



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0127754
(43) 공개일자 2012년11월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/427 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7028837(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2005년12월19일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2007-7013861
원출원일자(국제) 2005년12월19일
심사청구일자 2010년12월17일
- (85) 번역문제출일자 2012년11월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2005/046161
- (87) 국제공개번호 WO 2006/069063
국제공개일자 2006년06월29일
- (30) 우선권주장
60/638,202 2004년12월20일 미국(US)

- (71) 출원인
제넨테크, 임크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
코헨, 프레데릭
미국 94118 캘리포니아주 샌 프란시스코 아파트먼
트 넘버 143맥앨리스터 스트리트 2001
조이, 비키 시아오-웨이
미국 94133 캘리포니아주 샌 프란시스코 아파트먼
트 넘버 108체스트넛 스트리트 650
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김영, 양영준

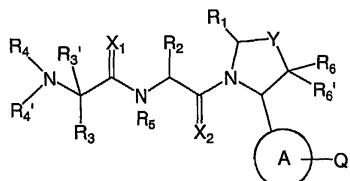
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 I A P의 피롤리딘 억제제

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 약성 종양을 치료하기 위한 치료제로서 유용한 IAP의 신규 억제제를 제공한다.

<화학식 I>



식 중에서, A, Q, X₁, X₂, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{4'}, R₅, R₆ 및 R_{6'}은 명세서에 기재된 바와 같다.

(72) 발명자
리, 쿠옹
미국 94015 캘리포니아주 달리 시티 웨스트데일 애
비뉴 45

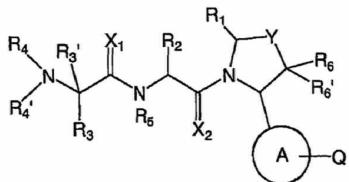
풀리게어, 존, 에이.
미국 94010 캘리포니아주 벌링게임 뱅쿠버 애비뉴
1419

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물을 세포 내에 도입시키는 것을 포함하는, 세포에서 세포자멸(apoptosis)을 유도하는 방법.

<화학식 I>



식 중에서,

A는 1개 내지 4개의 혼테로원자 N, O 또는 S를 함유한 5원의 방향족 혼테로사이클이며, 하나 이상의 R₇ 및 R₈ 기로 임의로 치환되고;

Q는 H, 알킬, 카르보사이클, 혼테로사이클이며, 여기서 알킬 중 하나 이상의 CH₂ 또는 CH 기는 -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-, -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈-, -NR₈-SO₂-, -NR₈-C(O)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-NR₈-, -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- 또는 -O-C(O)-로 임의로 치환되고, 알킬, 카르보사이클 및 혼테로사이클은 하나 이상의 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 혼테로사이클로 임의로 치환되고;

X₁ 및 X₂는 서로 독립적으로 O 또는 S이고;

Y는 결합, (CR₇R₇)_n, O 또는 S이며, 여기서 n은 1 또는 2이고, R₇은 H, 할로겐, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아미노, 아릴아미노, 알킬아미노, 아르알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬옥시이고;

R₁은 H이거나, 또는 R₁ 및 R₂는 함께 5원 내지 8원의 고리를 형성하고;

R₂는 할로겐, 히드록실, 옥소, 티온, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오, 술포닐, 아미노 및 니트로로 각각 임의로 치환된 알킬, 카르보사이클, 카르보시클릴알킬, 혼테로사이클 또는 혼테로시클릴알킬이고;

R₃은 H, 또는 할로겐 또는 히드록실로 임의로 치환된 알킬이거나, 또는 R₃ 및 R₄는 함께 3원 내지 6원의 혼테로사이클을 형성하고;

R₃'은 H이거나, 또는 R₃ 및 R₃'은 함께 3원 내지 6원의 카르보사이클을 형성하고;

R₄ 및 R₄'은 독립적으로 H, 히드록실, 아미노, 알킬, 카르보사이클, 카르보시클로알킬, 카르보시클로알킬옥시, 카르보시클로알킬옥시카르보닐, 혼테로사이클, 혼테로시클로알킬, 혼테로시클로알킬옥시 또는 혼테로시클로알킬옥시카르보닐이고, 여기서 각 알킬, 카르보시클로알킬, 카르보시클로알킬옥시, 카르보시클로알킬옥시카르보닐, 혼테로사이클, 혼테로시클로알킬, 혼테로시클로알킬옥시 및 혼테로시클로알킬옥시카르보닐은 할로겐, 히드록실, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 알콕시, 아미노, 이미노 및 니트로로 임의로 치환되거나; 또는 R₄ 및 R₄'은 함께 혼테로사이클을 형성하고;

R₅는 H 또는 알킬이고;

R₆ 및 R₆'은 서로 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고;

R₇은 각 경우에 H, 시아노, 히드록실, 메르캅토, 할로겐, 니트로, 카르복실, 아미디노, 구아니디노, 알킬, 카르보사이클, 혼테로사이클 또는 -U-V이고, 여기서 U는 -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-,

$-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-$, $-C(O)-O-$ 또는 $-O-C(O)-$ 이고, V는 알킬, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고, 알킬 중 하나 이상의 CH_2 또는 CH 기는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-$, $-C(O)-O-$ 또는 $-O-C(O)-$ 로 임의로 치환되고, 알킬, 카르보사이클 및 헤�테로사이클은 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니딘, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤�테로사이클로 임의로 치환되고;

R_8 은 H, 알킬, 카르보사이클 또는 헤�테로사이클이며, 상기 알킬 중 하나 이상의 CH_2 또는 CH 기는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)$, 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 치환되고, 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤�테로사이클은 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소 (=O), 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤�테로사이클로 임의로 치환된다.

명세서

기술분야

[0001]

본 출원은 2004년 12월 20일자에 제출된 미국 가출원 제60/638,202호를 미국 특허법 35 U.S.C. § 119(e)(1)하에서 우선권으로 주장하며, 이는 본원에서 그 내용 전체가 참조로 포함된다.

[0002]

본 발명은 포유동물에서 치료 또는 예방에 유용한 유기 화합물, 구체적으로 암 치료에 유용한 IAP 단백질의 억제제에 관한 것이다.

배경기술

[0003]

세포자멸(apoptosis) 또는 프로그램된 세포 사멸(programmed cell death)은 무척추동물 및 척추동물의 발달 및 항상성에서 중요한 역할을 하는, 유전자적으로 생화학적으로 조절되는 메카니즘이다. 조기의 세포 사멸을 유발하는 세포자멸의 이소성(aberrancy)은 각종 발달 장애와 연관되어 있다. 세포 사멸의 부족 상태를 만드는 세포자멸의 결함은 암 및 만성 바이러스 감염과 연관된다 (문헌 [Thompson et al., (1995) Science 267, 1456-1462]).

[0004]

세포자멸에서 주요 이펙터 분자 중 하나는 카스파제(caspase) (시스테인 함유 아스파르테이트 특이적 프로테아제(cysteine containing aspartate specific protease))이다. 카스파제는, 아스파르트산 잔기 이후를 절단하는 강력한 프로테아제이며, 일단 활성화되면 세포 내에서 생체 세포 단백질을 소화시킨다. 카스파제가 상기와 같은 강력한 프로테아제이기 때문에, 이 부류 단백질의 염격한 조절은 조기의 세포 사멸을 예방하는데 필수적이다. 일반적으로, 카스파제는, 대체로 활성화되기 위해서는 단백질분해 과정을 요구하는 불활성 효소원(zymogen)으로 합성된다. 이러한 단백질분해 과정은 카스파제가 조절되는 단 하나의 수단이다. 제2 메카니즘은, 카스파제와 결합하여 이를 억제하는 부류의 단백질을 통하는 것이다.

[0005]

카스파제를 억제하는 분자의 부류는 세포자멸 억제제(Inhibitor of Apoptosis; IAP)이다 (문헌 [Deveraux et al., J Clin Immunol (1999), 19:388-398]). IAP는, 배콜로바이러스에서 항-세포자멸성 유전자인 P35 단백질을 치환시키는 이들의 기능적 능력에 의해 처음 발견되었다 (문헌 [Crook et al. (1993) J Virology 67, 2168-2174]). IAP는 초파리(*Drosophila*)에서 인간에 이르는 유기체에서 설명된다. 이들의 기원에 상관없이, 구조적으로 IAP는 1개 내지 3개의 배콜로바이러스 IAP 반복(Baculovirus IAP repeat; BIR) 도메인을 함유하며, 이들 중 대부분은 또한 카르복실-말단 링 평거 모티프(RING finger motif)를 갖는다. BIR 도메인 그 자체는, 아연 이온을 배위시키는 시스테인 및 히스티딘 잔기와 함께 4개의 알파-헬릭스 및 3개의 베타-가닥을 함유하는 약 70 개 잔기의 아연 결합 도메인이다 (문헌 [Hinds et al., (1999) Nat. Struct. Biol. 6, 648-651]). 상기 BIR 도메인은 카스파제를 억제하여 세포자멸을 억제함으로써 항-세포자멸 효과를 생성시키는 것으로 고려된다. 예로서, 인간 X-염색체 연결 IAP (XIAP)는 카스파제 3, 카스파제 7, 및 카스파제 9의 Apaf-1-시토크롬 C 매개 활성화를 억제한다 (문헌 [Deveraux et al., (1998) EMBO J. 17, 2215-2223]). 카스파제 3 및 7은 XIAP의 BIR2 도메인에 의해 억제되며, 한편 XIAP의 BIR3 도메인은 카스파제 9 활성의 억제를 담당한다. XIAP는 대부분의 성인 및 태아 조직에서 편재하게 발현되며 (문헌 [Liston et al., Nature, 1996, 379(6563):349]), NCI 60 세포주

패널의 다수의 종양 세포주에서 과발현된다 (문헌 [Fong et al, Genomics, 2000, 70:113]; [Tamm et al, Clin. Cancer Res. 2000, 6(5):1796]). 종양 세포에서 XIAP가 과발현됨으로써 다양한 예비-세포자멸 자극에 대해 보호된다는 것이 입증되어 있으며, 상기 과발현은 화학요법에 대한 내성을 증대시킨다 (문헌 [LaCasse et al, Oncogene, 1998, 17(25):3247]). 이와 일관되게, XIAP 단백질 수준과 생존 간의 밀접한 상호 관계가 급성 골 수성 백혈병을 가진 환자에게서 입증되어 있다 (탐과 그의 동료들(Tamm et al)의 상기 문헌). 안티센스 올리고 뉴클레오티드에 의한 XIAP의 하향-조절은 시험관내 및 생체내 둘다에서 종양 세포를 다양한 예비-세포자멸성 작용제에 의해 유도되는 사멸에 감작시킨다는 것이 제시되었다 (문헌 [Sasaki et al, Cancer Res., 2000, 60(20):5659]; [Lin et al, Biochem J., 2001, 353:299]; [Hu et al, Clin. Cancer Res., 2003, 9(7):2826]). 또한, Smac/DIABLO-유도 웨터드는 다수의 상이한 종양 세포주를 다양한 예비-세포자멸성 약물에 의해 유도되는 세포자멸에 감작시킨다는 것이 입증되어 있다 (문헌 [Arnt et al, J. Biol. Chem., 2002, 277(46):44236]; [Fulda et al, Nature Med., 2002, 8(8):808]; [Guo et al, Blood, 2002, 99(9):3419]; [Vucic et al, J. Biol. Chem., 2002, 277(14):12275]; [Yang et al, Cancer Res., 2003, 63(4):831]).

[0006] 흑색종 IAP (ML-IAP)는 대부분의 정상 성인 조직에서 검출가능하지 않은 IAP이나, 흑색종에서는 강력하게 상향 조절된다 (문헌 [Vucic et al., (2000) Current Bio 10:1359-1366]). 단백질 구조 결정은 ML-IAP BIR 및 링 핑거 도메인과 인간 XIAP에 존재하는 상응하는 도메인인 C-IAP1 및 C-IAP2와의 유의한 상동성을 입증하였다. ML-IAP의 BIR 도메인은 XIAP의 BIR2 및 BIR3, 즉 C-IAP1 및 C-IAP2에 가장 유사한 것으로 보이며, 결실 분석에 의해 결정된 바와 같이, 세포자멸 억제를 담당하는 것으로 보인다. 더욱이, 부치크와 그의 동료들(Vucic et al.)은 ML-IAP가 세포자멸 유도 화학요법제를 억제할 수 있다는 것을 입증하였다. ML-IAP를 과발현하는 흑색종의 세포 배양 시스템에서 아드리아마이신 및 4-tert 부틸페놀 (4-TBP)과 같은 작용제를 시험하였더니 화학요법제가 정상 흑색 세포 대조군에 비해 상기 과발현 세포를 사멸시키는데 유의적으로 덜 효과적이었다. ML-IAP가 항-세포자멸 활성을 생성시키는 메카니즘은 부분적으로 카스파제 3 및 9의 억제를 통해서이다. ML-IAP는 카스파제 1, 2, 6 또는 8을 효과적으로 억제시키지 못한다.

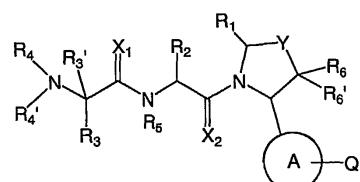
[0007] 세포자멸이 다중 상호작용 인자로 염격하게 조절되는 경로이기 때문에, IAP가 그 자체로 조절된다는 발견은 이상하지 않다. 초파리에서, 리퍼(Reaper; rpr), 헤드 인볼루션 디펙티브(Head Involution Defective; hid) 및 GRIM 단백질은 물리적으로 상호작용하여 IAP의 초파리 과의 항-세포자멸성을 억제한다. 포유동물에서, 단백질 SMAC/DIABLO은 IAP를 차단하도록 작용하여 세포자멸이 진행되게 한다. 정상적인 세포자멸 동안, SMAC가 활성 형태로 발달하여 미토콘드리아에서 세포질로 방출되며, 여기서 이들은 IAP와 물리적으로 결합하여 IAP가 카스파제와 결합하지 못하게 하는 것으로 나타났다. IAP의 이러한 억제는 상기 카스파제가 활성인 상태가 되게 하여 세포자멸을 진행하게 한다. 흥미롭게도, IAP 억제제 간의 서열 상동성은 처리된 활성 단백질의 N-말단에서 4개의 아미노산 모티프를 갖는 것으로 나타났다. 상기 테트라펩티드는 BIR 도메인 내 소수성 포켓에 결합하는 것으로 보이며, BIR 도메인의 카스파제에의 결합을 파괴시킨다 (문헌 [Chai et al., (2000) Nature 406:855-862], [Liu et al., (2000) Nature 408:1004-1008], [Wu et al., (2000) Nature 408 1008-1012]).

발명의 내용

발명의 요약

본 발명의 한 국면에서, 화학식 I의 IAP 단백질의 신규한 억제제 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다.

[0010] <화학식 I>



[0011]

식 중에서,

[0013] A는 1개 내지 4개의 혼테로원자 N, O 또는 S를 함유한 5원의 방향족 혼테로사이클이며, 하나 이상의 R₇ 및 R₈ 기로 임의로 치환되고;

[0014] Q는 H, 알킬, 카르보사이클, 혼테로사이클이며, 여기서 알킬 중 하나 이상의 CH₂ 또는 CH 기는 -O-, -S-,

$-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-$, $-C(O)-O-$ 또는 $-O-C(O)-$ 로 임의로 치환되고, 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 하나 이상의 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤�테로사이클로 임의로 치환되고;

[0015] X_1 및 X_2 는 서로 독립적으로 0 또는 S이고;

[0016] Y는 결합, $(CR_7R_7)_n$, 0 또는 S이며, 여기서 n은 1 또는 2이고, R_7 은 H, 할로겐, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아미노, 아릴아미노, 알킬아미노, 아르알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬옥시이고;

[0017] R_1 은 H이거나, 또는 R_1 및 R_2 는 함께 5원 내지 8원의 헤테로사이클을 형성하고;

[0018] R_2 는 할로겐, 히드록실, 옥소, 티온, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오, 술포닐, 아미노 및 니트로로 각각 임의로 치환된 알킬, 카르보사이클, 카르보시클릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤�테로시클릴알킬이고;

[0019] R_3 은 H, 또는 할로겐 또는 히드록실로 임의로 치환된 알킬이거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께 3원 내지 6원의 헤테로사이클을 형성하고;

[0020] R_3' 은 H이거나, 또는 R_3 및 R_3' 은 함께 3원 내지 6원의 카르보사이클을 형성하고;

[0021] R_4 및 R_4' 은 독립적으로 H, 히드록실, 아미노, 알킬, 카르보사이클, 카르보시클로알킬, 카르보시클로알킬옥시, 카르보시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬옥시 또는 헤�테로시클로알킬옥시카르보닐이고, 여기서 각 알킬, 카르보시클로알킬, 카르보시클로알킬옥시, 카르보시클로알킬옥시카르보닐, 헤�테로사이클, 헤�테로시클로알킬, 헤�테로시클로알킬옥시 및 헤�테로시클로알킬옥시카르보닐은 할로겐, 히드록실, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 알콕시, 아미노, 이미노 및 니트로로 임의로 치환되거나; 또는 R_4 및 R_4' 은 함께 헤테로사이클을 형성하고;

[0022] R_5 는 H 또는 알킬이고;

[0023] R_6 및 R_6' 은 서로 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이고;

[0024] R_7 은 H, 시아노, 히드록실, 메르캅토, 할로겐, 니트로, 카르복실, 아미디노, 구아니디노, 알킬, 카르보사이클, 헤�테로사이클 또는 $-U-V$ 이고, 여기서 U는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-$, $-C(O)-O-$ 또는 $-O-C(O)-$ 이고, V는 알킬, 카르보사이클 또는 헤�테로사이클이고, 알킬 중 하나 이상의 CH_2 또는 CH 기는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-C(O)-O-$ 또는 $-O-C(O)-$ 로 임의로 치환되고, 알킬, 카르보사이클 및 헤�테로사이클은 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤�테로사이클로 임의로 치환되고;

[0025] R_8 은 H, 알킬, 카르보사이클 또는 헤�테로사이클이며, 상기 알킬 중 하나 이상의 CH_2 또는 CH 기는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)$, 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 치환되고, 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤�테로사이클은 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소 (=O), 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노 니트로, 아미디노, 구아니디노 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤�테로사이클로 임의로 치환된다.

[0026] 본 발명의 또 다른 국면에서, 화학식 I의 화합물 및 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0027] 본 발명의 또 다른 국면에서, 화학식 I의 화합물을 세포 내에 도입시키는 것을 포함하는, 세포에서 세포자멸을 유도하는 방법을 제공한다.

[0028] 본 발명의 또 다른 국면에서, 화학식 I의 화합물을 세포 내에 도입시키는 것을 포함하는, 세포를 세포자멸 신호에 감작시키는 방법을 제공한다.

- [0029] 본 발명의 또 다른 국면에서, IAP 단백질을 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, IAP 단백질이 카스파제 단백질에 결합하는 것을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 국면에서, 유효량의 화학식 I의 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 IAP 단백질의 과발현과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] "아실"은 화학식 $-C(O)-R$ 로 나타내어지는 치환체를 함유한 카르보닐을 의미하며, 상기 R은 H, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보사이클-치환된 알킬 또는 헤테로사이클-치환된 알킬이고, 여기서 알킬, 알콕시, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 본원에 정의된 바와 같다. 아실 기는 알카노일 (예, 아세틸), 아로일 (예, 벤조일) 및 헤테로아로일을 포함한다.
- [0032] "알킬"은 달리 명시되지 않았다면 탄소 원자수 12 이하의 분자 또는 비분자, 포화 또는 불포화 (즉, 알케닐, 알키닐) 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 또 다른 용어의 일부로서 사용되는 경우에, 예를 들어 "알킬아미노", 알킬부는 포화 탄화수소 사슬일 수 있으나, 또한 불포화 탄화수소 탄소 사슬, 예컨대 "알케닐아미노" 및 "알키닐아미노"도 포함한다. 특정 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, n-헵틸, 3-헵틸, 2-메틸헥실 등이 있다. 용어 "저급 알킬" C_1-C_4 알킬" 및 "탄소 원자수 1 내지 4의 알킬"은 동의어이며 상호교환가능하게 사용되고, 메틸, 에틸, 1-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 1-부틸, sec-부틸 또는 t-부틸을 의미한다. 달리 명시하지 않았다면, 치환된 알킬 기는 1개, 예를 들어 동일하거나 상이할 수 있는 2개, 3개 또는 4개의 치환체를 함유할 수 있다. 치환체의 예로는, 달리 정의하지 않았다면, 할로겐, 아미노, 히드록실, 보호된 히드록실, 메르캅토, 카르복시, 알콕시, 니트로, 시아노, 아미디노, 구아니디노, 우레아, 술포닐, 술피닐, 아미노술포닐, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 아미노카르보닐, 아실아미노, 알콕시, 아실, 아실옥시, 카르보사이클, 헤테로사이클이 있다. 상기 치환된 알킬 기의 예로는 시아노메틸, 니트로메틸, 히드록시메틸, 트리틸옥시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 아미노메틸, 카르복시메틸, 카르복시에틸, 카르복시프로필, 알킬옥시카르보닐메틸, 알릴옥시카르보닐아미노메틸, 카르바모일옥시메틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, t-부톡시메틸, 아세톡시메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 요오도메틸, 트리플루오로메틸, 6-히드록시헥실, 2,4-디클로로(n-부틸), 2-아미노(이소-프로필), 2-카르바모일옥시에틸 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 알킬 기는 카르보사이클 기로 치환될 수 있다. 예로는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸 및 시클로헥실메틸 기, 뿐만 아니라 상응하는 -에틸, -프로필, -부틸, -펜틸, -헥실 기 등이 있다. 치환된 알킬로는 치환된 메틸, 예를 들어 "치환된 C_n-C_m 알킬" 기와 같이 동일한 치환체로 치환된 메틸 기가 있다. 치환된 메틸 기의 예로는 히드록시메틸, 보호된 히드록시메틸 (예, 테트라히드로파라닐옥시메틸), 아세톡시메틸, 카르바모일옥시메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 카르복시메틸, 브로모메틸 및 요오도메틸과 같은 기가 있다.
- [0033] "아미딘"은 기 $-C(NH)-NHR$ 을 의미하며, 상기 R은 H 또는 알킬 또는 아르알킬이다. 특정 아미딘은 기 $-NH-C(NH)-NH_2$ 이다.
- [0034] "아미노"는 1급 (즉, $-NH_2$), 2급 (즉, $-NRH$) 및 3급 (즉, $-NRR$) 아민을 의미한다. 특정 2급 및 3급 아민은 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 디아릴아민, 아르알킬아민 및 디아르알킬아민이며, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같고, 임의로 치환된다. 특정 2급 및 3급 아민은 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 이소프로필아민, 페닐아민, 벤질아민 디메틸아민, 디에틸아민, 디프로필아민 및 디이소프로필아민이다.
- [0035] 본원에서 사용되는 바와 같은 "아미노-보호기"는 아미노 기를 차단하거나 보호하는 반면에 반응이 화합물의 다른 관능기에서 수행되도록 하는데 통상적으로 사용되는 기의 유도체를 나타낸다. 이러한 보호기의 예는 카르바메이트, 아미드, 알킬 및 아릴 기, 이민, 뿐만 아니라 목적하는 아민 기를 재생성시키기 위해 분리할 수 있는 다수의 N-헤테로원자가 있다. 특정 아미노 보호기로는 Boc, Fmoc 및 Cbz이 있다. 이들 기의 추가 예들은 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7]; [E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5], 및 [T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981]에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노"는 상기 아미노-보호기 중 하나로 치환된 아미노 기를 나타낸다.

[0036]

"아릴"은, 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용되는 경우에, 명시된 탄소 원자수 또는 명시되지 않은 경우에 탄소 원자수 14 이하의 융합되거나 융합되지 않은 카르보시클릭 방향족 기를 의미한다. 특정 아릴 기는 페닐, 나프틸, 비페닐, 폐난트레닐, 나프타세닐 등이다 (예를 들어 문헌 [Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985]] 참조). 특정 아릴은 페닐이다. 치환된 페닐 또는 치환된 아릴은, 달리 명시하지 않았다면 할로겐 (F, Cl, Br, I), 히드록시, 보호된 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬 (예를 들어 C₁-C₆ 알킬), 알콕시 (예를 들어 C₁-C₆ 알콕시), 벤질옥시, 카르복시, 보호된 카르복시, 카르복시메틸, 보호된 카르복시메틸, 히드록시메틸, 보호된 히드록시메틸, 아미노메틸, 보호된 아미노메틸, 트리플루오로메틸, 알킬술포닐아미노, 알킬술포닐아미노알킬, 아릴술포닐아미노, 아릴술로닐아미노알킬, 헤테로시클릴술포닐아미노, 헤테로시클릴술포닐아미노알킬, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 명시한 다른 기로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 예를 들어 1개 내지 2개, 1개 내지 3개 또는 1개 내지 4개의 치환체로 치환된 페닐 기 또는 아릴 기를 의미한다. 상기 치환체에서 하나 이상의 메탄 (CH) 및/또는 메틸렌 (CH₂) 기는 또한 상기에 나타낸 치환체와 유사한 기로 치환할 수 있다. 용어 "치환된 페닐"의 예는 모노- 또는 디(할로)페닐 기, 예컨대 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 4-클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 3,4-디브로모페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐 등; 모노- 또는 디(히드록시)페닐 기, 예컨대 4-히드록시페닐, 3-히드록시페닐, 2,4-디히드록시페닐, 그의 보호된-히드록시 유도체 등; 니트로페닐 기, 예컨대 3- 또는 4-니트로페닐; 시아노페닐 기, 예를 들어, 4-시아노페닐; 모노- 또는 디(저급 알킬)페닐 기, 예컨대 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-메틸페닐, 4-(이소-프로필)페닐, 4-에틸페닐, 3-(n-프로필)페닐 등; 모노 또는 디(알콕시)페닐 기, 예를 들어 3,4-디메톡시페닐, 3-메톡시-4-벤질옥시페닐, 3-메톡시-4-(1-클로로메틸)벤질옥시-페닐, 3-에톡시페닐, 4-(이소프로포시)페닐, 4-(t-부톡시)페닐, 3-에톡시-4-메톡시페닐 등; 3- 또는 4- 트리플루오로메틸페닐; 모노- 또는 디카르복시페닐 또는 (보호된 카르복시)페닐 기, 예컨대 4-카르복시페닐; 모노- 또는 디(히드록시메틸)페닐 또는 (보호된 히드록시메틸)페닐, 예컨대 3-(보호된 히드록시메틸)페닐 또는 3,4-디(히드록시메틸)페닐; 모노- 또는 디(아미노메틸)페닐 또는 (보호된 아미노메틸)페닐, 예컨대 2-(아미노메틸)페닐 또는 2,4-(보호된 아미노메틸)페닐; 또는 모노- 또는 디(N-(메틸술포닐아미노))페닐, 예컨대 3-(N-메틸술포닐아미노))페닐을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 또한, 용어 "치환된 페닐"은, 치환체가 상이한 이치환된 페닐 기, 예를 들어 예를 들어, 3-메틸-4-히드록시페닐, 3-클로로-4-히드록시페닐, 2-메톡시-4-브로모페닐, 4-에틸-2-히드록시페닐, 3-히드록시-4-니트로페닐, 2-히드록시-4-클로로페닐 등, 뿐만 아니라 치환체가 상이한 삼치환된 페닐 기, 예를 들어 3-메톡시-4-벤질옥시-6-메틸 술포닐아미노, 3-메톡시-4-벤질옥시-6-페닐 술포닐아미노, 및 치환체가 상이한 사치환된 페닐 기, 예컨대 3-메톡시-4-벤질옥시-5-메틸-6-페닐 술포닐아미노를 나타낸다. 특정 치환된 페닐 기는 2-클로로페닐, 2-아미노페닐, 2-브로모페닐, 3-메톡시페닐, 3-에톡시-페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-메톡시페닐, 3-에톡시-4-벤질옥시페닐, 3,4-디에톡시페닐, 3-메톡시-4-벤질옥시페닐, 3-메톡시-4-(1-클로로메틸)벤질옥시-페닐, 3-메톡시-4-(1-클로로메틸)벤질옥시-6-메틸 술포닐 아미노페닐 기이다. 융합된 아릴 고리는, 또한 치환된 알킬 기와 동일한 방식으로 본원에 명시된 임의의, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개 치환체로 치환될 수 있다.

[0037]

"카르보시클릴", "카르보시클릭", "카르보사이클" 및 "카르보시클로"는, 단독으로 및 복합기 중에서 잔기로서 사용되는 경우 (예컨대 카르보시클로알킬 기), 포화 또는 불포화 방향족 또는 비방향족일 수 있는 탄소 원자수 3 내지 14, 예를 들어 탄소 원자수 3 내지 7의 모노-, 비-, 또는 트리시클릭 지방족 고리를 나타낸다. 특정 포화 카르보시클릭 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실 기이다. 특정 포화 카르보사이클은 시클로프로필이다. 또다른 특정 포화 카르보사이클은 시클로헥실이다. 특정 불포화 카르보사이클은, 상기 정의된 바와 같은 아릴 기, 예를 들어 페닐과 같은 방향족이다. 용어 "치환된 카르보시클릴", "카르보사이클" 및 "카르보시클로"는 "치환된 알킬" 기와 동일한 치환체로 치환된 상기 기들을 의미한다.

[0038]

본원에서 사용되는 바와 같은 "카르복시-보호기"는 카르복실산 기를 차단하거나 보호하는데 통상적으로 사용하는 카르복실산의 에스테르 유도체 중 하나를 나타내며, 한편 반응은 화합물 상의 다른 관능기에서 일어난다. 이러한 카르복실산 보호기의 예는 4-니트로벤질, 4-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 펜타메틸벤질, 3,4-메틸렌디옥시벤질, 벤즈히드릴, 4,4'-디메톡시벤즈히드릴, 2,2',4,4'-테트라메톡시벤즈히드릴, 알킬, 예컨대 t-부틸 또는 t-아밀, 트리틸, 4-메톡시트리틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 4,4',4"-트리메톡시트리틸, 2-페닐프로프-2-일, 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 페나실, 2,2,2-트리클로로에틸, 베타-(트리메틸실릴)에틸, 베타-(디(n-부틸)메틸실릴)에틸, p-톨루엔술포닐에틸, 4-니트로벤질술포닐에틸, 알릴, 신나밀, 1-(트리메틸실릴메틸)프로프-1-엔-3-일 등의 잔기를 포함한다. 사용되는 카르복시-보호기의 좋은 유도되는 카르복실산이 문자의 다른 위치 상에서 이후 반응(들) 조건에 대해 안정하다면 중요하

지 않으며, 분자의 나머지를 파괴하지 않으면서 적절한 위치에서 분리될 수 있다. 특히, 카르복시-보호된 분자를 강 친핵성 염기, 예컨대 수산화리튬 또는 NaOH, 또는 고도 활성화 금속 수화물, 예컨대 LiAlH₄를 사용한 환원성 조건에 적용시키지 않는 것이 중요하다. (하기에 논의되는 아미노-보호기 및 히드록시 보호기를 분리하는 경우에 상기 엄격한 분리 조건을 피함). 특정 카르복실산 보호기는 상기 알킬 (예, 메틸, 에틸, t-부틸), 알릴, 벤질 및 p-나이트로벤질 기이다. 세팔로스포린, 페니실 및 웨티드 업계에서 사용하는 유사한 카르복시-보호기도 또한 카르복시 기 치환체를 보호하는데 사용할 수 있다. 이들 기의 추가 예는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, chapter 5]; [E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5], 및 [T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5]에서 발견된다. 용어 "보호된 카르복시"는 상기 카르복시-보호기 중 하나로 치환된 카르복시 기를 나타낸다.

[0039] "구아니딘"은 기 -NH-C(NH)-NHR를 의미하며, 여기서 R은 H 또는 알킬 또는 아르알킬이다. 특정 구아니딘은 기 -NH-C(NH)-NH₂이다.

[0040] 본원에서 사용되는 바와 같은 "히드록시-보호기"는 히드록시 기를 차단하거나 보호하는데 통상적으로 사용되는 히드록시 기의 유도체를 나타내며, 한편 반응은 화합물 상의 다른 관능기에서 일어난다. 이러한 보호기의 예는 테트라하يد로파라닐옥시, 벤조일, 아세톡시, 카르바모일옥시, 벤질 및 실릴에테르 (예, TBS, TBDPS) 기를 포함한다. 이들 기의 추가 예는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3]; [E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5], 및 [T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981]에서 발견된다. 용어 "보호된 히드록시"는 상기 히드록시-보호기 중 하나로 치환된 히드록시 기를 나타낸다.

[0041] "헵테로시클릭 기", "헵테로시클릭", "헵테로사이클", "헵테로시클릴" 또는 "헵테로시클로"는, 단독으로 및 복합기 중에서 잔기로 사용되는 경우 (예컨대, 헵테로시클로알킬 기), 명시된 원자수, 일반적으로 5 내지 약 14개의 고리 원자를 갖는 임의의 모노-, 비- 또는 트리시클릭 포화 또는 불포화 방향족 (헵테로아릴) 또는 비방향족 고리를 나타내며, 여기서 고리 원자는 탄소 및 하나 이상의 헵테로원자 (질소, 황 또는 산소), 예를 들어 1 내지 4개의 헵테로원자이다. 전형적으로, 5원의 고리는 0개 내지 2개의 이중 결합을 가지고, 6원 또는 7원의 고리는 0개 내지 3개의 이중 결합을 가지며, 질소 또는 황 헵테로원자는 임의로 산화될 수 있으며 (예, SO, SO₂), 임의의 질소 헵테로원자는 임의로 4원화될 수 있다. 특정 비방향족 헵테로사이클은 모르폴리닐 (모르폴리노), 피롤리디닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하يد로푸라닐, 2,3-디하يد로푸라닐, 2H-파라닐, 테트라하يد로파라닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라하يد로티에타닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 1-메틸-2-피롤릴, 피페라지닐 및 피페리디닐이다. "헵테로시클로알킬" 기는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기에 공유 결합된 상기 정의된 바와 같은 헵테로사이클이다. 황 또는 산소 원자 및 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유한 특정 5원의 헵테로사이클은 티아졸릴, 구체적으로 티아졸-2-일 및 티아졸-2-일 N-옥시드, 티아디아졸릴, 구체적으로 1,3,4-티아디아졸-5-일 및 1,2,4-티아디아졸-5-일, 옥사졸릴, 예를 들어 옥사졸-2-일, 및 옥사디아졸릴, 예컨대 1,3,4-옥사디아졸-5-일 및 1,2,4-옥사디아졸-5-일이다. 2개 내지 4개의 질소 원자를 함유한 특정 5원 고리 헵테로사이클은 이미다졸릴, 예컨대 이미다졸-2-일; 트리아졸릴, 예컨대 1,3,4-트리아졸-5-일; 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,2,4-트리아졸-5-일, 및 테트라졸릴, 예컨대 1H-테트라졸-5-일을 포함한다. 특정 벤조-융합된 5원 헵테로사이클은 벤즈옥사졸-2-일, 벤즈티아졸-2-일 및 벤즈이미다졸-2-일이다. 특정 6원 헵테로사이클은 1개 내지 3개의 질소 원자 및 임의로 황 또는 산소 원자를 함유하며, 예를 들어 피리딜, 예컨대 피리드-2-일, 피리드-3-일, 및 피리드-4-일; 피리미딜, 예컨대 피리미드-2-일 및 피리미드-4-일; 트리아지닐, 예컨대 1,3,4-트리아진-2-일 및 1,3,5-트리아진-4-일; 피리다지닐, 구체적으로 피리다진-3-일, 및 피라지닐이다. 피리딘 N-옥시드 및 피리다진 N-옥시드 및 피리딜, 피리미드-2-일, 피리미드-4-일, 피리다지닐 및 1,3,4-트리아진-2-일 기가 특정 기이다. "임의로 치환된 헵테로사이클"에 대한 치환체, 및 상기 논의된 5원 및 6원 고리 시스템의 추가 예는 문헌 [W. Druckheimer et al., 미국 특허 제4,278,793호]에서 발견할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 임의로 치환된 헵테로사이클 기는 히드록실, 알킬, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노 및 구아니디노로 치환된다.

[0042] "헵테로아릴"은, 단독으로 및 복합기 중에서 잔기로 사용되는 경우 (예컨대 헵테로아르알킬 기), 명시된 원자수

의 임의의 모노-, 비- 또는 트리시클릭 방향족 고리 시스템을 나타내며, 여기서 하나 이상의 고리는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유한 5원, 6원 또는 7원의 고리이며, 특정 실시양태에서, 하나 이상의 헤�테로원자는 질소이다 (상기 문헌 [*Lang's Handbook of Chemistry*]). 임의의 상기 헤테로아릴 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 비-시클릭 기가 정의에 포함된다. 특정 헤�테로아릴은 질소 또는 산소 헤�테로원자를 포함한다. 하기 고리 시스템은, 용어 "헤테로아릴"로 나타내는 헤�테로아릴 (치환되거나 또는 비치환됨)의 예이다: 티에닐, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아트리아졸릴, 옥사트리아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 티아지닐, 옥사지닐, 트리아지닐, 티아디아지닐, 옥사디아지닐, 디티아지닐, 디옥사지닐, 옥사티아지닐, 테트라지닐, 티아트리아지닐, 옥사트리아지닐, 디티아디아지닐, 이미다졸리닐, 디히드로피리미딜, 테트라히드로피리미딜, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐 및 푸리닐, 뿐만 아니라 벤조-융합된 유도체, 예를 들어 벤즈옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조이미다졸릴 및 인돌릴. 특정 "헤테로아릴"은 1,3-티아졸-2-일, 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일, 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일 나트륨 염, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 3-메틸-1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,3,4-트리아졸-5-일, 2-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일, 2-히드록시-1,3,4-트리아졸-5-일, 2-카르복시-4-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일 나트륨 염, 2-카르복시-4-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일, 1,3-옥사졸-2-일, 1,3,4-옥사디아졸-5-일, 2-메틸-1,3,4-옥사디아졸-5-일, 2-(히드록시메틸)-1,3,4-옥사디아졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,3,4-티아디아졸-5-일, 2-티올-1,3,4-티아디아졸-5-일, 2-(메틸티오)-1,3,4-티아디아졸-5-일, 2-아미노-1,3,4-티아디아졸-5-일, 1H-테트라졸-5-일, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 1-(1-(디메틸아미노)에트-2-일)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 2-메틸-1H-테트라졸-5-일, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1-메틸-1,2,3-트리아졸-5-일, 2-메틸-1,2,3-트리아졸-5-일, 4-메틸-1,2,3-트리아졸-5-일, 피리드-2-일 N-옥시드, 6-메톡시-2-(n-옥시드)-피리다즈-3-일, 6-히드록시피리다즈-3-일, 1-메틸피리드-2-일, 1-메틸피리드-4-일, 2-히드록시피리미드-4-일, 1,4,5,6-테트라히드로-5,6-디옥소-4-메틸-as-트리아진-3-일, 1,4,5,6-테트라히드로-4-(포르밀메틸)-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-as-트리아진-3-일 나트륨 염, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-2,6-디메틸-as-트리아진-3-일, 테트라졸로[1,5-b]피리다진-6-일 및 8-아미노테트라졸로[1,5-b]-피리다진-6-일이다. "헤테로아릴"의 추가 기로는 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일, 4-(카르복시메틸)-5-메틸-1,3-티아졸-2-일 나트륨 염, 1,3,4-트리아졸-5-일, 2-메틸-1,3,4-트리아졸-5-일, 1H-테트라졸-5-일, 1-메틸-1H-테트라졸-5-일, 1-(1-(디메틸아미노)에트-2-일)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일, 1-(카르복시메틸)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일, 1-(메틸술폰산)-1H-테트라졸-5-일 나트륨 염, 1,2,3-트리아졸-5-일, 1,4,5,6-테트라히드로-5,6-디옥소-4-메틸-as-트리아진-3-일, 1,4,5,6-테트라히드로-4-(포르밀메틸)-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일 나트륨 염, 2,5-디히드로-5-옥소-6-히드록시-2-메틸-as-트리아진-3-일, 테트라졸로[1,5-b]피리다진-6-일 및 8-아미노테트라졸로[1,5-b]-피리다진-6-일이다. 헤테로아릴 기는 헤테로사이클에 대해 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

"억제제"는 IAP 단백질의 카스파제 단백질에의 결합을 감소시키거나 방지하거나, 또는 IAP 단백질에 의한 세포 자멸의 억제를 감소시키거나 방지하는 화합물을 의미한다. 또한, "억제제"는 X-IAP와 카스파제와의 결합 상호 작용 또는 ML-IAP와 SMAC와의 결합 상호작용을 방지하는 화합물을 의미한다.

"임의로 치환된"은, 달리 명시하지 않는다면, 기가 이에 대해 열거된 1개 이상 (예, 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 치환체로 치환될 수 있음을 의미하며, 상기 치환체는 동일하거나 상이할 수 있다. 한 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 1개의 치환체를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 2개의 치환체를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 임의로 치환된 기는 3개의 치환체를 갖는다.

"제약상 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염 둘다를 포함한다. "제약상 허용되는 산 부가 염"은 생물학적 효능 및 유리 염기 특성을 보유하며 생물학적으로 또는 달리 바람직스럽지 못하지 않은, 무기산, 예컨대 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산 등과 형성된 염을 나타내고, 유기산은 유기산의 지방족, 시클로지방족, 방향족, 방향지방족, 헤테로시클릭, 카르복실산 및 술폰산 계열, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 암트라닐산, 벤조산, 십납산, 맘델산, 앰본산, 페닐아세트산,

메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등으로부터 선택될 수 있다.

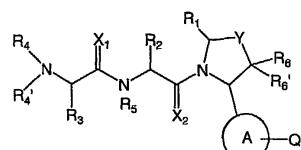
[0046] "제약상 허용되는 염기 부가 염"은 무기 염기로부터 유도된 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함한다. 특정 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 제약상 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 및 천연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지를 비롯한 치환된 아민, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메타민, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 푸린, 피페리진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함한다. 특정 유기 비독성 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메타민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0047] "술포닐"은 $-SO_2-R$ 기를 의미하며, 여기서 R은 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클, 카르보시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이다. 특정 술포닐 기는 알킬술포닐 (즉, $-SO_2$ -알킬), 예를 들어 메틸술포닐; 아릴술포닐, 예를 들어 페닐술포닐; 아르알킬술포닐, 예를 들어 벤질술포닐이다.

[0048] 본원에서 사용되는 바와 같은 어구 "및 그의 염 및 용매화물"은, 본 발명의 화합물이 염 및 용매화물 형태 단독 또는 혼합물로 존재할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하나의 특정 염 또는 용매화물 형태로 실질적으로 순수할 수 있거나, 그렇지 않으면 2종 이상의 염 또는 용매화물 형태의 혼합물일 수 있다.

[0049] 본 발명은 화학식 I의 신규한 화합물을 제공한다.

[0050] <화학식 I>



[0051]

[0052] 식 중에서 A, Q, X₁, X₂, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{4'}, R₅, R₆ 및 R_{6'}은 본원에 기재된 바와 같다.

[0053] 고리 A는 1개 내지 4개의 헤테로원자 N, O 또는 S를 함유한 5원의 방향족 헤테로사이클이며, 이는 기 Q로 치환되고 임의로 1개 이상의 R₇ (고리 탄소 원자에서의 치환의 경우) 및 1개 이상의 R₈ (고리 질소에서의 치환의 경우)로 추가로 치환된다.

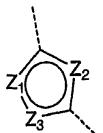
[0054] 각 경우의 R₇은 독립적으로 H, 시아노, 히드록실, 메르캅토, 할로겐, 니트로, 카르복실, 아미디노, 구아니디노, 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클 또는 -U-V이며; 여기서 U는 -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈- , -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈- , -NR₈-SO₂- , -NR₈-C(O)-NR₈- , -NR₈-C(NH)-NR₈- , -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- 또는 -O-C(O)-이고, V는 알킬, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이고; 알킬 중 하나 이상의 CH₂ 또는 CH 기는 -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈- , -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈- , -NR₈-SO₂- , -NR₈-C(O)-NR₈- , -NR₈-C(NH)-NR₈- , -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- 또는 -O-C(O)-로 임의로 치환되고; 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로 임의로 치환된다. "임의로 치환된 카르보사이클" 및 "임의로 치환된 헤테로사이클"의 치환체는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 상기 카르보사이클 및 헤테로사이클기는 히드록실, 알킬, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노 및 구아니디노로 치환된다. 한 실시양태에서, R₇은 H, 할로겐, 시아노, 알킬, 히드록시알킬 또는 알콕시알킬이다.

