



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년03월23일  
(11) 등록번호 10-0889721  
(24) 등록일자 2009년03월13일

(51) Int. Cl.

*C07D 417/12* (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7004075

(22) 출원일자 2007년02월21일

심사청구일자 2007년02월21일

번역문제출일자 2007년02월21일

(65) 공개번호 10-2007-0034635

(43) 공개일자 2007년03월28일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/008633

국제출원일자 2005년08월09일

(87) 국제공개번호 WO 2006/018188

국제공개일자 2006년02월23일

(30) 우선권주장

60/602,175 2004년08월17일 미국(US)

60/682,997 2005년05월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02003008365 A1

W02001083478 A1

US19985770573 A1

전체 청구항 수 : 총 16 항

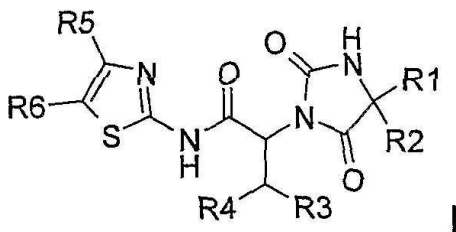
심사관 : 이선화

(54) 치환 히단토인

(57) 요약

본 발명은 MEK 의 과활성을 특징으로 하는 질환의 치료에 유용한 화학식 I 의 화합물에 관한 것이다. 따라서, 상기 화합물은 암, 인지 장애 및 CNS 장애와 같은 질환, 및 염증/자가면역 질환의 치료에 유용하다:

[화학식 I]



(72) 발명자

**허비 니콜라스 존 실베스터**

미국 07076 뉴저지주 스코치 플레인스 노스 게이트  
로드 1835

**콩 노만**

미국 07006 뉴저지주 웨스트 콜드웰 클림백 코트  
12

**맥더모트 리 어파슬**

미국 08859 뉴저지주 파린 보렐스 스퀘어 5

**몰리타니 존 안토니**

미국 10306 뉴욕주 스탠튼 아일랜드 피터 애비뉴 9

**장 주밍**

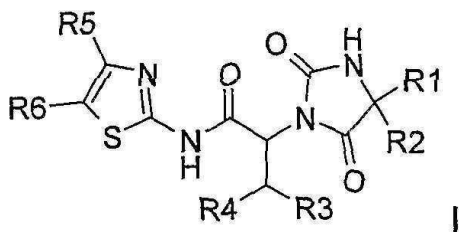
미국 08844 뉴저지주 힐스보로우 웨슬리 로드 59

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I 의 화합물, 또는 그의 라세미체, 그의 거울상 이성질체, 그의 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르:

[화학식 I]



[식 중:

$R^1$  은 비치환되거나 히드록실, C1-C6알콕시, 히드록실 C1-C6알콕시, 할로젠, C1-C6알킬아민, 아닐린, 아닐린의 아마이드, 카르복실산, 카르복실산 에스테르, 카르복실산 아마이드 및 메탄술폰닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 치환되고, 2 개 이상의 치환기가 아릴 고리 상에 존재하는 경우 융합 고리의 형태로 존재할 수 있는, 페닐, 나프틸, 톨릴 및 자일릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아릴; 또는 비치환되거나 히드록실, C1-C6알콕시, 히드록실 C1-C6알콕시, 할로젠, C1-C6알킬아민, 아닐린, 아닐린의 아마이드, 카르복실산, 카르복실산 에스테르, 카르복실산 아마이드 및 메탄술폰닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 치환되고, 2 개 이상의 치환기가 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 경우 융합 고리의 형태로 존재할 수 있는, 티에닐, 푸릴, 인돌릴, 피롤릴, 피리디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸 및 테트라졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로아릴기로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

$R^2$  는 수소이며;

$R^3$  은 C1-C6알킬기이며;

$R^4$  는 비치환되거나 히드록실, C1-C6알콕시, 히드록실 C1-C6알콕시, 할로젠, C1-C6알킬아민, 아닐린, 아닐린의 아마이드, 카르복실산, 카르복실산 에스테르, 카르복실산 아마이드 및 메탄술폰닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 치환되고, 2 개 이상의 치환기가 아릴 고리 상에 존재하는 경우 융합 고리의 형태로 존재할 수 있는, 페닐, 나프틸, 톨릴 및 자일릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아릴; 히드록실; C1-C6알콕시; 에톡시, 메톡시, 메톡시 에톡시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디메톡시-포스포릴, 카르복실산, 카르복실산 에스테르 및 카르복실산 아마이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환된 C1-C6알콕시; 또는 비치환되거나 히드록실, C1-C6알콕시, 히드록실 C1-C6알콕시, 할로젠, C1-C6알킬아민, 아닐린, 아닐린의 아마이드, 카르복실산, 카르복실산 에스테르, 카르복실산 아마이드 및 메탄술폰닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 치환되고, 2 개 이상의 치환기가 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 경우 융합 고리의 형태로 존재할 수 있는, 티에닐, 푸릴, 인돌릴, 피롤릴, 피리디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸 및 테트라졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로아릴; 또는 C1-C6알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

$R^5$  는 COOR, COR,  $CON(R^7)_2$ ,  $CHOHR$  또는  $S(O)_nR$  (식 중, n 은 0 내지 2 이며, R 은 C1-C6알킬이거나 또는 C1-C6알콕시기로 치환된 C1-C6알킬이다) 로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

$R^6$  및  $R^7$  은 수소 또는 C1-C6알킬기로부터 선택된다].

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,  $R^1$  이 페닐이거나 또는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환된 페닐인 화합

물:

히드록실; C1-C6알콕시; 에톡시, 메톡시, 메톡시 에톡시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디메톡시-포스포릴, 카르복실산, 카르복실산 에스테르 및 카르복실산 아마이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환된 C1-C6알콕시;  $-P(O)(O-C1-C6알킬)_2$ ;  $-NH-C1-C6알킬$ ;  $-N(C1-C6알킬)_2$ ; 비치환되거나  $-OH$  로 치환된, 피페리디닐, 모르폴리노 및 피롤리디닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴;  $-S(O)_2-C1-C6알킬$ ;  $-NHC(O)-C1-C6알킬$ ;

C1-C6알킬기가 비치환되거나 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 1 회 또는 2 회 치환된  $-O-C1-C6알킬$ ;  $NH_2$ ; C1-C6알킬기가 비치환되거나  $-O$ -메틸로 치환된  $NH-C1-C6알킬$ ;  $N(C1-C6알킬)_2$ ; 히드록실; 피페리디닐, 모르폴리노 및 피롤리디닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴;  $-O-C1-C6알킬$ ;  $-COOH$ ; 옥소;  $-C(O)-피페리디닐$ ,  $-C(O)-모르폴리노$  및  $-C(O)-피롤리디닐$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는  $-C(O)-헤테로사이클릴$ ;  $-C(O)-N(C1-C6알킬)_2$ ; C1-C6알킬기가 비치환되거나  $-O$ -메틸로 치환된  $-C(O)-NH-C1-C6알킬$ ; 또는  $-C(O)-NH_2$  }.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,  $R^1$  이 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일인 화합물.

### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$  이 메틸기인 화합물.

### 청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$  가 비치환되거나 히드록실, C1-C6알콕시, 히드록실 C1-C6알콕시, 할로젠, C1-C6알킬아민, 아닐린, 아닐린의 아마이드, 카르복실산, 카르복실산 에스테르, 카르복실산 아마이드 및 메탄술폰일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 치환되고, 2 개 이상의 치환기가 아릴 고리 상에 존재하는 경우 융합 고리의 형태로 존재할 수 있는, 페닐, 나프틸, 톨릴 및 자일릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 아릴인 화합물.

### 청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$  가 COR 이며, R 이 메틸 또는 에틸인 화합물.

### 청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^5$  가 시클로프로필인 화합물.

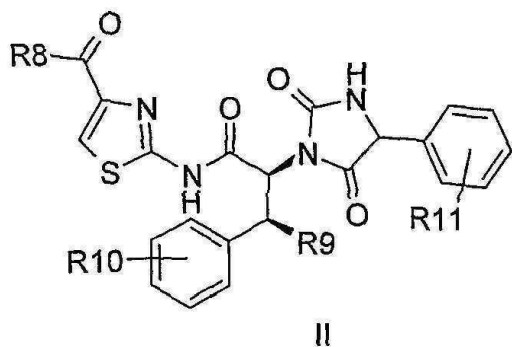
### 청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^6$  가 수소인 화합물.

### 청구항 9

화학식 II 의 화합물, 또는 그의 라세미체, 그의 거울상 이성질체, 그의 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르:

[화학식 II]



[식 중:

$R^8$  은 수소; C1-C6알킬; C3-C10시클로알킬; -O-C1-C6알킬; NH-C1-C6알킬 또는 N(C1-C6알킬)<sub>2</sub> 이며;

$R^9$  는 C1-C6알킬이며;

$R^{10}$  은 수소; C1-C6알킬; 또는 할로젠이며;

$R^{11}$  은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된다:

히드록실; C1-C6알콕시; 에톡시, 메톡시, 메톡시 에톡시, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디메톡시-포스포릴, 카르복실산, 카르복실산 에스테르 및 카르복실산 아마이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환된 C1-C6알콕시; -P(O)(O-C1-C6알킬)<sub>2</sub>; -NH-C1-C6알킬; -N(C1-C6알킬)<sub>2</sub>; 비치환되거나 -OH 로 치환된, 피페리딘, 모르폴리노 및 피롤리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴; -S(O)<sub>2</sub>-C1-C6알킬; -NHC(O)-C1-C6알킬;

C1-C6알킬기가 비치환되거나 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 1 회 또는 2 회 치환된 -O-C1-C6알킬; NH<sub>2</sub>; C1-C6알킬기가 비치환되거나 -O-메틸로 치환된 -NH-C1-C6알킬; N(C1-C6알킬)<sub>2</sub>; 히드록실; 피페리딘, 모르폴리노 및 피롤리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릴; -O-C1-C6알킬; -COOH; 옥소; -C(O)-피페리딘, -C(O)-모르폴리노 및 -C(O)-피롤리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 -C(O)-헤테로사이클릴; -C(O)-N(C1-C6알킬)<sub>2</sub>; C1-C6알킬기가 비치환되거나 -O-메틸로 치환된 -C(O)-NH-C1-C6알킬; 또는 -C(O)-NH<sub>2</sub>].

## 청구항 10

하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르 아마이드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르 아마이드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르 아마이드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르 아마이드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르 아마이드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-

페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-에톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물

(4-{1-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일}-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-펜탄산(4-아세틸-티아졸-2-일)-아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-에톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-{4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 및

(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

## 청구항 11

하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물

(4-{(R)-2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일}-페녹시메틸)-포스폰산 디메틸 에스테르;

(2S,3S)-N-(4-이소부틸릴-티아졸-2-일)-2-{4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일}-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-이소부틸릴-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;

(2S,3S)-2-{2,5-디옥소-4-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일}-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-{4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일}-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-3-(3-플루오로-페닐)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[4-(4-모르폴린-4-일-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-{4-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일}-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-(4-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-시클로프로판카르보닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-2-{4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일}-3-메틸-펜탄산 (4-프로피오닐-티아졸-2-일)-아미드;

(2S,3R)-3-벤질옥시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-N-[4-(2-메톡시-아세틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 및

2-[(2S,3S)-2-[(R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

## 청구항 12

하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-이소프로폭시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(디메톡시-포스포릴메톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-3-(2-메톡시-페닐)-2-[4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-3-(4-플루오로-페닐)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일)-3-메틸-펜타노일아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-3-히드록시-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-3-히드록시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-3-tert-부톡시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-3-메톡시-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-3-메톡시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-3-벤질옥시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-3-(4-클로로-벤질옥시)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르

2-((2S,3R)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3R)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;



2-((2S,3S)-2-[4-(4-메탄술폰닐-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 및

2-((S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

### 청구항 13

하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

2-((2S,3R)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-아세틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

N-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-[4-(1-히드록시-프로필)-티아졸-2-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-[4-(1-히드록시-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 디메틸아미드;

(2S,3S)-N-(4-에틸술폰닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-[4-(2-히드록시-아세틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(4-(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일)카르바모일]-2-페닐-프로필]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르;

(4-[(R)-2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)카르바모일]-프로필]-이미다졸리딘-4-일}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르;

(4-[(2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)카르바모일]-프로필]-이미다졸리딘-4-일}-페녹시)-아세트산;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드 및

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸)카르바모일]-메톡시}-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.

### 청구항 14

하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-2,5-디옥소-4-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-((R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-((R)-2,5-디옥소-4-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

(2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-아제티딘-1-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 및

(2S,3S)-N-(4-시클로프로판카르보닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

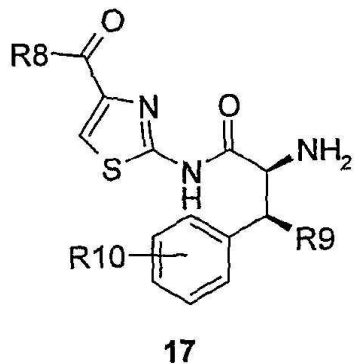
청구항 22

제 1 항 또는 제 9 항에 있어서, 암, 염증 또는 자가면역 질환, 치매 또는 알츠하이머 병, 또는 신경성 동통에 사용하기 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

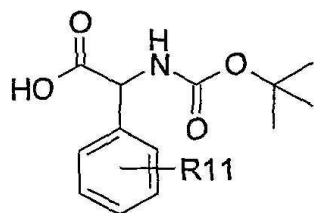
청구항 23

하기 단계를 포함하는 제 1 항 또는 제 9 항의 화합물의 제조 방법:

[화학식 17]

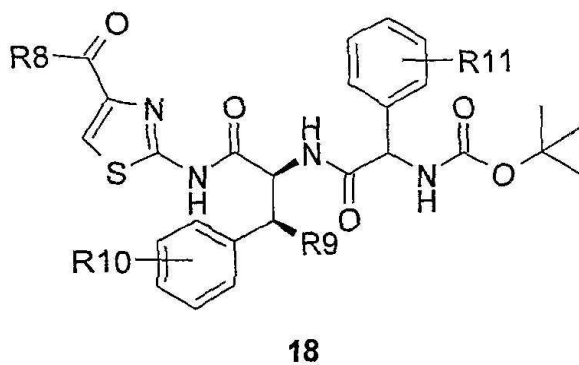


a) 상기 화학식 17 의 화합물을 하기 화학식의 화합물과 반응시켜:



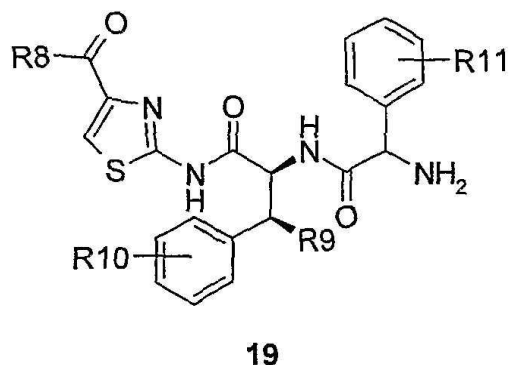
하기 화학식 18 의 화합물을 수득하는 단계:

[화학식 18]

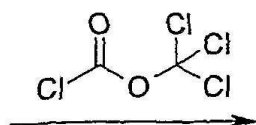


b) 상기 화학식 18 의 화합물을 추가로  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  와 반응시켜 화학식 19 의 화합물을 수득하는 단계:

[화학식 19]

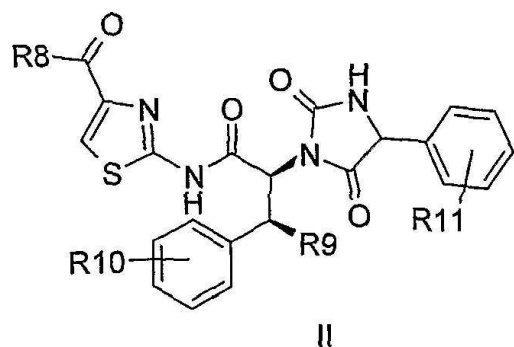


c) 상기 화학식 19의 화합물을 추가로, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란 및 테트라히드로퓨란 및 톨루엔의 혼합물로부터 선택되는 용매 중에서 디포스겐 및 디이소프로필에틸 아민과 반응시켜 tert-부틸카르바메이트 보호기를 제거하여:



화학식 II의 화합물을 수득하는 단계:

[화학식 II]



[식 중, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 제 9 항에 제시된 의미를 갖는다].

## 청구항 24

삭제

## 명세서

### 기술분야

<1> 본 발명은 암과 같은 인간 질환의 치료를 위한, MEK1 및 MEK2로 일반적으로 공지된 2가지 단백질 키나아제의 저해제로서의 히단토인 유도체에 관한 것이다. MEK는 일반적으로, MAP 키나아제 / ERK 키나아제 (순서대로, 미토겐 활성화 단백질/ 세포의 신호 제어 키나아제) 키나아제에 대한 약자이다. MEK은 또한 종종 MAPK 키나아제 또는 MAP 키나아제로서 언급된다.

### 배경기술

<2> 암은 비제어적 성장, 국소 확대 및 전신 전이에 대한 잠재성을 갖는 악성 세포 및 종양의 증식을 특징으로 하는 질환이다. 상기 비제어적 성장은 신호 변환 경로 및 각종 성장 인자에 대한 응답성에서의 비정상성으로부터

기인하는데, 이는 정상적인 세포에서 발견되는 것과는 상이하다. 비정상에는 시그널링 캐스케이드에서의 하나 이상의 신호전달 단백질의 세포 농도 또는 내재 활성화에서의 변화가 포함된다. 상기 변화들은 종종 세포 내에서 위조된 미토겐 신호를 유도할 수 있는 세포내 신호전달 단백질의 유전자적 돌연변이 또는 과발현으로 인해 초래된다.

<3> 미토겐 활성화 단백질 (MAP) 키나아제 경로는 인간 암의 발생 및 진행에 관련된 최적의 특징화된 신호전달 경로 중 한가지를 나타낸다 (J. M. English 등, Trends in Pharm. Sci. 2002, 23(1), 40). 상기 경로는, Ras / Raf / MEK / ERK 신호 캐스케이드를 경유하는데, 세포 표면으로부터의 미토겐 신호를, 활성화된 전사 인자가 유전자 발현을 조절하고 세포의 운명을 결정하는 핵까지 전달 및 증폭함에 있어서 원인을 제공한다. 상기 경로의 본질적인 활성화는 세포 형질전환을 유도하기에 충분하다. 비정상적인 수용체 타이로신 키나아제 활성화, Ras 돌연변이 또는 Raf 돌연변이로 인한 MAP 키나아제 경로의 조절을 벗어난 활성화는 종종 인간 암에서 발견되며, 비정상적인 성장 조절을 결정하는 주요 인자를 나타낸다. 인간 악성 종양에서, Ras 돌연변이가 일반적이며, 약 30% 는 암으로 판명되어 왔다 (J. L. Bos, Cancer Res. 1989, 49, 4682). GTPase 단백질 (구아노신 트리포스페이트를 구아노신 디포스페이트로 변환시키는 단백질) 의 Ras 패밀리는 신호를 활성화된 성장 인자 수용체로부터 하류방향의 세포내 파트너로 전달한다. 활성화된 막-결합 Ras 에 의해 유도되는 표적들 중에서도 괄목할 만한 것은 세린/트레오닌 단백질 키나아제의 Raf 패밀리아이다. Raf 패밀리는 Ras 의 하류방향 효과기로서 작용하는 3 가지 관련 키나아제 (A-, B- 및 C-RaT) 로 이루어진다. Ras-매개화 Raf 활성화는 이어서 MEK1 및 MEK2 (MAP / ERK 키나아제 1 및 2) 의 활성화를 차례로 촉발한 후, 타이로신-185 및 트레오닌-183 상에서 모두 ERK1 및 ERK2 (세포의 신호-조절 키나아제 1 및 2) 를 차례로 인산화시킨다. 활성화된 ERK1 및 ERK2 는 핵에서 위치이동 및 축적되며, 여기서 이들은 세포의 성장 및 생존을 조절하는 전사 인자를 포함하는 각종 기질을 인산화시킬 수 있다 (A. Bonni 등, Science 1999, 286, 1358). 최근, 키나아제 도메인에서의 B-Raf 체세포성 돌연변이가 또한 악성 흑색종의 66% 에서 발견되었으며, 광범위한 인간 암에서는 더 낮은 빈도로 발견되었다 (H. Davies 등, Nature 2002, 417, 949). 돌연변이화된 Ras 와 같이, 실제로 활성인 돌연변이화된 Raf 는 시험관내에서 세포를 형질전환시켜 다양한 동물 모델에서 악성 종양을 유도할 수 있다 (H. Davies 등, Nature 2002, 417, 949). 인간 암의 발생에서 Ras / Raf / MEK / ERK 경로의 중요성이 부각되어, 상기 시그널링 캐스케이드의 키나아제 구성원들이 암 및 기타 증식성 질환에서의 질환 전개 조절에 대한 잠재적으로 중요한 표적으로서 대두되고 있다 (R. Herrera 등, Trends Mol. Med. 2002, 8 (4, Suppl.), S27).

<4> MEK1 및 MEK2 는 각종 MAP 키나아제의 트레오닌 및 타이로신 잔기를 인산화시키는 이중-특이성 키나아제 (MEK1-7) 의 큰 패밀리의 구성원들이다. MEK1 및 MEK2 는 구분되는 유전자에 의해 코딩되나, 이들은 C-말단 촉매 키나아제 도메인과 대부분의 N-말단 조절 영역 모두에서 높은 상동성 (80%) 을 공유한다 (C. F. Zheng 등, J. Biol. Chem. 1993, 268, 11435). MEK1 및 2 의 암유전자성 형태는 인간 암에서는 발견되지 않았다. 그러나, MEK 의 실제적인 활성화는 세포의 형질전환을 제공하는 것으로 나타났다 (S. Cowley 등, Cell 1994, 77, 841). Raf 에 더하여, MEK 는 또한 기타 암유전자에 의해서도 활성화될 수 있다. 이제까지, MEK1 및 2 의 공지된 기질은 ERK1 및 2 뿐이다 (R. Seger et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 14373). 타이로신 및 트레오닌 잔기를 모두 인산화하는 특별한 능력에 추가하여, 상기 특별한 기질 특이성은 다수의 세포의 신호를 MAPK 경로로 통합시키도록 하는 신호 변환캐스케이드에서의 중요 지점에 MEK1 및 2 를 위치시킨다.

<5> CI-1040 (Pfizer Inc., PCT 공보 WO 99/01426 에 기재되어 있음) 로도 공지되어 있는 MEK 저해제 2-(2-클로로-4-요오도-페닐아미노)-N-시클로프로필메톡시-3,4-디플루오로-벤즈아미드를 이용한 기존의 보고된 연구에서는, MEK 의 과활성을 특징으로 하는 암 또는 기타 인간 질환 및 MAPK 경로에 의해 조절되는 질환에서의 약학적인 개입을 위한 각광받는 표적을 대표한다는 추가적인 증거를 제공한다.

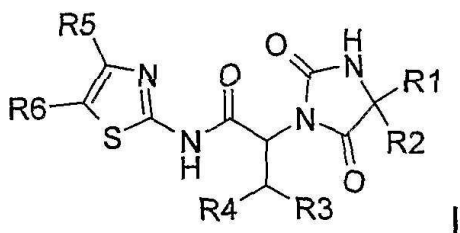
<6> 본 발명의 화합물과 연관된 화합물들은 기존에 글루코키나아제 활성화제로서 보고되어 있다 (F. Hoffmann-La Roche AG, PCT 공보 WO 01/83478). 기존에 보고된 화합물들은 히단토인 고리와 다른 정의된 치환기들 중에서도 비치환 또는 치환 아릴 고리를 포함하는 추가적인 치환기와의 사이에 메틸렌 스페이서 ( $\text{CH}_2$  기) 를 포함하는 것으로 정의되어 있다. 본 발명에서 청구된 화합물들은 히단토인 고리와 치환 또는 비치환 아릴 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴기 고리와 사이에 메틸렌 스페이서가 없는 화합물을 포함하는 것으로 정의된다.

