



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년02월14일
(11) 등록번호 10-1706885
(24) 등록일자 2017년02월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/64 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 233/64 (2013.01)
A61K 31/4164 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7035984(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년03월14일
심사청구일자 2015년12월18일
(85) 번역문제출일자 2015년12월18일
(65) 공개번호 10-2016-0003325
(43) 공개일자 2016년01월08일
(62) 원출원 특허 10-2012-7018653
원출원일자(국제) 2011년03월14일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2011/055953
(87) 국제공개번호 WO 2011/115064
국제공개일자 2011년09월22일
(30) 우선권주장
JP-P-2010-062155 2010년03월18일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2004506044 A
- (73) 특허권자
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 츄오구 니혼바시 혼쵸 3-5-1
- (72) 발명자
나가타 츠토무
일본 도쿄도 시나가와구 히로마치 1쵸메 2방 58고
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
이노우에 마사히로
일본 도쿄도 시나가와구 히로마치 1쵸메 2방 58고
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 53 항

심사관 : 강덕희

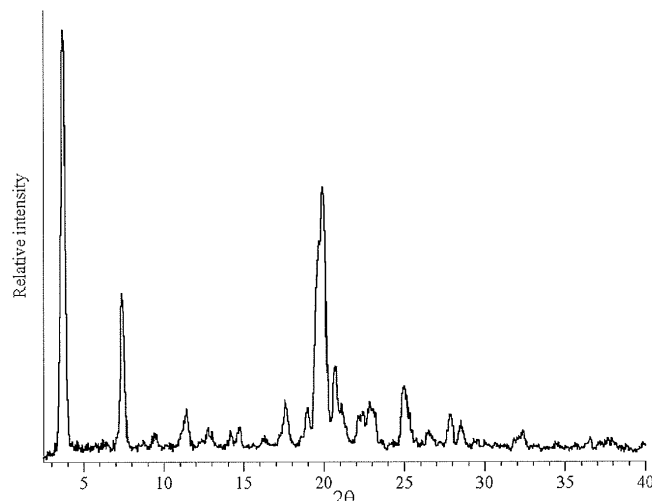
(54) 발명의 명칭 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체

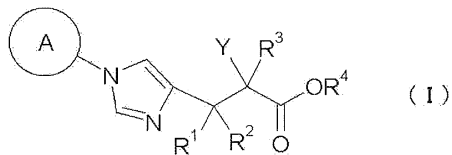
(57) 요약

하기 일반식 (I)

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1





[식 중, A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기 등에서 선택되는 1 ~ 3 개로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기를 나타내고, R¹, R² 및 R³ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 플루오로기 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R⁴ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, Y 는 -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (여기서, R⁵ 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R⁶ 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 등을 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염은 TAFIa 효소 저해 활성을 가져, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등의 치료약으로서 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

(72) 발명자

아시다 유카

일본 도쿄도 시나가와구 히로마치 1쵸메 2방 58고

다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이

노구치 겐고

일본 도쿄도 시나가와구 히로마치 1쵸메 2방 58고

다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이

오노 마코토

일본 도쿄도 에도가와구 기타카사이 1쵸메 16방 1

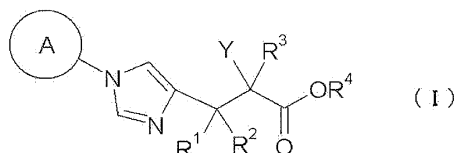
3고 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이

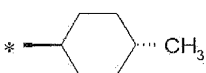
명세서

청구범위

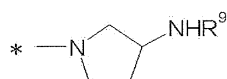
청구항 1

일반식 (I)



[식 중, A 는  기이고, 여기서, * 는 결합 위치를 나타내고; R¹, R² 및 R³ 은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타내고; R⁴ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고; Y 는 기 -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (여기서, R⁵ 는 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R⁶ 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다), -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ (여기서, R⁷ 은 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R⁸ 은 수소 원자를 나타낸다) 또는

[화학식 2]



(여기서, R⁹ 는 수소 원자를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다) 를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

단, R⁴ 에 있어서의 프로드러그기는, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기, 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고,

R⁶ 에 있어서의 프로드러그기는, 아미노기 및 페닐기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 기로 치환되어 있는 C1~C6 알카노일기; C2~C6 알카노일옥시기 및 (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기에서 선택되는 1 개의 기로 치환되어 있는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기; 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 상이한 2 개의 기로 치환되어 있는 1,3-디옥솔-메톡시카르보닐기이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

Y 가 기 -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (여기서, R⁵ 는 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R⁶ 은 수소 원자 또는 제 1 항에 기재된 프로드러그기를 나타낸다) 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

R⁵ 가 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

R^6 이 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 5

제 2 항에 있어서,

R^6 이 제 1 항에 기재된 프로드러그기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

R^6 에 있어서의 프로드러그기가 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, ({1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

Y 가 기 $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타낸다) 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

R^7 이 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 9

삭제

청구항 10

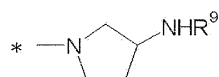
삭제

청구항 11

제 1 항에 있어서,

Y 가 기

[화학식 7]



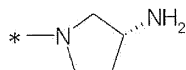
(여기서, R^9 는 수소 원자를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다)인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

Y 가 기

[화학식 8]



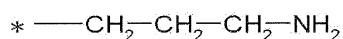
(여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

Y 가 기

[화학식 9]



(여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

제 1 항에 있어서,

R⁴ 가 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

R⁴ 가 제 1 항에 기재된 프로드러그기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

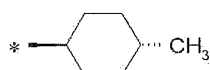
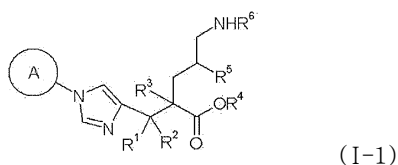
청구항 17

제 16 항에 있어서,

R⁴ 에 있어서의 프로드러그기가 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 18

일반식 (I-1)



[식 중, A 는 기이고, 여기서, * 는 결합 위치를 나타내고; R¹, R² 및 R³ 은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타내고; R⁴ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고; R⁵ 는 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고; R⁶ 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

단, R⁴ 에 있어서의 프로드러그기는, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기, 또는 [(이소프로폭시카르

보닐)옥시]에틸기이고,

R^6 에 있어서의 프로드러그기는, 아미노기 및 페닐기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 기로 치환되어 있는 C1~C6 알카노일기; C2~C6 알카노일옥시기 및 (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기에서 선택되는 1 개의 기로 치환되어 있는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기; 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 상이한 2 개의 기로 치환되어 있는 1,3-디옥솔-메톡시카르보닐기이다.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

R^5 가 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

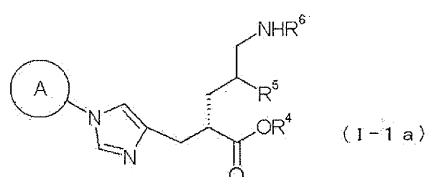
청구항 20

제 18 항에 있어서,

R^4 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R^5 가 수소 원자이고, R^6 이 수소 원자, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, ({1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 21

일반식 (I-1a)



[식 중, A는 기이고, 여기서, *는 결합 위치를 나타내고; R^4 는 수소 원자, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기, 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기를 나타내고; R^5 는 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고; R^6 은 수소 원자, 아미노기 및 페닐기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 기로 치환되어 있는 C1~C6 알카노일기, C2~C6 알카노일옥시기 및 (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기에서 선택되는 1 개의 기로 치환되어 있는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 상이한 2 개의 기로 치환되어 있는 1,3-디옥솔-메톡시카르보닐기를 나타낸다]로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

단, A가 트랜스-4-메틸시클로헥실기이고, R^4 , R^5 및 R^6 이 모두 수소 원자인 화합물, 그리고 그 약리상 허용되는 염을 제외한다.

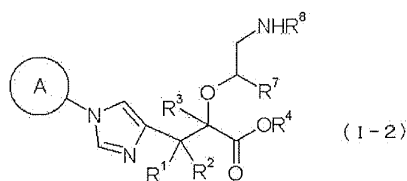
청구항 22


제 21 항에 있어서,

R^4 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R^5 가 수소 원자이고, R^6 이 수소 원자, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, ({1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 23

일반식 (I-2)



[식 중, A 는  기이고, 여기서, * 는 결합 위치를 나타내고, R¹, R² 및 R³ 은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타내고, R⁴ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, R⁷ 은 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R⁸ 은 수소 원자를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

단, R⁴ 에 있어서의 프로드러그기는, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기, 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이다.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

R⁴ 가 수소 원자, 또는 하나의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기이고, R⁷ 이 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

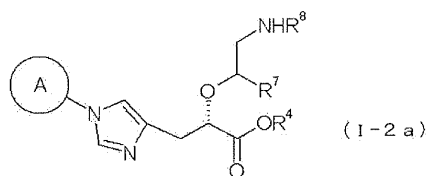
청구항 25


제 23 항에 있어서,

R⁴ 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R⁷ 이 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 26

일반식 (I-2a)



[식 중, A 가  기이고, 여기서, * 는 결합 위치를 나타내고; R⁴ 는 수소 원자, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기, 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기를 나타내고; R⁷ 은 수소 원자 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고; R⁸ 은 수소 원자를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

R⁴ 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R⁷ 이 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

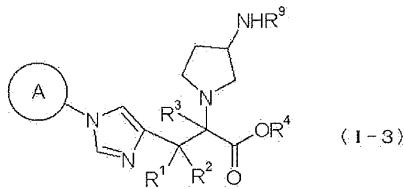
청구항 28


제 26 항에 있어서,

R^4 및 R^7 이 모두 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 29

일반식 (I-3)



[식 중, A 는  기이고, 여기서, * 는 결합 위치를 나타내고, R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자를 나타내고, R^4 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, R^9 는 수소 원자를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

단, R^4 에 있어서의 프로드러그기는, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기, 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이다.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

R^4 가 수소 원자, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

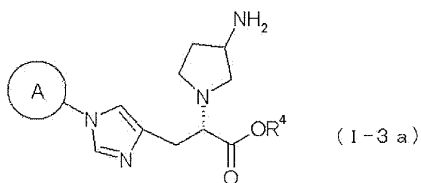
청구항 31

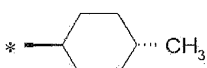
제 29 항에 있어서,

R^4 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 32

일반식 (I-3a)



[식 중, A 는  기이고, 여기서, * 는 결합 위치를 나타내고, R^4 는 수소 원자, 1 개의 페닐기로 치환되어 있는 C1~C6 알킬기, 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

R⁴가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

R⁴가 수소 원자인 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 35

제 1 항에 있어서,

5-아미노-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,

5-아미노-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산벤질,

2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-(L-페닐알라닐아미노)발레르산,

2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-(L-노르류실아미노)발레르산,

(2S)-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-({[(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐}아미노)발레르산,

(2S)-5-({[1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,

(2S)-5-({[1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산-1-[(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸,

(2S)-5-({[1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,

(2S)-5-({[1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,

2-(2-아미노에톡시)-3-[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산,

2-[(1R)-2-아미노-1-메틸에톡시]-3-[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산,

2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-3-[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산,

(2S)-5-({[1-(아세톡시에톡시)카르보닐}아미노]-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,

(2S)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-([[(2-메틸프로파노일)옥시]메톡시]카르보닐)아미노)발레르산,

(2S)-5-([[(2,2-디메틸프로파노일)옥시]메틸옥시]카르보닐)아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,

(2S)-5-([[(시클로헥실카르보닐)옥시]메톡시]카르보닐)아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,

(2S)-5-({[1-(아세틸옥시)메톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산, 및

(2S)-5-({[(1R)-1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산으로 이루어지는 군에서 선택되는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 36

5-아미노-2-{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산, 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 37

약리상 허용되는 염이 p-톨루엔술폰산염 또는 벤젠술폰산염인 제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 약리상 허용되는 염.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약으로서,

상기 혈전증 또는 색전증은, 급성 관 증후군; 정맥 혈전 색전증; 외과적 수술 후의 심장 혈관계에서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 인공 관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 파종성 혈관내 응고 증후군 (DIC); 말초동맥 색전증 (PAO); 또는, 폐색전, 뇌경색, 혹은 신경색인, 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

혈전증 또는 색전증이, 심근경색, 안정 협심증, 불안정 협심증; 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증; 혈관 재개통술, 혈관 형성술, 스텐트 유치술, 혹은 바이패스 수술 후의 심장 혈관계에서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 슬관절 치환 수술, 혹은 고관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 파종성 혈관내 응고 증후군 (DIC); 말초동맥 색전증 (PAO); 또는, 폐색전, 뇌경색, 혹은 신경색인, 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약.

청구항 44

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약으로서,

상기 혈전증 또는 색전증은, 체내의 이물질과의 접촉에 의해서 일어나는 질환; 또는, 체외의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 질환인, 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

혈전증 또는 색전증이, 의료 기기와의 접촉에 의해서 일어나는 질환인 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약.

청구항 46

제 45 항에 있어서,

혈전증 또는 색전증이, 관절 치환술시의 인공 관절, 혈관 카테터, 인공 혈관, 혈관 스텐트, 혹은 인공 밸브와의 접촉에 의해서 일어나는 질환인 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약.

청구항 47

제 44 항에 있어서,

혈전증 또는 색전증이, 심장 수술시의 인공 심폐 장치, 혹은 혈액 투석시의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 질환인 혈전증 또는 색전증의 예방약 혹은 치료약.

청구항 48

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 혈전증 또는 색전증에 관련된 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방약 혹은 치료약으로서,

상기 질환이, 폐 고혈압증, 성인 호흡 곤란 증후군, 폐섬유증, 만성 혈전 색전성 폐 고혈압증; 사구체 신염, 신장경색, 당뇨병성 신염; 간 섬유증, 간염, 간경변; 또는, 혈전성 미소 혈관증인, 혈전증 또는 색전증에 관련된 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방약 혹은 치료약.

청구항 49

삭제

청구항 50

제 48 항에 있어서,

사구체 신염이 급성 사구체 신염, 만성 사구체 신염, 네프로제성 신염, 혹은 급성 진행성 사구체 신염인, 혈전증 또는 색전증에 관련된 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방약 혹은 치료약.

청구항 51

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 치료약.

청구항 52

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 및 약리상 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물로서,

급성 관 증후군; 정맥 혈전 색전증; 외과적 수술 후의 심장 혈관계에 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 인공 관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 파종성 혈관 내 응고 증후군 (DIC); 말초동맥 색전증 (PAO); 폐색전, 뇌경색 또는 신경색; 심근경색, 안정 협심증, 불안정 협심증; 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증; 혈관 재개통술, 혈관 형성술, 스텐트 유지술, 혹은 바이패스 수술 후의 심장 혈관계에서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 슬관절 치환 수술, 혹은 고관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 체내의 이물질과의 접촉에 의해 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 체외의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 의료 기기와의 접촉에 의해서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 관절 치환술시의 인공 관절, 혈관 카테터, 인공 혈관, 혈관 스텐트, 혹은 인공 밸브와의 접촉에 의해 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 및 심장 수술시의 인공 심폐 장치, 혹은 혈액 투석시의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 으로 이루어진 군에서 선택되는 혈전증 혹은 색전증의 예방 또는 치료,

폐고혈압증, 성인 호흡 절박 증후군, 폐섬유증, 만성 혈전 색전성 폐고혈압증; 사구체 신염, 신장경색, 당뇨병성 신염; 간 섬유증, 간염, 간경변; 혈전성 미소 혈관증; 및 급성 사구체 신염, 만성 사구체 신염, 네프로제성 신염, 혹은 급성 진행성 사구체 신염; 으로 이루어진 군에서 선택되는 혈전증 혹은 색전증에 관련되는 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방 또는 치료, 또는

심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 파종성 혈관 내 응고 증후군 및 폐섬유증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 치료를 위한 의약 조성물.

청구항 53

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 파종성 혈관 내 응고 증후군 및 폐섬유증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 치료를 위한 의약 조성물.

성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 치료에 있어서의 사용을 위한 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 주사용 치료약.

청구항 57

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 혈전증 또는 색전증의 주사용 치료약.

청구항 58

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 및 약리상 허용되는 담체를 함유하는 주사용 의약 조성물로서,

급성 관 증후군; 정맥 혈전 색전증; 외과적 수술 후의 심장 혈관계에 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 인공 관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 파종성 혈관 내 응고 증후군 (DIC); 말초동맥 색전증 (PAO); 폐색전, 뇌경색 또는 신경색; 심근경색, 안정 협심증, 불안정 협심증; 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증; 혈관 재개통술, 혈관 형성술, 스텐트 유지술, 혹은 바이패스 수술 후의 심장 혈관계에서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 슬관절 치환 수술, 혹은 고관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 체내의 이물질과의 접촉에 의해 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 체외의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 의료 기기와의 접촉에 의해서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 관절 치환술시의 인공 관절, 혈관 카테터, 인공 혈관, 혈관 스텐트, 혹은 인공 밸브와의 접촉에 의해 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 및 심장 수술시의 인공 심폐 장치, 혹은 혈액 투석시의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 으로 이루어진 군에서 선택되는 혈전증 혹은 색전증의 예방 또는 치료,

폐고혈압증, 성인 호흡 절박 증후군, 폐섬유증, 만성 혈전 색전성 폐고혈압증; 사구체 신염, 신장경색, 당뇨병성 신염; 간 섬유증, 간염, 간경변; 혈전성 미소 혈관증; 및 급성 사구체 신염, 만성 사구체 신염, 네프로제성 신염, 혹은 급성 진행성 사구체 신염; 으로 이루어진 군에서 선택되는 혈전증 혹은 색전증에 관련되는 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방 또는 치료, 또는

심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관 내 응고 증후군 및 폐섬유증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 치료를 위한 주사용 의약 조성물.

청구항 59

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서,

심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 주사에 의한 치료에 있어서의 사용을 위한 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.

청구항 60

제 1 항 내지 제 8 항, 제 11 항 내지 제 13 항 및 제 15 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염, 그리고, 항응고약, 항혈소판약, 선용에 관련된 효소, 항암약, 항염증약, 항섬유화약, 강압약, 항폐 고혈압약 및 면역 억제약에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 약제를 유효 성분으로

서 함유하는 의약 조성물로서,

급성 관 증후군; 정맥 혈전 색전증; 외과적 수술 후의 심장 혈관계에 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 인공 관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 파종성 혈관 내 응고 증후군 (DIC); 말초동맥 색전증 (PAO); 폐색전, 뇌경색 또는 신경색; 심근경색, 안정 협심증, 불안정 협심증; 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증; 혈관 재개통술, 혈관 형성술, 스텐트 유치술, 혹은 바이패스 수술 후의 심장 혈관계에서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 슬관절 치환 수술, 혹은 고관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 체내의 이물질과의 접촉에 의해 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 체외의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 의료 기기와의 접촉에 의해서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 관절 치환술시의 인공 관절, 혈관 카테터, 인공 혈관, 혈관 스텐트, 혹은 인공 밸브와의 접촉에 의해 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 및 심장 수술시의 인공 심폐 장치, 혹은 혈액 투석시의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 으로 이루어진 군에서 선택되는 혈전증 혹은 색전증의 예방 또는 치료,

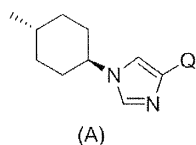
폐고혈압증, 성인 호흡 절박 증후군, 폐섬유증, 만성 혈전 색전성 폐고혈압증; 사구체 신염, 신장경색, 당뇨병성 신염; 간 섬유증, 간염, 간경변; 혈전성 미소 혈관증; 및 급성 사구체 신염, 만성 사구체 신염, 네프로제성 신염, 혹은 급성 진행성 사구체 신염; 으로 이루어진 군에서 선택되는 혈전증 혹은 색전증에 관련되는 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방 또는 치료, 또는

심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관 내 응고 증후군 및 폐섬유증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 치료를 위한 의약 조성물.

청구항 61

일반식

[화학식 16]

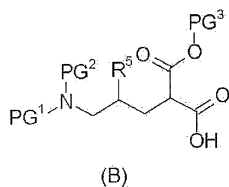


(식 중, Q 는 기 COOR, 하이드록시메틸기 또는 포르밀기를 나타내고, R 은 C1~C6 알킬기를 나타낸다) 으로 나타내는 화합물 또는 그 염.

청구항 62

일반식

[화학식 17]

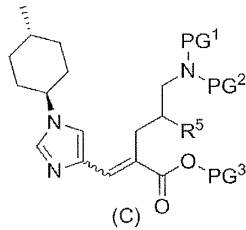


(식 중, R⁵ 는 수소 원자를 나타내고; PG¹ 은 tert-부톡시카르보닐기, 메톡시카르보닐기 또는 에톡시카르보닐기를 나타내고; PG² 는 수소 원자를 나타내고; 및 PG³ 는 메틸기를 나타낸다) 으로 나타내는 화합물 또는 그 염.

청구항 63

일반식

[화학식 18]



(식 중, R^5 는 수소 원자를 나타내고, PG^1 및 PG^2 는 각각 독립적으로 수소 원자, tert-부톡시카르보닐기, 메톡시카르보닐기 또는 에톡시카르보닐기를 나타내고; PG^3 은 tert-부틸기를 나타낸다) 으로 나타내는 화합물 또는 그 염.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 우수한 TAFIa 저해 활성을 갖는 시클로알킬기로 치환된 신규 이미다졸 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 생체내에서는, 혈관내에서의 장애가 일어나면, 혈액의 누출을 막기 위해서 혈소판 및/또는 응고 캐스케이드가 활성화되어, 혈전이 형성되고 출혈이 억제된다. 응고 캐스케이드가 활성화되어 생성된 트롬빈 (thrombin) 이 피브리노겐 (fibrinogen) 을 절단하여, 불용성의 피브린 (fibrin) 이 형성된다. 피브린은 혈전 중에 그물눈 형상으로 존재하여, 혈전을 강고하게 하는 기능이 있다. 이 반응이 응고 (coagulation) 라고 불린다. 형성된 피브린은 그 후, 생체내의 반응에 의해 분해된다. 이 반응이 선용 (fibrinolysis) 이다. 정상적인 조건하에서는 응고와 선용의 밸런스가 조절되어, 비정상적인 양의 혈전이 혈관내에 축적되는 일이 없다. 그러나, 일단 그 밸런스가 무너져 응고가 항진되면 혈관내에서 혈전이 형성되기 쉬운 상태가 되어, 혈전중에 기인하는 다양한 질환으로 이행되는 경우가 있다. 혈전 형성은 3 가지 요인 (Virchow 의 3 원칙 : 혈관벽의 성상 변화, 혈액 성분의 변화, 혈류의 변화) 에 의해서 일어난다. 혈전 형성에 기인하는 질환은 여러 선진국의 사이에서 가장 일반적인 사인 (死因) 의 하나이다.

[0003] TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) 는 간장에서 생산되어 혈액중에 분비되는 카르복시펩티다아제 (carboxypeptidase) 의 하나로, 트롬빈이나 트롬빈/트롬보모듈린 (thrombomodulin) 의 복합체에 의해 N 말단 92 아미노산 잔기가 절단되어 활성화된다. TAFI 는 procarboxypeptidase U, procarboxypeptidase R 또는 plasma procarboxypeptidase B 라고도 불리우고 있다.

[0004] 활성화된 TAFI 는 TAFIa 로 불리운다. TAFIa 는 혈전의 주요 성분인 피브린 (fibrin) 이나 피브린 부분 분해물 (FDP, Fibrin Degradation Products) 의 C 말단의 Lys 또는 Arg 잔기를 제거함으로써 선용을 저해한다. 선용을 유도하고 촉진시키는 2 개의 효소, tPA (tissue-type plasminogen activator : 조직 플라스미노겐 액티베이터) 및 플라스미노겐 (plasminogen) 은 자신의 Lys 결합 부위를 사이에 두고 피브린 및 FDP 의 Lys 잔기에 결합한다. 계속해서, 피브린 분자 표면에서 tPA 가 플라스미노겐을 활성화하여 플라스민 (plasmin) 으로 변환하고, 선용을 시작한다. 플라스민이 피브린을 절단하여 생성된 FDP 의 C 말단에 Lys 또는 Arg 잔기가 나타난다. 선용이 계속됨으로써, FDP 의 Lys 잔기에 새로운 플라스미노겐과 tPA 가 결합하여, 다시 플라스민이 생성되고, 선용이 효율적으로 진행되게 된다 (선용의 포지티브 피드백 기구). TAFIa 가 FDP 의 C 말단 Lys 잔기를 제거함으로써 피브린 분자 상에서의 tPA 에 의한 플라스미노겐의 활성화가 저해되어, 효율적인 선용 반응이 일어나지 않게 된다. TAFIa 는 선용의 포지티브 피드백 기구를 억제한다. 이러한 지견은 TAFI 및 그 저해약에 관한 총설 (비특허문헌 1) 에 상세한 내용이 기재되어 있다.

[0005] 전술한 바와 같이 생체내에서는 응고와 선용의 정묘 (精妙) 한 밸런스가 성립되어 있다. 질환 등에 의해 응고가 항진된 경우, 혈전이 형성되기 쉬워져, 각종 질환이 발증한다. 그와 같은 질환에는, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 및 폐색유증 등이 있다.

- [0006] 지금까지의 혈전증 치료에는 응고 캐스케이드 중의 효소가 표적이 되는 경우가 많았다. 그것들에는, 활성화 응고 제 X 인자 (Xa) 나 트롬빈 등이 있다. 이러한 효소들에 대한 저해약에는, 출혈 등의 잠재적 부작용의 리스크가 존재한다. 헤파린이나 저분자 헤파린은 경구 투여에 의한 약효는 기대할 수 없고, 병원내에서의 투여가 필요하게 된다. 와파린은 경구 투여가 가능하지만, 다른 약품과의 상호 작용 등의 이유에 의해서 정기적인 혈액 검사가 필요하다. 아스피린은 혈소판의 활성화를 억제하여 혈전 형성을 저해하는 경구 투여 가능한 약제이지만, 위출혈 등의 부작용이 있다. 현상태의 치료법을 더욱 향상시키기 위한 목표의 하나는, 약제 투여에 의해서 높은 치료 효과를 유지한 채로 출혈 시간을 연장시키지 않는 것이다. TAFIa 저해약은 응고 및 혈소판에 의한 지혈 프로세스에 영향을 미치지 않는 점에서 출혈에 대한 리스크는 작은 것으로 생각되고 있다.
- [0007] 응고 반응이 항진되어 혈전이 생기기 쉬운 상태로 되어 있는 병태 (病態) 에서는, TAFIa 를 저해함으로써 선용 반응을 효율화하여 보다 빨리 혈전을 제거할 수 있다. 이것으로써, 혈전에 기인하는 질환의 치료·예방에 우수한 효과를 발휘하는 것을 기대할 수 있다. 지금까지, TAFIa 를 저해함으로써 항혈전 효과를 나타낸 동물 실험의 예가 몇 가지 보고되어 있다.
- [0008] TAFIa 를 저해하는 39 아미노산으로 이루어지는 폴리펩티드 potato carboxypeptidase inhibitor (PCI) 를 마우스에 정맥내 투여함으로써 염화철 유도 혈전 모델로써 항혈전 효과를 나타내었다는 보고가 있다 (비특허문헌 2).
- [0009] 저분자량 TAFIa 저해약은 토끼 정맥 혈전증 모델에 있어서, 정맥 투여로 혈전량을 약 35 % 저하시켰다 (비특허문헌 3).
- [0010] 저분자량 TAFIa 저해 화합물은 래트의 혈전 색전증 모델에서 신장으로의 혈전의 침착량 저하, 선용 마커 D-dimer 의 증가 효과, tPA 와의 병용으로 tPA 의 용량을 저감한 상태에서 동등한 항혈전 효과를 나타내었다 (비특허문헌 4 및 5).
- [0011] 특허문헌 1 ~ 5 에는, TAFIa 저해 활성을 나타내는 화합물이 개시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0012] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2002/014285호 팜플렛
(특허문헌 0002) 국제 공개 제2003/061652호 팜플렛
(특허문헌 0003) 국제 공개 제2003/061653호 팜플렛
(특허문헌 0004) 국제 공개 제2005/105781호 팜플렛
(특허문헌 0005) 국제 공개 제2003/013526호 팜플렛

비특허문헌

- [0013] (비특허문헌 0001) Willemse JL, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2009, 7, 1962-71
(비특허문헌 0002) Wang X. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006, 3, 403-410
(비특허문헌 0003) Bunnage ME., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6095-6103
(비특허문헌 0004) Muto, Y., et al., Critical Care Med., 2009, 37, 1744-1749,
(비특허문헌 0005) Suzuki, K., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 607-615

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 현재 알려져 있는 TAFIa 저해 활성을 갖는 화합물은 유효성 또는 출혈 리스크 등의 안전성 면에서 만족스러운 것이 아니어서, 안전성 및 유효성이 우수한 TAFIa 저해약이 절실하게 요망되고 있다.

과제의 해결 수단

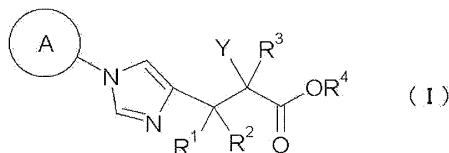
[0015] 본 발명자들은 우수한 TAFIa 저해 활성을 갖는, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 치료약의 획득을 목표로 하여 여러 가지의 합성 검토를 실시하였다. 그 결과, 특정한 구조를 갖는 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체 또는 그 약리상 허용되는 염이 우수한 TAFIa 저해 활성을 나타내는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0016] 본 발명은 우수한 TAFIa 저해 활성을 나타내는 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체 또는 그 약리상 허용되는 염 및 이들을 함유하는 의약을 제공한다.