[0055] R₈은 H, 알킬, 카르보사이클 또는 헤테로사이클이며, 여기서 상기 알킬 중 하나 이상의 CH₂ 또는 CH 기는 -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, -N(R₈), 또는 -C(O)-로 치환되고; 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤테로사이클은 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소 (=O), 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로 임의로 치환된다. "임의로

치환된 카르보사이클" 및 "임의로 치환된 헤테로사이클"의 치환체는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 상기 카르보사이클 및 헤�테로사이클기는 히드록실, 알킬, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노 및 구아니디노로 치환된다. 특정 실시양태에서, R_8 은 H, 알킬 또는 아실이다. 한 실시양태에서, R_8 은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R_8 은 아세틸이다. 특정 실시양태에서, R_8 은 H이다. 한 실시양태에서, R_7 은 H, 할로겐, 아미노, 히드록실, 카르복실, 알킬, 할로알킬 또는 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R_7 은 할로겐, 예를 들어 Cl 또는 F이다. 특정 실시양태에서, R_7 은 H이다. R_7 및 R_8 , 뿐만 아니라 본원의 모든 다른 가변기는 허용가능한 원자가에 적용되는 것으로 이해된다.

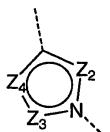
[0056] 특정 실시양태에서, 고리 A는 화학식 II를 갖는다.

[0057] <화학식 II>



[0058]

[0059] <화학식 II'>



[0060]

[0061] 식 중에서,

[0062] Z_1 은 NR_8 , O 또는 S이고;

[0063]

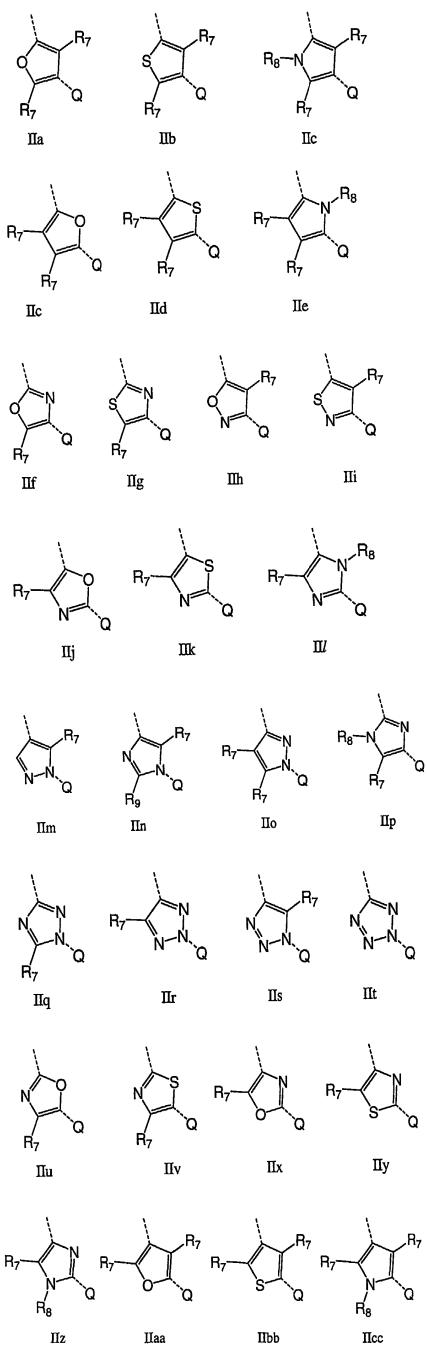
Z_2 , Z_3 및 Z_4 는 서로 독립적으로 N 또는 CR_7 이다.

[0064]

기 Q는 Z_2 와 Z_3 사이의 고리 일원에서 화학식 II 및 화학식 II'의 고리 A에 부착된다. 특정 실시양태에서, Z_1 은 S이다. 특정 실시양태에서, Z_1 은 O이다. 또 다른 특정 실시양태에서, Z_1 은 R_8 이 본원에서 정의된 바와 같은 NR_8 이다. 특정 실시양태에서, Z_1 은 R_8 이 H인 NR_8 이다. 또 다른 특정 실시양태에서, Z_1 은 R_8 이 Me인 NR_8 이다. 또 다른 실시양태에서, Z_1 은 O 또는 S인 한편, Z_2 는 N이고 Z_3 은 N 또는 CR_7 이다. 특정 실시양태에서, Z_1 은 S인 한편, Z_2 는 N이고 Z_3 은 CR_7 이다. 특정 실시양태에서, Z_1 은 S인 한편, Z_2 는 N이고 Z_3 은 CH이다.

[0065]

특정 실시양태에서, 고리 A는 하기 화학식 IIa 내지 화학식 IIcc로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 헤테로사이클이다.



[0066]

[0067]

상기 식에서, R_7 및 R_8 은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0068]

Q 는 고리 A의 일부가 아니며, 위치를 나타내기 위해 표시한다. 특정 실시양태에서, 고리 A는 R_8 이 H 이고 R_7 이 H , C_1 또는 히드록시프로피닐인 화학식 IIa 내지 화학식 IIz의 기 중 임의의 하나이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 고리 A는 R_7 및 R_8 이 둘다 H 인 화학식 IIa 내지 화학식 IIz의 기 중 임의의 하나이다. 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 화학식 IIg의 기이다. 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 R_7 이 H 인 화학식 IIg의 기이다.

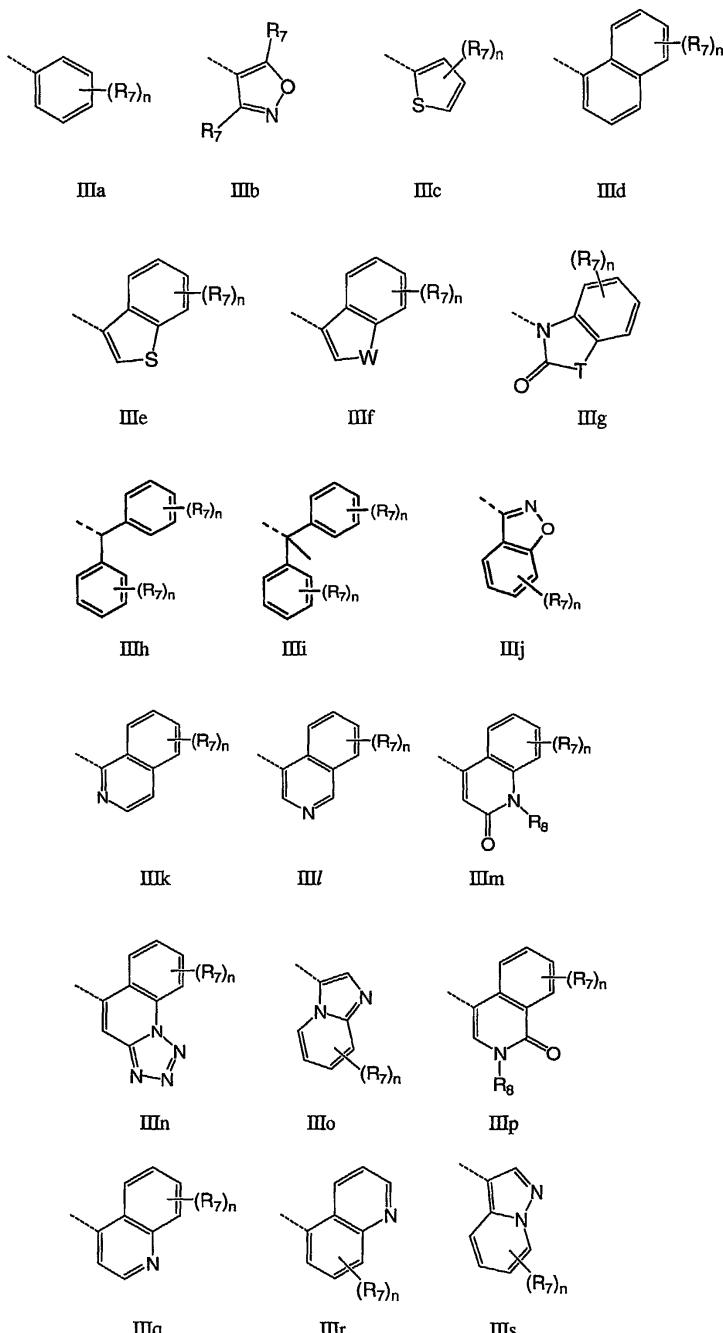
[0069]

Q 는 H , 알킬, 카르보사이클, 헤테로사이클이며; 여기서 알킬 중 하나 이상의 CH_2 또는 CH 기는 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-$, $-C(O)-O-$ 또는 $-O-C(O)-$ 로 임의로 치환되고; 상기 알킬, 카르보사이클 및 헤�테로사이클은 하나 이상의 히드록실, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤�테로사이클로 임의로 치환된다. "임의로 치환된 카르보사이클" 및 "임의로 치환된 헤�테로사이클"의 치환체는 본원에서 정의된 바와

같다. 특정 실시양태에서, 상기 카르보사이를 및 헤테로사이를 기는 하드록실, 알킬, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노 및 구아니디노로 치환된다. 특정 실시양태에서, Q는 할로겐, 아미노, 옥소, 알킬, 카르보사이를 또는 헤�테로사이를로 임의로 치환된 카르보사이를 또는 헤�테로사이를이며; 여기서 알킬 중 하나 이상의 CH₂ 또는 CH 기는 -O-, -S-, -S(O)-, S(O)₂, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈-، -NR₈-C(O)-، -SO₂-NR₈-، -NR₈-SO₂-، -NR₈-C(O)-NR₈-، -NR₈-C(NH)-NR₈-، -NR₈-C(NH)-O- 또는 -O-C(O)-로 임의로 치환되고; 상기 알킬, 카르보사이를 또는 헤�테로사이를은 할로겐, 아미노, 히드록실, 메르캅토, 카르복실, 알콕시, 알콕시알콕시, 히드록시알콕시, 알킬티오, 아실옥시, 아실옥시알콕시, 알킬술포닐, 알킬술포닐알킬, 알킬술파닐 및 알킬술파닐알킬로 임의로 치환된다.

[0070]

특정 실시양태에서, Q는 하기 화학식 IIIa 내지 화학식 IIIs로 이루어진 군으로부터 선택된 카르보사이를 또는 헤�테로사이를이다.



[0071]

상기 식에서, n은 1 내지 4, 예를 들어 1 내지 3, 예를 들어 1 내지 2, 예를 들어 1이고; T는 O, S, NR₈ 또는 CR₇R₇이고; W는 O, NR₈ 또는 CR₇R₇이고; R₇ 및 R₈은 본원에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, Q는 R₈O-

[0072]

H이고 $R_7\circlearrowleft H, F, Cl, Me$, 메톡시, 히드록시에톡시, 메톡시에톡시, 아세톡시에톡시, 메틸술포닐메틸, 폐닐 및 모르풀린-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 IIIa 내지 화학식 IIIi 중 임의의 하나이다. 또 다른 특정 실시양태에서, Q는 화학식 IIId의 기이다. 특정 실시양태에서, Q는 4-위치에서 R_7 로 치환된 화학식 IIId의 기이다. 또 다른 특정 실시양태에서, Q는 5-위치에서 R_7 로 치환된 화학식 IIId의 기이다.

[0073] X_1 및 X_2 는 서로 독립적으로 0 또는 S이다. 특정 실시양태에서, X_1 및 X_2 는 둘다 0이다. 또 다른 특정 실시양태에서, X_1 및 X_2 는 둘다 S이다. 또 다른 특정 실시양태에서, X_1 은 S인 한편, X_2 는 0이다. 또 다른 특정 실시양태에서, X_1 은 0인 한편, X_2 는 S이다.

[0074] Y는 결합, $(CR_7R_7)_n$, 0 또는 S이며; 여기서 n은 1 또는 2이고, R_7 은 H, 할로겐, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아미노, 아릴아미노, 알킬아미노, 아르알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬옥시이다. 특정 실시양태에서, Y는 $(CHR_7)_n$, 0 또는 S이며; 여기서 n은 1 또는 2이고, R_7 은 H, 할로겐, 알킬, 아릴, 아르알킬, 아미노, 아릴아미노, 알킬아미노, 아르알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시 또는 아르알킬옥시이다. 특정 실시양태에서, Y는 CH_2 이다. 특정 실시양태에서, n은 1이다. 특정 실시양태에서, Y는 결합이다. 특정 실시양태에서, n은 1이고, Y는 CHR_7 이며, 여기서 R_7 은 F이다. 특정 실시양태에서, n은 1이고, Y는 CHR_7 이며, 여기서 R_7 은 아르알킬옥시, 예를 들어 벤질옥시이다. 특정 실시양태에서, n은 1이고, Y는 CHR_7 이며, 여기서 R_7 은 아르알킬아미노, 예를 들어 벤질아미노이다. 또 다른 특정 실시양태에서, Y는 0이다. 또 다른 특정 실시양태에서, Y는 S이다.

[0075] R_1 은 H이나 또는 R_1 및 R_2 는 함께 5원 내지 8원 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R_1 은 H이다. 특정 실시양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 6원 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 7원 고리를 형성한다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 8원 고리를 형성한다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_1 및 R_2 는 함께 7원 고리를 형성하고, Y는 S이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_1 은 H이고, Y는 CH_2 이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_1 은 H이고, Y는 S이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_1 은 H이고, Y는 0이다.

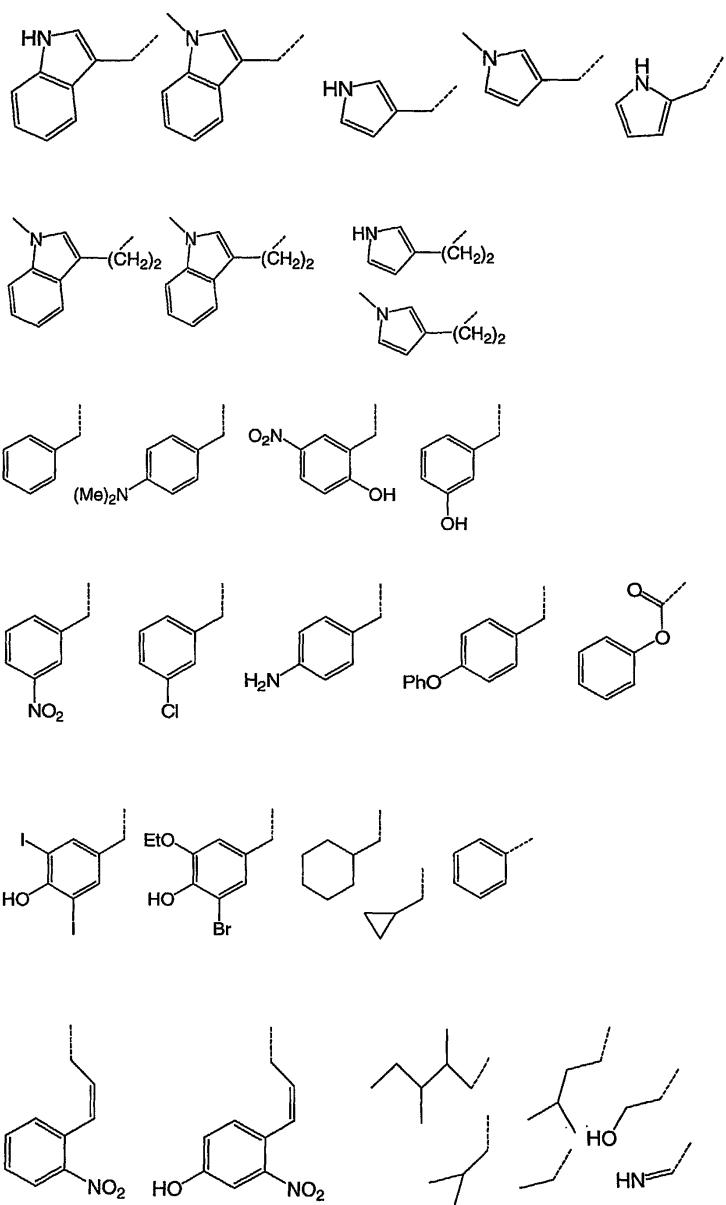
[0076] R_2 는, 할로겐, 히드록실, 옥소, 티온, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오, 술포닐, 아미노 및 니트로로 각각 임의로 치환된 알킬, 카르보사이클, 카르보시클릴알킬, 혜테로사이클 또는 혜테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R_2 는, 할로겐, 히드록실, 옥소, 메르캅토, 티온, 카르복실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 알킬티오, 술포닐, 아미노 및 니트로로 각각 임의로 치환된 알킬, 카르보사이클, 카르보시클릴알킬, 혜테로사이클 또는 혜테로시클릴알킬이다. 한 실시양태에서, R_2 는, 할로겐, 히드록실, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 알콕시, 아미노 및 니트로로 각각 임의로 치환된 알킬, 카르보사이클, 카르보시클릴알킬, 혜테로사이클 또는 혜테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R_2 는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 혜테로사이클 또는 혜테로시클릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R_2 는 알킬, 시클로알킬 또는 혜테로사이클이다. 특정 실시양태에서, R_2 는 t-부틸, 이소프로필, 시클로헥실, 테트라히드로피란-4-일, N-메틸술포닐피페리딘-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일, 테트라히드로티오피란-4-일 (여기서, S는 산화된 형태 SO 또는 SO_2 임), 시클로헥산-4-온, 4-히드록시시클로헥산, 4-히드록시-4-메틸시클로헥산, 1-메틸-테트라히드로피란-4-일, 2-히드록시프로포-2-일, 부트-2-일, 폐닐 및 1-히드록시에트-1-일로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 실시양태에서, R_2 는 t-부틸, 이소프로필, 시클로헥실, 시클로펜틸, 폐닐 또는 테트라히드로피란-4-일이다. 특정 실시양태에서, R_2 는 폐닐이다. 특정 실시양태에서, R_2 는 시클로헥실이다. 또 다른 실시양태에서, R_2 는 테트라히드로피란-4-일이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_2 는 이소프로필 (즉, 발린 아미노산 측쇄)이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_2 는 t-부틸이다. 특정 실시양태에서, R_2 는 이들이 포함하는 아미노산 또는 아미노산 유사체가 L-배위로 존재하도록 배향된다.

[0077] R_3 은 H, 또는 할로겐 또는 히드록실로 임의로 치환된 알킬이거나; 또는 R_3 및 R_4 는 함께 3원 내지 6원의 혜테로사이클을 형성한다. 한 실시양태에서, R_3 은 H 또는 알킬이거나; 또는 R_3 및 R_4 는 함께 3원 내지 6원의 혜테로사

이클을 형성한다. 한 실시양태에서, R_3 은 H 또는 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이다. 구체적으로 특정 실시양태에서, R_3 은 H 또는 메틸이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_3 은 메틸이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_3 은 에틸이다. 특정 실시양태에서, R_3 은 플루오로메틸이다. 특정 실시양태에서, R_3 은 히드록시에틸이다. 또 다른 실시양태에서, R_3 은 이들이 포함하는 아미노산 또는 아미노산 유사체가 L-배위로 존재하도록 배향된다. 특정 실시양태에서, R_3 및 R_4 는 이들이 의존하는 원자와 함께 3원 내지 6원의 헤테로사이클을 형성한다. 특정 실시양태에서, R_3 및 R_4 는 함께 아제티딘 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R_3 및 R_4 는 함께 피롤리딘을 형성한다.

[0078] R_3' 은 H이거나, 또는 R_3 및 R_3' 은 함께 3원 내지 6원의 카르보사이클을 형성한다. 한 실시양태에서, R_3' 은 H이다. 또 다른 실시양태에서, R_3 및 R_3' 은 함께 3원 내지 6원의 카르보사이클, 예를 들어 시클로프로필 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R_3 및 R_3' 은 둘다 메틸이다.

[0079] R_4 및 R_4' 은 독립적으로 H, 히드록실, 아미노, 알킬, 카르보사이클, 카르보시클로알킬, 카르보시클로알킬옥시, 카르보시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬옥시 또는 헤테로시클로알킬옥시카르보닐이고; 여기서 각 알킬, 카르보시클로알킬, 카르보시클로알킬옥시, 카르보시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬옥시 및 헤테로시클로알킬옥시카르보닐은 할로겐, 히드록실, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 알콕시, 아미노, 이미노 및 니트로로 임의로 치환되거나; 또는 R_4 및 R_4' 은 함께 헤테로사이클을 형성한다. 한 실시양태에서, R_4 및 R_4' 은 독립적으로 H, 히드록실, 아미노, 알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이며, 여기서 각 알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬은 할로겐, 히드록실, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 알콕시, 아미노 및 니트로로 임의로 치환되거나; 또는 R_4 및 R_4' 은 함께 헤테로사이클을 형성한다. 특정 실시양태에서, R_4 및 R_4' 은 함께 헤테로사이클, 예를 들어 아제티딘 고리, 또는 피롤리딘 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R_4 및 R_4' 은 둘다 H이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R_4 는 메틸이고, R_4' 은 H이다. 특정 실시양태에서, R_4 및 R_4' 중 하나는 히드록실 (OH)이고, 다른 하나는 H이다. 또 다른 실시양태에서, R_4 및 R_4' 중 하나는 아미노, 예컨대 NH_2 , $NHMe$ 및 $NHEt$ 이고, 다른 하나는 H이다. 특정 실시양태에서, R_4' 은 H이고, R_4 는 H, 알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다. 특정 실시양태에서, R_4 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 기이다:



[0080]

R₅는 H 또는 알킬이다. 특정 실시양태에서, R₅는 H 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R₅는 H이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R₅는 메틸이다.

[0081]

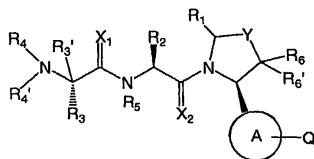
R₆, 및 R₆'은 서로 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 아르알킬이다. 특정 실시양태에서, R₆은 알킬, 예를 들어 메틸이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R₆은 아릴, 예를 들어 페닐이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R₆은 아르알킬, 예를 들어 벤질이다. 특정 실시양태에서, R₆ 및 R₆'은 둘다 동일하며, 예를 들어 둘다 알킬, 예를 들어 둘다 메틸이다. 또 다른 특정 실시양태에서, R₆은 메틸이고 R₆'은 H이다. 또 다른 실시양태에서, R₆ 및 R₆'은 둘다 H이다.

[0083]

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유한다. 따라서, 화합물은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 화합물의 합성은 출발 물질 또는 중간체로서 라세미체, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체를 사용할 수 있다. 부분입체이성질체 화합물은 크로마토그래피 또는 결정화 방법에 의해 분리할 수 있다. 유사하게는, 거울상입체이성질체 혼합물은 동일한 기술 또는 당업계에 공지된 다른 기술을 이용하여 분리할 수 있다. 각 비대칭 탄소 원자는 R 또는 S 배위로 존재할 수 있으며, 이러한 배위 둘다는 본 발명의 범위 내에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I'의 입체화학적 배위를 갖는다.

[0084]

<화학식 I'>



[0085]

[0086]

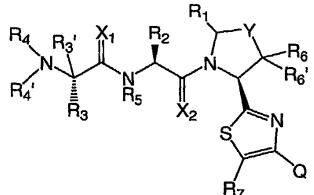
식 중에서, 고리 A, Q, X₁, X₂, Y, R₁, R₂, R₃, R₄', R₅, R₆ 및 R₆'은 본원에 기재된 바와 같다.

[0087]

한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 IV를 갖는다.

[0088]

<화학식 IV>



[0089]

[0090]

식 중에서, Q, X₁, X₂, Y, R₁, R₂, R₃, R₄', R₅, R₆, R₆ 및 R₇은 본원에 기재된 바와 같다. 특정 실시양태에서, Q는 하나 이상의 히드록실, 알킬, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤테로사이클로 임의로 치환된 카르보사이클 또는 헤�테로사이클이며, 여기서 상기 알킬 중 하나 이상의 CH₂ 또는 CH기는 -O-, -S-, -S(0)-, S(0)₂, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈- , -NR₈-C(O)-, -SO₂-NR₈- , -NR₈-SO₂- , -NR₈-C(O)-NR₈- , -NR₈-C(NH)-NR₈- , -NR₈-C(NH)-, -C(O)-O- 또는 -O-C(O)-로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, Q는 하나 이상의 히드록실, 알킬, 알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 옥소, 카르복실, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노, 임의로 치환된 카르보사이클 또는 임의로 치환된 헤�테로사이클로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 알킬 중 하나 이상의 CH₂ 또는 CH기는 -O-, -S-, -S(0)-, S(0)₂, -N(R₈)-, -C(O)-, -C(O)-NR₈- , -NR₈-C(O)- , -SO₂-NR₈- , -NR₈-SO₂- , -NR₈-C(O)-NR₈- , -NR₈-C(NH)-NR₈- , -C(O)-O- 또는 -O-C(O)-로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, Q는 하나 이상의 히드록실, 알킬, 알콕시, 알콕시알콕시, 아실, 할로겐, 메르캅토, 카르복실, 아실, 할로-치환된 알킬, 아미노, 시아노, 니트로, 아미디노, 구아니디노로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, Q는 할로겐, 알킬, 알콕시, 알콕시알콕시, 시아노로 임의로 치환된 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 한 실시양태에서, Q는 화학식 IIIa 내지 화학식 IIIs의 기이며, 여기서 R₇, R₈ 및 n은 본원에서 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, Q는 화학식 IIIq의 기이다. 특정 실시양태에서, Q는 화학식 IIId의 기이다. 특정 실시양태에서, Q는 화학식 IIIb, 화학식 IIIc, 화학식 IIIe, 화학식 IIIf, 화학식 IIIj, 화학식 IIIk, 화학식 IIII, 화학식 IIIIn, 화학식 IIIo, 화학식 IIIq, 화학식 IIIr 또는 화학식 IIIs의 기이다.

[0091]

한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, R₁은 H이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, R₂는 할로겐, 히드록실, 메르캅토, 카르복실, 알킬, 알콕시, 아미노 및 니트로로 각각 임의로 치환된 알킬, 카르보사이클, 카르보사이클릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릴알킬이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, R₃은 H 또는 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, R₄는 메틸이고, R₄'은 H이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, R₅는 H이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, R₆ 및 R₆'은 둘다 H이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, R₇은 H, 할로겐, 시아노, 알킬, 히드록시알킬 또는 알콕시알킬이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, X₁ 및 X₂는 둘다 0이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물이 화학식 IV를 갖는 경우에, Y는 CH₂이다.

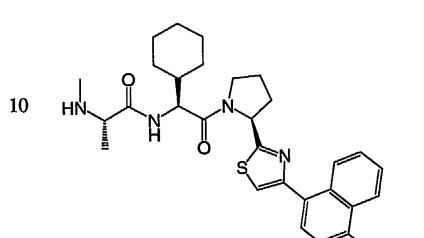
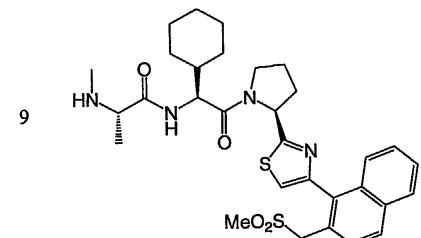
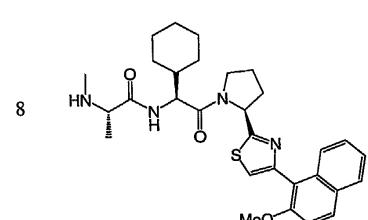
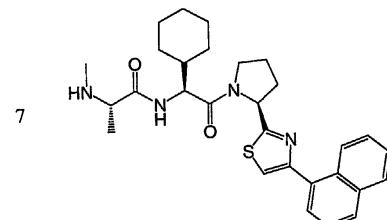
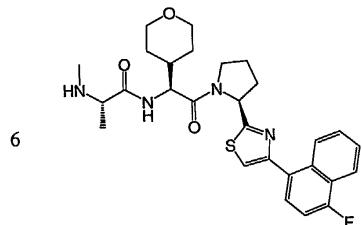
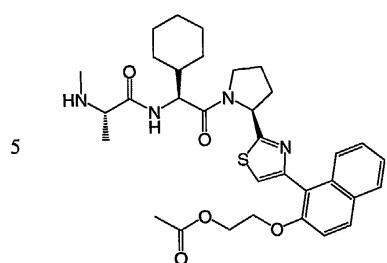
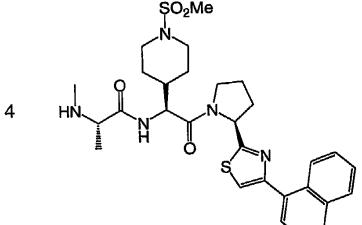
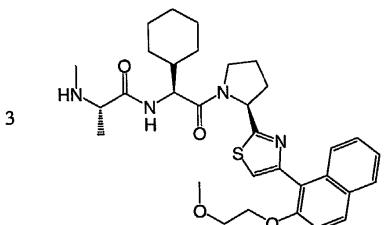
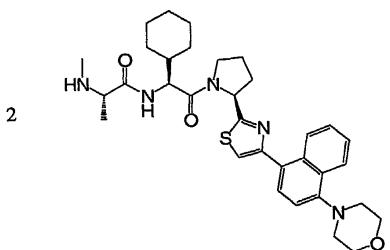
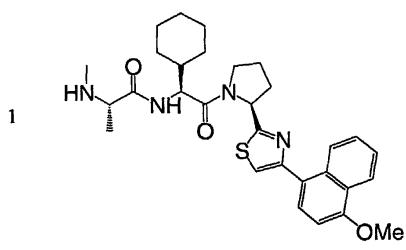
[0092]

본 발명은 또한 상기 화합물의 전구약물을 포함한다. 경우에 따라 적합한 전구약물은 공지된 아미노-보호기 및

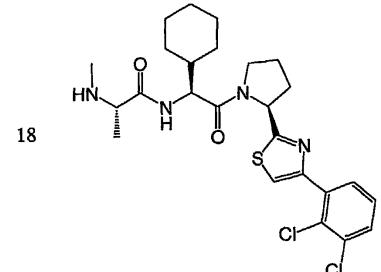
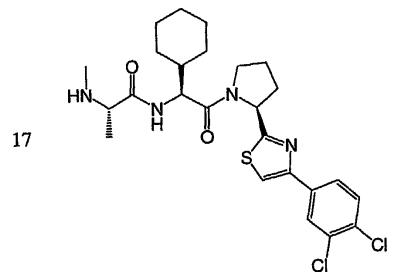
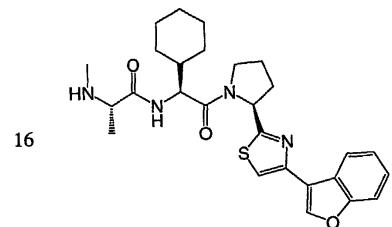
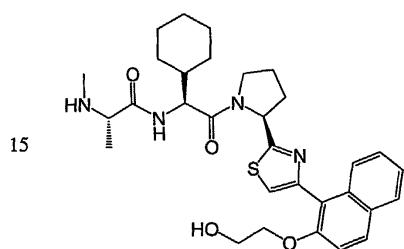
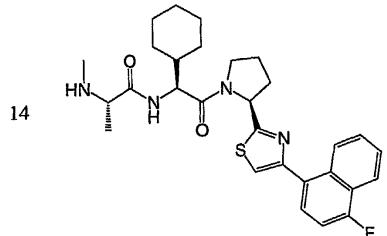
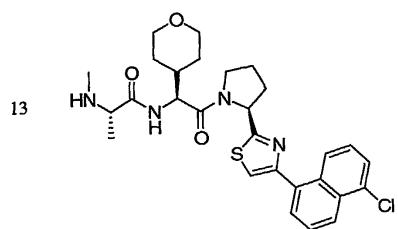
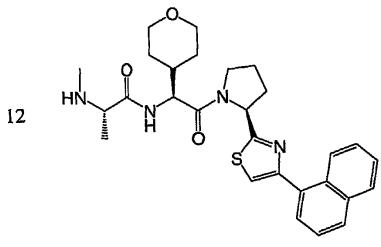
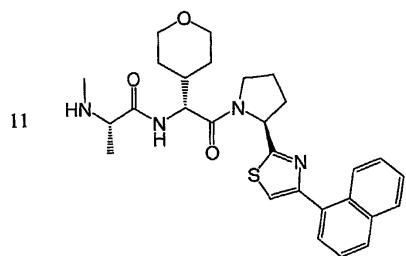
카르복시-보호기를 포함하며, 이들은 예를 들어 가수분해되어 방출됨으로써 생리적 조건하에서 모 화합물이 된다. 특정 부류의 전구약물은 아미노, 아미디노, 아미노알킬렌아미노, 이미노알킬렌아미노 또는 구아니디노 기 중의 질소 원자가 히드록시 (OH) 기, 알킬카르보닐 (-CO-R) 기, 알콕시카르보닐 (-CO-OR), 아실옥시알킬-알콕시 카르보닐 (-CO-O-R-O-CO-R) 기 (상기 식에서, R은 1가 또는 2가 기이며, 상기에 정의된 바와 같음) 또는 화학식 -C(O)-O-CP1P2-할로알킬의 기 (여기서 P1 및 P2는 동일하거나 상이하며, H, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 할로 저급 알킬 또는 아릴임)로 치환된 화합물이다. 특정 실시양태에서, 질소 원자는 본 발명의 화합물 중 아미디노 기 중의 질소 원자 중 하나이다. 이들 전구약물 화합물은 상기 본 발명의 화합물을 활성화 아실 화합물과 반응시켜 본 발명의 화합물의 질소 원자를 활성화 아실 화합물의 카르보닐에 결합시킴으로써 제조한다. 적합한 활성화 카르보닐 화합물은 카르보닐 탄소에 결합된 우수한 이탈기를 함유하며, 아실 할라이드, 아실 아민, 아실 피리디늄 염, 아실 알콕시드, 구체적으로 아실 폐녹시드, 예컨대 p-니트로페녹시 아실, 디니트로페녹시 아실, 플루오로페녹시 아실 및 디플루오로페녹시 아실을 포함한다. 반응은 일반적으로 발열성이며, 불활성 용매 중에 감온, 예컨대 -78 내지 약 50 °C에서 수행한다. 반응은 또한 통상적으로 무기 염기, 예컨대 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨, 또는 유기 염기, 예컨대 피리딘, 트리에틸아민 등을 비롯한 아민의 존재하에서 수행한다. 전구약물을 제조하는 한 가지 방식은 1997년 4월 15일자로 제출된 USSN 08/843,369 (PCT 출원 W09846576에 대응함)에 개시되어 있으며, 이의 내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0093]

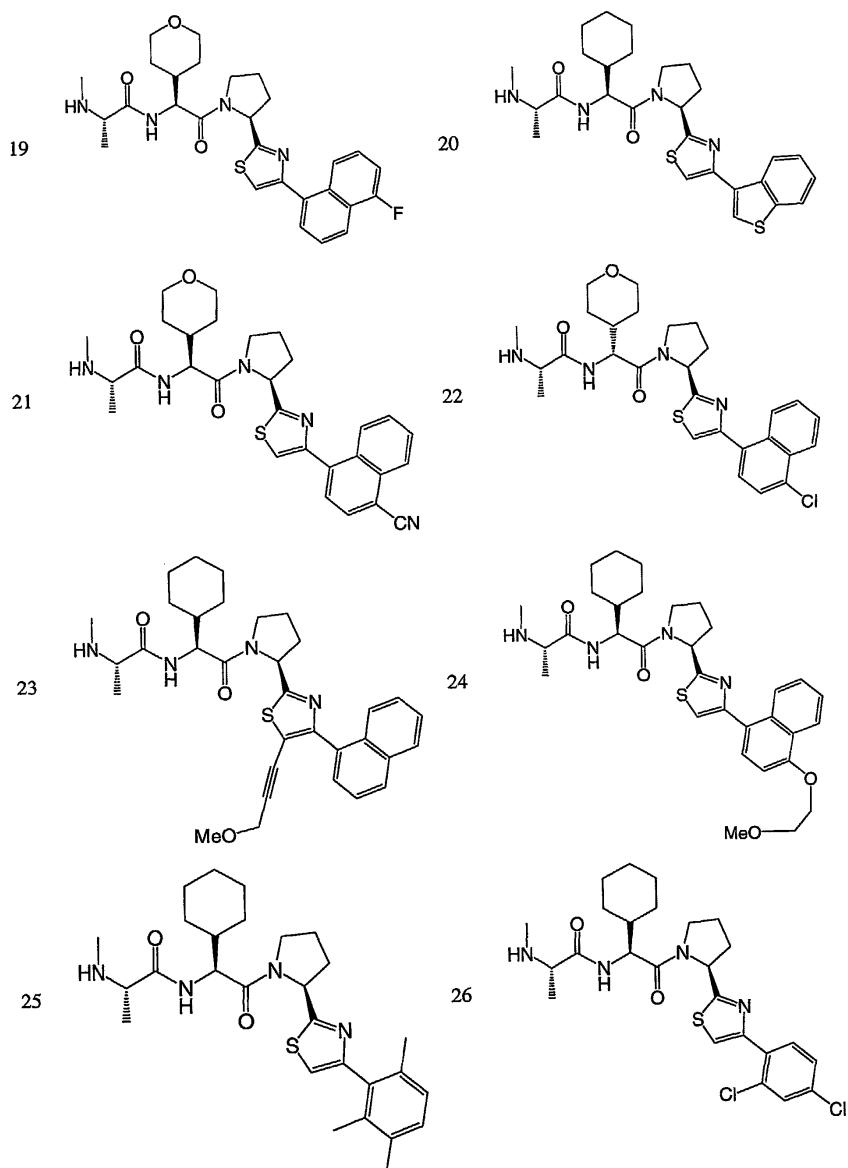
특정 화학식 I의 화합물은 하기를 포함한다:



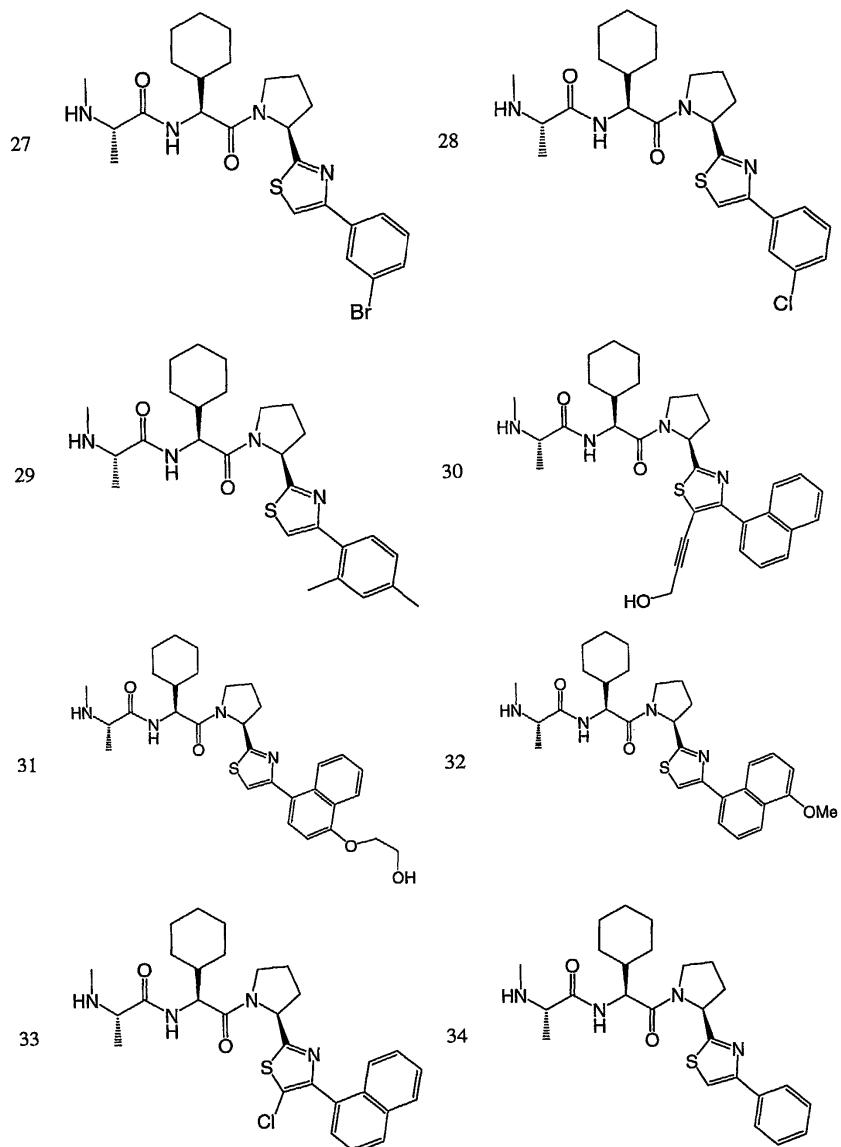
[0094]



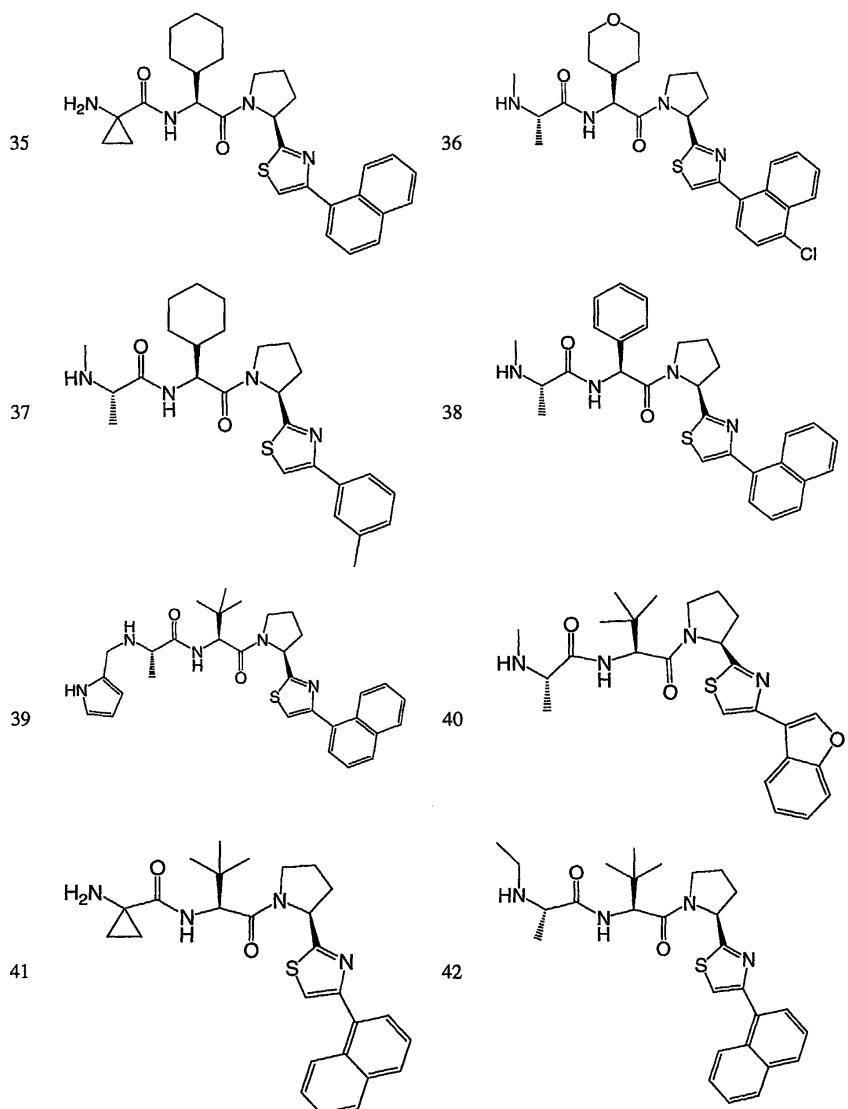
[0095]