#### <7> 발명의 개요

<8> 본 발명은  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$  가 본 출원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 화학식 I 의 화합물 또는 그의

약제학적으로 사용되는 염에 관한 것이다:

<9> [화학식 I]



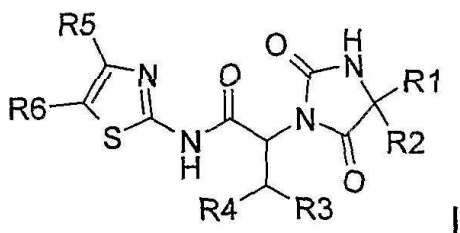
<10>

<11> 상기 화합물들은 MAP 키나아제 신호 변환 경로의 핵심적인 구성원인 2 중 특이성 단백질 키나아제인 MEK 1/2 을 저해하는 것으로 여겨지며, 이에 따라 이들 화합물들은 항-과증식 세포 활성을 가질 것이다.

### 발명의 상세한 설명

<12> 본 발명은, 임의로는 그의 라세미체, 그의 거울상 이성질체, 그의 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물의 형태인, 화학식 I 의 신규한 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 또는 프로드러그에 관한 것이다:

### 화학식 I



<13>

<14> [식 중:

<15>  $R^1$  은 치환 또는 비치환 아릴 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴기로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

<16>  $R^2$  은 수소이며;

<17>  $R^3$  은 알킬기이며;

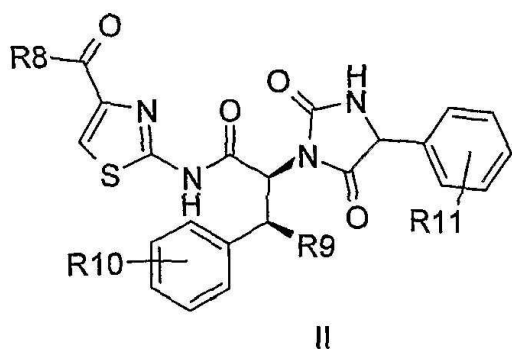
<18>  $R^4$  는 치환 또는 비치환 아릴, 히드록실, 알콕시, 치환 알콕시 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴 또는 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

<19>  $R^5$  는  $COOR$ ,  $COR$ ,  $CON(R^7)_2$ ,  $CHOHR$  또는  $S(O)_nR$  (식 중, n 은 0-2 이며, R 은 알킬 또는 알콕시기로 치환된 알킬 이다) 로 이루어지는 군으로부터 선택되며;

<20>  $R^6$  및  $R^7$  은 수소 또는 알킬기로부터 선택된다].

<21> 바람직한 것은 화학식 II 의 신규한 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 또는 프로드러그이다:

화학식 II



[식 중:

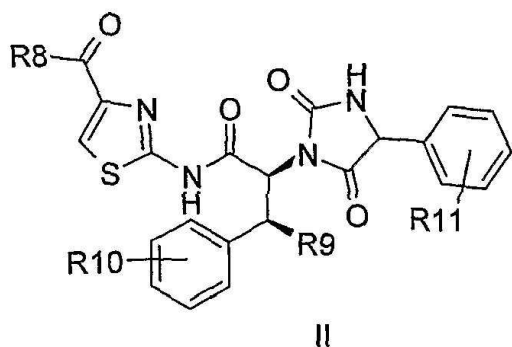
- $R^1$  은 치환 또는 비치환 아틸 또는 치환 또는 비치환 헤테로아틸기로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- $R^2$  는 수소이며;
- $R^3$  은 모노- 또는 디-알킬기이며;
- $R^4$  는 치환 또는 비치환 아틸, 히드록실, 알콕시, 치환 알콕시 또는 치환 또는 비치환 헤테로아틸 또는 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- $R^5$  는  $\text{COOR}^1$ ,  $\text{COR}$ ,  $\text{CON}(\text{R}^7)_2$  또는  $\text{CHOHR}$  (식 중, R 은 알킬 또는 알콕시기로 치환된 알킬이다) 로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- $R^6$  및  $R^7$  은 수소 또는 알킬기로부터 선택된다].
- $R^1$  이 페닐; 또는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환된 페닐인 화학식 I 의 화합물이 바람직하다:
- 히드록실; 알콕시; 치환 알콕시;  $-\text{P}(\text{O})(\text{O-알킬})_2$ ;  $-\text{NH-알킬}$ ;  $-\text{N(알킬)}_2$ ;  $-\text{OH}$  로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 (바람직하게는 피페리디닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐);  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-알킬}$ ;  $-\text{NHC}(\text{O})\text{-알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환된 페닐;
- $-\text{O-알킬}$  {알킬기가 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 1 회 또는 2 회 임의로 치환됨:  $\text{NH}_2$ ; 알킬기가  $-\text{O-메틸}$ 로 임의로 치환된  $\text{NH-알킬}$ ;  $\text{N(알킬)}_2$ ; 히드록실; 헤테로사이클릴 (바람직하게는 피페리디닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐);  $-\text{O-알킬}$ ;  $-\text{COOH}$ ; 옥소;  $-\text{C}(\text{O})\text{-헤테로사이클릴}$  (바람직하게는 피페리디닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐);  $-\text{C}(\text{O})\text{-N(알킬)}_2$ ; 알킬기가  $-\text{O-메틸}$ 로 임의로 치환된  $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-알킬}$ ; 또는  $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}_2$  } .
- $R^1$  이 2,3- 디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일인 화학식 I 의 화합물이 또한 바람직하다.
- $R^3$  이 메틸기인 화학식 I 의 화합물이 또한 바람직하다.
- $R^4$  이 치환 또는 비치환 아틸인 화학식 I 의 화합물이 또한 바람직하다.
- $R^5$  가  $\text{COR}$  이며 R 이 메틸 또는 에틸인 화학식 I 의 화합물이 또한 바람직하다.
- $R^5$  가 시클로프로필인 화학식 I 의 화합물이 또한 바람직하다.
- $R^6$  가 수소인 화학식 I 의 화합물이 또한 바람직하다.
- $R^4$  가 페닐인 화학식 I 의 화합물이 더욱 바람직하다.

<40>  $R^3$  이 메틸이며  $R^4$  가 페닐인 화학식 I 의 화합물이 더욱 바람직하다.

<41>  $R^5$  이 COR 이고 R 이 메틸 또는 에틸이거나, 또는  $R^5$  가 시클로프로필이고  $R^6$  가 수소인 화학식 I 의 화합물이 더욱 바람직하다. 임의의 상기 언급된 화합물이 임의로는 그의 라세미체, 그의 거울상 이성질체, 그의 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물의 형태인 화학식 I 의 화합물이 더욱 바람직하다.

<42> 또한, 임의로는 그의 라세미체, 그의 거울상 이성질체, 그의 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물의 형태인 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 또는 프로드러그가 바람직하다:

<43> [화학식 II]



<44>

<45> [식 중:

<46>  $R^8$  은 수소; 알킬; 시클로알킬; -O-알킬; NH알킬 또는 N(알킬)<sub>2</sub> 이며;

<47>  $R^9$  는 알킬, 바람직하게는 메틸이며;

<48>  $R^{10}$  은 수소; 알킬; 치환 알킬 또는 할로젠, 바람직하게는 수소 또는, 바람직하게는 플루오로 및 클로로의 군으로부터 선택되는 할로젠이며;

<49>  $R^{11}$  은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된다:

<50> 히드록실; 알콕시; 치환 알콕시; -P(O)(O-알킬)<sub>2</sub>; -NH-알킬; -N(알킬)<sub>2</sub>; -OH 로 임의로 치환된 헤테로사이클릴 (바람직하게는 피페리디닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐); -S(O)<sub>2</sub>-알킬; -NHC(O)-알킬;

<51> -O-알킬 {알킬기가 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 1 회 또는 2 회 임의로 치환됨: NH<sub>2</sub>; 알킬기가 -O-메틸로 임의로 치환된 NH-알킬; N(알킬)<sub>2</sub>; 히드록실; 헤테로사이클릴 (바람직하게는 피페리디닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐); -O-알킬; -COOH; 옥소; -C(O)-헤테로사이클릴 (바람직하게는 피페리디닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐); -C(O)-N(알킬)<sub>2</sub>; 알킬기가 -O-메틸로 임의로 치환된 -C(O)-NH-알킬; 또는 -C(O)-NH<sub>2</sub>}.

<52> 하기 화학식의 화합물이 가장 바람직하다:

<53> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

<54> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

<55> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

<56> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;

<57> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-{4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘



-1-일)-3-페닐-부티르아미드;

- <58> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <59> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물
- <60> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물
- <61> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-에톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <62> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물
- <63> (4-{1-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일}-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르;
- <64> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <65> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-펜탄산 (4-아세틸-티아졸-2-일)-아미드;
- <66> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <67> (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <68> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-에톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <69> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <70> (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <71> (2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <72> (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <73> (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <74> (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <75> (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물
- <76> (4-{(R)-2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일}-페녹시메틸)-포스폰산 디메틸 에스테르;
- <77> (2S,3S)-N-(4-이소부티릴-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <78> (2S,3S)-N-(4-이소부티릴-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부

티르아미드;

- <79> (2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드; 트리플루오로-아세트산과의 화합물;
- <80> (2S,3S)-2-[(2,5-디옥소-4-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <81> (2S,3S)-2-[(4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <82> (2S,3S)-3-(3-플루오로-페닐)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <83> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <84> (2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <85> (2S,3S)-2-[(R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <86> (2S,3S)-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <87> (2S,3S)-2-[4-(4-모르폴린-4-일-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <88> (2S,3S)-2-[(4-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <89> (2S,3S)-2-(4-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <90> (2S,3S)-N-(4-시클로프로판카르보닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <91> (2S,3S)-2-[(4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3- 메틸-펜탄산 (4-프로피오닐-티아졸-2-일)-아미드;
- <92> (2S,3R)-3-벤질옥시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <93> (2S,3S)-N-[4-(2-메톡시-아세틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <94> 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-S-페닐-부티릴아미노-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <95> 2-[(2S,3S)-2-[(R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <96> 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <97> 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <98> 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <99> 2-[(2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

- <100> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-이소프로폭시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <101> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <102> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(디메톡시-포스포릴메톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <103> 2-((2S,3S)-3-(2-메톡시-페닐)-2-[4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <104> 2-((2S,3S)-3-(4-플루오로-페닐)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <105> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <106> 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일)-3-메틸-펜타노일아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <107> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <108> 2-((2S,3R)-3-히드록시-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <109> 2-((2S,3R)-3-히드록시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <110> 2-((2S,3R)-3-tert-부톡시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <111> 2-((2S,3R)-3-메톡시-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <112> 2-((2S,3R)-3-메톡시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <113> 2-((2S,3R)-3-벤질옥시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <114> 2-((2S,3R)-3-(4-클로로-벤질옥시)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <115> 2-((2S,3R)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <116> 2-((2S,3R)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <117> 2-((2S,3R)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <118> 2-((2S,3S)-2-[4-(4-메탄술폰닐-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <119> 2-((S)-2-[(R)-4-(4-메톡시페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <120> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,2]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;

- <121> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-아세틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르;
- <122> N-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <123> (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-[4-(1-히드록시-프로필)-티아졸-2-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <124> (2S,3S)-N-[4-(1-히드록시-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <125> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 디메틸아미드;
- <126> (2S,3S)-N-(4-에틸술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <127> (2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <128> (2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <129> (2S,3S)-N-[4-(2-히드록시-아세틸)-티아졸-2-일]-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <130> (4-((R)-1-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일)-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르;
- <131> (4-((R)-2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일)-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르;
- <132> (4-((2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일)-페녹시)-아세트산;
- <133> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <134> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <135> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드;
- <136> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <137> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <138> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <139> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-2,5-디옥소-4-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드;
- <140> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <141> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;

- <142> (2S,3S)-2-((R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <143> (2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <144> (2S,3S)-2-((R)-2,5-디옥소-4-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드;
- <145> (2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-아세트딘-1-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 및
- <146> (2S,3S)-N-(4-시클로프로판카르보닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.
- <147> "알킬" 은 직쇄, 분지형 또는 환형 포화 지방족 탄화수소를 나타낸다. 바람직하게는, 알킬은 저급 알킬기, 즉 C1-C6 알킬기를 나타내며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 2-부틸, 펜틸, 헥실 등이 포함된다. 일반적으로, 저급 알킬은 바람직하게는 C1-C4 알킬이며, 더욱 바람직하게는 C1-C3 알킬이다. 시클로알킬기의 예시는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실기를 포함하는, 탄소수 3 내지 10, 바람직하게는 3 내지 7 의 탄화수소이다.
- <148> "아릴" 은 1 개의, 단환 또는 이환, 방향족 탄화수소 라디칼, 바람직하게는 6 내지 10 원 방향족 고리계를 의미한다. 바람직한 아릴기에는, 이들로 한정되는 것은 아니나 페닐, 나프틸, 톨릴 및 자일릴이 포함된다.
- <149> "헤테로 원자" 는 N, O 및 S 로부터 선택되는 원자를 의미한다.
- <150> "헤테로아릴" 은 2 개 이하의 고리를 포함하는 방향족 복소환 고리계를 의미한다. 바람직한 헤테로아릴기에는, 이들로 한정되는 것은 아니나 티에닐, 푸릴, 인돌릴, 피롤릴, 피리디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 이미다졸 및 테트라졸릴이 포함된다.
- <151> 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상의 모노-, 디- 또는 트리- 치환기로서, 히드록실, 알콕시, 히드록실 알콕시, 할로젠, 알킬아민, 아닐린 유도체, 아닐린 유도체의 아미드 유도체, 카르복실산, 카르복실산 에스테르, 카르복실산 아미드 및 메탄술폰일이 포함될 수 있다. 2 개 이상의 치환기가 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 경우, 이들은 또한 융합 고리의 형태로 존재할 수 있다. 상기 융합 고리에는, 이들로 한정되는 것은 아니나 3,4-메틸렌디옥시페닐 및 3,4-에틸렌디옥시페닐이 포함된다.
- <152> "알콕시 또는 저급 알콕시" 는 산소 원자에 결합된 임의의 상기 저급 알킬기를 의미한다. 전형적인 저급 알콕시기에는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 또는 프로폭시, 부틸옥시 등이 포함된다. 알콕시의 의미에 추가로 포함되는 것은 다중 알콕시 측쇄, 예를 들어 에톡시 에톡시, 메톡시 에톡시, 메톡시 에톡시 에톡시 등 및 치환 알콕시 측쇄, 예를 들어 디메틸아미노 에톡시, 디에틸아미노 에톡시, 디메톡시-포스포릴 메톡시 등이다. 알콕시의 의미에 또한 포함되는 것은 카르복실산, 카르복실산 에스테르 및 카르복실산 아미드와 같은 추가적인 치환기를 포함하는 알콕시 측쇄이다.
- <153> "약제학적으로 허용되는 에스테르" 는 카르복실기를 가진 화학식 I 의 통상적인 에스테르화 화합물을 의미하는데, 여기서 상기 에스테르는 화학식 I 의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하며 생체내 (유기체내) 에서 상응하는 활성 카르복실산으로 절단된다.
- <154> 에스테르 및 약제학적 화합물의 전달을 위한 에스테르의 용도에 관한 정보는 문헌 [Design of Prodrugs. Bundgaard Hans ed. (Elsevier, 1985)] 에서 입수가능하다. 또한, 문헌 [Ansel 등, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) 의 pp. 108-109; Krogsgaard-Larsen, 등, Textbook of Drug Design and Development (2d Ed. 1996) 의 pp. 152-191] 을 참조한다.
- <155> "약제학적으로 허용되는 염" 은 본 발명의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하며, 적합한 무독성 유기 또는 무기산 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성된 통상적인 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. 예시 산 부가염에는 염산, 브롬산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 것 및 p-톨루엔술폰산, 살리실산, 메탄술폰산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 트리플루오로 아세트산 등과 같은 유기산으로부터 유도된 것이 포함된다. 예시 염기 부가염에는 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 4 차 암모늄 수산화물로부터 유도된 것, 예를 들어 테트라메틸암모늄 수산화물이 포함된다. 약제학적 화합물

(즉, 약물)에서 염으로의 화학적 변형은 화합물의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 용해도를 획득하기 위한 약제화학자에게 널리 공지된 기술이다. 참고문헌으로는, 예를 들어, Ansel 등, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995)의 pp. 196 및 1456-1457을 참조.

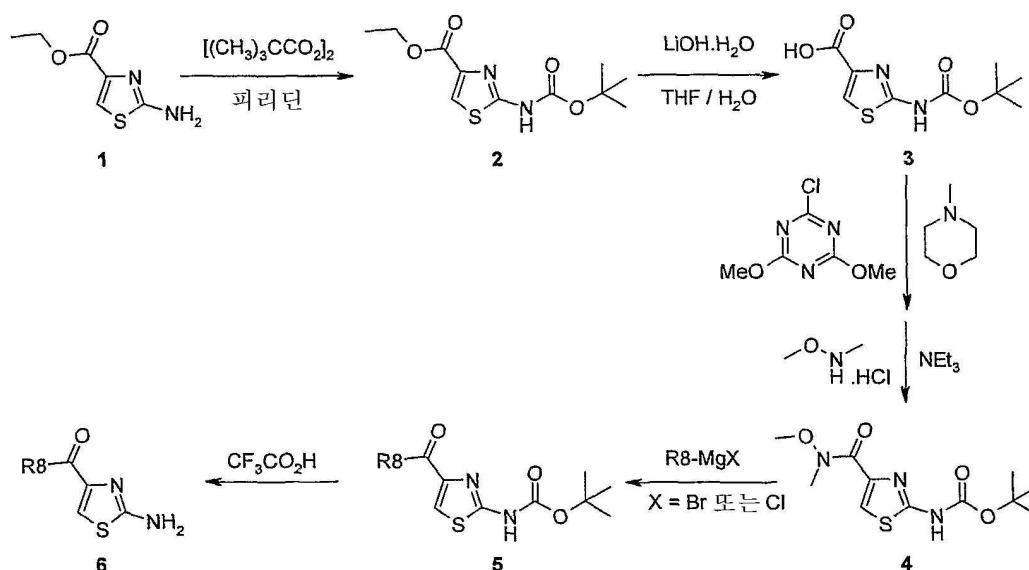
- <156> 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 등에서의와 같은 "약제학적으로 허용되는"은, 특정 화합물이 투여되는 대상 체에게 약학적으로 허용되며 실질적으로 무독성임을 의미한다.
- <157> 치환 아릴 또는 헤테로아릴에서와 같이 "치환"은, 특별히 표기되지 않는 한 치환기가 하나 이상의 위치에서 발생할 수 있으며, 각 치환 부위에서의 치환기가 특정 선택사항들로부터 독립적으로 선택됨을 의미한다.
- <158> "치료 유효량"은 인간 종양 세포주를 포함하는 인간 종양 세포의 증식을 형저히 저하하고/하거나 분화를 방지하는 하나 이상의 지정된 화합물의 양을 의미한다.
- <159> 본 발명의 화합물은 세포 증식 장애, 예컨대 염증/자가면역 질환, 예를 들어 재협착, 인지 장애, 예를 들어 치매 및 알츠하이머 병, CNS 장애, 예를 들어 신경성 동통 및 특히 종양학적 장애의 치료 또는 조절에 유용하다. 상기 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 제형물은 고형 종양, 예를 들어 유방, 대장, 폐 및 전립선 종양의 치료 또는 조절에 유용할 수 있다.
- <160> 본 발명의 화합물은 추가로 세포 증식 장애, 예컨대 염증/자가면역 질환, 예를 들어 재협착, 인지 장애, 예를 들어 치매 및 알츠하이머 병, CNS 장애, 예를 들어 신경성 동통 및 특히 종양학적 장애의 치료 또는 조절을 위한 의약 제조에 이용될 수 있다. 상기 화합물 및 상기 화합물을 함유하는 제형물은 추가로 고형 종양, 예를 들어 유방, 대장, 폐 및 전립선 종양의 치료 또는 조절을 위한 의약 제조에 이용될 수 있다.
- <161> 화학식 I의 화합물 및 그의 염은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 가지며, 따라서 상이한 입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 각종 이성질체는 공지된 분리 방법, 예를 들어 크로마토그래피로 분리될 수 있다.
- <162> 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물은 치료되는 대상의 병후를 예방, 지연 또는 완화하거나 또는 생존을 연장 시킴에 있어서 유효한 화합물의 양을 의미한다. 치료 유효량의 결정은 당업자의 재량이다.
- <163> 치료 유효량 또는 투여량의 본 발명에 따른 화합물은 광범위하게 가변적일 수 있으며, 당업계에 공지된 방법으로 결정될 수 있다. 상기 투여량은 특정 화합물(들)의 투여, 투여 경로, 치료 조건 뿐만 아니라 치료할 환자를 포함하는 각각의 특별한 경우에서의 개별적인 필요조절에 맞춰질 것이다. 일반적으로, 체중이 약 70 kg인 성인 인간에 대한 경구 또는 비경구 투여의 경우, 약 10 mg 내지 약 10,000 mg, 바람직하게는 약 200 mg 내지 약 1,000 mg의 1일 투여량이 적합하며, 상기 상한은 표시될 경우 초과될 수 있다. 1일 투여량은 단독 투여량으로 또는 분할 투여량으로 투여될 수 있거나, 또는 비경구 투여의 경우 연속적 주입으로서 제공될 수 있다.

<164> 반응식

- <165> R<sup>8</sup> = 알킬 또는 치환 알킬인 화학식 6의 화합물은, 반응식 1에서 개요된 방법에 따라 제조될 수 있다. 반응식 1에 제시된 바와 같이, 공지된 화합물 1은 환류 피리딘 중에서 디-tert-부틸 디칼보네이트로 처리되는 경우 화합물 2를 제공한다. 이어서, 화합물 2는 테트라히드로푸란 및 물의 혼합물에서 수소화나트륨으로 가수분해하여 상응하는 카르복실산 3이 수득된다. 화합물 3은 먼저 테트라히드로푸란 중의 2-클로로-4,5-디메톡시-1,3,5-트리아진 및 N-메틸모르폴린과 반응시킨 후, N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드 및 트리에틸아민과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득했다. 화합물 4는 에테르 용매 중의 알킬 마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드 염 (Grignard 시약)을 이용하여 화학식 5의 케톤으로 전환될 수 있다. 이어서, 화학식 6의 화합물은 화학식 5의 화합물을 산으로 처리하여 tert-부틸옥시카르보닐기, 예를 들어 트리플루오로아세트산의 제거를 유효하게 한 후 수득된다.



