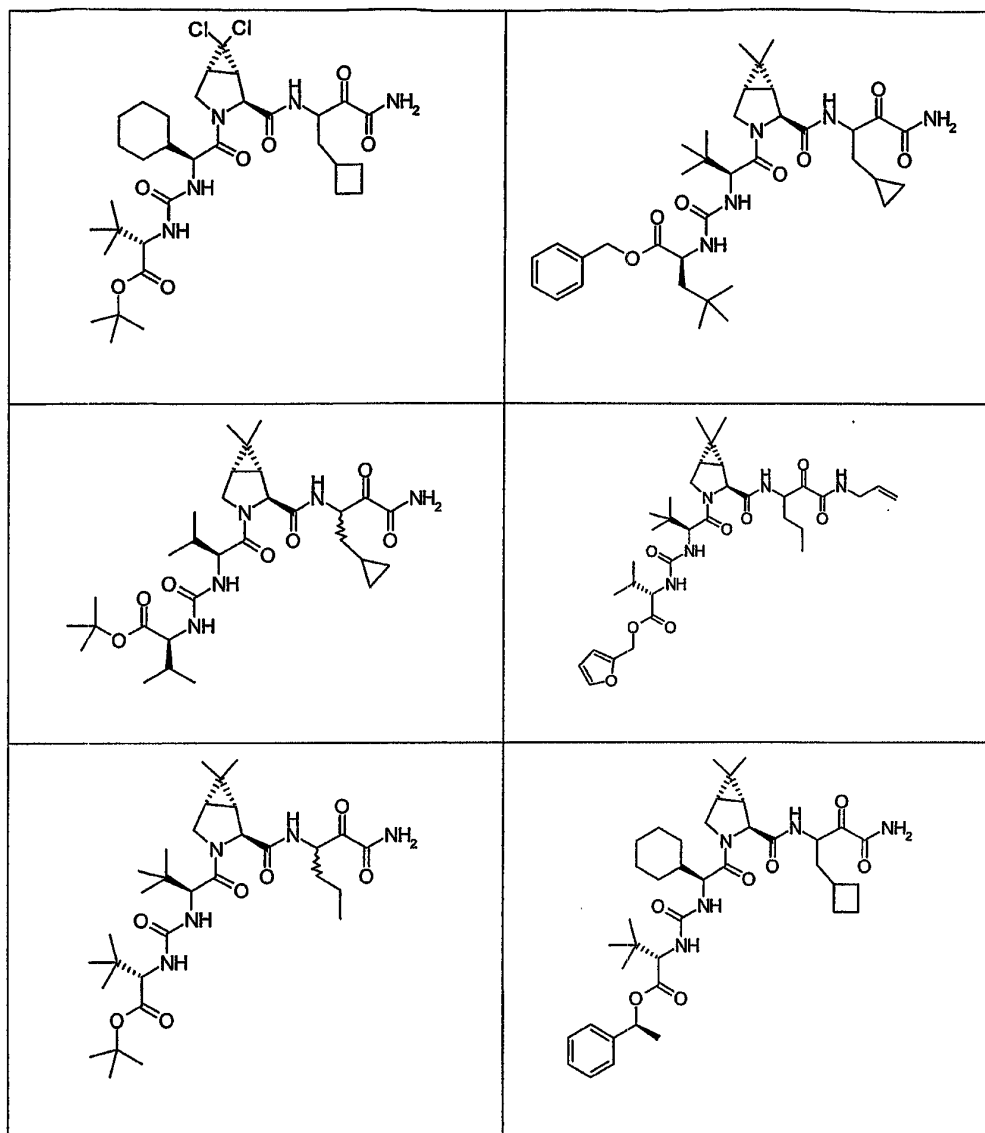


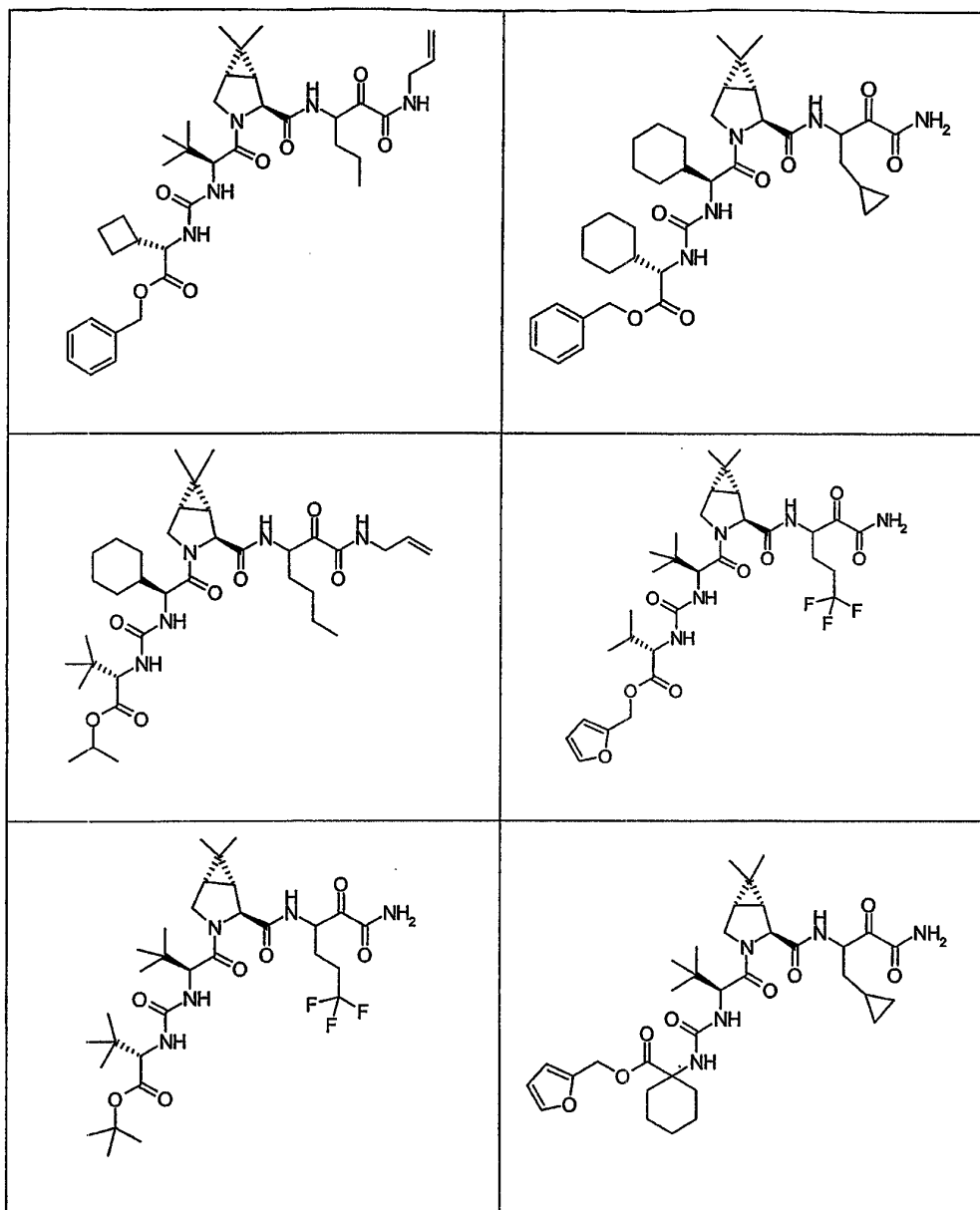


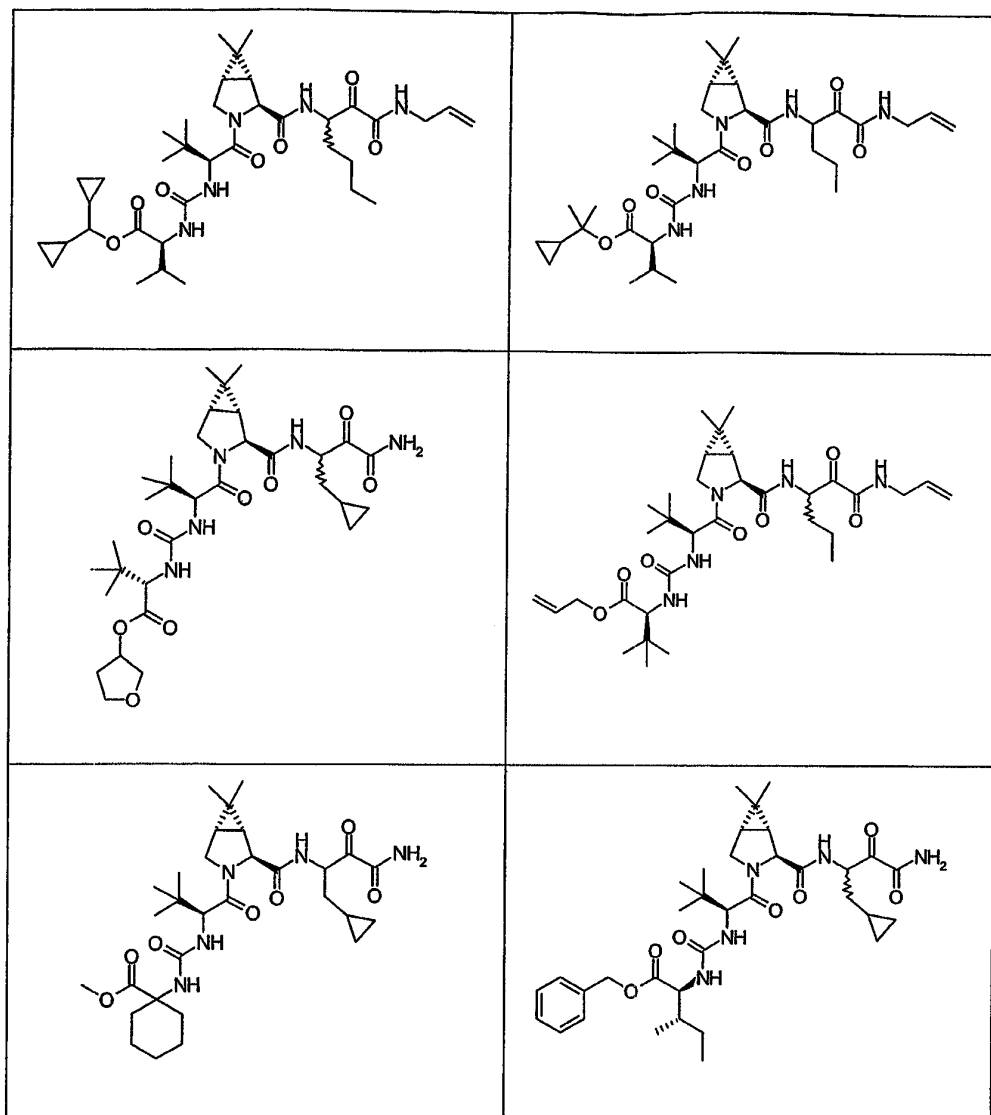


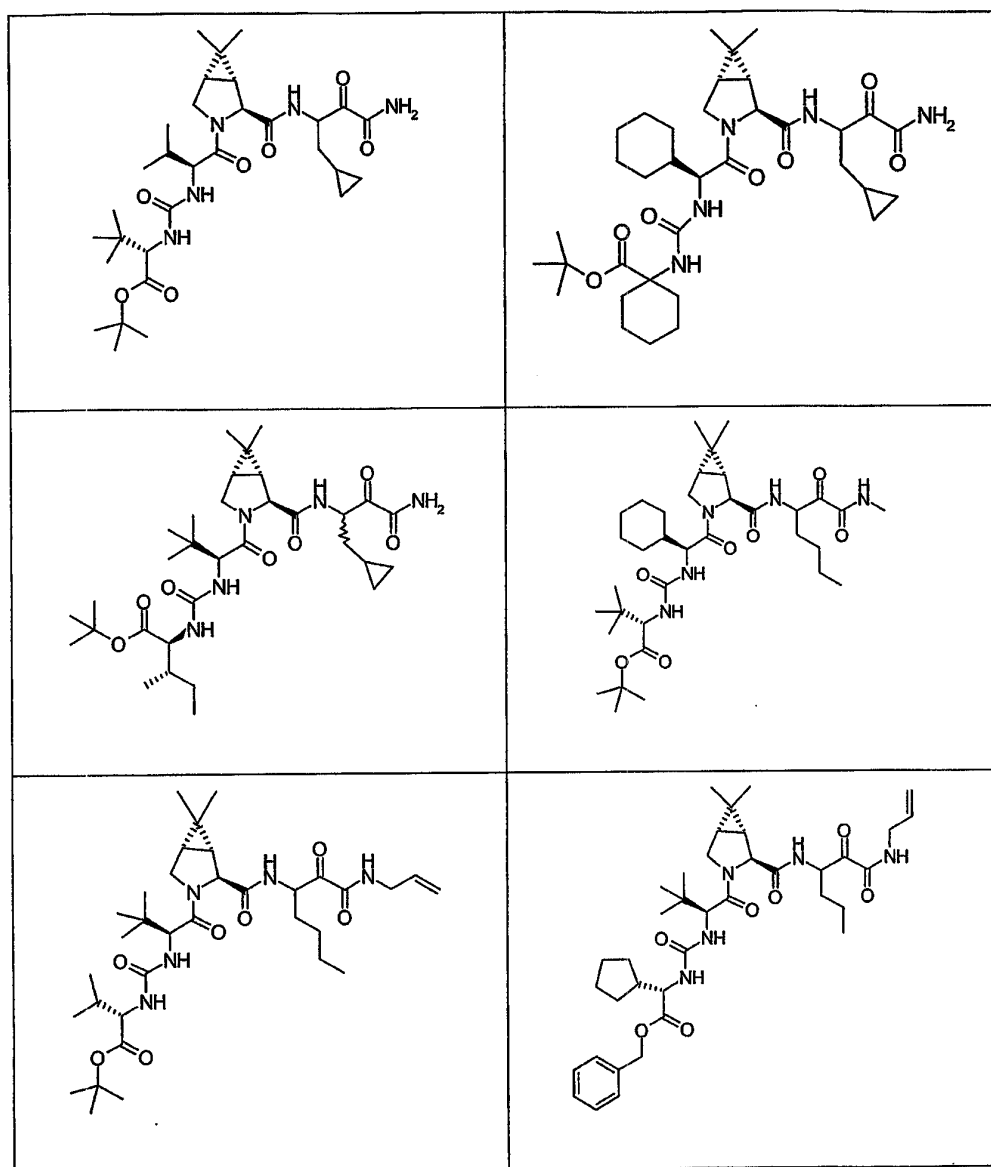


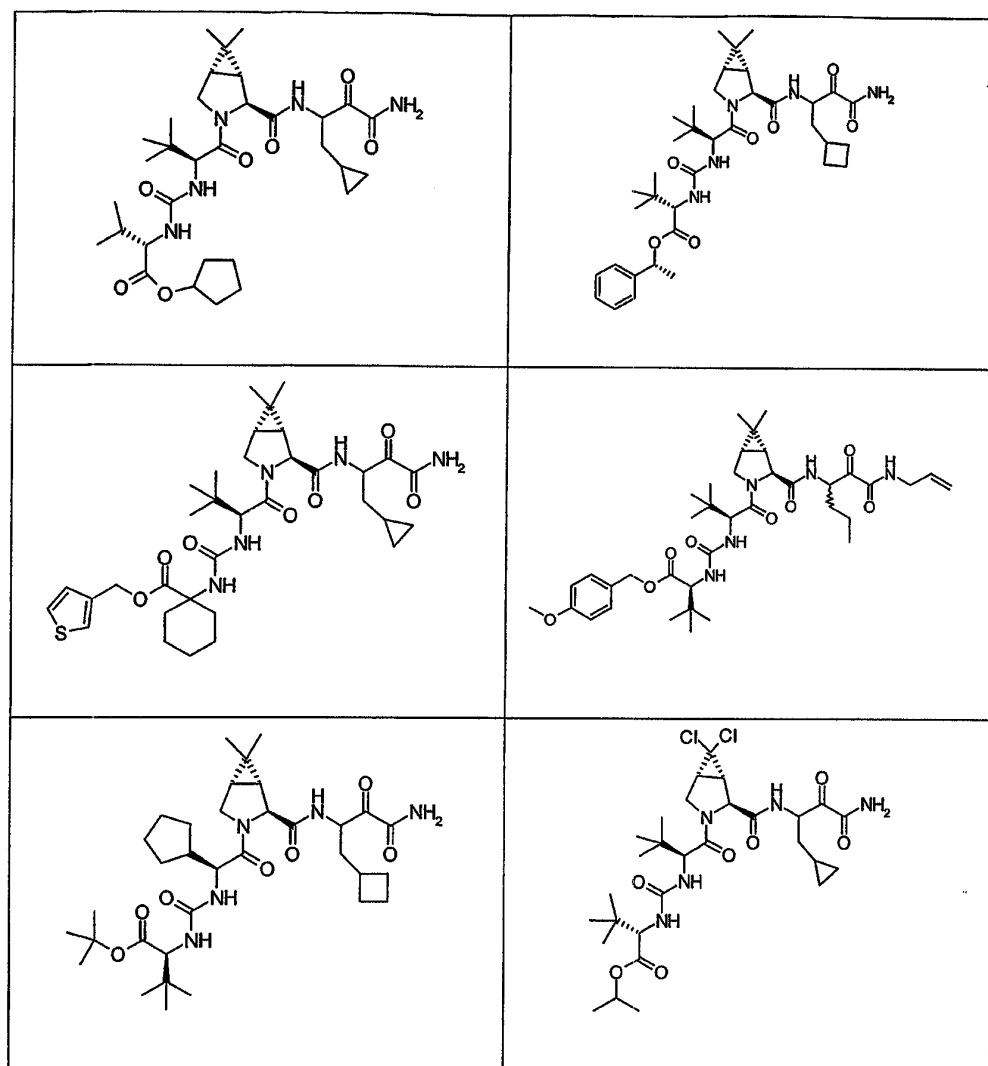


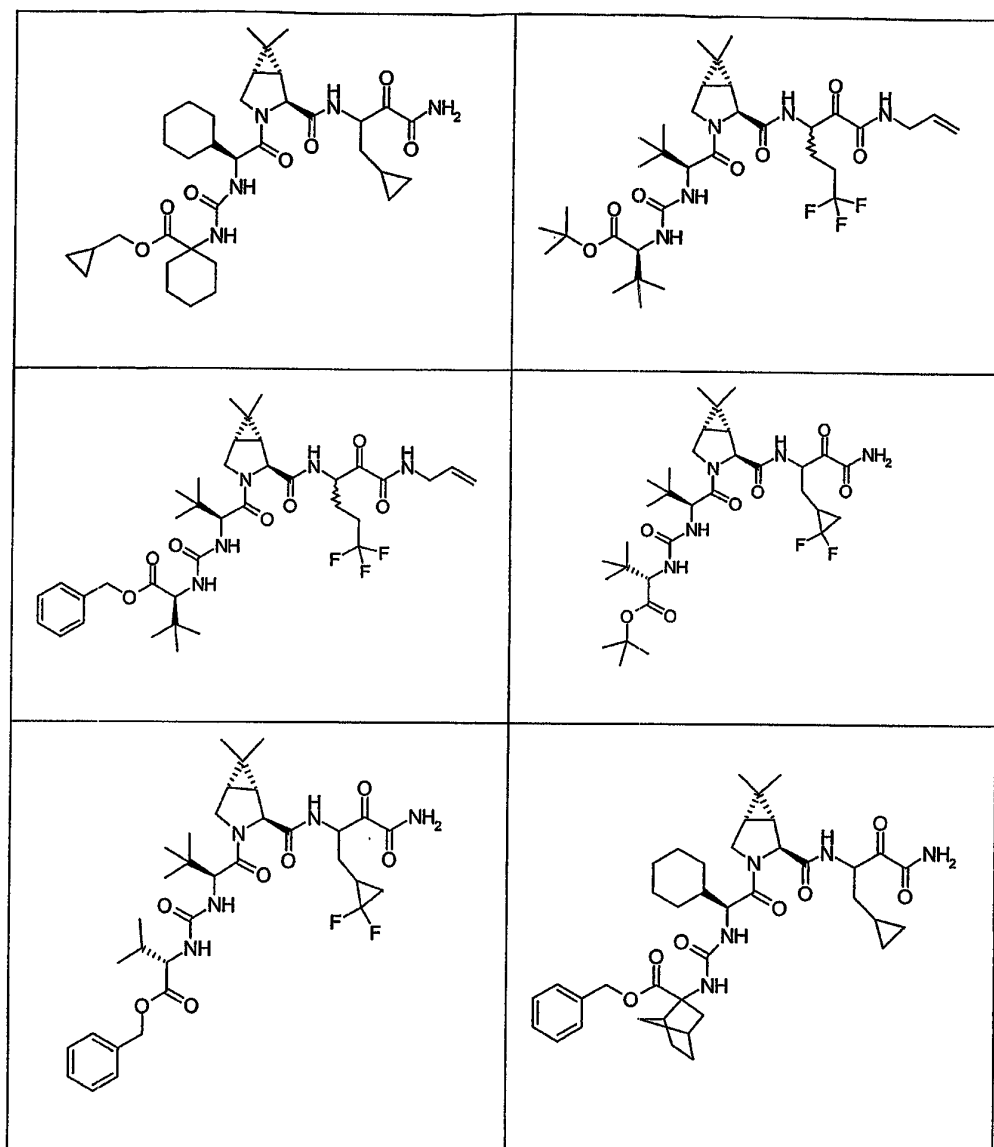


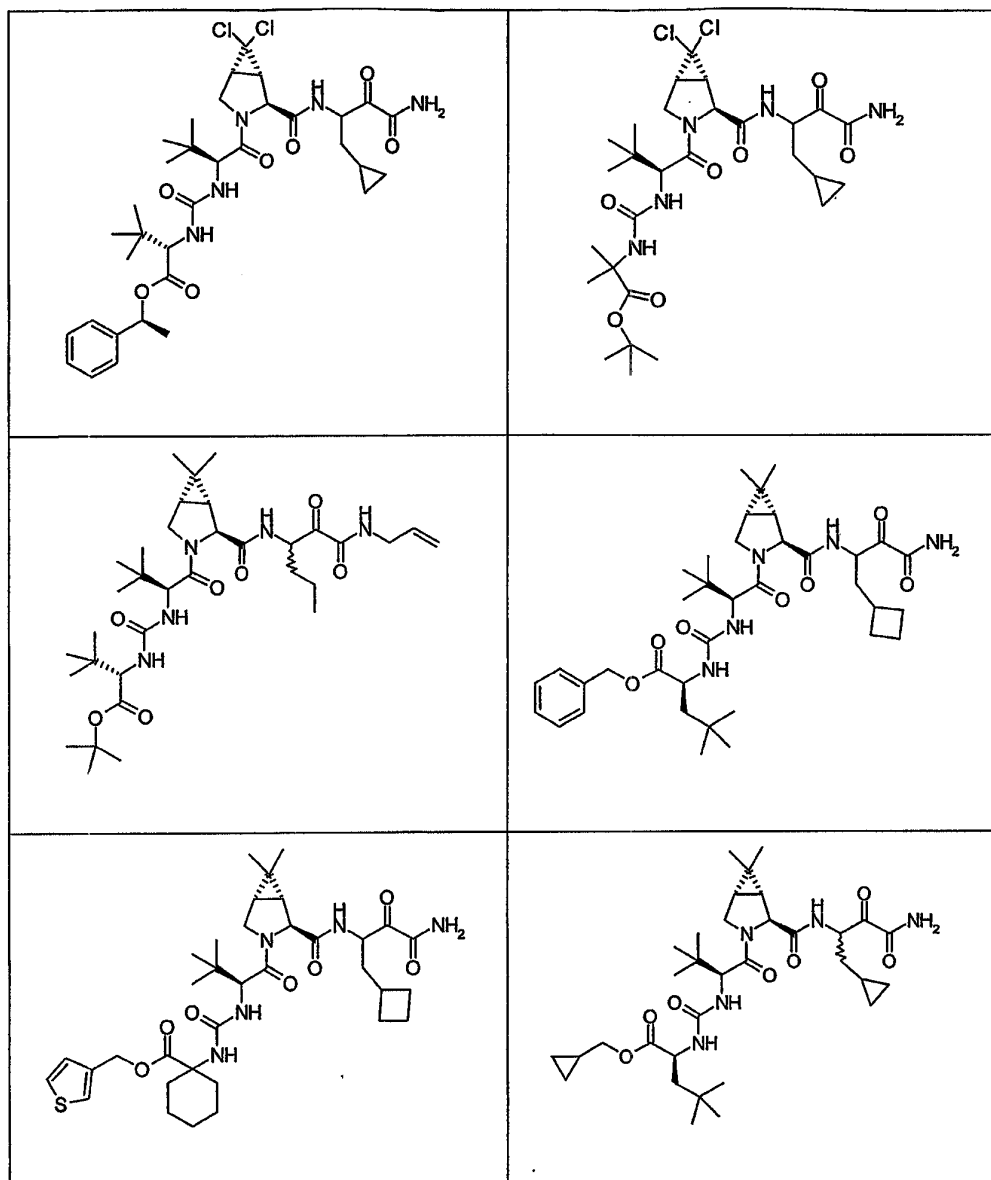


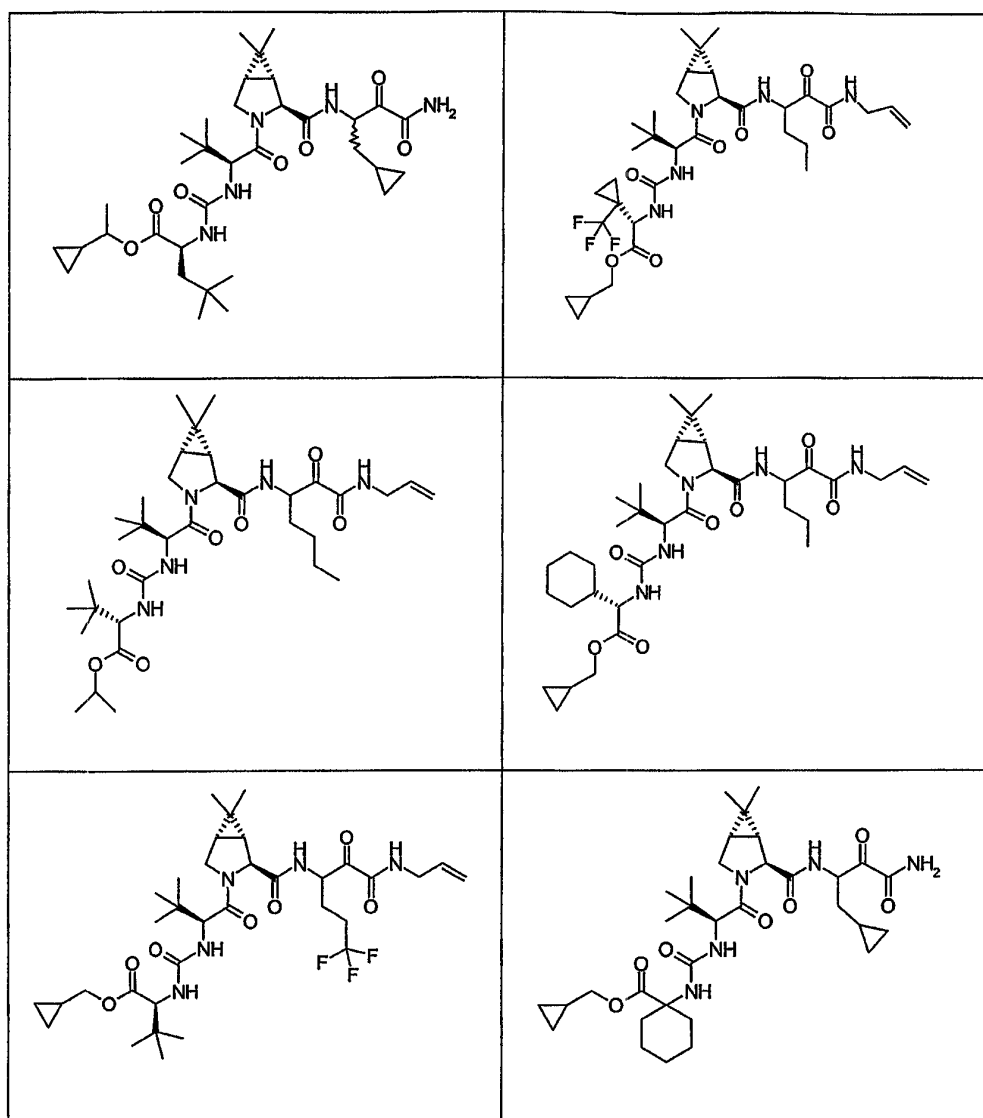


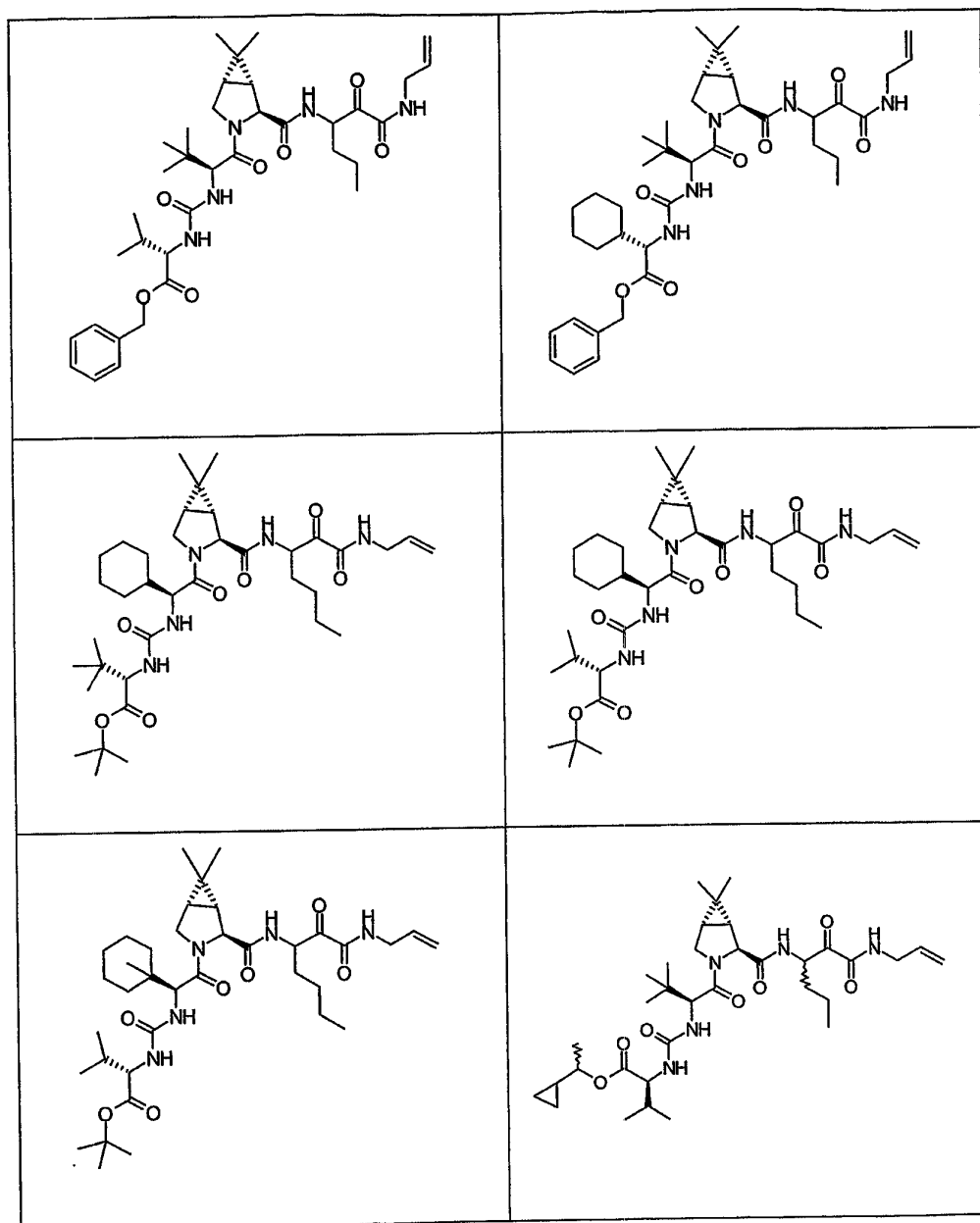


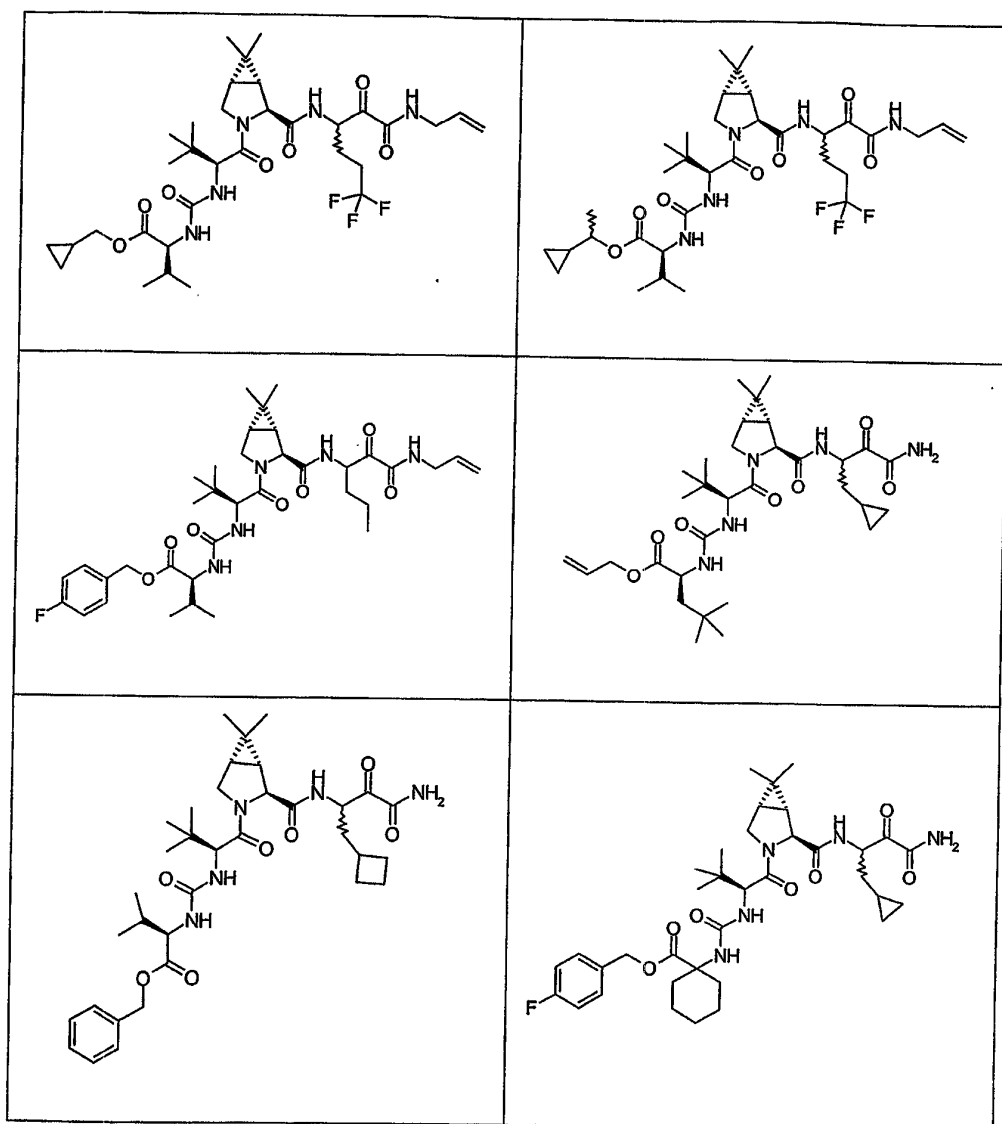


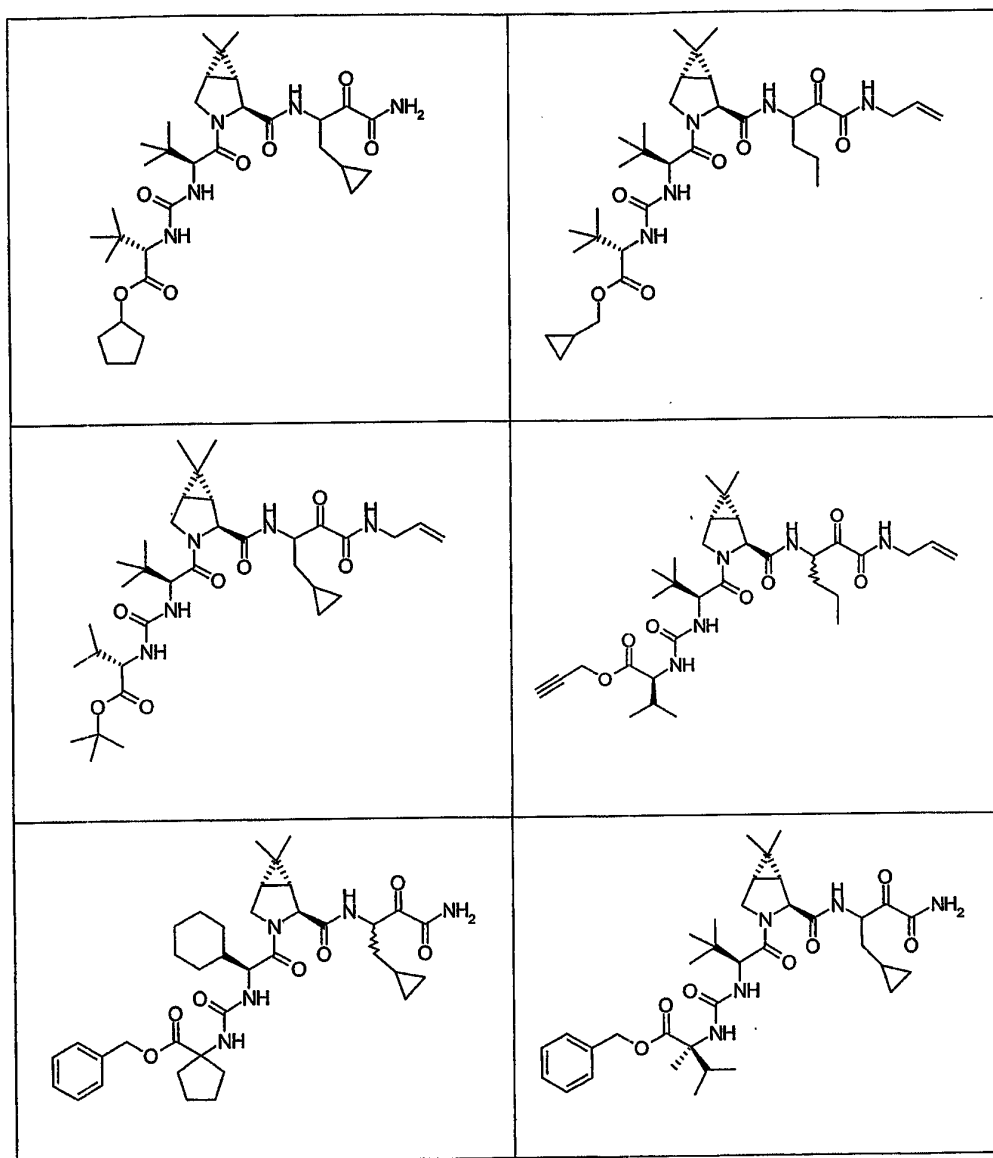


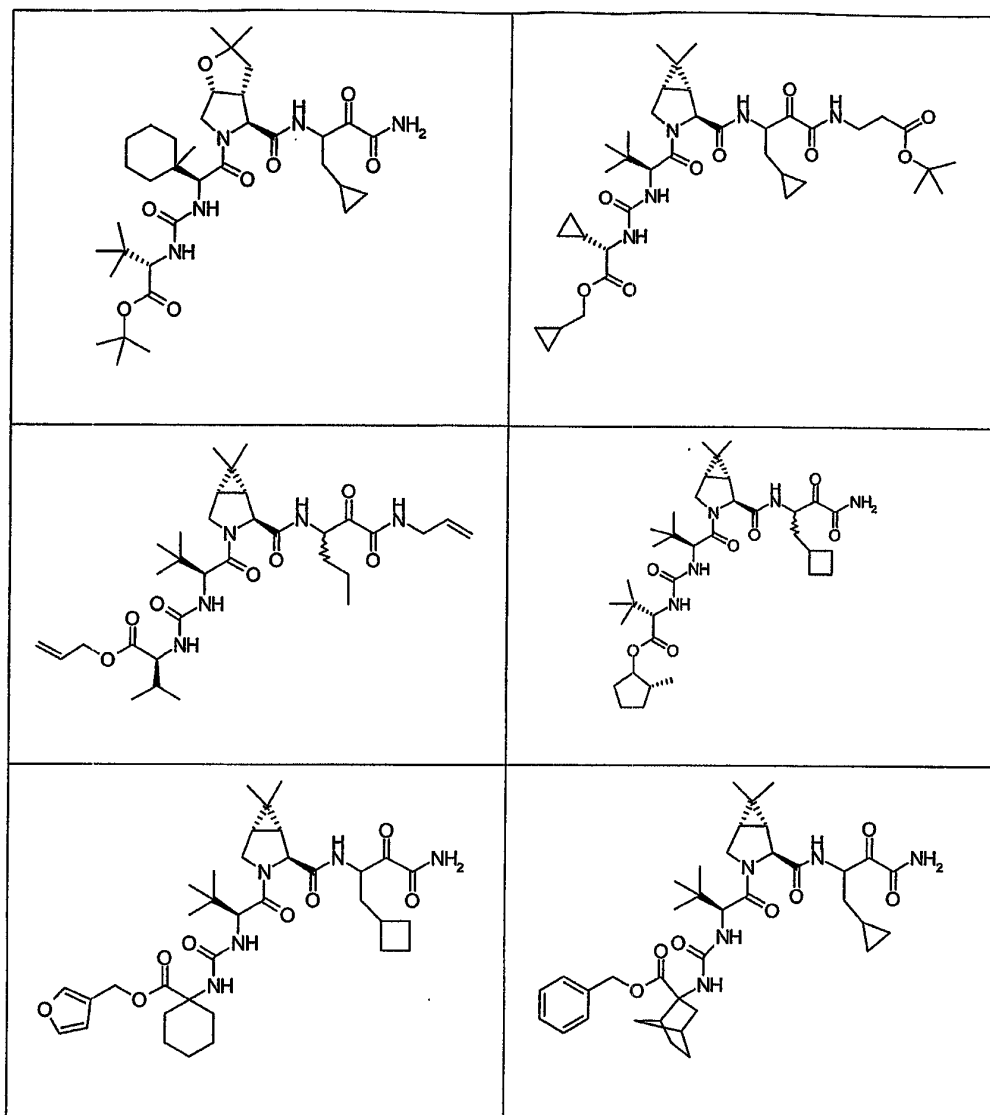


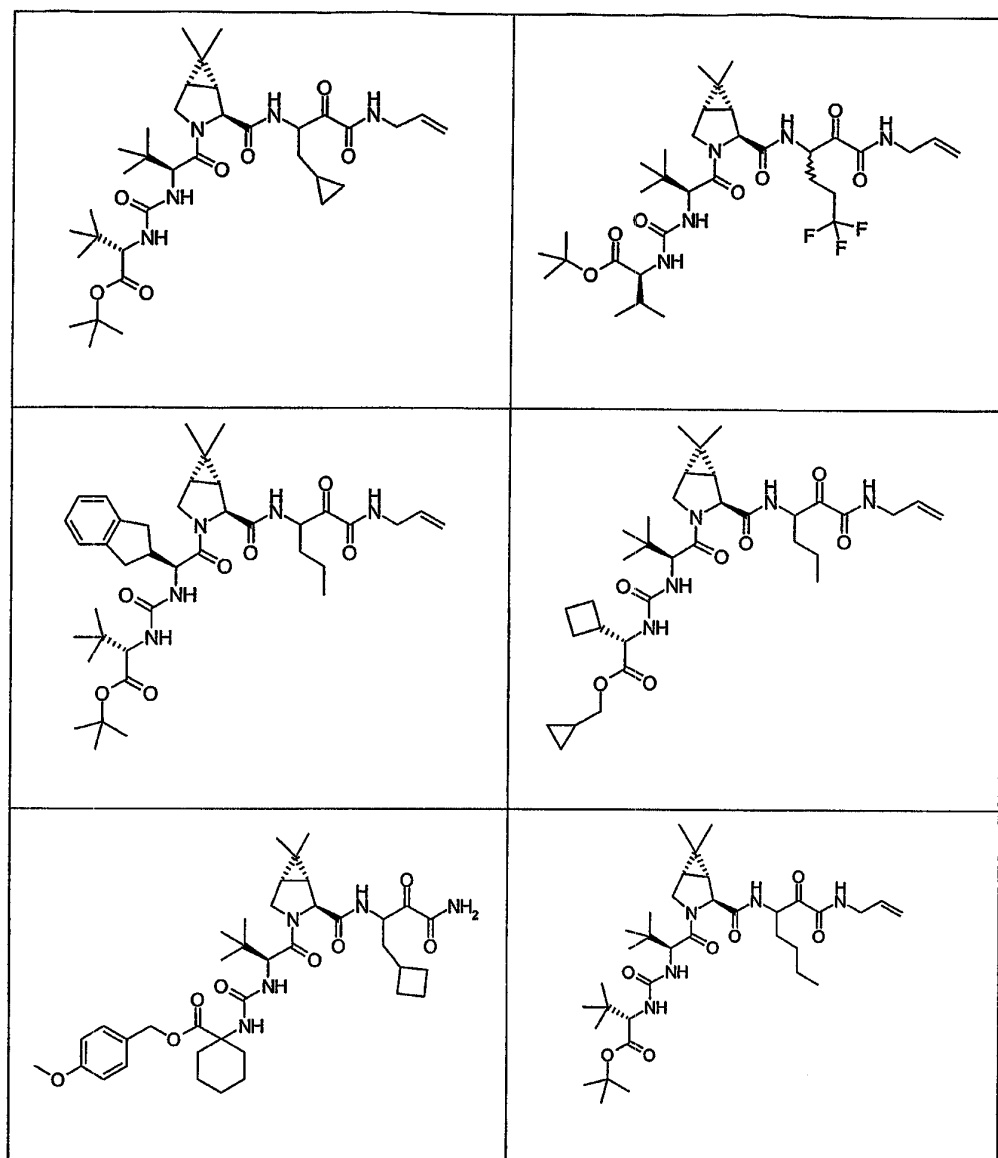


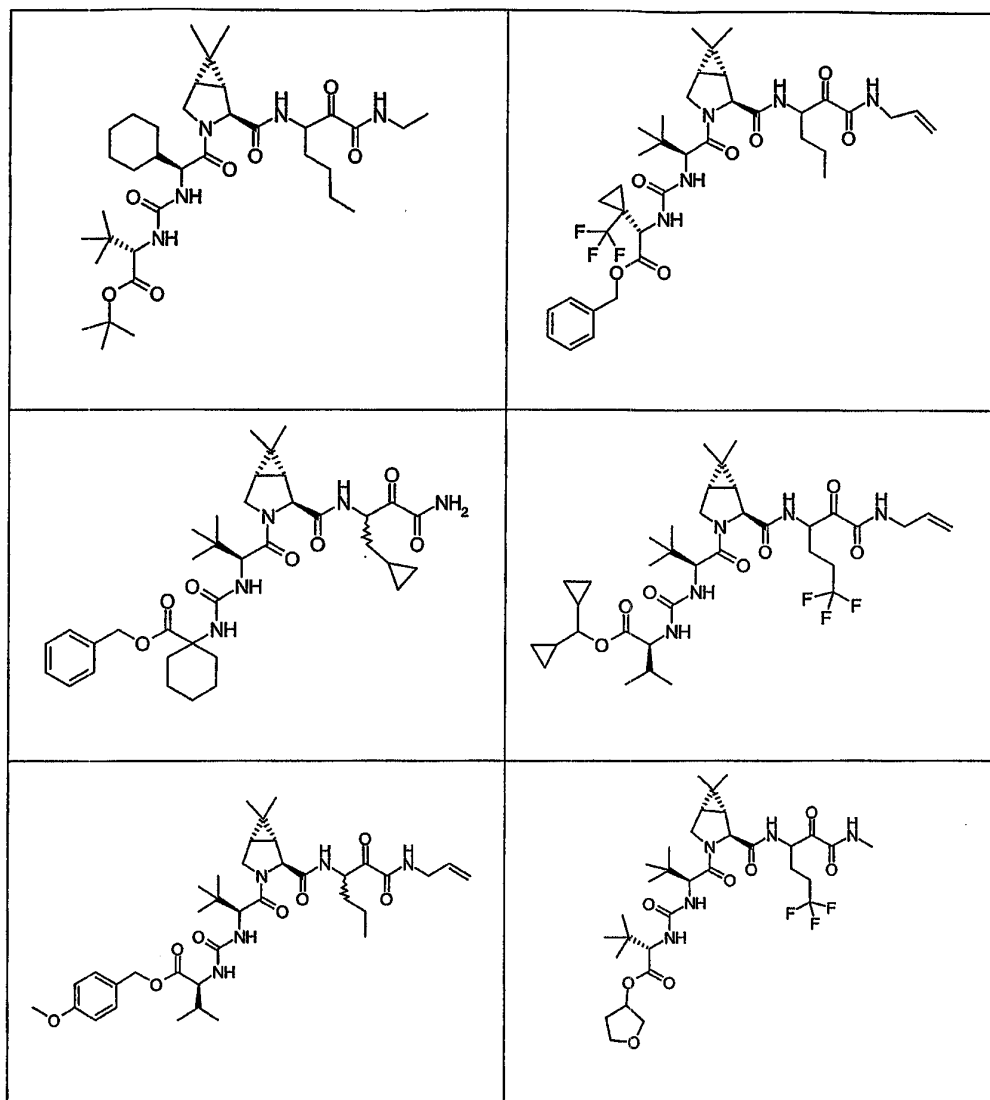


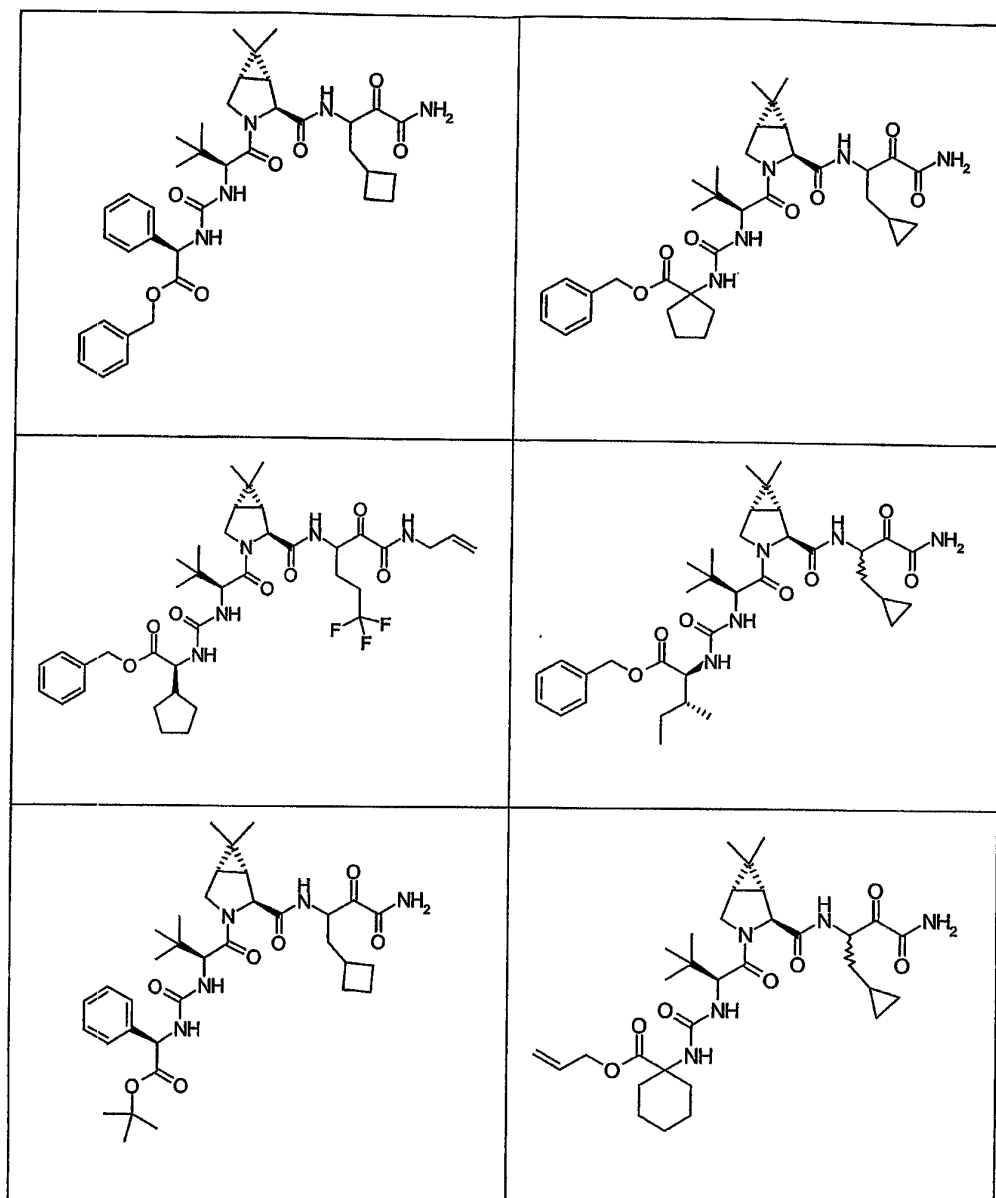


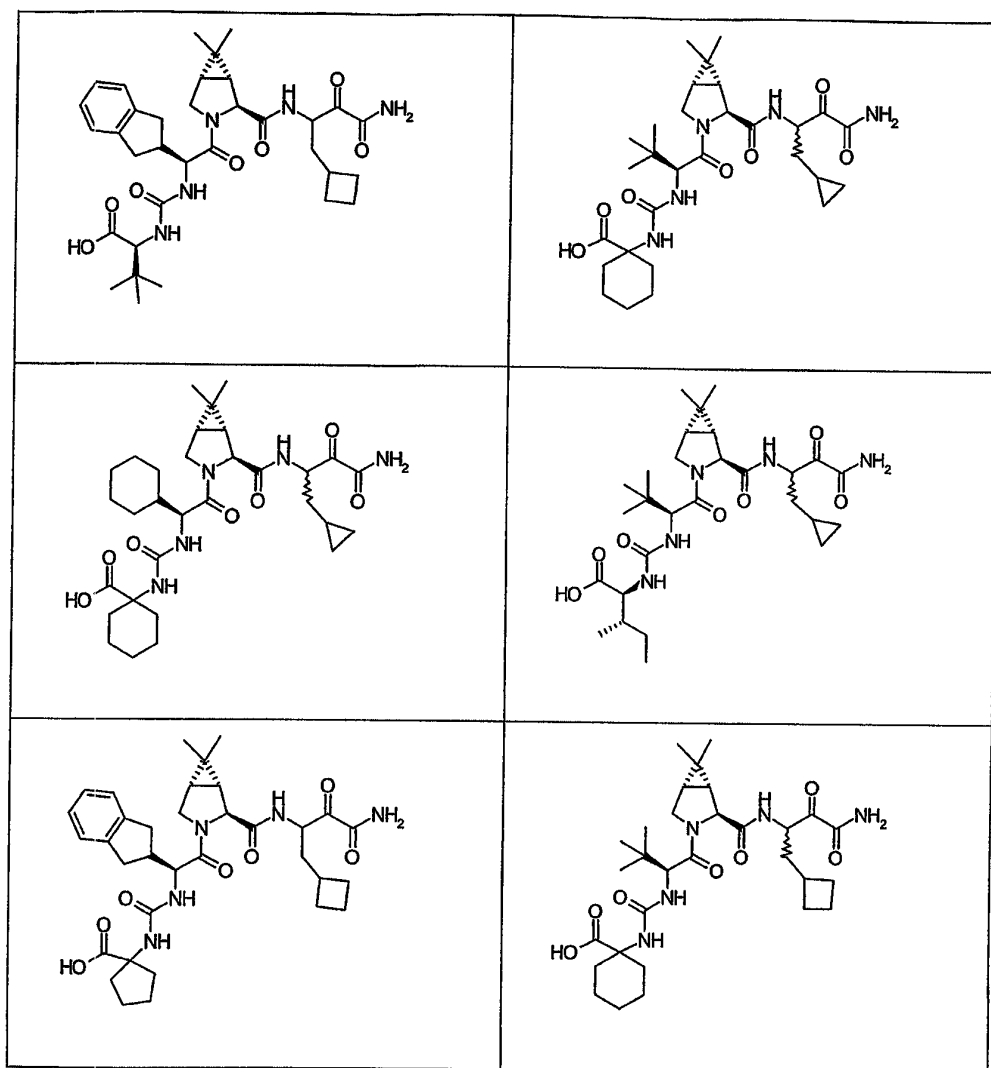


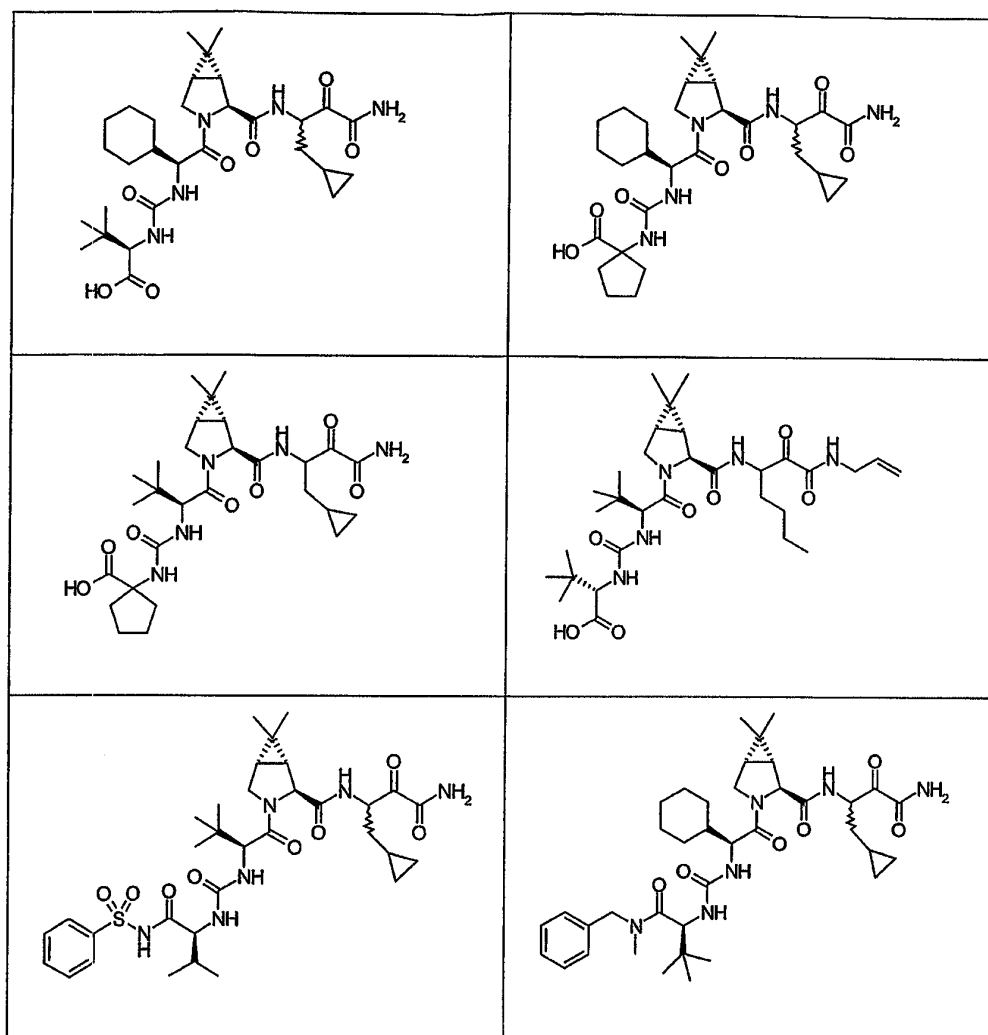


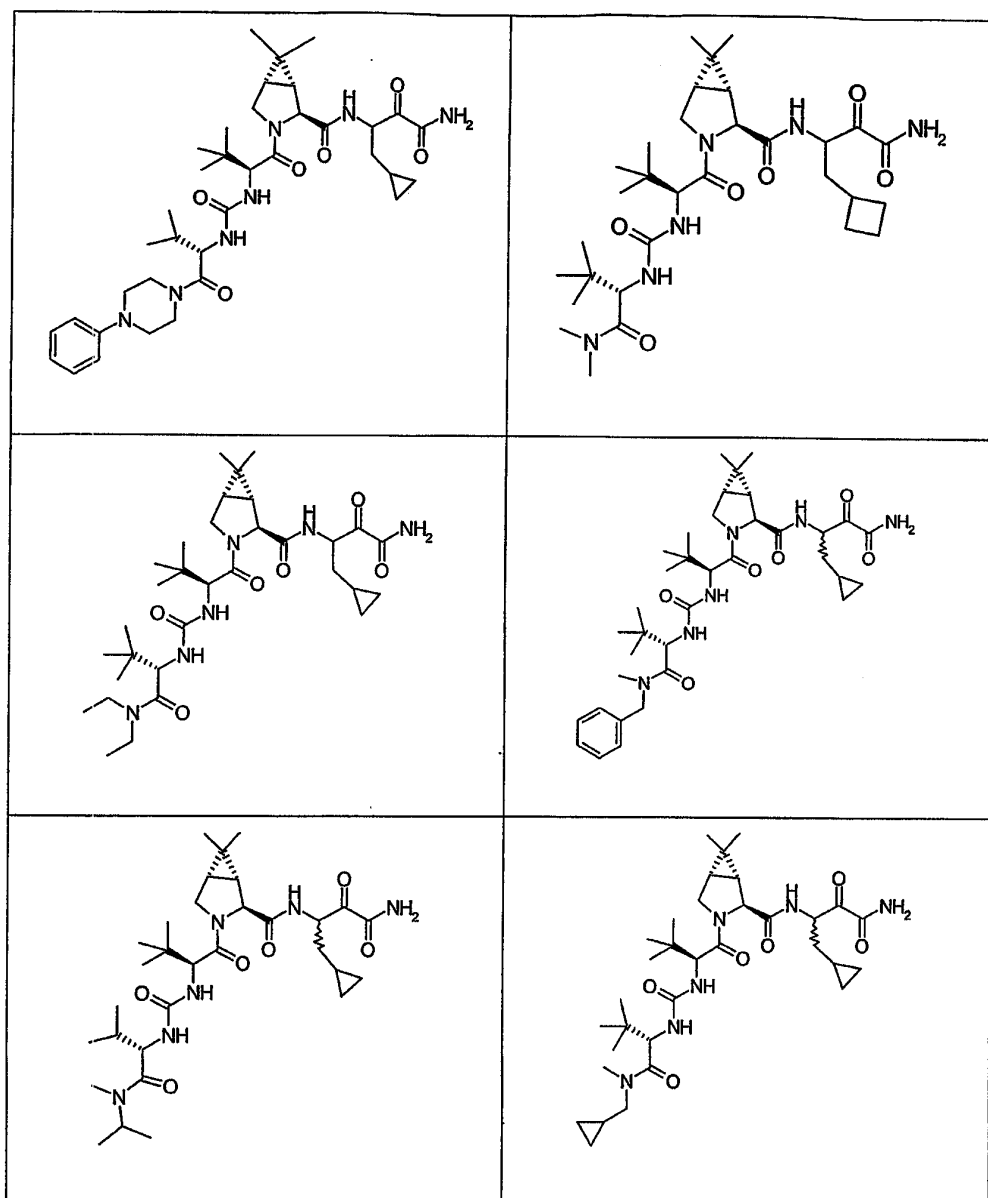


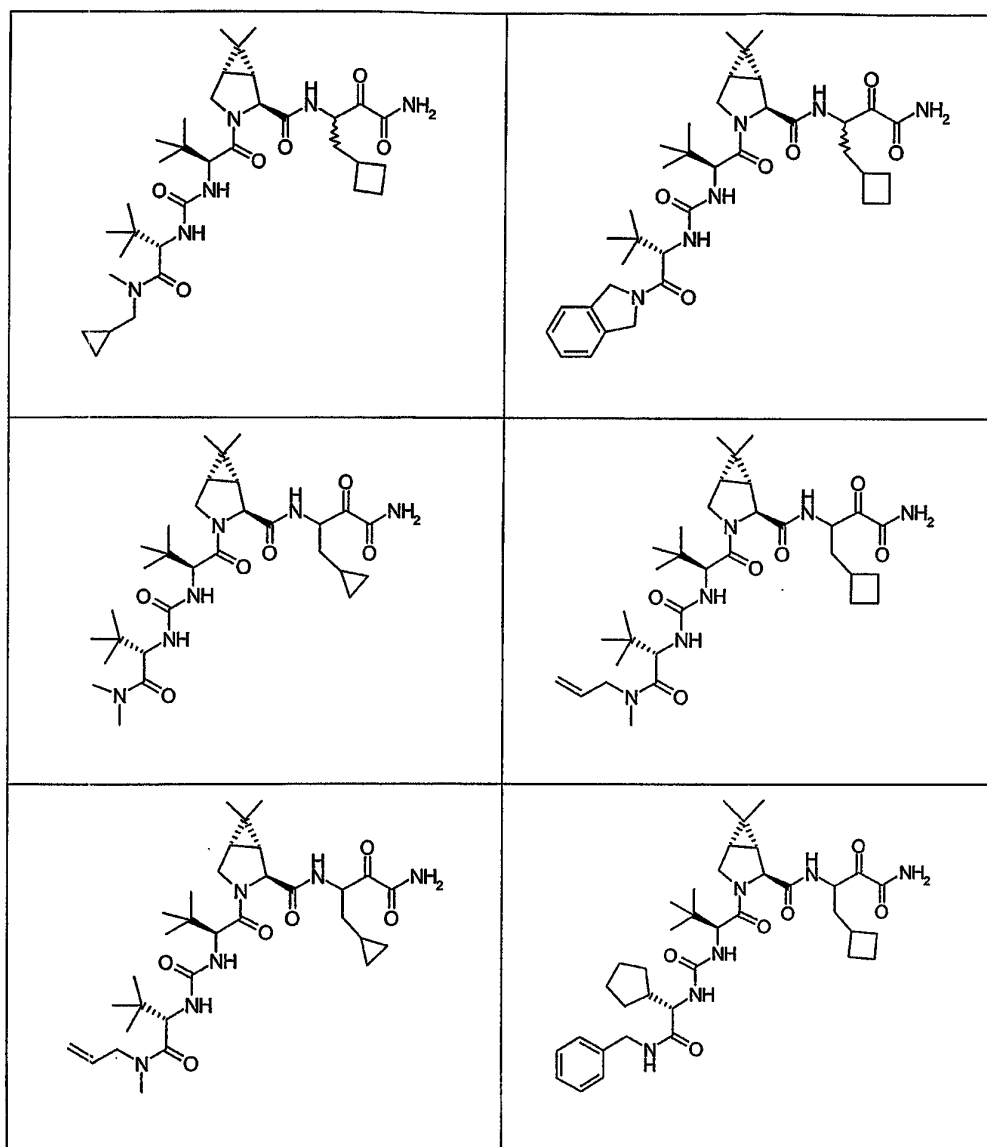


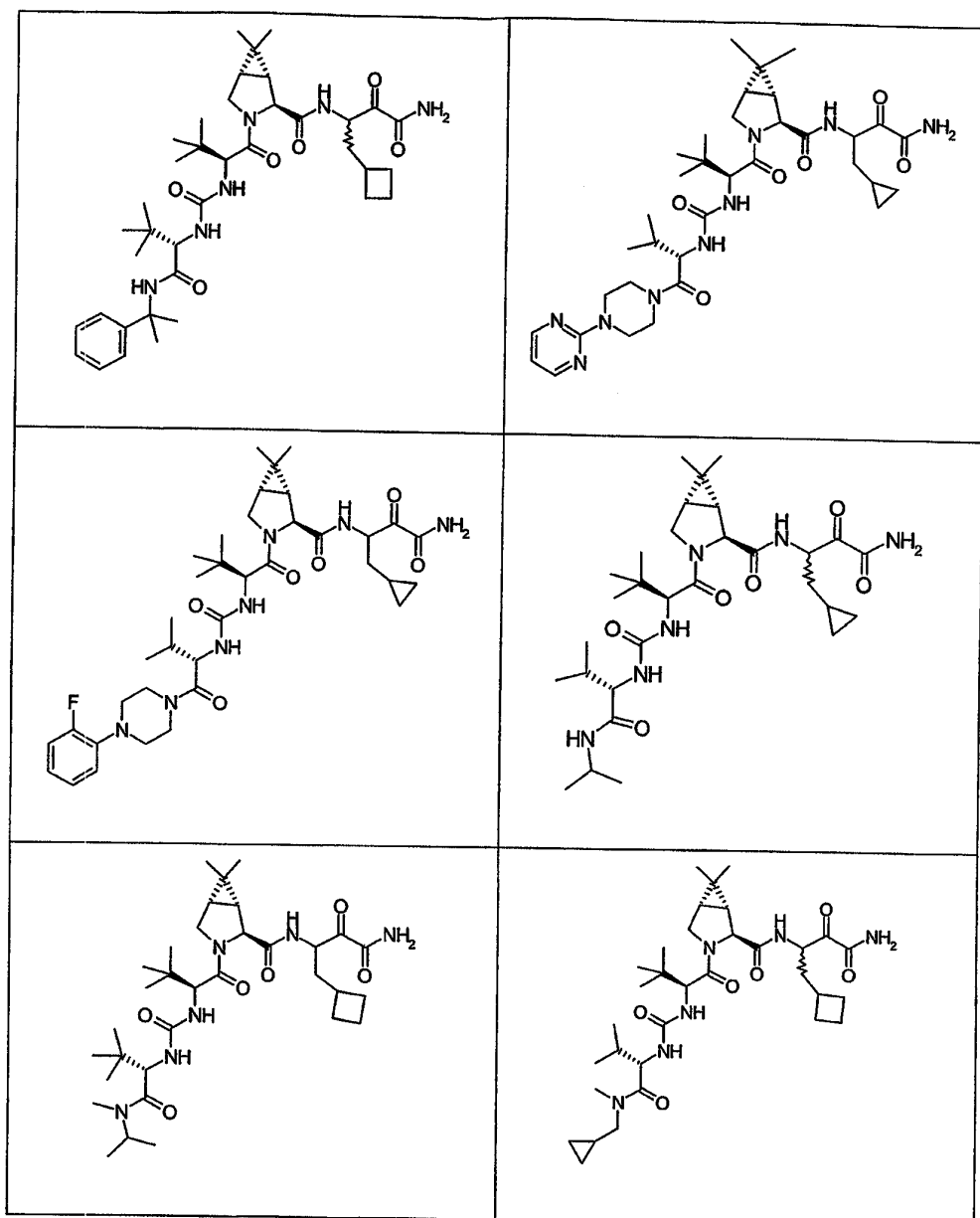


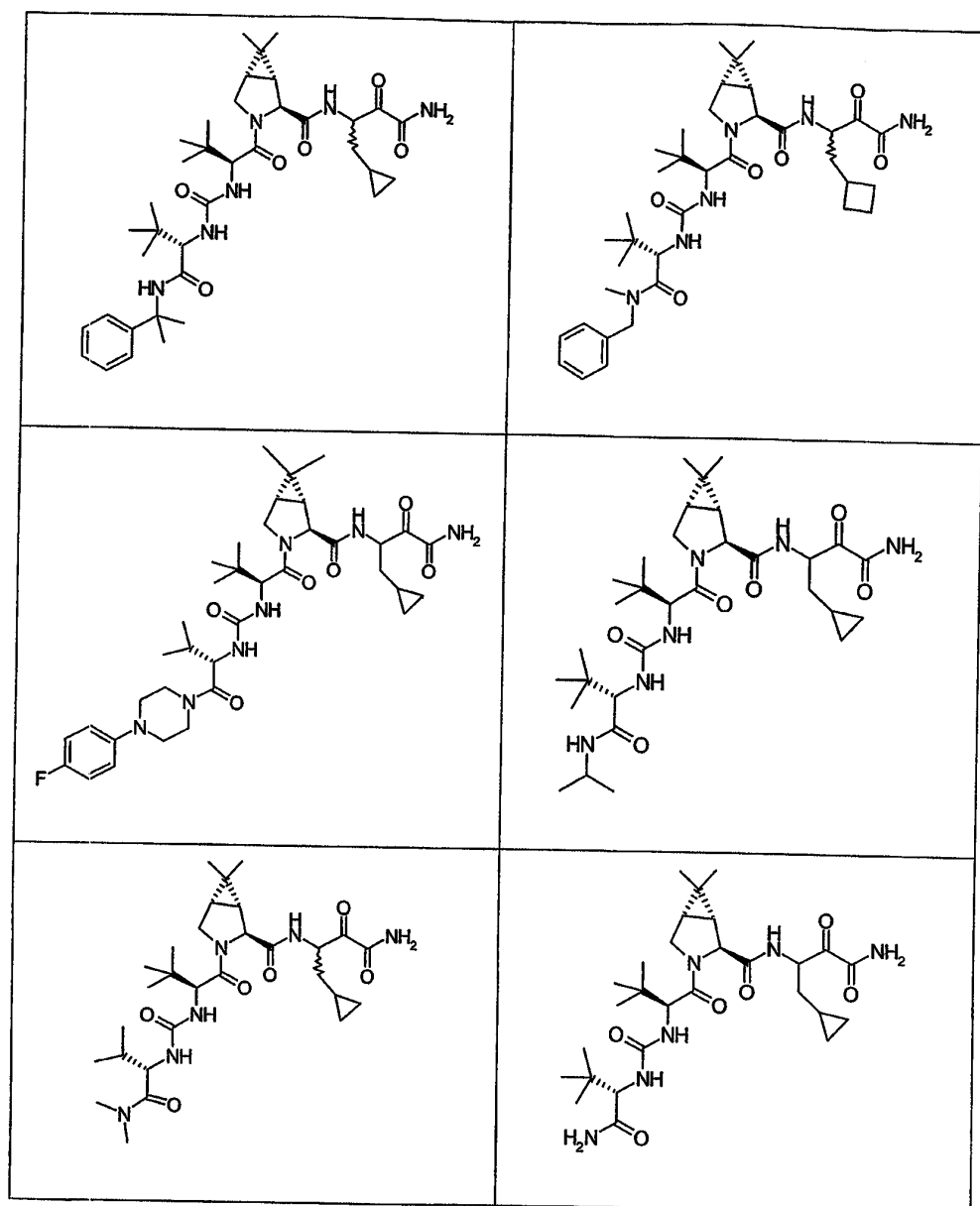


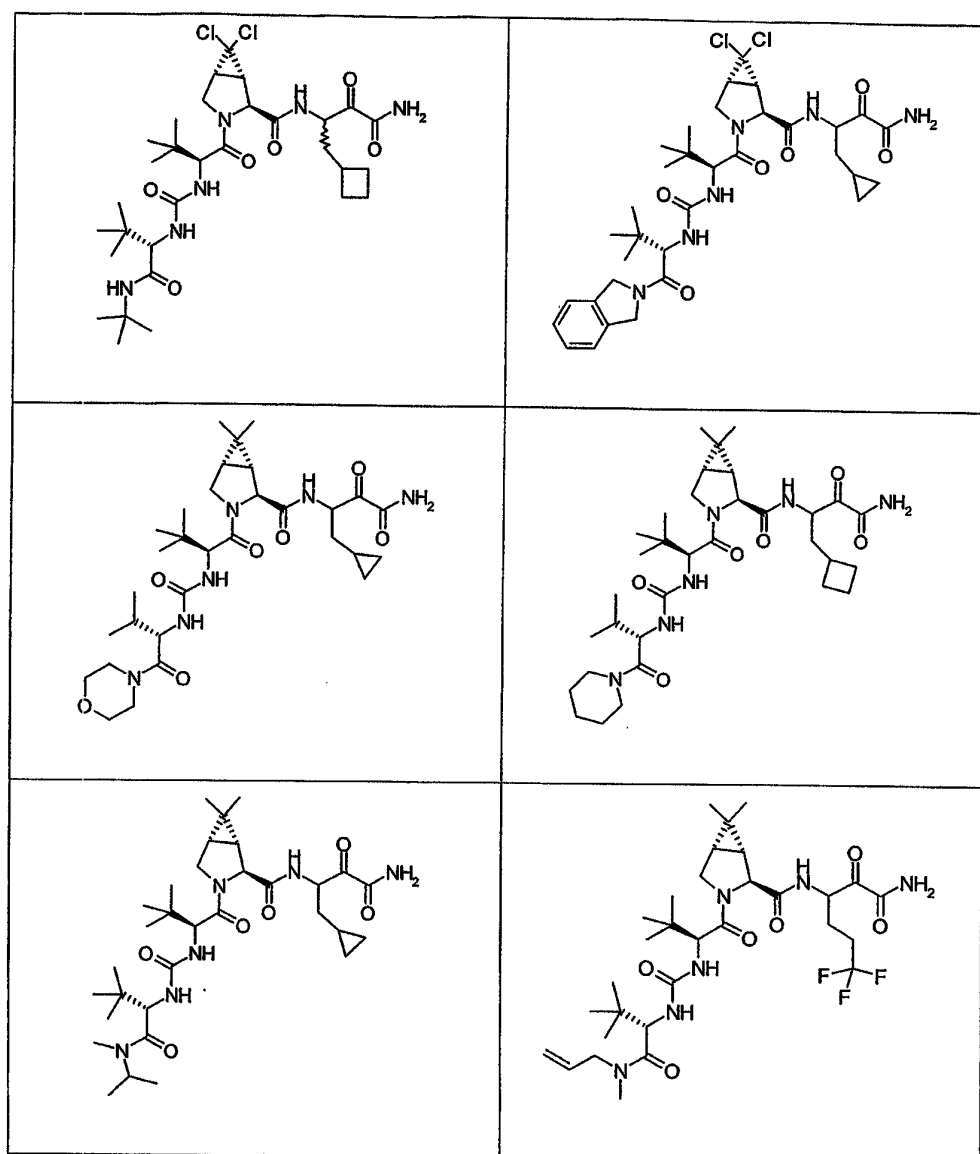


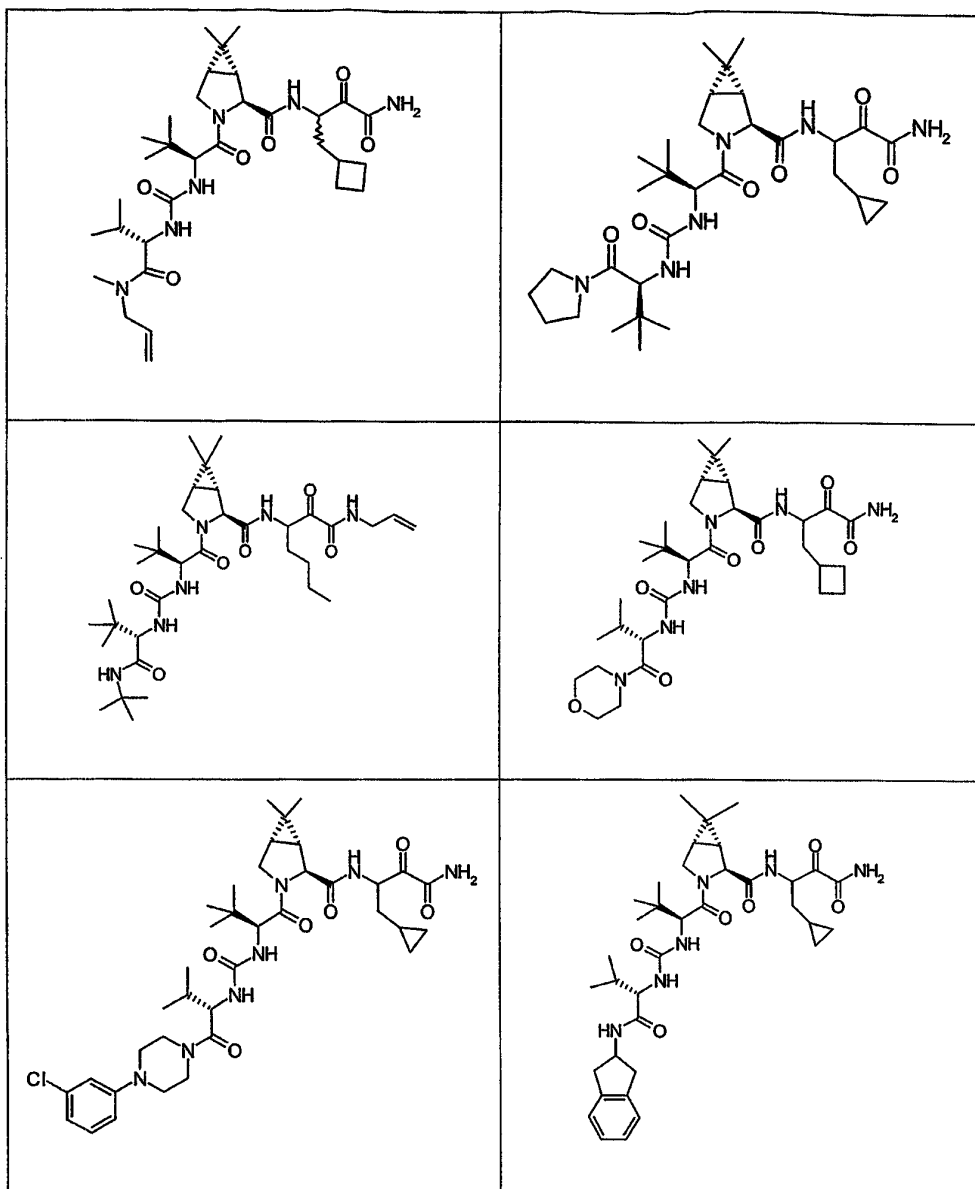


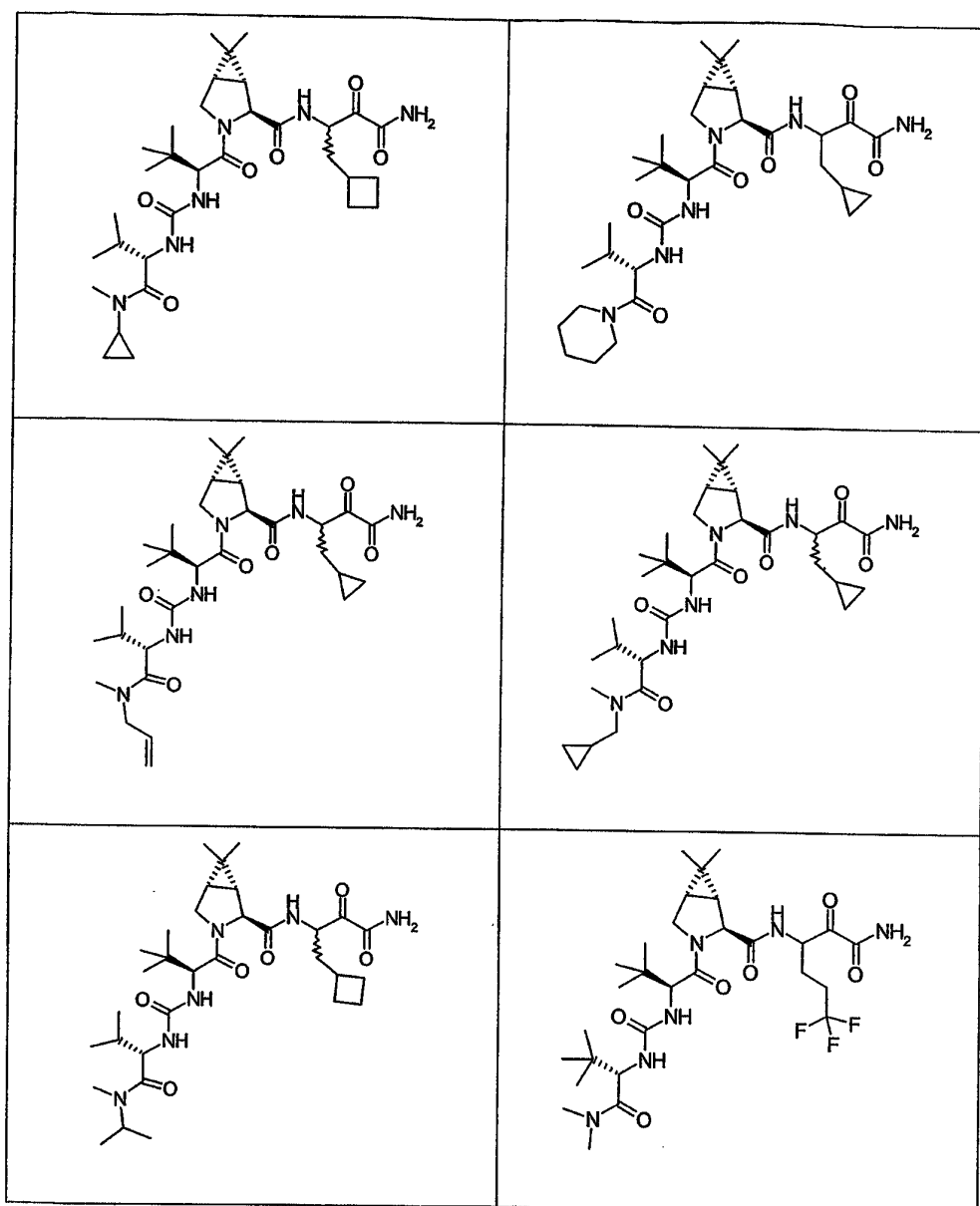


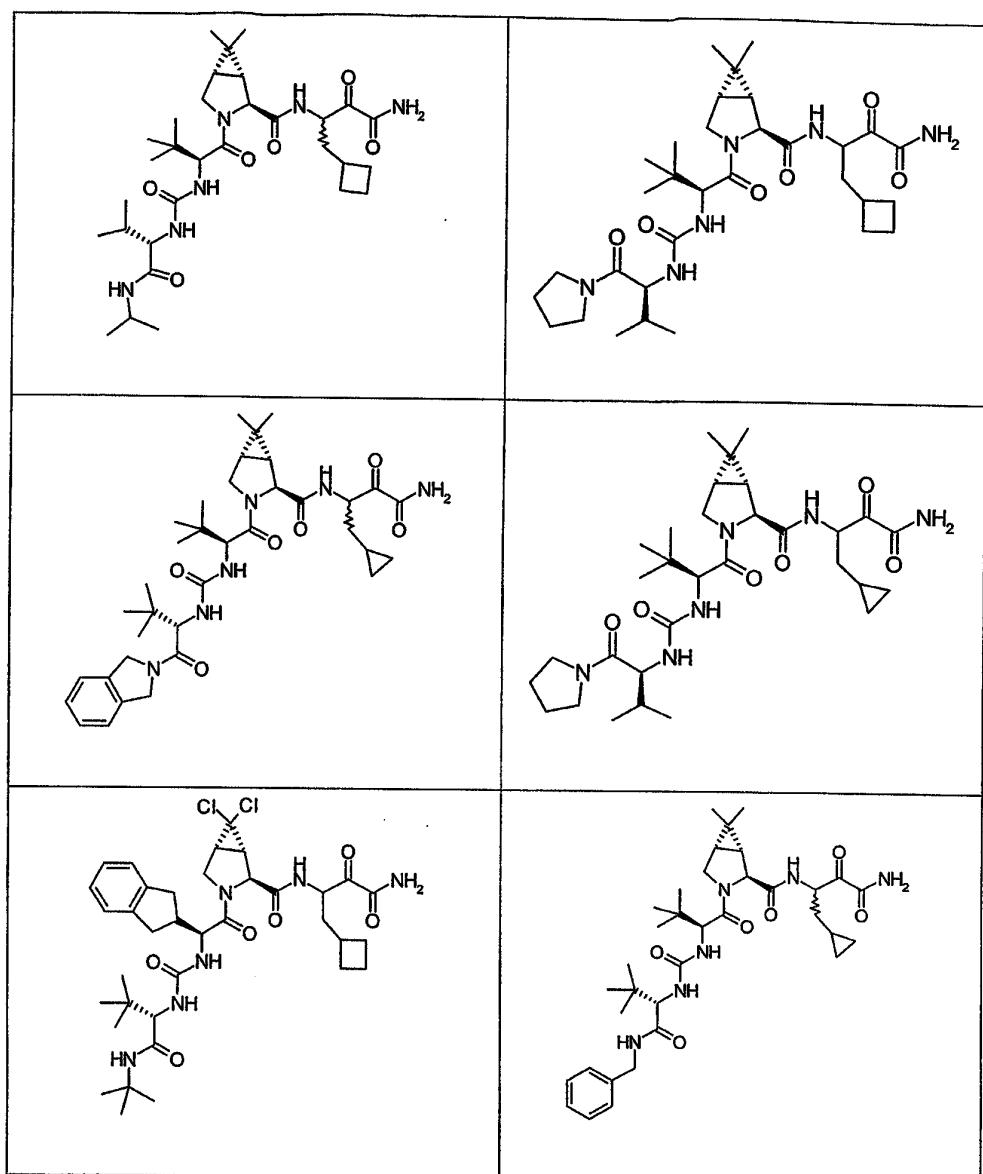


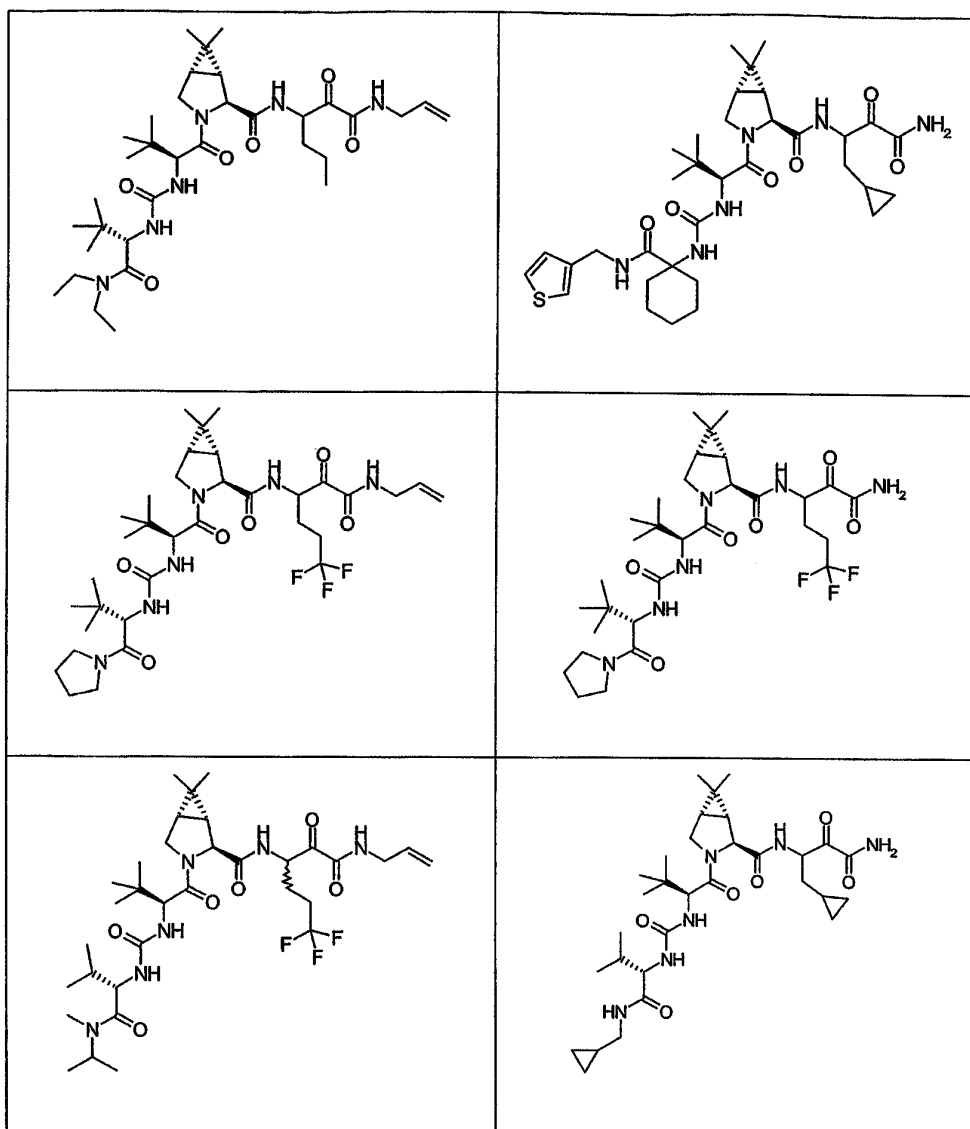


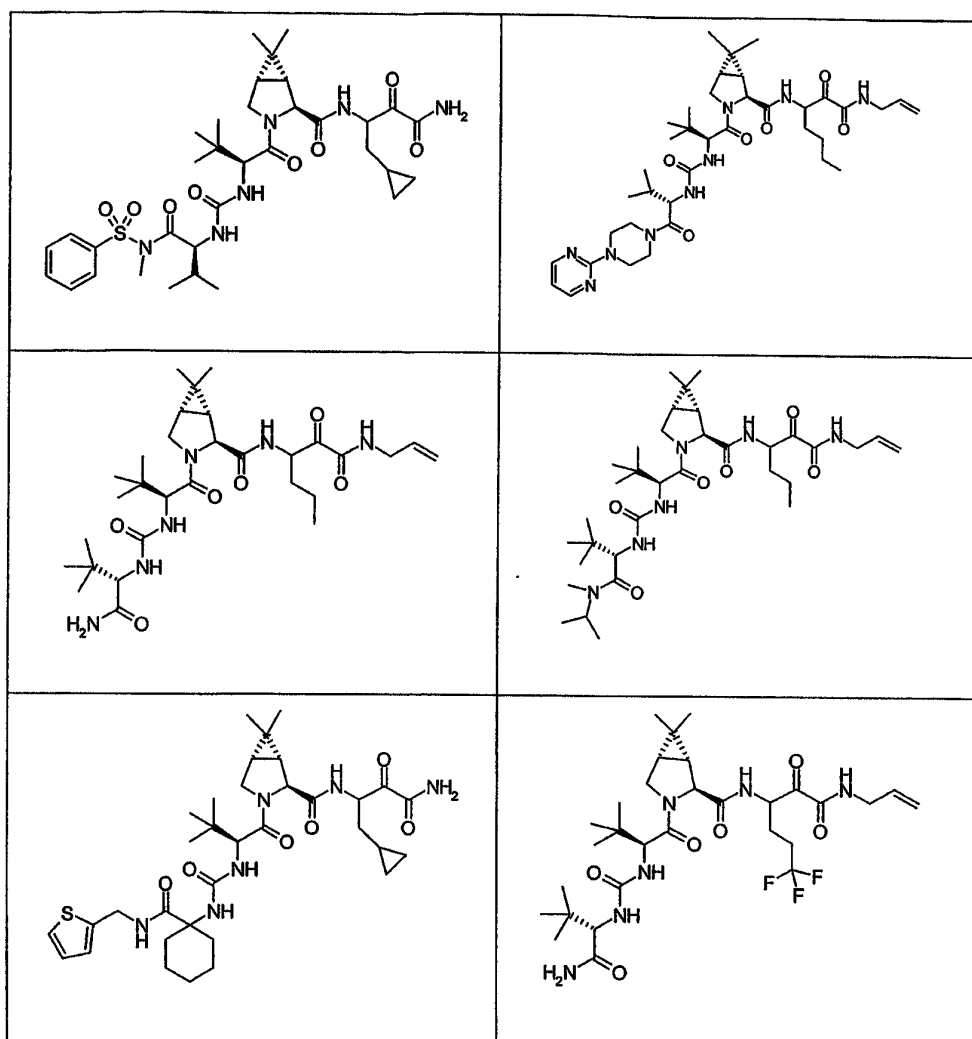


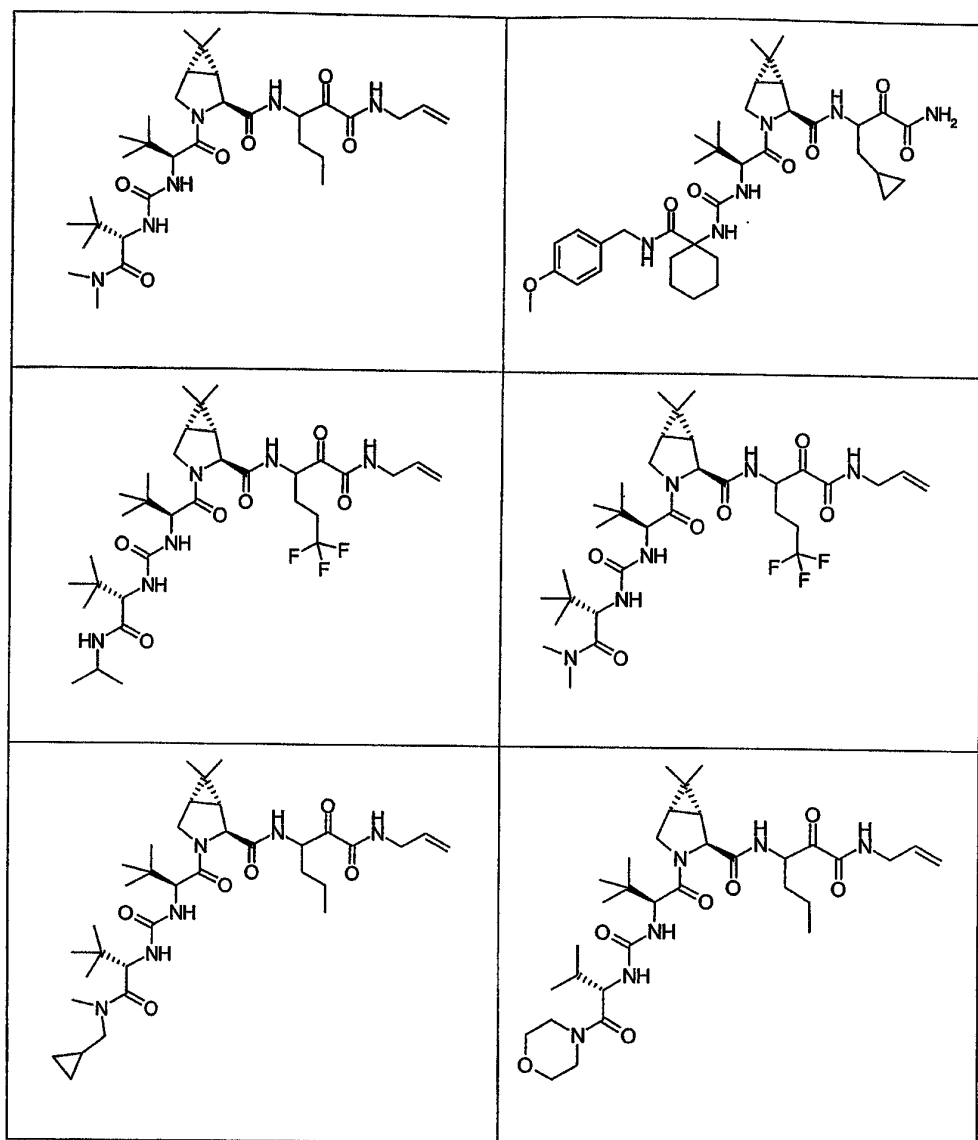


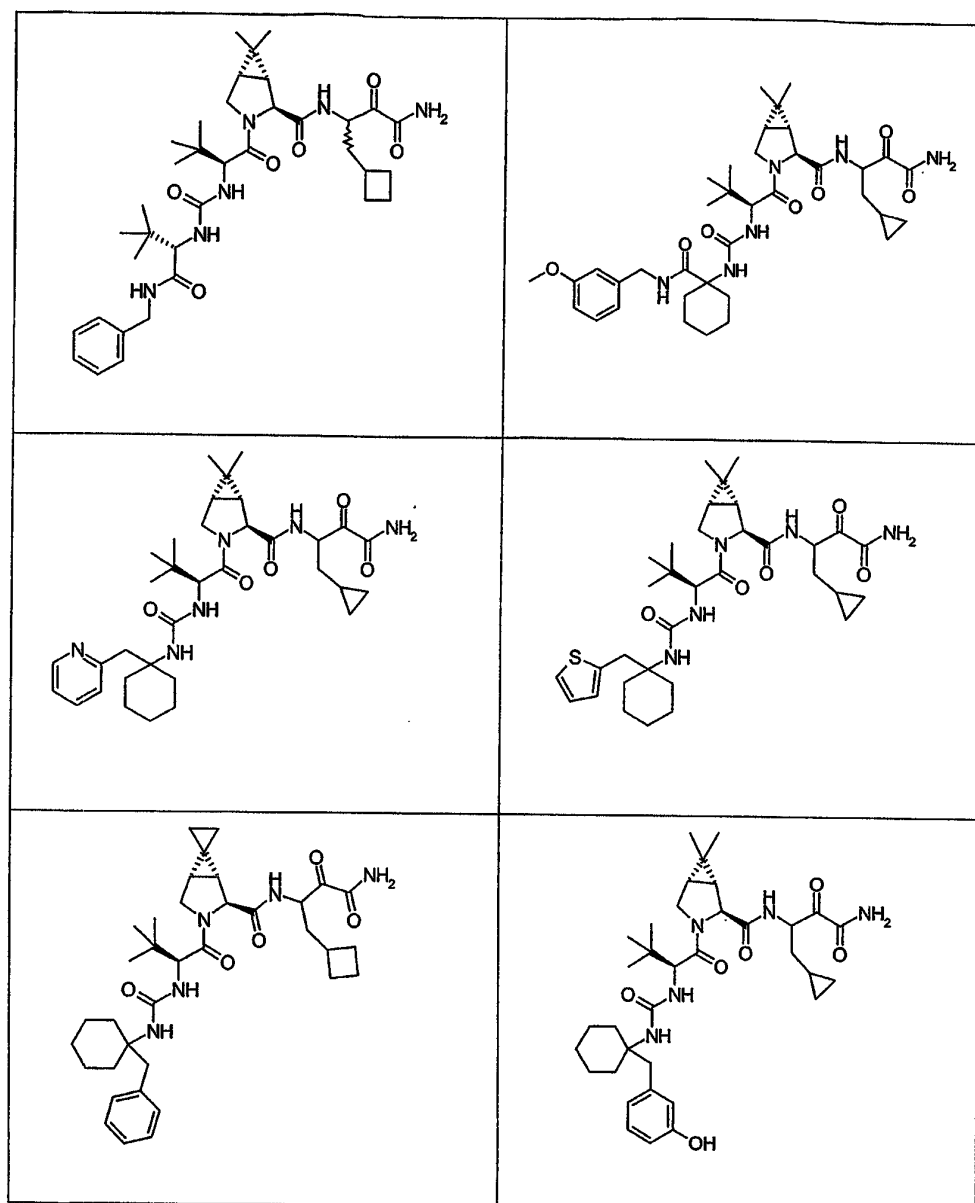


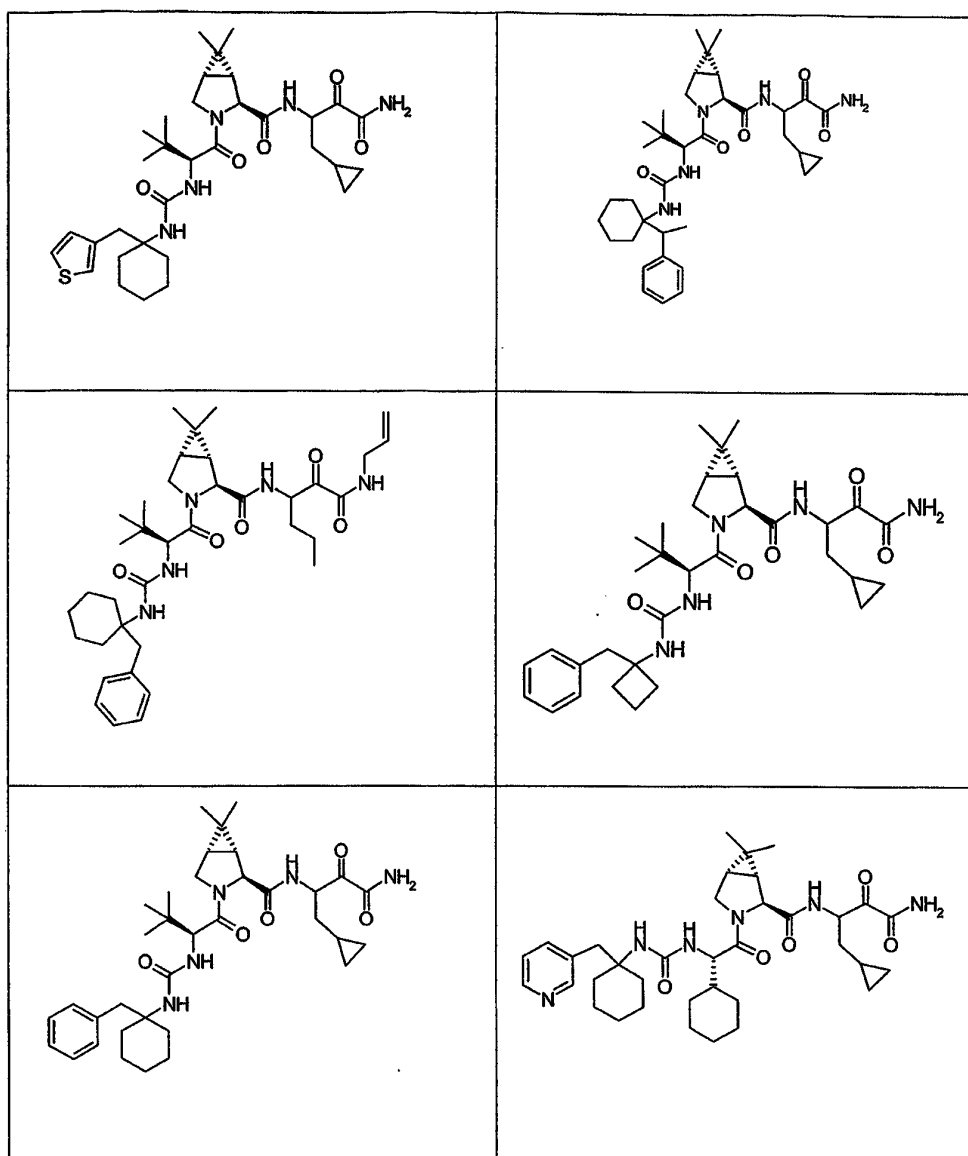


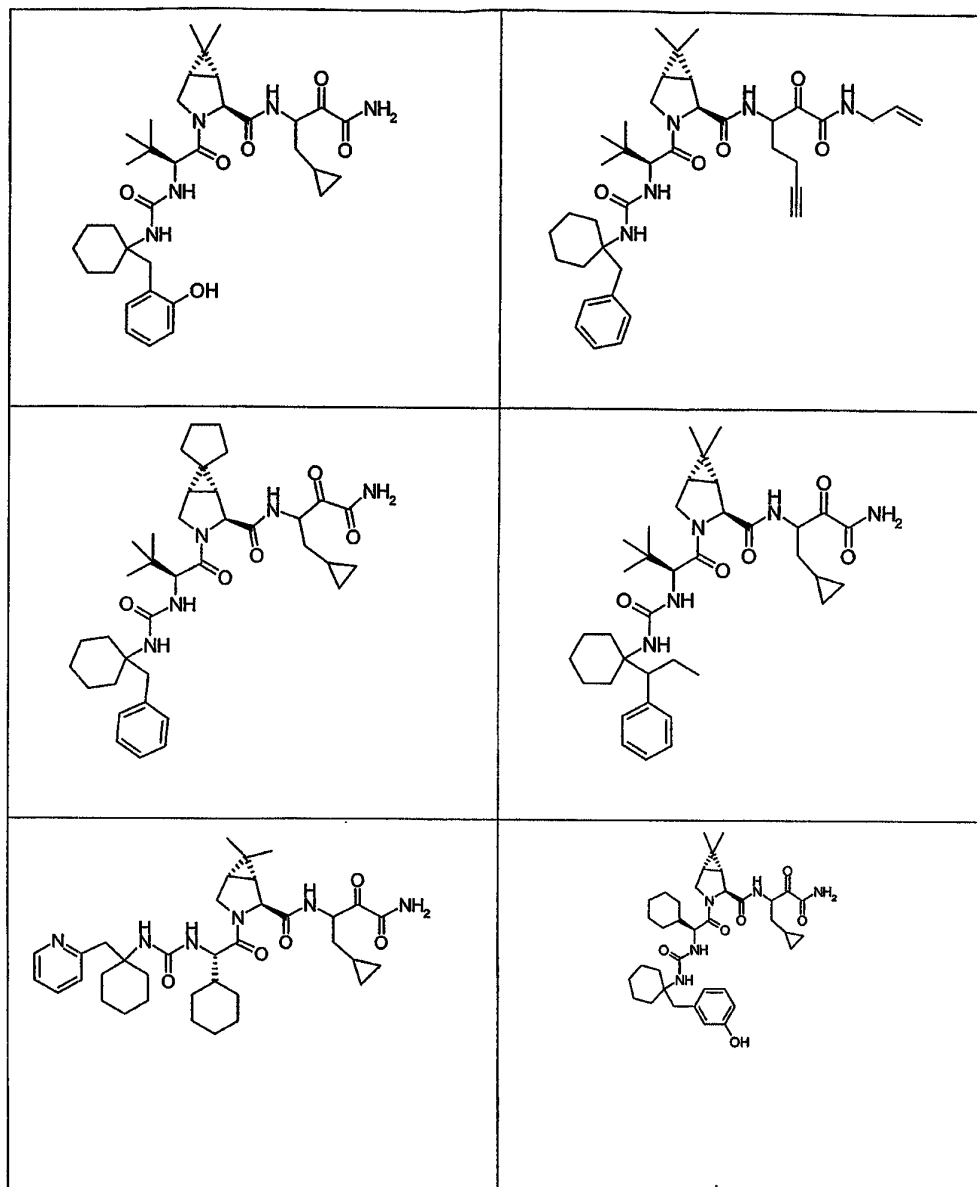


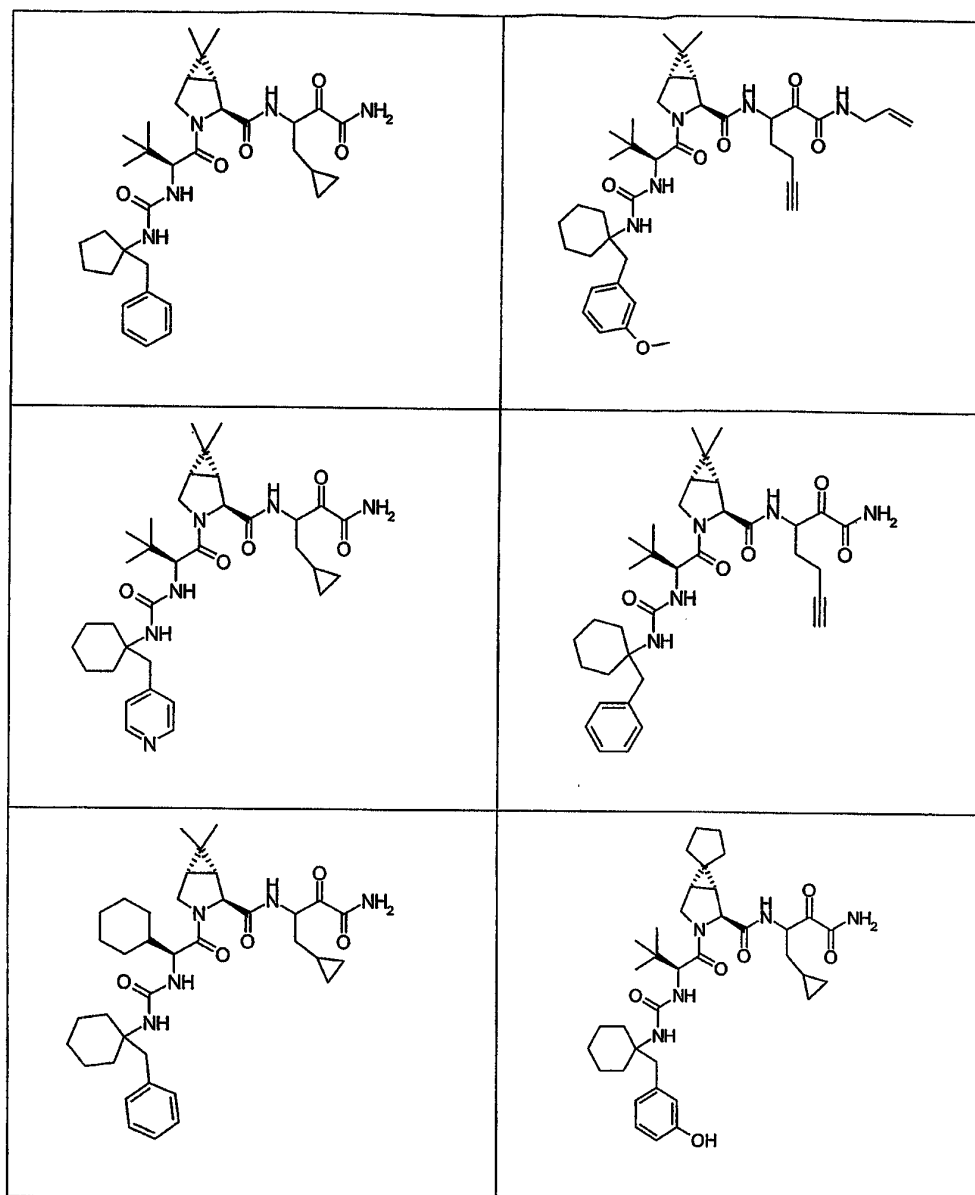


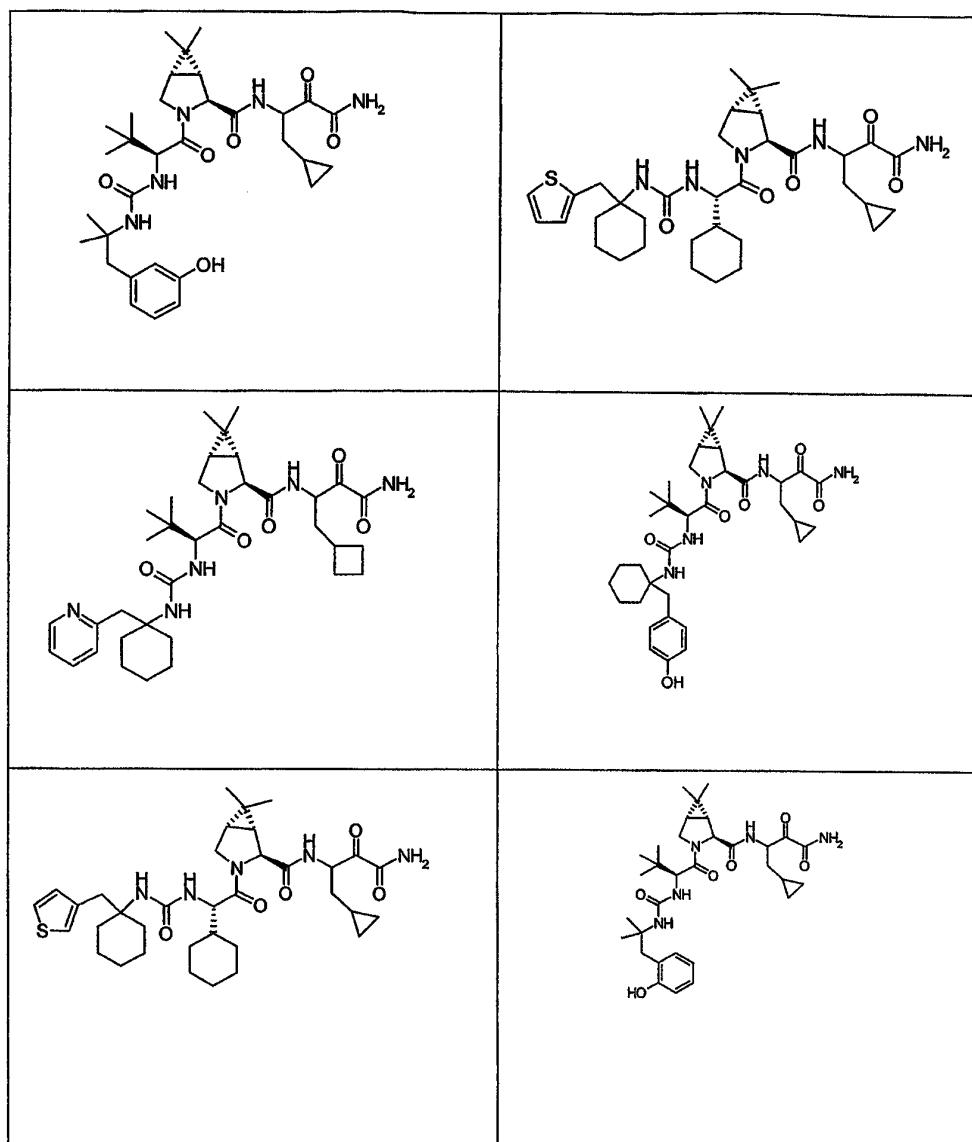


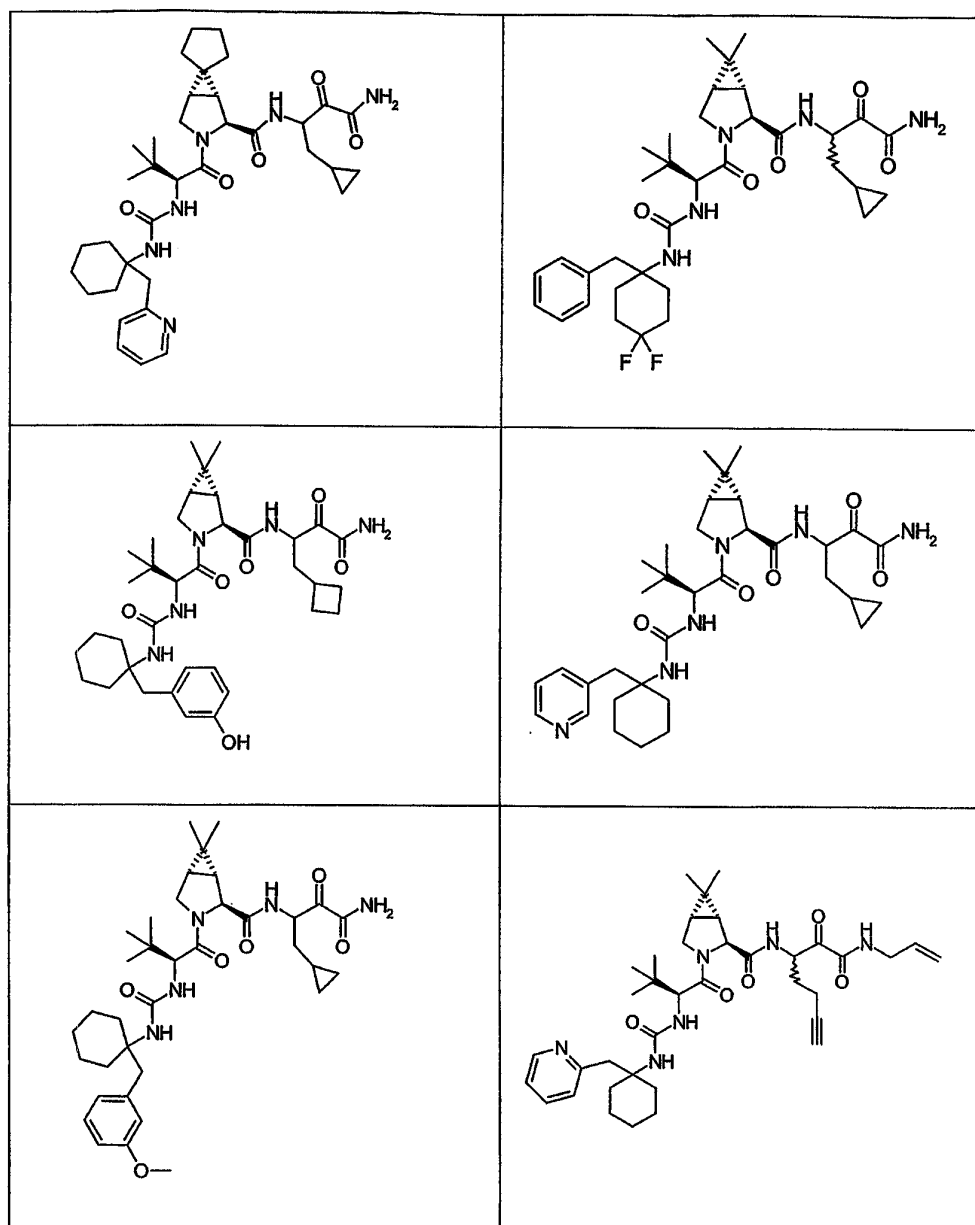


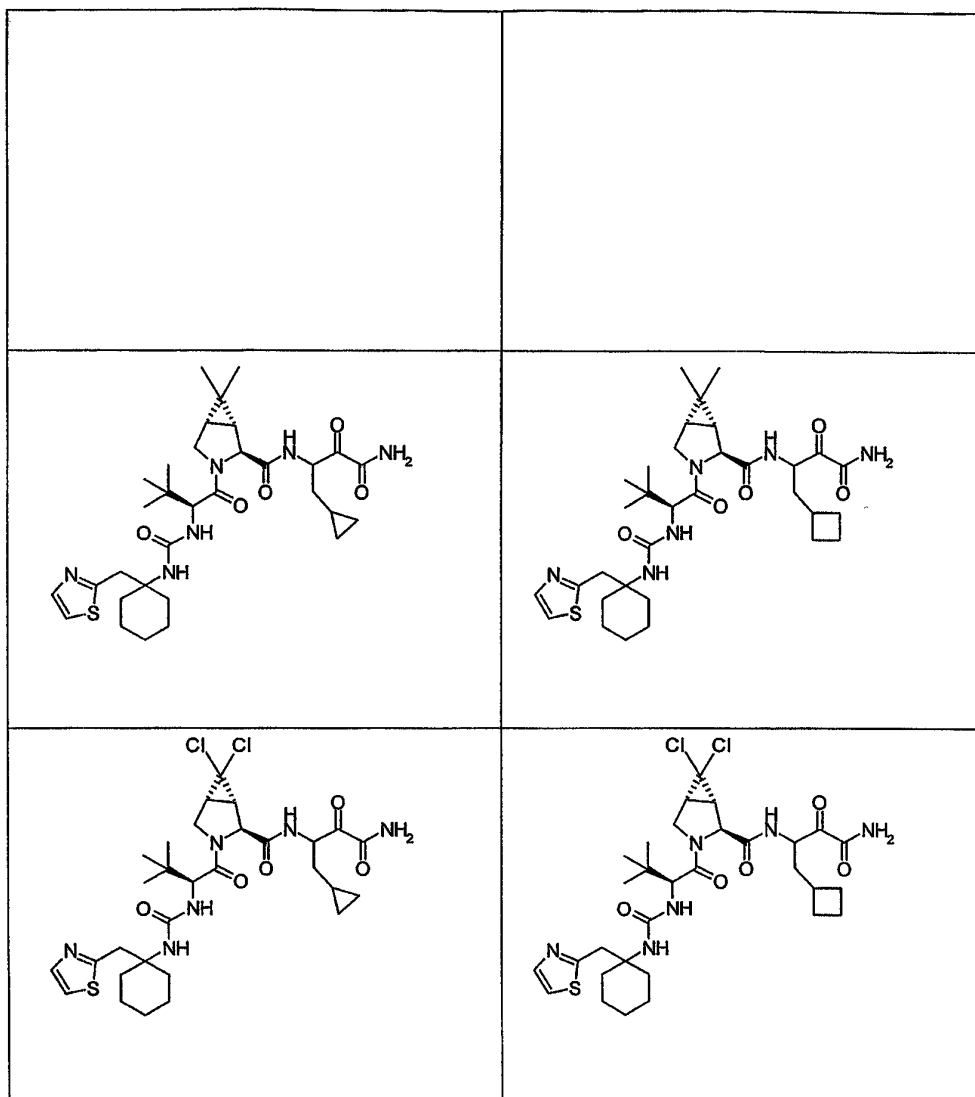


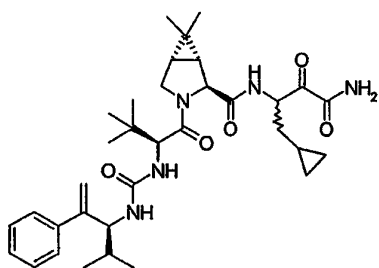
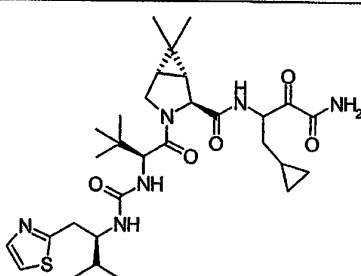
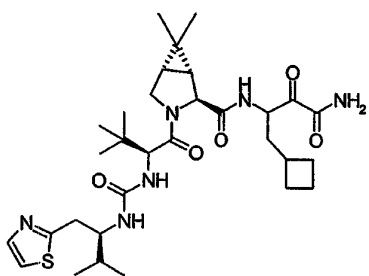
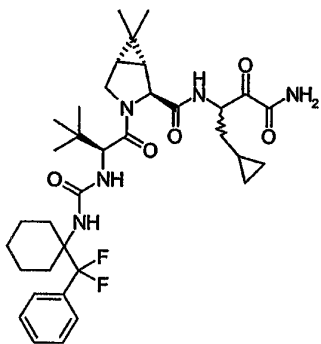




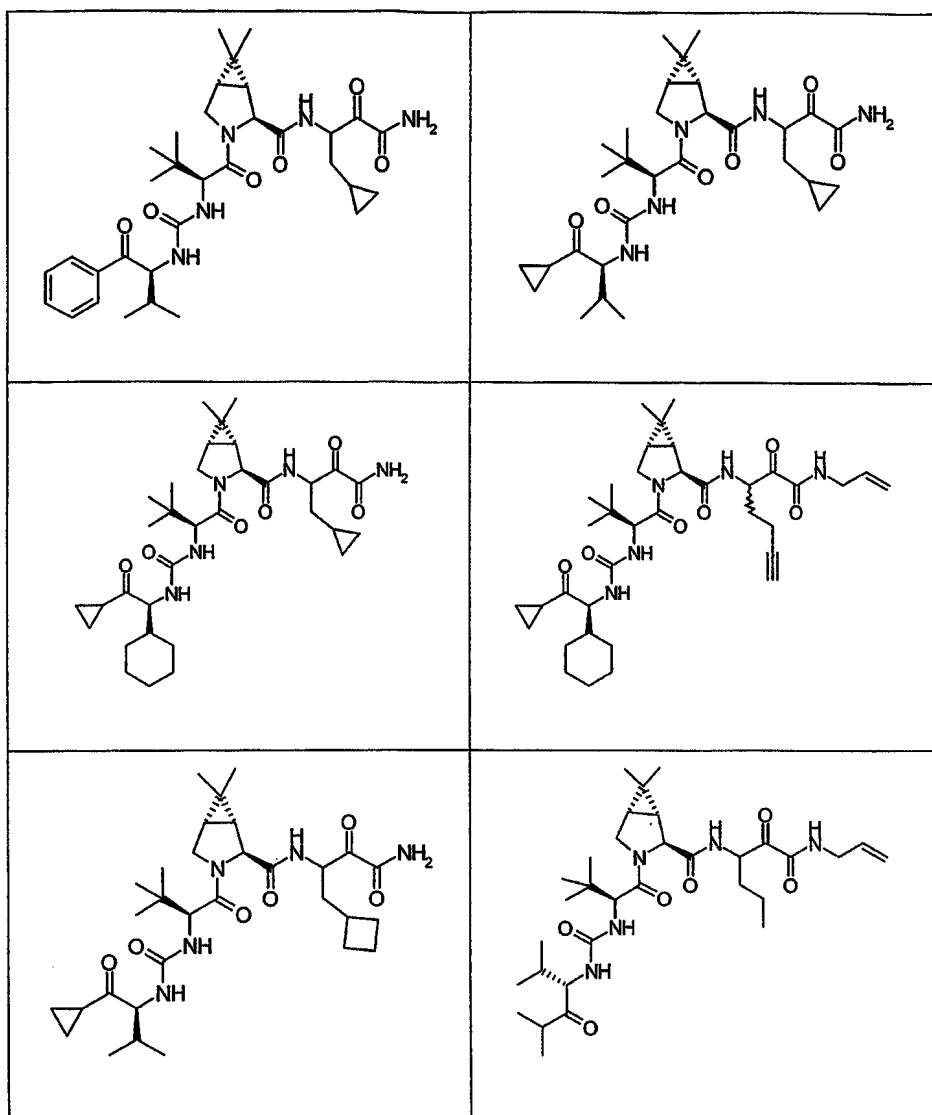


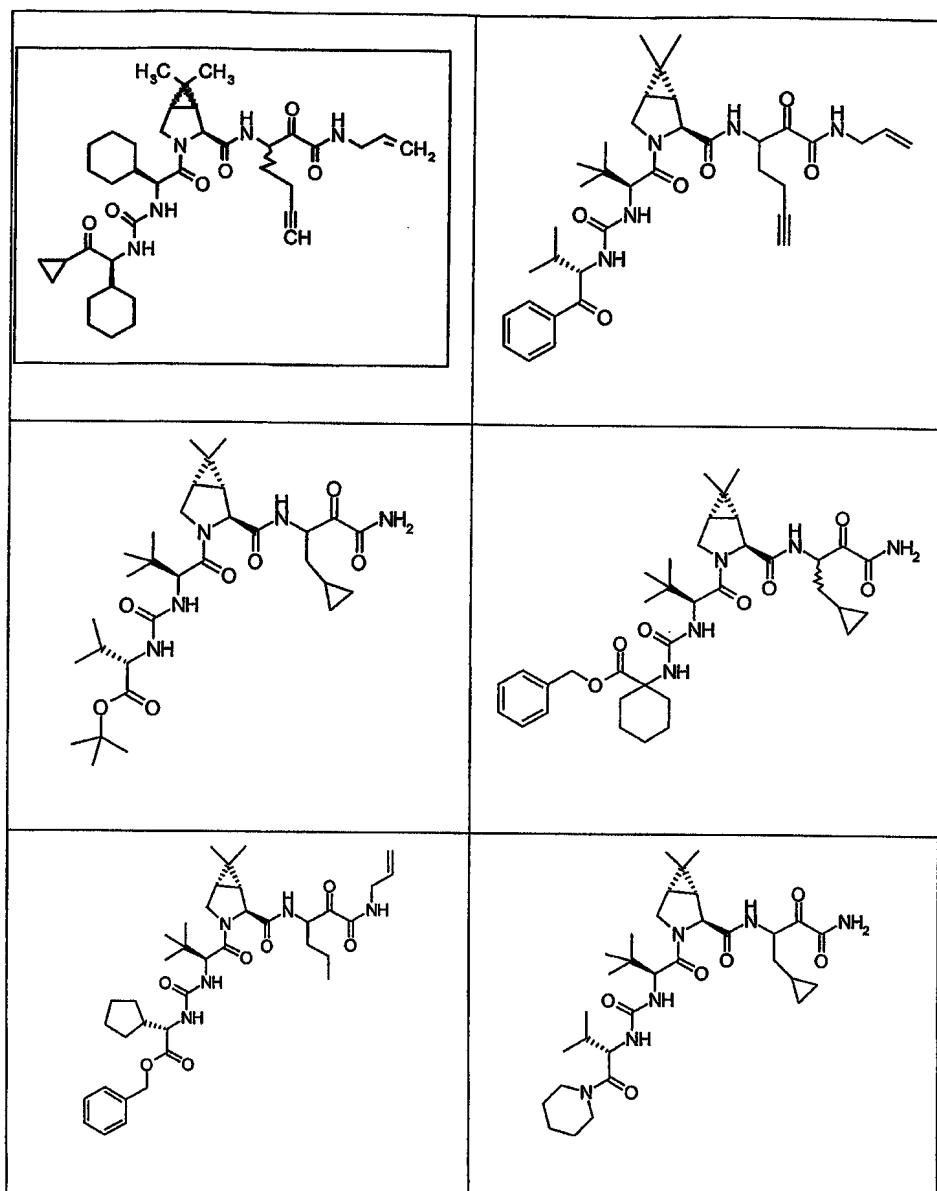


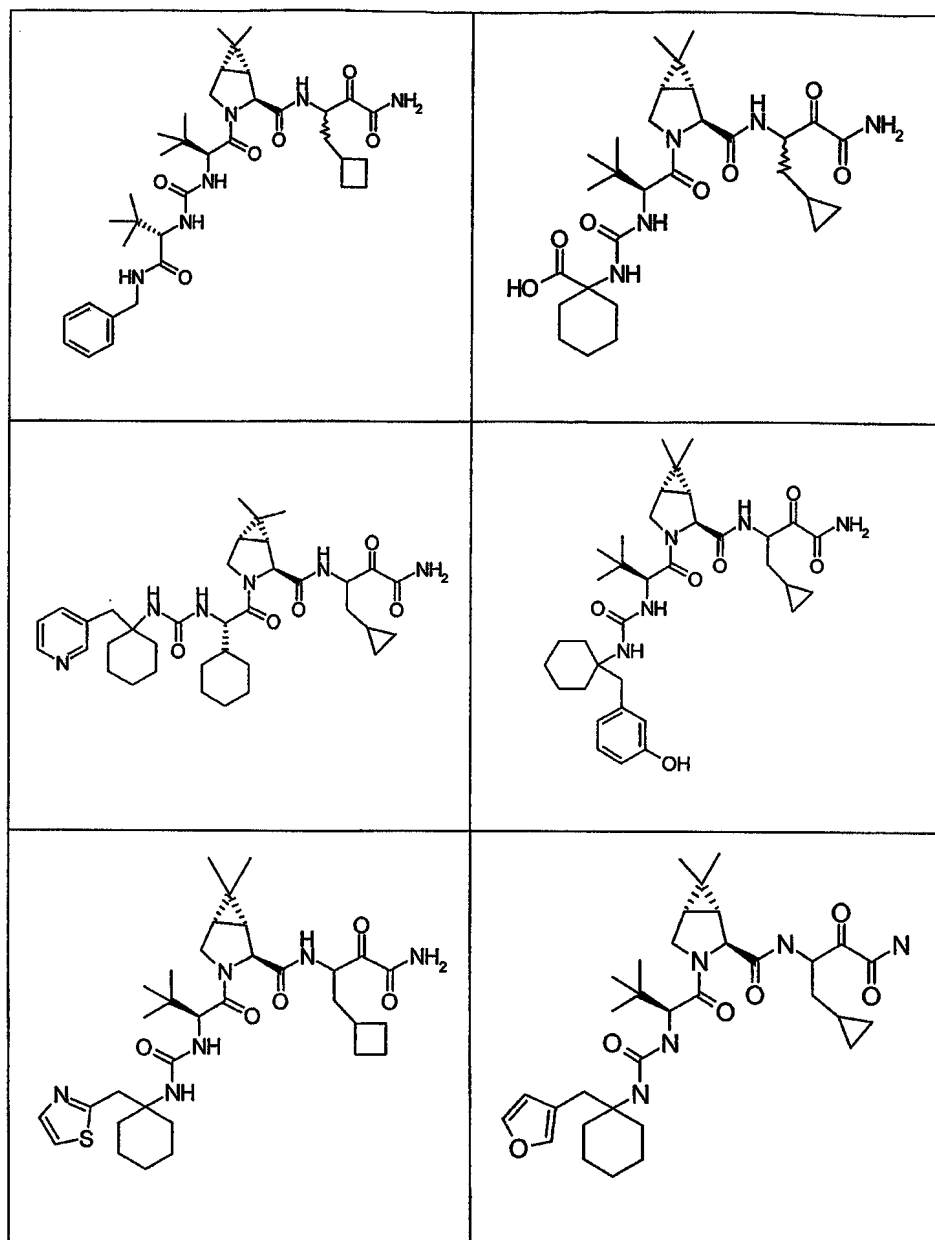




추가의 양태에서, 본 발명은 하기 화합물들을 기술한다:

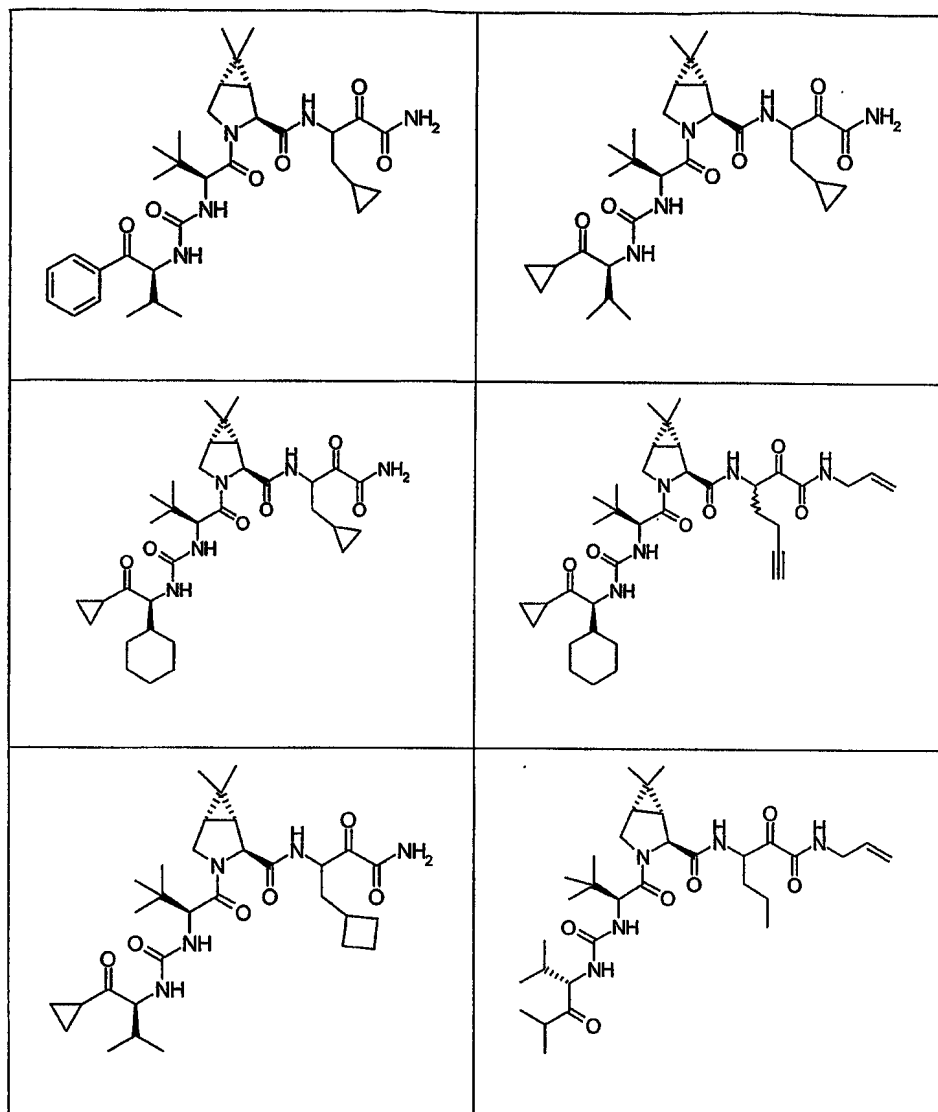


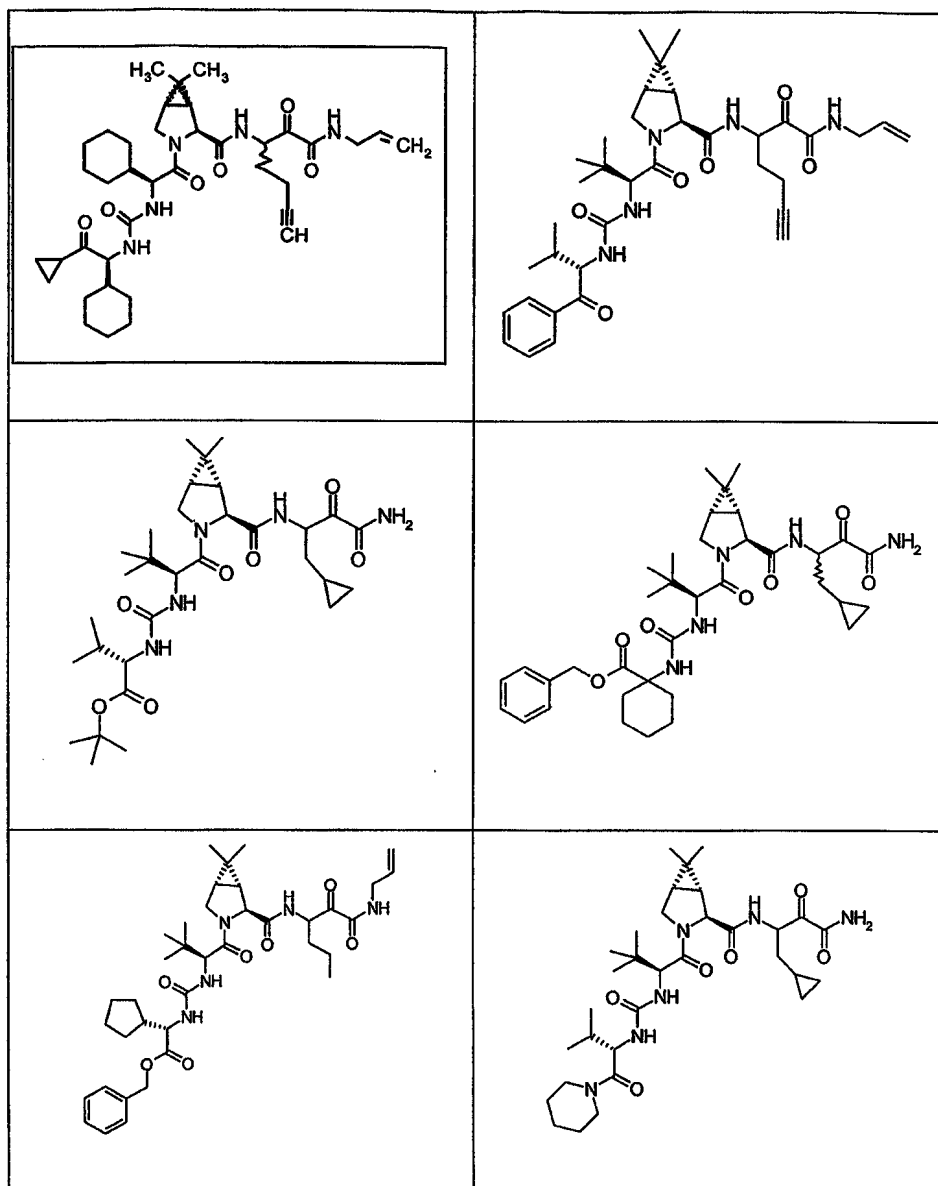


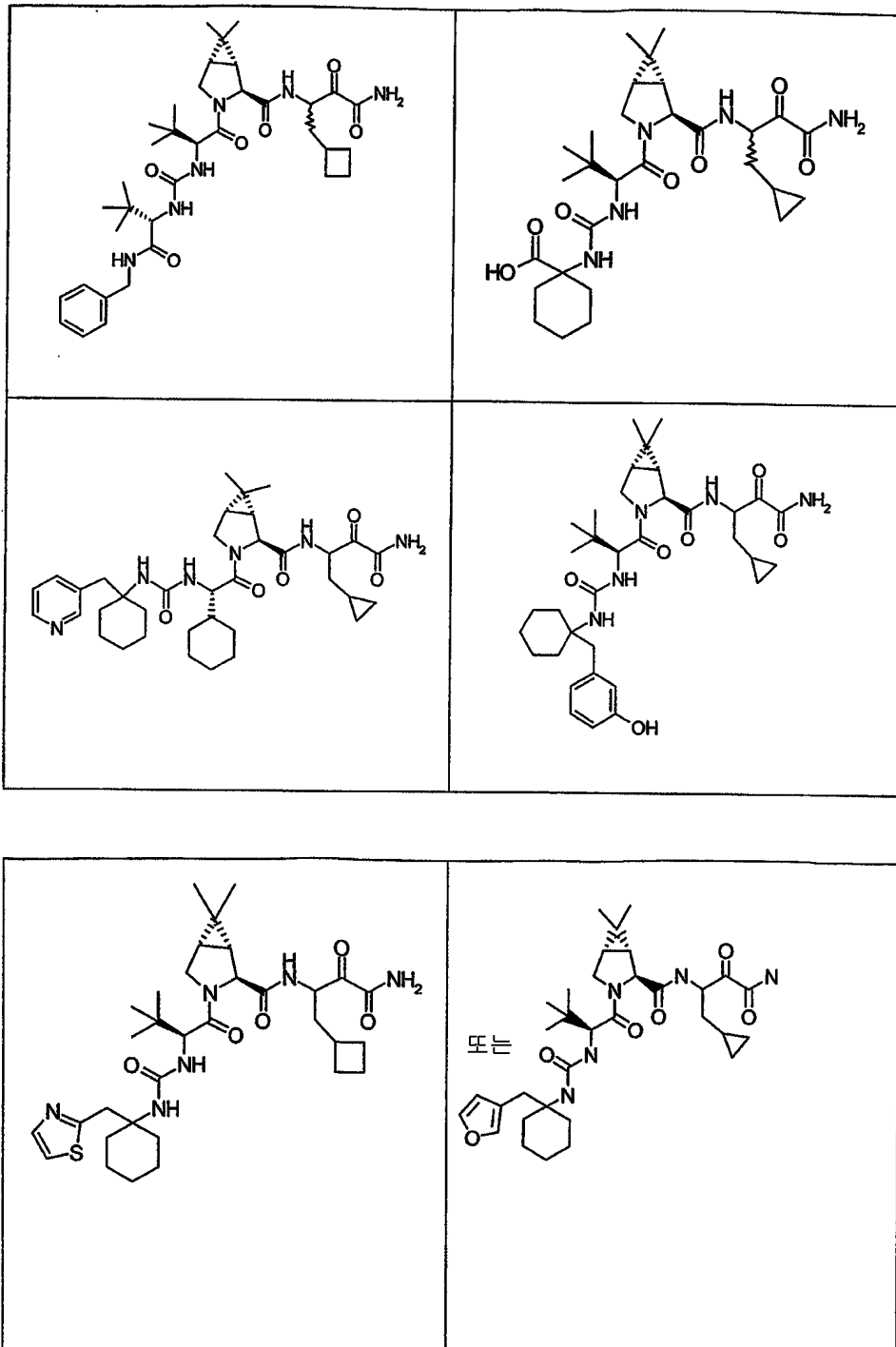


여전히 추가의 양태는 표 8의 화합물을 기술한다:

[표 8]







위에서 사용된 것으로서, 및 본 기술내용 전반에 걸쳐서, 하기 용어들은, 달리 제시하지 않는 한, 다음 의미를 지니는 것으로 이해될 것이다:

"환자"는 사람 및 동물 둘 다를 포함한다.

"포유동물"은 사람 및 기타 포유동물을 의미한다.

"알킬"은쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 20개이고 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알킬 그룹은쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 12개이다. 더욱 바람직한 알킬 그룹은쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 6개이다. 측쇄는, 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 직쇄 알킬쇄에 부착됨을 의미한다. "저급 알킬"은, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는쇄내 탄소수가 약 1 내지 약 6개인 그룹을 의미한다. 알킬 그룹은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이

상의 치환체로 임의 치환될 수 있으며, 각각의 치환체는 할로, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 하이드록시, 알콕시, 알킬티오, 아미노, -NH(알킬)-, NH(사이클로알킬), -N(알킬)₂, 카복시 및 -C(O)O-알킬로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

적합한 알킬 그룹의 비-제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 t-부틸을 포함한다.

"알케닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있고 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 15인 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알케닐 그룹은, 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 12이고; 더욱 바람직하게는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 6이다. 측쇄는, 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 이상의 저급 알킬 그룹이 직쇄 알케닐 쇠에 부착됨을 의미한다. "저급 알케닐"은 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 6임을 의미한다. 용어 "치환된 알케닐"은, 알케닐 그룹이 동일하거나 상이할 수 있고 할로, 아릴, 사이클로알킬, 시아노, 알콕시 및 -S(알킬)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있음을 의미한다. 적합한 알케닐 그룹의 비-제한적 예는 에테닐, 프로페닐, n-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, n-펜테닐, 옥테닐 및 데세닐을 포함한다.

"알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 직쇄 또는 측쇄일 수 있으며 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 15개인 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 바람직한 알키닐 그룹은 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 12이며; 더욱 바람직하게는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 4이다. 측쇄는, 하나 이상의 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸 또는 프로필이 직쇄 알키닐 쇠에 부착된 것을 의미한다. "저급 알키닐"은, 직쇄 또는 측쇄일 수 있는 쇠내 탄소수가 약 2 내지 약 6임을 의미한다. 적합한 알키닐 그룹의 비-제한적 예는 에티닐, 프로피닐, 2-부티닐 및 3-메틸부티닐을 포함한다. 용어 "치환된 알키닐"은, 알키닐 그룹이 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있음을 의미하며, 각각의 치환체는 알킬, 아릴 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다.

"아릴"은 탄소수가 약 6 내지 약 14, 바람직하게는 탄소수가 약 6 내지 약 10인 방향족의 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미한다. 아릴 그룹은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 적합한 아릴 그룹의 비-제한적 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

"헤테로아릴"은 약 5 내지 약 14개의 환 원자, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개의 환 원자를 포함하는 방향족의 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 하나 이상의 환 원자는 탄소 이외의 성분, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황 단독 또는 이들의 조합이다. 바람직한 헤테로아릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 함유한다. "헤테로아릴"은 동일하거나 상이할 수 있고 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 헤테로아릴 근명앞의 접두사 아자, 옥사 또는 티아는, 적어도 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로 존재함을 의미한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 상응하는 N-산화물로 임의 산화될 수 있다. 적합한 헤테로아릴의 비-제한적 예는 피리딘, 피라지딘, 푸라딘, 티에닐, 피리미딘, 피리돈(N-치환된 피리돈 포함), 이소사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라자릴, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 퀴놀살리닐, 프탈라지닐, 옥스인돌릴, 이미다조[1,2-a]피리딘, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 벤조푸라자닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이미다졸릴, 티에노피리딘, 퀴나졸리닐, 티에노피리미딘, 피롤로피리딘, 이미다조피리딘, 이소퀴놀리닐, 벤조아자인돌릴, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸릴 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴 등과 같은 부분 포화된 헤테로아릴 잔기를 말한다.

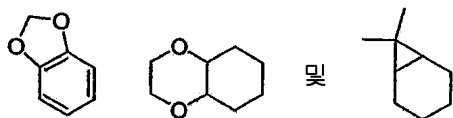
"아르알킬" 또는 "아릴알킬"은, 아릴 및 알킬이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 아르알킬은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비-제한적 예는 벤질, 2-펜에틸 및 나프탈레닐메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다.

"알킬아릴"은, 알킬 및 아릴이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-아릴-그룹을 의미한다. 바람직한 알킬아릴은 저급 알킬 그룹을 포함한다. 적합한 알킬아릴 그룹의 비-제한적 예는 톨릴이다. 모 잔기에 대한 결합은 아릴을 통한다.

"사이클로알킬"은, 탄소수가 약 3 내지 약 10개, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 비-방향족 모노- 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미한다. 바람직한 사이클로알킬 환은 약 5 내지 약 7개의 환 원자를 함유한다. 사이클로알킬은 동일하거나 상이할 수 있고 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"로 임의 치환될 수 있다. 적합한 모노사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등을 포함한다. 적합한 다사이클릭 사이클로알킬의 비-제한적 예는 1-데칼리닐, 노르보르닐, 아다만틸 등, 및 예를 들면, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등과 같은 부분 포화된 종을 포함한다.

"할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.

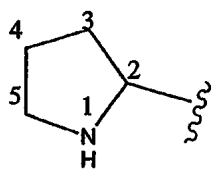
"환 시스템 치환체"는, 예를 들면, 환 시스템상에서 유용한 수소를 대체하는 방향족 또는 비-방향족 환 시스템에 부착된 치환체를 의미한다. 환 시스템 치환체는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 알킬아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로아릴, 하이드록시, 하이드록시아alkyl, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아실, 아로일, 할로, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 아르알콕시카보닐, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, 헤테로아릴설폰닐, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아르알킬티오, 헤테로아르알킬티오, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{알킬})$, Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-\text{알킬}-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ 및 $-SO_2NY_1Y_2$ (여기서, Y_1 및 Y_2 는 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 알킬, 아릴, 사이클로알킬 및 아르알킬로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다)로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된다. "환 시스템 치환체"는 또한 환 시스템상에서 2개의 인접한 탄소 원자상의 2개의 유용한 수소(각각의 탄소상의 하나의 H)를 동시에 대체하는 하나의 잔기를 의미할 수 있다. 이러한 잔기의 예는 예를 들면,



와 같은 잔기를 형성하는 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, $-C(CH_3)_2-$ 등이다.

"헤테로사이클릴"은, 환 원자수가 약 3 내지 약 10개, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개인 비-방향족의 포화된 모노사이클릭 또는 다사이클릭 환 시스템을 의미하며, 여기서, 환 시스템내 하나 이상의 원자는 탄소 이외의 성분, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황, 단독 또는 이들의 조합이다. 환 시스템에 존재하는 인접한 산소 및/또는 황 원자는 없다. 바람직한 헤테로사이클릴은 환 원자가 약 5 내지 약 6개이다. 헤테로사이클릴 근명의 앞에 접두사 아자, 옥사 또는 티아는, 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자 각각이 환 원자로 존재함을 의미한다. 헤테로사이클릴 환내 어떠한 $-NH$ 도 예를 들면, $-N(\text{Boc})$, $-N(\text{CBz})$, $-N(\text{Tos})$ 그룹 등으로서 보호되어 존재할 수 있으며, 이러한 보호는 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다. 헤테로사이클릴은 동일하거나 상이할 수 있으며 본원에 정의한 바와 같은 하나 이상의 "환 시스템 치환체"에 의해 임의 치환될 수 있다. 헤테로사이클의 질소 또는 황 원자는 상응하는 N-산화물, S-산화물 또는 S,S-이산화물로 임의 산화될 수 있다. 적합한 모노사이클릭 헤테로사이클릴 환의 비-제한적 예는 피페리딘, 피롤리딘, 피페라지닌, 모르폴리닌, 티오모르폴리닌, 티아졸리딘, 1,4-디옥사닌, 테트라하이드로푸라닌, 테트라하이드로티오페닌, 락탐, 락톤 등을 포함한다.

본 발명의 헤테로-원자 함유 환 시스템에서, N, O 또는 S에 인접한 탄소 원자상에 하이드록실 그룹이 없으며, 다른 헤테로 원자에 인접한 탄소상에 N 또는 S 그룹이 없음을 인지하여야 한다. 따라서, 예를 들면, 환



에서 2 및 5로 표시된 탄소에 직접 부착된 $-OH$ 는 없다.

또한 예를 들면, 잔기



와 같은 토우토머 형은 본 발명의 특정 양태에서 동일한 것으로 고려됨에 주목하여야 한다.

"알키닐알킬"은, 알키닐 및 알킬이 앞서 기술한 바와 같은 알키닐-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 알키닐알킬은 저급 알키닐 및 저급 알킬 그룹을 함유한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다. 적합한 알키닐알킬 그룹의 비-제한적 예는 프로파르길메틸을 포함한다.