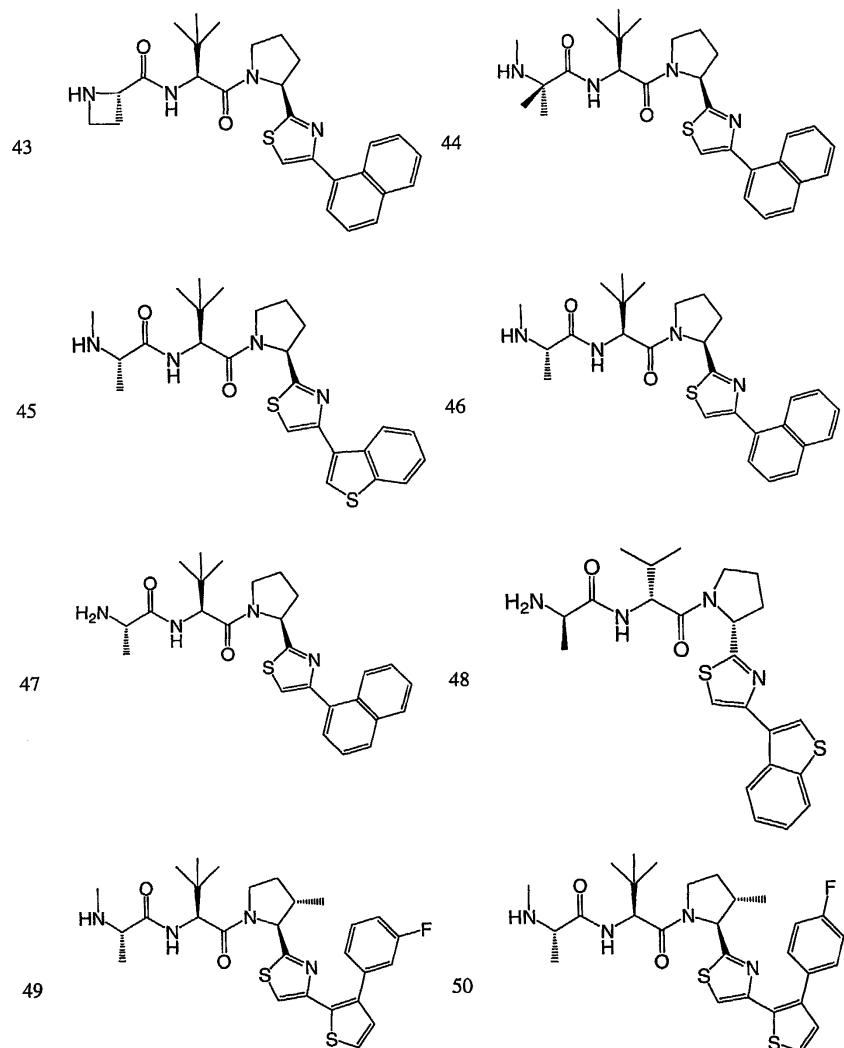
[0096]



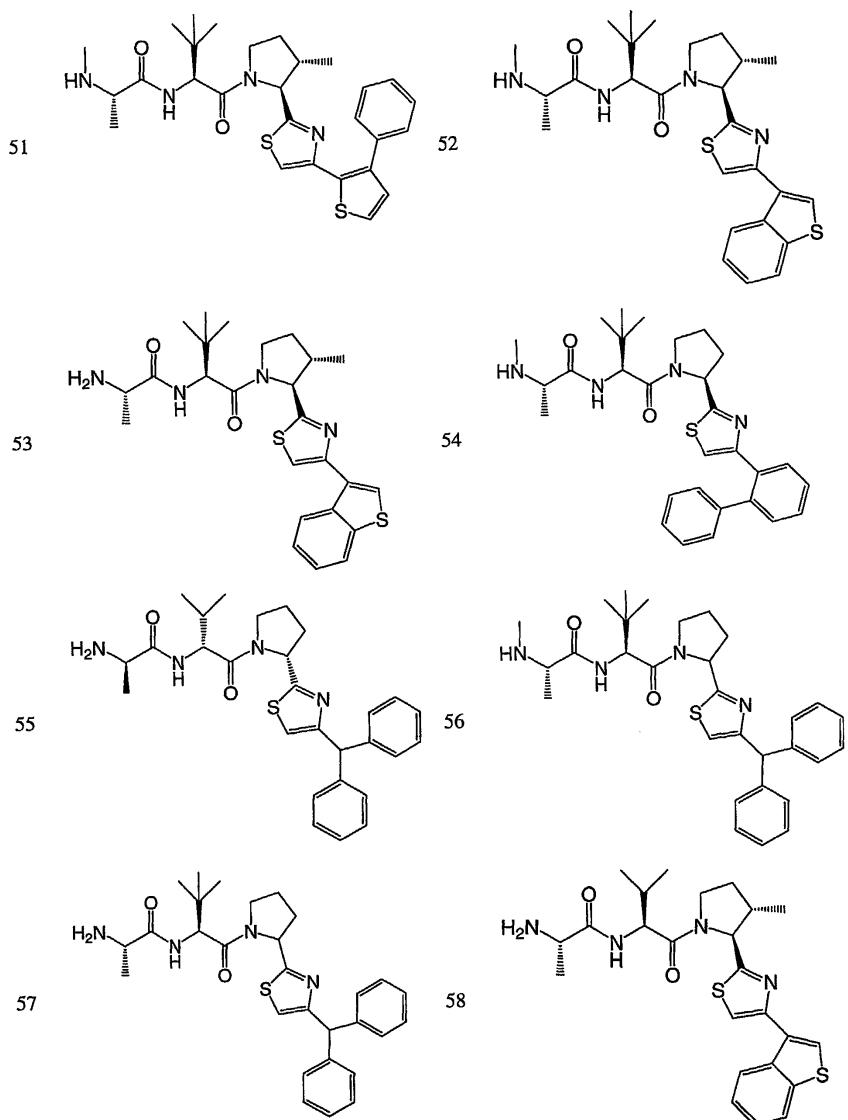
[0097]



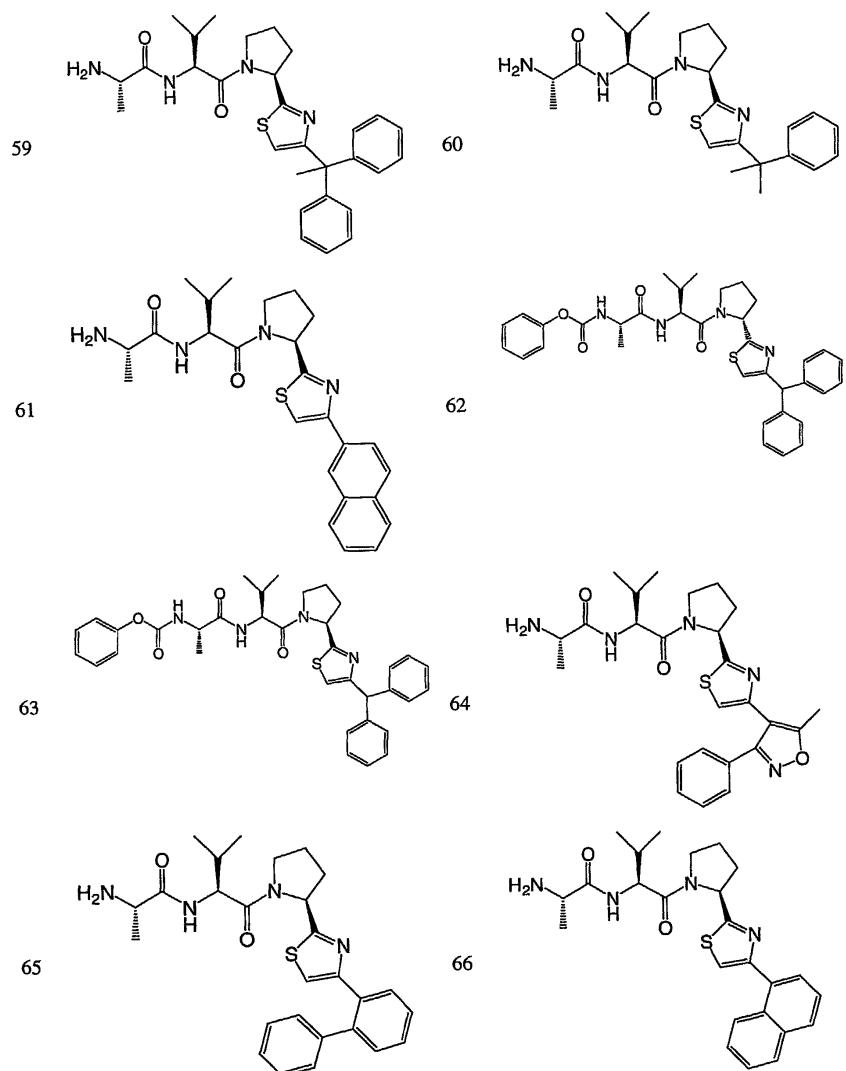
[0098]



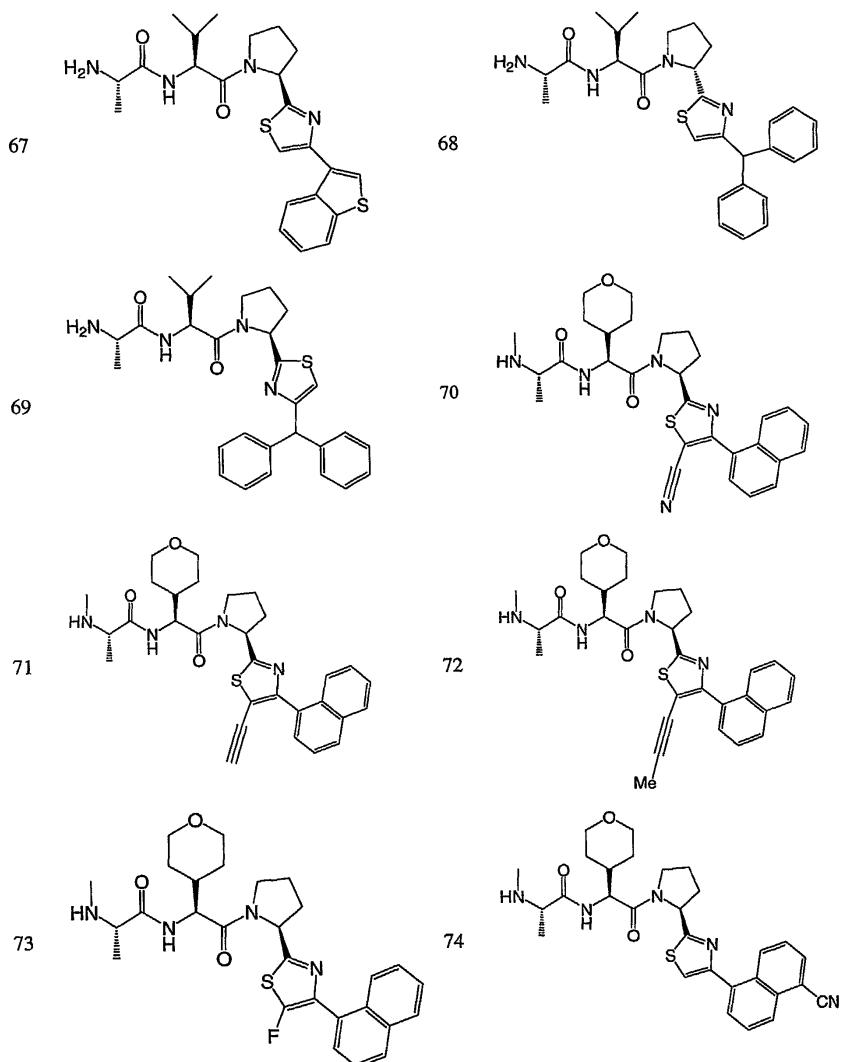
[0099]



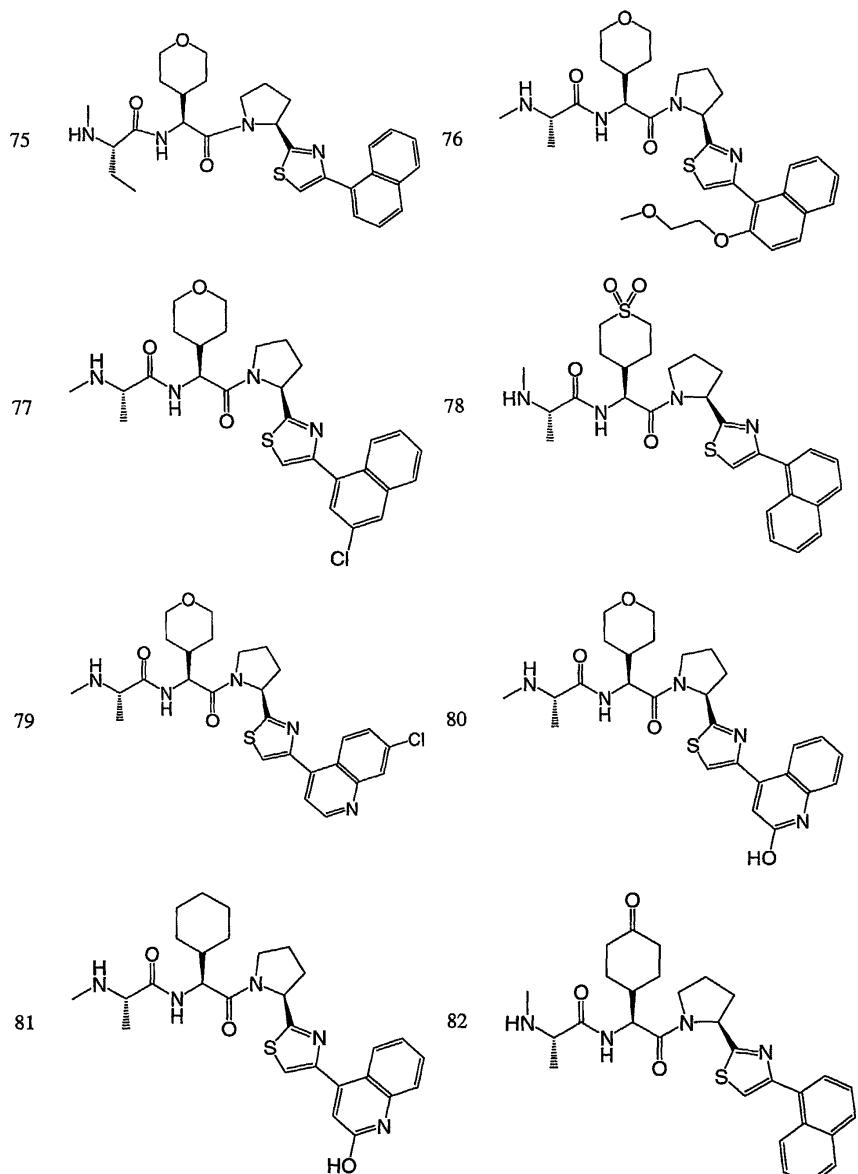
[0100]



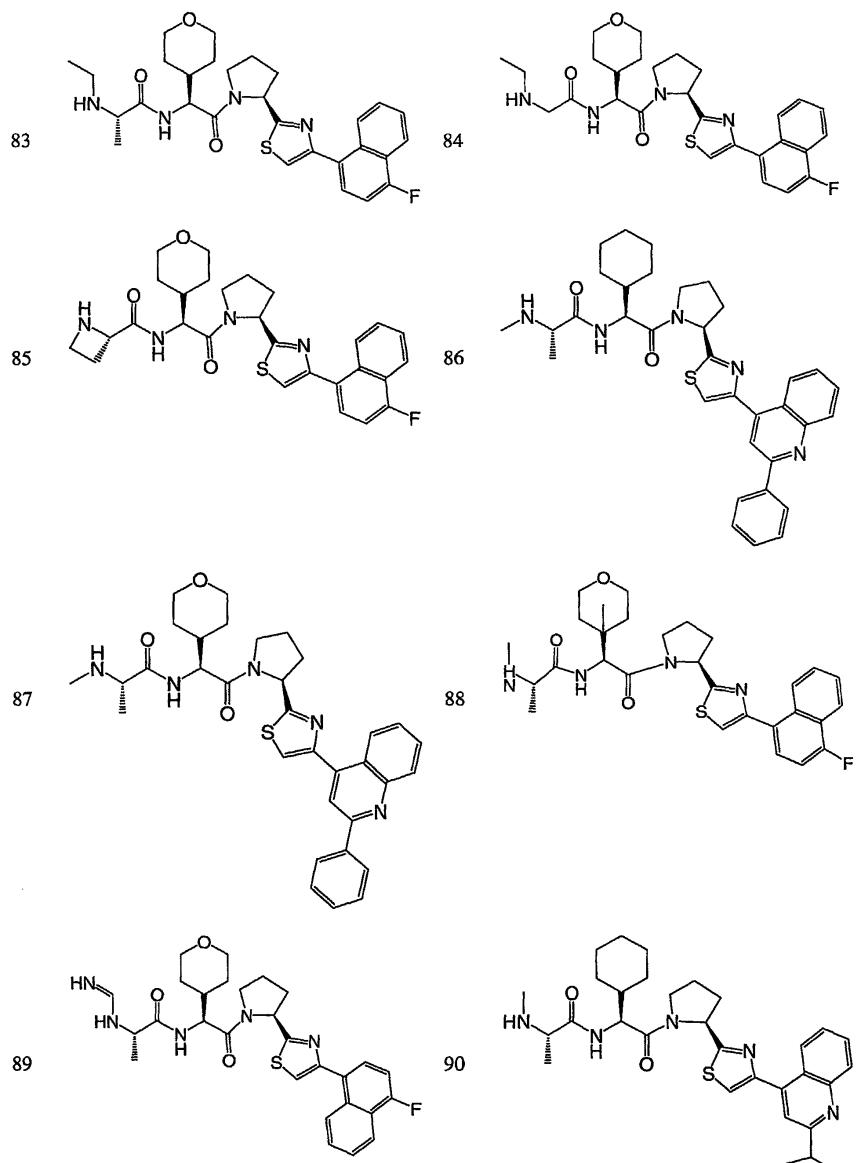
[0101]



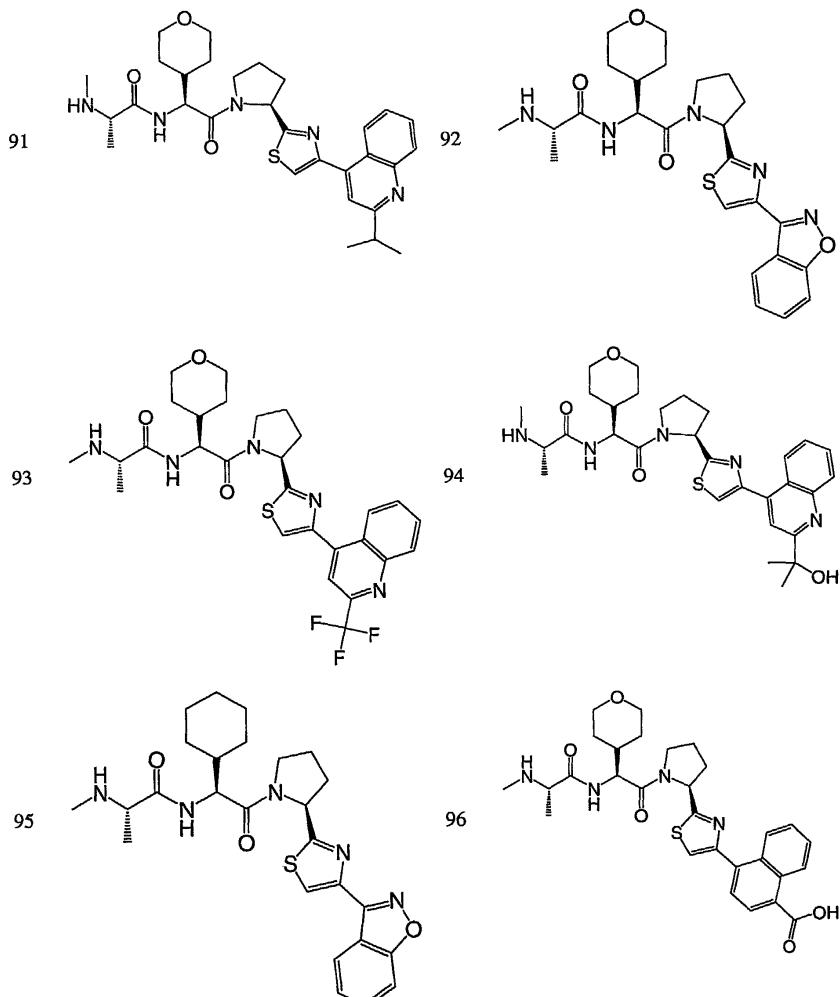
[0102]



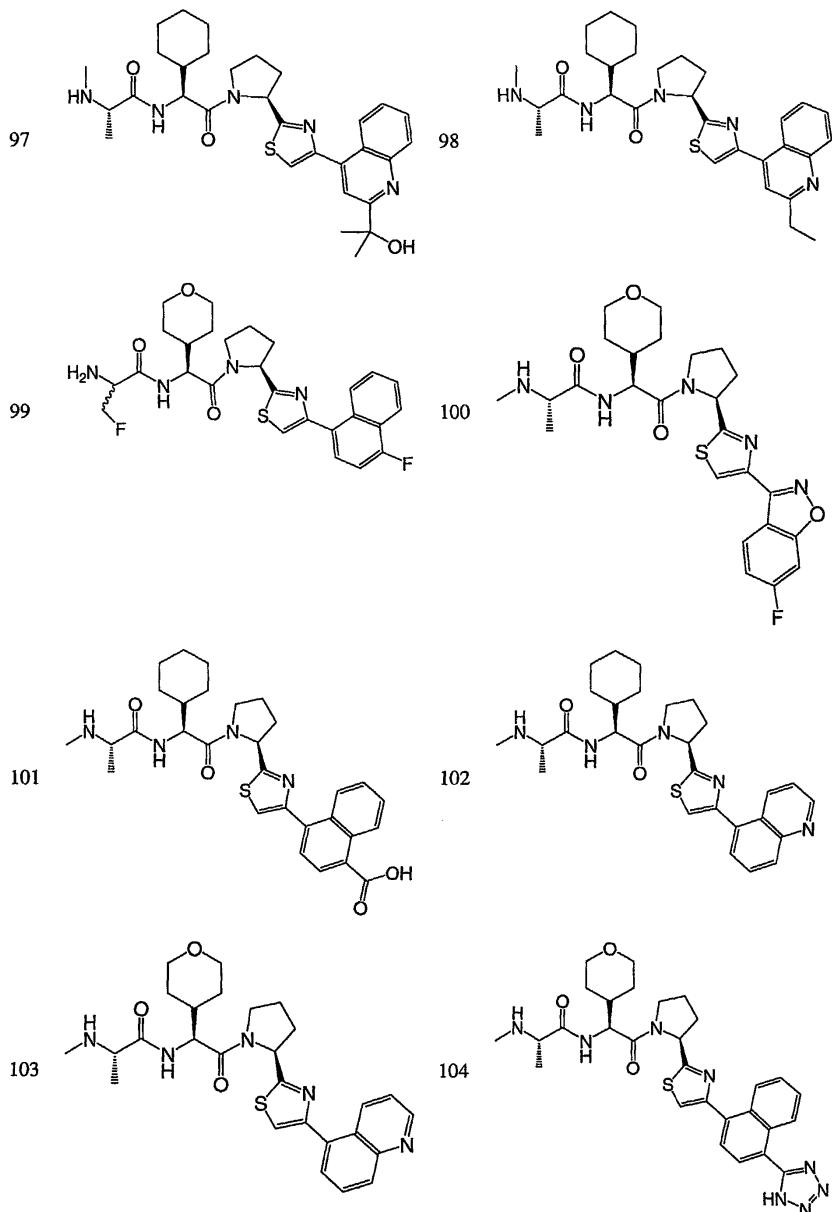
[0103]



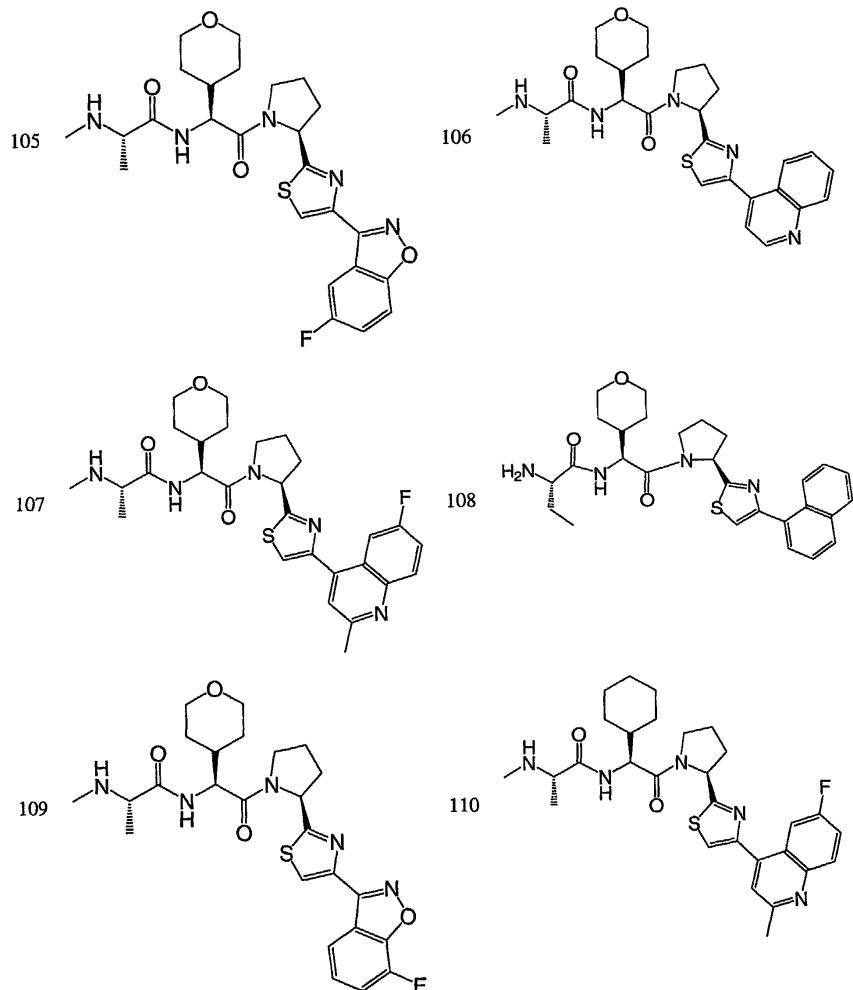
[0104]



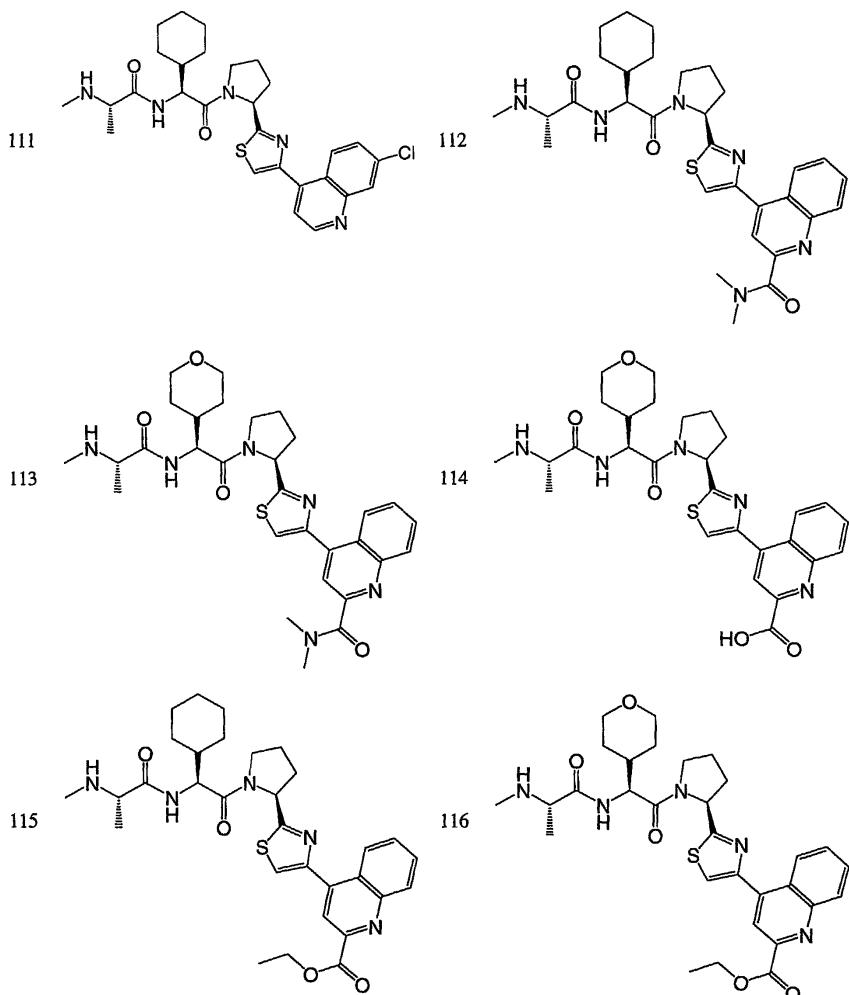
[0105]



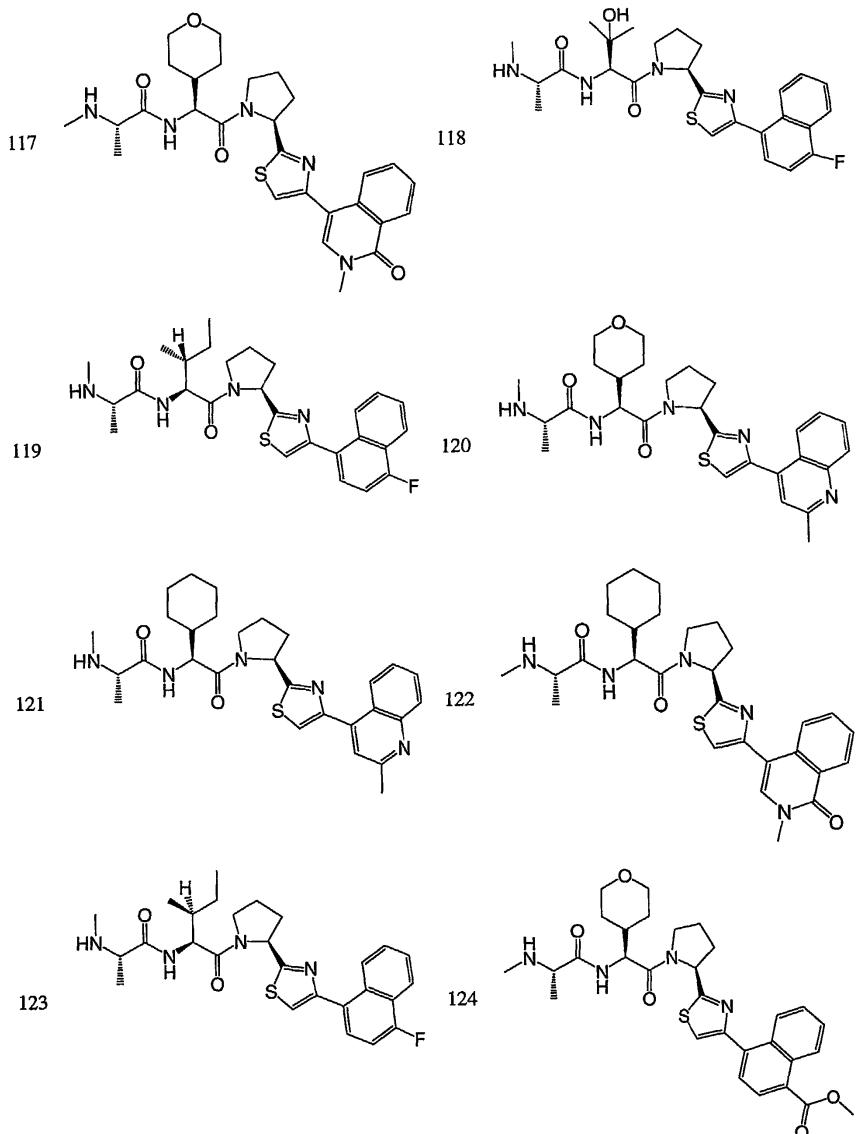
[0106]



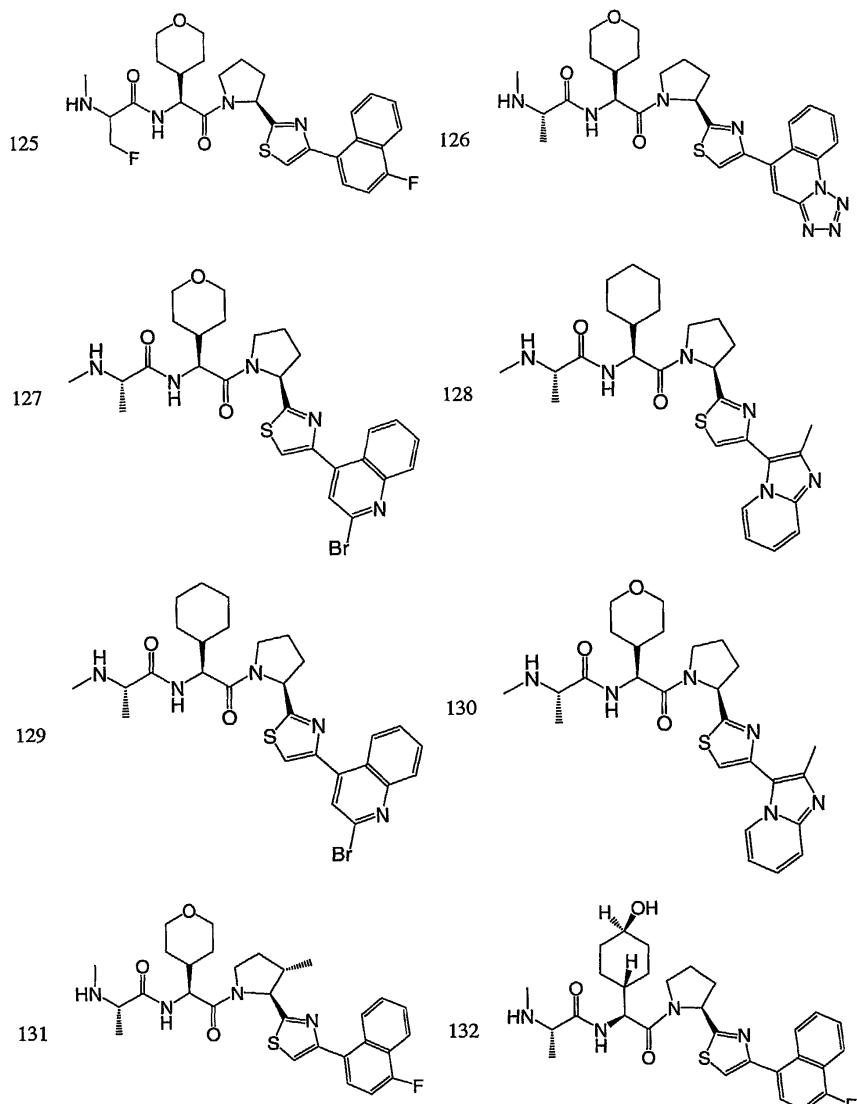
[0107]



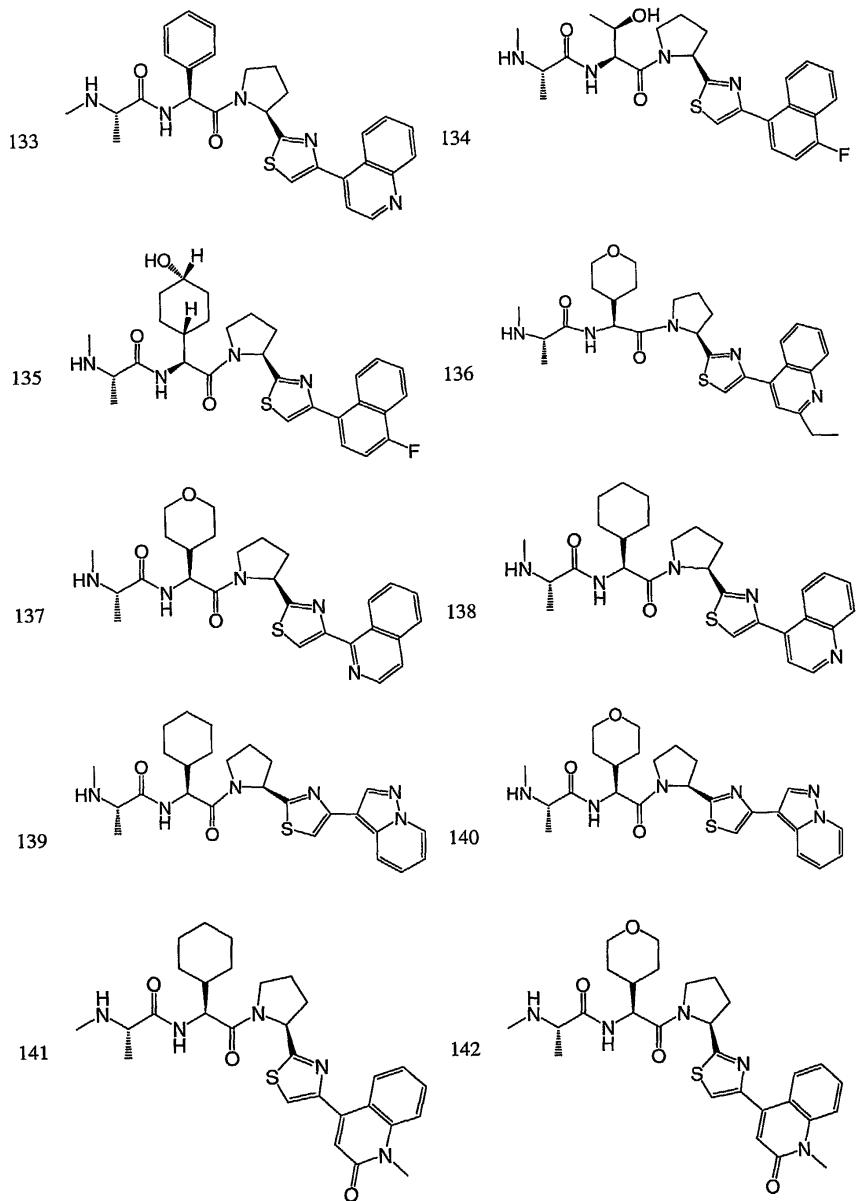
[0108]



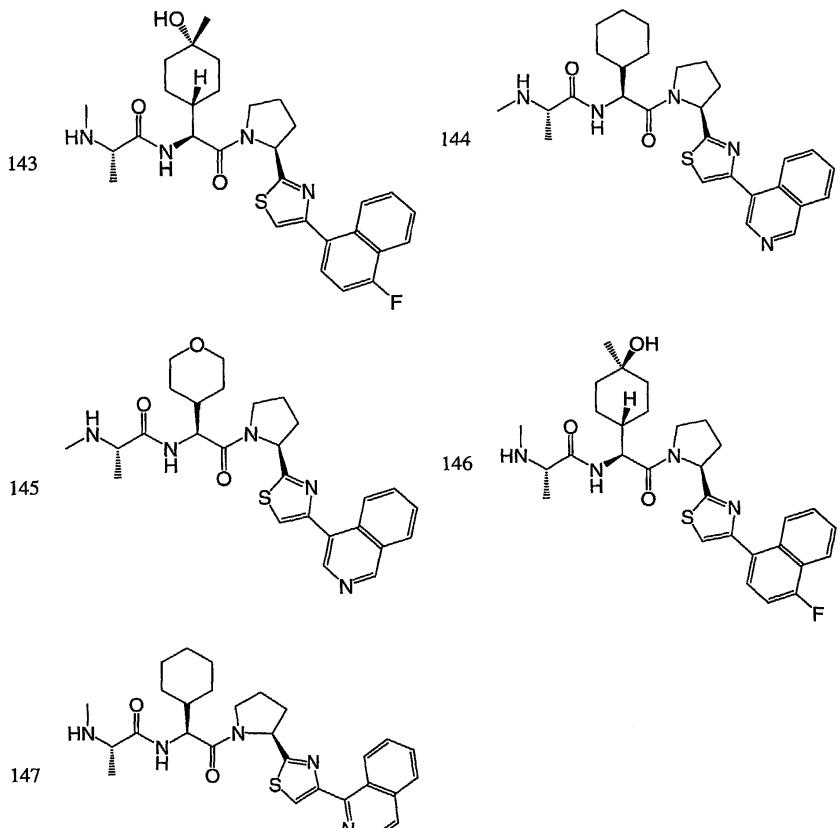
[0109]



[0110]



[0111]



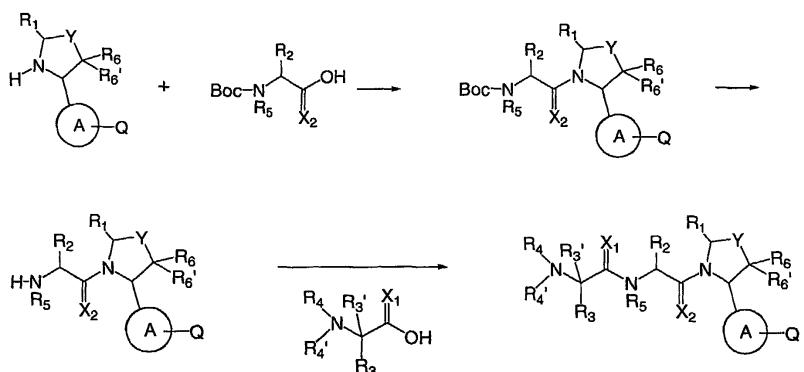
[0112]

[0113]

[0114]

본 발명의 화합물은 시판되는 출발 물질 및 시약으로부터 표준 유기 합성 기술을 이용하여 제조한다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 합성 절차가 화합물에 존재하는 특정 치환체에 따라 달라질 것이며, 유기 합성법에서 표준인 다양한 보호 및 탈보호 단계가 필요하나 하기 반응식에는 예시되지 않을 수 있음을 인식해야 할 것이다. 특정의 일반 합성 반응식에서, 본 발명의 화합물은 전형적인 아미드 커플링 절차를 이용하여 아미노산 잔기 유사체를 커플링시킴으로써 전형적인 웨티드 화학 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 반응식 1에서, 아민-보호된 아미노산 잔기 유사체를 커플링시키고 후속적으로 탈보호시켜 최종 화합물을 수득한다.

[0115]



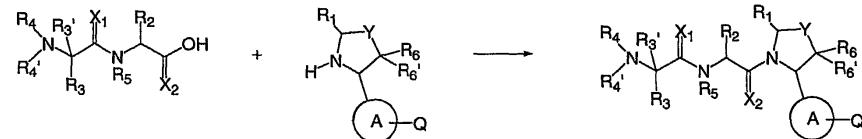
[0116]

[0117]

아미노산 유사체는 임의의 순서로 커플링시키고, 당업계에서 통상적인 고상 지지체를 이용하여 제조할 수 있음을 인식할 것이다. 예를 들어, 반응식 2는 별도의 아미노산 잔기 유사체 커플링 경로를 예시한다.

[0118]

<반응식 2>

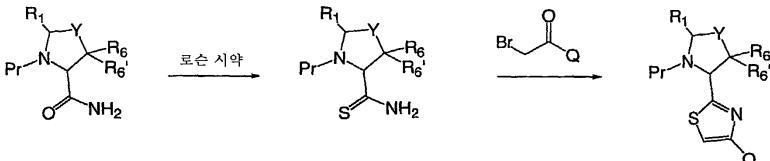


[0119]

[0120] 고리 A를 포함한 중간체는 시판되는 시약으로부터 표준 유기 화학 기술을 이용하여 제조한다. 예를 들어, 고리 A가 티아졸인 경우에, 중간체는 반응식 3에 따라 제조할 수 있다.

[0121]

<반응식 3>



[0122]

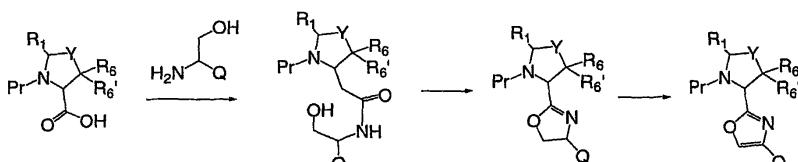
[0123] 식 중에서, Q, Y, R_1 , R_6 , 및 R_6' 은 본원에서 정의된 바와 같고, Pr은 아민 보호기이다. 알파 질소가 예를 들어 Boc 또는 Cbz로 보호된 (Pr)이며 아미드화된 프롤린 유사체를, 문헌 [Williams et al., J. Org. Chem., 2001, 66:8463]에 따라 예를 들어 로슨 시약(Lawesson's reagent)을 사용하여 상응하는 티오아미드로 전환시켰다. 이어서, 적절한 브로마이드를 사용하여 상기 티오아미드를 고리화시켜 예를 들어 문헌 [Ciufolini et al., J. Org. Chem., 1997, 62: 3804]에 기재된 절차를 이용하여 기 Q로 치환된 목적하는 티아졸을 수득한다. 별법으로, 반응식에 존재하는 브로마이드는 관능기를 포함할 수 있으며, 상기 관능기를 사용하여 목적하는 기 Q를 고리화 단계로부터 형성된 티아졸에 커플링시킬 수 있다.

[0124]

고리 A가 옥사졸인 본 발명의 화합물의 경우에, 중간체는 반응식 4에 따라 제조할 수 있다.