# 반응식 1

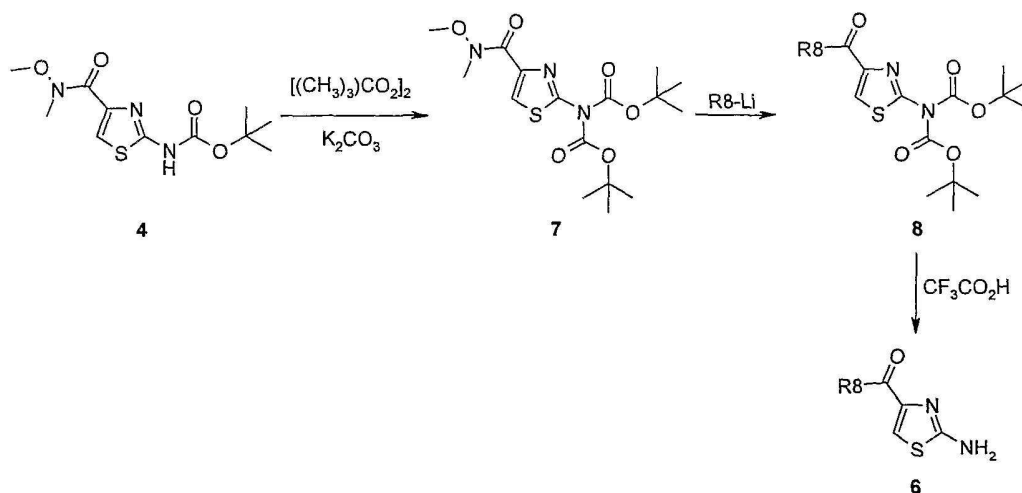


<166>

<167>

반응식 2 에 제시된 바와 같이, 화합물 4 를 관능화하는 대안적인 방법은 디-tert-부틸 디카르보네이트 및 탄산 칼륨을 이용한 비스-tert-부톡시카르보닐아미노 유도체 7 의 형성을 경유한다. 화합물 7 은 이어서 적당한 유기금속 시약, 예를 들어 유기리튬 시약을 이용하는 반응으로 화학식 8 의 케톤으로 변환될 수 있다. 화학식 6 의 화합물은 산으로 처리하여, 예를 들어 트리플루오로아세트산의 제거 tert-부틸옥시카르보닐기를 유효하게 한 후 화학식 8 의 화합물로부터 수득된다.

# 반응식 2



<168>

<169>

치환기 R<sup>8</sup> 가 반응성 관능기를 포함하는 경우, 당업자에 의한 공지된 방법 및 화학적 변환의 적절한 이용으로 상기 치환기의 추가적인 변형이 가능하다. 상기 변형은 R<sup>8</sup> 치환기의 도입 직후 또는 상기 치환기를 포함하는 임의의 후속적인 유도체 상에서 가능할 수 있다.

<170>

추가로, 화학식 5, 6 및 8 의 화합물에 존재하는 케톤 관능기는 반응성 관능기이며, 유기화학 분야의 공지된 방법을 이용하여 당업자에 의해 추가적인 화학적 변환에 적용될 수 있다. 상기 변형은 케톤 관능기의 형성 직후 또는 상기 치환기를 포함하는 임의의 후속 유도체 상에서 가능할 수 있다.

<171>

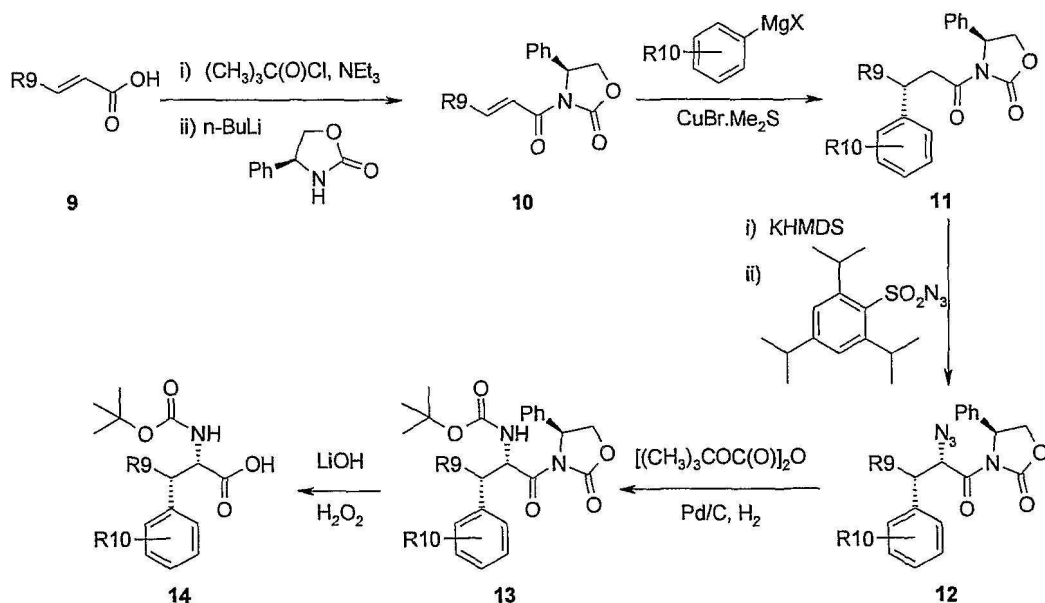
반응식 3 에 제시된 바와 같이, 치환 2-프로펜산 9 및 트리에틸아민의 무수 테트라히드로푸란 중 용액을 저온, 예를 들어 -78℃ 에서 트리메틸아세틸 클로라이드로 처리한 후, (S)-(+)-4-페닐-2-옥사졸리딘은 음이온 (n-부틸 리튬으로 생성됨) 으로 처리하여 화학식 10 의 화합물을 수득한다. 구리 (I) 브로마이드-디메틸 설페이트

착물의 존재 하에 화학식 10 의 화합물을 적당한 Grignard 시약과 반응시켜 화학식 11 의 화합물을 수득한다.

상기 변환에 사용되는 Grignard 시약은 화학식 11 의 화합물에 혼입되는 아릴, 치환 아릴, 헤테로아릴 또는 치환 헤테로아릴기를 포함할 수 있다. 화학식 11 의 화합물은 우선 강염기, 예를 들어 칼륨 헥사메틸디실라잔으로 처리한 후 2,4,6 트라이소프로필페닐설폰닐 아자이드로 처리함으로써 화학식 12 의 화합물로 변환된다.

화학식 12 의 화합물은 디-tert-부틸 디카르보네이트 및 탄소 상의 팔라듐의 존재 하에 수소화하여 화학식 13 의 화합물을 수득한다. 화학식 14 의 화합물은 화학식 13 의 화합물을 과산화수소 및 수산화리튬으로 처리하여 수득되었다.

### 반응식 3



<172>

<173>

반응식 3 에 나타나는 R<sup>9</sup> 기는 알킬 또는 치환 알킬일 수 있다. R<sup>9</sup> 가 치환 알킬인 경우, 치환기는 분자의 먼 부분에서의 후속적인 화학적 변환에 이용되는 조건에 대해 비반응성일 수 있어, R<sup>9</sup> 기는 화학적으로 불변인 형태로 본 발명에서 청구하는 화합물에 잔존한다. 대안적으로, R<sup>9</sup> 기는, 후속적인 화학적 변환 동안 적당한 시점에서 관능기가 불안정해질 수 있는 보호된 형태로 잠재적인 반응성 관능기를 포함할 수 있다. 보호기의 이용에 대한 더욱 완전한 기재사항은, 문헌 [Protection groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience] 를 참조한다.

<174>

반응식 3 에 나타나는 R<sup>10</sup> 기는 수소, 알킬, 치환 알킬 또는 할로젠일 수 있다.

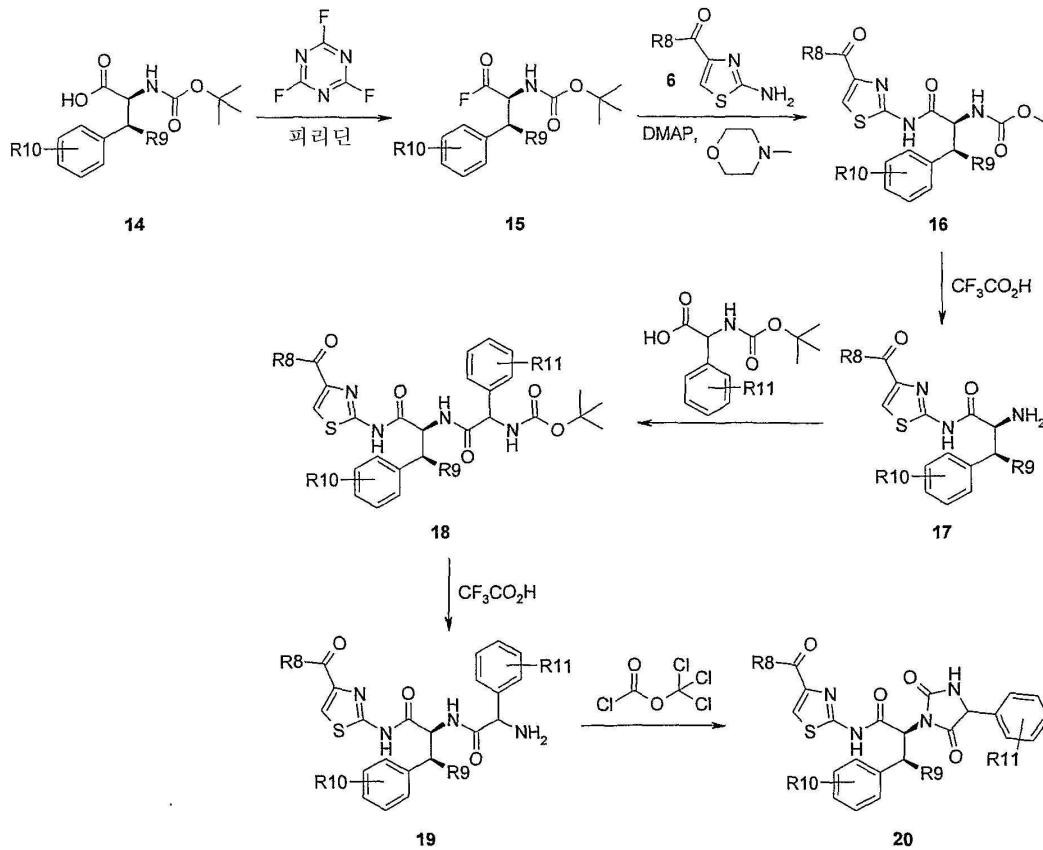
<175>

반응식 4 에 제시된 바와 같이, 화학식 14 의 화합물은 디클로로메탄 중 피리딘의 존재 하에 불화시안을 이용하여 화학식 15 의 아실 플루오라이드로 변환될 수 있다. 화학식 15 의 화합물은 N-메틸 모르폴린의 존재 하에 화학식 6 의 화합물로 처리하며, 상기 반응은 4-디메틸아미노피리딘의 첨가 및 마이크로파 조사로 촉매화되어 내부 반응 온도가 100 내지 120°C 이 되도록 한다. 화학식 6 의 화합물은 공지된 화합물, 예를 들어 R<sup>8</sup> = OMe 인 것이거나, 또는 공지된 방법에 따라 제조된 화합물이거나, 또는 반응식 1 및 2 에서 개요된 방법에 따라 제조된 화합물이다. 상기 방식으로, 화학식 16 의 화합물도 수득했다. 화학식 16 의 화합물은 트리플루오로아세트산을 이용하여 탈보호하여 화학식 17 의 화합물을 제공한다. 화학식 17 의 화합물은 α-아미노산 유도체, 바람직하게는 거울상이성질체가 풍부한 페닐 글리신 유도체 (공지된 화합물이거나 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물) 를 1-히드록시벤조트리아졸 및 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트와 커플링시켜 화학식 18 의 화합물을 수득했다. 사용되는 α-아미노산 유도체가 페닐 글리신 유도체인 경우, R<sup>11</sup> 은 히드록시, 알콕시, 치환 알콕시, 아실화 아민, 치환 술폰 및 포스페이트이다. α-아미노산 유도체가 거울상이성질체적으로 풍부한 페닐 글리신인 경우, 상기 화합물들은 두 거울상이성질체가 모두 구입하여 입수가 가능한 4-히드록시페닐 글리신으로부터 편리하게 제조될 수 있다. 화학식 18 의 화합물을 트리플루오로아세트산과 반응시켜 tert-부틸카르바메이트 보호기의 제거로써 화학식 19 의 화합물을 제공한다. 화학식 19 의 화합물은 디포스겐 및 디이소프로필에틸 아민으로 처리하고, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란 또는 테트라히드로퓨란 및 톨루엔의 혼합물과 같은 용매 중에서 화학식 20 의 치환 히단토인을



수득한다.

#### 반응식 4

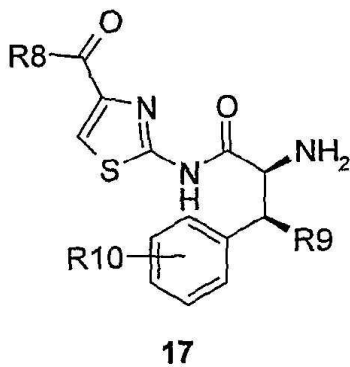


상기 반응을 위한 반응 조건은 특정 범위까지 가변적일 수 있다.

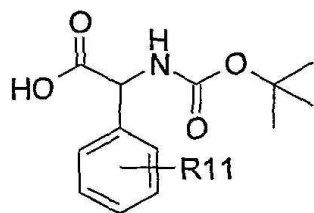
하기 단계를 포함하는 본 발명에 따른 화학식 II 의 화합물의 제조 방법이 제공된다:

[화학식 17]

[화학식 17]



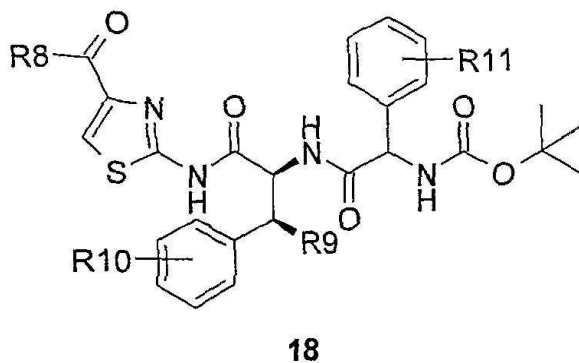
<182> a) 상기 화학식 17 의 화합물을 하기 화학식의 화합물과 반응시켜:



<183>

<184> 하기 화학식 18 의 화합물을 수득하는 단계:

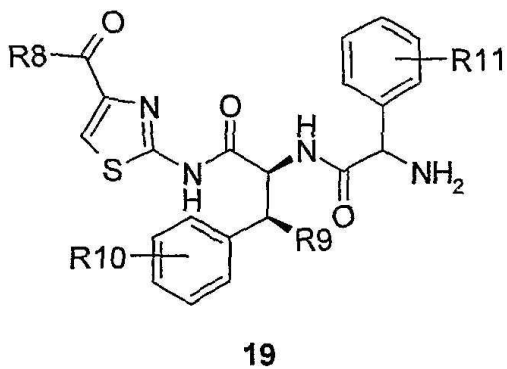
<185> [화학식 18]



<186>

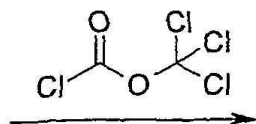
<187> b) 상기 화학식 18 의 화합물을 추가로  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  와 반응시켜 화학식 19 의 화합물을 수득하는 단계:

<188> [화학식 19]



<189>

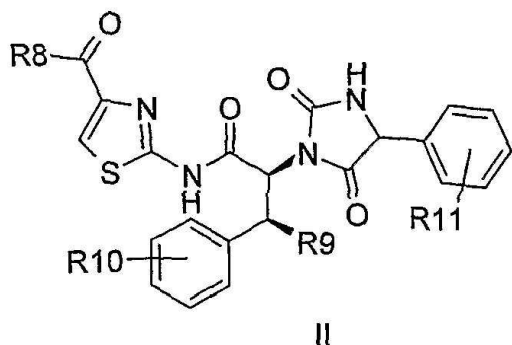
<190> c) 상기 화학식 19 의 화합물을 추가로, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란 및 테트라히드로퓨란 및 톨루엔의 혼합물로부터 선택되는 용매 중에서 디포스겐 및 디이소프로필에틸 아민과 반응시켜 tert-부틸카르바메이트 보호기를 제거하여:



<191>

<192> 화학식 II 의 화합물을 수득하는 단계:

<193> [화학식 II]



<194>

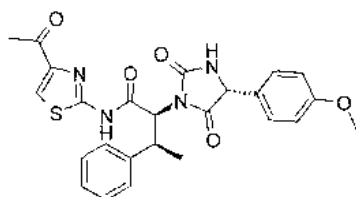
<195> [식 중, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup> 은 상기 제시된 의미를 갖는다].

<196> 상기 기재된 반응 및 방법을 수행하는 방법은 당업계에 공지되어 있거나, 또는 실시예와 유사하게 유추될 수 있다. 출발 재료는 시판되어 입수가 가능하거나, 또는 실시예에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

<197> 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 설명할 것이나, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

# <198> 실시예 1

<199> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<200>

<201> (1) 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에타논을 단계 (1a) 내지 (1c) 에 개요된 3 단계 과정을 이용하여 제조한 후, 단계 (2) 내지 (7) 에 개요된 과정에 따라 (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드로 변환시켰다.

<202> (1a) 술폰릴 클로라이드 (97% 순도) (18.7 mL, 226 mmol) 를 1 시간 동안 2,3-부탄디온 (97% 순도) (20 g, 225 mmol) 의 벤젠 (80 mL) 중 교반 용액에 60℃ 에서 적가하고, 상기 혼합물을 상기 온도에서 밤새 교반시켰다. 벤젠을 진공에서 제거하고, 잔사를 증류로써 정제하여 1-클로로-2,3-부탄디온을 황색 액체로서 수득했다. b.p. = 95 내지 105℃ (≈ 10 mmHg), (16.2 g, 60%).

<203> (1b) 티오우레아 (8.87 g, 115 mmol) 의 에탄올 (20.9 mL) 중 교반 혼합물에 1-클로로-2,3-부탄디온 (13.90 g, 115 mmol) 을 적가하여, 그 결과로서 약한 발열반응이 나타났다. 상기 혼합물은 상온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 에틸 에테르 (2×) 로 세척했다. 황갈색 고체를 공기 중에서 건조시킨 후, 고진공 하에 건조시켜 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에타논 히드로클로라이드를 황갈색 고체로서 수득했다 (21.5 g, 97%).

<204> (1c) 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에타논 히드로클로라이드 (5.6 g 29.1 mmol) 를 물 (15 mL) 에 녹이고 빙욕에서 냉각시켰다. 여기에 17 N 암모늄 히드록시드 (15 mL, 105 mmol) 를 적가했다. 수득한 혼합물을 15 분 동안 교반한 후, 여과하고 냉수 (3×), 냉 메탄올 (3 × 50 mL), 에틸 에테르 (3 x 10 mL) 로 세척했다. 침전을 먼저 재료에 공기를 통과시킨 후 진공에서 건조시켜 지나가도록 한 후 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에타논을 연한 황색 고체로서 수득했다 (2.6 g, 57%).

<205> (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 (1.94 g, 6.93 mmol) 및 피리딘 (0.63 mL, 7.74 mmol) 을 디클로로메탄 (50 mL) 에 -10℃ 에서 용해시켰다. 불화시안 (1.80 mL, 21.1 mmol) 을 적가했다. 혼

합물을 1 시간 동안 교반하고, 빙수를 첨가했다. 혼합물을 디클로로메탄 (2 x) 으로 추출했다. 유기 추출물을 물, 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발로 미정제 ((1S,2S)-1-플루오로카르보닐-2-페닐-프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.2 g) 를 탁한 오일로서 수득하여 이후 단계에서 사용했다.

<206> 미정제 ((1S,2S)-1-플루오로카르보닐-2-페닐-프로필)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.2 g,  $\approx$  6.93 mmol), 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에탄올 (1.0 g, 7.0 mmol), 4-메틸 모르폴린 (1.56 mL, 14 mmol) 및 N,N-디메틸아미노 피리딘 (10 mg, 0.082 mmol) 을 테트라히드로퓨란 (20 mL) 에 용해시켰다. 혼합물에 120°C 에서 15 분 동안 전자파를 조사했다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고 1.5 M 수성 황산수소칼륨, 물 및 식염수로 세척했다. 건조 (황산나트륨), 여과 및 용매의 증발 후, [(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.8 g, 89%) 를 황색 발포체로서 수득했다.

<207> [(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.8 g, 6.25 mmol) 를 빙욕에서 디클로로메탄 (42 mL) 에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (35 mL) 을 첨가했다. 30 분 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 헥산/에테르로 석출시켰다. 혼합물을 10 분 동안 세게 교반한 후 여과했다. 고체를 수성 중탄산나트륨과 디클로로메탄 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고, 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발로 (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-아미노-3-페닐-부티르아미드 (1.9 g, 95%) 를 백색 고체로서 수득했다.

<208> (5) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-아미노-3-페닐-부티르아미드 (1.8 g, 5.64 mmol), (R)-tert-부틸옥시 카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 (문헌 Hyun, M. H., 등. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573-588 의 과정에 따라 제조함) (1.67 g, 5.9 mmol), O-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'- 테트라메틸우로늄 헥사 플루오로포스페이트 (2.35 g, 6.2 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민을 빙욕에서 디메틸포름아미드 (20 mL) 에 용해시켰다. 디메틸포름아미드 (5 mL) 중 1-히드록시벤조트리아졸 (0.84 g, 6.2 mmol) 을 적가했다. 교반을 0°C 에서 30 분 동안 지속했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척했다. 유기층을 동부피의 디클로로메탄으로 희석하고, 위쪽이 황산나트륨 층인 실리카 겔의 패드를 통해 여과한 후 1:1 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출했다. 용매의 증발로 백색 고체를 수득하고, 이를 에테르/헥산으로 분쇄하여 [(R)-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필카르바모일]-(4-메톡시-페닐)-메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.1 g, 97%) 를 수득했다.

<209> (6) [(R)-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필카르바모일]-(4-메톡시-페닐)-메틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (3.1 g, 5.2 mmol) 를 빙욕에서 디클로로메탄 (50 mL) 중에서 교반했다. 트리플루오로아세트산 (50 mL) 을 첨가하고 용액을 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔사를 헥산/에테르로 석출했다. 혼합물을 10 분 동안 세게 교반한 후 여과했다. 고체를 수성 중탄산나트륨과 디클로로메탄 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발로 (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-2-아미노-2-(4-메톡시-페닐)-아세틸아미노]-3-페닐-부티르아미드 (2.7 g, 90% 순도) 를 백색 고체로서 수득했다.

<210> (7) 테트라히드로퓨란 (50 mL) 중의 (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-2-아미노-2-(4-메톡시-페닐)-아세틸아미노]-3-페닐-부티르아미드 (2.7 g, 90% 순도, 5.2 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4.2 mL, 23.6 mmol) 을 디포스겐 (0.48 mL, 4 mmol) 의 톨루엔 (50 mL) 및 테트라히드로퓨란 (50 mL) 의 혼합물 중 용액에 10 분에 걸쳐 0°C 에서 첨가했다. 혼합물을 0°C 에서 20 분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석했다. 혼합물을 물, 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발 및 디클로로메탄 중 0.4 내지 1 % v/v 메탄올을 이용한 실리카 겔 상에서의 잔사의 크로마토그래피로 (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드 (2.36 g, 92%) 를 백색 고체로서 수득했다.

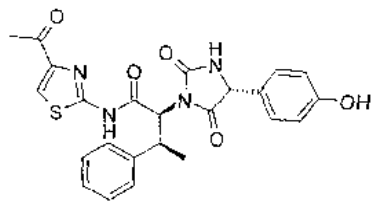
<211> HRMS: 관찰된 질량, 493.1538. 계산된 질량, 493.1540 (M+H).

<212> 실시예 2

<213> 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로, 하기의 화합물을 제조했다.

<214> a) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부

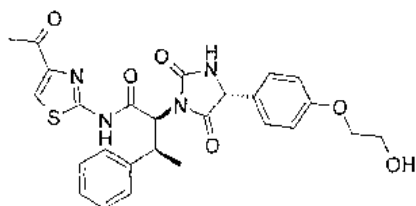
티르아미드.



<215>

<216> HRMS: 관찰된 질량, 479.1385. 계산된 질량, 479.1384 (M+H).

<217> b) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.