"헤테로아르알킬"은, 헤테로아릴 및 알킬은 앞서 기술한 바와 같은 헤테로아릴-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로아르알킬은 저급 알킬 그룹을 함유한다. 적합한 아르알킬 그룹의 비-제한적 예는 피리딜메틸 및 퀴놀린-3-일메틸을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 알킬을 통한다.

"하이드록시알킬"은, 알킬이 앞서 정의한 바와 같은 HO-알킬- 그룹을 의미한다. 바람직한 하이드록시알킬은 저급 알킬을 함유한다. 적합한 하이드록시알킬 그룹의 비-제한적 예는 하이드록시메틸 및 2-하이드록시에틸을 포함한다.

"아실"은, 각종 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 H-C(O)-, 알킬-C(O)- 또는 사이클로알킬-C(O)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다. 바람직한 아실은 저급 알킬을 함유한다. 적합한 아실 그룹의 비-제한적 예는 포르밀, 아세틸 및 프로파노일을 포함한다.

"아로일"은, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-C(O)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다. 적합한 그룹의 비-제한적 예는 벤조일 및 1-나프토일을 포함한다.

"알콕시"는, 알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-O- 그룹을 의미한다. 적합한 알콕시 그룹의 비-제한적 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시 및 n-부톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

"아릴옥시"는, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-O- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시 그룹의 비-제한적 예는 페녹시 및 나프톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

"아르알킬옥시"는, 아르알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아르알킬-O- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬옥시 그룹의 비-제한적 예는 벤질옥시 및 1- 또는 2-나프탈렌메톡시를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 에테르 산소를 통한다.

"알킬티오"는, 알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 알킬-S- 그룹을 의미한다. 적합한 알킬티오 그룹의 비-제한적 예는 메틸티오 및 에틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.

"아릴티오"는, 아릴 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아릴-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴티오 그룹의 비-제한적 예는 페틸티오 및 나프틸티오를 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.

"아르알킬티오"는, 아르알킬 그룹이 앞서 기술한 바와 같은 아르알킬-S- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알킬티오 그룹의 비-제한적 예는 벤질티오이다. 모 잔기에 대한 결합은 황을 통한다.

"알콕시카보닐"은 알킬-O-CO- 그룹을 의미한다. 적합한 알콕시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.

"아릴옥시카보닐"은 아릴-O-C(O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아릴옥시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 페녹시카보닐 및 나프톡시카보닐을 포함한다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.

"아르알콕시카보닐"은 아르알킬-O-C(O)- 그룹을 의미한다. 적합한 아르알콕시카보닐 그룹의 비-제한적 예는 벤질옥시카보닐이다. 모 잔기에 대한 결합은 카보닐을 통한다.

"알킬설포닐"은 알킬-S(O₂)-그룹을 의미한다. 바람직한 그룹은, 알킬 그룹이 저급 알킬인 것들이다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통한다.

"아릴설포닐"은 아릴-S(O₂)- 그룹을 의미한다. 모 잔기에 대한 결합은 설포닐을 통한다.

용어 "치환된"은, 지정된 원자상의 하나 이상의 수소가 나타낸 그룹으로부터 선택된 것으로 치환됨을 의미하며, 단 존재하는 상황에서 지정된 원자의 원자가는 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성한다. 치환체 및/또는 변이체의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다. "안정한 화합물" 또는 "안정한 구조"는, 충분히 강하여 반은 혼합물로부터 유용한 순도로 분리되고 제형이 유효한 치료제로 되는 화합물을 의미한다.

용어 "하나 이상" 또는 "적어도 하나"는, 치환체, 화합물, 배합제 등의 수를 나타내는 경우, 내용에 따라 존재하거나 가할 수 있는 화학적으로 및 물리적으로 허용되는, 치환체, 화합물, 배합제 등의 적어도 하나, 및 최대 수 이하를 말한다. 이러한 기술 및 지식은 관련 분야의 숙련가의 기술내에 잘 공지되어 있다.

용어 "임의 치환된"은 명시된 그룹, 라디칼 또는 잔기에 의한 임의의 치환을 의미한다.

화합물에 대한 용어 "분리된" 또는 "분리된 형태"는 합성 공정으로부터 분리된 후 상기 화합물 또는 천연 공급원 또는 이들의 조합물의 물리적 상태를 말한다. 화합물에 대한 용어 "정제된" 또는 "정제된 형태"는 본원에 기술된 정제 과정 또는 과정들로부터 수득되거나 당해 분야의 숙련가에게 익히 공지된 상기 화합물의 물리적 상태를 말한다.

본원의 내용, 반응식, 실시예 및 표에서 충족되지 않은 원자수를 갖는 어떠한 탄소 및 헤테로원자도 원자수를 충족시키기 위한 충분한 수의 수소 원자(들)을 지니는 것으로 추정됨에 주목하여야 한다.

화합물내 작용 그룹이 "보호된"으로 명명되는 경우, 이는, 당해 화합물이 반응에 적용되는 경우 그룹이 보호된 부위에서 목적하지 않은 부 반응이 제외되도록 개질된 형태임을 의미한다. 적합한 보호 그룹은 당해 분야의 숙련가에 의해 및 예를 들면, 문헌[참조: T. W. Greene et al, Protective Groups in organic Synthesis(1991), Wiley, New York]과 같은 표준 교서를 참조함으로써 인지될 것이다.

어떠한 변수(예: 아릴, 헤테로사이클, R^2 등)이 어떠한 치환체 또는 화학식 I의 화합물에 1회 이상 존재하는 경우, 각각의 존재시 이의 정의는 모든 다른 존재시 이의 정의와 독립적이다.

본원에 사용된 것으로서, 용어 "조성물"은 명시된 양의 특정 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 어떠한 생성물, 및 특정 양의 특정 성분을 포함하는 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.

본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 본원에서 고려된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "전구약물"은 환자에 투여시 대사 과정 또는 화학 과정에 의해 화학적으로 전환되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 약물 전구체인 화합물을 나타낸다. 전구약물의 논의는 둘다 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: T. Higuchi 및 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems(1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series, 및 in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association 및 Pergamon Press]에서 제공된다.

"용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 연합을 의미한다. 이러한 물리적 연합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온결합 및 공유결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자내에 혼입되는 경우 분리될 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 분리가 가능한 용매화물 둘 다를 포함한다. 적합한 용매화물의 비-제한적 예는 에탄올레이트, 메탄올레이트 등을 포함한다. "수화물"은, 용매 분자가 H_2O 인 용매 화물이다.

"유효량" 또는 치료학적 유효량"은 CDK를 억제함으로써 목적인 치료, 완화, 억제 또는 예방 효과를 생성하는데 효과적인 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 기술하는 것을 의미한다.

화학식 I의 화합물은 역시 본 발명의 영역내에 있는 염을 형성할 수 있다. 본원의 화학식 I의 화합물에 대한 참조는, 달리 제시하지 않는 한, 이의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용된 것으로서, 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기산과 함께 형성된 산성 염, 및 무기 및/또는 유기 염기와 함께 형성된 염기성 염을 나타낸다. 또한, 화학식 I의 화합물이 이에 한정되지 않으나, 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 잔기 및, 이에 한정되지 않으나 카복실산과 같은 산성 잔기 둘 다를 함유하는 경우, 양쪽성 이온("내부 염")이 형성될 수 있으며 본원에 사용된 것으로서 용어 "염(들)"내에 포함된다. 다른 염도 또한 유용하나, 약제학적으로 허용되는(즉, 비-독성의 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하다. 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 염이 침전되는 것과 같은 매질 또는 수성 매질속에서 등량과 같은 양의 산 또는 염기와 반응시킨 후 동결건조시켜 형성시킬 수 있다.

예시적인 산 부가 염은 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 살리

실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르타레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트(또한 토실레이트로서 공지됨) 등을 포함한다. 또한, 염기성 약제학적 화합물로부터 약제학적으로 유용한 염을 형성하는데 적합한 것으로 일반적으로 고려되는 산이 문헌[참조: P. Stahl et al, Camille G.(eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection 및 Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences(1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics(1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry(1996), Academic Press, New York; 및 in The Orange Book(Food & Drug Administration, Washington, D. C., 이들의 웹사이트 상]에 논의되어 있다. 이러한 기술은 본원에 참조로 인용된다.

예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 나트륨, 리튬 및 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 및 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 디사이클로헥실아민, t-부틸 아민과 같은 유기 염기(예를 들면, 유기 아민)와의 염, 및 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 그룹은 저급 알킬 할라이드(예: 메틸, 에틸 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 디알킬 설페이트(예: 디메틸, 디에틸 및 디부틸 설페이트), 장쇄 할라이드(예: 데실, 라우릴 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 아르알킬 할라이드(예: 벤질 및 펜에틸 브로마이드) 및 기타와 같은 제제로 4급화될 수 있다.

모든 이러한 산 염 및 염기 염은 본 발명의 영역내에 약제학적으로 허용되는 염인 것으로 의도되며 모든 산 및 염기 염은 본 발명의 목적을 위해 상응하는 화합물의 유리 형태와 동일한 것으로 고려된다.

본 발명의 약제학적으로 허용되는 에스테르는 다음 그룹을 포함한다: (1) 하이드록시 그룹의 에스테르화에 의해 수득된 카복실산 에스테르, 여기서, 에스테르 그룹화의 카복실산 부위의 비-카보닐 잔기는 직쇄 또는 측쇄 알킬(예: 아세틸 n-프로필, t-부틸 또는 n-부틸), 알콕시알킬(예: 메톡시메틸), 아르알킬(예: 벤질), 아릴옥시알킬(예: 페녹시메틸), 아릴(예: 예를 들면, 할로젠 C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알콕시 또는 아미노로 임의 치환된 페닐) 중에서 선택된다; (2) 알킬- 또는 아르알킬설포닐과 같은 설포네이트 에스테르(예: 메탄설포닐); (3) 아미노산 에스테르(예: L-발릴 또는 L-이소루이실); (4) 포스포네이트 에스테르 및 (5) 모노-, 디- 또는 트리포스포이트 에스테르. 포스포이트 에스테르는 예를 들면, C₁₋₂₀ 알콜 또는 이의 반응성 유도체에 의해, 또는 2,3-디(C₆₋₂₄)아실 글리세롤에 의해 에스테르화될 수 있다.

화학식 I의 화합물, 및 이의 염, 용매화물, 에스테르 및 전구약물은 이들의 토우토머 형(예를 들면, 아미드 또는 이미노 에테르)으로 존재할 수 있다. 모든 이러한 토우토머 형은 본 발명의 일부로 본원에서 고려된다.

거울상이성체형(이는 심지어 비대칭 탄소의 부재하에서도 존재할 수 있다), 회전이성체 형, 아트로프이성체 형 및 부분입체이성체 형을 포함하는, 각종 치환체상의 비대칭 탄소에 기인하여 존재할 수 있는 것들과 같은, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성체(본 화합물의 염, 용매화물 및 전구약물, 및 전구약물의 염 및 용매화물 포함)(예를 들면, 기하 이성체, 광학 이성체 등)는 위치 이성체(예: 4-피리딜 및 3-피리딜)에서와 같이, 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물의 개개의 입체이성체는 예를 들면 다른 이성체와 실질적으로 유리될 수 있거나, 또는 예를 들면 라세메이트로서 또는 모든 다른, 또는 다른 선택된 입체이성체와 혼합될 수 있다. 본 발명의 키랄 중심은 IUPAC 1974 추천(Recommendation)에 의해 정의되는 바와 같은 S 또는 R 배위를 지닐 수 있다. 용어 "염", "용매화물", "전구약물" 등의 사용은 본 발명의 화합물의 거울상이성체, 입체이성체, 회전이성체, 토우토머, 위치 이성체, 라세메이트 또는 전구약물의 염, 용매화물 및 전구약물에 동등하게 적용되는 것으로 의도된다.

화학식 I의 화합물, 및 화학식 I의 화합물의 염, 용매화물 및 전구약물의 다형체(polymorph) 형은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

본원에 논의된 치료학적 적용을 위한 화학식 I의 화합물의 유용성은 각각의 화합물 자체에, 또는 예를 들면 다음 문맥에 나열한 바와 같은 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 배합 또는 배합물에 적용가능함을 이해하여야 한다. 동일한 이해가 또한 이러한 화합물 또는 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물(들) 및 이러한 화합물 또는 화합물들을 포함하는 치료 방법(들)에 적용된다.

본 발명에 따른 화합물은 약리학적 특성을 지닐 수 있으며, 특히, 화학식 I의 화합물은 HCV 프로테아제의 억제제일 수 있고, 각각의 화합물 자체 또는 하나 이상의 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물내로부터 선택된 하나 이상의 화합물과 결합시킬 수 있다. 화합물(들)은 예를 들면, HCV, HIV(AIDS, 후천성 면역결핍 증후군) 및 관련 질환을 치료하고, C형 간염 바이러스(HCV) 프로테아제의 활성을 조절하거나, HCV를 예방하거나, 또는 C형 간염의 하나 이상의 증상을 완화시키는데 유용할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 HCV 프로테아제와 관련된 질환을 치료하기 위한 의약의 제조, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 친밀하게 접촉시킴을 포함하는 방법에 사용할 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 일반적으로 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 희석제, 부형제 또는 담체(충진하여 본원에서 담체 물질로 언급함)를 포함한다. 이들의 HCV 억제 활성으로 인하여, 이러한 약제학적 조성물은 C형 간염 및 관련 질환을 치료하는데 있어서의 용도를 지닌다.