[0017] 즉, 본 발명은,

[0018] (1) 일반식 (I)

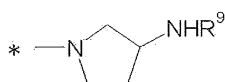
[0019] [화학식 1]



[0020]

[0021] [식 중, A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기를 나타내고, R¹, R² 및 R³ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 플루오로기 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R⁴ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, Y 는 기 -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶ (여기서, R⁵ 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R⁶ 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다), -O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸ (여기서, R⁷ 은 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R⁸ 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 또는

[0022] [화학식 2]



[0023]

[0024] (여기서, R⁹ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다) 를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0025] (2) A 가 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸기 또는 아다만틸기인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0026] (3) A 가 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0027] (4) A 가 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로헥실기인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0028] (5) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 C3~C12 시클로알킬기인 상기 (1) 에

기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

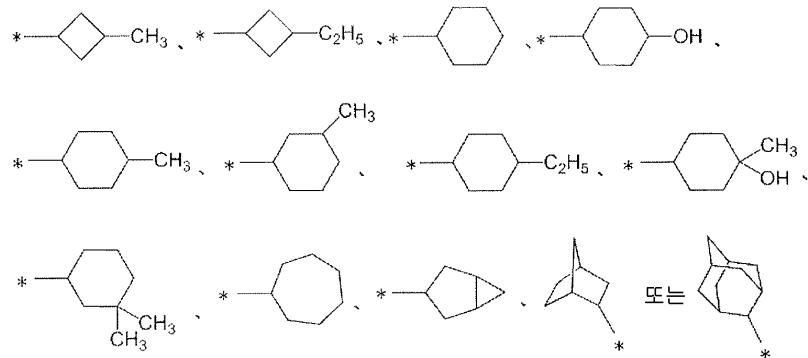
[0029] (6) A 가 메틸기 또는 에틸기로 치환되어 있는 C3~C12 시클로알킬기인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0030] (7) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0031] (8) A 가 메틸기 또는 에틸기로 치환되어 있는 시클로헥실기인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0032] (9) A 가 기

[0033] [화학식 3]

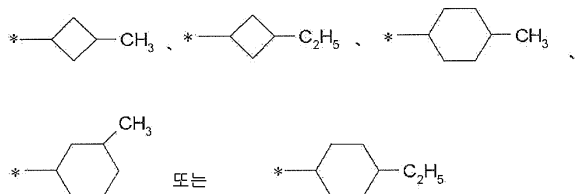


[0034]

[0035] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0036] (10) A 가 기

[0037] [화학식 4]



[0038]

[0039] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0040] (11) A 가 기

[0041] [화학식 5]

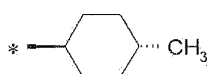


[0042]

[0043] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0044] (12) A 가 기

[0045] [화학식 6]



[0046]

[0047] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0048] (13) Y 가 기 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고,

R^6 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 인 상기 (1) 내지 (12) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0049] (14) R^5 가 수소 원자인 상기 (13) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0050] (15) R^6 이 수소 원자인 상기 (13) 또는 (14) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0051] (16) R^6 이 프로드러그기인 상기 (13) 또는 (14) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0052] (17) R^6 에 있어서의 프로드러그기가 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 상기 (16) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0053] (18) R^6 에 있어서의 프로드러그기가 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, ({1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 상기 (16) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0054] (19) Y 가 기 $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 인 상기 (1) 내지 (12) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0055] (20) R^7 이 수소 원자인 상기 (19) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

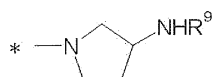
[0056] (21) R^8 이 수소 원자인 상기 (19) 또는 (20) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0057] (22) R^8 이 프로드러그기인 상기 (19) 또는 (20) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0058] (23) R^8 에 있어서의 프로드러그기가 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 상기 (22) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0059] (24) Y 가 기

[화학식 7]

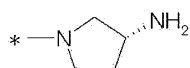


[0061]

[0062] (여기서, R^9 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 상기 (1) ~ (12) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0063] (25) Y 가 기

[화학식 8]

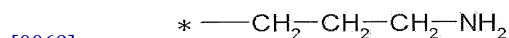


[0065]

[0066] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 상기 (1) ~ (12) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0067] (26) Y 가 기

[0068] [화학식 9]



[0070] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 상기 (1) ~ (12) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0071] (27) R^1 , R^2 및 R^3 이 모두 수소 원자인 상기 (1) ~ (26) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0072] (28) R^4 가 수소 원자인 상기 (1) ~ (27) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

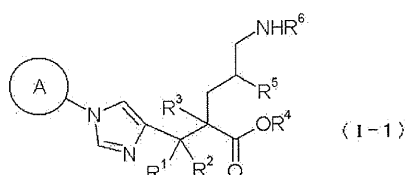
[0073] (29) R^4 가 프로드러그기인 상기 (1) ~ (27) 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0074] (30) R^4 에 있어서의 프로드러그기가 C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기인 상기 (29) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0075] (31) R^4 에 있어서의 프로드러그기가 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기인 상기 (29) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0076] (32) 일반식 (I-1)

[0077] [화학식 10]



[0078]

[0079] [식 중, A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기를 나타내고, R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자, 플루오로기 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R^4 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0080] (33) A 가 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기이고, R^1 , R^2 및 R^3 이 모두 수소 원자이고, R^4 가 수소 원자, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기이고, R^5 가 수소 원자이고, R^6 이 수소 원자, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어

있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 상기 (32) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0081]

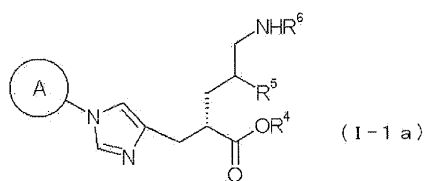
(34) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R^1 , R^2 및 R^3 이 모두 수소 원자이고, R^4 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R^5 가 수소 원자이고, R^6 이 수소 원자, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, ({1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 상기 (32) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0082]

(35) 일반식 (I-1a)

[0083]

[화학식 11]



[0084]

[0085]

[식 중, A 는 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기를 나타내고, R^4 는 수소 원자, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기를 나타내고, R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^6 은 수소 원자, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0086]

(36) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R^1 , R^2 및 R^3 이 모두 수소 원자이고, R^4 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R^5 가 수소 원자이고, R^6 이 수소 원자, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, ({1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 상기 (35) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0087]

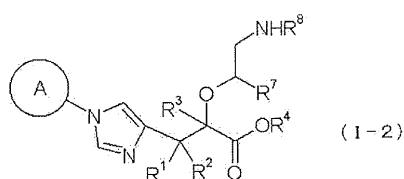
(37) A 가 메틸기 또는 에틸기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R^4 , R^5 및 R^6 이 모두 수소 원자인 상기 (35) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0088]

(38) 일반식 (I-2)

[0089]

[화학식 12]



[0090]

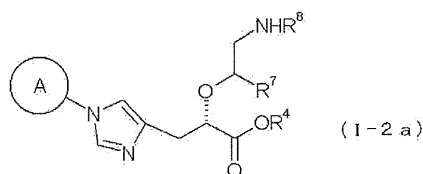
[0091] [식 중, A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기를 나타내고, R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자, 플루오로기 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R^4 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, R^7 은 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0092] (39) A 가 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기이고, R^1 , R^2 및 R^3 이 모두 수소 원자이고, R^4 가 수소 원자, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기이고, R^7 이 수소 원자이고, R^8 이 수소 원자, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 상기 (38) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0093] (40) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R^1 , R^2 및 R^3 이 모두 수소 원자이고, R^4 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R^7 및 R^8 이 모두 수소 원자인 상기 (38) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0094] (41) 일반식 (I-2a)

[0095] [화학식 13]



[0096]

[0097] [식 중, A 는 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기를 나타내고, R^4 는 수소 원자, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기를 나타내고, R^7 은 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

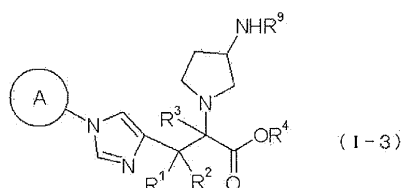
[0098] (42) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R^1 , R^2 및 R^3 이 모두 수소 원자이고, R^4 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R^7 이 수소 원자이고, R^8 이 수소 원자, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 상기 (41) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0099] (43) A 가 메틸기 또는 에틸기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R^4 , R^7 및 R^8 이 모두 수소 원자인 상기 (41)

에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0100] (44) 일반식 (I-3)

[0101] [화학식 14]



[0102]

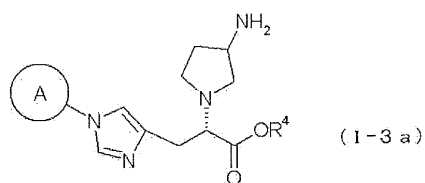
[0103] [식 중, A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기를 나타내고, R¹, R² 및 R³ 은 각각 독립적으로 수소 원자, 플루오로기 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R⁴ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, R⁹ 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0104] (45) A 가 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기이고, R¹, R² 및 R³ 이 모두 수소 원자이고, R⁴ 가 수소 원자, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기이고, R⁹ 가 수소 원자, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 상기 (44) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0105] (46) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R¹, R² 및 R³ 이 모두 수소 원자이고, R⁴ 가 수소 원자, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이고, R⁹ 가 수소 원자인 상기 (44) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0106] (47) 일반식 (I-3a)

[0107] [화학식 15]



[0108]

[0109] [식 중, A 는 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기를 나타내고, R⁴ 는 수소 원자, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기를 나타낸다] 로 나타내는 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

[0110] (48) A 가 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R⁴ 가 수소 원자,

벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기인 상기 (47) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,

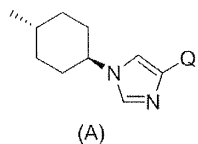
- [0111] (49) A 가 메틸기 또는 에틸기로 치환되어 있는 시클로헥실기이고, R^4 가 수소 원자인 상기 (48) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0112] (50) 5-아미노-2-[(1-시클로헥실-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산,
- [0113] 5-아미노-2-{[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,
- [0114] 5-아미노-2-{[1-(4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,
- [0115] 5-아미노-2-{[1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,
- [0116] 5-아미노-2-{[1-(3-메틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,
- [0117] 5-아미노-2-({1-[(1R,3s,5S)-비시클로[3.1.0]헥사-3-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0118] 5-아미노-2-({1-(4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0119] 5-아미노-2-({1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0120] 5-아미노-2-({1-(3-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0121] 5-아미노-2-[(1-시클로헵틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산,
- [0122] 5-아미노-2-({1-[exo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0123] 5-아미노-2-({1-[endo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0124] 2-[(1-아다만탄-2-일-1H-이미다졸-4-일)메틸]-5-아미노발레르산,
- [0125] 5-아미노-2-({1-(4-페녹시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0126] 5-아미노-2-({1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산벤질,
- [0127] 2-({[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-(L-페닐알라닐아미노)발레르산,
- [0128] 2-({[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-(L-노르류실아미노)발레르산,
- [0129] 2-({[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-({[(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐}아미노)발레르산,
- [0130] 5-({[1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-({[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,
- [0131] 5-({[1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-({[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산)-1-[(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸,
- [0132] 5-({[1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-({[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,
- [0133] 5-[(1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)아미노]-2-({[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산,
- [0134] 2-(2-아미노에톡시)-3-[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산,
- [0135] 2-[(1R)-2-아미노-1-메틸에톡시]-3-[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산, 및,
- [0136] 2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-3-[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산으로 이루어지는 군에서 선택되는 상기 (1) 에 기재된 화합물, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0137] (51) 5-아미노-2-({1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0138] (52) 5-아미노-2-({1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산, 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0139] (53) (2S)-5-아미노-2-({1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산, 또는 그 약리상 허용되는 염,

- [0140] (54) 약리상 허용되는 염이 p-톨루엔술폰산염 또는 벤젠술폰산염인 상기 (1) ~ (53) 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 약리상 허용되는 염,
- [0141] (55) (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산,
- [0142] (56) (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · 벤젠술폰산염,
- [0143] (57) (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염,
- [0144] (58) (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 무수물,
- [0145] (59) 구리의 K α 선 조사에 의해 얻어지는 분말 X 선 회절에 있어서, 면간격 d = 23.9, 11.9, 4.5, 4.3 및 3.6 옹스트롬에 주요 피크를 나타내는 결정인 (58) 에 기재된 (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 무수물,
- [0146] (60) (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 1수화물,
- [0147] (61) 구리의 K α 선 조사에 의해 얻어지는 분말 X 선 회절에 있어서, 면간격 d = 22.9, 5.0, 4.9, 4.7 및 4.0 옹스트롬에 주요 피크를 나타내는 결정인 (60) 에 기재된 (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 1수화물,
- [0148] (62) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약,
- [0149] (63) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 TAFIa 저해약,
- [0150] (64) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 선통 촉진제,
- [0151] (65) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 선통이 저해됨으로써 야기되는 질환의 예방 혹은 치료약,
- [0152] (66) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 심근 경색, 협심증 (안정 협심증, 불안정 협심증) 등의 급성 관 증후군; 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등의 정맥 혈전 색전증; 혈관 재개통술, 혈관 형성술, 스텐트 유치술, 바이패스 출술 (出術) 등의 외과적 수술 후의 심장 혈관계에서 일어나는 혈전증 혹은 색전증; 슬관절 치환 수술, 고관절 치환 수술 등의 인공 관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증; 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 (DIC) 과 같은 염증에 관련된 혈관내의 질환; 말초동맥 색전증 (PAO), 동맥 경화, 당뇨병 등의 말초혈관 장애에 유래 · 관련된 질환; 고형암, 혈액암 등의 종양에 관련된 질환; 또는, 폐색전, 뇌경색, 신경색 (腎梗塞) 등의 혈전 · 색전에 기인하는 장기의 장애와 같은 혈전증 · 색전증 및 그들의 후유증의 예방 혹은 치료약,
- [0153] (67) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 관절 치환술시의 인공 관절, 혈관 카테터, 인공 혈관, 혈관 스텐트, 인공 밸브 등의 의료 기기와 같은 체내의 이물질과의 접촉에 의해서 일어나는 질환; 또는, 심장 수술시의 인공 심폐 장치, 혈액 투석시 의료 기구 등의 체외의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 질환과 같은 혈전증 · 색전증의 예방 혹은 치료약,
- [0154] (68) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 폐 고혈압증, 성인 호흡 곤란 증후군, 폐섬유증, 만성 혈전 색전성 폐 고혈압증 등의 폐 질환; 사구체 신염 (급성 사구체 신염, 만성 사구체 신염, 네프로제성 신염, 급성 진행성 사구체 신염 등), 신장경색, 당뇨병성 신염 등의 신장 질환; 간섬유증, 간염, 간경변 등의 간장 질환; 안부 (眼部) 피브린 침착에 수반되는 안부 질환; 장기 이식 또는 절제술 후의 장기 기능 장애; 혈전성 미소 혈관증을 비롯한 미소 혈전에 의한 미소 순환 장애; 또는, 암 세포의 유주 (遊走) · 전이에 수반되는 질환 · 증상과 같은 혈전 · 색전증에 관련된 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방 혹은 치료약,
- [0155] (69) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 심근 경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 치료약,

- [0156] (70) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 및 약리상 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물,
- [0157] (71) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 투여하는 것에 의한, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 치료 방법,
- [0158] (72) 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 치료에 있어서의 사용을 위한 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염,
- [0159] (73) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 주사용 의약,
- [0160] (74) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 주사용 TAFIa 저해약,
- [0161] (75) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 주사용 치료약,
- [0162] (76) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 혈전 색전증에서 유래하는 질환의 주사용 치료약,
- [0163] (77) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 및 약리상 허용되는 담체를 함유하는 주사용 의약 조성물,
- [0164] (78) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 주사용 의약 조성물을 투여하는 것에 의한, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 치료 방법,
- [0165] (79) 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐섬유증의 주사에 의한 치료에 있어서의 사용을 위한 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염.
- [0166] (80) 상기 (1) ~ (61) 중 어느 기재된 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염, 그리고, 항응고약, 항혈소판약, 선용에 관련된 효소, 항암약, 항염증약, 항섬유화약, 강압약, 항폐 고혈압약 및 면역 억제약에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 약제를 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공하는 것이다.
- [0167] 또한, 본 발명은 일반식 (I) 을 갖는 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체 또는 그 약리상 허용되는 염의 제조 중간체로서,

[0168] (81) 일반식

[0169] [화학식 16]

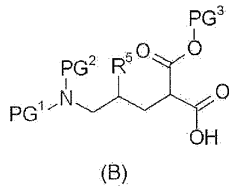


[0170]

[0171] (식 중, Q 는 기 COOR, 하이드록시메틸기 또는 포르밀기를 나타내고, R 은 C1~C6 알킬기를 나타낸다) 으로 나타내는 화합물 또는 그 염,

[0172] (82) 일반식

[0173] [화학식 17]

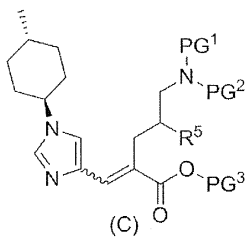


[0174]

[0175] (식 중, R^5 는 상기와 동일한 의미를 나타내고, PG^1 은 아미노기의 보호기, PG^2 는 수소 원자 또는 아미노기의 보호기, PG^3 은 카르복시기의 보호기를 나타낸다) 으로 나타내는 화합물 또는 그 염,

[0176] (83) 일반식

[0177] [화학식 18]



[0178]

[0179] (식 중, R^5 , PG^1 , PG^2 및 PG^3 은 상기와 동일한 의미를 나타낸다) 으로 나타내는 화합물 또는 그 염

[0180] 을 제공하는 것이다.

발명의 효과

[0181] 본 발명의 일반식 (I) 을 갖는 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체 또는 그 약리상 허용되는 염은 우수한 TAFIa 저해 활성을 갖고, 또한 높은 경구 흡수성, 혈장중 농도 및 혈중 체류성을 나타내며, 우수한 약리 작용을 나타내었다. 또한, 본 발명의 일반식 (I) 의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 체내 분포, 혈중 체류성 등의 체내 동태가 우수하고, 출혈 시간의 연장이 없으며, 안전성도 높다.

[0182] 따라서, 본 발명의 일반식 (I) 을 갖는 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체 또는 그 약리상 허용되는 염은 의약 (특히, 선용이 저해됨으로써 야기되는 질환의 예방 혹은 치료약, 바람직하게는 치료약) 으로서 유용하며, 특히 심근경색, 협심증 (안정 협심증, 불안정 협심증) 등의 급성 관 증후군 ; 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등의 정맥 혈전 색전증 ; 혈관 재개통술, 혈관 형성술, 스텐트 유지술, 바이패스 출술 등의 외과적 수술 후의 심장 혈관계에서 일어나는 혈전증 혹은 색전증 ; 슬관절 치환 수술, 고관절 치환 수술 등의 인공 관절 치환 수술 후의 혈전증 혹은 색전증 ; 패혈증, 과중성 혈관내 응고 증후군 (DIC) 과 같은 염증에 관련된 혈관내의 질환 ; 말초동맥 색전증 (PAO), 동맥 경화, 당뇨병 등의 말초혈관 장애에 유래 · 관련된 질환 ; 고혈압, 혈액암 등의 종양에 관련된 질환 ; 또는, 폐색전, 뇌경색, 신경색 등의 혈전 · 색전에 기인하는 장기의 장애와 같은 혈전증 · 색전증 및 그들의 후유증의 예방 혹은 치료약 (바람직하게는 치료약) 으로서 유용하다. 또, 본 발명 화합물은 관절 치환술시의 인공 관절, 혈관 카테터, 인공 혈관, 혈관 스텐트, 인공 밸브 등의 의료 기기와 같은 체내의 이물질과의 접촉에 의해서 일어나는 질환 ; 또는, 심장 수술시의 인공 심폐 장치, 혈액 투석시 의료 기구 등의 체외의 의료 기구와 혈액이 접촉함으로써 일어나는 질환과 같은 혈전증 · 색전증의 예방 혹은 치료약 (바람직하게는 치료약) 으로서 유용하다. 또한, 본 발명 화합물은 폐 고혈압증, 성인 호흡 곤란 증후군, 폐섬유증, 만성 혈전 색전성 폐 고혈압증 등의 폐 질환 ; 사구체 신염 (급성 사구체 신염, 만성 사구체 신염, 네프로제성 신염, 급성 진행성 사구체 신염 등), 신장경색, 당뇨병성 신염 등의 신장 질환 ; 간섬유증, 간염, 간경변 등의 간장 질환 ; 안부 피브린 침착에 수반되는 안부 질환 ; 장기 이식 또는 절제술 후의 장기 기능 장애 ; 혈전성 미소 혈관증을 비롯한 미소 혈전에 의한 미소 순환 장애 ; 또는, 암 세포의 유주 · 전이에 수반되는 질환 · 증상과 같은 혈전 · 색전증에 관련된 또는 피브린 침착 혹은 섬유화를 수반하는 질환의 예방 혹은 치료약 (바람직하게는 치료약) 으로서 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0183] 도 1 은 (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 무수물의 I 형 결정에 대해서, 2 차원 검출기를 구비한 부르커 제조 투과형 HT 대응 분말 X 선 회절 장치 D8 DISCOVER with GADDS CST 에 있어서, Cu K α 1.54 옹스트롬의 X 선을 조사하고, 마일러 필름을 사용하여 분말 X 선 회절 데이터를 측정하였다. 한편, 분말 X 선 회절 패턴의 세로축은 회절 강도를 카운트/초 (cps) 단위로 나타내고, 가로축은 회절 각도 2θ 의 값으로 나타낸다. 피크 위치는 2θ 가 $\pm 0.2^\circ$ 의 범위 내이다.
- 도 2 는 (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 무수물의 I 형 결정에 대한 열분석의 결과이다. 한편, 열분석 (TG/DTA) 은 건조 질소 200 ml/분 기류하, 승온 속도 10 $^\circ\text{C}$ /분으로 측정하였다.
- 도 3 은 (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 1수화물의 II 형 결정에 대해서, 2 차원 검출기를 구비한 부르커 제조 투과형 HT 대응 분말 X 선 회절 장치 D8 DISCOVER with GADDS CST 에 있어서, Cu K α 1.54 옹스트롬의 X 선을 조사하고, 마일러 필름을 사용하여 분말 X 선 회절 데이터를 측정하였다. 한편, 분말 X 선 회절 패턴의 세로축은 회절 강도를 카운트/초 (cps) 단위로 나타내고, 가로축은 회절 각도 2θ 의 값으로 나타낸다. 피크 위치는 2θ 가 $\pm 0.2^\circ$ 의 범위 내이다.
- 도 4 는 (2S)-5-아미노-2-([1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 1수화물의 II 형 결정에 대한 열분석의 결과이다. 한편, 열분석 (TG/DTA) 은 건조 질소 200 ml/분 기류하, 승온 속도 10 $^\circ\text{C}$ /분으로 측정하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0184] 이하에, 본 명세서 중에 있어서의 치환기에 대해 설명한다.
- [0185] 「할로게노기」는 플루오로기, 클로로기, 브로모기, 또는 요오드기, 즉, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0186] 「C1~C6 알킬기」란, 탄소수 1 내지 6 의 직사슬 또는 분기사슬의 포화 탄화수소기를 의미하고, 예를 들어, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 이소부틸기, n-펜틸기, n-헥실기, 1-에틸프로필기, 2,2-디메틸프로필기 등을 들 수 있다.
- [0187] 「C1~C6 알콕시기」란, 탄소수 1 ~ 6 의 직사슬형 또는 분기사슬형의 알킬옥시기를 의미하고, 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, tert-부톡시기 등을 들 수 있다.
- [0188] 「(C1~C6 알콕시)카르보닐기」란, 상기 C1~C6 알콕시기와 카르보닐기로 이루어지는 기를 의미하고, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0189] 「C1~C6 알카노일기」란, 1 ~ 6 개의 탄소 원자를 갖는 직사슬형 또는 분기사슬형의 알카노일기를 의미하고, 예를 들어, 포르밀기, 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 이소부티릴기, 발레릴기, 이소발레릴기, 피발로일기, 헥사노일기 등을 들 수 있다.
- [0190] 「C2~C6 알카노일옥시기」란, 2 ~ 6 개의 탄소 원자를 갖는 직사슬형 또는 분기사슬형의 알카노일기와 옥시기로 이루어지는 기를 의미하고, 예를 들어, 아세틸옥시기, 프로피오닐옥시기, 헥사노일옥시기 등을 들 수 있다.
- [0191] 「C3~C12 시클로알킬기」란, 탄소수 3 ~ 12 의 포화 탄화수소 고리를 의미하고, 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로옥틸기 등으로 예시되는 모노시클로알킬기 외에, 폴리시클로알킬기, 예를 들어, 비시클로알킬기, 트리시클로알킬기 등도 포함되며, 비시클로알킬기로는, 노르보르닐기, 예를 들어, exo-2-노르보르닐기, endo-2-노르보르닐기, 3-피나닐기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸기, 비시클로[2.2.2]옥토-2-일기 등, 트리시클로알킬기로는 아다만틸기, 예를 들어, 1-아다만틸기, 2-아다만틸기 등을 들 수 있다.
- [0192] 「(C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기」란, 탄소수 3 ~ 6 의 포화 탄화수소 고리와 카르보닐옥시기로 이루어지는 기를 의미하고, 예를 들어, 시클로프로필카르보닐옥시기, 시클로헥실카르보닐옥시기 등을 들 수 있다.
- [0193] 「아릴기」란, 탄소수 6 ~ 14 의 아릴기를 의미하고, 예를 들어 페닐기, 나프틸기, 안트릴기, 페난트릴기를 들 수 있다.

[0194] 「헤테로시클릴기」란, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로 이루어지는 군에서 선택되는 1 ~ 3 개의 원자를 함유하는 단고리 혹은 2 고리성 3 ~ 10 원자의 포화 혹은 불포화 복소 고리기를 의미하고, 예를 들어, 아지리디닐기, 아제티디닐기, 피롤리디닐기, 모르폴리닐기, 피롤릴기, 푸릴기, 티에닐기, 피라졸릴기, 이미다졸릴기, 옥사졸릴기, 이소티아졸릴기, 피라닐기, 피리딜기, 피리다지닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 벤조이미다졸릴기, 벤조옥사졸릴기, 퀴놀릴기, 피롤리닐기, 이미다졸리닐기, 피라졸리닐기, 디하이드로피리딜기, 테트라하이드로피리딜기 등을 들 수 있다.

[0195] 「아릴옥시기」란, 상기 아릴기와 옥시기로 이루어지는 기를 의미하고, 예를 들어, 페녹시기, 나프톡시기 등을 들 수 있다.

[0196] 「헤테로시클릴옥시기」란, 상기 헤테로시클릴기와 옥시기로 이루어지는 기를 의미하고, 예를 들어, 피롤리딘-3-일옥시기, 피리딘-4-일옥시기 등을 들 수 있다.

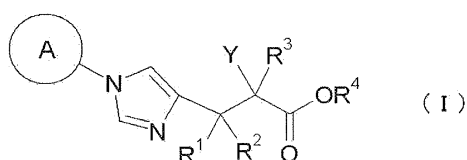
[0197] 「헤테로시클릴알킬기」란, 상기 헤테로시클릴기 및 상기 C1~C6 알킬기로 이루어지는 기를 의미하고, 예를 들어, 1,3-디옥솔-4-일메틸기 등을 들 수 있다.

[0198] 「헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기」란, 상기 헤테로시클릴기, 상기 C1~C6 알콕시기 및 카르보닐기로 이루어지는 기를 의미하고, 예를 들어, 1,3-디옥솔-4-일메톡시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0199] 「프로드러그기」란, 생체내에서의 생리 조건하에서 효소나 위산 등에 의한 반응에 의해 본 발명의 의약 조성물의 유효 성분인 화합물 (I) 로 변환되는 기, 즉, 효소적으로 산화, 환원, 가수분해 등을 일으켜 화합물 (I) 로 변환되는 기, 또는 위산 등에 의해 가수분해 등을 일으켜 화합물 (I) 로 변환되는 기를 의미하고, 예를 들어, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, {1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐기, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기, 벤질기, [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기 등을 들 수 있다. R^4 에 있어서의 프로드러그기는 카르복시기에 대한 프로드러그기이고, 바람직하게는, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기이고, 보다 바람직하게는, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기이다. R^6 , R^8 또는 R^9 에 있어서의 프로드러그기는 아미노기에 대한 프로드러그기이고, 바람직하게는, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기이고, 보다 바람직하게는, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, ({1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐)기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기이다.

[0200] 이하에, 일반식 (I) 의 화합물에 관해서 상세히 설명한다.

[0201] [화학식 19]

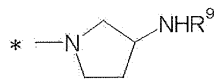


[0202]

[0203] 식 중, A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기를 나타내고, R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자, 플루오로기 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R^4 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, Y 는 기 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기

를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다), $-O-CHR^7-CH_2-NHR^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자, C1 ~ C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 또는

[0204] [화학식 20]



[0205] (여기서, R^9 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다) 를 나타낸다.

[0206] A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기를 나타낸다. A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸기 또는 아다만틸기인 것이 바람직하고, 수산기, 메틸기 및 에틸기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개로 치환되어 있어도 되는, 시클로부틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 비시클로[3.1.0]헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 아다만틸기인 것이 보다 바람직하다.

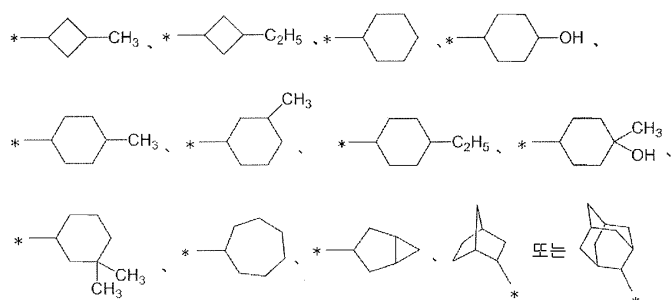
[0207] 또한, A 는 플루오로기, 수산기, C1~C6 알킬기, C1~C6 알콕시기, 아릴옥시기 및 헤테로시클릴옥시기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개로 치환되어 있어도 되는 시클로헥실기인 것이 바람직하다.

[0208] 또한, A 는 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있어도 되는 C3~C12 시클로알킬기인 것이 바람직하고, 1 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 C3~C12 시클로알킬기인 것이 보다 바람직하며, 메틸기 또는 에틸기로 치환되어 있는 C3~C12 시클로알킬기인 것이 더욱 바람직하다.

[0209] 또한, A 는 동일 또는 상이한 1 또는 2 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있어도 되는 시클로헥실기인 것이 바람직하고, 1 개의 C1~C6 알킬기로 치환되어 있는 시클로헥실기인 것이 보다 바람직하며, 메틸기 또는 에틸기로 치환되어 있는 시클로헥실기인 것이 더욱 바람직하다.

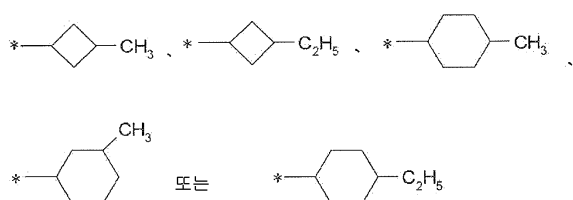
[0210] 구체적으로는, A 는 기

[0211] [화학식 21]



[0212] 인 것이 바람직하고, 기

[0213] [화학식 22]



[0214] 인 것이 보다 바람직하며, 기

[0218] [화학식 23]



[0219]

[0220] 인 것이 보다 더 바람직하고, 기

[0221] [화학식 24]

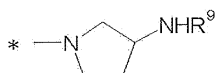


[0222]

[0223] 인 것이 특히 바람직하다.

[0224] Y 는 기 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다), $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 또는

[0225] [화학식 25]



[0226]

[0227] (여기서, R^9 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다) 를 나타낸다.

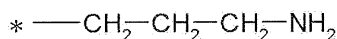
[0228] 이하에, Y 가 기 $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 인 경우에 관해서 상세히 서술한다.

[0229] R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^5 는 수소 원자 또는 메틸기인 것이 바람직하고, 수소 원자인 것이 더욱 바람직하다.

[0230] R^6 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다. 여기서, 프로드러그기는 아미노기에 대한 프로드러그기이고, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 것이 바람직하고, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐기, {1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 것이 보다 바람직하다.

[0231] Y 는 기

[0232] [화학식 26]



[0233]

[0234] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 것이 바람직하다.

[0235] 이하에, Y 가 기 $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 인 경우에 관해서 상세히 서술한다.

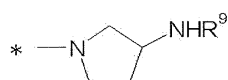
[0236] R^7 은 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^7 은 수소 원자 또는 메틸기인 것이 바람직

하며, 수소 원자인 것이 더욱 바람직하다.

[0237] R^8 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다. 여기서, 프로드러그기는 아미노기에 대한 프로드러그기이고, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 것이 바람직하고, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로판노일옥시)에톡시]카르보닐기, {1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 것이 보다 바람직하다. R^8 은 수소 원자인 것이 바람직하다.

[0238] 이하에, Y 가 기

[0239] [화학식 27]



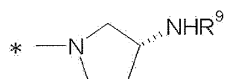
[0240]

[0241] (여기서, R^9 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 경우에 관해서 상세히 서술한다.

[0242] R^9 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다. 여기서, 프로드러그기는 아미노기에 대한 프로드러그기이고, 아미노기, 할로게노기, 수산기, 카르복시기, 카르바모일기, C1~C6 알콕시기, 아릴기 및 헤테로시클릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알카노일기, C1~C6 알킬기, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 (C1~C6 알콕시)카르보닐기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬옥시카르보닐기인 것이 바람직하고, 페닐알라닐기, L-노르류실기, [(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐기, [1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐기, [1-(2,2-디메틸프로판노일옥시)에톡시]카르보닐기, {1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시}카르보닐기, 또는, (1-아세톡시에톡시)카르보닐기인 것이 보다 바람직하다. R^9 는 수소 원자인 것이 바람직하다.

[0243] Y 는 기

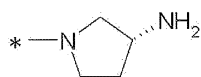
[0244] [화학식 28]



[0245]

[0246] (여기서, R^9 는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타내고, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 것이 바람직하고, 기

[0247] [화학식 29]



[0248]

[0249] (여기서, * 는 결합 위치를 나타낸다) 인 것이 보다 바람직하다.

[0250] Y 로는, 기 $-CH_2-CHR^5-CH_2-NHR^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자, C1~C6 알킬기 또는 C1~C6 알콕시기를 나타내고, R^6 은 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다) 인 것이 바람직하다.

[0251] R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자, 플루오로기 또는 C1~C6 알킬기를 나타내고, R^1 , R^2 및 R^3 이 모두

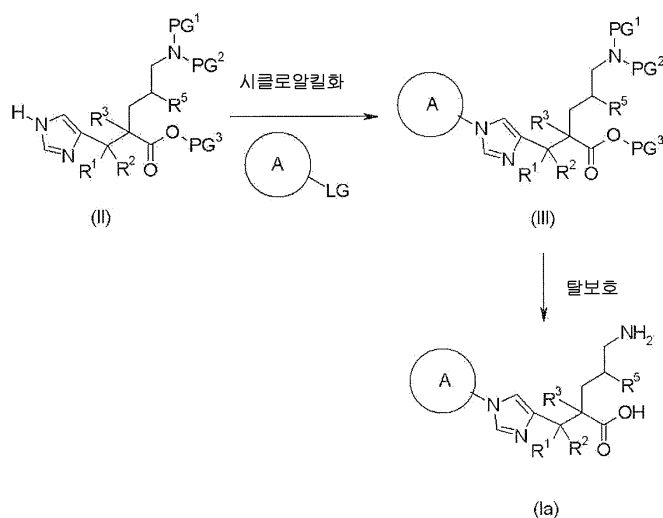
수소 원자인 것이 바람직하다. 여기서 C1~C6 알킬기로는 메틸기가 바람직하다.

- [0252] R⁴는 수소 원자 또는 프로드러그기를 나타낸다. 여기서, 프로드러그기는 카르복시기에 대한 프로드러그이 고, C2~C6 알카노일옥시기, (C3~C6 시클로알킬)카르보닐옥시기 및 아릴기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 C1~C6 알킬기, 또는, 옥소기 및 C1~C6 알킬기에서 선택되는 동일 또는 상이한 1 ~ 3 개의 기로 치환되어 있어도 되는 헤테로시클릴알킬기인 것이 바람직하고, 벤질기 또는 [(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸기인 것이 보다 바람직하다. R⁴는 수소 원자인 것이 바람직하다.
- [0253] 일반식 (I)로 나타내는 화합물의 바람직한 구체예로는, 이하의 것을 들 수 있다.
- [0254] 5-아미노-2-[(1-시클로헥실-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산,
- [0255] 5-아미노-2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0256] 5-아미노-2-[[1-(4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0257] 5-아미노-2-[[1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0258] 5-아미노-2-[[1-(3-메틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0259] 5-아미노-2-({1-[(1R,3S,5S)-비시클로[3.1.0]헥사-3-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0260] 5-아미노-2-[[1-(4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0261] 5-아미노-2-[[1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0262] 5-아미노-2-[[1-(3-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0263] 5-아미노-2-[(1-시클로헵틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산,
- [0264] 5-아미노-2-({1-[exo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0265] 5-아미노-2-({1-[endo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산,
- [0266] 2-[(1-아다만탄-2-일-1H-이미다졸-4-일)메틸]-5-아미노발레르산,
- [0267] 5-아미노-2-[[1-(4-페녹시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0268] 5-아미노-2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산벤질,
- [0269] 2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]-5-(L-페닐알라닌아미노)발레르산,
- [0270] 2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]-5-(L-노르류실아미노)발레르산,
- [0271] 2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]-5-({[(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐}아미노)발레르산,
- [0272] 5-({[1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0273] 5-({[1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산-1-[(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸,
- [0274] 5-({[1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0275] 5-([1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시]카르보닐)아미노]-2-[[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산,
- [0276] 2-(2-아미노에톡시)-3-[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산,
- [0277] 2-[(1R)-2-아미노-1-메틸에톡시]-3-[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산, 및,
- [0278] 2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-3-[1-(4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산.
- [0279] 이하에서 본 발명의 화합물의 대표적인 제조 방법에 관해서 설명하지만, 이 방법에 조금도 한정되는 것은 아니다.