[0125]

<반응식 4>



[0126]

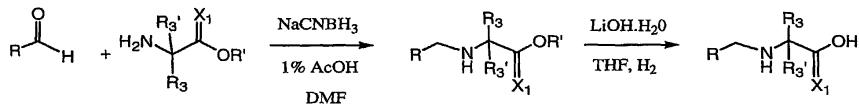
[0127] 식 중에서 Q, Y, R_1 , R_6 , 및 R_6' 은 본원에서 정의된 바와 같고, Pr은 아민 보호기이다. 출발 프롤린 유사체는 표준 아미드 형성 절차를 이용하여 적절한 아민과 반응시킨다. 생성된 아미드를, 예를 들어 문헌 [Pihko et al., J. Org. Chem., 1999, 64:652]에 개시된 절차에 따라 버지스 시약(Burgess Reagent)을 사용하여 고리화시켜 디히드로-옥사졸을 수득한다. 이어서, 상기 디히드로-옥사졸을 환원시켜 기 Q로 치환된 목적하는 옥사졸을 수득한다. 별법으로, 본 반응식 중 제1 단계의 아민은 Q 대신에 관능기를 포함할 수 있으며, 이를 직접 또는 간접적으로 사용하여 목적하는 기 Q를 고리화 단계로부터 형성된 티아졸에 커플링시킬 수 있다.

[0128]

R₄ 또는 R_{4'}이 H가 아닌 본 발명의 화합물은 표준 유기 화학 기술에 따라, 예를 들어 출발 아미노산 잔기 유사체, 예를 들어 NH₂-CH(R₃)-C(O)-OH가 적합한 알데히드 또는 케톤과 반응하여 목적하는 R₄ 및 R_{4'} 치환체를 수득하는 것인 환원성 아민화에 의해 제조할 수 있다. 반응식 5를 참조한다. 이어서, 생성된 R₄/R_{4'} 치환 아미노산 중간체를, 표준 웨티드 커플링 절차를 이용하여 다음 아미노산 중간체 또는 화합물의 잔기에 접합시킬 수 있다.

[0129]

<반응식 5>

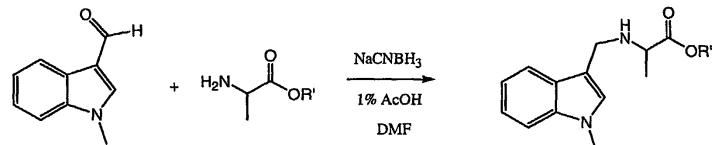


[0130]

특정 실시양태에서, 알라닌을 1-메틸인돌-2-카르복스알데히드와 반응시키고 1% HOAc/DMF 중에 용해된 나트륨 시아노보로하이드라이드로 환원시켜 N-치환된 알라닌 잔기를 수득하며, 이를 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다. 반응식 6을 참조한다.

[0132]

<반응식 6>



[0133]

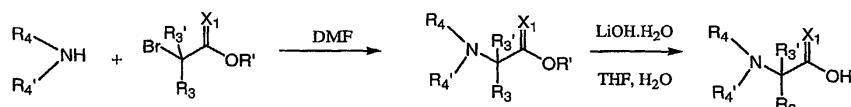
별도로, R₄/R₄' 치환체를 도입하는 환원성 아민화 절차는 화합물의 제조에 있어 최종 단계이다.

[0135]

본 발명의 화합물이 H가 아닌 다른 R₄ 또는 R₄' 치환체를 포함하는 경우에, 이들은 또한 이탈기를 포함하는 적합한 산 중간체를 목적하는 아민으로 치환함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어 Br-CH(R₃)-C(O)-OH는 반응식 7에 따라 아민 R₄-NH₂ 또는 R₄-NH-R₄'으로 치환된다.

[0136]

<반응식 7>

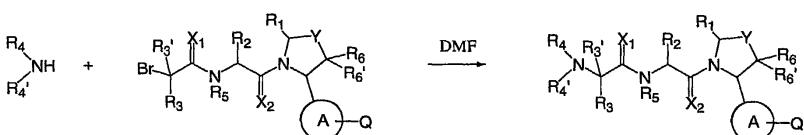


[0137]

별법으로, R₄ 또는 R₄' 치환체를 도입시키는 치환 반응은 반응식 8에 예시되는 바와 같이 화합물의 제조에서 최종 단계로서 수행될 수 있다.

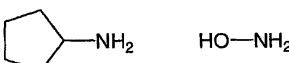
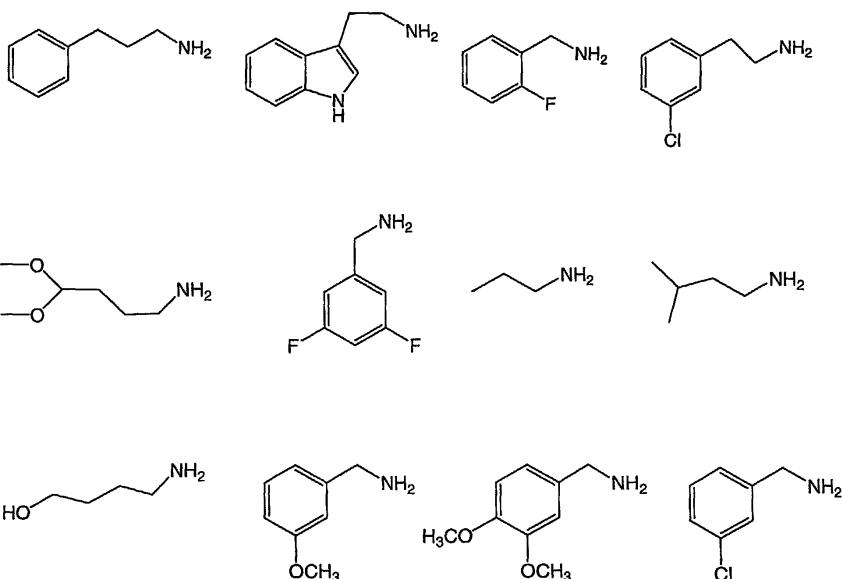
[0139]

<반응식 8>



[0140]

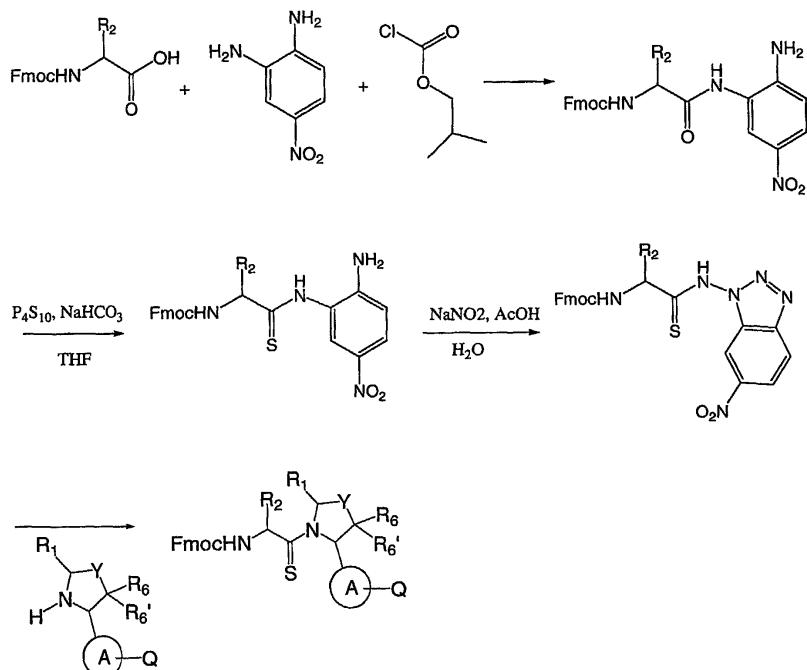
특정 실시양태에서, 2-브로모프로피온산을 DMF 중에 용해된 하기 아민과 반응시키고, 치환이 완료될 때까지 버블링시켜서 N-치환된 알라닌 잔기를 형성시킨다:



[0143] X_1 또는 X_2 가 황인 본 발명의 화합물, 즉 티오아미드를 포함한 화합물은 확립된 유기 화학 기술에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, X_2 가 황인 화합물은 반응식 9에 따라 Fmoc 보호된 아미노산 잔기 유사체 $\text{NH}_2-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{COOH}$ 로부터 출발하여 제조할 수 있으며, 상기 출발 물질을 THF 중에 용해시키고, DIPEA에 이어 이소부틸클로로포르메이트를 첨가하면서 -25°C 로 냉각시킨다. 10분 후에, 디아민인 4-니트로벤젠-1,2-디아민을 첨가하고, 반응 혼합물을 지속적으로 -25°C 에서 2시간 동안, 이어서 실온에서 밤새 교반한다. THF를 전공 제거하고, 이어서 50% EtOAc/헥산을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 상기 혼합물을 적용하여 생성물을 수득한다. Fmoc-알라닌 유도체, 오황화인 및 탄산나트륨을 THF 중에 혼합하고, 밤새 교반한다. 용액을 농축하고, 바로 80% EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피하여 활성화 티오알라닌을 수득한다. 이어서, 활성화 티오알라닌과 질산나트륨을 아세트산 중에서 혼합하고, H_2O 를 사용하여 회석한다. 생성된 침전물을 여과하고, 건조시켜 생성물을 수득한다. 티오알라닌 및 A 고리 치환된 프롤린 아미노산 잔기 유사체를 DMF 중에 용해시킴으로써 티오알라닌을 A 고리 치환된 프롤린 아미노산 잔기 유사체와 커플링시킨다. 이어서, 20% PIP/DMA를 사용하여 티오아미드 생성물을 15분 동안 탈보호시키고, 이를 사용하여 $\text{R}_4/\text{R}_4'-\text{N}-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_3')-\text{COOH}$ 에 접합시킨다. 별법으로, Fmoc-보호된 티오아미드를 먼저 A 고리 치환된 프롤린 아미노산 잔기 유사체에 커플링시킨 다음 Fmoc 탈보호시키고, 후속적으로 $\text{R}_4/\text{R}_4'-\text{R}_4'-\text{N}-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_3')-\text{COOH}$ 아미노산 잔기 유사체에 커플링시킨다.

[0144]

<반응식 9>



[0145]

[0146]

[0147]

본 발명의 화합물은 IAP 단백질의 카스파제에의 결합, 구체적으로 X-IAP와 카스파제 3 및 7과의 결합 상호작용을 억제한다. 화합물은 또한 ML-IAP와 Smac 단백질과의 결합을 억제한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 세포에서 세포자멸을 유도하거나 세포, 특히 암 세포를 세포자멸 신호에 감작시키는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 IAP 단백질을 과발현하는 세포에서 세포자멸을 유도하는데 유용하다. 별법으로, 본 발명의 화합물은 미토콘드리아 세포자멸 경로가 파괴되어 ML-IAP 단백질로부터 Smac의 방출이 예를 들어 Bcl-2의 상향 조절 또는 Bax/Bak의 하향 조절에 의해 억제된 세포에서 세포자멸을 유도하는데 유용하다. 보다 광범위하게는, 화합물은 세포자멸될 수 없는 모든 암 유형의 치료에 사용할 수 있다. 이러한 암 유형의 예로는 신경모세포종, 창자 암종, 예컨대 직장 암종, 결장 암종, 가족성 선종성 폴립증 암종 및 유전성 비폴립증 직장결장 암, 식도 암종, 구순 암종, 후두 암종, 하인두 암종, 설 암종, 타액선 암종, 위 암종, 선암종, 갑상선 수질 암종, 갑상선 유두 암종, 신장 암종, 신장 실질 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 자궁체부 암종, 자궁내막 암종, 융모막 암종, 췌장관 암종, 전립선 암종, 고환 암종, 유방 암종, 방광 암종, 흑색종, 뇌 종양, 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수도세포종 및 말초 원시신경외배엽 종양, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 베켓트 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 간세포 암종, 담낭 암종, 기관지 암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 다발성 골수종, 기저세포종, 기형종, 망막모세포종, 맥락막 흑색종, 종정상피, 횡문근 육종, 두개인두종, 골육종, 연골육종, 근육종, 지방육종, 섬유육종, 유임 육종 및 혈질 세포종이 있다.

[0148]

본 발명의 화합물은 세포를 세포자멸 신호에 감작시키는데 유용하다. 따라서, 방사선 요법, 세포증식억제성 화학요법 또는 항신생물성 화학요법 전에, 동시에 또는 후에 상기 화합물을 투여할 수 있다. 적합한 세포증식억제성 화학요법 화합물은 (i) 항대사물질, 예컨대 시타라빈, 플루다라빈, 5-플루오로-2'-데옥시우리딘, 켐시타빈, 히드록시우레이 또는 메토트렉세이트; (ii) DNA-단편화제, 예컨대 블레오마이신, (iii) DNA-가교결합제, 예컨대 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드 또는 질소 머스터드; (iv) 인터칼레이팅제, 예컨대 아드리아마이신(독소루비신) 또는 미톡산트론; (v) 단백질 합성 억제제, 예컨대 L-아스파라기나제, 시클로헥시마이드, 퓨로마이신 또는 디프테리아 독소; (vi) 토포이소머라제 I 포이즌, 예컨대 캄프토테신 또는 토포테칸; (vii) 토포이소머라제 II 포이즌, 예컨대 에토포시드(VP-16) 또는 테니포시드; (viii) 미세관-지향제, 예컨대 콜세미드, 콜히친, 파클리탁셀, 빈블라스틴 또는 빙크리스틴; (ix) 키나아제 억제제, 예컨대 플라보피리돌, 스타우로스포린, STI571(CPG 57148B) 또는 UCN-01(7-히드록시스타우로스포린); (x) 기타 치료시험제, 예컨대 티오플라틴, PS-341, 폐닐부티레이트, ET-18-OCH₃, 또는 파르네실 트랜스페라제 억제제(L-739749, L-744832); 폴리페놀, 예컨대 퀘르세틴, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 에피갈록카테킨 갈레이트, 테아플라빈, 플라바놀, 프로시

아닌딘, 베톨린산 및 그의 유도체; (xi) 호르몬, 예컨대 글루코코르티코이드 또는 펜레티니드; (xii) 호르몬 길항제, 예컨대 타목시펜, 피나스테리드 또는 LHRH 길항제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 시스플라틴, 독소루비신, 탁솔, 탁소테레 및 미토마이신 C로 이루어진 군으로부터 선택된 세포증식억제성 화합물과 병용투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포증식억제성 화합물은 독소루비신이다.

[0149] 본 발명에 사용할 수 있는 활성 화합물의 또 다른 부류는 사멸 수용체에 감작되거나 사멸 수용체에 결합함으로써 세포자멸을 유도할 수 있는 화합물 ("사멸 수용체 효능제")이다. 이러한 사멸 수용체의 효능제로는 사멸 수용체 리간드, 예컨대 종양 괴사 인자 α (TNF- α), 종양 괴사 인자 β (TNF- β , 림프독소- α), LT- β (림프독소- β), TRAIL (Apo2L, DR4 리간드), CD95 (Fas, APO-1) 리간드, TRAMP (DR3, Apo-3) 리간드, DR6 리간드 뿐만 아니라 임의의 상기 리간드의 단편 및 유도체를 포함한다. 한 실시양태에서, 사멸 수용체 리간드는 TNF- α 이다. 특정 실시양태에서, 사멸 수용체 리간드는 Apo2L/TRAIL이다. 더욱이, 사멸 수용체 효능제는 사멸 수용체에 대한 효능성 항체, 예컨대 항-CD95 항체, 항-TRAIL-R1 (DR4) 항체, 항-TRAIL-R2 (DR5) 항체, 항-TRAIL-R3 항체, 항-TRAIL-R4 항체, 항-DR6 항체, 항-TNF-R1 항체 및 항-TRAMP (DR3) 항체 뿐만 아니라 임의의 상기 항체의 단편 및 유도체를 포함한다.

[0150] 세포자멸에 대해 세포를 감작시키는 목적을 위해, 본 발명의 화합물을 방사선 요법과 병용할 수 있다. 어구 "방사선 요법"은 신생물의 치료에 있어서 전자기 또는 입자 방사선의 사용을 나타낸다. 방사선 요법은 표적 영역으로 전달되는 고-선량의 방사선이 종양 및 정상 조직 둘다에서 재생 세포를 사멸시킬 것이라는 원리에 기초한다. 방사선 조사 적량법은 일반적으로 방사선 흡수선량 (라드), 시간 및 분할로 정의되며, 종양학자에 의해 신중히 정의되어야 한다. 환자가 조사받는 방사선량은 다양한 고려 사항에 따라 달라질 것이나, 가장 중요한 2 가지 고려 사항은 신체의 다른 결정 구조 또는 장기에 대한 종양의 위치, 및 종양이 퍼져 있는 정도이다. 방사선치료제의 예는 방사선 요법에서 제공되나 이에 한정되지 않으며, 이들은 당업계에 공지되어 있다 (문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875, Devita et al., 4th ed., vol 1, 1993]). 방사선 요법에서 최근의 진보는 3차원 입체조형 외부 빔 방사선, 세기 조절 방사선 요법 (IMRT), 정위적 방사선수술 및 근접치료 (자입 방사선 치료)를 포함하며, 후자는 방사선 공급원을 바로 삽입된 "시드(seed)"로서 종양 내에 위치시킨다. 상기의 보다 신규한 치료 형태는 종양으로 더 많은 방사선량을 전달하며, 이는 표준 외부 빔 방사선 요법에 비해 그들의 증가된 효과를 설명한다.

[0151] 베타-방출 방사선핵종을 갖는 이온화 방사선은 이온화 입자 (전자)의 중간 선형 에너지 전이 (LET) 및 그의 중간 범위 (전형적으로 조직에서 수 밀리미터) 때문에 방사선치료 적용에 가장 유용한 것으로 간주된다. 감마선은 훨씬 먼 거리에 걸쳐 저 수준의 선량을 전달한다. 알파 입자는 다른 극단을 나타내며, 이들은 매우 고도의 LET 선량을 전달하나, 극도로 제한된 범위를 가지며, 따라서 치료할 조직의 세포에 밀접시켜야 한다. 또한, 알파 방출기는 일반적으로 중금속이며, 이는 가능한 화학을 제한하며, 치료할 영역으로부터 방사선핵종의 누출로 인한 과도한 위험을 제공한다. 치료할 종양에 따라 모든 종류의 방출기가 본 발명의 범위 내에서 고려될 수 있다.

[0152] 더욱이, 본 발명은, 예를 들어 자외 (UV) 방사선, 고 에너지 가시광선, 마이크로파 방사선 (고열 요법), 적외 (IR) 방사선 및 레이저와 같은 비이온화 방사선 유형을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, UV 방사선을 적용한다.

[0153] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 치료상 불활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 제약 조성물 또는 의약, 뿐만 아니라 상기 조성물 및 의약을 제조하기 위한 본 발명의 화합물을 사용 방법을 포함한다. 전형적으로, 본 발명의 방법에 사용하는 화학식 I의 화합물은 주변 온도, 적절한 pH 및 목적하는 순도에서 생리상 허용되는 담체, 즉 제제학적 투여 형태로 사용되는 투여량 및 농도에서 복용자에게 비독성인 담체와 혼합함으로써 제제화된다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 따라 달라지나, 약 3 내지 약 8 정도의 범위일 수 있다. pH 5의 아세테이트 완충액 중의 제제는 적합한 실시양태이다. 한 실시양태에서, 본원에서 사용하기 위한 억제성 화합물은 멸균한다. 동결건조된 제제 또는 수성 용액제가 허용되지만 상기 화합물은 통상적으로 고체 조성물로 저장할 것이다.

[0154] 본 발명의 조성물은 통용되는 의약 규정에 따른 방식으로 제제화되고, 조제되고 투여될 것이다. 상기에서 고려 할 요인은 치료할 특정 장애, 치료할 특정 포유동물, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 계획, 및 의학 의료인에게 공지된 다른 요인을 포함한다. 투여하는 화합물의 "유효량"은 상기 고려 사항에 의해 달라질 것이며, IAP와 카스파제와의 상호작용을 억제시키거나, 세포자멸을 유도하거나

또는 악성 세포를 세포자멸 신호에 감작시키는데 필요한 최소량이다. 이러한 양은 정상 세포 또는 포유동물 전체에 독성인 양 미만일 수 있다.

[0155] 일반적으로, 투여 당 비경구로 투여하는 본 발명의 화합물의 개시 제약상 유효량은, 사용되는 화합물의 전형적인 개시 범위 0.3 내지 15 mg/kg/일과 함께 1일에 환자 신체 중량 1 kg 당 약 0.01 내지 100 mg, 예를 들어 약 0.1 내지 20 mg의 범위 내에 존재할 것이다. 경구 단위 투여 형태, 예컨대 정제 및 캡슐제는 본 발명의 화합물 약 25 내지 1000 mg을 함유할 수 있다.

[0156] 본 발명의 화합물은 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 복막내, 폐내, 및 비내 투여, 및 경우에 따라 국소 치료를 위해, 병변내 투여를 비롯한 임의의 적합한 방법으로 투여할 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복막내 또는 피하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여 형태의 예로는 무수 락토스 약 90 내지 30 mg, 나트륨 크로스카르멜로스 약 5 내지 40 mg, 폴리비닐페릴리돈 (PVP) K30 약 5 내지 30 mg, 및 스테아르산마그네슘 약 1 내지 10 mg과 혼합된 본 발명의 화합물 약 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg을 함유한 정제이다. 분말 성분은 먼저 혼합하고, 이어서 PVP 용액과 혼합한다. 생성된 조성물을 건조시키고, 과립화시키고, 스테아르산마그네슘과 혼합하여 통상적인 장비를 이용하여 정제 형태로 압착시킨다. 에어로졸 제제는 예를 들어 본 발명의 화합물 5 내지 400 mg을 적합한 완충 용액, 예를 들어 인산염 완충액에 용해시키고, 경우에 따라 삼투압제, 예를 들어 염화나트륨과 같은 염을 첨가함으로써 제조할 수 있다. 용액은 전형적으로 예를 들어 0.2 마이크로미터 여과기를 이용하여 여과함으로써 불순물 및 오염물을 제거한다.

실시예

[0157] [0158] 본 발명은 하기 실시예를 참조함으로써 보다 완전히 이해될 것이다. 그러나, 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석하지 않아야 한다. 시약 및 용매는 상업적 공급처로부터 입수하여 사용하였다. ISCO 크로마토그래피는 미국 네브래스카주 링컨 소재의 텔레다인-아이에스코, 인크.(Teledyne-Isco, Inc.)사에 의한 컴패니언(companion) 시스템 상의 미리-충전된 실리카겔 컬럼의 사용을 의미한다. 모든 화합물의 확인 및 순도는 LCMS 및 ¹H NMR 분석에 의해 조사하였다.

[0159] 본원에서 사용되는 약어는 하기와 같다:

[0160] ACN: 아세토니트릴;

[0161] Chg: 시클로헥실글리신;

[0162] DCM: 디클로로메탄;

[0163] DIPEA: 디이소프로필에틸아민;

[0164] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘;

[0165] DME: 1,2-디메톡시에탄;

[0166] DMF: 디메틸포름아미드;

[0167] DMSO: 디메틸су폴시드;

[0168] EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드;

[0169] EEDQ: 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린;

[0170] LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 분광법;

[0171] HATU: O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트;

[0172] HOEt: N-히드록시벤조트리아졸;

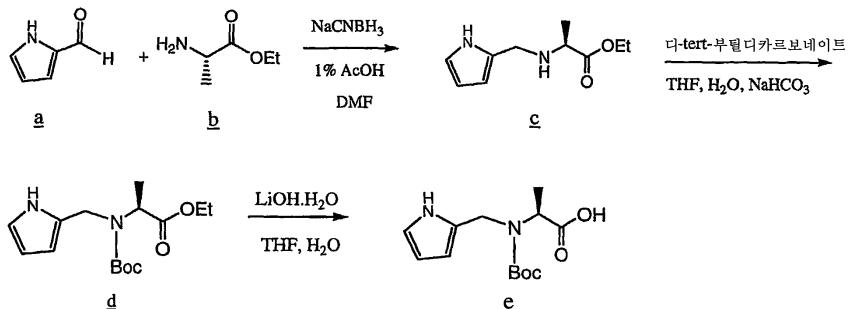
[0173] HBTU: 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸-우로늄 헥사플루오로포스페이트;

[0174] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피;

[0175] NBS: N-브로모숙신아미드;

[0176] TASF: 트리스(디메틸아미노)술포늄 디플루오로트리메틸실리케이트;

- [0177] TEA: 트리에틸아민;
- [0178] TFA: 트리플루오로아세테이트;
- [0179] THF: 테트라히드로푸란;
- [0180] 실시예 1 2-[tert-부톡시카르보닐-(1H-피롤-2-일메틸)-아미노]-프로파온산



[0181]

[0182] 알라닌 에틸 에스테르 **b** (5 g, 32.5 mmol), 피롤-2-카르복스알데하يد **a** (3.1 g, 32.5 mmol), 나이트륨 시아노보로하이드라이드 (2.04 g, 32.5 mmol) 및 AcOH (1%)를 DMF 중에서 혼합하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 H₂O로 켄칭시키고, DMF를 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 0.1 N NaOH로 세척하고, 건조시키고, 농축하여 생성물 **c** 2.5 g을 수득하였다. 생성된 에스테르 **c** (2.5 g, 12.8 mmol), 디-tert-부틸디카르보네이트 (3.06 g, 14 mmol)를, NaHCO₃을 함유한 THF 및 H₂O 중에서 혼합하고, 밤새 교반하였다. THF를 증발시키고, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 N NaOH, 포화 NH₄Cl 및 염수로 세척하였다. 건조시킨 후에, 혼합물을 농축하여 Boc-보호된 에스테르 **d** 3.3 g을 수득하였다. 상기 Boc-보호된 에스테르 **d** (1.67 g, 5.6 mol), 수산화리튬 일수화물 (284 mg, 6.77 mmol)을 THF 및 H₂O 중에 0 °C에서 혼합하였다. THF를 진공제거하고, 용액을 묽은 H₂SO₄로 산성화시키고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고, 증발시켜 생성물 2-[tert-부록시카르보닐-(1H-피롤-2-일메틸)-아미노]-프로파온산 **e**를 수득하였다.

[0183]

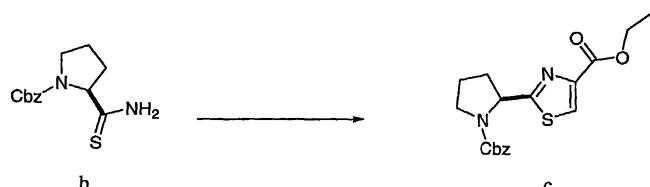
실시예 2 티아졸 치환된 피롤리딘



[0184]

[0185]

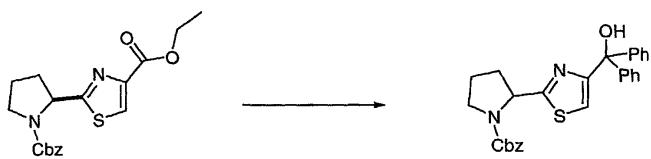
윌리엄스(Williams) (문헌 [Williams, D. R. et al, M. J. Org. Chem. 2001, 66, 8463])의 일반적인 절차에 따라, N-Cbz-프롤린 아미드 **a** (500 mg, 2.0 mmol), 로슨 시약 (420 mg, 1.05 mmol) 및 톨루엔 (5 mL)의 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 용액을 농축하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 40% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 화합물 **b** 393 mg (74%)을 무색 고체로서 수득하였다.



[0186]

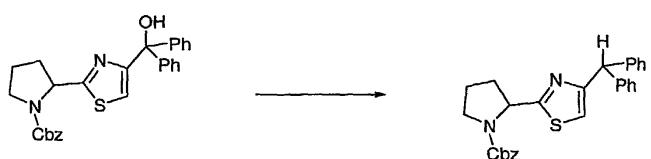
[0187]

치우풀리니(Ciufolini) (문헌 [Ciufolini, M. A. et al, J. Org. Chem. 1997, 62, 3804])의 일반적인 절차에 따라, 에틸 브로모피루베이트 (200 μL, 1.43 mmol)를 에탄올 (5 mL) 중 티오아미드 **b** (378 mg, 1.43 mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 5분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 용출, 30-40-50% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 티아졸 **c** 393 mg (74%)을 무색 고체로서 수득하였다.



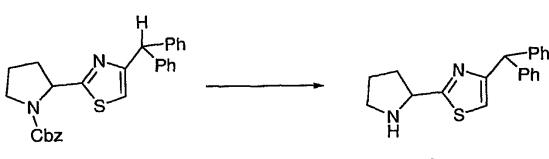
[0188]

[0189] 폐닐 마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M 용액 2.1 mL, 2.1 mmol)를 THF (5 mL) 중 에스테르 c (360 mg, 1.0 mmol)의 냉각 (-78 °C) 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 냉육조를 제거하여 용액을 실온이 되게 하고, 이 때 용액을 포화 수성 NH₄Cl (50 mL)에 부었다. 수성 층을 50% 에틸 아세테이트-헥산 (3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 용출, 30-40% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 티아졸 d 404 mg (84%)을 무색 고체로서 수득하였다.



[0190]

[0191] 트리에틸실란 (850 μL, 5.3 mmol) 및 TFA (5 mL)를 연속적으로 알콜 d에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 정지시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 30% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 화합물 e를 정량적인 수율로 무색 오일로서 수득하였다.

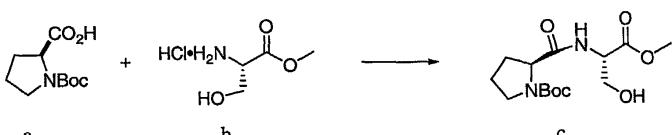


[0192]

[0193] 씨스톤(Thurston) (문헌 [Bose, S. D.; Thurston, D. E. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6903])의 일반적인 절차에 따라, BF₃ · Et₂O (0.78 mL, 6.2 mmol)를 카르바메이트 e (280 mg, 0.62 mmol), 프로판티올 (560 μL, 6.2 mmol) 및 CH₂Cl₂ (3 mL)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 실온에서 1일 후에, 반응물을 1 N NaOH (50 mL)에 붓고, 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 1 N NaOH (2 × 5 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 CH₂Cl₂ (2 × 5 mL)로 추출하고, 합한 유기 층 (K₂CO₃)을 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 용출, 40-50-60% 에틸 아세테이트-헥산, 1% TEA)로 정제하여 아민 f 122 mg (61%)을 무색 고체로서 수득하였다.

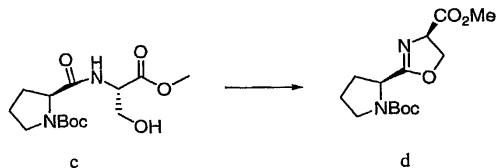
[0194]

실시예 3 옥사졸 치환된 피롤리딘



[0195]

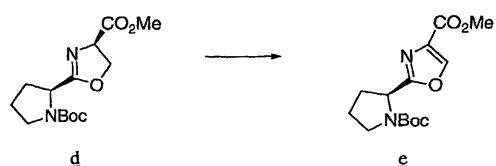
[0196] N-Boc-프롤린 a (5.35 g, 24.9 mmol) 세린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 b (3.50 g, 22.5 mmol), EDC (4.76 g, 24.85 mmol), DIPEA (4.0 mL, 22.5 mmol) 및 CH₂Cl₂ (90 mL)의 혼합물을 밤새 정지시켰다. 상기 혼합물을 CH₂Cl₂ (200 mL)로 희석하고, 1 N HCl (3 × 100 mL), 0.1 N NaOH (3 × 100 mL) 및 염수 (1 × 100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 디펩티드 c 5.2 g (73%)을 무색 발포체로서 수득하였다.



[0197]

[0198]

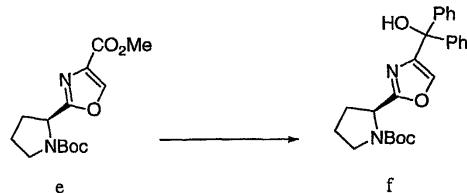
디펩티드 **c** (4.57 g, 14.4 mmol) 및 THF (100 mL)의 냉각 (0 °C) 용액에 버지스 시약(Burgess Reagent) (문헌 [Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P.; Nissinen, M. J.; Rissanen, K. J. Org. Chem. 1999, 64, 652], 및 그의 참조 문헌) (3.77 g, 15.8 mmol)을 3회 분량으로 30분에 걸쳐 첨가하였다. 냉육조를 제거하고, 반응물을 실온이 되게 하고, 이어서 환류에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, THF를 감압하에서 제거하고, 잔사를 EtOAc (200 mL)와 포화 수성 NH₄Cl (200 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 층을 포화 수성 NH₄Cl (2 x 50 mL)으로 세척하였다. 합한 수성 상을 EtOAc (1 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 50-75-100% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 화합물 **d** 2.94 g (68%)을 무색 고체로서 수득하였다.



[0199]

[0200]

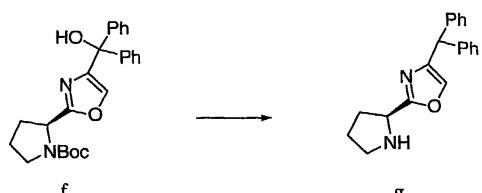
코스키넨(Koskinen) (문헌 [Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P.; Nissinen, M. J.; Rissanen, K. J. Org. Chem. 1999, 64, 652] 및 그의 참조 문헌)의 일반적인 절차에 따라, 탈기된 CH₂Cl₂ (25 mL)에 CuBr (8.79 g, 39.3 mmol), 헥사메틸렌 테트라아민 (5.51 g, 39.3 mmol) 및 DBU (5.9 mL, 39.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 암색 혼합물을 0 °C로 냉각시키면서 격렬하게 교반하였다. 상기 혼합물에 **d** (2.94 g, 9.83 mmol) 및 CH₂Cl₂ (25 mL)의 탈기된 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 냉육조를 제거하고, 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 반응물을 1:1 포화 수성 NH₄Cl:진한 NH₄OH (200 mL)에 붓고, 30분 동안 교반하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NH₄Cl (2 x 50 mL), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 40-50% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 옥사졸 **e** 1.1 g (38%)을 무색 고체로서 수득하였다.



[0201]

[0202]

페닐마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M 용액 4.4 mL, 4.4 mmol)를 THF (10 mL) 중 에스테르 **e** (600 mg, 2.0 mmol)의 냉각 (-78 °C) 용액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 냉육조를 제거하고, 용액을 실온이 되게 하고, 이 때 용액을 포화 수성 NH₄Cl (50 mL)에 부었다. 수성 층을 50% 에틸 아세테이트-헥산 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO₂, 구배 용출, 20-30-40% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 옥사졸 **f** 443 mg (52%)을 무색 고체로서 수득하였다.



[0203]

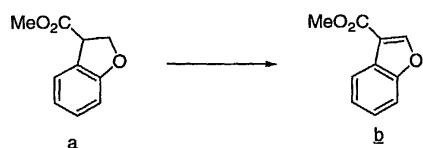
[0204]

트리에틸실란 (20 μL) 및 TFA (1 mL)를 연속적으로 알콜 **f** (50 mg, 0.1 mmol) 및 CH₂Cl₂ (1 mL)의 용액에 첨가

하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 정치시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOAc (20 mL)와 1 N NaOH (20 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 1 N NaOH (2 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 수성 상을 EtOAc (1 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 아민 g를 무색 오일로서 수득하였으며, 이는 잔류 트리에틸실란으로 오염되었다. 상기 물질을 다음 커플링에 바로 사용하였다.

[0205]

실시예 4 메틸 케톤의 합성:



[0206]

[0207]

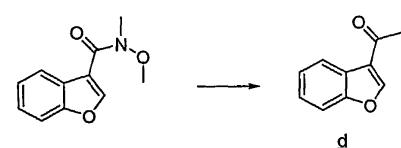
디히드로벤조푸란 **a** (문헌 [Davies, H. M. L.; Grazini, M. V. A.; Aouad, E. *Org. Lett.* 2001, 3, 1475]) (160 mg, 0.9 mmol) DDQ (300 mg) 및 CH₂Cl₂ (11 mL)의 혼합물을 실온에서 2일 동안 정치시켰다. 상기 용액을 50% 에틸 아세테이트-헥산으로 희석하고, 0.5 N NaOH (3 x 10 mL), 염수 (1 x 10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 벤조푸란 **b** 150 mg (93%)을 수득하였다.



[0208]

[0209]

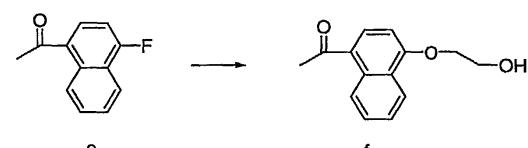
이소프로필마그네슘 클로라이드 (THF 중 2.0 M 용액 7.1 mL, 14.2 mmol)를 -20 °C 미만으로 유지시킨 벤조푸란 메틸 에스테르 **b** (500 mg, 2.84 mmol) 및 *N,N*-디메틸 히드록실 아민 히드로클로라이드 (690 mg, 7.1 mmol) 및 THF (8 mL)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 0 °C로 20분에 걸쳐 가온시키고, 포화 수성 NH₄Cl 50 mL에 부었다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 아미드 **c** 577 mg (85%)을 투명한 오일로서 수득하였다.



[0210]

[0211]

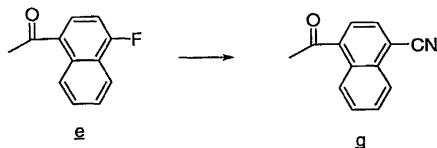
아미드 **c** (660 mg, 3.22 mmol) 및 THF (6 mL)의 용액에 MeMgBr (THF 중 3.0 M 용액 3 mL, 9 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 상기 용액을 0 °C에서 30분 동안 정치시키고, 이어서 20 °C로 30분 동안 가온시키자, 이 때 침전물이 형성되었다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 100 mL에 부었다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 케톤 **d** 460 mg (89%)을 투명한 오일로서 수득하였다.



[0212]

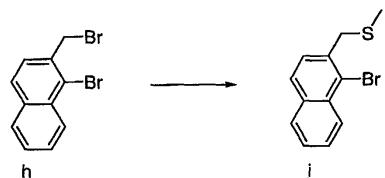
[0213]

칼륨 *tert*-부톡시드 (2.2 g, 17.5 mmol), 플루오로 케톤 **e** (3.0 g, 15.9 mmol) 및 에틸렌 글리콜 (30 mL)의 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안, 이어서 60 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 500 mL에 부었다. 수성 상을 Et₂O (3 x 150 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 물 (3 x 150 mL), 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 혼합물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (ISCO, 120 g 실리카 컬럼, 10-60% EtOAc-헥산)하여 히드록시 에테르 **f** 2.23 g (61%)을 무색 고체로서 수득하였다.



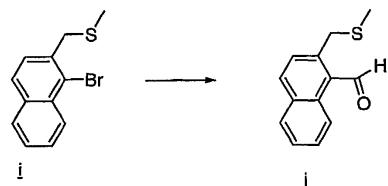
[0214]

[0215] 시안화칼륨 (6.9 g, 106 mmol), 플루오로 케톤 **e** (2.0 g, 10.6 mmol) 및 DMSO (20 mL)의 혼합물을 실온에서 4일 동안 정지시켰고, 이어서 50 °C에서 1일 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 1 N NaOH 500 mL에 부었다. 수성 상을 Et₂O (3 × 150 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 물 (3 × 150 mL), 염수 (1 × 50 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 혼합물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (ISCO, 120 g 실리카 컬럼, 0-20% EtOAc-헥산)하여 니트릴 **g** 1.15 g (55%)을 황색 고체로서 수득하였다.



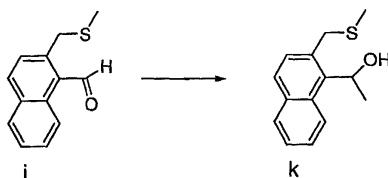
[0216]

[0217] 디브로마이드 **h** (2.33 g, 7.78 mmol), NaSMe (600 mg, 8.56 mmol) 및 EtOH (5 mL)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 정지시켰다. 혼합물을 1 N NaOH 75 mL에 붓고, EtOAc (3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1 N NaOH (1 × 50 mL), 염수 (3 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 티오에테르 **i** 2.06 g (98%)을 무색 오일로서 수득하였다.



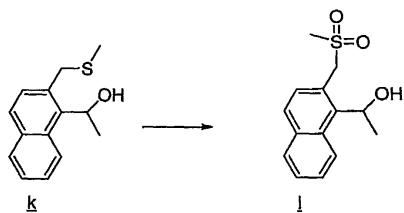
[0218]

[0219] 브로마이드 **i** (500 mg, 1.87 mmol) 및 THF (15 mL)의 -78 °C 용액에 *sec*-BuLi (시클로헥산 중 1.4 M 용액 1.6 mL, 2.25 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. -78 °C에서 5분 후에, 암자주색 용액을 DMF (0.5 mL)로 급속히 켄칭시키고, 용액을 0 °C로 가온시키고, 상기 온도에서 5분 동안 정지시켰다. 이어서, 상기 용액을 포화 수성 NH₄Cl (50 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (3 × 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 혼합물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (ISCO, 12 g 실리카 컬럼, 0-10% EtOAc-헥산)하여 알데히드 **j** 260 mg (64%)을 투명한 오일로서 수득하였다.



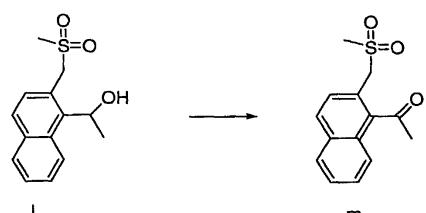
[0220]

[0221] 알데히드 **j** (400 mg, 1.86 mmol) 및 THF (5 mL)의 용액에 MeMgCl (THF 중 3.0 M 용액 0.9 mL, 2.8 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 상기 용액을 0 °C에서 30분 동안 유지시키고, 이어서 20 °C로 30분 동안 가온시켰다. 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 50 mL에 부었다. 수성 상을 EtOAc (3 × 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 조 알콜 **k**를 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.



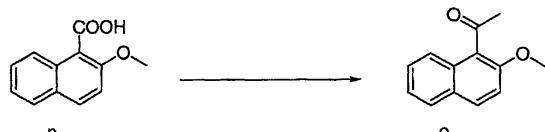
[0222]

[0223] 조 술피드 k 및 MeOH (5 mL)의 용액에 물 (5 mL) 중 옥손 (1.3 g, 2.1 mmol)의 혼탁액을 0 °C에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온이 되게 하고, 이어서 포화 수성 NH₄Cl 50 mL에 부었다. 수성 상을 EtOAc (3 × 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하였다. 이러한 잔사를 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 여기에 물 (10 mL) 중 옥손 (2.6 g, 4.2 mmol)의 혼탁액을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 수성 NH₄Cl 50 mL에 부었다. 수성 상을 EtOAc (3 × 25 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 × 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 술포 1 550 mg (2 단계에 대해 100 %)을 투명한 오일로서 수집하였다.



[0224]

[0225] 알콜 1 (550 mg, 2.1 mmol), 셀라이트 (680 mg) 및 PCC (500 mg, 2.31 mmol)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 격렬하게 교반하였다. 추가로 PCC (200 mg)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 추가의 셀라이트 (5 g) 상에서 흡착하고, 크로마토그래피 (ISCO, 12 g 실리카 컬럼, 0-50% EtOAc-헥산)하여 케톤 380 mg (69%)을 무색 고체로서 수득하였다.



[0226]

[0227] 티오닐 클로라이드 (26 mL, 365 mmol)를 2-메톡시-1-나프토산 n (4.5 g, 22.3 mmol) 및 톨루엔 (45 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 중간체 산 클로라이드를 고진공하에서 1시간 동안 건조시켰다. 이를 THF (50 mL) 중에 용해시키고, N₂하에서 0 °C로 냉각시켰다. 디메틸아연 (헵탄 중 1.0 M 용액 45 mL, 44.6 mmol)을 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 5분 동안 유지하고, 실온으로 가온시켰다. 포화 NH₄Cl (200 mL)을 서서히 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 수성 상을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 (CombiFlash) 40 g 컬럼 (5-15% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 케톤 ω 1.96 g (44%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[0228]

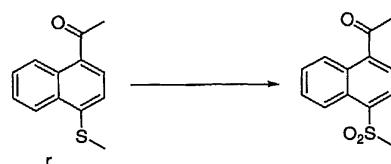
[0229] 칼드웰(Caldwell) (문헌 [Ichinose, N.; Mizuno, K.; Otsuji, Y.; Caldwell, R.A.; Helms, A.M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3176-84])의 일반적인 절차에 따라, THF (20 mL) 중 CH₃MgCl (THF 중 3.0 M 용액 3.4 mL, 10.0 mmol)의 용액에 툴루엔 (10 mL) 중 4-메톡시-1-나프탈렌카르보니트릴 p (0.5 g, 2.7 mmol)의 용액을 점가

하였다. 첨가 후에, 툴루엔 (10 mL)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 환류로 8시간 동안 가열하였다. 수성 AcOH (50%, 10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 환류로 4시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 혼합물을 물로 희석하고, 유기 상을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공하에서 농축하여 케톤 q 0.5 g (93%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.