여전히 다른 양태에서, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 기술한다. 본 발명의 약제학적 조성물 및 방법에서, 활성 성분은 통상적으로 의도된 투여형, 즉, 경구 정제, 캡셀제(고체-충진되거나, 반-고체 충전되거나, 또는 액체 충전됨), 구성용 산제, 경구 겔, 엘릭서제, 분산성 입제, 시럽제, 현탁제 등과 관련하여 적절하게 선택된 적합한 담체 물질과 함께 투여될 것이다. 예를 들어, 정제 또는 캡셀제 형태의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분을 락토즈, 전분, 슈크로즈, 셀룰로즈, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘, 황산칼슘, 활석, 만니톨, 에틸 알콜(액체형) 등과 같은 어떠한 경구용 비-독성의 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와 배합될 수 있다. 또한, 바람직하거나 필요할 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제가 또한 혼합물내에 혼입될 수 있다. 산제 및 정제는 약 5 내지 약 95%의 본 발명의 조성물을 포함할 수 있다.

적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검(예: 아카시아), 알긴산나트륨, 카복시메틸셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜 및 왁스를 포함한다. 윤활제 중에서, 이들 투여형, 붕산, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨 등에서 사용하기 위해 언급될 수 있다. 붕해제는 전분, 메틸셀룰로즈, 구아 검 등을 포함한다.

감미제, 풍미제 및 방부제가 또한 경우에 따라 포함될 수 있다. 상기 나타난 용어의 일부, 즉, 붕해제, 희석제, 윤활제, 결합제 등은 하기에 더욱 상세히 논의한다.

또한, 본 발명의 조성물은 치료학적 효과, 즉, HCV 억제 활성 등을 최적화시키기 위한 성분들 또는 활성 성분들 하나 이상의 속도 조절된 방출을 제공하기 위해 서방형(sustained release form)으로 제형화될 수 있다. 서방용으로 적합한 용량 형은 활성 성분과 함께 함침되고 이러한 함침되거나 봉입된 다공성 중합체 매트릭스를 함유하는 정제형 또는 캡셀로 성형된 다양한 붕해 속도 또는 조절된 방출의 중합체성 매트릭스의 층을 함유하는 적층된 정제를 포함한다.

액체형 제제는 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다. 예로서 비경구 주사용 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액, 또는 경구 용액, 현탁액 및 유액용 감미제 및 유백제의 첨가가 언급될 수 있다. 액체형 제제는 또한 비강 투여용 액제를 포함할 수 있다.

흡입용으로 적합한 에어로졸 제제는 불활성 압착 가스, 예를 들면, 질소와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 존재할 수 있는 불활 형태의 고체 및 액체를 포함할 수 있다.

좌제를 제조하기 위해, 코코아 버터와 같은 지방산 글리세라이드의 혼합물과 같은 저 융점 왁스를 우선 용융시키고, 활성 성분을 교반 또는 유사한 혼합에 의해 균질하게 분산시킨다. 이후에 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 부어, 냉각되도록 함으로써 고화시킨다.

또한 사용 직전에 경구 또는 비경구 투여용의 액체형 제제로 전환될 의도의 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체형은 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다.

본 발명의 화합물은 또한 경피적으로 전달가능할 수 있다. 경피 조성물은 크림제, 로션제, 에어로졸제 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며 당해 목적을 위해 당해 분야에서 통상적인 매트릭스 또는 저장기 유형의 경피 패취속에 포함될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 경구적으로, 정맥내, 비강내 또는 피하내 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 단위 용량형인 제제를 포함할 수 있다. 이러한 형태에서, 제제는 예를 들면, 바람직한 목적을 달성하기에 효과적인 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 적합한 크기의 단위 투여량으로 아분된다.

단위 투여량의 제제중의 본 발명의 활성 조성물의 양은 일반적으로 특정 적용에 따라 약 1.0 밀리그램(mg) 내지 약 1,000 밀리그램, 바람직하게는 약 1.0 내지 약 950 밀리그램, 더욱 바람직하게는 약 1.0 내지 약 500 밀리그램, 및 통상적으로 약 1 내지 약 250 밀리그램으로 변하거나 조절될 수 있다. 사용된 실제 용량은 환자의 연령, 성별, 체중 및 치료하는 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다. 이러한 기술은 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있다.

일반적으로, 활성 성분을 함유하는 사람 경구 용량형은 1일당 1 또는 2회 투여될 수 있다. 투여량 및 투여 횟수는 주치의의 판단에 따라 조절될 것이다. 일반적으로 추천되는 경구 투여용의 1일 용량 섭생(regimen)은 단일 또는 분할 투여량으로 1일에 약 1.0 밀리그램 내지 약 1,000 밀리그램의 범위일 수 있다.

일부 유용한 용어는 하기 기술된다:

캡셀제-는 활성 성분을 포함하는 조성물을 보유하거나 함유하기 위한 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐 알콜 또는 변성된 젤라틴 또는 전분으로 제조된 특정 용기 또는 봉입물을 말한다. 경질 셸 캡셀제(hard shell capsule)는 통상적으로 비교적 높은 겔 강도의 뼈와 돼지 피부 젤라틴의 배합물로 제조된다. 캡셀제 자체는 소량의 염료, 불투명제, 가소제 및 방부제를 함유할 수 있다.

정제-는 적합한 희석제와 활성 성분을 함유하는 압착되거나 성형된 고체 용량형을 말한다. 정제는 습윤 과립화, 무수 과립화 또는 압착에 의해 수득된 혼합물 또는 과립화물을 압착시켜 제조할 수 있다.

경구 겔-은 친수성 반-고체 매트릭스내에 분산되거나 가용화된 활성 성분을 말한다.

구성용 산제는 활성 성분과 물 또는 주스에 현탁될 수 있는 적합한 희석제를 함유하는 분말 배합물을 말한다.

희석제-는 조성물 또는 용량형의 주요 부분을 일반적으로 구성하는 물질을 말한다. 적합한 희석제는 락토즈, 슈크로즈, 만티톨 및 소르비톨과 같은 당; 밀, 옥수수, 벼 및 감자로부터 기원한 전분; 및 미정질(미세결정성) 셀룰로즈와 같은 셀룰로즈를 포함한다. 조성물중 희석제의 양은 총 조성물의 약 10중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 약 25 내지 약 75 중량%, 더욱 바람직하게는 약 30 내지 약 60 중량%, 심지어 더욱 바람직하게는 약 12 내지 약 60 중량%의 범위일 수 있다.

붕해제-는 의약을 분해(붕해)시켜 의약을 방출시키는 것을 돕는 조성물에 첨가된 물질을 말한다. 적합한 붕해제는 전분; "냉수 가용성" 개질된 전분, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 전분; 천연 및 합성 검, 예를 들면, 로쿠스트 콩, 카라야, 구아, 트라가칸트 및 아가(agar); 셀룰로즈 유도체, 예를 들면, 메틸셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈; 미정질 셀룰로즈 및 가교-결합된 미정질 셀룰로즈, 예를 들면, 나트륨 크로스카멜로즈; 알기네이트, 예를 들면, 알긴산 및 알긴산나트륨; 점토, 예를 들면, 벤토나이트; 및 기포제 혼합물을 포함한다. 당해 조성물중 붕해제의 양은, 조성물을 기준으로 하여, 약 2 내지 약 15 중량%, 더욱 바람직하게는 약 4 내지 약 10 중량%의 범위일 수 있다.

결합제-는 결합하는 물질 또는, 과립을 형성하여 제형속에서 "접착제"로서 작용됨으로써 함께 및 이들을 접착성이 되도록 하는 "아교" 분말을 말한다. 결합제는 희석제 또는 용적화제(bulking agent) 속에서 이미 유용한 접착 강도를 가한다. 적합한 결합제는 슈크로즈와 같은 당; 밀, 옥수수, 벼 및 감자로부터 기원한 전분; 아카시아, 젤라틴 및 트라가칸트와 같은 천연 검; 알긴산, 알긴산나트륨 및 암모늄 칼슘 알기네이트와 같은 해조류의 유도체; 메틸셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필메틸셀룰로즈와 같은 셀룰로즈계 물질; 폴리비닐피롤리돈; 및 마그네슘 알루미늄 실리케이트와 같은 무기물을 포함한다. 조성물중 결합제의 양은 조성물의 약 2 내지 약 20 중량%, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 10 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 3 내지 약 6 중량%의 범위일 수 있다.

윤활제-는 압착된 후 마찰 또는 마모를 감소시킴으로써 정제, 입제 등이 주형 또는 다이로부터 방출될 수 있도록 용량형에 가해진 물질을 말한다. 적합한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 칼륨 스테아레이트와 같은 금속성 스테아레이트; 스테아르산; 고 융점 왁스; 및 염화나트륨, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 d,l-루이신과 같은 수용성 윤활제를 포함한다. 윤활제는 일반적으로 압착전 최종 마지막 단계에 가해지는데, 이는, 이들이 입제의 표면 및 이들과 정제 프레스의 부품 사이에 존재하여야 하기 때문이다. 조성물중 윤활제의 양은 조성물의 약 0.2 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.3 내지 약 1.5 중량%의 범위일 수 있다.

활주제-는 과립화의 유동 특성을 증진시키고 케이킹(caking)을 방지함으로써 유동이 부드럽고 균일하도록 하는 물질이다. 적합한 활주제는 이산화규소 및 활석을 포함한다. 조성물중 활주제의 양은 총 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 2 중량%의 범위일 수 있다.

착색제-는 조성물 또는 용량 형에 대한 착색을 제공하는 부형제이다. 이러한 부형제는 점토 또는 산화알루미늄과 같은 적합한 흡착제 위에 흡착된 식품 등급 염료 및 식품 등급 염료들을 포함할 수 있다. 착색제의 양은 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1 중량%로 변할 수 있다.

생이용성-은 표준물 또는 대조물과 비교하여 활성 약물 성분 또는 치료학적 잔기가 투여된 용량형으로부터 전신계 순환내로 흡착된 비율 및 정도를 말한다.

정제를 제조하기 위한 통상의 방법은 알려져 있다. 이러한 방법은 압착에 의해 제조된 과립화의 압착 및 직접적인 압착과 같은 무수 방법, 또는 습윤 방법, 또는 기타 특정 과정을 포함한다. 예를 들어, 캡셀제, 좌제 등과 같은 투여용의 기타 형을 제조하기 위한 통상의 방법은 또한 잘 공지되어 있다.

본 발명의 다른 양태는 예를 들면, C형 간염 등과 같은 질병의 치료를 위한 위에서 기술한 약제학적 조성물의 용도를 기술한다. 당해 방법은 치료학적 유효량의 본 발명의 약제학적 조성물을 이러한 치료가 요구되거나 이러한 질병을 가진 환자에게 투여함을 포함한다.

다른 양태에서, 본 발명의 조성물은 예를 들면 항바이러스제 및/또는 면역조절제와 함께와 같은 배합 치료요법(예: 이중 배합, 삼중 배합 등) 유형 또는 단독치료요법 유형으로 사람에서 HCV의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 항바이러스제 및/또는 면역조절제의 예는 리바비린(제조원: 쉐링-플로우 코포레이션, 미국 뉴저지주 매디슨 소재) 및 LevovirinTM(제조원: ICN 파마슈티칼스, 미국 캘리포니아주 코스타 메사 소재), VP 50406TM(제조원: 리로파마, 인코포레이티드, 미국 펜실바니아 엑스톤 소재), ISIS 14803TM(제조원: ISIS 파마슈티칼스, 미국 캘리포니아주 칼스바드 소재), HeptazymeTM(제조원: 리보자임 파마슈티칼스, 미국 콜로라도주 보울더 소재), VX 497TM(제조원: 버텍스 파마슈티칼스, 미국 매사추세츠주 캠프리지 소재), ThymosinTM(제조원: 사이클론 파마슈티칼, 미국 캘리포니아주 산 마테오 소재), MaxamineTM(제조원: 막심 파마슈티칼스, 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재), 마이코페놀레이트 모페틸(제조원: 호프만-라로슈, 미국 뉴저지주 뉴클리 소재), 인터페론(예를 들면, 인터페론-알파, PEG-인터페론 알파 접합체) 등을 포함한다. "PEG-인터페론 알파 접합체"는 PEG 분자에 공유 부착된 인터페론 알파 분자이다. ¹설명적인 PEG-인터페론 알파 접합체는 폐길화된 인터페론 알파-2a(예: 상표명 PegasysTM하에 시판)의 형태의 인터페론 알파-2a(RoferonTM, 제조원: 호프만 라-로슈, 미국 뉴저지주 뉴틀리 소재), 폐길화된 인터페론 알파-2b(상표명 PEG-IntronTM하에 시판) 형태의 인터페론 알파-2b(IntronTM, 쉐링-플로우 코포레이션에서 시판), 인터페론 알파-2c(Berofer AlphaTM, 제조원: 베링거 인겔하임, 독일 인겔하임 소재) 또는 천연적으로 존재하는 인터페론 알파의 콘센서스 서열의 측정으로 정의된 것으로서 콘센서스 인터페론(InfergenTM, 제조원: 암젠, 미국 캘리포니아주 다운랜드 옥크스 소재)을 포함한다.

앞서 기술한 바와 같이, 본 발명은 본 발명의 화합물의 토우토머, 회전이성체, 거울상이성체 및 기타 입체이성체를 또한 포함한다. 따라서, 당해 분야의 숙련가가 인지하는 바와 같이, 본 발명의 화합물중 일부는 적합한 이성체 형으로 존재할 수 있다. 이러한 변형은 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다.

본 발명의 다른 양태는 본원에 기술된 화합물을 제조하는 방법을 기술한다. 당해 화합물은 당해 분야에 공지된 몇개의 기술로 제조할 수 있다. 대표적인 예시적 과정은 다음 반응식에 요약되어 있다. 본원에 기술된 발명은 또한 첨부된 청구의 범위 위에 정의된 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 해석되지 않는 제조 실시예 및 실시예 화합물에 의해 추가로 예시된다. 대안적인 메카니즘적 경로 및 유사 구조도 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

하기 나열한 반응식이 몇 가지 대표적인 본 발명의 화합물의 제조를 기술하지만, 천연 및 비천연 아미노산 둘다중의 어느 것의 적합한 치환도 이러한 치환을 기준으로 한 목적 화합물을 형성시킬 것이다. 이러한 변형은 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려된다.

하기 기술된 과정에 있어서, 다음 약어들이 사용된다:

THF: 테트라하이드로푸란

DMF: N,N-디메틸포름아미드

EtOAc: 에틸 아세테이트

AcOH : 아세트산;

HOObt: 3-하이드록시-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온

EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드

NMM: N-메틸모르폴린

ADDP: 1,1'-(아조디카복실)디피페리딘;

DEAD: 디에틸아조디카복실레이트

MeOH: 메탄올

EtOH: 에탄올

Et₂O: 디에틸 에테르

DMSO: 디메틸설펍사이드

HOBt: N-하이드록시벤조트리아졸

PyBrOP: 브로모-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트

DCM: 디클로로메탄

DCC: 1,3-디사이클로헥실카보디이미드

TEMPO: 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시

Phg: 페닐글리신

Chg: 사이클로헥실글리신

Bn: 벤질

Bzl: 벤질

Et: 에틸

Ph: 페닐

iBoc: 이소부톡시카보닐

iPr: 이소프로필

^tBu 또는 Bu^t: 3급-부틸

Boc: 3급-부틸옥시카보닐

Cbz: 벤질옥시카보닐

Cp: 사이클로펜틸디에닐

Ts: p-톨루엔설포닐

Me: 메틸

HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

DMAP: 4-N,N-디메틸아미노피리딘;

BOP: 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)헥사플루오로포스페이트

PCC: 피리디늄클로로크로메이트

KHMDS: 칼륨 헥사메틸디실라지드 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴아미드)

NaHMDS: 나트륨 헥사메틸디실라지드 또는 나트륨 비스(트리메틸실릴아미드)

LiHMDS: 리튬 헥사메틸디실라지드 또는 리튬 비스(트리메틸실릴아미드)

10% Pd/C: 탄소상 10% 팔라듐(중량퍼센트)

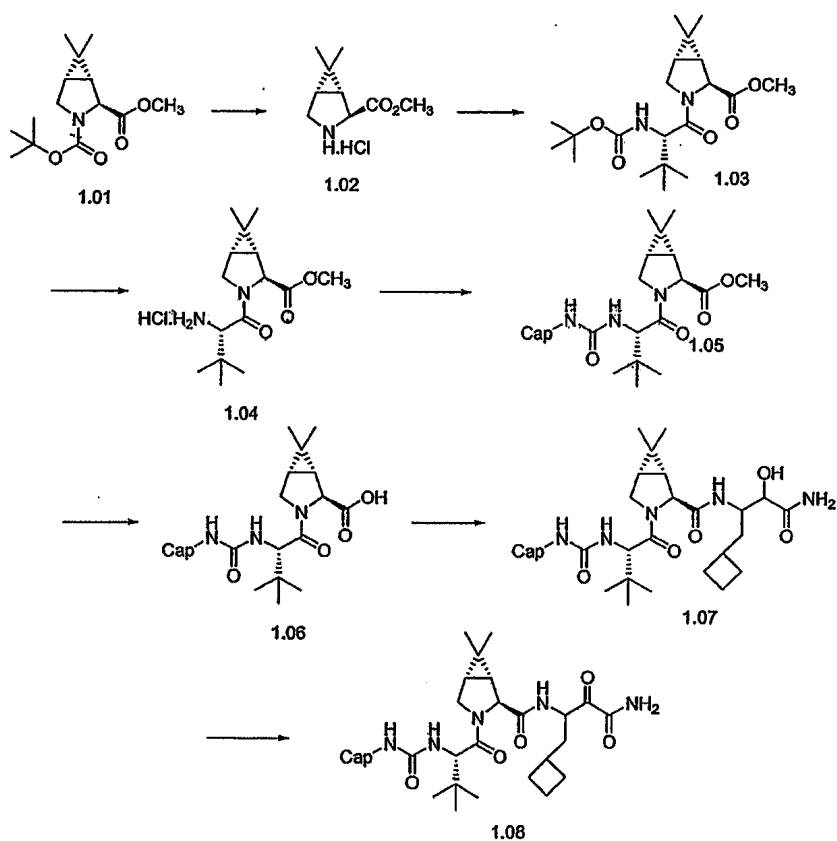
TG: 티오글리세롤

표적 화합물의 제조를 위한 일반적인 반응식

본 발명의 화합물은 하기 기술한 일반적인 반응식(방법 A 내지 E)을 사용하여 합성하였다.

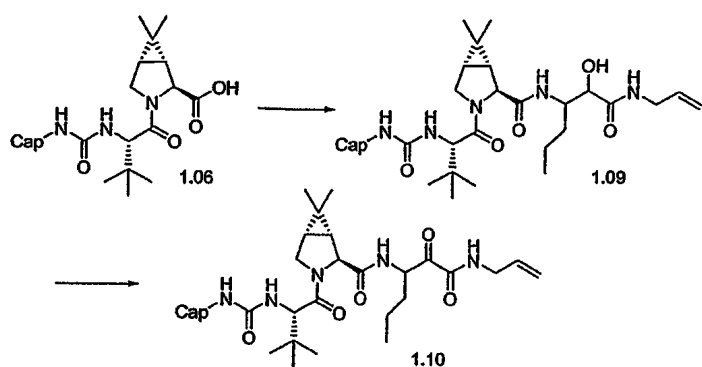
방법 A

산성 조건하에 화합물 1.01의 N-Boc 작용기를 탈보호시켜 하이드로클로라이드 염 1.02를 제공하고 이를 후속적으로 N-Boc-3급-루이신과 펩타이드 커플링 방법하에 커플링시켜 화합물 1.03을 수득한다. N-Boc 탈보호 후 적절한 이소시아네이트로 처리하여 우레아 1.05를 수득한다. 메틸 에스테르를 가수분해하여 산 1.06을 수득한다. 산 1.06을 적절한 P₁-P' 1급 아미드 잔기로 펩타이드 커플링시켜 하이드록실 아미드 1.07을 수득한다. 산화[참조: 모파트 산화(Moffatt oxidation) 또는 관련 방법 - 참조; T. T. Tidwell, Synthesis, 1990, 857], 또는 데쓰-마틴 퍼요오디난(또는 데스-마틴 페리오디난; Dess-Martin Periodinane)[참조: J. Org. Chem., (1983) 48, 4155]시켜 표적 화합물 1.08을 수득하였다.



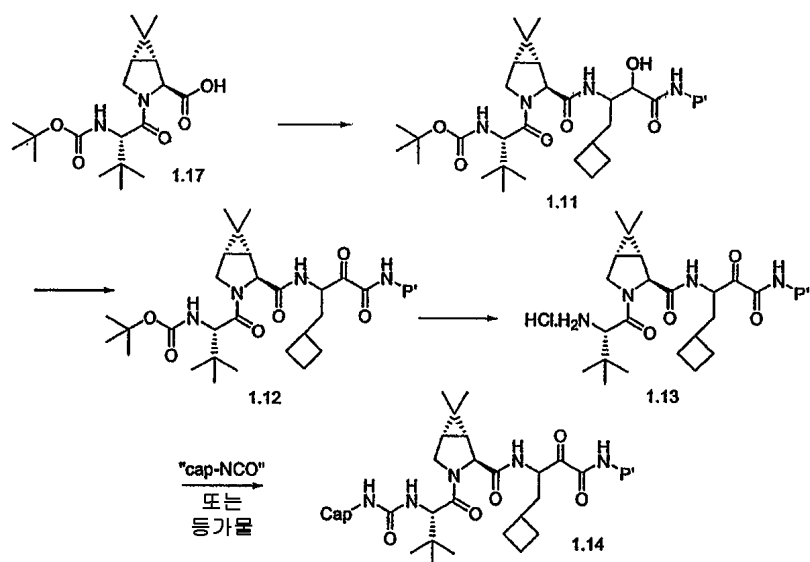
방법 B

산 1.06을 적절한 P₁-P' 2급 아미드 잔기와 펩타이드 커플링시켜 하이드록실 아미드 1.09를 획득한다. 산화[참조: 모파트 (Moffatt) 또는 데쓰-마틴 산화]시켜 표적 화합물 1.10을 획득하였다.



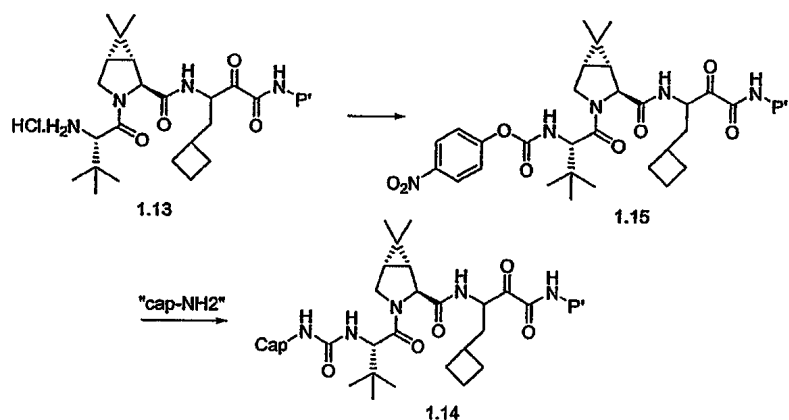
방법 C

다른 변형법으로, N-Boc-P₂-P₃-산 1.17을 적절한 P₁-P' 아미드 잔기와 펩타이드 커플링시켜 하이드록실 아미드 1.11을 획득하였다. 산화(모파트 또는 데쓰-마틴 퍼요오디난)시켜 케토 아미드 1.12를 획득하였다. N-Boc 작용기를 탈보호시켜 하이드로클로라이드 염 1.13을 획득하였다. 적합한 이소시아네이트(또는 이소시아네이트 등량체)로 처리하여 표적 화합물 1.14를 획득하였다.



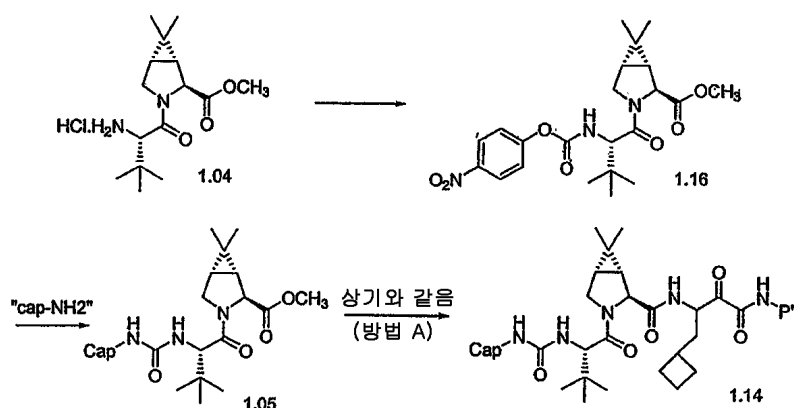
방법 D

다른 변형법으로, 하이드로클로라이드 염 1.13을 4-니트로페닐 클로로포르메이트와 반응시켜 4-니트로페닐 카르바메이트 1.15로 전환시켰다. 후속적으로 아민(또는 아민 하이드로클로라이드 염)으로 처리하여 표적 화합물 1.14를 제공하였다.



방법 E

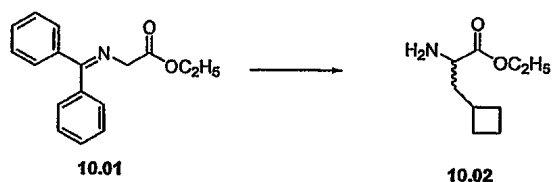
다른 변형법으로, 디펩타이드 하이드로클로라이드 염 1.03을 상기 기술한 바와 같이 4-니트로페닐 카르바메이트로 전환시켰다. 선택한 아민(또는 아민 하이드로클로라이드 염)으로 처리하여 우레아 유도체 1.05를 제공하였다. 가수분해 및 추가로 방법 A/B에 기술한 바와 같이 후처리하여 표적 화합물 1.14를 제공하였다.



P1-P' 잔기의 제조

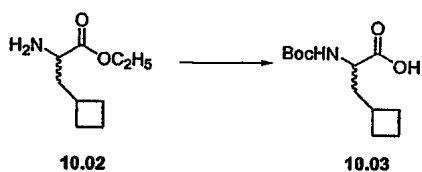
중간체 10.11 및 10.12의 제조

단계 1



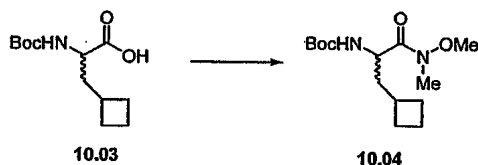
N₂하에 무수 THF(400 mL)중 케트이민 10.01(50 g, 187.1 mmol)의 교반 용액을 -78℃로 냉각시키고 THF중 K⁻tBuO (220 mL, 1.15 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0℃로 가온시키고 1시간 동안 교반하며 브로모메틸 사이클로부탄 (28 mL, 249 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 Et₂O (300 mL)속에 용해하고 수성 HCl(2M, 300mL)로 처리하였다. 수득되는 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하고 Et₂O(1 L)로 추출하였다. 수성 층을 NaOH(50 % 수성)를 사용하여 pH 약 12 내지 14로 염기성화하고 CH₂Cl₂ (3x300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하며 농축시켜 무색 오일로서의 순수한 아민(10.02, 18g)을 수득하였다.

단계 2



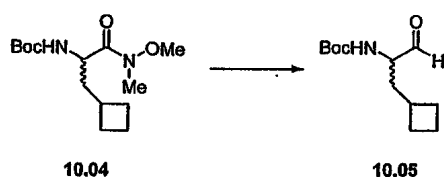
0℃에서 CH₂Cl₂(350 mL)중 아민 10.02 (18g, 105.2mmol)의 용액을 디-3급-부틸디카보네이트(23 g, 105.4 mmol)로 처리하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료(TLC)된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 THF/H₂O(200 ml, 1.1)속에 용해시키고, LiOH·H₂O(6.5 g, 158.5 mmol)로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 염기성 수성 층을 Et₂O로 추출하였다. 수성 층을 농 HCl을 사용하여 pH 약 1 내지 2로 산성화하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 무색 점성 오일로서 화합물 10.03을 수득하고 이를 다음 단계에서 어떠한 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 3



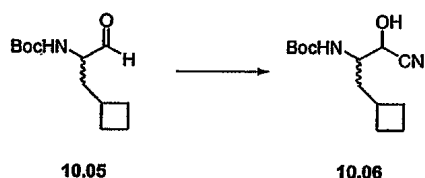
CH₂Cl₂(250 mL) 중의 산 10.03 (15.0 g, 62 mmol)의 용액을 BOP 시약(41.1 g, 93mmol), N-메틸 모르폴린(27 mL), N,O-디메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드(9.07 g, 93 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 HCl(250 mL)로 희석하고, 층들을 분리시키고 수성 층을 CH₂Cl₂(3 x 300 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하며 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/Hex 2:3)로 정제하여 무색 고체로서의 아미드 10.04 (15.0 g)를 수득하였다.

단계 4



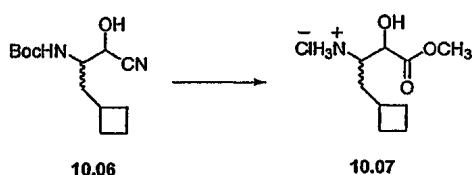
무수 THF(200mL)중 아미드 10.04(15 g, 52.1 mmol)의 용액을 0℃에서 LiAlH₄ (1M, 93 mL, 93 mmol)의 용액으로 적 가처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 0℃에서 KHSO₄(10% 수성)의 용액으로 조심스럽게 퀀칭 (quenching)시키고 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl(1M, 150 mL)로 희석시키고 CH₂Cl₂(3x200 mL) 로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 HCl(1 M), 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 혼합물을 여과 하고 진공하에 농축시켜 점성 무색 오일(14 g)로서의 화합물 10.05을 수득하였다.

단계 5



CH₂Cl₂(50 mL)중 알데하이드 10.05 (14 g, 61.6 mmol)의 용액을 Et₃N(10. 73 mL, 74.4 mmol) 및 아세톤 시아노하이드 린(10.86 g, 127.57 mmol)으로 처리하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 수성 HCl(1 M, 200 mL)로 희석시키고 CH₂Cl₂(3x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공하에 농축시키고, 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/Hex 1:4)하여 무색 액체로서의 화합물 10.06(10.3 g)을 수득하였다.

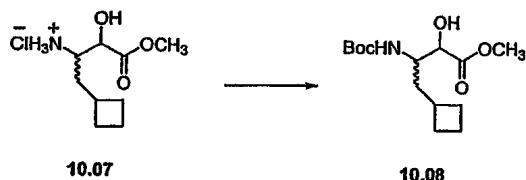
단계 6



0℃에서 CH₃OH(700 ml)를 통해 HCl 가스를 버블링시켜 제조한 HCl*로 포화시킨 메탄올을 시아노하이드린 10.06으로 처리하고 24시간 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 진공하에 농축시켜 화합물 10.07을 수득하고 이를 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

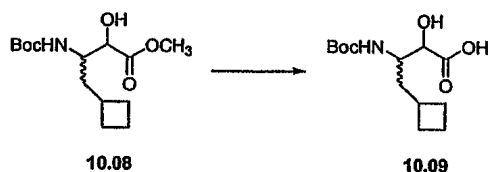
*또한, AcCl을 첨가하여 제조한 6M HCl을 사용할 수 있다.

단계 7



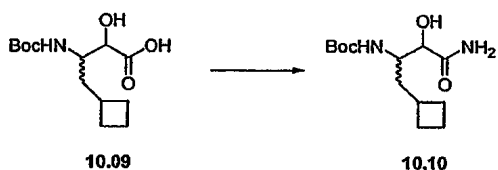
CH₂Cl₂(200 mL)중 아민 하이드로클로라이드 10.07의 용액을 Et₃N(45.0 mL, 315 mmol) 및 Boc₂O(45.7g, 209 mmol)로 -78℃에서 처리하였다. 이후에 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 HCl(2M, 200 mL)로 희석시키고 CH₂Cl₂내로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하며, 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(EtOAc/Hex 1:4)로 정제하여 하이드록시 에스테르 10.08을 수득하였다.

단계 8



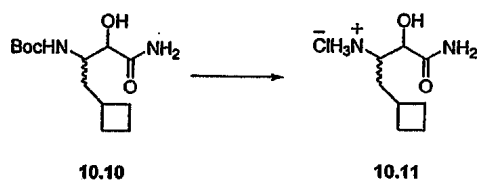
THF/H₂O(1:1)중 메틸 에스테르 10.08(3g, 10.5 mmol)의 용액을 LiOH·H₂O (645 mg, 15.75 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl(1 M, 15 mL)로 산성화하고 진공하에 농축시켰다. 반응물을 진공하에 건조시켜 정량적 양의 화합물 10.09을 수득하였다.

단계 9



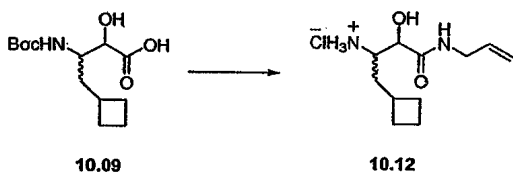
CH₂Cl₂(50 mL) 및 DMF(25 mL)중 산 10.09(상기로부터 수득)의 용액을 NH₄Cl(2.94 g, 55.5 mmol), EDCI(3.15 g, 16.5 mmol), HOObt(2.69 g, 16.5 mmol), 및 NMM(4.4 g, 44 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 수성 HCl(250 mL)로 희석시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성의 포화된 NaHCO₃로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고 진공하에 농축시켜 화합물 10.10을 수득하고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다[또는, 화합물 10.10을 0℃에서 50 mL의 CH₃OH중 화합물 10.06(4.5 g, 17.7 mmol)과 수성 H₂O₂(10 mL), LiOH·H₂O(820 mg, 20.8 mmol)을 0.5시간 동안 반응시켜 직접 수득할 수 있다].

단계 10



앞서의 단계에서 수득한 화합물 10.10의 용액을 디옥산중 4N HCl속에 용해하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 고체로서의 중간체 10.11을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

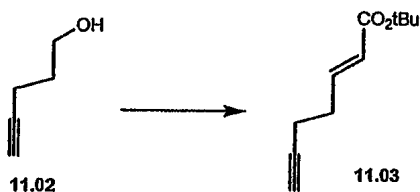
단계 11



요구되는 중간체 10.12는 필수적으로 단계 9, 10에서 상기 기술된 과정을 사용하여 화합물 10.09로부터 적절한 시약을 사용하여 수득하였다.

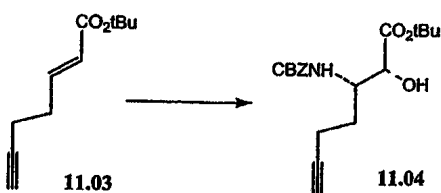
중간체 11.01의 제조

단계 1



4-펜틴-1-올, 11.02(4.15g; 알드리히(Aldrich) 제조원)의 용액에 데스-마틴 퍼요오디난(Dess-Martin Periodinane) (30.25g; 알드리히 제조원)을 가하고 수득되는 혼합물을 45분 동안 교반한 후 (3급-부톡시카보닐메틸렌)트리페닐포스판(26.75g; 알드리히 제조원)을 첨가하였다. 수득되는 암색 반응물을 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시키고, 수성 아황산나트륨, 포화된 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 용출제로서 헥산중 1% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 화합물, 11.03(3.92g)을 수득하였다. 일부 불순물 분획을 또한 수득하였으나 이 단계에서 제거하였다.

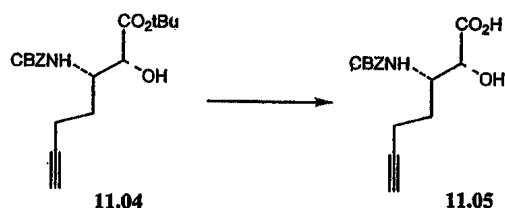
단계 2



n-프로판올(20ml; 알드리히 제조원)중 알켄 11.03(1.9g), n-프로판올(40ml; 알드리히 제조원)중 벤질 카바메이트(4.95g; 알드리히 제조원), 물(79ml)중 NaOH(1.29g), 3급-부틸 하이포클로라이트(3.7ml), n-프로판올(37.5ml)중 (DHQ)₂PHAL(0.423g; 알드리히 제조원) 및 칼륨 오스메이트:탈수화물(0.1544g; 알드리히 제조원), 및 문헌[참조:

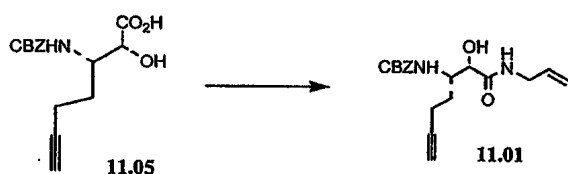
Angew. Chem. Int. Ed. Engl (1998), 35, (23/24), pp. 2813-7]에 설정된 과정을 사용하여 조 생성물을 수득하고 이를 EtOAc : 헥산(1:5)으로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서의 목적인 아미노 알콜 11.04(1.37g, 37%)을 수득하였다.

단계 3



에스테르 11.04(0.700g)에 디옥산(20ml; 알드리히 제조원)중 4M HCl을 가하고 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 정치시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고 백색 고체로서의 산 11.05(0.621g)을 수득하였다.

단계 4



BOP 시약(3.65g; 시그마(Sigma) 제조원)에 이어 트리에틸아민(3.45ml)을 카복실산 11.05(2.00g) 및 알릴 아민(0.616ml)의 디클로로메탄(20ml) 용액에 실온에서 가하고 수득되는 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 10% 수성 HCl사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 포화된 수성 중탄산나트륨 및 물로 세척하고, 건조(황산마그네슘)시켰다. 조 반응 생성물을 용출제로서 (EtOAc:헥산; 70:30)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 점성 황색 오일로서의 목적인 아미드 11.01(1.73g)을 수득하였다.

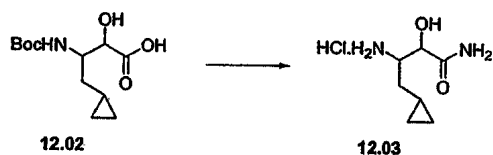
중간체 12.03 및 12.04의 제조

단계 1



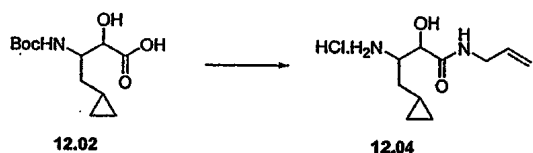
화합물 12.01을 필수적으로 중간체 10.11에 대해, 단계 3 내지 8에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 12.02로 전환시켰다.

단계 2



화합물 12.02를 필수적으로 중간체 10.11에 대해, 단계 9 및 10에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 12.03으로 전환시켰다.

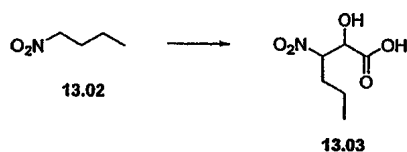
단계 3



화합물 12.02를 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 12.03으로 전환시켰다.

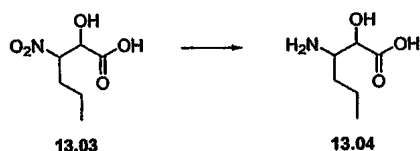
중간체 13.01의 제조

단계 1



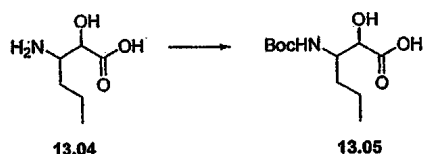
0 내지 5℃에서 H₂O(28.1 g, 0.305 mol) 및 MeOH(122 mL) 중의 1-니트로부탄, 화합물 13.02(16.5g, 0.16mol) 및 글리옥실산의 용액에 트리에틸아민(93 mL, 0.667 mol)을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 당해 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하고 농축 건조시켜 오일을 수득하였다. 당해 오일을 H₂O속에 용해시키고 10% HCl을 사용하여 pH=1로 산성화한 후 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 농축 건조시켜 생성물 13.03(28.1 g, 99% 수율)을 수득하였다.

단계 2



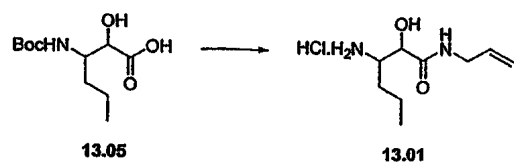
아세트산(1.25L)중 화합물 13.03(240 g, 1.35 mol)의 교반 용액에 10% Pd/C (37 g)을 가하였다. 수득되는 용액을 59 psi에서 3시간 동안 수소화한 후 60 psi에서 밤새 수소화하였다. 이후에, 아세트산을 증발시키고 톨루엔으로 3회 공비제거한 후 MeOH 및 에테르로 연마하였다. 이후에 용액을 여과하고 톨루엔으로 2회 공비제거하여 회백색 고체로서의 화합물 13.04(131 g, 0.891 mol, 66%)을 수득하였다.

단계 3



0℃에서 디옥산(10mL) 및 H₂O(5mL)중 아미노산 13.04(2.0 g, 13.6 mmol)의 교반 용액에 1N NaOH 용액(4.3 mL, 14.0 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 10분 동안 교반한 후, 디-*t*-부틸디카보네이트(0.110 g, 14.0 mmol)를 첨가하고 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 이후에 용액을 실온으로 가온하고, 45분 동안 교반하고 냉장고에 밤새 유지시키며 농축 건조시켜 조 물질을 수득하였다. EtOAc(100mL)중 당해 조 물질 및 얼음의 용액에 KHSO₄(3.36 g) 및 H₂O(32 mL)를 가하고 4 내지 6분 동안 교반하였다. 이후에 유기 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하고 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜 선명한 검(gum)으로서 생성물 13.05(3.0 g, 89% 수율)을 수득하였다.

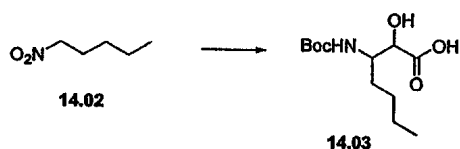
단계 4:



화합물 13.05를 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 13.01로 전환시켰다.

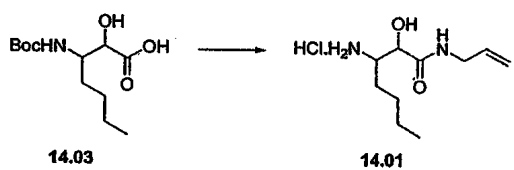
중간체 14.01의 제조

단계 1



화합물 14.02를 필수적으로 중간체 13.01에 대해, 단계 1 내지 3에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 14.03으로 전환시켰다.

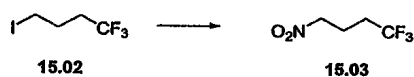
단계 2



화합물 14.03을 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 14.01로 전환시켰다.

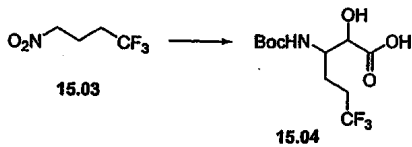
중간체 15.01의 제조

단계 1



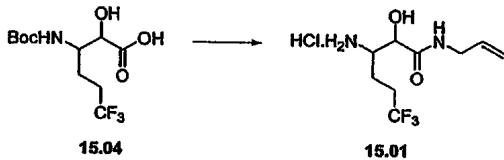
0℃에서 디에틸 에테르(25mL)중 아질산은(9 g, 58.5 mmol)의 현탁액에 디에틸 에테르(25mL)중 4-요오도-1,1,1-트리플루오로부탄, 화합물 15.02(10 g, 42.0 mmol)의 용액을 첨가 깔대기를 통해 서서히 가하였다(대략 15분). 수득되는 혼합물을 0℃에서 격렬하게 교반하고 실온으로 가온시켰다. 50 시간 후, 고체 물질을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 수득되는 디에틸 에테르 용액을 진공하에 농축시켜 무색 오일로서 화합물 15.03을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 2



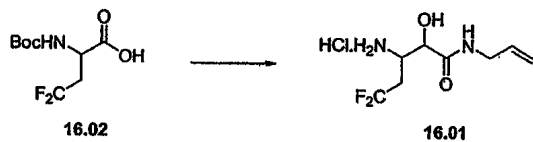
화합물 15.03을 필수적으로 중간체 13.01에 대해, 단계 1 내지 3에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 물질 15.04로 전환시켰다.

단계 3



화합물 15.04를 필수적으로 중간체 10.12에 대해, 단계 11에서 기술된 과정을 사용하여 요구되는 중간체 15.01로 전환시켰다.

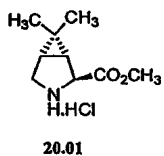
중간체 16.01의 제조



산 16.02(참조: Winkler, D.; Burger, K., Synthesis, 1996, 1419)를 상기 기술한 바와 같이(중간체 10.12의 제조) 가공하여 예측되는 중간체 16.01을 수득하였다.

P2/P3-P2 잔사의 제조

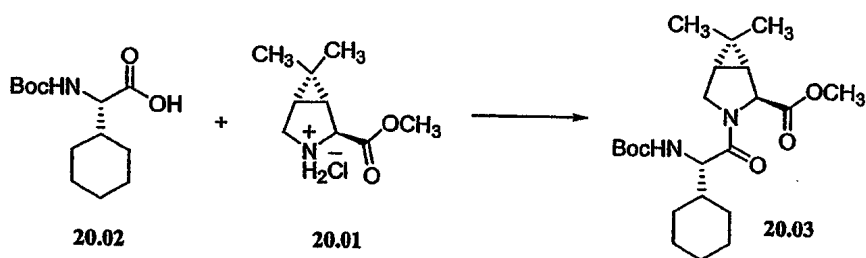
중간체 20.01의 제조



Boc-보호된 아미노산을 메탄올성 HCl과 반응시켜 Boc 그룹을 제거하는 것을 제외하고는, 아미노 에스테르 20.01을 문헌 [참조: R. Zhang and J. S. Madalengoitia (J. Org. Chem. 1999, 64, 330)]의 방법으로 제조하였다(주: 보고된 합성의 변형에서, 설포늄 일라이드(ylide)는 상응하는 포스포늄 일라이드로 대체시켰다).

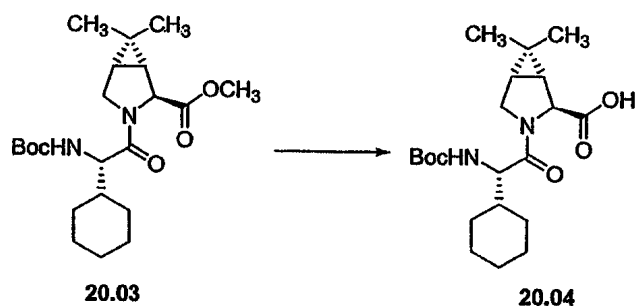
중간체 20.04의 제조

단계 1



0℃에서 CH₂Cl₂(100 mL)중 시판되는 아미노산 Boc-CHg-OH, 20.02(센 케미칼스(Senn chemicals) 제조원, 6.64 g, 24.1 mmol) 및 아민 하이드로클로라이드 20.01(4.5 g, 22 mmol)의 용액을 BOP 시약으로 처리하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공속에서 농축시킨 후, 이를 수성 1M HCl로 희석시키고 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화된 NaHCO₃(200 mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키며, 여과하고 진공하에 농축시키고 크로마토그래피((SiO₂, EtOAc/Hex 3:7)하여 무색 고체로서의 화합물 20.03 (6.0 g)을 수득하였다.

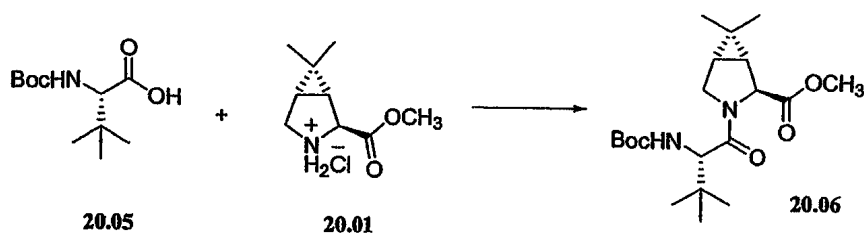
단계 2



THF/H₂O(1:1)중 메틸 에스테르 20.03 (4.0 g, 9.79 mmol)의 용액을 LiOH·H₂O (401 mg, 9.79 mmol)로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl로 산성화하고 진공하에 농축시켜 요구되는 중간체, 유리 산 20.04를 수득하였다.

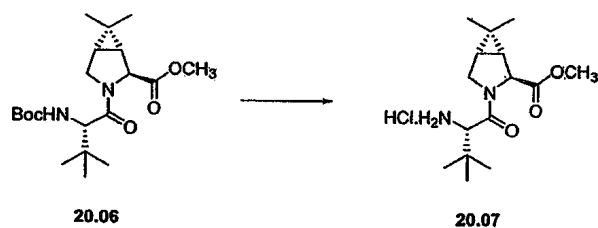
중간체 20.07의 제조

단계 1



무수 CH₂Cl₂/DMF (50 mL, 1:1)중 Boc-3급-Leu 20.05(플루카(Fluka) 제조원, 5.0 g 21.6 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 아민 염 20.01(5.3 g, 25.7 mmol), NMM (6.5 g, 64.8 mmol) 및 BOP 시약(11.6 g, 25.7 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 수성 HCl(1 M)로 희석시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 HCl(수성, 1 M), 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키며, 여과하고 진공하에 농축시키고 크로마토그래피(SiO₂, 아세톤/헥산 1:5)로 정제하여 무색 고체로서의 생성물 20.06을 수득하였다.

단계 2



메틸 에스테르 20.06(4.0 g, 10.46 mmol)의 용액을 디옥산중 4M HCl속에 용해시키고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 아민 하이드로클로라이드 염, 20.07을 수득하고 이를 정제없이 사용하였다.

중간체 21.01의 제조:

단계 1:



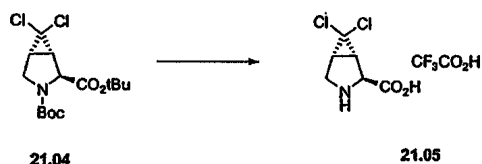
실온에서 아세토니트릴(100mL)중 N-Boc-3,4-데하이드로프롤린 21.02(5.0 g, 23.5 mmol), 디-3급-디카보네이트(7.5 g, 34.4 mmol), 및 4-N,N-디메틸아미노피리딘(0.40 g, 3.33 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(5.0 mL, 35.6 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 당해 온도에서 18시간 동안 교반한 후 이를 진공속에서 농축시켰다. 암갈색 잔사를 10 내지 25% EtOAc/헥산으로 용출시키는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서의 생성물 21.03(5.29 g, 84%)을 수득하였다.

단계 2:



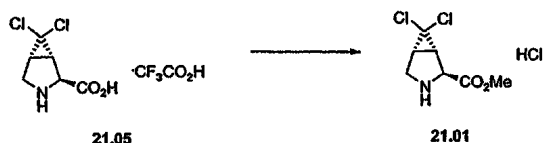
실온에서 클로로포름(120mL)중 데하이드로프롤린 유도체 21.03(10.1 g, 37.4 mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(1.60 g, 7.02 mmol)의 교반 용액에 50% 수성 수산화나트륨(120 g)을 가하였다. 당해 온도에서 24시간 동안 격렬하게 교반한 후, 암색 혼합물을 CH_2Cl_2 (200 mL) 및 디에틸 에테르(600 mL)로 희석시켰다. 층을 분리한 후, 수용액을 CH_2Cl_2 /Et₂O(1:2, 3x600 mL)로 추출하였다. 유기 용액을 건조(MgSO_4)시키고 농축하였다. 잔사를 5 내지 20% EtOAc/헥산을 사용하는 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서의 화합물 21.04 9.34 g (71 %)을 수득하였다.

단계 3:



CH_2Cl_2 (25 mL) 및 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (50 mL)중 화합물 21.04(9.34 g, 26.5 mmol)의 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반한 후 이를 진공하에 농축시켜 갈색 잔사, 21.05를 수득한 후 이를 추가의 정제없이 단계 4에서 사용하였다.

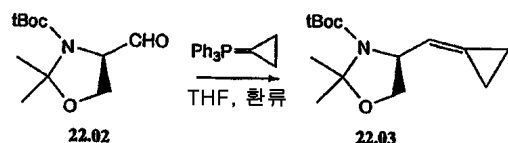
단계 4:



농 염산(4.5 mL)을 메탄올(70mL)중 단계 3으로부터의 잔사 21.0-5의 용액에 가하고 수득되는 혼합물을 오일 욕 속에서 65℃로 가온시켰다. 18시간 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 갈색 오일 21.01을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

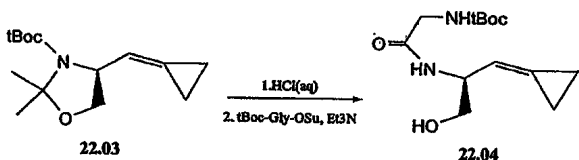
중간체 22.01의 제조

단계 1



톨루엔(79mL)중 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드(158mL의 톨루엔중 0.5M 용액; 79mmol)를 무수 테트라하이드로푸란 (130mL)중 사이클로프로필트리페닐포스포늄 브로마이드(33.12g; 86.4mmol)의 교반 현탁액에 가하고 수득되는 오렌지색 혼합물을 주위 온도에서 질소 대기하에 1시간의 기간 동안 교반한 후, THF(8mL)중 알데하이드 22.02(9.68g; 42.2mmol)를 첨가하였다. 이후에 반응물을 질소 대기하에 2시간의 기간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 메탄올, 디에틸 에테르 및 로첼스 염(Rocelles salt)을 가하였다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조시키며 감압하에 농축시켰다. 조 반응 생성물을 EtOAc-헥산(1:99) 내지 EtOAc-헥산(5:95)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 알켄 22.03(8.47 g)을 수득하였다.

단계 2

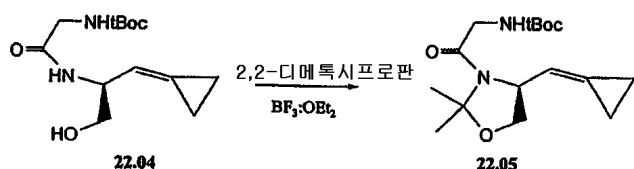


MeOH/MeOAc중 1M HCl의 용액을, 14.2mL의 아세틸 클로라이드를 냉 메탄올에 적가하고 수득되는 용액을 실온에서 200mL로 희석시켜 제조하였다.

카바메이트 22.03(9.49g; 37.5mmol)를 메탄올(12mL)속에 용해하고 빙욕속에서 냉각시키면서 MeOH/MeOAc(150mL)중 1M HCl을 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 유지시킨 후, 빙욕을 제거하고 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하여 황색 오일을 수득하고 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

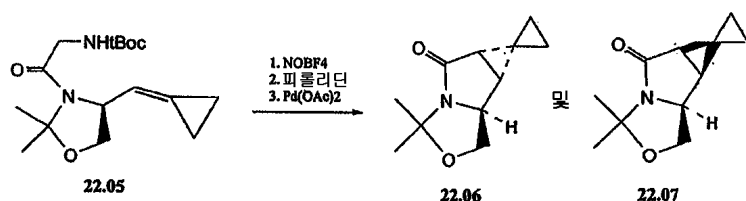
황색 오일을 THF(30mL) 및 MeOH(20mL)의 혼합물속에 용해시키고 용액이 pH = 9 내지 10이 될 때까지 트리에틸아민 (15mL; 108mmol)으로 처리하였다. 빙욕 속에 둔 후, 혼합물을 N-Boc-Gly-OSu(11.22g; 41mmol)로 처리하였다. 빙욕을 제거하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄중 메탄올(1 내지 3%)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 아미드 22.04(9.09g)를 수득하였다.

단계 3



알콜 22.04(9.09g; 33.6mmol)을 아세톤(118.5ml)속에 용해시키고 2,2-디메톡시프로판(37.4ml; 304 mmol) 및 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.32ml; 2.6mmol)로 처리하고 수득되는 혼합물을 실온에서 5.5시간의 기간 동안 교반하였다. 반응 용액을 트리에틸아민 몇 방울로 처리하고 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 헥산중 5 내지 25% EtOAc를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N,O-아세탈 22.05(8.85g)을 수득하였다.

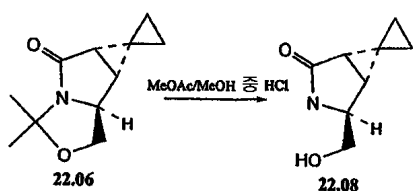
단계 4



카바메이트 22.05(8.81g; 28.4mmol)를 아세토니트릴(45ml)속에 용해하고 당해 용액을 질소 대기하에 -40°C 로 냉각시켰다. 피리딘(6.9ml; 85.3mmol)에 이어 니트로수프 테트라플루오로보레이트(6.63g; 56.8mmol)를 가하고 수득되는 반응 혼합물을 TLC가 출발 물질이 잔류하지 않음을 나타낼 때까지(대략 2.25시간) -0°C 이하에서 유지시켰다. 피롤리딘(20mmol; 240mmol)을 가하고 냉각을 제거하고 실온에서 1시간 동안 계속 교반한 다음, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 실리카 겔의 패드를 통해 신속하게 통과시켜 황색 오일을 수득하였다.

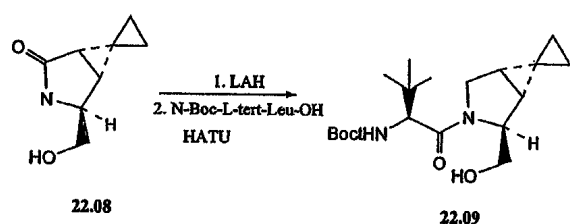
황색 오일을 무수 벤젠(220ml)속에 용해하고 팔라듐 아세테이트(0.317g; 1.41mmol)를 가한 후 수득되는 혼합물을 질소 대기하에 1.5시간의 기간동안 가열하여 환류시켰다. 냉각시킨 후, 휘발물을 감압하에 제거하고 암색 잔사를 EtOAc-헥산(1:4)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 i) 트랜스-피롤리딘은 22.06(1.94g)에 이어 ii) 시스-피롤리딘은 22.07(1.97g)을 수득하였다.

단계 5



새로이 제조한 MeOAc/MeOH(10ml; 상기 기술한 바와 같음)중 1M HCl을 N,O-아세탈 22.06에 가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 용출제로서 디클로로메탄중 0 내지 4% MeOH를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서의 목적 알콜 22.08(1.42g)을 수득하였다.

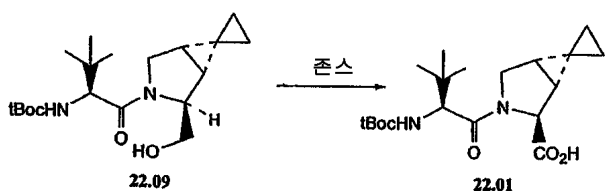
단계 6



무수 테트라하이드로푸란(55ml)중 락탐 22.08(1.29g; 8.44mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(2.40g; 63.2mmol)를 가하고 수득되는 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 물에 이어 15% 수성 NaOH를 가하고 수득되는 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 고체를 THF 및 MeOH로 골고루 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 디클로로메탄속에 재용해하고, 건조시키며, 감압하에 농축시켜 피롤리딘을 수득하고, 이를 정제없이 사용하였다.

휴니그 염기(Hunigs base)(4.5ml; 25.8mmol)을 -60℃에서 무수 디클로로메탄(50ml)중 N-Boc-L-3급-Leu-OH (1.76g; 7.6mmol), 조 피롤리딘 및 HATU(2.89g; 7.6mmol)의 혼합물에 질소 대기하에 가하였다. 수득되는 반응물을 밤새 서서히 실온으로 되도록 한다. EtOAc를 가하고 황색 용액을 희석된 수성 HCl, 포화된 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 EtOAc:헥산(1:3)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 아미드 22.09(2.00g)를 수득하였다.

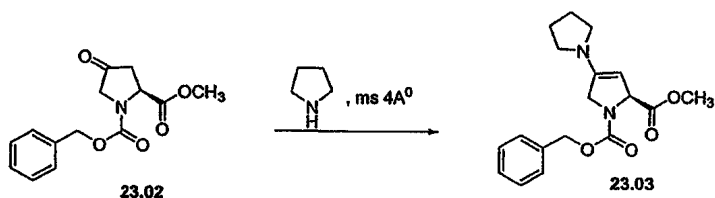
단계 7



알콜 22.09(2.00g; 5.67mmol)을 아세톤(116ml)속에 용해하고 빙욕 속에서 10분 동안 냉각시켰다. 이후에 당해 용액을 냉각시킨 존슨 시약(Jones reagent)(14.2ml; 약 2mmol/ml)에 가하고 수득되는 혼합물을 5℃에서 0.5시간 동안 교반하고 냉각유를 제거하였다. 반응물을 추가로 2시간 동안 실온에서 교반한 후 EtOAc(100ml)중 셀라이트(15g), 황산나트륨(28.54g)에 가하였다. 이소프로판올(15ml)을 1분 후에 가한 후 추가로 10분 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하고, 이를 EtOAc속에 용해하였다. 당해 용액을 물, 3% 수성 시트르산 및 염수로 세척하고, 건조 및 농축시켜 백색 고체로서의 목적 카복실산 22.01(1.64g)을 수득하였다.

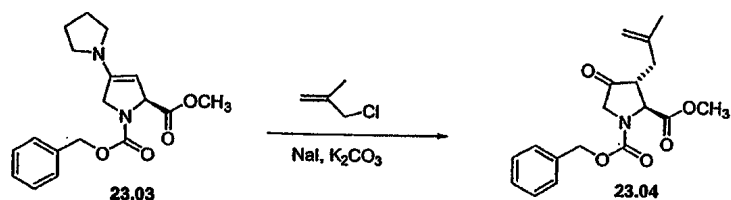
중간체 23.01의 제조

단계 1:



무수 메틸렌 클로라이드(35mL)중 에스테르 23.02(6.0g) 및 분자 체(molecular sieve)(5.2g)의 혼합물에 피롤리딘(5.7 mL, 66.36 mmol)을 가하였다. 수득되는 갈색 슬러리를 실온에서 N₂하에 24시간 동안 교반하고, 여과하며, 무수 CH₃CN으로 세척하였다. 합한 여액을 농축시켜 목적 생성물, 23.03을 수득하였다.

단계 2:



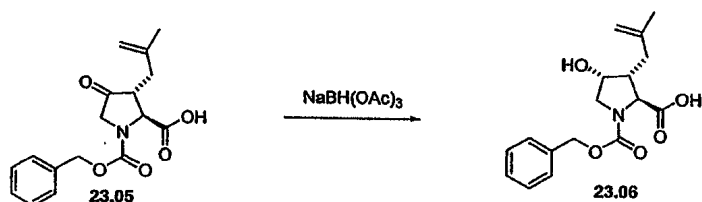
CH₃CN(35mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.03의 용액에 무수 K₂CO₃, 메트알릴 클로라이드(2.77g, 30.5 mmol) 및 NaI(1.07g, 6.7 mmol)를 가하였다. 수득되는 슬러리를 주위 온도에서 N₂하에 24시간 동안 교반하였다. 50 mL의 빙냉수를 가한 후 2N KHSO₄ 용액을 pH 1이 될 때까지 가하였다. EtOAc(100 mL)를 가하고 혼합물을 0.75시간 동안 교반하였다. 합한 유기 층을 수집하고 염수로 세척하며, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 증발시켜 목적 생성물, 23.04를 수득하였다.

단계 3:



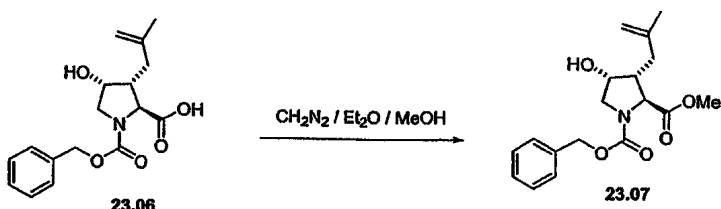
앞서의 단계로부터의 생성물 23.04(2.7 g, 8.16 mmol)를 디옥산(20mL)속에 용해하고 새로이 제조한 1N LiOH(9 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 N₂하에 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc속에 용해시키고 H₂O로 세척하였다. 합한 수성 상을 0℃로 냉각시키고 1N HCl을 사용하여 pH 1.65로 산성화하였다. 혼합한 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 산, 23.05(3.40 g)을 수득하였다.

단계 4:



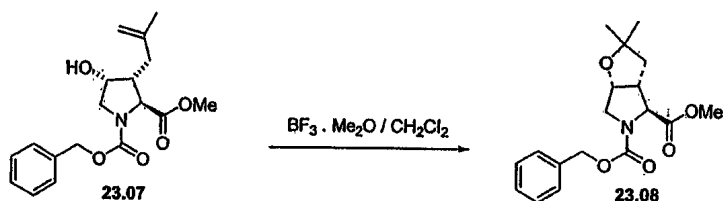
CH₂Cl₂(55mL)중 NaBH(OAc)₃(3.93g, 18.5 mmol)의 현탁액에 무수 CH₂Cl₂(20 mL) 및 아세트산(2 mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.05의 용액에 가하였다. 당해 슬러리를 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 빙 냉수(100mL)를 당해 슬러리에 가하고 1/2시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 여과하고, 건조시키고 증발시켜 목적 생성물, 23.06을 수득하였다.

단계 5:



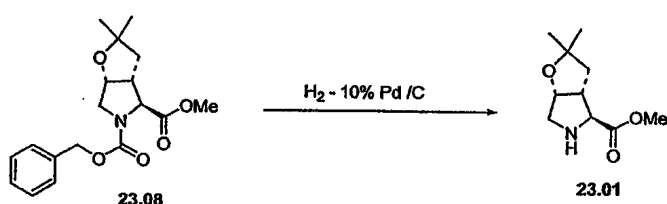
MeOH(40mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.06(1.9g)의 용액에 과량의 CH₂N₂/Et₂O 용액으로 처리하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켜 조 잔사를 수득하였다. 잔사를 EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 순수한 목적 생성물, 23.07을 수득하였다.

단계 6:



무수 CH_2Cl_2 (40mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.07(1.36 g)의 용액에 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$ (0.7 mL)를 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 20시간 동안 교반하고 포화된 NaHCO_3 (30 mL)로 퀀칭시키고 1/2 시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 농축시켜 조 잔사를 수득하였다. 잔사를 EtOAc/헥산의 구배로 용출시키는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 0.88g의 목적 화합물, 23.08을 수득하였다.

단계 7:



MeOH(30mL)중 앞서의 단계로부터의 생성물 23.08(0.92 g)의 용액에 실온에서 10% Pd/C(0.16g)을 가하고 주위 온도에서 1atm하에 수소화시켰다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고 농축 건조시켜 목적 화합물, 23.01을 수득하였다.

P3 잔사의 제조

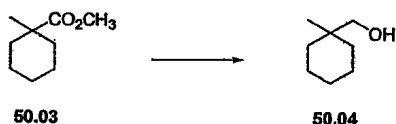
중간체 50.01의 제조

단계 1



MeOH(150mL)중 화합물 50.02(15 g)의 용액에 농 HCl(3 내지 4 mL)을 가하고 당해 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르(250 mL)속에 취하고 냉각된 중탄산나트륨 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 메틸 에스테르 50.03(12.98 g)을 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 2:



상기로부터의 메틸 에스테르 50.03을 메틸렌 클로라이드(100 mL)속에 용해하고 -78°C 로 질소 대기하에 냉각시켰다. DIBAL(메틸렌 클로라이드중 1.0M 용액, 200 mL)을 2시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 16시간에 걸쳐 가온시켰다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고 MeOH(5 내지 8 mL)를 적가하였다. 수성 10% 나트륨 칼륨 타르타레

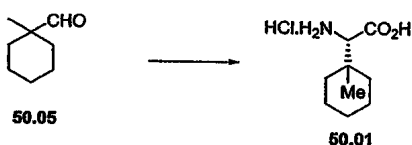
이트(200 mL)의 용액을 교반하면서 서서히 가하였다. 메틸렌 클로라이드(100mL)로 희석시키고 유기 층을 (일부 백색 침전물과 함께) 분리하였다. 유기 층을 1N HCl(250 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 선명한 오일로서의 알콜 50.04(11.00 g)을 수득하였다.

단계 3:



상기로부터 알콜 50.04를 메틸렌 클로라이드(400 mL)속에 용해시키고 질소 대기하에 0℃로 냉각시켰다. PCC(22.2 g)를 일부씩 가하고 반응 혼합물을 16시간에 걸쳐 실온으로 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르(500 mL)로 희석시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축시키고 잔사를 디에틸 에테르(500 mL)속에 용해시켰다. 이를 실리카 겔의 패드를 통과시키고 여액을 농축시켜 알데하이드 50.05를 수득하고 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

단계 4:

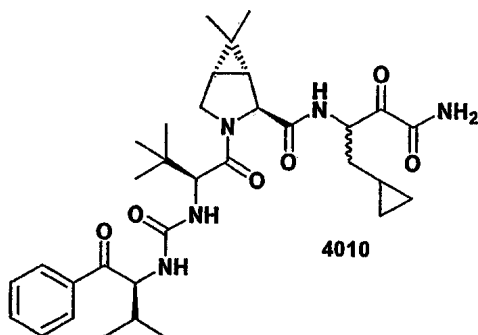


상기로부터의 알데하이드 50.05를 필수적으로 문헌[참조: Chakraborty et. al., Tetrahedron, 1995,51 (33), 9179-90]의 방법을 사용하여 목적 물질 50.01로 전환시켰다.

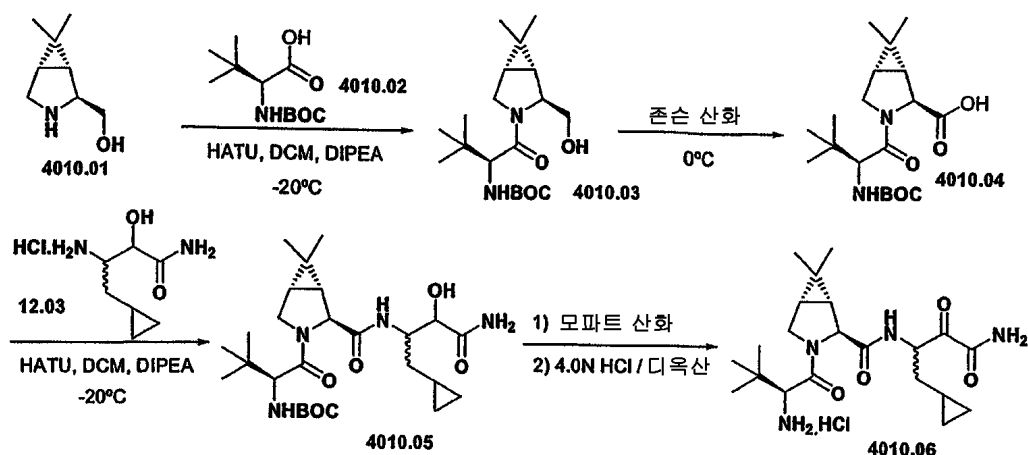
실시예

표 1로부터의 구체적인 실시예들의 제조

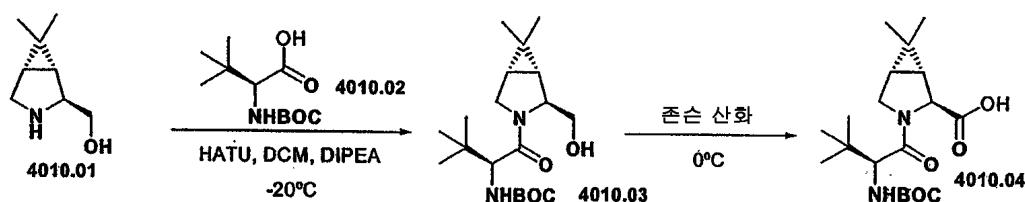
실시예 I: 식 4010의 화합물의 제조



부분 I: 중간체 4010.06의 제조

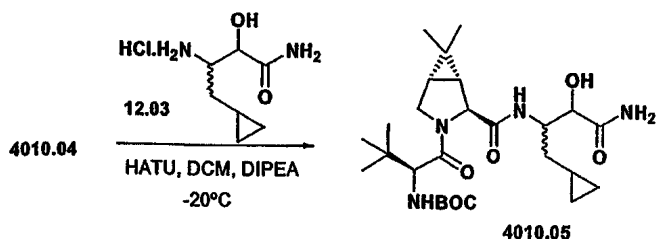


단계 1:



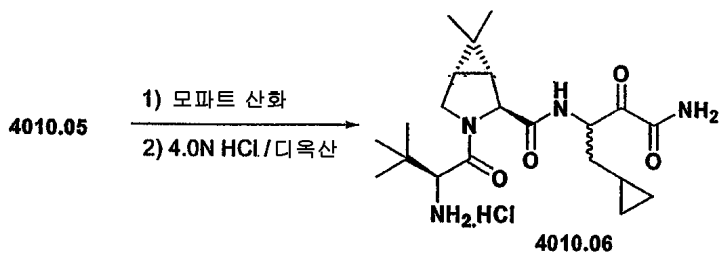
DCM(200mL)중 문헌(참조: R. Zhang 및 J. S. Madalenoitia; J. Org. Chem. 1999, 64, 330)의 방법에 따라 제조한 아민 4010.01(10g, 72mmol)의 -20°C 용액에 HATU(1.05 당량, 28.8g), Boc-L-3급 루이신(미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리히 케미칼 코퍼레이션 제조원, 1.1 당량, 79.2 mmol, 18.3g) 및 DIPEA(0.2 mol, 40 mL)을 가하였다. 반응물을 24 시간 동안 교반한 후 EtOAc로 희석시키고 NaHCO_3 로 세척하였다. 유기 층을 시트르산에 이어 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사 4010.03(72 mmol)를 0°C 에서 아세톤(1.2L)속에 용해하였다. 이후에, 5 당량의 존스 시약(138 mL, 360 mmol, 70mL)의 농 H_2SO_4 속에 삼산화크롬 91g을 용해시켜 제조)을 가하였다. 45분 후, TLC에 의해 출발 물질이 검출되지 않았다. 이소프로판올(40 mL)를 가하고 500 mL의 EtOAc를 가하였다. 녹색 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과제거하고 여액을 농축 건조시켰다. 잔사를 10% 탄산나트륨으로 희석시키고 Et_2O 로 추출하였다. 수성 층을 HCl 3.0N 로 pH = 2로 산성화하고 EtOAc(200 mL로 3회)로 추출하였다. 이후에, 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켜 21.55g의 중간체 4010.04를 수득하였다.

단계 2:



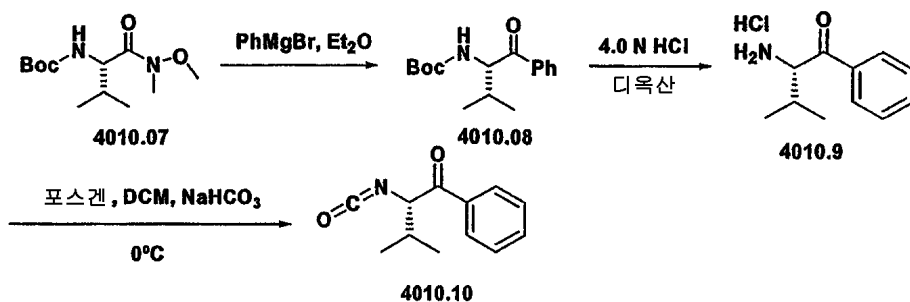
DCM(300mL)중 화합물 4010.04(10.4g, 28mmol)의 -20°C 의 용액에 HATU(1.05 당량, 29.4mmol, 11.2g), 아민 염 12.03(1.0 당량, 28mmol, 5.48g, 중간체의 제조, P1-P' 잔기의 제조에 기술된 바와 같이 제조)을 가하였다. -20°C 에서 10분 후, DIPEA(3.6 당량, 100 mmol, 17.4mL)을 가하였다. 반응물을 당해 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 16시간 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 NaHCO_3 , 시트르산(10%, w/w) 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 14 g의 중간체 4010.05를 수득하였다.

단계 3:

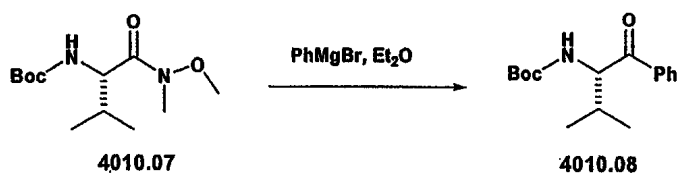


Et₃N(3 당량, 5.2 mmol, 0.72 mL)을 실온에서 EtOAc(12mL)중 조 화합물 4010.05 (1.06g, 1.73 mmol 이론치) 및 EDCI(4 당량, 6.92 mmol, 1.33g)의 혼합물에 가하였다. 첨가후, DMSO(4.5 mL)를 서서히 충전시켰다. 이어서 20 내지 30℃의 온도로 메탄설폰산(3.6 당량, 6.22 mmol, 0.4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후, TLC는, 반응이 완료되었음을 나타내었다. 0℃에서, EtOAc(12 mL) 및 빙 수(2 mL)의 급냉 혼합물을 가하였다. 2분 후, 2 상 혼합물이 침전시키고 층을 분리하였다. 상부 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사를 HPFC, 25+ M, 헥산중 15% 내지 60%(EtOAc)로 정제하였다. 정제로 케토아미드(0.6g)를 수득하였다. 케토아미드(0.6g)의 실온 용액에 디옥산중 4.0N HCl 용액 25mL를 가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하여 완료를 관측하고 약 5mL로 농축시키고 헵탄 및 에테르(각각 10 mL)로 희석시켰다. 수득되는 백색 침전물을 여과제거하고 N₂ 유동하에 건조시켜 0.49 g (81% 수율)의 중간체 4010.06을 수득하였다.

부분 II: 중간체 4010.10의 제조

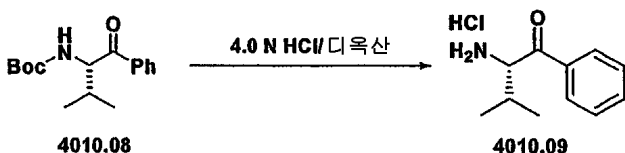


단계 1:



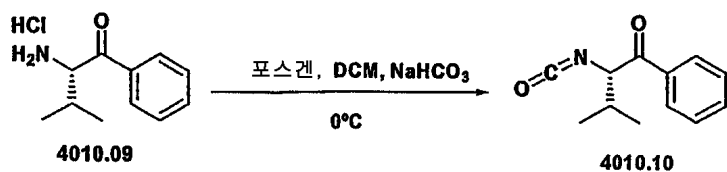
PhMgBr(2.5 당량, 40 mL)을 약 -78℃에서 시판하는 바인렙 아미드(Weinreb amide) 4010.07(미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리히 케미칼 캄파니 제조원, 12g, 46 mmol)의 Et₂O(200mL)의 용액에 가하였다. 2시간 후, 반응물을 HCl 1.0N을 첨가하여 퀀칭시키고, EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하며, MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사를 HPFC 바이오테지(바이오테지) 75+ S, 헥산중 2%(EtOAc) 내지 8%(EtOAc)로 정제하였다. 3.76g의 화합물 4010.08을 수득하였다.

단계 2:



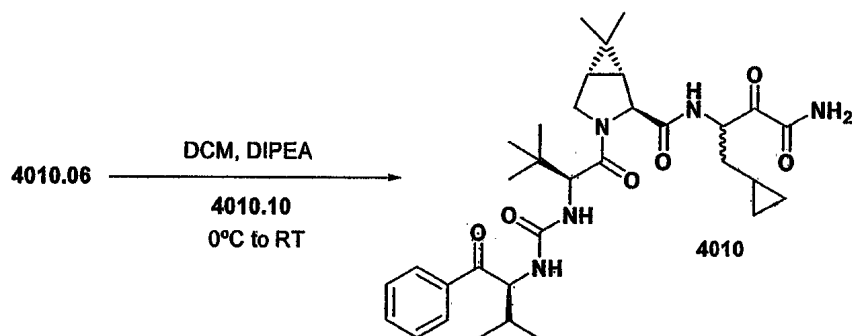
화합물 4010.08(1.93g, 6.9 mmol)에 5 mL의 4M HCl(디옥산중)을 가하였다. 반응물을 실온에서 50분 동안 교반하고 농축 건조시켜 1.29g의 생성물 4010.09를 수득하였다.

단계 3:



CH₂Cl₂(50 mL) 및 NaHCO₃(포화)(50 mL)중 포스겐 (6.3 mL)의 0°C 용액에 화합물 4010.09(1.29g, 6 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후 분리하였다. 유기 층을 Na₂SO₄(무수)위에서 건조시키고 진공하에 1/2 용적으로 병용을 사용하여 농축시켰다. 이를 20mL로 CH₂Cl₂를 사용하여 희석시켜 CH₂Cl₂중 0.3M 용액으로서의 화합물 4010.10을 수득하였다.

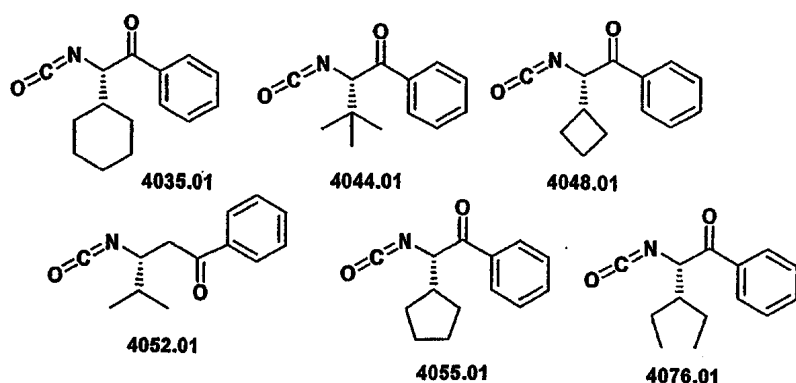
부분 III: 표 1의 식 4010의 화합물의 제조



일반적인 방법 C 수행: CH₂Cl₂(2mL)중 아민 4010.06(20 mg, 0.045 mmol)의 0°C의 용액에 이소시아네이트 4010.10(2 당량, 0.3 mL)에 이어 DIPEA(0.035 mmol, 0.06 mL)를 가하였다. 반응물을 실온에서 1.2시간 동안 교반한 후 EtOAc로 희석시키고 포화된 NH₄Cl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 농축 건조시켰다. 잔사를 헥산중 40% 아세톤을 사용하여 플레이트로 정제함으로써 12.7mg의 생성물 4010(46% 수율)을 수득하였다; LCMS: (610.1: M+ 1), (632: M+ Na).

표 1에 기술된 HCV 억제제 4028, 4031, 4062, 4082, 4102, 4109, 4110, 4119, 4120, 4151, 4152, 4153, 4154, 4163, 4165, 4176, 4184 및 4201을 중간체 4010.10을 사용하여 제조하였다.

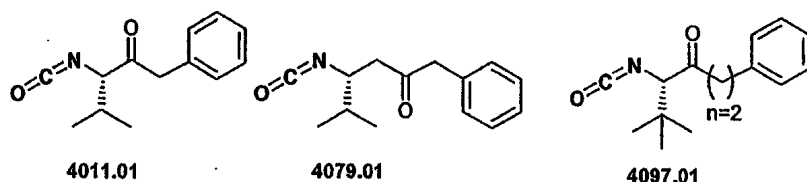
실시예 II: 식 4035.01, 4044.01, 4048.01, 4052.01, 4055.01 및 4076.01의 중간체의 제조:



이소시아네이트 4035.01, 4044.01, 4055.01, 4048.01 및 4076.01을 제조 실시예 I에서 요약한 과정에 따라 시판되는 (L)-발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드를 상응하는 3급-루이신, 사이클로헥실글리신, 스피로사이클로헥실글리신, 사이클로부틸글리신, 호모발린, 사이클로펜틸글리신 각각으로 대체함으로써 제조하였다. N,O-디메틸하이드록실 아마이드를 시판되는 N-Boc 아미노산으로부터 식 4032의 화합물의 제조 실시예의 단계 1에 요약된 과정에 따라 제조하였다.