[0280] [제조 방법 1]

[0281] 일반식 (I) 로 나타내는 화합물, 그 염, 그들의 용매화물은 예를 들어 하기 방법으로 제조할 수 있다.

[0282] [화학식 30]



[0283]

[0284] [식 중, A, R¹, R², R³ 및 R⁵ 는 상기와 동일한 것을 나타내고, PG¹ 은 아미노기의 보호기, PG² 는 수소 원자 또는 아미노기의 보호기, PG³ 은 카르복시기의 보호기를 나타내고, A-LG 는 후술하는 알킬화제 또는 알코올을 나타낸다]

[0285] 본 제조 방법에 의해 화합물 (II) 의 이미다졸 부분의 질소 원자를 시클로알킬화함으로써 화합물 (III) 을 제조하고, 또한 화합물 (III) 의 보호기를 제거함으로써 화합물 (Ia) 를 제조할 수 있다.

[0286] 시클로알킬화 반응은, 예를 들어 염기 존재하, 화합물 (II) 와 알킬화제인 A-LG (LG 는 탈리기를 나타낸다) 로 부터 화합물 (III) 을 생성하는 반응이다. 반응 용매로는, 비고리형, 고리형 혹은 방향족 탄화수소, 또는 극성 비프로톤성 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디에톡시에탄 등이나, 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 염기로는, 예를 들어 탄산세슘, 수소화나트륨 등을 사용할 수 있다. 알킬화제로는, 할로겐화알킬 (예를 들어 A-I, A-Br 등) 이나 알코올의 술폰산에스테르 (예를 들어, A-OSO₂CH₃, A-OSO₂CF₃ 등) 를 사용할 수 있다.

[0287] 시클로알킬화 반응의 또 하나의 방법은 화합물 (II) 와 알코올인 A-LG (LG 는 수산기를 나타낸다) 를 미츠노부 반응에 의해서 축합시켜 화합물 (III) 을 생성하는 방법이다. 미츠노부 반응으로는, 일반적으로 아조디카르복실산디에틸에스테르 (DEAD) 와 트리페닐포스핀을 사용하는 방법 (Synthesis, 1981년, 1페이지) 이 알려져 있는데, 이 경우, (시아노메틸렌)트리부틸포스포란 (CMBP) 이나 (시아노메틸렌)트리메틸포스포란 (CMMP) 을 사용하는 방법이 바람직하다. 이하의 문헌을 참고로 제조하는 것이 가능하다. 1) Tetrahedron Lett., 1995년, 36권, 2529페이지, 2) Tetrahedron Lett., 1996년, 37권, 2463페이지.

[0288] 아미노기의 보호기로는 유기 화합물의 합성, 그 중에서도 펩티드 합성에 있어서 아미노기의 보호기로서 통상적으로 사용되는 보호기를 사용하면 되고, 구체적으로는 tert-부톡시카르보닐기, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 등의 알콕시카르보닐기 ; 벤질옥시카르보닐기, 파라메톡시벤질옥시카르보닐기, 파라 (또는 오르토)니트로벤질옥시카르보닐기 등의 아릴메톡시카르보닐기 ; 벤질기, 4-메톡시벤질기, 트리페닐메틸기 등의 아릴메틸기 ; 포르밀기, 아세틸기 등의 알카노일기 ; 벤조일기 등의 알로일기 ; 또는 2,4-디니트로벤젠술폰닐기, 오르토니트로벤젠술폰닐기 등의 아릴술폰닐기 등을 들 수 있다. 이들 아미노기의 보호기는 아미노기를 보호하는 화합물의 성질 등에 따라 취사 선택하면 되고, 그들 보호기의 제거에 있어서도 그 보호기에 따른 시약이나 조건을 선택하면 된다.

[0289] 카르복시기의 보호기로는, 예를 들어, 알킬기, 아릴기 또는 아릴알킬에스테르기를 들 수 있다. 이들 카르복시기의 보호기는 카르복시기를 보호하는 화합물의 성질 등에 따라 취사 선택하면 되고, 그들 보호기의 제거에 있어서도 그 보호기에 따른 시약이나 조건을 선택하면 된다.

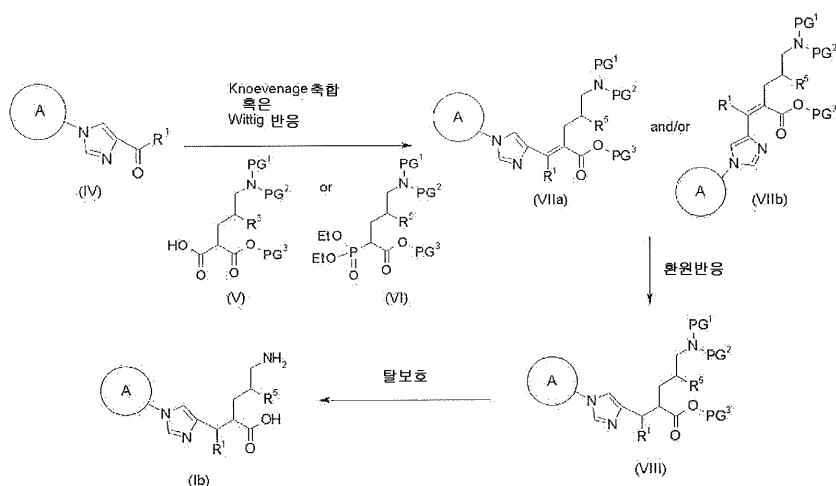
[0290] 아미노기 및 카르복시기의 보호·탈보호에 관해서는, 참고 문헌으로서 예를 들어, Green, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience 등을 들 수 있다.

[0291] 화합물 (II) 는 시판 또는 기지 물질을 사용하여, 주지된 반응에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, J. Med. Chem., 2007년, 50권, 6095페이지를 참고로 제조할 수 있다.

[0292] [제조 방법 2]

[0293] 본 발명의 화합물 (I) 은 하기 방법으로도 제조할 수 있다.

[0294] [화합식 31]



[0295] [식 중, A, R¹, R⁵, PG¹, PG² 및 PG³ 은 상기와 동일한 것을 나타낸다]

[0297] 화합물 (IV) 를 출발 원료로, Knoevenagel 축합 또는 Wittig 반응에 의해 화합물 (VIIa) 및/또는 (VIIb) 를 합성할 수 있다. 얻어진 화합물 (VIIa) 및/또는 (VIIb) 의 올레핀을 환원함으로써 화합물 (VIII) 을 합성하고, 화합물 (VIII) 의 보호기를 제거함으로써 화합물 (Ib) 를 제조할 수 있다.

[0298] Knoevenagel 축합은, 이 경우, 아민 촉매 존재하에서 활성 메틸렌을 갖는 화합물 (V) 와 카르보닐기를 갖는 화합물 (IV) 를 탈수 축합하여, α, β-불포화 에스테르인 화합물 (VIIa) 및/또는 (VIIb) 를 생성하는 반응이다. 탈탄산은 실온 또는 100 °C 로 가열하면 일어나고 불포화 카르복실산을 생성한다. 촉매로는 일반적으로 피페리딘이 사용된다. 이하의 문헌을 참고로 제조하는 것이 가능하다. 1) Org. React. 1967년, 15권, 204페이지. 2) Comprehensive Organic Synthesis, 1991년, 2권, 341페이지, 3) WO200878330.

[0299] Wittig 반응은, 이 경우, 염기의 존재하에서 포스포릴기를 갖는 화합물 (VI) 과 카르보닐기를 갖는 화합물 (IV) 와 반응시켜, α, β-불포화 에스테르인 화합물 (VIIa) 및/또는 (VIIb) 를 생성하는 반응이다. 염기로는, 수소화나트륨, 나트륨메톡사이드, 탄산칼륨 등을 사용할 수 있다. 또는, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔(DBU) 또는 트리에틸아민 등의 염기와 염화리튬을 병용하는 것도 가능하다. 용매로는 알코올류, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 디메틸설폭사이드, 아세트니트릴 등을 사용할 수 있다. 반응 온도는 기질에 따라 적절한 온도를 선택하면 되고, -78 °C 로부터 환류 조건하에서 반응을 실시할 수 있다.

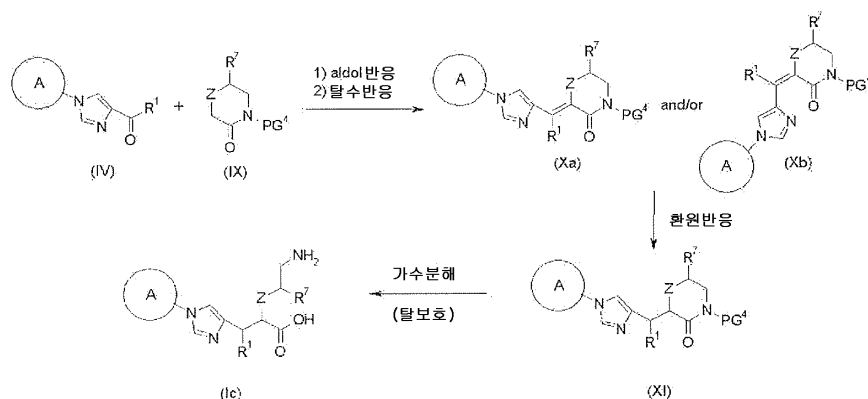
[0300] 환원 반응은, 이 경우, 불균일계 촉매에 의한 수소화에 의해 화합물 (VIIa) 및/또는 (VIIb) 를 화합물 (VIII) 로 수소화하는 반응이다. 용매로는 예를 들어, 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, 아세트산 등을 사용할 수 있다. 촉매로는, 팔라듐-탄소 (Pd/C), 펄먼 촉매 (Pearlman's catalyst : Pd(OH)₂), 레이니 니켈, 아담스 촉매 (Adams' catalyst : PtO₂) 등을 사용하는 것이 가능하다.

[0301] 보호기와 탈보호에 관해서는, 제조 방법 1 과 동일하다.

[0302] [제조 방법 3]

[0303] 본 발명의 화합물 (I) 은 하기 방법으로도 제조할 수 있다.

[0304] [화학식 32]



[0305]

[0306] [식 중, A, R¹ 및 R⁷ 은 상기와 동일한 것을 나타내고, PG⁴ 는 수소 원자 혹은 아미드기의 보호기를 나타내고, Z 는 산소 원자 또는 메틸렌기를 나타낸다]

[0307] 화합물 (IV) 과 화합물 (IX) 를 알돌 반응, 및 탈수 반응에 의해 화합물 (Xa) 및/또는 (Xb) 를 제조할 수 있다. 얻어진 화합물 (Xa) 및/또는 (Xb) 의 올레핀을 환원함으로써 화합물 (XI) 을 합성하고, 화합물 (XI) 을 가수분해함으로써 화합물 (Ic) 를 제조할 수 있다.

[0308] 화합물 (IX) 에 있어서의 아미드기의 보호기로는, 예를 들어, 알릴기, tert-부틸기, 파라메톡시벤질기, 벤질옥시메틸기, 메톡시메틸기, tert-부톡시카르보닐기 등을 들 수 있다. 이들 보호기의 보호·탈보호에 관해서는, 참고 문헌으로서 예를 들어, Green, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience 등을 들 수 있다.

[0309] 알돌 반응은, 이 경우, CH 활성 화합물로서의 화합물 (IX) 와 카르보닐기를 갖는 화합물 (IV) 를, 강염기의 존재하에서 결합시켜 β-하이드록시카르보닐 화합물을 얻는 반응이다. 강염기로는, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속의 탄산염 ; 나트륨에톡사이드, 칼륨부톡사이드와 같은 알칼리 금속 알콕사이드 ; 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물 ; 수소화나트륨, 수소화칼륨과 같은 알칼리 금속 수소화물, 또는 n-부틸리튬과 같은 알킬리튬, 리튬디이소프로필아미드와 같은 디알킬아미노리튬, 리튬헥사메틸디실라자이드와 같은 비스실릴아민 등의 유기 금속염기 등을 사용할 수 있다. 반응 용매로는, 비고리형, 고리형 혹은 방향족 탄화수소, 알코올류, 또는 극성 비프로톤성 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디에톡시에탄 등이나, 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 반응 온도로는 약 -78 °C ~ 실온이 가능하다.

[0310] 탈수 반응은 상기 알돌 반응에서 얻어진 β-하이드록시카르보닐 화합물의 수산기를, 불활성 용매 중, 트리에틸아민 존재하에 -78 °C ~ 50 °C 에서 메탄술폰닐클로라이드, 또는 벤젠술폰닐클로라이드 등으로 처리 후, 다시 염기로 처리함으로써 화합물 (X) 을 생성하는 반응이다. 불활성 용매로는, 디클로로메탄, 클로로포름, 4염화탄소 등의 할로젠화알킬계 용매 ; 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 등의 에테르계 용매 ; 벤젠, 톨루엔 등의 방향족계 용매 ; 또는, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 등의 아미드계 용매를 들 수 있고, 이들에 추가하여 경우에 따라서는 디메틸술포사이드, 술포란 등의 술포사이드계 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매 ; 또는 아세토니트릴 등을 사용하는 것도 가능하다. 염기로는, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데카-7-엔 (DBU) 과 같은 유기 염기 등이 바람직하다. 한편, 경우에 따라서는, 상기 알돌 반응의 조건에서 탈수 반응이 진행되는 경우가 있다.

[0311] 환원 반응에 관해서는, 제조 방법 2 에서 서술한 방법에 따라서 실시할 수 있다.

[0312] 가수분해는 화합물 (XI) 의 락탐 고리를 산가수분해함으로써 화합물 (Ic) 를 얻는 반응이다. 구체적인 반응 조건으로는, 진한 염산으로 가열 환류하는 것을 들 수 있다. 하기 문헌을 참고로 할 수 있다. J. Org. Chem., 1996년, 61권, 4990페이지.

[0313] 또, PG⁴ 가 산성 조건에서 탈보호가 가능한 아미드기의 보호기인 경우, 본 조건하에서 탈보호 반응도 가능하다. 산성 조건에서 탈보호할 수 없는 보호기인 경우에는, 그 보호기에 따른 시약이나 조건을 선택하면 된다.

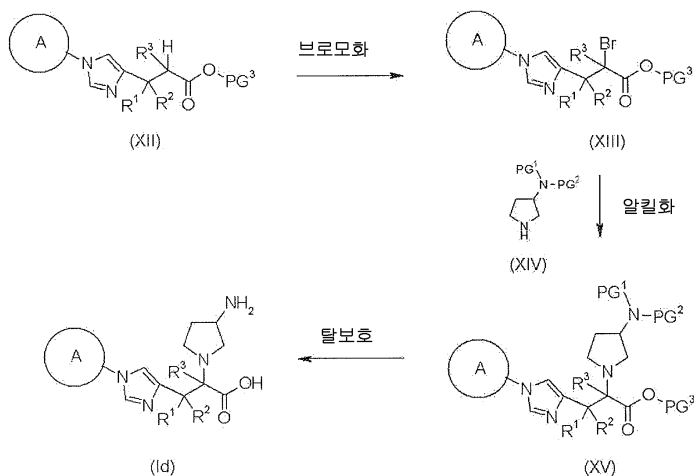
참고 문헌으로서 예를 들어, Green, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience 등을 들 수 있다.

[0314] 화합물 (IX) 는 시판 또는 기지 물질을 사용하여, 주지된 반응에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, Org. Lett, 2009년, 11권, 5410페이지를 참고로 하여 제조할 수 있다.

[0315] [제조 방법 4]

[0316] 본 발명의 화합물 (I) 은 하기 방법으로도 제조할 수 있다.

[0317] [화학식 33]



[0318]

[0319] [식 중, A, R¹, R², R³, PG¹, PG² 및 PG³ 은 상기와 동일한 것을 나타낸다]

[0320] 화합물 (X II) 를 브로모화함으로써 화합물 (X III) 을 합성하고, 화합물 (X III) 알킬화제로 하여 화합물 (X IV) 를 알킬화함으로써 화합물 (X V) 를 합성할 수 있다. 얻어진 화합물 (X V) 의 보호기를 제거함으로써 화합물 (I d) 를 제조할 수 있다.

[0321] 브로모화 반응은 화합물 (X II) 의 카르보닐기의 α 위치를 선택적으로 브로모화하여 화합물 (X III) 을 얻는 반응이다. 이를 위해서는 한번, 화합물 (X II) 를 실릴에놀에테르로 변환한 후에, 브롬 또는 N-브로모숙신이미드 (NBS) 로 처리함으로써 목적물을 얻을 수 있다. 이하의 문헌을 참고로 제조하는 것이 가능하다. Tetrahedron Asymmetry, 1995년, 6권, 2291페이지.

[0322] 알킬화 반응은, 예를 들어 염기 존재하, 화합물 (X IV) 와 알킬화제인 화합물 (X III) 으로부터 화합물 (X V) 를 생성하는 반응이다. 반응 용매로는, 비고리형, 고리형 혹은 방향족 탄화수소, 또는 극성 비프로톤성 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디에톡시에탄 등이나, 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 염기로는, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (DBU) 과 같은 유기 염기 등을 사용할 수 있다.

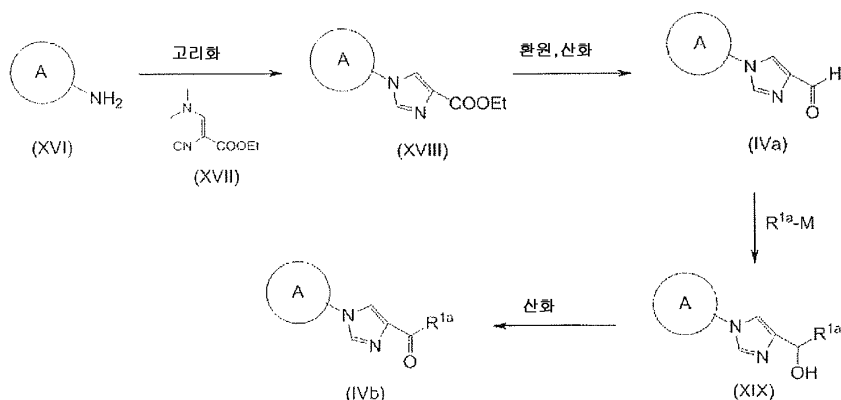
[0323] 보호기와 탈보호에 관해서는, 제조 방법 1 과 동일하다.

[0324] 화합물 (X IV) 는 시판 또는 기지 물질을 사용하여 주지된 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0325] [제조 방법 5]

[0326] 본 발명 화합물의 중간체인 화합물 (IV) 는 예를 들어 하기 방법으로 제조할 수 있다.

[0327] [화학식 34]



[0328]

[0329] [식 중, A 는 상기와 동일한 것을 나타내고, R^{1a} 는 C1~C6 알킬기를 나타내고, M 은 Li 또는 MgBr 등을 나타낸다]

[0330] 시판, 또는 주지된 방법을 이용하여 합성되는 화합물 (XVI) 를, 화합물 (XVII) (Liebigs Annalen der Chemie, 1979년, 1444페이지) 와 반응시킴으로써 이미다졸 고리를 구축하여, 화합물 (XVIII) 을 합성할 수 있다. 하기의 문헌을 참고로 제조하는 것이 가능하다. Org. Lett. 2002년, 4권, 4133페이지.

[0331] 얻어진 화합물 (XVIII) 은, 불활성 용매 중, 금속 수소화물을 사용한 환원에 의해 1 급 알코올로 환원한 후, 알데히드로 산화함으로써 화합물 (IVa) 를 제조할 수 있다. 금속 수소화물로는 수소화알루미늄리튬, 수소화붕소리튬, 수소화 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄나트륨, 수소화 붕소나트륨 등을 들 수 있다. 산화 방법으로는, 공지된 산화 방법 즉 PCC 산화, PDC 산화, 스완 산화, TPAP 산화, 데스마틴 (Dess-Martin) 산화, TEMPO 산화, 무카이야마 산화 등을 사용할 수 있다. 그 중에서도 TEMPO 산화가 바람직하다. 하기의 문헌을 참고로 제조하는 것이 가능하다. Org. Lett. 2003년, 5권, 285페이지.

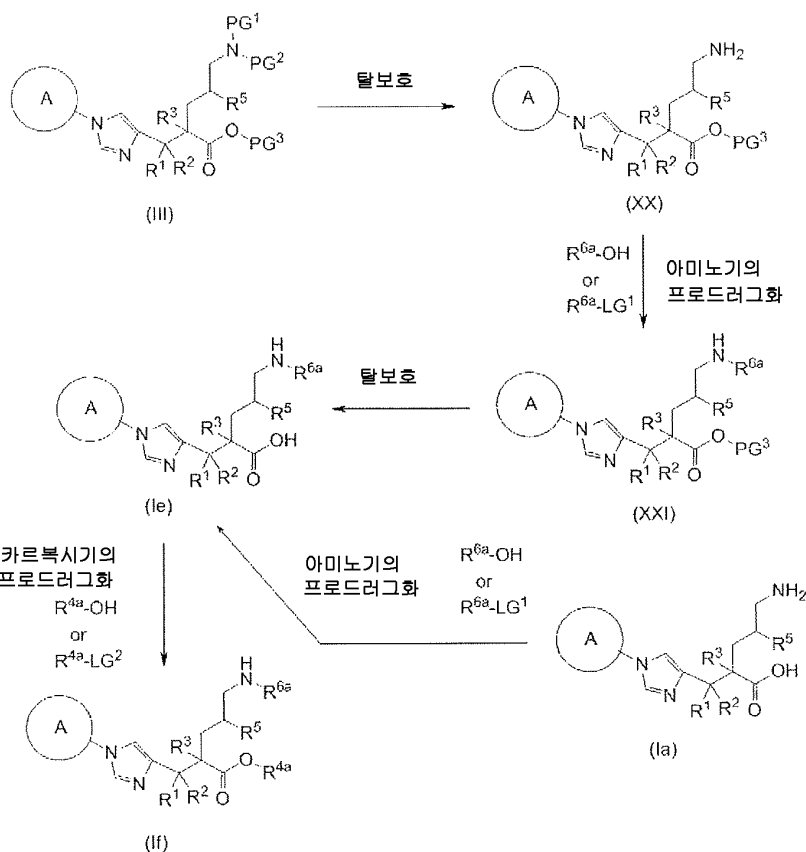
[0332] 또는, 적절한 금속 수소화물을 사용하여 저온에서 반응을 실시하면, 직접적으로 화합물 (XVIII) 을 화합물 (IVa) 로 변환할 수도 있다. 이 경우의 금속 수소화물로는, 수소화 디이소부틸알루미늄 등을 들 수 있다.

[0333] 얻어진 화합물 (IVa) 를, 유기 리튬 화합물 또는 유기 마그네슘 화합물 R^{1a}-M 으로 처리함으로써 화합물 (XIX) 를 얻을 수 있다. 유기 리튬 화합물 또는 유기 마그네슘 화합물로는, 메틸리튬, 에틸리튬, 노르말프로필리튬, 노르말부틸리튬, 이소부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬, 노르말펜틸리튬, 이소펜틸리튬, 네오펜틸리튬 등의 알킬리튬 ; 및, 메틸마그네슘브로마이드, 에틸마그네슘브로마이드, 프로필마그네슘브로마이드, 이소프로필마그네슘브로마이드, 노르말부틸마그네슘브로마이드, 이소부틸마그네슘브로마이드, sec-부틸마그네슘브로마이드, tert-부틸마그네슘브로마이드, 메틸마그네슘요오다이드 등의 알킬마그네슘 등을 예시할 수 있다. 반응 용매로는, 톨루엔, 벤젠 등의 방향족 탄화수소 ; 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산, 헵탄, 시클로헥산 등의 사슬형 혹은 고리형의 지방족 탄화수소 ; 또는, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 등의 에테르계 용매 등을 사용할 수 있다. 반응 온도는 -78 °C ~ 실온이 바람직하다. 얻어진 화합물 (XIX) 로부터, 공지된 산화 방법으로 화합물 (IVb) 를 제조하는 것이 가능하다. 산화 방법으로는, PCC 산화, PDC 산화, 스완 산화, TPAP 산화 등을 사용하면 된다. 예를 들어 TPAP 산화에 의한 알코올로부터 카르보닐의 산화 반응은 Synthesis, 1994년, 639페이지를 참고로 하여 합성하는 것이 가능하다.

[0334] [제조 방법 6]

[0335] 본 발명의 화합물 (I) 중, 프로드러그기를 도입한 화합물은 하기 방법으로 제조할 수 있다.

[0336] [화학식 35]



[0337]

[0338] [식 중, A, R¹, R², R³, R⁵, PG¹, PG² 및 PG³ 은 상기와 동일한 것을 나타내고, R^{4a} 및 R^{6a} 는 프로드러그기를 나타낸다. LG¹ 및 LG² 는 탈리기를 나타낸다]

[0339] 제조 방법 1 에서 얻어지는 화합물 (III) 의 아미노기의 보호기를 제거하여, 화합물 (XX) 을 얻을 수 있다.

화합물 (XX) 의 아미노기를 프로드러그화함으로써 화합물 (XXI) 을 합성하고, 화합물 (XXI) 의 카르복시기의 보호기를 제거함으로써, 프로드러그체인 화합물 (Ie) 를 제조할 수 있다.

[0340] 또한, 화합물 (Ie) 는 화합물 (Ia) 를 프로드러그화함으로써 직접적으로 제조하는 것도 가능하다.

[0341] 얻어진 화합물 (Ie) 는 또한 카르복시기를 프로드러그화함으로써 화합물 (If) 를 제조하는 것이 가능하다.

[0342] 보호기와 탈보호에 관해서는, 제조 방법 1 에서 서술한 보호기를 선택하고, 그들 보호기의 절단 (탈보호) 시에 있어서도 그 보호기에 따른 시약이나 조건을 선택하면 된다.

[0343] 아미노기의 프로드러그화는 화합물 (XX) 과 화합물 R^{6a}-OH 로부터 축합 반응을 사용하여 화합물 (XXI) 을 얻는 반응이다. 축합 반응은 통상적인 펩티드 합성에서 사용되고 있는 것을 사용하면 되고, 축합제로는, 예를 들어 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드·염산염 (EDC·HCl), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄클로라이드 수화물 (DMT-MM), (1H-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄헥사플루오로포스페이트 (BOP), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-벤조트리아졸륨-3-옥사이드헥사플루오로포스페이트 (HBTU) 등을 들 수 있다. 예를 들어 Tetrahedron, 2004년, 60권, 2447페이지를 참고로 제조하는 것이 가능하다.

[0344] 아미노기의 프로드러그화의 다른 방법으로서, 화합물 (XX) 과 활성 에스테르인 화합물 R^{6a}-LG¹ 을 축합시킴으로써 화합물 (XXI) 을 얻는 것도 가능하다. LG¹ 로는 p-니트로페닐옥시기, 펜타플루오로페닐옥시기, 클로로기 등을 들 수 있다. 통상적인 펩티드 합성에서 사용되는 아민과 활성 에스테르의 축합 반응에 따른 방법을 이용할 수 있다.

[0345] 화합물 (I a) 를, 상기 방법과 동일하게, $R^{6a}-OH$ 또는 $R^{6a}-LG^1$ 과 축합시킴으로써, 직접적으로 화합물 (I e) 를 제조할 수도 있다.

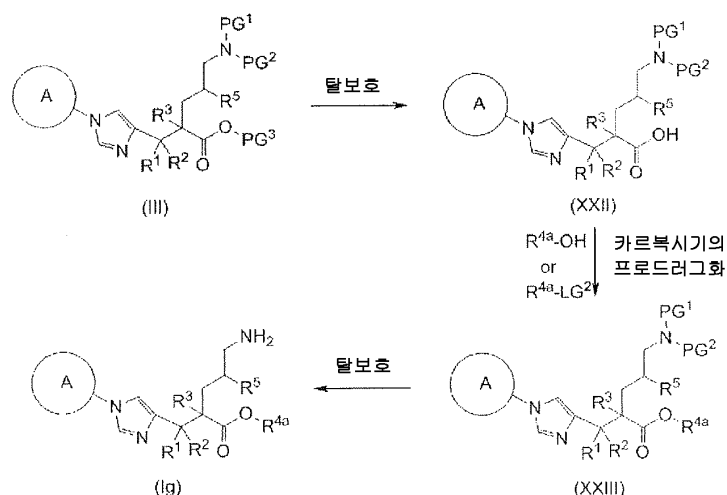
[0346] 카르복시기의 프로드러그화는 화합물 (I e) 와 알코올인 화합물 R^4-OH 를 축합시킴으로써 화합물 (I f) 를 얻는 반응이다. 축합제로는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC) 등을 사용할 수 있다. 한편, 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) 을 첨가해 돕으로써 반응성이 향상된다.

[0347] 카르복시기의 프로드러그화의 다른 방법으로서, 화합물 (I e) 와 알킬화제인 화합물 $R^{4a}-LG^2$ 를 염기성 조건하에서 반응시켜 화합물 (I f) 를 얻을 수 있다. 이 경우, LG^2 로는 요오드기, 브로모기 등을 들 수 있다. 또는, $R^{4a}-LG^2$ 로서 알코올의 술폰산에스테르 (예를 들어, $R^{4a}-OSO_2CH_3$, $R^{4a}-OSO_2CF_3$ 등) 을 사용하는 것도 가능하다. 반응 용매로는, 물이나, 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디에톡시에탄 등이나, 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 염기로는, 예를 들어 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨과 같은 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속의 탄산염 등을 사용할 수 있다.

[0348] [제조 방법 7]

[0349] 본 발명의 화합물 (I) 중, 프로드러그기를 도입한 화합물은 하기 방법으로 제조할 수 있다.

[0350] [화학식 36]



[0351]

[0352] [식 중, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^5 , PG^1 , PG^2 , PG^3 및 LG^2 는 상기와 동일한 것을 나타낸다]

[0353] 제조 방법 1 에서 얻어진 화합물 (III) 의 카르복시기의 보호기를 제거하여, 화합물 (X X II) 를 제조할 수 있다. 계속해서, 화합물 (X X II) 의 카르복시기에 프로드러그기를 도입하고, 아미노기의 보호기를 제거함으로써, 프로드러그체인 화합물 (I g) 를 제조할 수 있다.

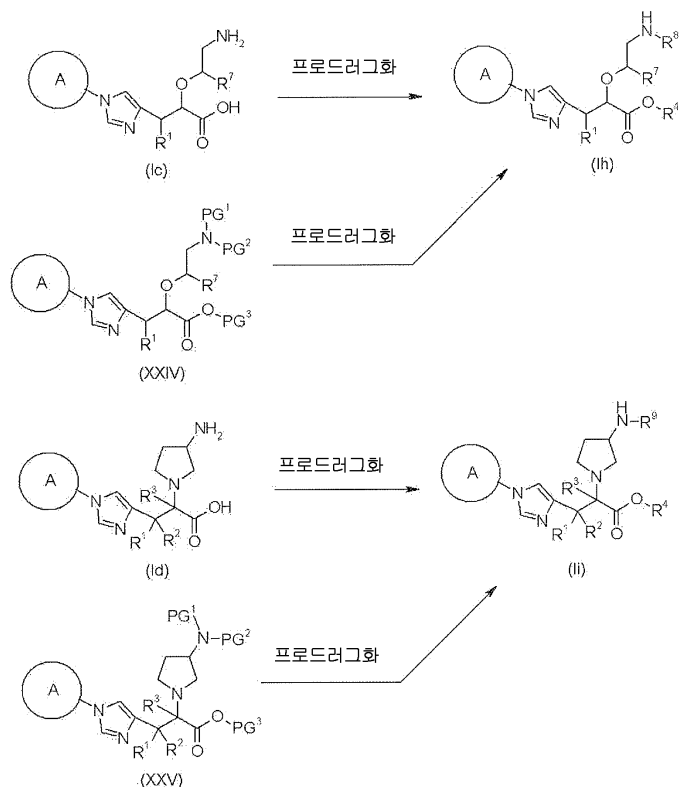
[0354] 보호기와 탈보호는 제조 방법 1 에서 서술한 보호기를 선택하고, 그들의 보호기의 절단 (탈보호) 시에 있어서도 그 보호기에 따른 시약이나 조건을 선택하면 된다.

[0355] 카르복시기의 프로드러그화는 제조 방법 6 에서 서술한 방법을 참고로 할 수 있다.

[0356] [제조 방법 8]

[0357] 본 발명의 화합물 (I) 중, 프로드러그기를 도입한 화합물은 하기 방법으로 제조할 수 있다.

[0358] [화학식 37]



[0359]

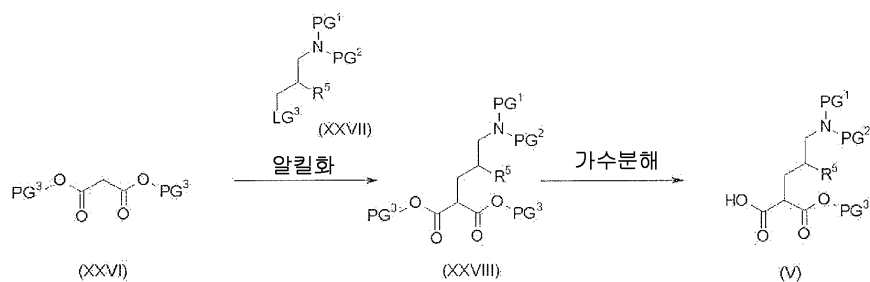
[0360] [식 중, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, PG¹, PG² 및 PG³ 은 상기와 동일한 것을 나타낸다. 단, R⁴ 및 R⁸ 은 동시에 수소 원자가 아니다]

[0361] 제조 방법 6 또는 7 과 동일한 방법으로, 화합물 (Ic), 화합물 (XXIV), 화합물 (Id) 및 화합물 (XXV) 부터, 프로드러그체인 화합물 (Ih) 또는 화합물 (Ii) 를 제조할 수 있다.

