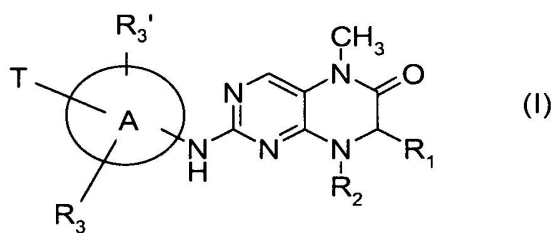
 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2009-0071668 <b>(43) 공개일자</b> 2009년07월01일
<b>(51) Int. Cl.</b> C07D 475/02 (2006.01) C07D 475/00 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) <b>(21) 출원번호</b> 10-2009-7010620 <b>(22) 출원일자</b> 2007년10월19일 심사청구일자 없음 <b>(85) 번역문제출일자</b> 2009년05월25일 <b>(86) 국제출원번호</b> PCT/GB2007/003998 <b>(87) 국제공개번호</b> WO 2008/050096 국제공개일자 2008년05월02일 <b>(30) 우선권주장</b> 0621205.4 2006년10월25일 영국(GB) 0715614.4 2007년08월10일 영국(GB)	<b>(71) 출원인</b> 크로마 테라퓨틱스 리미티드 영국 옥스포드셔아이 오엑스14 4알와이 애빙턴 밀턴 파크 93 <b>(72) 발명자</b> 모페트 데이비드 페스투스 차알스 영국 옥스포드셔아이 오엑스14 4알와이 애빙턴 밀턴 파크 93 크로마 테라퓨틱스 리미티드 내 <b>패텔 산제이 래티럴</b> 영국 옥스포드셔아이 오엑스14 4알와이 애빙턴 밀턴 파크 93 크로마 테라퓨틱스 리미티드 내 (뒷면에 계속) <b>(74) 대리인</b> 이훈, 이두희

전체 청구항 수 : 총 22 항

**(54) 암치료에 유용한 폴로형 키나아제 억제제로서 프테리딘 유도체**

**(57) 요약**

다음식(I)의 화합물은 폴로형 키나아제(PLKS)의 억제제이고, 세포증식 질병의 치료에 유용하다:



상기 식에서,

$R_1$ 과  $R_2$ 는 수소 또는 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_2-C_6$ )알켄일, ( $C_2-C_6$ )알킨일 또는 ( $C_3-C_6$ )시클로알킬기이고;

$R_3$ 와  $R_3'$ 와 수소, 또는 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_2-C_6$ )알켄일, ( $C_2-C_6$ )알킨일 또는 ( $C_3-C_6$ )시클로알킬기이고;

$R_3$ 와  $R_3'$ 는 각각 수소, -CN, 히드록실, 할로젠, 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_2-C_6$ )알켄일, ( $C_2-C_6$ )알킨일 또는 ( $C_3-C_6$ )시클로알킬, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시에서 선택하고, 여기서 R<sub>5</sub>와 R<sub>6</sub>는 각각 수소 또는 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬이며;

고리 A는 임의로 치환된 일- 또는 이-환식 탄소환식 또는 이종환식 고리 또는 12개 이하의 고리원자를 갖는 고리계이며;

T는 식 R-L<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>의 기이고, 여기서 R은 특허청구 범위에서 정의한 바와 같이 링커 R-L<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>에 의하여 고리 A에 결합 되는, 알파 아미노산 또는 알파 아미노산 에스테르 모티프이다.

(72) 발명자

**데이비스 스테펜 존**

영국 옥스포드셔아이 오엑스14 4알와이 애빙던 밀  
턴 파크 93 크로마 테러퓨릭스 리미티드 내

**베이커 케니트 윌리암 존**

영국 옥스포드셔아이 오엑스14 4알와이 애빙던 밀  
턴 파크 93 크로마 테러퓨릭스 리미티드 내

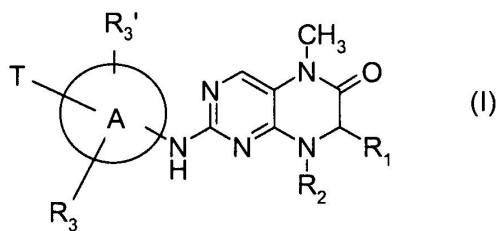
**필립스 올리버 제임스**

영국 옥스포드셔아이 오엑스14 4알와이 애빙던 밀  
턴 파크 93 크로마 테러퓨릭스 리미티드 내

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

다음 식(I)의 화합물 또는 이의 염, N-산화물, 수화물 또는 용매화물



상기 식에서

$R_1$ 은 수소, 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알켄일,  $(C_2-C_6)$ 알킨일 또는  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬기이고;

$R_2$ 은 수소, 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알켄일,  $(C_2-C_6)$ 알킨일 또는  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬기이고;

$R_3$ 와  $R_3'$ 는 각각 수소,  $-CN$ , 히드록실, 할로젠, 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_2-C_6)$ 알켄일,  $(C_2-C_6)$ 알킨일 또는  $(C_3-C_6)$ 시클로알킬,  $-NR_5R_6$  또는  $C_1-C_4$  알콕시에서 선택하고, 여기서  $R_5$ 와  $R_6$ 는 각각 수소 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

고리 A는 임의로 치환된 일- 또는 이-환식 탄소환식 또는 이종환식 고리 또는 12개 이하의 고리원자를 갖는 고리계이고;

T는 식  $R-L^1-Y^1$ 의 기이고, 이 식에서

$Y^1$ 은 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_6-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-(C=O)NR_6-$ ,  $-NR_6(C=O)-$ ,  $-S(O_2)NR_6-$ ,  $-NR_6S(O_2)-$ , 또는  $-NR_6(C=O)NR_9-$ 이고, 여기서  $R_6$ 와  $R_9$ 는 각각 수소 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬이며;

$L^1$ 은 식  $-(Alk^1)_m(Q)_n(Alk^2)_p$ 의 2가 기이고, 이 식에서

$m$ ,  $n$ 과  $p$ 는 각각 0 또는 1이고,

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

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

R은 다음 식(X) 또는 (Y)의 기이고,



상기 식에서

$R_7$ 은 카르복실산기( $-COOH$ ), 또는 하나 또는 그 이상의 세포내 카르복실에스테라아제 효소에 의하여 카르복실산기로 가수분해할 수 있는 에스테르기이고;

$R_8$ 는 수소; 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_7$ 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 또는  $-(C=O)R_6$ ,  $-(C=O)OR_6$ , 또는  $-(C=O)NR_6$ 이며, 여기서  $R_6$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_6)$ 알킬이고;

$D$ 는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 일환식 이종환식 고리이고, 여기서  $R_7$ 은 표시된 고리 질소에 인접한 고리 탄소에 결합되고, 고리  $D$ 는 파상선에 의하여 교차되어 표시된 결합이 이차 고리의 고리 원자에서 나오는 경우 5 또는 6개의 고리원자의 이차탄소환식 또는 이종환식 고리에 임의로 융합된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서,

$R_1$ 이 에틸인 화합물.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

$R_2$ 가 시클로펜틸인 화합물.

## 청구항 4

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

고리  $A$ 가 페닐 고리인 화합물.

## 청구항 5

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3$ 와  $R_3'$ 가 수소, 메톡시, 트리플루오로메톡시,  $-CN$ , 히드록실, 클로로, 플루오로, 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸,  $n$ - 및 이소-프로필, 알릴,  $-CH_2C\equiv CH$ , 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실,  $-NR_5R_6$ (여기서  $R_5$ 와  $R_6$ 는 각각 수소, 메틸 또는 에틸이다)인 화합물.

## 청구항 6

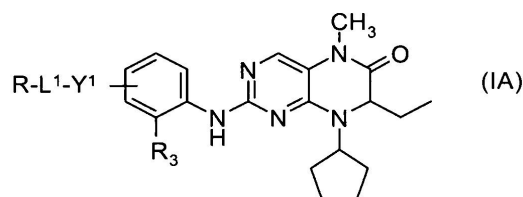
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3$ 가 메톡시, 플루오로 또는 클로로이고,  $R_3'$ 가 수소, 플루오로 또는 클로로인 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서,

다음 식 (IA)을 갖는 화합물:



이 식에서  $R_3$ 는 메톡시, 플루오로 또는 클로로이고, 나머지는 제1항에서 정의한 바와 같다.

## 청구항 8

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_7$ 이  $R_{10}$ 이  $R_{11}R_{12}R_{13}C$ -인 식-(C=O)OR<sub>10</sub>의 기인 화합물.

여기서,

(i)  $R_{11}$ 은 수소 또는 임의로 치환된  $(C_1-C_3)$ 알킬- $(Z^1)_a-[(C_1-C_3)알킬]_b-$  또는  $(C_2-C_3)$ 알켄일- $(Z^1)_a-[(C_1-C_3)알킬]_b-$  (여기서 a와 b는 각각 0 또는 1이다)이고  $Z^1$ 은 -O-, -S- 또는 -NR<sub>14</sub>- (여기서 R<sub>14</sub>는 수소 또는  $(C_1-C_3)$ 알킬이다)이고;  $R_{12}$ 와  $R_{13}$ 은 각각 수소 또는  $(C_1-C_3)$ 알킬이며;

(ii)  $R_{11}$ 은 수소 또는 임의로 치환된  $R_{15}R_{16}N-(C_1-C_3)알킬$ - (여기서 R<sub>15</sub>는 수소 또는  $(C_1-C_3)$ 알킬이다)이고 R<sub>16</sub>은 수소 또는  $(C_1-C_3)$ 알킬이고; 또는 R<sub>15</sub> 및 R<sub>16</sub>은 이들이 결합되는 질소와 함께 임의로 치환되는 5-또는 6-고리원자의 일환식 이중환식 고리 또는 8~10개의 고리원자를 갖는 이환식 이중환식 고리계를 형성하며, R<sub>12</sub>와 R<sub>13</sub>은 각각 수소 또는  $(C_1-C_3)$ 알킬이고; 또는

(iii)  $R_{11}$ 과 R<sub>12</sub>는 이들이 결합되는 탄소와 함께 임의로 치환되는 3~7개의 고리 원자를 갖는 일환식 탄소환식 고리 또는 8~10개의 고리원자를 갖는 이환식 탄소환식 고리계를 형성하며, R<sub>13</sub>은 수소이다.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

R<sub>10</sub>이 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n-, sec- 또는 tert-부틸, 시클로헥실, 알릴, 페닐, 벤질, 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, N-메틸피페리딘-4-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 메톡시에틸, 인다닐, 노르보닐, 디메틸아미노에틸, 몰포리노에틸인 화합물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서,

R<sub>10</sub>이 시클로펜틸 또는 tert-부틸인 화합물.

#### 청구항 11

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

R이 식(X)의 기이고, R<sub>8</sub>이 수소인 화합물.

#### 청구항 12

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

기 L<sup>1</sup>에서, Y<sup>1</sup>가 -NHC(=O)-인 화합물.

#### 청구항 13

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

기 L<sup>1</sup>에서, Alk<sup>1</sup>과 Alk<sup>2</sup>기가 존재할 때, 이를 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -C≡C-, -C=CCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C=C-, -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>W-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>W-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>WCH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>WCH<sub>2</sub>-, -WCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>와, 2가 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실기(여기서 W는 -O-, -S-, -NH- 또는 -N(CH<sub>3</sub>)-이다)에서 선택하는 화합물.

#### 청구항 14

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,

기 L<sup>1</sup>에서, Q가 존재할 때, Q가 2가 페닐렌, 피리딘일렌, 피리미딘일렌, 피라진일렌, 피페리딘일렌, 피페라진일렌, 피롤리텐일렌, 피롤렌, 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌 또는 3-아자-비시클로[3.1.0]헥실렌기인 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

Q는 존재할 때 2가 1,4-페닐렌, 1,4-피페리딘일렌, 또는 1,4-피페라진일렌 기인 화합물.

#### 청구항 16

제1항에 있어서,

다음에서 선택하는 화합물:

시클로펜틸 4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-L-페닐알라니네이트,

시클로펜틸 0-(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노메틸}페닐)-L-호모세리네이트,

*tert*-부틸 4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-L-페닐알라니네이트,

*tert*-부틸

0-(4-{[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노메틸}페닐)-L-호모세리네이트,

시클로펜틸 4-{2-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]에틸}피페라진-2-카르복실레이트,

*tert*-부틸 4-{2-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]에틸}피페라진-2-카르복실레이트,

시클로펜틸 (2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트,

*tert*-부틸 5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-노르발리네이트,

시클로펜틸 5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-노르발리네이트,

t-부틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-부타노에이트,

t-부틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트,

시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메틸벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-부타노에이트,

t-부틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-플루오로벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트,

시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-플루오로벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트와,

이들의 염, N-산화물, 수화물 또는 용매화물.

#### 청구항 17

약학적으로 허용할 수 있는 담체와 함께, 전술한 항 중 어느 한 항에 따른 화합물로 이루어지는 약학적 조성물.

#### 청구항 18

생체 외 또는 생체 내에서 PLK1 활성을 억제하는 조성물의 제조에 사용하는 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

#### 청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 식(I)의 화합물 유효량을 질병으로 고통받는 대상에 투여하는 것을 포함하는 PLK1 활성에 의하여 매개되는 증상의 치료방법.

#### 청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서,  
세포증식질환을 치료하기 위한 방법 또는 용도.

#### 청구항 21

제18항 또는 제19항에 있어서,  
충실성 증양을 치료하기 위한 방법 또는 용도.

#### 청구항 22

제18항 또는 제19항에 있어서,  
혈액-종양학적 증양을 치료하기 위한 방법 또는 용도.