표 1에 기술된 HCV 억제제 4035, 4042, 4044, 4048, 4051, 4052, 4055, 4076, 4126, 4141 및 4147을 중간체 4005.01, 4035.01, 4048.01, 4052.01, 4055.01 및 4076.01을 사용하여 앞서 기술된 일반 과정에 따라 제조하였다.

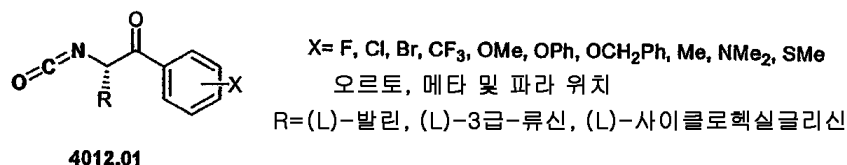
실시예 III: 식 4011.01, 4079.01 및 4097.01의 중간체의 제조



이소시아네이트 4011.01, 4079.01 및 4097.01을 제조 실시예 I에 요약된 과정에 따라 단계 1에서 페닐마그네슘 브로마이드를 시판되는 벤질마그네슘 클로라이드 및 펜에틸마그네슘 클로라이드에 의해 (L)-발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-호모발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 3급-루이신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드로 대체함으로써 제조하였다.

표 1에 기술된 HCV 억제제 4011, 4068, 4079 및 4097을 중간체 4011.01, 4079.01 및 4097.01을 사용하여 앞서 기술된 일반 과정에 따라 제조하였다.

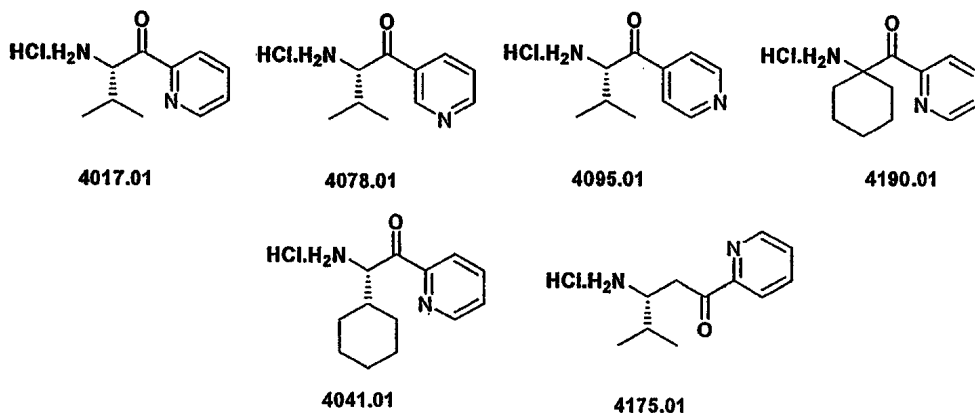
실시예 IV: 식 4012.01의 중간체의 제조



이소시아네이트의 유형 4012.01을 제조 실시예 I에 요약된 과정에 따라 단계 1에서 페닐마그네슘 브로마이드를 상응하게 시판되는 오르토, 메타 또는 파라-치환된 페닐 그리냐드 시약(예로서 X = F, Cl, Br, CF₃, OMe, OPh, OCH₂Ph, Me, NMe₂, SMe를 포함하나 이에 한정되지 않음)에 의해 (L)-발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 상응하는 3급-루이신 및 사이클로헥실글리신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드로 대체함으로써 제조하였다.

표 1에 기술된 HCV 억제제 4012, 4027, 4029, 4045, 4064, 4071, 4075, 4083, 4088, 4090, 4094, 4100, 4104, 4113, 4121, 4122, 4130, 4136, 4140, 4157, 4160 및 4177을 앞서 기술된 일반 과정에 따라 중간체 4012.01을 사용하여 제조하였다.

실시예 V: 식 4017.01, 4078.01, 4095.01, 4041.01, 4175.01 및 4190.01의 중간체의 제조



아민 염 4017.01, 4041.01, 4078.01, 4095.01 및 4175.01을, 제조 실시예 I 단계 1 및 단계 2에 요약된 과정에 따라 단계 1에서 페닐마그네슘 브로마이드를 상응하는 (L)-발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-호모발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-3급-류이신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-사이클로헥실글리신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드와 반응한 상응하는 마그네슘 브로마이드 피리딘으로 대체하여 제조하였다. 상응하는 2, 3 및 4 마그네슘 브로마이드 피리딘을 문헌(참조: Queguiner 등, Tetrahedron, 2000, 56, 1349-1360)에 따라 제조하였다. 아민 염 4190.01의 경우, 마그네슘 브로마이드 피리딘을 알데하이드 4190.02와 반응시키고 알콜 4190.03을 피리딘 케톤 4190.04로 식 4190.01에 따라 산화시켰다.

식 4190.01: 중간체 4190.04의 제조

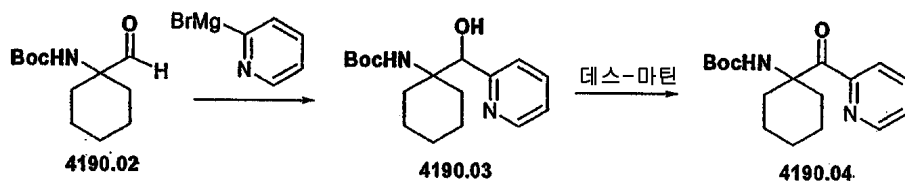
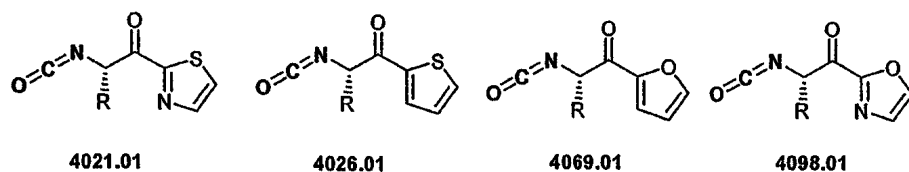


표 1에 기술된 HCV 억제제 4017, 4022, 4041; 4065, 4078, 4095, 4096, 4101, 4168, 4170, 4172, 4176, 4190, 4199 및 4205를 아민 염 4017.01, 4041.01, 4078.01, 4095.01, 4175.01 및 4190.01 및 상응하는 이소시아네이트 또는 4-니트로페닐 카바메이트를 사용하여 표적 화합물의 제조를 위한 일반 식의 방법 D에 따라 제조하였다.

실시예 VI: 식 4021.01, 4026.01, 4069.01 및 4098.01의 중간체의 제조

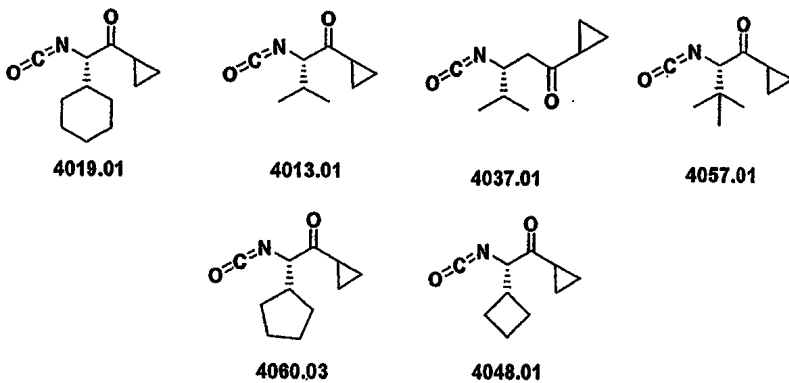


R = (L)-발린, (L)-3급-류이신, (L)-사이클로헥실글리신.

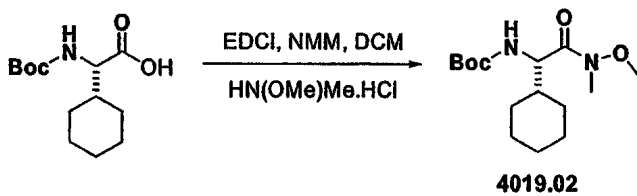
유형 4021.01, 4026.01, 4069.01 및 4098.01의 이소시아네이트를, 제조 실시예 I에 요약된 과정에 따라 단계 1에서 페닐마그네슘 브로마이드를 상응하는 (L)-발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-호모발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-3급-류이신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-사이클로헥실글리신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드와 반응한 공지된 리티오-푸란, 티아졸, 티오펜 및 옥사졸로 대체하여 제조하였다.

표 1에 기술된 HCV 억제제 4021, 4024, 4026, 4034, 4069, 4073, 4077, 4098, 4106, 4117, 4148, 4158, 4159, 4171, 4174, 4181, 4185, 4189, 4191, 4208 및 4209를 식 4021.01, 4026.01, 4069.01 및 4098.01의 중간체를 사용하여 앞서 기술된 일반 과정에 따라 제조하였다.

식 VII: 식 4019.01, 4013.01, 4037.01, 4057.01, 4060.01 및 4048.01의 화합물의 제조

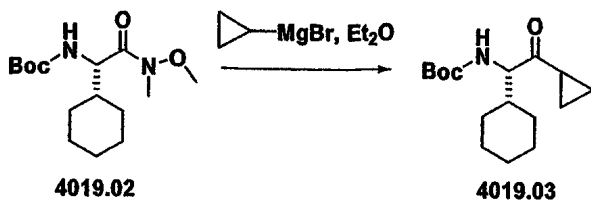


단계 1:



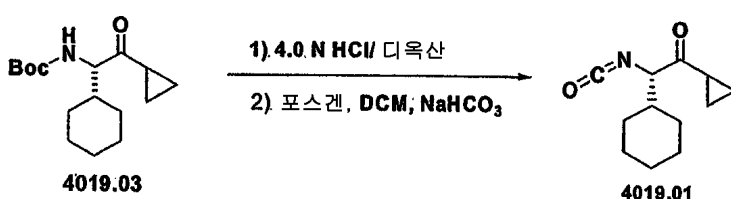
DCM(130mL)중 Boc사이클로헥실글리신(10g, 36 mmol)의 -10°C 용액에 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.7g, 37.8 mmol), NMM(4.2 mL, 37.8 mmol) 및 EDCI(7.3g, 37.8 mmol)를 15분내에 부분적으로 가하였다. 반응물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반한 후 HCl(1N, 55 mL)을 가하였다. 반응물을 DCM(50 mL로 2회)으로 추출하고 합한 유기 층을 NaHCO_3 에 이어 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축 건조시켜 점성 오일로서의 화합물 4019.02(10.8g)를 수득하였다.

단계 2:



에테르(40mL)중 화합물 4019.02(1.1g, 3.66 mmol)에 사이클로프로필마그네슘 브로마이드(22 mL, 3 당량, THF중 0.5M)를 0°C 에서 가하였다. 반응물을 5분 후에 실온으로 가온시키고 이 동안 반응물을 1N HCl을 가하여 퀀칭시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 농축 건조시켰다. 잔사를 HPFC 바이오테치 25+ S, 헥산중 3% (EtOAc) 내지 13% EtOAc로 정제하여 화합물 4019.03(0.676g, 66% 수율)을 수득하였다.

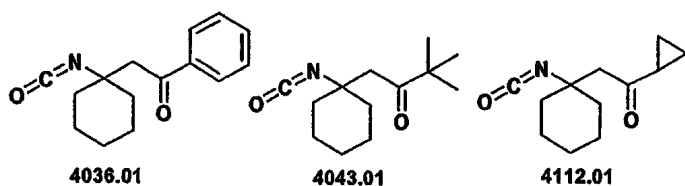
단계 3:



이소시아네이트 4019.01를 제조 실시예 I의 단계 2 및 3에 따라 제조하였다. 식 4013.01, 4037.01, 4057.01, 4060.01 및 4048.01의 이소시아네이트를 상기 기술된 바와 같이 단계 2에서 (L)-사이클로헥실글리신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드를 (L)-발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-호모발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-3급-루이신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-사이클로펜틸글리신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 또는 (L)-사이클로부틸글리신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드로 대체하여 제조하였다.

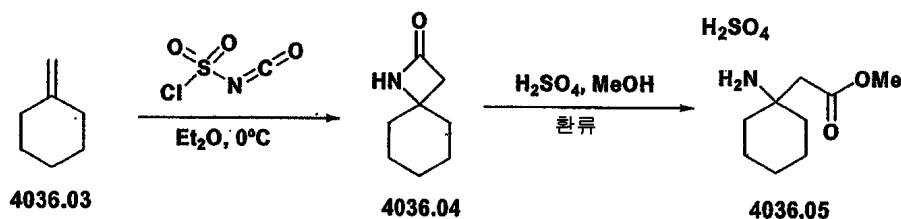
표 1에 기술된 HCV 억제제 4013, 4016, 4018, 4019, 4023, 4032, 4033, 4037, 4039, 4040, 4048, 4057, 4060, 4066, 4074, 4084, 4086, 4091, 4092, 4093, 4099, 4103, 4105, 4111, 4114, 4123, 4129, 4131, 4132, 4133, 4135, 4138, 4139, 4144, 4149, 4150, 4155, 4156, 4161, 4164, 4167, 4169, 4173, 4186, 4187, 4192, 4193, 4195, 4197, 4200, 4204, 4206 및 4207를 앞서 기술된 일반 과정에 따라 식 4019.01, 4013.01, 4037.01, 4057.01, 4060.01 및 4048.01의 중간체를 사용하여 제조하였다.

실시예 VIII: 식 4036.01, 4043.01 및 4112.01의 중간체의 제조



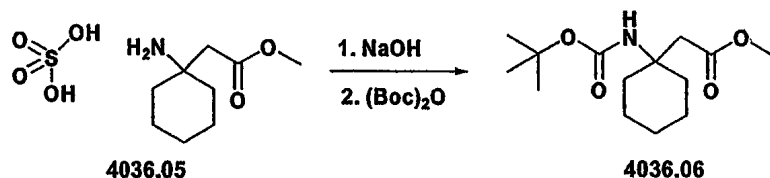
식 4036.01, 4043.01 및 4112.01의 이소시아네이트를 제조 실시예 I에 요약된 과정에 따라서 페닐마그네슘 브로마이드, 3급-부틸 리튬 및 사이클로프로필마그네슘 브로마이드를 사용하여 단계 1에서 (L)-발린 N,O-디메틸하이드록실 아마이드를 다음과 같이 제조한 호모-스피로사이클로헥실글리신 N,O-디메틸하이드록실 아마이드 4036-02로 대체시켜 제조하였다.

단계 1:



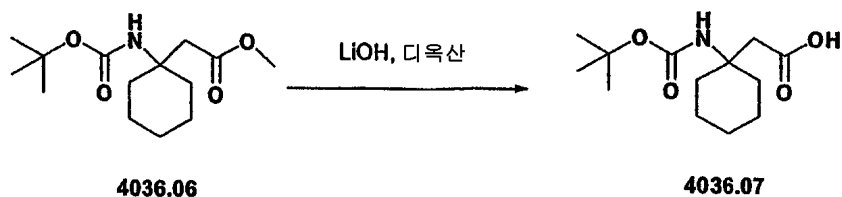
에스테르 4036.05를 문헌[참조: T. Suzuki, Chem. Pharm. Bull. 46(7) 1116- 1124 (1998)]에 따라 메틸렌사이클로헥산 4036.03 (3.5g, 36.4 mmol) 및 클로로설포닐 이소시아네이트(1.03 당량, 37.625 mmol, 3.3mL)로부터 황산으로 제조하고 황산으로 처리하였다. 4.7g의 무색 오일 4036.04를 수득하였다.

단계 2:



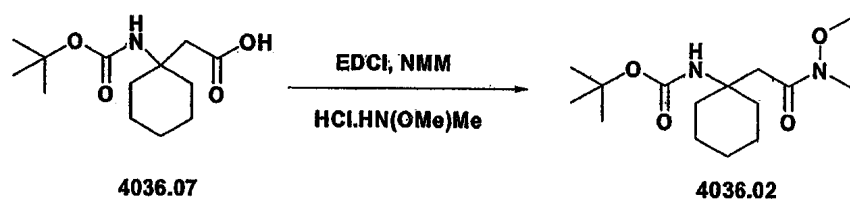
디옥산(10mL)중 화합물 4036.05(1g, 3.71 mmol)의 실온 용액에 (Boc)₂O (1.1 당량, 4 mmol, 0.9g)에 이어 포화 NaHCO₃ 을 가하여 pH = 9에 이르도록 하였다. 18시간 후, 반응물을 Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 시트르산(10% w/w) 및 염수로 연속해서 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 1g의 화합물 4036.06을 수득하였다.

단계 3:



디옥산(30mL)중 화합물 4036.06(5g, 18.4 mmol)의 실온 용액에 30mL(1.5 당량)의 1.0 LiOH를 가하였다. 5시간 후, 반응물을 Et₂O로 희석시키고 추출하였다. H₂O 층을 1N HCl로 Ph = 1.5로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며, 진공하에 농축시켜 4.75g의 화합물 4036.07을 수득하였다.

단계 4:

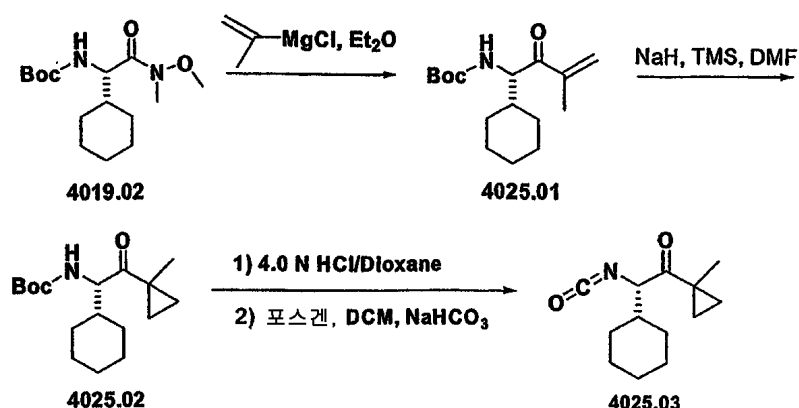


DCM 35mL중 화합물 4036.07(12.6 mmol, 3.25g)의 0℃ 용액에 HCl을 가하였다. HN(OMe)Me (1.05 당량, 13.23 mmol, 1.27g) 및 NMM (1.05 당량, 13.23 mmol, 1.5 mL)을 10분에 걸쳐 부분적으로 가(1.05 당량, 13.23 mmol, 2.54 g)하였다. 반응이 완료된 경우, HCl 1.5N을 가하고(50 mL) 반응물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켜 3.5g의 화합물 4036.02를 수득하였다.

표 1에 기술된 HCV 억제제 4036, 4043, 4061, 4067, 4080, 4112 및 4115를 앞서 기술된 일반 과정에 따라 식 4036.01, 4043.01 및 4112.01의 중간체를 사용하여 제조하였다.

실시에 IX: 식 4025의 화합물의 제조

반응식 IX



에테르(50mL)중 아미드 4019.02(0.8g, 2.66 mmol)에 0℃에서 이소프로페닐마그네슘 브로마이드(미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리히 케미칼 코퍼레이션 제조원 19 mL, 9.5 mmol, 3.6 당량)을 가하였다. 반응물을 5분 후에 실온으로 가온시키고 실온에서 3시간 동안 교반한 후 1N HCl을 첨가하여 퀀칭시키고, 반응물을 EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 헥산중 10% EtOAc를 사용하여 HPFC에 의해 정제함으로써 0.304g의 생성물 4025.01(수율 = 40.6%)을 수득하였다.

트리메틸설폭소늄 요오다이드(237 mg, 1.08 mmol)를 DMF중 NaHI(43 mg, 1.08 mmol, 오일 중 60%)의 현탁액에 실온에서 한번에 가하고 N₂하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시켰다. 1mL의 DMF중 케톤 4025.01 (304. mg, 1.08 mmol)의 용액을 혼합물에 적가하고 -30℃ 내지 0℃에서 2시간 동안 교반한 후 3mL의 H₂O를 -20℃에서 반응 혼합물에 적가하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 유기 층을 수성 NH₄Cl, H₂O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켰다. 잔사를 CH₂Cl₂중 0 내지 1% EtOAc을 사용하는 HPFC에 의해 정제하여 176mg의 케톤 4025(수율 = 54%)를 수득하였다. 광학 회전: [α]_D²⁰ = +87.12 (c=7.5mg/2mL, 20℃, CHCl₃).

이소시아네이트 4025.03을 제조 실시예 VII(식 VII)의 단계 3에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

표 1에 기술된 HCV 억제제를 앞서 기술된 일반 과정에 따라 식 4025.03의 중간체를 사용하여 제조하였다.

실시예 X: 식 4179의 화합물의 제조

반응식 X

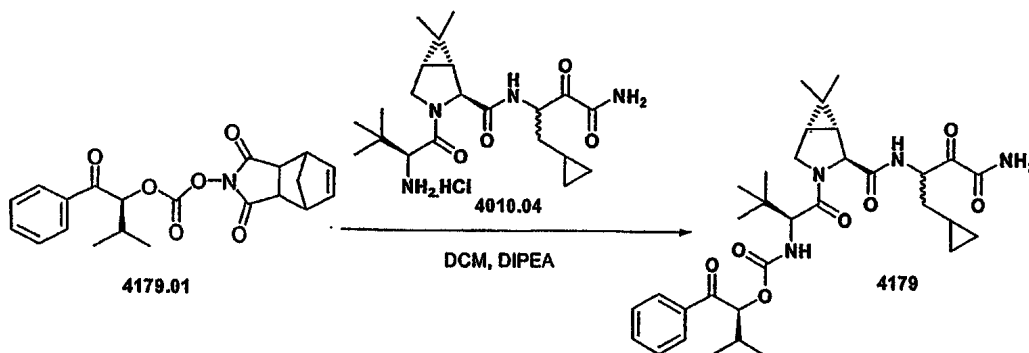
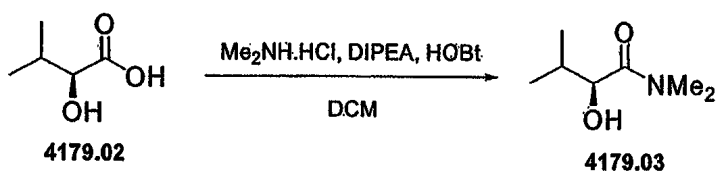


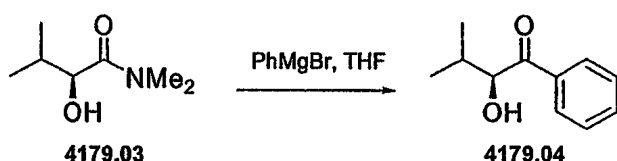
표 1에 기술된 HCV 억제제를 상기 반응식 X에 따라서 하기 기술된 과정에 따라 제조한 식 4179.01의 중간체를 사용하여 제조하였다.

단계 1:



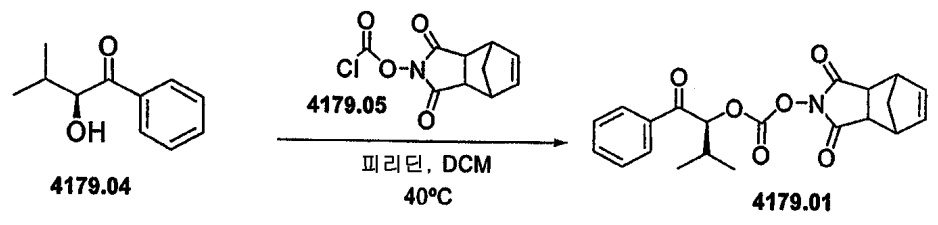
THF(20mL)중 (S)-하이드록시이소발레르산(4.4g, 37 mmol), 디메틸아민 하이드로클로라이드(3.0g, 37 mmol), 및 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸(5g, 37 mmol)의 혼합물에 디이소프로필에틸아민(6.4 mL, 37 mmol)을 -20℃에서 적가한 후 디사이클로헥실카보디이미드(8g, 39 mmol)를 한번에 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 18시간 후, 형성된 침전물을 여과하고 EtOAc로 추출하고, 합한 여액을 진공하에 농축시키고 잔사를 바이오테지 75+ S 컬럼(35% EtOAc/Hex)으로 정제하여 5.3 g의 아마이드 4179.03을 수득하였다.

단계 2:



무수 THF(30mL)중 화합물 4179.03(1.5g, 10 mmol)에 0℃에서 페닐마그네슘 브로마이드(10 mL, 에테르중 3.0M)를 가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온시키고 실온에서 밤새 교반한 후 1N HCl을 첨가하여 퀀칭시키고, EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 헥산중 15 내지 25% EtOAc를 사용하여 HPFC 바이오테지 25+ M으로 정제하여 1.6 g의 화합물 4179.04를 수득하였다.

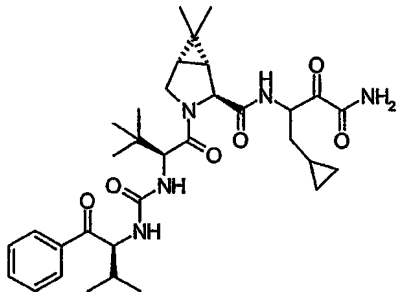
단계 3:

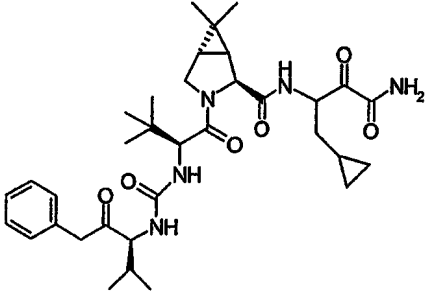
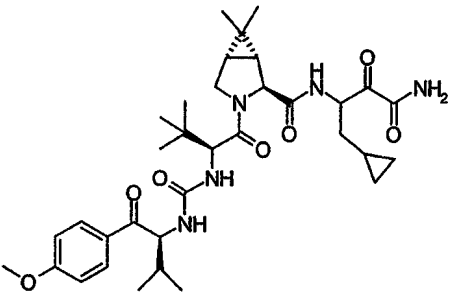
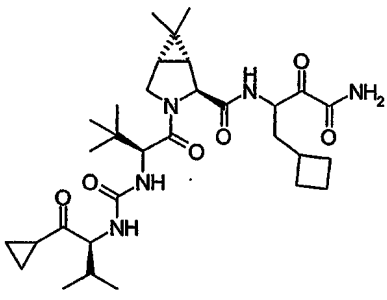


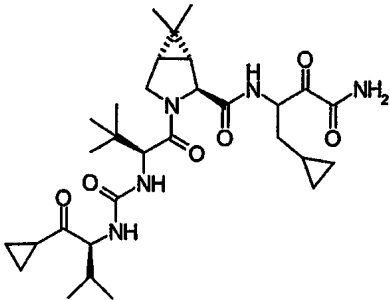
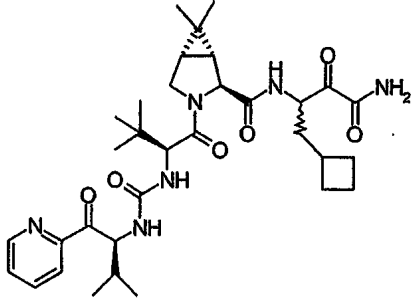
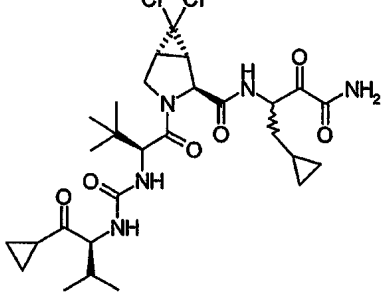
0℃에서 CH₂Cl₂중 클로로포르메이트 4179.05에 화합물 4179.04(0.8g, 4.5 mmol) 및 피리딘(0.5 mL)의 용액을 적가하였다. 반응물을 40℃로 더운 물을 사용하여 가온시키고 1.5시간 동안 교반한 후 EtOAc로 희석시키고, 포화된 NaHCO₃, CuSO₄, 및 염수로 세척하고, MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 컬럼 바이오테지 25+ S(40 내지 EtOAc/헥스)로 정제하여 580 mg의 화합물 4179.01을 수득하였다.

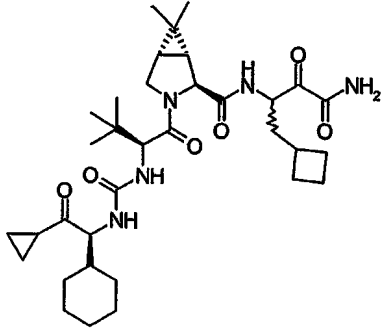
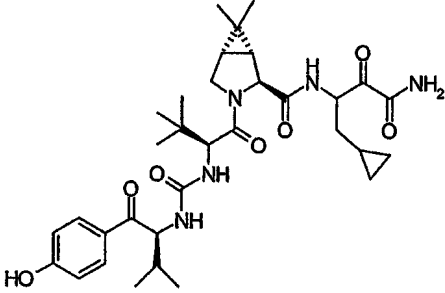
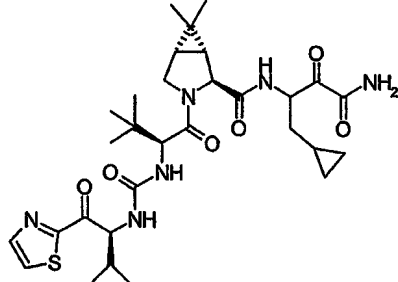
표 1에 보고된 다른 모든 HCV 억제제는 실시예 I 내지 VIII에서 상기 기술한 과정에 따라 제조할 수 있다.

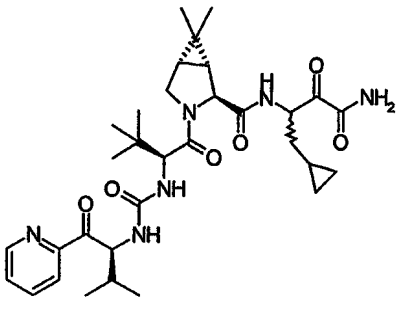
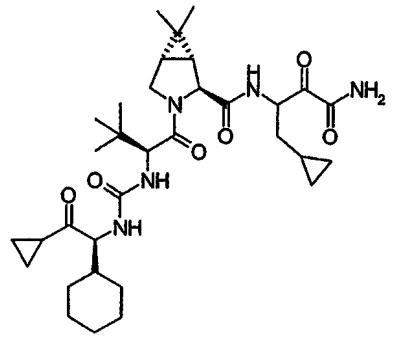
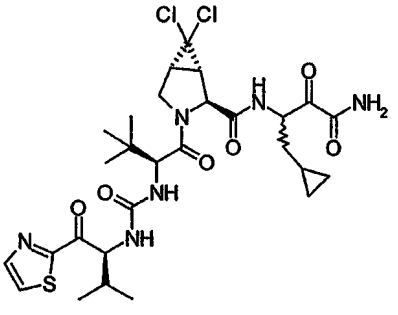
[표 1]

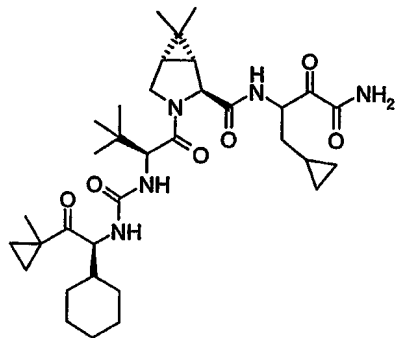
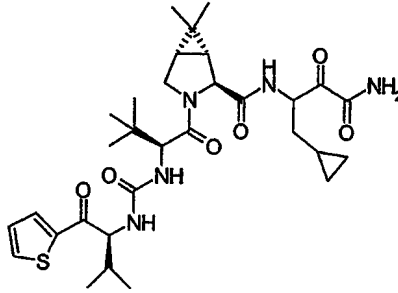
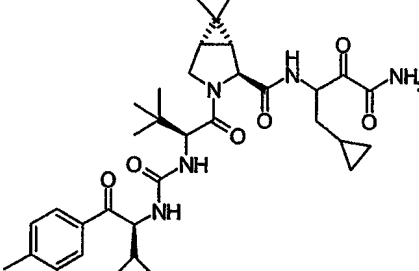
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4010		610	A

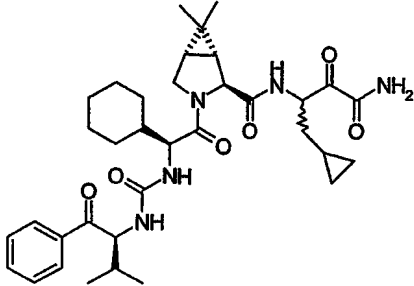
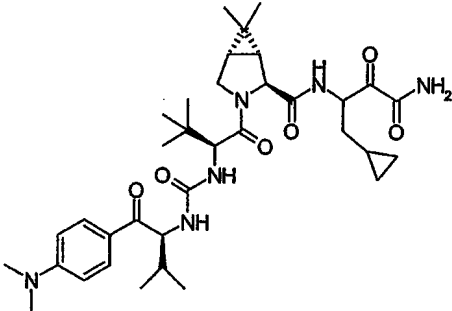
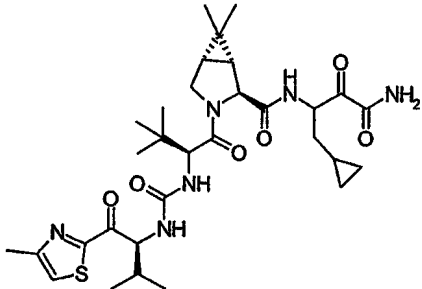
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4011		624	A
4012		640	A
4013		588	A

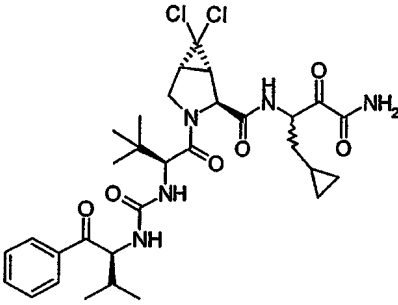
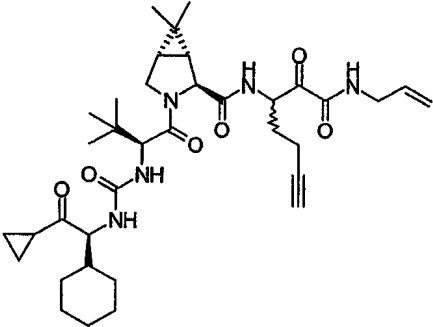
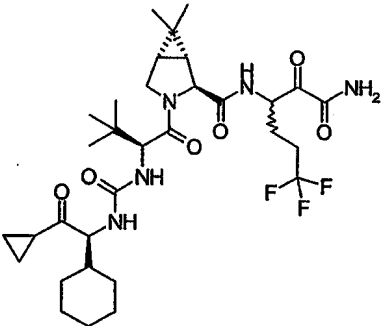
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4016		574	A
4017		625	A
4018		615	A

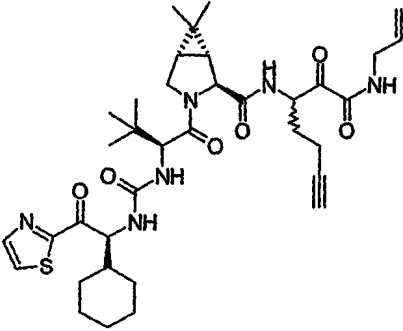
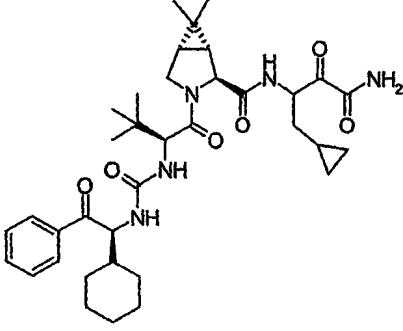
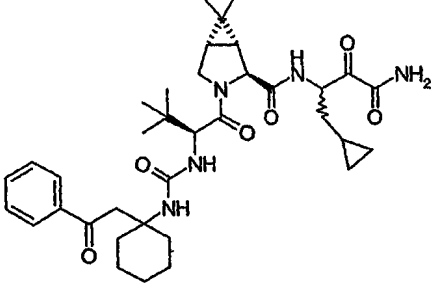
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4019		628	A
4020		626	A
4021		617	A

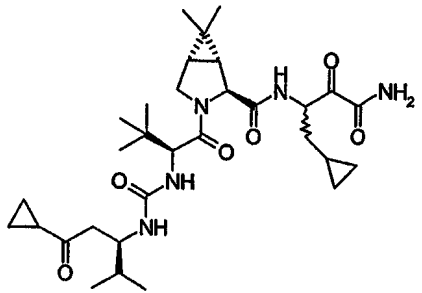
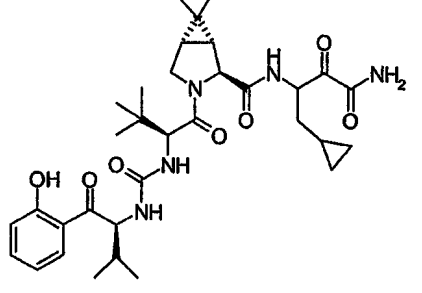
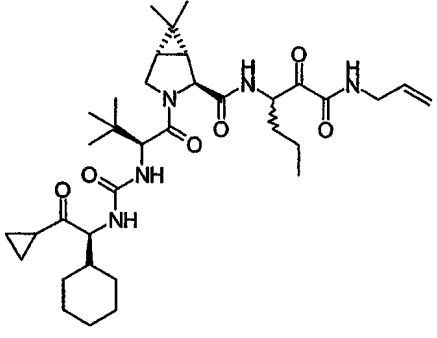
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4022		611	A
4023		614	A
4024		658	A

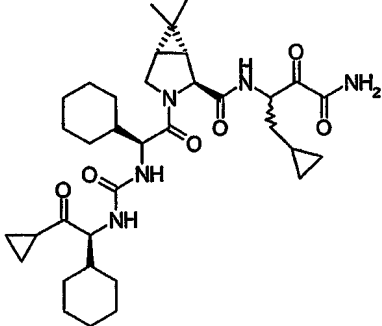
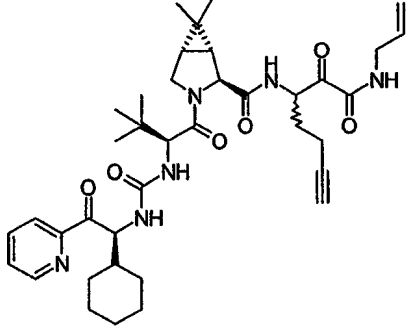
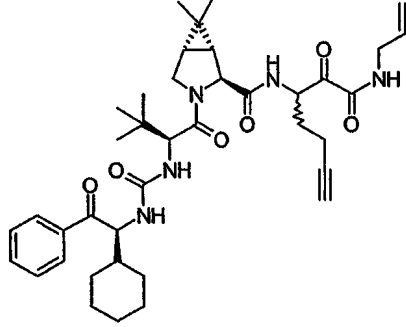
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4025		628	A
4026		616	A
4027		624	A

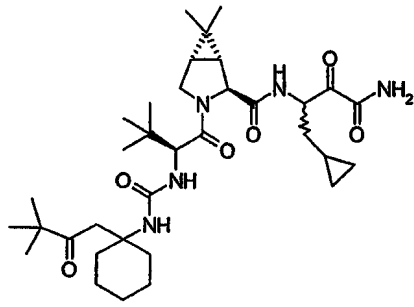
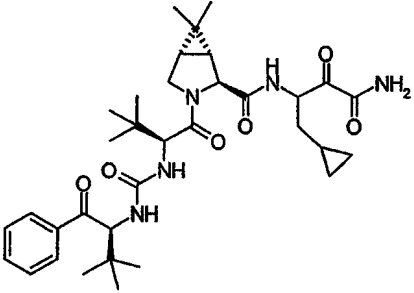
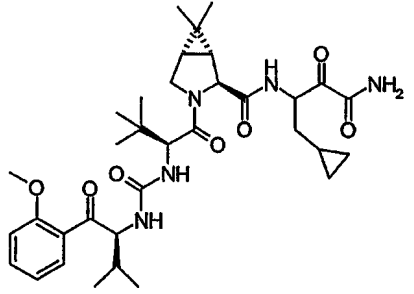
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4028		636	A
4029		653	A
4030		631	A

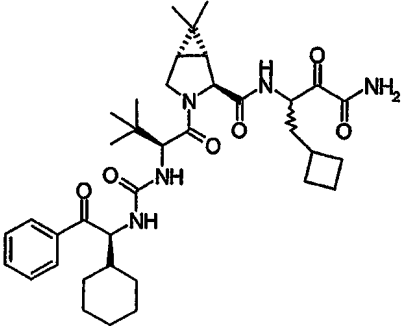
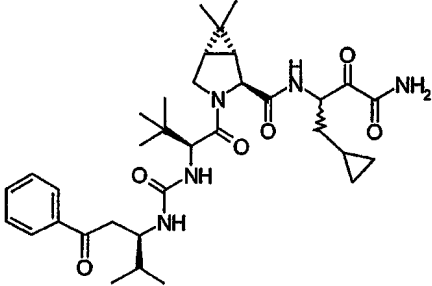
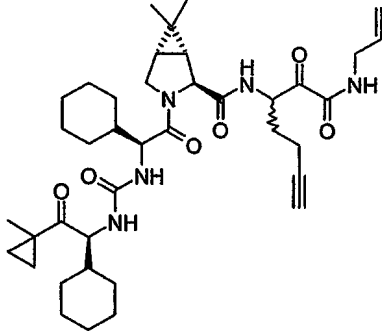
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4031		651	A
4032		652	A
4033		656	A

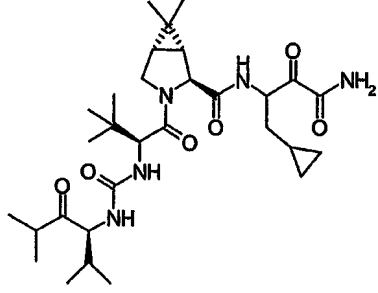
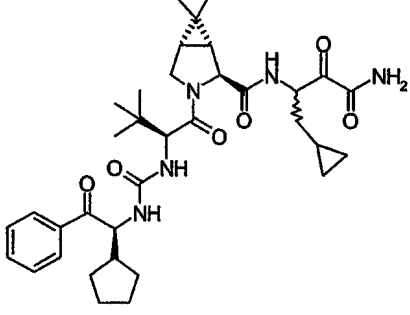
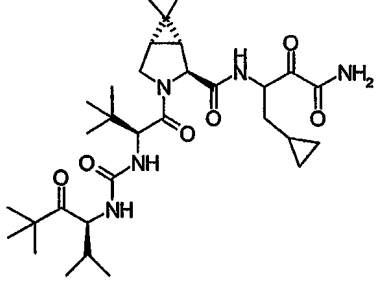
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4034		695	A
4035		650	A
4036		650	A

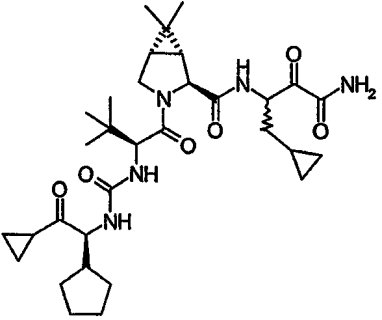
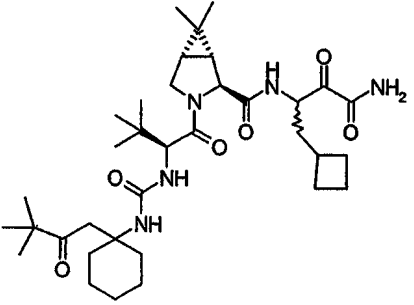
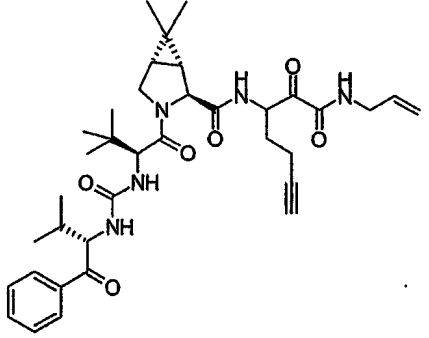
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4037		588	A
4038		626	A
4039		642	A

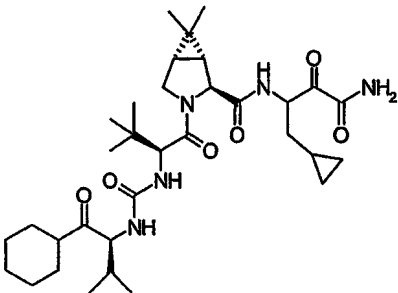
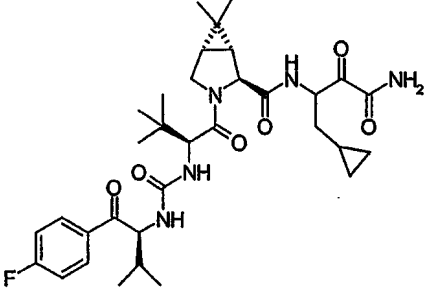
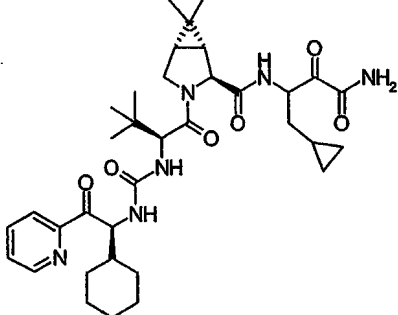
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4040		640	A
4041		689	A
4042		688	A

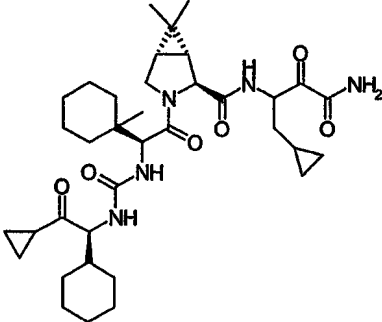
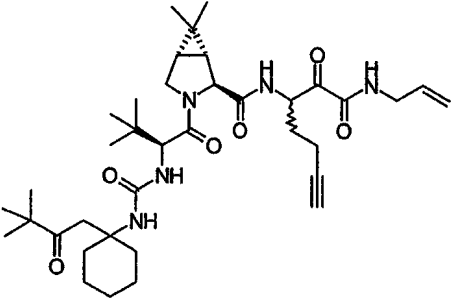
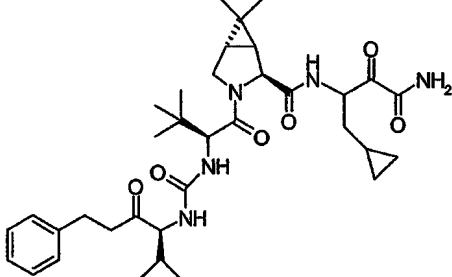
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4043		630	A
4044		624	A
4045		640	A

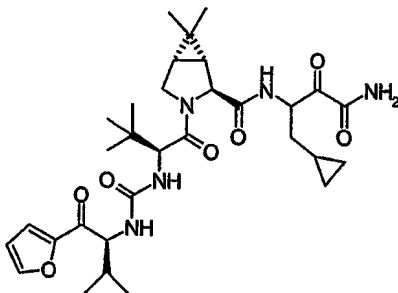
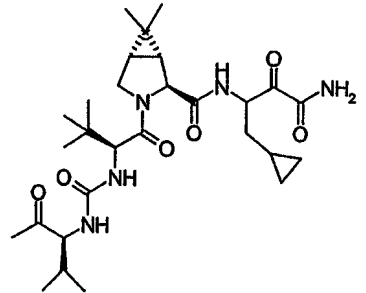
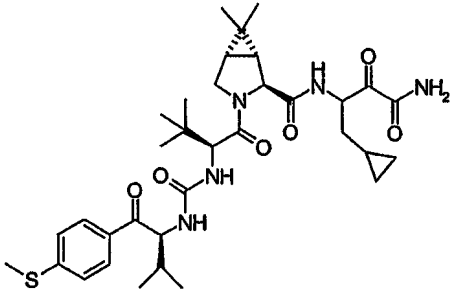
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4051		664	A
4052		624	A
4053		692	A

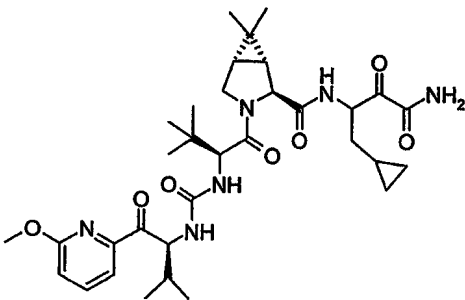
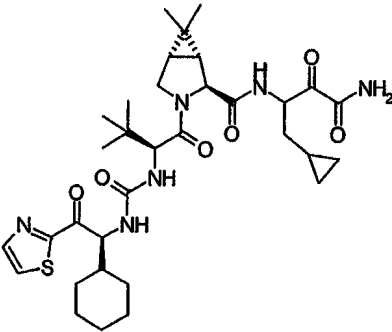
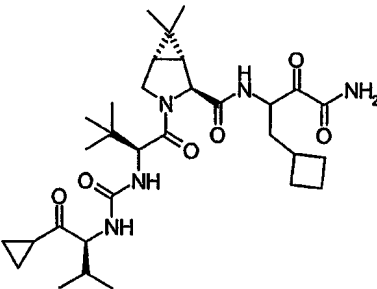
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4054		576	A
4055		636	A
4056		590	A

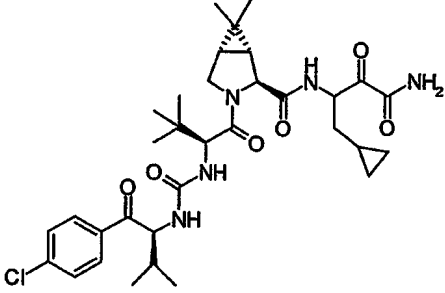
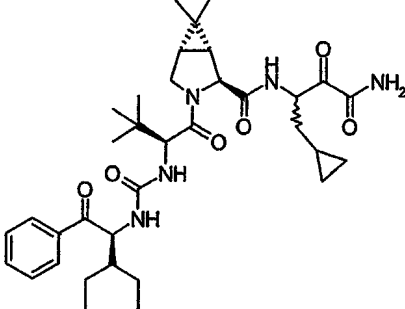
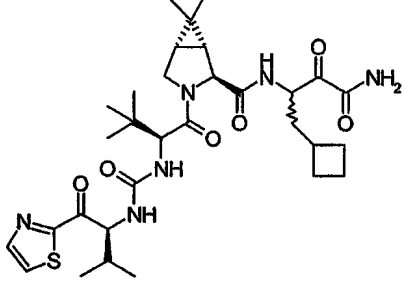
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	K ⁺ 범위
4060		600	A
4061		644	A
4062		648	A

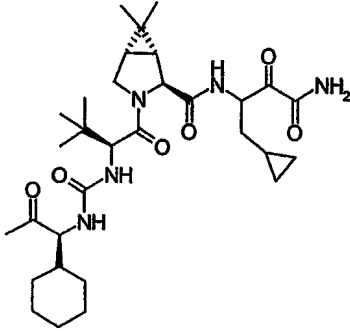
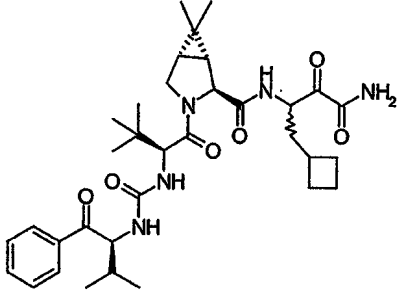
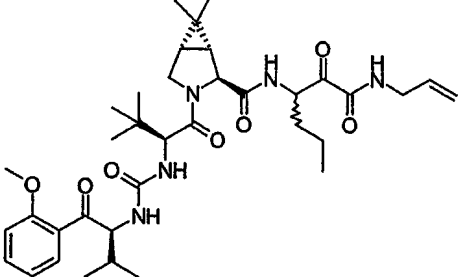
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4063		616	A
4064		628	A
4065		651	A

화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4066		654	A
4067		668	A
4068		638	A

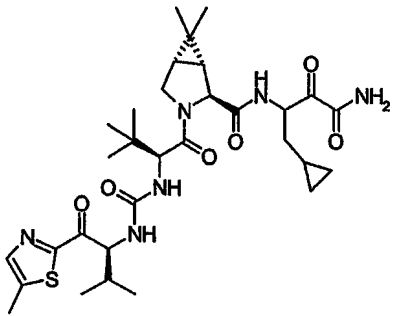
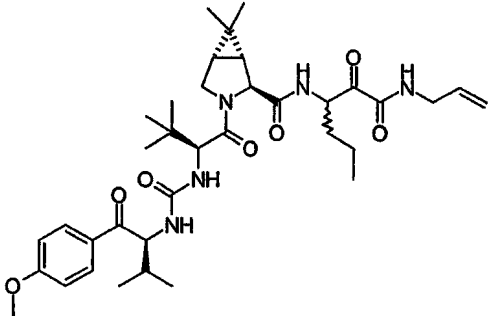
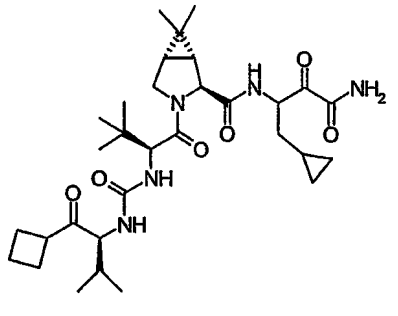
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4069		600	A
4070		548	A
4071		656	A

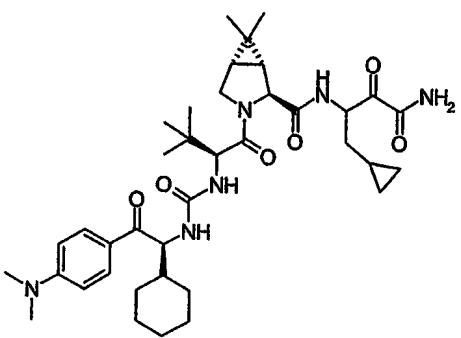
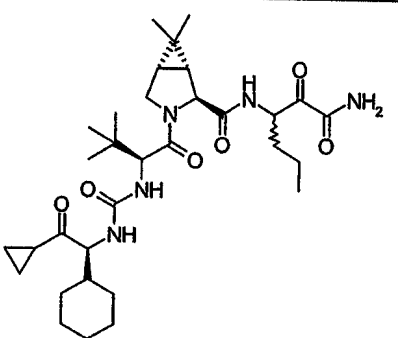
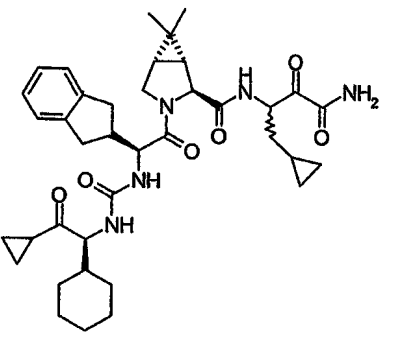
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4072		641	A
4073		657	A
4074		588	A

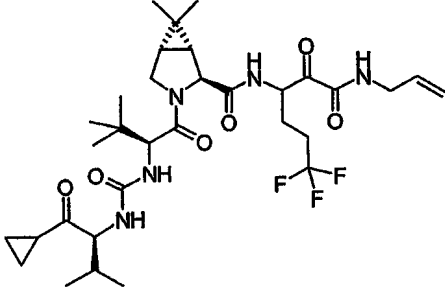
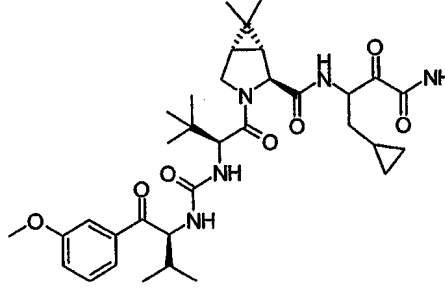
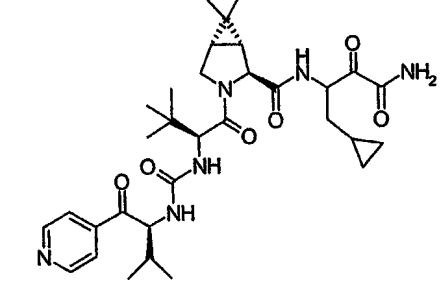
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4075		644	A
4076		638	A
4077		631	A

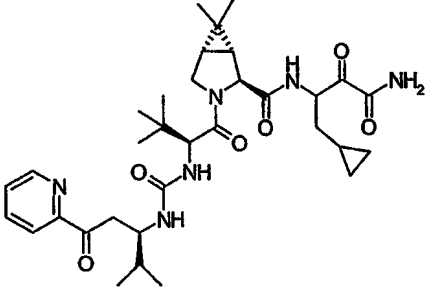
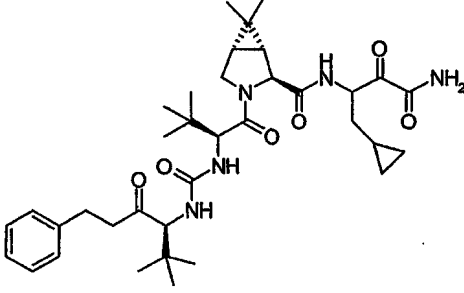
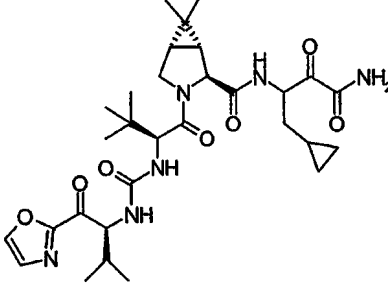
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4081		588	A
4082		624	A
4083		668	A

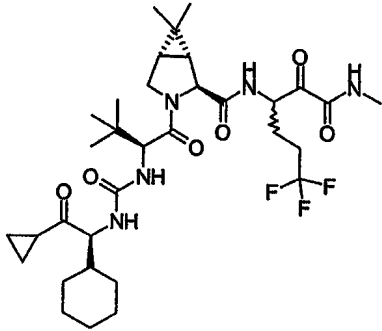
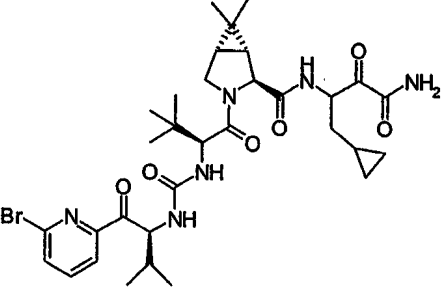
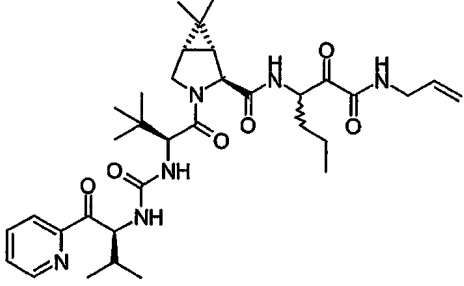
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4084		634	A
4085		630	A
4086		682	A

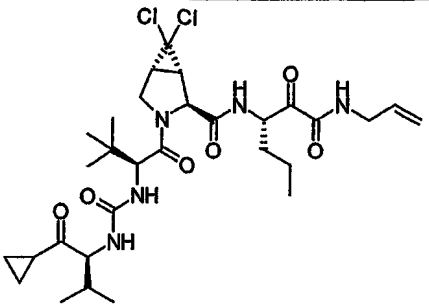
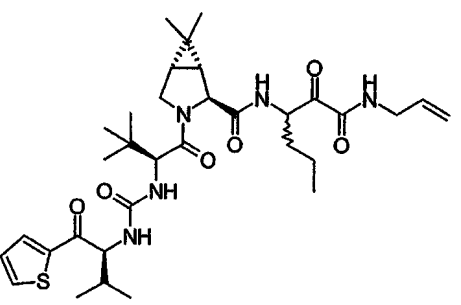
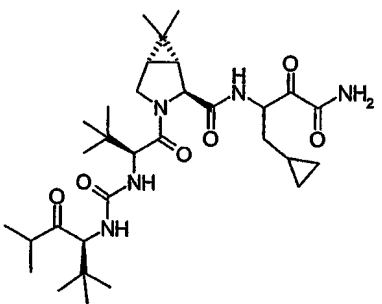
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4087		631	A
4088		668	A
4089		588	A

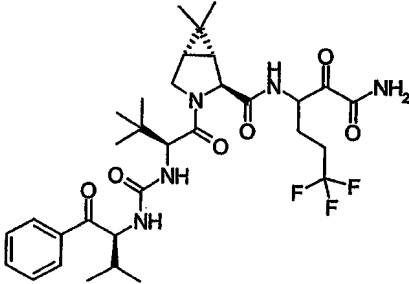
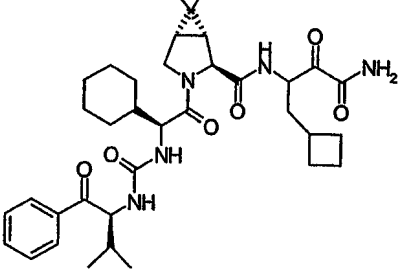
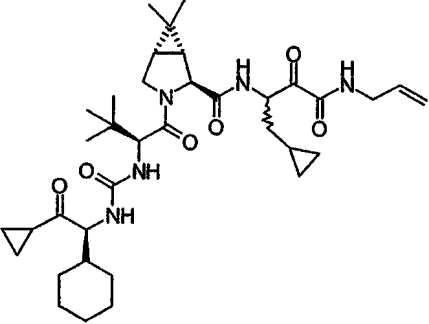
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	K _i * 범위
4090		693	A
4091		602	A
4092		674	A

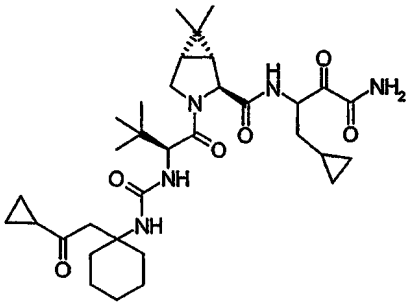
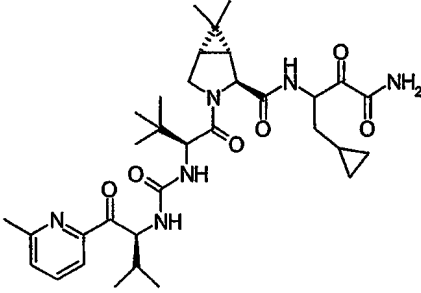
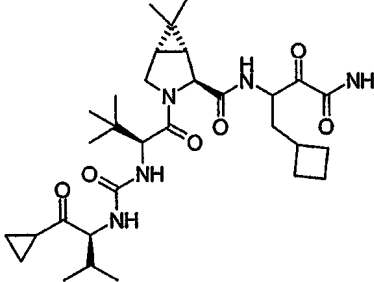
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4093		656	A
4094		640	A
4095		611	A

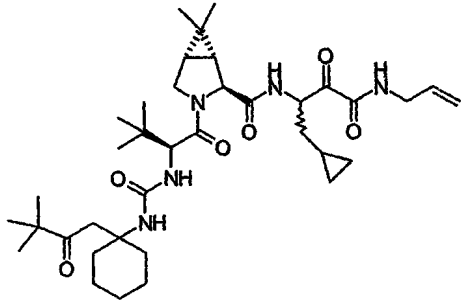
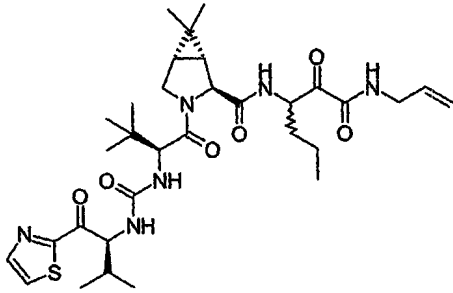
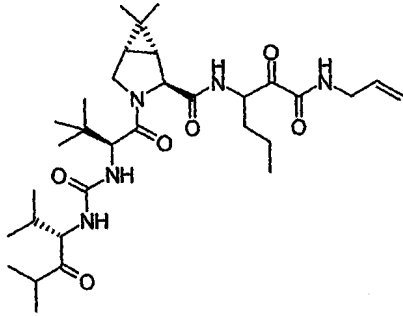
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4096		625	A
4097		652	A
4098		601	A

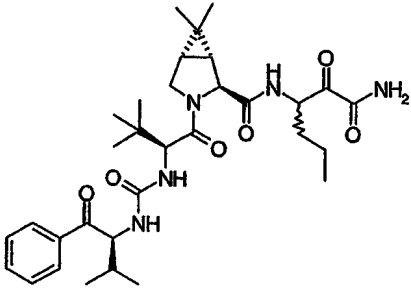
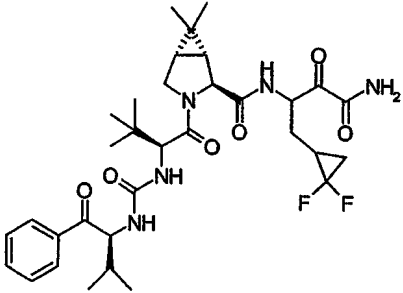
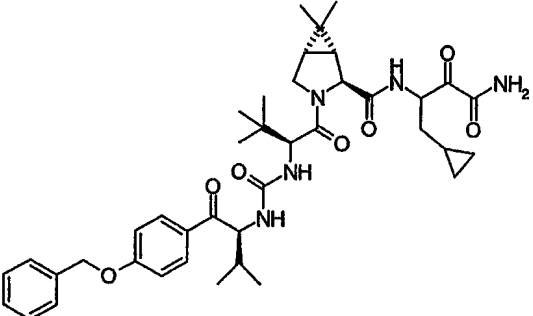
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4099		670	A
4100		690	A
4101		639	A

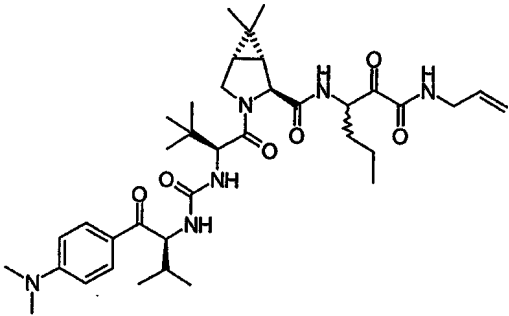
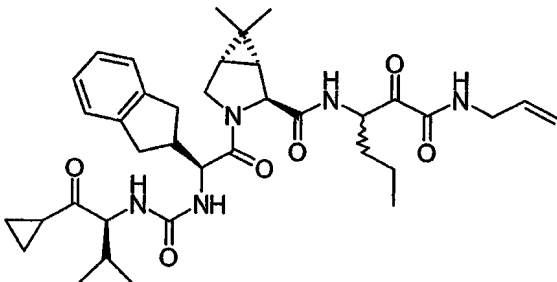
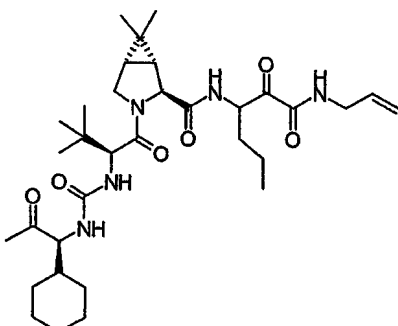
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4105		643	A
4106		644	A
4108		590	A

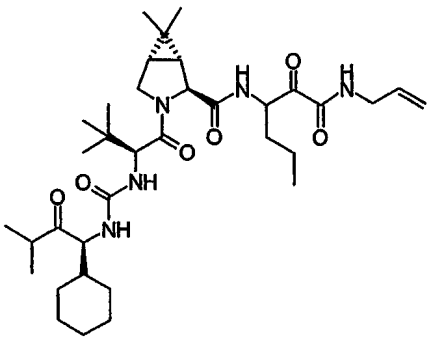
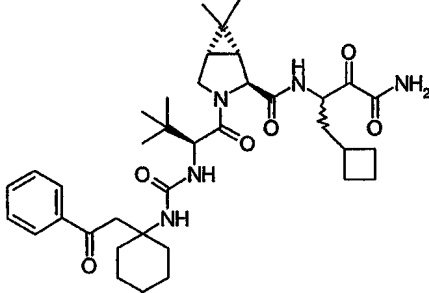
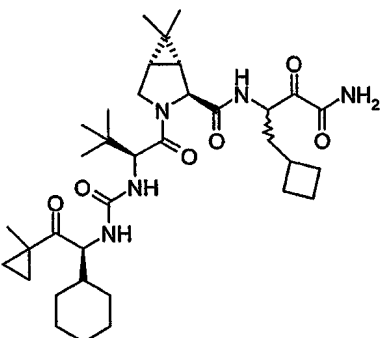
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4109		652	A
4110		650	A
4111		654	A

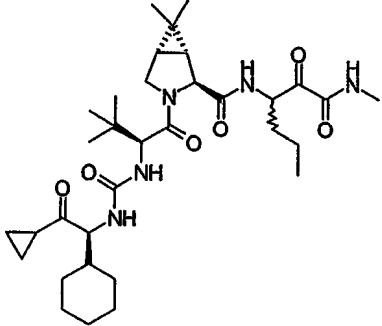
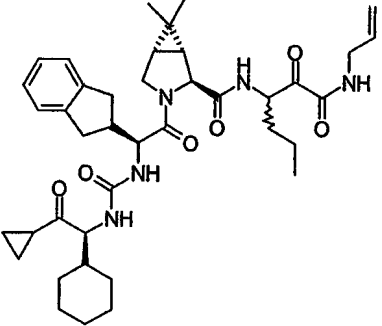
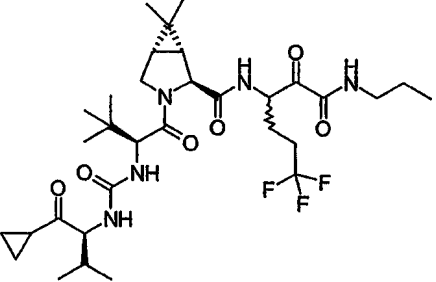
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4112		614	A
4113		625	A
4114		588	A

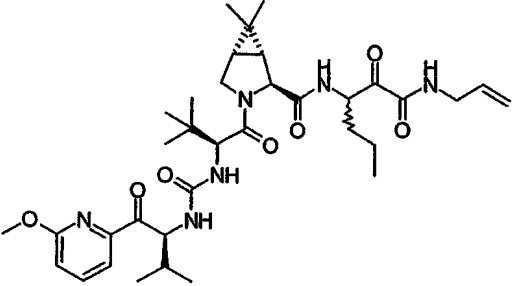
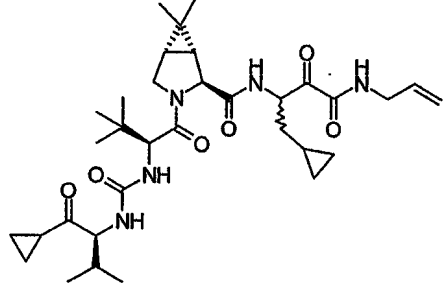
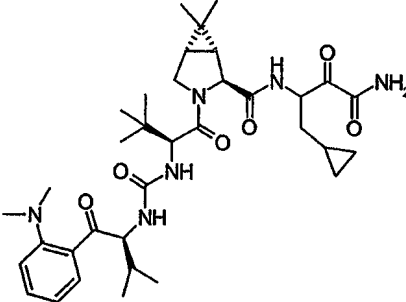
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	KI* 범위
4115		670	A
4117		645	A
4118		604	A

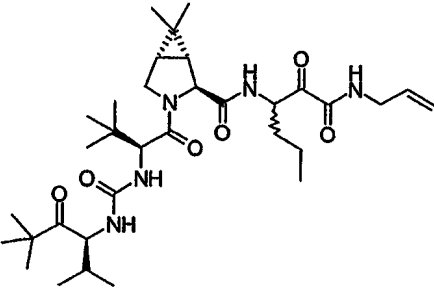
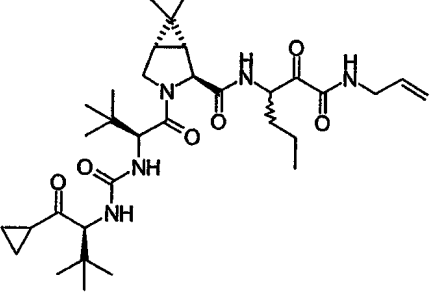
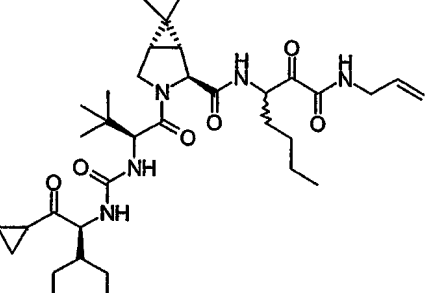
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4119		598	A
4120		646	A
4121		716	A

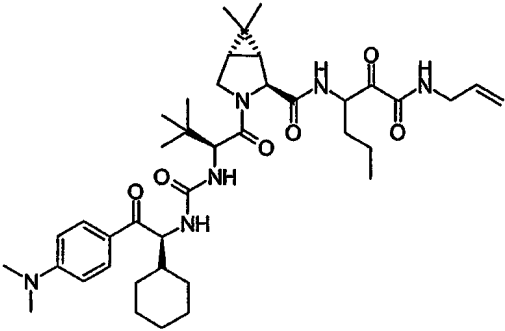
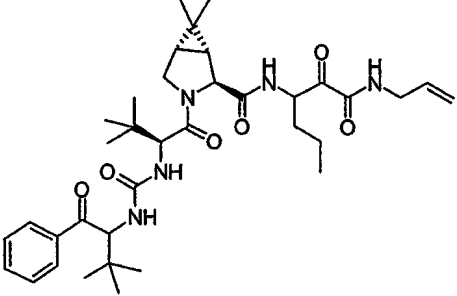
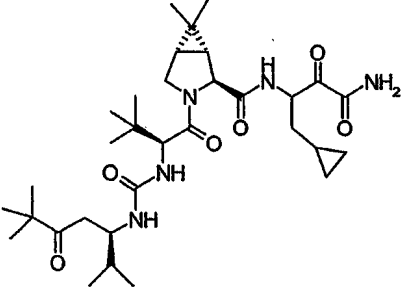
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4122		681	A
4123		662	A
4124		616	A

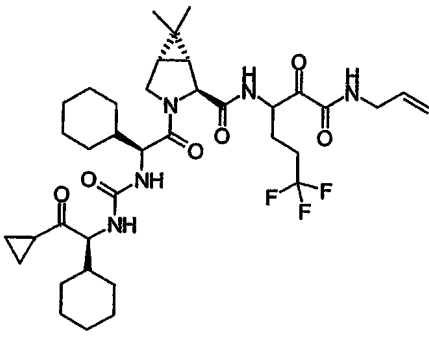
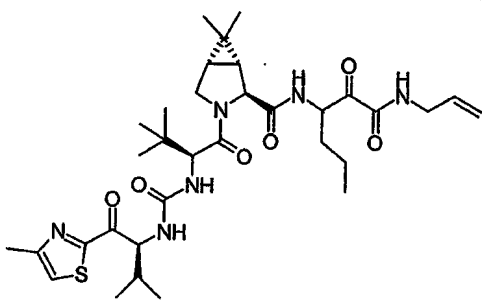
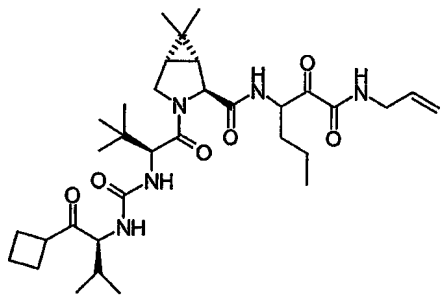
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	K _i * 범위
4125		644	A
4126		664	A
4127		642	A

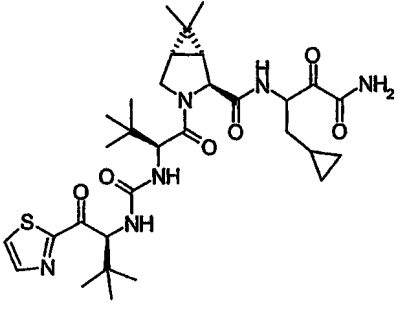
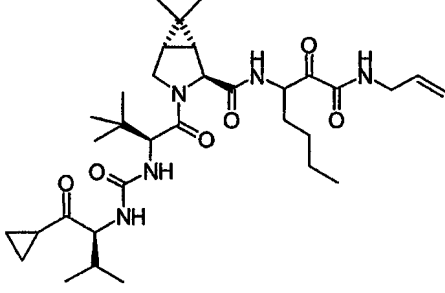
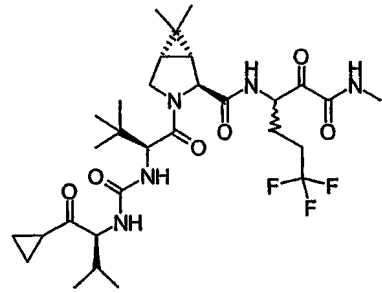
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4131		616	A
4132		702	A
4133		658	A

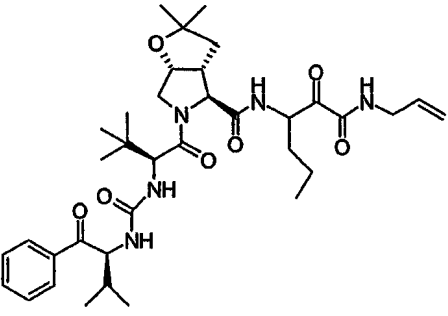
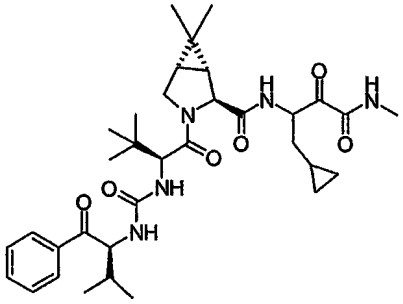
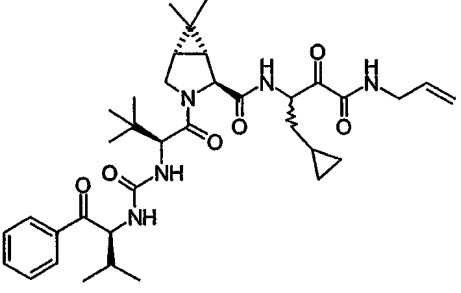
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	KI* 범위
4134		669	A
4135		614	A
4136		653	A

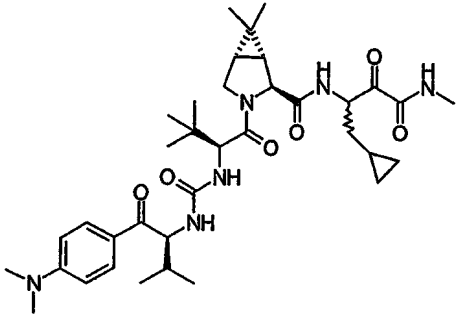
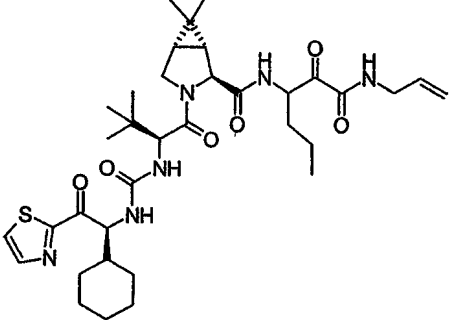
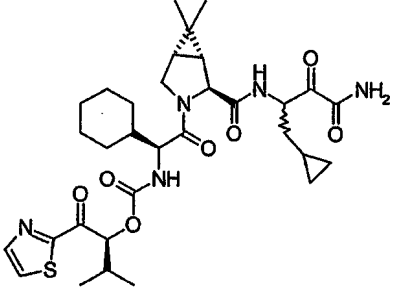
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4137		618	A
4138		616	A
4139		656	A

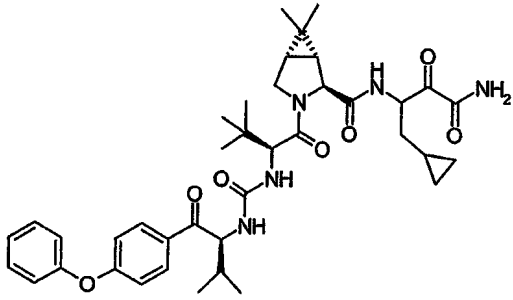
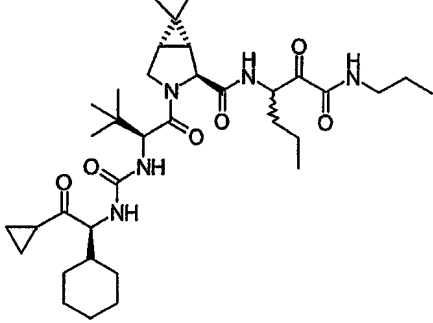
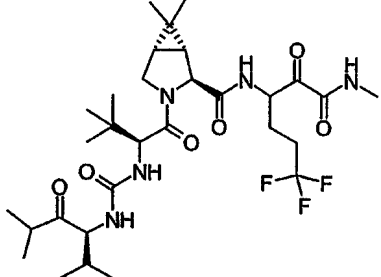
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4140		721	A
4141		652	A
4143		604	A

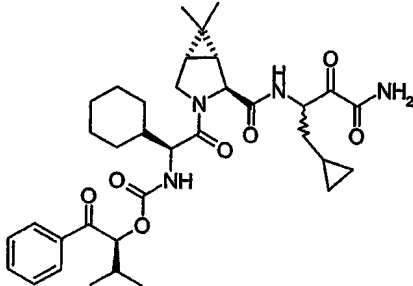
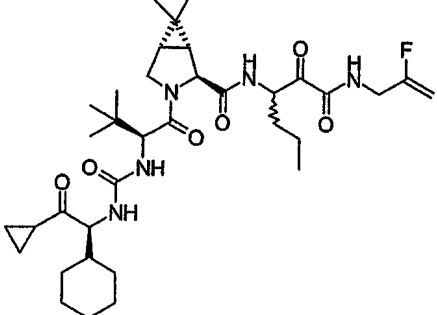
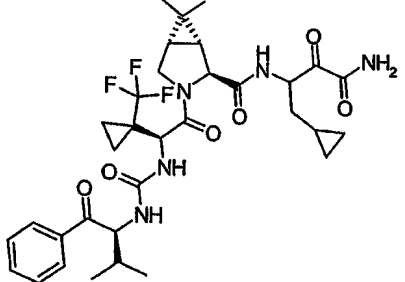
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	KI* 범위
4144		722	A
4145		659	A
4146		616	A

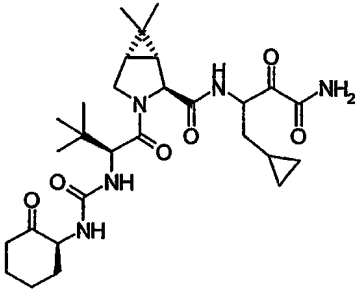
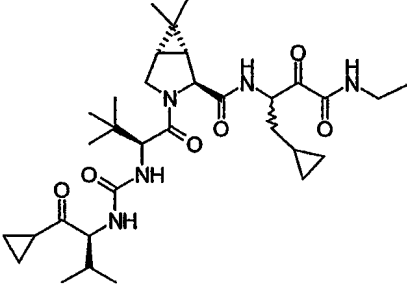
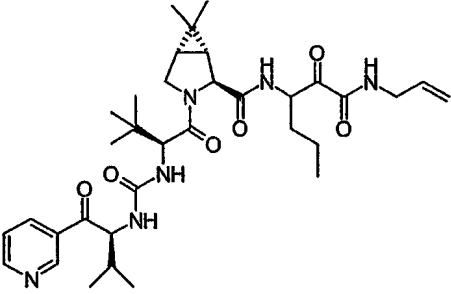
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4148		631	A
4149		616	A
4150		630	A