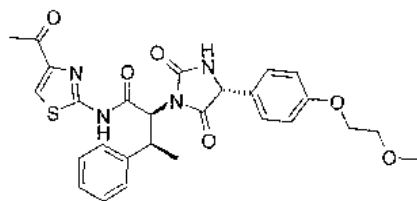


<218>

<219> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산은, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용했는데, 하기와 같이 제조했다. (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시-페닐)-아세트산 (2.67 g, 10 mmol) (Salituro, G.M.; Townsend, CA J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 760-770.) 을 병용에서 디메틸포름아미드 (70 mL) 에 용해시켰다. 수소화나트륨 (0.88 g, 광유 중 60%, 22 mmol) 을 소량씩 첨가했다. 1 시간 동안 혼합물을 10℃ 까지 승온시켰다. 디메틸포름아미드 (20 mL) 중 2-(2-브로모-에톡시)-테트라히드로피란 (1.7 mol, 11 mmol) 을 적가했다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 교반한 후 빙수로 희석했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 수층을 병용에서 냉각시키고 1.5 M 수성 황산수소칼륨을 이용하여 pH = 2 내지 3 까지 산성화시켰다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 x) 로 추출하고, 물 (5 x), 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발로 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산을 고체 백색 발포체로서 수득했다 (3.2 g, 82%).

<220> HRMS: 관찰된 질량, 523.1645. 계산된 질량, 523.1646 (M+H).

<221> c) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.

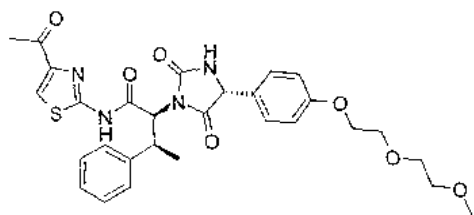


<222>

<223> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신에 사용하여 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<224> HRMS: 관찰된 질량, 537.1803. 계산된 질량, 537.1803 (M+H).

<225> d) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-{4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.



<226>

<227>

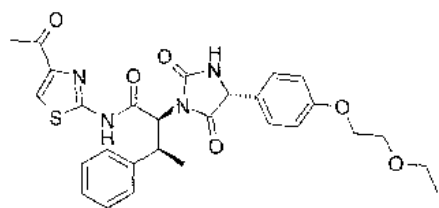
(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐]-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<228>

HRMS: 관찰된 질량, 581.2067. 계산된 질량, 581.2065 (M+H).

<229>

e) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.



<230>

<231>

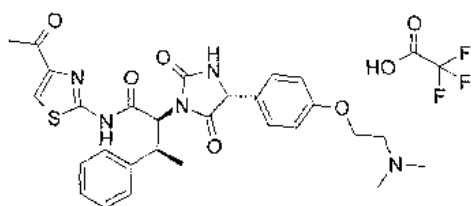
(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신에 대신하여 사용하, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐]-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<232>

HRMS: 관찰된 질량, 551.1963. 계산된 질량, 551.1959 (M+H).

<233>

f) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드, 트리플루오로-아세트산 염.



<234>

<235>

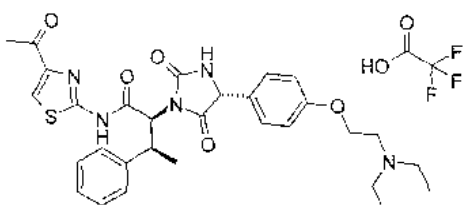
(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신에 대신하여 사용하여, 실시예 2g 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-아세트산의 합성에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<236>

HRMS: 관찰된 질량, 550.2117, 계산된 질량, 550.2119 (M+H)

<237>

g) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드, 트리플루오로-아세트산 염.



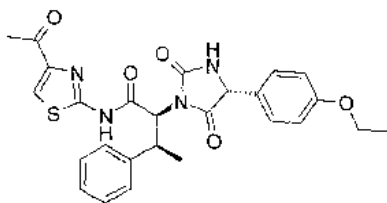
<238>

<239> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용하여, 하기와 같이 제조했다:

<240> 수소화나트륨 (43.8 mg, 95% Aldrich) 의 무수 N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 현탁액에, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)-아세트산 (200.0 mg, 0.749 mmol) 의 용액을 0℃ 에서 적가했다. 첨가 후, 반응 혼합물을 상온에서 20 분 동안 교반되도록 했다. 2-브로모에틸-N,N-디에틸아민 히드로클로라이드 (234 mg, 0.91 mmol) 의 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 차가운 용액을, 수소화나트륨 (23 mg, 1.00 mmol) 으로 처리하고, 0℃ 에서 상기 현탁액에 천천히 첨가했다. 반응을 상온에서 17 시간 동안 교반되도록 한 후, 퀀칭시키고 1N 수성 염산을 부어 중화시켰다. 수득한 혼합물을 동결건조시켜 생성물 (무기염으로 오염됨) 을 수득한 후, 추가 정제없이 사용했다 (619.5 mg).

<241> HRMS: 관찰된 질량, 578.2430, 계산된 질량, 578.2432 (M+H).

<242> h) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-에톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드

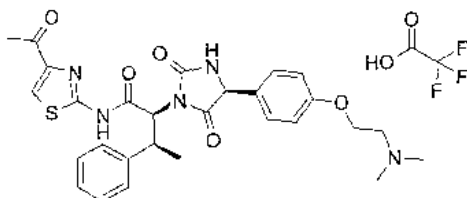


<243>

<244> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-에톡시페닐)-아세트산을, 실시예 1d) 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-(4-메톡시페닐글리신) 대신 사용하여, 실시예 2b) 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<245> HRMS: 관찰된 질량, 507.1696. 계산된 질량, 507.1697 (M+H).

<246> i) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드, 트리플루오로-아세트산 염.

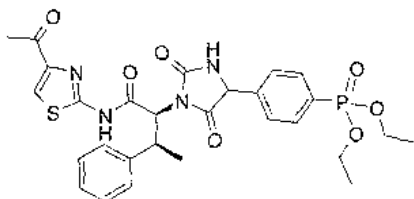


<247>

<248> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드를, 실시예 2f 에 기재된 제법에서의 최종 단계에 따라 미량의 이성질체로서 분리했다.

<249> HRMS: 관찰된 질량, 550.2118, 계산된 질량, 550.2119 (M+H).

<250> j) (4-{1-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일}-페닐)-포스폰산 디에틸 에스테르.



<251>

<252> (±)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-페닐 포스폰산 디에틸 에스테르}-아세트산을, 실시예 1d) 에서의 (R)-N-(tert-부틸옥시카르보닐-(4-메톡시페닐글리신) 대신 사용하여 하기와 같이 제조했다.

<253> (1) (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)-아세트산 벤질 에스테르 (문헌 J. Med. Chem. 1991, 34,



956-968 에 기재된 바와 같이 제조함) (2.0 g, 5.60 mmol) 의 무수 메틸렌 클로라이드 (60 ml) 중 차가운 용액에 N-페닐비스(트리플루오로메탄술폰아미드) (4.03g, 11.28 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (1.0 mL, 5.74 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 10% 수성 탄산칼륨 (2×), 물 및 식염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성물을 헥산 중 50% 메틸렌 클로라이드로 먼저 용출한 후 헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 적용하여 tert-부톡시카르보닐아미노-(4-트리플루오로메탄-술폰닐옥시-페닐)-아세트산 벤질 에스테르 (2.62 g, 96%) 를 수득했다.

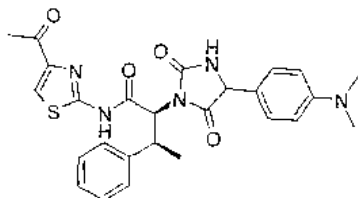
<254> tert-부톡시카르보닐아미노-(4-트리플루오로메탄-술폰닐옥시-페닐)-아세트산 벤질 에스테르 (2.2 g, 4.50 mmol) 의 아세토니트릴 (10 mL) 중 용액에 디에틸포스파이트 (643  $\mu$ l, 5.00 mmol) 에 이어 N-메틸모르폴린 (691  $\mu$ l, 6.30 mmol) 을 첨가했다. 혼합물을 질소로 일소하고 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐 (260 mg, 0.23 mmol, 15 몰%) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 75°C 까지 가열한 후 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 희석했다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 를 포함하는 분리/갈매기에 붓고, 0.2 M 수성 염산 (2×), 물 (2×), 식염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 생성물을 헥산 중 10 내지 75% 에틸 아세테이트의 구배로 용출되는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 적용하여 tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(디에톡시-포스포릴)-페닐]-아세트산 벤질 에스테르 (2.0 g, 93%) 를 수득했다.

<255> tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(디에톡시-포스포릴)-페닐]-아세트산 벤질 에스테르 (2.0 g, 4.2 mmol) 의 에탄올 (20 mL) 중 용액에 활성탄 상 10% 팔라듐 (200 mg) 을 첨가했다. 혼합물을 상압 하에 수소 분위기 하에서 2 일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 Celite® 의 패드를 통해 여과했다. 고체를 에탄올로 세척하고 조합된 에탄올계 여과액을 진공에서 농축하여 {±}-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-페닐 포스포산 디에틸 에스테르}-아세트산 (1.5 g, 92%) 을 수득했다.

<256> HRMS: 관찰된 질량, 388.1516. 계산된 질량, 388.1520 (M+H).

<257> HRMS: 관찰된 질량, 599.1722. 계산된 질량, 599.1724 (M+H).

<258> k) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<259>

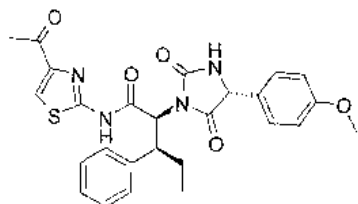
<260> tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸아미노-페닐)-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 것 외에는 실시예 1 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<261> HRMS: 관찰된 질량, 506.1858. 계산된 질량, 506.1857 (M+H)

<262>

### 실시예 3

<263> (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-펜탄산 (4-아세틸-티아졸-2-일)-아미드.



<264>

<265> (1) 2-펜탄산 (5.44 g, 54 mmol) 및 트리에틸아민 (6 g, 60 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (120 ml) 중 용액에 질소 하에 -78°C 에서 트리메틸아세틸 클로라이드 (7.36 mL, 60 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 10 분, 0°C 에서 1 시간 교반한 후, -78°C 로 다시 냉각시켰다. 동시에, 감압 하에 -78°C 에서 (S)-(+)-4-페닐-2-옥사졸리딘 (8.86 g, 54 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (130 mL) 중 용액으로 채운 별도



의 플라스크에 n-부틸 리튬 (22 mL, 54 mmol, 헥산 중 2.5 M) 용액을 첨가했다. 혼합물을 -78℃ 에서 20 분 동안 교반한 후, 캐놀라를 통해 -78℃ 에서 혼합된 무수물을 포함하는 반응 플라스크로 옮겼다. 반응 혼합물을 0℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 실온으로 승온시키고 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액 (200 mL) 으로 켄칭시키고, 감압 하에 그의 원래 부피의 약 절반까지 농축하여 테트라히드로푸란을 제거했다. 남은 혼합물은 에틸 아세테이트 (2 × 250 mL) 로 추출했다. 유기층을 분리하고, 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축했다. 잔사를 2:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (S)-3-((E)-펜트-2-에노일)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온을 백색 발포체로서 수득했다 (9.9 g, 75%).

&lt;266&gt;

(2) -10℃ 에서 구리 (I) 브로마이드 디메틸 설파이드 착물 (12.4 g, 60.6 mmol) 의 무수 테트라히드로푸란 (150 mL) 중 현탁액에 페닐 마그네슘 클로라이드 용액 (30.3 mL, 60.6 mmol, 테트라히드로푸란 중 2 M) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 -10℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, (S)-3-((E)-펜트-2-에노일)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온 (9.9 g, 40.4 mmol) 의 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 용액을 캐놀라를 통해 적가했다. 반응 혼합물을 -10℃ 에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 (150 mL) 으로 켄칭시키고, 감압 하에 그의 부피의 절반까지 농축했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다 (2 x 250 mL). 유기층을 분리하고, 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축했다. 잔사를 2:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (S)-4-페닐-3-((R)-3-페닐-펜타노일)-옥사졸리딘-2-온을 무색 오일로서 수득하여 실온에서 정치하여 고화시켰다 (9.56 g, 73%).

&lt;267&gt;

(3) 질소 하에 -78℃ 에서 (S)-4-페닐-3-((R)-3-페닐-펜타노일)-옥사졸리딘-2-온 (8.81 g, 27.2 mmol) 의 무수 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 용액에 칼륨 헥사메틸디실라자이드 (45 mL, 40.8 mmol, 테트라히드로푸란 중 0.91 M) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 미리 냉각된 2,4,6-트리아이소프로필벤젠술포닐 아자이드 (9.6 g, 31 mmol) 의 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 용액을 -78℃ 에서 캐놀라를 통해 적가했다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 아세트산 (7.5 g, 125 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 수조에서 35℃ 까지 승온시키고, 박막 크로마토그래피 분석이 주요 구성원인 원하는 생성물의 형성을 표시하는 동안 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 더 적은 부피까지 농축시킨 후, 물을 붓고 에틸 아세테이트 (2 × 200 mL) 로 추출했다. 유기층을 분리하고, 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축했다. 잔사를 2:1 디클로로메탄/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (S)-3-((2S,3S)-2-아지도-3-페닐-펜타노일)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온을 백색 고체로서 수득했다. 에틸 아세테이트 용액의 헥산을 이용한 석출에 의한 추가 정제로 생성물을 백색 고체로서 수득했다 (6.08 g, 36%).

&lt;268&gt;

(4) (S)-3-((2S,3S)-2-아지도-3-페닐-펜타노일)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온 (4.0 g, 11 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (4.8 g, 22 mmol) 의 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐 (2 g) 을 질소 하에 첨가했다. 수득한 현탁액을 Parr 장치에서 수소의 분위기 하에 (55 psi) 20 시간 동안 세계 교반했다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통과하여 여과하고 여과액을 농축했다. 잔사를 1:4 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 [(1S,2S)-1-((S)-2-옥소-4-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-2-페닐-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 백색 발포체로서 수득했다 (4.38 g, 90%).

&lt;269&gt;

(5) -10℃ 에서 [(1S,2S)-1-((S)-2-옥소-4-페닐-옥사졸리딘-3- 카르보닐)-2-페닐-부틸]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (4.38 g, 10 mmol) 의 테트라히드로푸란 및 물의 혼합물 (3:1, 60 mL) 중 용액에 과산화수소수 (11 mL, 100 mmol, 30%) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (1.23 g, 30 mmol) 의 수용액 (15 mL) 를 차례로 첨가했다. 반응 혼합물을 -10℃ 에서 교반하고, 반응의 진행은 박막 크로마토그래피로 모니터링했다. 3 시간 후, TLC 분석은 출발 재료의 거의 완전한 소진을 표시했다. 포화 아황산나트륨 수용액 (100 mL) 을 첨가했다. 혼합물을 감압 하에 그의 원래 부피의 절반으로 농축하여 테트라히드로푸란을 제거한 후 디클로로메탄 (2 x 100 mL) 으로 추출했다. 수층을 분리하고, 시트르산 수용액을 이용하여 pH = 2 내지 3 까지 산성화시키고 에틸 아세테이트 (2 × 300 mL) 로 추출했다. 유기층을 분리하고, 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 진공에서 건조시켜 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-펜탄산을 백색 발포체로서 수득했다 (1.7 g, 58%).

&lt;270&gt;

(6) 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로, (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-펜탄산 (4-아세틸-티아졸-2-일)-아미드 (R04922706) 을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-펜탄산 및 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에타논으로부터 제조했다.

&lt;271&gt;

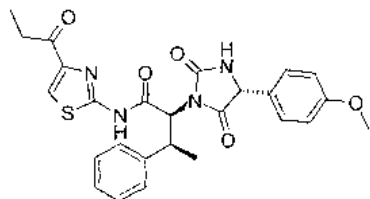
HRMS: 관찰된 질량, 507.1701. 계산된 질량, 507.1697 (M+H).

<272>

#### 실시예 4

<273>

(2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<274>

<275>

(1) 2-아미노-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (Kumar, R.; Rai, D. 등. Heterocyclic Communications 2002, 8, 521-530) (34.44 g, 0.20 mol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (65.47 g, 0.30 mol) 의 피리딘 (1000 mL) 중 용액을 환류에서 4.5 시간 동안 가열했다. 더 많은 디-tert-부틸 디카르보네이트 (65.47 g, 0.3 mol) 를 첨가하고, 환류를 1.5 시간 동안 지속했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배했다. 유기상을 물로 잘 씻어내고, 건조시키고 (황산마그네슘) 증발시켰다. 3:1 에틸 아세테이트/디클로로메탄을 이용한 실리카 겔 상의 잔사의 크로마토그래피로 2-tert-부톡시카르보닐아미노-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 황갈색 고체로서 수득했다 (52.35 g, 96%).

<276>

(2) 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (20.16 g, 0.48 mol) 를 2-tert-부톡시카르보닐아미노-티아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (52.35 g, 0.192 mol) 의 테트라히드로퓨란 (800 mL) 및 물 (200 mL)의 혼합물 중 교반 용액에 첨가했다. 혼합물을 밤새 교반했다. 1 N 수성 염산 (480 mL) 을 첨가하고 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 테트라히드로퓨란을 제거했다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고 여과했다. 고체를 물, 에테르로 세척하고 밤새 건조시켜 2-tert-부톡시카르보닐아미노-티아졸-4- 카르복실산 (43.9 g, 94%) 을 수득했다.

<277>

(3) 2-tert-부톡시카르보닐아미노-티아졸-4-카르복실산 (14 g, 0.0573 mol) 및 N-메틸 모르폴린 (5.79 g, 0.0573 mol) 의 테트라히드로퓨란 중 용액을 2 시간 동안 실온에서 교반했다. N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (5.59 g, 0.0573 mmol) 및 트리에틸아민 (5.59 g, 0.0573 mol) 을 첨가하고, 혼합물을 3 일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고 에틸 아세테이트를 첨가했다. 반응 혼합물을 1 N 수성 염산으로 세척한 후 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척했다. 건조 (황산마그네슘) 및 증발 후 [4-(메톡시-메틸-카르바모일)-티아졸-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (14.5 g, 88%) 를 황갈색 타르로서 수득했다.

<278>

(4) 에틸 마그네슘 클로라이드 (126 mL, 0.252 mol, 테트라히드로퓨란 중 2 M) 의 용액을 교반하고, 드라이 아이스/아세톤 욕에서 -70°C 까지 냉각시켰다. [4-(메톡시-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (14.5 g, 0.0504 mol) 의 테트라히드로퓨란 (200 mL) 중 용액을 약 5 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 냉각조를 치우고 교반을 2 시간 더 지속했다. 혼합물을 얼음 및 포화 염화암모늄 수용액의 혼합물에 부은 후, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 오프 화이트 고체를 수득하여, 4:1 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출하는 350 g 의 실리카 겔 패드 상의 크로마토그래피로 정제하여 (4-프로피오닐-티아졸-2-일)-카르복산 tert-부틸에스테르 (7.09 g, 55%) 를 오프 화이트 고체로서 수득했다.

<279>

(5) (4-프로피오닐-티아졸-2-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (5.0 g, 19.5 mmol) 를 디클로로메탄 (100 mL) 에 0°C 에서 현탁시켰다. 트리플루오로아세트산 (100 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 1.5 시간 동안 교반했다. 냉각조를 치우고, 교반을 1 시간 동안 지속한 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔사를 에테르로 분쇄하고 여과했다. 고체를 디클로로메탄 및 포화 중탄산나트륨 수용액의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-프로판-1-온 (2.3 g, 75%) 을 제공했다.

<280>

(6) 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로, (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드를 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 및 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-프로판-1-온으로부터 제조했다.

<281>

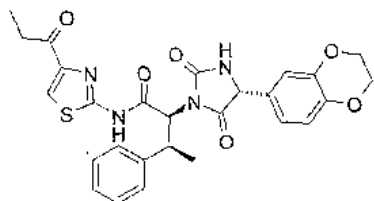
HRMS: 관찰된 질량, 507.1697. 계산된 질량, 507.1097 (M+H).

<282>

#### 실시예 5

<283> 실시예 4 에 기재된 것과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조했다

<284> a) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

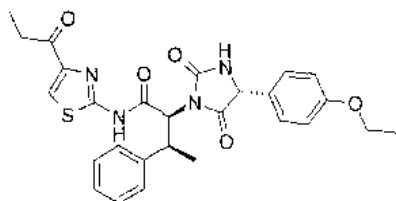


<285>

<286> (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산을 문헌 [Bohme, E.H.W. 등, J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412] 에 기재된 과정에 따라 제조했다.

<287> HRMS: 관찰된 질량, 535.1645. 계산된 질량, 535.1646 (M+H).

<288> b) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-에톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

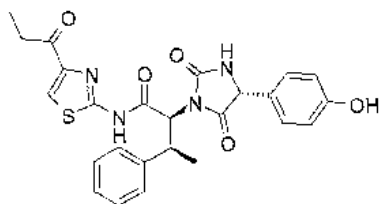


<289>

<290> (tert-부톡시카르보닐아미노-{4-에톡시페닐}-아세트산을 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-(4-메톡시페닐글리신) 대신에 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<291> HRMS: 관찰된 질량, 611.2166. 계산된 질량, 611.2170 (M+H).

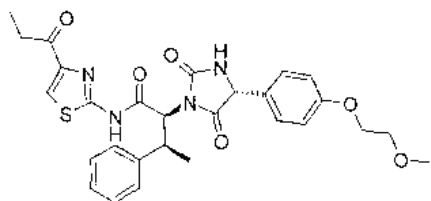
<292> c) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<293>

<294> LR-MS: 493 (M+H).

<295> d) (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

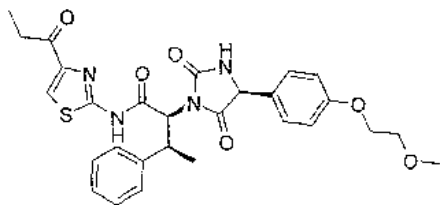


<296>

<297> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산을 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메톡시페닐글리신 대신에 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<298> HRMS: 관찰된 질량, 551.1958. 계산된 질량, 551.1959 (M+H).

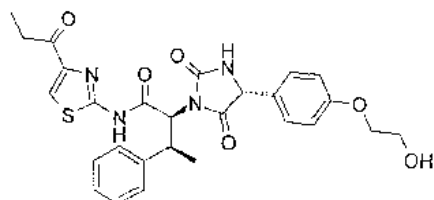
<299> e) (2S,3S)-2-((S)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 (2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드의 합성 생성물로서 분리했다.



<300>

<301> HRMS: 관찰된 질량, 551.1692. 계산된 질량, 551.1959 (M+H).

<302> f) (2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

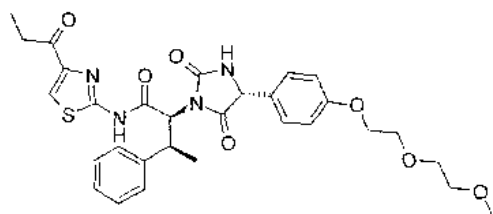


<303>

<304> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신에 사용하여, 실시예 2b 로 제조했다.

<305> HRMS: 관찰된 질량, 537.1804. 계산된 질량, 537.1803 (M+H).

<306> g) (2S,3S)-2-((R)-4-[4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

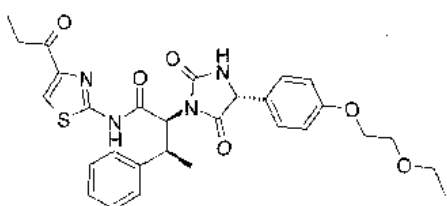


<307>

<308> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에톡시]-페닐}-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신에 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<309> HRMS: 관찰된 질량, 595.2217. 계산된 질량, 595.2221 (M+H).

<310> h) (2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

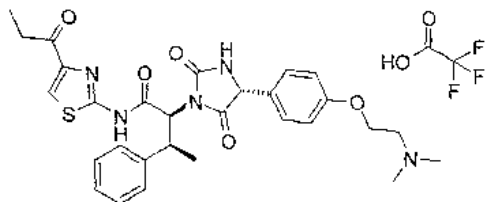


<311>

<312> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-에톡시-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<313> HRMS: 관찰된 질량, 565.2120. 계산된 질량, 565.2116 (M+H).