[0362] 화합물 (XXIV) 및 화합물 (XXV) 는 제조 방법 3 및 제조 방법 4 에서 예시된 합성 중간체 화합물 또는 최종물에 보호기를 도입하여 제조하는 것이 가능하다.

[0363] [제조 방법 9]

[0364] [화학식 38]



[0365]

[0366] [식 중, R⁵, PG¹, PG² 및 PG³ 은 상기와 동일한 것을 나타내고, LG³ 은 탈리기를 나타낸다]

[0367] 알킬화 반응은 말론산디에스테르 (XXVI) 를, 염기 존재하에, 시판 또는 주지된 반응에 의해 제조할 수 있는 화합물 (XXVII) 을 사용하여 알킬화하는 반응이다. 염기로는, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 나트륨톡사이드, 칼륨톡사이드, 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물 ; 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물 ; 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속의 탄산염 ; 알칼리 금속 알콕사이드 ; 또는, n-부틸리튬과 같은 알킬리튬, 리튬디이소프로필아미드와 같은 디알킬아미노리튬, 리튬헥사메틸디실라자이드와 같은 비스실릴아민의 알칼리 금속염과 같은 유기 금속염기 등을 사용할 수 있다. 또한, LG³ 으로는 염

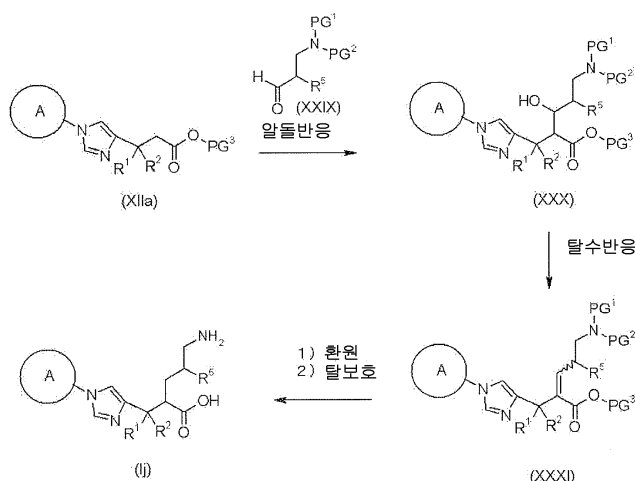
소, 브롬, 요오드 등의 할로젠 원자 ; 또는, 메실레이트, 토실레이트, 혹은, 트리플레이트와 같은 알킬술포닐옥시기 혹은 아릴술포닐옥시기 등을 들 수 있다.

[0368] 가수분해는, 화합물 (X XVIII) 을 염기 존재하에, 가수분해하여 화합물 (V) 를 제조하는 반응이다. 염기로는, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리 금속 수산화물을 들 수 있다. 반응 용매로는, 메탄올, 에탄올 혹은 물 등의 프로톤성 용매 ; 테트라하이드로푸란, 디옥산 혹은 1,2-디메톡시에탄 등의 비프로톤성 에테르계 용매 ; 또는, 그들의 용매를 임의의 비율로 조합한 혼합 용매를 사용할 수 있다.

[0369] 화합물 (VI) 은 시판 또는 기지의 물질을 사용하여, 주지된 반응에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, J. Med. Chem., 2007년, 50권, 6095페이지를 참고로 제조할 수 있다.

[0370] [제조 방법 10]

[0371] [화학식 39]



[0372]

[0373] [식 중, A, R¹, R², R⁵, PG¹, PG² 및 PG³ 은 상기와 동일한 것을 나타낸다]

[0374] 화합물 (X IIa) 과 화합물 (X XIX) 를 알돌 반응시킴으로써 화합물 (X X X) 을 제조하고, 얻어진 화합물 (X X X) 을 탈수 반응시킴으로써 화합물 (X X X I) 을 제조할 수 있다. 계속해서, 올레핀 부분을 환원, 및 보호기를 제거함으로써 화합물 (I j) 를 제조할 수 있다.

[0375] 알돌 반응이란, 이 경우, CH 활성 화합물로서의 화합물 (X IIa) 와, 카르보닐기를 함유하는 화합물 (X XIX) 를, 강염기의 존재하에서 결합시켜 화합물 (X X X) 을 생성하는 반응이다. 강염기로는, 예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 혹은 알칼리 토금속의 탄산염 ; 나트륨에톡사이드, 칼륨부톡사이드와 같은 알칼리 금속 알콕사이드 ; 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물 ; 수소화나트륨, 수소화칼륨과 같은 알칼리 금속 수소화물 ; 또는, n-부틸리튬과 같은 알킬리튬, 리튬디이소프로필아미드와 같은 디알킬아미노리튬, 리튬헥사메틸디실라자이드와 같은 비스실릴아민 등의 유기 금속염기 등을 사용할 수 있다. 반응 용매로는, 비고리형, 고리형 혹은 방향족 탄화수소, 알코올류, 또는 극성 비프로톤성 용매, 예를 들어 테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 또는 디에톡시에탄 등이나, 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 반응 온도로는 약 -78 ℃ ~ 실온이다.

[0376] 탈수 반응은, 화합물 (X X X) 의 수산기를 불활성 용매 중, 트리에틸아민 존재하에 -78 ℃ ~ 50 ℃ 에서 메탄술포닐클로라이드, 또는 벤젠술포닐클로라이드 등으로 처리함으로써 술포산에스테르로 변환 후, 다시 염기로 처리함으로써, 화합물 (X X X I) 을 생성하는 반응이다. 불활성 용매로는, 염화메틸렌, 클로로포름, 4염화탄소 등의 할로겐화알킬계 용매 ; 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 등의 에테르계 용매 ; 벤젠, 톨루엔 등의 방향족계 용매 ; 또는, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 등의 아미드계 용매를 들 수 있고, 이들에 추가하여 경우에 따라서는 디메틸술포사이드, 술포란 등의 술포사이드계 용매 ; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매 ; 또는, 아세트니트릴 등을 사용하는 것도 가능하다. 염기로는, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (DBU) 을 사용할 수 있다. 한편, 경우에 따라서는, 상기 알돌 반응시에 탈수 반응이 진행되는 경우도 있다.

- [0377] 환원 반응에 관해서는, 제조 방법 2 에서 서술한 방법에 따라서 실시할 수 있고, 보호기와 탈보호에 관해서는 제조 방법 1 에 서술한 방법에 따라서 실시할 수 있다. 이들 반응을 사용하여, 화합물 (XXXI) 로부터 화합물 (Ij) 를 제조할 수 있다.
- [0378] 이들 제조 방법 1 ~ 10 에 있어서, 목적 화합물 또는 중간체가 입체 이성체 등의 이성체의 혼합물인 경우에는 적절하게, 광학 활성 칼럼 등을 사용한 중압 분취 크로마토그래피, HPLC 등으로 분리 정제할 수 있다.
- [0379] 본 발명의 화학식 (I) 로 나타내는 화합물 혹은 그 약리상 허용되는 염 또는 그 제조 중간체가 부제 탄소를 갖는 경우에는, 광학 이성체가 존재한다. 이들 광학 이성체는 적절한 염과 재결정하는 분별 재결정 (염분할) 이나 칼럼 크로마토그래피 등의 통상적인 방법에 의해서 각각의 이성체를 분리, 정제할 수 있다. 라세미체로부터 광학 이성체를 분할하는 방법의 참고 문헌으로는, J. Jacques 등의, 「Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc.」를 들 수 있다.
- [0380] 본 발명의 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체는 우수한 TAFIa 저해 활성을 갖고, 또한 높은 경구 흡수성, 혈중 체류성 및 대사 안정성 등의 체내 동태가 우수하며, 안전성도 높은 점에서 의약으로서 유용하고, 특히 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 과중성 혈관내 응고 증후군, 폐섬유증 등의 치료약으로서 유용하다. 또한, 혈전 색전증에서 유래하는 질환의 치료약으로서 유용하다. 또한, 이식 후 장기의 기능 개선을 위한 의약으로서 유용하다. 외과 수술 후의 관상 동맥 질환 (경피적 경관적 관상 동맥 혈관 형성), 대용 혈관 (자가 혈관, 인공 혈관) 의 이식 또는 치환, 스텐트 설치에서의 재협착 재폐색의 치료약으로서 유용하다. 또한, 혈관 카테터 (투석을 위한 유치 (留置) 카테터), 체외 혈액 순환 장치 그리고 인공 혈관에 대한 코팅 및 관내에의 TAFIa 저해약 용액의 증만에 의한 혈전 형성의 예방, 혈전의 용해 촉진으로서 유용하다. 아테롬성 동맥 혈전증, 섬유증 (만성 폐색성 폐질환과 같은 폐섬유증, 안과 수술 후의 섬유증 등) 의 치료약으로도 유용하다.
- [0381] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물은 아미노기 등의 염기성기를 갖기 때문에, 약리상 허용되는 산과의 산 부가염으로 할 수 있다. 그와 같은 염으로는, 예를 들어 불화수소산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염 등의 할로젠화수소산염 ; 질산염, 과염소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염 ; 메탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 에탄술폰산염 등의 저급 알칸술폰산염 ; 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 등의 아릴술폰산염 ; 아세트산, 말산, 푸마르산염, 숙신산염, 시트르산염, 타르타르산염, 옥살산염, 말레산염 등의 유기산염 ; 및 오르티틴산염, 글루탐산염, 아스파르트산염 등의 아미노산염을 들 수 있고, 할로젠화수소산염 또는 아릴술폰산염이 바람직하고, 염산염, 벤젠술폰산염 또는 p-톨루엔술폰산염이 보다 바람직하고, 벤젠술폰산염 또는 p-톨루엔술폰산염이 보다 더 바람직하며, p-톨루엔술폰산염이 특히 바람직하다.
- [0382] 또한, 일반식 (I) 로 나타내는 화합물은 카르복시기 등의 산성기를 갖기 때문에, 일반적으로 염기 부가염을 형성하는 것이 가능하다. 약리상 허용되는 염으로는, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 리튬염 등의 알칼리 금속염 ; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염 ; 암모늄염 등의 무기염 ; 디벤질아민염, 모르폴린염, 페닐글리신알킬에스테르염, 에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 디에틸아민염, 트리에틸아민염, 시클로헥실아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 디에탄올아민염, N-벤질-N-(2-페닐에톡시)아민염, 피페라진염, 테트라메틸암모늄염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄염 등의 유기 아민염 ; 알기닌염 등의 아미노산염 등을 들 수 있다.
- [0383] 본 발명의 일반식 (I) 로 나타내는 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 유리체 혹은 용매화물로서 존재하는 경우도 있으며, 이들의 용매화물도 본 발명의 범위에 포함된다. 용매화물로는, 약리상 허용될 수 있는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 구체적으로는, 수화물, 에탄올화물 등이 바람직하고, 수화물이 보다 바람직하다. 또한, 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명 화합물 중에는 질소 원자가 존재하지만, 당해 질소 원자는 N-옥사이드체로 되어 있어도 되고, 이들 용매화물 및 N-옥사이드체도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0384] 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염 및 본 발명의 화합물의 제조 중간체는, 치환기의 종류나 조합에 따라서, 시스체, 트랜스체 등의 기하 이성체, 또는 R 체, S 체 등의 광학 이성체 등의 각종 이성체가 존재할 수 있는데, 본 발명의 화합물은 특별히 한정하지 않은 경우에는 그들 모두의 이성체, 입체 이성체 및 어떠한 비율의 이들 이성체 및 입체 이성체 혼합물도 포함하는 것이다.
- [0385] 또한, 본 발명의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 이러한 화합물을 구성하는 원자의 1 이상으로, 원자 동위체의 비천연 비율도 함유할 수 있다. 원자 동위체로는, 예를 들어, 중수소 (^2H), 트리튬 (^3H), 탄소-13 (^{13}C), 탄소-14 (^{14}C), 질소-15 (^{15}N), 염소-37 (^{37}Cl) 또는 요오드-125 (^{125}I) 등을 들 수 있다. 또한, 상기

화합물은, 예를 들어, 트리튬 (^3H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C) 등의 방사성 동위원소 방사성 표지될 수 있다. 방사성 표지된 화합물은 치료 또는 예방제, 연구시약, 예를 들어 어세이 시약, 및 진단제, 예를 들어 인비보 화상 진단제로서 유용하다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이종은 방사성인지 아닌지를 막론하고 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 한다.

[0386] 그리고 본 발명은 생체내에서의 생리 조건하에서 효소나 위산 등에 의한 반응에 의해 본 발명의 의약 조성물의 유효 성분인 화합물 (I) 로 변환되는 화합물, 즉, 효소적으로 산화, 환원, 가수분해 등을 일으켜 화합물 (I) 로 변환되는 화합물 또는 위산 등에 의해 가수분해 등을 일으켜 화합물 (I) 로 변환되는 「의약적으로 허용되는 프로드러그 화합물」도 본 발명에 포함된다.

[0387] 본 발명의 일반식 (I) 의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은, 반응 조건 및 결정 조건에 따라서, 복수의 상이한 내부 구조 및 물리 화학적 성질을 갖는 결정 (결정다형) 을 생성하는 경우가 있을 수 있어, 그 각각의 결정 또는 임의의 비율의 그들의 혼합물은 본 발명에 포함된다. 또한, 결정상 고체 및 아모르퍼스상 (무정형) 고체가 혼재하는 경우가 있는데, 임의의 비율의 그들의 혼합물은 본 발명에 포함된다. 즉, 본 발명의 특정 결정형의 함유율은 바람직하게는 50 % 이상이고, 보다 바람직하게는 80 % 이상이고, 보다 더 바람직하게는 90 % 이상이고, 특히 바람직하게는 95 % 이상이며, 가장 바람직하게는 97 % 이상이다.

[0388] 본 발명에 있어서 결정이란, 그 내부 구조가 3 차원적으로 구성 원자 (또는 그 집단) 의 규칙적인 반복으로 이루어지는 고체를 나타내고, 그와 같은 규칙적인 내부 구조를 갖지 않는 아모르퍼스상의 고체와는 구별된다. 어떤 고체가 결정인지 아닌지는, 결정학적으로 주지된 방법 (예를 들어, 분말 X 선 결정 해석, 시차주사 열량 분석 등) 으로 조사할 수 있다. 예를 들어, 어떤 고체에 관해서 구리의 K α 선 조사에 의해 얻어지는 X 선에 의한 분말 X 선 결정 해석을 실시하여, 그 X 선 회절도에 있어서 명확한 피크가 관측되는 경우에는 그 고체는 결정이라고 결정되고, 명확한 피크가 관측되지 않은 경우에는 그 고체는 아모르퍼스상이라고 결정된다. 당해 피크를 판독하는 것은 가능하지만 피크가 명확하지 않은 (예를 들어, 브로드한) 경우에는, 그 고체는 결정화도가 낮은 결정이라고 결정되며, 그와 같은 결정화도가 낮은 결정은 본 발명의 결정에 포함된다.

[0389] 구리의 K α 선을 사용한 분말 결정 해석에 있어서는, 통상적으로 구리의 K α 선 (K α 1 선 및 K α 2 선이 분리되어 있지 않은 것) 이 시료에 조사된다. X 선 회절도는 K α 선에서 유래하는 회절을 해석하여 얻을 수 있고, 또한, K α 선에서 유래하는 회절로부터 추출된 K α 1 선에서 유래하는 회절만을 해석하여 얻을 수도 있다. 본 발명에 있어서, K α 선의 조사에 의해 얻어지는 분말 X 선 회절도는 K α 선에서 유래하는 회절을 해석하여 얻어지는 X 선 회절도, 및 K α 1 선에서 유래하는 회절을 해석하여 얻어지는 X 선 회절도를 포함하고, 바람직하게는 K α 1 선에서 유래하는 회절을 해석하여 얻어지는 X 선 회절도이다.

[0390] 본 발명의 (2S)-5-아미노-2-{{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산 · p-톨루엔술포산염 · 무수물의 I 형 결정은, 예를 들어, 도 1 에 나타내는, 구리의 K α 선 조사에 의해 얻어지는 분말 X 선 회절도에 있어서, 면간격 d 가 23.9, 11.9, 4.5, 4.3 및 3.6 옹스트롬에 주요 피크를 나타내는 결정일 수 있다.

[0391] 본 발명의 (2S)-5-아미노-2-{{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산 · p-톨루엔술포산염 · 1수화물의 II 형 결정은, 예를 들어, 도 3 에 나타내는, 구리의 K α 선 조사에 의해 얻어지는 분말 X 선 회절도에 있어서, 면간격 d 가 22.9, 5.0, 4.9, 4.7 및 4.0 옹스트롬에 주요 피크를 나타내는 결정일 수 있다.

[0392] 이하의 도 1 또는 3 의 분말 X 선 회절도에 있어서, 세로축에는 회절 강도 [카운트/초 (cps)] 를 나타내고, 가로축에는 회절 각도 2θ (도) 를 나타낸다. 또한, 면간격 d (옹스트롬) 는 식 $2d\sin\theta = n\lambda$ 에 있어서 $n = 1$ 로 하여 산출할 수 있다. 상기 식에 있어서, K α 선의 파장 λ 은 1.54 옹스트롬이고, K α 1 선의 파장 λ 은 1.541 옹스트롬이다. 면간격 d 는 측정 조건 등에 따라 그 위치 및 상대 강도가 다소 변화할 수 있는 것이기 때문에, 면간격 d 가 아주 조금 상이한 경우라도, 적절히 스펙트럼 전체의 패턴을 참조하여 결정형의 동일성은 인정되어야 한다.

[0393] 도 2 및 4 에 있어서의 열분석 (TG/DTA) 은, 건조 질소 200 ml/분 기류하, 승온 속도 10 $^{\circ}\text{C}$ /분으로 측정하였다.

[0394] 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 함유하는 의약 조성물은, 투여법에 따라 적당한 제제를 선택하여, 통상적으로 사용되고 있는 각종 제제의 조제법으로 조제할 수 있다.

[0395] 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 주제로 하는 의약 조성물을 포유동물 (특히 인간) 에게 투여하는 경우에는, 전신적 또는 국소적으로, 경구 또는 비경구로 투여할 수 있다.

[0396] 경구용 의약의 형태로는, 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 수제 (水劑), 현탁제, 유제, 시럽제, 엘릭시르제

등을 들 수 있다. 이들 형태의 의약은, 통상적으로 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 주제로 하여, 약학상 허용되는 첨가물로서의 희석제, 부형제 또는 담체와 혼합된 의약 조성물로서 조제된다. 의약 조성물의 조제는, 약학상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체로서, 또는 그들에 추가하여, 임의의 적절한 약학상 허용되는 결합제, 붕괴제, 활택제, 팽윤제, 팽윤 보조제, 코팅제, 가소제, 안정제, 방부제, 향산화제, 착색제, 용해 보조제, 현탁화제, 유화제, 감미제, 보존제, 완충제, 습윤제 등으로부터 필요에 따라서 적절히 선택한 것을 사용하여, 통상적인 방법에 따라 실시할 수 있다.

[0397] 비경구용 의약의 형태로는, 주사제, 연고제, 겔제, 크림제, 습포제, 첩부제 (貼付劑), 분무제, 흡입제, 스프레이제, 점안제, 점비제, 및 좌제 등을 들 수 있다. 이들 형태의 의약은, 통상적으로 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염을 주제로 하여, 약학상 허용되는 첨가물로서의 희석제, 부형제 또는 담체와 혼합된 의약 조성물로서 조제된다. 의약 조성물의 조제는, 약학상 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체로서, 또는 그들에 추가하여, 임의의 적절한 약학상 허용되는 안정화제, 방부제, 용해 보조제, 보습제, 보존제, 향산화제, 착향제, 겔화제, 중화제, 완충제, 등장제, 계면 활성제, 착색제, 완충화제, 증점제, 습윤제, 충전제, 흡수 촉진제, 현탁화제, 결합제 등으로부터 필요에 따라서 적절히 선택한 것을 사용하여, 통상적인 방법에 따라 실시할 수 있다.

[0398] 상기 약학적으로 허용되는 부형제에 관한 참고 문헌으로는, 예를 들어 「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A. Wade and P. J. Weller」를 들 수 있다.

[0399] 또한, 상기 약학상 허용되는 담체 또는 희석제에 관한 참고 문헌으로는, 예를 들어, 「Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)」를 들 수 있다.

[0400] 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염은 다른 약제와의 병용이 가능하다. 병용 가능한 약제에는 항응고약 (와파린, 헤파린, 저분자 헤파린, 항트롬빈약, 항 Xa 약 등), 항혈소판약 (아스피린, 티클로피딘, 클로피도그렐, 프라스구렐, 포스포다이에스테라아제 저해제 등), 선용에 관련된 효소 (tPA, 유전자 개변형 tPA, 우로키나아제 등의 플라스미노겐 활성화 인자, 스트렙토키나아제, 플라스민 등), 항암약, 항염증약, 항섬유화약, 강압약, 항폐고혈압약, 면역 억제약 등이 있다.

[0401] 일반식 (I) 로 나타내는 본 발명의 화합물 또는 그 약리상 허용되는 염의 투여량은 증상, 연령, 체중, 조합하여 투여하는 약제의 종류나 투여량 등에 따라 상이한데, 인간 인체용의 의약으로서 사용하는 경우, 화합물 (I) 환산량으로, 성인 1 인 1 회 당 0.01 mg ~ 5000 mg 의 범위이고, 바람직하게는 0.1 mg ~ 1000 mg 의 범위이며, 보다 바람직하게는 1 mg ~ 200 mg 의 범위이고, 체중 환산량으로는, 화합물 (I) 을 0.001 mg/kg ~ 100 mg/kg 의 범위이고, 바람직하게는 0.005 mg/kg ~ 20 mg/kg 의 범위이며, 보다 바람직하게는 0.01 mg/kg ~ 5 mg/kg 의 범위이다. 이 1 일량을 전신적 또는 국소적으로, 수 일에 1 회 내지 1 일 1 회에서 수 회, 경구 또는 비경구 투여하거나, 또는 1 일 1 시간 ~ 24 시간의 범위에서 정맥내에 지속 투여한다. 또한 1 일량은 필요에 따라서는 상기한 양을 초과해도 된다.

[0402] 실시예

[0403] 이하, 참고예, 실시예, 시험예 및 제제예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 이 방법에 조금도 한정되는 것은 아니다.

[0404] 실시예 중의 「¹H-NMR」, 「MS」, 「HRMS」, 「LRMS」의 기호는 각각 「핵자기 공명 스펙트럼」, 「질량 분석 스펙트럼」, 「고분해능 질량 분석 스펙트럼」, 「저분해능 질량 분석 스펙트럼」을 의미한다. 크로마토그래피에 의한 분리 정제의 부분에 기재된 용출 용매의 비율은 특별히 기재가 없는 경우에는 체적비를 나타낸다. 「

¹H-NMR」의 괄호 안은 측정 용매를 나타내고, 모두 내부 표준 물질로서 TMS (테트라메틸실란) 을 사용하였다.

¹H-NMR 에 있어서의 다중도는, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, 및 br = broad 를 의미한다. 또한, 본 명세서 중에 있어서 이하의 약어를 사용하였다.

[0405] CDCl₃ : 중클로로포름,

[0406] CD₃OD : 중메탄올,

[0407] Me : 메틸기,

[0408] Et : 에틸기,

[0409] tBu : tert-부틸기,

[0410] Boc : tert-부톡시카르보닐기,

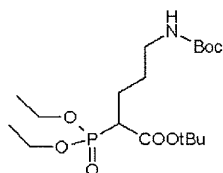
[0411] Cbz : (벤질옥시)카르보닐기,

[0412] TBDMS : tert-부틸(디메틸)실릴기,

[0413] TBDPS : tert-부틸(디페닐)실릴기

[0414] [참고예 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-(디에톡시포스포릴)발레르산tert-부틸

[0415] [화합식 40]



[0416]

[0417] 디에틸포스포노아세트산tert-부틸 (20.0 g) 을 테트라하이드로푸란 (500 ml) 에 용해하고, 수소화나트륨 (63 %, 3.32 g) 을 0 °C 에서 첨가하여, 0 °C 에서 15 분간, 실온에서 1 시간 교반하였다. (3-브로모프로필)카르바산tert-부틸 (20.0 g) 의 테트라하이드로푸란 (20 ml) 용액을 실온에서 천천히 첨가하여, 실온에서 18 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (26.6 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31-1.36 (6H, m), 1.44 (9H, m), 1.48 (9H, m), 1.51

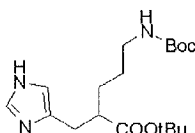
-1.59 (2H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.83 (1H, ddd, J = 22.9, 10.7, 4.4

Hz), 3.06-3.18 (2H, m), 4.10-4.18 (4H, m), 4.58 (1H, br)。

[0418]

[0419] [참고예 2] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-(1H-이미다졸-4-일메틸)발레르산tert-부틸

[0420] [화합식 41]



[0421]

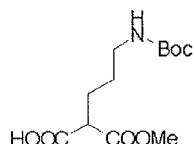
[0422] 참고예 1 에서 얻어진 화합물 (8.35 g) 의 아세토니트릴 (100 ml) 용액에, 실온에서 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (4.58 ml) 및 염화리튬 (1.30 g) 을 첨가하였다. 이 현탁액에 1-트리틸-1H-이미다졸-4-카르발데히드 (6.90 g) 를 첨가하여 실온에서 밤새 교반하고, 감압하에, 용매를 증류 제거하였다. 이 용액에 아세트산에틸 및 10 % 시트르산 수용액을 첨가하여 분액 후, 유기층을 순서대로 포화 식염수, 포화 중조수 및 포화 식염수로 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시켜, (2E)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸렌]발레르산tert-부틸과 (2Z)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸렌]발레르산tert-부틸의 혼합물 (11.3 g) 을 얻었다. 이 혼합물을 메탄올 (500 ml) 에 현탁하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 4 g) 를 첨가하여, 수소 분위기하 실온에서 3 일간 교반하였다. 촉매를 여과 제거하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌/메탄올 = 9/1) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.60 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.57 (3H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.73 (1H, dd, J = 14.7, 5.3 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 14.7, 8.4 Hz), 3.02-3.19 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 6.79 (1H, s), 7.54 (1H, s)。

[0423]

[참고예 3] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-(메톡시카르보닐)발레르산

[화합식 42]



[0426]

[0427] 말론산디메틸 (102 ml) 에 나트륨메톡사이드-메탄올 용액 (28 %, 90.4 ml) 을 실온에서 첨가하고, 60 ℃ 에서 30 분간 교반하였다. 백색 현탁 용액을 실온까지 냉각 후, (3-브로모프로필)카르바산tert-부틸 (106 g) 을 한꺼번에 첨가하여, 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하고, 유기물을 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 1 N 수산화나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 {3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}말론산디메틸의 미정제 생성물을 얻었다. 얻어진 에스테르 (94 g) 를 메탄올 (100 ml) 에 용해하고, 수산화리튬 1수화물 (13.6 g) 의 물 (300 ml)-메탄올 (300 ml) 용액을 0 ℃ 에서 첨가하여, 실온에서 15 시간 교반하였다. 메탄올을 감압 증류 제거하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 수층에 2 N 염산 (160 ml) 을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (69.1 g) 을 얻었다.

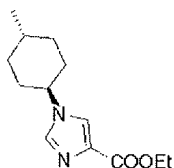
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.64 (1H, br)。

[0428]

[참고예 4] 1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[공정 1] 1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[화합식 43]



[0432]

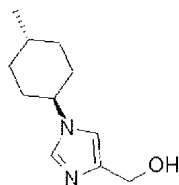
[0433] 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (Liebigs Annalen der Chemie, 1979년, 1444페이지) (1.52 g) 을 trans-4-메틸시클로헥실아민 (3.07 g) 에 용해하여, 70 ℃ 에서 4 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1 - 1/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.90 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.13 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.47 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.91 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.66 (1H, s)。

[0434]

[0435] [공정 2] 1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메탄올

[0436] [화학식 44]



[0437]

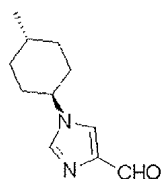
[0438] 수산화알루미늄리튬 (92 %, 0.31 g) 을 테트라하이드로푸란 (6 ml) 에 현탁하였다. 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.50 g) 을 테트라하이드로푸란 (6 ml) 에 용해하여, 0 °C 에서 현탁액에 천천히 적하하였다. 0 °C 에서 30 분간 교반한 후, 반응 용액을 디에틸에테르로 희석하고, 포화 황산나트륨 수용액을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반한 후, 생성된 무기염을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 헥산 및 아세트산에틸로 이루어지는 혼합 용매 (5 : 1) 로 세정하여, 표제 화합물 (1.09 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.04-1.17 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.78 (1H, br), 3.84 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.59 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.49 (1H, s)。

[0439]

[0440] [공정 3] 1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0441] [화학식 45]



[0442]

[0443] 본 참고예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (1.04 g) 을 톨루엔 (10 ml) 에 용해하였다. 탄산수소나트륨 (1.35 g) 의 수용액 (5 ml), 요오드 (2.72 g) 및 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘옥시 (84 mg) 를 순차 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1 - 1/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.900 g) 을 얻었다.

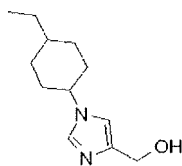
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 3.95 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

[0444]

[0445] [참고예 5] 1-(trans-4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0446] [공정 1] 1-(4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메탄올

[0447] [화학식 46]



[0448]

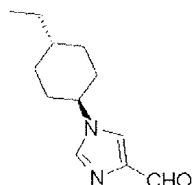
[0449] 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (2.00 g) 을 4-에틸시클로헥실아민 (3.37 g) 에 용해하고, 70 °C 에서 4.5 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 수소화알루미늄리튬 (92 %, 0.490 g) 을 테트라하이드로푸란 (12 ml) 에 현탁하였다. 제조한 미정제 생성물을 테트라하이드로푸란 (12 ml) 에 용해하여, 0 °C 에서 현탁액에 천천히 적하하였다. 0 °C 에서 30 분간 교반한 후, 반응 용액을 디에틸에테르로 희석하고, 포화 황산나트륨 수용액을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반한 후, 생성된 무기염을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 9/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.35 g, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스 : 시스 = 4 : 1) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (0.6H, t, J = 7.0 Hz), 0.92 (2.4H, t, J = 7.0 Hz), 1.01-1.13 (1.6H, m), 1.16-1.40 (2.8H, m), 1.50-1.97 (5H, m), 2.07-2.15 (1.6H, m), 3.85 (0.8H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 3.99 (0.2H, tt, J = 8.6, 4.3 Hz), 4.59 (1.6H, s), 4.60 (0.4H, s), 6.91 (0.8H, s), 6.94 (0.2H, s), 7.49 (0.8H, s), 7.53 (0.2H, s).

[0450]

[0451] [공정 2] 1-(trans-4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0452] [화학식 47]



[0453]

[0454] 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.00 g) 을 톨루엔 (10 ml) 에 용해하였다. 탄산수소나트륨 (1.21 g) 의 수용액 (6 ml), 요오드 (2.19 g) 및 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘닐옥시 (75 mg) 를 순서대로 첨가하고, 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1 - 1/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (468 mg) 을 얻었다.

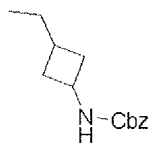
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.10 (2H, m), 1.19-1.34 (3H, m), 1.68 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.17 (2H, m), 3.95 (1H, tt, J = 12.1, 3.5 Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s).

[0455]

[0456] [참고예 6] 1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0457] [공정 1] (3-에틸시클로부틸)카르바산벤질

[0458] [화학식 48]



[0459]

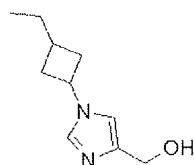
[0460] 3-에틸시클로부탄카르복실산 (1.67 g) 을 톨루엔 (20 ml) 에 용해하고, 디이소프로필에틸아민 (5.32 ml) 를 첨가하였다. 용액을 100 °C 에서 가열하여, 디페닐포스포릴아지드 (3.09 ml) 의 톨루엔 (10 ml) 용액을 40 분 간에 걸쳐 적하하였다. 100 °C 에서 15 분간 교반한 후, 벤질알코올 (1.48 ml) 을 첨가하고, 다시 100 °C 에서 15 분간 교반하였다. 반응 용액을 냉각하여, 0.2 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 20/1 - 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.81 g, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스 : 시스 = 1 : 1) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.78 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 0.81 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.46 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.31-1.42 (2H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 4.00 (0.5H, m), 4.23 (0.5H, m), 4.75-4.90 (1H, br), 5.06 (2H, s), 7.22-7.40 (5H, m).

[0461]

[0462] [공정 2] [1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일]메탄올

[0463] [화학식 49]



[0464]

[0465] 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.81 g) 을 아세트산에틸 (7 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 100 mg) 를 첨가하여, 상압 수소 분위기하에 실온에서 8 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 3-에틸시클로부탄아민의 미정제 생성물을 얻었다. 이 미정제 생성물과 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (650 mg) 을 혼합하여, 관을 밀봉하고 75 °C 에서 10 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1 - 1/2) 에 의해 정제하여, 1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸을 얻었다.