### 명세서

#### 기술분야

<1> 본 발명은 일련의 아미노산 에스테르, 이들을 함유하는 조성물, 이들의 제조 방법과 폴로형 키나아제(polo-like kinase) 'PLK'억제제인 의약으로서 이들의 용도에 관한 것이나 폴로형 키나아제는 증식 세포의 유사 분열 유입을 제어하고 성공적인 세포분열에 필요한 여러 모양의 유사분열을 조절하는 중요한 효소이다. 네 가지 공지된 사람 PLK 중, PLK1은 가장 특성화된 것이고 불량한 질병의 예후 지표를 종종 구성하는 이상 상승을 갖는 여러 가지 종양형에서 과발현되는 것이다. 화합물은 암과 같은 세포증식질환을 치료하는데 사용한다. 본 발명은 디하이드로프테리딘 유도체인 화합물을 포함한다.

#### 배경기술

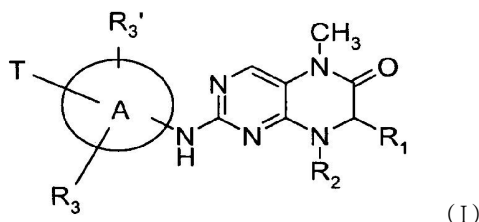
<2> 드로소필라 멜라노가스터(Drosophila melanogaster)에서 나온 전형적인 폴로 키나아제로 그들의 기능과 서열 유사성후에 명명된 Ser/Thr 단백질 키나아제계, PLK는 유사분열에서 여러가지 역할을 한다. (Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2001, 2, 21-32). 최근까지 네 가지 다른 PLK가 포유류에서 식별된 반면, 효모(사카로미세스 세레비시에와 에스. 폼베)에서는 단일의 PLK만 존재한다. 사람 PLK1(Cell Growth Differ., 1994, 5, 249-257), PLK2(혈청-유도 키나아제, SNK, Mol. Cell. Biol., 1992, 12, 4164-4169), PLK3 (증식-관련 키나아제, PRK, J. Biol. Chem. 1997, 272, 28646-28651)과 PLK4 (Oncol. Rep., 1997, 4, 505-510)는 구조적으로 동종이고 소위 폴로 박스(polo box)로 구성된 C-말단부위는 물론, 두 보존된 영역 N-말단 촉매 키나아제 영역을 함유한다. PLK1, PLK2와 PLK3는 모든 조직에서 발현되는 반면에, PLK4는 유일한 생리적 역할을 갖는 것으로 나타내고 성인에서 PLK4 mRNA의 분포는 정소와 융선과 같은 어떠한 조직에 한정된다. PLK1은 PLK계중 가장 특성화된 멤버이고 이는 무척추 동물에 존재하는 단일 PLK의 공지된 기능을 대부분 충족시키는 것으로 나타낸다. (Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2004, 5, 429-441), PLK1 단백질 수준은 진핵세포 분열주기의 유사분열상 (G2/M)과 이차 간극 상 사이의 전이에서 세포-주기-의존 방법과 이의 키나아제 활성 정점에서 변동이 일어난다. 유사분열로부터의 유출에서 PLK1수준은 유비퀴틴-의존 단백질 분해의 결과에 따라 강하한다. PLK1은 시클린-의존 키나아제 CDK1/시클린B 복합체, 즉 유사분열 유입에서 주 스위치의 활성을 통하여 유사분열의 개시에 관여하는 것으로 보고되었다 (mitosis-promoting factor, MPF Nature, 1990, 344, 503-508).

<3> 이것은 PLK1이 인산화할 때 일어나며, 따라서 이중 특이성 인산가수분해 효소 CDC25C를 활성화하고, 이는 CDK1 pThr14와 pTyr15부위에서 탈인산화를 통하여 CDK1/시클린 B 활성의 사전유사분열 MYT1-과 WEE1-매개 억제를 차례로 경감시킨다 (Cell, 1991, 67, 197-211). 유사분열로 들어갈 때, PLK1과 PLK3에 의한 CDC25C의 인산화는 핵 내로 이들의 변위를 유도한다. CDK1 활성화를 통하여 유사분열로의 유입을 제어하는 것 외에, PLK1은 유사분열을 통하여 진행을 조절하는 부가적 역할을 갖는다. 이는 자매 염색체 분리를 포함하는 유사분열의 다음 단계에서, 그리고 최종적으로 세포분열에서, 미소관 조직화 중심의 조절과 중심체 성숙을 포함하는 쌍극성 방추체 형성에 관여한다 (Dev. Cell, 2003, 5, 127-128).

### 발명의 상세한 설명

<4> 본 발명의 화합물은 WO2004076454에 기술되어 있는 화합물에 관한 것이다. 이들은 PLK1과 이의 동형(isoform)의 억제제이다. 따라서, 화합물은 의약, 예를 들어, 암을 포함한 여러 가지 증식성 질병 상태를 치료하는데 사용한다. 화합물은 아미노산 모티프, 또는 세포내 카르복실에스테라아제에 의하여 가수분해할 수 있는 아미노산 에스테르의 분자에 존재함을 특징으로 한다. 친유성 아미노산 에스테르 모티프를 갖는 본 발명의 화합물은 세포막을 횡단하고, 세포내 카르복실에스테라아제에 의하여 산으로 가수분해된다. 극성 가수분해 생성물은 쉽게 세포막을 횡단하지 못하므로 세포에 축적된다. 그러므로 화합물의 PLK1활성은 세포내에서 연장되고 강화된다.

<5> 본 발명은 다음 식(I)의 화합물, 또는 이들의 염, N-산화물, 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

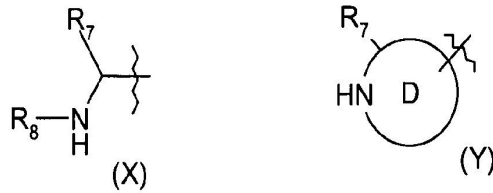


- <6>
- <7> 상기식에서
- <8> R<sub>1</sub>은 수소, 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킨일 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬기이고;
- <9> R<sub>2</sub>는 수소, 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킨일 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬기이고;
- <10> R<sub>3</sub>와 R<sub>3</sub>'는 각각 수소, -CN, 히드록실, 할로젠, 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알켄일, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킨일 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시에서 선택하고, 여기서 R<sub>5</sub>와 R<sub>6</sub>는 각각 수소 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이며;
- <11> 고리 A는 임의로 치환된 일- 또는 이-환식 탄소환식 또는 이중환식 고리 또는 12개 이하의 고리 원자를 갖는 고리계이고;
- <12> T는 식R-L<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>의 기이고, 이식에서
- <13> Y<sup>1</sup>은 결합, -O-, -S-, -NR<sub>6</sub>-, -(C=O)-, -S(O<sub>2</sub>)-, -(C=O)NR<sub>6</sub>-, -NR<sub>6</sub>(C=O)-, -S(O<sub>2</sub>)NR<sub>6</sub>-, NR<sub>6</sub>S(O<sub>2</sub>)-, 또는 -NR<sub>6</sub>(C=O)NR<sub>6</sub>-이고, 여기서 R<sub>6</sub>와 R<sub>9</sub>는 각각 수소 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬을 나타내며;
- <14> L<sup>1</sup>은 식 -(Alk<sup>1</sup>)<sub>m</sub>(Q)<sub>n</sub>(Alk<sup>2</sup>)<sub>p</sub>-의 2가 기이고, 이 식에서 m, n과 p는 각각 0 또는 1이고,
- <15> Q는 (i) 5-13개의 고리 멤버를 갖는 임의로 치환된 2가 일- 또는 이환식 탄소환식 또는 이중환식기이고, 또는 (ii) p가 0인 경우, 식 -Q<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-의 2가 기[여기서 X<sup>2</sup>는 -O-, -S- 또는 NR<sup>A</sup>- (여기서 R<sup>A</sup>는 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이다)이고 Q<sup>1</sup>은 5-13개의 고리 멤버를 갖는 임의로 치환된 2가 일- 또는 이환식 탄소환식 또는 이중환식기이다]이고,
- <16> Alk<sup>1</sup>과 Alk<sup>2</sup>는 각각 임의로 치환된 2가 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬기, 또는 에테르(-O-), 티오에테르(-S-) 또는 아미노(-NR<sup>A</sup>-) 결합 (여기서 R<sup>A</sup>는 수소 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이다)에서 임의로 함유하거나 종결하는 임의로 치



환되는 직쇄 또는 분지쇄,  $C_1-C_6$  알킬렌,  $C_2-C_6$  알켄일렌 또는  $C_2-C_6$  알킨일렌기를 나타내며;

<17> R은 다음 식(X) 또는 (Y)기이고;



<18>

<19> 상기 식에서

<20>  $R_7$ 은 카르복실산기 ( $-COOH$ ), 또는 하나 또는 그 이상의 세포내 카르복실에스테라아제에 의하여 카르복실산기로 가수분해할 수 있는 에스테르이고;

<21>  $R_8$ 은 수소; 또는 임의로 치환된  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_7$ 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 또는  $-(C=O)R_6$ ,  $-(C=O)OR_6$ , 또는  $-(C=O)NR_6$ 이며, 여기서  $R_6$ 은 수소 또는 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ ) 알킬이고;

<22> D는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 일환식 이중환식 고리이고, 여기서  $R_7$ 은 표시된 고리질소에 인접한 고리 탄소에 결합되고, 고리 D는 파상선에 의하여 교차되어 표시된 결합이 이차 고리의 고리원자에서 나오는 경우 5 또는 6개의 고리원자의 이차 탄소환식 또는 이중환식 고리에 임의로 융합된다.

<23> 본 발명의 화합물에서  $R_1$ 이 수소 이외의 것일때,  $R_1$ 치환기가 결합되는 탄소원자는 비대칭이다. 바람직하게는 그 비대칭 중심에서의 입체화학은 R이다.

<24> 다른 넓은 관점에서 본 발명은 PLK1의 활성을 억제하는 조성물의 제조에 있어서 상술한 식 (I)의 화합물, 또는 이들의 N-산화물, 염, 수화물 또는 용매화물의 사용을 제공한다.

<25> 본 발명에 관한 화합물은 생체외 또는 생체내에서 PLK1 활성을 억제하는데 사용한다.

<26> 본 발명의 한 면으로, 본 발명의 화합물은 증식성 종양과 같은 세포증식질환과 백혈병과 림프종과 같은 혈액-종양학적 증상을 치료하기 위한 조성물의 제조에 사용할 수 있다.

<27> 다른 관점에 있어서, 본 발명은 상술한 식(I)의 화합물의 유효량을 상기 질병으로 고통받는 대상에게 투여하는 것을 포함한 상술한 형의 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

<28> 용어

<29> 여기에서 사용된 " $(C_a-C_b)$ 알킬" (여기서 a와 b는 정수이다)이란 용어는 a 내지 b개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 뜻한다. 따라서, a가 1이고 b가 6일 때, 예를 들면 이 용어에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸과 n-헥실이 포함된다.

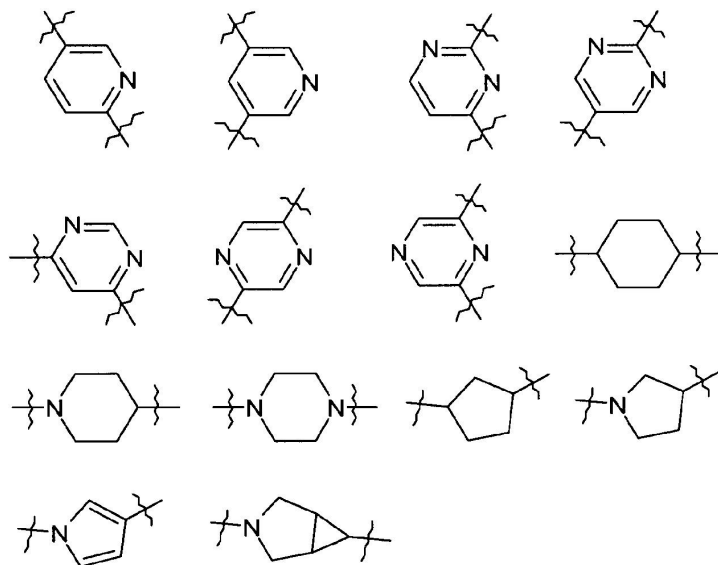
<30> 여기서 사용된 "이가 ( $C_a-C_b$ )알킬렌기" (여기서 a와 b는 정수이다)란 용어는 a 내지 b개의 탄소원자와 두 개의 불포화 원자격을 갖는 포화 탄화수소 쇄를 뜻한다.

<31> 여기서 사용된 " $(C_a-C_b)$ 알켄일" (여기서 a와 b는 정수이다)은 적용가능한 곳에 E 아니면 Z 입체 화학의 최소한 하나의 이중 결합을 갖는 a 내지 b개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알켄일 부분을 뜻한다. 이 용어에는 예를 들어, 비닐, 알릴, 1- 및 2-부텐일과 2-메틸-2-프로펜일이 포함된다.

<32> 여기에서 사용된 "2가 ( $C_a-C_b$ )알켄일렌기"란 용어는 a 내지 b개의 탄소원자, 최소한 하나의 이중 결합과 두 개의 불포화 원자격을 갖는 탄화수소 쇄를 뜻한다.

<33> 여기에서 사용된 " $C_a-C_b$ 알킨일" (여기서 a와 b는 정수)란 용어는 2-6개의 탄소원자를 갖고 더불어 하나의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 뜻한다. 이 용어에는 예를들어, 에틴일, 1-프로핀일, 1-과 2-부틴일, 2-메틸-2-프로핀일, 2-, 펜틴일, 3-펜틴일, 4-펜틴일, 2-헥신일, 3-헥신일, 4-헥신일과 5-헥신일이 포함된다.