<314> i) (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드, 트리플루오로-아세트산 염.

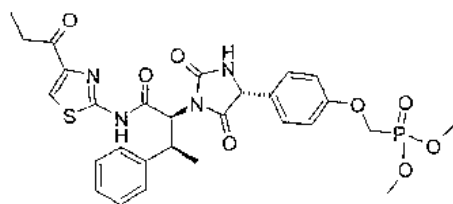


<315>

<316> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용하여, 실시예 2g 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<317> HRMS: 관찰된 질량, 564.2266, 계산된 질량, 564.2275 (M+H).

<318> j) (4-[(R)-2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일]-페녹시메틸)-포스폰산 디메틸 에스테르.

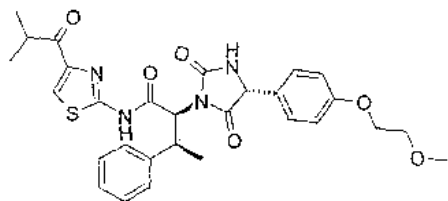


<319>

<320> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-페녹시메틸}-포스폰산 디메틸 에스테르}-아세트산을, 실시예 1 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신에 사용하여 실시예 8h 에 기재된 바와 같이 제조했다.

<321> HRMS: 관찰된 질량, 615.1670. 계산된 질량, 615.1673 (M+H).

<322> k) (2S,3S)-N-(4-이소부틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



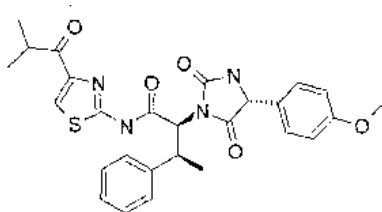
<323>

<324> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 1d 에서의 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신에 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<325> 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-메틸-프로판-1-온을, 실시예 1c 에서의 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에탄올 대신 사용하여, 실시예 4 에서의 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-프로판-1-온의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<326> HRMS: 관찰된 질량, 565.2116. 계산된 질량, 565.2116 (M+H).

<327> l) (2S,3S)-N-(4-이소부틸릴-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.

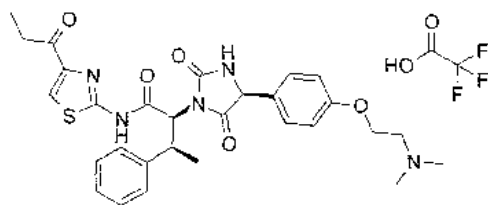


<328>

<329> 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-메틸-프로판-1-온을, 실시예 1c 에서의 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에타논 대신 사용하여, 실시예 4 에서의 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-프로판-1-온의 합성에 대해 기재된 바와 유사한 방법으로 제조했다.

<330> HRMS: 관찰된 질량, 521.1852. 계산된 질량, 521.1853 (M+H).

<331> m) (2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드, 트리플루오로-아세트산.

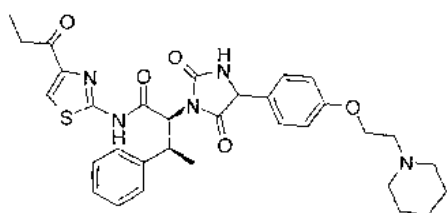


<332>

<333> (2S,3S)-2-[(S)-4-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드를 실시예 5i 에 기재된 제법에서의 최종 단계에 따라 미량 이성질체로서 분리했다.

<334> HRMS: 관찰된 질량, 564.2274, 계산된 질량, 564.2275 (M+H).

<335> n) (2S,3S)-2-(2,5-디옥소-4-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<336>

<337> (1) (R)-N-(tert-부틸옥시카르보닐-(4-히드록시페닐)글리신) (1 g, 3.74 mmol) 의 무수 N,N-디메틸포름아미드 (35 mL) 중 용액을 수소화나트륨 (광유 중의 60% 현탁액) (470 mg, 11.97 mmol) 을 0℃ 에서 첨가했다. 10 분 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 동일 온도에서 10 분 더 교반한 후, 1-(2-클로로에틸)피페리딘 히드로클로라이드 (720 mg, 2.93 mmol) 및 요오드화칼륨 (310 mg, 1.87 mmol) 으로 처리했다. 15 분 동안 교반한 후, 추가로 무수 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 를 첨가하고, 수득한 슬러리를 27.5 시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 수층을 1 N 수성 염산을 이용해 pH = 7 로 조정했다. 이어서, 수층을 동결건조시켜 테트라히드로퓨란 중에 현탁된 고체 잔사를 수득하여 여과했다. 고체를 테트라히드로퓨란 (2×) 으로 세척하고, 조합된 여과액을 농축하여 미정제 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산 (1.9 g) 을 수득하여 추가 정제없이 즉시 이용했다.

<338> (2) (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산 (740 mg, =1.96 mmol) 을 테트라히드로퓨란 (30 mL) 에 용해시키고, (2S,3S)-2-아미노-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 (250 mg, 0.78 mmol) (실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조함) 을 첨가한 후, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에



틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (180 mg, 0.94 mmol) 를 0℃ 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 승온시켰다. 3.5 시간 동안 교반 후, 추가적인 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산 (320 mg,  $\approx$  0.85 mmol) 을 반응 혼합물에 첨가했다. 추가로 1.5 시간 동안 교반한 후, 추가 분취물의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산 (300 mg,  $\approx$  0.82 mmol) 을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (90 mg, 4.72 mmol) 를 첨가했다. 실온에서 1 시간 더 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트와 식염수 사이에 분배하고, 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하고, 수득한 잔사를 에틸 아세테이트로 먼저 용출한 후, 0 내지 10% 메탄올을 포함하는 디클로로메탄의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. {(R)-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필카르바모일]-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-메틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했다 (120 mg, 24%).

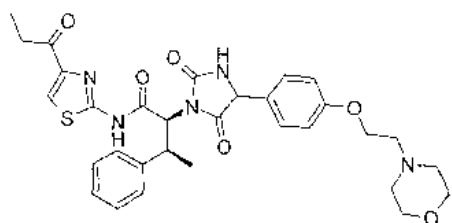
<339> HRMS: 관찰된 질량, 678.3323. 계산된 질량, 678.3320 (M+H).

<340> (3) {(R)-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필카르바모일]-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-메틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (110 mg, 0.16 mmol) 를 디클로로메탄 (5 mL) 중 트리플루오로아세트산의 30% v/v 의 용액에 0℃ 에서 용해시켰다. 1.5 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 수용액 사이에 분배했다. 수층을 고체 중탄산나트륨의 첨가로 pH = 8 로 조정했다. 수층을 다시 에틸 아세테이트 (2×) 로 추출했다. 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 (2S,3S)-2-[(R)-2-아미노-2-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세틸아미노]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드를 수득하여 추가 정제없이 즉시 사용했다.

<341> (4) 미정제 (2S,3S)-2-[(R)-2-아미노-2-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세틸아미노]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 ( $\approx$  0.16 mmol) 를 디이소프로필에틸아민 (142  $\mu$ L, 105 mg, 0.81 mmol) 을 포함하는 테트라히드로퓨란 (10 mL) 에 용해시키고, 캐놀라를 통해 테트라히드로퓨란 (15 mL) 중의 디포스젠 (14  $\mu$ L, 23 mg, 0.12 mmol) 의 용액으로 0℃ 에서 옮겼다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔사를 먼저 에틸 아세테이트로 용출한 후, 0 내지 10% 의 메탄올을 포함하는 디클로로메탄의 구배 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. 광량의 헥산을 이용한 디클로로메탄으로부터의 분리된 생성물의 석출로 (2S,3S)-2-[(2,5-디옥소-4-[4-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드를 백색 고체로서 수득했다 (26 mg, 27%).

<342> HRMS: 관찰된 질량, 604.2591. 계산된 질량, 604.2588 (M+H).

<343> 0) (2S,3S)-2-[(4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<344>

<345> (1) (R)-N-(tert-부틸옥시카르보닐-(4-히드록시페닐)글리신) (1 g, 3.74 mmol) 의 무수 N,N-디메틸포름아미드 (70 mL) 중의 용액을 수소화나트륨 (광유 중 60% 현탁액) (470 mg, 11.97 mmol) 으로 0℃ 에서 처리했다. 10 분 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 상기 온도에서 추가로 10 분 더 교반한 후, N-(2-클로로에틸)모르폴린 히드로클로라이드 (720 mg, 2.93 mmol) 및 요오드화칼륨 (61 mg, 0.37 mmol) 으로 처리했다. 반응 혼합물을 상온에서 27.5 시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배했다. 수층을 1 N 수성 염산을 이용하여 pH = 7 로 조정했다. 수층을 이어서 동결건조하여 테트라히드로퓨란 중에 현탁된 고체 잔사를 수득하여 여과했다. 고체를 테트라히드로퓨란 (2×) 으로 세척하고 조합된 여과액을 농축하여 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-아세트산을 수득하여 추가 정제없이 즉시 사용했다.

<346> (2) (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-아세트산 (≈2.93 mmol) 을 테트라히드로퓨란 (60 mL) 에 용해시키고, (2S,3S)-2-아미노-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 (500 mg, 1.58 mmol) (실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조함) 을 첨가한 후, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (600 mg, 3.12 mmol) 를 0℃ 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 승온시켰다. 5.5 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 식염수 사이에서 분배하고, 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 수득한 잔사를 처음에는 에틸 아세테이트로 용출한 후, 0 내지 10% 메탄올을 포함하는 디클로로메탄으로 구배 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. {(R)-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필카르바모일]-메틸}-카르바산-tert-부틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했다 (146 mg, 14%).

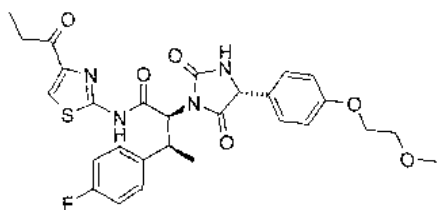
<347> HRMS: 관찰된 질량, 680.3118. 계산된 질량, 680.3113 (M+H).

<348> (3) {(R)-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필카르바모일]-메틸}-카르바산-tert-부틸 에스테르 (0.19 mmol) 를 0℃ 에서 디클로로메탄 (5 mL) 중의 트리플루오로아세트산의 30% v/v 용액에 용해시켰다. 2 시간 동안 교반 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 수용액 사이에 분배시켰다. 수층을 고체 중탄산나트륨의 첨가로 pH = 8 로 조정했다. 수층은 다시 에틸 아세테이트 (2×) 로 추출했다. 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여, 미정제 (2S,3S)-2-[(R)-2-아미노-2-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-아세틸아미노]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드를 수득하여 추가 정제없이 즉시 사용했다.

<349> (4) 미정제 (2S,3S)-2-[(R)-2-아미노-2-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-아세틸아미노]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 (≈0.19 mmol) 를 디이소프로필에틸아민 (160 μL, 122 mg, 0.94 mmol) 을 함유하는 테트라히드로퓨란 (10 mL) 에 용해시키고, 캐놀라를 통해 0℃ 에서 테트라히드로퓨란 (15 mL) 중의 디포스겐 (16 μL, 26 mg, 0.13 mmol) 의 용액으로 옮겼다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하고, 분리된 재료를 추가로 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔을 이용하는 예비 박층 크로마토그래피로 정제했다. 과량의 헥산을 이용한 디클로로메탄으로부터의 분리된 생성물의 석출로 (2S,3S)-2-{4-[4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일}-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드를 오프 화이트 고체로 수득했다 (32 mg, 29%).

<350> HRMS: 관찰된 질량, 606.2384. 계산된 질량, 606.2381 (M+H).

<351> p) (2S,3S)-3-(3-플루오로-페닐)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



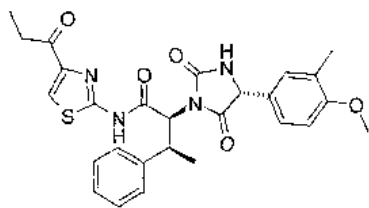
<352>

<353> (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-플루오로-페닐)-부티르산을 실시예 3 에 기재된 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-펜탄산의 합성과 유사한 방법으로 제조했다.

<354> HRMS: 관찰된 질량, 569.1866. 계산된 질량, 569.1865 (M+H).

<355> q) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.





<356>

<357>

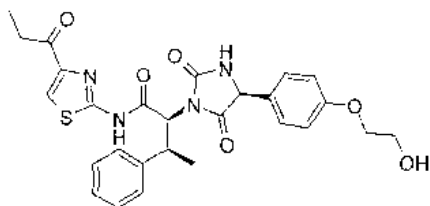
(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아세트산을 실시예 8g 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<358>

HRMS: 관찰된 질량, 543.1672. 계산된 질량, 543.1672 (M+H).

<359>

r) (2S,3S)-2-((S)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<360>

<361>

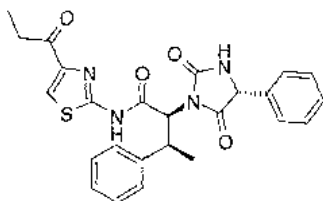
(S)-4-히드록시페닐글리신을 (R)-4-히드록시페닐글리신 대신 사용했다는 것을 제외하고, (2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 (실시예 5f) 와 유사한 방법으로 제조했다.

<362>

HRMS: 관찰된 질량, 537.1802. 계산된 질량, 537.1803 (M+H).

<363>

s) (2S,3S)-2-((R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<364>

<365>

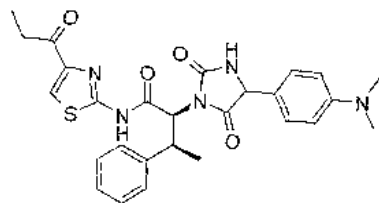
(R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-페닐글리신을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용했다는 점을 제외하고, 실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조했다.

<366>

HRMS: 관찰된 질량, 477.1595. 계산된 질량, 477.1591 (M+H).

<367>

t) (2S,3S)-2-[4-(4-디메틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<368>

<369>

tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸아미노-페닐)-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용했다는 것을 제외하고 실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조했다.

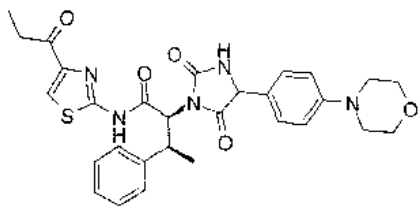
<370>

HRMS: 관찰된 질량, 520.2015. 계산된 질량, 520.2013 (M+H).

<371>

u)

(2S,3S)-2-[4-(4-모르폴린-4-일-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<372>

<373>

tert-부톡시카르보닐아미노-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용했다는 것을 제외하고 실시예 4 에 기재된 것과 같이 제조했다. tert-부톡시카르보닐아미노-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아세트산은, 4-모르폴린-4-일-벤즈알데히드를 4-티오메틸벤즈알데히드 대신 사용했다는 것을 제외하고 실시예 9 에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다. 4-모르폴린-4-일-벤즈알데히드는 하기와 같이 제조했다:

<374>

2-(4-요오도-페닐)-[1,3]디옥솔란 (960 mg, 3.477 mmol), 18-크라운-6 에테르 (1.021 g, 3.85 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)- 클로로포름 부가물 (36.35 mg, 0.0348 mmol), rac-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1-1'-비나프틸 (65.54 mg, 0.104 mmol) 및 나트륨-t-부톡시드 (447.9 mg, 4.52 mmol) 의 혼합물을 아르곤을 이용하여 완전히 탈기시켰다. 아르곤 하에 상기 혼합물에 무수 테트라히드로퓨란 (8 mL) 중의 금방 만든 증류 모르폴린 (324.6 mg, 3.651 mmol) 의 아르곤 탈기 용액을 첨가했다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 환류하여 2 시간 동안 가열했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 에 취하여 물 (3 x 50 mL) 로 세척하고, 에틸 아세테이트 (50 mL) 로 다시 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 잔사 (1.06 g) 로 농축했다. 잔사를 헥산 중 0 내지 25 % 에틸 아세테이트의 5% 마다의 단계의 구배로 용출하는 메탄올 불활성화 실리카 겔 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제했다. 4-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-페닐)-모르폴린을 헥산 중 20 내지 25 % 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼으로부터 용출했다. 농축시, 4-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-페닐)-모르폴린을 황갈색 고체로서 수득했다 (690 mg, 84.3 %).

<375>

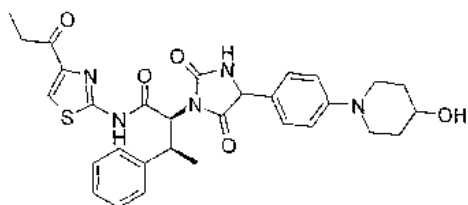
4-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-페닐)-모르폴린 (690 mg, 2.933 mmol) 의 메탄올 (5 mL) 중 혼합물을 10 방울의 진한 수성 염산으로 처리했다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 상기 용액에 5 방울의 물을 첨가하고 교반을 상온에서 2 시간 동안 지속했다. 이어서, 용액에 에틸 아세테이트 (50 mL) 를 첨가하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (2 x 50 mL) 으로 세척하고 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 4-모르폴린-4-일-벤즈알데히드를 황갈색의 끈적한 고체로서 수득했다 (550 mg, 98 %).

<376>

HRMS: 관찰된 질량, 562.2120. 계산된 질량, 562.2119 (M+H).

<377>

v) (2S,3S)-2-{4-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일}-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<378>

<379>

tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-페닐]-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 점을 제외하고 실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조했다. tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-페닐]-아세트산을, 피페리딘-4-올을 모르폴린 대신 사용한 점을 제외하고 실시예 5u 에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다.

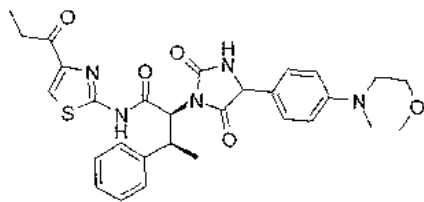
<380>

HRMS: 관찰된 질량, 576.2275. 계산된 질량, 576.2275 (M+H).

<381>

w) (2S,3S)-2-(4-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피

오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

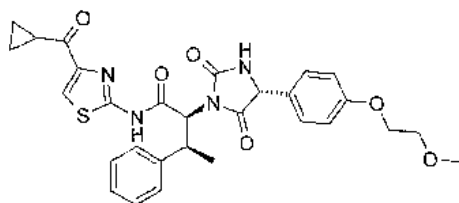


<382>

<383> tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 4 에 기재된 것과 같이 제조했다. tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-페닐}-아세트산을, (2-메톡시-에틸)-메틸-아민을 모르폴린 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 5u 에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다.

<384> HRMS: 관찰된 질량, 564.2279. 계산된 질량, 564.2275 (M+H)

<385> x) (2S,3S)-N-(4-시클로프로판카르보닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.

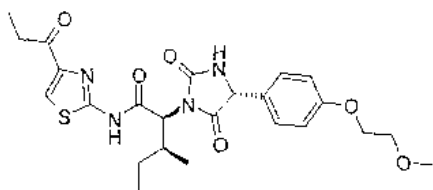


<386>

<387> 단계 4 에서 시클로프로필 마그네슘 클로라이드를 에틸 마그네슘 클로라이드 대신 사용하고, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4- 메티옥시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조했다.

<388> HRMS: 관찰된 질량, 563.1955. 계산된 질량, 563.1959 (M+H).

<389> y) (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜탄산 (4-프로피오닐-티아졸-2-일)-아미드.

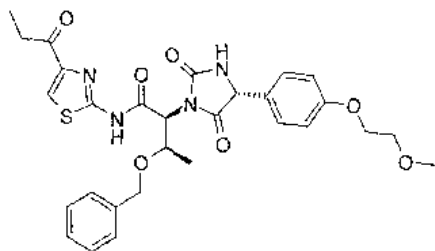


<390>

<391> (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 4 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<392> HRMS: 관찰된 질량, 503.1961, 계산된 질량, 503.1959 (M+H).

<393> z) (2S,3R)-3-벤질옥시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



<394>

<395>

(2S,3R)-3-벤질옥시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 점을 제외하고 실시예 4 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<396>

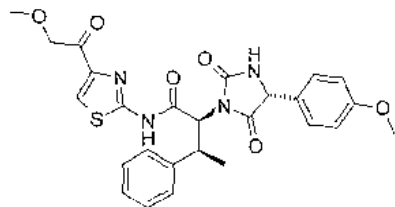
HRMS: 관찰된 질량, 581.2063, 계산된 질량, 581.2065 (M+H).

<397>

### 실시예 6

<398>

(2S,3S)-N-[4-(2-메톡시-아세틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<399>

<400>

(1) [4-(메톡시-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-카르바산-tert-부틸 에스테르 (17.0 g, 59.2 mmol) (실시예 4a 내지 4c 에 기재된 바와 같이 제조) 의 아세트니트릴 (250 mL) 중 용액에 탄산칼륨 (40.8 g, 295.2 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (1.4 g, 11.5 mmol) 에 이어 디-tert-부틸 디카르보네이트 (27.1 g, 124.2 mmol) 를 실온에서 첨가했다. 12 시간 동안 교반 후, 반응을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 진공 하에 제거했다.

미정제 생성물을 헥산 중 30% 에서 40% 까지의 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 [4-(메톡시-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-비스-(카르바산-tert-부틸 에스테르) 를 수득했다 (20.1 g, 88% 수율).

<401>

(2) -78℃ 로 냉각시킨 리튬 디소프로필아미드 (13.3 g, 124.1 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (100 mL) 중 용액에 -78℃ 에서 무수 테트라히드로퓨란 (20 mL) 중의 메틸 메톡시아세테이트 (12.9 g, 124.3 mmol) 를 적가했다. 혼합물을 -78℃ 에서 15 분 동안 교반했다. 무수 테트라히드로퓨란 (20 mL) 중 [4-(메톡시-메틸-카르바모일)-티아졸-2-일]-비스-(카르바산-tert-부틸 에스테르) (6.0 g, 15.5 mmol) 를 -78℃ 에서 상기 용액에 적가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 포화 수성 중탄산나트륨으로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 식염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 헥산 중 10% 내지 30% 까지의 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. 3-(2-비스-tert-부톡시카르보닐아미노-티아졸-4-일)-2-메톡시-3-옥소-프로피온산 메틸 에스테르를 백색 발포체로서 수득했다 (1.54 g, 23%).

<402>

(3) 3-(2-비스-tert-부톡시카르보닐아미노-티아졸-4-일)-2-메톡시-3-옥소-프로피온산 메틸 에스테르 (1.54 g, 3.6 mmol) 의 디클로로메탄 (15 mL) 중 용액에 0℃ 에서 트리플루오로아세트산 (7.2 mL) 를 첨가했다. 반응을 실온까지 승온시키고 4 시간 동안 교반했다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배했다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 추출물을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여, 3-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-메톡시-3-옥소-프로피온산 메틸 에스테르를 오일로서 수득했다 (800 mg, 97% 수율).

<403>

(4) 3-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-메톡시-3-옥소-프로피온산 메틸 에스테르 (765 mg, 3.3 mmol) 의 테트라히드로퓨란 (25 mL) 중 용액에 1 M 수성 수산화나트륨 (4.0 mL, 4.0 mmol) 을 실온에서 첨가했다. 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 0℃ 로 냉각시켰다. 1 N 수성 황산 (33 mL, 33.2 mmol) 을 첨가하고, 반응을 40

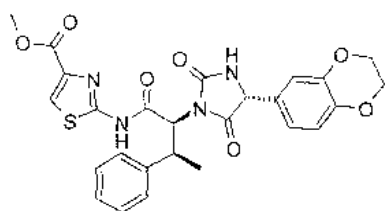
℃ 까지 30 분 동안 승온시켰다. 반응 혼합물을 이어서 0℃ 로 냉각시키고, 포화 수성 중탄산나트륨을 이용하여 염기성으로 만들었다. 현탁액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합된 유기 추출물을 물, 식염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 7:3 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-메톡시-에타논을 황색 오일로서 수득했다 (240 mg, 42% 수율).