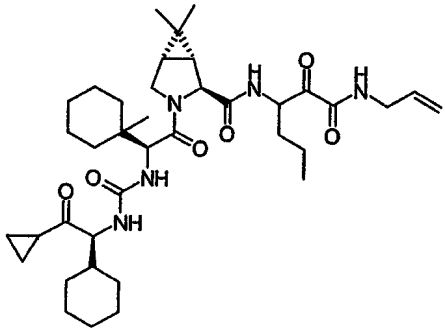
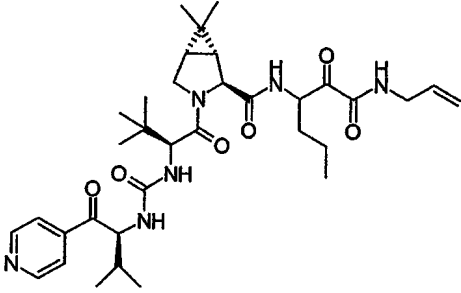
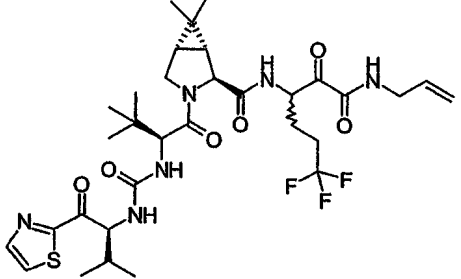
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4151		668	A
4152		624	A
4153		650	A

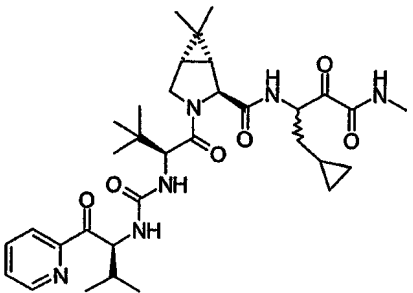
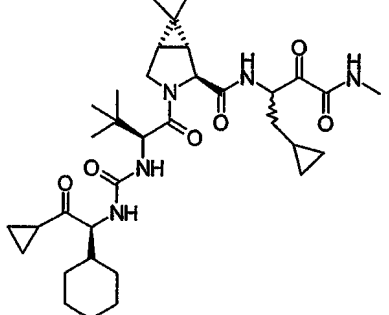
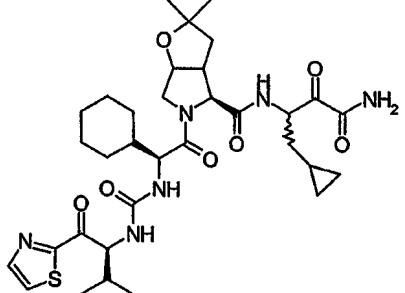
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4157		667	A
4158		685	A
4159		644	A

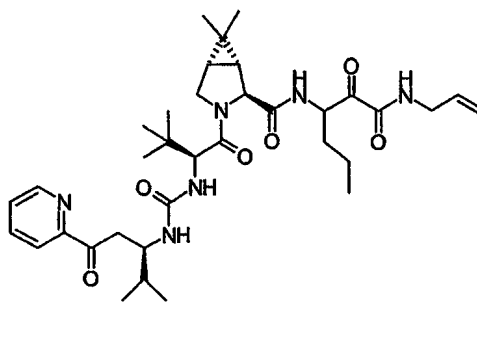
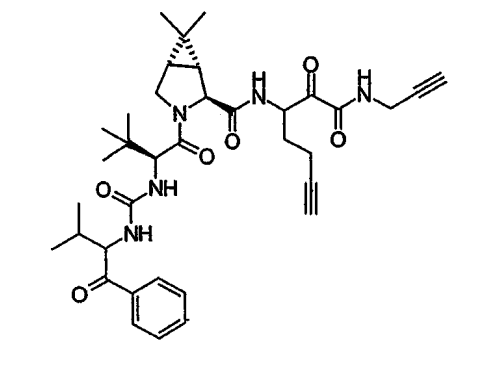
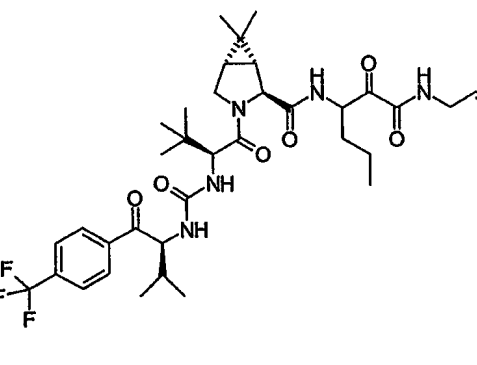
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4160		702	A
4161		644	A
4162		632	A

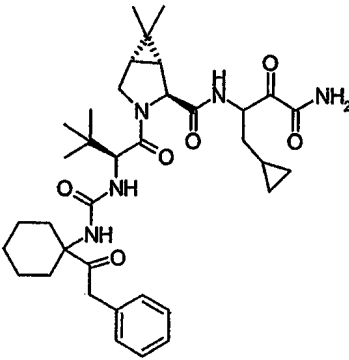
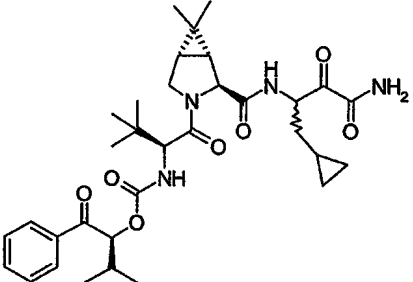
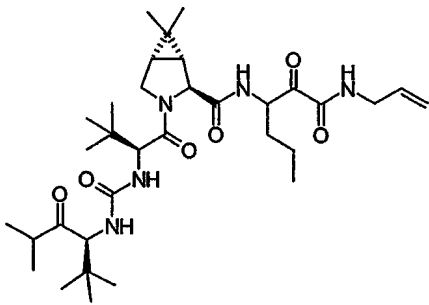
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4163		637	A
4164		660	A
4165		662	A

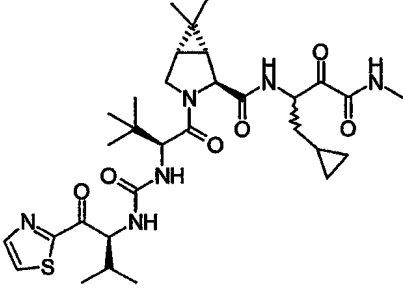
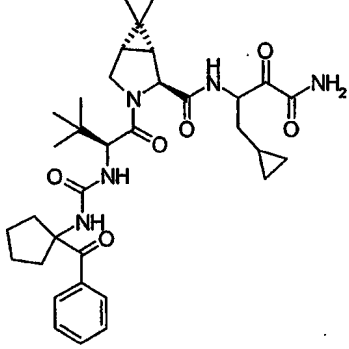
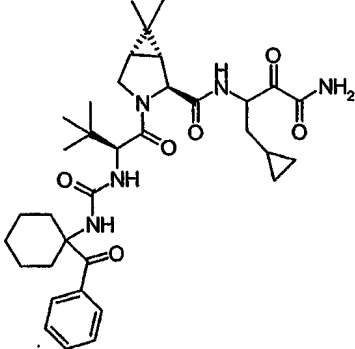
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4166		546	A
4167		602	A
4168		639	A

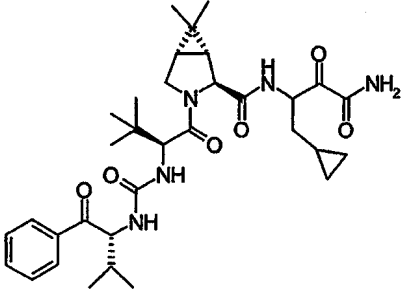
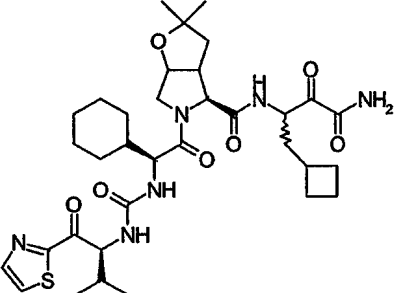
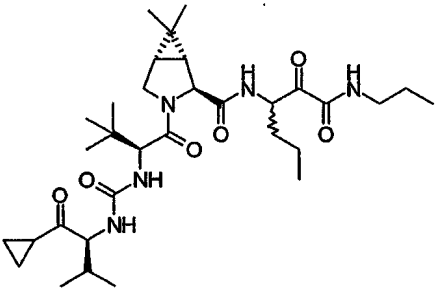
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4169		682	A
4170		639	A
4171		699	A

화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4172		625	A
4173		628	B
4174		673	B

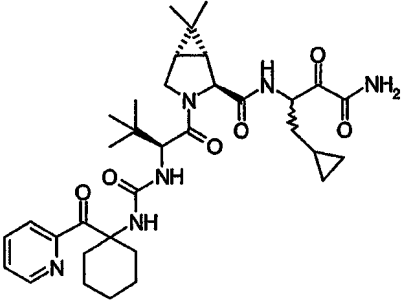
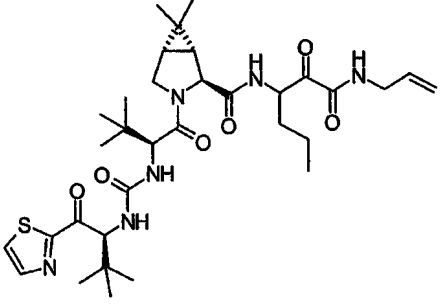
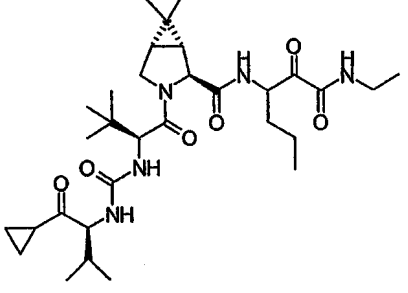
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4175		653	B
4176		646	B
4177		706	B

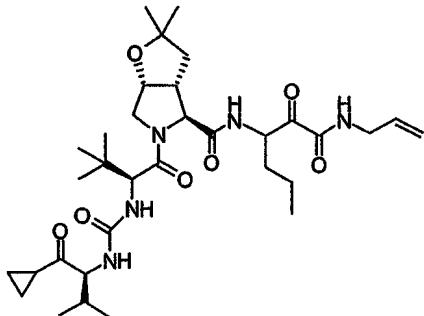
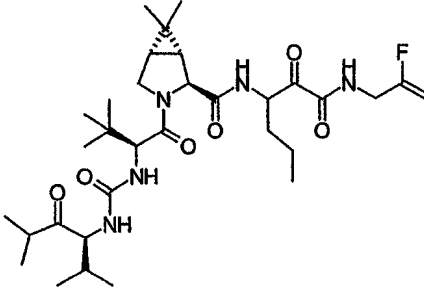
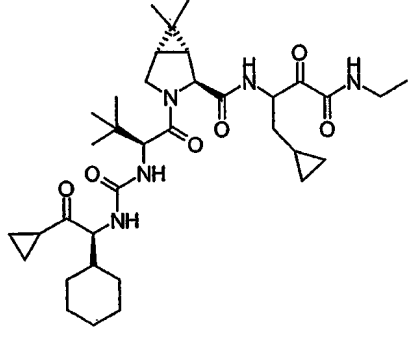
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4178		650	B
4179		611	B
4180		618	B

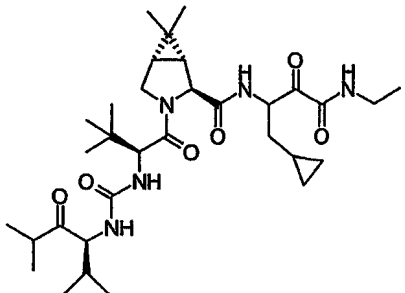
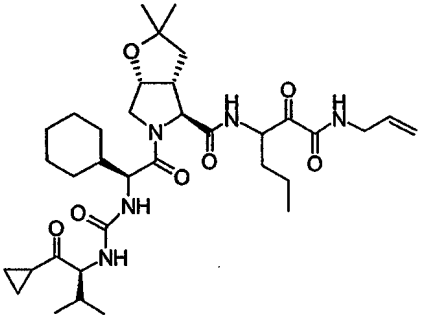
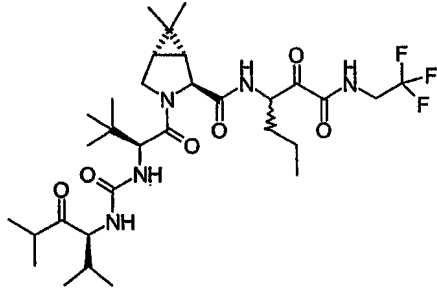
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4181		631	B
4182		622	B
4183		636	B

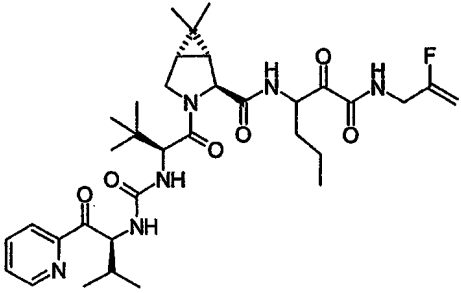
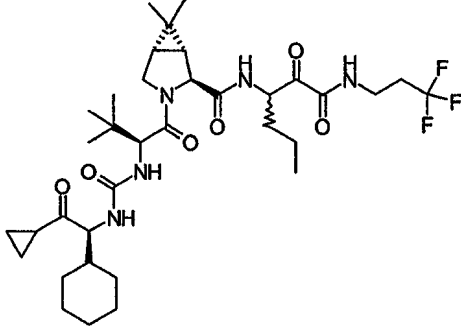
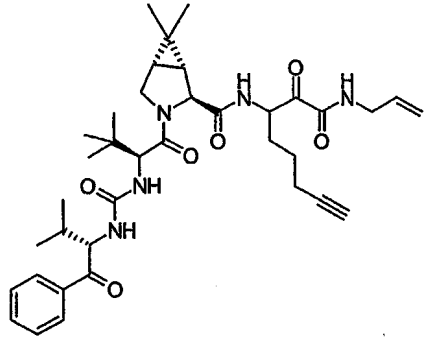
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4184		610	B
4185		687	B
4186		604	B

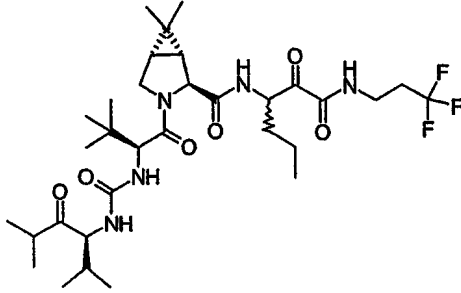
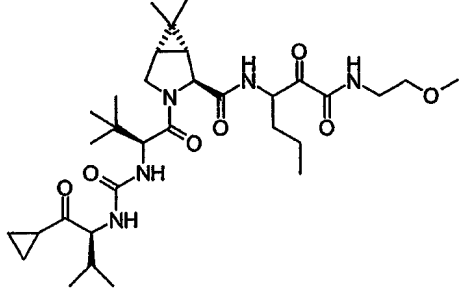
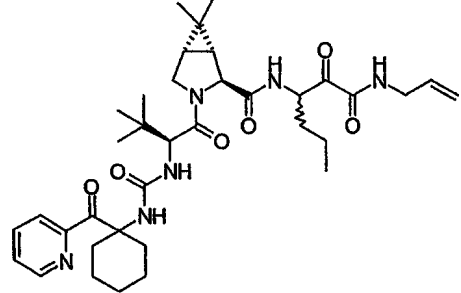
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4187		576	B
4188		578	B
4189		642	B

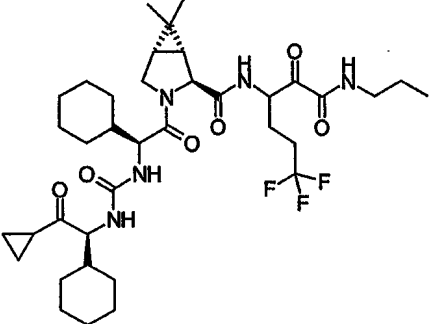
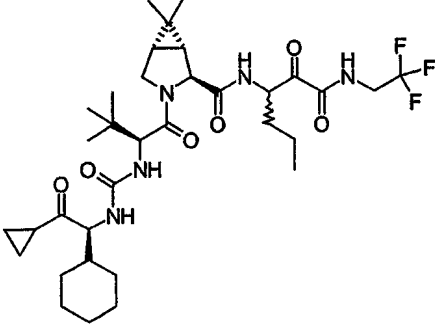
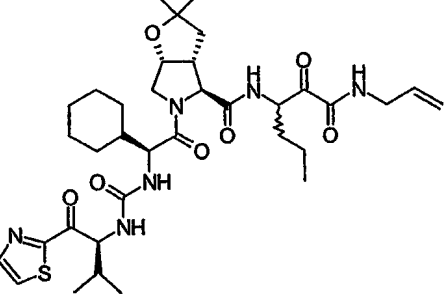
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4190		637	B
4191		659	B
4192		590	B

화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4193		632	B
4194		622	B
4195		642	B

화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4196		604	B
4197		658	B
4198		646	B

화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4199		657	B
4200		698	B
4201		662	B

화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4203		660	C
4204		620	C
4205		665	C

화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4206		724	C
4207		684	C
4208		701	C

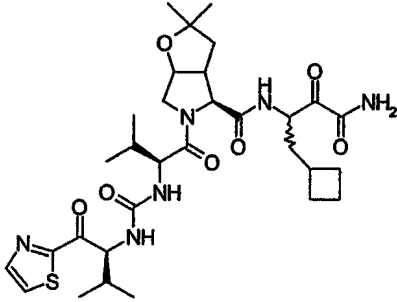
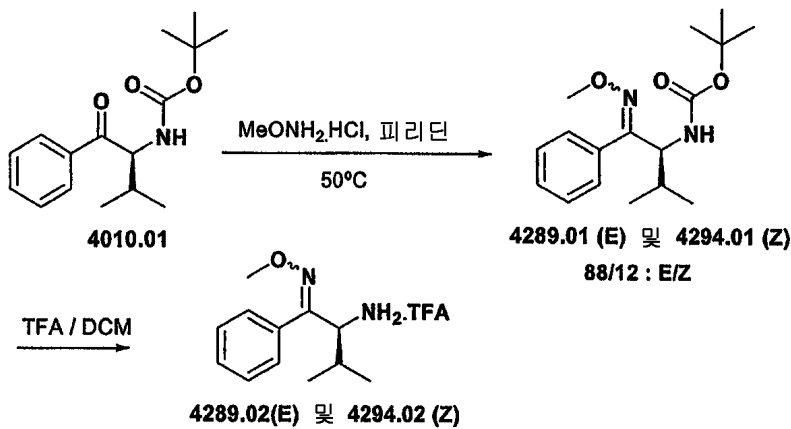
화합물 번호	표 1 : 케톤	MW	Ki* 범위
4209		647	C

표 2로부터의 구체적인 실시예들의 제조실시예 XI: 식 4289 및 4294의 화합물의 제조단계 1:

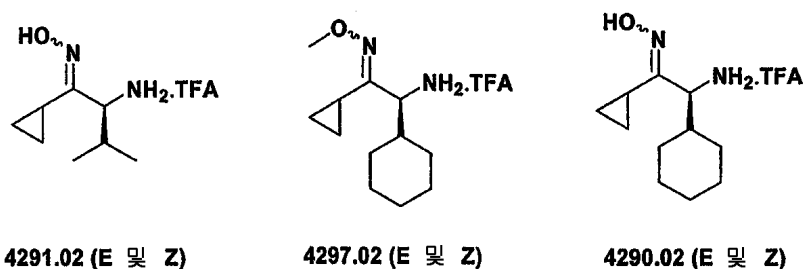
피리딘(10mL)중 제조 실시예 III(2 mmol, 554 mg)의 단계 1에서 제조한 케톤 4010.01의 실온 용액에 O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(2당량, 4 mmol, 334 mg)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 50°C로 18시간 동안 가열하였다. 18시간 후, TLC는 출발 물질이 없고 약간의 극성 생성물이 있음을 나타내며 반응물을 감압하에 농축시켜 피리딘을 제거하였다. 수득되는 백색 슬러리를 DCM속에 용해하고 HCl 1.0N(10 mL)로 세척하였다. 이후에 DCM 층을 포화된 수성 CuSO₄ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사를 헥산중 HPFC 바이오 테지 25+ M. HPFC, 3% (EtOAc) 내지 12% (EtOAc)로 정제하였다. 정제로 2개의 이성체 4289.01 및 4294.01이 80/20 E/Z의 비로 수득되었다.

단계 2

N₂하에 CH₂Cl₂(3mL)중 화합물 4294.01(60 mg)에 실온에서 TFA(1 mL)를 가하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하고 농축 건조시키고 고압하에 밤새 두었다. 40mg의 생성물 4294.02를 수득하였다. 동일한 과정을 다른 이성체 4289.01에 적용시켜 아민 염 4289.02를 수득하였다.

단계 3:

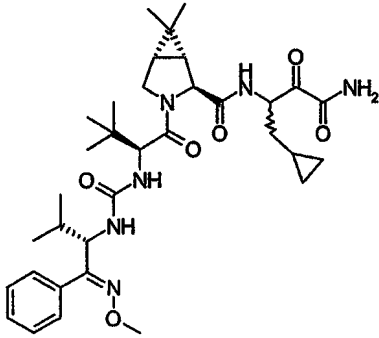
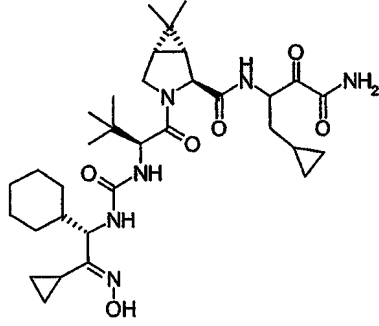
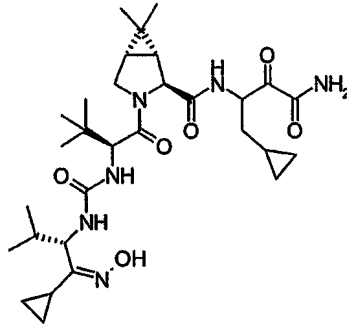
표 2에서 HCV 억제제 4294 및 4289를 아민 염 4294.02 및 4289.02 및 상응하는 이소시아네이트 또는 4-니트로페닐 카바메이트를 사용하여 표적 화합물의 제조를 위한 일반적인 식의 방법 D에 따라 제조하였다.

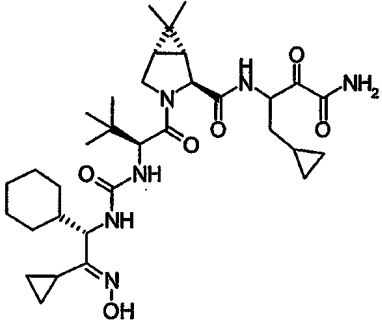
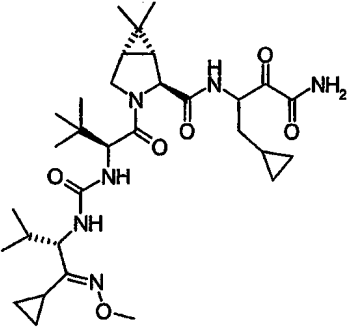
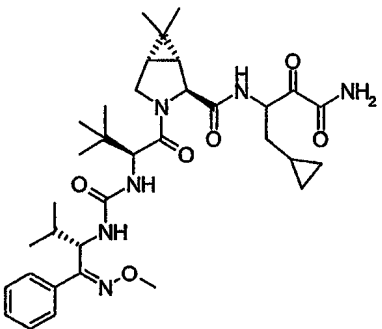
실시예 XII: 식 4291.02, 4297.02 및 4290.02의 화합물의 제조

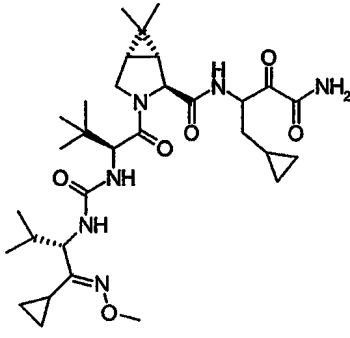
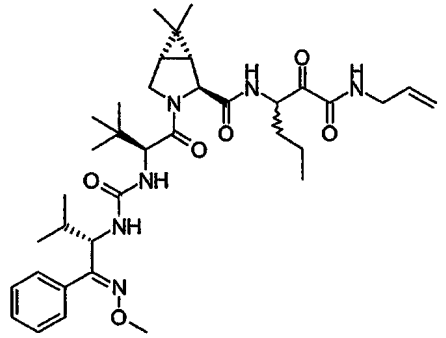
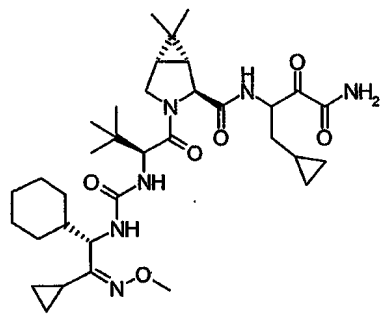
식 4291.02, 4297.02 및 4290.02의 아민 염을, 제조 실시예 XI의 단계 1 및 2에 따라서 O-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드로 및 케톤 4010.01을 상응하는 제조 실시예 VII의 (L) 사이클로헥실글리신 케톤 4019.03 및 상응하는 (L) 말린 케톤으로 대체하여 제조하였다.

표 2의 HCV 억제제 4290, 4291, 4292, 4293, 4295, 4297 및 4298을 아민 염 4291.02, 4297.02 및 4290.02 및 상응하는 이소시아네이트 또는 4-니트로페닐 카바메이트를 사용하여 표적 화합물의 제조를 위한 일반 식의 방법 D에 따라 제조하였다.

[표 2]

화합물 번호	표 2 : 옥심	MW	Ki* 범위
4289		639	A
4290		629	A
4291		589	B

화합물 번호	표 2 : 옥심	MW	Ki* 범위
4292		629	B
4293		603	B
4294		639	B

화합물 번호	표 2 : 옥심	MW	Ki* 범위
4295		603	B
4296		667	B
4297		643	B

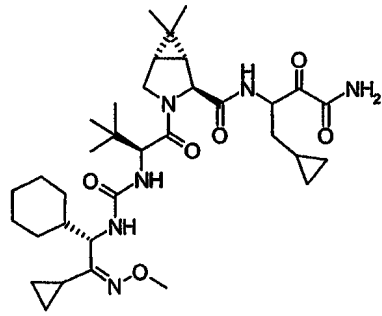
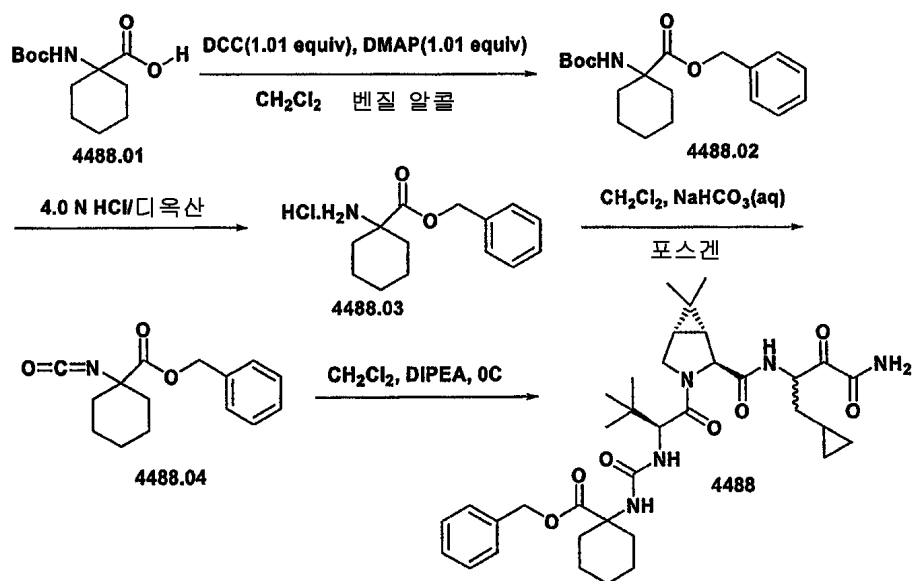
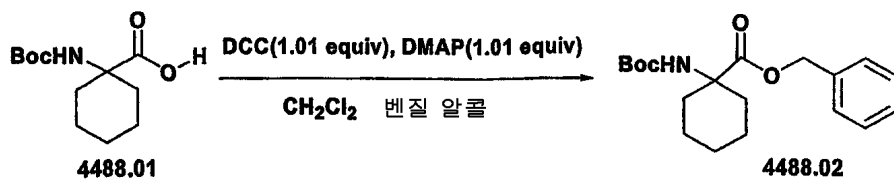
화합물 번호	표 2 : 옥심	MW	Ki* 범위
4298		643	B

표 3으로부터의 구체적인 실시예들의 제조

실시예 XIII: 식 4488의 화합물의 제조

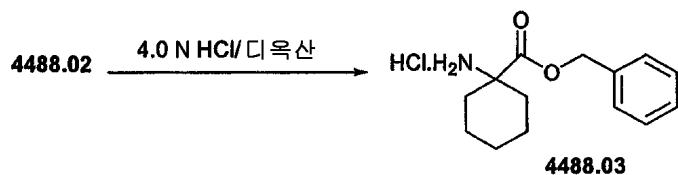


단계 1:



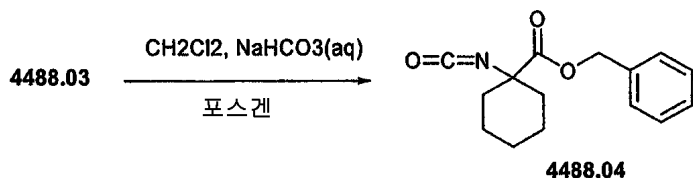
CH₂Cl₂(30mL)중 Boc-1-아미노-사이클로헥산카복실산 4488.01(3g, 13.38 mmol)의 실온 용액에 벤질 알콜(3당량, 4 mL), DMAP(1.01 당량, 1.65g) 및 DCC (DCM중 1.0 M 용액, 1.01 당량, 13.5mL)을 가하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과로 제거하고 조 물질을 농축 건조시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(헥산중 5% 내지 10% EtOAc, 바이오테지 40M)로 정제하였다. 정제로 화합물 4488.02(3.64 g)를 수득하였다. (M+ H) = 334.

단계 2:



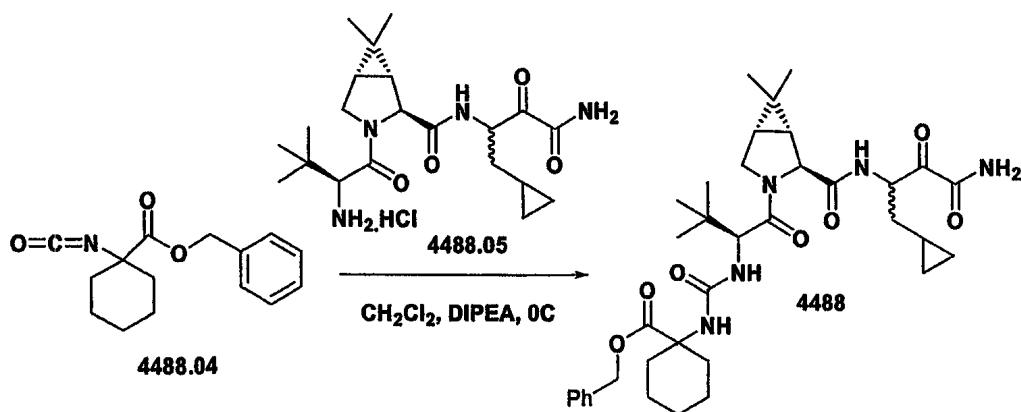
화합물 4488.02(3.6g, 10.8 mmol)의 실온 용액에 100 mL의 디옥산중 4.0N HCl 용액을 가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 18시간 동안 교반하여 완료를 관측하였다. 18시간 후, 반응물을 헥산 및 Et₂O로 희석시키고 침전물을 여과제거하고 Et₂O로 세척하고 N₂ 유동하에 건조시켰다. 반응으로 백색 고체로서의 2.6g의 화합물 4488.03을 수득하였다.

단계 3:



CH_2Cl_2 (25 ml) 및 포화된 NaHCO_3 (20 mL) 중 화합물 4488.03 (2.5 mmol, 666 mg)의 0°C 용액에 포스겐(2 당량, PhMe 중 20%, 2.5 mL)을 가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 유기 상을 분리하고 무수 MgSO_4 위에서 건조시키고 진공하에 냉각 욕을 사용하여 1/2 용적으로 농축시켰다. 이후에 용액을 25ml로 희석시키고 화합물 4488.04의 0.1M 용액으로서 사용하였다.

단계 4:



CH_2Cl_2 (5ml) 중 다음 일반 방법 C에 따라 제조한 아민 4488.05 (60mg, 0.135 mmol)의 0°C 용액에 DIPEA (8당량, 1.08 mmol, 0.2 mL) 및 이소시아네이트 4488.04 (3당량, 0.406 mmol, 4 mL)을 가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 시트르산(10% w/w) 및 염수로 완전히 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 용출제로서 헥산 중 40% 아세톤을 사용하는 제조 플레이트로 정제하였다. 정제로 32mg의 생성물 HCV 억제제 4488를 수득하였다. $(M+H) = 667$.

실시예 XIV: 식 4303의 화합물의 제조

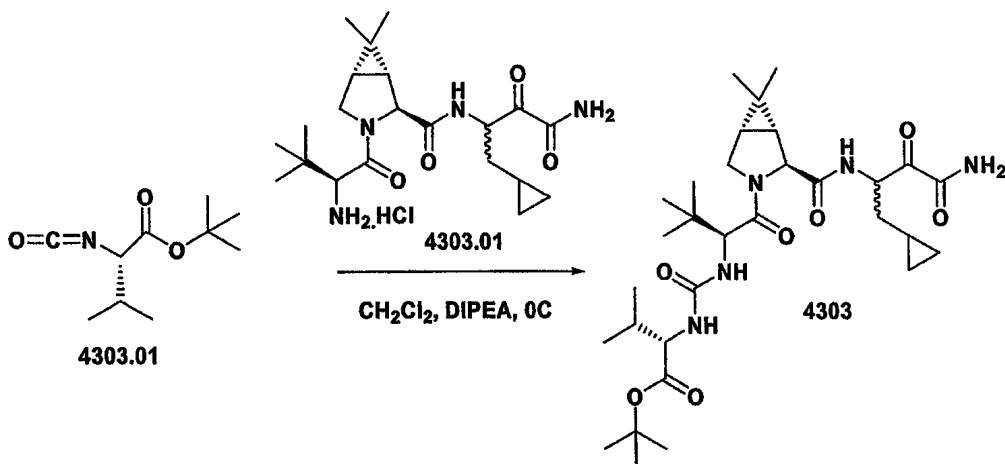
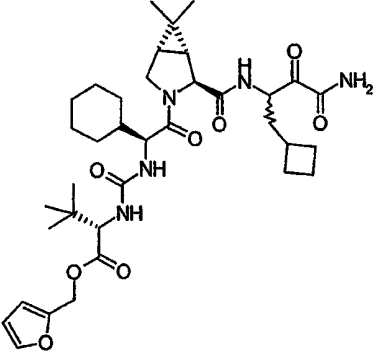
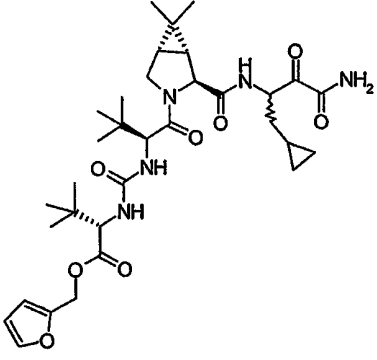


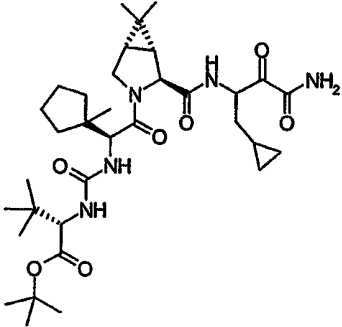
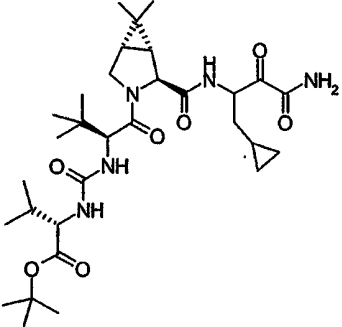
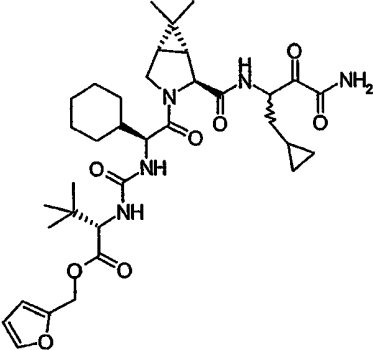
표 3에 포함된 모든 3급-부틸 에스테르를 다음 과정에 따라 제조하였다. 시판되는 아미노 3급-부틸 에스테르 하이드로클로라이드 등(이에 한정되지는 않는다) (L)-사이클로헥실글리신, (L)-발린, (L)-3급-루이신 3급-부틸 에스테르 하이드로클로라이드를 제조 실시예 XIII의 단계 3에서 요약한 바와 같이 포스겐과 반응시켜 상응하는 이소시아네이트를 제조하였

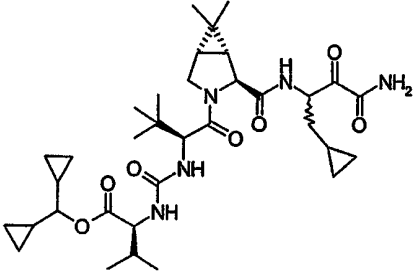
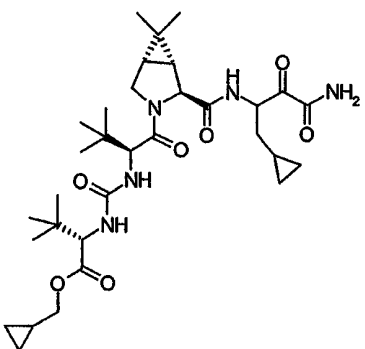
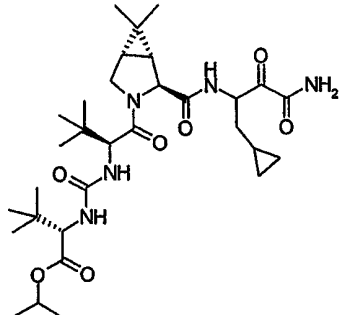
다(화합물 4303.01은 시판되는 (L)-발린-3급-부틸 에스테르 하이드로클로라이드로부터 제조하였다). 이소시아네이트를 다음 일반 방법 C에서 제조한 화합물 4303.01과 같은 각종 아민과 반응시켜 표 3에 나열한 화합물 4303과 같은 HCV 억제제를 수득하였다.

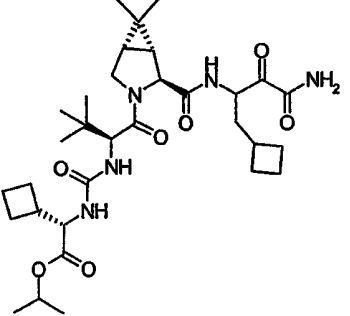
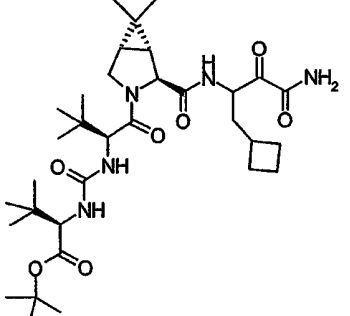
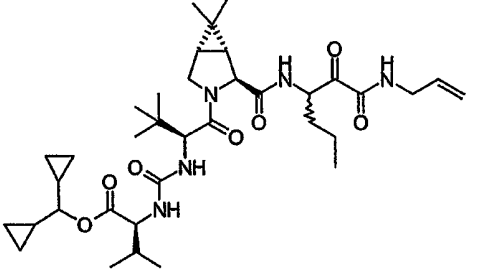
표 3에 나열한 모든 다른 HCV 억제제는 제조 실시예 XIII에 기술된 과정에 따라 단계 1에서 벤질 알콜을 다른 시판되는 알콜(1급, 2급 및 3급)로 및 Boc-1-아미노-사이클로헥산카복실산 4488.01을 다른 시판되는 아미노산(이에 한정되지 않음)(L)-사이클로헥실글리신, (L)-발린 또는 (L)-3급-루이신으로 대체시켜 제조하였다.

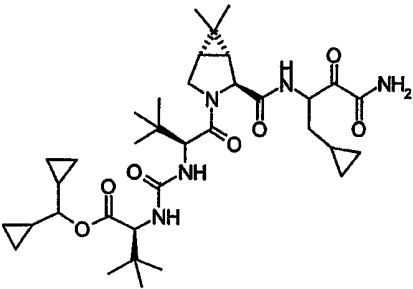
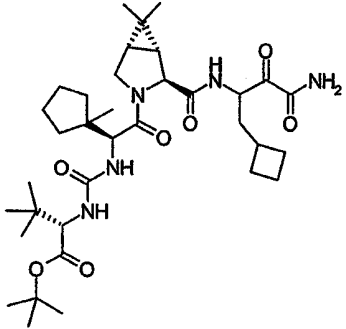
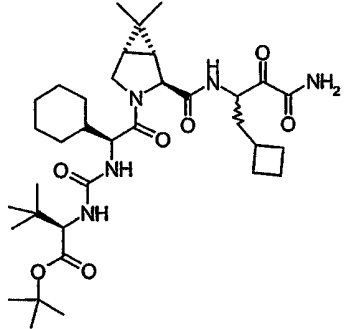
[표 3]

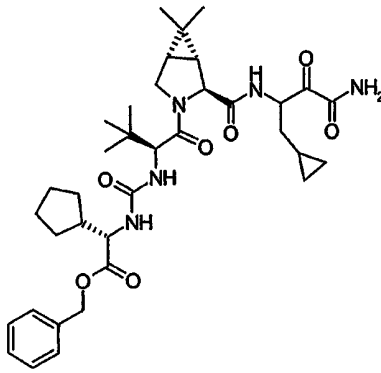
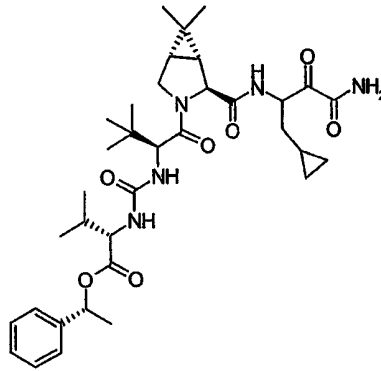
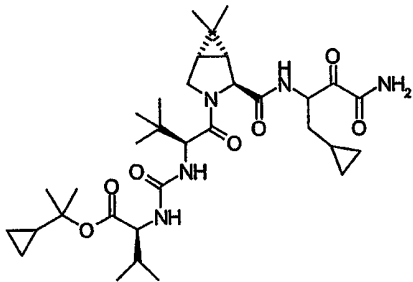
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4300		684	A
4301		644	A

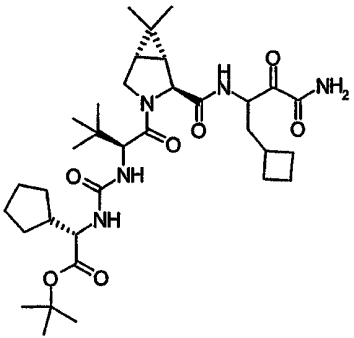
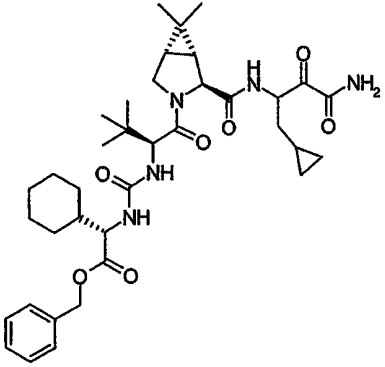
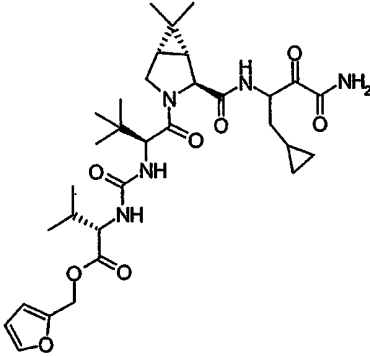
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4302		646	A
4303		606	A
4304		670	A

화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4305		644	A
4306		618	A
4307		606	A

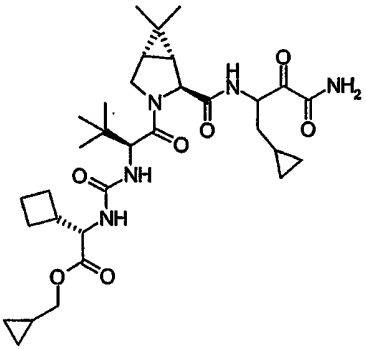
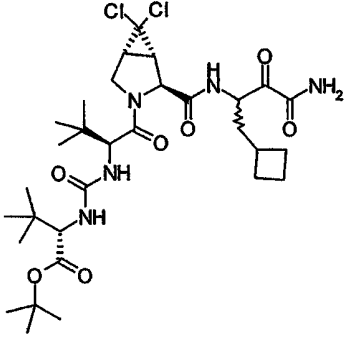
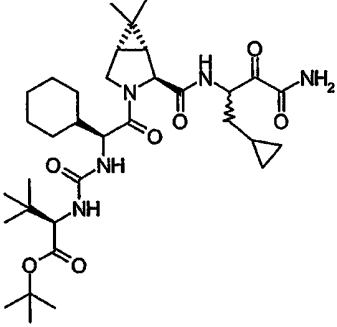
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K1* 범위
4308		618	A
4309		634	A
4310		672	A

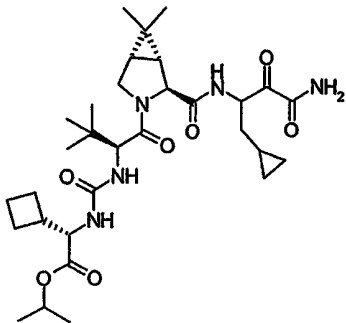
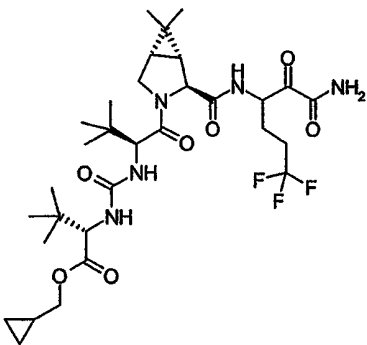
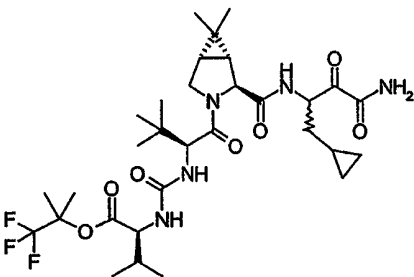
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4311		658	A
4312		660	A
4313		660	A

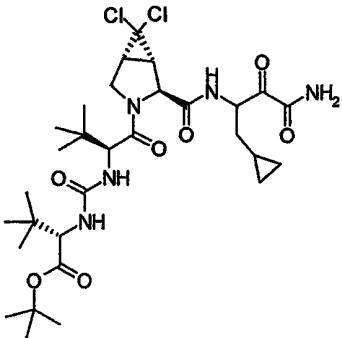
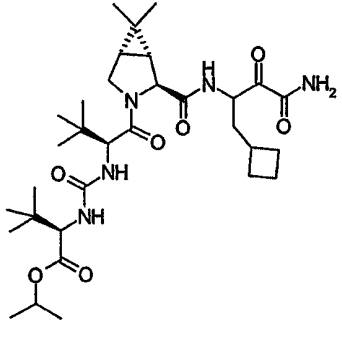
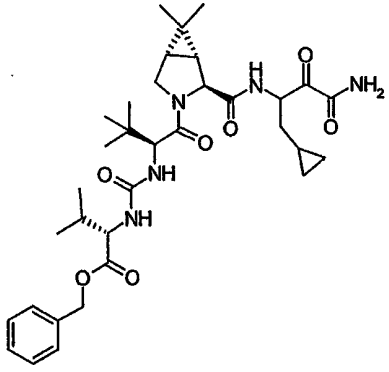
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4314		666	A
4315		654	A
4316		632	A

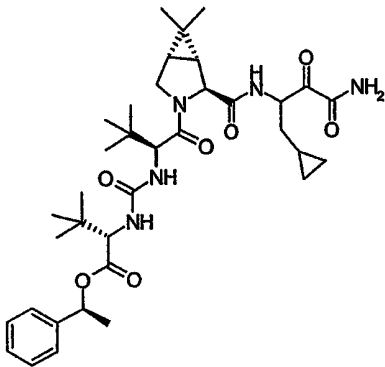
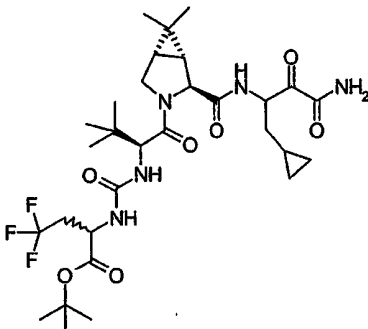
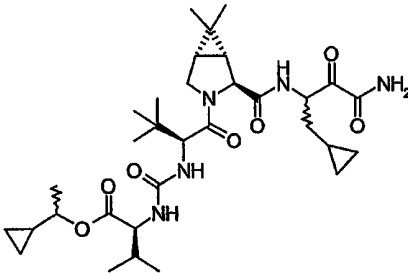
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4317		646	A
4318		680	A
4319		630	A

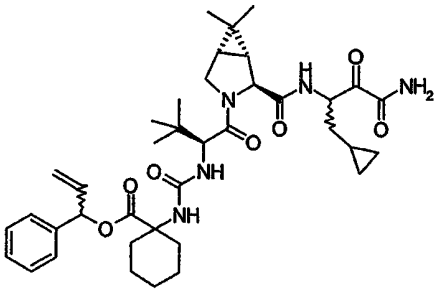
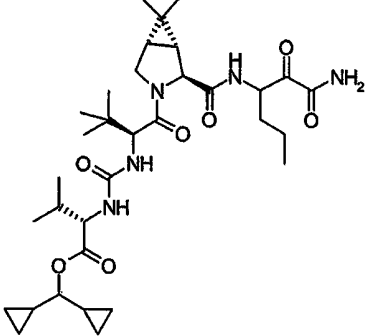
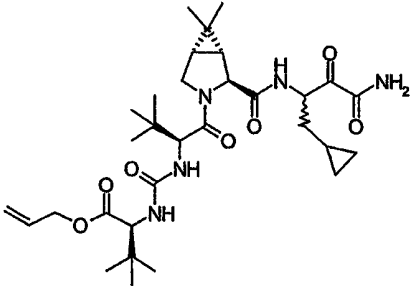
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K1* 범위
4320		658	A
4321		638	A
4322		644	A

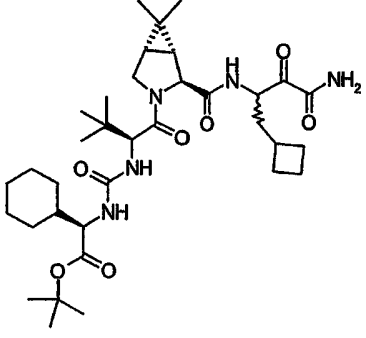
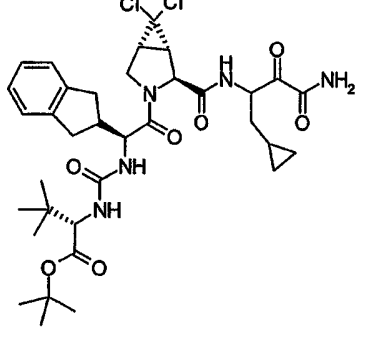
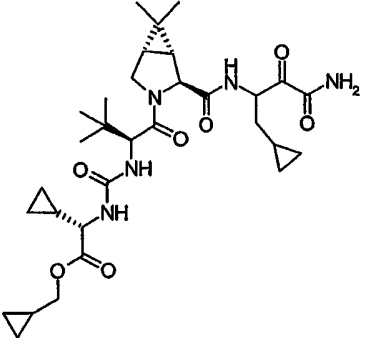
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4323		616	A
4324		675	A
4325		646	A

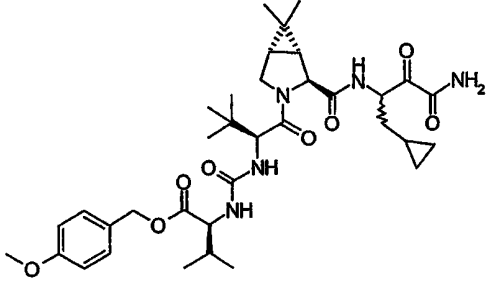
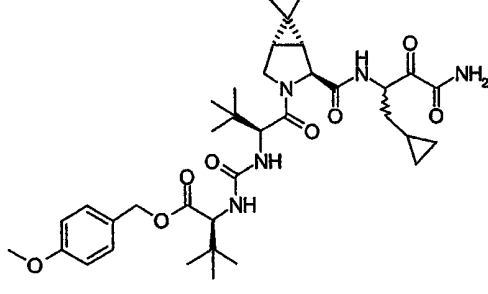
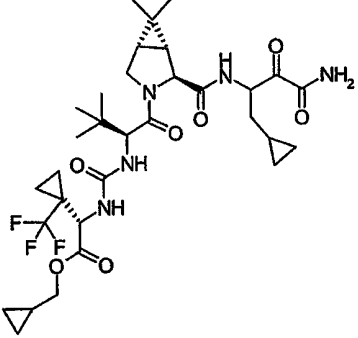
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4329		604	A
4330		660	A
4331		660	A

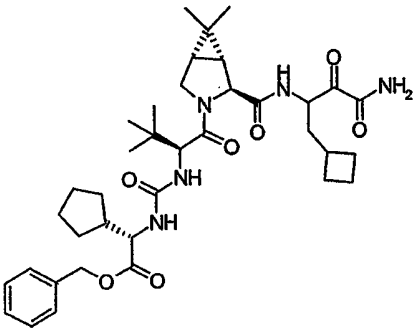
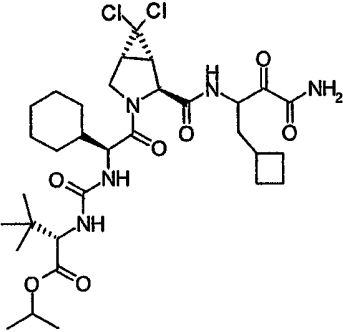
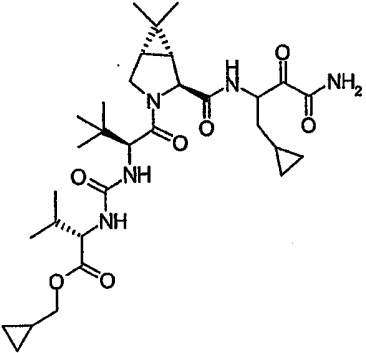
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4335		661	A
4336		620	A
4337		640	A

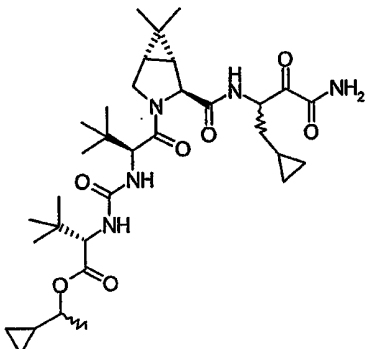
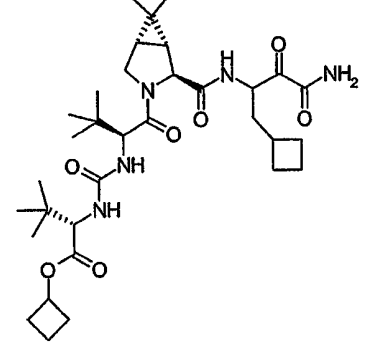
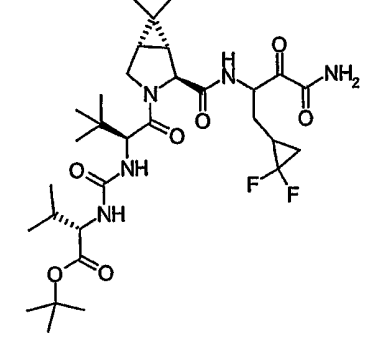
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4338		668	A
4339		646	A
4340		618	A

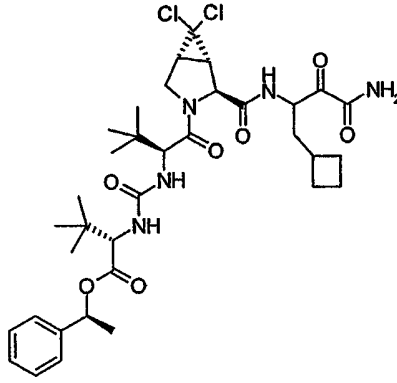
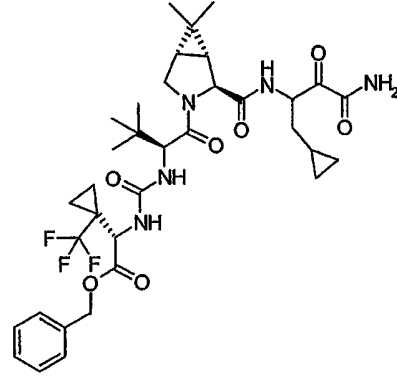
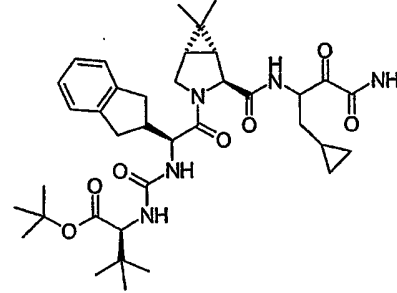
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4341		692	A
4342		632	A
4343		604	A

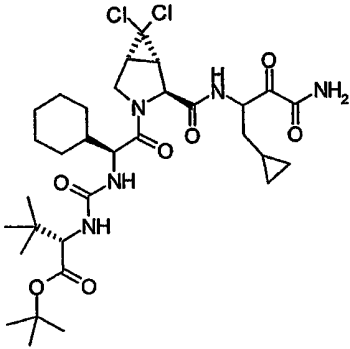
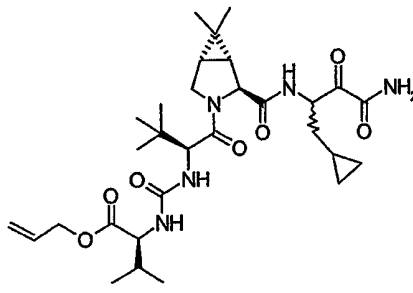
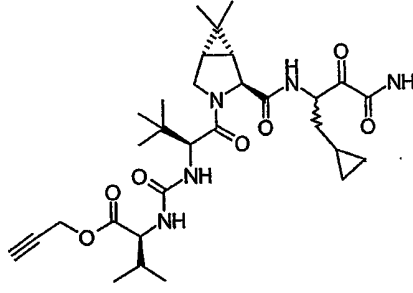
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4344		660	A
4345		721	A
4346		602	A

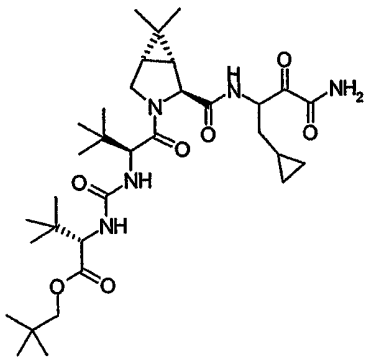
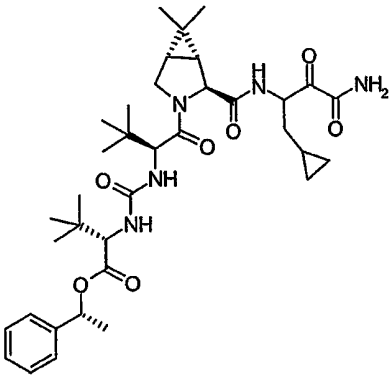
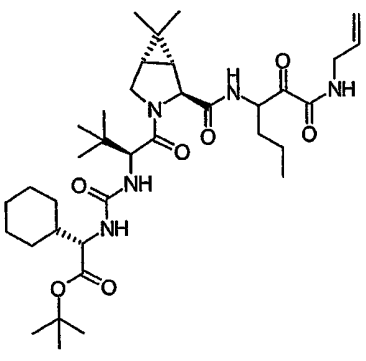
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4347		670	A
4348		684	A
4349		670	A

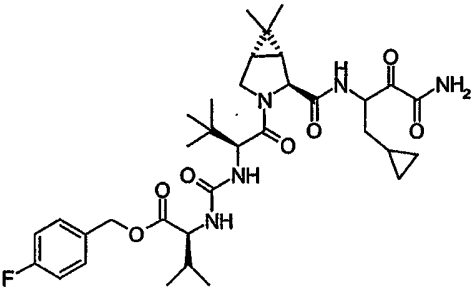
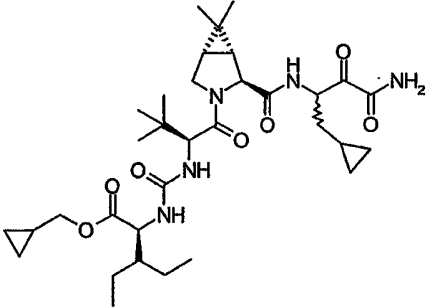
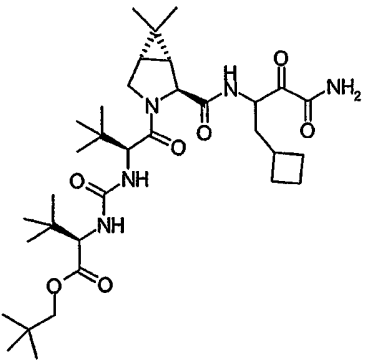
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4356		680	A
4357		687	A
4358		604	A

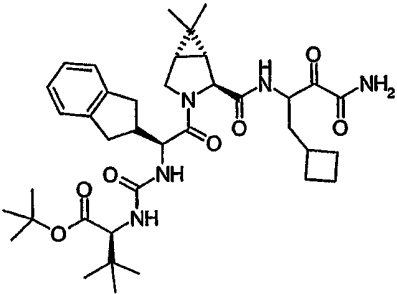
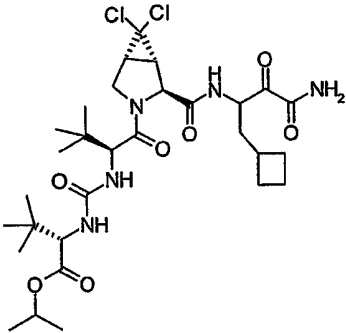
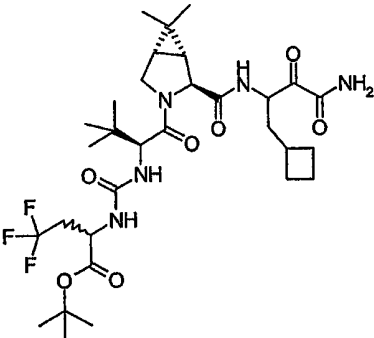
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4359		632	A
4360		632	A
4361		642	A

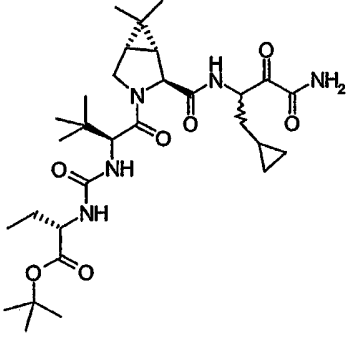
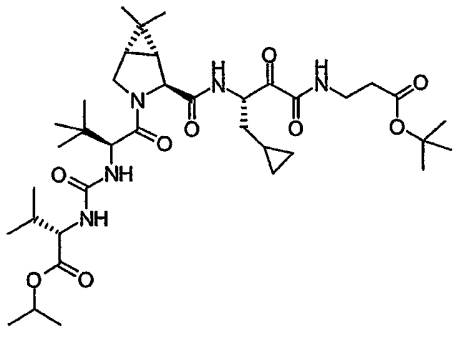
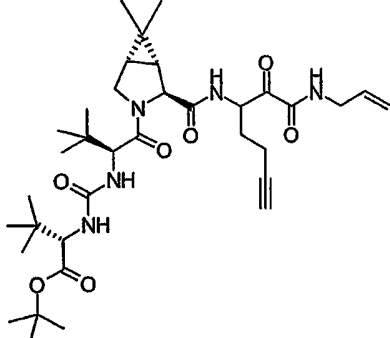
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4362		723	A
4363		706	A
4364		680	A

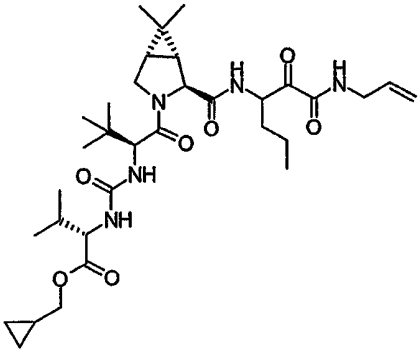
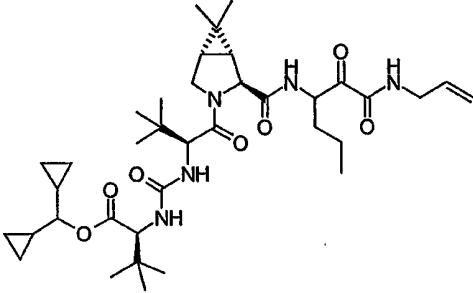
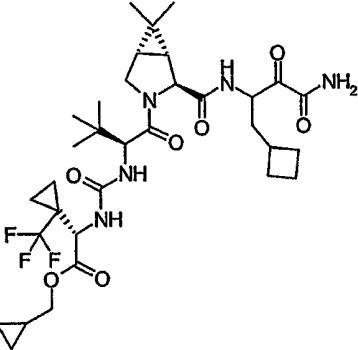
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4365		687	A
4366		590	A
4367		588	A

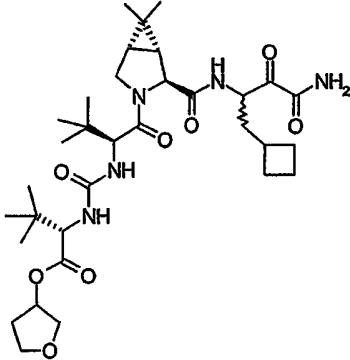
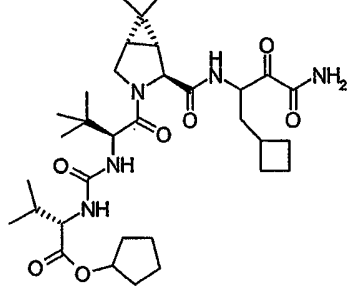
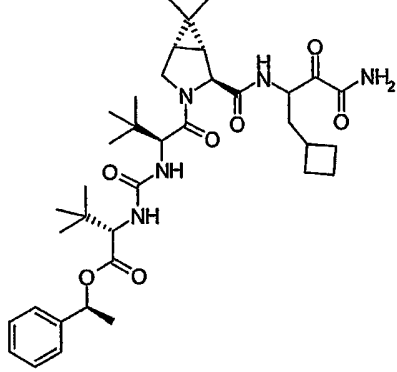
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4368		634	A
4369		668	A
4370		674	A

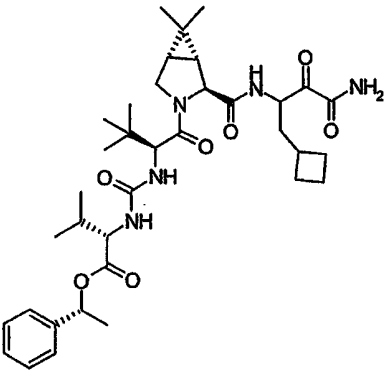
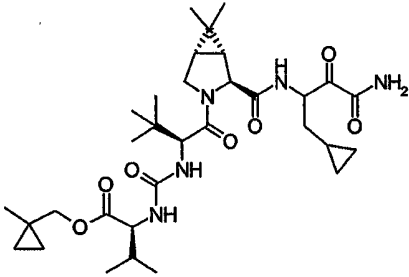
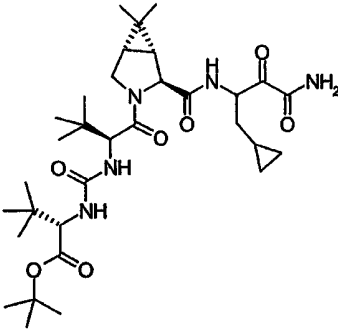
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4371		658	A
4372		632	A
4373		648	A

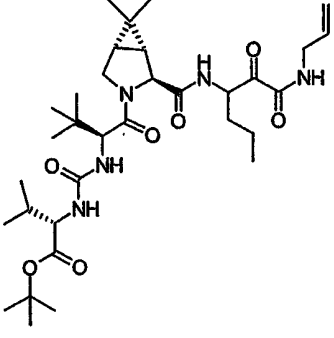
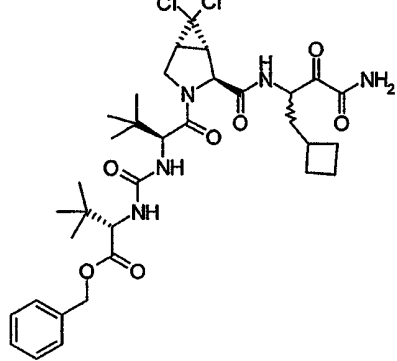
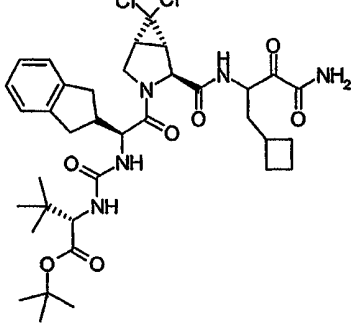
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4374		694	A
4375		661	A
4376		660	A

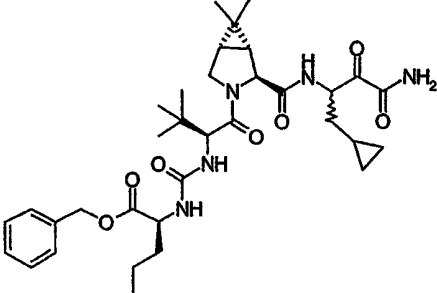
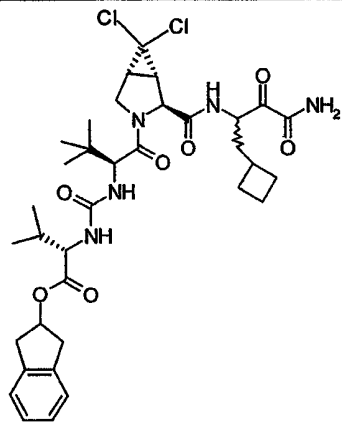
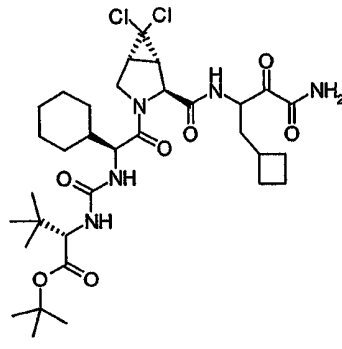
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K _i * 범위
4377		592	A
4378		720	A
4379		658	A

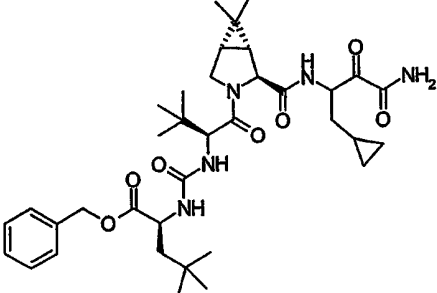
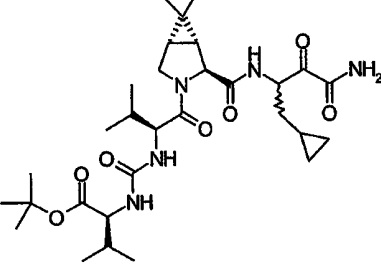
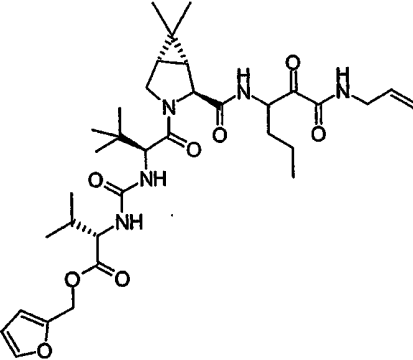
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4380		632	A
4381		686	A
4382		684	A

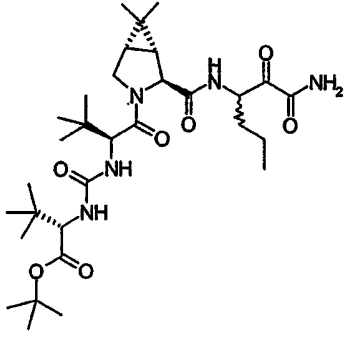
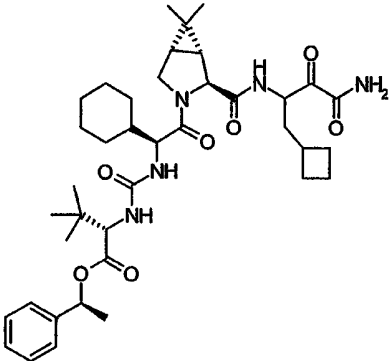
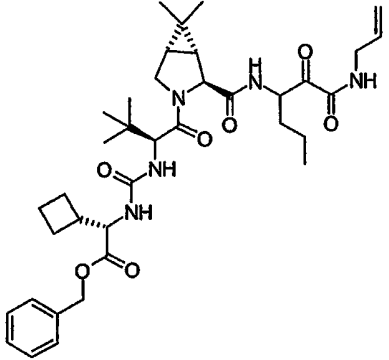
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4383		648	A
4384		632	A
4385		682	A

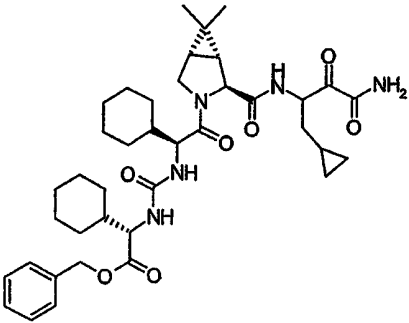
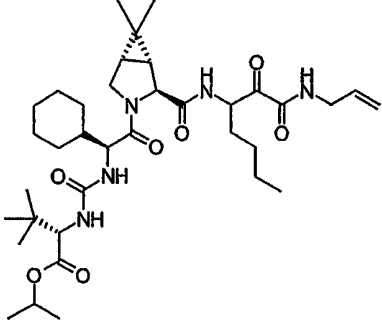
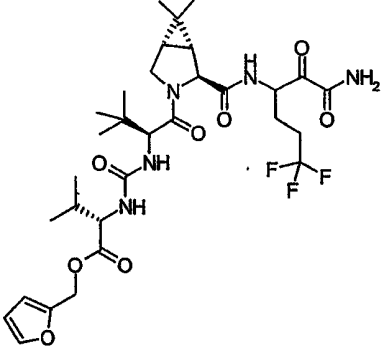
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4386		668	A
4387		618	A
4388		620	A

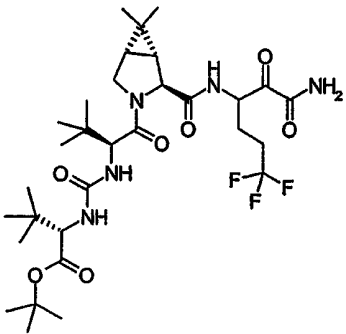
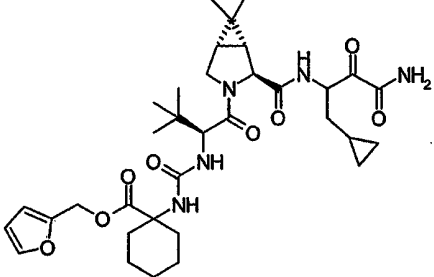
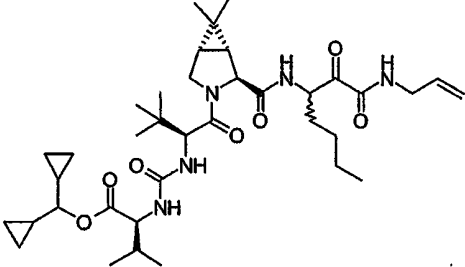
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4389		634	A
4390		709	A
4391		735	A

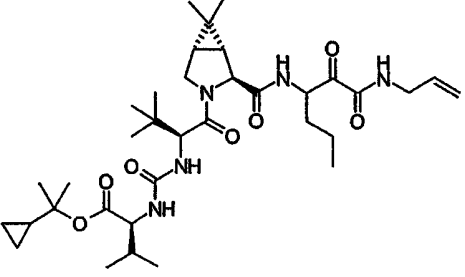
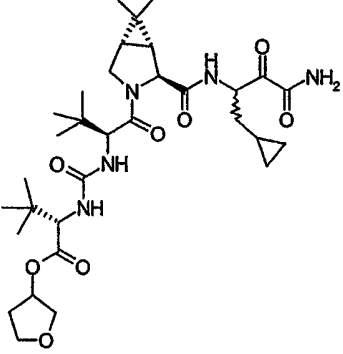
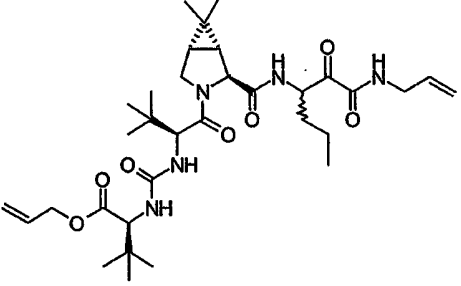
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4392		640	A
4393		721	A
4394		701	A

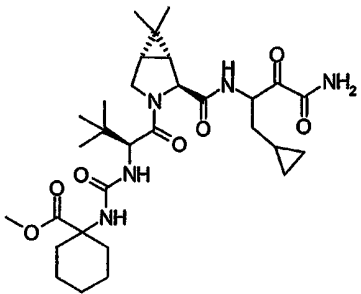
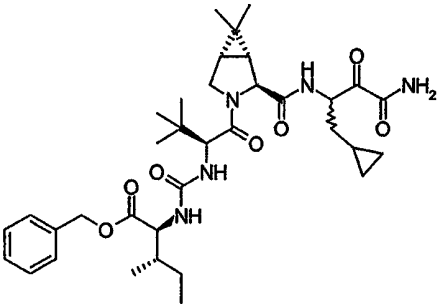
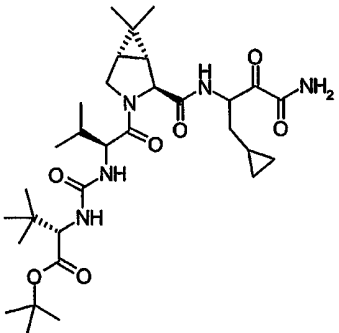
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4395		668	A
4396		592	A
4397		658	A

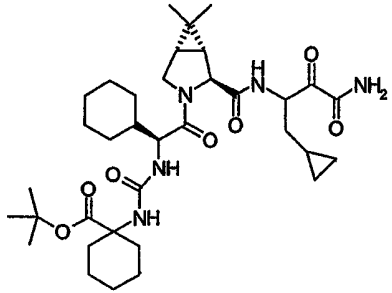
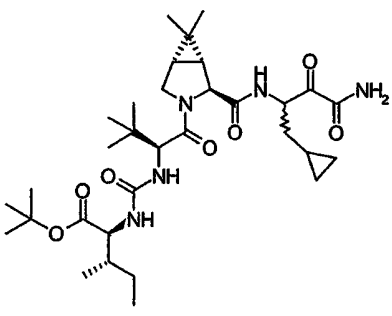
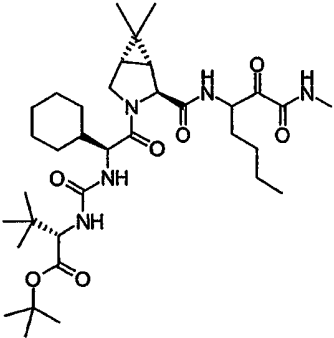
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4398		608	A
4399		708	A
4400		680	A

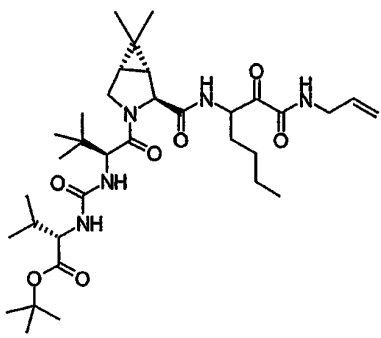
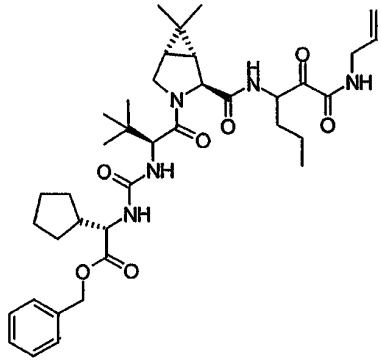
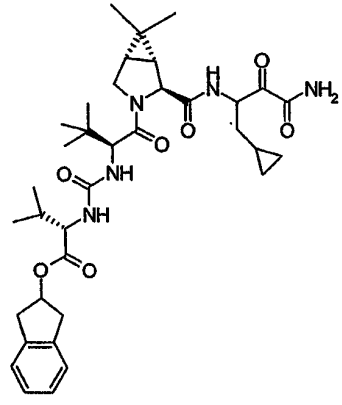
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4401		706	A
4402		674	A
4403		672	A

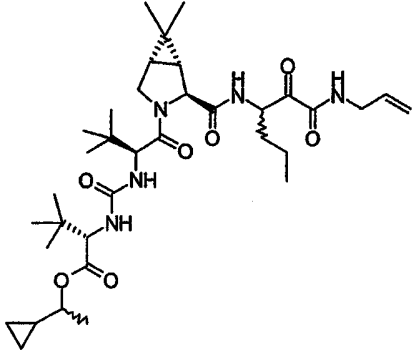
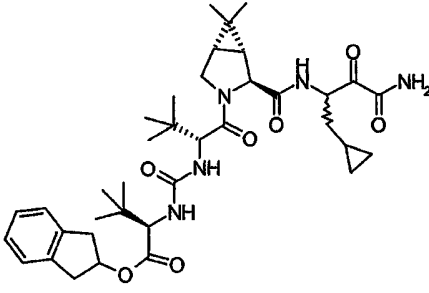
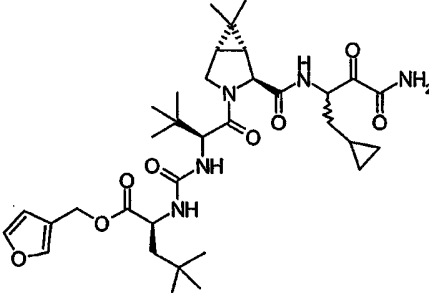
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4404		662	A
4405		656	A
4406		686	A

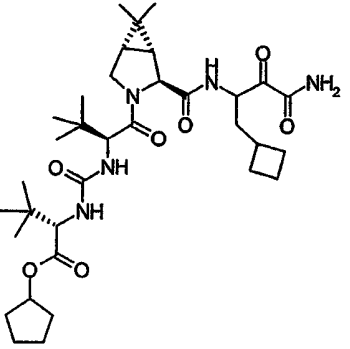
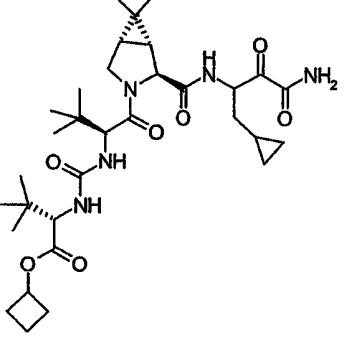
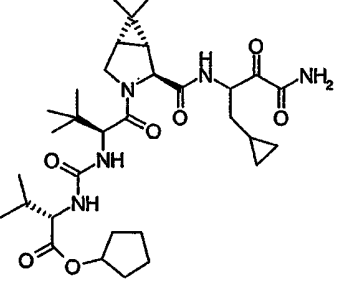
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4407		660	A
4408		634	A
4409		632	A