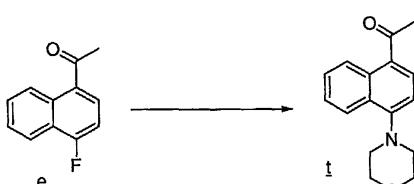
[0230]

[0231] 보스웰(Boswell) (문헌 [Boswell, E.G.; Licause, J.F. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6592-94])의 일반적인 절차에 따라, 무수 DMSO (8 mL) 중 나트륨 티오메톡시드 (0.41 g, 5.8 mmol)의 용액에 N_2 하에 0 °C에서 DMSO (8 mL) 중 4-플루오로-1-아세틸나프탈렌 e (1.0 g, 5.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 물로 희석하고, CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공하에서 농축하여 술피드 f 1.0 g (88%)을 담황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.



[0232]

[0233] 트로스트(Trost) (문헌 [Trost, B.M.; Curran, D.P. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1287-90])의 일반적인 절차에 따라, 반응 온도를 5 °C 미만으로 유지하면서 메탄올 (50 mL) 중 술피드 f (2.3 g, 10.6 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 물 (75 mL) 중 칼륨 수소 퍼슬레이트 (옥손, 22.8 g, 37.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 72시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, CH_2Cl_2 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 잔사를 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (10-40% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 술피드 s 2.32 g (88%)을 회백색 고체로서 수득하였다.



[0234]

[0235] 4-플루오로-1-아세틸나프탈렌 e (4.75 g, 25.2 mmol), 모르폴린 (6.60 mL, 75.8 mmol), K_2CO_3 (5.21 g, 37.8 mmol), DMSO (30 mL) 및 물 (12 mL)의 혼합물을 90 °C에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, CH_2Cl_2 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 이를 물로 연화처리하고, 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 모르폴리닐 케톤 t 6.40 g (99%)을 황색 고체로서 수득하였다.



[0236]

[0237] 아세톤 (150 mL) 중 2'-히드록시-1'-아세토나프톤 u (5.0 g, 26.9 mmol) 및 K_2CO_3 (11.1 g, 81.0 mmol)을 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 브로모에틸 메틸 에테르 (3.8 mL, 39.5 mmol) 및 촉매성 KI를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류로 72시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔사를 $EtOAc$ 중에 용해시키고, 1 N 수성 $NaOH$, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공하에서 농축하였

다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼 (5-25% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 에테르 γ 3.21 g (49%)을 오일로서 수득하였다.



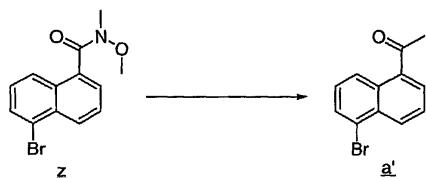
[0238]

숏트(Short) (문헌 [Short, W.F.; Wang, H. *J. Chem. Soc.* 1950, 991-4])의 일반적인 절차에 따라, 환류 콘덴서, 적하 깔때기 및 수성 NaOH 트랩이 장착된 3구 환자 플라스크에 1-나프토산 W (10.0 g, 58.0 mmol) 및 AcOH (35 mL)를 첨가하였다. 상기 용액을 110 °C에서 가열하고, 교반하면서 브롬 (3.12 mL, 61.0 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 추가 1.5시간 동안 가열하고 (가열하는 동안 황색 고체가 침전됨), 이어서 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에 부었다. 상기 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 아세트산 (250 mL)으로부터 결정화하여 브로모 산 X 8.9 g (61%)을 백색 고체로서 수득하였다.



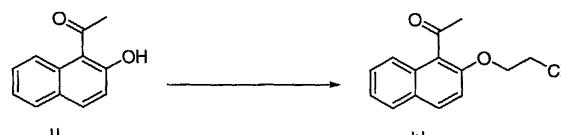
[0240]

DMF (35 mL) 중 브로모 산 X (6.0 g, 23.9 mmol), *N,N*-디메틸히드록실 아민 히드로클로라이드 (2.33 g, 23.9 mmol), EDC (4.6 g, 23.9 mmol) 및 DIPEA (6.3 mL, 35.8 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, CH₂Cl₂ (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.5 N 수성 HCl, 0.5 N 수성 NaOH로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼 (2-10% 에틸 아세테이트-CH₂Cl₂)으로 정제하여 아미드 Y 4.6 g (65%)을 오일로서 수득하였다.



[0242]

메틸마그네슘 클로라이드 (THF 중 3 M 용액 8.5 mL, 25.5 mmol)를 아미드 Y (2.5 g, 8.5 mmol) 및 THF (80 mL)의 냉각 (0 °C) 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온시켰다. 2.5시간 후에, 수성 AcOH (50%, 10 mL)를 서서히 첨가하여 이를 켄칭시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (1 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에서 농축하여 케톤 a' 1.9 g (90%)을 황색 고체로서 수득하였다.



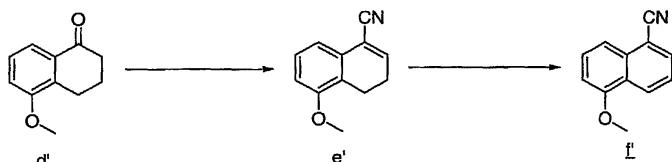
[0244]

DMF (70 mL) 중 2'-히드록시-1'-아세토나프تون u (5.0 g, 26.9 mmol), K₂CO₃ (7.41 g, 53.7 mmol) 및 1-브로모-2-클로로에탄 (4.4 mL, 53.7 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물로 희석하고, CH₂Cl₂ (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.5 N 수성 NaOH, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 잔사를 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (5-25% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 클로로에톡시 케톤 b' 1.6 g (24%)을 담황색 고체로서 수득하였다.



[0246]

[0247] DMF (25 mL) 중 클로로에톡시 케톤 b' (3.0 g, 12.1 mmol), 벤조산 (1.47 g, 12.1 mmol) 및 Cs₂CO₃ (4.73 g, 14.5 mmol)의 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 벤조산 (0.735 g, 6.0 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.36 g, 7.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에서 농축하여 케톤 c' 3.95 g (98%)을 황색 오일로서 수득하였다.

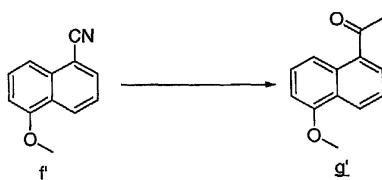


[0248]

[0249] 오다(Oda) (문헌 [Oda, M.; Yamamoto, A.; Watabe, T. *Chem. Lett.* 1979, 1427-30])의 일반적인 절차에 따라, 트리메틸실릴 시아나이드 (4.5 mL, 34.1 mmol)를 톨루엔 (12 mL) 중 5-메톡시-1-테트랄론 d' (5.0 g, 28.4 mmol) 및 촉매성 ZnI₂의 혼합물에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 피리딘 (40 mL) 및 POCl₃ (8.0 mL, 85.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류로 8시간 동안 가열하였다. 냉각된 암색 용액을 교반하면서 빙수 (300 mL) 및 진한 HCl (10 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 조 불포화 니트릴 e' 4.78 g을 갈색 고체로서 수득하였다.

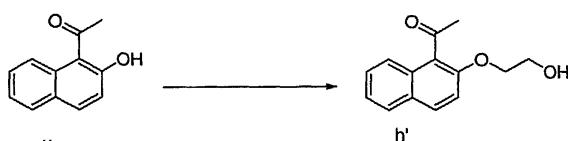
[0250]

[0250] 톨루엔 (100 mL) 중 상기 불포화 니트릴 e' (4.78 g, 25.8 mmol) 및 DDQ (5.86 g, 25.8 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 침전물을 여과하여 제거하고, 톨루엔으로 세척하였다. 합한 톨루엔 층을 0.5 N NaOH (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하여 니트릴 f' 4.22 g (81%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.



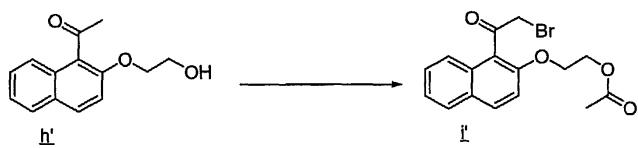
[0251]

[0252] p의 q로의 전환에 대한 일반적인 절차에 따라, 니트릴 f' (2.20 g, 12.0 mmol)로부터 케톤 g' 1.64 g (68%)을 갈색 오일로서 수득하였다.



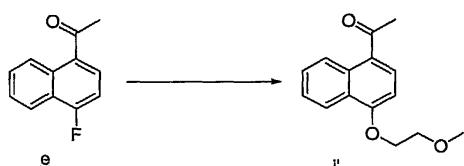
[0253]

[0254] (2-클로로에톡시)트리메틸실란 (8.70 mL, 53.8 mmol)를 DMSO (60 mL) 및 물 (20 mL) 중 2'-히드록시-1'-아세토나프톤 u (5.0 g, 26.9 mmol) 및 KOH (3.0 g, 53.8 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (400 mL)로 희석하였다. 결정질 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 히드록시 케톤 h' 5.21 g (84%)을 갈색 고체로서 수득하였다.



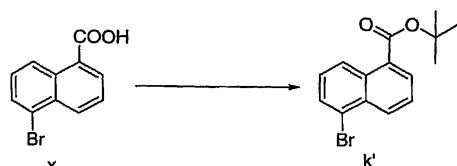
[0255]

[0256] 브롬 ($610 \mu\text{L}$, 11.9 mmol)을 CH_2Cl_2 (30 mL) 및 AcOH (8.0 mL) 중 히드록시 케톤 h' (2.50 g , 10.9 mmol)의 용액에 실온에서 10분 에 걸쳐 첨가하였다. 2시간 후에, 10% 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL)을 사용하여 이를 켄칭시키고, CH_2Cl_2 (50 mL)로 희석하였다. 충을 분리하고, 수성 충을 CH_2Cl_2 50 mL 로 추출하였다. 수성 세척액이 염기성이 될 때까지 합한 유기물을 0.5 N 수성 NaOH 로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 농축하여 브로모 케톤 i' (3.70 g (96%))을 암갈색 오일로서 수득하였다.



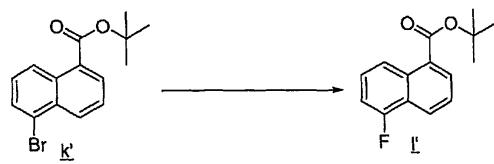
[0257]

[0258] THF (80 mL) 중 2-메톡시에탄올 (3.35 mL, 42.5 mmol) 및 칼륨 *t*-부톡시드 (4.76 g, 42.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 THF (20 mL) 중 4-플루오로-1-아세틸나프탈렌 (4.0 g, 21.3 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 상을 분리하였다. 유기 층을 0.5 N NaOH, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하여 케톤 i' 5.6 g (106%, 과잉 중량은 용매임)을 갈색 액체로서 수득하였으며, 이를 고집공하에서 고체화시켰다.



[0259]

[0260] 타갓(Tagat) (문헌 [Tagat, J.R.; McCombie, S.W.; Nazareno, D.V.; Boyle, C.D.; Kozlowski, J.A.; Chackalamannil, S.; Josien, H.; Wang, Y.; Zhou, G. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1171-77])의 일반적인 절차에 따라, 틀루엔 (18 mL) 중 브로모 산 X (3.0 g, 12.0 mmol)의 혼탁액을 80 °C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물에 N,N -디메틸포름아미드 디-*tert*-부틸 아세탈 (10.0 mL, 42 mmol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 추가 30분 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 물, 포화 수성 NaHCO_3 , 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공하에서 농축하여 *t*-부틸 에스테르 k' 2.87 g (78%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.



[0261]

[0262] 타갓의 일반적인 절차에 따라, 무수 THF (30 mL) 중 *t*-부틸 에스테르 k' (1.4 g, 4.5 mmol)의 교반 용액을 N₂하에 -78 °C로 냉각시켰다. *n*-BuLi (헥산 중 1.6 M 용액 3.65 mL, 5.85 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 2분 동안 교반하고, 이어서 THF (10 mL) 중 *N*-플루오로벤젠솔폰이미드 (2.83 g, 9.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. -78 °C에서 30분 동안 교반한 후에, 포화 수성 NH₄Cl을 사용하여 -78 °C에서 반응물을 켄칭시켰다. 수성 층을 Et₂O (2 x 50 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 조 물질을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (2-20%, EtOAc-헥산)으로 정제하여 플루오로 화합물 l' 0.57 g (52%)을 무색 액체로서 수득하였다.



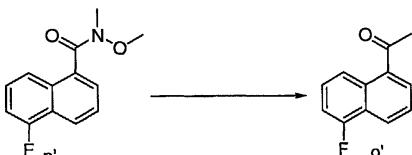
[0263]

[0264] 트리플루오로아세트산 (3.85 mL, 50 mmol)를 CH_2Cl_2 (50 mL) 중 플루오로 화합물 l' (1.23 g, 5.0 mmol)의 교반 용액에 실온에서 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 상기 용액을 진공하에서 농축하여 플루오로 산 m' 0.95 g (100%)을 오일로서 수득하였으며, 이를 사용하였다.



[0265]

[0266] DMF (12 mL) 중 플루오로 산 m' (820 mg, 4.3 mmol), *N,O*-디메틸히드록실 아민 히드로클로라이드 (420 mg, 4.3 mmol), EDC (825 mg, 4.3 mmol) 및 DIPEA (750 μl , 4.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 10% 시트르산, 0.5 N NaOH로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (2-10%, EtOAc -헥산)으로 정제하여 플루오로 아미드 n' 0.48 g (48%)을 오일로서 수득하였다.



[0267]

[0268] THF 중 플루오로 아미드 n' (1.07 g, 4.6 mmol)의 용액에 0 °C에서 CH_3MgCl (THF 중 3 M 용액 4.6 mL, 13.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 50% 수성 AcOH (10 mL)을 사용하여 혼합물을 켄칭시키고, 물 (50 mL), EtOAc (50 mL)로 희석하고, 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 농축하여 플루오로 케톤 o' 0.77 g (89%)을 오일로서 수득하였다.



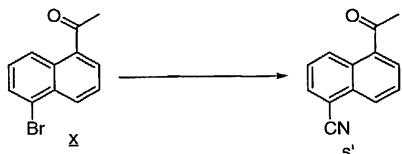
[0269]

[0270] 코우드레트(Coudret) (문헌 [Hortholary, C.; Coudret, C. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2167-74])의 일반적인 절차에 따라, 진한 HCl (50 mL) 중 4-아미노-1-나프탈렌카르보니트릴 p' (5.0 g, 29.7 mmol)의 용액에 0 °C에서 질산나트륨 (3.07 g, 44.5 mmol)을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 부가 깔때기로 옮기고, 물 (150 mL) 중 CuCl (5.3 g, 53.5 mmol)의 냉장 용액에 적가하였다. 첨가한 후에, CH_2Cl_2 (80 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 150 mL)로 조심스럽게 추출하였다. 합한 CH_2Cl_2 상을 포화 나트륨 티오술레이트로 1회 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼 (2-12%, EtOAc -헥산)으로 정제하여 클로로 화합물 q' 2.63 g (46%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[0271]

[0272] p의 q로의 전환에 대한 일반적인 절차에 따라, 클로로 화합물 q' (2.63 g, 14.1 mmol)로부터 클로로 케톤 r' 2.1 g (74%)을 황색 액체로서 수득하였다.



[0273]

[0274] 할버그(Hallberg) (문헌 [Altermann, M.; Hallberg, A. J. Org. Chem. 2000, 68, 7984-89])의 일반적인 절차에 따라 브로모 케톤 x (1.40 g, 5.62 mmol), Zn(CN)₂ (790 mg, 6.74 mmol), Pd(PPh₃)₄ (216 mg, 0.19 mmol) 및 DMF (8 mL)의 혼합물을 밀봉된 중벽 투브 중에 마이크로파 반응기 (에밀리 옵티마이저(Emry's Optimizer)) 내 180 °C에서 5분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 이를 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (50 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (5-20%, EtOAc-헥산)으로 정제하여 니트릴 케톤 s' 900 mg (83%)을 백색 고체로서 수득하였다.



[0275]

[0276] 리드비터(Leadbeater) (문헌 [Arvela, R.; Leadbeater, N.E. SynLett. 2003, 8, 1145-48])의 일반적인 절차에 따라, 브로모 케톤 x (100 mg, 0.40 mmol), NiCl₂ (103 mg, 0.80 mmol) 및 DMF (2 mL)의 혼합물을 밀봉된 중벽 투브 중에 마이크로파 반응기 (에밀리 옵티마이저) 내 200 °C에서 8분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 이를 물 (15 mL)로 희석하고, EtOAc (20 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 4 g 컬럼 (5-15%, EtOAc-헥산)으로 정제하여 클로로 케톤 t' 55 mg (68%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

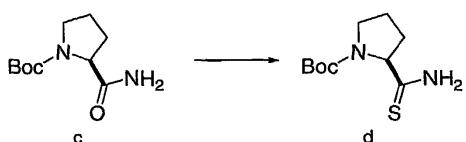
[0277]

실시예 5 메틸 케톤의 브롬화 및 티아졸의 제조



[0278]

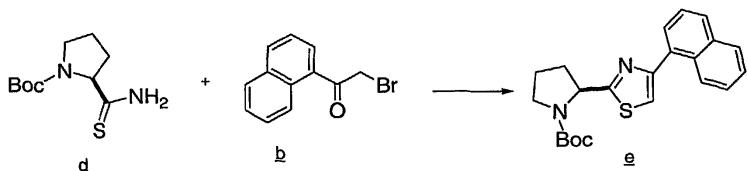
[0279] 브롬 (260 μl, 5.07 mmol)을 CH₂Cl₂ (10 mL) 중 케톤 a (784 mg, 4.6 mmol)의 용액에 20분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 1시간 동안 정치시키고, 이어서 10% 수성 Na₂S₂O₃ (10 mL)을 사용하여 켄칭시키고, 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 층을 분리하고, 유기상을 포화 수성 NaHCO₃ (1 × 10 mL), 염수 (1 × 10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 브로모 케톤 b 1.15 g을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR에 의한 분석은 생성물 대 출발 케톤 대 디브롬화 물질 70:15:15의 혼합물을 나타냈다.



[0280]

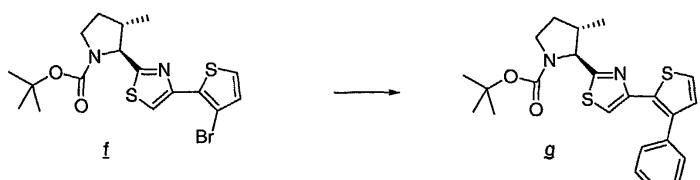
[0281] 특정 절차: Boc-프롤린-아미드 c (8.4 g, 39.2 mmol), 로슨 시약 (8.25 g, 20.4 mmol) 및 톨루엔의 혼합물을

50 °C에서 1시간 동안 가열하였다 (더 높은 온도를 이용하는 경우에 입체순도가 손실됨). 이어서, 혼합물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (ISCO, 120 g 실리카 컬럼, 구배 용출 10-70% EtOAc-헥산)로 정제하여 티오아미드 d 7.6 g (84%)을 무색 고체로서 수득하였다.



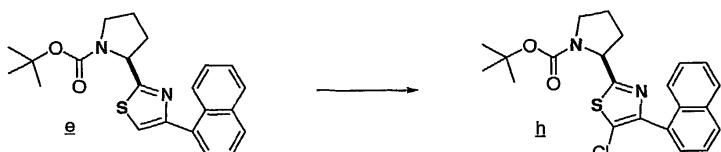
[0282]

[0283] 티아졸 형성에 대한 특정 절차: 티오아미드 d (7.81 g, 34 mmol), 브로모케톤 b (7.05 g, ^1H NMR에 의한 80% 순도, 22.6 mmol), 피리딘 (1.76 mL, 20.3 mmol) 및 에탄올 (75 mL)의 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 에탄올을 감압하에서 제거하고, 잔사를 셀라이트 상에 흡착시켰다. 잔사를 크로마토그래피 (SiO_2 , 구배 용출 0-2.5-5% EtOAc/ CH_2Cl_2)하여 티아졸 e 6.3 g (73%)을 무색 고체로서 수득하였다.



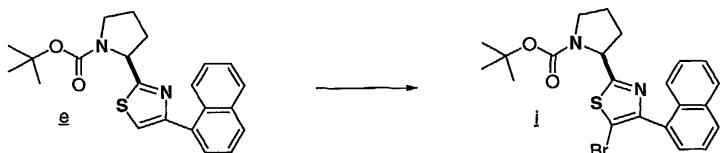
[0284]

[0285] 브로마이드 f (145 mg, 0.33 mmol), PhB(OH)_2 (107 mg, 0.88 mmol), K_2CO_3 (2.0 M 수용액 825 μl , 1.65 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0.13 mmol) 및 20% EtOH-톨루엔 (2.5 mL)의 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 정착시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석하고, 1 N NaOH (2 × 5 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 CH_2Cl_2 (1 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1 × 10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 10-15-20% 아세톤-헥산)로 정제하여 티아졸 g 74 mg (52%)을 무색 고체로서 수득하였다.



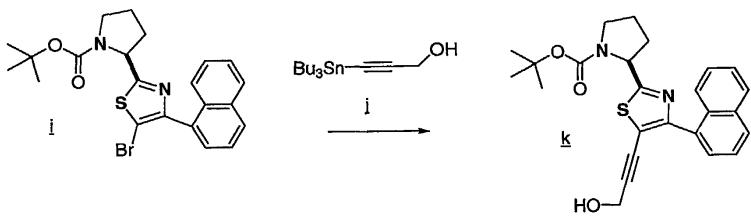
[0286]

[0287] 1:1 디클로로메탄:헥산 (1.5 mL) 중 티아졸 e (70 mg, 0.18 mmol)를 *N*-클로로숙신이미드 (30 mg 0.22 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에 추가의 NCS (10 mg)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 셀라이트를 첨가하고, 상기 디클로로메탄을 감압하에서 제거하였다. 생성물을 크로마토그래피 (ISCO, 12 g 실리카 컬럼, 구배 용출 0-30% EtOAc/헥산)로 정제하여 클로로티아졸 h 70 mg (99%)을 수득하였다.



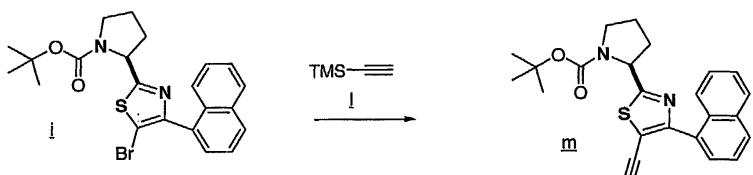
[0288]

[0289] 디클로로메탄 (1.5 mL) 중 티아졸 e (120 mg, 0.31 mmol)를 *N*-브로모숙신이미드 (65 mg 0.37 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 기간 후에, 셀라이트를 첨가하고, 상기 디클로로메탄을 감압하에서 제거하였다. 생성물을 크로마토그래피 (ISCO, 12 g 실리카 컬럼, 컬럼을 먼저 CH_2Cl_2 로 7분 동안 플래싱하고, 이어서 0-9% EtOAc/ CH_2Cl_2 구배로 9분에 걸쳐 구배시킴)로 정제하여 브로마이드 i 128 mg (90%)을 수득하였다.



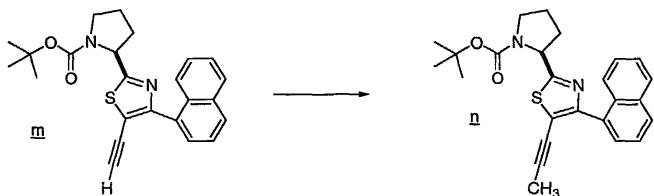
[0290]

[0291] 선행 참조 문헌 ((1) [Maguire, M. P.; Sheets, K. R.; McVety, K.; Spada, A. P.; Zilberstein, A. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2129–2137]; (2) [Moreno, I.; Tellitu, I.; Dominguez, E.; SanMartin, R.; *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2126–2135])에 따라 브로모티아졸 *i* (280 mg, 0.61 mmol) 및 알키닐스타난 *j* (Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Baroni, A. C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 9694–9695) (250 mg, 0.73 mmol), LiCl (약 50 mg, 120 mmol) 및 톨루엔 (6 mL)의 혼합물을 30분 동안 질소로 탈기시켰다. 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (28 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 셀라이트를 상기 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 크로마토그래피 (ISCO, 12 g 실리카 컬럼, 컬럼을 먼저 CH₂Cl₂로 5분 동안 플래싱하고, 이어서 0–20% EtOAc/ CH₂Cl₂ 구배로 10분에 걸쳐 구배함)로 정제하여 알콜 *k* 160 mg (60%)을 수득하였다.



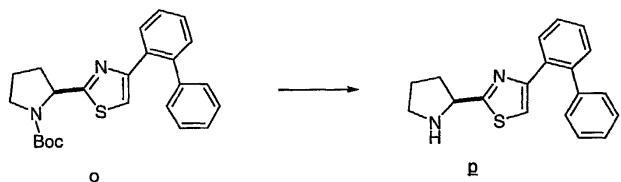
[0292]

[0293] 선행 참조 문헌 (Neidlein, R.; Nussbaumer, T *Heterocycles*, 2000, 52, 349)에 따라, 브로마이드 *i* (600 mg, 1.3 mmol), TMS-아세틸렌 *l* (1.8 mL, 13 mmol) 및 TMG (0.6 mL, 5 mmol)를 디메틸아세트아미드 (6 mL) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 질소로 30분 동안 탈기시켰다. 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 (46 mg, 0.07 mmol) 및 요오드화구리(I) (62 mg, 0.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 밀봉하고, 70 °C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 1/2-포화 염화암모늄으로 회석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 수성 혼합물을 헥산 (3 × 20 mL) 중 70% 디에틸 에테르로 추출하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (ISCO, 40 g 컬럼, 및 헥산으로 3분 동안 플래싱한 후 헥산 중 0–11% 에틸 아세테이트의 용매 구배)하였다. 최종 알킨 생성물 27 mg (5%)를 실릴 유도체 200 mg와 함께 단리하였다. 메탄올 (5 mL) 중 탄산칼륨 (200 mg)으로 실온에서 3시간 동안 처리함으로써 TMS 기를 상기 물질로부터 제거하였다. 셀라이트 및 톨루엔 (1 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성물을 크로마토그래피 (ISCO 40 g 컬럼, 순수한 헥산으로 3분 동안 플랭싱한 후 0–11% 에틸 아세테이트/헥산의 용매 구배)로 정제하여 추가의 최종 알킨 *m* 110 mg (26% 합함)을 수득하였다.



[0294]

[0295] 최종 알킨 *m* (50 mg, 0.12 mmol)을 THF (0.3 mL) 중에 용해시키고, -78 °C로 냉각시켰다. LHMDS (THF 중 1.0 M 용액 0.15 mL, 0.15 mmol)를 적가하고, 10분 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (0.1 mL, 과량)를 첨가하고, 반응물을 -78 °C에서 10분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 45분에 걸쳐 점차적으로 가온시켰다. 이어서, 셀라이트를 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔사를 크로마토그래피 (ISCO, 12 g 컬럼, 헥산 중 0–18% 에틸 아세테이트 구배 용출)로 정제하여 메틸 알킨 *n* 25 mg (63%)을 수득하였다.



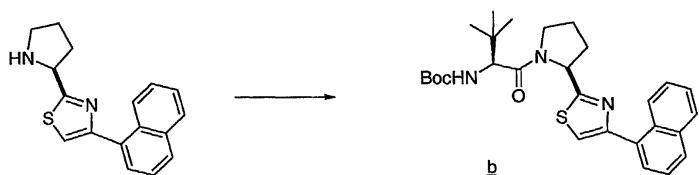
[0296]

[0297]

전형적인 Boc 탈보호: 카르바메이트 **o** (75 mg, 0.18 mmol)를 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 TFA (2 mL) 및 물 (2 방울)로 2시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 감압하에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시키고, 1 N NaOH (3×3 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트 (1×2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1×3 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 아민 **p**를 정량적인 수율로 수득하였다.

[0298]

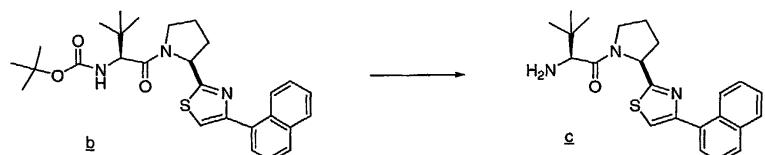
실시예 6 선형 커플링 절차



[0299]

[0300]

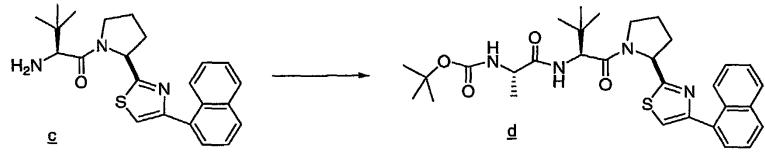
전형적인 HATU 커플링: 아민 **a** (169 mg, 0.59 mmol), *N*-Boc-*t*-부틸 글리신 (150 mg, 0.65 mmol), HATU (450 mg, 1.18 mmol), DIPEA (200 μ L, 1.18 mmol) 및 DMF (2 mL)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 정지시켰다. 상기 용액을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 1 N HCl (3×10 mL), 1 N NaOH (3×5 mL), 염수 (1×10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2 , 10–15–20% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 아미드 **b** 286 mg (97%)을 무색 고체로서 수득하였다.



[0301]

[0302]

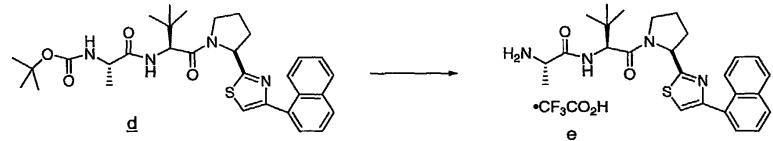
상기의 일반적인 Boc 탈보호 절차에 따라, Boc 아민 **b** (317 mg, 0.64 mmol)로부터 아민 **c**를 정량적인 수율로 무색 고체로서 수득하였다.



[0303]

[0304]

전형적인 EDC 커플링: 아민 **c** (300 mg, 0.76 mmol), *N*-Boc-알라닌 (158 mg, 0.84 mmol), EDC (161 mg, 0.84 mmol), 촉매성 DMAP 및 MeCN (3 mL)의 용액 실온에서 3시간 동안을 정지시켰다. 상기 용액을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 1 N HCl (3×10 mL), 1 N NaOH (3×5 mL), 염수 (1×10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 조 잔기 **d** 453 mg을 수득하였으며, 이를 바로 사용하였다:



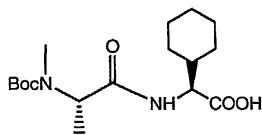
[0305]

[0306]

전형적인 최종 Boc 제거 및 정제: 상기의 조 잔기 **d**를 CH_2Cl_2 (2 mL) 중 TFA (2 mL) 및 물 (2 방울)로 2시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 감압하에서 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC (C_{18} , MeCN-H₂O, 0.1% TFA)로 정제

하고, 용매를 동결건조시켜 아민 b 166 mg (2 단계에서 38%)을 무색 분말로서 수득하였다.

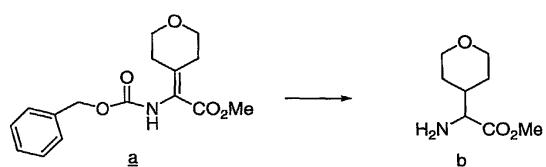
[0307] 실시예 7 N-Boc-N-메틸-L-알라닌-L-시클로헥실글리신



[0308]

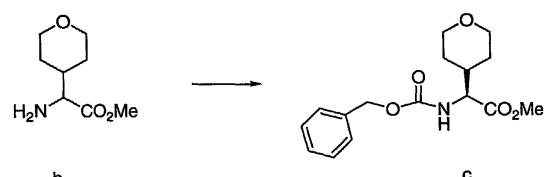
[0309] DCM (50 mL) 중에 용해된 Fmoc-L-시클로헥실글리신 (3.6 g, 9.6 mmol), 및 DIPEA (5.6 mL, 32 mmol)의 용액을 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 (5 g, 8 mmol)에 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 완만하게 교반하였다. 상기 수지를 DCM으로 4회, DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1)로 3회, DCM으로 3회 및 디메틸아세트아미드 (DMA)로 2회 세척하였다. 상기 수지를 20% 피페리딘/DMA (50 mL)로 15분 동안 처리함으로써 Fmoc 기를 제거하였다. 상기 수지를 DMA로 6회 세척하였다. Boc-N-메틸알라닌 (3.3 g, 16 mmol), HBTU (6.1 g, 16 mmol) 및 DIPEA (5.6 mL, 32 mmol) 및 DMA/DCM (1:1, 50 mL)의 용액을 상기 수지에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 완만하게 교반하였다. 상기 수지를 DMA로 5회, DCM으로 2회 세척하고, 감압하에서 건조시켰다. 디펩티드를 HOAc/TFE/DCM (1:1:3, 100 mL)와 함께 2시간 동안 실온에서 완만하게 교반함으로써 상기 수지로부터 분해하였다. 상기 수지를 여과하여 제거하고, 용액을 농축하였다. 잔류 AcOH를 헥산 (15배 부피)과 함께 공비시킴으로써 제거하였다. 고체 잔사를 역상 HPLC (C_{18} , MeCN-H₂O, 0.1% TFA)로 정제하고, 용매를 동결건조시켜 디펩티드 N-Boc-N-메틸-L-알라닌-L-시클로헥실글리신 1.2 g (43%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0310] 실시예 8 N-Boc-N-메틸-L-알라닌-L-데히드로파라닐글리신



[0311]

[0312] N-Cbz-데히드로파라닐글리신 메틸 에스테르 a (Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am Chem. Soc.* 1995, 117, 9375, 및 그의 참조 문헌) (5.2 g, 17 mmol), 5% Pd • C (500 mg), MeOH (75 mL) 및 THF (25 mL)의 혼합물을 H_2 의 분위기하에서 24시간 동안 정치시켰다. 셀라이트를 통해 혼합물을 여과하고, 상기 셀라이트를 MeOH로 세척하고, 감압하에서 농축하여 아민 b 를 정량적인 수율로 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 바로 사용하였다.



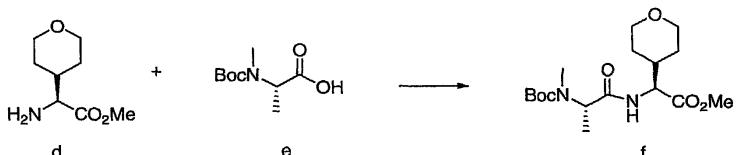
[0313]

[0314] 상기 제조된 아민 b 를 CH_2Cl_2 (40 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ (40 mL)과 합하고, 0 °C로 냉각시켰다. 이어서, 벤질 옥시 카르보닐 클로라이드 (3.0 mL)를 적가하고, 혼합물을 밤새 격렬하게 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (3×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1×50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (ISCO, 120 g 실리카 컬럼, 구배 용출 5-55% EtOAc-헥산)하여 라세미 Cbz-파라닐글리신 메틸 에스테르 4.15 g (80%)을 수득하였다. 거울상이성질체를 10% EtOH-헥산으로 용출시키는 키라셀(Chiracel) OD 컬럼 상에서 분리하였다. 목적하는 S-거울상이성질체 c 를 먼저 상기 조건하에서 용출시켰다.



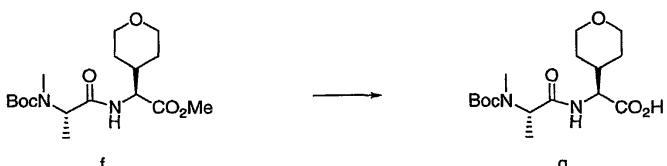
[0315]

[0316] (*S*)-*N*-Cbz-피라닐 글리신 *c* 메틸 에스테르 (2.4 g, 7.82 mmol) 10% Pd · C (700 mg), MeOH (80 mL)의 혼합물을 H₂의 1기압하에서 24시간 동안 정차시켰다. 셀라이트를 통해 혼합물을 MeOH와 함께 여과하고, 감압하에서 농축하여 아민 *d* 1.35 g (100%)을 무색 오일로서 수득하였다. 별도로, (문헌 [Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2300])의 일반적인 절차에 따라, 피라닐 글리신을 순수한 거울상 형태로 합성할 수 있었다.



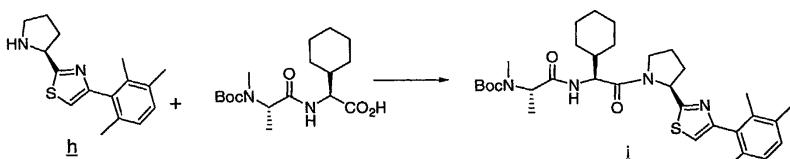
[0317]

[0318] 아민 *d* (1.35 g, 7.8 mmol), *N*-Boc-*N*-메틸 알라닌 *e* (1.74 g, 8.6 mmol), EDC (1.65 g 8.8 mmol) 및 MeCN (50 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 정차시켰다. 상기 MeCN을 감압하에서 제거하고, 잔사를 EtOAc로 희석하고, 0.5 N HCl (3 × 10 mL), 0.5 N NaOH (3 × 10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 보호된 디펩티드 *f* 2.1 g (75%)을 투명한 오일로서 수득하였다.



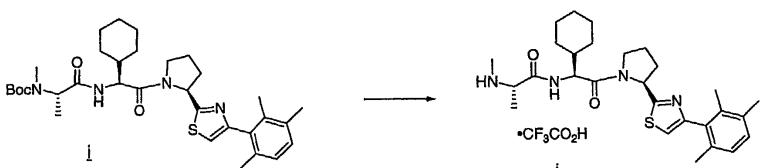
[0319]

[0320] 에스테르 *f* (2.10 g, 5.86 mmol) 및 THF (50 mL)의 0 °C 용액에 LiOH · H₂O (1.23 g, 29.3 mmol) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 유지하고, 이어서 냉육조를 제거하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 대부분의 THF를 감압하에서 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂로 희석하고, 0.5 N HCl로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축하여 디펩티드 *N*-Boc-*N*-메틸-L-알라닌-L-데히드로피라닐글리신 *g* 1.53 g (78%)을 무색 고체로서 수득하였다.



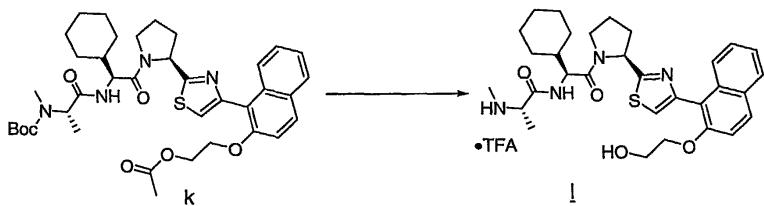
[0321]

[0322] 수렴 커플링에 대한 특정 절차: 아민 *h* (69 mg, 0.26 mmol), 실시예 7로부터의 디펩티드 *N*-Boc-*N*-메틸-L-알라닌-L-시클로헥실글리신 (60 mg, 0.23 mmol), HOAt (문헌 [Carpino, L. A.; El-Faham, A. *Tetrahedron*, 1999, 55, 6813]) (47 mg, 0.24 mmol), DIC (53 μL, 0.34 mmol) 및 CH₂Cl₂ (2 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 정차시켰다. 혼합물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 (ISCO, 4 g 실리카 컬럼, 구배 용출 5-50% EtOAc-헥산)로 정제하여 생성물 *j* 94 mg을 디이소프로필 우레아로 오염된 무색 고체로서 수득하였다. 혼합물을 다음 단계에서 바로 사용하였다.



[0323]

[0324] 상기 조 조건 *j*를 CH₂Cl₂ (2 mL) 중 TFA (2 mL) 및 물 (2 방울)로 2시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 감압하에서 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC (C₁₈, MeCN-H₂O, 0.1% TFA)로 정제하고, 용매를 동결건조시켜 아민 *j* 77 mg (2 단계에서 54%)을 무색 분말로서 수득하였다.

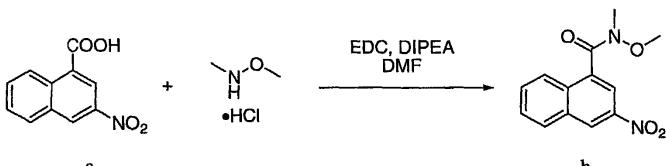


[0325]

[0326] 수성 메탄올 (1:2, v:v, 15 mL) 중 아세테이트 생성물 **K** (228 mg, 0.32 mmol), K_2CO_3 (53 mg, 0.38 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공하에서 제거하였다. 잔사를 물로 희석하고, CH_2Cl_2 (1 x 50 mL)로 추출하고, 유기 상을 건조시키고 (MgSO_4), 진공하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 아민 염 **I**로의 전환을 하기 절차에 따라 18% 수율 (3단계)로 달성하였다.

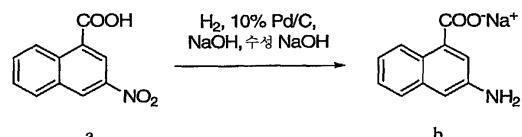
[0327]

실시예 9



[0328]

[0329] DMF (17 mL) 중 문헌 [Kice et al., *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3596-3602]에 개시된 절차에 따라 제조된 산 **a** (1.5 g, 6.9 mmol), 아민 HCl 염 (868 mg, 8.9 mmol), EDC (1.3 g, 6.9 mmol) 및 DIPEA (1.2 mL, 6.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl , 0.5 N NaOH 로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공하에서 농축하여 아미드 **b** 1.3 g (74%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

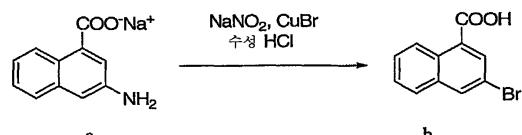


[0330]

[0331] 10% Pd/C (200 mg)를 파르(Parr) 반응기 중의 EtOH (25 mL) 및 물 (5 mL) 중 산 **a** (500 mg, 2.3 mmol), NaOH (92 mg, 2.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 N_2 로 10분 동안 페징하고, 이어서 50 psi에서 파르 수소화기로 실온에서 2.5시간 동안 수소화하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공하에서 농축하여 아민 염 **b** 50 mg (104%)을 초록색을 띤 갈색 고체로서 수득하였다.

[0332]

실시예 10

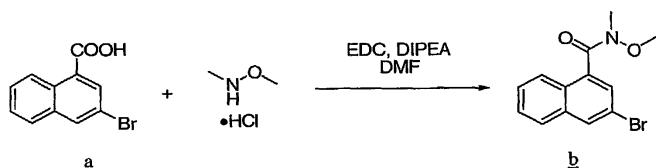


[0333]

[0334] 0 °C에서 냉각시킨 6N HCl (30 mL) 중 아민 염 **a** (500 mg, 2.4 mmol)의 교반된 혼합물에 NaNO_2 (248 mg, 3.6 mmol)를 한번에 첨가하였다 (반응 온도가 상승하므로 주의 요망). 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후에, 상기 용액을 적하 깔때기를 통해 물 (30 mL) 중 CuBr (618 mg, 4.3 mmol)의 빙수 냉각 용액에 20분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서 디클로로메탄 (40 mL)을 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다 (기포가 형성되므로 주의 요망). 생성된 혼합물을 실온이 되게 하고, 4시간 동안 교반하였다. 이를 CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석하고, 분리하고, 수성 층을 추가 분량의 CH_2Cl_2 (100 mL)로 세척하였다. 합한 CH_2Cl_2 를 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 1회 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (20-100% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 175 mg (29%)을 브로모 산 **b** 담황색 고체로서 수득하였다.