- <34> 여기에서 사용된 "2가 ( $C_a-C_b$ )알킨일렌기" (여기서 a와 b는 정수)란 용어는 2-6개의 탄소원자와 최소한 하나의 삼중결합을 갖는 2가 탄화수소쇄를 뜻한다.
- <35> 여기에서 사용된 "탄소환식"이란 용어는 모두가 탄소인 16개 이하의 고리원자를 갖는 일-, 이- 또는 삼환식 기를 뜻하며 이것에는 아틸과 시클로알킬이 있다.
- <36> 여기에서 사용된 "시클로알킬"이란 용어는 3-8개의 탄소원자를 갖는 일환식 포화 탄소환식기를 뜻하고, 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸과 시클로옥틸이 있다.
- <37> 여기에서 사용된 "아틸"이란 무제한 용어는 일-, 이- 또는 삼-환식 탄소환식 방향족기를 뜻하고, 공유 결합에 의하여 직접 연결되는 두 개의 일환식 탄소환식 방향족 고리를 갖는 기가 있다. 이와 같은 기의 예를 들면, 페닐, 비페닐과 나프틸이 있다.
- <38> 여기에서 사용된 "헤테로아틸"이란 무제한 용어는 S, N와 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼-환식 방향족기를 뜻하고, 이들에는 두개의 이러한 일환식 고리, 또는 하나의 이러한 일환식 고리와 하나의 일환식 아틸 고리를 갖는 기가 있으며, 이들은 공유 결합에 의하여 직접 연결된다. 이와 같은 기의 예를 들면, 티엔일, 벤즈티엔일, 푸릴, 벤즈푸릴, 피롤일, 이미다졸일, 벤즈이미다졸일, 티아졸일, 벤즈티아졸일, 이소티아졸일, 벤즈이소티아졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 벤즈옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤즈이소옥사졸일, 이소티아졸일, 트리아졸일, 벤즈트리아졸일, 티아디아졸일, 옥사디아졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일, 인돌일과 인다졸일이 있다.
- <39> 여기에서 사용되는 "헤테로시클릴" 또는 "이종환식"이란 무제한 용어에는 상술한 바와 같은 "헤테로아틸"이 있고, 이의 비-방향족 의미는 S, N와 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 헤테로원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼-환식 비-방향족기와, 이러한 다른 기에 또는 일환식 탄소환식기에 공유결합되는 하나 또는 그 이상의 이러한 헤테로 원자를 함유하는 일환식 비-방향족기로 이루어지는 기에 관한 것이다. 이러한 기의 예를 들면, 피롤일, 푸란일, 티엔일, 피페리딘일, 이미다졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤리딘일, 피리미딘일, 몰포린일, 피페라진일, 인돌일, 몰포린일, 벤즈푸란일, 피란일, 이소옥사졸일, 벤즈이미다졸일, 메틸렌디옥시페닐, 에틸렌디옥시페닐, 말레이미도와 숙신이미도기가 있다.
- <40> "2가 페닐린, 피리딘일렌, 피리미딘일렌, 피라진일렌, 피레리딘일렌, 피페라진일렌, 피롤리덴일렌, 피롤렌, 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌 또는 3-아자-비시클로[3,1,0]헥실렌 기"는 2개의 불포화 원자기를 갖는 벤젠, 피리딘, 피리미딘 또는 3-아자-비시클로[3,1,0] 헥실 고리이고, 이들에는 1,3-페닐린, 1,4-페닐린과 다음 기가 있다:



- <41>
- <42> 본 명세서에서 다른 언급이 없는 한 여기에서 어떠한 부분에 사용된 "치환된"이란 용어는 4개 이하의 상화성 치환기들로 치환되는 것을 의미하고, 각 치환기들의 예를 들면, ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알콕시, 히드록시, 히드록시 ( $C_1-C_6$ )알킬, 머캅토, 머캅토( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_1-C_6$ )알킬티오, 페닐, 할로(플루오로, 브로모와 클로로 포함), 트리

플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 니트릴(-CN), 옥소, -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A,B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A,B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A,B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A,B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NHSO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OH, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A,B</sup> 또는 -NR<sup>A</sup>CONR<sup>A,B</sup> (여기서 R<sup>A</sup>와 R<sup>B</sup>는 각각 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 페닐 또는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 일환식 헤테로아릴을 나타내거나, 또는 R<sup>A</sup>와 R<sup>B</sup>는 동일한 질소 원자에 결합될 때 환식 아미노기 (예를 들어, 몰포리노, 피페리딘일, 피페라진일 또는 테트라하이드로피롤일)를 형성한다). "임의의 치환기"는 전술한 치환기 중의 하나이다.

<43> 여기에서 사용된 "염"이란 용어는 염기 부가염, 산부가염과 4급염을 뜻한다. 산성인 본 발명의 화합물은 알칼리 금속 수산화물(예를 들어 나트륨과 칼륨 수산화물); 알칼리토류 금속 수산화물(예를 들어 칼슘, 바륨과 마그네슘 수산화물)과 같은 염기와; 유기염기(예를 들어 N-메틸-D-글루카민, 콜린 트리스(히드록시메틸)아미노-메탄, L-알기닌, L-리신, N-에틸 피페리딘, 디벤질아민 등)을 지닌 약학적으로 허용할 수 있는 염을 포함한 염을 형성할 수 있다. 염기성인 이들 화합물(I)은 무기산(예를 들어 염산 또는 브롬산과 같은 할로젠화 수소산, 황산, 질산 또는 인산 등)과 유기산(예를 들어 초산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말산, 살리실산, 시트르산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤조산, 벤젠술폰산, 글루탐산, 락트산과 만델산 등)을 지닌 약학적으로 허용할 수 있는 염을 포함한 염을 형성할 수 있다.

<44> 비대칭 탄소 원자가 존재하기 때문에 하나 또는 그 이상의 실제적 또는 잠재적 키랄 중심을 갖는 본 발명의 화합물은 각 키랄 중심에서 R 또는 S 입체 화학을 갖는 다수의 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 이와 같은 부분 입체 이성질체와 그들의 혼합물을 모두 포함한다.

<45> 상기 치환기 R<sub>7</sub>과 연관되는 "에스테르" 또는 "에스테르화 카르복실기"란 용어는 알코올 R<sub>x</sub>OH에서 관념적으로 유도된 R<sub>x</sub>O(C=O)-(여기서 R<sub>x</sub>는 에스테르를 특성화하는 기이다)를 의미한다.

<46> 치환기 R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub>'

<47> R<sub>1</sub>은 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-또는 이소-프로필, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알켄일, 예를 들어, 알릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킨일, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>C≡CH 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실이다. 본 발명 화합물의 한 부류에 있어 R<sub>1</sub>은 에틸이다.

<48> R<sub>2</sub>는 수소, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-또는 이소-프로필, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알켄일, 예를 들어, 알릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킨일, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>C≡CH 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실, 또는 C<sub>6-14</sub>아릴, 예를 들어 페닐 또는 나프틸이 있다. 본 발명 화합물의 한 부류에 있어, R<sub>2</sub>는 시클로펜틸이다.

<49> R<sub>3</sub>와 R<sub>3</sub>'는 각각 수소, -CN, 히드록실, 할로젠, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-또는 이소-프로필, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알켄일, 예를 들어, 알릴, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알킨일, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>C≡CH 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>과 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알콕시에서 선택하고, 여기서 R<sub>5</sub>와 R<sub>6</sub>는 각각 수소 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸을 뜻한다. 본 발명 화합물의 한 부류에 있어 R<sub>3</sub>는 메톡시, 플루오로 또는 클로로이고 R<sub>3</sub>'는 수소, 플루오로 또는 클로로이다.

<50> 고리 A

<51> 고리 A는 일-또는 이-환식 탄소환식 또는 이중환식 또는 12개 이하의 고리 원자를 갖는 고리계이다. 이와 같은 고리의 예를 들면, 피페리딘, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 피라졸린, 트리아졸린, 푸란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸과 티아디아졸 고리가 있다. 특히 바람직한 고리 A는 페닐, 피리딘일과 피리미딘일이 있다.

<52> 고리 A는 상기에서 언급한 임의의 어떠한 치환기, 예를 들면 클로로, 브로모, 플루오로, 트리플루오로메틸과, 트리플루오로메톡시에 의하여 치환될 수 있다.

<53> 치환기 T

<54> 이 치환기는 알파 아미노산 또는 링커기를 통하여 고리 A에 결합되는, 식(X)또는 (Y)의 아미노산 에스테르 부분을 함유한다.

<55> 본 발명의 에스테르 화합물은 세포내 에스테라아제에 의하여 카르복실산으로 전환된다. 에스테르와 카르복실산 모두는 그들 자신의 힘으로 PLK 억제 활성을 갖는다. 그러므로 본 발명의 화합물은 에스테르뿐만 아니라 대응하는 카르복실산 가수분해 생성물도 포함한다.

<56> 치환기 T에 존재하는 에스테르기 R<sub>7</sub>은 본 발명의 화합물에서 하나 또는 그 이상의 세포내 카르복실에스테라아제 효소에 의하여 카르복실산 기로 가수분해할 수 있는 것이어야 한다. 본 발명 화합물의 에스테르기를 대응하는 산으로 가수분해할 수 있는 세포 내 카르복실에스테라아제 효소는 세 가지 공지된 인간효소 동기준 표본 hCE-1, hCE-2와 hCE-3가 있다. 이들이 주효소로 생각되지만, 비페닐하이드롤라아제(BPH)와 같은 다른 효소 또한 결합(conjugate)을 가수분해하는 역할을 갖는다. 일반적으로 카르복시에스테라아제가 유리 아미노산 에스테르를 모산으로 가수분해하면, 이는 조절체에 공유결합될 때 에스테르 모티프를 가수분해한다. 따라서, 여기 기술한 파괴 세포 분석은 요구되는 가수 분해 모양을 갖는 에스테르에 대하여 직접적이고 빠르게 간단한 제1스크린을 제공한다. 이러한 방법으로 선택된 에스테르 모티프는 선택된 공액 화학을 통하여 나머지 분자에 결합될 때 동일한 카르복실에스테라아제 분석으로 재분석하여 그 배경에 아직 카르복실에스테라아제 기질이 존재하는 것을 확인할 수 있다.

<57> 세포내 카르복실에스테라아제 효소에 의하여 가수분해할 수 있는 요구 조건을 받을 때, 특수한 에스테르기 R<sub>7</sub>의 예를 들면, 식 -(C=O)OR<sub>10</sub>의 기가 있고 이 식에서 R<sub>10</sub>은 R<sub>11</sub> R<sub>12</sub> R<sub>13</sub>C-이며, 여기서,

<58> (i) R<sub>11</sub>은 수소 또는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>b</sub>- 또는 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)알켄일-(Z<sup>1</sup>)<sub>a</sub>-[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>b</sub>- (여기서 a와 b는 각각 0 또는 1이다)이고 Z<sup>1</sup>은 -O-, -S- 또는 -NR<sub>14</sub>- (여기서 R<sub>14</sub>는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이다)이고; R<sub>12</sub>와 R<sub>13</sub>은 각각 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이며;

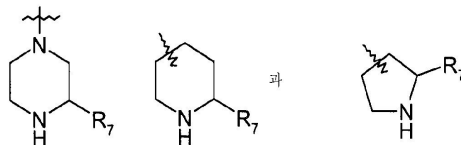
<59> (ii) R<sub>11</sub>은 수소 또는 임의로 치환된 R<sub>15</sub>R<sub>16</sub>N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬- (여기서 R<sub>15</sub>는 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고 R<sub>16</sub>은 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이다)이고, 또는 R<sub>15</sub>와 R<sub>16</sub>은 이들이 결합되는 질소원자와 함께 임의로 치환되는 5 또는 6개 고리원자의 일환식 이중환식 고리 또는 8-10개의 고리원자를 갖는 이환식 이중환식 고리계를 형성하며, R<sub>12</sub>와 R<sub>13</sub>은 각각 수소 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬이고; 또는

<60> (iii) R<sub>11</sub>과 R<sub>12</sub>는 이들이 결합되는 탄소와 함께 임의로 치환되는 3-7개의 고리원자를 갖는 일환식 탄소환식 고리 또는 8-10개의 고리원자를 갖는 이환식 탄소환식 고리계를 형성하며, R<sub>13</sub>은 수소이다.

<61> 이들의 종류에서 R<sub>10</sub>은 예를 들어, 메틸, 에틸, n-또는 이소-프로필, n-, sec-, 또는 tert-부틸, 시클로헥실, 알릴, 페닐, 벤질, 2-, 3- 또는 4-피리딜메틸, N-메틸피페리딘-4-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 메톡시에틸, 인다닐, 노르보닐, 디메틸아미노에틸, 또는 몰포리노에틸이 있다. 특히 바람직하게는 R<sub>10</sub>이 시클로헥틸 또는 tert-부틸일때이다.

<62> 고리 D

<63> R이 식(Y)의 기일때, R의 예를 들면 다음과 같다:



<64>

<65> 상기 식에서 R<sub>7</sub>은 상술한 바와 같다.