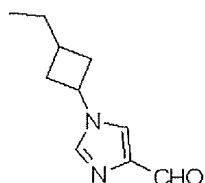
[0466] 수소화알루미늄리튬 (92 %, 80 mg) 을 테트라하이드로푸란 (4 ml) 에 현탁하였다. 이 현탁액에, 1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액을 0 °C 에서 천천히 적하하였다. 0 °C 에서 30 분간 교반한 후, 반응 용액을 디에틸에테르로 희석하고, 포화 황산나트륨 수용액을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반한 후, 생성된 무기염을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 5/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (119 mg, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스 : 시스 = 1 : 1) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.86 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 0.90 (1.5H, t, J = 7.4 Hz), 1.48 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.56 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.84-1.93 (1H, m), 1.96-2.08 (0.5H, m), 2.20-2.32 (1.5H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.38 (0.5H, tt, J = 9.4, 7.8 Hz), 4.59 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.63 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.4 Hz), 6.93 (0.5H, s), 6.98 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s), 7.49 (0.5H, s)。

[0467]

[0468] [공정 3] 1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0469] [화학식 50]



[0470]

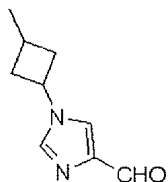
[0471] 본 참고예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (119 mg) 을 톨루엔 (5 ml) 에 용해하였다. 이 용액에, 탄산수소나트륨 (166 mg) 의 수용액 (4 ml), 요오드 (305 mg) 및 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 (11 mg) 를 순서대로 첨가하고, 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1 - 1/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (115 mg, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스 : 시스 = 1 : 1) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.86 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.90 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (9H, s), 1.51 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.59 (1H, dq, J = 7.4, 7.4 Hz), 1.87-1.97 (1H, m), 2.04-2.13 (0.5H, m), 2.28-2.38 (1.5H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 4.48 (0.5H, tt, J = 9.0, 7.8 Hz), 4.72 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.74 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s)。

[0472]

[0473] [참고예 7] 1-(3-메틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0474] [화학식 51]



[0475]

[0476] 참고예 6 과 동일하게 하여, 3-메틸시클로부탄카르복실산 (1.70 g) 으로부터 표제 화합물 (9.1 mg, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스 : 시스 = 1 : 1) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.27 (1.5H, d, J = 6.6 Hz), 1.93 (1H, m), 2.22-2.32 (1.5H, m), 2.46-2.60 (1.5H, m), 2.74 (1H, m), 4.46 (0.5H, tt, J = 9.4, 7.4 Hz), 4.79 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.73 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s)。

[0477]

[0478]

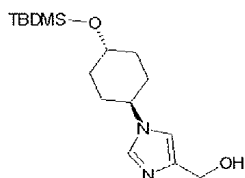
[참고예 8] 1-(trans-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0479]

[공정 1] [1-(trans-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메탄올

[0480]

[화합식 52]



[0481]

[0482]

3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (300 mg) 을 trans-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실아민 (Synthetic Communications, 1990년, 20권, 1073페이지) (1.02 g) 과 혼합하여, 85 °C 에서 12 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 4/1 - 1/1) 에 의해 정제하였다. 수소화알루미늄리튬 (92 %, 105 mg) 을 테트라하이드로푸란 (8 ml) 에 현탁하였다. 제조한 미정제 생성물을 테트라하이드로푸란 (6 ml) 에 용해하여, 0 °C 에서 현탁액에 천천히 적하하였다. 0 °C 에서 1 시간 교반한 후, 반응 용액을 디에틸에테르로 희석하고, 포화 황산나트륨 수용액을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반한 후, 생성된 무기염을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 헥산 및 아세트산에틸로 이루어지는 혼합 용매 (2 : 1) 로 세정하여, 표제 화합물 (260 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.96-2.10 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.64 (1H, s)。

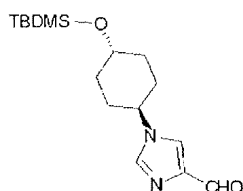
[0483]

[0484]

[공정 2] 1-(trans-4-{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0485]

[화합식 53]



[0486]

[0487]

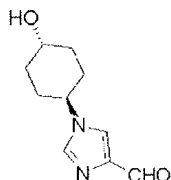
본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (260 mg) 을 톨루엔 (10 ml) 및 염화메틸렌 (1 ml) 에 용해하였다. 탄산수소나트륨 (210 mg, 2.50 mmol) 의 수용액 (8 ml), 요오드 (370 mg) 및 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐 옥시 (15 mg) 를 순서대로 첨가하고, 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1 - 1/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (258 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.52 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.16 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.00 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

[0488]

[공정 3] 1-(trans-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[화합식 54]



[0491]

본 참고예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (540 mg) 을 테트라하이드로푸란 (8 ml) 에 용해하였다. 이 용액에, 불화테트라부틸암모늄테트라하이드로푸란 용액 (1.0 M, 2.62 ml) 을 첨가하여, 실온에서 8 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 디올 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (250 mg) 로서 얻었다.

[0492]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11-2.25 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.03 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

[0493]

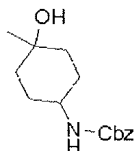
[참고예 9] 1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0494]

[공정 1] (4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)카르바산벤질

[0495]

[화합식 55]



[0497]

(4-옥소시클로헥실)카르바산벤질 (2.00 g) 을 테트라하이드로푸란 (15 ml) 에 용해하고, 염화세륨 (5.98 g) 을 첨가하였다. 반응 용액을 -78 °C 로 냉각한 후, 메틸리튬디에틸에테르 용액 (1.6 M, 15.2 ml) 을 첨가하여, -78 °C 에서 1 시간, 0 °C 에서 3 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 9/1 - 2/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물의 디아스테레오머 혼합물 (1.31 g, 트랜스 : 시스 = 3 : 7) 을 얻었다.

[0498]

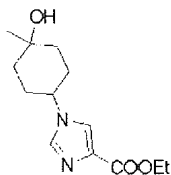
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, s), 1.44-1.67 (6H, m), 1.81 (2H, m), 3.48 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.41 (5H, m)。

[0499]

[공정 2] 1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0500]

[0501] [화학식 56]



[0502]

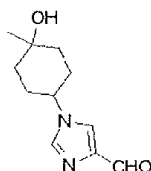
[0503] 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물을 에탄올 (12 ml) 에 용해하여, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 400 mg) 를 첨가하고, 상압 수소 분위기하에 실온에서 15 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 4-아미노-1-메틸시클로헥산올의 미정제 생성물을 얻었다. 이 미정제 생성물과 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (450 mg) 을 혼합하여, 75 °C 에서 8 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물의 디아스테레오머 혼합물 (462 mg, 트랜스 : 시스 = 1 : 3) 로서 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (2.25H, s), 1.34 (0.75H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.52-1.70 (2H, m), 1.77-1.96 (4H, m), 2.08-2.19 (2H, m), 3.93 (0.75H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.06 (0.25H, m), 4.12 (0.5H, q, J = 7.0 Hz), 4.36 (1.5H, q, J = 7.0 Hz), 7.57 (1H, s), 7.68 (0.25H, s), 7.70 (0.75H, s)。

[0504]

[0505] [공정 3] 1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0506] [화학식 57]



[0507]

[0508] 수소화알루미늄리튬 (92 %, 60 mg) 을 테트라하이드로푸란 (5 ml) 에 현탁하였다. 이 현탁액에, 본 참고예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (455 mg) 의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액을 0 °C 에서 천천히 적하하였다. 0 °C 에서 4 시간, 실온에서 30 분간 교반한 후, 반응 용액을 디에틸에테르로 희석하고, 포화 황산나트륨 수용액을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반한 후, 생성된 무기염을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 염화메틸렌 (8 ml) 및 클로로포름 (4 ml) 에 용해하고, 이산화망간 (2.00 g) 을 첨가하였다. 실온에서 15 시간 교반한 후, 무기염을 셀라이트 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물의 디아스테레오머 혼합물 (300 mg, 트랜스 : 시스 = 1 : 3) 을 얻었다.

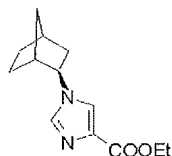
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (2.25H, s), 1.36 (0.75H, s), 1.54-1.73 (2H, m), 1.78-2.00 (4H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 3.97 (0.75H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.10 (0.25H, m), 7.66 (1H, s), 7.72 (0.25H, s), 7.75 (0.75H, s), 9.86 (0.75H, s), 9.87 (0.25H, s)。

[0509]

[0510] [참고예 10] 1-[exo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0511] [공정 1] 1-[exo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0512] [화학식 58]



[0513]

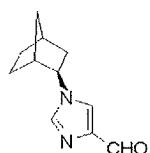
[0514] 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (0.58 g) 을 exo-2-아미노노르보르난 (0.46 g) 에 용해하고, 150 °C 에서 1.5 시간 교반하였다. 반응액을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 95/5, 및 아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.50 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.37 (3H, m), 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56-1.65 (2H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, s)。

[0515]

[0516] [공정 2] 1-[exo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0517] [화학식 59]



[0518]

[0519] 참고예 4 의 공정 2 및 공정 3 과 동일하게 하여, 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (0.50 g) 로부터 표제 화합물 (0.21 g) 을 얻었다.

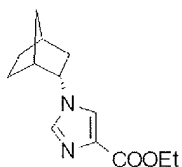
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.41 (3H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

[0520]

[0521] [참고예 11] 1-[endo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0522] [공정 1] 1-[endo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0523] [화학식 60]



[0524]

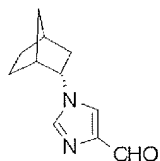
[0525] 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (0.58 g) 및 endo-2-아미노노르보르난 · 염산염 (0.61 g) 을 n-부탄올 (5.8 ml) 에 용해 후, 실온에서 트리에틸아민 (0.58 ml) 을 첨가하여, 150 °C 에서 6.5 시간 교반하였다. 반응액을 농축 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 50/50-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.13 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19-1.71 (7H, m), 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.19-2.27 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.60 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.44-4.49 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, s)。

[0526]

[0527] [공정 2] 1-[endo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0528] [화학식 61]



[0529]

[0530] 참고예 4 의 공정 2 및 공정 3 과 동일하게 하여, 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (0.42 g) 로부터 표제 화합물 (0.17 g) 을 얻었다.

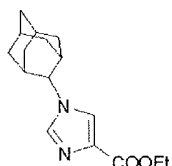
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.25 (1H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.44-1.73 (5H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.62 (1H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.89 (1H, s)。

[0531]

[0532] [참고예 12] 1-아다만탄-2-일-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0533] [공정 1] 1-아다만탄-2-일-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0534] [화학식 62]



[0535]

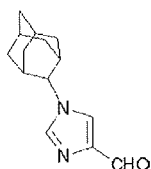
[0536] 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (0.50 g), 2-아미노아다만탄 (0.54 g), 및 n-부탄올 (2.5 ml) 을 첨가하고, 150 $^{\circ}\text{C}$ 에서 13 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하여, 유기층을 농축 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 95/5, 및 아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.24 g) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.61-2.08 (12H, m), 2.52 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s)。

[0537]

[0538] [공정 2] 1-아다만탄-2-일-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0539] [화학식 63]



[0540]

[0541] 참고예 4 의 공정 2 및 공정 3 과 동일하게 하여, 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (0.37 g) 로부터 표제 화합물 (0.15 g) 을 얻었다.

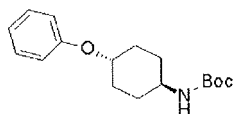
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49-2.10 (12H, m), 2.53 (2H, m), 4.24 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.90 (1H, s)。

[0542]

[0543] [참고예 13] 1-(trans-4-페녹시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0544] [공정 1] (trans-4-페녹시시클로헥실)카르밤산tert-부틸

[0545] [화학식 64]



[0546]

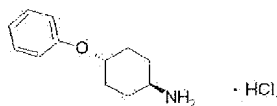
[0547] (cis-4-하이드록시시클로헥실)카르밤산tert-부틸 (2.00 g), 페놀 (1.14 g) 및 트리페닐포스핀 (3.17 g) 을 테트라하이드로푸란 (40.0 ml) 에 용해 후, 실온에서 디이소프로필아조디카르복실레이트 (6.49 ml) 를 적하하여, 실온에서 63 시간 교반하였다. 반응액을 농축 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 90/10) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.80 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.61 (2H, m), 2.05-2.16 (4H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 4.17 (1H, m), 6.81-6.95 (3H, m), 7.21-7.29 (2H, m)。

[0548]

[0549] [공정 2] trans-4-페녹시시클로헥산아민 · 염산염

[0550] [화학식 65]



[0551]

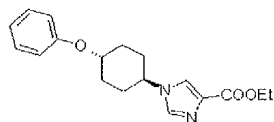
[0552] 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.80 g) 을 아세트산에틸 (18.0 ml) 에 용해하고, 실온에서 4 M-염산/아세트산에틸 (18.0 ml) 을 첨가하여, 1 시간 교반하였다. 반응액에 헥산 (18.0 ml) 을 첨가한 후, 석출된 고체를 여과 채취하고, 헥산 및 아세트산에틸로 이루어지는 혼합 용매 (50 : 50) 로 세정하여, 표제 화합물 (1.01 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.48-1.61 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.21-7.28 (2H, m)。

[0553]

[0554] [공정 3] 1-(trans-4-페녹시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0555] [화학식 66]



[0556]

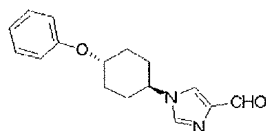
[0557] 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (0.70 g) 및 본 참고예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (1.14 g) 을 n-부탄올 (7.0 ml) 에 용해 후, 실온에서 트리에틸아민 (0.70 ml) 을 첨가하고, 150 °C 에서 3.25 시간 교반하였다. 반응액을 농축 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 50/50-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.28 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57-1.71 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.22-2.37 (4H, m), 4.08 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.69 (1H, s)。

[0558]

[0559] [공정 4] 1-(trans-4-페녹시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0560] [화학식 67]



[0561]

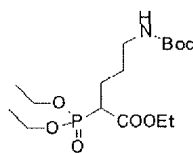
[0562] 참고예 4 의 공정 2 및 공정 3 과 동일하게 하여, 공정 3 에서 얻어진 화합물 (0.28 g) 로부터 표제 화합물 (0.07 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.62-1.73 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.24-2.38 (4H, m), 4.11 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.88-7.01 (3H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, s), 9.88 (1H, s)。

[0563]

[0564] [참고예 14] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-(디에톡시포스포릴)발레르산에틸

[0565] [화학식 68]



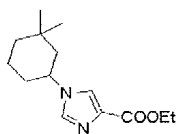
[0566]

[0567] 참고예 1 과 동일하게 하여, 포스포노아세트산트리에틸 (10 g) 로부터 표제 화합물 (14.1 g) 을 합성하였다.

[0568] [참고예 15] 1-(3,3-디메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0569] [공정 1] 1-(3,3-디메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0570] [화학식 69]



[0571]

[0572] 하이드록실아민염산염 (8.76 g) 을 물 (100 ml) 에 용해하고, 아세트산나트륨 (17.8 g) 및 3,3-디메틸시클로헥사논 (4.55 g) 의 메탄올 (20 ml) 용액을 실온에서 첨가하여, 1.5 시간 가열 환류하였다. 유기물을 아세트산에틸로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후 감압하에 용매를 증류 제거하여 3,3-디메틸시클로헥사논옥심의 미정제 생성물을 얻었다.

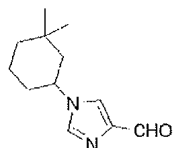
[0573] 수소화리튬알루미늄 (4.11 g) 을 테트라하이드로푸란 (100 ml) 에 현탁시키고, 상기에서 얻어진 3,3-디메틸시클로헥사논옥심의 미정제 생성물의 테트라하이드로푸란 (50 ml) 용액을 빙랭하에 적하하고, 계속해서 10.5 시간 가열 환류하였다. 반응액에 황산나트륨 10수화물을 빙랭하에 첨가하고, 계속해서 아세트산에틸을 첨가하여 30 분간 교반하였다. 셀라이트 여과하고 여과액을 감압하에 용매를 증류 제거하여 3,3-디메틸시클로헥실아민의 미정제 생성물을 얻었다.

[0574] 이 미정제 생성물 및 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (3.04 g) 을 혼합하여, 70 °C 에서 16 시간

교반하였다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1 - 1/3) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (3.51 g) 을 얻었다.

[0575] [공정 2] 1-(3,3-디메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0576] [화학식 70]



[0577]

[0578] 참고예 4 의 공정 2 및 공정 3 과 동일하게 하여, 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (3.51 g) 로부터 표제 화합물 (1.23 g) 을 얻었다.

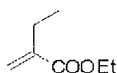
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92-0.96 (1H, m), 1.03 (6H, s), 1.18-1.26 (1H, m),
1.46-1.68 (3H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.86 (1H, s)。

[0579]

[0580] [참고예 16] (2-포르밀부틸)카르바산tert-부틸

[0581] [공정 1] 2-메틸렌부티르산에틸

[0582] [화학식 71]



[0583]

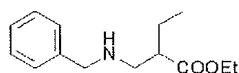
[0584] 탄산칼륨 (5.5 g) 을 물 (15 ml) 에 용해하고, 2-(디에톡스포스포릴)부티르산에틸 (5.0 g) 및 37 % 포르말데히드 수용액 (6.2 g) 을 실온에서 첨가하여, 85 °C 에서 45 분간 교반하였다. 디에틸에테르로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여, 여과액을 감압하에 용매를 증류 제거함으로써 미정제 생성물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz),
2.30-2.36 (2H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.51-5.52 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m)。

[0585]

[0586] [공정 2] 2-[(벤질아미노)메틸]부티르산에틸

[0587] [화학식 72]



[0588]

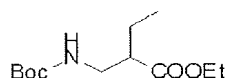
[0589] 공정 1 에서 얻어진 화합물을 에탄올 (7 ml) 에 용해하고, 벤질아민 (2.7 ml) 을 실온에서 첨가하여 70 °C 에서 17 시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 7/3) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (2.34 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz),
1.53-1.70 (2H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 11.9, 4.9 Hz),
2.88 (1H, dd, J = 11.9, 8.8 Hz), 3.79 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.13-4.19 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.29-7.32 (3H, m)。

[0590]

[0591] [공정 3] 2-[[*tert*-부톡시카르보닐]아미노]메틸}부티르산에틸

[0592] [화합식 73]



[0593]

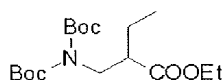
[0594] 공정 2 에서 얻어진 화합물 (2.34 g) 을 에탄올 (50 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 1.17 g) 를 첨가하여 수소 분위기하에 4 시간 교반하였다. 다음으로 이탄산디-*tert*-부틸 (2.6 g) 을 첨가하여 하룻밤 교반하였다. 다시 이탄산디-*tert*-부틸 (1.3 g) 을 첨가하여 1 시간 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 8/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.97 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43 (9H, s), 1.49-1.71 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 4.11-4.20 (3H, m), 4.86 (1H, br s)。

[0595]

[0596] [공정 4] 2-[[비스(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]메틸}부티르산에틸

[0597] [화합식 74]

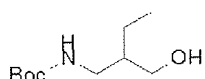


[0598]

[0599] 공정 3 에서 얻어진 화합물 (578 mg) 의 테트라하이드로푸란 (15 ml) 용액에 *n*-BuLi 헥산 용액 (1.65 M, 1.57 ml) 을 -78 °C 에서 첨가하고, 1 시간 교반하였다. 다음으로 이탄산디-*tert*-부틸 (668 mg) 을 -78 °C 에서 첨가하고 서서히 승온시켜 그대로 하룻밤 교반하였다. 반응 용액에 염화암모늄 수용액을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하여, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 98/2-90/10) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (684 mg) 을 얻었다.

[0600] [공정 5] [2-(하이드록시메틸)부틸]카르바미산*tert*-부틸

[0601] [화합식 75]



[0602]

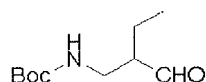
[0603] 수소화리튬알루미늄 (153 mg) 을 테트라하이드로푸란 (20 ml) 에 현탁시키고, 공정 4 에서 얻어진 화합물의 테트라하이드로푸란 (2 ml) 용액을 빙랭하에 적하하여 그대로 하룻밤 교반하였다. 반응액에 황산나트륨 10수화물을 빙랭하에 첨가하고, 계속해서 아세트산에틸을 첨가하여 교반하였다. 셀라이트 여과하고 여과액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 9/1 - 3/7) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (168 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.19-1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.78 (1H, br s)。

[0604]

[0605] [공정 6] (2-포르밀부틸)카르바미산*tert*-부틸

[0606] [화학식 76]



[0607]

[0608] 옥살릴클로라이드 (141 μ l) 를 염화메틸렌 (1 ml) 에 용해하고, 디메틸술폰사이드 (176 μ l) 의 염화메틸렌 (1 ml) 용액을 -78 $^{\circ}$ C 에서 적하하여 15 분간 교반하였다. 이것에 공정 5 에서 얻어진 화합물 (168 mg) 의 염화메틸렌 (2 ml) 용액을 -78 $^{\circ}$ C 에서 적하하여 2 시간 교반하였다. 이것에 트리에틸아민 (695 μ l) 을 첨가하여 0 $^{\circ}$ C 로 승온시켜 그대로 하룻밤 교반하였다. 반응 용액에 염화메틸렌을 첨가하고, 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 9/1 - 7/3) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (113 mg) 을 얻었다.

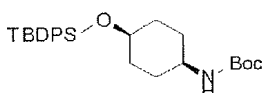
1 H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.02 (3H, t, J= 7.8 Hz), 1.42 (9H, s), 1.48-1.54 (1 H, m), 1.70-1.81 (1H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 9.68-9.69 (1H, m)。

[0609]

[참고예 17] 1-(cis-4-{[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시}시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[공정 1] (cis-4-{[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시}시클로헥실)카르바산tert-부틸

[화학식 77]



[0613]

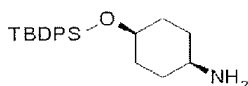
[0614] (cis-4-하이드록시시클로헥실)카르바산tert-부틸 (2.0 g) 의 디메틸포름아미드 (40 ml) 용액에 이미다졸 (756 mg) 및 t-부틸디페닐클로로실란 (2.86 ml) 을 빙랭하에 첨가하여 24 시간 교반하였다. 다시 이미다졸 (226 mg) 및 t-부틸디페닐클로로실란 (858 μ l) 을 첨가하여 6 일간 교반하였다. 반응 용액에 아세트산에틸을 첨가하여, 10 % 식염수로 3 회 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 98/2 - 9/1) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.09 g) 을 얻었다.

1 H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.07 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.57-1.71 (8H, m), 3.40 -3.49 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 7.34-7.44 (6H, m), 7.64-7.66 (4H, m)。

[0615]

[공정 2] cis-4-{[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시}시클로헥산아민

[화학식 78]

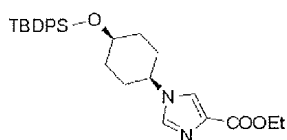


[0618]

[0619] 공정 2 에서 얻어진 화합물을 염화메틸렌 (25 ml) 에 용해하고, 트리플루오로아세트산 (5 ml) 을 빙랭하에 첨가하여 45 분간 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (5 ml) 을 빙랭하에 또 첨가하여 1 시간 교반하였다. 탄산칼륨 수용액으로 세정하여, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하에 용매를 증류 제거함으로써 표제 화합물의 미정제 생성물 (4.17 g) 을 얻었다.

[공정 3] 1-(cis-4-{[tert-부틸(디페닐)실릴]옥시}시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0621] [화학식 79]

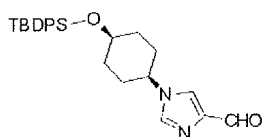


[0622]

[0623] 공정 2 에서 얻어진 화합물과 3-(디메틸아미노)-2-이소시아노아크릴산에틸 (1.56 g) 을 혼합하여, 70 °C 에서 33 시간 교반하였다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 8/2-아세트산에틸) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (870 mg) 을 얻었다.

[0624] [공정 4] 1-(cis-4-([tert-부틸(디페닐)실릴]옥시)시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0625] [화학식 80]



[0626]

[0627] 참고예 4 의 공정 2 및 3 과 동일하게 하여, 본 참고예의 공정 3 에서 얻어진 화합물로부터 표제 화합물 (307 mg) 을 얻었다.

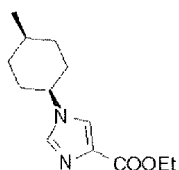
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.11 (9H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.81-1.93 (4H, m), 2.24-2.32 (2H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.65-7.67 (5H, m), 7.75 (1H, s), 9.90 (1H, s)。

[0628]

[참고예 18] 1-(cis-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0630] [공정 1] 1-(cis-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르복실산에틸

[0631] [화학식 81]

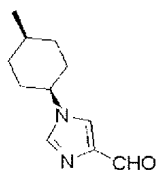


[0632]

[0633] cis-4-메틸시클로헥실아민염산염 (5.0 g) 에 물 및 탄산수소나트륨을 첨가하여 분액하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 용매를 증류 제거하여 cis-4-메틸시클로헥실아민의 프리체 (770 mg) 를 조정하였다. 추가로, 상기에서 얻어진 수층에 5 N 의 염산을 첨가하고, PoraPak Rxn CX (이온 교환 수지, 30 g) 를 첨가하여 실온에서 방치하였다. 수지를 이온 교환수로 세정 후, 0.4 N 암모니아/메탄올 용액으로 용출하였다. 용출액을 농축하여, cis-4-메틸시클로헥실아민의 프리체 (1.01 g) 를 얻었다. 얻어진 프리체를 합하여 (1.78 g), 참고예 4 의 공정 1 과 동일한 반응에 의해 표제 화합물 (1.67 g) 을 얻었다.

[0634] [공정 2] 1-(cis-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드

[0635] [화학식 82]



[0636]

[0637] 수소화리튬알루미늄 (0.35 g) 을 테트라하이드로푸란 (10 ml) 에 현탁하고, 빙랭하에, 본 참고예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.67 g) 의 테트라하이드로푸란 (10 ml) 용액을 적하하였다. 0 °C 에서 30 분간 교반한 후, 실온에서 2 시간 40 분 교반하여, 냉각하에, 물 (2 ml), 5 N 수산화나트륨 수용액 (2 ml) 및 물 (6 ml) 을 순서대로 첨가하였다. 실온에서 2 시간 교반한 후, 무수 황산나트륨을 첨가하여 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축하고, 얻어진 잔류물을 염화메틸렌 (20 ml) 에 용해하고, 이산화망간 (21.6 g) 을 첨가하여 실온에서 17 시간 교반 후 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 50/50 - 20/80) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (0.79 g) 을 얻었다.

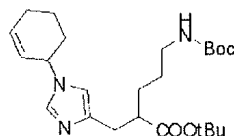
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.45-1.52 (2H, m), 1.64-1.73 (3H, m), 1.85-2.07 (4H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.89 (1H, s)。

[0638]

[실시에 1] 5-아미노-2-[(1-시클로헥실-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산

[공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[(1-시클로헥사-2-엔-1-일-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산tert-부틸

[0641] [화학식 83]



[0642]

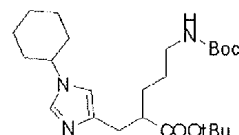
[0643] 참고예 2 에서 얻어진 화합물 (200 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (3 ml) 에 용해하고, 수소화나트륨 (63 %, 43 mg) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 0 °C 에서 15 분간, 실온에서 45 분간 교반한 후, 3-브로모시클로헥센 (90 %, 0.150 ml) 을 0 °C 에서 첨가하여, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (220 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.47-2.15 (10H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 4.61 (1H, m), 4.76 (1H, br), 5.70 (1H, m), 6.05 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

[0644]

[공정 2] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[(1-시클로헥실-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산tert-부틸

[0646] [화학식 84]

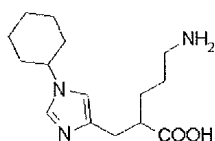


[0647]

[0648] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (250 mg) 의 에탄올 (6 ml) 용액에 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 200 mg) 를 현탁시켰다. 상압 수소 분위기하에, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌/메탄올 = 20/1 - 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (240 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.36 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.64 (5H, m), 1.73 (1H, m), 1.88 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s).

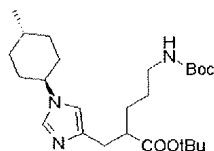
[0649]
[0650] [공정 3] 5-아미노-2-[(1-시클로헥실-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산
[0651] [화합식 85]



[0652]
[0653] 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (100 mg) 을 테트라하이드로푸란 (1 ml) 에 용해하고, 2 N 염산 (5 ml) 을 첨가하였다. 2.5 시간 가열 환류한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 물에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하여 표제 화합물 (7.0 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.23-1.75 (10H, m), 1.87 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 3.95 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.57 (1H, s).
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 302.1845 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 302.1835.

[0654]
[0655] [실시예 2] 5-아미노-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산
[0656] [공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산 tert-부틸
[0657] [화합식 86]



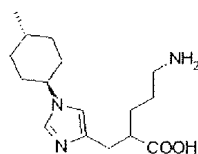
[0658]
[0659] 참고예 1 에서 얻어진 화합물 (970 mg) 을 아세트니트릴 (7 ml) 에 용해하고, 염화리튬 (100 mg) 을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반한 후, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (0.38 ml) 을 첨가하였다. 다시 실온에서 30 분간 교반한 후, 참고예 4 에서 얻어진 화합물 (350 mg) 의 아세트니트릴 (4 ml) 용액을 첨가하고, 실온에서 14 시간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물에 물을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 에탄올 (10 ml) 에 용해하여, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 200 mg) 를 첨가하고, 상압 수소 분위기하에 실온에서 9 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 메탄올-염화메틸렌/메탄올 = 20/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (435 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.05–1.14 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.41–1.68 (7H, m), 1.44 (9H, s), 1.81–1.87 (2H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.60–2.69 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.05–3.15 (2H, m), 3.78 (1H, tt, $J = 11.7, 3.9$ Hz), 4.73 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.40 (1H, s)。

[0660]

[0661] [공정 2] 5-아미노-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[0662] [화합식 87]



[0663]

[0664] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (430 mg) 에 2 N 염산 (5 ml) 을 첨가하고, 3 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 물에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하여, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하고 표기 화합물 (90 mg) 을 얻었다.

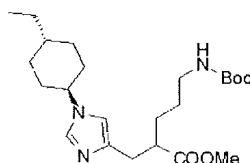
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.07–1.20 (2H, m), 1.38–1.77 (7H, m), 1.79–1.87 (2H, m), 1.97–2.06 (2H, m), 2.43–2.57 (2H, m), 2.81–2.95 (3H, m), 3.92 (1H, tt, $J = 11.7, 3.5$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.54 (1H, s).

[0665] HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294.2182 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 294.2183.

[0666] [실시예 3] 5-아미노-2-([1-(trans-4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[0667] [공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-([1-(trans-4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산메틸

[0668] [화합식 88]



[0669]

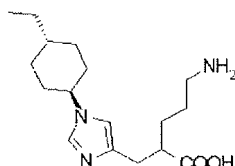
[0670] 참고예 5 에서 얻어진 화합물 (100 mg) 및 참고예 3 에서 얻어진 화합물 (267 mg) 을 시클로헥산 (5 ml) 에 현탁하였다. 이 현탁액에 피페리딘 (0.048 ml) 및 프로피온산 (0.036 ml) 의 시클로헥산 용액 (2 ml) 을 첨가하고, 10 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 반응 용액에 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에 킬로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 메탄올 (8 ml) 에 용해하여, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 200 mg) 를 첨가하고, 상압 수소 분위기하에 실온에서 8 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1 - 1/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (185 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.06 (2H, m), 1.15-1.68 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.71 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 3.03-3.17 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.81 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.47 (1H, s)。

[0671]

[0672] [공정 2] 5-아미노-2-{{1-(trans-4-에틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[0673] [화학식 89]



[0674]

[0675] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (180 mg) 에 5 N 염산 (4 ml) 을 첨가하고, 3 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 메탄올에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하고, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하여 표제 화합물 (53 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.10 (2H, m), 1.17-1.33 (3H, m), 1.42-1.75 (6H, m), 1.91 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.93 (1H, tt, J = 12.1, 3.5 Hz), 6.94 (1H, s), 7.56 (1H, s).

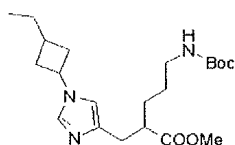
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₃₀N₃O₂: 308.2338 [M + H]⁺; found: 308.2338.

[0676]

[0677] [실시예 4] 5-아미노-2-{{1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[0678] [공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-{{1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산메틸

[0679] [화학식 90]



[0680]

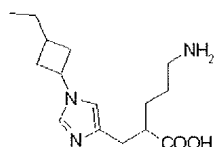
[0681] 참고예 6 에서 얻어진 화합물 (115 mg) 및 참고예 3 에서 얻어진 화합물 (355 mg) 을 시클로헥산 (6 ml) 에 현탁하였다. 피페리딘 (0.064 ml) 및 프로피온산 (0.048 ml) 의 시클로헥산 (3 ml) 용액을 첨가하고, 14 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 반응 용액에 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 에탄올 (5 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 200 mg) 를 첨가하여, 상압 수소 분위기하에 실온에서 8 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매: 헥산/아세트산에틸 = 1/1 - 1/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (190 mg, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스:시스 = 1:1) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.90 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.44-1.70 (6H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 1.94-2.04 (0.5H, m), 2.18-2.30 (1.5H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.34 (0.5H, tt, $J = 9.3, 7.8$ Hz), 4.58 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.3$ Hz), 4.79 (1H, br), 6.68 (0.5H, s), 6.73 (0.5H, s), 7.39 (0.5H, s), 7.42 (0.5H, s)。

[0682]

[0683] [공정 2] 5-아미노-2-{{1-(3-에틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[0684] [화학식 91]



[0685]

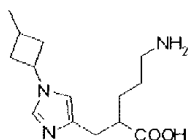
[0686] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (185 mg) 에 5 N 염산 (4 ml) 을 첨가하고, 3 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 메탄올에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 메탄올로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하고, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하여 표제 화합물 (51 mg, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스 : 시스 = 1 : 1) 로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.87 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.91 (1.5H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.45-1.73 (6H, m), 1.85-2.06 (1H, m), 2.17-2.29 (1.5H, m), 2.41-2.64 (4H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.47 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.8$ Hz), 4.72 (0.5H, tt, $J = 8.2, 7.8$ Hz), 6.97 (0.5H, s), 7.03 (0.5H, s), 7.53 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s).