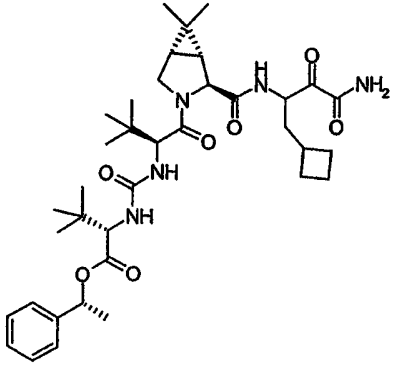
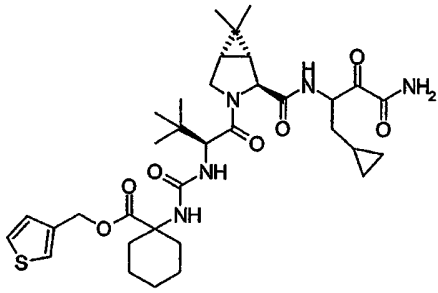
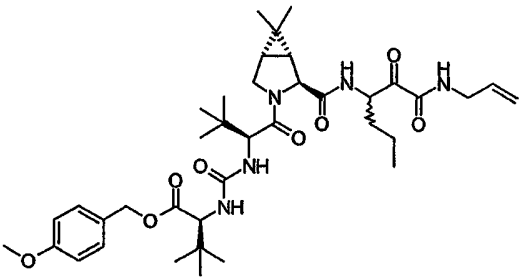
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4410		590	A
4411		654	A
4412		606	A

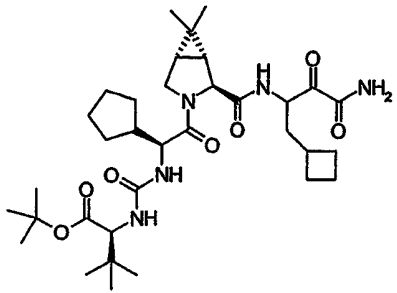
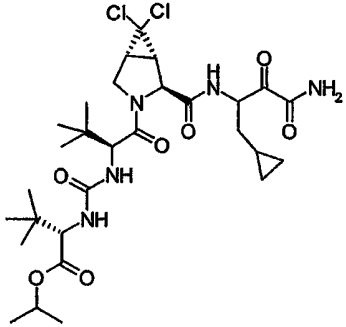
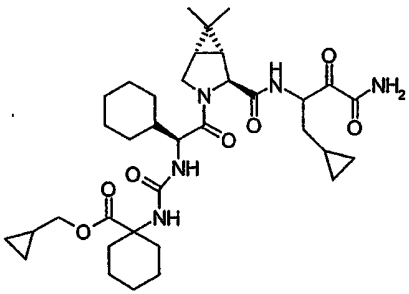
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4413		658	A
4414		620	A
4415		662	A

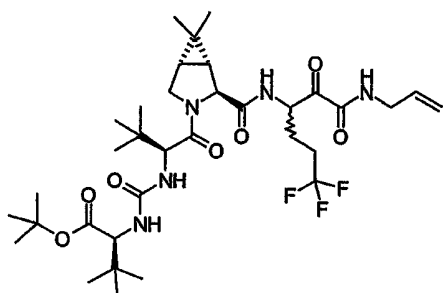
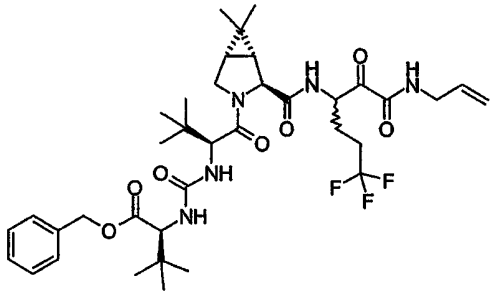
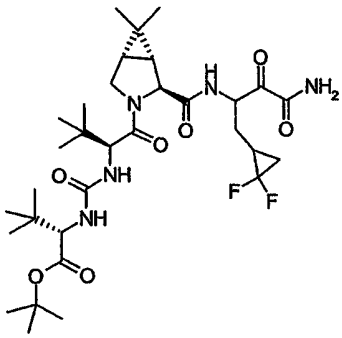
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4416		648	A
4417		694	A
4418		666	A

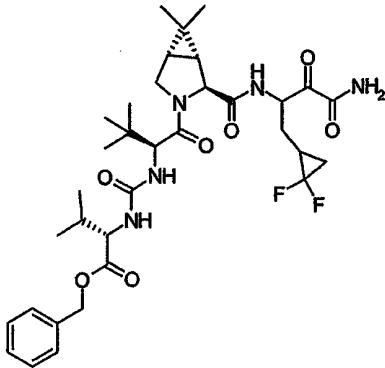
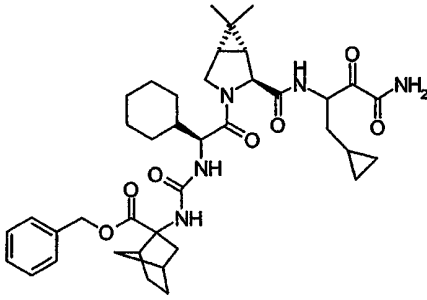
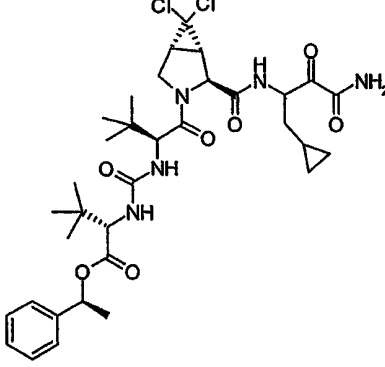
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4419		660	A
4420		680	A
4421		658	A

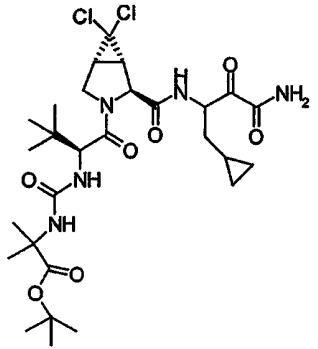
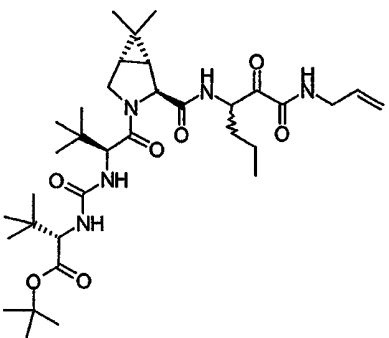
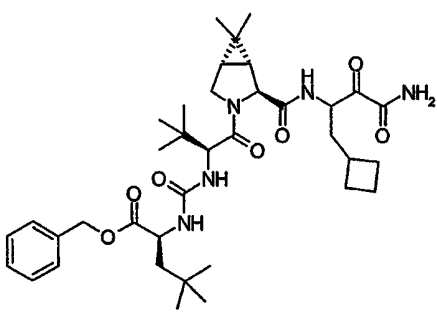
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4422		646	A
4423		618	A
4424		618	A

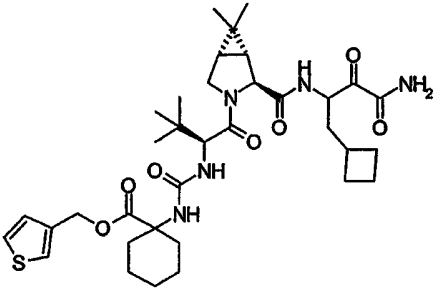
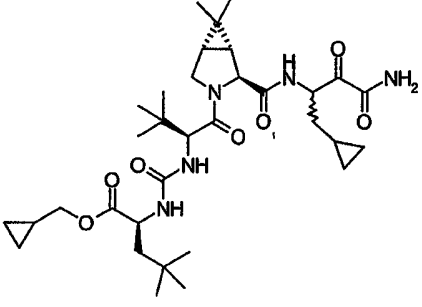
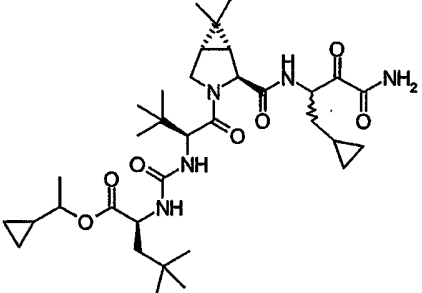
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4425		682	A
4426		672	A
4427		712	A

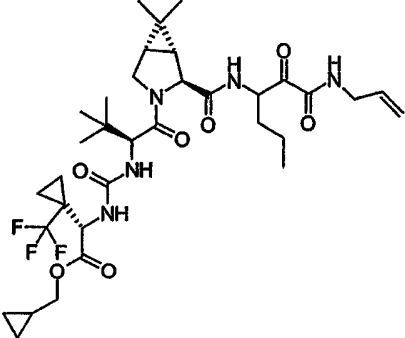
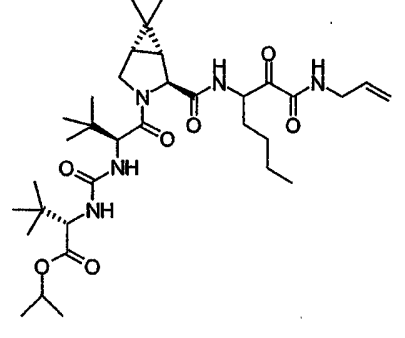
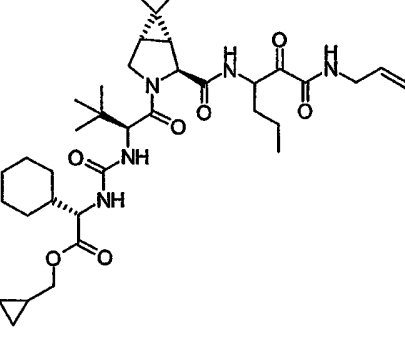
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4428		646	A
4429		647	A
4430		656	A

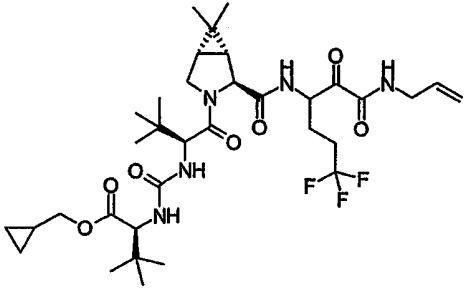
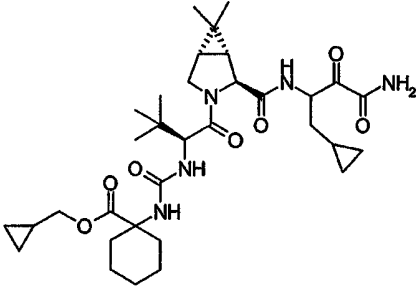
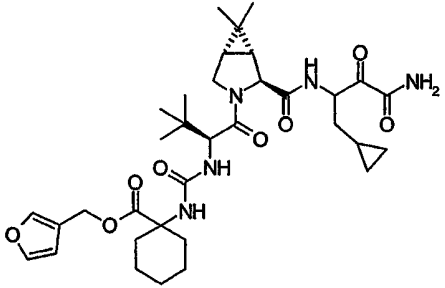
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4431		702	A
4432		736	A
4433		656	A

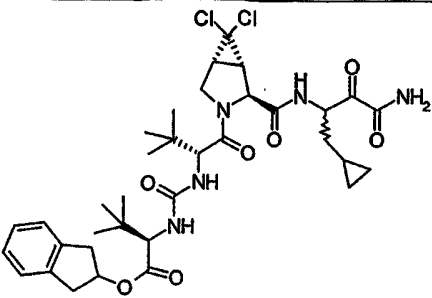
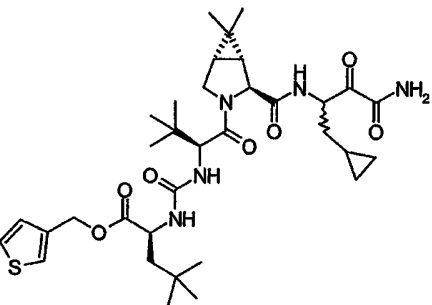
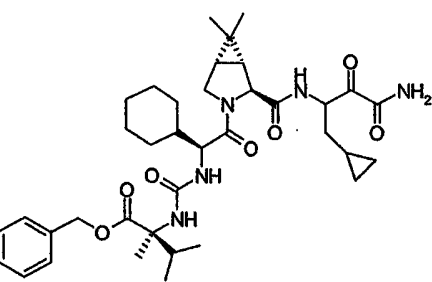
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4434		676	A
4435		704	A
4436		709	A

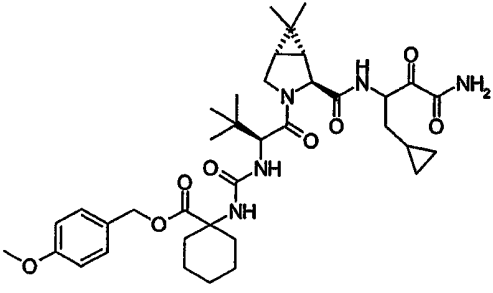
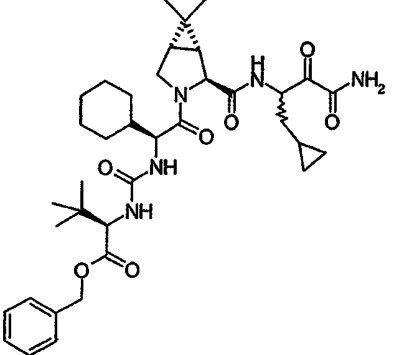
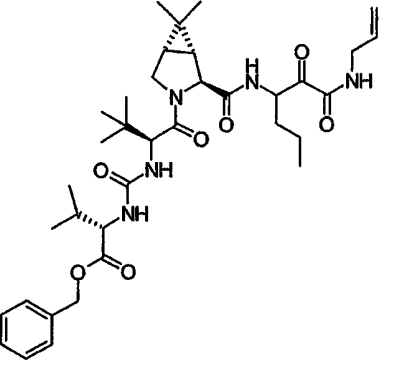
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4437		633	A
4438		648	A
4439		682	A

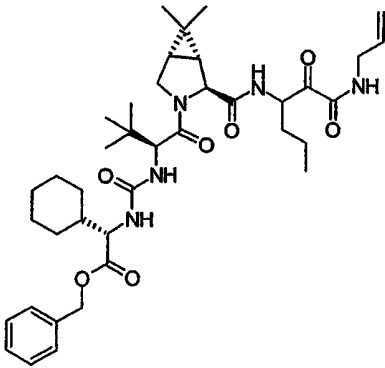
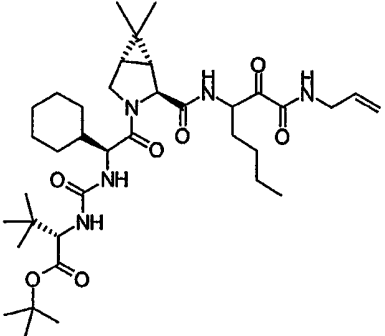
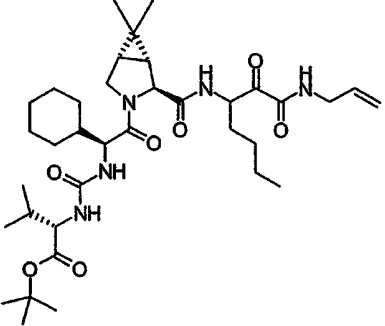
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4440		686	A
4441		632	A
4442		646	A

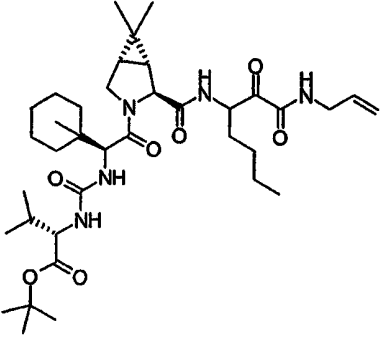
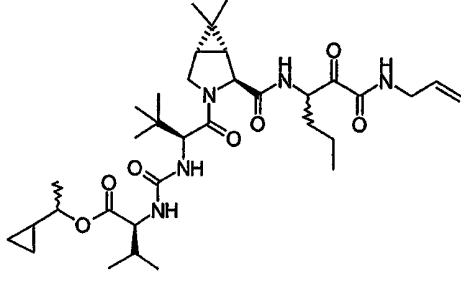
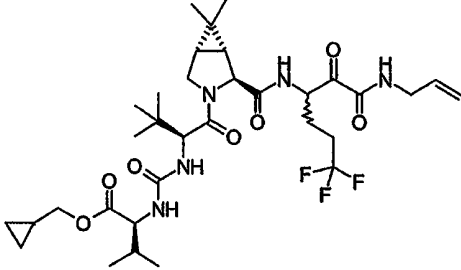
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4443		698	A
4444		648	A
4445		672	A

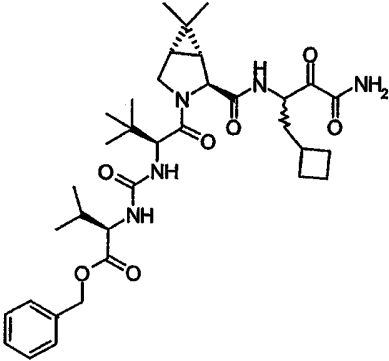
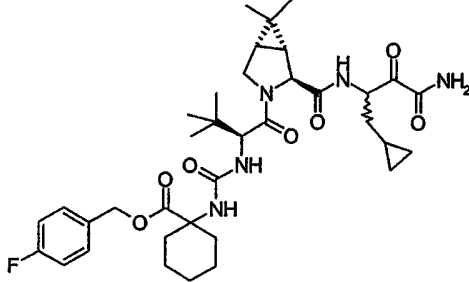
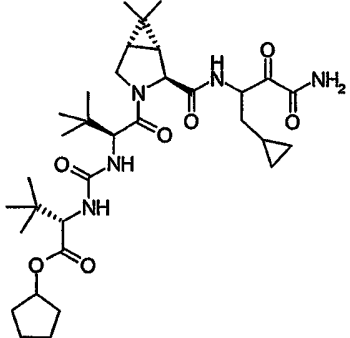
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Kt* 범위
4446		700	A
4447		630	A
4448		656	A

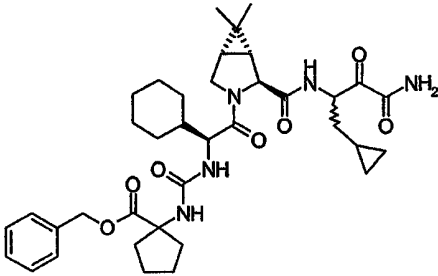
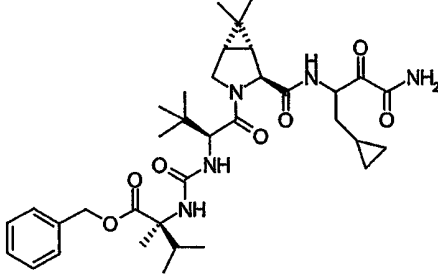
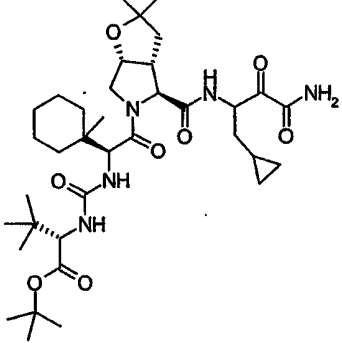
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4449		721	A
4450		674	A
4451		680	A

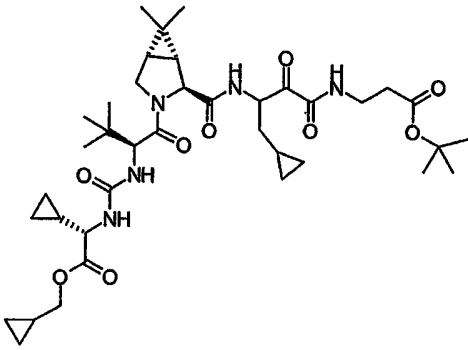
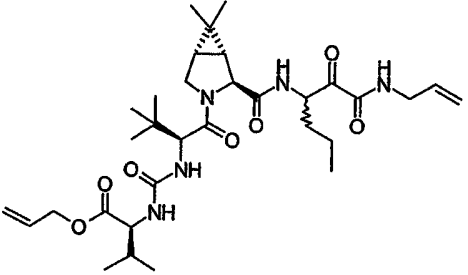
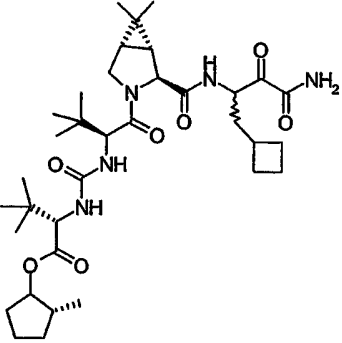
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4452		696	A
4453		680	A
4454		668	A

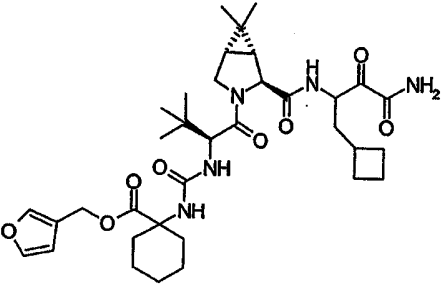
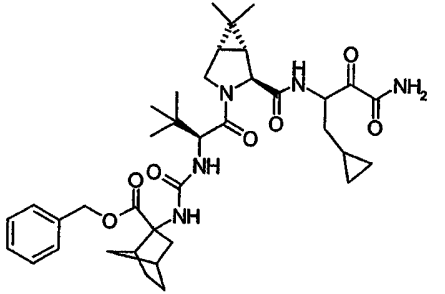
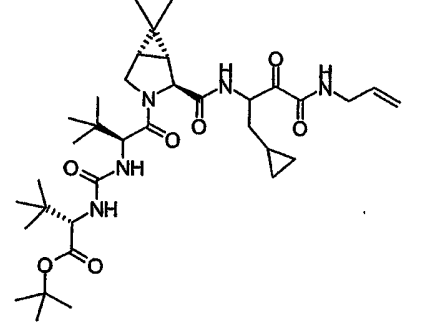
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4455		708	A
4456		688	A
4457		674	A

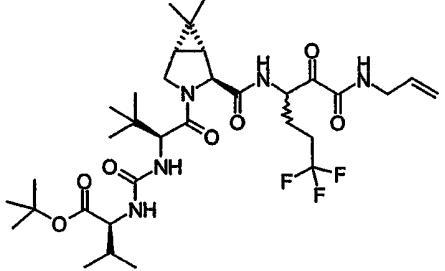
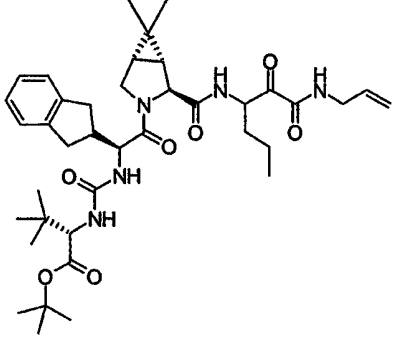
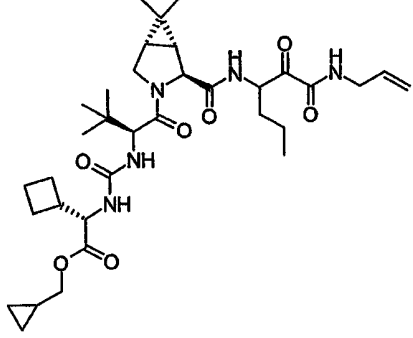
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4458		688	A
4459		646	A
4460		686	A

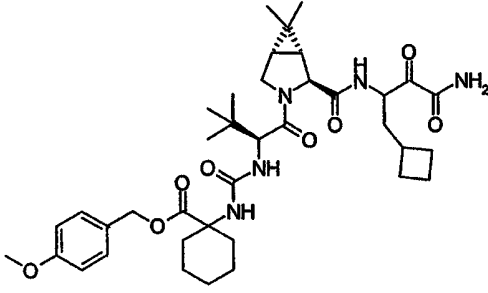
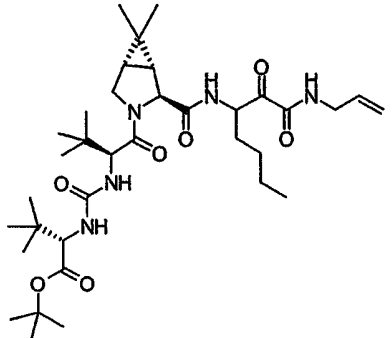
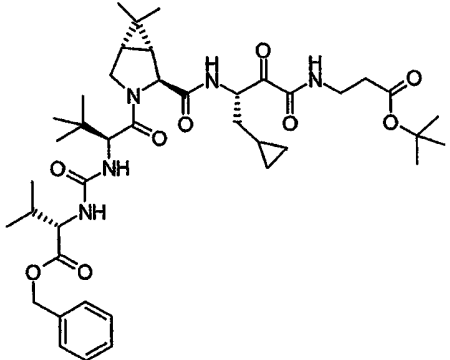
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4464		654	A
4465		684	A
4466		632	A

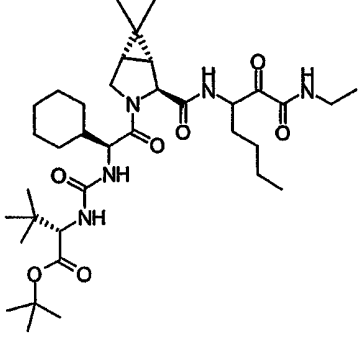
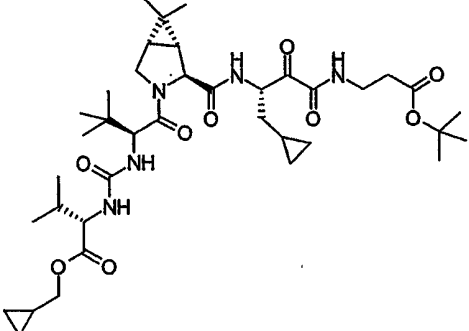
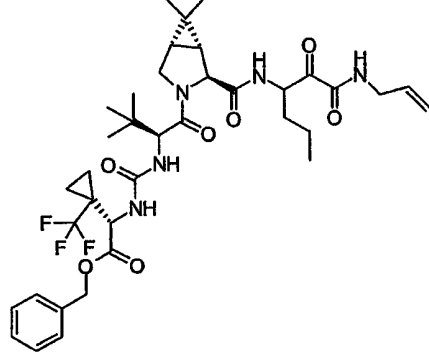
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4470		678	A
4471		654	A
4472		690	A

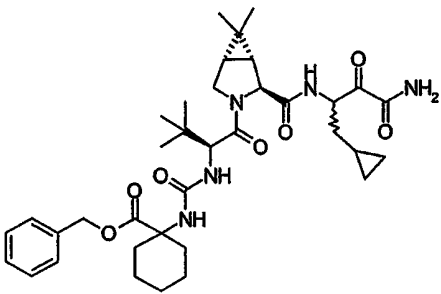
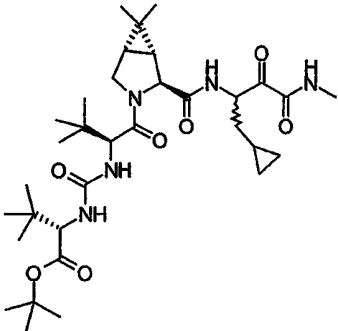
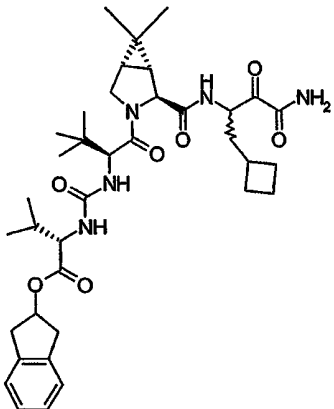
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4473		730	A
4474		618	A
4475		660	A

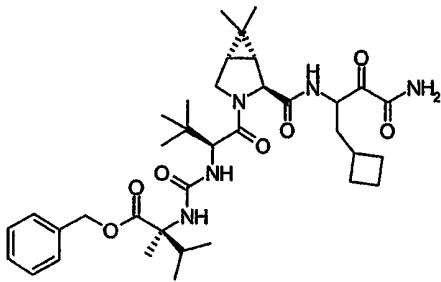
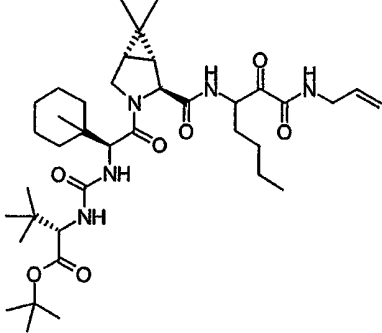
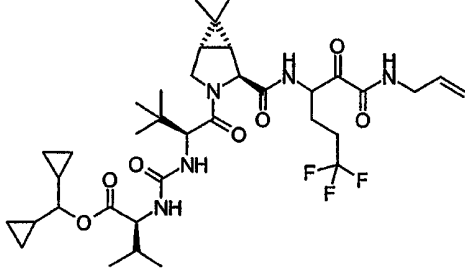
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4476		670	A
4477		678	A
4478		660	A

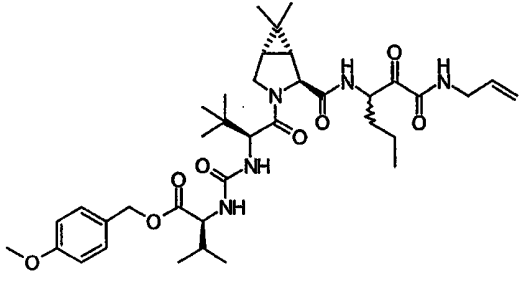
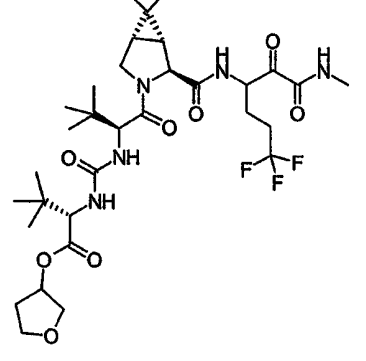
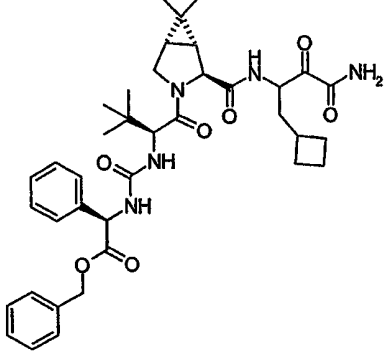
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4479		688	A
4480		708	A
4481		644	A

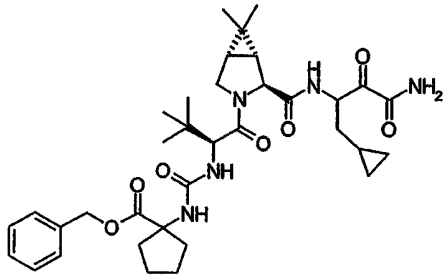
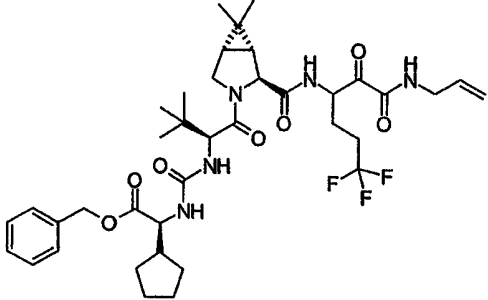
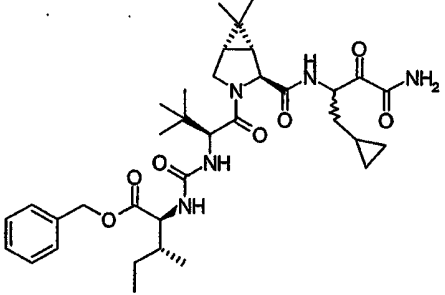
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Kt* 범위
4482		710	A
4483		662	A
4484		768	A

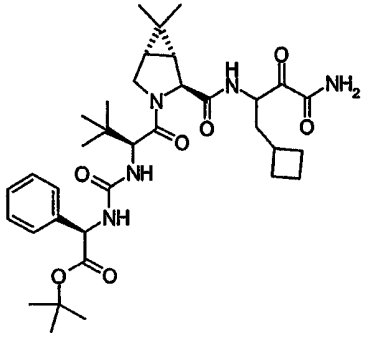
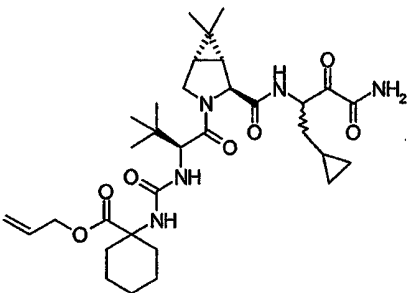
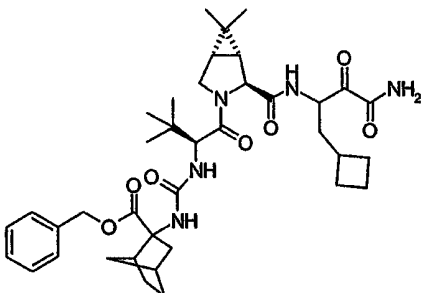
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K ⁺ 범위
4485		676	A
4486		732	A
4487		734	A

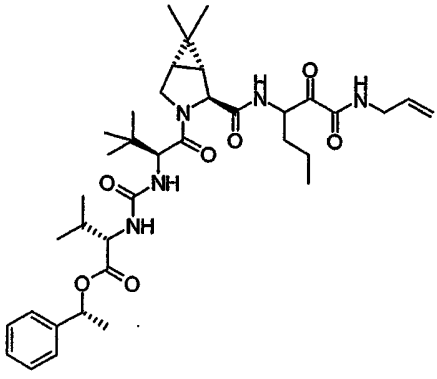
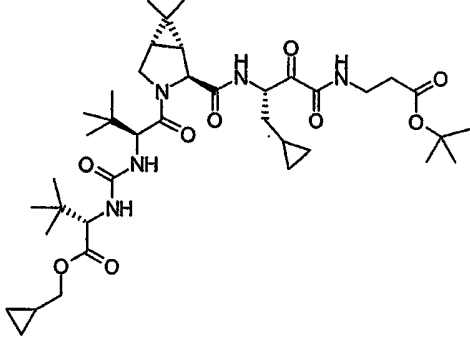
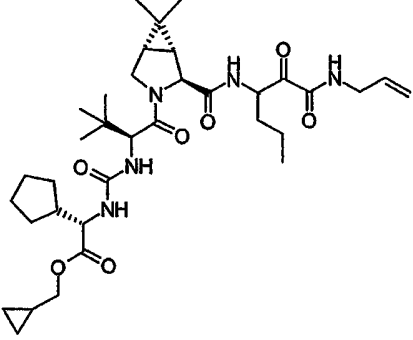
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4488		666	A
4489		634	A
4490		680	A

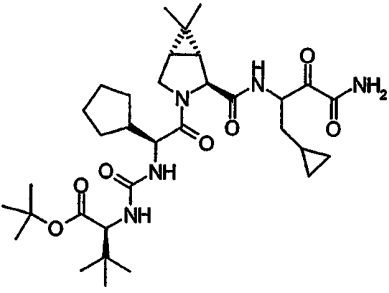
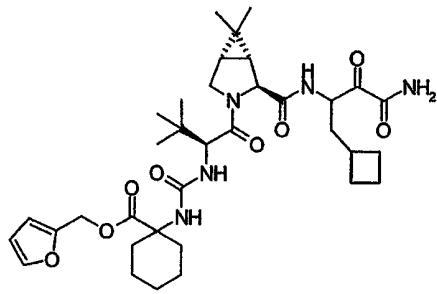
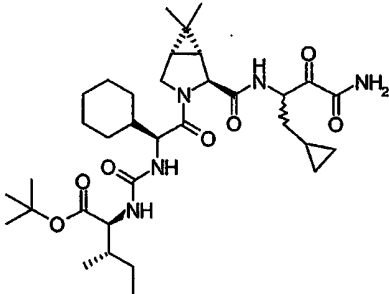
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4491		668	A
4492		702	A
4493		726	A

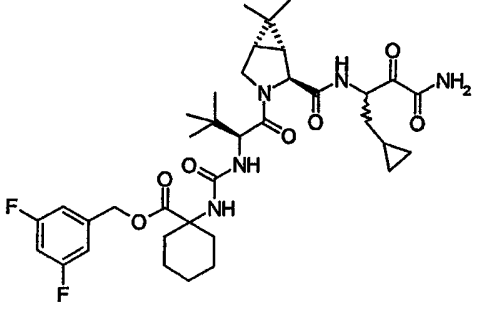
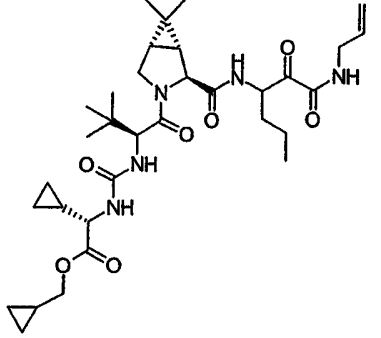
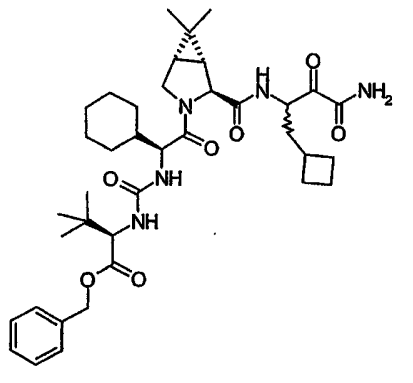
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4494		698	A
4495		690	A
4496		688	A

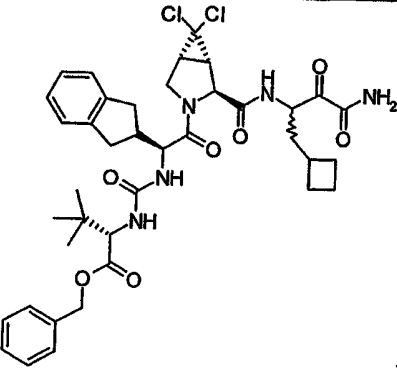
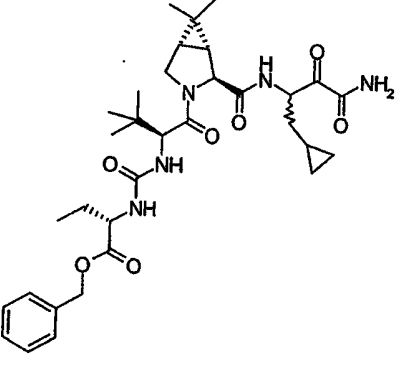
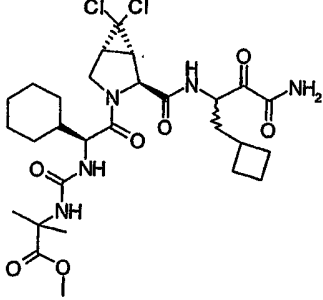
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4497		652	A
4498		748	A
4499		654	A

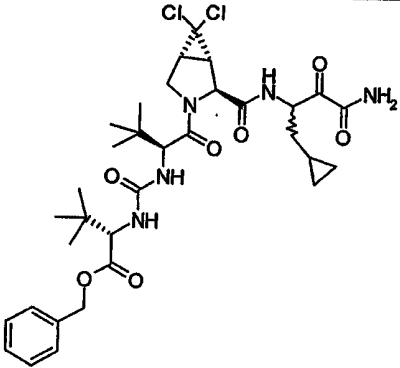
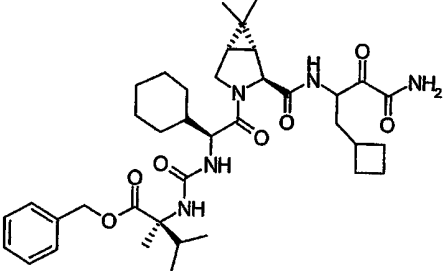
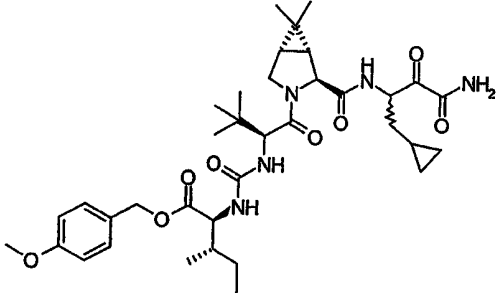
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K ⁺ 범위
4500		654	A
4501		616	A
4502		692	A

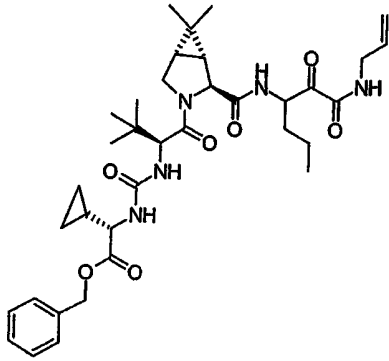
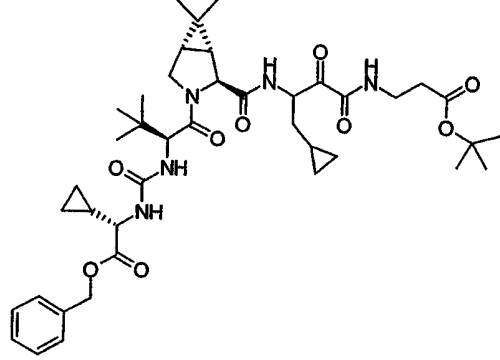
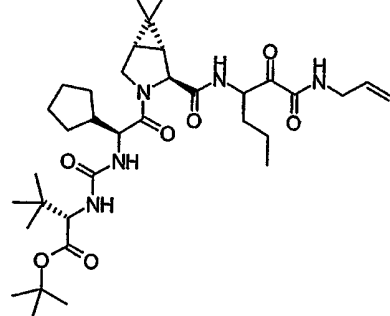
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4503		682	A
4504		746	A
4505		658	A

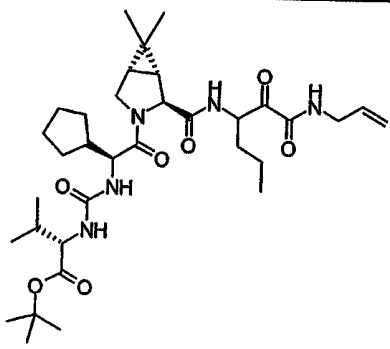
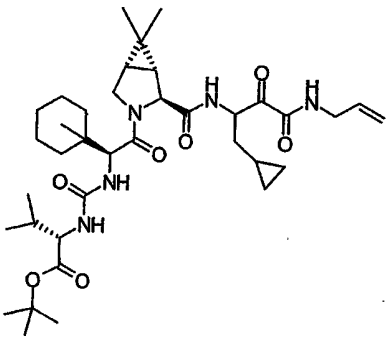
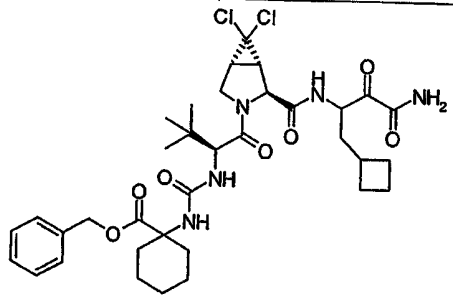
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4506		632	A
4507		670	A
4508		646	A

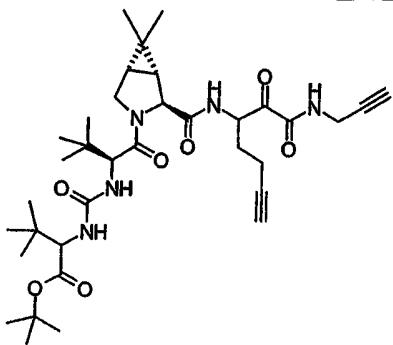
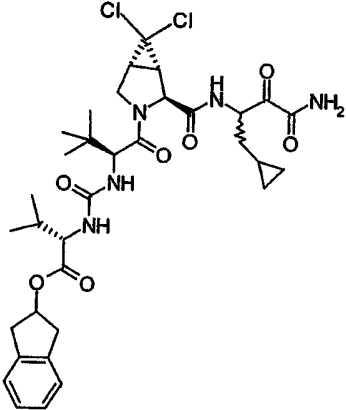
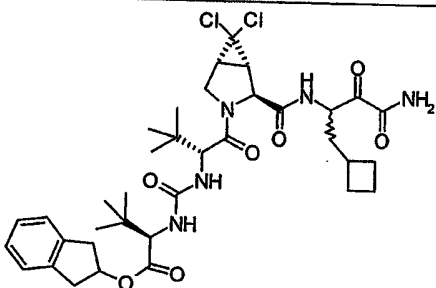
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4512		702	A
4513		630	A
4514		694	A

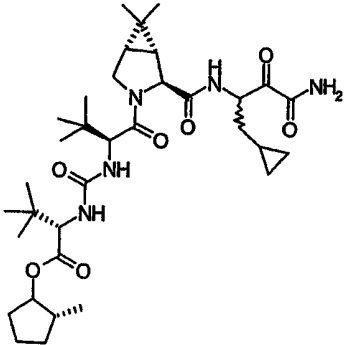
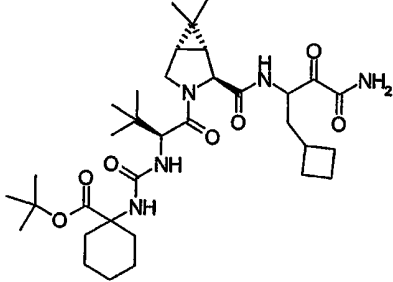
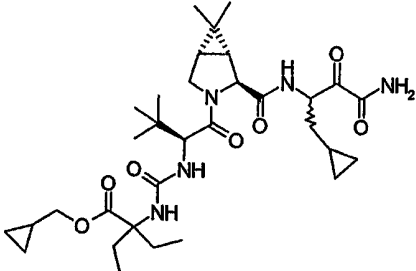
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4515		769	A
4516		626	A
4517		631	A

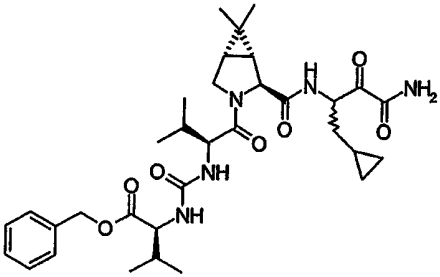
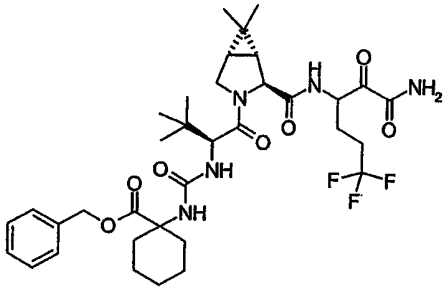
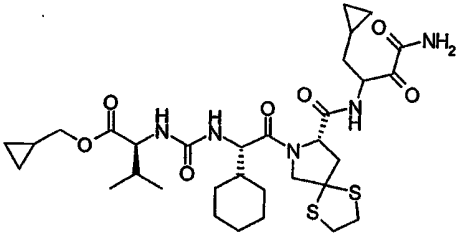
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4518		695	A
4519		694	A
4520		684	A

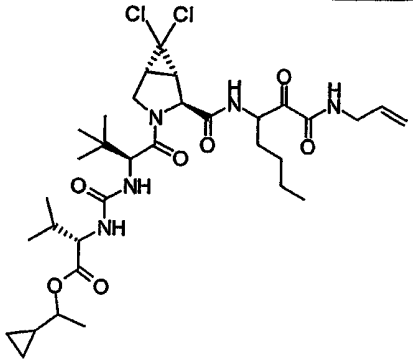
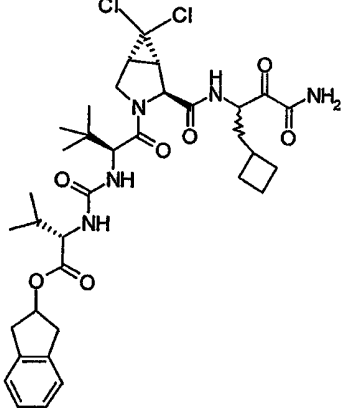
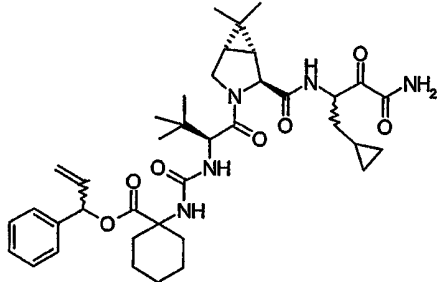
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4522		666	A
4523		766	A
4524		660	A

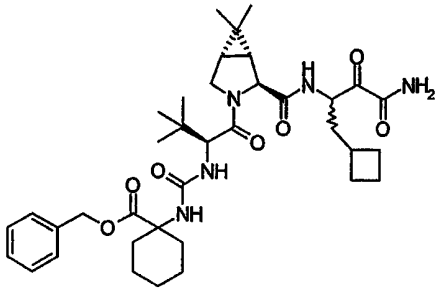
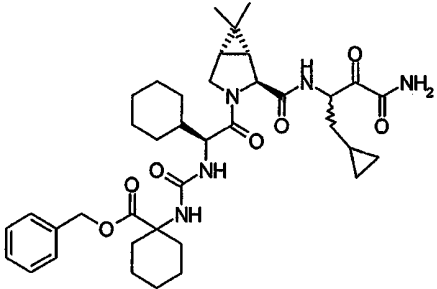
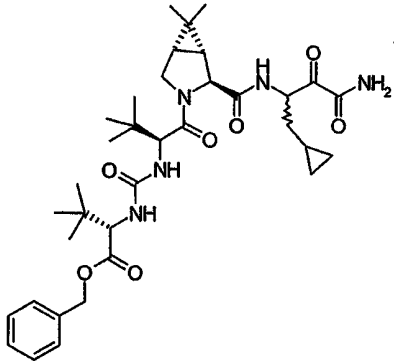
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* Range
4525		646	A
4526		686	A
4527		721	A

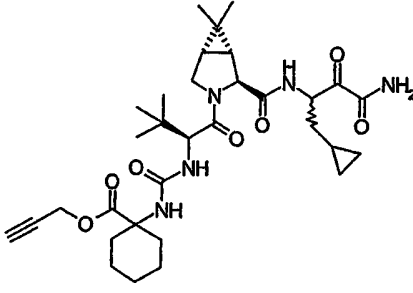
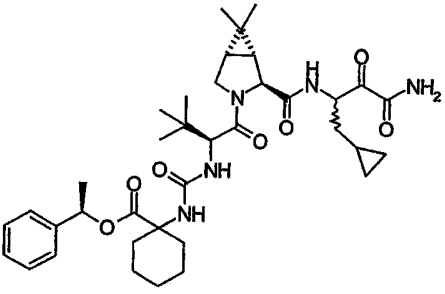
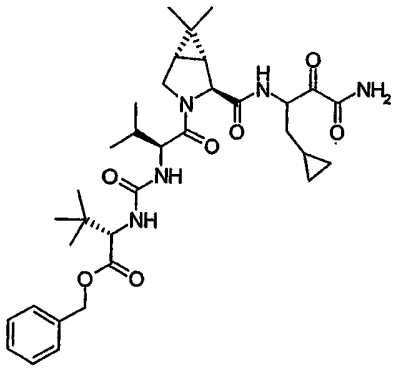
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K ⁺ 범위
4528		656	A
4529		707	A
4530		735	A

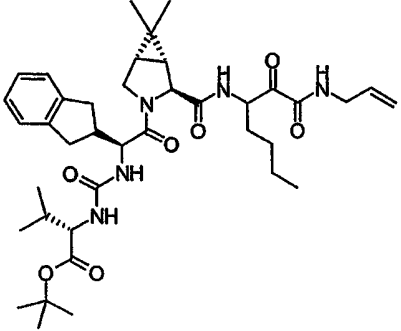
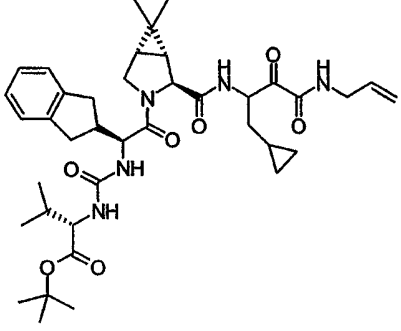
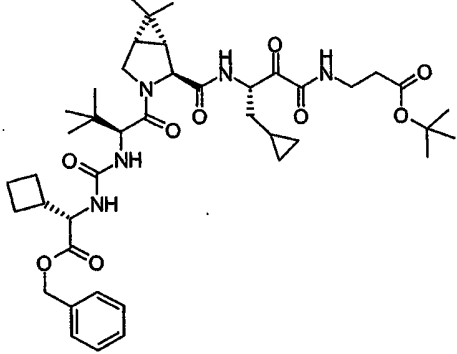
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4531		646	A
4532		646	A
4533		618	A

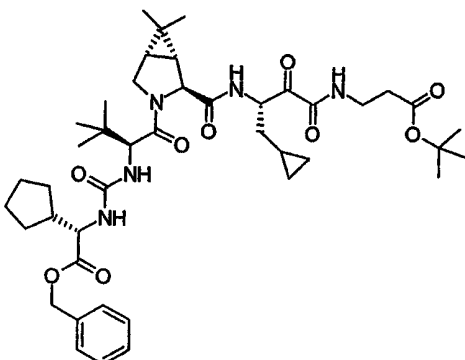
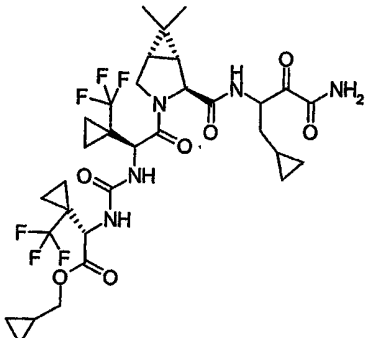
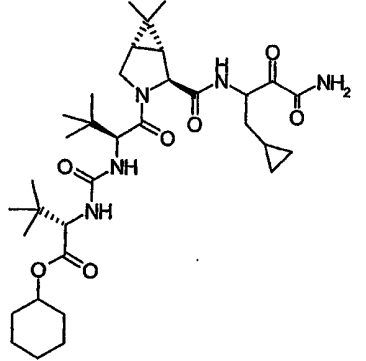
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4534		626	A
4535		708	A
4536		680	A

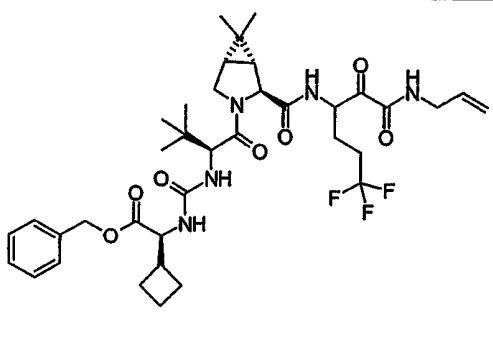
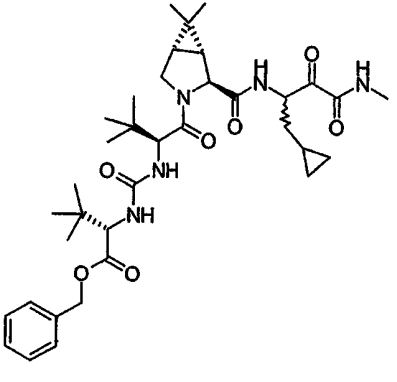
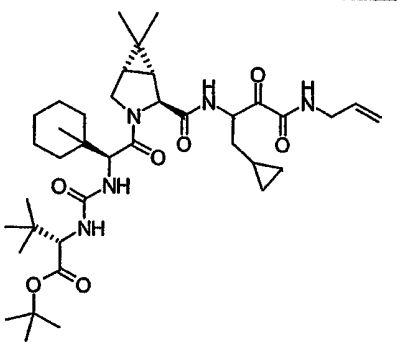
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4537		701	A
4538		721	A
4539		692	B

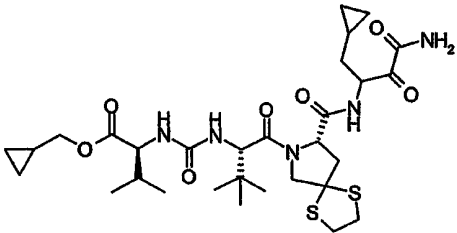
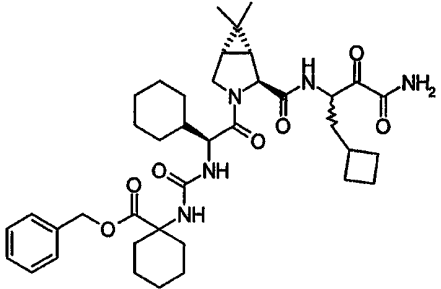
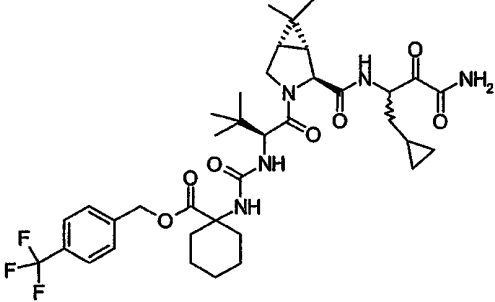
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4540		680	B
4541		692	B
4542		654	B

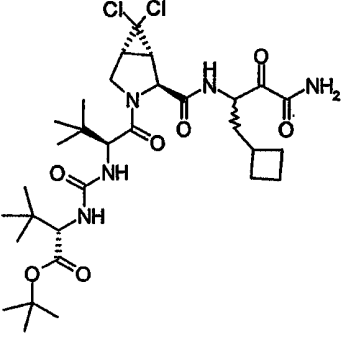
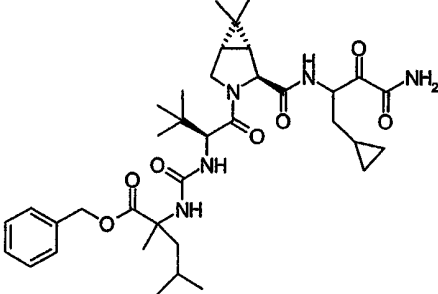
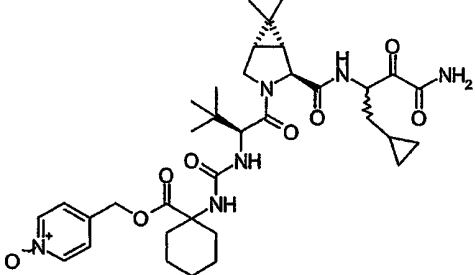
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4543		614	B
4544		680	B
4545		640	B

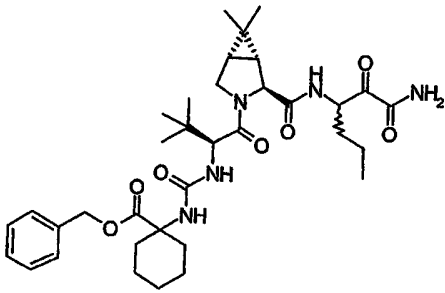
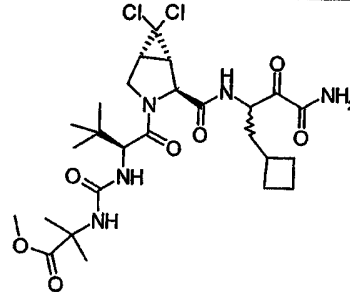
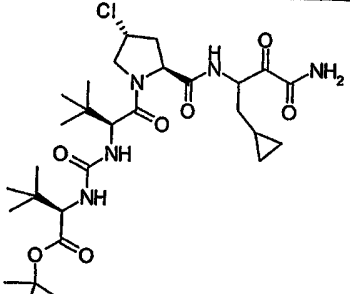
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4546		708	B
4547		706	B
4548		780	B

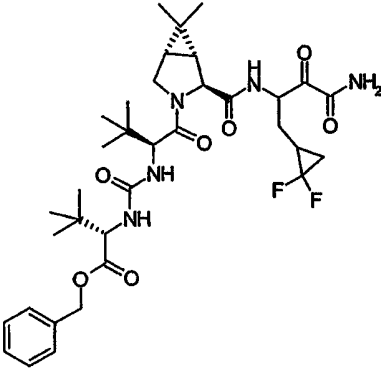
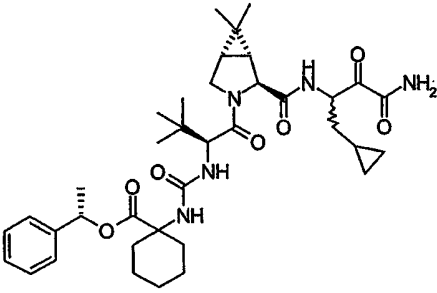
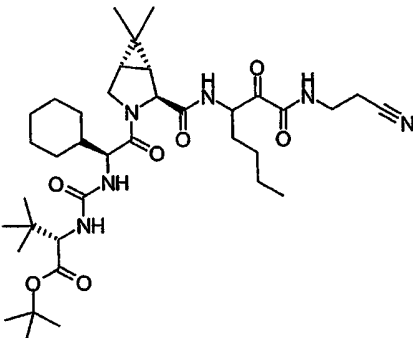
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4549		794	B
4550		722	B
4551		646	B

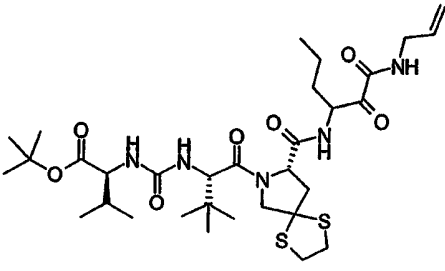
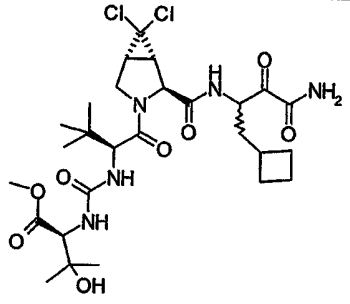
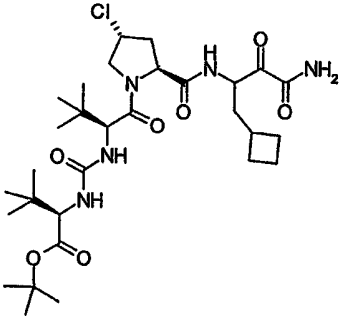
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4552		734	B
4553		668	B
4554		700	B

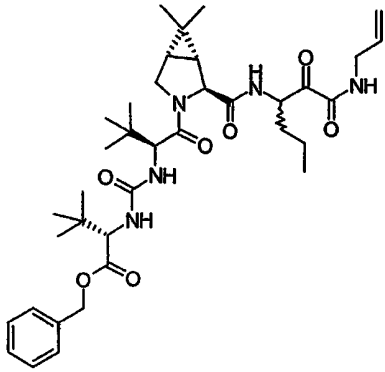
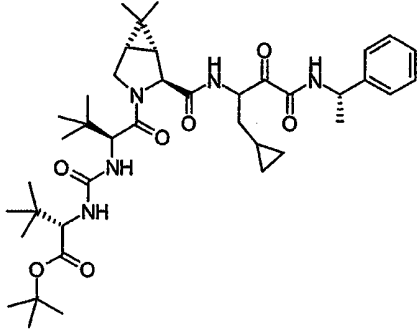
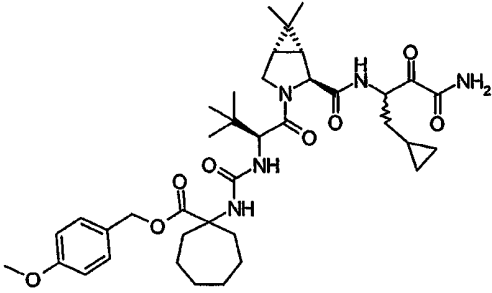
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4555		654	B
4556		706	B
4557		734	B

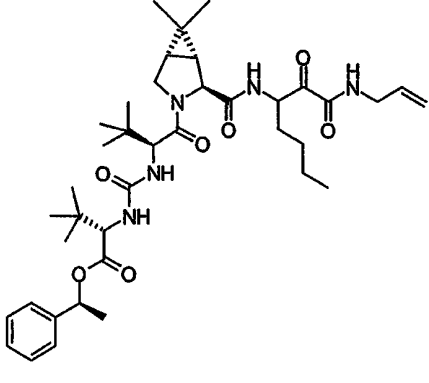
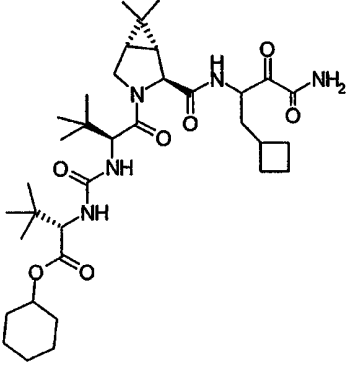
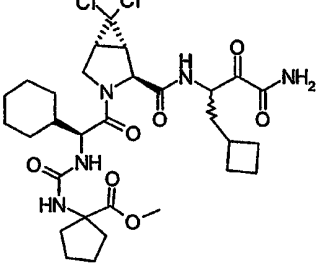
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4561		675	B
4562		668	B
4563		683	B

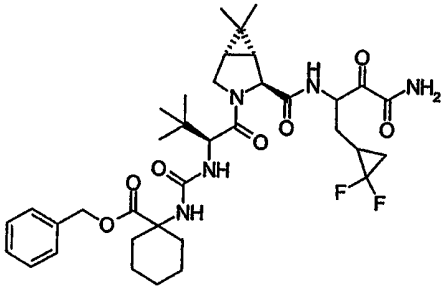
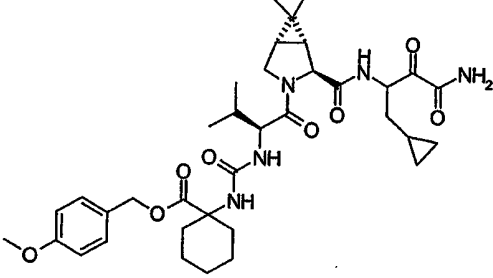
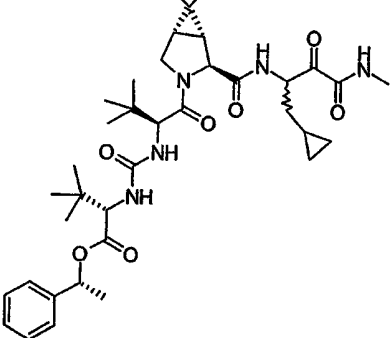
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4564		654	B
4565		605	B
4566		614	B

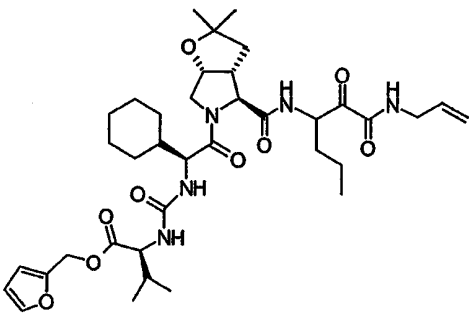
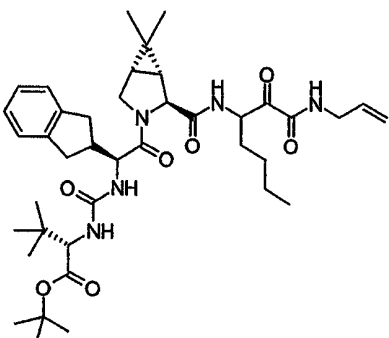
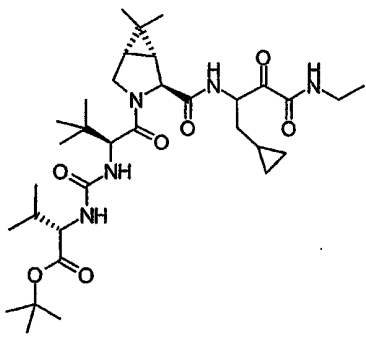
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4567		690	B
4568		680	B
4569		701	B

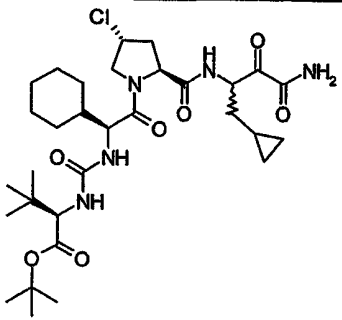
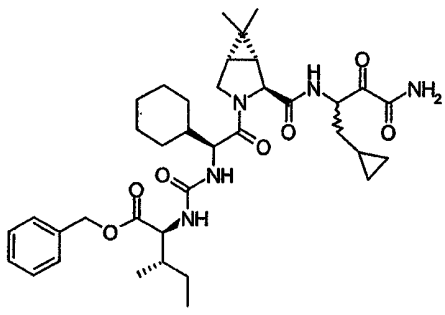
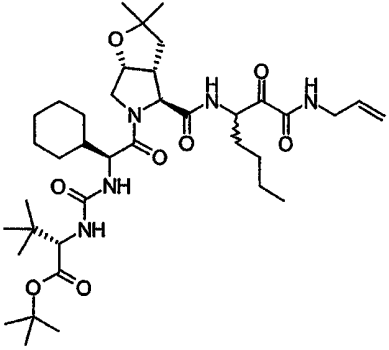
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4570		684	B
4571		635	B
4572		628	B

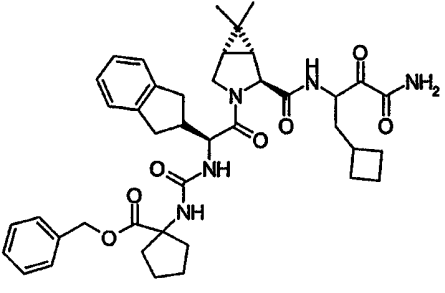
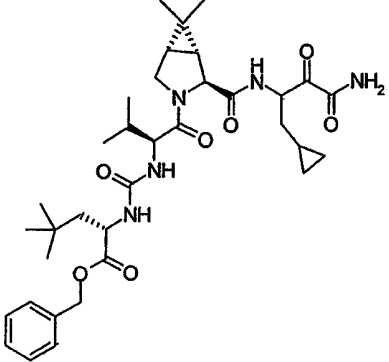
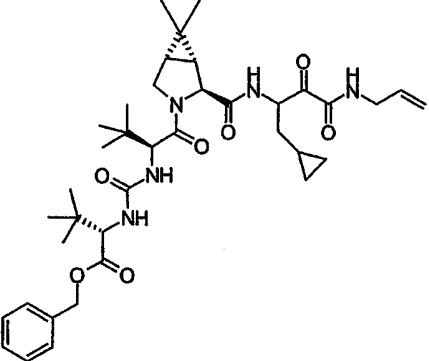
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4573		682	B
4574		724	B
4575		710	B

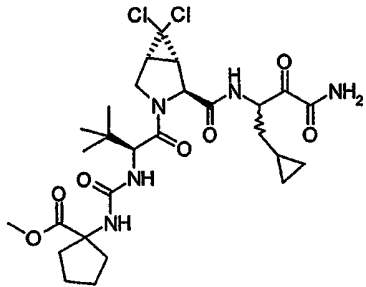
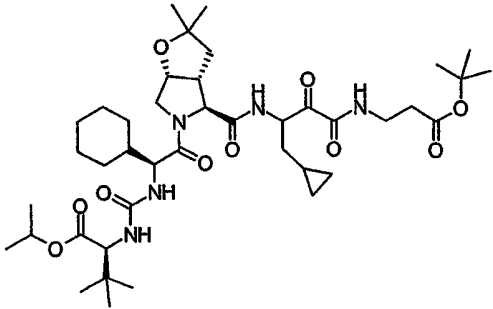
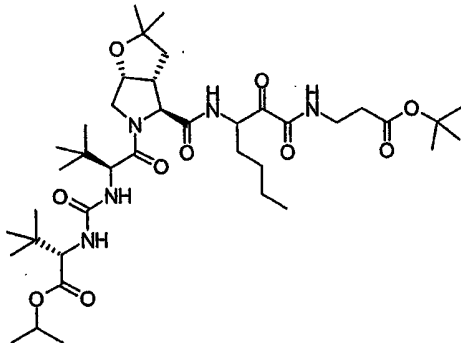
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4579		710	B
4580		660	B
4581		657	B

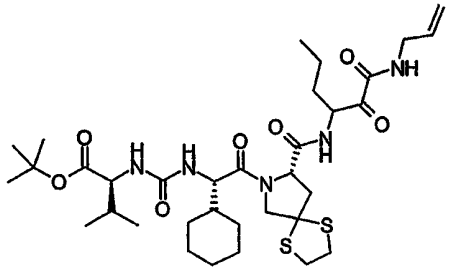
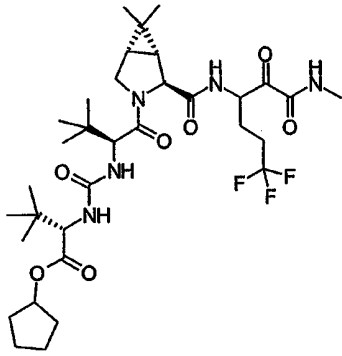
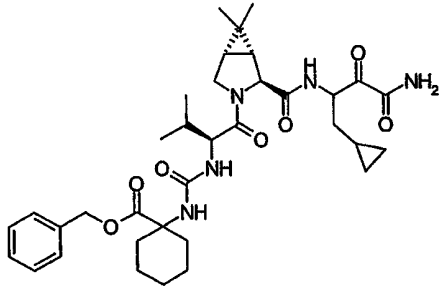
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4582		702	B
4583		682	B
4584		682	B

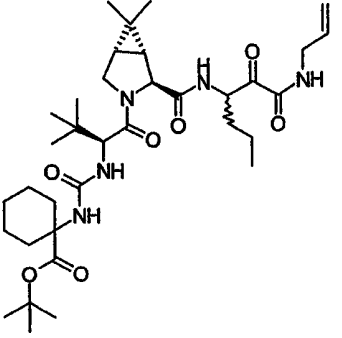
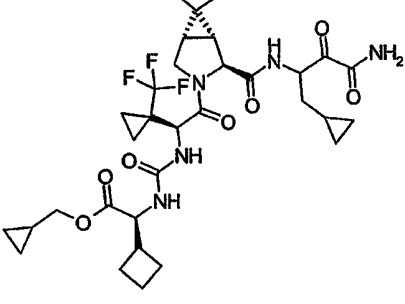
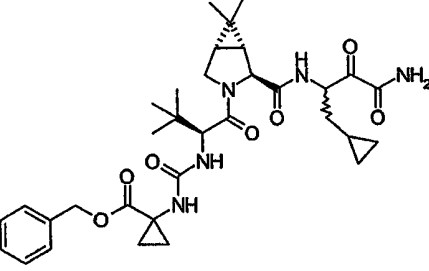
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4585		714	B
4586		722	B
4587		634	B

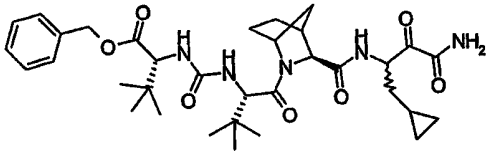
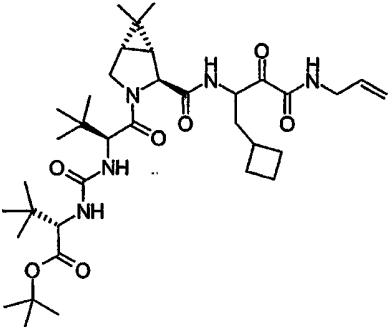
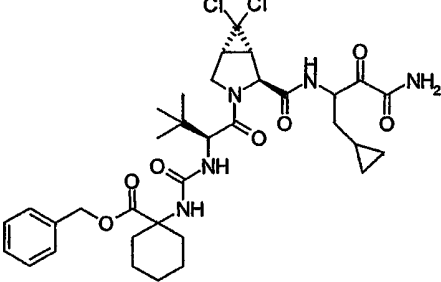
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K _i * 범위
4588		640	B
4589		680	B
4590		718	B

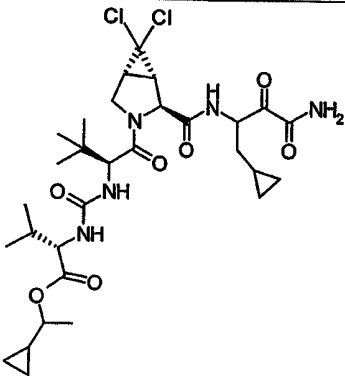
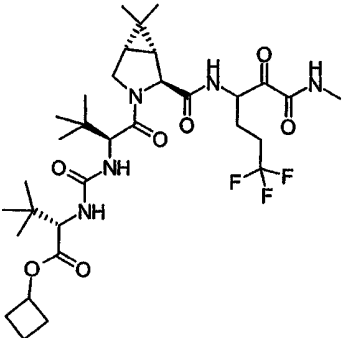
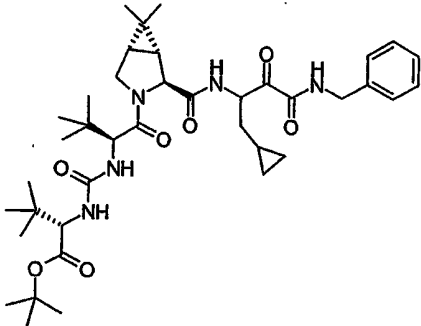
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4591		726	B
4592		654	B
4593		694	B

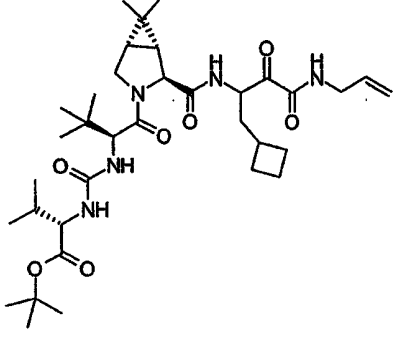
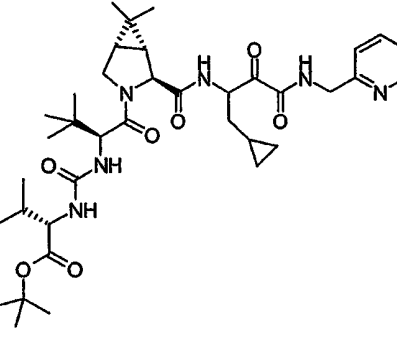
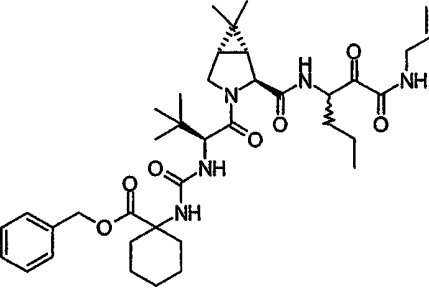
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4594		617	B
4595		790	B
4596		766	B

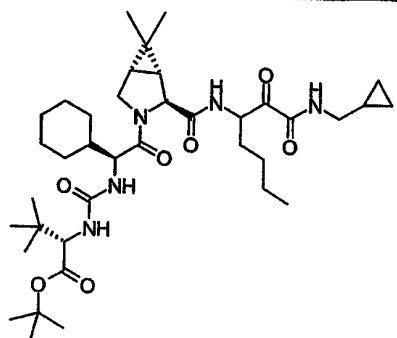
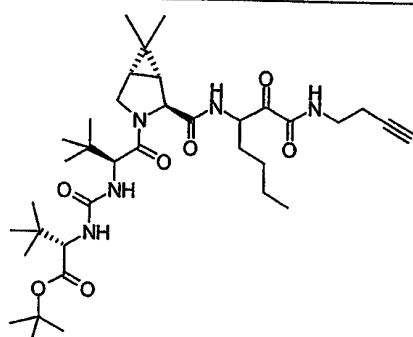
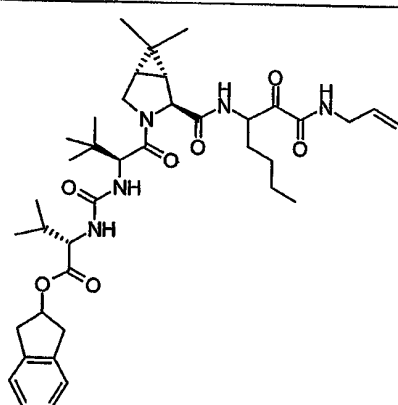
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4597		710	B
4598		688	B
4599		652	B

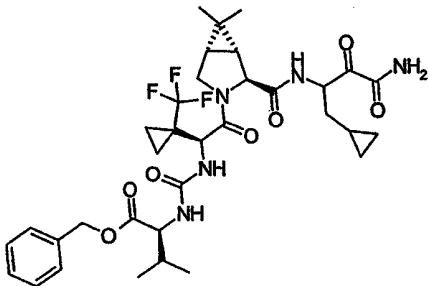
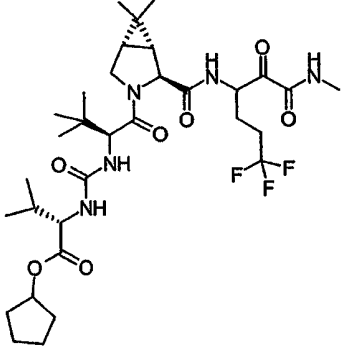
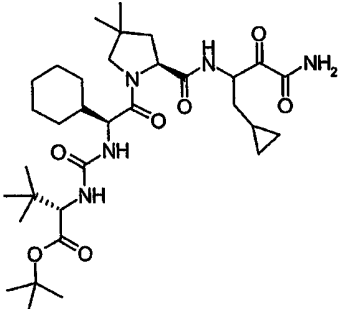
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K ⁺ 범위
4600		660	B
4601		668	B
4602		624	B

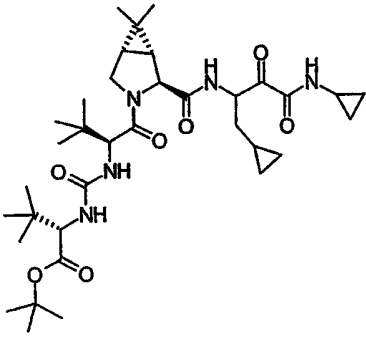
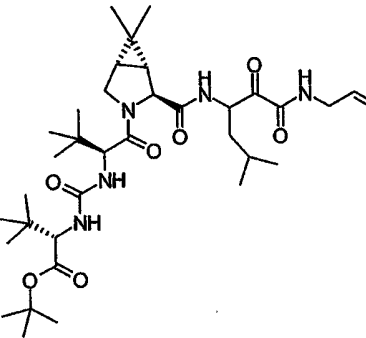
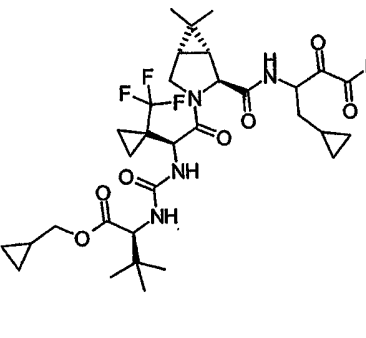
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K _i * 범위
4603		640	B
4604		674	B
4605		707	B

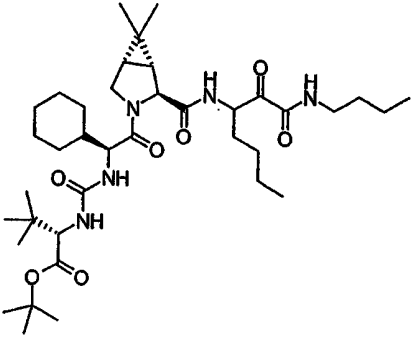
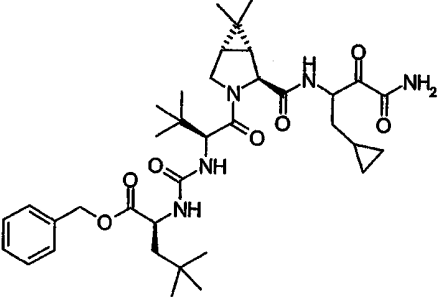
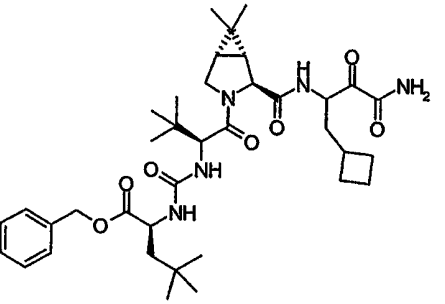
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4606		659	B
4607		674	B
4608		710	B