<66> 기 R<sub>8</sub>

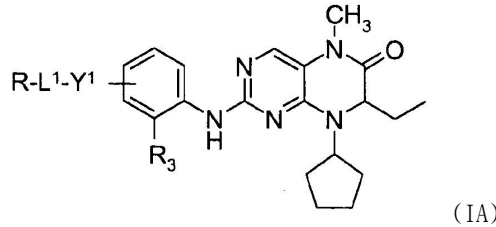
- <67> 기  $R_8$ 은 식(I)에서 R이 식(X)의 기일때 본 발명의 화합물에 존재한다.
- <68>  $R_8$ 은 예를 들면 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬, ( $C_3-C_6$ )시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴, 예를 들어 메틸, 에틸, n-또는 이소-프로필, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 피리딜이 있다. 또한  $R_8$ 은 예를 들어 수소 또는  $-(C=O)R_{16}$ 일수 있으며 여기서  $R_{16}$ 은 메틸, 에틸, n-또는 이소-프로필, 또는 n-또는 이소- 또는 sec-부틸과 같은 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬, 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실과 같은 ( $C_3-C_6$ )시클로알킬, 페닐, 피리딜, 티에닐, 페닐( $C_1-C_6$ 알킬)-, 티에닐( $C_1-C_6$ 알킬)- 또는 벤질과 같은 피리딜( $C_1-C_6$ )알킬-, 4-메톡시페닐메틸카르보닐, 티에닐메틸 또는 피리딜메틸이다. 또한  $R_8$ 은 예를 들어  $-(C=O)OR_{17}$  또는  $-(C=O)NHR_{17}$ 이며 여기서  $R_{17}$ 은 수소 또는 메틸, 에틸, 또는 n-또는 이소프로필과 같은 임의로 치환된 ( $C_1-C_6$ )알킬이다. 특히  $R_8$ 가 수소일 때가 바람직하다.
- <69> 전신에 투여할 수 있는 본 발명의 화합물에 있어서 느린 속도의 카르복시에스테라아제 분해를 갖는 에스테르는 선-전신 대사에 민감하지 못하기 때문에 바람직하다. 그러므로 그들의 표적 조직에 그대로 도달하는 그들의 능력은 증가하고, 에스테르는 표적 조직 세포 내부에서 산 생성물로 변환될 수 있다. 그러나, 국소 투여에 있어서, 에스테르를 표적 조직에 직접 사용하거나 아니면 예를 들어 흡입으로 사용하는 경우, 전신 노출과 이에 따른 원하지 않는 부작용을 최소화하기 위해 에스테르가 빠른 속도의 에스테라아제 분해를 갖는 것이 바람직하다. 기 R이 결합되는 탄소원자가 비치환되면, 즉, R이 메틸렌 ( $-CH_2-$ )-기에 결합되면, 이때 에스테르는 탄소가 치환될 때보다 더 빠르게 분할하는 경향이 있거나, 또는 페닐 또는 시클로헥실 고리와 같은 고리계의 부분을 이룬다.
- <70>  $기-L^1-Y^1-$
- <71> 이 기(또는 결합)는 치환기 T에서 아미노산 에스테르 모티프 R을 억제제의 고리 A에 연결하기 위하여 선택한 특별한 화학 전략에서 발생한다. 확실히 이러한 결합의 화학 전략은 매우 광범위하며, 따라서 변수들  $Y^1$ 과  $L^1$ 의 여러 조합이 가능하다. 그러나, 억제제가 이의 활성 부위에서 HDAC 효소에 결합될 때, 아미노산 에스테르 모티프는 일반적으로 효소와 떨어진 방향으로 확장하고, 따라서 억제제의 결합 방식에서의 간섭을 최소화하거나 회피한다. 그러므로 아미노산 에스테르 모티프와 나머지 분자 사이의 결합 화학을 가변적으로 구성하는 정밀한 조성은 전체적으로 화합물의 주요한 결합 방식에 부적절할 것이다.
- <72> 상기 일반적 관찰을 바탕으로, 순서대로 기  $-L^1-Y^1-$ 를 구성하는 변수를 취할 때;
- <73>  $Y^1$ 은 예를 들어,  $-NR_3-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-C(=O)NR_3-$ ,  $-NR_3C(=O)-$ , 또는  $-C(=O)O-$ 이며, 여기서  $R_3$ 는 수소 또는  $-CH_2CH_2OH$ 와 같은 임의로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이며;
- <74> 기  $L^1$ 에서, 존재하는  $Alk^1$ 과  $Alk^2$ 기의 예를 들면,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(OH)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $CH_2CH=CHCH_2$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2-$ ,  $CH_2C\equiv C-$ 와  $CH_2C\equiv CCH_2$ 가 있다. 부가적으로  $Alk^1$ 과  $Alk^2$ 의 예를 들면 한 방향에서  $-CH_2W-$ ,  $-CH_2CH_2W-$ ,  $-CH_2CH_2WCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2WCH(CH_3)-$ ,  $-CH_2WCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2WCH_2CH_2WCH_2-$ 와  $-WCH_2CH_2-$ 가 있고, 여기서 W는  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-N(CH_3)-$  또는  $-CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)CH_2-$ 이다. 다른  $Alk^1$ 과  $Alk^2$ 의 예를 들면 2가 시클로프로필, 시클로펜틸과 시클로헥실기가 있다.
- <75> 또한,  $Alk^1$ 과  $Alk^2$ 는 존재시  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ 와 같은 분기된 체인 알킬 또는 한 방향에서  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ 로 있을 수 있다.
- <76>  $L^1$ 에서, n이 0일 때, 기는 탄화수소쇄(예를 들어 히드록실에 의하여 임의로 치환되고 에테르, 티오에테르 또는 아미노 결합을 갖는다)이다. 또한  $L^1$ 에서 임의의 치환기가 없는 것이 바람직하다. m과 p가 둘 다 0일 때,  $L^1$ 은 5-13개의 고리원자(임의로 치환)를 갖는 2가 일- 또는 이환식 탄소환식 또는 이중환식기이다. n가 1이고 m과 p 중 최소한 하나가 1일 때,  $L^1$ 은 탄화수소쇄 또는 쇄들과 5-13개의 고리원자(임의로 치환)를 갖는 일- 또는 이환



식 탄소환식 또는 이중환식기를 포함하는 2가기이다. 존재할 때, Q의 예를 들면 2가 페닐렌, 피리딘일렌, 피리미딘일렌, 피라진일렌, 피페리딘일렌, 피페라진일렌, 피롤리덴일렌, 피롤렌, 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌 또는 3-아자-비시클로[3.1.0]헥실렌기가 있으며, 그러나 1,4-페닐렌, 1,4-피페리딘일렌, 또는 1,4-피페라진일이 특히 바람직하다.

<77> 기  $-L^1-Y^1$ 의 특정예를 들면, 본 실시예들의 화합물에 존재하는 기들이다.

<78> 본 발명의 화합물의 특별한 부류로는 다음 식 (IA)의 화합물이 있다.



<79> 상기 식에서 R<sub>3</sub>는 메톡시, 플루오로 또는 클로로이고, 나머지는 상기에서 정의한 바와 같다.

<81> 상술한 바와 같이, 본 발명에 관한 화합물은 PLK1 키나아제 활성의 억제제이고, 그러므로 암과 같은 세포증식 질병의 치료에 사용한다.

<82> 어떠한 특수한 환자에 대한 특정 투약량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반 건강, 성별, 식이, 투약 시간, 투약 방법, 배설율, 약제 조합과 치료를 받는 특수한 질병의 심도를 포함한 여러 가지 요인에 따르게 됨을 알 것이다. 최적 투약량 수준과 투약 회수는 임상 시험에 의하여 결정될 것이다.

<83> 본 발명에 관한 화합물은 그들의 약동성과 일치하는 방법에 의하여 투여용으로 제조될 수 있다. 경구 투여 조성물은 정제, 캡슐, 분제, 입제, 함당 정제, 경구, 국소 또는 멸균 비경구 용액과 같은 액제 또는 겔제 또는 현탁제의 형태로 할 수 있다. 경구 투여용 정제와 캡슐은 단위 투약 표시 형태로 할 수 있고, 결합제 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 또는 폴리비닐-피롤리돈; 충전제 예를 들어 락토스, 당분, 옥수수-전분, 인산 칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 정제 윤활제 예를 들어 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 봉해제 예를 들어 감자 전분, 또는 황산 라우릴 나트륨과 같은 허용할 수 있는 습윤제와 같은 통상의 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 보통 제약 업계에서 잘 알려져 있는 방법으로 피복한다. 경구 액제는 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 유탁액, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 하거나, 또는 사용하기 전에 물 또는 다른 적당한 매개체와 재구성 할 수 있는 건성 제품으로 할 수 있다. 이와 같은 액제는 현탁제, 예를 들어, 솔비톨, 시럽, 메틸셀룰로오스, 글루코스 시럽, 젤라틴 수소화 식용 지방; 유탁제 예를 들어 레시틴, 모노올레산 솔비탄 또는 아카시아; 비-수성 매개체(이는 식용유를 포함한다), 예를 들어 아몬드유, 분류된 코코넛유, 글리세린과 같은 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜, 또는 에틸 알코올; 방부제 예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산, 필요하면 기호제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

<84> 국소 피부용 약제는 크림, 로션 또는 연고로 만들 수 있다. 약제용으로 사용될 수 있는 크림 또는 연고 제제는 예를 들어 영국 약전과 같은 표준 약학 서적에 기술되어 있는 바와 같이 본 분야에 잘 알려져 있는 일반 제제이다.

<85> 국소 흡입용 약제는 예를 들어 가압-피동 제트 분무기 또는 초음파 분무기에 의하여, 또는 바람직하기로는 분사체-기인 계량된 에어로솔 또는 미분제의 분사체 비함유 투여, 예를 들어 흡입 캡슐 또는 기타 "건성 분제" 방출 시스템에 의하여 방출되는 에어로솔로 만들 수 있다. 예를 들어, 분사체(예, 계량된 에어로솔의 경우에 프리젠), 계면활성제, 유화제, 안정화제, 방부제, 기호제와 충전제(예를 들어, 분말 흡입기의 경우에 락토오스)와 같은 부형제를 이러한 흡입 제제에 포함시킬 수 있다. 환자에 적합한 흡입술을 사용하여 최적의 입자 크기의 에어로솔을 발생시켜서 투여할 수 있는 여러가지 기구를 이용할 수 있다. 아답터(스페이서, 익스팬더) 및 배-형용기(예를 들어, Nebulator<sup>®</sup>, Volumatic<sup>®</sup>)와 특히 분제 흡입기의 경우에 계량된 에어로솔을 위한 푸퍼 스프레이 방사 자동 장치(Autohaler<sup>®</sup>)의 사용과 더불어 여러가지 해결 기술을 이용할 수 있다(예를 들어, Diskhaler<sup>®</sup>, Rotadisk<sup>®</sup>, Turbohaler<sup>®</sup> 또는 유럽 특허 출원 EP 0 505 321에 기술되어 있는 흡입기).

<86> 국소 안과용 약제는 적당한 멸균 수성 또는 비수성 매개체에서의 용액 또는 현탁액으로 만들 수 있다. 또한 침

가제로서 예를 들어 메타아황산 나트륨 또는 에데산 이나트륨과 같은 완충제; 페닐 수은 초산염 또는 질산염과 같은 살박테리아제와 살균제, 염화 벤즈 알코늄 또는 클로르헥시딘을 포함하는 방부제와 하이프로멜로스와 같은 농후제를 포함할 수 있다.

<87> 또한 유효 성분을 멸균 매개체에서 비경구적으로 투여될 수 있다. 사용되는 매개체와 농도에 따라, 약제를 매개체에 현탁 또는 용해시킬 수 있다. 유리하기로는 국소 마취제, 방부제와 완충제와 같은 보조제를 매개체에 용해시킬 수 있다.

<88> 본 발명의 화합물은 여러가지 공지된 약학적 활성 물질과 함께 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 세포독성물질, HDAC억제제, 키나아제 억제제, 아미노펩티다아제 억제제, 프로테아제 억제제, bcl-2 길항물질, mTor의 억제제와 단클론 항체 (예를 들어 성장인자 수용체에 관한 것)와 사용할 수 있다. 바람직한 세포독성물질의 예를 들면, 탁산, 플라틴, 5-플루오라실과 같은 항-대사물질, 위상 이성질화 효소 억제제 등이 있다. 그러므로 식(I)의 아미노산유도체 이들의 호변 이성체 또는 약학적으로 수용할 수 있는 염, 이들의 N-산화물, 수화물, 또는 용매화물을 함유하는 본 발명의 약제는 세포독성물질, HDAC억제제, 키나아제 억제제, 아미노펩티다아제 억제제 와/또는 단클론 항체를 일반적으로 더 함유한다.

<89> 또한 본 발명은 다음 성분을 함유하는 약학적 조성물을 제공한다:

<90> (a) 화합물(I), 또는 이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, N-산화물, 수화물 또는 용매화물;

<91> (b) 세포독성제, HDAC억제제, 키나아제 억제제, 아미노펩티다아제 억제제, 프로테아제 억제제, bcl-2 길항물질, mTor의 억제제와/ 또는 단클론 항체;

<92> (c) 약학적으로 수용할 수 있는 담체 또는 희석제

<93> 또한 다음 성분을 함유하는 인체 또는 동물의 치료에 분리, 동시 또는 연속 사용하는 제품을 제공한다.

<94> (a) 화합물(I), 또는 이들의 약학적으로 수용할 수 있는 염, N-산화물, 수화물, 또는 용매화물

<95> (b) 세포독성제, HDAC억제제, 키나아제 억제제, 아미노펩티다아제 억제제, 프로테아제 억제제, bcl-2 길항물질, mTor의 억제제 와/또는 단클론 항체

## <96> 합성

<97> 본 발명에 관한 화합물의 합성에는 여러가지 합성방법이 있다. 그러나 모두는 합성 유기 화학자에게 알려져 있는, 공지의 화학에 따른다. 따라서, 식(I)에 따른 화합물은 본 분야의 전문가에게 잘 알려져 있고 표준 문헌에 기술되어 있는 방법에 따라 합성할 수 있다. 대표적인 문헌 자료에는 "Advanced organic chemistry", 4판 (Wiley), J March; "Comprehensive Organic Transformation", 2판 (Wiley), R.C. Larock; "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2판 (Pergamon), A.R. Katritzky, "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev"에서 찾아 볼 수 있는 논문이 있고, 또는 표준 문헌에 의하여 확인되는 일차 문헌 자료는 온라인 또는 "Chemical Abstracts", 또는 "Beilstein"과 같은 이차 문헌자료에서 조사한다.

<98> 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 상세하게 기술되어 있는 여러가지 방법으로 제조할 수 있다. 하술한 반응에서, 반응성 기능기, 예를 들어 히드록실, 아미노와 카르복실기를 보존하는 것이 필요하고, 여기서 이들은 반응에서 그들의 원하지 않는 관여를 피하기 위하여, 최종 생성물에서 필요한 것이다[참조, 예를 들어 "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3판 (Wiley), T.W. Greene]. 통상의 보호기는 표준실무와 연관하여 사용할 수 있다. 몇 가지 예를 들면, 탈보호는 일반식(I)의 화합물 합성의 최종단계와 이와 같은 보호기 제거의 확대로 실행한 후 여기에 기술되어 있는 본 발명에 따른 방법에서 행한다.