[0687] HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 280.2025 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 280.2015.

[0688] [실시예 5] 5-아미노-2-{{1-(3-메틸시클로부틸)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[0689] [화학식 92]



[0690]

[0691] 실시예 4 와 동일하게 하여, 참고예 7 에서 얻은 화합물 (10 mg) 로부터 표제 화합물 (2.0 mg, 디아스테레오머 혼합물, 트랜스 : 시스 = 1 : 1) 을 얻었다.

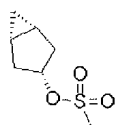
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.15 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.24 (1.5H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44–1.72 (4H, m), 1.85–1.96 (1H, m), 2.10–2.22 (1.5H, m), 2.41–2.63 (4.5H, m), 2.81–2.95 (3H, m), 4.45 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.4$ Hz), 4.79 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 6.98 (0.5H, s), 7.02 (0.5H, s), 7.54 (0.5H, s), 7.57 (0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: 266.1869 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 266.1874.

[실시예 6] (2RS)-5-아미노-2-({1-[(1R,3S,5S)-비시클로[3.1.0]헥사-3-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산

[공정 1] 메탄술폰산 (1R,3r,5S)-비시클로[3.1.0]헥사-3-일

[화합식 93]

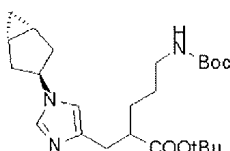


(1R,3R,5S)-비시클로[3.1.0]헥산-3-올 (1.00 g) 의 염화메틸렌 (10 ml) 용액에 트리에틸아민 (1.70 ml) 및 염화메탄술폰닐 (0.94 ml) 을 0 °C 에서 첨가하고, 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하고, 유기물을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 4/1 - 2/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.34 g) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.44 (1H, m), 0.54 (1H, m), 1.35 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.96 (3H, s), 5.19 (1H, m).

[공정 2] (2RS)-2-({1-[(1R,3s,5S)-비시클로[3.1.0]헥사-3-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]발레르산tert-부틸

[화합식 94]

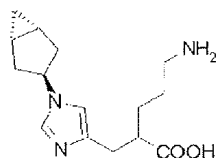


참고예 2 에서 얻어진 화합물 (250 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (4 ml) 에 용해하고, 탄산세슘 (690 mg) 및 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (250 mg) 을 첨가하였다. 110 °C 에서 9 시간 교반한 후, 반응 용액에 물을 첨가하고, 유기물을 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (55 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.26 (1H, dt, $J = 5.7, 3.9$ Hz), 0.47 (1H, td, $J = 7.8, 5.7$ Hz), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.35–2.07 (8H, m), 2.26–2.33 (2H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.05–3.15 (2H, m), 4.03 (1H, tt, $J = 10.2, 7.4$ Hz), 4.75 (1H, br), 6.65 (1H, s), 7.37 (1H, s).

[공정 3] (2RS)-5-아미노-2-({1-[(1R,3S,5S)-비시클로[3.1.0]헥사-3-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산

[0705] [화학식 95]



[0706]

[0707] 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (55 mg) 을 염화메틸렌 (2 ml) 에 용해하였다. 트리플루오로아세트산 (1 ml) 을 첨가하고, 실온에서 5 시간 교반한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물에 톨루엔을 첨가하고, 다시 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 트리플루오로아세트산염을 물에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 메탄올로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하고, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하여 표제 화합물 (30 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.34 (1H, dt, $J = 5.4, 3.9$ Hz), 0.45 (1H, td, $J = 7.4, 5.4$ Hz), 1.38-1.45 (2H, m), 1.46-1.71 (4H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.21 (1H, t, $J = 10.2, 7.4$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.50 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_2$: 300.1688 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; found: 300.1

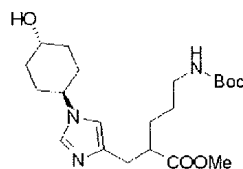
679.

[0708]

[0709] [실시예 7] 5-아미노-2-{[1-(trans-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0710] [공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-{[1-(trans-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산메틸

[0711] [화학식 96]



[0712]

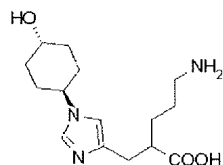
[0713] 참고예 8 에서 얻어진 화합물 (185 mg) 및 참고예 3 에서 얻어진 화합물 (524 mg) 을 시클로헥산 (6 ml) 에 현탁하였다. 피페리딘 (0.094 ml) 및 프로피온산 (0.071 ml) 의 시클로헥산 (2 ml) 용액을 첨가하고, 12 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 반응 용액에 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 메탄올 (6 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 200 mg) 를 첨가하여, 상압 수소 분위기하에 실온에서 7 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 9/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (326 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.88 (8H, m), 1.43 (9H, s), 2.08-2.16 (4H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 14.6, 6.3$ Hz), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz), 3.03-3.15 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.73 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s).

[0714]

[0715] [공정 2] 5-아미노-2-{[1-(trans-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0716] [화학식 97]



[0717]

[0718] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (246 mg) 에 5 N 염산 (5 ml) 을 첨가하고, 3 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 메탄올에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하고, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하여 표제 화합물 (74 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.39-1.87 (8H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.69 (2H, m), 2.84-2.97 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.09 (1H, m), 7.10 (1H, s), 8.01 (1H, s).

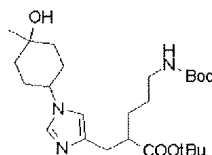
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$: 296.1974 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 296.1975.

[0719]

[0720] [실시예 8] 5-아미노-2-([1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0721] [공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-([1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산tert-부틸

[0722] [화학식 98]



[0723]

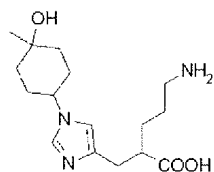
[0724] 참고예 1 에서 얻어진 화합물 (796 mg) 을 아세토니트릴 (6 ml) 에 용해하고, 염화리튬 (111 mg) 을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 교반한 후, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (0.34 ml) 을 첨가하였다. 다시 실온에서 1 시간 교반한 후, 참고예 9 에서 얻어진 화합물 (300 mg) 의 아세토니트릴 (4 ml) 용액을 첨가하고, 실온에서 12 시간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 잔류물에 물을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 에탄올 (10 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 150 mg) 를 첨가하여, 상압 수소 분위기하에 실온에서 9 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1 - 1/3) 에 의해 정제하여, 표제 화합물의 디아스테레오머 혼합물 (431 mg, 트랜스 : 시스 = 1 : 3) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (2.25H, s), 1.33 (0.75H, s), 1.38 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.47-1.69 (6H, m), 1.75-1.90 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.81 (0.75H, t, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 3.93 (0.25H, m), 4.74 (1H, br), 6.70 (0.25H, s), 6.72 (0.75H, s), 7.44 (0.25H, s), 7.45 (0.75H, s).

[0725]

[0726] [공정 2] 5-아미노-2-([1-(4-하이드록시-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0727] [화합식 99]



[0728]

[0729] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (306 mg) 에 2 N 염산 (5 ml) 을 첨가하고, 40 ℃ 에서 3 시간, 55 ℃ 에서 5 시간 교반하였다. 냉각 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 물에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하고, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하여 표제 화합물의 디아스테레오머 혼합물 (50 mg, 트랜스 : 시스 = 1 : 3) 을 얻었다.

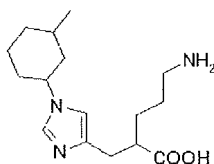
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (2.25H, s), 1.31 (0.75H, s), 1.47-1.90 (10H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 3.97 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9$ Hz), 4.04 (0.25H, m), 6.97 (0.25H, s), 6.99 (0.75H, s), 7.63 (0.25H, s), 7.64 (0.75H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$: 310.2131 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; found: 310.2123.

[0730]

[실시예 9] 5-아미노-2-([1-(3-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산[0399]

[0732] [화합식 100]



[0733]

[0734] 실시예 6 과 동일하게 하여, (1R,3R,5S)-비시클로[3.1.0]헥산-3-올 대신에 3-메틸시클로헥산올 (1.84 g) 을 사용하여, 표제 화합물 (10 mg) 을 얻었다.

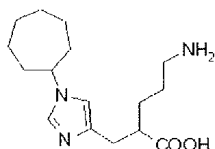
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.05 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.32-1.40 (1H, m), 1.47-1.55 (1H, m), 1.55-1.76 (7H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.90-2.05 (3H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 4.24 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294.21815 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; found: 294.21898.

[0735]

[실시예 10] 5-아미노-2-[(1-시클로헵틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]발레르산

[0737] [화합식 101]



[0738]

[0739] 실시예 1 의 공정 1 및 공정 3 과 동일하게 하여, 3-브로모시클로헥센 대신에 브로모시클로헵탄 (890 mg) 을 사용하여 표제 화합물 (30 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.46–1.74 (10H, m), 1.74–1.88 (2H, m), 1.85–1.94 (2H, m), 1.99–2.08 (2H, m), 2.45–2.58 (2H, m), 2.82–2.95 (3H, m), 4.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: 294.21815 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 294.21863.

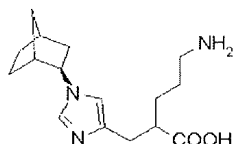
[0740]

[0741]

[실시예 11] 5-아미노-2-({1-[exo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산

[0742]

[화학식 102]



[0743]

[0744]

실시예 3 과 동일하게 하여, 참고예 10 에서 얻어진 화합물 (0.21 g) 로부터 표제 화합물 (0.19 g) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.21–1.37 (3H, m), 1.46–1.71 (7H, m), 1.77–1.84 (1H, m), 1.90–1.97 (1H, m), 2.38–2.45 (2H, m), 2.45–2.57 (2H, m), 2.83–2.95 (3H, m), 4.04–4.10 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 292.20250 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 292.20319.

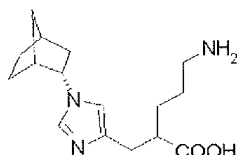
[0745]

[0746]

[실시예 12] 5-아미노-2-({1-[endo-비시클로[2.2.1]헵토-2-일]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산

[0747]

[화학식 103]



[0748]

[0749]

실시예 3 과 동일하게 하여, 참고예 11 에서 얻어진 화합물 (0.17 g) 로부터 표제 화합물 (0.07 g) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.15–1.23 (1H, m), 1.33–1.43 (2H, m), 1.44–1.55 (2H, m), 1.55–1.71 (6H, m), 2.10–2.18 (1H, m), 2.33–2.37 (1H, m), 2.46–2.59 (3H, m), 2.83–2.95 (3H, m), 4.43–4.50 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

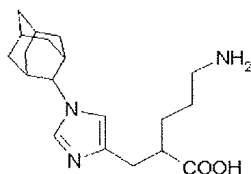
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 292.20250 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 292.20252.

[0750]

[0751]

[실시예 13] 2-[(1-아다만탄-2-일-1H-이미다졸-4-일)메틸]-5-아미노발레르산

[0752] [화학식 104]



[0753]

[0754] 실시예 3 과 동일하게 하여, 참고예 12 에서 얻어진 화합물 (0.15 g) 로부터 표제 화합물 (0.04 g) 을 얻었다.

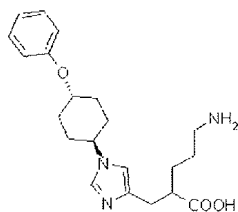
¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.48-1.57 (1H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.77-1.86 (5H, m), 1.92-1.99 (3H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.48-2.61 (4H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 4.17 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₃₀N₃O₂: 332.23380 [M + H]⁺; found: 332.23325.

[0755]

[0756] [실시예 14] 5-아미노-2-{[1-(trans-4-페녹시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0757] [화학식 105]



[0758]

[0759] 실시예 3 과 동일하게 하여, 참고예 13 에서 얻어진 화합물 (0.07 g) 로부터 표제 화합물 (7 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.47-1.73 (6H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.36 (1H, m), 6.88-6.95 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.59 (1H, s).

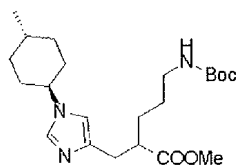
HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₃₀N₃O₃: 372.22872 [M + H]⁺; found: 372.22850.

[0760]

[0761] [실시예 15] (2R)-5-아미노-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산 및 (2S)-5-아미노-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0762] [공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산메틸

[0763] [화학식 106]



[0764]

[0765] 참고예 4 에서 얻어진 화합물 (300 mg) 및 참고예 3 에서 얻어진 화합물 (860 mg) 을 시클로헥산 (10 ml) 에 현탁하였다. 피페리딘 (0.154 ml) 및 프로피온산 (0.116 ml) 의 시클로헥산 (10 ml) 용액을 첨가하고, 48 시

간 가열 환류하였다. 냉각 후, 반응 용액에 탄산칼륨 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 에탄올 (12 ml) 에 용해하여, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 250 mg) 를 첨가하고, 상압 수소 분위기하에 실온에서 4 시간, 60 °C 에서 2.5 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1 - 1/3) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (562 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.02-1.15 (2H, m), 1.34-1.69 (7H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-1.87 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 13.7, 6.3 Hz), 2.79 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.03-3.13 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.76 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s).

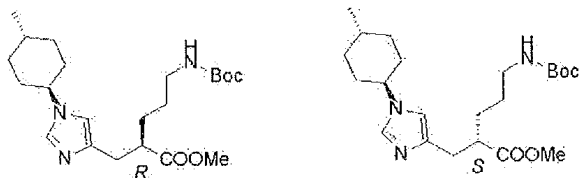
[0766]

[0767]

[공정 2] (2R)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산메틸 및 (2S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산메틸

[0768]

[화합식 107]



[0769]

[0770]

본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (40 mg) 을 헥산 (1.5 ml) 및 에탄올 (0.5 ml) 에 용해하고, CHIRALPAK IA 세미 분취 칼럼 (2.0 cm×25.0 cm) 을 사용하여 고속 액체 크로마토그래피에 의해 광학 분할하였다. 유속 : 15 ml/min, 용출 용매 : 헥산/에탄올 = 75/25, 검출 파장 : 220 nm.

[0771]

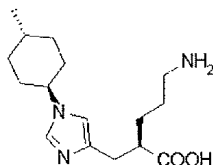
분할한 용액의 용매를 감압 증류 제거하여, 양 에난티오머를 각각 얻었다 (15 mg). 양 에난티오머는 분석용 고속 액체 크로마토그래피에 의해 광학적으로 순수한 것을 확인하였다. 칼럼 : CHIRALPAK IA (0.46 cm×25.0 cm), 유속 : 1 ml/min, 용출 용매 : 헥산/에탄올 = 80/20 <v/v>, 검출 파장 : 220 nm, 유지 시간 : (2R)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산메틸 (7.2 분), (2S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산메틸 (11.2 분).

[0772]

[공정 3] (2R)-5-아미노-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산

[0773]

[화합식 108]



[0774]

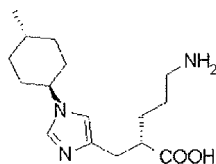
[0775]

본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 (2R)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산메틸 (15.0 mg) 에 5 N 염산 (2 ml) 을 첨가하고, 4 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 메탄올에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하고, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하여 표제 화합물 (2.2 mg) 을 얻었다.

[0776]

[공정 4] (2S)-5-아미노-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산

[0777] [화학식 109]



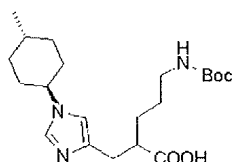
[0778]

[0779] 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 (2S)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산메틸 (15.0 mg) 에 5 N 염산 (2 ml) 을 첨가하고, 4 시간 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 메탄올에 용해하고, DOWEX50WX8-200 (200 mg) 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 암모니아수 (4 %, 80 ml) 로 용출하였다. 용출액을 농축하고, 미정제 생성물을 아세톤으로 세정하여 표제 화합물 (1.8 mg) 을 얻었다.

[0780] [실시예 16] 5-아미노-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산벤질 · 염산염

[0781] [공정 1] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산

[0782] [화학식 110]



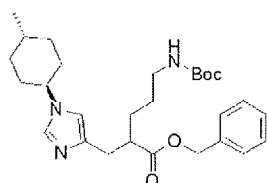
[0783]

[0784] 실시예 15 의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (7.00 g) 을 테트라하이드로푸란 (70 ml) 및 물 (14 ml) 로 이루어지는 혼합 용매에 용해하고, 수산화리튬 · 1수화물 (1.26 g) 을 실온에서 첨가하여 하룻밤 교반하였다. 반응액에 2 N 염산 (8.6 ml) 을 첨가하여 중화하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물에 염화메틸렌을 첨가하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 용매를 증류 제거하여 표기 화합물의 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 그대로 다음 반응에 사용하였다.

[0785] MS (ESI) m/z 394 [M+H]⁺.

[0786] [공정 2] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산벤질

[0787] [화학식 111]



[0788]

[0789] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산을 염화메틸렌 (150 ml) 에 용해하고, 벤질알코올 (8.85 ml), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 · 염산염 (4.95 g) 및 4-디메틸아미노피리딘 (3.15 g) 을 실온에서 첨가하여 18 시간 교반하였다. 유기물을 염화메틸렌으로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 7/3 - 아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (8.45 g) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.01-1.13 (2H, m), 1.38-1.72 (16H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz), 2.80-2.87 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 14.1, 7.8$ Hz), 3.07 (2H, br s), 3.68-3.76 (1H, m), 4.68 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.29-7.40 (6H, m).

MS (ESI) m/z 484 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

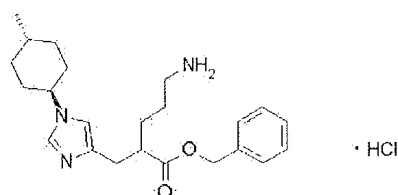
[0790]

[0791]

[공정 3] 5-아미노-2- $\{[1-(\text{trans-4-메틸시클로헥실})-1\text{H-이미다졸-4-일}]메틸\}$ 발레르산벤질 · 염산염

[0792]

[화학식 112]



[0793]

[0794]

본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 5- $\{(\text{tert-부톡시카르보닐})아미노\}$ -2- $\{[1-(\text{trans-4-메틸시클로헥실})-1\text{H-이미다졸-4-일}]메틸\}$ 발레르산벤질을 1,4-디옥산 (40 ml) 에 용해하고, 4 N 염산/1,4-디옥산 용액 (40 ml) 을 실온에서 적하하여 그대로 24 시간 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 용매를 증류 제거하여, 표기 화합물의 미정제 생성물 (8.04 g) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.11-1.22 (2H, m), 1.43-1.54 (1H, m), 1.62-1.89 (8H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.88-3.04 (5H, m), 4.10 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 7.28-7.37 (6H, m), 8.82 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

MS (ESI) m/z 384 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0795]

[0796]

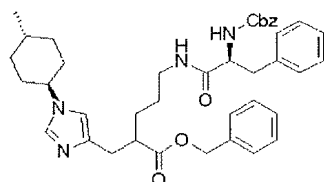
[실시예 17] 2- $\{[1-(\text{trans-4-메틸시클로헥실})-1\text{H-이미다졸-4-일}]메틸\}$ -5-(L-페닐알라닐아미노)발레르산

[0797]

[공정 1] 5- $\{(\text{N-}[(\text{벤질옥시})카르보닐]-\text{L-페닐알라닐})아미노\}$ -2- $\{[1-(\text{trans-4-메틸시클로헥실})-1\text{H-이미다졸-4-일}]메틸\}$ 발레르산벤질

[0798]

[화학식 113]



[0799]

[0800]

실시예 16 에서 얻은 화합물 (200 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (6 ml) 에 용해하고, N- $\{(\text{벤질옥시})카르보닐\}$ -L-페닐알라닌 (197 mg), 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄클로라이드 수화물 (DMT-MM, 90 %, 182 mg) 및 트리에틸아민 (135 μl) 을 실온에서 첨가하여 3 일간 교반하였다. 반응 용액에 아세트산 에틸을 첨가하여, 10 % 식염수로 3 회 세정하고, 계속해서 포화 중조수로 세정하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시켜, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1 - 아세트산에틸) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (254 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07 (2H, q, $J = 12.9$ Hz), 1.43-1.55 (7H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 1.97-1.99 (2H, m), 2.67-2.88 (3H, m), 3.08-3.15 (3H, m), 3.68-3.70 (0.5H, m), 4.40-4.41 (0.5H, m), 5.05-5.10 (4H, m), 5.60-5.63 (1H, m), 6.54-6.56 (2H, m), 7.16-7.21 (4H, m), 7.29-7.52 (7H, m).

MS (ESI) m/z 665 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

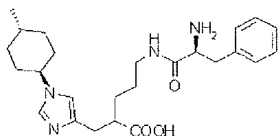
[0801]

[공정 2] 2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-(L-페닐알라닐아미노)발레르산

[0802]

[화합식 114]

[0803]



[0804]

본 실시예의 공정 1 에서 얻은 화합물을 에탄올 (8 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 85 mg) 를 첨가하여 상압 수소 분위기하에 실온에서 5 시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하고, 역상 HPLC 분취로 정제하여 표제 화합물 (128 mg) 을 얻었다.

[0805]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.07-1.14 (2H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.59-1.72 (5H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.71-2.80 (4H, m), 3.23-3.25 (3H, m), 3.62-3.65 (1H, m), 3.82-3.83 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.23-7.30 (5H, m).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$: 441.28656 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 441.286

90.

[0806]

[실시예 18] 2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-(L-노르류실아미노)발레르산

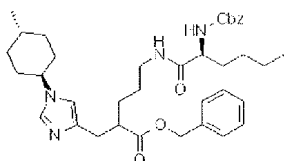
[0807]

[공정 1] 5-({N-[(벤질옥시)카르보닐]-L-노르류실}아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산벤질

[0808]

[화합식 115]

[0809]



[0810]

실시예 17 의 공정 1 과 동일하게 하여, 실시예 16 에서 얻은 화합물 (200 mg) 및 N-[(벤질옥시)카르보닐]-L-노르류신 (174 mg) 으로부터 표제 화합물 (244 mg) 을 얻었다.

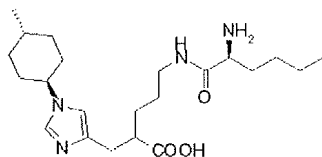
[0811]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83-0.88 (3H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.02-1.12 (2H, m), 1.23-1.74 (12H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.73-2.95 (3H, m), 3.17-3.32 (2H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.09-5.11 (4H, m), 5.55-5.58 (1H, m), 6.55 (0.5H, s), 6.57 (0.5H, s), 6.84-6.93 (1H, m), 7.30-7.36 (9H, m), 7.51 (1H, s).

[0812]

[0813] [공정 2] 2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)-5-(L-노르류실아미노)발레르산

[0814] [화합식 116]



[0815]

[0816] 실시예 17 의 공정 2 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (244 mg) 로부터 표제 화합물 (124 mg) 을 얻었다.

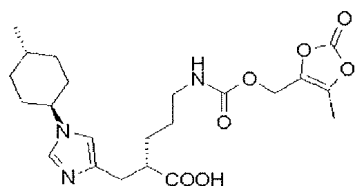
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.84-0.89 (3H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.04-1.14 (2H, m), 1.26-1.68 (13H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J= 14.5, 7.4 Hz), 3.11-3.27 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.03 (1H, br s).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₃₉N₄O₃: 407.30221 [M + H]⁺; found: 407.30257.

[0817]

[0818] [실시예 19] (2S)-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)-5-([5-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메톡시]카르보닐)아미노)발레르산

[0819] [화합식 117]



[0820]

[0821] 실시예 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (200 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (2 ml) 및 물 (1 ml) 로 이루어지는 혼합 용매에 용해하고, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸 4-니트로페닐 카르보네이트 (336 mg) (J. Med. Chem., 1996년, 39권, 480페이지) 를 실온에서 첨가하여 4 일간 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 용매를 증류 제거 후, 박층 크로마토그래피에 적용시킴으로써 정제하여, 표제 화합물 (100 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.08-1.18 (2H, m), 1.40-1.51 (2H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.70-2.84 (3H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.18 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.74 (1H, s).

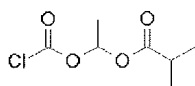
HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₃₂N₃O₇: 450.22402 [M + H]⁺; found: 450.22369.

[0822]

[0823] [실시예 20] (2S)-5-([1-(이소부티릴옥시)에톡시]카르보닐)아미노)-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[0824] [공정 1] 2-메틸프로피온산1-[(클로로카르보닐)옥시]에틸

[0825] [화학식 118]

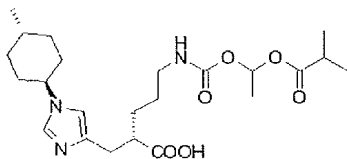


[0826]

[0827] 2-메틸프로피온산1-[(에틸티오)카르보닐]옥시)에틸 (W02005/66122) (412 mg) 을 -30 ℃ 로 냉각하고, 술폰릴클로라이드 (157 μ l) 를 첨가하여, 그대로 45 분간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하여, 표제 화합물의 미정제 생성물을 얻었다.

[0828] [공정 2] (2S)-5-({[1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0829] [화학식 119]



[0830]

[0831] 실시예 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (500 mg) 을 N,N-디메틸포름아미드 (6 ml) 및 물 (2 ml) 로 이루어지는 혼합 용매에 용해하고, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물의 염화메틸렌 (1 ml) 용액을 0 ℃ 에서 첨가하여 3 일간 교반하다. 반응 용액을 감압하에 용매를 증류 제거 후, 유기물을 아세트산에틸 및 메탄올로 이루어지는 혼합 용매 (95 : 5) 로 3 회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 아세트산에틸-염화메틸렌/메탄올 = 95/5) 에 의해 정제하고, 얻어진 개체를 다시 물로 세정함으로써 표기 목적 화합물 (97 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.07-1.13 (2H, m), 1.16 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.41-1.49 (5H, m), 1.57-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.53 (1H, tt, J = 7.0, 7.0 Hz), 2.70-2.85 (3H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.76-6.80 (2H, m), 7.71 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₃H₃₈N₃O₆: 452.27606 [M + H]⁺; found: 452.276

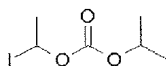
10.

[0832]

[0833] [실시예 21] (2S)-5-({[1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산1-[(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸

[0834] [공정 1] 1-요오드에틸 이소프로필 카르보네이트

[0835] [화학식 120]



[0836]

[0837] 1-클로로에틸 이소프로필 카르보네이트 (1.00 g) 의 톨루엔 (30 ml) 용액에 실온에서 요오드화나트륨 (2.10 g) 과 18-crown-6 에테르 (185 mg) 를 첨가하여, 100 ℃ 에서 5 시간 교반하였다. 반응액에 아세트산에틸을 첨가하고, 물 및 5 % 티오황산나트륨 수용액으로 순차 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거함으로써 표제 화합물의 미정제 생성물 (1.51 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz),
2.24 (3H, d, J = 5.9 Hz), 4.95 (1H, tt, J = 6.3, 6.3 Hz), 6.76 (1H,
q, J = 5.9 Hz)。

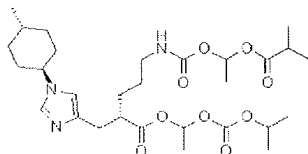
[0838]

[0839]

[공정 2] (2S)-5-({[1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산1-[(이소프로폭시카르보닐)옥시]에틸

[0840]

[화합식 121]



[0841]

[0842]

실시예 20 에서 얻어진 화합물 (97 mg) 을 테트라하이드로푸란 (1 ml) 및 물 (1 ml) 로 이루어지는 혼합 용매에 용해하고, 탄산수소나트륨 (18 mg) 을 첨가하여 실온에서 3.5 시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드 (3 ml) 에 용해하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (74 mg) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 3 일 후, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (25 mg) 과 탄산수소나트륨 (6 mg) 을 첨가하여 다시 20 시간 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 용매를 증류 제거 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 아세트산에틸-염화메틸렌/메탄올 = 90/10) 에 의해 정제하고, 얻어진 미정제 생성물을 재차 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (43 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.05-1.17 (8H, m), 1.30-1.32 (6H, m), 1.42-1.69 (13H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.68-2.96 (3H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.85-4.92 (1H, m), 5.23 (0.5H, br s), 5.31 (0.5H, br s), 6.68-6.73 (2H, m), 6.79 (1H, q, J = 5.5 Hz), 7.45 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₉H₄₈N₃O₉: 582.33905 [M +H]⁺; found: 582.3390

1。

[0843]

[0844]

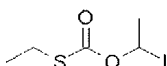
[실시예 22] (2S)-5-({[1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0845]

[공정 1] S-에틸 O-(1-요오드에틸)티오카르보네이트

[0846]

[화합식 122]



[0847]

[0848]

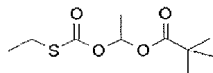
O-(1-클로로에틸) S-에틸 티오카르보네이트 (Synthesis, 1986년, 8권, 627페이지) (5.0 g) 를 톨루엔 (100 ml) 에 용해하고, 실온에서 요오드화나트륨 (11.6 g) 과 18-크라운-6 (2.35 g) 을 첨가하여 100 °C 에서 4 시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각하여 아세트산에틸을 첨가하고, 5 % 티오황산나트륨 수용액으로 2 회 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후 감압하에 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물의 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 그대로 다음 반응에 사용하였다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.18 (3H, d, J = 6.3 Hz),
2.84-2.91 (2H, m), 6.89 (1H, q, J = 6.3 Hz)。

[0849]

[0850] [공정 2] 피발산1-{[(에틸티오)카르보닐]옥시}에틸

[0851] [화학식 123]



[0852]

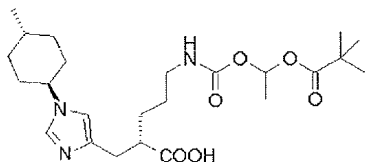
[0853] 피발산 (3.02 g) 을 염화메틸렌 (100 ml) 및 물 (50 ml) 로 이루어지는 혼합 용매에 용해하고, 빙랭하에 황산수 소테트라부틸암모늄 (10.0 g) 및 탄산수소나트륨 (4.97 g) 을 순차 첨가하여, 그대로 30 분간 교반하였다. 다음으로 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물의 염화메틸렌 (5 ml) 용액을 첨가하여 실온에서 6 일간 교반 하였다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류 물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 95/5) 에 의해 정제함으로써, 표 제 화합물 (2.62 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (9H, s), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.50 (3H, d
, J = 5.5 Hz), 2.84-2.90 (2H, m), 6.92 (1H, q, J = 5.5 Hz)。

[0854]

[0855] [공정 3] (2S)-5-({[1-(2,2-디메틸프로파노일옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0856] [화학식 124]



[0857]

[0858] 실시예 20 의 공정 1 및 공정 2 와 동일한 방법으로, 본 실시예의 공정 2 에서 얻은 화합물 및 실시예 15 의 공 정 4 에서 얻어진 화합물 (500 mg) 로부터 표제 화합물 (267 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.11-1.19 (11H, m), 1.43-
1.76 (10H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m
, 2.99-3.08 (1H, m), 3.11-3.21 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 5.38 (1H,
br s), 6.75 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.07 (1H, s), 8.79 (1H, s).

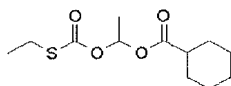
HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₄H₄₀N₃O₆: 466.29171 [M + H]⁺; found: 466.290
83.

[0859]

[0860] [실시예 23] (2S)-5-({[1-((시클로헥실카르보닐)옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥 실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0861] [공정 1] 시클로헥산카르복실산1-{[(에틸티오)카르보닐]옥시}에틸

[0862] [화학식 125]



[0863]

[0864] 실시예 22 의 공정 1 및 공정 2 와 동일한 방법으로, O-(1-클로로에틸) S-에틸 티오카르보네이트 (4.0 g) 와 시

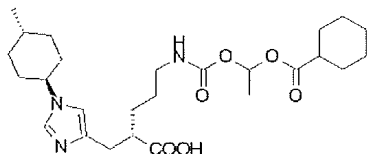
클로헥산카르복실산 (3.04 g) 으로부터 표제 화합물 (1.62 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.28 (3H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39-1.48 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.60-1.66 (1H, m), 1.73-1.77 (2H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 6.94 (1H, q, J = 5.5 Hz)。

[0865]

[공정 2] (2S)-5-[(1-[(시클로헥실카르보닐)옥시]에톡시)카르보닐)아미노]-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[화학식 126]



[0868]

실시에 20 의 공정 1 및 공정 2 와 동일한 방법으로, 본 실시예의 공정 1 에서 얻은 화합물 및 실시에 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 로부터 표제 화합물 (318 mg) 을 얻었다.

[0869]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07-1.31 (5H, m), 1.39-1.47 (7H, m), 1.57-1.78 (8H, m), 1.84-1.92 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.28 (1H, tt, J = 11.2, 3.6 Hz), 2.68-2.84 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.86 (1H, tt, J = 12.1, 3.7 Hz), 4.95 (1H, br s), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, q, J = 5.7 Hz), 7.63 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₆H₄₂N₃O₆: 492.30736 [M + H]⁺; found: 492.306

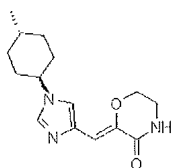
77.

[0870]

[실시에 24] 2-(2-아미노에톡시)-3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산

[공정 1] (2Z)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌}모르폴린-3-온

[화학식 127]



[0874]

3-옥소모르폴린-4-카르복실산tert-부틸 (859 mg) 의 테트라하이드로푸란 (8 ml) 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드헥산 용액 (1.02 M, 3.00 ml) 을 -78 °C 에서 첨가하여, -78 °C 에서 30 분간 교반하였다. 이 반응 용액에, 참고예 4 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액을 -78 °C 에서 첨가하였다. -78 °C 에서 1 시간 교반한 후, 실온까지 천천히 승온하여, 14 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (330 mg) 을 얻었다.