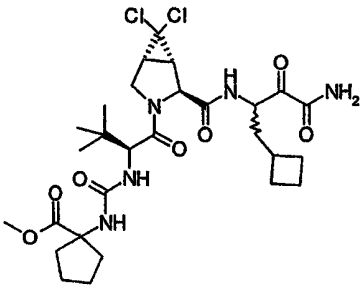
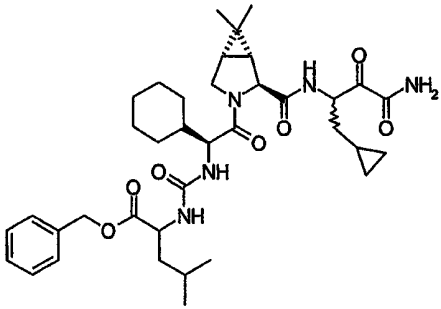
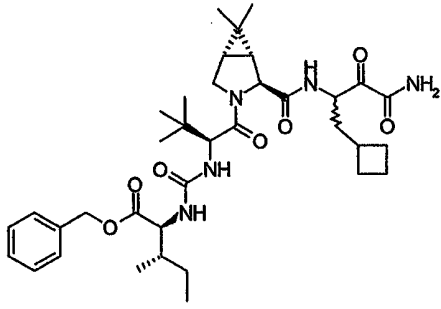
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4609		660	B
4610		697	B
4611		694	B

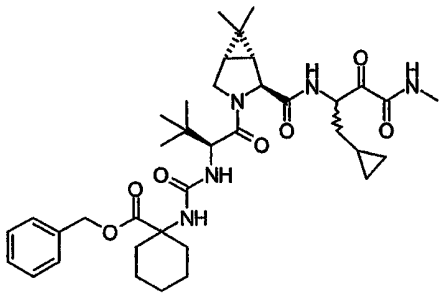
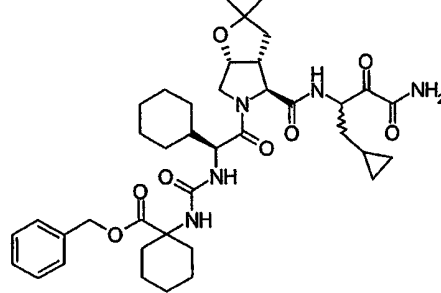
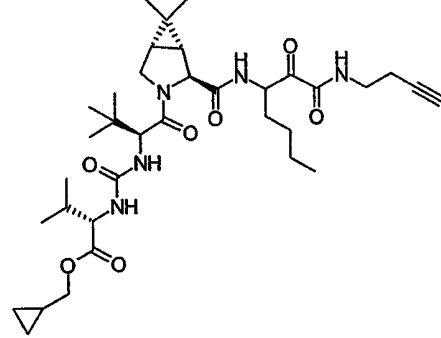
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4612		702	B
4613		674	B
4614		708	B

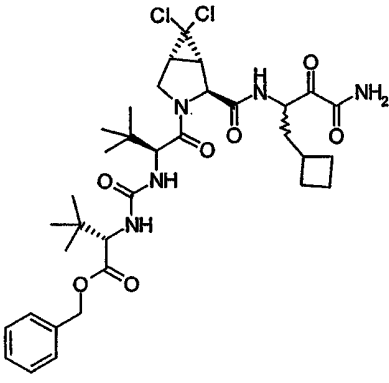
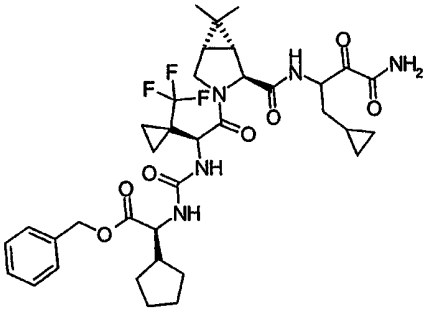
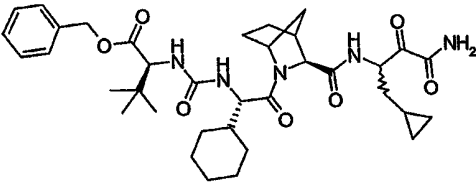
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4615		692	B
4616		674	B
4617		634	B

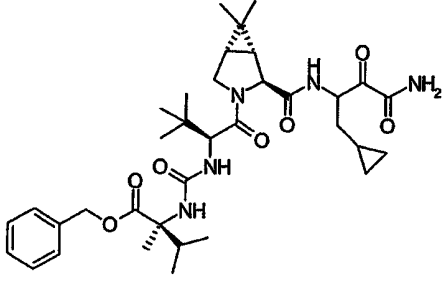
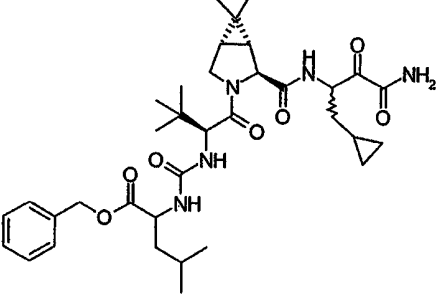
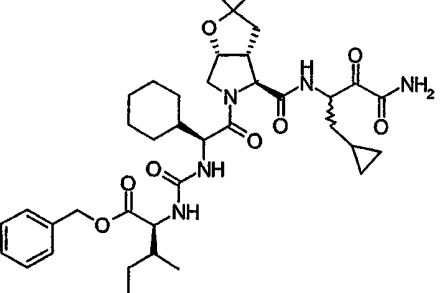
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4618		660	B
4619		662	B
4620		670	B

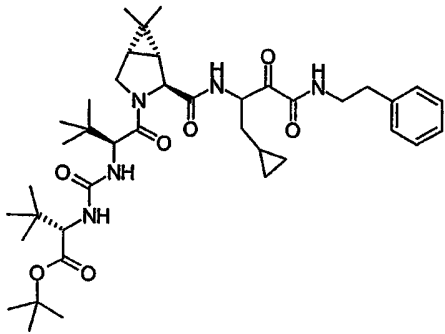
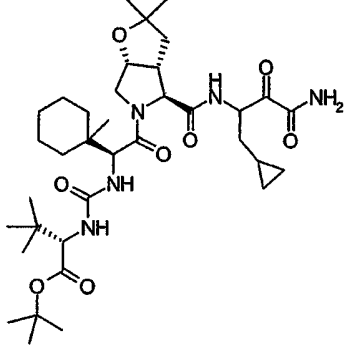
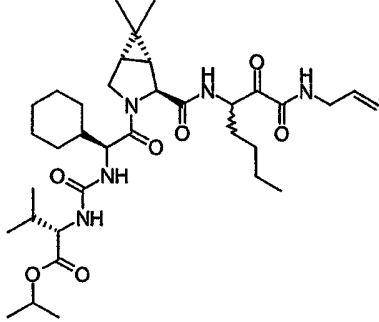
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4621		704	B
4622		668	B
4623		682	B

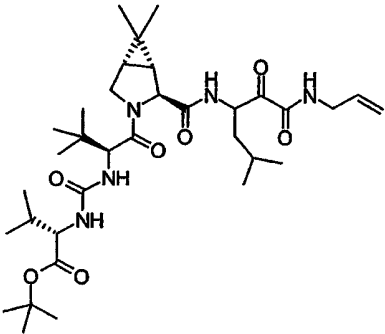
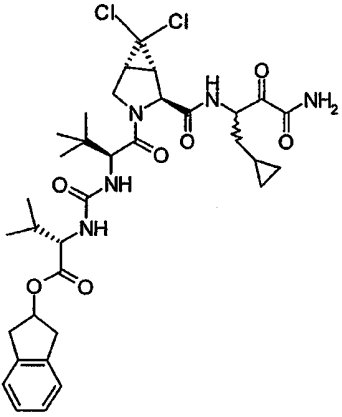
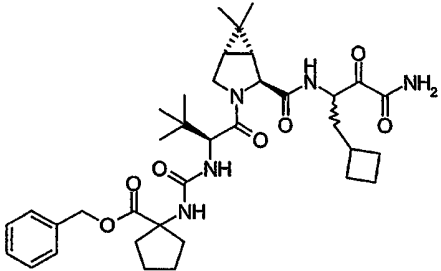
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4624		631	B
4625		680	B
4626		668	B

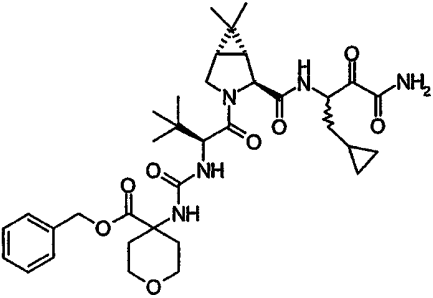
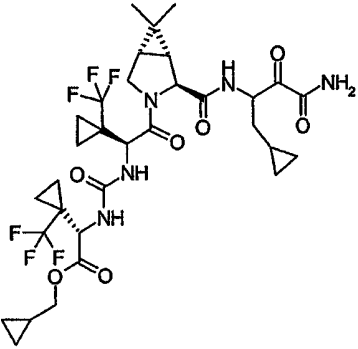
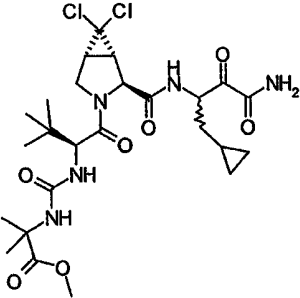
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4627		680	B
4628		722	B
4629		658	B

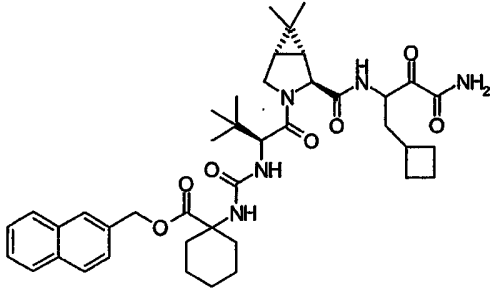
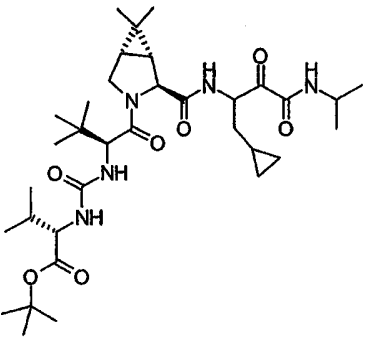
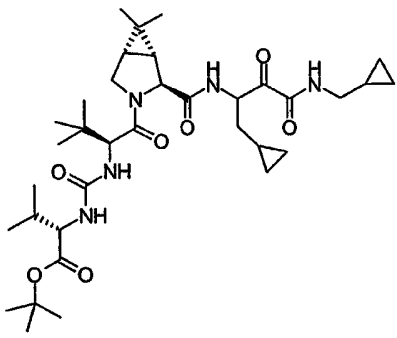
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4630		709	C
4631		718	C
4632		666	C

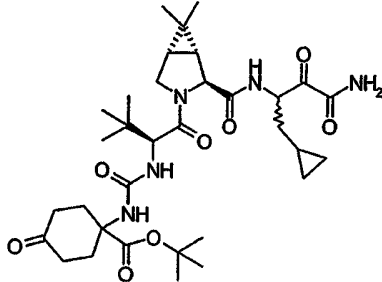
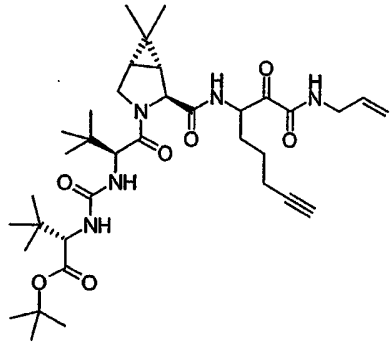
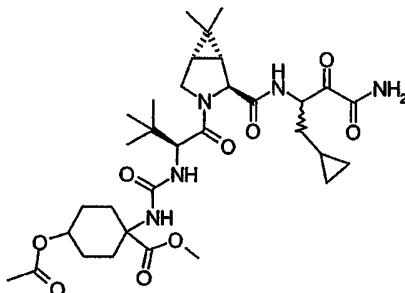
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4633		654	C
4634		654	C
4635		710	C

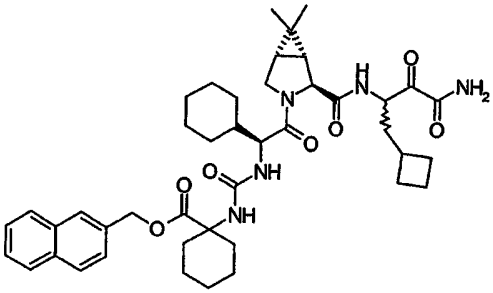
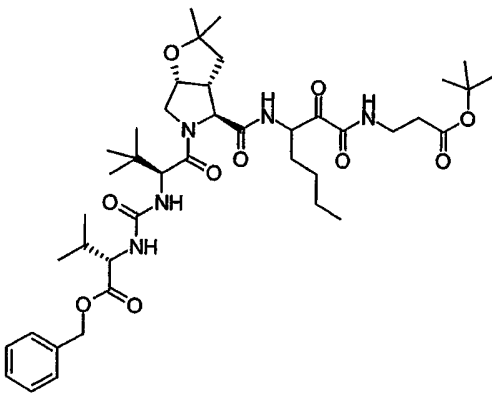
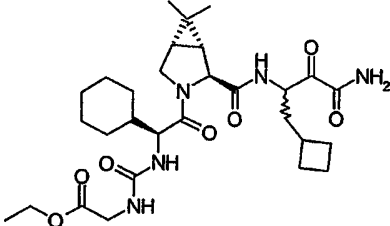
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4636		724	C
4637		690	C
4638		660	C

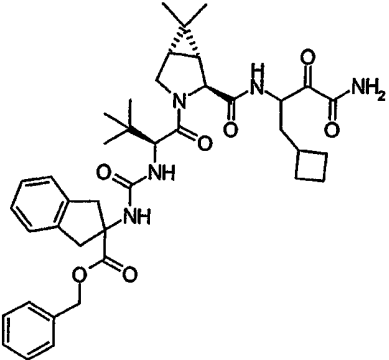
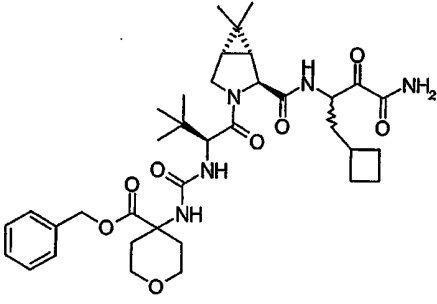
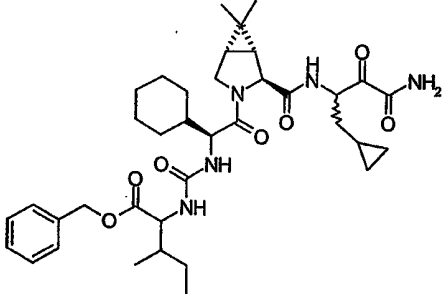
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K ⁺ 범위
4639		648	C
4640		707	C
4641		666	C

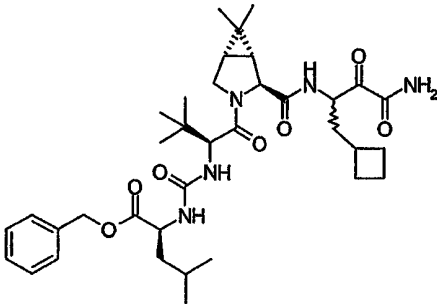
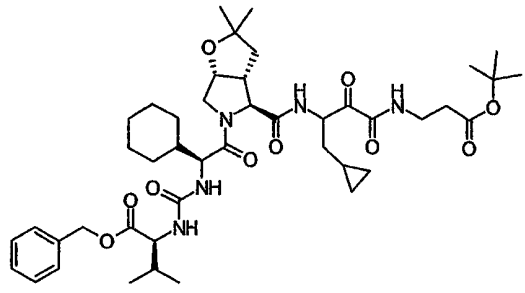
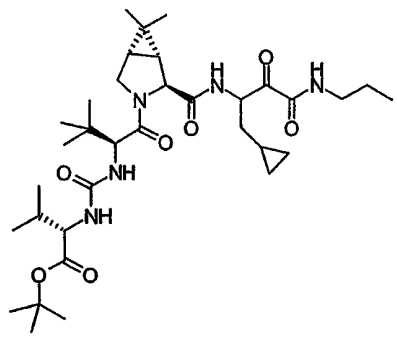
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4642		668	C
4643		722	C
4644		591	C

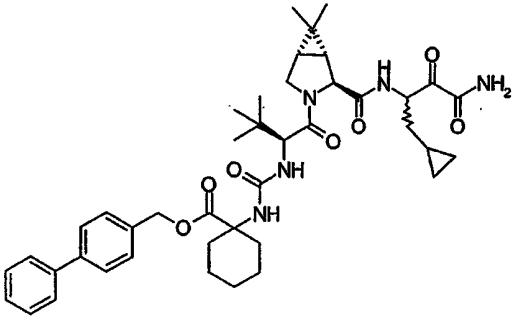
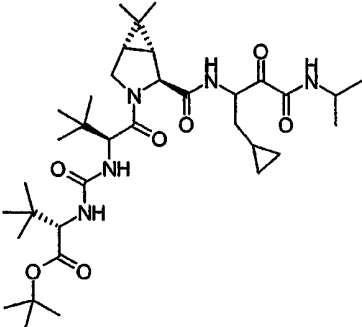
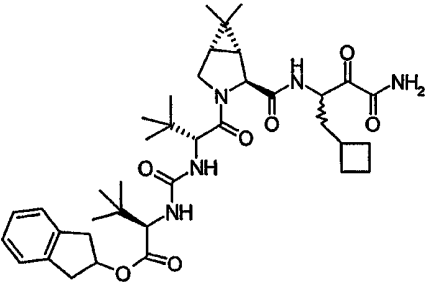
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	K1* 범위
4645		730	C
4646		648	C
4647		660	C

화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4648		646	C
4649		672	C
4650		648	C

화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4651		756	C
4652		800	C
4653		576	C

화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4654		714	C
4655		682	C
4657		680	C

화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4658		668	C
4659		824	C
4660		648	C

화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	Ki* 범위
4661		742	C
4662		662	C
4663		694	C

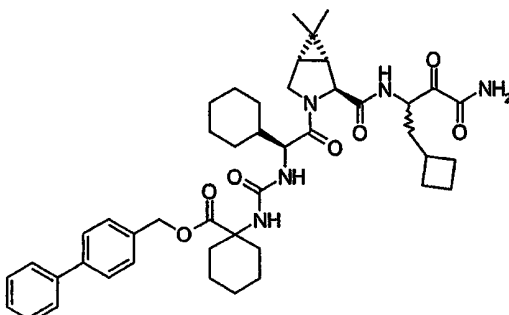
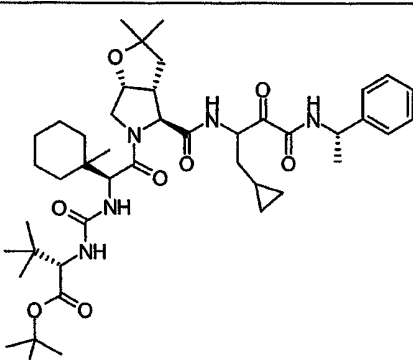
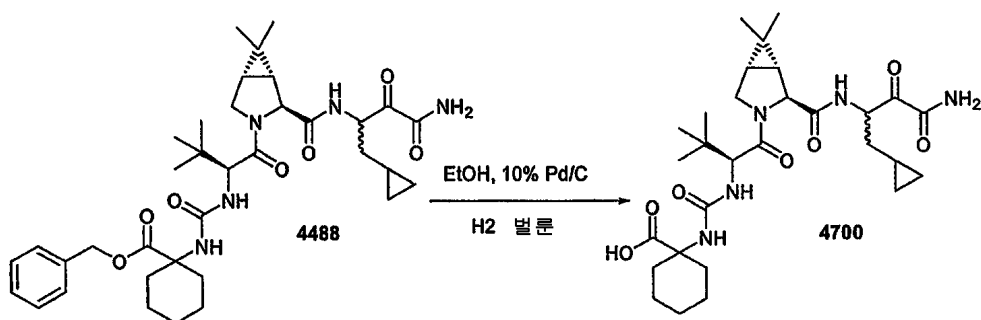
화합물 번호	표 3 : 에스테르	MW	KI* 범위
4665		782	C
4666		626	C

표 4로부터의 구체적인 실시예들의 제조

실시예 XV: 식 4700의 화합물의 제조:



에탄올(5ml)중 표 3의 에스테르 4488(28 mg, 0.042 mmol)의 용액에 10% Pd/C 촉매(20% w/w, 6 mg)를 가하였다. 수득되는 현탁액을, 박층 크로마토그래피가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(약 3시간) 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거하고 EtOAc로 세척하였다. 합한 여액 및 세척물을 진공하에 증발 건조시켜 목적 생성물 4700(25 mg)을 수득하였다. (M+ H) = 576.

실시예 XVI: 식 4703의 화합물의 제조

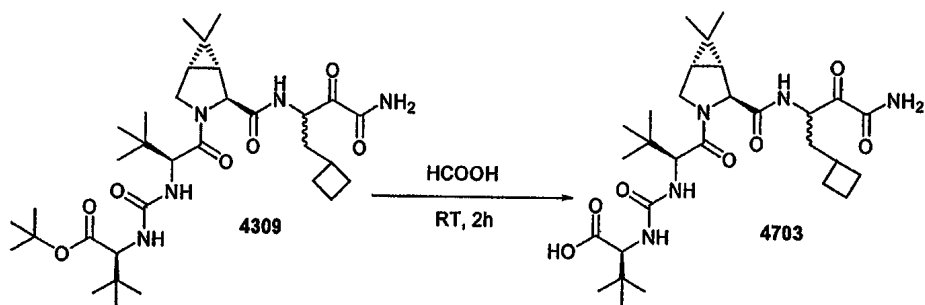
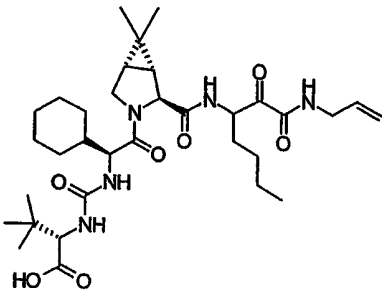
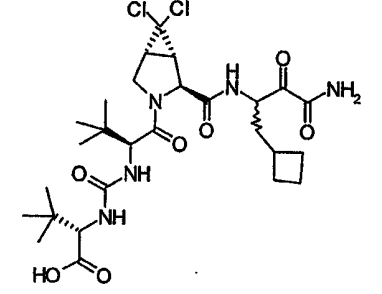
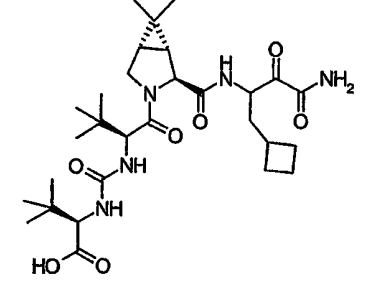


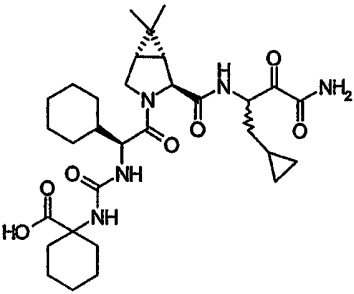
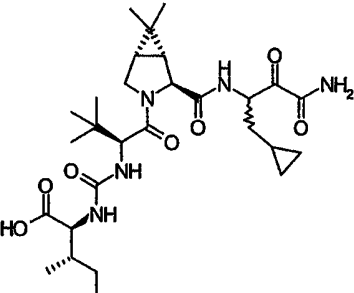
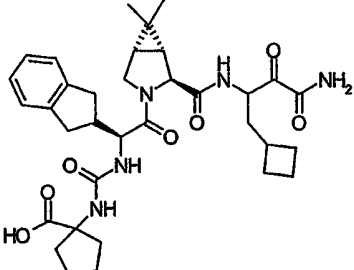
표 3의 에스테르 4309(70 mg)에 5 mL의 HCOOH(98%)를 가하였다. 반응물을 실온에서 박층 크로마토그래피가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(약 2시간) 실온에서 교반하였다. 휘발물을 감압하에 증발 건조시켜 목적 생성물 4703 (62 mg)을 수득하였다. (M+ H) = 578.

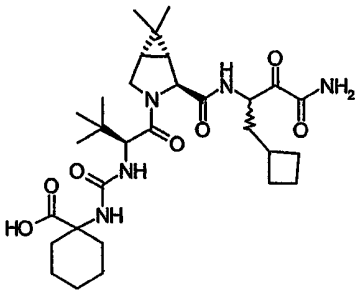
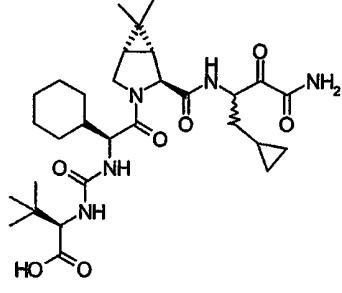
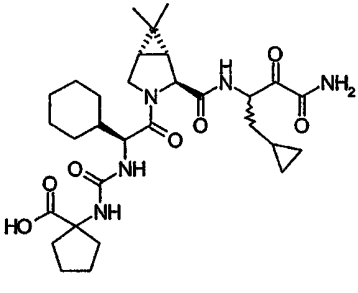
표 4의 모든 다른 HCV 억제제를 상기 제조 실시예 XV 및 XVI에 기술된 과정에 따라 제조하였다.

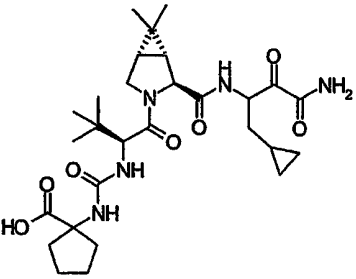
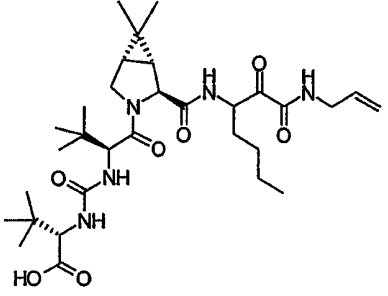
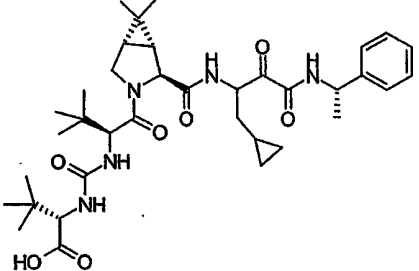
[표 4]

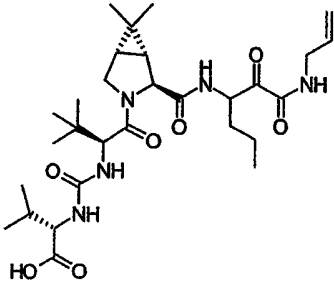
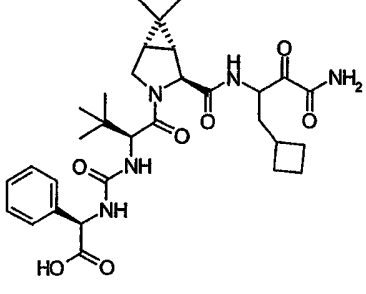
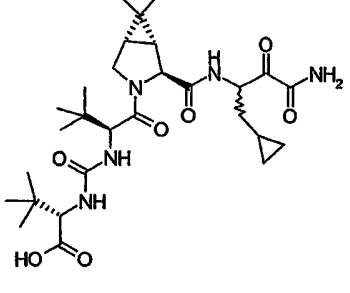
화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4700		576	A

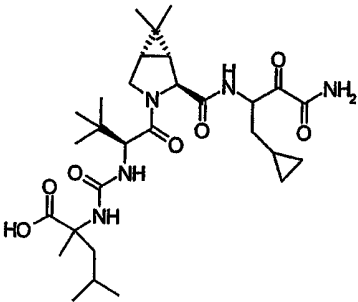
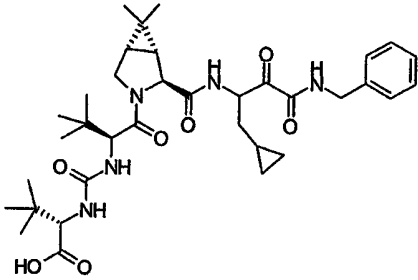
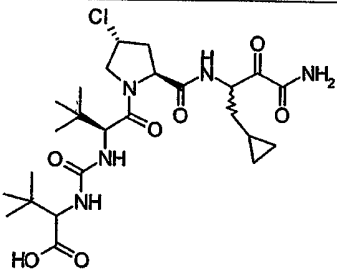
화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4701		632	A
4702		619	A
4703		577	A

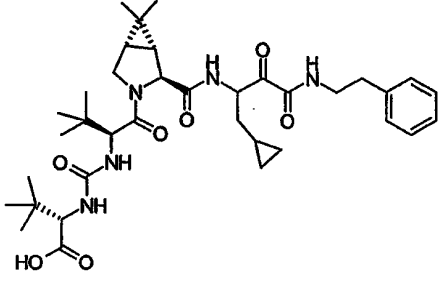
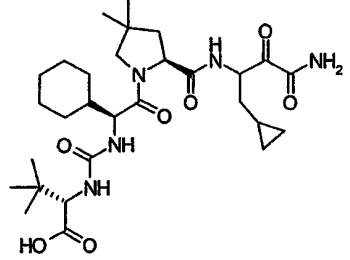
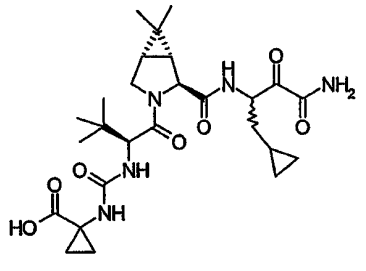
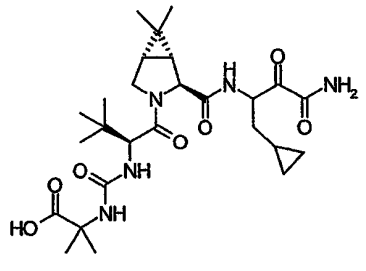
화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4707		602	A
4708		564	A
4709		636	A

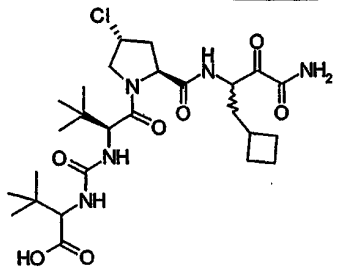
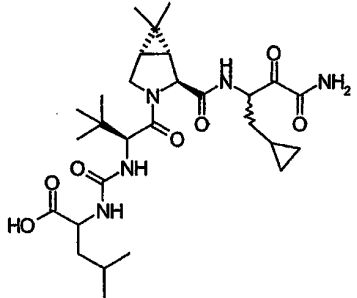
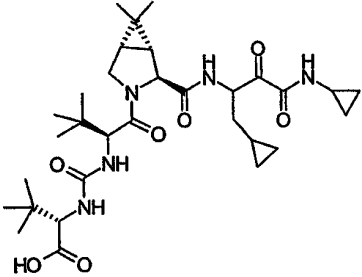
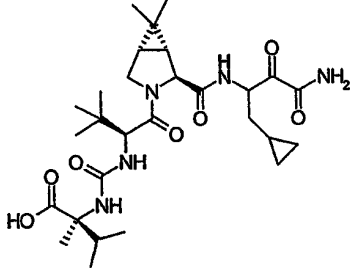
화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4710		590	A
4711		590	A
4712		588	A

화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	K _i * 범위
4713		562	A
4714		606	A
4715		668	A

화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4716		578	A
4717		598	A
4718		564	A

화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4719		578	A
4720		654	A
4721		558	A

화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4722		668	A
4723		578	B
4724		534	B
4725		536	B

화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4726		572	B
4727		564	B
4728		604	B
4729		564	B

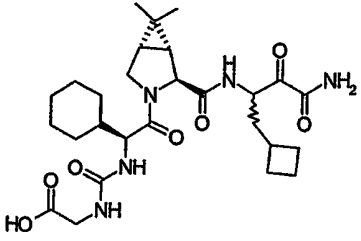
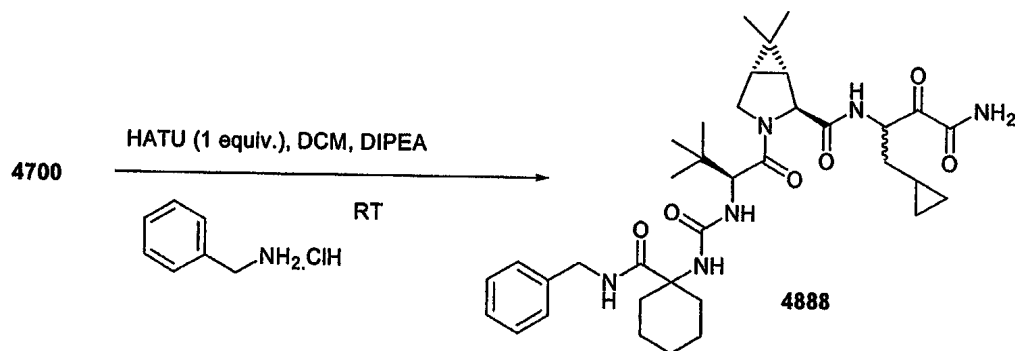
화합물 번호	표 4 : 카복실 산	MW	Ki* 범위
4730		548	C

표 5로부터의 구체적인 실시예들의 제조

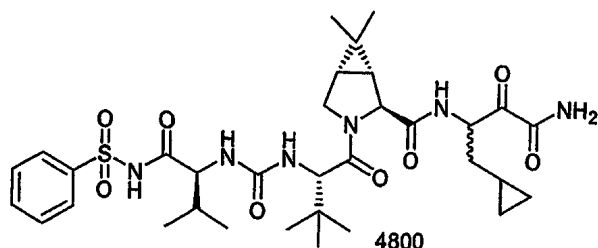
실시예 XVII: 식 4888의 화합물의 제조



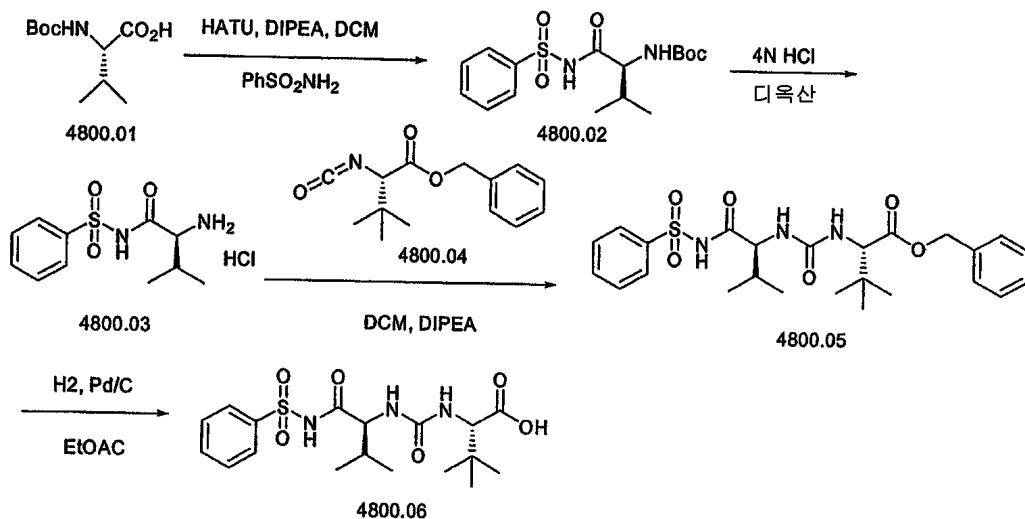
CH₂Cl₂(2mL)중 제조 실시예 XV의 화합물 4700(표 4)(0.02 g, 0.035 mmol)의 실온 용액에 벤질아민·HCl (1.2 당량, 0.042 mmol, 6 mg), HATU(1.2 당량, 0.042 mmol, 16 mg)에 이어 DIPEA(5 당량, 0.175 mmol, 0.031 mL)을 가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 EtOAc로 희석시키고 시트르산(10% w/w), NaHCO₃ 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사를 용출제로서 헥산중 40% 아세톤을 사용하여 제조 플레이트로 정제하였다. 4mg의 목적 생성물 4888을 수득하였다. (M+H)=665.

표 5의 HCV 억제제 4801 내지 4917을 실시예 XVII에 기술된 과정을 사용하여 제조하였다.

실시예 XVIII: 식 4800의 화합물의 제조



부분 I: 식 4800.05의 중간체의 제조

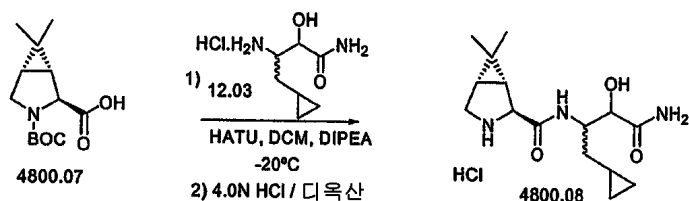


DCM(20mL)중 Boc-L-발린 4800.01(1.1 g, 5mmol)의 -20℃ 용액에 HATU(1.2 당량, 6mmol, 2.3g), DIPEA(5당량, 25 mmol, 4.4mL)에 이어 벤젠 설폰아미드(1.1 당량, 5.5 mmol, 0.86g)을 가하였다. 반응물을 당해 온도에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 시트르산(10% w/w), NaHCO₃ 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. DCM 및 MeOH상에서 혼합물이 재결정화로 출현하였다. 600 mg의 백색 결정(4800.02)을 1.5g의 오일성 잔사와 함께 수득하였다. 600mg을 다음 단계에서 사용하였다. 4.0 N HCl 디옥산(25 mL)을 화합물 4800.02(600mg)에 가하였다. 반응물을 실온에서 출발 물질이 TLC에 의해 검출되지 않을 때까지(2시간) 교반하였다. 이후에, Et₂O를 가하고 수득되는 백색 분말을 여과 제거하고 N₂ 유동하에 건조시켜 0.46g (1.57 mmol)의 화합물 4800.03을 수득하였다.

CH₂Cl₂(2ml)중 이소시아네이트 4800.04(제조 실시예 XIII의 단계 3에서 기술한 바와 같이 단계 1의 Boc-1-아미노-사이클로헥산카복실산을 Boc-L-3급-루이신으로 대체시켜 제조함, 0.7 mmol, 3.5 mL)의 0℃ 용액에 화합물 4800.03 (180mg, 0.61 mmol)에 이어서 DIPEA(1.1당량., 0.7mmol, 0.122 mL)를 가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 주막에 걸쳐 교반하였다. 48시간 후, 반응물을 농축 건조시키고 오일성 잔사를 HPFC 바이오테지 25+ S, 헥산중 50% 내지 100% EtOAc로 정제하여 110 mg의 화합물 4800.05를 수득하였다.

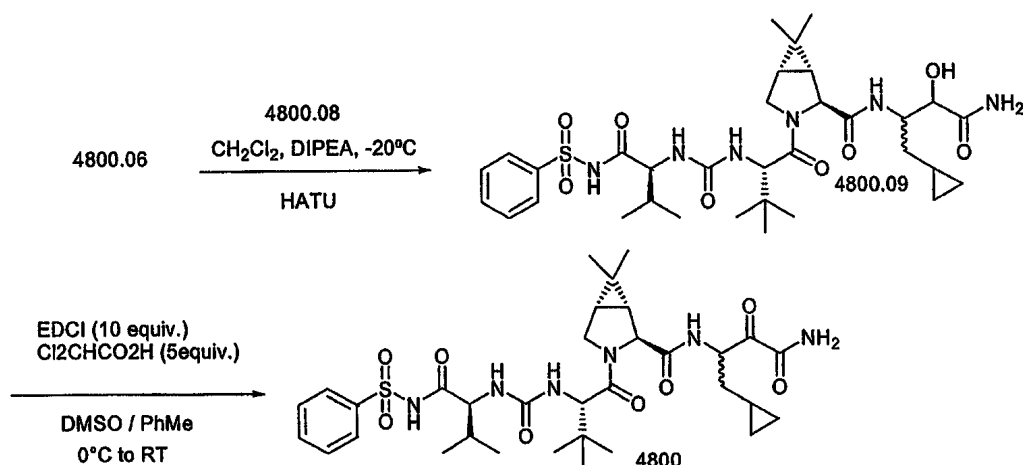
EtOAc(5ml)중 화합물 4800.05(0.11g, 0.219mmol)의 용액에 10% Pd/C 촉매(15% w/w, 16mg)를 가하였다. 수득되는 현탁액을, 박층 크로마토그래피가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(약 3시간) 수소화시켰다. 촉매를 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 제거하고 EtOAc로 세척하였다. 합한 여액 및 세척물을 감압하에 증발 건조시켜 목적 생성물 4800.06(85mg)을 수득하였다.

부분 II: 식 4800.08의 중간체의 제조



DCM(200mL)중 산 4800.07[문헌(참조: R. Zhang 및 J. S. Madalengoitia (J. Org. Chem. 1999,64, 330))의 방법에 따라 제조, 5.1 g, 20mmol)의 -20℃ 용액에 HATU(1.05 당량, 21 mmol, 8g), 아민 염 12.03(중간체의 제조, P1-P' 잔사의 제조에서 기술한 바와 같이 제조, 1.0당량, 20mmol, 3.893g)을 가하였다. -20℃에서 10분 후, DIPEA(5당량, 100 mmol, 17.4mL)을 가하고 반응물을 당해 온도에서 16시간 동안 교반한 후 반응물을 EtOAc로 희석시키고 NaHCO₃, 시트르산 (10% w/w) 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 바이오테지 75+ M(3.5 1의 1/1 헥스/EtOAc)에 이어 100% EtOAc로 정제하여 12g의 담갈색 오일을 수득하고 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. 당해 조 오일(12g)의 실온 용액에 디옥산중 4.0N HCl 용액 100mL를 가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하여 완료를 관측한 후 헤파탄으로 희석시키고 감압하에 농축 건조시켜 10.4g의 암갈색 오일 4800.08을 수득하고 이를 식 4800.09의 화합물의 제조를 위해 직접 사용하였다.

부분 III: 식 4800의 화합물의 제조:

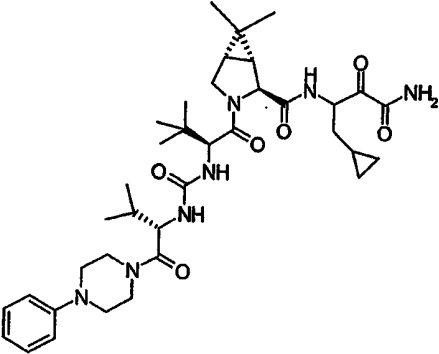
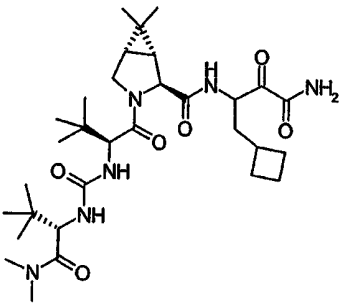
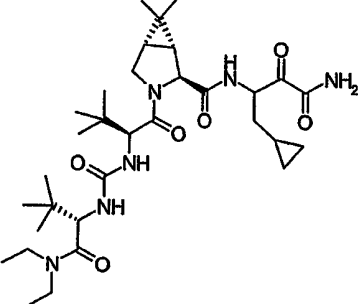


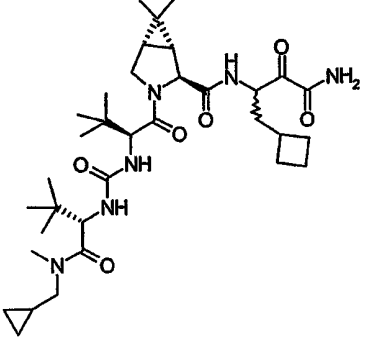
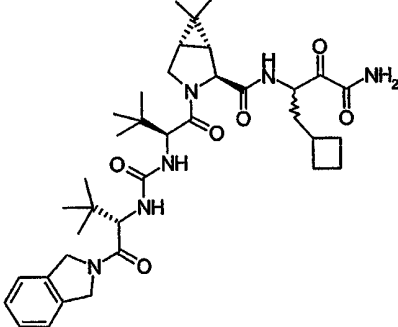
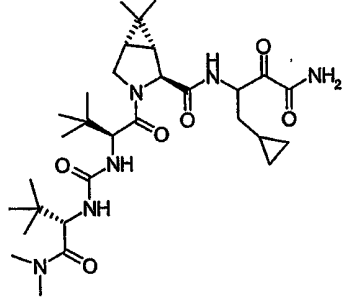
DCM(50mL)중 식 4800.06(85 mg, 0.2 mmol)의 -20°C 용액에 HATU (1.2 당량, 0.24mmol, 92 mg), 조 아민 염 4800.08 (1.2 당량, 0.24 mmol, 80 mg)을 가하였다. -20°C 에서 10분 후, DIPEA (5당량, 1 mmol, 0.22mL)을 가하였다. 반응물을 당해 온도에서 18시간 동안 교반한 후 반응물을 EtOAc로 희석시키고 시트르산(10% w/w) 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 250 mg의 조 화합물 4800.09를 수득하였다. (M+ H) = 691.

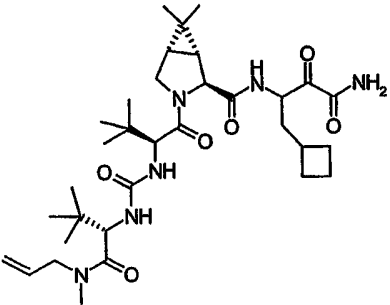
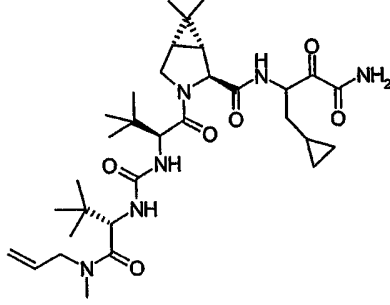
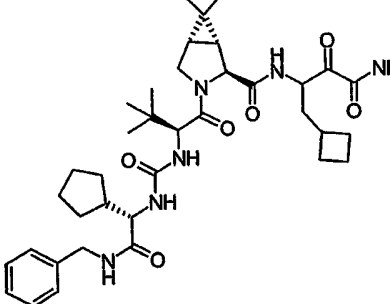
DMSO/PhMe(12 mL)중 조 화합물 4800.09 (0.25g, 0. 2mmol)의 0°C 의 용액에 EDCI(10 당량, 1 mmol, 400mg) 및 디클로로아세트산(5당량, 1 mmol, 0.08mL)을 가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온시키고 당해 온도에서 교반하였다. 4 시간 후, 반응물을 물로 희석시키고 2개 상을 분리하였다. 유기 층을 포화된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 회), NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하며 감압하에 농축시켰다. 잔사를 HPFC 바이오테치 12S, DCM중 2% 내지 6% MeOH로 정제하였다. 정제로 35 mg의 식 4800의 화합물을 수득하였다.

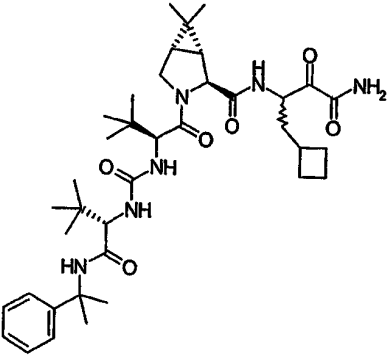
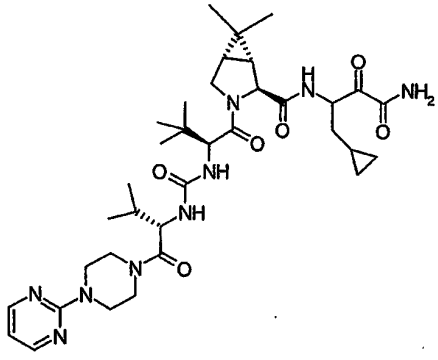
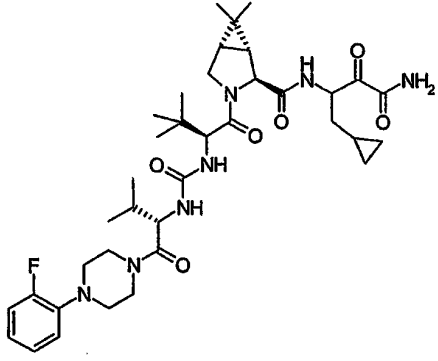
【표 5】

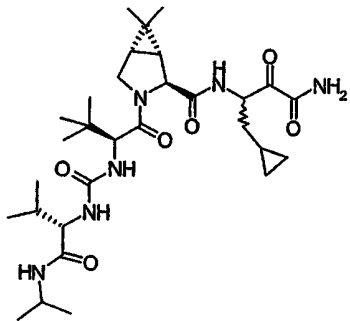
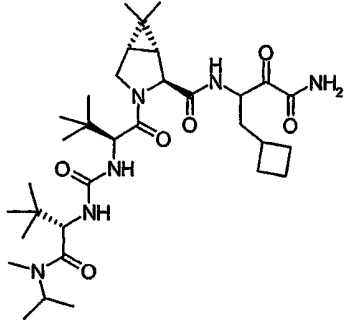
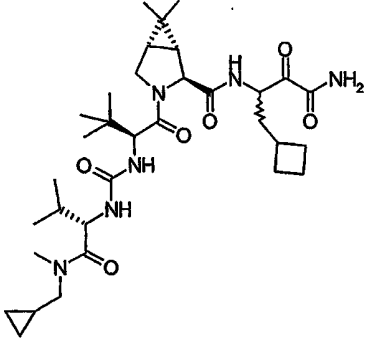
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4800		689	A
4801		693	A

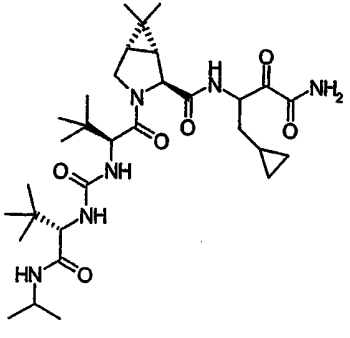
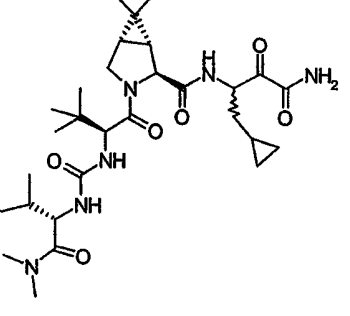
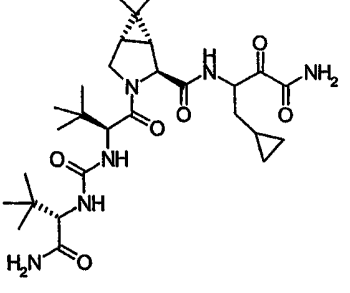
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4802		694	A
4803		605	A
4804		619	A

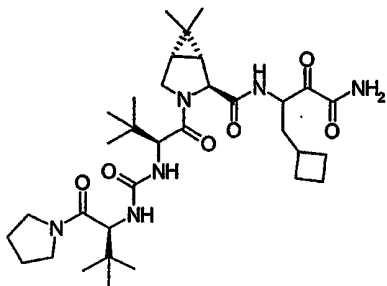
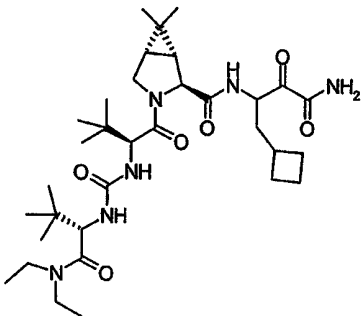
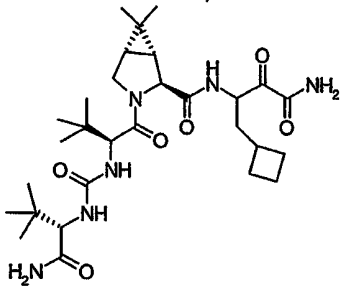
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4808		645	A
4809		679	A
4810		591	A

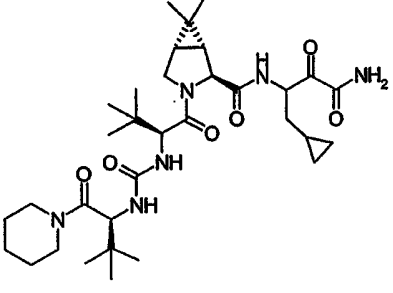
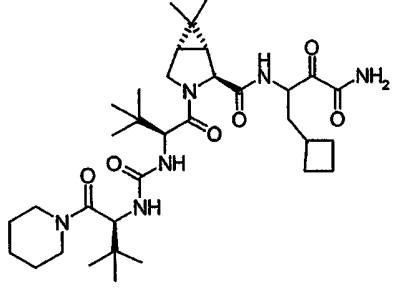
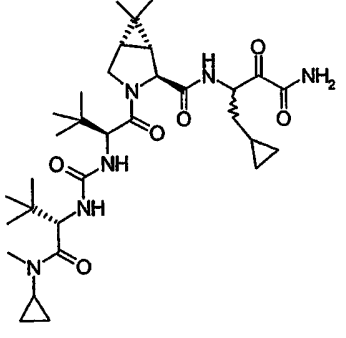
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4811		631	A
4812		617	A
4813		679	A

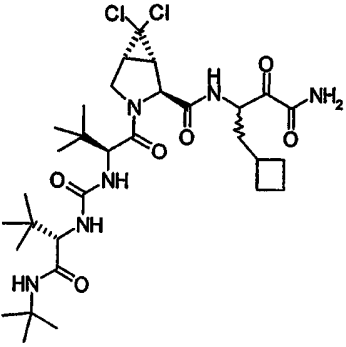
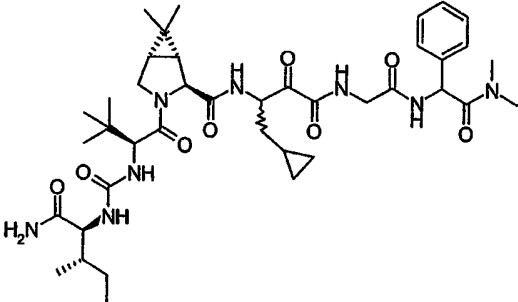
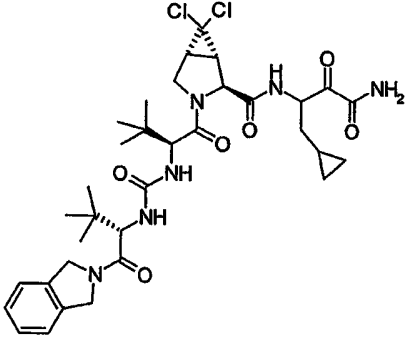
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4814		695	A
4815		696	A
4816		712	A

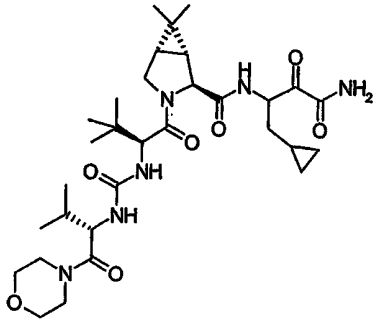
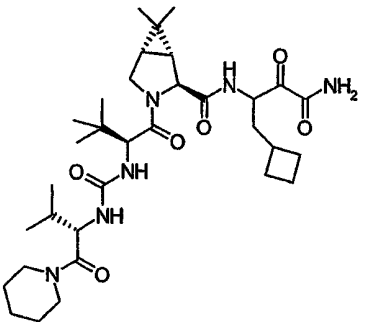
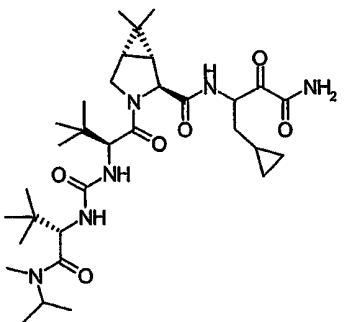
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4817		591	A
4818		633	A
4819		631	A

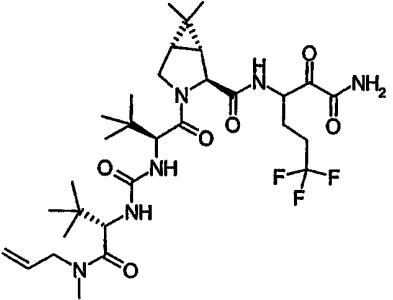
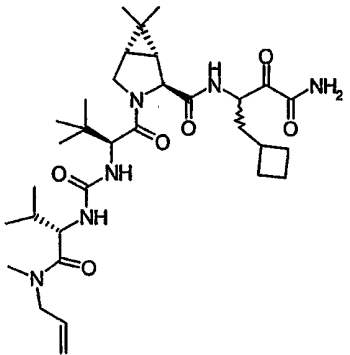
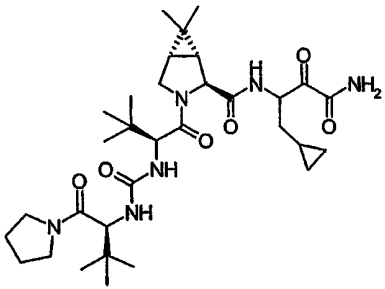
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4823		605	A
4824		577	A
4825		563	A

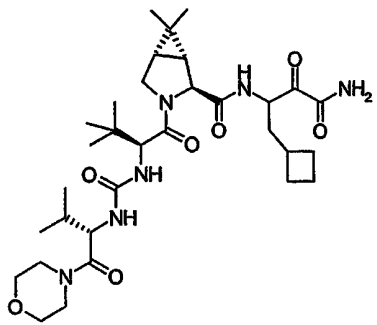
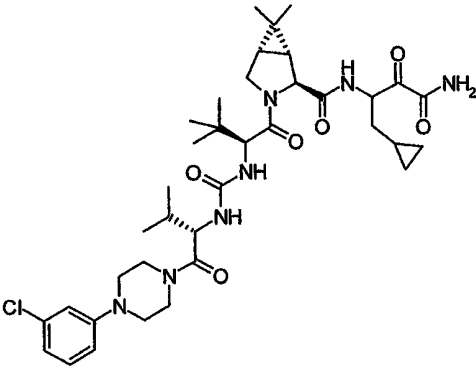
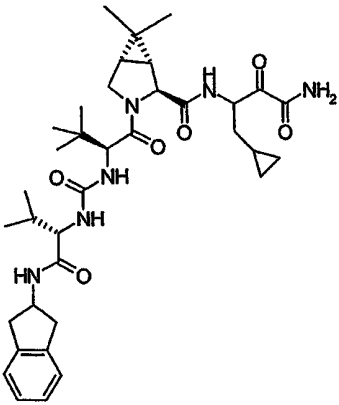
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4826		631	A
4827		633	A
4828		577	A

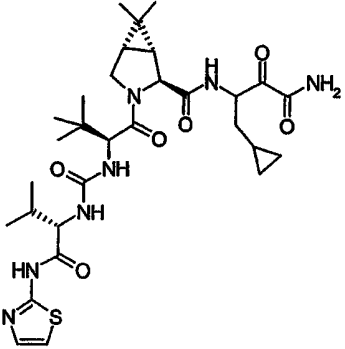
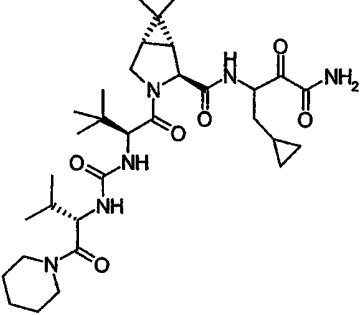
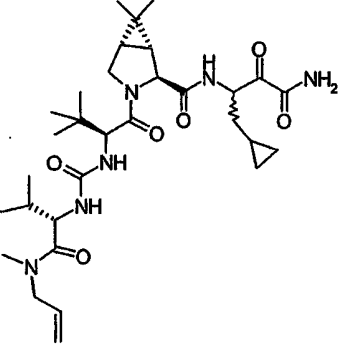
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4829		631	A
4830		645	A
4831		617	A

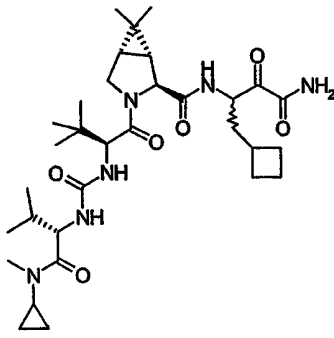
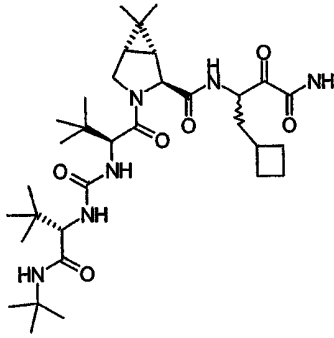
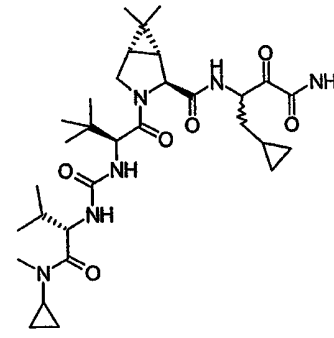
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4832		674	A
4833		781	A
4834		706	A

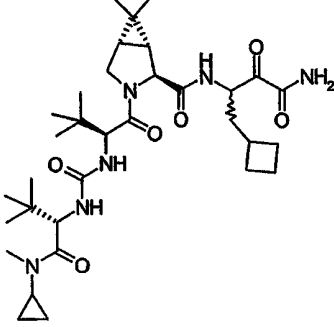
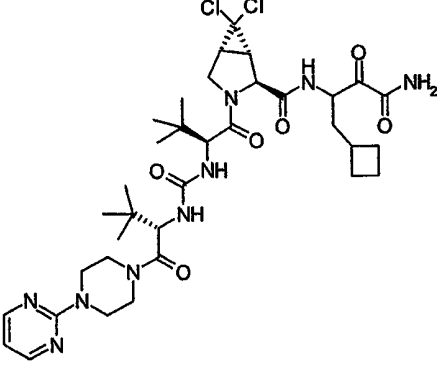
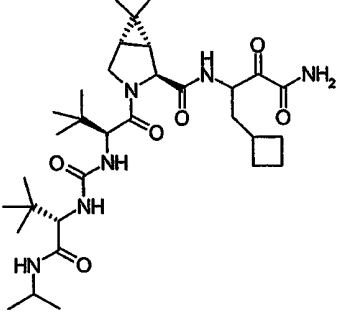
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4835		619	A
4836		631	A
4837		619	A

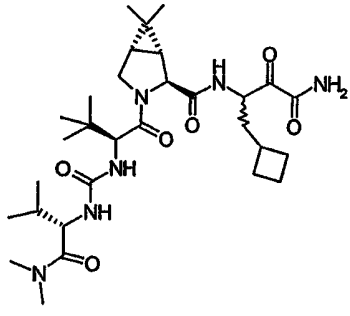
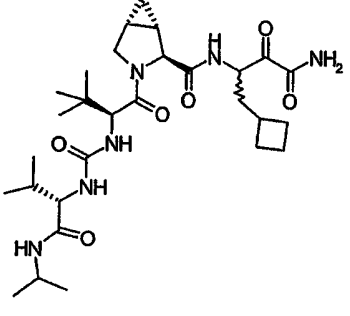
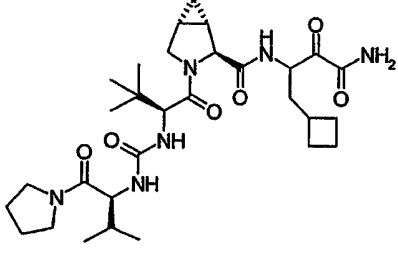
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4838		659	A
4839		617	A
4840		617	A

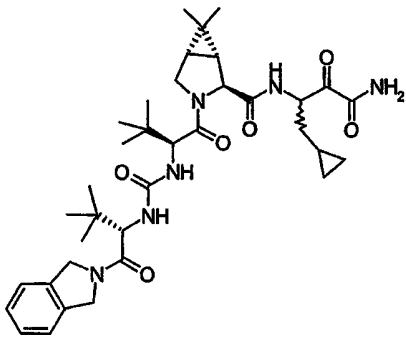
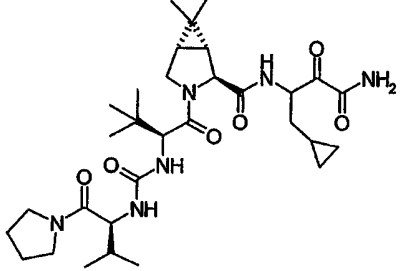
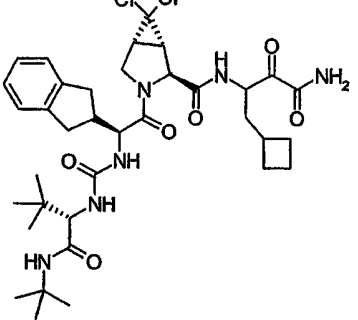
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4842		633	A
4843		728	A
4844		665	A

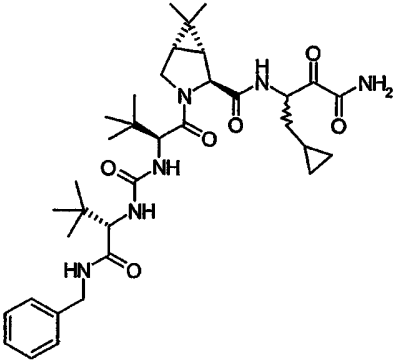
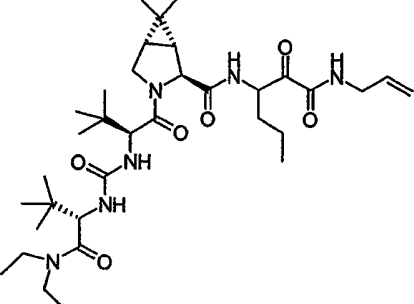
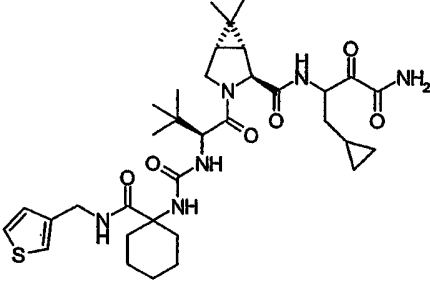
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	KI* 범위
4845		632	A
4846		617	A
4847		603	A

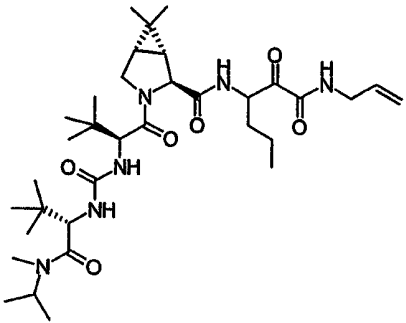
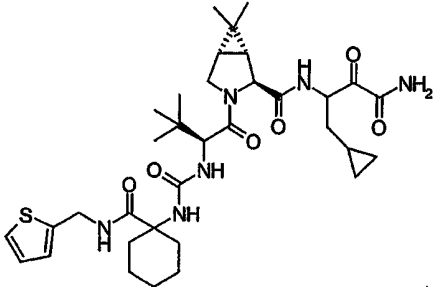
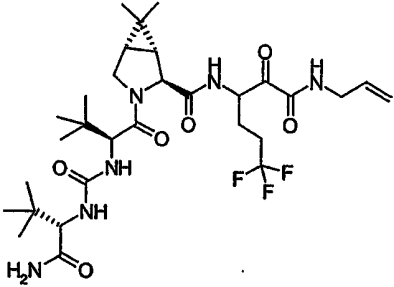
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4851		617	A
4852		633	A
4853		603	A

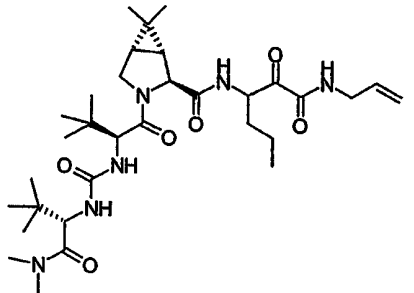
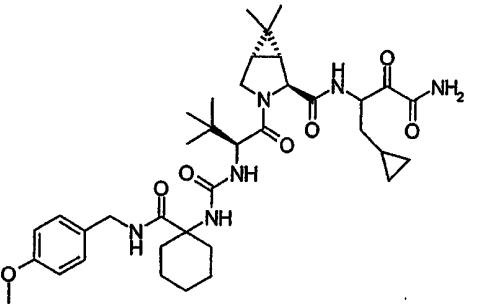
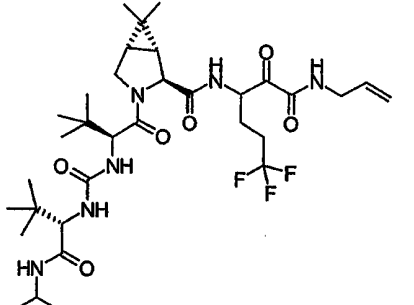
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	K ⁺ 범위
4854		631	A
4855		765	A
4856		619	A

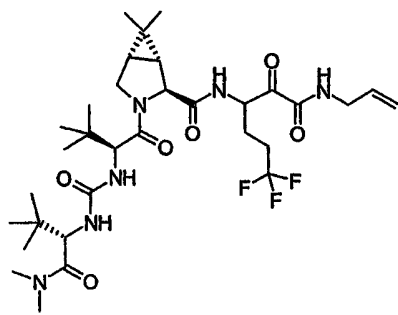
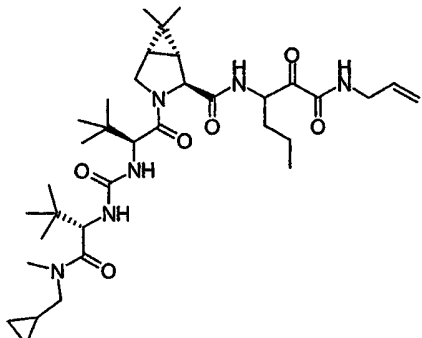
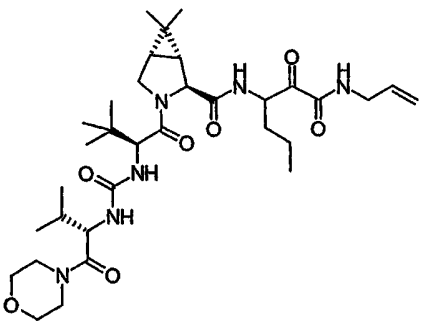
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4857		591	A
4858		605	A
4859		617	A

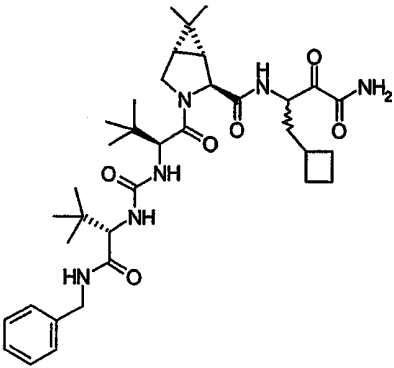
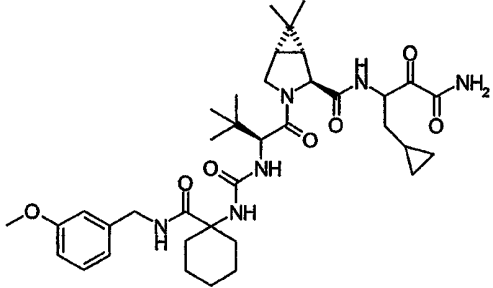
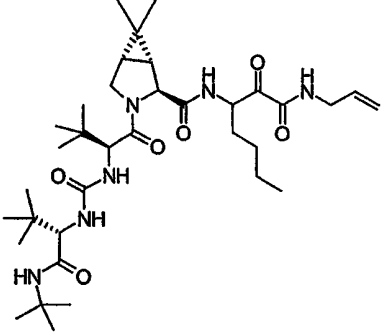
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4860		665	A
4861		603	A
4862		734	A

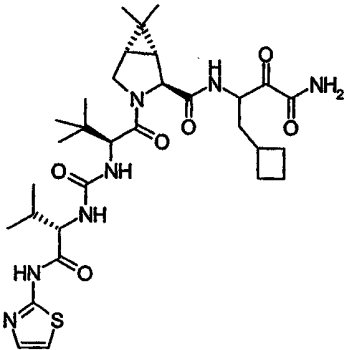
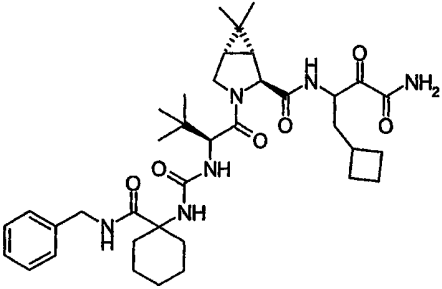
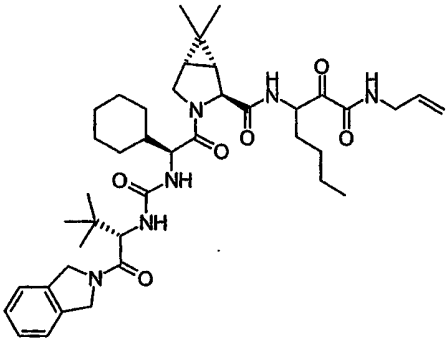
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4863		653	A
4864		647	A
4865		671	A

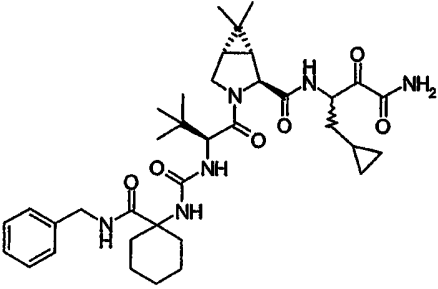
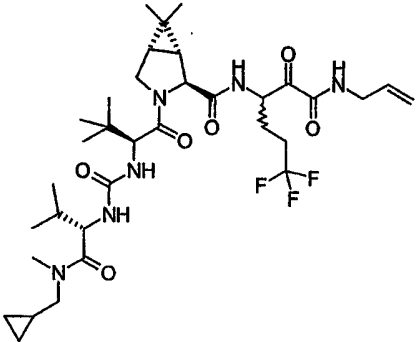
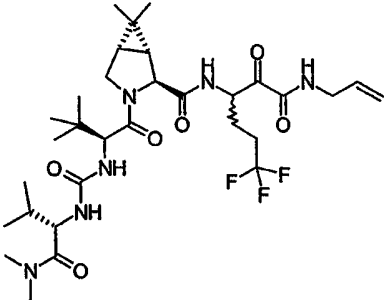
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4873		647	A
4874		671	A
4875		645	A

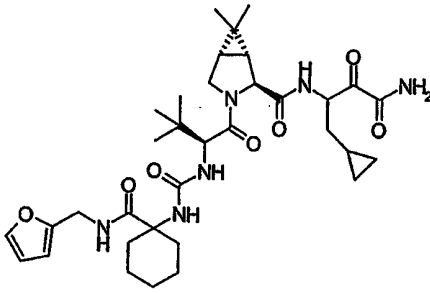
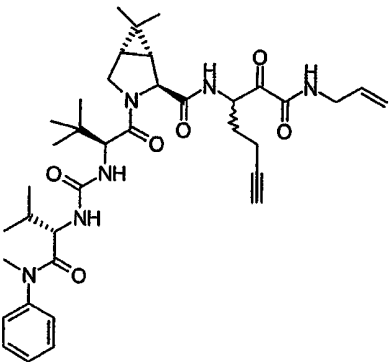
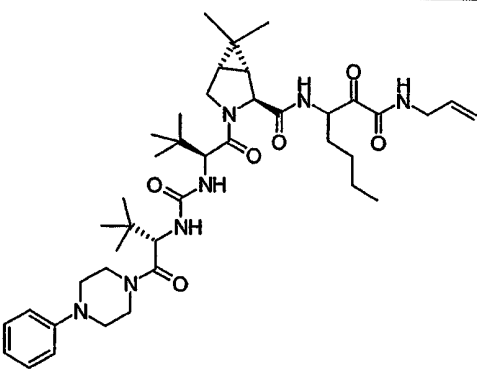
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4876		619	A
4877		695	A
4878		687	A

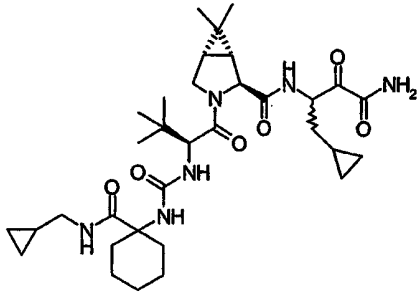
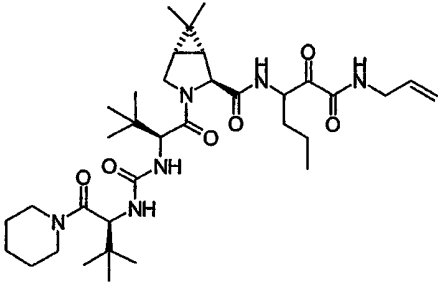
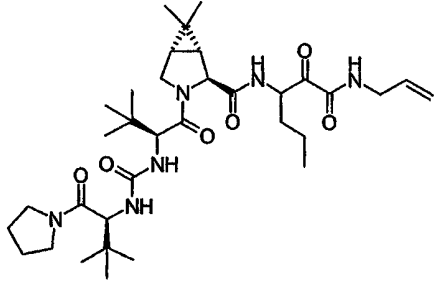
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4879		673	A
4880		659	A
4881		647	A

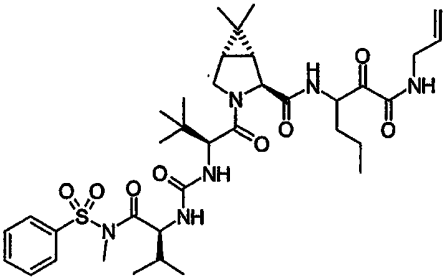
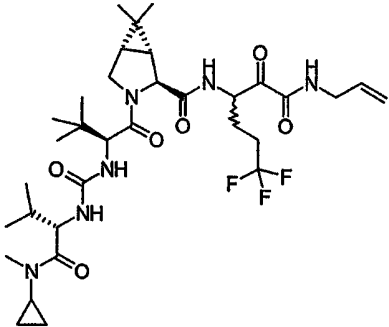
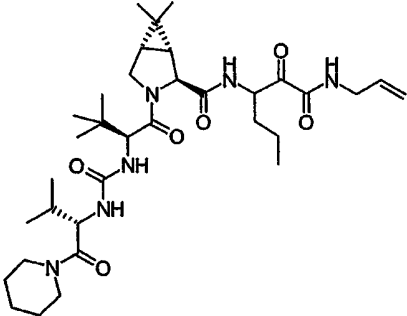
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4882		667	A
4883		695	A
4884		661	A

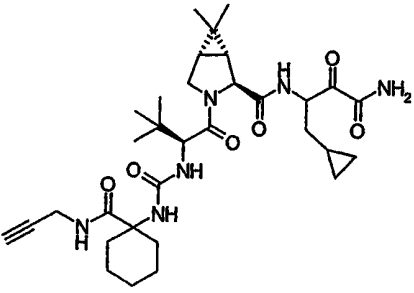
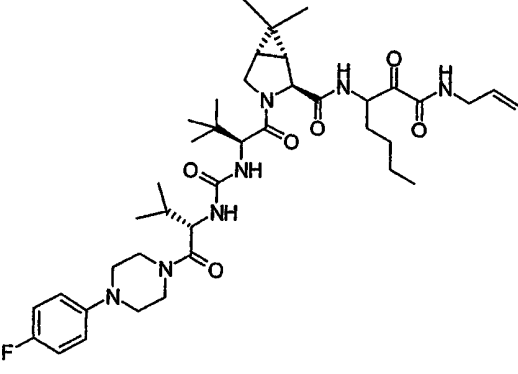
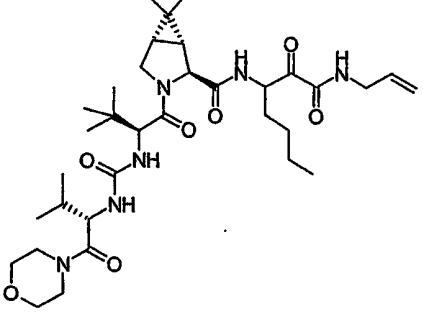
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4885		646	A
4886		679	A
4887		733	A

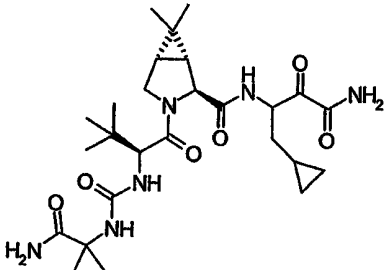
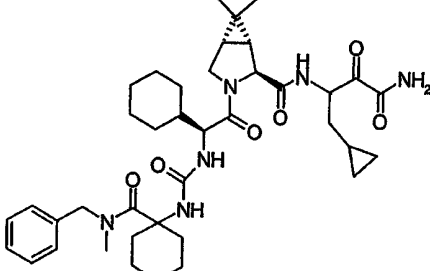
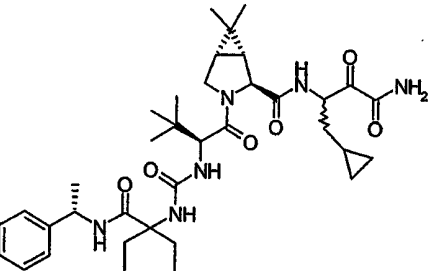
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4888		665	A
4889		699	A
4890		659	A

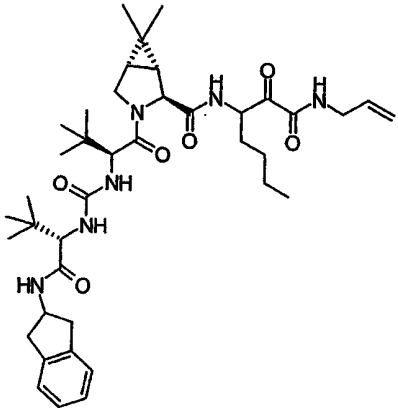
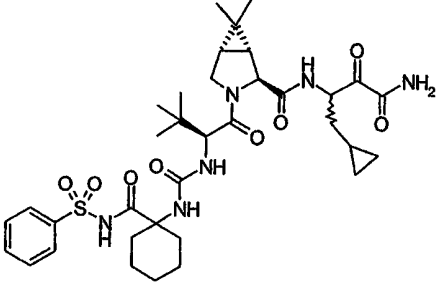
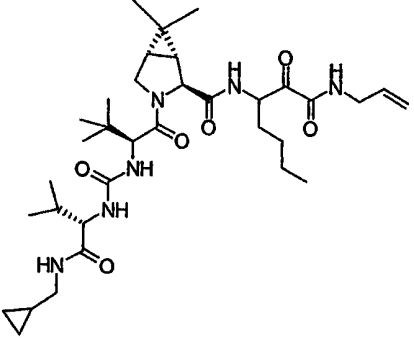
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4891		655	A
4892		677	A
4893		750	A

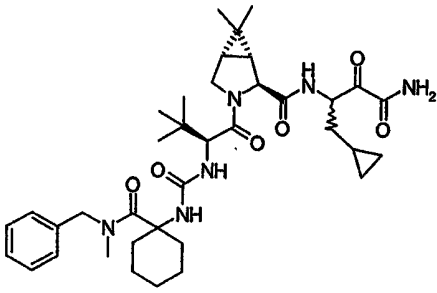
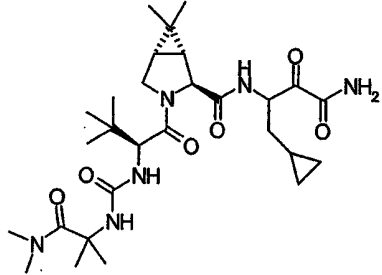
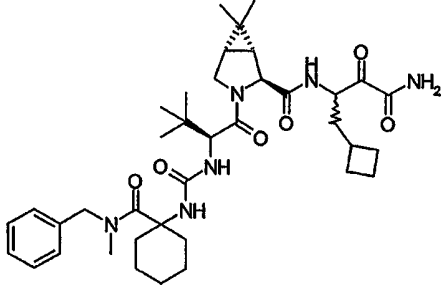
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4897		629	A
4898		659	A
4899		645	A

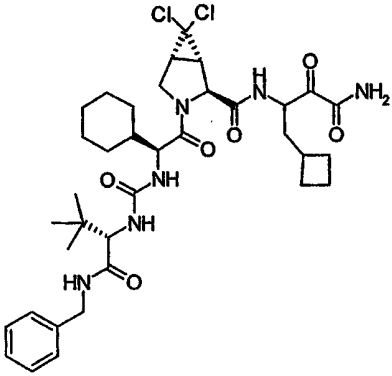
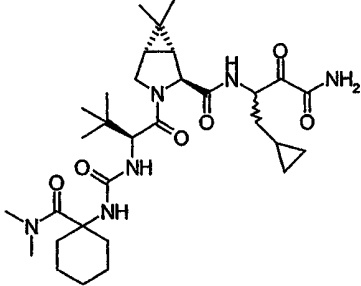
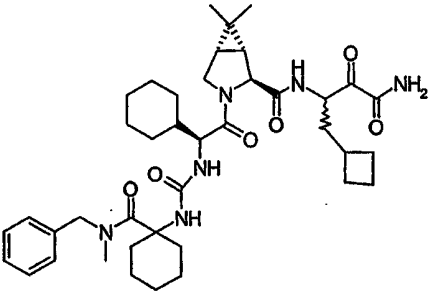
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4900		731	A
4901		685	A
4902		645	A

화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4903		613	A
4904		754	B
4905		661	B

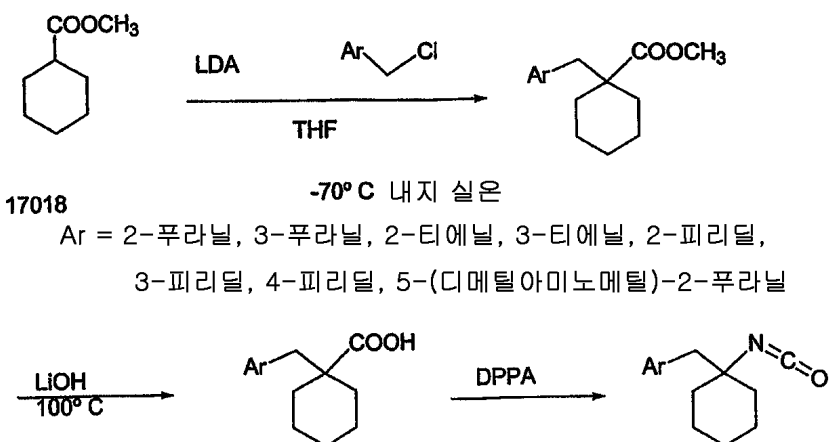
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4906		535	B
4907		705	B
4908		679	B

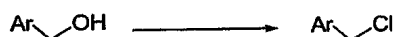
화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	K ⁺ 범위
4909		721	B
4910		715	B
4911		645	B

화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4912		679	B
4913		563	B
4914		693	C

화합물 번호	표 5 : 아미드	MW	Ki* 범위
4915		734	C
4916		603	C
4917		719	C

실시예 XIX: 표 6.1, 6.2 및 6.3의 일반적인 중간체의 제조



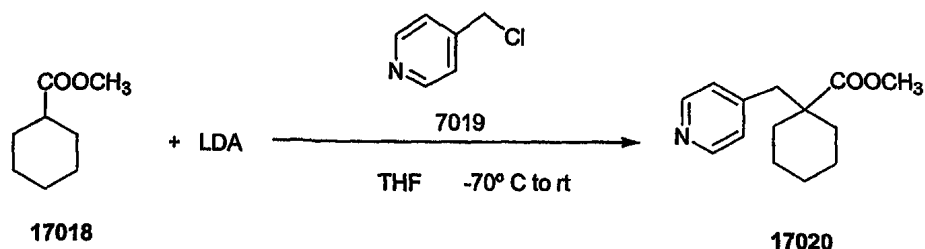
부분 I: 표 6.1의 중간체의 제조(헤테로사이클릴)메틸 클로라이드:

5-(디메틸아미노메틸)푸르푸릴 클로라이드를 문헌(참조: II Farmaco, Ed. Sci., 1982,37, 398)에 보고된 바와 같이 시판되는 5-(디메틸아미노메틸)푸르푸릴 알콜(미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리히 케미칼 코퍼레이션 제조원)로부터 제조하였다.