## <99> 약어

<100> AcOH = 초산

<101> Boc 또는 boc = tert-부톡시카르보닐

<102> BOC<sub>2</sub>O = 디-tert-부틸디카보네이트

<103> Cbz = 벤질옥시카르보닐

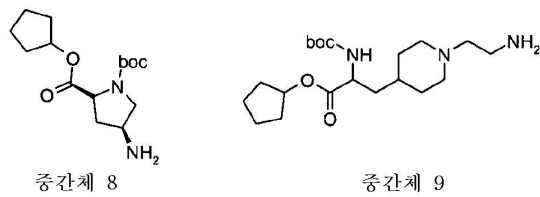
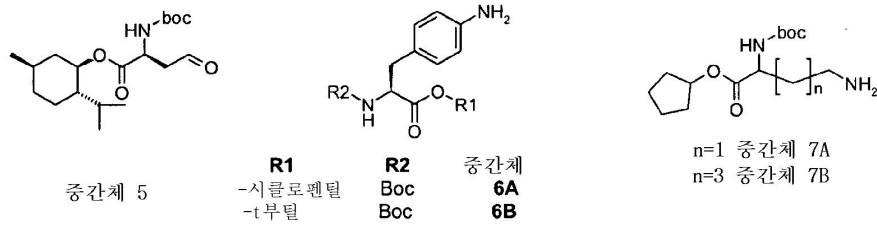
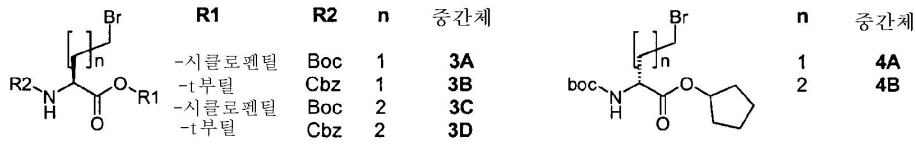
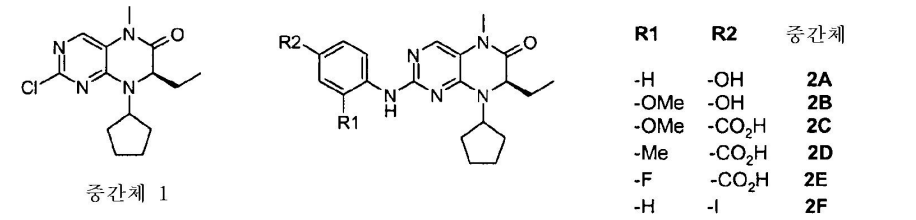
<104> DBU = 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔

<105>	DCE = 디클로로에탄
<106>	DCM = 디클로로메탄
<107>	DIPEA = 디이소프로필에틸아민
<108>	DMAP = 디메틸아미노페리딘
<109>	DMF = 디메틸포름아미드
<110>	DMSO = 디메틸설폭시드
<111>	EDC = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
<112>	EtOAc = 초산에틸
<113>	EtOH = 에탄올
<114>	Et <sub>2</sub> O = 디에틸에테르
<115>	Et <sub>3</sub> N = 트리에틸아민
<116>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = 황산
<117>	HCl = 염산
<118>	HOBt = N-히드록시벤조트리아졸
<119>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = 탄산칼륨
<120>	LiOH = 수산화리튬
<121>	MeOH = 메탄올
<122>	MgSO <sub>4</sub> = 황산마그네슘
<123>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> = 탄산나트륨
<124>	NaH = 수소화나트륨
<125>	NaHCO <sub>3</sub> = 탄산수소나트륨
<126>	NaI = 요오드화나트륨
<127>	NaOH = 수산화나트륨
<128>	NBS = N-브로모 석신이미드
<129>	NBu <sub>4</sub> Br = 브롬화 헥사부틸암모늄
<130>	NMM = N-메틸 몰포린
<131>	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> = 디클로로-(1,2-비스-(디페닐포스피노)에탄)-팔라듐(II)
<132>	Pd/C = 탄소 부착 팔라듐
<133>	PPh <sub>3</sub> = 트리페닐 포스핀
<134>	PyBrOP = 브로모-트리스-피놀리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트
<135>	STAB = 나트륨 트리아세톡시 붕수소화물
<136>	TBTU = O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
<137>	TFA = 트리플루오로초산
<138>	THF = 테트라하이드로퓨란



- <139> aq = 수성
- <140> g = 그램
- <141> LCMS = 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법
- <142> mg = 밀리그램
- <143> min = 분
- <144> mL = 밀리미터
- <145> mL = 마이크로리터
- <146> mol = 몰
- <147> mmol = 밀리몰
- <148> NMR = 핵 자기공명
- <149> RT 또는 rt = 실온
- <150> sat = 포화
- <151> 판매되고 있는 사약과 용매(HPLC급)는 더 정제하지 않고 사용한다. 용매는 Butch 로터리증발기를 사용하여 제거한다. 마이크로과 조사는 Biotage Initiator<sup>TM</sup> Eight 마이크로과 합성기를 사용하여 행한다. 플래시 크로마토그래피 컬럼에 의한 화합물의 정제는 실리카 겔, Fluorochem에서 얻은 입자크기 40-63 $\mu$ m(230-400 메쉬)를 사용하여 행한다. 정제 HPLC에 의한 화합물의 정제는 역상 Axia<sup>TM</sup> prep Luna C 18 컬럼 (10 $\mu$ m, 100 x 21.2mm), 10분 이상 기울기 0-100% B (A = 물 / 0.05% TFA, B = 아세토니트릴/0.05% TFA), 유속 = 25ml/분, 254nm에서 자외선 검출을 사용하여 Gilson 시스템으로 행한다.
- <152> <sup>1</sup>H NMR 스펙트라는 중수소화 용매에서 Bruker 300MHz AV 분광계로 기록한다. 화학적 이동( $\delta$ )는 ppm으로 한다. 박층크로마토그래피(TLC) 분석은 Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) 플레이트로 행하고 자외선을 사용하여 가시화한다.
- <153> 분석 HPLC/MS는 역상 Luna C18 컬럼 (3 $\mu$ m, 50 x 4.6mm), 2.25분 이상 기울기 5-95% B (A = 물/0.1% 포름산, B = 아세토니트릴/0.1% 포름산), 유속 = 2.25mL/분을 사용하여 Agilent HP1100 LC 시스템으로 향한다. 자외선 스펙트라는 G1315B DAD검출기를 사용하여 220nm 및 254nm에서 기록한다. 질량 스펙트라는 LC/MSD SL G1956B검출기로 범위 m/z 150-800 범위에서 얻는다. 데이터는 ChemStation과 Data Browser 소프트웨어를 사용하여 통합하고 보고한다.
- <154> **중간체**

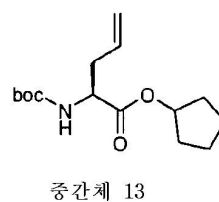
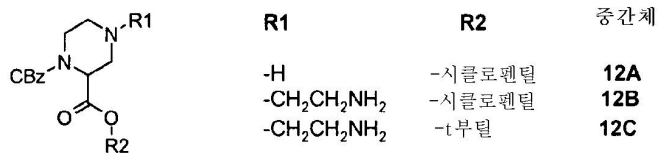
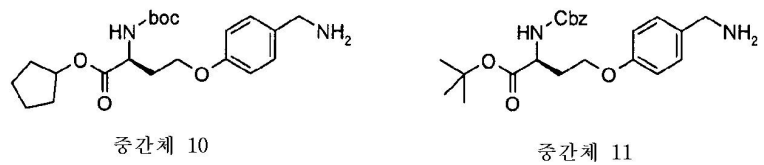
<155> 여기에 기술된 실시예의 제조용 중간체는 아래에 표시한다 (도1):



<156>

<157>

도 1

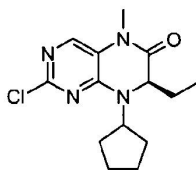


<158>

도 1 (계속)

중간체 1:

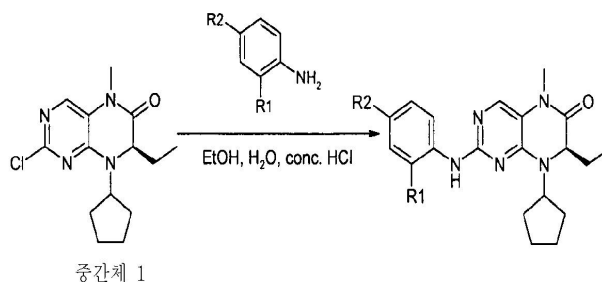
(7R)-2-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5H)-온



제목의 화합물은 W02004076454에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

중간체 2A-2F

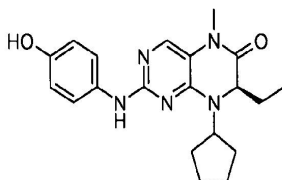
일반공정



반응식 1

중간체 2A:

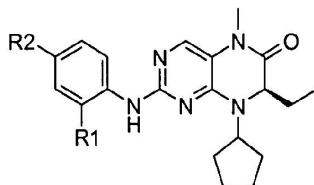
(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-2-[(4-히드록시페닐)아미노]-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5H)-온



제목의 중간체는 일반공정(반응식1)에 따른 중간체 1로부터 제조한다. EtOH(2ml), 물(8ml)과 농Hcl(0.2ml)에 용해한 (7R)-2-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5H)-온 [중간체 1] (200mg, 0.68mmol)의 용액에 4-아미노페놀(148mg, 1.36mmol)을 가한다. 반응혼합물을 18시간 동안 환류시키고 감압하에 농축한다. 잔재를 포화 NaHCO<sub>3</sub>(20mL)과 MeOH/DCM(1:3, 20mL)사이에서 분배한다. 수성층을 분리하고 MeOH/DCM(1:3, 20 mL)으로 추출한다. 조합된 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 갈색 고체를 얻는다. Et<sub>2</sub>O를 분쇄하면 회색고체(125mg, 수율 50%)로서 제목의 중간체를 얻는다.

ESMS: m/z 368 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8.90 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.64 (2H, d, J=8.9 Hz), 4.39-4.29 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=3.6, 7.8 Hz), 3.22 (3H, s), 1.99-1.54 (10H, m), 0.77 (3H, t, J=7.4 Hz).

<173> 하기 표의 중간체는 상술한 방법과 유사한 방법으로 제조한다.



<174>

<175>

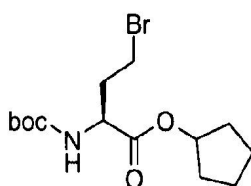
중간체	R1	R2	명칭	ESMS
2B	-OMe	-OH	(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-2-[(4-히드록시-2-메톡시페닐)아미노]-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5 <i>H</i> )-온	m/z 398 [M+H] <sup>+</sup>
2C	-OMe	-CO <sub>2</sub> H	4-{[(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조산	m/z 426 [M+H] <sup>+</sup>
2D	-Me	-CO <sub>2</sub> H	4-{[(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메틸벤조산	m/z 410 [M+H] <sup>+</sup>
2E	-F	-CO <sub>2</sub> H	4-{[(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-플루오로벤조산	m/z 414 [M+H] <sup>+</sup>
2F	-H	-I	(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-2-[(4-요오도-페닐-7,8-디하이드로프테리딘-6(5 <i>H</i> )-온	m/z 478 [M+H] <sup>+</sup>

<176>

중간체 3A:

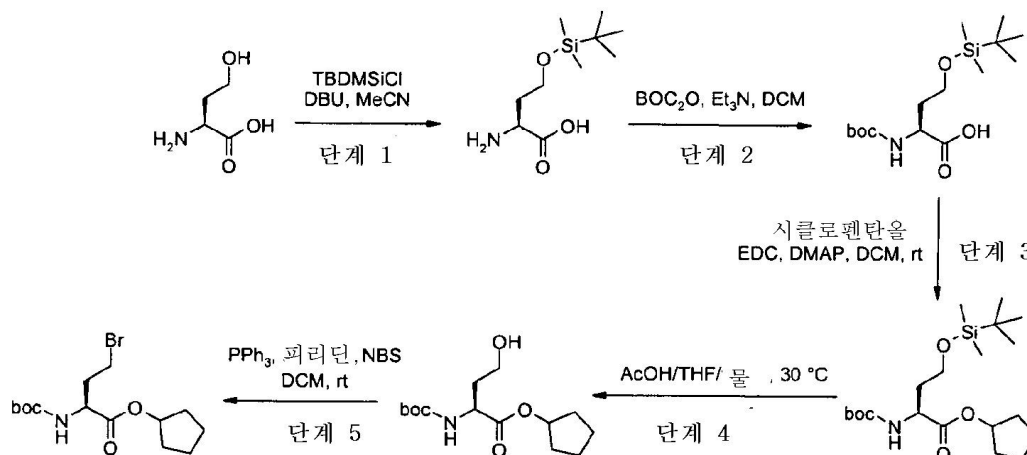
<177>

시클로펜틸 (2*S*)-4-브로모-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이드



<178>

<179> 제물의 중간체는 하기 요약된 공정(반응식 2)에 따라 제조한다.



<180>

<181>

반응식 2

<182> **단계 1-** *O*-[*tert*-부틸(디메틸)실일]-L-호모세린

<183> 0 °C 에서 아세트니트릴(10ml)에 현탁시킨 L-호모세린(1.00g, 8.40mmol)의 현탁액에 DBU (1.32mL, 8.80mmol,) 을 가하고, *tert*-부틸-디메틸 실일 클로라이드 (1.33g, 8.80mmol)를 5분 이상 적가한 다음 반응 혼합물을 실온 으로 가온하고 16시간 동안 교반한다. 백색 고체를 여과하고 아세트 니트릴로 세척하여 생성물(1.80g, 수율 92%). ESMS: *m/z* 234 [M+H]<sup>+</sup>.