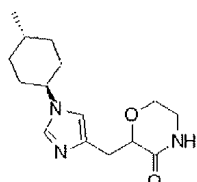
[0875]

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.08 (2H, m), 1.43 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.85 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.24 (2H, m), 6.10 (1H, br), 6.93 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.58 (1H, s).

[0876]

[공정 2] 2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}모르폴린-3-온

[화합식 128]



[0879]

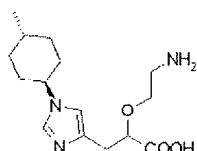
[0880] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (330 mg) 의 에탄올 (8 ml) 용액에 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 300 mg) 를 현탁시켰다. 상압 수소 분위기하에, 실온에서 1 시간, 45 °C 에서 1 시간 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌/메탄올 = 20/1 - 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (325 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.09 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 15.2, 9.0 Hz), 3.25-3.32 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.80 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.03 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 6.31 (1H, br), 6.80 (1H, s), 7.45 (1H, s).

[0881]

[공정 3] 2-(2-아미노에톡시)-3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산

[화합식 129]



[0884]

[0885] 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (300 mg) 에 진한 염산 (7 ml) 을 첨가하고, 8 시간 가열 환류한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 메탄올에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하여 표제 화합물 (154 mg) 을 얻었다.

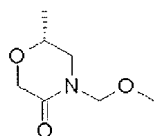
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.15 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.83-3.07 (4H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.58 (1H, s).

[0886] HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₅H₂₆N₃O₃: 296.1974 [M + H]⁺; found: 296.1962.

[실시예 25] 2-[(1R)-2-아미노-1-메틸에톡시]-3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산

[공정 1] (6R)-4-(메톡시메틸)-6-메틸모르폴린-3-온

[0889] [화학식 130]



[0890]

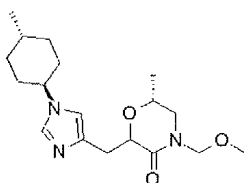
[0891] 테트라하이드로푸란 (100 ml) 에 현탁한 수소화나트륨 (63 %, 4.4 g, 116 mmol) 에, (6R)-6-메틸모르폴린-3-온 (EP350002) (12.1 g) 의 테트라하이드로푸란 용액 (50 ml) 을 빙랭하에서 30 분간에 걸쳐 적하하였다. 동온에서 30 분간 교반한 후, 다시 실온에서 30 분간 교반하였다. 클로로메틸 메틸에테르 (10 ml) 의 테트라하이드로푸란 용액 (50 ml) 을 빙랭하에서 30 분간에 걸쳐 적하하였다. 빙랭하에서 30 분간 교반한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 적량 첨가한 후, 아세트산에틸로 수 회 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하에서 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 40/60) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (7.86 g) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, J = 5.9 Hz), 3.22-3.34 (5H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.31 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.75 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.88 (1H, d, J = 9.8 Hz).

[0892]

[0893] [공정 2] (6R)-4-(메톡시메틸)-6-메틸-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]모르폴린-3-온

[0894] [화학식 131]



[0895]

[0896] 디이소프로필아민 (1.05 ml) 을 테트라하이드로푸란 (10 ml) 에 용해하고, n-부틸리튬헥산 용액 (1.57 M, 4.50 ml) 을 0 °C 에서 첨가하여, 0 °C 에서 15 분, 실온에서 5 분간 교반하였다. 반응 용액을 -78 °C 로 냉각한 후, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.16 g) 의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액을 첨가하고, -78 °C 에서 1.5 시간 교반하였다. 그 후, 참고예 4 에서 얻어진 화합물 (1.00 g) 의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액을 -78 °C 에서 첨가하였다. -78 °C 에서 30 분간 교반한 후, 실온까지 승온하여, 14 시간 교반하였다.

반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌/메탄올 = 10/1) 에 의해 정제하였다. 얻어진 미정제 생성물을 염화메틸렌 (10 ml) 에 용해하고, 트리에틸아민 (1.45 ml) 및 염화메탄술포닐 (0.40 ml) 을 첨가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 테트라하이드로푸란 (10 ml) 에 용해하고, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (0.90 ml) 을 첨가하여, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 잔류물을 에탄올 (10 ml) 에 용해시키고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 300 mg) 를 현탁시켰다. 상압 수소 분위기하에, 50 °C 에서 6 시간 교반하였다.

반응 용액을 셀라이트 여과하고, 여과액을 농축하였다. 얻어진 미정제 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (945 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.15 (2H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.48 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 3.14 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.23-3.38 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 4.43 (1H, dd, J = 7.4, 3.5 Hz), 4.69 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.79 (1H, d, J = 10.2 Hz), 6.96 (1H, s), 7.58 (1H, s)。

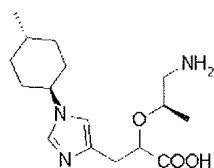
[0897]

[0898]

[0899]

[공정 3] 2-[(1R)-2-아미노-1-메틸에톡시]-3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산

[화합식 132]



[0900]

[0901]

본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (100 mg) 에 진한 염산 (4 ml) 을 첨가하고, 20 시간 가열 환류한 후, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 염산염을 물에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 물로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하여 표제 화합물 (35 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.93 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.77 (1H, dd, J = 14.6, 9.8 Hz), 2.95 (1H, m), 3.08 (1H, dd, J = 14.6, 3.4 Hz), 3.55 (1H, m), 3.96 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 9.8, 3.4 Hz), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₂₈N₃O₃: 310.2131 [M + H]⁺; found: 310.2131.

[0902]

[0903]

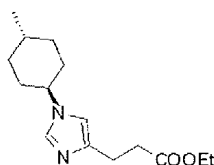
[0904]

[0905]

[실시예 26] 2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산

[공정 1] 3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산에틸

[화합식 133]



[0906]

[0907]

디에틸포스포노아세트산에틸 (1.89 g) 을 테트라하이드로푸란 (15 ml) 에 용해하고, 수소화나트륨 (63 %, 321 mg) 을 0 °C 에서 첨가하였다. 0 °C 에서 1 시간 교반한 후, 참고예 4 에서 얻어진 화합물 (1.20 g) 의 테트라하이드로푸란 (6 ml) 용액을 0 °C 에서 첨가하여, 0 °C 에서 1 시간 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 미정제 생성물을 에탄올 (20 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 500 mg) 를 첨가하여, 상압 수소 분위기하에 55 °C 에서 5 시간 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 여과액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 NH 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1 - 1/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.06 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.03-1.15 (2H, m), 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45 (1H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.79 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.70 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

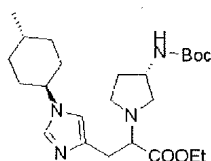
[0908]

[0909]

[공정 2] 2-[(3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]피롤리딘-1-일]-3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산에틸

[0910]

[화학식 134]



[0911]

[0912]

본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액에, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드핵산 용액 (1.02 M, 2.00 ml) 을 -78 °C 에서 첨가하여, -78 °C 에서 1 시간 교반하였다. 클로로트리메틸실란 (0.27 ml) 을 -78 °C 에서 첨가하여, -78 °C 에서 30 분간 교반한 후, N-브로모숙신이미드 (380 mg) 의 테트라하이드로푸란 (6 ml) 현탁 용액을 -78 °C 에서 천천히 적하하였다. -78 °C 에서 1 시간 교반하여 원료의 소실을 확인한 후, (3S)-피롤리딘-3-일카르바산tert-부틸(563 mg) 의 테트라하이드로푸란 (3 ml) 용액을 -78 °C 에서 첨가하였다. 실온까지 승온하여, 2 시간 교반한 후, 디이소프로필에틸아민 (0.79 ml) 을 첨가하였다. 50 °C 에서 12 시간 교반 후, 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 2/1-아세트산에틸-염화메틸렌/메탄올 = 10/1) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (269 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.05-1.14 (2H, m), 1.18 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.18 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.70 (13H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.57-2.76 (2H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.79 (1H, tt, J = 12.2, 3.9 Hz), 4.06-4.22 (3H, m), 5.01 (0.5H, br), 5.18 (0.5H, br), 6.71 (1H, s), 7.43 (1H, s)。

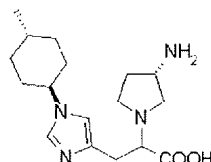
[0913]

[0914]

[공정 3] 2-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-일]-3-[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]프로피온산

[0915]

[화학식 135]



[0916]

[0917]

본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (160 mg) 에 진한 염산 (5 ml) 을 첨가하고, 10 시간 가열 환류하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 얻어진 미정제 염산염을 메탄올에 용해하고, DOWEX50WX8-200 을 첨가하였다. 수지를 메탄올로 세정한 후, 4 % 암모니아수로 용출하였다. 용출액을 농축하여 표제 화합물 (111 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.12-1.25 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.69-1.92 (5H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.91-3.14 (3H, m), 3.19 (0.5H, m), 3.27 (0.5H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.00 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 7.08 (1H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.72 (0.5H, s).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₆N₄O₂: 321.2291 [M + H]⁺; found: 321.2283.

[0918]

[0919]

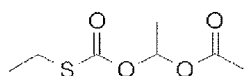
[실시예 27]
(2S)-5-{[(1-아세톡시에톡시)카르보닐]아미노}-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0920]

[공정 1] 아세트산1-[(에틸티오)카르보닐]옥시]에틸

[0921]

[화학식 136]



[0922]

[0923]

아세트산 (1.69 ml) 을 염화메틸렌 (100 ml) 및 물 (50 ml) 로 이루어지는 혼합 용매에 용해하고, 빙랭하에 황산수소테트라부틸암모늄 (10.0 g) 및 탄산수소나트륨 (4.97 g) 을 순차적으로 첨가하여 그대로 1 시간 교반하였다. 다음으로 실시예 22 의 공정 1 에서 얻어진 화합물을 첨가하고 실온에서 3 일간 교반하였다. 유기층을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 95/5) 에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 (1.67 g) 을 얻었다.

[0924]

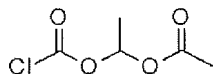
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.51 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.09 (3H, s), 2.81-2.95 (2H, m), 6.94 (1H, q, J = 5.9 Hz).

[0925]

[공정 2] 아세트산1-[(클로로카르보닐)옥시]에틸

[0926]

[화학식 137]



[0927]

[0928]

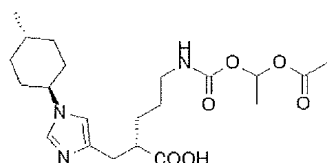
본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (394 mg) 을 -30 °C 로 냉각하고, 술폰릴클로라이드 (175 μl) 를 첨가하여 그대로 30 분간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하여, 표제 화합물의 미정제 생성물을 얻었다.

[0929]

[공정 3] (2S)-5-{[(1-아세톡시에톡시)카르보닐]아미노}-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0930]

[화학식 138]



[0931]

[0932]

실시예 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 을 아세트니트릴 (12 ml) 및 물 (3 ml) 로 이루어지는 혼합 용매에 용해하고, 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물의 염화메틸렌 (1 ml) 용액을 0 °C 에서 첨가하여 2.5 시간 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 용매를 증류 제거하여 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔

칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 아세트산에틸-염화메틸렌/메탄올 = 90/10) 에 의해 정제하였다. 얻어진 개체를 아세트산에틸-아세톤 혼합 용매에 용해하고, 불용물을 여과 제거하여 여과액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 역상 HPLC 로 정제하여 표제 화합물 (185 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.09-1.21 (2H, m), 1.45 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 1.52-1.75 (6H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.13-2.19 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 5.31 (1H, br s), 6.77-6.81 (1H, m), 6.99 (1H, s), 8.97 (1H, s).

[0933]

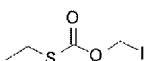
[실시예 28] (2S)-2-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-[(2-메틸프로파노일)옥시]메톡시}카르보닐)아미노]발레르산

[0935]

[공정 1] S-에틸 O-(요오드메틸) 티오카보네이트

[0936]

[화학식 139]



[0937]

[0938] O-(클로로메틸) S-에틸 티오카보네이트 (10 g) 의 톨루엔 용액 (100 ml) 에 요오드화나트륨 (29.1 g) 및 18-클라운-6 (5.1 g) 을 첨가하고, 실온에서 19 시간 교반하였다. 원료가 잔존하고 있었기 때문에, 요오드화나트륨 (29.1 g) 및 18-클라운-6 (5.1 g) 을 추가하여, 실온에서 48 시간, 다시 100 °C 에서 5 시간 교반하였다. 아세트산에틸 (100 ml) 을 첨가하고, 20 % 티오황산나트륨 수용액으로 세정, 유기층을 분리하였다. 수층에 아세트산에틸 (50 ml) 을 첨가하고, 재추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에서 용매를 증류 제거, 건조시켜, 표제 화합물 (12.1 g) 을 얻었다.

[0939]

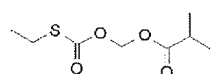
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.93 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.99 (2H, s).

[0940]

[공정 2] 2-메틸프로판산{[(에틸술파닐)카르보닐]옥시}메틸

[0941]

[화학식 140]



[0942]

[0943] 염화메틸렌 및 물로 이루어지는 혼합 용매 (1 : 2, 120 ml) 에 용해한 이소부티르산 (2.9 ml) 에, 빙랭하에서 황산수소테트라부틸암모늄 (11.0 g) 과 탄산수소나트륨 (5.5 g) 을 첨가하고, 동온에서 10 분간 교반하였다. 이 반응액에 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (4.0 g) 의 염화메틸렌 용액 (10 ml) 을 실온하에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 유기층을 분리한 후, 다시 수층을 염화메틸렌으로 수 회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 95/5) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (2.8 g) 을 얻었다.

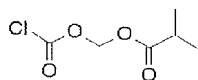
[0944]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.57-2.64 (1H, m), 2.90 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.81 (2H, s).

[0945]

[공정 3] 2-메틸프로판산[(클로로카르보닐)옥시]메틸

[0946] [화학식 141]



[0947]

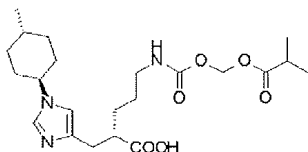
[0948] 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 을 -30 °C 로 냉각하고, 술폰릴클로라이드 (159 μ l) 를 첨가하여, 동온에서 20 분간 교반하였다. 빙욕으로 바꿔 20 분간, 다시 실온에서 1 시간 교반하였다. 감압하에서 용매를 증류 제거, 건조시켜 표제 화합물의 미정제 생성물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.60-2.70 (1H, m), 5.83 (2H, s).

[0949]

[0950] [공정 4] (2S)-2-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-5-[[{(2-메틸프로파노일)옥시}메톡시]카르보닐]아미노}발레르산

[0951] [화학식 142]



[0952]

[0953] 아세트니트릴 및 물로 이루어지는 혼합 용매 (1/1, 12 ml) 에 용해한 실시예 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 에, 빙랭하에서 트리에틸아민 (367 μ l) 을 첨가하고, 본 실시예의 공정 3 에서 얻어진 화합물의 아세트니트릴 용액 (3.0 ml) 을 첨가하여, 빙랭하에서 1.5 시간, 실온하에서 하루 밤낮 교반하였다. 감압하에서 용매를 증류 제거한 후, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 수 회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 염화메틸렌-염화메틸렌/메탄올 = 85/15) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (178 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J= 6.7 Hz), 1.07-1.17 (2H, m), 1.18 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.40-1.51 (2H, m), 1.57-1.81 (5H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.14 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.66 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 438 [M + H]⁺.

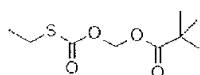
HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₃₆N₃O₆: 438.26041 [M + H]⁺; found: 438.26052.

[0954]

[0955] [실시예 29] (2S)-5-[[{(2,2-디메틸프로파노일)옥시}메틸옥시]카르보닐]아미노]-2-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0956] [공정 1] 2,2-디메틸프로판산{[(에틸술폰과닐)카르보닐]옥시}메틸

[0957] [화학식 143]



[0958]

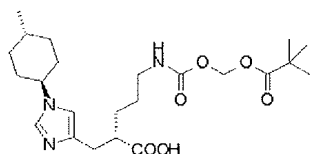
[0959] 염화메틸렌 및 물로 이루어지는 혼합 용매 (1/2, 120 ml) 에 용해한 피발산 (4.2 g) 에, 빙랭하에서 황산수소테트라부틸암모늄 (11.0 g) 및 탄산수소나트륨 (6.8 g) 을 첨가하고, 동온에서 10 분간 교반하였다. 이 반응

액에 실시예 28 의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (5.0 g) 의 염화메틸렌 용액 (10 ml) 을 실온하에서 첨가하고, 하루 밤낮 교반하였다. 유기층을 분리한 후, 다시 수층을 염화메틸렌으로 수 회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 고체가 석출되었기 때문에, 디에틸에테르에 현탁시켜, 여과하고 제거하였다. 여과액을 감압하에서 농축하고 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산-헥산/아세트산에틸 = 98/2) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (3.6 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (9H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.81 (2H, s)。

[공정 2] (2S)-5-[(1-((2,2-디메틸프로파노일)옥시)메틸옥시)카르보닐]아미노]-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[화합식 144]



실시예 28 의 공정 3 및 공정 4 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (437 mg) 및 실시예 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 로부터 표제 화합물 (297 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.07-1.17 (2H, m), 1.21 (9H, s), 1.41-1.50 (2H, m), 1.58-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.13 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.67 (1H, s)。

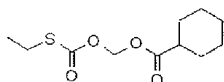
LRMS (ESI) m/z 452 [M + H]⁺.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₃H₃₈N₃O₆: 452.27606 [M + H]⁺; found: 452.27619。

[실시예 30] (2S)-5-[(1-((시클로헥실카르보닐)옥시)메톡시)카르보닐]아미노]-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[공정 1] 시클로헥산카르복실산{[(에틸술폰)카르보닐]옥시}메틸

[화합식 145]

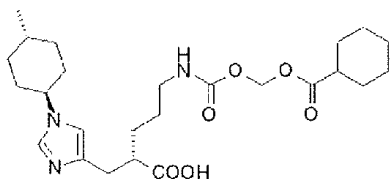


실시예 29 의 공정 1 과 동일하게 하여, 시클로헥산카르복실산 (5.2 g) 및 실시예 28 의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (5.0 g) 로부터 표제 화합물 (4.1 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.31 (3H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.40-1.50 (2H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.36 (1H, tt, J = 11.3, 3.5 Hz), 2.89 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.80 (2H, s)。

[0972] [공정 2] (2S)-5-([[(시클로헥실카르보닐)옥시]메톡시]카르보닐)아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0973] [화학식 146]



[0974]

[0975] 실시예 28 의 공정 3 및 공정 4 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (489 mg) 및 실시예 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (400 mg) 로부터 표제 화합물 (281 mg) 을 백색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.07–1.18 (2H, m), 1.19–1.

33 (3H, m), 1.39–1.50 (4H, m), 1.58–1.78 (8H, m), 1.85–1.94 (4H, m),

2.08–2.14 (2H, m), 2.35 (1H, tt, J = 11.3, 3.9 Hz), 2.67–2.74 (1H, m)

, 2.76–2.90 (2H, m), 3.17–3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz),

5.17 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.68 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$: 478.29171 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found: 478.2914

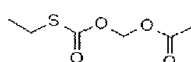
5.

[0976]

[실시예 31] (2S)-5-([[(아세틸옥시)메톡시]카르보닐]아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[공정 1] 아세트산{[(에틸술팜닐)카르보닐]옥시}메틸

[0979] [화학식 147]



[0980]

[0981] 실시예 29 의 공정 1 과 동일하게 하여, 아세트산 (0.78 g) 및 실시예 28 의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.6 g) 로부터 표제 화합물 (0.86 g) 을 얻었다.

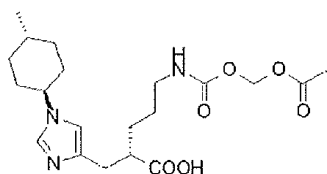
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.14 (3H, s), 2.91 (2H, q,

J = 7.4 Hz), 5.81 (2H, s).

[0982]

[공정 2] (2S)-5-([[(아세틸옥시)메톡시]카르보닐]아미노)-2-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0984] [화학식 148]



[0985]

[0986] 실시예 28 의 공정 3 및 공정 4 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (177 mg) 및 실시예

15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (200 mg) 로부터 표제 화합물 (201 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J= 6.6 Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.42-1.

52 (2H, m), 1.59-1.80 (5H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m),

2.11 (3H, s), 2.68-2.75 (1H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m)

, 3.88 (1H, tt, J= 12.1, 3.9 Hz), 5.26-5.30 (1H, br m), 5.70 (2H, s),

6.78 (1H, s), 7.78 (1H, s).

LRMS (ESI) m/z 410 [M + H]⁺.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₃₂N₃O₆: 410.22911 [M + H]⁺; found: 410.2289

2.

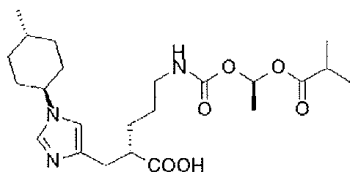
[0987]

[0988]

[실시예 32] (2S)-5-({[(1R)-1-(이소부틸옥시)에톡시]카르보닐}아미노)-2-{{[1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0989]

[화학식 149]



[0990]

[0991]

실시예 15 의 공정 4 에서 얻어진 화합물 (0.75 g) 의 물 (3.13 ml) 용액에, 2-메틸프로피온산 (1R)-1-({[(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시]카르보닐}옥시)에틸 (0.70 g) 의 아세트니트릴 (12.55 ml) 용액을 첨가하고, 실온에서 20 시간 교반하였다. 물 및 아세트산에틸을 첨가하여, 유기층을 분리하고 무수 황산마그네슘에 의해 건조시켰다. 헥산을 첨가함으로써 발생한 고체를 여과 채취하고, 감압하에 건조시킴으로써 표제 화합물 (0.15 g) 을 얻었다. 분석 조건 : Daicel Chiralpak (등록상표) AD-H, 4.6 mm x 250 mm (5 μm), 용출 용매 : 헥산/이소프로판올 (트리플루오로아세트산 0.5 v%, 디에틸아민 0.5 v% 함유) = 85/15 (1 ml/min). 유지 시간 : 9.4 분 (이성체 A ; 관측되지 않음), 11.4 분 (이성체 B ; 관측되지 않음), 13.6 분 (표제 화합물), 15.8 분 (이성체 C ; 관측되지 않음).

MS (FAB) m/z 452 [M + H]⁺.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₃H₃₈N₃O₆: 452.27606 [M + H]⁺; found: 452.275

82.

[0992]

[0993]

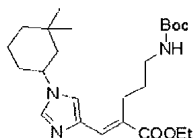
[실시예 33] 5-아미노-2-{{[1-(3,3-디메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[0994]

[공정 1] (2E)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-{{[1-(3,3-디메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌}발레르산에틸

[0995]

[화학식 150]



[0996]

[0997]

참고예 14 에서 얻어진 화합물 (553 mg) 의 테트라하이드로푸란 (15 ml) 용액에, 실온에서 염화리튬 (61 mg) 을 첨가하여 5 분간 교반하였다. 이 반응액에, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (217 μl) 을 병행하여 첨가하여 20 분간 교반하였다. 다시 참고예 15 에서 얻어진 화합물 (250 mg) 을 병행하여 첨가하여 그대로 하룻밤 교반하였다. 반응 용액에 염화암모늄 수용액을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로

마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 3/7-1/1) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (347 mg) 을 얻었다.

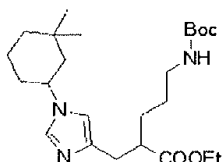
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, s), 1.18-1.24 (1H, m), 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45-1.63 (16H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 4.05-4.12 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, s)。

[0998]

[0999]

[1000]

[공정 2] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(3,3-디메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산에틸
[화합식 151]



[1001]

[1002]

본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (347 mg) 을 에탄올 (10 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (합수, 170 mg) 를 첨가하여 수소 분위기하 실온에서 7 시간 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1-아세트산에틸) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (337 mg) 을 얻었다.

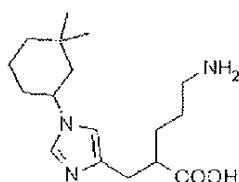
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, s), 1.14-1.22 (4H, m), 1.41-1.77 (19H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.9, 6.5 Hz), 2.73-2.80 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.04-3.15 (2H, m), 4.00 (1H, tt, J = 12.1, 3.8 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.73 (1H, br s), 6.67 (OH, s), 7.41 (1H, s)。

[1003]

[1004]

[1005]

[공정 3] 5-아미노-2-[[1-(3,3-디메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산
[화합식 152]



[1006]

[1007]

본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물에 5 N 염산 (10 ml) 을 첨가하여 6 시간 가열 환류하였다. 방랭 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 이온 교환수에 용해하고, PoraPak Rxn CX (이온 교환 수지, 2.5 g) 를 첨가하였다. 수지를 이온 교환수로 세정 후, 2.8 % 암모니아/메탄올 용액 (28 % 암모니아수를 메탄올로 10 배 희석한 용액) 으로 용출하였다. 용출액을 농축하여, 표제 화합물 (158 mg) 로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.21-1.28 (1H, m), 1.40-1.44 (1H, m), 1.50-1.78 (9H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.84-2.94 (2.33H, m), 3.55 (0.66H, t, J = 7.1 Hz), 4.13-4.20 (1H, m), 6.94 (0.66H, s), 6.96 (0.33H, s), 7.58 (0.66H, s), 7.62 (0.33H, s)。

[1008]

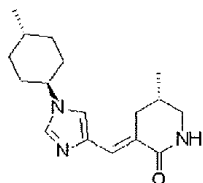
[1009]

[실시예 34] (2R,4S)-5-아미노-4-메틸-2-[[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산 및

(2S,4S)-5-아미노-4-메틸-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[1010] [공정 1] (3E,5S)-5-메틸-3-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌)피페리딘-2-온

[1011] [화학식 153]



[1012]

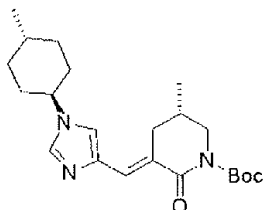
[1013] (5S)-5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카르복실산벤질 (Org. Lett, 2009년, 11권, 5410페이지) (1.0 g) 을 테트라하이드로푸란 (20 ml) 에 용해하고, 리튬헥사메틸디실라자이드 (LHMDS, 1 N 테트라하이드로푸란 용액, 4.04 ml) 를 -78 °C 에서 적하하여 20 분간 교반하였다. 계속해서 참고예 4 의 공정 3 에서 얻어진 화합물 (519 mg) 의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액을 -78 °C 에서 적하하여, 하룻밤 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 아세트산에틸-아세트산에틸/메탄올 = 92/8) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (612 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.10-1.17 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (3H, m), 2.47 (1H, ddd, J = 16.5, 11.1, 2.5 Hz), 3.06-3.12 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.88 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 5.78 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, s).

[1014]

[1015] [공정 2] (3E,5S)-5-메틸-3-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌)-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸

[1016] [화학식 154]



[1017]

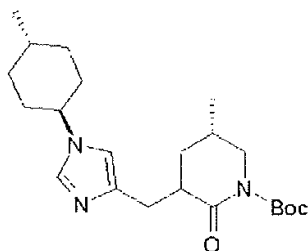
[1018] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (612 mg) 의 테트라하이드로푸란 (18 ml) 용액에 1.57 M-n-BuLi 헥산 용액 (1.49 ml) 을 -78 °C 에서 첨가하고, 45 분간 교반하였다. 다음으로 이탄산디-tert-부틸 (605 mg) 을 -78 °C 에서 첨가하고 서서히 승온시켜 그대로 하룻밤 교반하였다. 반응 용액에 물을 첨가하고 아세트산에틸로 추출하여, 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 7/3 - 3/7) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (833 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.11-1.18 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.63-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.05-2.14 (3H, m), 2.44 (1H, ddd, J = 16.8, 11.0, 2.3 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 12.5, 10.2 Hz), 3.41-3.47 (1H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, s)。

[1019]

[공정 3] (5S)-5-메틸-3-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸

[화학식 155]



[1022]

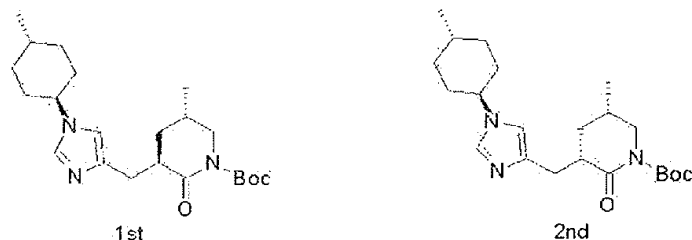
본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (830 mg) 을 에탄올 (25 ml) 에 용해하고, 10 % 팔라듐탄소 촉매 (함수, 207 mg) 를 첨가하여 수소 분위기하에 13 시간 교반하였다. 촉매를 여과, 여과액을 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (788 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.96 (2H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (1H, d, J = 6.7 Hz), 1.03-1.23 (3H, m), 1.40-1.48 (1H, m), 1.52 (6H, s), 1.53 (3H, s), 1.55-1.68 (3H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 1.96-2.10 (3H, m), 2.60-2.91 (2H, m), 3.04-3.20 (2H, m), 3.65-3.97 (2H, m), 6.73 (0.7H, s), 6.76 (0.3H, s), 7.41 (1.0H, s)。

[1024]

[공정 4] (3R,5S)-5-메틸-3-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 및 (3S,5S)-5-메틸-3-{{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸

[화학식 156]



[1027]

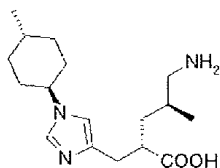
본 실시예의 공정 3 에서 얻어진 화합물 (788 mg) 을 CHIRALPAK AD-H 세미 분취 칼럼 (2.0 cm×25.0 cm) 을 사용하여 고속 액체 크로마토그래피에 의해 디아스테레오머 분할하였다. 유속 : 10 ml/min, 용출 용매 : 헥산/이소프로판올 = 88/12, 검출 파장 : 210 nm. 칼럼 온도 : 25 °C.

분할한 용액의 용매를 감압 증류 제거하여, 양 디아스테레오머를 각각 얻었다 ((3R,5S)-체 : 72 mg, (3S,5S)-체 : 371 mg). 양 디아스테레오머는 분석용 고속 액체 크로마토그래피에 의해 광학적으로 순수한 것을 확인하였다. 칼럼 : CHIRALPAK AD (0.46 cm×15.0 cm), 유속 : 1.3 ml/min, 용출 용매 : 헥산/이소프로판올 =

80/20 - 20/80, 검출 파장 : 210 nm, 유지 시간 : (3R,5S)-체 (4.6 분), (3S,5S)-체 (5.2 분).

[1030] [공정 5] (2R,4S)-5-아미노-4-메틸-2-{{1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[1031] [화학식 157]



[1032]

[1033] 실시예 33 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 4 에서 얻어진 (3R,5S)-5-메틸-3-{{1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 (72 mg) 로부터 표제 화합물 (25 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.19 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.64-1.85 (6H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J = 13.9, 6.6 Hz), 2.55-2.61 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.93 (1H, tt, J = 12.0, 3.9 Hz), 6.94 (1H, s), 7.54 (1H, s).

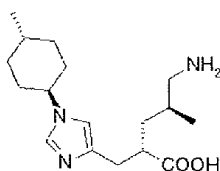
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₃₀N₃O₂: 308.23380 [M + H]⁺; found: 308.23370.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₂₉N₃NaO₂: 330.21575 [M + H]⁺; found: 330.21629.

[1034]

[1035] [공정 6] (2S,4S)-5-아미노-4-메틸-2-{{1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[1036] [화학식 158]



[1037]

[1038] 실시예 33 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 4 에서 얻어진 (3S,5S)-5-메틸-3-{{1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 (371 mg) 로부터 표제 화합물 (212 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.10-1.19 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.64-1.85 (6H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J = 13.9, 6.6 Hz), 2.55-2.61 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.93 (1H, tt, J = 12.0, 3.9 Hz), 6.94 (1H, s), 7.54 (1H, s).

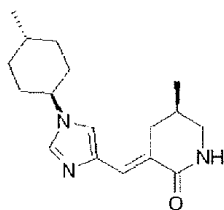
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₇H₃₀N₃O₂: 308.23380 [M + H]⁺; found: 308.23370.

[1039]

[1040] [실시예 35] (2R,4R)-5-아미노-4-메틸-2-{{1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산 및 (2S,4R)-5-아미노-4-메틸-2-{{1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[1041] [공정 1] (3E,5R)-5-메틸-3-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌}-피페리딘-2-온

[1042] [화학식 159]



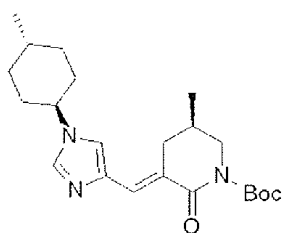
[1043]

[1044] (5R)-5-메틸-2-옥소피페리딘-1-카르복실산벤질 (Org. Lett, 2009년, 11권, 5410페이지) (772 mg) 을 테트라하이드로푸란 (15 ml) 에 용해하고, 리튬헥사메틸디실라자이드 (LHMDS, 1 N 테트라하이드로푸란 용액, 3.12 ml) 를 -78 °C 에서 적하하여 1 시간 교반하였다. 계속해서 1-(트랜스-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-카르발데히드 (600 mg) 의 테트라하이드로푸란 (5 ml) 용액을 -78 °C 에서 적하하고, 0 °C 에서 3 시간 교반하였다.

반응 용액에 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 아세트산에틸-아세트산에틸/메탄올 = 92/8) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (500 mg) 을 얻었다.