2-, 3-, 및 4-피콜릴 클로라이드를 시판되는 하이드로클로라이드 염(미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리히 케미칼 코퍼레이션 제조원)으로부터 모두 사용 직전에 이들을 냉 2.5N NaOH 및 에테르로 분배하고, 에테르 추출물을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 당해 용액을 15°C 수욕 속에서 농축시킴으로써 제조한다.

2-클로로메틸푸란을 문헌[참조: JACS, (1928), 50, 1955]에 보고된 바와 같이 Et_2O 중 SOCl_2 로부터 제조하였다. 3-클로로메틸푸란은, 알콜 및 피리딘 용액을 SOCl_2 의 용액에 가하여 가량의 설포네이트 디에스테르의 형성을 방지하는 것을 제외하고는 유사하게 제조하였다. 두 경우에, 증류는 초기 클로로설포네이트 분리물을 재배열시키는데 필수적이다. 증류된 할라이드 둘다를 에테르(약 1M)속에 약간의 고체 K_2CO_3 와 함께 -20°C에서 즉시 저장하였다. 당해 용액을 24시간 이상 동안 안정하였다.

2- 및 3-클로로메틸티오펜을, 클로로설포네이트가 반응 조건하에서 자발적으로 전환되므로 증발이 필요하지 않았다는 것을 제외하고는, 2- 및 3-클로로메틸푸란에서와 동일한 과정을 사용하여 제조하였다. 건조된 추출물 용액을 실리카 겔 패드를 통해 신속하게 흡입-여과하여 효과적으로 정제하였다. 여액을 냉 보관하고, 사용 직전에 조심스럽게 농축시켰다.

메틸[2-(4-피리딜메틸)사이클로헥산]카복실레이트

THF 50mL중 20mL의 2M LDA/THF-헵탄[아크로스 케미칼 코퍼레이션(Acros Chemical Co.) 제조원]의 용액을 -70°C로 냉각시키고 6g의 메틸 사이클로헥산카복실레이트 17018을 < -60°C에서 적가하였다. 추가로 -70°C에서 0.5 시간 교반한 후, 40mL의 에테르중 5.1g의 4-피콜릴 클로라이드를 < -60°C에서 적가하였다. 이후에 온도를 2시간에 걸쳐 실온으로 상승시키고 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 200 mL의 20% 수성 KH_2PO_4 및 5 mL의 12 N HCl의 냉 혼합물 속에 퀀칭시키고, 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 추출물을 염수로 세척한 후 MgSO_4 위에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시키고, 잔사를 크실렌으로부터 2회 증발시키고, 최종 잔기를 실리카 겔(1:4 $\text{Et}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)상에서 크로마토그래피하여 3.0g의 호박색 오일 17020 (30%)을 수득하였다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.46 (d, 2H, $\Delta v=6.0$), 6.98 (d, 2H, $\Delta v=6.0$), 3.62 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H).

메틸(2-(헤테로아릴메틸)사이클로헥산)카복실레이트

앞서의 실시예의 과정을 아릴 메틸 클로라이드에 적용시켜 하기 표 6.1에서 요약한 바와 같이 상응하는 치환된 사이클로헥산카복실레이트를 수득하였다.

[표 6.1]


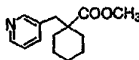

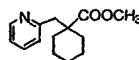

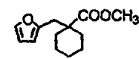
표 6.1				
출발 할라이드	크로마토그래피 시스템	수율	생성물	생성물 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (Δv in Hz)
 17021	1:3 $\text{Et}_2\text{O-CH}_2\text{Cl}_2$ to 1:1 아세톤- CH_2Cl_2	31	 17028	8.45 (d of d, 1H, $\Delta v_1=4.8$, $\Delta v_2=1.8$), 7.35 (d of t, 1H, $\Delta v_1=7.8$, $\Delta v_2=1.8$), 7.18 (d of d, 1H, $\Delta v_1=7.8$, $\Delta v_2=4.8$), 3.62(s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 17022	1:3 $\text{Et}_2\text{O-CH}_2\text{Cl}_2$ to 1:1 아세톤- CH_2Cl_2	58	 17029	8.50 (br d, 1H, $\Delta v=4.5$), 7.55 (t+, 1H, $\Delta v_1=7.6$, $\Delta v_2=1.8$), 7.10 (d of d+, $\Delta v_1=7.6$, $\Delta v_2=4.5$, $\Delta v_3=\text{nd}$), 7.01 (d, $\Delta v=7.6$), 3.64 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 17023	1:1 헥산-톨루엔 중의 신속한 실리카 패드 여과	52	 17030	7.28 (br d, 1H, $\Delta v=1.8$), 6.26 (d of d, 1H, $\Delta v_1=3.0$, $\Delta v_2=1.8$), 5.97 (d, 1H, $\Delta v=3.0$), 3.66 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)

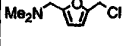
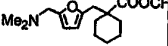

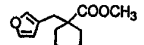

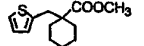

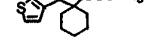
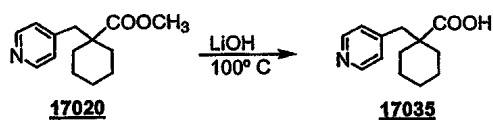
표 6.1				
출발 할라이드	크로마토그래피 시스템	수율	생성물	생성물 ^1H -NMR (CDCl_3) δ ($\Delta\nu$ in Hz)
 17024	짧은 컬럼, EtOAc 내지 아세톤 무 : NaCl을 사용한 수성 포화 후에 pH 5.0에서 추출함	30	 17031	6.05 (d, 1H, $\Delta\nu=3.0$), 5.89 (d, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 17025	1:1 헥산-톨루엔 중의 신속한 실리카 패드 여과	81	 17032	7.34 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.65 (s 3H), 2.62 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)
 17026	4:96 Et ₂ O- 헥산	75	 17033	7.11 (d+, 1H, $\Delta\nu=5.1$), 6.91 (d of d, 1H, $\Delta_1\nu=5.1$, $\Delta\nu_2=3.6$), 6.72 (d of d, 1H, $\Delta_1\nu=3.6$, $\Delta\nu_2=0.9$), 3.67 (s 3H), 3.04 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)

표 6.1				
출발 할라이드	크로마토그래피 시스템	수율	생성물	생성물 ^1H -NMR (CDCl_3) δ ($\Delta\nu$ in Hz)
 17027	3:97 Et ₂ O- 헥산	53	 17034	7.20 (d of d, 1H, $\Delta\nu_1=5.0$, $\Delta\nu_2=3.0$), 6.89 (br s, 1H), 6.80 (d of d, 1H, $\Delta\nu_1=5.0$, $\Delta\nu_2=1.5$), 3.63 (s 3H), 2.83 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)

부분 II: 표 6.2의 중간체의 제조:

제조 실시예 17035: 식 17035의 중간체의 제조

[2-(4-피리딜메틸)사이클로헥산]카복실산



20mL의 디옥산중 앞서의 실시예의 에스테르 17020 3.4g의 용액을 30 mL의 1 N 수성 LiOH로 처리하고, 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 빙-수속에서 퀀칭시키고, 에테르로 추출하고, 냉 수성 생성물을 3N HCl로 pH 4로 서서히 산성화하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 2.8g(58%)의 생성물 산 17035를 수득하였다: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.42 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.9-1.1 (mm, 10H). 일부를 EtOH로부터 결정화하였다: mp: 240 내지 242℃; 확인된 원소 분석: CHN. 동일한 과정을 표 6.2의 중간체 17036 및 17037의 제조에 적용하였다.

[1-(헤테로아릴메틸)사이클로헥산]카복실산

앞서의 실시예의 과정을, 2개의 피리딜 생성물 17036 및 17037의 경우에 NaCl로 포화시킨 후 산성화된 수성 추출물(pH 3.5 내지 4.0)을 ETOAc로 추출하는 것을 제외하고는 표 6.2로부터의 에스테르(17038, 17039, 17040, 17041, 17042)에 적용시켰다. 추출물을 증발시켜 생성물 산을 잔류시켰다. 부분을 하기 표 6.2에 요약한 바와 같은 분석을 위해 결정화하였다.

[표 6.2]

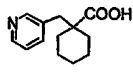
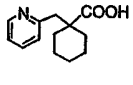
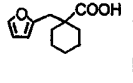
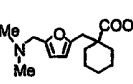
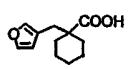
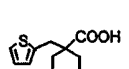
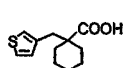
표 6.2						
출발 에스테르	생성물	수율 %	생성물 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ((ppm); Δv in Hz)	결정화 용매	mp ($^{\circ}\text{C}$)	원소 분석
17028	 17036	31	8.42 (br s, 2H), 7.57 (d+, 1H, $\Delta v_1=7.5$, $\Delta v_2=1.8$), 7.27 (d of d, 1H, $\Delta v_1=7.5$, $\Delta v_2=2.7$), 2.83 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	CH_3CCl_3 - 사이클로헥산	155-7	CHN
17029	 17037	58	8.62 (d, 1H, $\Delta v=5.1$), 7.70 (t+, 1H, $\Delta v_1=7.5$, $\Delta v_2=1.8$), 7.22 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.6-1.3 (mm, 8H)	EtOH- (i-Pr) $_2$ O	137-8	CHN
17030	 17038	52	7.29 (br s, 1H), 6.27 (d of d, 1H, $\Delta v_1=3.0$, $\Delta v_2=1.8$), 6.05 (d, 1H, $\Delta v=3.0$), 2.90 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	na	oil	CH
17031	 17039	30	6.47 (d, 1H, $\Delta v=3.0$), 6.08 (d, 1H, $\Delta v=3.0$), 4.14 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.1 (mm, 8H)	CH_3CCl_3 - 사이클로헥산	133-5	na

표 6.2						
출발 에스테르	생성물	수율 %	생성물 H^1 -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm); Δv in Hz	결정화 용매	mp ($^{\circ}C$)	원소 분석
17032	 17040	81	7.34 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.22 (br s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	na	oil	CH
17033	 17041	75	7.14 (d of d, 1H, $\Delta v_1=5.2$, $\Delta v_2=1.0$), 6.93 (d of d, 1H, $\Delta v_1=5.2$, $\Delta v_2=3.6$), 6.80 (d+, 1H, $\Delta v_1=3.6$, $\Delta v_2=$ nod ²), 3.08 ³ (2H), 2.1 (m, 2H), 1.7-1.2 (mm, 8H)	사이클로헥산-헥산 -10 $^{\circ}C$	64-7 ¹	CH
17034	 17042	53	7.22 (d of d, 1H, $\Delta v_1=5.0$, $\Delta v_2=2.5$), 6.96 (d+, 1H, $\Delta v_1=2.5$, $\Delta v_2=$ nod), 6.89 (d of d, 1H, $\Delta v_1=5.0$, $\Delta v_2=1.2$), 2.89 (2H)	사이클로헥산	72-74	CH
<p>주 1: lit. 값 = 71-73$^{\circ}C$ (<i>J. Chem. Res. Miniprint</i>, 1981, 4, 1043-1056).</p> <p>주 2: nd = 측정하지 않음; 불충분한 용해.</p> <p>주 3: lit. 값 = δ 3.08 (v.s.).</p>						

부분 III: 표 6.3의 중간체의 제조:

제조 실시예 17043: 식 17043의 중간체의 제조

1-(4-피리딜메틸)사이클로헥실 이소시아네이트



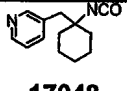
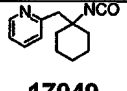
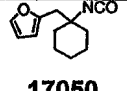
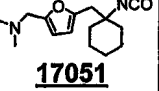
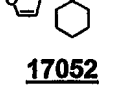
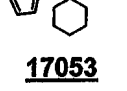
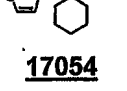
0.5g의 상기 기술한 카복실산 17035, 0.5mL의 디페닐포스포릴 아지드 및 25mL의 톨루엔의 혼합물을 110 $^{\circ}C$ 에서 0.75시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 실리카 겔의 컬럼상에 두고 EtOAc-헥산(2:3)으로 신속하게 용출시켜 0.39g의 표제 화합물을 오일로서 수득하고, 이를 제조 후 곧 사용하였다. 생성물 17043을 잠깐의 기간 동안 1M CH_2Cl_2 용액에 저장하였다. H^1 -NMR($CDCl_3$) δ 8.3 (br s, 2H), 7.17 (d, $J=5.4$, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.8-1.1 (m, 10H).

일반 실시예 표 6.3

1-(헥테로아릴메틸)사이클로헥실 이소시아네이트

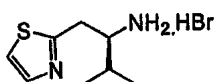
앞서의 실시예 17043의 과정을 표 6.2의 산에 적용시켜 표 6.3에 나타낸 이소시아네이트 17048, 17049, 17050, 17051, 17052, 17053 및 17054를 수득하였다.

[표 6.3]

표 6.3			
출발 산	이소시아네이트 생성물	수율 %	크로마토그래피 용매
17036	 17048	75	EtOAc-헥산 (2:3)
17037	 17049	82	EtOAc-헥산 (2:3)
17038	 17050	68	Et ₂ O-헥산 (1:9)
17039	 17051	29	크로마토그래피 하지 않음
17040	 17052	21	Et ₂ O-헥산 (1:9)
17041	 17053	78	Et ₂ O-헥산 (1:9)
17042	 17054	74	Et ₂ O-헥산 (1:9)

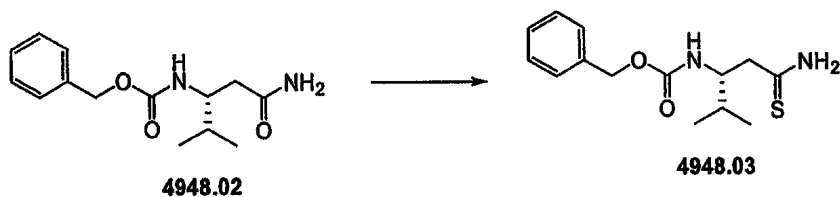
앞서 기술한 일반 과정에 따라서 표 6.3에 나타낸 HCV 억제제 4921, 4922, 4923, 4927, 4933, 4938, 4939, 4940, 4941, 4944, 4946, 4947, 4955, 4962, 4965, 4966을 표 6에 나타낸 이소시아네이트 17043, 17048, 17049, 17050, 17051, 17052, 17053 및 17054를 사용하여 제조하였다.

실시예 XX: 앞서 기술된 일반 과정에 따라 표 6의 HCV 억제제 4948, 4949, 4972, 4973의 제조에 사용된 일반 중간체 4948.01의 제조.

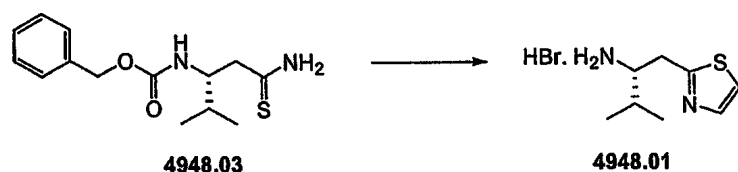


4948.01

단계 1



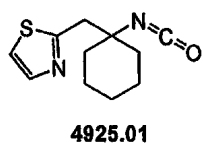
단계 1: 화합물 4948.02(2.5g, 10 mmol)를 디옥산(30 mL)속에 용해시켰다. 라웨슨 시약(Lawesson's reagent)(2.23g, 5.5 mmol, 스텐치(STENCH) 제조원)을 가하고 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 질소 대기하에 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 3.5시간의 기간에 걸쳐 교반하면서 냉각시켰다. 이후에 반응 혼합물을 농축시켰다. 중탄산나트륨(50mL)의 포화 용액을 잔사에 가하고 클로로포름(2x)으로 추출하였다. 합한 클로로포름 층을 농축시켜 2.8g의 화합물 4948.03을 수득하고 이를 어떠한 정제없이 사용하였다.



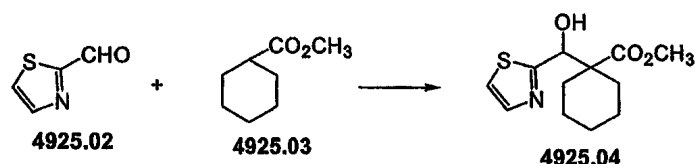
단계 2: 브로모아세트알데하이드의 제조: 브로모아세트알데하이드 디에틸아세탈(2 mL)을 농 HCl(2.4 mL)에 가하고 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 당해 혼합물을 이후에 10℃로 냉각시켰다. DMF(30 mL)를 가한 후 분말 분자체(하나의 주걱)를 가하였다. 용액을 경사여과하고 하기 기술한 바와 같이 즉시 사용하였다.

상기와 같이 제조한 DMF중 브로모알데하이드의 용액을 화합물 4948.03(1.4 g, 단계 1로부터)에 가하고 60℃에서 5시간 동안 가열하였다. 이 시점에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(50mL)로 희석시키고 포화된 중탄산나트륨(100mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(50mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 잔사를 12/88 EtOAc/헥산을 사용하는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 964 mg의 중간체를 수득하고 이를 아세트산(10mL)중 33% 브롬화수소 속에 용해시켰다. 당해 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(100mL)를 가하여 백색 침전물을 수득하였다. 여과한 후 디에틸 에테르(2x)로 세척하여 정량적 수율의 백색 고체로서의 화합물 4948.01을 수득하였다.

실시에 XXI: 앞서 기술된 일반 과정에 따라 표 6의 HCV 억제제 4925, 4926, 4928, 4929, 4952, 4959, 4968의 제조에 사용된 일반적인 중간체 4925.01의 제조.



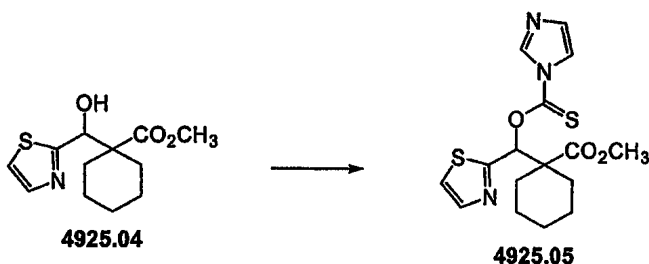
단계 1



-78℃에서 THF(100mL)속에 용해된 메틸사이클로헥산카복실레이트 4925.03 (2.54 mL, 17.68 mmol)의 용액에 LDA(헥산/THF/에틸벤젠중 2.0M, 17.68 mL, 35.36 mmol)를 질소 대기하에 가하였다. 반응 혼합물을 당해 온도에서 30분 동안 유지시켰다. 이후에, THF(10mL)중 알데하이드 4925.02(2.0 g, 17.68 mmol)의 용액을 적가하였다. 온도를 서서히 1.5시

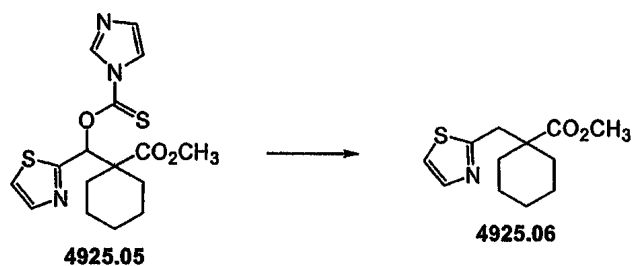
간에 걸쳐 10℃로 승온시켰다. TLC는 출발 물질의 완전한 소모를 나타내었다. 반응물을 염화암모늄 포화 용액/염수 (200mL)로 퀀칭시키고 디에틸 에테르(2x)로 추출하였다. 합한 에테르 층을 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 잔사를 23/77 EtOAc/헥산을 사용하는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.72g의 목적 물질 4925.04를 수득하였다.

단계 2



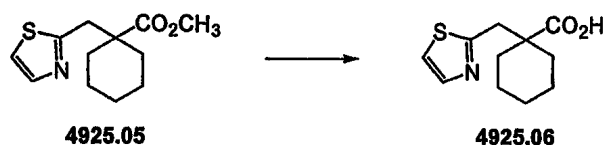
THF(30mL)중 화합물 4925.04(1.02 g, 4.0 mmol)의 용액에 티오카보닐 디이미다졸(1.78 g, 10.0 mmol)을 가하였다. 당해 혼합물을 질소 대기하에 5시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르로 희석시키고, 염화암모늄 포화 용액으로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 잔사를 20/80 내지 30/70 EtOAc/디클로로메탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.3g의 목적 물질, 4925.05를 수득하였다.

단계 3



화합물 4925.05(1.27 g, 3.48 mmol)를 톨루엔(40 mL)속에 용해시켰다. 여기에 AIBN(2,2'-아조비스이소부티로니트릴, 57 mg, 0.348 mmol) 및 TBTH(트리-n-부틸 주석 하이드라이드, 1.87 mL, 6.96 mmol)을 질소 대기하에 가하였다. 혼합물을 밤새(16시간) 환류시켰다. 이때에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수성 1N HCl (100 mL)로 퀀칭시켰다. 이후에 이를 디에틸 에테르(100mL)로 추출하였다. 유기 층을 1N HCl(100 mL)로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켰다. 잔사를 8/92 EtOAc/디클로로메탄을 사용하는 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 400 mg의 목적 물질, 4925.05를 수득하였다.

단계 4



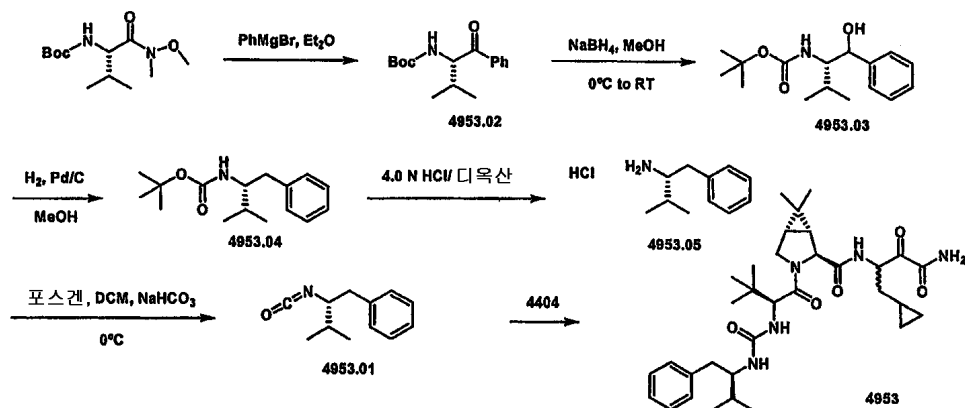
디옥산(5mL)중 화합물 4925.05(478 mg, 2.0 mmol)의 혼합물에 고체 수산화칼륨(336 mg, 6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 및 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키며 수성 1N HCl로 퀀칭시켰다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 건조(Na_2SO_4)시키고 농축시켜 390mg의 목적 물질, 4925.06을 수득하였다. LC-MS: 226 (M+ H).

단계 5

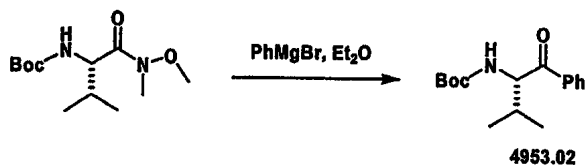


산 4925.06(390 mg, 1.73 mmol)을 톨루엔(10 mL)속에 용해시켰다. 트리에틸아민(0.27 mL, 1.9 mmol) 및 DPPA(디페닐포스포릴 아지드, 0.42 mL, 1.94 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 재환류시키고 실온으로 냉각시켰다. 이로써 이소시아네이트 4925.01이 형성되며 이는 톨루엔중 0.173 M 용액으로서 추가로 사용하였다.

실시예 XXII: 표 6의 HCV 억제제 4953의 제조에 사용된 이소시아네이트 4953.01의 제조.

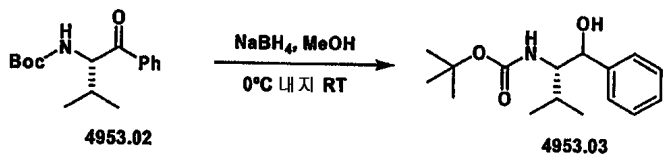


단계 1



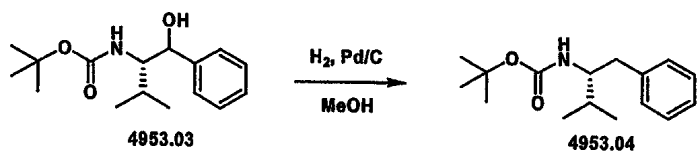
PhMgBr(2.5 당량, 40 mL)을 약 -78°C에서 시판되는 바인랩 아미드(미국 위스콘신주 밀워키 소재의 알드리히 케미칼 코포레이션 제조원, 12g, 46mmol)의 Et₂O (200mL) 용액에 가하였다. 2시간 후, 반응물을 HCl 1.0 N을 가하여 퀀칭시키고, EtOAc로 희석시키고 염수로 세척하고, MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사를 HPFC 바이오테지 75+ S로 정제하였다, Seg1 : 2% B 내지 2% B, 선형, 320mL/Seg2: 2% B 내지 8% B, 선형, 3200 mL/Seg3: 5CV (1600 mL)의 경우 8% 유지. 3.76g의 화합물 4953.02를 수득하였다.

단계 2



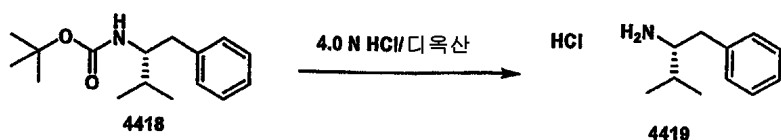
MeOH(100mL)중 화합물 4953.02(1.5 g, 5.4mmol)의 0°C 용액에 NaBH₄ (5 당량, 27 mmol, 1.02 g)을 가하였다. 반응물을 실온까지 가온시키고 박층 크로마토그래피가 출발 물질의 완전한 소모를 나타낼 때까지(약 0.5 시간) 교반하였다. 반응물을 HCl 1.0 N을 첨가하여 정지시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 잔사를 HPFC 바이오테지 25+ S에 의해 정제하였다, Seg1 : 3% B, 선형, 120mL/Seg2 : 3% B 내지 12% B, 선형, 1200mL/Seg3: 240 mL의 경우 10%로 유지. 정제로 1.35g의 화합물 4953.03을 수득하였다.

단계 3



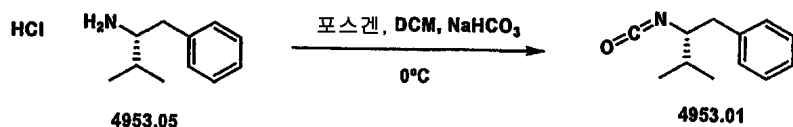
MeOH(50ml)중 화합물 4953.03(1.35g, 4.8mmol)의 N₂ 플러싱된 용액의 용액에 10% Pd/C 촉매(0.5g)를 가하였다. 수득되는 현탁액을 18시간 동안 수소화하였다. 촉매를 셀라이트 패드를 통해 여과하여 제거하고 EtOAc로 추출하였다. 합한 여액 및 세척물을 감압하에 증발 건조시켜 목적 생성물 4418(85mg)을 정제후 화합물 4953.04를 회수하였다.

단계 4



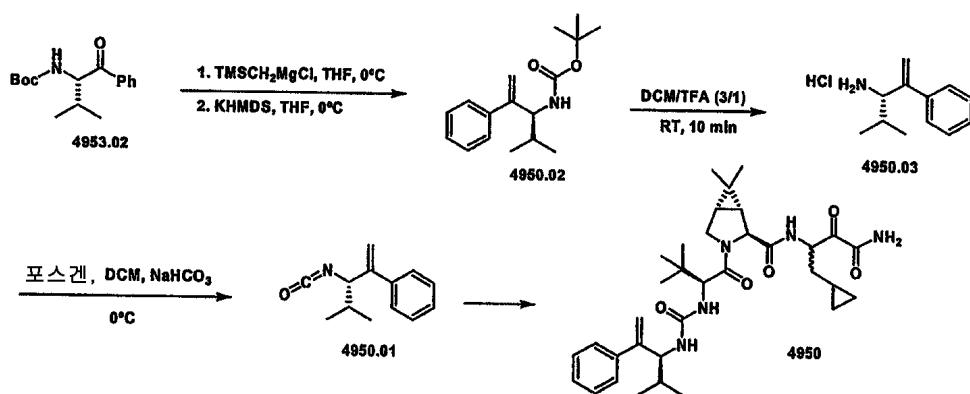
화합물 4953.04(28 mg, 0.10 mmol)를 앞서 기술한 디옥산 중 4.0 N HCl 용액으로 처리하여 화합물 4953.05를 정량적으로 전달하였다.

단계 5

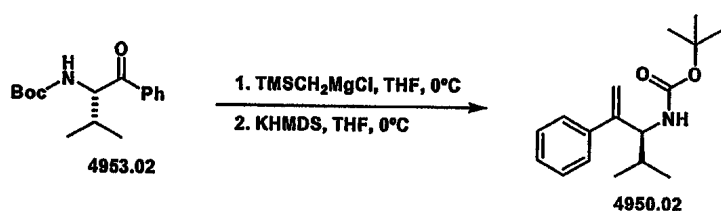


화합물 4953.05(28 mg, 0.10 mmol)를 앞서 기술한 바와 같이 포스겐으로 처리하여 화합물 4953.01로 전달시켜 표 6의 HCV 억제제 4953을 제조하였다.

실시예 XXIII: 표 6의 HCV 억제제 4950의 제조시 사용된 이소시아네이트 4950.01의 제조.

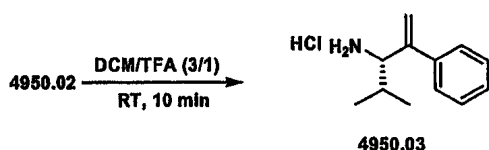


단계 1



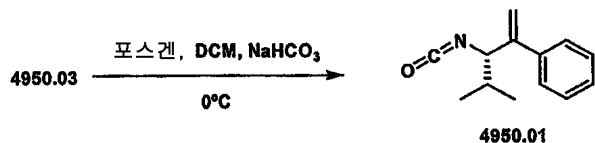
THF(50mL)중 제조 실시예 XXII의 단계 1에서 제조한 케톤 4953.02의 -25℃의 용액에 TMSCH₂MgCl(Et₂O중 1.0M, 2 당량, 20 mmol, 20 mL)을 가하였다. 온도를 0℃로 서서히 상승시키고 1시간 동안 교반하고, H₂O(5 mL)로 퀀칭시키고 EtOAc로 희석시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. THF(50mL)중 상기 조 물질의 0℃ 용액에 KHMDs(2.7 당량, PhMe중 0.5M, 54 mL)를 가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 후 실온에서 3시간 동안 교반한 후 포화된 NH₄Cl로 퀀칭시키고 EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. HPFC를 통해 정제하였다, 40+ S, Seg 1 : 2% B로 유지, 선형, 60mL/Seg 2: 2% B 내지 8% B, 선형, 600mL/Seg 3: 8% B로 유지, 선형, 300mL. 0.5g의 화합물 4950.02를 분리하였다.

단계 2



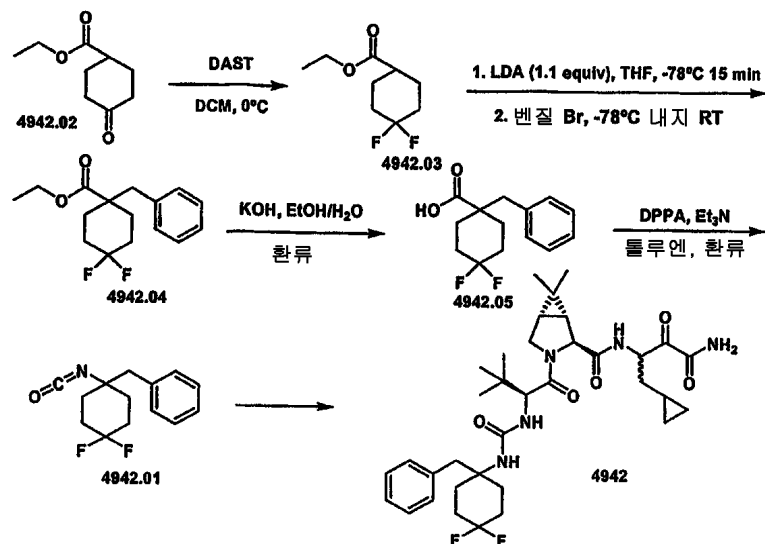
DCM 3mL중 화합물 4950.02(100 mg, 0.36 mmol)의 실온 용액에 1mL의 TFA를 가하였다. 반응물은 즉시 황색으로 변하였다. 10분 후, TLC는, 출발 물질이 없음을 나타내었으며 반응물을 헥산으로 희석시키고 농축 건조시켰다. 수득되는 황색 오일을 고 진공하에 밤새 두고 NMR로 분석하였다 109mg의 화합물 4950.03을 수득하였다.

단계 3

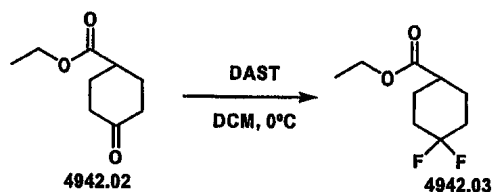


TFA 염 4950.03(109 mg, 0.36 mmol)의 DCM (5mL) 용액을 포화된 수성 NaHCO₃ (5mL) 및 포스겐(2당량, 0.72 mmol, 0.36mL)의 0℃ 용액에 가하였다. 즉시 신속하게 교반하고 빙-냉 반응 혼합물을 고속에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후, 유기 상(하부)을 분리한 후 무수 MgSO₄위에서 건조시키고 빙욕을 사용하여 진공하에 1/2로 농축시켰다. 3.6 mL(화합물 4950.01의 DCM의 0.1 M 용액)으로 희석시켜 이를 앞서 기술한 바와 같이 사용함으로써 표 6의 HCV 억제제 4950을 제조하였다.

실시예 XXIV: 표 6의 HCV 억제제 4942의 제조에 사용된 이소시아네이트 4942.01의 제조.

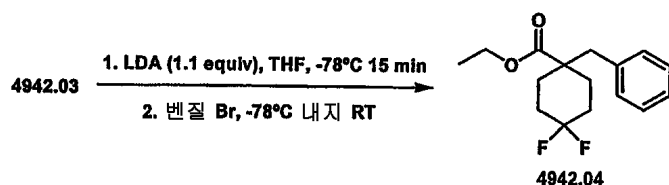


단계 1



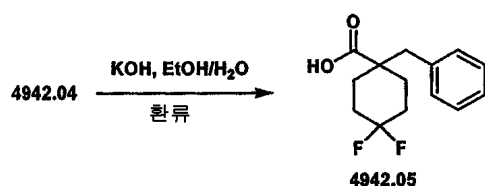
DCM(290mL)중 DAST(2당량, 40 mL)의 0°C 용액에 DCM(100mL)중 4-사이클로헥사논 카복실산 에틸 에스테르 4942.02(25g, 147 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하고 당해 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, H₂O(50 ml)를 조심스럽게 가하였다(주의: 강한 발열). 당해 혼합물을 포화된 NaHCO₃로 pH 5로 염기성화(장기간의 시간이 걸리고, 휘발성 산-염기 반응에 대한 고찰이 요구됨)시켰다. 최종적으로, 수성 층을 추출에 의해 제거하고 유기 층을 포화된 NaHCO₃로 어떠한 문제없이 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 역 추출하고 합한 유기 층 둘다를 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 용매를 감압하에 증발에 의해 제거하여 암 적색 오일로서의 조 화합물 4942.03(29.33 g)을 수득하였다.

단계 2



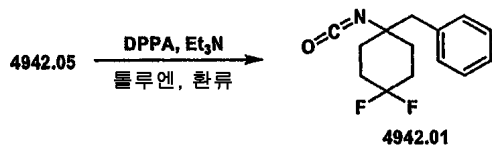
THF(25mL)중 에틸 에스테르 4942.03(20 mmol, 3.84g)의 -78°C 용액에 1.0 당량의 LDA(10mL)를 가하였다. 추가의 LDA는 담황색을 생성하였다. 15분 후, 벤질 브로마이드(1.1 당량, 22 mmol, 2.61 mL)를 적가하였다. 반응물 색은 신속하게 금색으로 변하였다. 이후에 반응물을 실온으로 밤새 서서히 가온시켰다. 반응을 포화된 수성 NH₄Cl을 첨가하여 정지시켰다. 반응물을 EtOAc로 희석시키고 층을 분리하였다. NaHCO₃에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. HPFC를 통해 정제하였다, 40+S, Seg1 : 5% B로 유지, 선형, 60mL/Seg 2: 5% B 내지 20% B, 선형, 600mL/Seg 3: 20% B로 유지, 선형, 300mL. 0.915 g의 화합물 4942.04를 분리시켰다.

단계 3



EtOH/H₂O(36 mL/4 mL)중 화합물 4942.04 (0.8g, 2.8 mmol)의 용액에 KOH(10 당량, 28 mmol, 1.57 g)를 가하였다. 반응을 완료될 때까지 환류시켰다. 48시간의 환류가 완료를 관찰하는데 요구된다. Et₂O로 희석시키고 포화된 NaHCO₃로 pH = 9로 염기성화하였다. Et₂O 층을 경사분리하여 비 카복실산 물질을 제거하였다. 수성 층을 HCl 1.ON을 사용하여 pH = 1로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄위에서 건조시키고, 여과하며 진공하에 농축시켰다. 535 mg의 담 오렌지색 고체를 화합물 4942.05로서 분리하였다.

단계 4



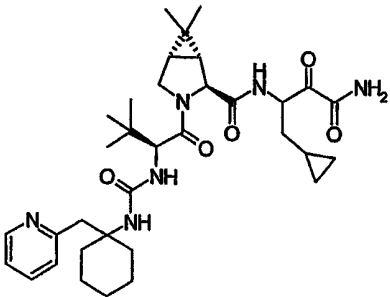
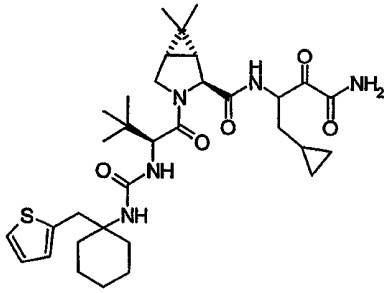
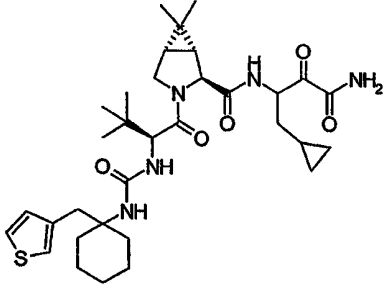
톨루엔(10mL)중 산 4942.05(335mg, 1.314 mmol)을 앞서 기술한 바와 같이 처리하여 이소시아네이트 4942.01을 수득하고 이를 앞서 기술한 바와 같이 사용하여 표 6의 HCV 억제제 4942를 제조하였다.

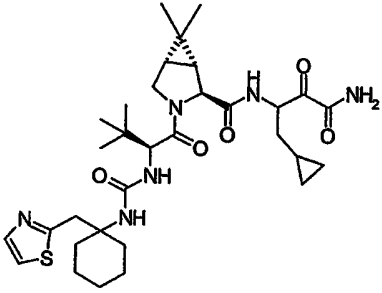
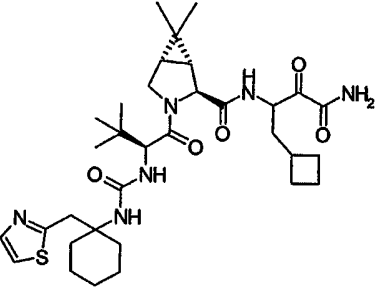
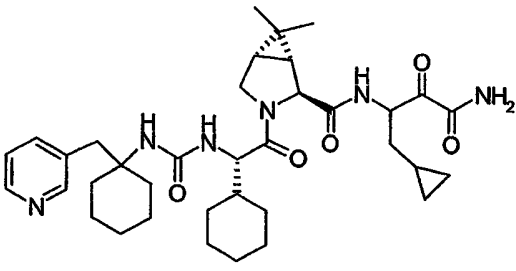
실시예 XXV: 표 6의 HCV 억제제 4954의 제조에 사용된 이소시아네이트 4954.01의 제조.

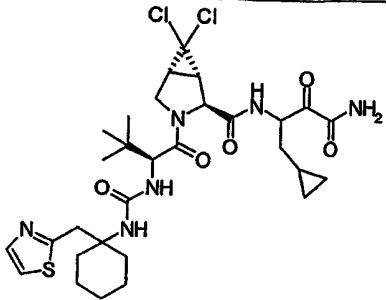
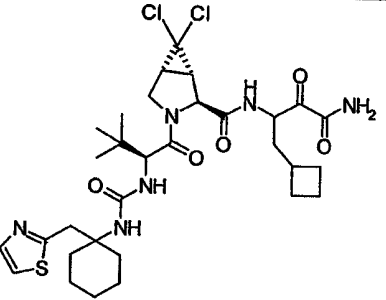
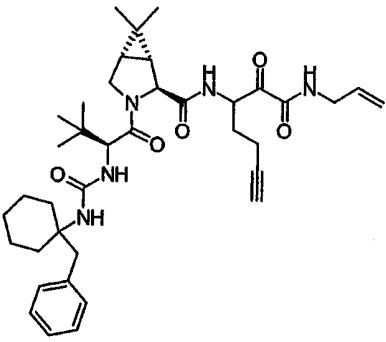


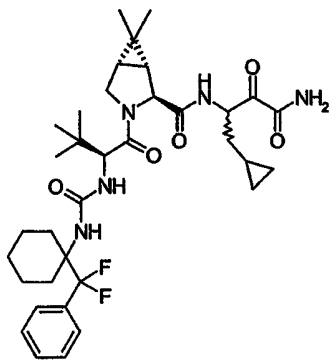
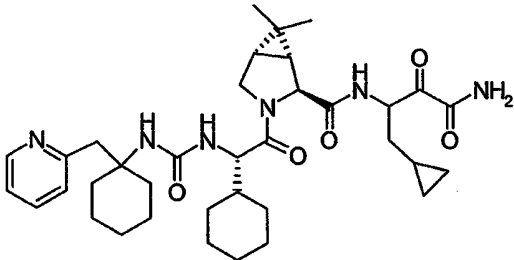
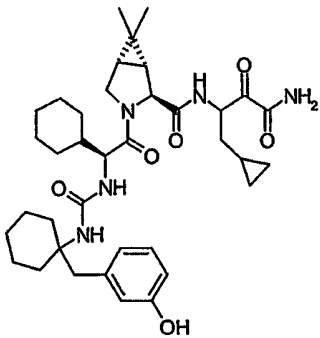
톨루엔(4.0mL)중 50.2 mg의 화합물 4954.02[참조: Adam, Waldemar; Baeza, Jaime; Liu, Ju-Chao, Journal of the American Chemical Society (1972), 94 (6), 2000-6]의 용액에 DPPA(0.06 mL) 및 Et₃N(0.037mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 40분 동안 가열하고, 냉각시키고 포화된 NaHCO₃로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하며 농축시켜 이소시아네이트 4954.01을 수득하였다. 수득된 조 물질을 정제없이 사용하여 앞서 기술한 바와 같이 표 6의 HCV 억제제 4954를 제조하였다.

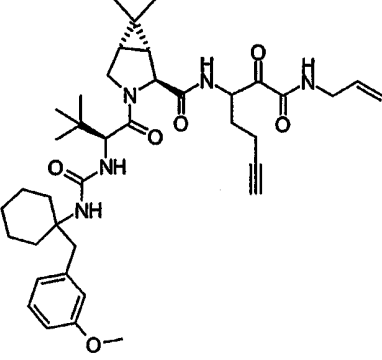
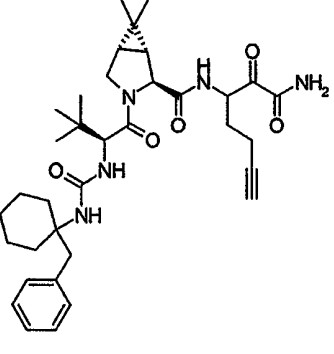
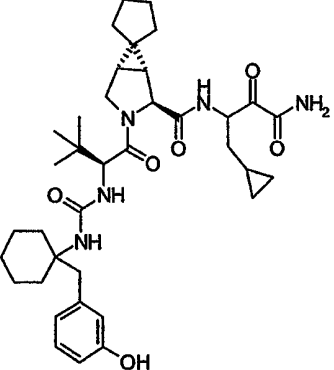
[표 6]

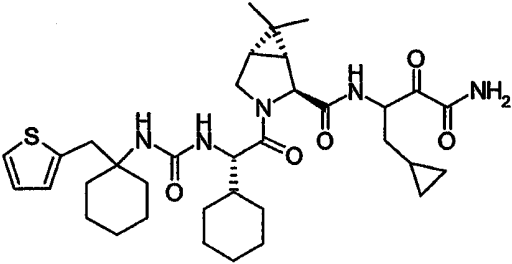
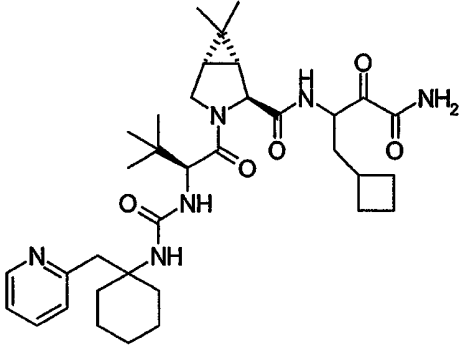
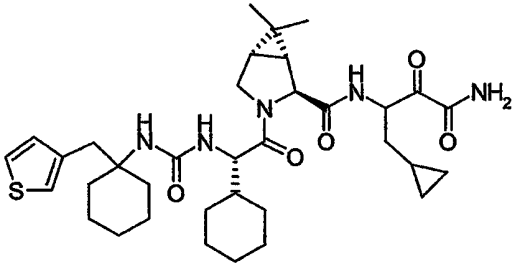
화합물 번호	표 6	MW	Ki* 범위
4921		623	A
4922		628	A
4923		628	A

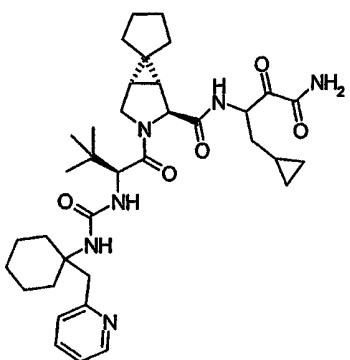
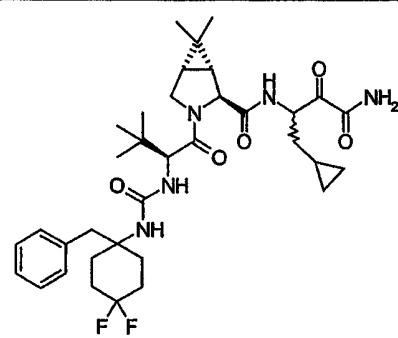
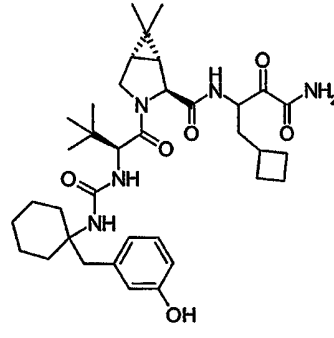
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4925		629	A
4926		643	A
4927		649	A

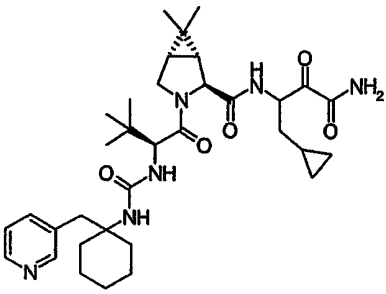
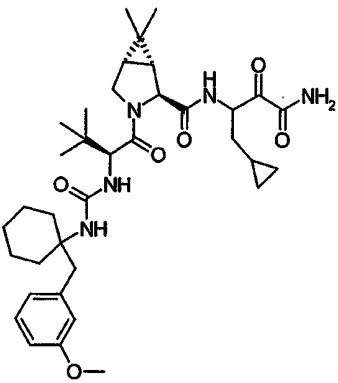
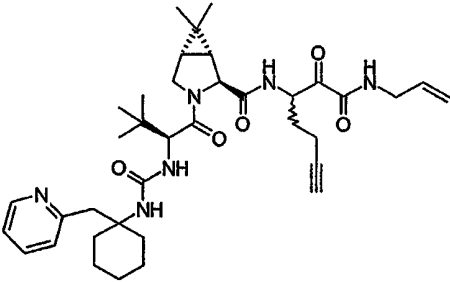
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4928		670	A
4929		684	A
4930		660	A

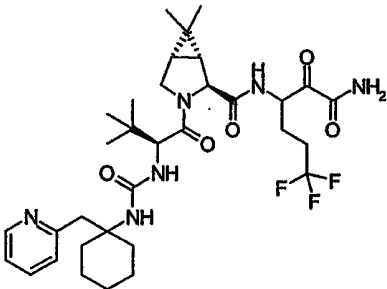
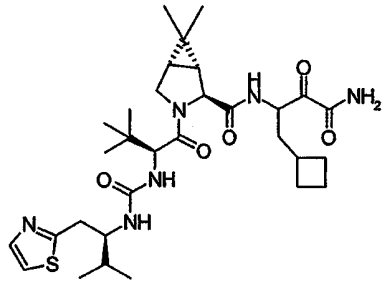
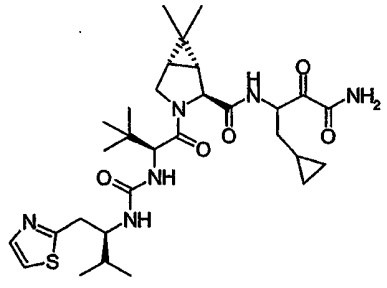
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4931		658	A
4933		649	A
4934		664	A

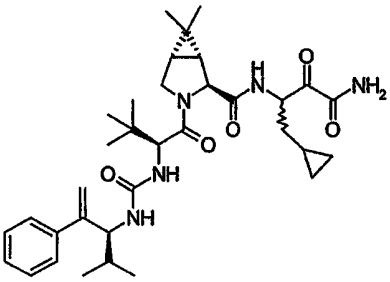
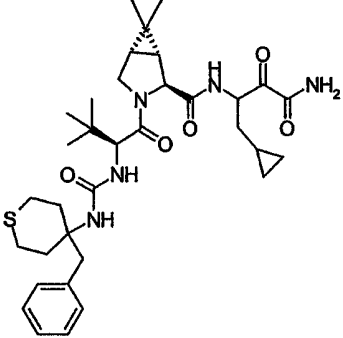
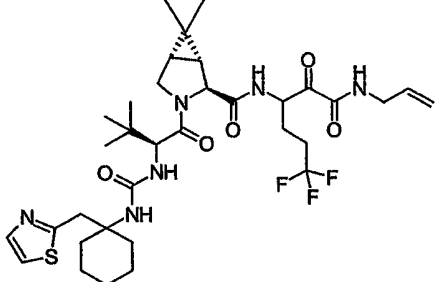
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4935		690	A
4936		620	A
4937		664	A

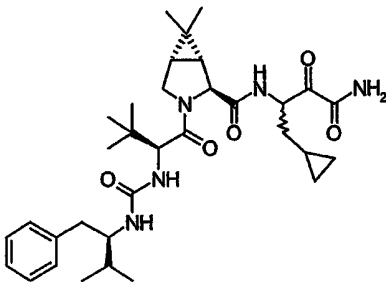
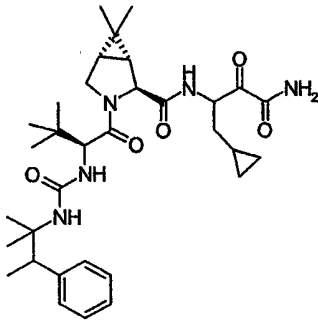
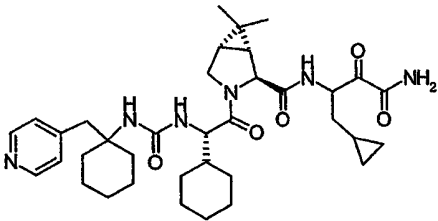
화합물 번호	표 6	MW	K ⁺ 범위
4938		654	A
4939		637	A
4940		654	A

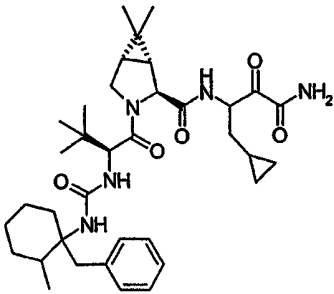
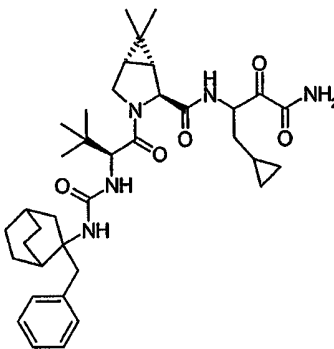
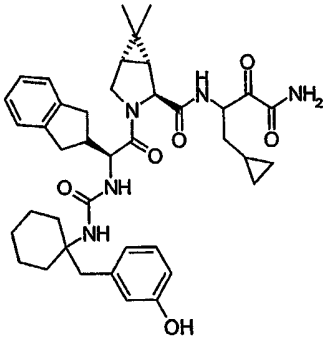
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4941		649	A
4942		658	A
4943		652	A

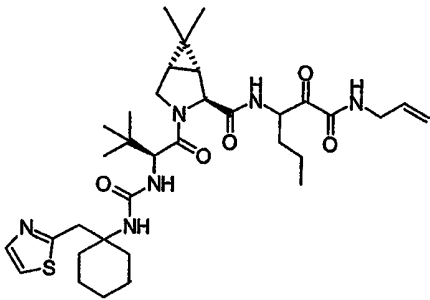
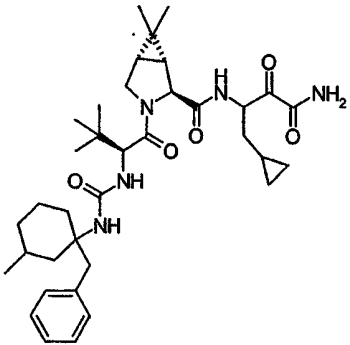
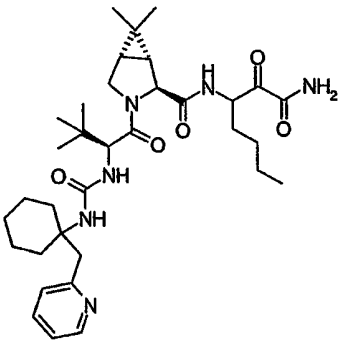
화합물 번호	표 6	MW	K _i * 범위
4944		623	A
4945		652	A
4946		661	A

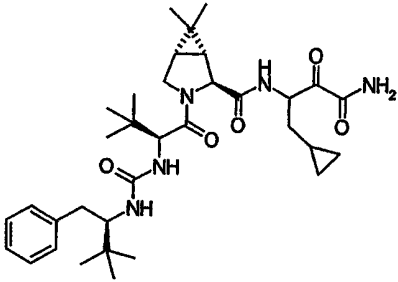
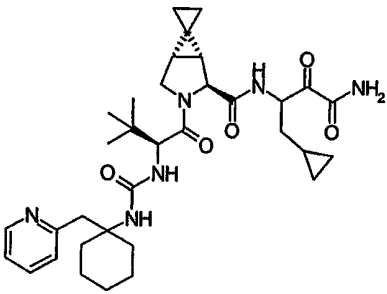
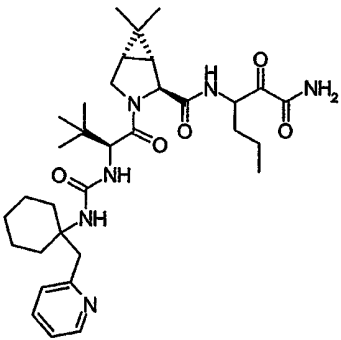
화합물 번호	표 6	MW	Ki* 범위
4947		665	A
4948		617	A
4949		603	A

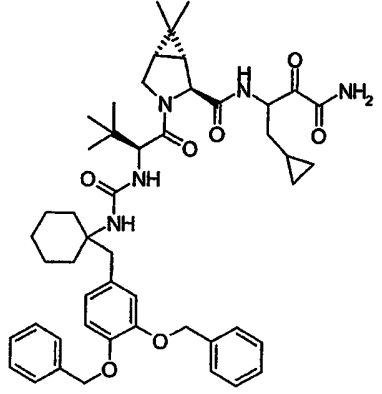
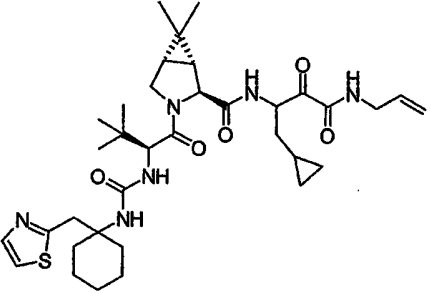
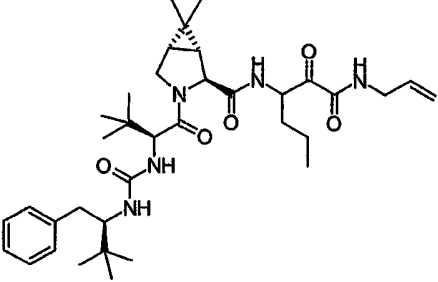
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4950		608	A
4951		640	A
4952		711	A

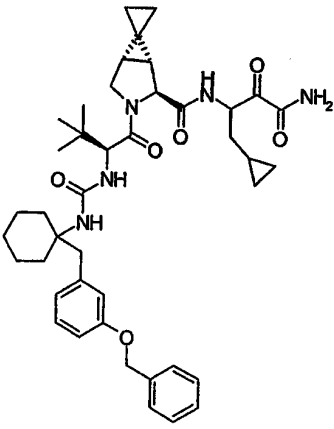
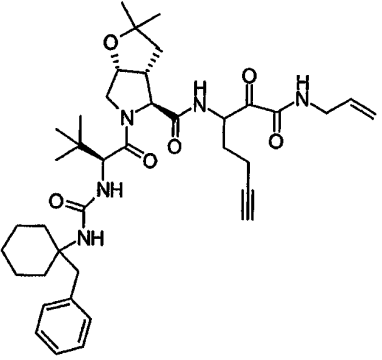
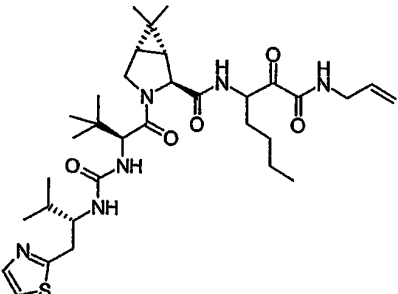
화합물 번호	표 6	MW	Ki* 범위
4953		596	A
4954		596	A
4955		649	A

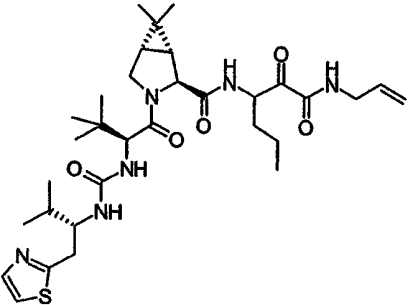
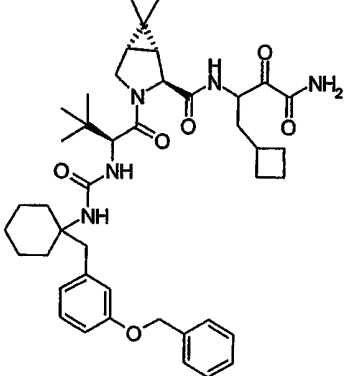
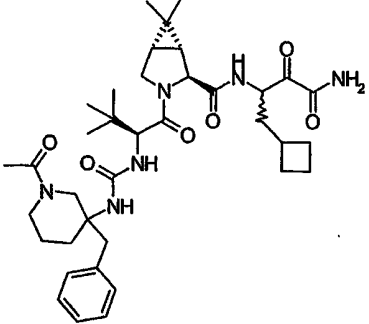
화합물 번호	표 6	MW	Ki* 범위
4956		636	A
4957		648	A
4958		698	A

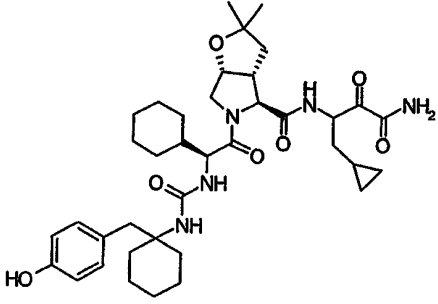
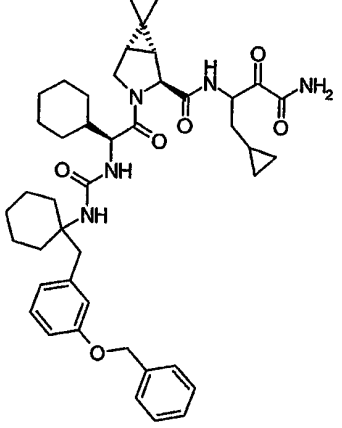
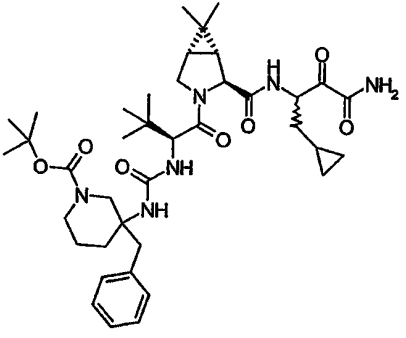
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4959		657	A
4960		636	A
4962		625	B

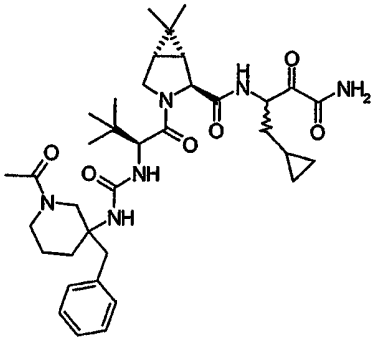
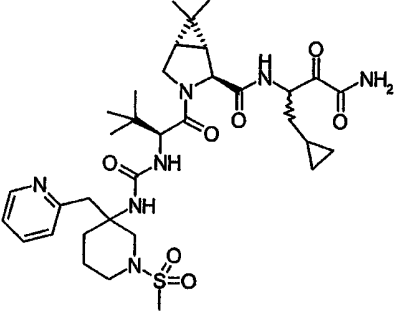
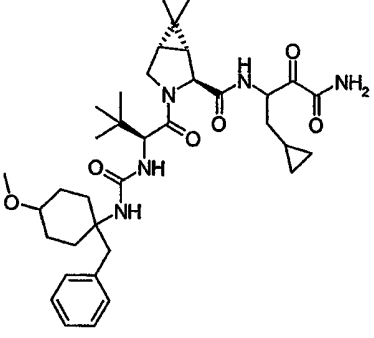
화합물 번호	표 6	MW	Ki* 범위
4964		610	B
4965		621	B
4966		611	B

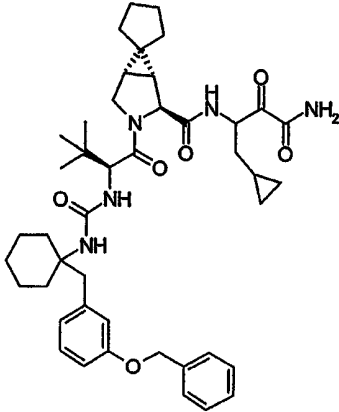
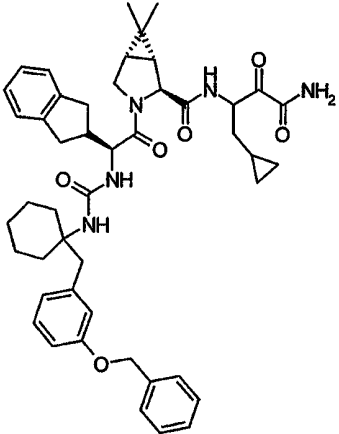
화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4967		834	B
4968		669	B
4969		638	B

화합물 번호	표 6	MW	K ⁺ 범위
4970		726	B
4971		690	B
4972		645	B

화합물 번호	표 6	MW	K1* 범위
4973		631	B
4974		742	B
4975		679	B

화합물 번호	표 6	MW	KI* 범위
4976		694	B
4977		754	B
4978		723	B

화합물 번호	표 6	MW	Ki* 범위
4979		665	B
4980		702	B
4981		652	B

화합물 번호	표 6	MW	Ki* 범위
4982		754	B
4983		788	B

본 발명은 신규 HCV 프로테아제 억제제에 관한 것이다. 당해 유용성은 HCV NS2/NS4a 세린 프로테아제를 억제하는 이들의 능력에서 명백할 수 있다. 이러한 입증에 대한 일반 과정은 하기 시험관내 검정으로 나타낸다.

HCV 프로테아제 억제 활성화에 대한 검정:

분광광도계 검정: HCV 세린 프로테아제에 대한 분광광도계 검정을, 기술 내용이 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: R. Zhang et al, Analytical Biochemistry, 270(1999) 268-275]의 과정에 의해 본 발명의 화합물에서 수행하였다. 색원체성 에스테르 기질의 단백질분해를 기초로 하는 검정은 HCV NS3 프로테아제 활성을 연속적으로 모니터링하는데 적합하다.

기질은 NS5A-NS5B 연결 서열(Ac-DTEDVVX(Nva)(여기서, X = A 또는 P이다)의 P 부위로부터 유도되었으며, 이의 C-말단 카복실 그룹은 4개의 상이한 색원체성 알콜중 하나(3- 또는 4-니트로페놀, 7-하이드록시-4-메틸-쿠마린 또는 4-페닐아조페놀)로 에스테르화되었다. 하기에는 고 처리 스크리닝(high throughput screening)에 대한 이들 신규한 분광광도계적 에스테르 기질의 합성, 특성화 및 적용, 및 HCV NS3 프로테아제 억제제의 상세한 역학적 평가를 나타낸다.

물질 및 방법:

물질: 검정 관련 완충액에 대한 화학 시약은 시그마 케미칼 캄파니(미국 미조리주 세인트 루이스 소재)로부터 입수하였다. 펩타이드 합성용 시약은 알드리히 케미칼스, 노바바이오켄(미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재), 어플라이드 바이오시스템스(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재) 및 퍼셉티브 바이오시스템스(미국 매사추세츠주 프라밍햄 소재)로부터 입수하였다. 펩타이드를 수동으로 또는 자동화된 ABI 모델 431A 합성기(제조원: 어플라이드 바이오시스템스)상에서 합성하였다. UV/VIS 분광계 모델 LAMBDA 12는 퍼킨 엘머(미국 커넥티컷 노르윅 소재)로부터 입수하였으며 96-웰 UV 플레이트는

코닝(미국 뉴욕 코닝 소재)으로부터 입수하였다. 예비 가온 블럭은 US 사이언티픽(미국 플로리다 오칼라 소재)에서 입수하였으며, 96-웰 플레이트 와동기(96-well plate vertex)는 라블린 인스트루먼트(미국 일리노이주 멜로세 파크 소재)로부터 입수하였다. 단색광기(monochrometer)가 장착된 스펙트라마스 플러스 미세역가 플레이트 판독기(Spectramax Plus microtiter plate reader)는 몰레큘러 디바이스(미국 캘리포니아주 서니베일 소재)로부터 입수하였다.

효소 제조: 재조합 이중이량체성 HCV NS3/NS4A 프로테아제(제 1a종; Strain 1a)는 이미 공지된 과정[참조: D. L. Sali et al, Biochemistry, 37(1998) 3392-3401]을 사용하여 제조하였다. 단백질 농도는 아미노산 분석기로 이미 정량화시킨 재조합 HCV 프로테아제 표준물을 사용하는 바이오래드 염색법(Biorad dye method)으로 측정하였다. 검정 개시 전에, 효소 저장 완충액(50 mM 인산나트륨 pH 8.0, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토사이드 및 10 mM DTT)을 검정 완충액(25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토사이드, 5 μ M EDTA 및 5 μ M DTT)으로 Biorad Bio-Spin P-6 예비충전 컬럼(prepacked column)을 이용하여 교환하였다.

기질 합성 및 정제: 기질의 합성은 알, 장(R. Zhang) 등(상기 참조)에 의해 보고된 바와 같이 수행하였고 표준 프로토콜[참조: K. Barlos et al, Int. J. Pept. Protein Res., 37(1991), 513-520]을 사용하여 2-클로로트리틸 클로라이드 수지에 Fmoc-Nva-OH를 고정시켜 개시하였다. 펩타이드를 Fmoc 화학을 사용하여 수동으로 또는 자동화된 ABI 모델 431 펩타이드 합성기상에서 후속적으로 조립(assembly)하였다. N-아세틸화되고 완전히 보호된 펩타이드 단편을 수지로부터 디클로로메탄(DCM)중 10% 아세트산(HOAc) 및 10% 트리플루오로에탄올(TFE)에 의해 30분 동안 분해하거나 DCM 중 2% 트리플루오로아세트산(TFA)에 의해 10분 동안 분해하였다. 합한 여액 및 DCM 세척물을 공비 증발(또는 Na_2CO_3 수용액으로 반복 추출)하여 분해시 사용된 산을 제거하였다. DCM 상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고 증발시켰다.

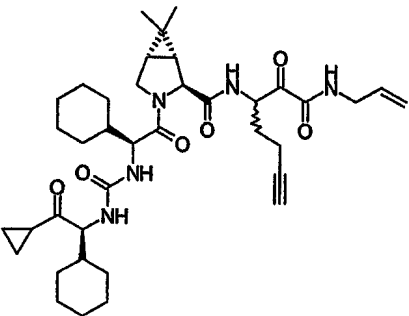
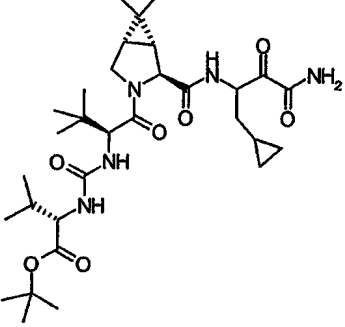
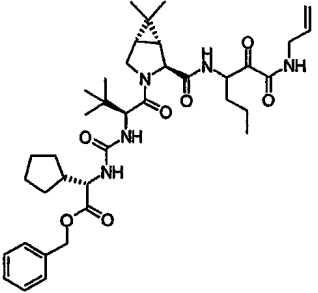
에스테르 기질을 표준 산-알콜 커플링 과정[참조: K. Holmber et al, Acta Chem. Scand., B33(1979) 410-412]을 사용하여 조립하였다. 펩타이드 단편을 10 몰 당량의 발색단 및 촉매량(0.1 당량)의 파라-톨루엔설폰산(pTSA)이 가해진 무수 피리딘(30-60 mg/ml)에 용해시켰다. 디사이클로헥실카보디이미드(DCC, 3 당량)을 가하여 커플링 반응을 개시하였다. 생성물 형성을 HPLC로 모니터링하며 실온에서 12 내지 72 시간 반응후 완결됨이 밝혀졌다. 피리딘 용매를 진공하에 증발시키고 톨루엔과 함께 공비 증발시켜 제거하였다. 펩타이드 에스테르를 DCM중 95% TFA로 탈보호시키고 무수 에틸 에테르로 3회 추출하여 과량의 발색단을 제거하였다. 탈보호된 기질을 30% 내지 60% 아세토니트릴 구배(6개 컬럼 용적을 사용)를 사용하는 역상 C3 또는 C8 컬럼상에서 역상 HPLC로 정제하였다. HPLC 정제에 따른 총 수율은 대략 20 내지 30%이었다. 분자량은 전기분무 이온화 질량 분광학으로 확인하였다. 기질을 건조하에 무수 분말형으로 저장하였다.

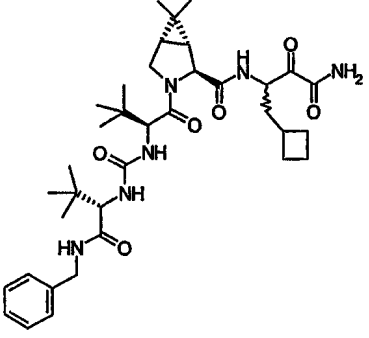
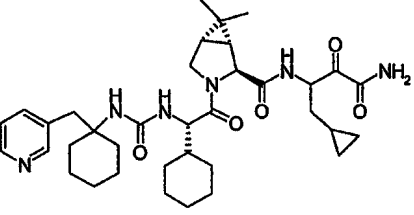
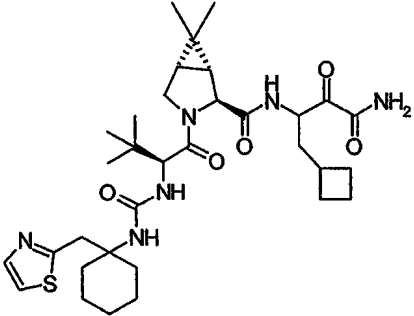
기질 및 생성물의 스펙트럼:

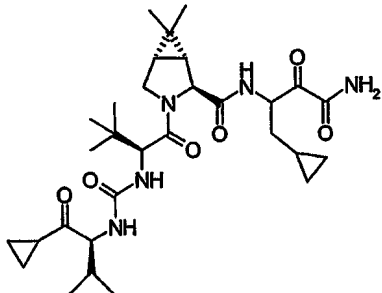
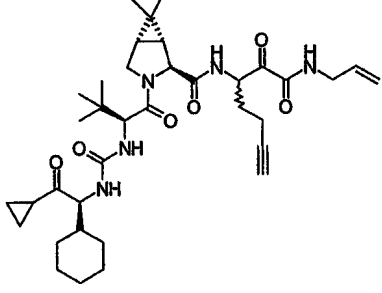
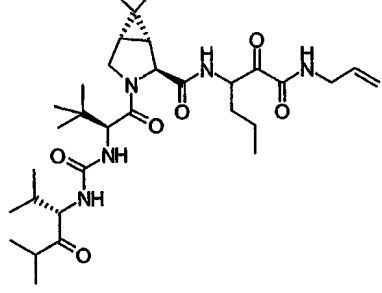
기질 및 상응하는 발색단 생성물의 스펙트럼을 pH 6.5 검정 완충액에서 획득하였다. 흡광 계수는 다수의 희석물을 사용하여 1-cm 큐벳(cuvette)내 최적 오프-피크 파장(3-Np 및 HMC의 경우 340nm, PAP의 경우 370 nm 및 4-Np의 경우 400 nm)에서 측정하였다. 최적 오프-피크 파장은, 기질 및 생성물 간의 흡광도에 있어서의 최대 분수 차이(maximum fractional difference)를 생성하는 파장으로 정의한다(생성물 OD-기질 OD)/기질 OD).

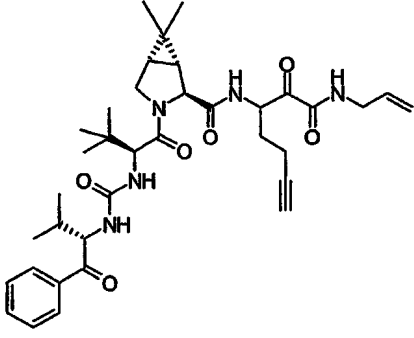
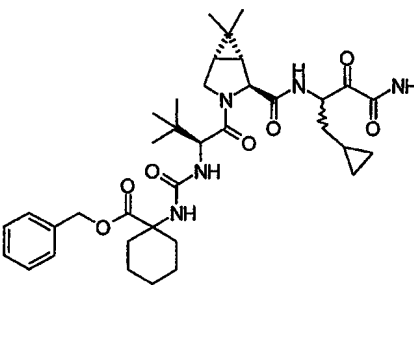
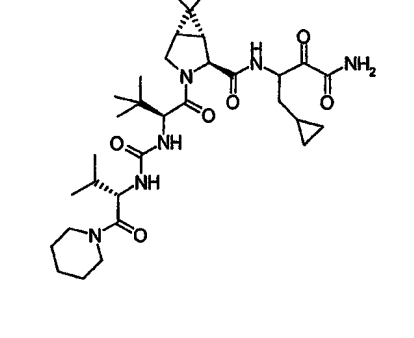
프로테아제 검정: HCV 프로테아제 검정을 96-웰 미세역가 플레이트에서 200 μ l의 반응 혼합물을 사용하여 30 $^{\circ}$ C에서 수행하였다. 검정 완충액 조건(25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10% 글리세롤, 0.05% 라우릴 말토사이드, 5 μ M EDTA 및 5 μ M DTT)을 NS3/NS4A 이중이량체(참조: D. L. Sali et al, 상기 참조)를 사용하여 최적화하였다. 통상적으로, 완충액, 기질 및 억제제의 150 μ l의 혼합물을 웰 속에 두고(DMSO \leq 4% v/v의 최종 농도) 대략 3분 동안 30 $^{\circ}$ C에서 예비향온처리하였다. 이후에, 검정 완충액중 50 μ l의 예비가온시킨 프로테아제(12nM, 30 $^{\circ}$ C)를 사용하여 반응을 개시하였다(최종 용적 200 μ l). 플레이트를 단색광기가 장착된 스펙트라마스 플러스 미세역가 플레이트 판독기를 사용하여 적절한 파장(3-Np 및 HMC의 경우 340 nm, PAP의 경우 370 nm, 및 4-Np의 경우 400 nm)에서 흡광도에 있어서의 변화에 대한 검정 길이(60분)에 걸쳐 모니터링하였다(허용되는 결과는 컷오프 여파기를 사용하는 플레이트 판독기를 사용하여 획득할 수 있다). Nva 및 발색단 간의 에스테르 결합의 단백질분해적 절단을 비-효소 가수분해에 대한 대조군으로서 효소 블랭크(enzyme blank) 부재에 대하여 적절한 파장에서 모니터링하였다. 기질 역학 매개변수의 평가를 30배 기질 농도 범위(~6 내지 200 μ M)에 걸쳐 수행하였다. 초기 속도를 선형 회귀법(linear regression)을 사용하여 측정하고, 데이터를 비-선형 회귀 분석(Mac Curve Fit 1.1, K. Raner)을 사용하는 미카엘리스-멘텐 방정식(Michaelis-Menten equation)에 적용시켜 획득하였다. 효소가 완전히 활성화된 것으로 추정하여 턴오버 수(turnover number; k_{cat})를 계산한다.

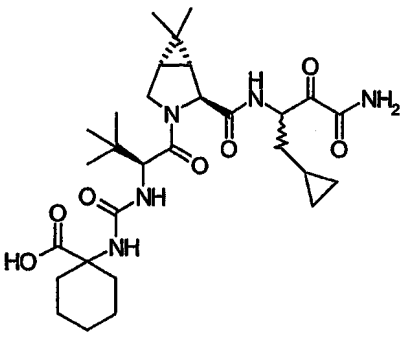
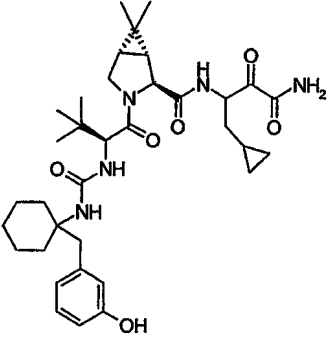
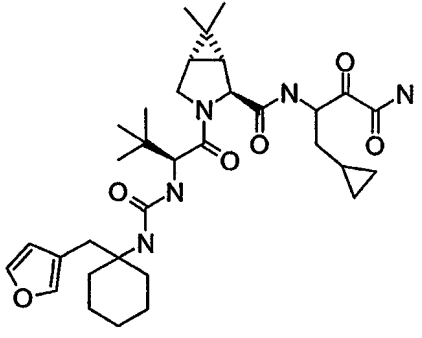
억제제 및 불활성화제의 평가: 경쟁적 억제제 Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH(27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH 및 Ac-DTEDVVP(Nva)-OH에 대한 억제 상수(K_i)를 고정 농도의 효소 및 기질에서 경쟁적 억제 역학: $v_o/v_i = 1 + [I]_o/(K_i(1 +$

	13
	22
	30

	40
	14
	13

	7
	9
	30

	13
	51
	17

	5
	10
	4.3

본 발명은 상기한 구체적인 양태와 관련지어 기술하였지만, 당해 기술 분야의 숙련가들에게는 본 발명에 많은 대안, 수정 및 기타 변형을 가할 수 있음이 명백할 것이다. 이러한 모든 대안, 수정 및 변형은 본 발명의 정신 및 영역내에 포함시키고자 한다.