<184> **단계 2-** *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-[*tert*-부틸(디메틸)실일]-L-호모세린

<185> 0°C 에서 DCM(100mL)에 현탁시킨 *O*-[*tert*-부틸(디메틸)실일]-L-호모세린 (1.80g, 7.70mmol)의 현탁액에 Et<sub>3</sub>N(2.15mL, 15.4mmol)과 BOC<sub>2</sub>O(1.77g, 8.10mmol)를 가한다. 반응혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, DCM을 감압하에 제거하고 잔재를 EtOAc(20ml)와 염수(10ml)에 재용해시킨다. EtOAc층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압 하여 농축하여 조생성물(2.53g, 수율 99%)을 얻고, 이는 더 이상 정제하지 않고 사용한다. ESMS: *m/z* 356 [M+H]<sup>+</sup>.

<186> **단계 3-** 시클로펜틸*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-[*tert*-부틸(디메틸)실일]-L-호모세리네이트

<187> 0°C에서 DCM(50mL)에 용해한 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-[*tert*-부틸(디메틸)실일]-L-호모세린(2.53g, 7.6mmol)의 용액에 시클로펜탄올(1.39mL, 15.3mmol), EDC (1.61g, 8.40mmol)와 DMAP (93mg, 0.76mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후 감압하에 농축한다. 조잔재를 EtOAc(100 mL)에 용해시키고, 1M HCl(30ml), 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30ml)과 염수(20ml)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 생성물(2.24g, 수율 73%)을 얻는다. ESMS: *m/z* 402 [M+H]<sup>+</sup>.

<188> **단계 4-** 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-호모세리네이트

<189> 초산: THF: 물(3:1:1, 100mL)에 용해한 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-[*tert*-부틸(디메틸)실일]-L-호모세리네이트(1.57g, 3.90mmol)의 용액을 16시간 동안 30°C에서 교반한다. EtOAc(200mL)를 가하고 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10ml), 1M HCl(10ml)과 염수(10ml)로 세척한다. EtOAc층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 투명색 오일로서 생성물 (1.00g, 수율95%)을 얻으며, 이를 방치하여 고화시킨다. ESMS: *m/z* 310 [M+Na]<sup>+</sup>.

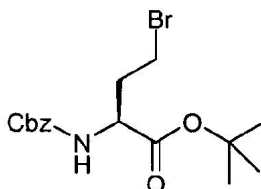
<190> **단계 5-** 시클로펜틸(2*S*)-4-브로모-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트

<191> DCM(16mL)에 현탁시킨 NBS(1.86g, 10.4mmol)의 현탁액에 DCM (7mL)에 용해한 트리페닐 포스핀(2.56g, 9.70mmol)의 용액을 가한다. 첨가 후 용액을 5분 동안 교반하고, 피리딘(0.34mL, 4.20mmol)을 가한 다음 DCM (9mL)에 용해한 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-호모세리네이트(1.00g, 3.5mmol)의 용액을 가한다. 용액

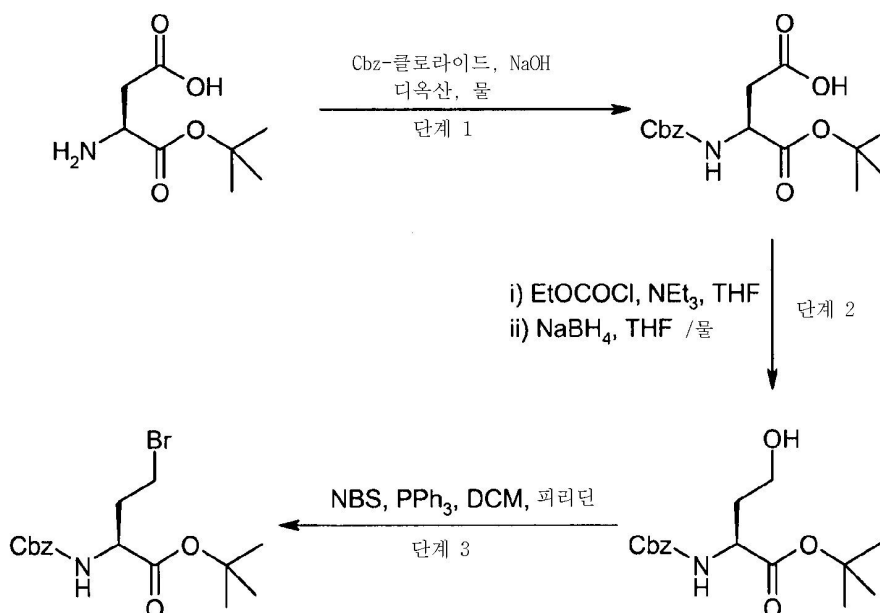
을 18시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축하고, 잔유 용매를 톨루엔(3 x 16mL)과 등비한다. 잔재를 Et<sub>2</sub>O (10mL)와 EtOAc:헵탄 (1:9, 2 x 10mL)으로 분쇄한다. 조합된 유기용액을 실리카 상에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피(10%-25% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 제목의 중간체(1.02g, 수율 84%)를 얻는다. ESMS: m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.30-5.05 (2H, m), 4.45-4.30(1H, m), 3.45 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.50-2.30 (1H, m), 2.25- 2.10 (1H, m), 1.95-1.60 (8H, br m) and 1.47 (9H, s).

**중간체 3B :**

tert-부틸 (2S)-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-4-브로모부타노에이트



제목의 중간체는 하기에 요약한 공정 (반응식 3)에 따라 제조한다.



반응식 3

**단계 1-** (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-4-tert-부톡시-4-옥소부타노산

0℃에서 25% 물/디옥산(50mL)에 용해한 (3S)-3-아미노-4-tert-부톡시-4-옥소부타노산(900mg, 4.75mmol)과 수산화나트륨(280mg, 7.13mmol)의 용액에 디옥산 (10mL)에서 클로로포름산 벤질(2g, 4.13mmol)을 가한다. 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반한 다음 실온에서 하룻밤 교반한다. 물(10mL)을 가하고 혼합물을 EtOAc(2 x 20mL)로 추출한다. 유기상을 NaHCO<sub>3</sub>(2 x 10mL)의 포화 수용액으로 역추출하고, 조합된 수성층을 1M HCl로 pH 1로 산성화하고 EtOAc(3 x 10mL)로 추출한다. 조합된 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(35% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 무색오일(0.76g, 수율 50%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: m/z 346 [M+23]<sup>+</sup>

**단계 2-** tert-부틸 N-[(벤질옥시)카르보닐]-L-호모세리네이트

-20℃에서 무수 THF(20mL)에 용해한 (3S)-3-[(벤질옥시)카르보닐]아미노-4-tert-부톡시-4-옥소부타노산(600mg, 1.87mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N (32μL, 2.24mmol)과 클로로포름산 에틸(21μL, 2.24mmol)서서히 가한다. 혼합물을 2시간 동안 -20℃에서 교반하고, 형성된 고체를 여별하고 THF(2 x 10mL)로 세척한다. 여액을 10분 이상 0

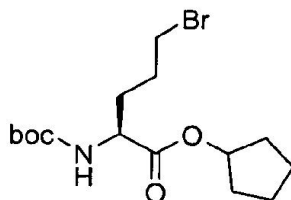
℃에서 붕수소화 나트륨(0.2g, 5.61mmol)의 용액에 적가한 다음 실온으로 가온한다. 혼합물을 4시간 동안 더 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고 잔재를 물(10mL)로 희석하고, 1M HCl로 pH 5로 산성화하고 EtOAc(2 x 20mL)로 추출한다. 조합된 유기 분획을 10% 수성 NaOH(10mL), 물(10mL)과 염수(10mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 투명색 오일(0.3g, 수율51%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: m/z 332 [M+23]<sup>+</sup>.

**단계 3- *tert*-부틸(2S)-2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-브로모부타노에이트**

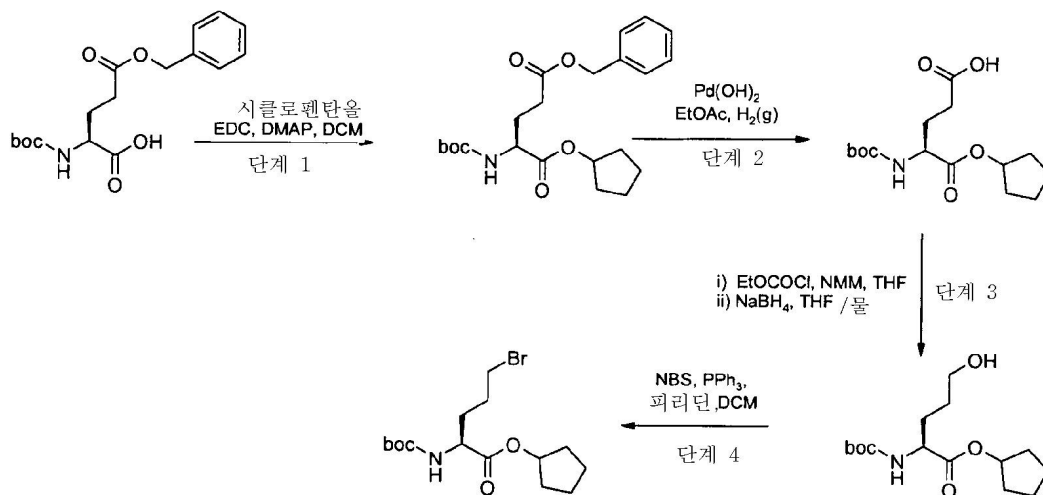
DCM(10mL)에 용해한 NBS(520mg, 2.91mmol)의 용액에 DCM(10mL)에 용해한 트리페닐포스핀(0.71g, 2.72mmol)의 용액을 서서히 간한다. 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반한 후 피리딘 (94μl, 1.16mmol)과 DCM (20mL)에 용해한 *tert*-부틸N-[(벤질옥시)카르보닐]-L-호모세리네이트(0.30g, 0.97mmol)의 용액을 적가한다. 혼합물을 18시간 더 실온에서 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔재를 톨루엔(2 x 15mL)과 공비하고 Et<sub>2</sub>O (2 x 25mL)와 헵탄에서의 10% EtOAc로 분쇄한다. 분쇄에서 나온 여액을 조합하고 감압하에 농축한다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(15% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 투명색 오일(0.16g, 수율 44%)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS: m/z 395 [M+23]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm 7.39-7.30 (5H, m), 5.40 (1H, d, J=6.8Hz), 5.12 (2H, s), 4.38 (1H, q, J=7.7Hz), 3.47-3.38 (2H, m), 5.49-2.33 (1H, m), 2.28-2.13 (1H, m) and 1.48 (9H, s).

**중간체 3C:**

시클로펜틸 5-브로모-N-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-노르발리네이트



제목의 중간체는 하기에 요약된 공정 (반응식 4)에 따라 제조한다.



반응식 4

**단계 1- 5-벤질 1-시클로펜틸 N-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-글루타메이트**

0℃에서 DCM(220mL)에 용해한 (2S)-5-(벤질옥시)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-5-옥소펜타노산(15g, 44.5mmol)의 용액에 시클로펜탄올(4.8mL, 53.3mmol), EDC(9.4g, 48.9mmol)와 DMAP(543mg, 4.4mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 12시간 더 교반한다. 반응 혼합물을 DCM(220mL)으로 희석하고 1M HCl(50mL), 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30mL)과 염수(50mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(25% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 백색고체 (12.4g, 수율 69%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: m/z 406

$[M+H]^+$ .

**단계 2-** 1-시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-글루탐산

5-벤질1-시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-글루탐레이트(12.4g, 30.5mmol)를 EtOAc (200mL)에 용해시키고 질소로 정화시킨 후 탄소 촉매(1.3g, 20% w/w)상에  $Pd(OH)_2$ 를 가한다. 반응 플라스크 5분의 기간 동안 수소가스로 정화한 다음 5시간 동안 수소기구에 배출시킨다. 촉매를 셀라이트<sup>®</sup>로 통하여 여과하여 제거하고, EtOAc(50mL)로 완전하게 세척한다. 용매를 감압하에 제거하여 투명색 오일(7.73g, 수율85%)로서 생성물을 얻는다. ESMS:  $m/z$  316  $[M+H]^+$ .

**단계 3-** 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-히드록시-*L*-노르발리네이트

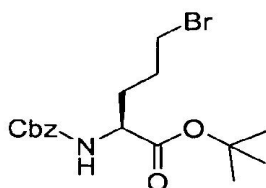
-20℃에서 THF(150ml)에 용해한 1-시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-글루탐산(6.73g, 21.4mmol)의 교반된 용액에 NMM(3.05ml, 27.8mmol)과 클로로포름산 에틸(2.45ml, 25.6mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 -20℃에서 교반한다. 고체를 여과하여 제거하고 0℃에서 THF(20ml)와 물(50ml)에 용해한 붕소소화 나트륨(2.43g, 64.1mmol)의 용액에 20분 이상 적가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 4시간 더 방치한다. 혼합물을 1M HCl로 pH 5로 산성화하고 THF를 감압하에 제거한다. 수용액을 EtOAc(3×100ml)로 추출하고, 건조하고( $MgSO_4$ ), 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(0-5% MeOH/DCM)하여 정제하면 투명색 오일 (5.0g, 수율 78%). ESMS:  $m/z$  302  $[M+H]^+$ .