[0335]

실시예 11



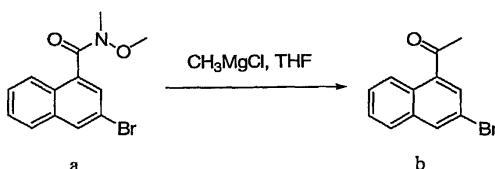
[0336]

[0337]

DMF (10 mL) 중 브로모 산 **a** (680 mg, 2.7 mmol), 아민 HCl 염 (264 mg, 2.7 mmol), EDC (520 mg, 2.7 mmol), 및 DIPEA (472 μ L, 2.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)과 EtOAc (100 mL) 사이에 분배시키고, 분리하고, 수성 층을 추가 분량의 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 합한 유기물을 1 N HCl (50 mL), 1 N NaOH (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (10-50% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 브로모 아미드 **b** 300 mg (38%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0338]

실시예 12



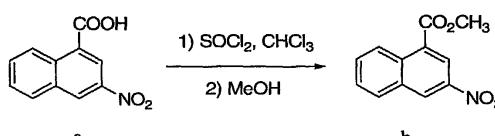
[0339]

[0340]

0 °C에서 THF (8 mL) 중 브로모 아미드 **a** (300 mg, 1.0 mmol)의 용액에 CH_3MgCl (THF 중 3 M 용액 2.0 mL, 6.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 2시간 동안 가온시켰다. 50% 수성 AcOH (4 mL)를 사용하여 혼합물을 켄칭시키고, 물 (50 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 회석하고, 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc를 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (2-10% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 브로모 케톤 **b** 150 mg (60%)을 담황색 오일로서 수득하였다. 국제 공보 [Alvaro et al., WO 2004099143] 및 문헌 [Tsuno et al., Bull. Chem. Soc. of Japan 1975, 48(11), 3347-55]에 개시된 절차를 수행하여 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0341]

실시예 13



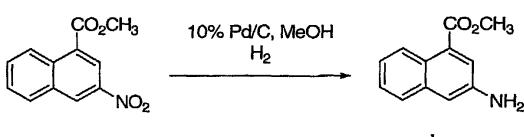
[0342]

[0343]

출발 산 **a** (6.6 g, 30.4 mmol)를 티오닐 클로라이드 (50 mL), $CHCl_3$ (50 mL) 및 DMF 1 방울로 78 °C에서 5시간 동안 처리하였다. 생성된 혼합물을 진공하에서 농축하고, 고진공하에서 밤새 건조시켰다. 생성된 황색 고체를 빙수조 중에서 냉각시키고, MeOH (200 mL)를 서서히 첨가하였다. 이어서, 이를 1시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후에, 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 냉각 MeOH로 세척하고, 건조시켜 에스테르 **b** 5.0 g (71%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0344]

실시예 14



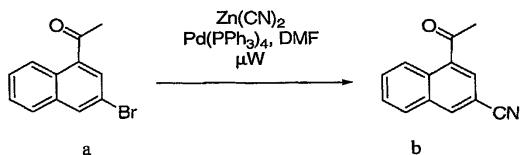
[0345]

[0346]

MeOH (200 mL) 중 에스테르 **a** (5.0 g, 21.6 mmol) 및 10% Pd/C (1.2 g)의 혼탁액을 N_2 로 5분 동안 펴징하고, 이어서 반응이 완료될 때까지 (LCMS로 확인함) H_2 벌룬으로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 N_2 로 10분 동안 펴징한 후에, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공하에서 농축하고, 고진공 건조시켜

아민 b 4.2 g (97%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0347] 실시예 15

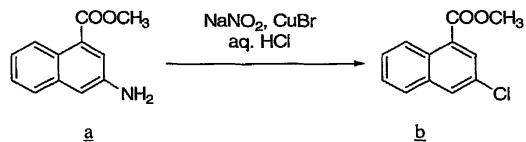


[0348]

[0349] DMF (2 mL) 중 브로모 케톤 a (285 mg, 1.1 mmol), Zn(CN)₂ (400 mg, 3.4 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (88 mg, 0.076 mmol)의 혼합물을 마이크로파로 200 °C에서 600초 동안 가열하였다. 냉각시킨 후에, 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 용매를 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (5-20% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 니트릴 케톤 b 147 mg (66%)을 백색 고체로서 수득하였다. 국제 공보 [Alvaro et al., WO 2004099143] 및 문현 [Tsuno et al., Bull. Chem. Soc. of Japan 1975, 48(11), 3347-55]에 개시된 절차를 수행하여 화합물 a를 또한 제조할 수 있다.

[0350]

실시예 16

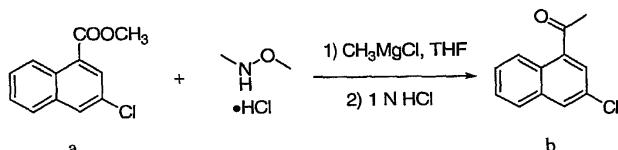


[0351]

[0352] 빙수조에서 냉각시킨 6 N HCl (100 mL) 중 아민 a (4.2 g, 20.9 mmol)의 혼탁액에 NaNO₂ (2.2 g, 31.4 mmol)를 한번에 첨가하였다 (반응 온도가 상승하므로 주의 요망). 빙수 온도에서 1시간 동안 교반한 후에, 상기 냉각 용액을 물 (150 mL) 중 CuBr (5.4 g, 37.6 mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 첨가한 후에, CH₂Cl₂ (80 mL)를 상기 혼합물에 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 4시간 동안 교반하였다. 이를 추가의 CH₂Cl₂ (50 mL)로 희석하였다. 상을 분리하였다. 수성상을 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 CH₂Cl₂를 포화 나트륨 티오술레이트 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼 (1-8% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 클로로 에스테르 b 3.1 (66 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0353]

실시예 17

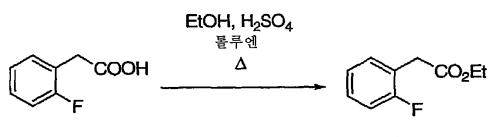


[0354]

[0355] 문현 [Williams et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36(31), 5461-5464]의 일반적인 절차에 따라, 온도를 0 °C 미만으로 유지하면서 THF (30 mL) 중 에스테르 a (1.5 g, 5.7 mmol) 및 아민 (700 mg, 7.1 mmol)의 교반된 용액에 CH₃MgCl (THF 중 3 M 용액 16.1 mL, 48.4 mmol)를 N₂하에 -5 °C에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. -5 °C에서 0.5시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 1 N HCl을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, 1 N HCl (100 mL)로 희석하고, 혼합물을 35 °C에서 3시간 동안 가열하고, 이어서 냉각시키고, EtOAc (150 mL)로 희석하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (1-10% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 클로로 케톤 b 900 mg (64%)을 투명한 액체로서 수득하였다. 국제공보 [Alvaro et al., WO 2004099143] 및 문현 [Tsuno et al., Bull. Chem. Soc. of Japan 1975, 48(11), 3347-55]에 개시된 절차에 따라 화합물 b를 또한 제조할 수 있다.

[0356]

실시예 18



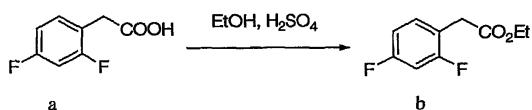
[0357]

[0358]

진한 황산 (2 mL)을 툴루엔 (100 mL) 및 EtOH (7.6 mL, 130 mmol) 중 2-플루오로페닐아세트산 **a** (10.0 g, 65.0 mmol)의 교반된 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 이를 진공 하에서 농축하고, EtOAc (200 mL)로 희석하고, 세척물이 염기성이 될 때까지 10% K₂CO₃로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하여 에스테르 **b** 9.9 g (84%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0359]

실시예 19



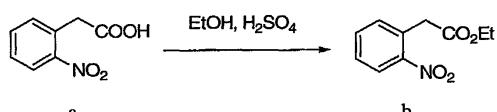
[0360]

[0361]

진한 황산 (3 mL)을 EtOH (100 mL) 중 2,4 디-플루오로페닐아세트산 **a** (10.0 g, 58.1 mmol)의 교반된 용액에 서서히 첨가하고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이를 농축하고, EtOAc (200 mL)로 희석하고, 세척물이 염기성이 될 때까지 10% K₂CO₃으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하여 디플루오로 에스테르 **b** 11.1 g (95.5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0362]

실시예 20



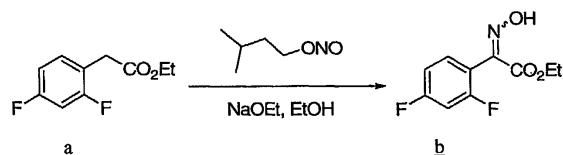
[0363]

[0364]

실시예 19의 에스테르 제조에 대한 절차에 따라, 2-나트로페닐아세트산 **a** (10.0 g, 55.2 mmol)로부터 나트로 에스테르 **b** 10.9 g (95%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0365]

실시예 21



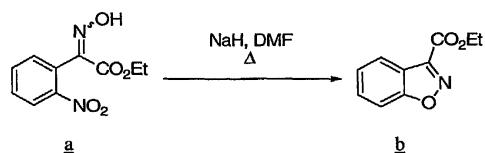
[0366]

[0367]

문헌 [Kemp et al. (*J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 7305-7312)]에 개시된 일반적인 절차에 따라, EtOH (40 mL) 중 디플루오로-에스테르 **a** (4.0 g, 20.0 mmol), 이소아밀-나트라이트 (3.2 mL, 24.0 mmol) 및 NaOEt (1.4 g, 20.0 mmol)의 반응물을 ISCO 콤비플래쉬 80 g 컬럼 (2-30% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 디플루오로 옥심 **b** 2.1 g (47%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0368]

실시예 22



[0369]

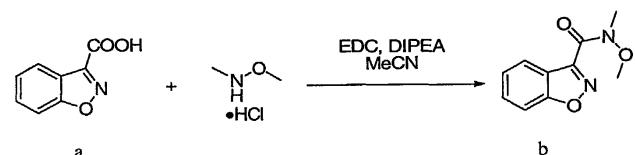
[0370]

DMF (30 mL) 중 문헌 [Kemp et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 7305-7312]에 개시된 절차에 따라 제조된 나트로 옥심 **a** (5.0 g, 21.0 mmol)를 DMF (40 mL) 중 헥산-세척한 NaH (미네랄 오일 중 60%, 840 mg, 21.0 mmol)의 격렬하게 교반된 혼탁액에 N₂ 하에서 25분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 암색 용액을 130 °C로 8시간 동안 서서히 가열하였다. 이를 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하고, 상기 EtOAc를 염수로

세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼 (1-10% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 벤즈이속사졸 **b** 1.6 g (41%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0371]

실시예 23



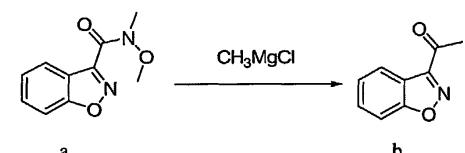
[0372]

[0373]

MeCN (50 mL) 중 문헌 [Kemp et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 7305-7312]에 개시된 절차에 따라 제조된 벤즈이속사졸 산 **a** (1.23 g, 7.5 mmol), 아민 HCl 염 (736 mg, 7.5 mmol), EDC (1.44 g, 7.5 mmol) 및 DIPEA (1.2 mL, 6.7 mmol)를 밤새 실온에서 교반하였다. 이를 진공하에서 농축하고, EtOAc (200 mL) 중에 용해시키고, 0.5 N HCl 및 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$) 및 농축하여 벤즈이속사졸 아미드 **b** 1.4 g (88%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0374]

실시예 24



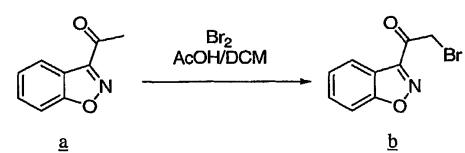
[0375]

[0376]

실시예 12의 브로모 케톤 제조에 대한 절차에 따라, 벤즈이속사졸 아미드 **a** (1.2 g, 5.9 mmol)에 CH₃MgCl (6.0 mL of 3 MTHF 중 용액, 17.8 mmol)를 첨가하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (1-5% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 벤즈이속사졸 케톤 **b** 670 mg (71%)을 백색 결정질로서 수득하였다. 문헌 [Smalley et al., *Science of Synthesis* 2002, 11, 289-335] 및 국제공보 (Farooq et al., WO 9614305]에 개시된 절차에 따라, 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0377]

실시예 25



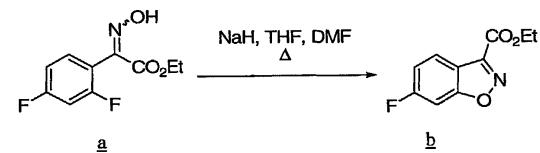
[0378]

[0379]

브롬 (184 $\mu\ell$, 3.6 mmol)을 AcOH (1.5 mL) 및 CH₂Cl₂ (6.0 mL) 중 벤즈이속사졸 케톤 **a** (525 mg, 3.3 mmol)의 용액에 적가하였다. 실온에서 1시간 후에, LCMS는 반응물을 나타내지 않았다. 진한 HCl 5 방울을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 10% Na₂S₂O₃를 사용하여 이를 켄칭시키고, CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고, 5% NaHCO₃로 세척하고, 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축하여 브로모 케톤 **b** 820 mg (105%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0380]

실시예 26



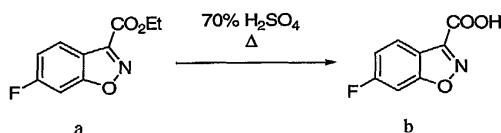
[0381]

[0382]

문헌 [Strupczewski et al., *J. Med. Chem.* 1985, 28, 761-769]의 일반적인 절차에 따라, THF (3.0 mL) 중 NaH (미네랄 오일 중 60%, 37 mg, 0.92 mmol)의 혼탁액에 DMF (1.5 mL) 중 디플루오로 옥심 **a** (140 mg, 0.61 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 70 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 이를 냉각시키고, 물 (30

mL)에 붓고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 상기 EtOAc를 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (1-5% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 벤즈이속사졸 에스테르 **b** 60 mg (47%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0383] 실시예 27

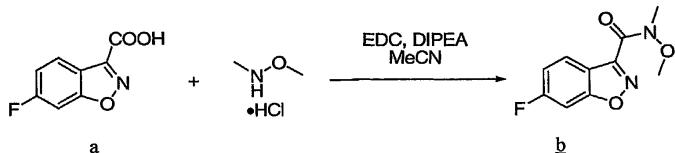


[0384]

[0385] 70% H_2SO_4 (30 mL) 중 벤즈이속사졸 **a** (1.6 g, 7.8 mmol)를 80 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 이를 냉각시키고, 분쇄 얼음 상에 부었다. 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 벤즈이속사졸 산 **b** 1.3 g (89%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0386]

실시예 28

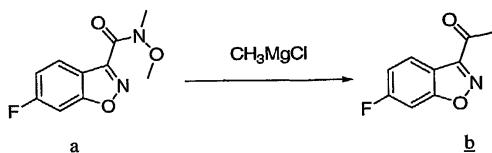


[0387]

[0388] 실시예 23의 아미드 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 산 **a** (1.3 g, 7.0 mmol)로부터 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (2-15% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 벤즈이속사졸 아미드 **b** 740 mg (47%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0389]

실시예 29

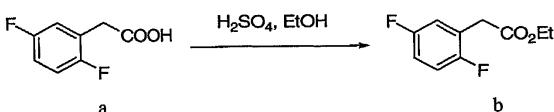


[0390]

[0391] 실시예 24의 케톤 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 아미드 **a** (740 mg, 3.3 mmol)로부터 벤즈이속사졸 케톤 **b** 390 mg (66%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0392]

실시예 30

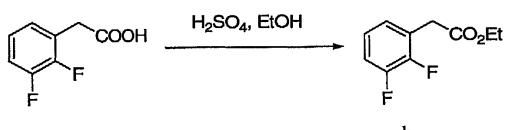


[0393]

[0394] 실시예 19의 에스테르 제조 절차에 따라, 2,5-디플루오로페닐아세트산 **a** (9.56 g, 55.6 mmol)로부터 디플루오로 에스테르 **b** 9.24 g (83%)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[0395]

실시예 31

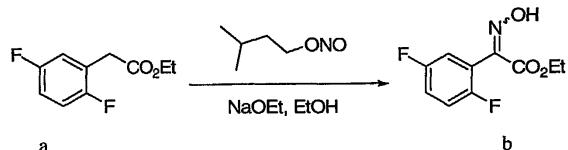


[0396]

[0397] 실시예 19의 에스테르 제조 절차에 따라, 2,3-디플루오로페닐아세트산 **a** (10.0 g, 58.1 mmol)로부터 디플루오로 에스테르 **b** 10.8 g (93%)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[0398]

실시예 32

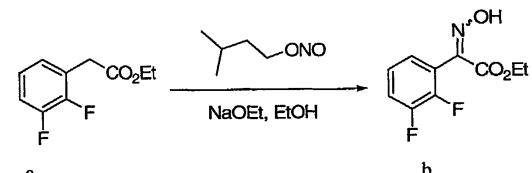


[0399]

[0400] 실시예 21의 옥심 제조 절차에 따라, 디플루오로 에스테르 **a** (9.2 g, 46.0 mmol)로부터 디플루오로 옥심 **b** 5.57 g (53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0401]

실시예 33

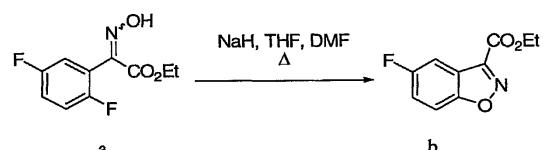


[0402]

[0403] 실시예 21의 옥심 제조 절차에 따라, 디플루오로 에스테르 **a** (10.8 g, 54 mmol)로부터 디플루오로 옥심 **b** 4.9 g (40%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0404]

실시예 34

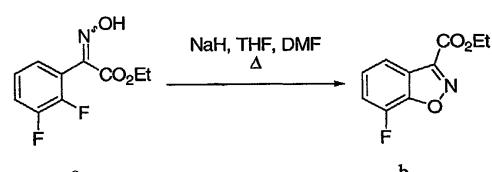


[0405]

[0406] 실시예 26의 에스테르 제조 절차에 따라, 디플루오로 옥심 **a** (5.5 g, 24.0 mmol)로부터 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (1-5% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 벤즈이속사졸 에스테르 **b** 2.66 g (53%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0407]

실시예 35

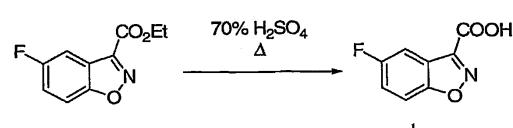


[0408]

[0409] 실시예 26의 에스테르 제조 절차에 따라, 디플루오로 옥심 **a** (4.9 g, 21.4 mmol)로부터 벤즈이속사졸 에스테르 **b** 2.9 g (65%)을 담황색 결정질로서 수득하였다.

[0410]

실시예 36

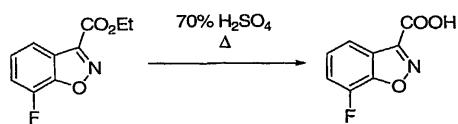


[0411]

[0412] 실시예 27의 산 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 에스테르 **a** (2.1 g, 10.0 mmol)로부터 벤즈이속사졸 산 **b** 1.92 g (86%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0413]

실시예 37

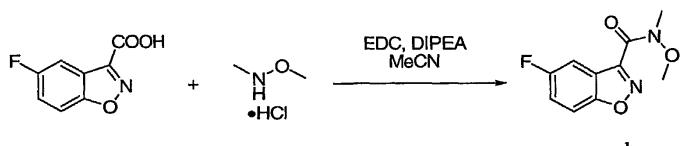


[0414]

[0415] 실시예 27의 산 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 에스테르 **a** (2.4 g, 11.5 mmol)로부터 벤즈이속사졸 산 **b** 1.92 g (76%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0416]

실시예 38

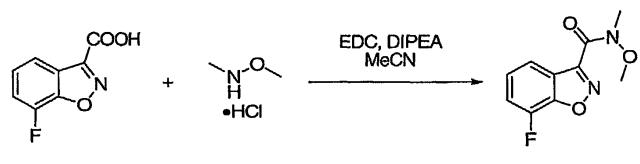


[0417]

[0418] 실시예 23의 아미드 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 산 **a** (1.4 g, 7.73 mmol)로부터 벤즈이속사졸 아미드 **b** 1.95 g (83%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0419]

실시예 39

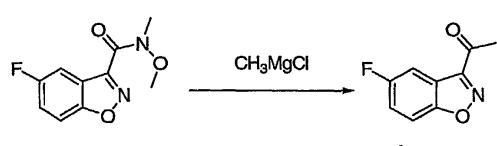


[0420]

[0421] 실시예 23의 아미드 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 산 **a** (1.9 g, 10.5 mmol)로부터 벤즈이속사졸 아미드 **b** 1.7 g (72%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0422]

실시예 40

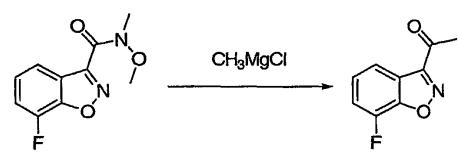


[0423]

[0424] 실시예 12의 케톤 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 아미드 **a** (1.95 g, 8.7 mmol)로부터 벤즈이속사졸 케톤 **b** 448 mg (30%)을 갈색 오일로서 수득하였다. 국제공보 [Farooq et al., WO 9614305]에 개시된 절차에 따라 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0425]

실시예 41

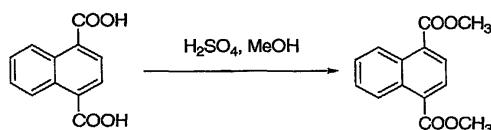


[0426]

[0427] 실시예 12의 케톤 제조 절차에 따라, 벤즈이속사졸 아미드 **a** (1.70 g, 7.6 mmol)로부터 벤즈이속사졸 케톤 **b** 192 mg (14%)을 백색 결정질 고체로서 수득하였다.

[0428]

실시예 42

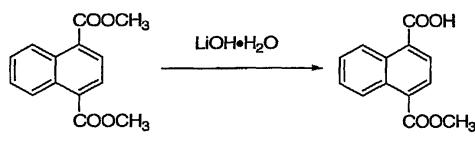


[0429]

MeOH (70 mL) 및 H_2SO_4 (5 mL) 중 1,4-나프탈렌디카르복실산 **a** (10.0 g, 46.3 mmol)을 실온에서 2일 동안 교반하고, 이어서 50 °C에서 10시간 동안 가열하였다. 이를 진공하에서 농축하고, CH_2Cl_2 (300 mL) 중에 재용해시키고, 10% K_2CO_3 (200 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하여 디-에스테르 **b** 6.6 g (60%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0431]

실시예 43

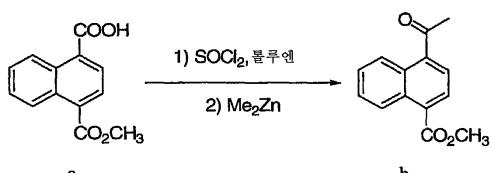


[0432]

THF (40 mL), 물 (5 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 디-에스테르 **a** (2.0 g, 8.2 mmol), LiOH (344 mg, 8.2 mmol)를 실온에서 밤새 교반하였다. LCMS는 소정의 출발 디-에스테르가 미반응인 채로 여전히 남아있음을 나타냈다. 과량의 LiOH (84 mg, 2.0 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 4시간 후에, 이를 0.5 N HCl (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL)로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하여 1.4 g (74%)을 일산(monoacid) **b** 담황색 고체로서 수득하였다.

[0434]

실시예 44

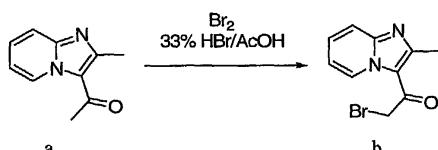


[0435]

톨루엔 (15 mL) 중 일산 **a** (1.4 g, 6.1 mmol) 및 $SOCl_2$ (9 mL)의 혼합물 75 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 톨루엔 (50 mL)으로 희석하고, 농축하고, 고진공하에서 밤새 건조시켰다. 잔사를 톨루엔 (30 mL) 중에 혼탁시키고, 빙수조에서 냉각시켰다. Me_2Zn (헵탄 중 1 M 용액 12 mL, 12.0 mmol)을 서서히 첨가하고, 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (1-10% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 케톤 에스테르 **b** 890 mg (86%)을 회백색 고체로서 수득하였다. 국제공보 [Uehata et al., JP 2003073357]에 개시된 절차에 따라 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0437]

실시예 45

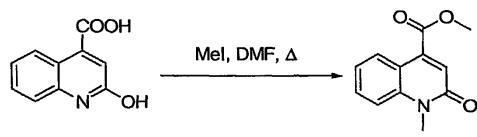


[0438]

브롬 (1.49 g, 9.3 mmol)을 33% HBr/AcOH (20 mL) 중 국제공보 [Berg et al., WO 02066480]에 개시된 절차에 따라 케톤 **a** (1.47 g, 8.5 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 서서히 첨가하였다. 이를 1시간 동안 교반하고, 에테르 (65 mL)로 희석하고, 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 상기 고체를 여과하여 수집하고, 에테르로 세척하

고, 고진공 건조시켜 브로모 메틸 케톤 b 2.88 g (100%)을 황색 고체로서 수득하였다.

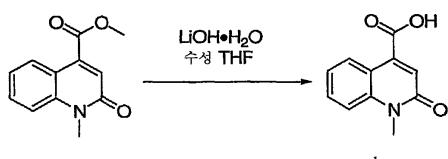
[0440] 실시예 46



[0441]

[0442] DMF (110 mL) 중 2-히드록시퀴놀린-4-카르복실산 a (6.25 g, 33.1 mmol), MeI (10.33 g, 72.7 mmol) 및 K₂CO₃ (10.0 g, 72.7 mmol)을 80 °C에서 16시간 동안 밤새 가열하였다. LCMS는 불완전한 반응을 나타냈다. 과량의 MeI (4.69 g, 33.1 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 100 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 이를 냉각시키고, 빙수 및 10% K₂CO₃ (50 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc를 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 80 g 컬럼 (2-50% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 디히드로퀴놀린 에스테르 b 4.68 g (65%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

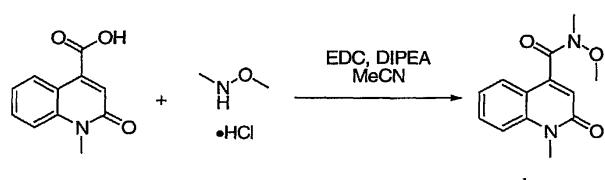
[0443] 실시예 47



[0444]

[0445] 수산화리튬 (1.45 g, 34.5 mmol)을 THF (40 mL) 중 디히드로퀴놀린 에스테르 a (1.50 g, 6.91 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이를 진공하에서 농축하고, EtOAc (100 mL) 및 0.5 N HCl (100 mL)로 희석하였다. 백색 고체가 침전되어 이를 여과하여 수집하고, 물로 세척하였다. 상기 EtOAc를 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하여 백색 고체 생성물을 수득하였다. 디히드로퀴놀린 산 b 1.41 g (100%)을 합한 수율로 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

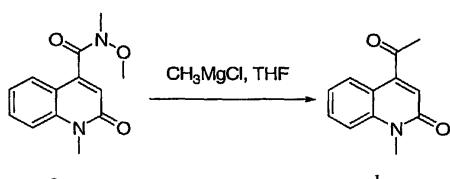
[0446] 실시예 48



[0447]

[0448] *N,N*-디이소프로필에틸아민 (1.37 g, 10.7 mmol)을 MeCN (80 mL) 중 디히드로퀴놀린 산 a (2.42 g, 11.9 mmol), 아민 (1.40 g, 14.3 mmol) 및 EDC (2.28 g, 11.9 mmol)의 혼탁액에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 진공하에서 농축하고, CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl (50 mL) 및 0.5 N NaOH (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 디히드로퀴놀린 아미드 b 1.98 g (67%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0449] 실시예 49

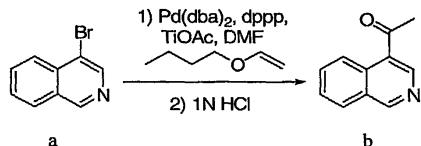


[0450]

[0451] 실시예 12의 케톤 제조 절차에 따라, 디히드로퀴놀린 아미드 **a** (2.17 g, 8.82 mmol), CH_3MgCl (THF 중 3 M 용액 8.82 mL, 26.5 mmol)로부터 디히드로퀴놀린 케톤 **b** 766 mg (43%)을 황색 고체로서 수득하였다. 문헌 [Fujita et al., *Chem. & Pharm. Bull.* 2001, 49(7), 900-904] 및 [Fujita et al., *Chem. & Pharm. Bull.* 2001, 49(4), 407-412]에 개시된 절차에 따라 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0452]

실시예 50



[0453]

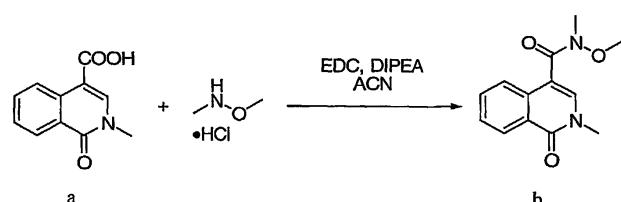
a**b**

[0454]

문헌 [Legros et al., *Tetrahedron* 2001, 57, 2507-2514]의 일반적인 절차에 따라, 4-브로모이소퀴놀린 **a** (1.0 g, 4.8 mmol)로부터 케톤 **b** 707 mg (86%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0455]

실시예 51



[0456]

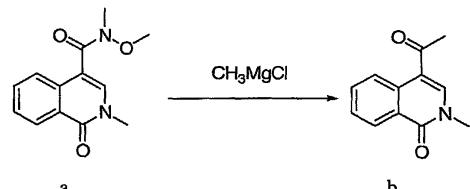
a**b**

[0457]

실시예 48의 아미드 제조 절차에 따라, 문헌 [Deady et al., *J. Heterocyclic Chem.* 2001, 38, 1185]에 개시된 절차에 따라 제조된 디히드로이소퀴놀린 산 **a** (1.25 g, 6.2 mmol)로부터 디히드로이소퀴놀린 아미드 **b** 754 mg (50%)을 황색 겸으로서 수득하였다.

[0458]

실시예 52



[0459]

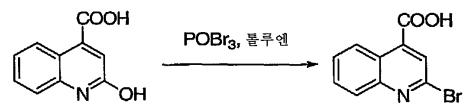
a**b**

[0460]

실시예 49의 케톤 제조 절차에 따라, 디히드로이소퀴놀린 아미드 **a** (0.754 g, 3.06 mmol)로부터 디히드로이소퀴놀린 케톤 **b** 510 mg (85%)을 황색 고체로서 수득하였다. 문헌 [Alvarez et al., *Science of Synthesis* 2005, 15, 839-906], [Kimura et al., *Chem. & Pharm. Bull.* 1983, 31(4), 1277-82], [Tomisawa et al., *Chem. & Pharm. Bull.* 1975, 23(3), 592-6] 및 [Dyke et al., *Tetrahedron* 1973, 29(23), 3881-8]에 개시된 절차에 따라 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0461]

실시예 53



[0462]

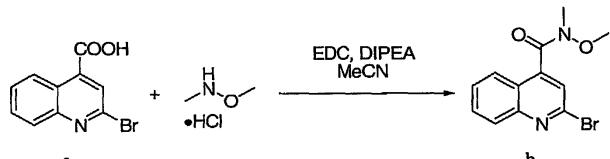
a**b**

[0463]

톨루엔 (40 mL) 중 2-히드록시퀴놀린-4-카르복실산 **a** (4.0 g, 21.2 mmol), POBr_3 (25.0 g, 87.2 mmol)을 100 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 분쇄 열음 상에 조심스럽게 붓고, EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공하에서 농축하였다. 잔사를 1 N NaOH (150 mL) 중에 용해시키고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 이어서, 1 N HCl 을 사용하여 수성 층을 pH 3으로 산성화시켰다. 백색 고체를 여과하여 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 3.0 g (56%)을 브로모 산 **b** 백색 고체로서 수득하였다.

[0464]

실시예 54

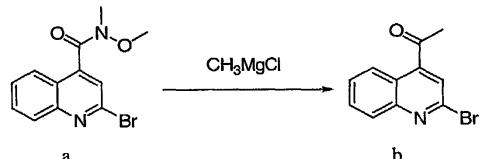


[0465]

[0466] 실시예 48의 아미드 제조 절차에 따라 브로모 산 **a** (3.0 g, 11.9 mmol)로부터 브로모 아미드 **b** 2.67 g (77%) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0467]

실시예 55

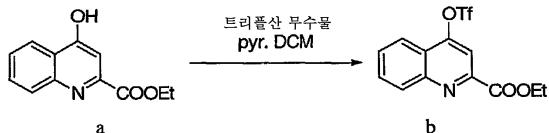


[0468]

[0469] (46801-78) 실시예 49의 케톤 제조 절차에 따라, 브로모 아미드 **a** (1.0 g, 3.4 mmol)로부터 브로모 케톤 **b** 800 mg (94%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0470]

실시예 56

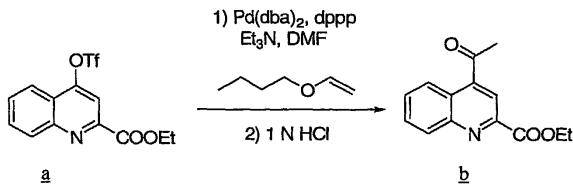


[0471]

[0472] 술폰산 무수물 (6.82 g, 24.2 mmol)을 CH₂Cl₂ (100 mL) 중 에틸-4-히드록시퀴놀린 카르복실레이트 **a** (5.0 g, 23.0 mmol) 및 피리딘 (1.95 mL, 24.2 mmol)의 혼합물에 N₂하 병수조 온도에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고, 0.5 N NaOH (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 80 g 컬럼 (2-15% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 트리플레이트 **b** 7.4 g (93%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0473]

실시예 57

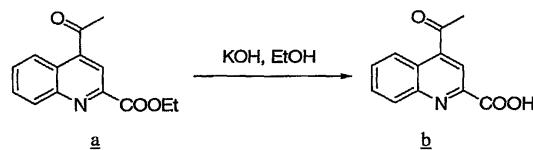


[0474]

[0475] 문현 [Legros et al., *Tetrahedron* 2001, 57, 2507-2514]의 일반적인 절차에 따라, DMF (10 mL) 중 트리플레이트 **a** (1.0 g, 2.86 mmol), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) (82 mg, 0.14 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (65 mg, 0.16 mmol) 및 Et₃N (1.19 mL, 8.58 mmol)의 혼합물을 N₂하에 실온에서 15분 동안 교반하였다. DMF (5 mL) 중 *n*-부틸 비닐 에테르 (1.43 g, 14.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl (30 mL)을 서서히 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 1 N NaOH를 사용하여 혼합물을 중화시키고, 에테르 (2 x 100 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (2-20% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 케톤 **b** 460 mg (66%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0476]

실시예 58



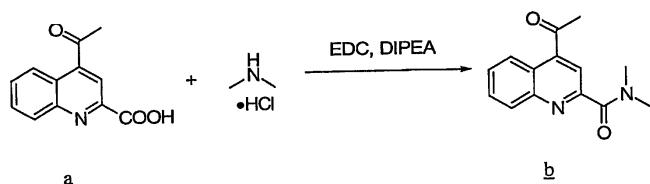
[0477]

[0478]

EtOH (30 mL) 중 케톤 에스테르 **a** (1.50 g, 6.17 mmol), KOH (640 mg, 11.35 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 이어서, 1 N HCl을 사용하여 수성 층을 산성화시키고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축하여 케톤 산 **b** 1.53 g (100%)을 황색 고체로서 수득하였다. 문헌 [Priestly et al., *Bioorg. & Med. Chem.* 1996, 4(7), 1135-1147]에 개시된 절차에 따라 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0479]

실시예 59



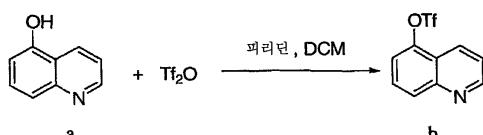
[0480]

[0481]

MeCN (30 mL) 중 케톤 산 **a** (1.30 g, 5.16 mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드 (480 mg, 5.93 mmol), EDC (1.14 g, 5.93 mmol) 및 DIPEA (765 mg, 5.93 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 (100 mL) 중에 용해시키고, 1 N HCl (50 mL), 1 N NaOH (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (2-20% 에틸 아세테이트-디클로로메탄)로 정제하여 케톤 아미드 **b** 656 mg (53%)을 담황색 점으로서 수득하였다.

[0482]

실시예 60



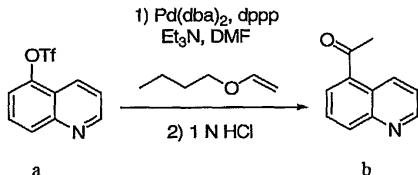
[0483]

[0484]

실시예 56의 트리플레이트 제조 절차에 따라, 5-히드록시퀴놀린 **a** (3.42 g, 23.6 mmol)로부터 트리플레이트 **b** 6.0 g (92%)을 담황색 액체로서 수득하였다.

[0485]

실시예 61



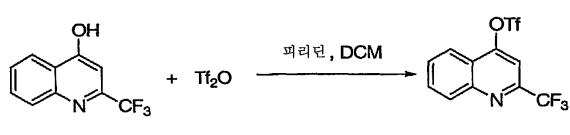
[0486]

[0487]

실시예 57의 케톤 제조 절차에 따라, 트리플레이트 **a** (6.0 g, 21.7 mmol)로부터 케톤 **b** 3.58 g (97%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0488]

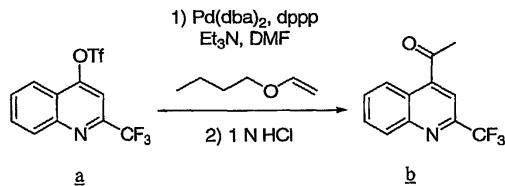
실시예 62



[0489]

[0490] 실시예 56의 트리플레이트 제조 절차에 따라, 2-(트리플루오로메틸)-4-히드록시퀴놀린 **a** (6.87 g, 32.3 mmol)로부터 트리플레이트 **b** 9.31 g (84%)을 황색 고체로서 수득하였다.

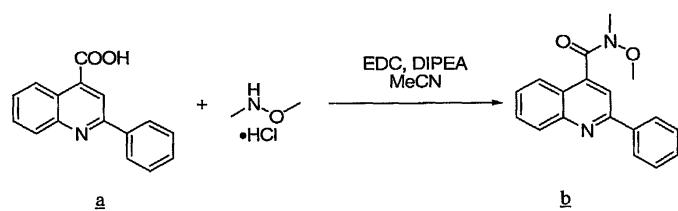
[0491] 실시예 63



[0492]

[0493] 실시예 57의 케톤 제조 절차에 따라, 트리플레이트 **a** (7.35 g, 21.3 mmol)로부터 케톤 **b** 1.79 g (35%)을 황색 고체로서 수득하였다.

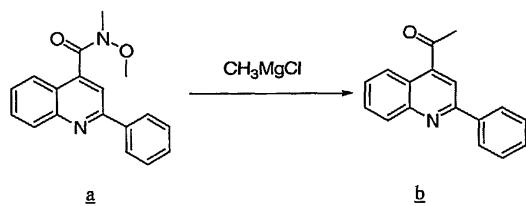
[0494] 실시예 64



[0495]

[0496] 실시예 59의 아미드 제조 절차에 따라, 2-페닐-4-퀴놀린카르복실산 **a** (5.0 g, 20.1 mmol)로부터 아미드 **b** 3.29 g (56%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

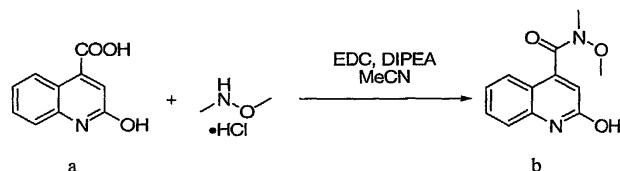
[0497] 실시예 65



[0498]

[0499] 실시예 49의 케톤 제조 절차에 따라, 아미드 **a** (3.29 g, 11.26 mmol)로부터 케톤 **b** 3.29 g (118%)을 황색 고체로서 수득하였다. 국제 공보[Sato et al., JP 2002371078], [Wong et al., WO 9846572], 문헌 [Leardini et al., *J. Chem. Soc., Chem. Communications* 1984, 20, 1320-1], [Kaneko et al., *Chem. & Pharm. Bull.* 1982, 30(1), 74-85], [Schwenk et al., *J. Org. Chem.* 1946, 11, 798-802] 및 [Shivers et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 119-23]에 개시된 절차에 따라 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0500] 실시예 66

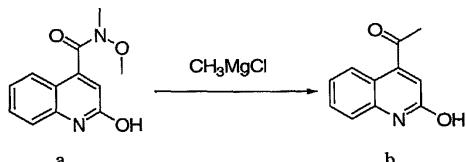


[0501]

[0502] 실시예 59의 아미드 제조 절차에 따라, 2-히드록시-4-퀴놀린카르복실산 **a** (5.0 g, 26.4 mmol)로부터 아미드 **b** 1.88 g (30%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[0503]

실시예 67



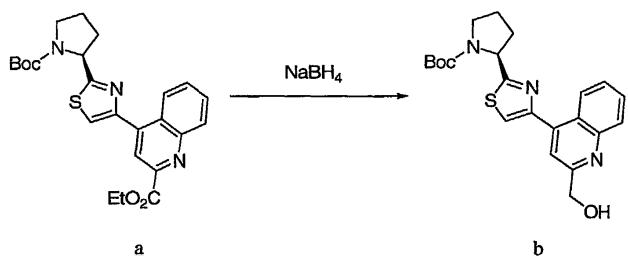
[0504]

[0505]

실시예 49의 아미드 제조 절차에 따라, 아미드 **a** (1.88 g, 8.1 mmol)로부터 케톤 **b** 993 mg (66%)을 담황색 고체로서 수득하였다. 문헌 [Wetzel et al., *J. Med. Chem.* 1973, 16(5), 528-32], [Jones et al., *J. Chem. Soc. [Section C]: Organic* 1967, 19, 1808-13] 및 [Ochiai et al., *Chem. & Pharm. Bull.* 1963, 11, 137-8]에 개시된 절차에 따라 화합물 **b**를 또한 제조할 수 있다.

[0506]

실시예 68



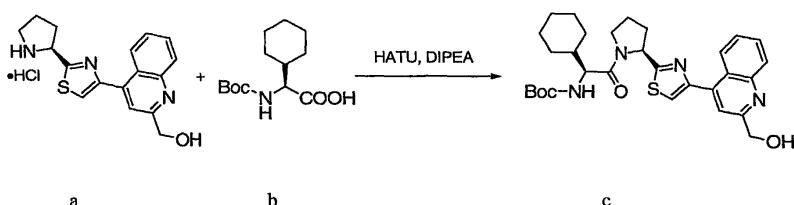
[0507]

[0508]

Boc-에스테르 **a** (900 mg, 2.0 mmol)를 냉수조 온도에서 THF (20 mL) 및 MeOH (1 mL) 중에 용해시켰다. NaBH₄ (300 mg, 8.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안, 이어서 추가 1시간 동안 교반하였다. 물 몇방울을 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, 이어서 추가의 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에서 농축하여 알콜 **b** 739 mg (90%)을 황색 밟포성 고체로서 수득하였다.

[0509]

실시예 69



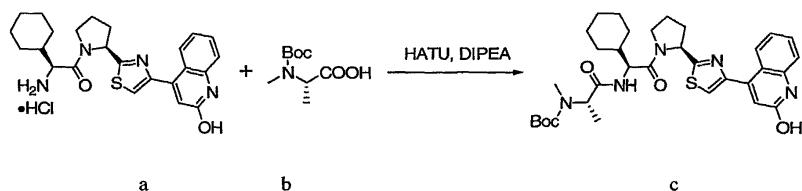
[0510]

[0511]

MeCN (4 mL) 중 아민 **a** (159 mg, 0.46 mmol), Boc-시클로헥실-Gly-OH **b** (129 mg, 0.50 mmol), 및 HATU (350 mg, 0.92 mmol)의 혼합물에 DIPEA (162 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 불완전한 반응을 나타냈다. 과잉 등몰량의 HATU (175 mg, 0.46 mmol) 및 DIPEA (81 μ L, 0.46 mmol)를 첨가하고, 추가 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl (10 mL) 및 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래시 12 g 컬럼 (0-5% MeOH/CH₂Cl₂)로 정제하여 생성물 **c** 187 mg (74%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0512]

실시예 70



[0513]

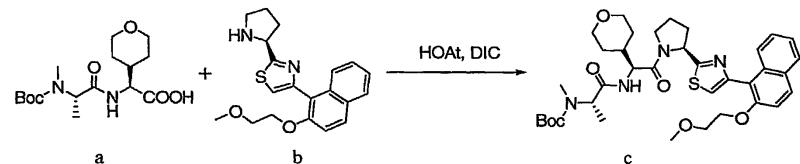
[0514]

MeCN (2 mL) 중 아민 **a** (62 mg, 0.13 mmol), Boc-N-Me-Ala-OH **b** (27 mg, 0.13 mmol), 및 HATU (99 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 DIPEA (46 μ L, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다.