<404> (5) 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로, (2S,3S)-N-[4-(2-메톡시-아세틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드를 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-메톡시-에타논 으로부터 제조했다.

<405> HRMS: 관찰된 질량, 507.2888. 계산된 질량, 507.2887 (M+H).

<406> 실시예 7

<407> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<408>

<409> (1) 메탄올 (400 mL) 중 2-아미노-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (38 g) (실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조합) 를 빙욕에서 냉각시키고, 이것에 0.5 시간에 걸쳐 25% 나트륨 메톡시드를 첨가했다. 빙욕을 0.5 시간 후 치웠다. 소량의 불용성 물질을 여과로써 제거하고 상기 황색 용액에 포화 수성 염화암모늄을 첨가하고, 반응 혼합물을 농축하여 과량의 메탄올을 제거했다. 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨을 이용하여 pH = 9.0 까지 염기성화시키고 1:1 에테르/테트라히드로퓨란 (3 × 200 mL) 으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세척했다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 소정의 잔류 용매를 여전히 함유하는 연황색 고체를 수득했다. 고체를 헥산에 현탁시키고, 5.5 cm 깔때기 상에서 여과한 후, 진공에서 건조시켜 2-아미노-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (15.6 g) 를 연황색 고체로서 수득했다.

<410> (2) N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중의 2-아미노-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.57 g, 3.62 mmol) 및 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 (Acros) (1.01 g, 3.62 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.59 g, 4.34 mmol) 및 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트 (1.65 g, 4.34 mmol) 를 상온에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물, 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산마그네슘). 용매의 증발 및 디클로로메탄 중 0.2 내지 1.5% 메탄올을 이용한 구배로 용출한 실리카 겔 상에서의 잔사의 크로마토그래피로 2-((2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.65 g, 43%) 를 수득했다.

<411> (3) 2-((2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.65 g, 1.54 mmol) 를 빙욕에서 디클로로메탄 (5 mL) 중에 혼합했다. 트리플루오로아세트산 (5 mL) 을 첨가하고 용액을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔사를 에테르로 석출시켰다. 혼합물을 세게 10 분 동안 교반한 후 여과했다. 고체를 수성 중탄산나트륨과 디클로로메탄 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발로 2-((2S,3S)-2-아미노-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.35 g, 71 %) 를 수득했다.

<412> (4) 2-((2S,3S)-2-아미노-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.255 g, 0.80 mmol), (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 (문헌 Bohme, E.H.W. 등, J. Med. Chem. 1980, 23, 405-412 의 과정에 따라 제조합), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.364 g, 0.96 mmol) 및 디이소프로필에틸 아민 (0.56 mol, 3.2 mmol) 을 빙욕에서 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 에 용해시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중의 1-히드록시벤조트리아졸 (0.13 g, 9.6 mmol) 를 적가했다. 0℃ 에서 교반을 30 분 동안 지속했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척했다. 유기층을 동부피의 디클로로메탄으로 희석하고, 상부에

황산나트륨의 층이 있고 1:1 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출하는 실리카 겔의 패드를 통해 여과했다.

용매의 증발로 백색 고체를 수득하고, 에테르/헥산으로 분쇄하여 미정제 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.49 g) 를 수득했다.

<413>

(5) 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.49 g, 0.80 mmol) 를 병용에서 디클로로메탄 (8 mL) 중에 교반했다. 트리플루오로아세트산 (8 mL) 을 첨가하고, 용액을 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 헥산/에테르로 석출시켰다. 혼합물을 세계 10 분 동안 교반한 후, 여과했다. 수득한 고체를 수성 중탄산나트륨과 디클로로메탄 사이에 분배했다. 유기층을 분리하고 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발로 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-아미노-2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.384 g, 94%) 를 수득했다.

<414>

(6) 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-아미노-2-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.380 g, 0.75 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.52 mL, 3 mmol) 의 테트라히드로퓨란 (7.5 mL) 중 용액을 0°C 에서 디포스겐 (0.48 mL, 4 mmol) 의 톨루엔 (7.5 mL) 및 테트라히드로퓨란 (7.5 mL) 의 혼합물 중 용액에 10 분에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 0°C 에서 20분 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트로 희석했다. 혼합물을 물, 식염수로 세척하고 건조시켰다 (황산나트륨). 용매의 증발 및 디클로로메탄 중 0.2 내지 1% 메탄올의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 잔사의 크로마토그래피로 (2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (0.22 g, 55%) 를 수득했다.

<415>

HRMS: 관찰된 질량, 537.1438. 계산된 질량, 537.1439 (M+H).

<416>

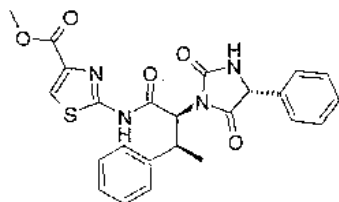
#### 실시예 8

<417>

실시예 7 에 기재된 것과 유사한 방법으로, 하기의 화합물을 제조했다.

<418>

a) 2-((2S,3S)-2-((R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<419>

<420>

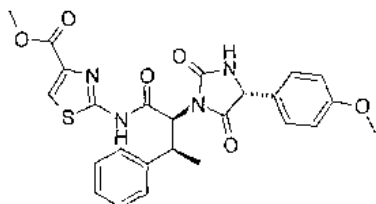
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0.2C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> 에 대한 분석치: C, 61.05; H, 5.04; N, 11.30; S, 6.47.

<421>

측정치: C, 61.27; H, 5.25; N, 10.95; S, 6.10.

<422>

b) 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<423>

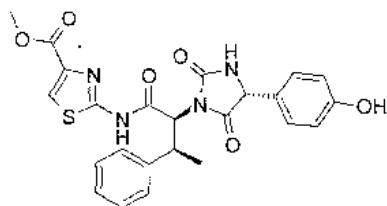
<424>

(R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 (Hyun, M. H.; Cho, Y. K. 등. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol. 2002, 25, 573-588.) 을, 실시예 7 (단계 4) 에서의 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용했다.



<425> HRMS: 관찰된 질량, 509.1485. 계산된 질량, 509.1490 (M+H).

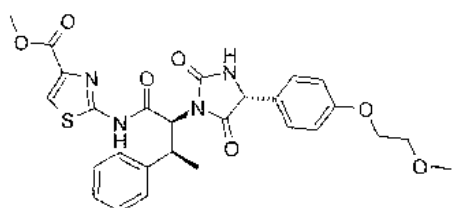
<426> c) 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-히드록시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<427>

<428> HRMS: 관찰된 질량, 495.1334. 계산된 질량, 495.1333(M+H).

<429> d) 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

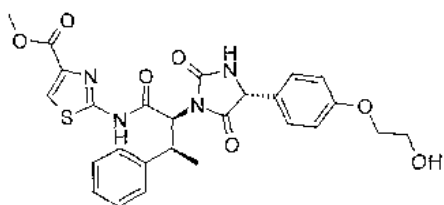


<430>

<431> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 7 (단계 4) 에서의 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용하여, 실시예 2b 에서 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<432> HRMS: 관찰된 질량, 553.1753. 계산된 질량, 553.1752 (M+H).

<433> e) 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-히드록시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

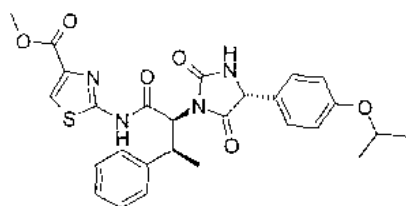


<434>

<435> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산을, 실시예 7 (단계 4) 에서의 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용하여, 실시예 2b 에 기재된 바와 같이 제조했다.

<436> HRMS: 관찰된 질량, 539.1595. 계산된 질량, 539.1595 (M+H).

<437> f) 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-이소프로폭시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



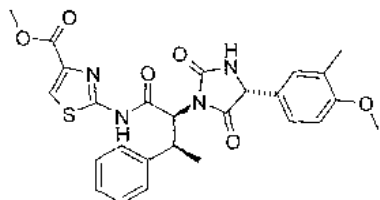
<438>

<439> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(1-메틸-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 8a 에서의 (R)-tert-부톡시카르

보닐아미노-4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산 대신 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<440> HRMS: 관찰된 질량, 537.1803. 계산된 질량, 537.1803 (M+H).

<441> g) 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부틸아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<442>

<443> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아세트산을 하기와 같이 제조했다.

<444> (1) 질소 하에 -78℃ 에서 (4-메톡시-3-메틸-페닐)-아세트산 (5.04 g, 27.97 mmol) 및 트리에틸아민 (3.9 mL, 27.97 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (100 mL) 중 용액에 트리메틸아세틸 클로라이드 (3.44 mL, 27.97 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 10 분 동안 교반하고, 0℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, -78℃ 로 다시 냉각시켰다. 동시에, 질소 하에 -78℃ 에서 (R)-(+)-4-벤질-2-옥사졸리딘 (4.96 g, 27.97 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (100 mL) 중 용액으로 채워진 별도의 플라스크에 n-부틸리튬 (14 mL, 28 mmol, 헥산 중 2 M) 의 용액을 적가했다. 제 2 의 반응 혼합물을 -78℃ 에서 20 분 동안 교반한 후, 캐놀라를 통해 -78℃ 에서 혼합 무수물을 포함하는 제 1 반응 플라스크로 옮겼다. 반응 혼합물을 0℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 실온으로 승온시키고 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (200 mL) 으로 켄칭시키고, 감압 하에 그의 원래 부피의 약 절반까지 농축하여 테트라히드로퓨란을 제거했다. 남은 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 × 250 mL) 로 추출했다. 유기층을 분리하고, 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축했다. 잔사를 1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (R)-4-벤질-3-[2-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아세틸]-옥사졸리딘-2-온을 연황색 오일로서 수득했다 (8.5 g, 89%).

<445> (2) 질소 하에 -78℃ 에서 (R)-4-벤질-3-[2-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아세틸]-옥사졸리딘-2-온 (8.5 g, 25 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (120 mL) 중 용액에 칼륨 헥사메틸디실라이드 (36 mL, 32.6 mmol, 테트라히드로퓨란 중 0.91 M) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, -78℃ 로 미리 냉각시킨 2,4,6-트리아이소프로필벤젠술포닐 아자이드 (8.8 g, 28.6 mmol) 의 테트라히드로퓨란 (80 mL) 중 용액을 캐놀라를 통해 적가했다. 반응 혼합물을 -78℃ 에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 아세트산 (5.4 당량, 8.2 g, 136 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 수조에서 35℃ 까지 승온시키고, 2 시간 동안 교반하고, 그 동안 주 구성원으로서의 원하는 생성물의 형성을 표시하는 박막 크로마토그래피에 의한 분석했다. 반응 혼합물을 더 적은 부피로 농축한 후, 물을 붓고 에틸 아세테이트 (2 × 200 mL) 로 추출했다. 유기층을 분리하고, 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축했다. 잔사를 2:1 디클로로메탄/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (R)-3-[(R)-2-아지도-2-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아세틸]-4-벤질-옥사졸리딘-2-온을 황색 오일로서 수득했다 (8.0 g, 84%).

<446> (3) 질소 하에 (R)-3-[(R)-2-아지도-2-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-아세틸]-4-벤질-옥사졸리딘-2-온 (8 g, 21 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (9.2 g, 42 mmol) 의 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 용액에 흑연 상의 10% 팔라듐 (3 g) 을 첨가했다. 수득한 현탁액을 Parr 장치에서 수소 하에 55 psi 의 압력으로 24 시간 동안 세계 교반했다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과하고, 여과액을 농축했다. 잔사를 1:4 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 [(R)-2-((R)-4-벤질-2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-1-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-카르bam산 tert-부틸 에스테르를 황색 오일로서 수득했다 (6.05 g, 63%).

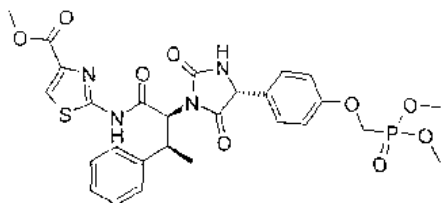
<447> (4) -10℃ 에서 [(R)-2-((R)-4-벤질-2-옥소-옥사졸리딘-3-일)-1-(4-메톡시-3-메틸-페닐)-2-옥소-에틸]-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (6.05 g, 13.3 mmol) 의 4:1 테트라히드로퓨란/물 (200 mL) 중 용액에 30% 과산화수소 수 (15 mL, 133 mmol) 및 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (1.63 g, 40 mmol) 의 물 (20 mL) 중 용액을 차례로



첨가했다. 반응 혼합물을 -10℃ 에서 교반하고, 반응의 진행은 박막 크로마토그래피로 모니터링했다. 4 시간 후, 박막 크로마토그래피는 출발 재료의 완전한 소진을 표시했다. 포화 아황산나트륨 수용액 (100 mL) 을 첨가했다. 감압 하에 혼합물을 그의 원래 부피의 절반까지 농축하여 테트라히드로퓨란을 제거한 후, 디클로로메탄 (2 × 100 mL) 으로 추출했다. 수층을 분리하고 시트르산 수용액을 이용하여 pH = 4 까지 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 250 mL) 로 추출했다. 유기층을 분리하고, 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 진공에서 건조시켜 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메톡시-3-페닐)-아세트산을 백색 발포체로 수득했다 (2.2 g, 58%).

<448> HRMS: 관찰된 질량, 523.1646. 계산된 질량, 523.1646 (M+H).

<449> h) 2-((2S,3S)-2-((R)-4-[4-(디메톡시-포스포릴메톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<450>

<451> tert-부톡시카르보닐아미노-[(R)-4-(디메톡시-포스포릴메톡시)-페닐]-아세트산을 하기와 같이 제조했다.

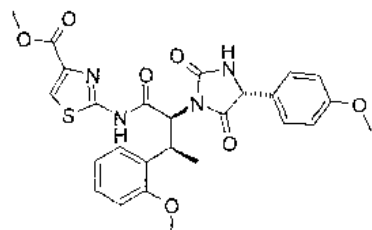
<452> 디메틸 포스포이트 (2.0 g, 18.2 mmol), 파라포름알데히드 (574 mg, 19.1 mmol) 및 트리에틸아민 (0.25 mL, 1.8 mmol) 을 배합하고 70℃ 까지 가열하여 맑은 용액을 수득했다. 1 시간 후, 반응을 냉각시키고 진공에서 밤새 농축하여 미정제 히드록시메틸-포스포산 디메틸 에스테르 (2.5 g) 를 수득했다.

<453> (2) -20℃ 에서 히드록시메틸-포스포산 디메틸 에스테르 (2.0 g, 14.5 mmol) 의 무수 디클로로메탄 (50 mL) 중 용액에 피리딘 (1.4 mL, 16.7 mmol) 에 이어 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (2.7 mL, 15.9 mmol) 을 첨가했다. 0℃ 에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실리카 겔의 박막이 있는 셀라이트를 통해 여과했다. 여과액을 차가운 1.0 N 수성 염산, 물, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 트리플루오로-메탄술폰산 디메톡시-포스포릴메틸 에스테르를 오일로서 수득했다 (2.1 g, 53%).

<454> (3) 수소화나트륨 (18.9 mg, 0.79 mmol) 을 빙욕에서 무수 디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시-페닐)-아세트산 (100 mg, 0.37 mmol) 에 첨가했다. 혼합물을 실온으로 승온시킨 후 트리플루오로-메탄술폰산 디메톡시-포스포릴메틸 에스테르 (122 mg, 0.45 mmol) 를 첨가했다. 실온에서 교반을 지속했다. 반응에 0.2 M 수성 염산 (10 mL) 을 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매의 증발로 tert-부톡시카르보닐아미노-[(R)-4-(디메톡시-포스포릴메톡시)-페닐]-아세트산 (120 mg, 83% 수율) 을 수득했다.

<455> HRMS: 관찰된 질량, 617.1459. 계산된 질량, 617.1466 (M+H).

<456> i) 2-((2S,3S)-3-(2-메톡시-페닐)-2-[4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

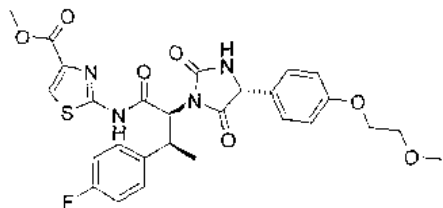


<457>

<458> (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(2-메톡시-페닐)-부티르산을 실시예 3 에서 기재된 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-펜탄산이 합성과 유사한 방법으로 제조했다.

<459> HRMS: 관찰된 질량, 539.1591. 계산된 질량, 539.1595 (M+H).

<460> j) 2-((2S,3S)-3-(4-플루오로-페닐)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-부틸아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



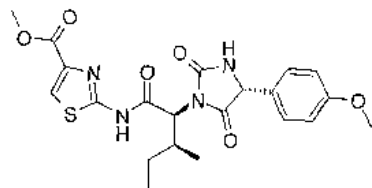
<461>

<462> (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-플루오로-페닐)-부티르산을 실시예 3 에 기재된 바와 같은 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-펜탄산의 합성과 유사한 방법으로 제조했다.

<463> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산을, 실시예 7 (단계 d) 에서의 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용하여, 실시예 2b 에서의 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[2-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-에톡시]-페닐}-아세트산의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<464> HRMS: 관찰된 질량, 571.1655. 계산된 질량, 571.1657 (M+H).

<465> k) 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3- 메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

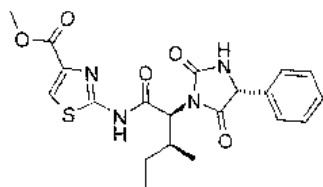


<466>

<467> 단계 2 에서 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 (실시예 1, 단계 5 에 기재된 바와 같이 제조함) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3- 디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<468> HRMS: 관찰된 질량, 483.1312. 계산된 질량, 483.1309 (M+Na).

<469> l) 2-[(2S,3S)-2-((R)-2,5-디옥소-4-페닐-이미다졸리딘-1-일)-3-메틸- 펜타노일아미노]-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

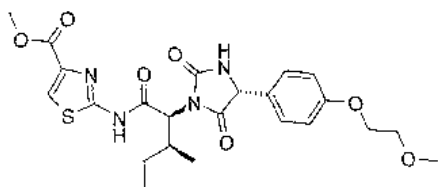


<470>

<471> 단계 2 에서 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-페닐글리신을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산을 사용한 것을 제외하고 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<472> HRMS: 관찰된 질량, 453.1205, 계산된 질량, 453.1203 (M+Na).

<473> m) 2-((2S,3S)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<474>

<475>

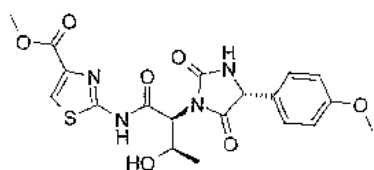
단계 2 에서 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3- 디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<476>

HRMS: 관찰된 질량, 505.1758, 계산된 질량, 505.1752 (M+H).

<477>

n) 2-((2S,3R)-3-히드록시-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<478>

<479>

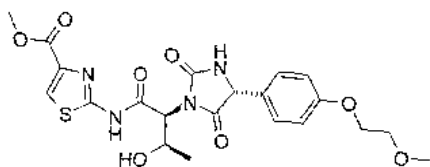
단계 2 에서 (2S,3R)-3-tert-부톡시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 (실시예 1, 단계 5 에 기재된 것과 같이 제조함) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3- 디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다. (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신과의 반응 전에, 0℃ 에서 약 30 분 동안 1:1 v/v 인 트리플루오로아세트산:메틸렌 클로라이드를 이용하여 2-((2S,3R)-3-tert-부톡시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르로부터 두 tert-부틸기를 제거했다. 용매 제거 후, 화합물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 및 포화 수성 염화나트륨으로 세척했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과 및 농축했다. 이에 수득한 미정제 생성물을 추가 정제없이 사용했다.

<480>

HRMS: 관찰된 질량, 449.1125, 계산된 질량, 449.1126 (M+ H).

<481>

o) 2-((2S,3R)-3-히드록시-2-[(R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



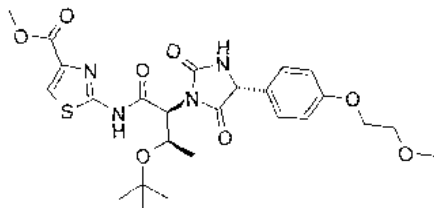
<482>

<483>

단계 2 에서 (2S,3R)-3-tert-부톡시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 점을 제외하고 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다. (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산과의 반응 전에, 1:1 v/v 인 트리플루오로아세트산:메틸렌 클로라이드를 이용하여 0℃ 에서 약 30 분 동안 처리하여 2-((2S,3R)-3-tert-부톡시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르로부터 두 tert-부틸을 제거했다. 용매 제거 후, 화합물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 포화 염화나트륨으로 세척했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과 및 농축했다. 이에 수득한 미정제 생성물을 추가 정제없이 사용했다.

<484> HRMS: 관찰된 질량, 515.1210, 계산된 질량, 515.1207 (M+H).

<485> p) 2-((2S,3R)-3-tert-부톡시-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

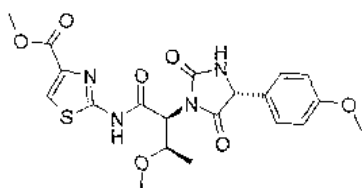


<486>

<487> 단계 2 에서 (2S,3R)-3-tert-부톡시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다. (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산과의 반응 전에, 1:2 v/v 인 트리플루오로아세트산:메틸렌 클로라이드를 이용하여 0℃ 에서 약 30 분 동안 2-((2S,3R)-3-tert-부톡시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르로부터 카르바메이트 tert-부틸기를 제거했다. 포화 수성 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트를 빠르게 교반되는 교반 반응 용액에 첨가하여 반응을 켜치시켰다. 에틸 아세테이트 및 물을 이용한 추가 회석 후, 유기층을 분리하고 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축했다.

<488> HRMS: 관찰된 질량, 549.2015, 계산된 질량, 549.2014 (M+H).

<489> q) 2-((2S,3R)-3-메톡시-2-((R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.

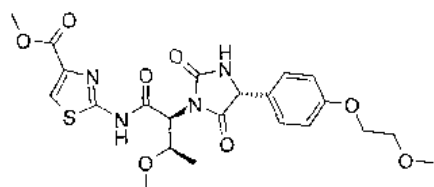


<490>

<491> 단계 2 에서 (2S,3R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메톡시-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 (실시예 1, 단계 5 에 기재된 바와 같이 제조함) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<492> HRMS: 관찰된 질량, 463.1284, 계산된 질량, 463.1282 (M+H).

<493> r) 2-((2S,3R)-3-메톡시-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<494>

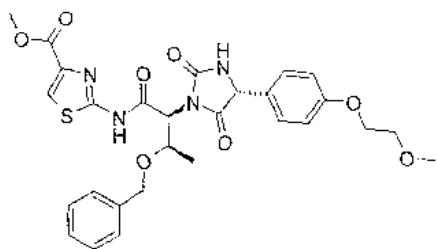
<495> 단계 2 에서 (2S,3R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메톡시-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 7 에서 기재된 것과 같이 제조했다.

<496> HRMS: 관찰된 질량, 507.1547, 계산된 질량, 507.1544 (M+H).

<497>

s)

2-((2S,3R)-3-벤질옥시-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<498>

<499>

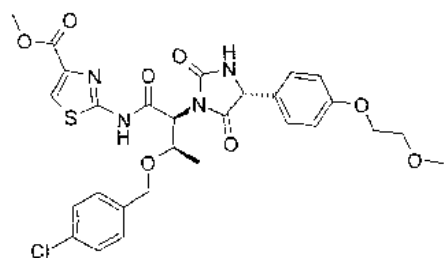
단계 2 에서 (2S,3R)-3-벤질옥시-2-tert-부톡시카르보닐아미노-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르복실아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<500>

HRMS: 관찰된 질량, 583.1860, 계산된 질량, 583.1857 (M+H).