**단계 4-** 시클로펜틸 5-브로모-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-노르발리네이트

DCM(30mL)에 현탁시킨 NBS(3.54g, 19.9mmol)의 현탁액에 DCM(15mL)에 용해한 트리페닐포스핀(4.87g, 18.8mmol)의 용액을 가한다. 용액을 5분 더 교반한 후 피리딘 (644 $\mu$ l, 7.96mmol)과 DCM(20mL)에 용해한 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-히드록시-*L*-노르발리네이트(2.0g, 6.64mmol)의 용액을 가한다. 용액을 18시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하고 잔유 용매를 톨루엔(3 x 30mL)과 공비한다. 잔재를  $Et_2O$ (30mL)와 10% EtOAc/헵탄(2 x 30mL)으로 분쇄한다. 조합된  $Et_2O$ 와 EtOAc/헵탄 용액을 실리카상에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피(10%-25% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 투명색 오일(1.34g, 수율 55%)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS:  $m/z$  365  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 5.25 (1 H, m), 5.05 (1H, bd), 3.45 (2H, m), 2.00-1.55 (12H, bm) and 1.45 (9H, s).

**중간체 3D :**

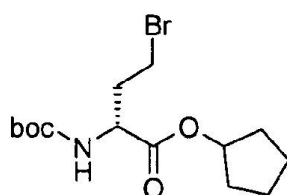
*tert*-부틸 *N*-[(벤질옥시)카르보닐]-5-브로모-*L*-노르발리네이트



제목의 중간체는 (4*S*)-4-아미노-5-*tert*-부톡시-5-옥소펜타노산을 출발물질로 하여 중간체 3B에서 요약된 공정 [반응식 3]에 따라 제조한다. ESMS:  $m/z$  409  $[M+Na]^+$ .

**중간체 4A :**

시클로펜틸(2*R*)-4-브로모-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트

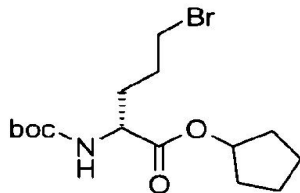




<225> 제물의 중간체는 D-호모세린을 출발물질로 하여 중간체 3A에서 요약된 공정 [반응식 2]에 따라 제조한다: ESMS:  $m/z$  351  $[M+H]^+$ .

<226> **중간체 4B :**

<227> 시클로펜틸 5-브로모-N-(tert-부톡시카르보닐)-D-노르발리네이트

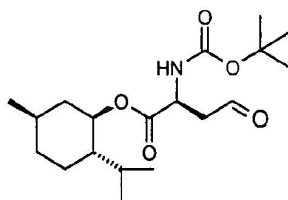


<228>

<229> 제물의 화합물은 (2R)-5-(벤질옥시)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-옥토펜타노산을 출발물질로 중간체 3C에서 요약된 공정 [반응식 4]에 따라 제조한다. ESMS:  $m/z$  365  $[M+H]^+$ .

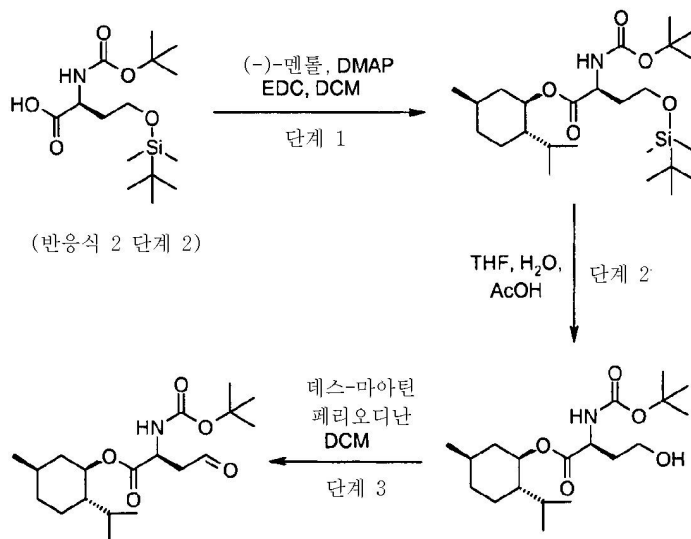
<230> **중간체 5**

<231> (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-옥소부타노에이트



<232>

<233> 제물의 중간체는 하기에서 요약한 공정 (반응식 5)에 따라 제조한다.



<234>

<235>

반응식 5

<236> **단계 1-** (1R, 2S, 5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실N-(tert-부톡시카르보닐)-O-[tert-부틸(디메틸)실일]-L-호모세리네이트

<237> 0℃에서 DCM (120mL)에 현탁시킨 N-(tert-부톡시카르보닐)-O-[tert-부틸(디메틸)실일]-L-호모세린[반응식 2 단계 2]의 현탁액에 (-)-멘톨(5.85g, 37.0mmol), DMAP(228mg, 1.87mmol)와 EDC(3.93g, 20.3mmol)를 가한다. 용액을 실온으로 가온하고 18시간 더 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 투명색 오일(4.86g, 수율 55%)로서 생성물을 얻는다. ESMS:  $m/z$  394  $[M+Na]^+$ .

<238> **단계 2-** (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-호모세리네이트

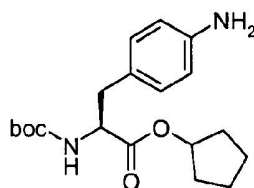
<239> THF / 물 / 초산 (60mL : 60mL : 180mL)에 현탁시킨 (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*O*-[*tert*-부틸(디메틸)실릴]-*L*-호모세리네이트(4.86g, 14.0mmol)의 현탁액에 20시간 동안 30℃로 가열한다. 반응물을 EtOAc(60mL)으로 희석하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(20mL), 1M HCl(30mL)과 염수(30mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 생성물(3.45g, 수율 69%)을 얻는다. ESMS: *m/z* 380 [M+Na]<sup>+</sup>.

<240> **단계 3-** (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-옥소부타노에이트

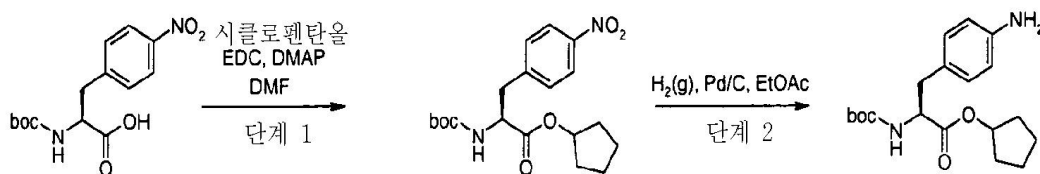
<241> 0℃에서 DCM(20mL)에 현탁시킨 (1*R*, 2*S*, 5*R*)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-호모세리네이트(500mg, 1.40mmol)의 현탁액에 데스 마아틴 페리오디난(595mg, 1.54mmol)을 가한다. 반응물을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반한다. 용액에 1:1 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> 포화용액(30mL)을 가하고 혼합물을 15분 동안 교반한다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM(2 x 10mL)으로 추출한다. 조합된 유기층을 1:1 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> 용액(15mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 무색오일(480g, 수율 97%)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS: *m/z* 378 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90 (1H, m), 5.30 (1H, d J=4.7Hz), 4.70-4.57 (2H, m), 4.45 (1H, br. s), 2.92 (2H, t, J=5.7Hz), 1.91-1.68 (6H, m), 1.58 (9H, s), 1.05-0.85 (4H, m) and 0.66 (6H, d, J=7.0Hz).

<242> **중간체 6A**

<243> 시클로펜틸 4-아미노-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-페닐알라니네이트



<244> 제목의 중간체는 하기에서 요약한 공정(반응식 6)에 따라 제조한다.



반응식 6

<248> **단계 1-** 시클로펜틸-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-니트로-*L*-페닐알라니네이트

<249> 0℃에서 DCM(10mL)에 용해한 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-니트로-*L*-페닐알라닌(1.00g, 3.23mmol)의 용액에 시클로펜탄올(0.585mL, 6.44mmol), DMAP(39mg, 0.32mmol)와 EDC(0.655g, 3.39mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16시간 더 교반한다. 혼합물을 물(200mL)과 EtOAc (200mL)사이에 분배한다. 유기층을 물(3x50mL)로 추출하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(33% 헵탄/EtOAc)하여 정제하면 담황색 오일(1.12g, 수율95%)을 얻는다. ESMS: *m/z* 365 [M+H]<sup>+</sup>.

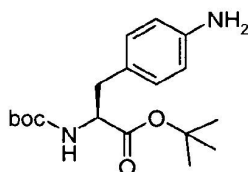
<250> **단계 2-** 시클로펜틸 4-아미노-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-*L*-페닐알라니네이트

<251> EtOAc(10mL)에 용해한 시클로펜틸-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-니트로-*L*-페닐알라니네이트(480mg, 1.32mmol)의 용액에 10% Pd / C (48mg, 10% w/w)를 가한다. 플라스크를 비우고 두 시간 동안 수소 분위기하에서 놓는다. 반응물을 제거하고 혼합물을 셀라이트로 여과하고 과량의 EtOAc(20mL)로 세척한다. 여액을 감압하에 농축하여 핑크색 오일(432mg, 수율98%)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS: *m/z* 335 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

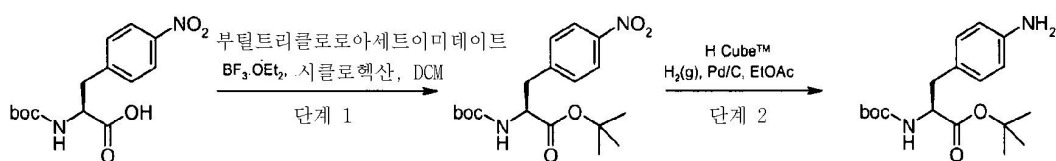
6.62 (2H, d, J = 8.4Hz), 5.15-5.25 (1H, m, CH), 4.95 (1H, d, J = 4.2Hz), 4.40-4.55 (1H, m), 6.94 (2H, d, J = 8.1Hz), 3.62 (2H, br s), 2.97 (2H, d, J = 5.7Hz), 1.50-1.96 (9H, m) and 1.44 (9H, s).

# 중간체 6B

tert-부틸 4-아미노-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-페닐알라니네이트



제목의 중간체는 하기에서 요약한 공정 (반응식 7)에 따라 제조한다.



## 반응식 7

### 단계 1- tert-부틸 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-니트로-L-페닐알라니네이트

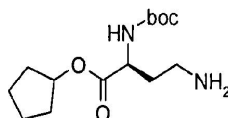
0℃에서 66% DCM/시클로헥산(30mL)에 용해한 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-니트로-L-페닐알라닌(500mg, 1.61mmol)의 용액에 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(10μL)를 가한 다음 즉시 시클로헥산(10mL)에서 tert-부틸트리클로로아세트이미데이트(704mg, 3.22mmol)를 10분 이상 적가한다. 혼합물을 실온으로 가온하고 30 분 동안 교반한 후 NaHCO<sub>3</sub> 분말(80mg)로 냉각시킨다. 조 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 잔재를 얻는다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피 (20% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 황색 고체로서 생성물(320mg, 수율 54%)을 얻는다. ESMS: m/z 389 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 단계 2- tert-부틸 4-아미노-N-(tert-부톡시카르보닐)-L-페닐알라니네이트

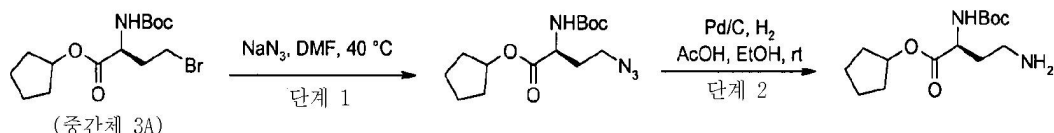
단계 1의 생성물 (0.53g, 1.40mmol)을 MeOH (29mL)에 용해시켜서 0.05M용액을 제조한다. 용액을 H-Cube™ 연속 수소화기 (Thales Nanotechnology, HC-2, SS)로 통과시킨다. 완전 H<sub>2</sub> 모드에서 30mm CatCart™(10% Pd/C)를 사용하여 반응을 행한다. 1mL/분의 유속, 25℃의 온도와 1 bar의 H<sub>2</sub> 압력을 유지한다. 생성물을 2M NaOH (20mL)로 용리하고 MeOH를 감압하에 제거한다. 수용액을 EtOAc(2 x 20mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 황색오일(0.15g, 수율 31%)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS: m/z 359 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 6.97 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.68 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.15 (1H, t, J=5.9 Hz), 2.85 (2H, dd, J=19.0, 7.2 Hz) and 1.42 (18H, s).

# 중간체 7A

시클로펜틸 (2S)-4-아미노-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트



<265> 제물의 중간체는 하기에서 요약한 공정 (반응식 8)에 따라 제조한다



<266>

<267>

반응식 8

<268>

단계 1- 시클로펜틸 (2S)-4-아지도-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트

<269>

DMF (30mL)에 용해한 시클로펜틸 (2S)-4-브로모-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트 [중간체 3A] (1.00g, 2.90mmol)의 용액에 아지드화 나트륨(0.93g, 14.3mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 32시간 동안 40℃에서 교반하고 감압하여 농축한다. 잔재를 Et<sub>2</sub>O (100mL)과 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100mL)사이에서 분배한다. 유기층을 분리하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100mL)과 염수(100mL)로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>), 감압하에 농축하여 황색오일(1.05g)로서 생성물을 얻는다. 이 생성물은 더 이상 정제하지 않고 사용한다. ESMS: m/z 335 [M+Na]<sup>+</sup>

<270>

단계 2- 시클로펜틸 (2S)-4-아미노-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트

<271>

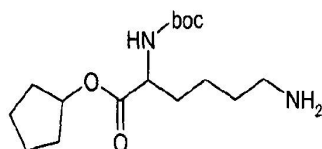
에탄올(50mL)에 용해한 조 시클로펜틸 (2S)-4-아지도-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트 (1.05g, 2.90mmol)의 용액에 초산(0.16mL, 2.90mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 질소로 3회 세척하고 Pd/C (50 mg, 10% w/w)를 가한다. 혼합물을 질소로 3회 세척하고 끝으로 2시간 동안 실온에서 수소분위기하에 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트의 짧은 패드를 통하여 여과하고 여액을 감압하여 농축한다: 잔재를 EtOAc (50mL)와 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50mL) 사이에서 분배하고, 유기층을 분리하고, 염수(50mL)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 황색 오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(2% 암모니아: DCM에서 5% MeOH)하여 정제하면 무색오일(638mg, 2단계 이상에서 수율 78%)로서 제물의 중간체를 얻는다. ESMS: m/z 287 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.55 (1H, br d), 5.21 (1H, m), 4.35 (1H, m), 2.81 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.81-1.55 (8H, m) and 1.45 (9H, s).