[1045] [공정 2] (3E,5R)-5-메틸-3-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸

[1046] [화학식 160]

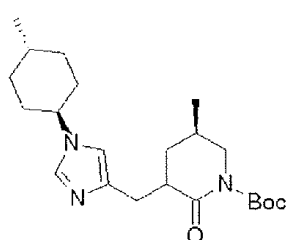


[1047]

[1048] 실시예 34 의 공정 2 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (500 mg) 로부터 표제 화합물 (492 mg) 을 얻었다.

[1049] [공정 3] (5R)-5-메틸-3-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸

[1050] [화학식 161]

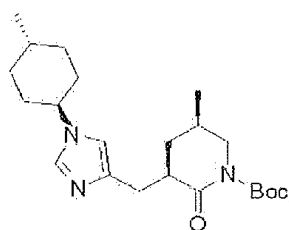


[1051]

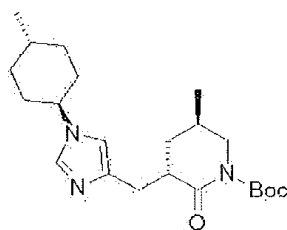
[1052] 실시예 34 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (490 mg) 로부터 표제 화합물 (460 mg) 을 얻었다.

[1053] [공정 4] (3R,5R)-5-메틸-3-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 및 (3S,5R)-5-메틸-3-{[1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸

[1054] [화학식 162]



1st peak



2nd peak

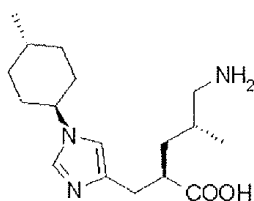
[1055]

[1056] 본 실시예의 공정 3 에서 얻어진 화합물 (460 mg) 을 CHIRALPAK AD-H 세미 분취 칼럼 (2.0 cm×25.0 cm) 을 사용하여 고속 액체 크로마토그래피에 의해 디아스테레오머 분할하였다. 유속 : 10 ml/min, 용출 용매 : 헥산/이소프로판올 = 90/10, 검출 파장 : 210 nm. 칼럼 온도 : 25 °C.

[1057] 분할한 용액의 용매를 감압 증류 제거하여, 양 디아스테레오머를 각각 얻었다 ((3R,5R)-체 : 298 mg, (3S,5R)-체 : 109 mg). 양 디아스테레오머는 분석용 고속 액체 크로마토그래피에 의해 광학적으로 순수한 것을 확인하였다. 칼럼 : CHIRALPAK AD (0.46 cm×15.0 cm), 유속 : 1 ml/min, 용출 용매 : 헥산/이소프로판올 = 80/20, 검출 파장 : 210 nm, 유지 시간 : (3R,5R)-체 (5.8 분), (3S,5R)-체 (7.6 분).

[1058] [공정 5] (2R,4R)-5-아미노-4-메틸-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[1059] [화학식 163]



[1060]

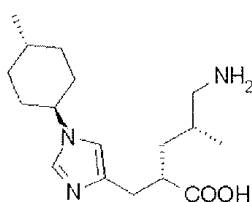
[1061] 실시예 33 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 4 에서 얻어진 (3R,5R)-5-메틸-3-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 (298 mg) 로부터 표제 화합물 (134 mg) 로서 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09-1.27 (3H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 1.63-1.86 (6H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.53 (1H, dd, J = 13.5, 6.5 Hz), 2.56-2.62 (1H, m), 2.77 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J = 13.9, 6.8 Hz), 3.93 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.55 (1H, s).

[1062]

[1063] [공정 6] (2S,4R)-5-아미노-4-메틸-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[1064] [화학식 164]



[1065]

[1066] 실시예 33 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 4 에서 얻어진 (3S,5R)-5-메틸-3-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)-2-옥소피페리딘-1-카르복실산tert-부틸 (109 mg) 로부터 표제 화합물 (12

mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.97 (3H, d, $J = 7.0$ Hz),
1.09-1.19 (2H, m), 1.36-1.51 (2H, m), 1.63-1.77 (3H, m), 1.80-1.91 (3H, m), 2.00-2.05 (3H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 13.9, 5.7$ Hz), 2.54-2.61 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 12.9, 6.3$ Hz), 2.84-2.93 (2H, m), 3.93 (1H, tt, $J = 12.5, 3.5$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s)。

[1067]

[실시예 36] 4-(아미노메틸)-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)헥산산

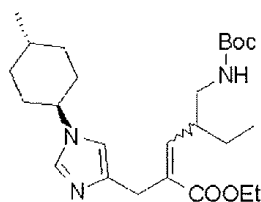
[1068]

[공정 1] 4-([tert-부톡시카르보닐]아미노)메틸-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4일]메틸)헥사-2-엔산에틸

[1069]

[화합식 165]

[1070]



[1071]

실시예 26 의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (148 mg) 을 테트라하이드로푸란 (2 ml) 에 용해하고, 리튬헥사메틸디실라자이드 (LHMDS, 1 N 테트라하이드로푸란 용액, 561 μl) 를 -78°C 에서 적하하여 1 시간 교반하였다. 계속해서 참고예 16 에서 얻어진 화합물 (113 mg) 의 테트라하이드로푸란 (1 ml) 용액을 -78°C 에서 적하하여 -78°C 에서 3 시간 교반하였다. 반응 용액에 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 여과하고, 용매를 감압 증류 제거해서 미정제 생성물을 얻었다. 이것을 염화메틸렌 (5 ml) 에 용해하여 메탄술포닐클로라이드 (87 μl) 및 트리ethyl아민 (235 μl) 을 실온에서 첨가하여 하룻밤 교반하였다. 이것에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데카-7-엔 (251 μl) 을 실온에서 첨가하여 하룻밤 교반하였다. 반응 용액에 염화메틸렌을 첨가하고, 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 박층 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (전개 용매 : 염화메틸렌/메탄올 = 95/5) 에 의해 정제하여 표제 화합물 (81 mg) 을 얻었다.

[1072]

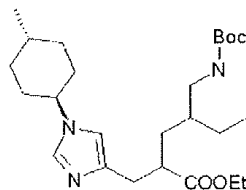
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz),
1.05-1.16 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.33-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.63 (3H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.61 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 4.05-4.19 (2H, m), 6.57 (0.5H, s), 6.59 (0.5H, s), 6.76 (1H, s), 7.39 (1H, s),
8.13 (1H, br s)。

[1073]

[공정 2] 4-([tert-부톡시카르보닐]아미노)메틸-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)헥산산에틸

[1074]

[1075] [화학식 166]



[1076]

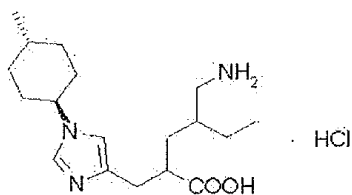
[1077] 실시예 34 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (80 mg) 로부터 표제 화합물 (47 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.83 (1H, t, J = 7.4 Hz), 0.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.04-1.15 (2H, m), 1.19 (1H, t, J = 7.0 Hz), 1.20 (1H, t, J = 7.0 Hz), 1.25-1.34 (3H, m), 1.42-1.48 (11H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.82-2.99 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.09 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.10 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.46 (1H, br s), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

[1078]

[1079] [공정 3] 4-(아미노메틸)-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)헥산산 · 염산염

[1080] [화학식 167]



[1081]

[1082] 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (47 mg) 에 5 N 염산 (2 ml) 을 첨가하여 5 시간 가열 환류하였다. 방랭 후 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 이온 교환수에 용해하여, 멤브레인 필터를 통과시켜 불필요물을 제거하고, 재차 용매 증류 제거함으로써, 표기 목적 화합물 (37 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.90-0.98 (6H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 1.36-1.57 (4H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 2.85-3.03 (5H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 7.55 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s), 8.90 (0.5H, s), 8.92 (0.5H, s)。

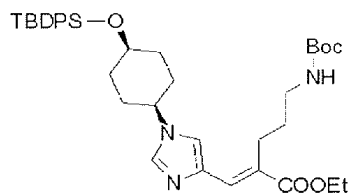
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₃₂N₃O₂: 322.24945 [M + H]⁺; found: 322.24948。

[1083]

[1084] [실시예 37] 5-아미노-2-([1-(cis-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[1085] [공정 1] (2E)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-([1-(cis-4-([tert-부틸(디페닐)실릴]옥시)시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌)발레르산에틸

[1086] [화학식 168]



[1087]

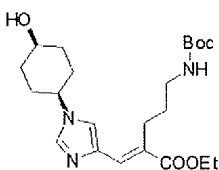
[1088] 실시예 33 의 공정 1 과 동일하게 하여, 참고예 17 에서 얻어진 화합물 (307 mg) 과 참고예 14 에서 얻어진 화합물을 사용하여, 표제 화합물 (375 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.41-1.46 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.74-1.91 (6H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.14-3.17 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.64-7.67 (5H, m)。

[1089]

[1090] [공정 2]
(2E)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(cis-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌]발레르산에틸

[1091] [화학식 169]



[1092]

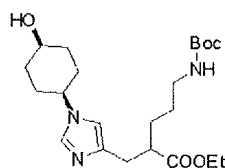
[1093] 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물을 테트라하이드로푸란 (10 ml) 에 용해하고, 불화테트라부틸암모늄테트라하이드로푸란 용액 (1.0 M, 682 μl) 을 실온에서 첨가하여 하룻밤 교반하였다. 다시 불화테트라부틸암모늄테트라하이드로푸란 용액 (1.0 M, 204 μl) 을 실온에서 첨가하여 4 일간 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 1/1-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (220 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.66-1.78 (4H, m), 1.88-1.98 (4H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.12-3.16 (2H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.94 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, s)。

[1094]

[1095] [공정 3] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-[[1-(cis-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸]발레르산에틸

[1096] [화학식 170]



[1097]

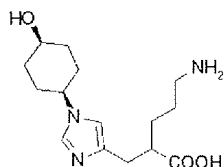
[1098] 실시예 33 의 공정 2 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (50 mg) 로부터 표제 화합물 (51 mg) 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.43 (9H, s), 1.48-1.71 (6H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 13.9$, 6.5 Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 13.7$, 7.4 Hz), 3.05-3.14 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.07-4.13 (3H, m), 4.74 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 7.45 (1H, s).

[1099]

[1100] [공정 4] 5-아미노-2-([1-(cis-4-하이드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[1101] [화학식 171]



[1102]

[1103] 실시예 33 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 3 에서 얻어진 화합물 (51 mg) 로부터 표제 화합물 (26 mg) 을 얻었다.

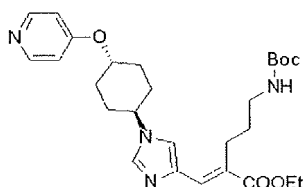
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.61-1.89 (10H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 2.85-2.92 (3H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.59 (1H, s).

[1104]

[1105] [실시예 38] 5-아미노-2-([1-[trans-4-(피리딘-4-일옥시)시클로헥실]-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산

[1106] [공정 1] (2E)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-([1-[trans-4-(피리딘-4-일옥시)시클로헥실]-1H-이미다졸-4-일]메틸렌)발레르산에틸

[1107] [화학식 172]



[1108]

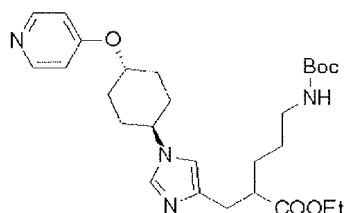
[1109] 실시예 37 의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (170 mg) 을 테트라하이드로푸란 (6 ml) 에 용해하고, 트리페닐포스핀 (137 mg), 4-하이드록시피리딘 (50 mg) 및 40 % 디이소프로필아조디카르복시레이트톨루엔 용액 (276 μl) 을 첨가하여 55 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5.5 시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 용매를 증류 제거하고 얻어진 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용출 용매 : 헥산/아세트산에틸 = 7/3-아세트산에틸) 에 의해 정제하여, 표제 화합물 (51 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48 (9H, s), 1.68-1.79 (4H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.25-2.36 (4H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 6.78-6.82 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.44 (2H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz)。

[1110]

[공정 2] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-({1-[trans-4-(피리딘-4-일옥시)시클로헥실]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산에틸

[화합식 173]



[1113]

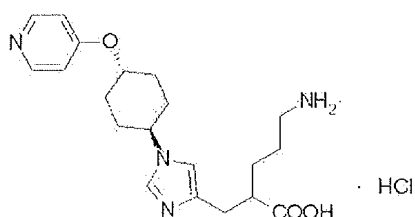
[1114] 실시예 33 의 공정 2 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (50 mg) 로부터 표제 화합물 (45 mg) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44 (9H, s), 1.51-1.70 (6H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.20-2.32 (4H, m), 2.69 (1H, dd, J = 13.7, 6.7 Hz), 2.74-2.81 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.06-3.14 (2H, m), 3.97 (1H, tt, J = 11.7, 3.9 Hz), 4.10 (3H, q, J = 7.0 Hz), 4.38 (1H, tt, J = 11.0, 3.9 Hz), 4.70 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 6.80 (2H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz), 7.45 (1H, s), 8.43 (2H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz)。

[1115]

[공정 3] 5-아미노-2-({1-[trans-4-(피리딘-4-일옥시)시클로헥실]-1H-이미다졸-4-일}메틸)발레르산 · 염산염

[화합식 174]



[1118]

[1119] 실시예 36 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (45 mg) 로부터 표제 화합물 (32 mg) 을 얻었다.

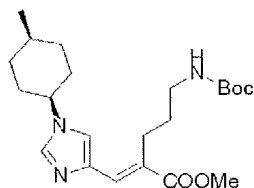
¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.69-1.89 (6H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.28-2.42 (4H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.90-2.99 (3H, m), 3.04 (2H, dd, J = 15.3, 9.0 Hz), 4.47 (1H, tt, J = 12.1, 3.9 Hz), 4.96 (1H, tt, J = 11.3, 4.3 Hz), 7.60-7.64 (3H, m), 8.63-8.65 (2H, m), 8.96-8.97 (1H, m)。

[1120]

[실시예 39] 5-아미노-2-{{1-(cis-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일}메틸}발레르산

[1122] [공정 1] (2E)-5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-{[1-(cis-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌}발레르산메틸

[1123] [화학식 175]



[1124]

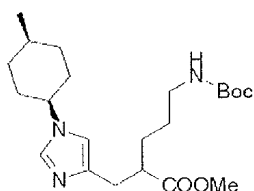
[1125] 실시예 3 의 공정 1 과 동일하게 하여, 참고예 18 에서 얻어진 화합물 (0.79 g) 로부터 표제 화합물 (1.42 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.00 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.44-1.53 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.63-1.80 (4H, m), 1.85-2.04 (5H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.13-3.17 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s)。

[1126]

[1127] [공정 2] 5-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-{[1-(cis-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산메틸

[1128] [화학식 176]



[1129]

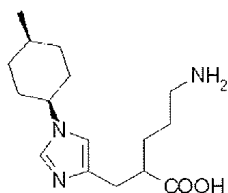
[1130] 실시예 33 의 공정 2 와 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 1 에서 얻어진 화합물 (1.42 g) 로부터 표제 화합물 (1.11 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.44 (9H, s), 1.44-1.69 (7H, m), 1.81-1.88 (4H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 3.05-3.15 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90-3.96 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 7.50 (1H, s)。

[1131]

[1132] [공정 3] 5-아미노-2-{[1-(cis-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸}발레르산

[1133] [화학식 177]



[1134]

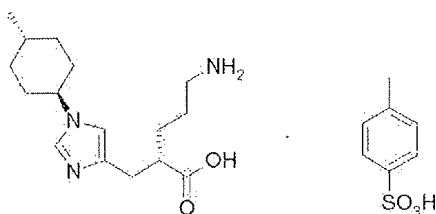
[1135] 실시예 33 의 공정 3 과 동일하게 하여, 본 실시예의 공정 2 에서 얻어진 화합물 (1.11 g) 로부터 표제 화합물 (0.39 g) 을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1.02 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.46-1.55 (3H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.80-1.87 (3H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

HRMS (ESI) m/z calcd C₁₆H₂₆N₃O₂: 294.21815 [M + H]⁺: found: 294.21739.

[실시예 40] (2S)-5-아미노-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산염 · 무수물

[화학식 178]



실시예 15의 공정 4에서 얻어진 화합물 (2.04 g)을 테트라하이드로푸란 (15 mL)에 현탁 교반시키고, p-톨루엔술폰산염 1수화물 (1.32 g)을 첨가하여, 실온에서 1일간 교반하였다. 석출 결정을 감압 여과 채취하고, 1일간 풍건시켜 표제 화합물 (3.01 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.95 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.11-1.21 (2H, m), 1.43-1.79 (7H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J = 14.5, 5.5 Hz), 2.85-2.95 (3H, m), 4.07 (1H, tt, J = 11.7, 3.9 Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.22 (1H, s).

원소 분석: C₁₆H₂₇N₃O₂ · C₇H₈O₃S,

이론치: C; 59.33, H; 7.58, N; 9.02, O; 17.18, S; 6.89,

실측치: C; 59.09, H; 7.53, N; 8.92, O; 17.22, S; 6.78.

얻어진 표제 화합물의 분말 X선 회절의 결과를 도 1 및 표 1에, 열분석 (TG/DTA)의 결과를 도 2에 나타낸다. 한편, 열분석 (TG/DTA)은 건조 질소 200 mL/분 기류하, 승온 속도 10 °C/분으로 측정하였다.

표 1

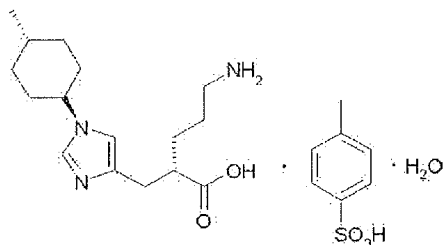
실시예 40 의 화합물의 분말 X 선 회절

회절피크	2θ (°)	면간격 d (Å)	상대 강도 (%)
3. 7	23. 9	10.0	
7. 4	11. 9	39. 0	
11. 4	7. 8	12. 2	
17. 6	5. 0	14. 3	
19. 0	4. 7	12. 4	
19. 9	4. 5	63. 6	
20. 7	4. 3	22. 1	
22. 9	3. 9	14. 0	
24. 9	3. 6	17. 6	
27. 8	3. 2	11. 0	

[1143]

[1144] [실시예 41] (2S)-5-아미노-2-([1-(trans-4-메틸시클로헥실)-1H-이미다졸-4-일]메틸)발레르산 · p-톨루엔술폰산 염 · 1수화물

[1145] [화학식 179]



[1146]

[1147] 실시예 40 에서 얻어진 화합물 (101.6 mg) 에 6 % 함수 테트라하이드로푸란 (600 μ l) 을 첨가하고, 60 °C 에서 가열 용해하였다. 실온에서 1 일간 방치하고, 석출 결정을 여과 채취한 후, 1 일간 풍건시켜 표제 화합물 (79.3 mg) 을 얻었다.

원소분석: $C_{16}H_{27}N_3O_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 1H_2O$,

이론치: C ; 57. 12, H ; 7. 71, N ; 8. 69, O ; 19. 85,

S ; 6. 63,

실측치: C ; 56. 90, H ; 7. 69, N ; 8. 67, O ; 19. 81,

S ; 6. 42.

[1148]

[1149] 얻어진 표제 화합물의 분말 X 선 회절의 결과를 도 3 및 표 2 에, 열분석 (TG/DTA) 의 결과를 도 4 에 나타낸다. 한편, 열분석 (TG/DTA) 은 건조 질소 200 ml/분 기류하, 승온 속도 10 °C/분으로 측정하였다.

표 2

실시에 41 의 화합물의 분말 X 선 회절

회절 피크	2θ (°)	면 간격 d (Å)	상대 강도 (%)
3. 9	22. 9		73. 9
6. 7	13. 1		21. 8
7. 7	11. 5		35. 3
10. 4	8. 5		20. 7
11. 5	7. 7		21. 4
13. 8	6. 4		23. 7
14. 2	6. 3		26. 9
14. 6	6. 1		31. 2
15. 5	5. 7		35. 7
16. 4	5. 4		40. 4
17. 6	5. 0		61. 9
18. 1	4. 9		48. 0
18. 8	4. 7		100
19. 6	4. 5		38. 1
20. 8	4. 3		41. 1
21. 1	4. 2		45. 3
22. 2	4. 0		51. 5
24. 3	3. 7		29. 1

[1150]

[1151]

[시험예 1] TAFIa 효소 저해 활성의 측정

[1152]

(1) TAFI의 활성화

[1153]

반응액의 조제에는 HEPES buffered saline (20 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.4, 이하 HBS) 을 사용하였다. 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 TAFI 용액 12 μl 에, 4 U/ml 인간 트롬빈, 12 U/ml 토끼 폐 트롬보모듈린, 및 12 mM CaCl_2 를 함유하는 HBS 용액을 30 μl 첨가하여, 천천히 교반한 후, 실온에서 TAFI 를 활성화시켰다. 10 분 후에 100 μM PPACK (트롬빈 저해제) 를 10 μl 첨가하여, 트롬빈을 중화함으로써 TAFI 의 활성화를 종료시켰다. 생성된 TAFIa 는 얼음 중에 보존하고, 측정에 사용하기 직전에 최종 농도 0.1 % 가 되도록 조제한 BSA (소 혈청 알부민) 를 함유하는 HBS 용액 2050 μl 로 희석하였다.

[1154]

(2) TAFIa 저해 활성의 측정

[1155]

피검 물질은 HBS 로 용해하여, 평가 농도의 10 배 농도로 이루어지는 희석 계열을 조제하였다. 96 well 플레이트의 각 well 에 80 μl 의 TAFIa 용액 및 10 μl 의 피검 물질을 첨가하고, 10 분간 진탕하여 혼화시켰다. 각 well 에 5 mg/ml 로 조제한 푸릴아크릴로일-알라닌-리신 (FAAK) 을 10 μl 씩 첨가하여, 이 혼합액의 330 nm 에서의 흡광도의 추이를 30 분간 관측하고, 기질의 분해 속도를 측정하였다.

[1156]

(3) 저해 활성 IC_{50} 의 산출

[1157]

각 well 에서의 기질의 분해 속도를 TAFIa 용액의 희석 계열로 이루어지는 표준 곡선에 적용시켜, TAFIa 활성을 산출하였다. 피검 화합물의 농도와 TAFIa 활성의 상관으로부터, 50 % 저해 농도 (IC_{50}) 를 산출하였다. 또, 대조로서 화합물 A (국제 공개 제2002/014285호 팜플렛 중의 실시예 7 의 화합물) 를 사용하였다. 결과를 표 3 에 나타낸다.

표 3

TAFIa 효소 저해 활성

실시에 번호	T A F I a I C ₅₀ (μM)
1	0. 0 2 1
2	0. 0 0 8 3
3	0. 0 0 8 8
4	0. 0 1 4
5	0. 0 3 6
6	0. 0 2 1
7	0. 0 2 6
8	0. 0 1 9
9	0. 0 1 8
1 0	0. 0 2 1
1 1	0. 0 1 4
1 2	0. 0 2 5
1 3	0. 0 1 2
1 4	0. 0 1 3
1 5 (2 R 체)	> 0. 1 0
1 5 (2 S 체)	0. 0 0 7 8
2 4	0. 0 0 8 1
2 5	0. 0 0 7 0
2 6	0. 0 2 1
3 3	0. 0 0 7 5
3 4 (2 R, 4 S 체)	0. 0 3 4
3 4 (2 S, 4 S 체)	0. 0 0 5 4
3 5 (2 R, 4 R 체)	> 0. 1 0
3 5 (2 S, 4 R 체)	0. 0 0 5 1
3 6	0. 0 1 0
3 7	0. 0 1 9
3 8	0. 0 0 9 8
3 9	0. 0 0 9 3
4 0	0. 0 0 2 6
화합물 A	0. 0 3 4

[1158]

[1159]

본 발명의 화합물은 우수한 TAFIa 저해 활성을 나타내고, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군 또는 폐색유증의 치료를 위한 의약으로서 유용하다.

[1160]

[시험예 2] 혈장 덩어리 용해 시간의 측정에 의한 선용 촉진 활성의 평가

[1161]

96 웰 플레이트에 20 μl/well 의 HBS, 50 μl/well 의 인간 정상 혈장, 10 μl/well 의 화합물 용액 (HBS 에 의해 용해하고, 동 버퍼로 단계 희석하여 화합물 용액을 조제하였다), 10 μl/well 의 tPA (액티바신 (교와 발효 기린) 을 첨부된 용해액에 의해 60 만 U/ml 가 되도록 조제하고, HBS 에 의해 희석) 를 첨가하여 교반 후, 10 μl/well 의 반응액 A (13.8 U/ml 의 인간 트롬빈, 170 mM 의 CaCl₂ 및 0.9 U/ml 의 트롬보모듈린) 를 첨가하여 다시 교반하고 플레이트 리더로 405 nm 의 흡광도를, 37 °C 에서 보온하면서 30 초마다 측정하여, 응고의 정도

를 측정하였다. 흡광도의 추이 중 선용 과정에서의 최대 흡광도 (ABS-max) 와 최소 흡광도 (ABS-min) 의 평균치 (ABS-ave : $[(ABS-max)-(ABS-min)]/2$) 에 가장 가까운 흡광도를 나타내는 시점을 1/2 lysis time (1/2 LT) 으로서 각 웰의 선용 활성의 지표로 하였다. 피험 물질의 농도와 1/2 LT 의 관계로부터, 1/2 LT 를 50 % 로 하는 농도를 EC₅₀ 으로서 산출하였다. 또, 대조로서 화합물 A (국제 공개 제2002/014285호 팜플렛 중의 실시예 7 의 화합물) 를 사용하였다. 결과를 표 4 에 나타낸다.

표 4

선용 촉진 활성	
실시예	혈장고 응해 EC ₅₀ (nM)
15 (2S 체)	12
화합물 A	65

[1162]

[1163] 본 발명의 화합물은 우수한 선용 촉진 활성을 나타내고, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 과중성 혈관내 응고 증후군 또는 폐색유증의 치료를 위한 의약으로서 유용하다.

[1164] [시험예 3] 래트 혈전 색전증 모델에서의 선용 촉진 활성의 평가

[1165] Wistar 래트 (구입처 : 닛폰 SLC 사) 를 사용하였다. 임의의 시점에서 0.5 % 메틸셀룰로오스 용액으로 조제한 피검 물질을 경구 투여하거나, 또는 생리 식염수로 조제한 피험 물질을 정맥내 투여하고, 40 분 후 또는 4 시간 후에 티오펜탈 마취하에 경정맥으로부터 생리 식염수에 의해 2.25 U/ml 로 조제한 PT 시약 (Thromboplastin C plus, Sysmex) 을 지속 주입 (16.8 ml/kg/hr x 20 min) 하였다. 양성 대조군으로서, 과잉 용량의 TAFIa 저해약 투여군을 설정하였다. PT 시약의 주입 개시로부터 45 분 후에 경정맥으로부터 시트르 산 채혈하여, 혈장을 획득하였다. 전자동 응고 측정 장치 ACL-9000 또는 ACL-TOP500CTS 를 사용하여 혈장 중에 함유되는 D-dimer 량을 측정하고, 양성 대조군의 평균치에 대한 비율을 산출하여, D-dimer 50 % 상승시키는 용량으로서 ED₅₀ 을 산출하였다.

[1166] 본 발명의 화합물은 생체내에서 우수한 선용 촉진 활성을 나타내고, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 폐혈증, 과중성 혈관내 응고 증후군 또는 폐색유증의 치료를 위한 의약으로서 유용하다.

[1167] (제제예 1) 하드캡슐제

[1168] 표준 2 분식 하드젤라틴 캡슐의 각각에, 100 mg 분말상의 실시예 1 의 화합물, 150 mg 의 락토오스, 50 mg 의 셀룰로오스 및 6 mg 의 스테아르산마그네슘을 충전함으로써 단위 캡슐을 제조하고, 세정 후, 건조시킨다.

[1169] (제제예 2) 소프트캡슐제

[1170] 소화성 유상물, 예를 들어, 대두유, 면실유 또는 올리브유 중에 넣은, 실시예 2 의 화합물의 혼합물을 조제하고, 정(正)치환 펄프로 젤라틴 중에 주입하여, 100 mg 의 활성 성분을 함유하는 소프트캡슐을 얻고, 세정 후, 건조시킨다.

[1171] (제제예 3) 정제

[1172] 통상적인 방법에 따라서, 100 mg 의 실시예 3 의 화합물, 0.2 mg 의 콜로이드성 이산화규소, 5 mg 의 스테아르산마그네슘, 275 mg 의 미결정성 셀룰로오스, 11 mg 의 전분 및 98.8 mg 의 락토오스를 사용하여 제조한다.

[1173] 또, 원한다면 제피 (劑皮) 를 도포한다.

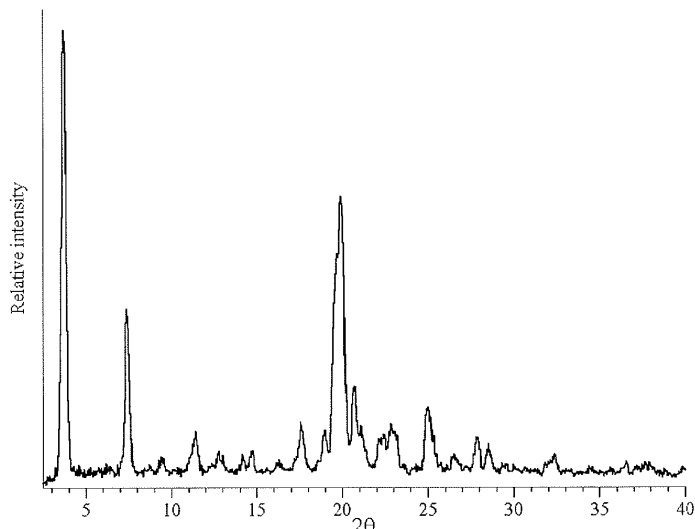
[1174] (제제예 4) 현탁제

[1175] 5 ml 중에, 100 mg 의 미분화시킨 실시예 4 의 화합물, 100 mg 의 나트륨카르복시메틸셀룰로오스, 5 mg 의 벤조산나트륨, 1.0 g 의 소르비톨 용액 (일본 약국방) 및 0.025 ml 의 바닐린을 함유하도록 제조한다.

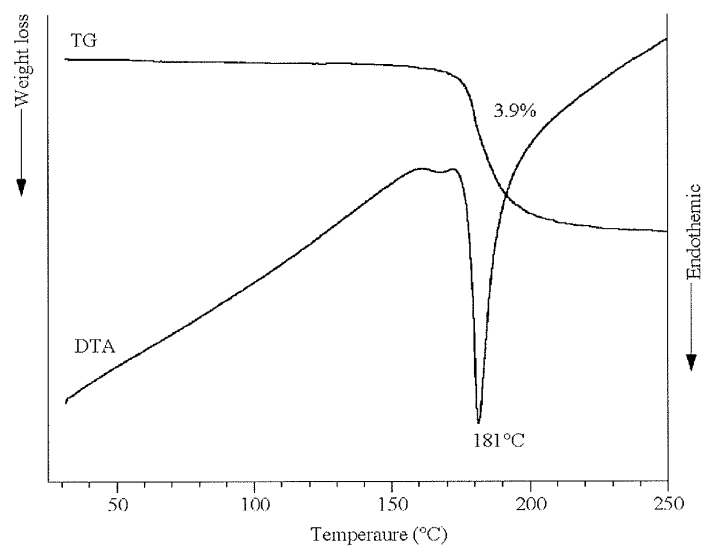
- [1176] (제제예 5) 크림
- [1177] 40 % 의 화이트 페트로탁툼, 3 % 의 미결정성 왁스, 10 % 의 라놀린, 5 % 의 스펀 20, 0.3 % 의 트윈 20 및 41.7 % 의 물로 이루어지는 5 g 의 크림 중에 100 mg 의 미분화시킨 실시예 5 의 화합물을 혼입함으로써 제조한다.
- [1178] (제제예 6) 주사제
- [1179] 1.5 중량% 의 실시예 6 의 화합물을, 10 중량% 의 프로필렌글리콜 중에서 교반하고, 이어서, 주사용수로 일정 용량으로 조정한 후, 멸균하여 주사제로 한다.
- [1180] **산업상 이용가능성**
- [1181] 본 발명의 일반식 (I) 을 갖는 시클로알킬기로 치환된 이미다졸 유도체 또는 그 약리상 허용되는 염은 우수한 TAFIa 효소 저해 활성을 갖고, 심근경색, 협심증, 급성 관부전 증후군, 뇌경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 말초동맥 색전증, 패혈증, 파종성 혈관내 응고 증후군, 폐섬유증 등의 치료약으로서, 또한, 혈전 색전증에서 유래하는 질환의 치료약으로서 유용하다.

도면

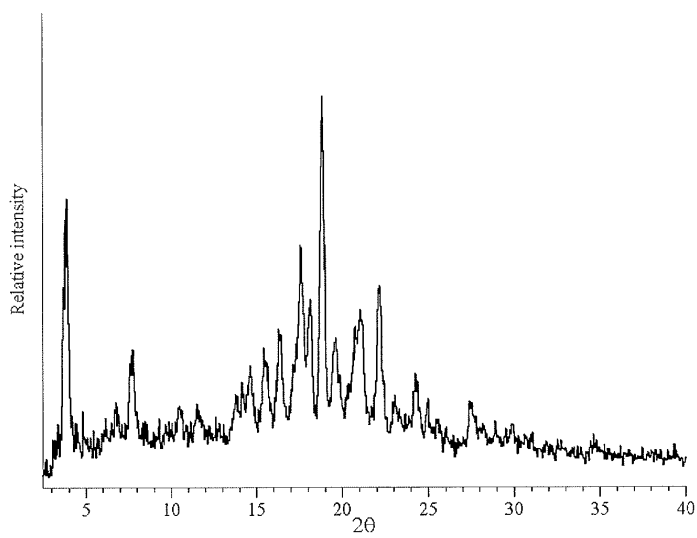
도면1



도면2



도면3



도면4