<501>

t) 2-((2S,3R)-3-(4-클로로-벤질옥시)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<502>

<503>

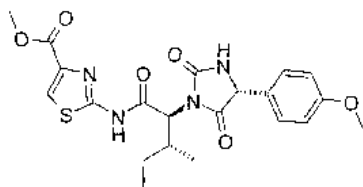
단계 2 에서 (2S,3R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(4-클로로-벤질옥시)-부티르산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<504>

HRMS: 관찰된 질량, 617.1465, 계산된 질량, 617.1468 (M+H).

<505>

u) 2-((2S,3R)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<506>

<507>

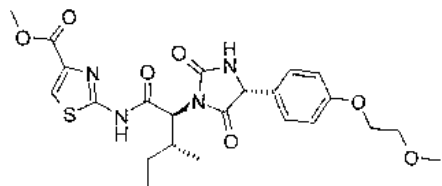
단계 2 에서 (2S,3R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, 단계 4 에서 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 (실시예 1, 단계 5 에 기재된 것과 같이 제조함) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<508>

HRMS: 관찰된 질량, 461.1490. 계산된 질량, 461.1490 (M+H).

<509>

v) 2-((2S,3R)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-메틸-펜타노일아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<510>

<511>

단계 2 에서 (2S,3R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-펜탄산을 (2S,3S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 대신 사용하고, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (2R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(2,3- 디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-아세트산 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<512>

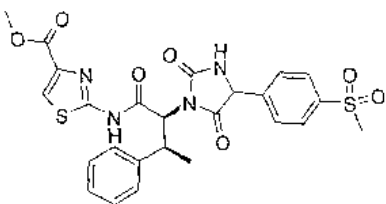
HRMS: 관찰된 질량, 505.1754. 계산된 질량, 505.1752 (M+H).

<513>

### 실시예 9

<514>

2-((2S,3S)-2-[4-(4-메탄술폰닐-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<515>

<516>

(1) 4-티오메틸벤즈알데히드(2.0 g, 13.00 mmol) 의 트리메틸실릴 시아나이드 (7 mL, 52.5 mmol) 중 용액을 촉매량의 요오드화아연으로 처리하고 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고 잔사를 메탄올 중 암모니아의 7 N 용액 (9 mL) 에 용해시켰다. 수득한 혼합물을 밀봉된 관에서 2 시간 동안 45°C 로 가열한 후 -20°C 로 냉각시켰다. 석출된 고체를 여과로써 수집하고 에테르로 세척하고 공기 중에 건조시킨 후 6 N 수성 염산에 용해시킨다. 혼합물을 밀봉된 관에서 5 시간 동안 110°C 에서 가열한 후, 냉각시키고 감압 하에 농축하여 고체 잔사를 수득했다. 상기 고체를 에테르로 분쇄하고, 공기 중에서 건조시키고 디옥산에 현탁시켰다. 현탁액을 포화 수성 탄산나트륨 (10 mL) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.4 g, 15.6 mmol) 로 처리하고 밤새 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 2 N 수성 염산 사이에 분배했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하고 고체 잔사를 헥산으로 분쇄하여 tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메틸술폰닐-페닐)-아세트산을 황색/브라운색 고체로서 수득했다 (2.3 g, 59%).

<517>

(2) 2-((2S,3S)-2-아미노-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (75 mg, 0.24 mmol) 및 tert-부톡시카르보닐아미노-(4- 메틸술폰닐-페닐)-아세트산 (77 mg, 0.26 mmol) 의 디클로로메탄 (10 mL) 중 용액을 0°C 에서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (50 mg, 0.26 mmol) 로 처리했다. 반응을 서서히 실온으로 승온시키고 60 시간 동안 교반했다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축했다. 잔사를 7:3 에틸 아세테이트/헥산까지의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. 크로마토그래피 후 수득한 재료를 추가로 과량의 헥산을 이용한 디클로로메탄 용액의 석출로 처리하여 2-((2S,3S)-2-[2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-(4-메틸술폰닐-페닐)-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 무정형 고체로서 수득했다 (115 mg, 80%).

<518>

(3) 2-((2S,3S)-2-[2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-(4-메틸술폰닐-페닐)-아세틸아미노]}-S-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (110 mg, 0.18 mmol) 를 0°C 에서 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산의 30% 용액에 용해시켰다. 2.5 시간 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 수성 포화 중탄산나트륨 사이에 분배했다. 수층을 고체 중탄산나트륨의 첨가로 pH = 8 로 조정한 후, 에틸 아세테이트로 2 회 추출했다. 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 오프 화이트 고체로 농축했다. 상기 고체를 디이소프로필 에틸 아민 (0.16 mL, 0.92 mmol) 의 디클로로메탄 (5 mL) 중 용액에 용해시키고, 수득한 용액을 디포스겐 (16  $\mu$ l, 0.13 mmol) 의 디클로로메탄 (5 mL) 중 혼합물에 0°C 에서 적가했다. 혼합물을 20 분 동안 교반한 후, 디클로로메탄과 물 사이에 분배했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 미정제



생성물로 농축했다. 3:2 까지의 구배의 에틸 아세테이트/헥산으로 용출한 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의한 정제 및 과량의 헥산을 이용한 디클로로메탄으로부터 크로마토그래피로 수득한 재료의 석출 후, 2-((2S,3S)-2-[4-(4-메틸술폰닐-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 무정형 고체로서 분리했다 (45 mg, 46%).

<519>

(4) 2-((2S,3S)-2-[4-(4-메틸술폰닐-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (R04919362-000) (40 mg, 0.08 mmol) 의 테트라히드로퓨란 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물 (20 mL) 중 용액을 0℃ 에서 3-클로로퍼벤조산 (75% 순도) (40 mg, 0.17 mmol) 으로 처리했다. 30 분 동안의 교반 후, 추가적인 테트라히드로퓨란 (6 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 서서히 실온으로 승온시키고 추가로 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 수성 포화 탄산나트륨 사이에 분배했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 잔사를 1:1 까지의 구배로 에틸 아세테이트:디클로로메탄으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. 디클로로메탄 용액으로부터 과량의 헥산을 이용한 크로마토그래피 후 수득한 재료의 석출로 2-((2S,3S)-2-[4-(4-메탄술폰닐-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 무정형 고체로서 수득했다 (29 mg, 65%).

<520>

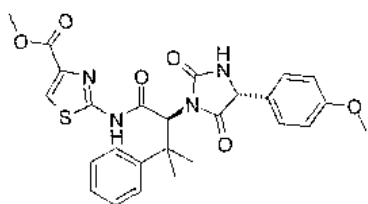
HRMS: 관찰된 질량, 계산된 질량, (M+H).

<521>

### 실시예 10

<522>

2-((S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<523>

<524>

2-((S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-메틸-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를, 문헌 [Niemann, J.A.; Coleman, J.E. 등, J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199] 의 과정에 따라 제조된 (S)-N-tert-부톡시카르보닐-3,3-디메틸페닐알라닌을 사용하여 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<525>

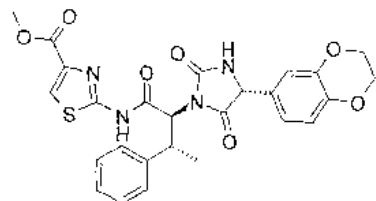
HRMS: 관찰된 질량, 523.1645. 계산된 질량, 523.1646 (M+H).

<526>

### 실시예 11

<527>

2-((2S,3R)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<528>

<529>

(1) 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.1 mmol) 을 -78℃ 에서 무수 테트라히드로퓨란 (60 mL) 중 (S)-3-페닐부티르산 (1.0 g, 6.1 mmol) 에 첨가하고, 이어서 피발로일 클로라이드 (0.83 mL, 6.7 mmol) 를 적가하여 백색 고체를 수득했다. 반응을 10 분 동안 실온으로 승온시킨 후, -78℃ 로 다시 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서는, n-부틸리튬 (4.6 mL, 11.6 mmol, 헥산 중 2.5 M) 을 무수 테트라히드로퓨란 중의 (S)-(+)-4-페닐-2-옥사졸리디논 (2.0 g, 12.2 mmol) 에 -78℃ 에서 첨가하고, 10 분 동안 교반되도록 했다. 리티에이트화 (lithiated) 옥사졸리디논을, 캐놀라를 통해 -78℃ 에서 혼합된 무수물로 옮기고 교반을 2 시간 동안 지속했다. 반응은 물 (25 mL) 로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 물, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물은 2:3 에틸 아세테이트/헥산으로 용출한 실리카 겔 상의



크로마토그래피로 정제하고, 수득된 고체는 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 (S)-4-페닐-3-((S)-3-페닐-부티릴)-옥사졸리딘-2-온 (1.63 g, 88% 수율) 을 수득했다.

<530> 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (2.0 mL, 1.8 mmol, 테트라히드로퓨란 중 0.91 M) 를 -78℃ 에서 무수 테트라히드로퓨란 (8 mL) 중 (S)-4-페닐-3-((S)-3-페닐-부티릴)-옥사졸리딘-2-온 (500 mg, 1.6 mmol) 에 첨가하고 1 시간 동안 교반했다. 별도의 플라스크에서, 2,4,6-트라이소프로필벤젠설포닐 아자이드 (625 mg, 2.0 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (10 mL) 중 용액을 -78℃ 에서 캐놀라를 통해 -78℃ 인 상기 음이온에 첨가하고, 교반을 2 시간 동안 지속했다. 아세트산 (0.45 mL, 7.8 mmol) 을 -78℃ 에서 반응에 첨가하고, 혼합물을 실온으로 승온시키고 밤새 교반했다. 혼합물에 물 (30 mL) 을 붓고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 추출물을 식염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물은 2:1 디클로로메탄/헥산을 사용한 실리카 겔 상에서 정제하여 (S)-3-((2S,3R)-2-아지도-3-페닐-부티릴)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온 (230 mg, 41%) 을 수득했다.

<531> (3) (S)-3-((2S,3R)-2-아지도-3-페닐-부티릴)-4-페닐-옥사졸리딘-2-온 (595 mg, 1.7 mmol) 의 에틸 아세테이트 (25 mL) 중 용액에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (815 mg, 3.7 mmol) 에 이어 탄소 상의 10% 팔라듐 (90 mg) 을 첨가하고, 밤새 상압 및 실온에서 반응시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 용매를 제거하여 [(1S,2R)-1-((S)-2-옥소-4-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-2-페닐-프로필]- 카르바산 tert-부틸 에스테르를 오일로서 수득했다 (710 mg, 99%).

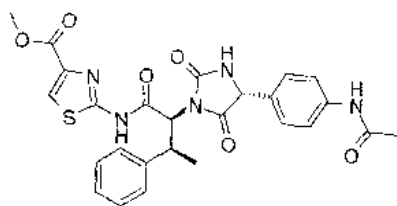
<532> 0℃ 에서 [(1S,2R)-1-((S)-2-옥소-4-페닐-옥사졸리딘-3- 카르보닐)-2-페닐-프로필]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (710 mg, 1.7 mmol) 의 테트라히드로퓨란 (18 mL) 및 물 (4 ml) 중 용액에 30% 과산화수소수 (1.5 mL, 15.1 mmol) 에 이어 1M 수성 수산화리튬 (5.0 mL, 5.0 mmol) 을 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 과량의 과산화수소를 2.0 M 수성 아황산수소나트륨 (15 mL, 30.1 mmol) 으로 킬링시켰다. 교반을 1 시간 동안 지속한 후, 디클로로메탄을 이용해 추출했다. 수층을 10% 수성 시트르산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 에틸 아세테이트 추출물을 물, 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 (2S,3R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산 (420 mg, 90% 수율) 을 수득했다.

<533> (5) 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로, 2-((2S,3R)-2-[(R)-4- (2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 (2S,3R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-S-페닐-부티르산으로부터 제조했다.

<534> HRMS: 관찰된 질량, 537.1439. 계산된 질량, 537.1439 (M+H).

<535> 실시예 12

<536> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-아세틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르.



<537>

<538> (1) 아미노-(4-아미노-페닐)-아세트산 디히드로클로라이드 (600 mg, 2.51 mmol) (US 3527793 에 기재된 바와 같이 제조) 및 트리에틸아민 (1.1 mL, 7.53 mmol) 의, 3:1 혼합물인 테트라히드로퓨란/물 (60 mL) 중 용액에 디-tert-부틸디카르보네이트 (1.4 g, 6.27 mmol) 를 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 교반되도록 한 후 에틸 아세테이트와 1N 수성 염산 사이에 분배했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축했다. 잔사를 소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 과량의 헥산으로 석출시켜 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-아세트산을 백색 고체로서 수득했다 (730 mg, 79%).

<539> HRMS: 관찰된 질량, 389.1681. 계산된 질량, 389.1683 (M+H).

<540> (2) (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-아세트산 (420 mg, 1.13 mmol) 및 (2S,3S)-2-(2-아미노-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (300 mg, 0.94 mmol) (실시예 7 에 기재된 것과 같이 제조) 의 디클로로메탄 (50 mL) 중 용액에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디

이미드 히드로클로라이드 (220 mg, 1.13 mmol) 를 0℃ 에서 첨가했다. 반응 혼합물을 상온으로 서서히 승온시키고, 밤새 교반한 후 디클로로메탄과 물 사이에 분배했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 수득했다. 헥산 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트의 구배로 용출한 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의한 정제에 이은 과량의 헥산을 이용한 디클로로메탄으로부터 생성물의 석출로 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했다 (520 mg, 82%).

<541> HRMS: 관찰된 질량, 668.2746. 계산된 질량, 668.2749 (M+H).

<542> (3) 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (510 mg, 0.76 mmol) 를 디클로로메탄 중 30% v/v 트리플루오로아세트산 용액 (10 mL) 에 0℃ 에서 용해시켰다. 혼합물을 0℃ 에서 2.5 시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트와 포화 탄산나트륨 사이에 분배했다. 수층을 고체 탄산나트륨의 첨가로 pH = 9 로 조정하고, 유기층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과 및 농축했다. 잔사를 추가 정제없이 테트라히드로퓨란 (50 mL) 에 용해시키고, 수득한 용액을 0℃ 로 냉각시켰다. 디-tert-부틸디카르보네이트 (167 mg, 0.76 mmol) 의 테트라히드로퓨란 (5 mL) 중 용액을 적가하고, 밤새 교반한 후 반응 혼합물을 증발시키고 잔사를 헥산 중 0 내지 100% 의 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-(4-아미노-페닐)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 백색 고체로서 수득했다 (250 mg, 58%).

<543> HRMS: 관찰된 질량, 568.2223. 계산된 질량, 568.2225 (M+H).

<544> (4) 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-(4-아미노-페닐)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (100 mg, 0.177 mmol) 의 디클로로메탄 (10 mL) 중 차가운 용액에 트리에틸아민 (50  $\mu$ l, 0.354 mmol) 에 이어 무수 아세트산 (22  $\mu$ l, 0.212 mmol) 을 첨가했다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 용매를 진공에서 제거하고 잔사를 헥산 중 10% 내지 75% 의 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-(4-아세틸아미노-페닐)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하여 후속 합성 단계에서 바로 사용했다 (107 mg, 98%).

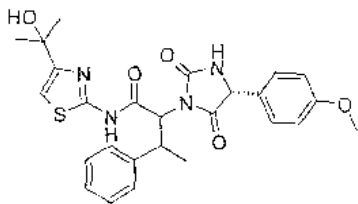
<545> (5) 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-(4-아세틸아미노-페닐)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (107 mg, 0.175 mmol) 의 디클로로메탄 (6 mL) 중 차가운 용액에, 트리플루오로아세트산 (4 mL) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반한 후 진공에서의 증발로 제거했다. 잔사에 디에틸 에테르 (10 mL) 를 첨가하고, 수득한 현탁액을 원심분리로 분리했다. 고체를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨으로 세척했다. 수층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL) 로 추출했다. 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 미정제 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-(4-아세틸아미노-페닐)-2-아미노-아세틸아미노]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르를 수득하여 후속 합성 단계에서 바로 사용했다.

<546> (6) 미정제 2-((2S,3S)-2-[(R)-2-(4-아세틸아미노-페닐)-2-아미노-아세틸아미노]-S-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (=0.175 mmol) 를 디클로로메탄 (10 mL) 에 용해시키고 디이소프로필에틸아민 (72  $\mu$ l, 0.41 mmol) 을 첨가했다. 수득한 혼합물을 디포스젠 (13  $\mu$ l, 0.109 mmol) 의 디클로로메탄 (10 mL) 중 빙냉 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (100 mL) 로 희석하고, 0.2 M 수성 염산, 포화 수성 중탄산나트륨, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고, 용매를 진공에서 제거했다. 잔사를 헥산 중 50% 내지 100% 의 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-아세틸아미노-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 메틸 에스테르 (70 mg, 74%) 를 수득했다.

<547> HRMS: 관찰된 질량, 536.1599. 계산된 질량, 536.1599 (M+H).

<548> 실시예 13

<549> N-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<550>

<551>

(1) (4-아세틸-티아졸-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 실시예 4a 내지 4d 에서의 (4-프로피오닐-티아졸-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<552>

(2) (4-아세틸-티아졸-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (500 mg, 2.06 mmol) 를 무수 테트라히드로퓨란 (8 mL) 에 취하여 병속에서 냉각시켰다. 여기에 디에틸 에테르 중 메틸 마그네슘 브로마이드 (2.752 mL, 8.256 mmol) 의 3 M 용액을 5 분에 걸쳐 첨가했다. 30 분 후, 디에틸 중 메틸 마그네슘 브로마이드 (1 mL, 3 mmol) 의 3 M 용액을 추가로 첨가했다. 30 분 후, 디에틸 에테르 중 3 M 메틸 마그네슘 브로마이드 (1 mL, 3 mmol) 의 추가적인 분취물을 첨가했다. 추가적인 30 분 후 반응 혼합물 조성에서 추가의 변화는 관찰되지 않았다. 반응 혼합물은 테트라히드로퓨란 (5 mL) 으로 희석하고 실온으로 승온시켰다. 2 시간 후, 박막 크로마토그래피는 반응 혼합물의 조성에 아무런 변화가 없음을 나타냈다. 반응 혼합물을 병속에서 냉각시키고, 포화 수성 염화암모늄을 서서히 첨가했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 식염수로 세척했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 점성질의 오일을 수득했다.

미정제 생성물을 1:19 내지 1:4 구배의 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 [4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 백색 발포체로 수득했다 (250 mg, 47%).

<553>

(3) [4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (250 mg, 0.92 mmol) 를 무수 디클로로메탄에 취해 병속에서 냉각시켰다. 여기에 트리플루오로아세트산을 첨가하고 혼합물을 0℃ 에서 4 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고 잔사를 디클로로메탄과 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배했다.

유기층을 분리해 내고 수층을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 1:99 내지 3:97 구배의 메탄올:디클로로메탄으로 용출하는 실리카 겔 상에서 잔사를 크로마토그래피하여 [4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-카르바산 (56 mg, 39%) 을 백색 고체로서 수득했다.

<554>

(4) 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로 N-[4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드를 [4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티아졸-2-일]-카르바산 및 2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-페닐-부티르산으로부터 제조했다.

<555>

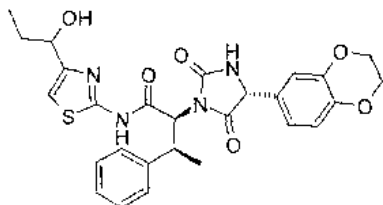
HRMS: 관찰된 질량, 509.1853. 계산된 질량, 509.1853(M+H).

<556>

#### 실시예 14

<557>

(2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-[4-(1-히드록시-프로필)-티아졸-2-일]-3-페닐-부티르아미드.



<558>

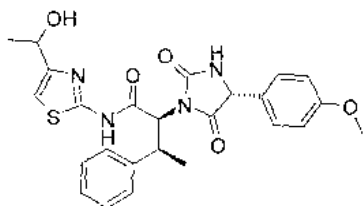
<559>

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드 (실시예 5a 로부터) (20 mg, 0.037 mmol) 를 따뜻한 무수 메탄올 (5 mL) 에 용해시켰다. 반응 혼합물을 병속에서 냉각시키고, 나트륨 보로히드라이드 (1.56 mg, 0.041 mmol) 를 첨가했다. 반응을 5℃ 에서 30 분 동안 교반하고, 추가적인 나트륨 보로히드라이드 (1.56 mg, 0.041 mmol) 를 첨가하고, 교반을 1 시간 동안 지속했다. 맑은 용액을 1.5 N 수성 인산수소칼륨 (1 mL) 으로 처리하고, 흐릿한 혼합물을 수 분간 교반한 후, 포화 식염수로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 × 25

mL) 로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 포화 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축했다. 연황색 잔사를 소량의 디클로로메탄 (0.5 mL) 에 취한 후, 디에틸 에테르 (2 mL) 를 처리하고, 상기 탁한 용액을 헥산 (3 mL) 으로 더 석출했다. 혼합물을 5 분 동안 교반한 후, 1.7 cm 깔때기에서 여과하고, 헥산으로 세척하고 공기 중에서 건조시켜 (2S,3S)-2-[(R)-4-(2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥신-6-일)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-[4-(1-히드록시-프로필)-티아졸-2-일]-3-페닐-부티르아미드를 백색 고체로서 수득했다 (14.5 mg, 73%).

<560> HRMS: 관찰된 질량, 537.1801. 계산된 질량, 537.1803 (M+H).

<561> b) (2S,3S)-N-[4-(1-히드록시-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<562>

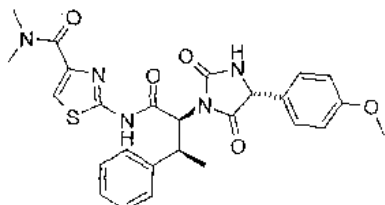
<563> 실시예 14a 에 기재된 것과 비슷한 방법으로, (2S,3S)-N-[4-(1-히드록시-에틸)-티아졸-2-일]-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드를, 실시예 1 에 기재된 순서대로 제조한(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드로부터 제조했다.

<564> HRMS: 관찰된 질량, . 계산된 질량, (M+H).

<565>

#### 실시예 15

<566> 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 디메틸아미드.



<567>

<568> 실시예 1 에 기재된 것과 비슷한 방법으로, 2-((2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티릴아미노)-티아졸-4-카르복실산 디메틸아미드로부터 제조했다.

<569> 2-아미노-티아졸-4-카르복실산 디메틸아미드를 하기와 같이 제조했다.

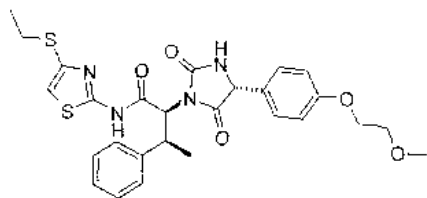
<570> (1) 2-tert-부톡시카르보닐아미노-티아졸-4-카르복실산 (0.5 g, 2 mmol) (실시예 4a 및 4b 에 기재된 것과 같이 제조함) 의 티오닐 클로라이드 (10 mL) 중 용액을 환류 (80℃) 에서 2 시간 동안 가열했다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔사에 테트라히드로퓨란 중디메틸아민의 2 M 용액 (10 mL, 20 mmol) 및 메탄올 (10 mL) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔사를 2:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (4-디메틸카르바모일-티아졸-2-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르를 황색 발포체로서 수득했다 ( 0.26 g , 48%).

<571> (2) (4-디메틸카르바모일-티아졸-2-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (0.26 g, 0.95 mmol) 의 디클로로메탄 (10 mL) 중 용액에 트리플루오로아세트산 (10 mL, 130 mmol) 을 첨가했다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에 농축했다. 포화 중탄산나트륨 수용액 (50 mL) 을 첨가하여 잔사를 중화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다 (2 × 100 mL). 유기층을 분리하고, 감압 하에 농축하고 진공에서 건조시켜 미정제 2-아미노-티아졸-4-카르복실산 디메틸아미드를 황색 검으로서 수득하여 추가 정제없이 사용했다 (0.14 g, 86%).