용매를 진공하에서 제거하고, CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl (10 mL) 및 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축하여 생성물 ≤ 69 mg (85%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0515]

실시예 71



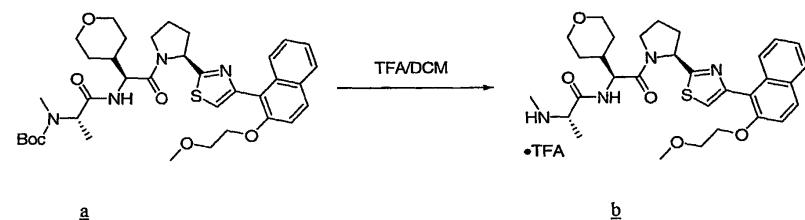
[0516]

[0517]

CH_2Cl_2 (3 mL) 중 디-펩티드 **a** (100 mg, 0.29 mmol), 티아졸 아민 **b** (113 mg, 0.32 mmol), HOAt (59 mg, 0.435 mmol), 및 DIC (67 μl , 0.435 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl (10 mL) 및 0.5 N NaOH (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (10-90% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 생성물 ≤ 175 mg (89%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0518]

실시예 72



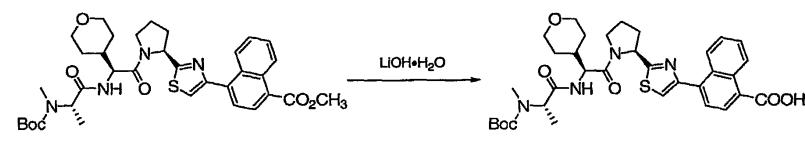
[0519]

[0520]

Boc-아민 **a** (175 mg, 0.26 mmol)를 (1:1) TFA/ CH_2Cl_2 (8 mL), 촉매성 툴루엔으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 용매를 진공하에서 제거하였다. 잔사를 역상 HPLC (C_{18} , $\text{MeCN-H}_2\text{O}$, 0.1% TFA)로 정제하고, 동결건조시켜 목적하는 생성물 **b** 98 mg (49%, 2 단계에서)을 흡습성 백색 고체로서 수득하였다.

[0521]

실시예 73



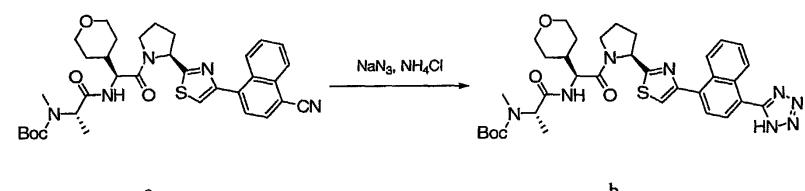
[0522]

[0523]

THF (2 mL), 및 물 (25 μl) 중 Boc-에스테르 **a** (200 mg, 0.30 mmol), LiOH (200 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. MeOH (500 μl)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 0.5 N HCl (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공하에서 농축하여 Boc 산 187 160 mg (82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0524]

실시예 74



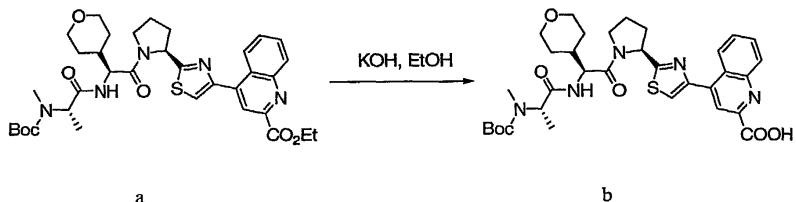
[0525]

[0526]

DMF (3 mL) 중 Boc 니트릴 **a** (200 mg, 0.31 mmol), NaN_3 (309 mg, 4.75 mmol) 및 NH_4Cl (252 mg, 4.75 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 3.5일 동안 가열하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로

추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 4 g 컬럼 (10-90% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 테트라졸 # 37 mg을 갈색 오일로서 수득하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하여 더 많은 물질을 회수함으로써 생성물 65 mg을 회수하였다. 합한 테트라졸 b 102 mg (49%)을 단리하였다.

실시예 75

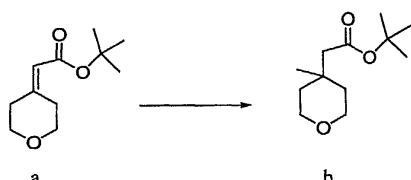


[0528]

EtOH (4 mL) 중 Boc 에스테르 a (135 mg, 0.20 mmol), KOH (14.5 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 EtOAc (8 mL)로 희석하고, 1 N HCl로 산성화시키고, 분리하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공하에서 농축하고, 고진공 건조시켰다. 조 생성물 b를 추가 점제없이 사용하였다.

[0530]

실시예 76

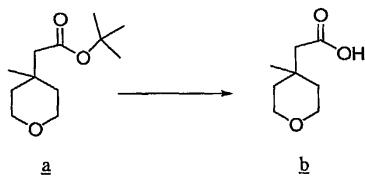


[0531]

야마모토(Yamamoto) (문헌 [Asao, N; Lee, S.; Yamamoto,Y. *Tetrahedron Letters*, 2003, 4265-4266])의 일반적인 절차에 따라, MeLi (에테르 중 1.6 M 용액 20 mL, 30.2 mmol)를 분말 CuI (2.90 g, 15.1 mmol) 및 에테르 (5 mL)의 0 °C 혼탁액에 첨가하였다. 생성된 회색 용액을 10분 동안 격렬하게 교반하고, 이어서 감압하에 0 °C에서 농축하였다. 디클로로메탄 (20 mL, 0 °C로 예비냉각시킴)을 첨가하고, 이어서 혼탁액을 -78 °C로 냉각시키고, TMSCl (1.9 mL, 15.1 mmol)을 첨가한데 이어 에스테르 192 [WO 01168603] (1.0 g, 5.0 mmol) 및 CH₂Cl₂ (50 mL)의 용액을 재빠르게 첨가하고, 혼합물을 -78 °C에서 30분 동안, 이어서 0 °C에서 2시간 동안 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 1:1 포화 NH₄Cl:NH₄OH 200 mL에 부었다. 층을 분리하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1 x 20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (0-8% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 에스테르 193 783 mg (72%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0533]

실시예 77

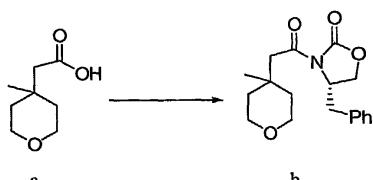


[0534]

에스테르 *a* (780 mg), CH_2Cl_2 (5 mL) 및 TFA (2 mL)의 용액을 실온에서 밤새 정치시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 산 *b*를 정량적이 수율로 얻었으므로 수동하여 이를 추가 전제인 *a* 사용하였다.

[0536]

실시예 78



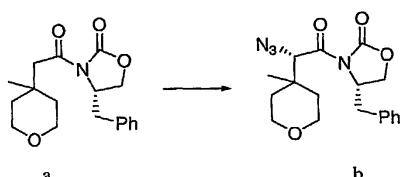
[0537]

[0538]

에반스(Evans) (문헌 [Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4011-4030])의 일반적인 절차에 따라, 피발로일 클로라이드 (3.2 mL, 26 mmol)를 산 **a** (3.72 g, 23.5 mmol), TEA (4.3 mL, 31 mmol) 및 THF (50 mL)의 -10 °C 용액에 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 격렬하게 교반하면서 -5 °C로 20분에 걸쳐 가온시켰다. 이어서, 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고, (S)-4-벤질-2-옥사졸리디논의 리튬 염 용액 ((S)-4-벤질-2-옥사졸리디논) (7.5 g, 42.3 mmol), n-BuLi (헥산 중 1.6 M 용액 26 mL, 42.3 mmol) 및 THF (150 mL)으로부터 -78 °C에서 제조됨을 캐뉼라를 통해 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 1시간 동안 정치시키고, 이어서 포화 NH₄Cl (200 mL)를 사용하여 켄칭시키고, 상기 THF를 감압하에서 제거하였다. 수성상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼 (5-40% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 이미드 **b** 5.7 g (76%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0539]

실시예 79



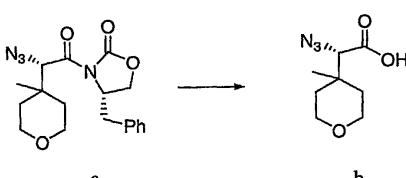
[0540]

[0541]

에반스 (문헌 [Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4011-4030])의 일반적인 절차에 따라, 이미드 **a** (5.7 g, 18 mmol) 및 THF (64 mL)의 냉각 (-78 °C) 용액을 HMDS (20 mmol) 및 THF (120 mL)의 냉각 (-78 °C) 용액에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 무색 용액을 -78 °C에서 30분 동안 유지시키고, 이어서 TrsylN₃ (6.9 g, 22.4 mmol) 및 THF (40 mL)의 냉각 (-78 °C) 용액을 캐뉼라를 통해 5분에 걸쳐 첨가하였다. 아세트산 (5.3 mL, 90 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 즉시 30 °C로 가온시켰고, 1시간 동안 그곳에서 정치시켰다. 염수 (200 mL) 및 CH₂Cl₂ (200 mL)를 사용하여 반응물을 켄칭시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 NaHCO₃ (1 x 50 mL)으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 330 g 컬럼 (5-45% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 아조 이미드 **b** 4.2 g (65%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0542]

실시예 80



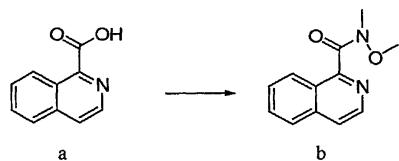
[0543]

[0544]

아지도-이미드 **a** (4.7 g, 13 mmol), LiOH · H₂O (660 mg, 15.6 mmol), THF (93 mL) 및 물 (31 mL)의 혼합물을 실온에서 1일 동안 정치시켰다. 추가 LiOH · H₂O (200 mg)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 고체 NaHCO₃ (2.18 g)을 첨가하고, 상기 THF를 감압하에서 제거하였다. 물 (150 mL)로 희석한 후에, 수성상을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 세척하고, 합한 유기상을 포화 NaHCO₃ (1 x 50 mL)로 추출하였다. 진한 HCl을 사용하여 합한 수성상을 pH 2 미만으로 산성화시키고, EtOAc (4 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하여 산 **b** 1.38 g (53%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0545]

실시예 81

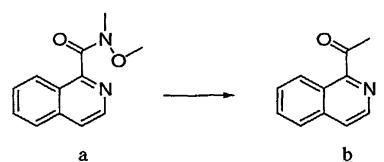


[0546]

i) 소퀴놀린 카르복실산 **a** (5.0 g, 28.9 mmol), *N,N*-디메틸-히드록실아민 히드로클로라이드 (3.1 g, 31.8 mmol), EDC (6.1 g, 32 mmol), DIPEA (5.7 mL, 32 mmol) 및 MeCN (50 mL)을 함께 혼합하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 MeCN을 감압하에서 제거하고, 잔사를 물 (200 mL)과 EtOAc (200 mL) 사이에 분배시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무색 고체 **b**로서 수득하였다.

[0548]

실시예 82

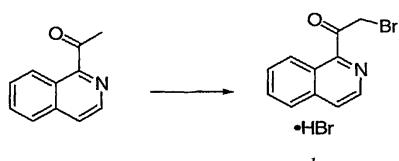


[0549]

메틸 마그네슘 클로라이드 (3.0 M THF 12.3 mL)를 아미드 **a** (4.0 g, 18.5 mmol) 및 THF (40 mL)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 0 °C에서 30분 후에, 냉육조를 40분 동안 제거하였다. 반응물을 냉각 포화 NH₄Cl (200 mL)에 봇고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물로 세척하고, 염수, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하여 케톤 **b** 3.15 g (100%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0551]

실시예 83

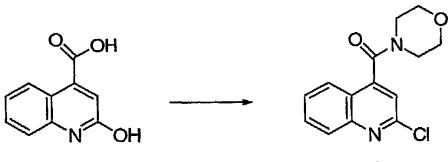


[0552]

바를린(Barlin) (문헌 [Barlin, G. A.; Davies, L. P.; Ireland, S. J.; Ngu, M. M. L. *Aust. J. Chem.* 1989, 42, 1735-1748])의 일반적인 절차에 따라, Br₂ (150 μL, 2.92 mmol)를 한번에 케톤 **a** (500 mg, 2.92 mmol) 및 33% HBr/AcOH (10 mL)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 에테르 (20 mL)를 첨가하고, ppt를 여과지 상에 수집하고, 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 브로마이드 **b** 910 mg (94%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0554]

실시예 84

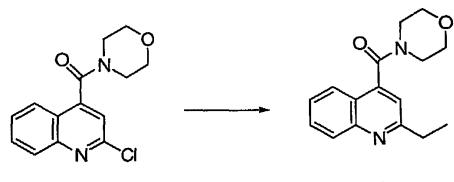


[0555]

4-카르복시-2-히드록시퀴놀린 **a** (500 mg, 2.64 mmol) 및 POCl₃ (5 mL)의 혼합물을 100 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (10 mL) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 모르풀린 (1.0 mL, 13.2 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온이 되게 하였다. 이어서, 혼합물을 -0 °C로 재냉각시키고, 추가의 모르풀린 (1.0 mL, 13.2 mmol)을 적가하고, 혼합물을 밤새 실온이 되게하였다. 이어서, 혼합물을 CH₂Cl₂ (50 mL)로 희석하고, 포화 NH₄Cl (3 x 20 mL)로 세척하였다. 합한 수성 상을 CH₂Cl₂ (1 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (5-75% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 아미드 **b** 570 mg (78%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0557]

실시예 85

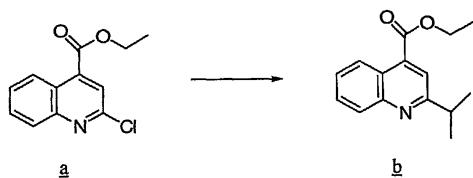


[0558]

디에틸 아연 (톨루엔 중 1.1 M 용액 2.3 mL, 2.5 mmol)을 아미드 a (500 mg, 1.8 mmol), NiCl₂DPPP (100 mg, 0.18 mmol) 및 THF (5 mL)의 혼합물에 첨가하였다 (발열 반응이므로 주의 요망). 이어서, 암색 용액을 μ W 반응기 내 100 °C에서 15분 동안 가열하였다. 이어서, 포화 NH₄Cl (50 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (0-75% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 아미드 b 350 mg (71%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0560]

실시예 86

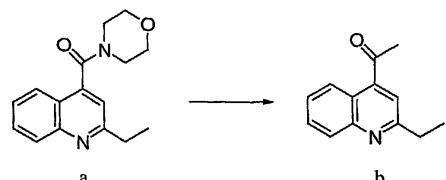


[0561]

다이소프로필 아연 (톨루엔 중 1.0 M 용액 3 mL, 2.5 mmol)를 클로라이드 a (500 mg, 1.8 mmol), NiCl₂DPPP (115 mg, 0.18 mmol) 및 THF (3 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 암색 용액을 μ W 반응기 내 100 °C에서 15분 동안 가열하였다. 이어서, 포화 NH₄Cl (50 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (0-15% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 아미드 b 383 mg (74%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0563]

실시예 87

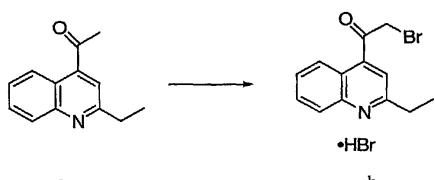


[0564]

메틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 3.0 M 용액 12.3 mL, 37 mmol)를 아미드 a (2.84 g, 10.51 mmol) 및 THF (20 mL)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 실온이 되게 하고, 이어서 그 온도에서 4시간 동안 정지시켰다. 냉각 포화 NH₄Cl (100 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (0-30% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 케톤 b 1.75 g (86%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0566]

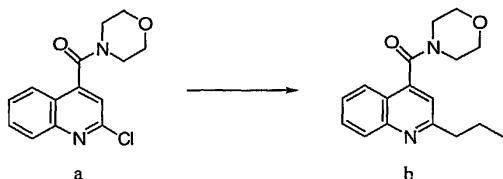
실시예 88



[0567]

[0568] 바를린 (문현 [Barlin, G. A.; Davies, L. P.; Ireland, S. J.; Ngu, M. M. L. *Aust. J. Chem.* 1989, 42, 1735-1748])의 일반적인 절차에 따라, Br₂ (640 μl, 2.92 mmol)를 한번에 케톤 **a** (2.27 g, 11.4 mmol) 및 33% HBr/AcOH (40 mL)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후에, 에테르 (50 mL)를 첨가하고, ppt를 여과지 상에 수집하고, 에테르로 세척하고, 진공하에서 건조시켜 브로마이드 **b** 3.88 g (94%)을 황색 고체로서 수득하였다.

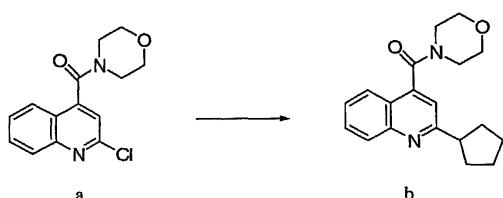
[0569] 실시예 89



[0570]

[0571] 리케(Rieke) (문현 [Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1445-1453])의 일반적인 절차에 따라, 프로필 아연 브로마이드 (THF 중 0.5 M 용액 4.0 mL, 2.0 mmol)를 클로라이드 **a** (500 mg, 1.81 mmol), Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.09 mmol) 및 THF (3 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 μW 반응기 내 70 °C에서 15분 동안 가열하였다. 이어서, 포화 NH₄Cl (50 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (0-75% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 아미드 **b** 400 mg (77%)을 무색 고체로서 수득하였다.

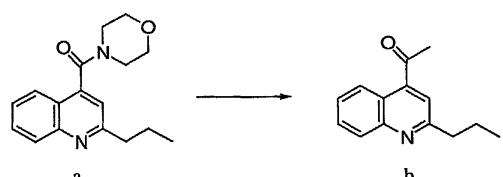
[0572] 실시예 90



[0573]

[0574] 리케 (문현 [Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1445-1453])의 일반적인 절차에 따라, 시클로펜틸 아연 브로마이드 (THF 중 0.5 M 용액 4.0 mL, 2.0 mmol)를 클로라이드 **a** (500 mg, 1.81 mmol), Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.09 mmol) 및 THF (3 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 μW 반응기 내 70 °C에서 15분 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 포화 NH₄Cl (50 mL)을 사용하여 켄칭시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (0-75% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 아미드 **b** 333 mg (59%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0575] 실시예 91

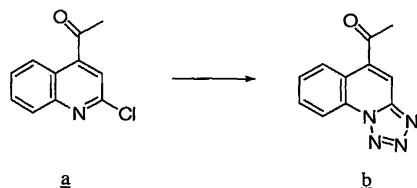


[0576]

[0577] 메틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 3.0 M 용액 7.3 mL, 22 mmol)를 아미드 **a** (1.77 g, 6.2 mmol) 및 THF (15 mL)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 실온이 되게 하고, 이어서 그 온도에서 4시간 동안 정치시켰다. 냉각 포화 NH₄Cl (100 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (0-30% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 케톤 **b** 1.14 g (85%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0578]

실시예 92



[0579]

[0580]

안기바우트(Angibaud) (문헌 [Angibaud, P; et. al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 4365-4369])의 일반적인 절차에 따라, 클로라이드 **a** (1.0 g, 5.0 mmol) NaN_3 (1.6 g, 25 mmol) DMF (10 mL) 및 물 (1.0 mL)의 혼합물을 μW 반응기 내 120 °C에서 2시간 동안을 가열하였다. 이어서, 물 (50 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (0-50% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 테트라졸 **b** 300 mg (28 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0581]

실시예 93



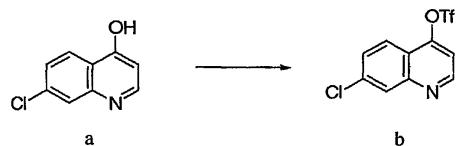
[0582]

[0583]

트리플루오로메탄 술폰산 무수물 (5.0 g, 17.7 mmol)을 CH_2Cl_2 (25 mL) 중 2-메틸-4-히드록시퀴놀린 **a** (2.56 g, 16.1 mmol) 및 피리딘 (1.54 mL, 17.7 mmol)의 혼합물에 N_2 하 빙수조 온도에서 적가하였다. 혼합물을 10 °C로 가온시켰다. 이를 CH_2Cl_2 (100 mL)로 흐석하고, 포화 NaHCO_3 (3 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (0-30% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 트리플레이트 **b** 2.57 g (54%)을 암색 오일로서 수득하였다.

[0584]

실시예 94



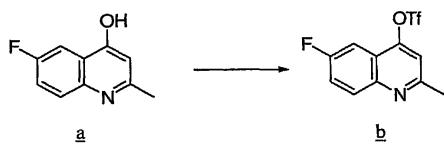
[0585]

[0586]

일반적인 트리플레이트화 절차에 따라, 7-클로로-4-히드록시퀴놀린 **a** (10.0 g, 35.4 mmol)로부터 트리플레이트 **b** 7.5 g (68%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0587]

실시예 95



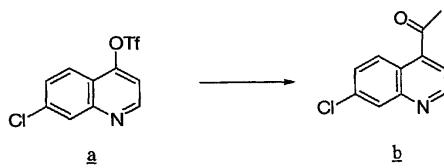
[0588]

[0589]

일반적인 트리플레이트화 절차에 따라, 6-플루오로-4-히드록시퀴놀린 **a** (5.0 g, 28.2 mmol)로부터 트리플레이트 **b** 6.6 g (75%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0590]

실시예 96



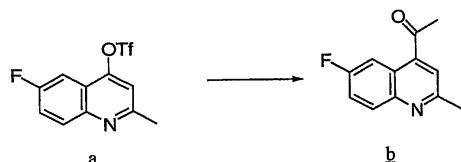
[0591]

[0592]

레그로스(Legros) (문헌 [Tetrahedron 2001, 57, 2507-2514])의 일반적인 절차에 따라, DMF (50 mL) 중 트리플레이트 **a** (7.5 g, 24.1 mmol), 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐(0) (690 mg, 1.2 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (546 mg, 1.33 mmol) 및 Et₃N (10 mL, 72.3 mmol)의 혼합물을 N₂하 실온에서 15분 동안 교반하였다. DMF (15 mL) 중 *n*-부틸 비닐 에테르 (15 mL, 120 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl (150 mL)을 서서히 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 1 N NaOH를 사용하여 혼합물을 중화시키고, 에테르 (3 x 100 mL)로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼 (5-30% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 케톤 **b** 1.62 g (32%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0593]

실시예 97

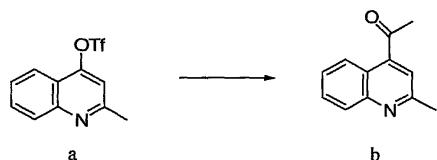


[0594]

실시예 96의 케톤의 일반적인 제조 절차에 따라, 3.0 M THF플레이트 **a** 6.56 g으로부터 케톤 **b** 3.14 g (73%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0596]

실시예 98

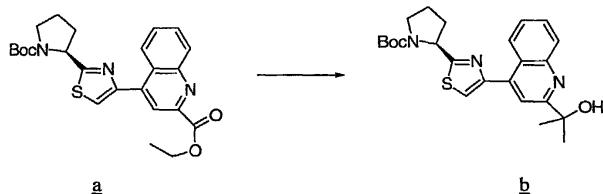


[0597]

실시예 96의 케톤의 일반적인 제조 절차에 따라, 트리플레이트 **a** 2.57 g으로부터 케톤 **b** 820 mg (50%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0599]

실시예 99

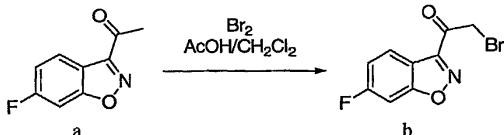


[0600]

메틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중 3.0 M 용액 0.5 mL, 1.5 mmol)를 에스테르 **a** (230 mg, 0.5 mmol) 및 THF (5 mL)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 0 °C에서 2시간 동안 정지시켰다. 냉각 포화 NH₄Cl (50 mL)을 사용하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼 (0-50% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 알콜 **b** 135 mg (61%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0602]

실시예 100



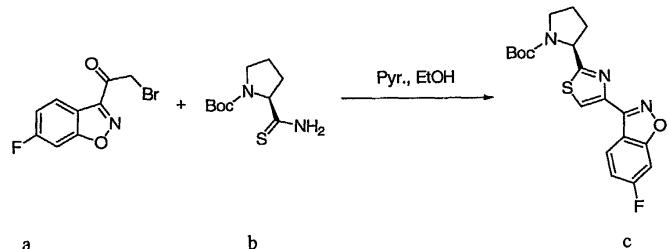
[0603]

브롬 (122 μL, 2.4 mmol)을 AcOH (1.5 mL) 및 CH₂Cl₂ (6 mL) 중 벤즈이속사졸 케톤 **a** (390 mg, 2.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 1시간 후에, LCMS 는 반응물을 나타내지 않았다. 진한 HCl 4 방울을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 10% Na₂S₂O₃을 사용하여 이를 켄칭시키고, CH₂Cl₂ (100 mL) 및 물로

회석하고, 분리하고, 유기 층을 5% NaHCO₃으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축하여 브로모 케톤 b 537 mg (95%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0605]

실시예 101



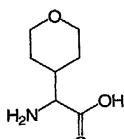
[0606]

[0607]

EtOH (15 mL) 중 브로모 케톤 a (537 mg, 2.1 mmol), 티오아미드 b (718 mg, 3.1 mmol) 및 피리딘 (153 μl, 1.9 mol)의 혼합물을 70 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 이를 진공하에서 농축하였다. 조 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (3-30% 에틸 아세테이트-헥산)으로 정제하여 티아졸 c 190 mg (23%)을 담황색 검으로서 수득하였다.

[0608]

실시예 102 테트라하이드로파라닐글리신

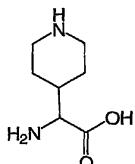


[0609]

테트라하이드로파라닐글리신을 노바바이오켐(NovaBiochem)사로부터 입수하거나 또는 참조 문헌 [Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem., 1993, 36, 2300-2310]에 따라 합성하였다.

[0611]

실시예 103 피페리디닐글리신

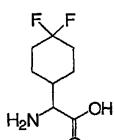


[0612]

피페리디닐글리신을 문헌 [Shieh et al., Tetrahedron: Asymmetry, 3.0 M THF01, 12, 2421-2425]에 개시된 절차에 따라 합성하였다.

[0614]

실시예 104 4,4-디플루오로시클로헥실글리신

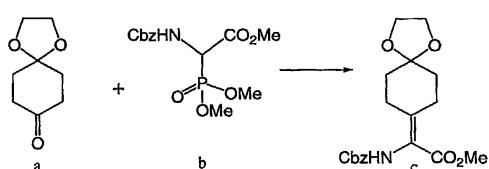


[0615]

4,4-디플루오로시클로헥실글리신을 US 3.0 M THF03/0216325에 개시된 절차에 따라 제조하였다.

[0617]

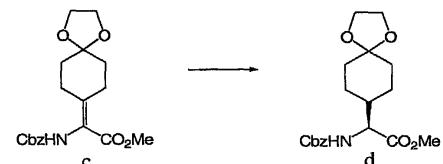
실시예 105 Boc-(S)-2-아미노-2-(4-히드록시시클로헥실)아세트산



[0618]

[0619]

문현 [Sheih et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 3.0 M THF01, 12, 2421-2425]에 개시된 절차에 따라, 케톤 a (8.4 g) 및 EtOAc (30 mL)의 용액을 *N*-Cbz-포스포노글리신 메틸 에스테르 b, TMG (4.5 mL) 및 EtOAc (30 mL)의 용액에 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 48시간 동안 정치시키고, 이어서 1 N HCl (3 x 50 mL), 염수 (1 x 50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 추가로 EtOAc/헥산으로부터 재결정화합으로써 정제하여 생성물 c 5.2 g을 수득하였다.



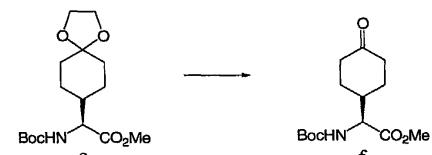
[0620]

문현 [Sheih, *Tetrahedron: Asymmetry*, 3.0 M THF01, 12, 2421-2425]에 개시된 절차에 따라, 에네아미드 c (5.0 g), (S,S)-Me-BPE-Rh(I) (1.5 g, 미국 매사추세츠주 뉴부리포트 소재의 스트림 케미칼즈(Strem Chemicals)) 및 MeOH (100 mL)의 용액을 H_2 의 70 psi 하에 48시간 동안 격렬하게 진탕하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc 중에 용해시키고, 추가의 EtOAc를 함유한 SiO_2 를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 생성물 d 4.0 g을 무색 고체로서 수득하였다.



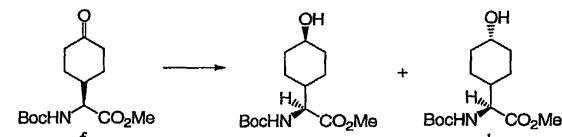
[0622]

Cbz-카르바메이트 d (4.0 g) Boc_2O (2.9 g), 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}$ (1.0 g) 및 MeOH (30 mL)의 혼합물을 H_2 의 분위기 하에 6시간 동안 정치시켰다. 혼합물을 MeOH를 함유한 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 잔사 4.5 g을 수득하였으며, 이를 바로 사용하였다.



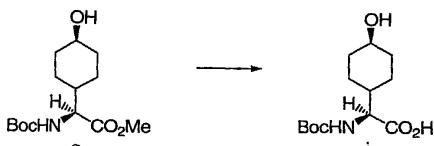
[0624]

상기의 잔사 e를 H_2O (10 mL), AcOH (30 mL), THF (5 mL) 및 디클로로아세트산 (3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 끄집어내 정치시켰다. 물 (5 mL)을 첨가하고, HPLC-MS로 모니터링하면서 가순분해가 완료될 때까지 용액을 정치시켰다. 기체 발생이 중지될 때까지 고체 Na_2CO_3 을 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 수성 NaHCO_3 으로 회석하고, 10% EtOAc/DCM으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 1회 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 생성물 f 2.9 g을 수득하였다.



[0626]

케톤 f (1.5 g) 및 MeOH (50 mL)의 혼합물을 NaBH_4 (290 mg)로 0 °C에서 20분 동안 처리하였다. 10% 수성 시트르산을 사용하여 혼합물을 약 pH 1로 산성화시키고, 상기 MeOH를 감압하에서 제거하였다. 잔사를 물로 회석하고, 20% EtOAc/DCM으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 1회 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 생성물 g 1.17 g 및 생성물 h 0.23 g을 수득하였다.

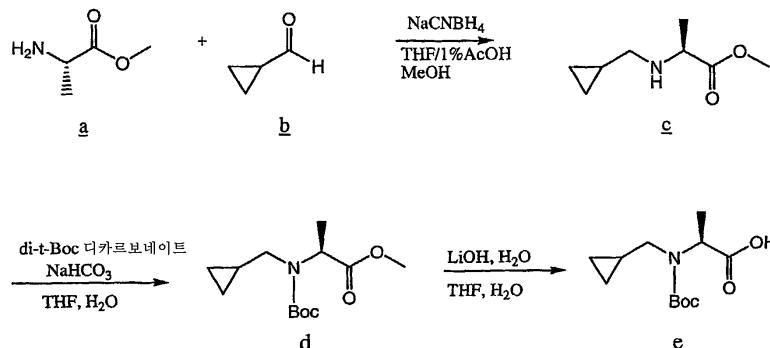


[0628]

[0629] 에스테르 **g** (1.17 g) LiOH · H₂O (160 mg), THF (3 mL) 및 물 (4.5 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수로 희석하고, EtOAc로 철저히 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 1회 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축하여 산 **i** (525 mg)를 수득하였다.

[0630]

실시예 106 N-Boc-N-시클로프로필메틸-L-알라닌

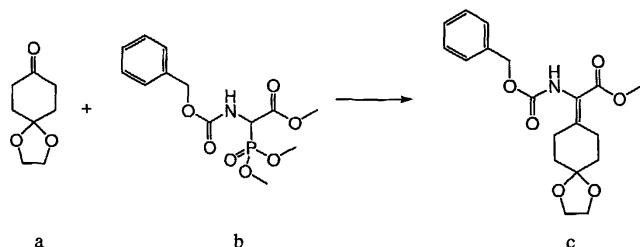


[0631]

[0632] L-알라닌 메틸 에스테르 히드로클로라이드 **a** (5 g, 35.8 mmol) 및 시클로프로판카르복스알데히드 **b** (2.67 mL, 35.8 mmol)를, 1% AcOH를 함유한 THF 50 mL 중에 혼탁시켰다. CH₃OH 5 mL를 첨가하자 희뿌연 용액이 투명하게 되었다. NaCNBH₄ (2.25 g, 35.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 1 N 수성 NaOH를 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc로 2회 추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축 건조시켰다. 30% EtOAc/헥산을 사용하는 크로마토그래피로 조 물질을 정제하여 (니드린으로 염색됨) 화합물 **c** (1 g, 18%)를 수득하였다. 상기 화합물 **c** (1 g, 6.37 mmol) 및 디-t-boc디카르보네이트 (2.1 g, 9.55 mmol)를 THF (20 mL)로 희석하고, H₂O (20 mL), NaHCO₃ (1.3 g, 15.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 밤새 교반하였다. THF를 감압하에서 제거하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 1 N NaOH, 포화 NH₄Cl에 이어 염수로 세척하고, 농축 건조시켰다. Boc-보호된 화합물 **d** (1.39 g, 5.40 mmol)를 THF (20 mL) 및 H₂O (20 mL) 중 LiOH · H₂O (1.14 g, 27 mmol)와 함께 밤새 실온에서 교반하였다. THF를 스트리핑 제거하고, 10% 시트르산을 첨가하여 수성 층을 pH 4로 조정하고, 이어서 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축하였다. 조 물질을 0%-50% 아세토니트릴/H₂O로 용출시키는 역상 C-18 컬럼으로 정제하여 순수한 화합물 **e** (794 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0633]

실시예 107

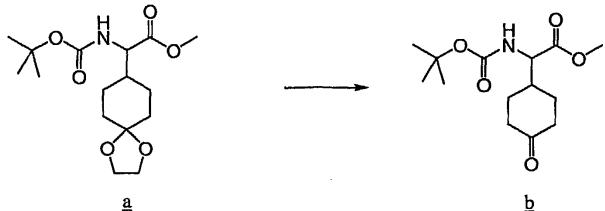


[0634]

[0635] 포스포네이트 **b** (7.2 g, 21 mmol)를 THF (25 mL) 중에 실온에서 용해시키고, TMG (3.6 mL, 29 mmol, 1.3 당량)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 시판하는 케톤 **a** (6.7 g, 43 mmol)을 THF (25 mL) 중에 용해시키고, 포스포네이트 및 염기의 혼합물에 적가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 1 N HCl 약 200 mL를 첨가하여 켄칭시켰다. 유기 생성물을 80% 에틸 아세테이트-헥산 (400 mL)

총량)으로 급속히 추출하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼에 의해 0-55% 에틸 아세테이트-헥산으로 20분에 걸쳐, 이어서 55% 에틸 아세테이트-헥산으로 5분 동안 2회 정제하여 생성물 아미노 에스테르 **c** 3.83 g (10.6 mmol, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다

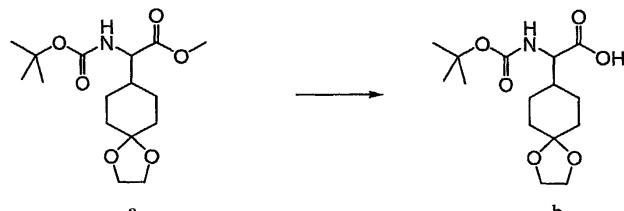
[0636] 실시예 108



[0637]

케탈 **a** (1.56 g, 4.73 mmol)를 THF 6 mL 중에 용해시켰다. 상기 용액에 탈이온수 (15 mL), 빙초산 (6 mL) 및 디클로로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 수성 1 N 수산화나트륨 (약 100 mL)을 첨가하고, 조 생성물을 디클로로메탄 (약 200 mL)으로 추출하였다. 용매를 증발시켜 유기 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 20분에 걸쳐 0-40% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하는 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 80 g 컬럼으로 정제하여 케톤 **b** 452 mg (1.58 mmol, 33%)을 수득하였다.

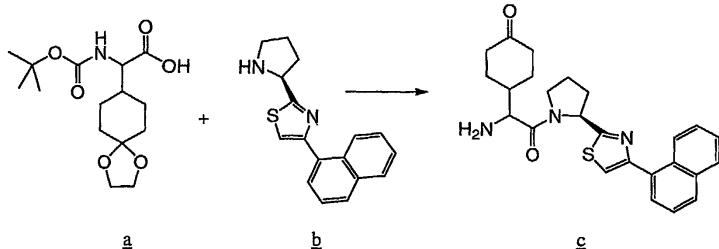
[0639] 실시예 109



[0640]

에스테르 **a** (184 mg, 0.55 mmol)를 THF 2 mL 중에 용해시켰다. 탈이온수 (1 mL)에 이어 수산화리튬 일수화물 (42 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서 수성 1 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 여과하고 증발시켜 카르복실산 **b** 175 mg (정량적인 수율)을 수득하였다.

[0642] 실시예 110

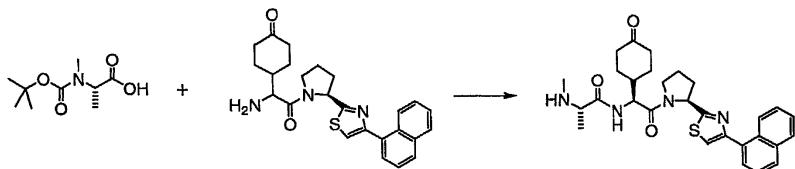


[0643]

소형 바이알을 아민 **b** (130 mg, 0.46 mmol), 산 **a** (175 mg, 0.55 mmol) 및 EDC · HCl (135 mg, 0.70 mmol)로 충전하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 셀라이트를 반응물에 첨가하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼으로 10분에 걸쳐 0-45% 에틸 아세테이트-헥산에 이어 5분 동안 45% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하여 정제하였다. 상기 커플링 반응으로부터 수득된 BOC-보호된 아민을 디클로로메탄 (2 mL), 탈이온수 (0.5 mL) 및 트리플루오로아세트산 (1 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압하에서 제거하고, 소량의 1 N NaOH를 사용하여 수성 층을 염기성이 되게 하고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 용매를 제거하여 유리 아민 # 110 mg (0.25 mmol, 45% 아민 #)을 수득하였다.

[0645]

실시예 111

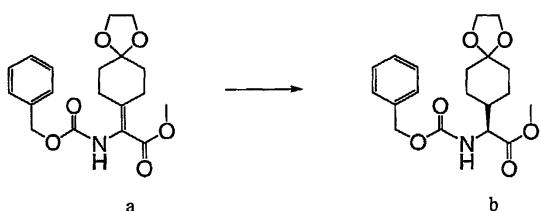


[0646]

[0647] 아민 b (110 mg, 0.25 mmol), L-BOC-N-메틸알라닌 a (72 mg, 0.35 mmol) 및 EDC (67 mg, 0.35 mmol)를 사용하여 표준 EDC 커플링 절차를 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 5-55% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 4분 동안 55% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 BOC-탈보호를 수행하였다. 20분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하는 역상 HPLC C₁₈ 컬럼으로 최종 생성물 c (54 mg, 66%)를 정제하였다.

[0648]

실시예 112



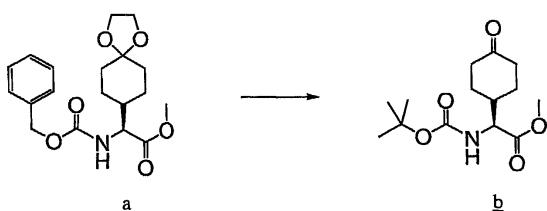
[0649]

[0650]

버크(Burk) (문현 [Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375-9376])의 일반적인 절차에 따라, 알켄 a 5.0 g (13.8 mmol), 무수 메탄올 100 mL 및 $[(S,S)\text{-Me-BPE-Rh}(\text{COD})]^+ \text{OTf}^-$ (1.5 g, 2.4 mmol)를 질소로 페징한 파르 진탕기 플라스크 중에서 혼합하였다. 파르 진탕기를 제거하고, 이어서 수소 기체를 70 psi로 32시간 동안 충전시켰다. 메탄올을 감압하에서 제거하고, 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카 겔의 작은 플러그를 통해 조 생성물을 여과하였다. 용매를 증발시켜 생성물 b 4.0 g (11 mmol, 80%)을 98% 초과의 수율로 수득하였다.

[0651]

실시예 113



[0652]

[0653]

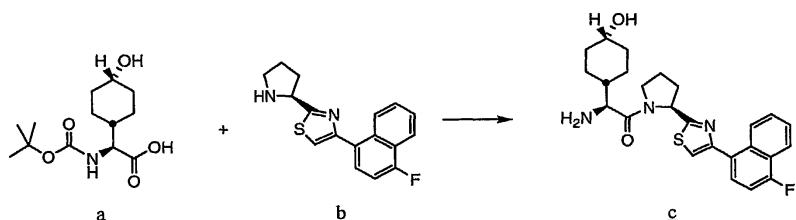
Z-보호된 아미노 에스테르 a (4.0 g, 11 mmol)를 메탄올 (30 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 BOC-무수물 (2.9 g, 13.5 mmol)에 이어 20% Pd(OH)₂·C (1.0 g)를 첨가하였다. 하우스 진공에 의해 반응 플라스크로부터 모든 공기를 제거하고, 혼합물을 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 상기 플라스크를 수소 기체로 충전하고, 실온에서 6시간 동안 격렬하게 교반하였다. 수소 분위기를 제거하고, 메탄올을 사용하여 셀라이트를 통해 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켜 조생성물을 수득하였다.

[0654]

생성물 BOC-보호된 아민 b를 THF 5 mL 중에 용해시켰다. 이어서, 하기 용매를 순차적으로 첨가하였다: 탈이온수 (15 mL), 빙초산 (30 mL) 및 디클로로아세트산 (3 mL). 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 기체 방출이 더 이상 눈으로 보이지 않을 때까지 격렬하게 교반하면서 고체 탄산나트륨을 서서히 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 조 생성물을 10% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 추출하였다. 용매를 증발시켜 생성물을 셀라이트 상에 흡착시키고, 20분에 걸쳐 0-36% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배에 이어 5분 동안 36% 에틸 아세테이트-헥산으로 플러싱하는 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼으로 정제하여 케톤 b 2.86 g

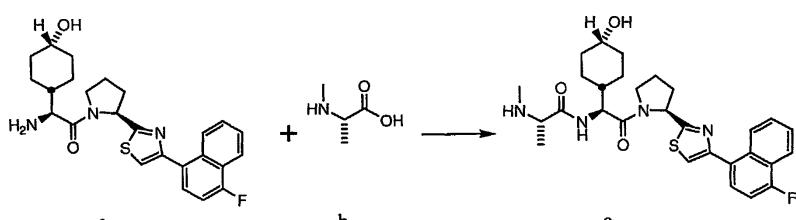
(10.0 mmol, 91%)을 수득하였다.

실시예 114



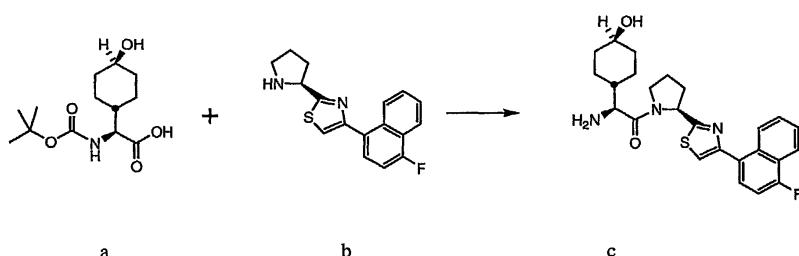
아민 b (46 mg, 0.15 mmol), 카르복실산 a (42 mg, 0.15 mmol *syn*-부분입체이성질체) 및 EDC (33 mg, 0.17 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 스탠더(stacker) 2 x 4 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 0~28% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로, 이어서 3분 동안 28% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 상기 TFA 염을 염기 (수성 1 N NaOH)로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다.

실시예 115



EDC (10 mg, 0.052 mmol)를 첨가하고 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시켜 생성물 1급 아민 a (20 mg, 0.044 mmol)을 L-BOC-N-메틸알라닌 b (12 mg, 0.059 mmol)와 커플링시켰다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 스테커 2 x 12 g 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 0-70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 5분 동안 70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 c를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물로 구배하여 정제하였다. 생성물 anti-부분암체인 성질체 c 22 mg을 수득하였다.