<572> HRMS: 관찰된 질량, 522.1803. 계산된 질량, 522.1806 (M+H).

<573> 실시예 16

<574> (2S,3S)-N-(4-에틸술파닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.



<575>

<576> 4-에틸술파닐-티아졸-2-일아민을 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에탄논 대신 사용하고, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-아세트산 (실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조) 을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4- 메티옥시페닐글리신 대신 사용한 점을 제외하고 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제조했다. 4-에틸술파닐-티아졸-2-일아민은 하기와 같이 제조했다:

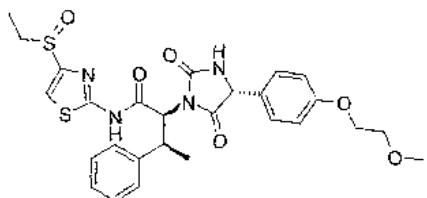
<577> (1) N-tert-부톡시카르보닐-티오우레아 (0.600 g, 3.40 mmole) 를 에탄올 (5 mL) 에 현탁시키고, 혼합물을 빙수욕에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 브로모-티오아세트산 S-에틸 에스테르 (0.880 g [75% 순도]; 3.61 mmole) 의 에탄올 (5 mL) 중 용액을 첨가했다. 첨가 완료에 이어, 혼합물을 실온으로 승온시키고 밤새 교반했다. 20 시간 후, 반응을 농축했다. 잔사를 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배했다. 유기상을 물 및 식염수로 세척했다. 이어서, 수상을 메틸렌 클로라이드로 다시 세척했다. 2 개의 유기상을 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축했다. 미정제 물질을 20% v/v 에틸 아세테이트: 헥산으로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (4-에틸술파닐-티아졸-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 수득했다 (0.514 g, 58%).

<578> (2) (4-에틸술파닐-티아졸-2-일)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.583 g, 2.24 mmole) 를 메틸렌 클로라이드 (9 mL) 에 용해시키고, 수득한 용액을 빙수욕에서 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산 (5 mL) 을 상기 용액에 적가했다. 용액을 아르곤 분위기 하에 3 시간 동안 교반한 후, 냉각조를 서서히 승온시켰다. 반응 종결시, 욕의 온도는 12℃ 였다. 반응을 농축시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드에 다시 용해시키고 농축했다. 이것을 2 회 더 반복하여 대부분의 트리플루오로아세트산을 제거했다. 최종 농축에 이어, 잔사를 메틸렌 클로라이드에 다시 용해시키고, 포화 중탄산나트륨, 물 및 식염수로 세척했다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 4-에틸술파닐-티아졸-2-일아민을 수득했다 (0.256 g, 65%).

<579> HRMS: 관찰된 질량, 555.1731. 계산된 질량, 555.1731 (M+H).

<580> 실시예 17

<581> (2S,3S)-N-(4-에탄술파닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.



<582>

<583> (2S,3S)-N-(4-에틸술파닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드 (0.135 g, 0.24 mmole) (실시예 16 에 기재된 바와 같이 제조회) 를 무수 테트라히드로퓨란 (15 mL) 에 용해시켰다. 상기 용액에 m-클로로퍼벤조산 (0.066 g, 0.27 mmole) 의 테트라히드로퓨란 (8 mL) 중 용액을 첨가했다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 반응을 농축했다. 잔사를 차가운 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 포화 중탄산나트륨으로 2 회, 식염수로 2 회 세척했다. 각각의 수층을 제 2 분량의 메틸렌 클로라이드로 다시 세척했다. 상기 2 개의 유기상을 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축했다. 미정제 물질은 50 내지 100% v/v 구배의, 헥산 중 에틸 아세테이트로 용출한 후, 에틸 아세테이트 중

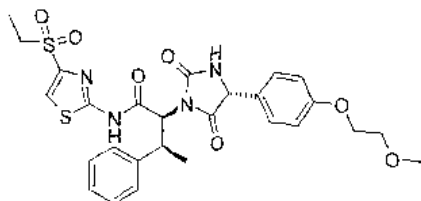


5% v/v 메탄올로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 (2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드 (0.103 g, 75%) 를 수득했다. 상기 물질을 물질의 또다른 बै치와 함께 조합하여, 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 헥산을 첨가하여 생성물인 (2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드 (0.117 g) 를 석출시켰다.

<584> HRMS: 관찰된 질량, 571.1682. 계산된 질량, 571.1680 (M+H).

<585> **실시예 18**

<586> (2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.



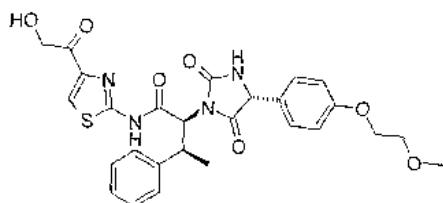
<587>

<588> (2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드 (0.128 g, 0.23 mmole) (실시예 16 에 기재된 바와 같이 제조합) 를 무수 테트라히드로퓨란 (15 ml) 에 용해시켰다. 상기 용액에 테트라히드로퓨란 (8 mL) 중 m-클로로퍼벤조산 (0.133 g, 0.46 mmole) 의 용액을 첨가했다. 실온에서 18 분 동안 교반한 후, 반응을 농축했다. 잔사를 차가운 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 포화 수성 중탄산나트륨으로 2 회, 식염수로 2 회 세척했다. 각각의 수층을 제 2 분량의 메틸렌 클로라이드로 다시 세척했다. 두 유기상을 조합하여, 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축했다. 미정제 물질을 50 내지 100% v/v 구배의 에틸 아세테이트: 헥산에 이어 에틸 아세테이트 중 5% v/v 메탄올로 용출하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제했다. 순수 분획을 조합하고 농축했다. 잔사를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고, 수득한 용액에 헥산을 첨가하여 생성물인 (2S,3S)-N-(4-에탄술폰닐-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드를 석출시켰다 (0.095 g, 68%).

<589> HRMS: 관찰된 질량, 587.1631. 계산된 질량, 587.1629 (M+H).

<590> **실시예 19**

<591> (2S,3S)-N-[4-(2-히드록시-아세틸)-티아졸-2-일]-2-((R)-4-[4-(2-메톡시-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.



<592>

<593> 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-히드록시-에타논을 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-에타논 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 2c 에 기재된 바와 같이 제조했다. 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-히드록시-에타논을 하기에 기재된 바와 같이 제조했다.

<594> (1) 에틸 2-아미노티아졸-4-일글리옥실레이트 (4g, 19.38 mmol) 를 메탄올 (50 mL) 에 취하고, 85°C 에서 p-톨루엔술폰산 (0.94 g, 0.25 mmol) 를 1 시간 동안 첨가했다. 여기에 p-톨루엔술폰산 (3.1 g, 0.75 mmol) 을 첨가하고, 교반을 24 시간 동안 지속했다. p-톨루엔술폰산을 500 mg 분량 (24 시간 및 48 시간 후 2 회 이상의 첨가) 으로 첨가한 후 85°C 에서 72 시간 동안 교반하고, 그 동안 NMR 은 50 % 를 초과하여 원하는 생성물로 변환되었음을 표시했다. 반응 혼합물을 약 10 mL 까지 농축한 후, 에틸 아세테이트 (200 mL) 로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (각각 약 100 mL) 및 포화 식염수 (100 mL) 로 3 회 세척했다. 수층을 다시 에틸 아세테이트 (각각 100 mL) 로 3 회 추출했다. 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고

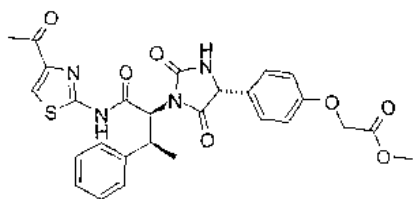
농축하여 황색 잔사를 수득해, 실리카 겔 상에 흡수시키고 v/v 헥산 중 에틸 0 내지 70% 에서 10% 단위 구배로 용출한 후, 100 % 에틸 아세테이트로 용출하는 메탄을 불활성화 실리카 겔 컬럼으로 정제했다. 분획을 포함하는 생성물을 모아 진공에서 농축하여 (2-아미노-티아졸-4-일)-디메톡시-아세트산 메틸 에스테르 (1.73 g, 39 %) 를 수득했다.

<595> (2) (2-아미노-티아졸-4-일)-디메톡시-아세트산 메틸 에스테르 (850 mg, 3.66 mmol) 의 무수 테트라히드로퓨란 (40 mL) 중 용액을 5 분에 걸쳐 실온에서 여러 번 나누어 리튬 알루미늄 하이드라이드 (73 mg, 1.83 mmol) 로 처리했다. 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 리튬 알루미늄 하이드라이드 (36 mg 0.91 mmol) 를 여러 번 나누어 처리하고 4 시간 동안 교반했다. 냉장고에서 밤새 보관한 후, 반응 혼합물을 얼음 조각 (약 10 g) 으로 처리한 후 물 (20 mL) 로 희석했다. 혼합물을 2N 수성 황산 (약 0.5 ml) 으로 산성화시킨 후, 진공에서 농축하여 테트라히드로퓨란을 제거했다. 수성 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨을 이용하여 pH 7.0 로 중화시키고 에틸 아세테이트 (8 x 50 mL) 로 추출했다. 유기 용액을 식염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축하여 끈끈한 발포체를 수득했다 (650 mg). 잔사를 메틸렌 클로라이드 중 0 내지 6% 메탄올을 1% 단위로 한 구배로 용출하는 메탄을 불활성화 실리카 겔 컬럼 상에서의 크로마토그래피로 정제했다. 생성물은 컬럼으로부터 메틸렌 클로라이드 중 4 내지 6% 메탄올로 컬럼으로부터 용출했다. 농축 후, 1-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-히드록시-에탄올을 황색 발포체로서 수득했다 (210 mg, 28%).

<596> HRMS: 관찰된 질량, 553.1752. 계산된 질량, 553.1752 (M+H).

<597> 실시예 20

<598> (4-{(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-아세틸-티아졸-2-일카르바모일)-2-페닐-프로필]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-4-일}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르.



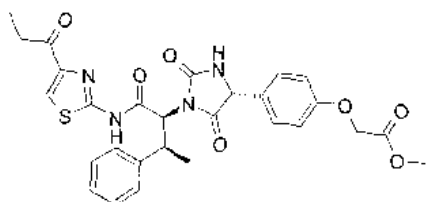
<599>

<600> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메톡시카르보닐메톡시-페닐)-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 1 에 기재된 것과 같이 제조했다. (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메톡시카르보닐메톡시-페닐)-아세트산을, 메틸 브로모아세테이트를 메틸 요오다이드 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조했다.

<601> HRMS: 관찰된 질량, 551.1597. 계산된 질량, 551.1595 (M+H).

<602> 실시예 21

<603> (4-{(R)-2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르.



<604>

<605> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메톡시카르보닐메톡시-페닐)-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 4 에 기재된 것과 같이 제조했다. (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4- 메톡시카르보닐메톡시-페닐)-아세트산을 실시예 20 에 기재된 것과 같이 제조했다.

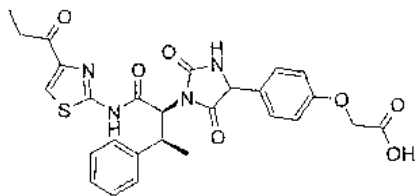
<606> HRMS: 관찰된 질량, 565.1754. 계산된 질량, 565.1752 (M+H).

<607> 실시예 22

<608> (4-{2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일}-페녹



시)-아세트산.



<609>

<610>

(4-((R)-2,5-디옥소-1-[(1S,2S)-2-페닐-1-(4-프로피오닐-티아졸-2-일카르바모일)-프로필]-이미다졸리딘-4-일}-페녹시)-아세트산 메틸 에스테르 (실시예 21 에 기재된 것과 같이 제조함) 를 수성 테트라히드로퓨란 중의 리튬 히드록시드 모노히드레이트를 이용하여 가수분해하여 제조함. 메틸 에스테르의 가수분해에 이용된 조건 하에, 라세미화가 이미다졸리딘디온 고리의 4-위치에서 발생했다.

<611>

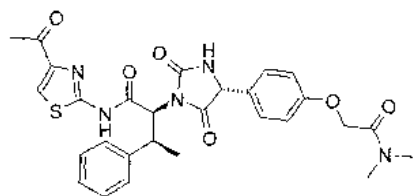
HRMS: 관찰된 질량, 551.1598. 계산된 질량, 551.1595 (M+H).

<612>

### 실시예 23

<613>

(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<614>

<615>

(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메틸옥시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 1 에 기재된 것과 같이 제조했다. (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4- 디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을, 공지된 화합물 2-클로로-N,N-디메틸-아세트아미드를 메틸 요오다이드 대신 사용한 것을 제외하고 실시예 1 에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조했다.

<616>

HRMS: 관찰된 질량, 564.1912. 계산된 질량, 564.1912 (M+H).

<617>

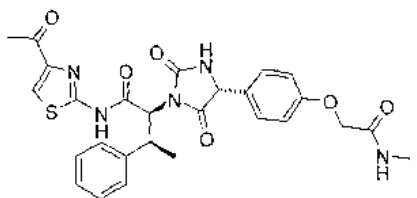
### 실시예 24

<618>

실시예 23 에 기재된 것과 유사한 방법으로, 하기 화합물을 제조했다.

<619>

a)  
(2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<620>

<621>

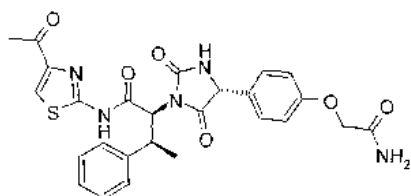
(R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조 및 사용했다.

<622>

HRMS: 관찰된 질량, 550.1757. 계산된 질량, 550.1755 (M+H).

<623>

b) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.

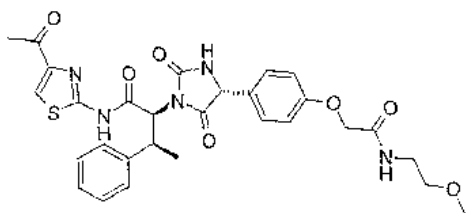


<624>

<625> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조 및 사용했다.

<626> HRMS: 관찰된 질량, 532.1628. 계산된 질량, 532.1625 (M+H).

<627> c) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.

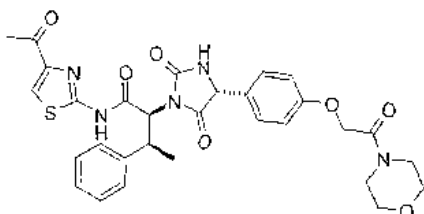


<628>

<629> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-아세트산을, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조 및 사용했다.

<630> HRMS: 관찰된 질량, 594.2014. 계산된 질량, 594.2017(M+H).

<631> d) (2S,3S)-N-(4-아세틸-티아졸-2-일)-2-((R)-4-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.

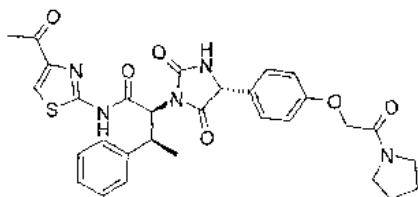


<632>

<633> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-아세트산을, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조 및 사용했다.

<634> HRMS: 관찰된 질량, 606.2009. 계산된 질량, 606.2017 (M+H).

<635> e) (2S,3S)-N-(4-아세틸티아졸-2-일)-2-((R)-2,5-디옥소-4-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-부티르아미드.



<636>

<637> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산을, (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조 및 사용했다.

<638> HRMS: 관찰된 질량, 590.2063. 계산된 질량, 590.2068 (M+H).

<639> 실시예 25

<640> (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

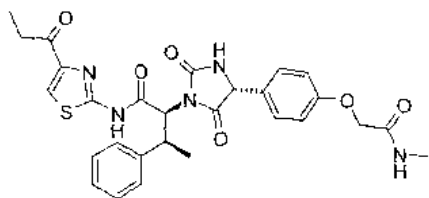
<641> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메티옥시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 4 에 기재된 바와 같이 제조했다. (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4- 디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을 실시예 23 에 기재된 바와 같이 제조했다.

<642> HRMS: 관찰된 질량, 578.2066. 계산된 질량, 578.2068 (M+H).

<643> 실시예 26

<644> 실시예 25 에 기재된 것과 유사한 방법으로, 하기의 화합물을 제조했다.

<645> a) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

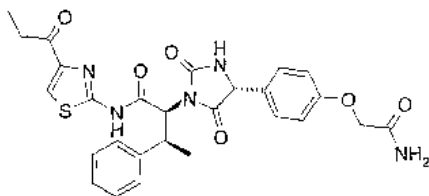


<646>

<647> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을 실시예 24a 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<648> HRMS: 관찰된 질량, 564.1915. 계산된 질량, 564.1912 (M+H).

<649> b) (2S,3S)-2-[(R)-4-(4-카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

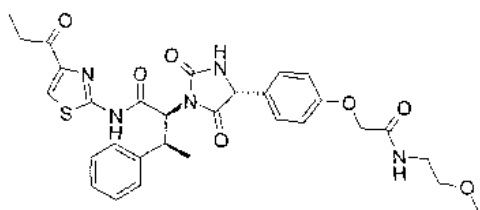


<650>

<651> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-카르바모일메톡시-페닐)-아세트산을 실시예 24b 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<652> HRMS: 관찰된 질량, 550.1755. 계산된 질량, 550.1755 (M+H).

<653> c) (2S,3S)-2-((R)-4-(4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일)-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드

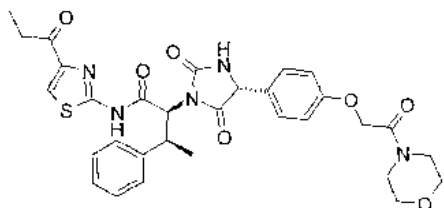


<654>

<655> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-{4-[(2-메톡시-에틸카르바모일)-메톡시]-페닐}-아세트산을 실시예 24c 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<656> HRMS: 관찰된 질량, 608.2169. 계산된 질량, 608.2174 (M+H).

<657> d) (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

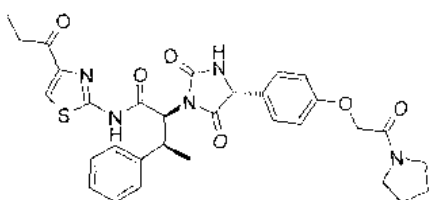


<658>

<659> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-모르폴린-4-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-아세트산을 실시예 24d 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<660> HRMS: 관찰된 질량, 620.2166. 계산된 질량, 620.2174 (M+H).

<661> e) (2S,3S)-2-[(R)-2,5-디옥소-4-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.

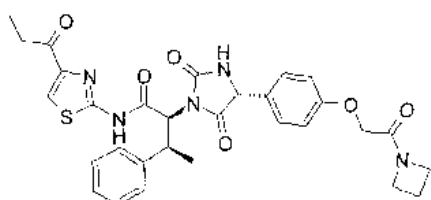


<662>

<663> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-[4-(2-옥소-2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-아세트산을 실시예 24e 에 기재된 것과 같이 제조했다.

<664> HRMS: 관찰된 질량, 604.2222. 계산된 질량, 604.2225 (M+H).

<665> f) (2S,3S)-2-[(R)-4-[4-(2-아제티딘-1-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-N-(4-프로피오닐-티아졸-2-일)-부티르아미드.



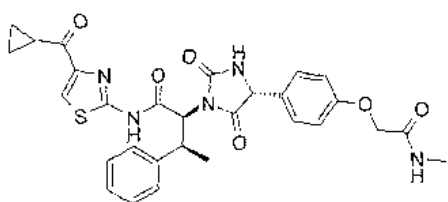
<666>

<667> (R)-[4-(2-아제티딘-1-일-2-옥소-에톡시)-페닐]-tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산을 (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-디메틸카르바모일메톡시-페닐)-아세트산 (실시예 23 에 기재된 것과 같이 제조함) 에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 제조 및 사용했다.

<668> HRMS: 관찰된 질량, 612.1890. 계산된 질량, 612.1887 (M+Na)

<669> 실시예 27

<670> (2S,3S)-N-(4-시클로프로판카르보닐-티아졸-2-일)-2-[(R)-4-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐)-2,5-디옥소-이미다졸리딘-1-일]-3-페닐-부티르아미드.



<671>

- <672> (R)-tert-부톡시카르보닐아미노-(4-메틸카르바모일메톡시-페닐-아세트산 (실시예 24a 에 기재된 것과 같이 제조함) 을 (R)-tert-부틸옥시카르보닐아미노-4-메톡시페닐글리신 대신 사용한 것을 제외하고, 실시예 5 에 기재된 것과 같이 제조했다.
- <673> HRMS: 관찰된 질량, 576.1910. 계산된 질량, 576.1912 (M+H).
- <674> **MEK 캐스케이드 검정에서의 화합물 IC<sub>50</sub> 측정**
- <675> MEK 저해제로서의 화합물의 평가는 MEK 캐스케이드 구성원을 이용한 IMAP 검정으로 지칭되는 비드-기재 FP 검정으로 수행되었다. 간단히 말하면 상기 검정은 10 mM HEPES, pH 7.0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM NaCl, 0.1 mM NaVO<sub>4</sub> 및 1m M DTT 를 함유하는 반응 용액에서 50 μM ATP, 0.45 nM c-RAF, 11.25 nM MEK, 90.5 nM ERK 및 0.5 μM FITC-표지 ERK (FITC-Aca-Ala-Ala-Ala-Thr-Gly-Pro-Leu-Ser-Pro-Gly-Pro-Phe-Ala-NH<sub>2</sub>) 의 존재 하에 수행했다. C-RAF, MEK, ERK 및 ERK 펩티드 물질은 반응 완충액에 차례로 첨가했다. 활성화된 c-Raf 포스포릴레이트 MEK, 활성화된 MEK 포스포릴레이트 ERK, 및 후속의 활성화된 ERK 는 그의 펩티드 기질을 인산화시킨다. FITC-표지된 펩티드 기질은, 키나아제에 의해 인산화되는 경우, 금속-포스포리간드 상호작용을 통해 3 가 금속 양이온으로 유도된 나노입자에 결합한다. 상기 결합된 플루오레세인화 포스포릴화 생성물의 제공은 결합된 생성물의 분자 운동성의 저하로 분극된 신호에서의 증가가 있다. 화합물의 10 개 지점에서의 일련의 희석물을 MEK 캐스케이드 검정에 첨가한 후, ERK 및 ERK 펩티드 기질을 혼합했다. 반응을, MEK 활성화를 위해서는 37℃ 에서 20 분 동안, ERK 활성화를 위해서는 20 분 동안 ERK 펩티드 기질 인산화를 위해서는 30 분 동안 인큐베이션한 후, IMAP 비드의 결합을 위해 실온에서 밤새 인큐베이션했다. IMAP 검정은 384-웰 플레이트 포맷에서 수행했다. 형광 분극에서의 변화는 LJL 장치로, 여기를 위해서는 485 nm 에서, 발광을 위해서는 530 에서 측정했다. 분극값 (MP) 은 하기와 같이 계산했다:
- <676> 
$$(MP) = 1000 \times (\text{세로방향에서의 휘도변조} - \text{가로방향에서의 휘도변조}) / (\text{세로방향에서의 휘도변조} + \text{가로방향에서의 휘도변조}).$$
- <677> IC<sub>50</sub> 값은 Excel XLfit3 wizard 를 이용하여 형성했다. 백분율 활성 및 백분율 저해율을, 그의 MP 값과 화합물없이 구한 값 (100% 로서) 을 비교하여 계산했다. 상기 검정에서 화학식 I 의 화합물은 25 마이크로몰 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 나타낸다.