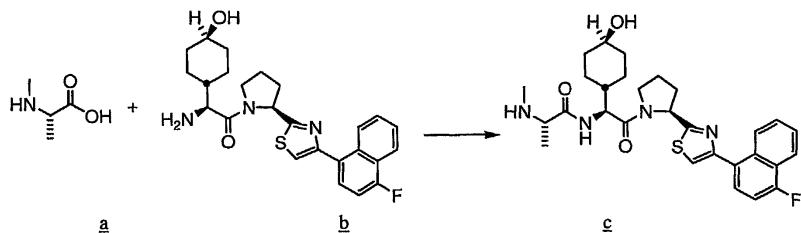
실시예 116



아민 b (110 mg, 0.38 mmol), 카르복실산 a (105 mg, 0.38 mmol) 및 EDC (86 mg, 0.45 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 스태커 2 x 4 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 0-28% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 3분 동안 28% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 상기 TFA 염을 염기 (수성 1 N NaOH)로 처리하고, 디클로로메탄으로 추출하였다.

[0664]

실시예 117



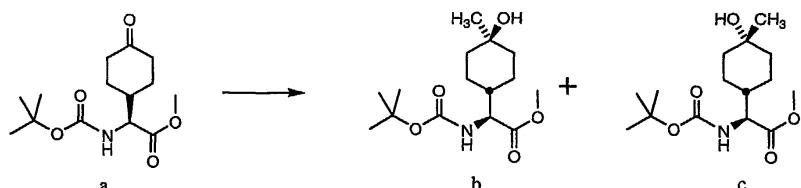
[0665]

[0666]

EDC (77 mg, 0.40 mmol)를 첨가하고 디클로로메탄 (2 mL) 중에 용해시킴으로써 생성물 1급 아민 **b** (170 mg, 0.35 mmol)을 L-BOC-N-메틸알라닌 **a** (81 mg, 0.40 mmol)에 커플링시켰다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 스태커 2 x 12 g 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 0-70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 5분 동안 70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 **c**를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. *anti*-부분입체이성질체 생성물 **c** 106 mg을 수득하였다.

[0667]

실시예 118



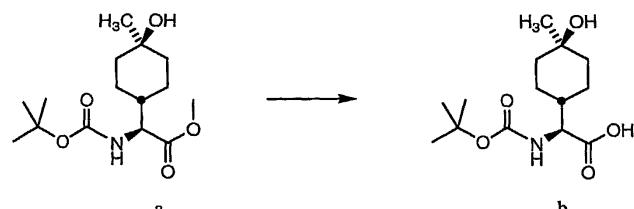
[0668]

[0669]

케톤 **a** (1.45 g, 5.3 mmol)를 무수 디에틸 에테르 (20 mL) 중에 용해시키고, -78 °C로 냉각시켰다. 메틸리튬 (Et₂O 중 1.6 M, 9.5 mL, 15 mmol)를 반응 혼합물에 적가하고, 감온에서 1시간 동안 격렬하게 교반하였다. 냉각 혼합물을 포화 수성 암모늄에 봇고 유기물을 디클로메탄으로 추출하여 반응물을 켄칭시켰다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼에 의해 25분에 걸쳐 0-50% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배, 이어서 3분 동안 50% 에틸 아세테이트-헥산으로 플러싱, 및 3분 동안 90% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하여 정제하였다. 이를 정제하여 *syn*-부분입체이성질체 **c** 344 mg (1.1 mmol, 42%) 및 *anti*-부분입체이성질체 **b** 299 mg (0.99 mmol, 37%)을 수득하였다.

[0670]

실시예 119



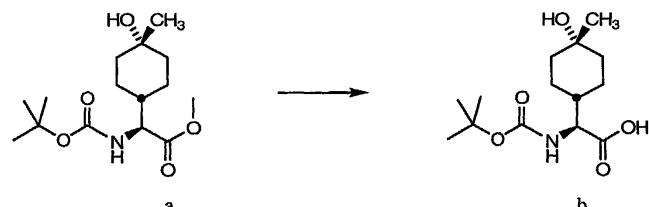
[0671]

[0672]

THF (0.8 mL) 중에 용해시키고 탈이온수 (1.2 mL) 및 LiOH · H₂O (47 mg, 1.1 mmol)를 첨가하여 메틸 에스테르 **a** (300 mg, 0.99 mmol)의 가수분해를 수행하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 1 N HCl을 사용하여 재산성화시키고, 90% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 추출하였다. 염수를 수성 산 중에 첨가하여 추출을 도왔다. 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜 카르복실산 **b** (79 mg, 0.28 mmol)를 수득하였다.

[0673]

실시예 120



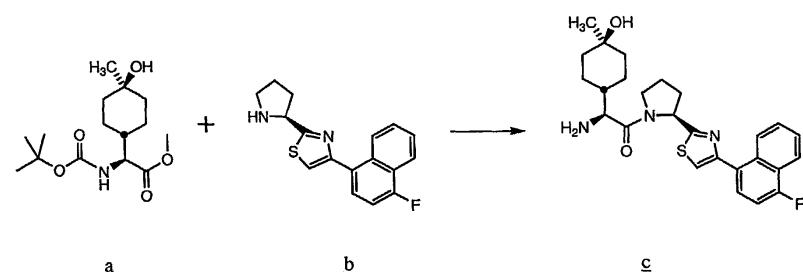
[0674]

[0675]

THF (0.9 mL) 중에 용해시키고 탈이온수 (1.4 mL) 및 LiOH · H₂O (50 mg, 1.2 mmol)를 첨가하여 메틸 에스테르 **a** (340 mg, 1.1 mmol)의 가수분해를 수행하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 1 N HCl을 사용하여 재산성화시키고, 90% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 추출하였다. 염수를 수성 산 층에 첨가하여 추출을 도왔다. 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜 카르복실산 **b** (254 mg, 0.88 mmol)를 수득하였으며, 이는 정제없이 다음 단계에서 사용하기에 충분히 순수하였다.

[0676]

실시예 121



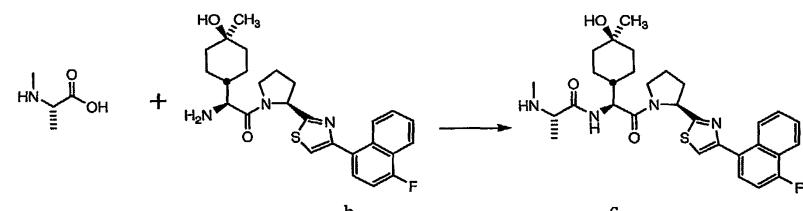
[0677]

[0678]

아민 **b** (62 mg, 0.21 mmol), 카르복실산 **a** (32 mg, 0.11 mmol) 및 EDC (21 mg, 0.11 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 22분에 걸쳐 0~40% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 3분 동안 67% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 상기 TFA 염을 염기 (수성 1 N NaOH)로 처리하고, 10% 디클로메탄을 함유한 에틸 아세테이트로 추출하였다.

[0679]

실시예 122



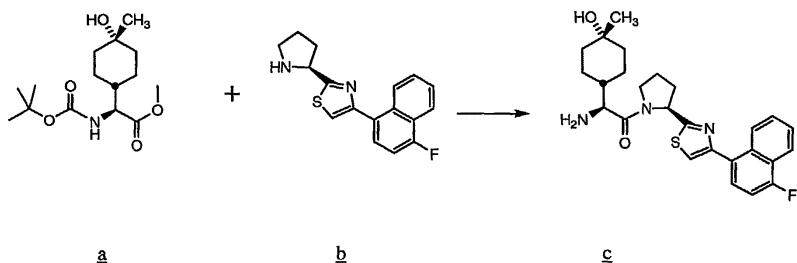
[0680]

[0681]

EDC (61 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고 디클로로메탄 (2 mL) 중에 용해시켜 1급 아민 **b** (47 mg, 0.1 mmol)를 L-BOC-N-메틸알라닌 **a** (65 mg, 0.30 mmol)에 커플링시켰다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 25분에 걸쳐 5~65% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 **c**를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 5~50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. *anti*-부분입체이성질체 생성물 **c** 22 mg (프로필 아민 출발 물질로부터 31%)을 수득하였다.

[0682]

실시예 123

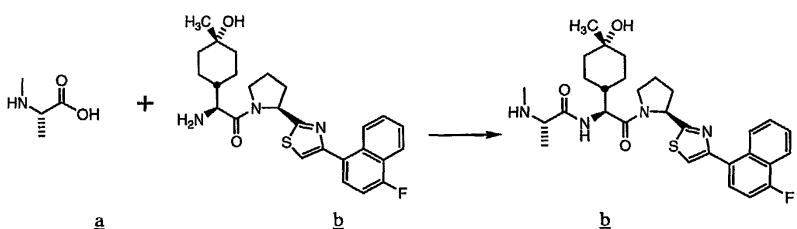


[0683]

[0684] 아민 **b** (82 mg, 0.27 mmol), 카르복실산 **a** (95 mg, 0.33 mmol) 및 EDC (65 mg, 0.34 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 22분에 걸쳐 0~40% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 3분 동안 67% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 상기 TFA 염을 염기 (수성 1 N NaOH)로 처리하고, 10% 디클로로메탄을 함유한 에틸 아세테이트로 추출하였다.

[0685]

실시예 124

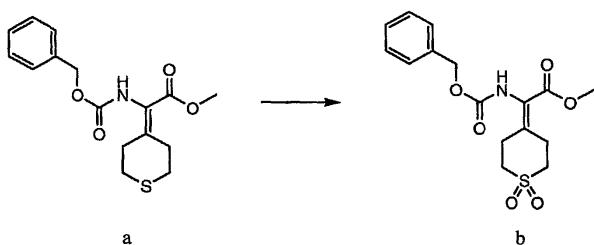


[0686]

[0687] EDC (36 mg, 0.19 mmol)를 첨가하고 디클로로메탄 (2 mL) 중에 용해시켜 1급 아민 **b** (70 mg, 0.15 mmol)를 L-BOC-N-메틸알라닌 **a** (37 mg, 0.18 mmol)에 커플링시켰다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 1~51% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 3분 동안 51% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 **b**를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 5~50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 생성물 **b** 49 mg을 수득하였다.

[0688]

실시예 125

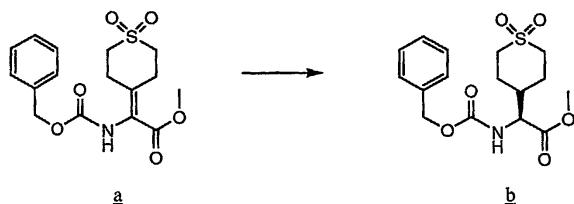


[0689]

[0690] 시호(Shieh) (문현 [Shieh, W-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425])의 일반적인 절차에 따라 합성된 술퍼드 **a** (810 mg, 2.5 mmol)를 메탄올 (25 mL) 중에 용해시켰다. 옥손 (4.5 g)을 탈이온수 (25 mL) 중에 용해시켰다. 기질의 메탄올 용액을 -10 °C로 냉각시키고, 옥손 수용액을 반응물에 서서히 첨가하였다. 반응물을 열음 상에 유지시키고, 밤새 교반하면서 실온으로 점차 가온시켰다. 탈이온수를 사용하여 반응물을 약 150 mL로 희석하였으며, 이를 추출하기 위해 90% 에틸 아세테이트-헥산에 부었다. 유기 상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 셀라이트 상에 흡착시키고, 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (5~90% 에틸 아세테이트-헥산, 30분에 걸쳐으로)으로 정제하여 생성물 술폰 **b** 804 mg (2.27 mmol, 91%)을 수득하였다.

[0691]

실시예 126

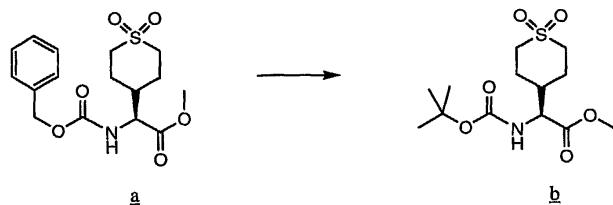


[0692]

[0693] 버크 (문헌 [Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 9375–9376])의 일 반적인 절차에 따라, 알켄 **a** (774 mg 2.19 mmol), 무수 메탄올 (40 mL) 및 $[(S,S)\text{-Me-BPE-Rh(COD)}]^+ \text{OTf}^-$ (500 mg, 0.8 mmol)를 질소로 페징한 파르 진탕기 플라스크 중에서 혼합하였다. 파르 진탕기를 제거하고, 이어서 수소 기체 60 psi를 충전하고, 밤새 격렬하게 진탕하였다. 메탄올을 감압하에서 제거하고, 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔의 작은 플러그를 통해 조생성물을 여과하였다. 용매를 증발시켜 생성물 **b** 730 mg (2.0 mmol, 94%)을 98% 초과 수율로 수득하였다.

[0694]

실시예 127

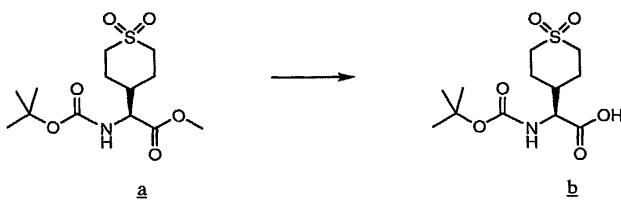


[0695]

[0696] Z-보호된 아미노 에스테르 **a** (804 mg, 2.27 mmol)를 메탄올 (16 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 BOC-무수 물 (1.5 g, 6.8 mmol)에 이어 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2 \cdot \text{C}$ (250 mg)를 첨가하였다. 하우스 진공에 의해 반응 플라스크로부터 모든 공기를 제거하고, 혼합물을 5분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 상기 플라스크를 수소 기체로 충전하고, 실온에서 6시간 동안 격렬하게 교반하였다. 수소 분위기를 제거하고, 혼합물을 메탄올을 사용하여 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 증발시켜 조생성물 **b** (508 mg, 1.56 mmol, 70% 수율)를 수득하였다.

[0697]

실시예 128

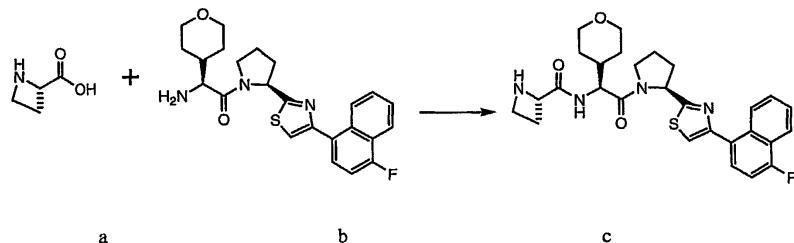


[0698]

[0699] 에스테르 **a** (508 mg, 1.56 mmol)를 THF 8 mL 중에 용해시켰다. 탈이온수 (4 mL)에 이어 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (120 mg, 2.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 수성 1 N HCl을 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 용매를 증발시켜 카르복실산 **b** 372 mg (1.21 mmol, 78% 수율)을 수득하였으며, 이는 정제없이 다음 단계에서 사용하기에 충분히 깨끗하였다.

[0700]

실시예 129

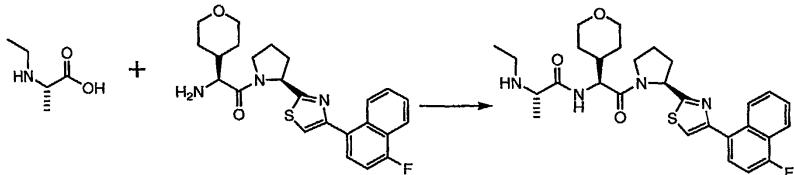


[0701]

[0702] 아민 **b** (100 mg, 0.2 mmol), 카르복실산 **a** (58 mg, 0.29 mmol) 및 EDC (56 mg, 0.29 mmol)을 사용하여 표준

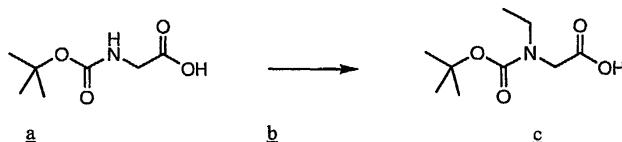
EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 0-65% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 c_{\cdot} 를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 18분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물을 정제하였다. 생성물 c_{\cdot} 132 mg을 수득하였다.

실시예 130



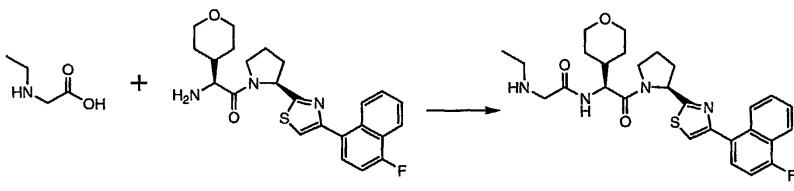
아민 b (130 mg, 0.3 mmol), 카르복실산 a (60 mg, 0.28 mmol) 및 EDC (60 mg, 0.3 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 0-65% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 c를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 18분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 생성물 c 78 mg을 수득하였다.

실시예 131



그리그(Grigg) (문헌 [Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. *Tetrahedron*, 2002, 58, 1719-1737]의 일반적인 절차에 따라, 환저 플라스크를 수소화나트륨 (480 mg, 오일 중 60% 분산액, 12.0 mmol, 4.0 당량)로 충전하고, 질소로 15분 동안 페징하였다. THF (6.0 mL)를 상기 플라스크에 첨가하고, 빙수조를 사용하여 혼탁액을 0 °C로 냉각시켰다. 분리 플라스크를 BOC-글리신 a (525 mg, 3.0 mmol), 무수 THF (6.0 mL) 및 에틸 요오다이드 (1.0 mL, 12 mmol, 4 당량)로 충전하였다. 0 °C에서 격렬하게 교반하면서 상기 혼합물을 THF 중 NaH 혼탁액에 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응물을 다시 0 °C로 냉각시켰다. 메탄올 (4 mL)을 매우 서서히 첨가하여 과량의 수소화물을 켄칭시켰다. 탈이온수를 묽은 혼합물에 첨가하고, 메탄올을 감압하에서 제거하였다. 불순물을 90% 에틸 아세테이트-헥산으로 추출하고, 이어서 pH가 2 내지 3이 될 때까지 고체 시트르산을 첨가하여 수성 층을 산성화시켰다. 생성물을 90% 에틸 아세테이트-헥산으로 추출하였다. 상기 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 감압하에서 제거하여 생성물 b를 정량적이 수율로 수득하였다.

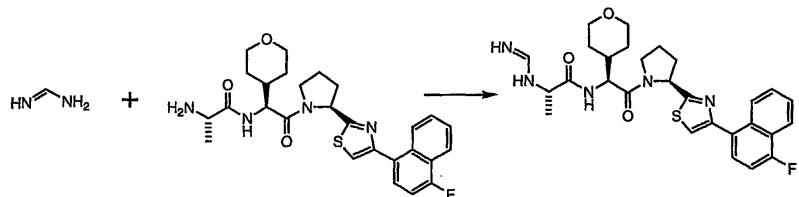
실시예 132



아민 b (70 mg, 0.16 mmol), 카르복실산 a (49 mg, 0.24 mmol) 및 EDC (46 mg, 0.24 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 0-55% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 c를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 18분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 생성물 c 82 mg을 수집하였다.

[0712]

실시예 133



[0713]

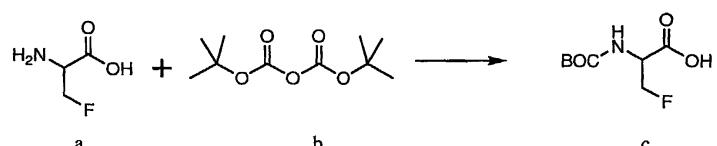
a**b****c**

[0714]

유리 1급 아민 **b** (35 mg, 0.056 mmol), 무수 탄산칼륨 (70 mg, 0.5 mmol) 및 포름아미딘 히드로클로라이드 **a** (30 mg, 0.37 mmol)를 함께 바이알 중에서 혼합하고, 메탄올 (1.2 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 기체 방출이 더 이상 눈으로 보이지 않을 때까지 빙초산을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. C₁₈ 컬럼을 사용하고 25분에 걸쳐 0.1% TFA를 함유한 5-50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하는 역상 HPLC로 목적하는 생성물 **c**를 분리시키고, 동결건조시켜 TFA 염 8.2 mg (0.015 mmol, 27% 수율)을 수득하였다.

[0715]

실시예 134



[0716]

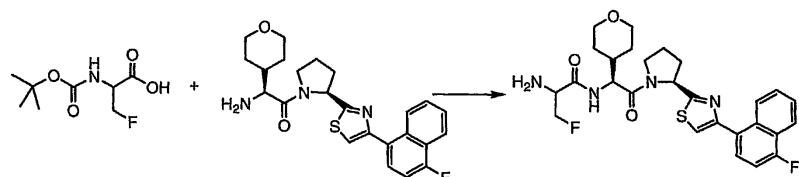
a**b****c**

[0717]

비보호된 아미노산 **a** (775 mg, 7.24 mmol) 및 탄산나트륨 (1.69 g, 16.0 mmol)의 혼합물을 탈이온수 및 THF (각각 15 mL)의 1:1 용액 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 BOC-무수물 **b** (1.73 g, 7.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, THF를 감압하에서 제거하였다. 이어서, 포화 수성 시트르산을 사용하여 혼합물을 pH 2 내지 3으로 산성화시키고, 생성물을 10% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축하여 깨끗한 BOC-보호된 아미노산 **c** (1.40 g, 6.7 mmol, 93%)를 수득하여 추가 정제없이 사용하였다.

[0718]

실시예 135



[0719]

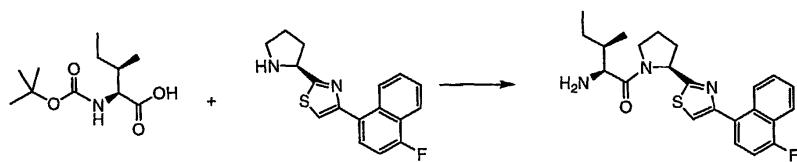
a**b****c**

[0720]

아민 **b** (64 mg, 0.14 mmol), 카르복실산 **a** (41 mg, 0.2 mmol) 및 EDC (38 mg, 0.2 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 10분에 걸쳐 0-55% 에틸 아세테이트-디클로로메탄, 이어서 3분 동안 일정한 흐름의 55% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 **c**를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 18분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 생성물 **c**를 70.2 mg을 수득하였다.

[0721]

실시예 136



[0722]

[0723]

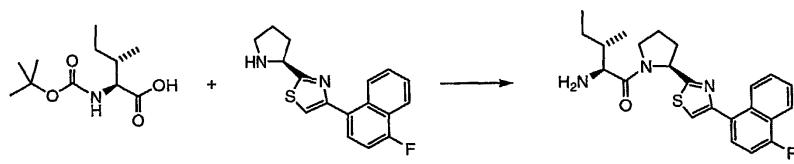
아민 히드로클로라이드 **b** (250 mg, 0.67 mmol), 카르복실산 **a** (187 mg, 0.81 mmol), DIPEA (0.35 mL, 2.0 mmol) 및 EDC (157 mg, 0.81 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 10분에 걸쳐 0-25% 에틸 아세테이트-헥산에 이어, 3분 동안 일정한 흐름의 26% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하여 정제하였다. 디옥산 중 HCl (4.0 M, 3.0 mL)을 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다.

[0724]

실온에서 24시간 동안 교반하면서 1급 아민 히드로클로라이드 **c** (170 mg, 0.38 mmol) 및 L-BOC-N-메틸알라닌 (91 mg, 0.45 mmol)에 디클로로메탄 (2 mL), DIPEA (0.20 mL, 1.1 mmol) 및 EDC (86 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 13분에 걸쳐 0.5-52% 에틸 아세테이트-헥산에 이어, 3분 동안 52% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물을 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 5-60% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 최종 생성물 90 mg을 수득하였다.

[0725]

실시예 137



[0726]

[0727]

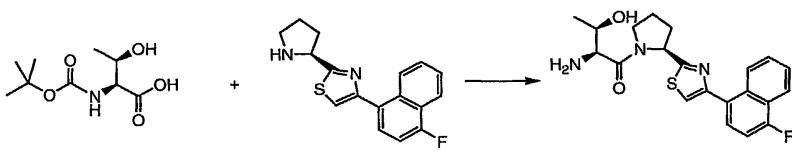
아민 히드로클로라이드 # (250 mg, 0.67 mmol), 카르복실산 **a** (187 mg, 0.81 mmol), DIPEA (0.350 mL, 2.0 mmol) 및 EDC (157 mg, 0.81 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 10분에 걸쳐 0-25% 에틸 아세테이트-헥산에 이어 3분 동안 일정한 흐름의 26% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하여 정제하였다. 디옥산 중 HCl (4.0 M, 3.0 mL)을 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다.

[0728]

실온에서 24시간 동안 교반하면서 1급 아민 히드로클로라이드 (160 mg, 0.35 mmol) 및 L-BOC-N-메틸알라닌 (91 mg, 0.45 mmol)에 디클로로메탄 (2 mL), DIPEA (0.200 mL, 1.1 mmol) 및 EDC (86 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 13분에 걸쳐 0.5-52% 에틸 아세테이트-헥산에 이어 3분 동안 52% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물을 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 5-60% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 생성물 **c** 79 mg을 수득하였다.

[0729]

실시예 138



[0730]

[0731]

아민 히드로클로라이드 **b** (230 mg, 0.61 mmol), 카르복실산 **a** (165 mg, 0.75 mmol), DIPEA (0.350 mL, 2.0

mmol) 및 EDC (157 mg, 0.81 mmol)를 사용하여 EDC 커플링을 수행하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였을 때, LC/MS는 단지 반의 완료만을 나타냈다. 추가의 카르복실산 (160 mg) 및 EDC (150 mg)를 반응물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼에 의해 17분에 걸쳐 0~55% 에틸 아세테이트-헥산에 이어 5분 동안 일정한 흐름의 56% 에틸 아세테이트-헥산으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. EDC (135 mg, 0.7 mmol) 및 디클로로메탄 (3 mL)을 사용하여 생성물 1급 아민 c (199 mg, 0.5 mmol)를 L-BOC-N-메틸알라닌 (140 mg, 0.7 mmol)과 커플링시켰다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 0~40% 에틸 아세테이트-디클로로메탄에 이어 3분 동안 40% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물을 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 5~50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 최종 생성물 178 mg을 수득하였다.

[0732]

실시예 139

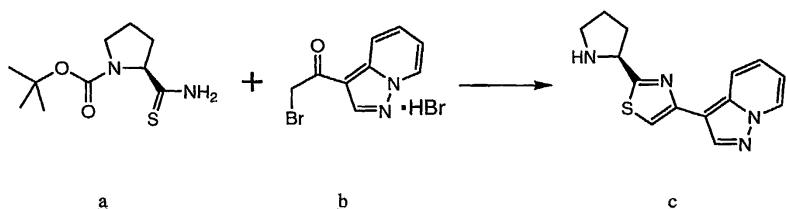


[0733]

[0734] 미키(Miki) (문헌 [Miki, Y.; Nakamura, N.; Hachiken, H.; Takemura, S. *J. Heterocyclic Chem.*, 1989, 26, 1739~1745])의 일반적인 절차에 따라 합성된 메틸 케톤 a (480 mg, 3.0 mmol)를 아세트산 (6 mL) 중 33% HBr 중에 혼탁시켰다. 실온에서 격렬하게 교반하면서 원소 브롬을 6회 분량으로 (6 x 0.025 mL, 0.15 mL 총량, 3.0 mmol) 첨가하였다. 디에틸 에테르 (10 mL)를 첨가하고 10분 동안 교반한 후에 반응물은 밝은색을 띠는 것처럼 보였다. 교반을 실온에서 30분 동안 지속하였다. 혼합물을 프릿을 통해 여과하고, 남겨진 고체를 에테르 20 mL로 세정하고, 바이알에 옮기고, 고진공하에서 건조시켰다. 수득한 고체 (840 mg)는 목적하는 생성물 b 및 출발 물질의 HBr 염의 혼합물이었으며, 이를 추가의 정제없이 티아졸-형성 단계에서 사용하였다.

[0735]

실시예 140

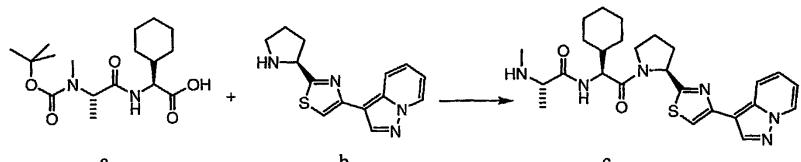


[0736]

[0737] 티오아미드 a (2.26 mg, 9.8 mmol)를 환저 플라스크 내 브로모메틸 케톤 b 및 메틸 케톤 (1.44 g)의 혼합물에 첨가하였다. 에탄올 (30 mL)을 첨가하고, 티오아미드를 용해시키고, 염을 혼탁시켰다. 이어서 피리딘 (0.4 mL, 5.0 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 격렬하게 교반하면서 반응 플라스크를 오일 수조에서 70 °C로 가열하였다. 10분 후에, 염의 혼탁액이 더 이상 눈으로 보이지 않고, 반응물이 균질해졌다. 반응물을 실온으로 45분 동안 냉각시키고, 톨루엔 (20 mL)과 함께 셀라이트를 첨가하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 셀라이트 상에 흡착된 조 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 120 g 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 0~30% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 이어서 5분에 걸쳐 30~70% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 구배로 정제하여 생성물 티아졸 518 mg (1.4 mmol, 47%)을 수득하였다. 표준 절차에 따라 기질을 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA 중에 용해시킴으로써 프롤린 아민으로부터 BOC를 제거하였다. 1 N 수성 수산화나트륨을 함유한 TFA 염으로 처리하고 디클로로메탄으로 아민을 추출하여 유리 염기를 수득하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 감압하에서 제거하여 유리 아민 c 356 mg (1.3 mmol, 93%)을 수득하였다.

[0738]

실시예 141



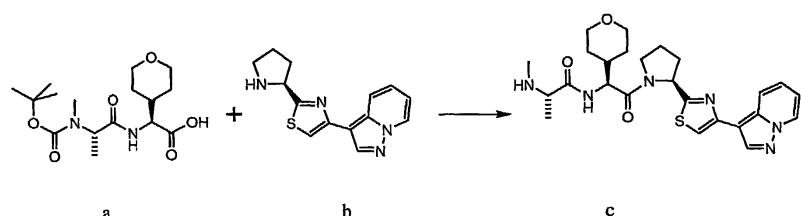
[0739]

[0740]

HOAt, DIC 절차를 이용하여 상기 디펩티드를 아민과 커플링시켰다. 2급 아민 **b** (65 mg, 0.25 mmol), 카르복실산 **a** (97 mg, 0.28 mmol) HOAt (53 mg, 0.4 mmol) 및 DIC (50 mg, 0.4 mmol). BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 15분에 걸쳐 0-65% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 **c**를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 18분에 걸쳐 5-50% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 생성물 **c** 98 mg을 수득하였다.

[0741]

실시예 142



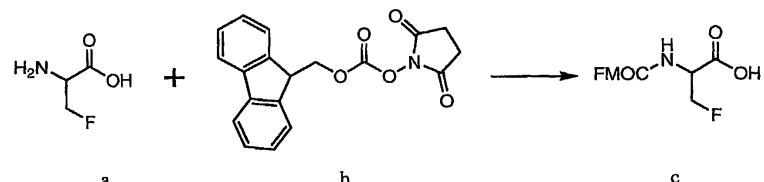
[0742]

[0743]

HOAt, DIC 절차를 이용하여 상기 디펩티드를 아민과 커플링시켰다. 2급 아민 **b** (50 mg, 0.2 mmol), 카르복실산 **a** (72 mg, 0.21 mmol) HOAt (40 mg, 0.3 mmol) 및 DIC (38 mg, 0.3 mmol). BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 12 g 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 10-85% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. 물 몇 방울을 함유한 2:1 DCM:TFA를 사용하여 표준 BOC-탈보호를 수행하였다. 최종 생성물 **c**를 역상 HPLC C₁₈ 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 3-40% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 생성물 **c** 25 mg을 수득하였다.

[0744]

실시예 143



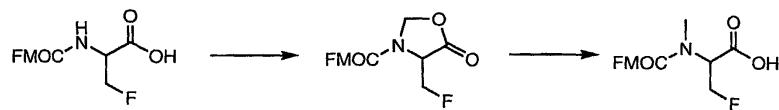
[0745]

[0746]

비보호된 아미노산 **a** (1.1 g, 10 mmol) 및 탄산나트륨 (850 mg, 10 mmol)의 혼합물을 탈이온수 및 THF (각각 13 mL)의 1:1 용액 중에 용해시켰다. 상기 혼합물에 FMOC-OSu **b** (6 x 550 mg, 총량 3.3 g, 9.8 mmol)를 1시간의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 매회 FMOC-OSu 첨가 후에 1 M 수성 중탄산나트륨 2 내지 3 mL를 첨가하여 반응 혼합물을 염기성 pH로 유지하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 및 THF를 감압하에서 제거하였다. 이어서, 혼합물을 탈이온수로 희석하고, 분리 깔때기로 에틸 아세테이트에 끓고, 6 N HCl을 첨가하여 산성이 되게 하였다. 에틸 아세테이트로 추출한 후에, 유기 층을 탈이온수에 이어 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에서 농축하여 깨끗한 FMOC-보호된 아미노산 **c** (1.05 g, 3.19 mmol, 32%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0747]

실시예 144

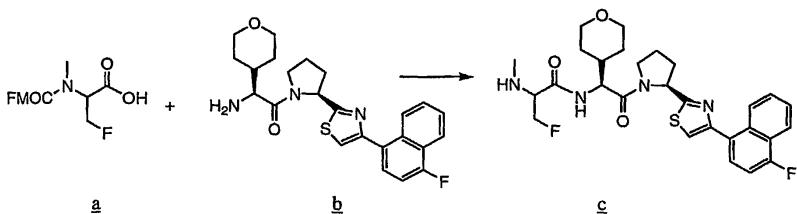


[0748]

프라이дин거(Freidinger) (문헌 [Freidinger, R. M.; Hinkle, J. S.; Perlow, D. S.; Arison, B. H. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 77-81]의 일반적인 절차에 따라, FMOC-보호된 1급 아민 **a** (1.04 g, 3.17 mmol)를 톨루엔 (60 mL) 중에 용해시켰다. 파라포름알데히드 (630 mg)에 이어 촉매량의 *p*-톨루엔суلف산 (70 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 45분 동안 격렬하게 교반하고, 딘 스타르크 트랩에 임의로 발생된 물을 수집하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 (2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에서 농축하여 옥사졸리디논 **b** 910 mg (2.7 mmol)을 수득하였다. 상기 옥사졸리디논 (337 mg, 0.99 mmol)을 디클로로메탄 (20 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 무수 삼염화알루미늄 (260 mg, 2.0 mmol)에 이어 트리에틸실란 (0.32 mL, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 1 N 수성 HCl 20 mL를 사용하여 켄칭시켰다. 생성물 카르복실산을 25% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 추출하고, 1 N 수성 HCl (20 mL)에 이어 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하였다. 셀라이트를 첨가하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 셀라이트 상에 흡착된 조 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼 (1-55% 에틸 아세테이트-디클로로메탄 25분에 걸쳐)으로 정제하여 FMOC 보호된 N-메틸 아미노산 **c** 272 mg (0.79 mmol, FMOC-1급 아민으로부터 25% 수율)을 수득하였다.

[0750]

실시예 145



[0751]

아민 # (140 mg, 0.4 mmol), 조 카르복실산 **a** (176 mg, 0.4 mmol) 및 EDC (80 mg, 0.4 mmol)을 사용하여 표준 EDC 커플링을 수행하였다. BOC-보호된 최종 생성물을 크로마토그래피 ISCO 콤비플래쉬 40 g 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 1-40% 에틸 아세테이트-디클로로메탄으로 용매 구배하여 정제하였다. FMOC 기를 제거하기 위해 목적하는 BOC-보호된 생성물을 2회 분량으로 스플릿하였다. 제1 분량 (50 mg, 0.065 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL) 중에 용해시키고, 피페리딘 (0.10 mL, 1.0 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 제2 분량 (100 mg, 0.13 mmol)을 DMF (1.0 mL) 중 20% 피페리딘 중에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. TFA 몇 방울을 첨가하여 두 반응물을 켄칭시켰다. 최종 생성물을 역상 HPLC C_{18} 컬럼에 의해 20분에 걸쳐 3-40% 아세토니트릴-물로 용매 구배하여 정제하였다. 최종 생성물 **c** 55 mg을 합한 수율로 수득하였다.

[0753]

실시예 146 IAP 억제 분석

하기 실험에서, MLXBIR3SG로 나타내는 키메라 BIR 도메인을 사용하였으며, 이는 110 잔기 중 11개가 XIAP-BIR3에서 발견되는 도메인에 상응하며, 한편 나머지는 ML-IAP-BIR에 상응하였다. 키메라 단백질 MLXBIR3SG는 천연 BIR 도메인보다 카스파제-9에 상당히 잘 결합하여 억제시키나, 결합된 Smac-기재 웹티드 및 성숙 Smac는 천연 ML-IAP-BIR의 것과는 유사한 친화도를 갖는 것으로 보여졌다. 키메라 BIR 도메인 MLXBIR3SG의 개선된 카스파제-9 억제는 MCF7 세포에 형질감염된 경우에 독소루비신-유도 세포자멸의 증가된 억제와 상관관계가 있었다.

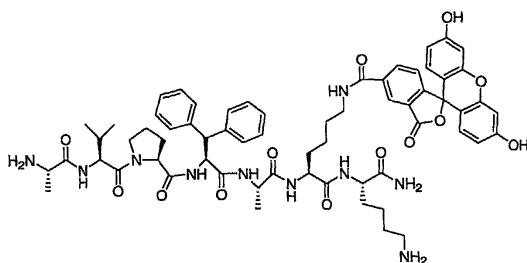
[0755] MLXBIR3SG 서열:
 MGSSHHHHHSSGLVPRGSHMLETEEEEGAGATLSRGPAFPGMGSEELRLASFY
 DWPLTAEVPPELAAAGFFHTGHQDKVRCCFCYGGLQSWKRGDDPWTEHAKWFP
 GCQFLLRSKGQEYINNIHLTHSL (서열 1)

[0756] TR-FRET 웨프티드 결합 분석

[0757] 시간 분해 형광 공명 에너지 전이(Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) 경쟁 실험을 문현 [Kolb et al., Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1(4):203]의 절차에 따라 월락 빅터2 멀티라벨드 카운터 리더 (Wallac Victor2 Multilabeled Counter Reader; 퍼킨 엘머 라이프(Perkin Elmer Life) 및 어낼리티컬 사이언시스, 인크.(Analytical Sciences, Inc.)) 상에서 수행하였다. 300 nM his-태그된 MLXBIR3SG; 200 nM 바이오티닐화 SMAC 웨프티드 (AVPI); 5 µg/mL 항-his 알로피코시아닌 (XL665) (시스바이오 인터내셔널(CISBio International)); 및 200 ng/mL 스트렙타비딘-유로퓸 (퍼킨 엘머)를 함유한 시약 칵테일을 시약 완충액 (50 mM 트리스 [pH 7.2], 120 mM NaCl, 0.1% 소 글로불린, 5 mM DTT 및 0.05% 옥틸글루코시드) 중에 제조하였다. (별법으로, 유로퓸-표지된 항-His (퍼킨 엘머) 및 스트렙타비딘-알로피코시아닌 (퍼킨 엘머)을 각각 6.5 nM 및 25nM로 사용하여 상기 칵테일을 제조할 수 있음). 상기 시약 칵테일을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 상기 칵테일을 384-웰 흑색 FIA 플레이트 (그레이너 바이오-원, 인크.(Greiner Bio-One, Inc.)) 중의 1:3 계대 희석의 길항제 화합물 (출발 농도 50 µM)에 첨가하였다. 실온에서 90분 동안의 인큐베이션 후에, 유로퓸 (340 nm)의 여기 및 유로퓸 (615 nm) 및 알로피코시아닌 (665 nm)의 방출 파장에 대해 형광을 필터로 판독하였다. 길항제 데이터를 665 nm에서의 알로피코시아닌의 방출 신호 대 615 nm에서의 유로퓸의 방출 비율로 계산하였다 (상기 비율은 데이터 조작의 용이성을 위해 10,000 배를 곱하였음). 생성된 값을 길항제 농도 함수로 플랏팅하고, 칼레이도그래프 소프트웨어(Kaleidograph software; 미국 펜실베니아주 리딩 소재의 시너지 소프트웨어(Synergy Software))를 이용하여 4-파라미터 식으로 피팅하였다. 길항제 효능을 IC50 값을 으로부터 결정하였다. 상기 분석에서 시험된 본 발명의 화합물은 IAP 억제 활성을 나타내는 200 µM 미만의 IC50 값을 나타냈다.

[0758] 형광 편광 웨프티드 결합 분석

[0759] 편광 실험을 문현 [Keating, S.M., Marsters, J, Beresini, M., Ladner, C., Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., and Bodary., S.(2000) in *Proceedings of SPIE : In Vitro Diagnostic Instrumentation* (Cohn, G.E., Ed.) pp 128-137, Bellingham, WA]의 절차에 따라 애널리스트(Analyst) HT 96-384 (몰레큘라 디바이시스 코포레이션(Molecular Devices Corp.) 상에서 수행하였다. 형광 편광 친화도 평가를 위해 편광 완충액 (50 mM 트리스 [pH 7.2], 120 mM NaCl, 1% 소 글로불린 5 mM DTT 및 0.05% 옥틸글루코시드) 중에 MLXBIR3SG 최종 농도 5 µM에서 출발하여 1:2 계대 희석으로 5 nM의 최종 농도의 5-카르복시플로우레신-접합된 AVPdi-Phe-NH₂ (AVP-diPhe-FAM)에 첨가함으로써 샘플을 제조하였다.



AVP-diPhe-FAM 프로브

[0760] 흑색 HE96 플레이트 (몰레큘라 디바이시스 코포레이션)에서 플루오레신 플루오로포어 ($\lambda_{ex} = 485$ nm; $\lambda_{em} = 530$ nm)에 대해 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후에 반응물을 표준 컷-오프 필터로 판독하였다. 형광 값을 단백질 농도 함수로 플랏팅하고, 칼레이도그래프 소프트웨어 (미국 펜실바니아주 리딩 소재의 시너지 소프트웨어)를 이용하여 4-파라미터 식에 대해 데이터를 피팅함으로써 IC50을 구했다. 5 nM의 AVP-diPhe-FAM 프로브 및 1:3 계대 희석의 길항제 화합물을 편광 완충액 중 300 µM의 농도로 함유한 웰에 30 nM의 MLXBIR3SG를 첨가하여 경쟁 실험을 수행하였다. 10분 인큐베이션 후에 샘플을 판독하였다. 형광 편광 값을 길항제 농도 함수로 플랏팅하고, 칼레이도그래프 소프트웨어 (미국 펜실바니아주 리딩 소재의 시너지 소프트웨어)를 이용하여 4-파라미터

터 식에 대해 데이터를 피팅함으로써 IC₅₀을 구했다. 길항제에 대한 억제 상수 (K_i)을 IC₅₀ 값으로부터 결정하였다. 상기 분석에서 시험된 본 발명의 화합물은 100 μM 미만의 Ki을 나타냈다.

서 열 목 록

<110> Frederick, Cohen

Tsui, Vickie Hsiao-Wei

Ly, Cuong

Flygare, John

<120> Pyrrolidine Inhibitors of IAP

<130> P2197R1

<140> US 11/312,063

<141> 2005-12-19

<150> US 60/638,202

<151> 2004-12-20

<160> 1

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Leu Val

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Arg Gly Ser His Met Leu Glu Thr Glu Glu Glu Glu Glu

20	25	30
----	----	----

Gly Ala Gly Ala Thr Leu Ser Arg Gly Pro Ala Phe Pro Gly Met

35	40	45
----	----	----

Gly Ser Glu Glu Leu Arg Leu Ala Ser Phe Tyr Asp Trp Pro Leu

50	55	60
----	----	----

Thr Ala Glu Val Pro Pro Glu Leu Leu Ala Ala Ala Gly Phe Phe

65	70	75
----	----	----

His Thr Gly His Gln Asp Lys Val Arg Cys Phe Phe Cys Tyr Gly

80	85	90
----	----	----

Gly Leu Gln Ser Trp Lys Arg Gly Asp Asp Pro Trp Thr Glu His

95	100	105
----	-----	-----

Ala Lys Trp Phe Pro Gly Cys Gln Phe Leu Leu Arg Ser Lys Gly
110 115 120
Gln Glu Tyr Ile Asn Asn Ile His Leu Thr His Ser Leu
125 130