<272>

중간체 7B

<273>

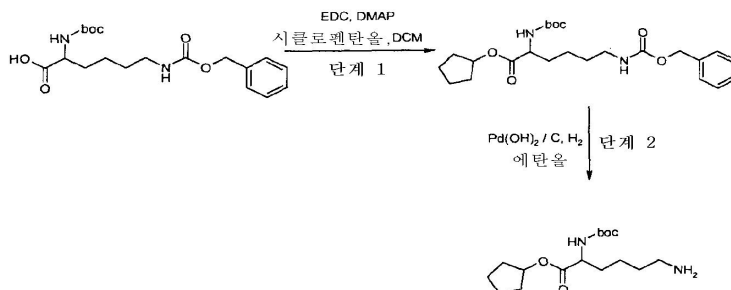
시클로펜틸 N<sup>2</sup>-(*tert*-부톡시카르보닐)리시네이트



<274>

<275>

제물의 중간체는 하기에서 요약한 공정(반응식 9)에 따라 제조한다.



<276>

<277>

반응식 9

<278>

단계 1- 시클로펜틸 N<sup>6</sup>-[(벤질옥시)카르보닐]-N<sup>2</sup>-(*tert*-부톡시카르보닐)리시네이트

<279>

0℃에서 무수 DCM(20mL)에 용해한 N<sup>6</sup>-[(벤질옥시)카르보닐]-N<sup>2</sup>-(*tert*-부톡시카르보닐)리신 (1.00g, 2.63mmol)의 용액에 DMAP(32mg, 0.26mmol), 시클로펜탄올(0.48mL, 5.23mmol)과 EDC(552mg, 2.89mmol)를 가한다. 반응물을

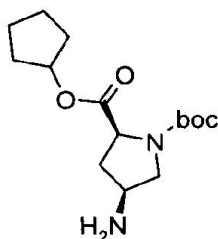
실온으로 가운하고 16시간 더 교반한다. 혼합물을 DCM (50mL)으로 희석하고 염수(50mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 오일(1.18g, 100% 수율)로서 조 생성물을 얻으며 이를 더 이상 정제하지 않고 사용한다. ESMS: m/z 471 [M+Na]<sup>+</sup>.

## <280> 단계 2- 시클로펜틸 N<sup>2</sup>-(tert-부톡시카르보닐)리시네이트

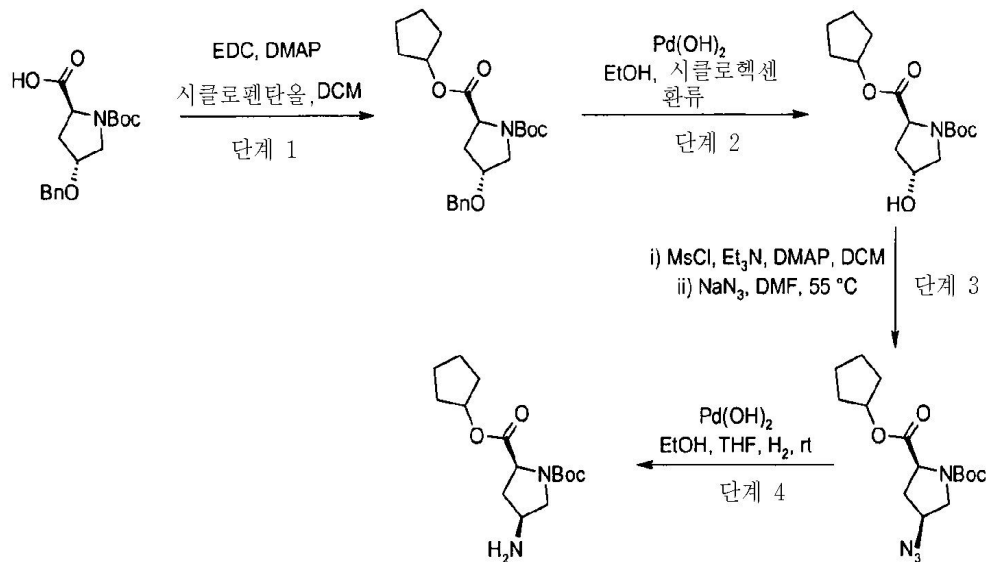
<281> 에탄올(5mL)에 용해한 시클로펜틸 N<sup>6</sup>-[(벤질옥시)카르보닐]-N<sup>2</sup>-(tert-부톡시카르보닐)리시네이트(1.18g, 2.63mmol)의 용액에 질소분위기하에 탄소부착 수산화 팔라듐을 주의하여 가한다. 반응혼합물을 제거하여 H<sub>2</sub> 분위기하에 놓는다. 이를 2회 더 반복하고 반응물을 2시간 동안 H<sub>2</sub>의 분위기하에 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 농축하여 제목의 중간체(250mg)을 얻는다. ESMS: m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 6.70-6.77 (1H, m), 5.13-5.15 (1H, m), 4.08-4.09 (1H, m), 2.88-2.90 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.57-1.66 (10H, m) and 1.03-1.37 (11H, m).

## <282> 중간체 8

## <283> 1-tert-부틸 2-시클로펜틸 (2S,4S)-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복실레이트



<284> 제목의 중간체는 하기에서 요약된 공정( 반응식 10)에 따라 제조한다.



반응식 10

## <286> 단계 1- tert-부틸 2-시클로펜틸 (2S,4R)-4-(벤질옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

<287> 0℃에서 DCM(50mL)에 용해한 (4R)-4-(벤질옥시)-1-(tert-부톡시카르보닐)-L-프로린(5.06g, 15.7mmol)의 용액에 시클로펜탄올(2.9mL, 31.4mmol), DMAP (192mg, 1.60mmol)와 EDC(3.32g, 17.3mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가운하고 18시간 더 교반한다. 혼합물을 포화Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30mL), 1M HCl(30mL)과 염수(30mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 담황색 오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(15% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 무색 오일(5.21g, 수율 85%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: m/z 412 [M+Na]<sup>+</sup> 와 801 [2M+Na]<sup>+</sup>.

<290> **단계 2-** 1-*tert*-부틸 2-시클로헥틸 (2*S*,4*R*)-4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

<291> EtOH:시클로헥센(5:1, 120 mL)에 용해한 1-*tert*-부틸 2-시클로헥틸 (2*S*,4*R*)-4-(벤질옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(5.21g, 13.4 mmol)의 용액에 탄소부착 수산화 칼륨(521mg, 20%w/w)을 주의하여 가한다. 반응 혼합물을 제거하여 질소로 3회 세척하고 21시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과 하고 여액을 감압하에 농축하여 담황색 오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(50% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 엷은 분홍색 오일 (3.77g, 수율 100%)을 얻는다. ESMS:  $m/z$  621  $[2M+Na]^+$ .

<292> **단계 3-** 1-*tert*-부틸 2-시클로헥틸 (2*S*,4*S*)-4-(21<sup>5</sup>-트리아즈-1-엔-2-인-1-일)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

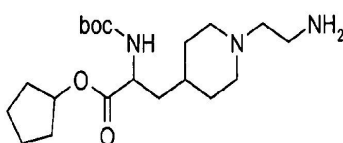
<293> 0℃에서 DCM(100mL)에 용해한 1-*tert*-부틸 2-시클로헥틸(2*S*,4*S*)-4-히드록시-피롤리딘-2-디카르복실레이트 (3.07g, 10.3mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N(2.90mL, 20.5mmol), DMAP(125mg, 1.02mmol)와 염화메탄술폰일(0.87mL, 11.3mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 물(50mL)과 염수(50mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 DMF (100mL)에 용해시키고 아지드화 나트륨 (100mg, 15.5mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 3일 동안 60℃에서 교반하고, 실온으로 냉각하고 물(200mL)과 EtOAc(200mL) 사이에 분배한다. 유기층을 분리하고, 염수(200mL)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 담황색 오일은 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(30% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 무색오일(3.26g, 수율 98%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS:  $m/z$  671  $[2M+Na]^+$

<294> **단계 4-** 1-*tert*-부틸 2-시클로헥틸(2*S*,4*S*)-4-아미노피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

<295> EtOH:THF (5:1, 120mL)에 용해한 1-*tert*-부틸 2-시클로헥틸 (2*S*,4*S*)-4-(21<sup>5</sup>-트리아즈-1-엔-2-인-1-일)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트(3.26g, 10.0mmol)의 용액에 탄소부착 수산화 파라듐(326mg, 20% w/w)을 가한다. 반응 혼합물을 제거하여 H<sub>2</sub>의 분위기하에 놓는다. 이를 2회 더 반복하고 반응물을 16시간 동안 H<sub>2</sub>의 분위기하에 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 담황색 오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피 (5-10% MeOH/DCM)하여 정제하면 질은 무색오일 (1.34g, 수율 45%)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS:  $m/z$  299  $[M+H]^+$  와 597  $[2M+Na]^+$ . <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.27-5.19 (1H, m), 4.31-4.18 (1H, m), 3.75-3.63 (1H, m), 3.57-3.50 (2H, m), 3.31-3.22 (1H, m), 2.52-2.43 (1H, m) and 1.91-1.38 (15H, m).

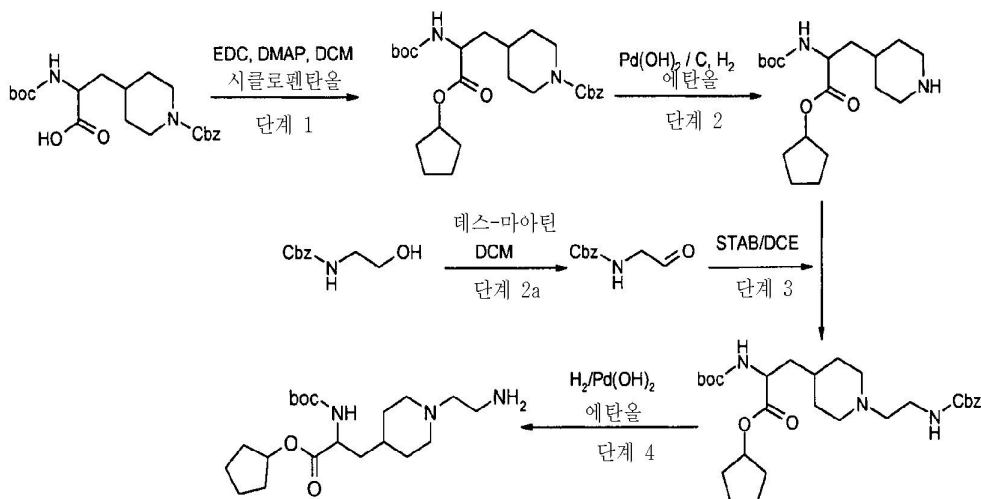
<296> **중간체 9**

<297> 시클로헥틸3-[1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-일]-N-(tert-부톡시카르보닐)알라니네이트



<298>

<299> 제물의 중간체는 하기에서 요약한 공정(반응식 11)에 따라 제조한다.



반응식 11

<300>  
<301>  
<302> **단계 1-** 벤질 4-{2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-3-(시클로펜틸옥시)-3-옥소프로필}피페리딘-1-카르복실레이트

<303> 0℃에서 DCM(5mL)에 용해한 3-[1-[(벤질옥시)카르보닐]피페리딘-4-일]-N-(*tert*-부톡시카르보닐)알라닌(250mg, 0.62mmol)의 용액에 시클로펜탄올(0.11mL, 1.23mmol), DMAP(9.6mg, 0.06mmol)과 EDC(180mg, 0.68mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 물(30mL)과 EtOAc(30mL)로 희석한다. 수성층을 EtOAc(2 x 30mL)로 재추출하고 조합된 유기층을 염수로 세척하고 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 조생성물(340mg, 수율>100%)을 얻는다. 이는 더 이상 정제하지않고 사용한다. ESMS: m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

<304> **단계 2-** 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-피페리딘-4-일알라니네이트

<305> 에탄올(5mL)에 용해한 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-피페리딘-4-일알라닌(340mg, 0.72mmol)의 용액에 탄소부착수 산화 팔라듐(68mg, 20% w/w)을 질소 분위기하에서 가한다. 반응혼합물을 제거하여 H<sub>2</sub>의 분위기하에 놓는다. 이를 2회 더 반복하고 반응물을 3시간 동안 H<sub>2</sub>의 분위기하에 교반한다. 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 감압하에 농축하여 생성물(250mg, 수율>100%)을 얻는다. ESMS: m/z 341 [M+H]<sup>+</sup>.

<306> **단계 2a-** 벤질(2-옥소에틸)카르바메이트

<307> -78℃에서 DCM(3mL)에 용해한 벤질(2-히드록시에틸)카르바메이트(210mg, 1.08mmole)의 용액에 데스-마아틴 페리 오디난(504mg, 1.19mmole)을 가한다. 반응물을 실온으로 가온하고 2시간 더 교반한다. 반응물에 1:1 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> (20mL)의 포화용액을 가하여 냉각시킨 다음 DCM(3 x 30mL)로 추출한다. 조합된 유기물을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 원하는 생성물(150mg, 수율 70%)을 얻고, 이는 더 이상 정제가 필요없다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.59 (1H, s), 7.28-7.30 (5H, m), 5.06 (2H, s) 와 4.08 (2H, d, J=5.0Hz).

<308> **단계 3-** 시클로펜틸 3-[1-(2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노)에틸]피페리딘-4-일]-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)알라니네이트

<309> DCE(5mL)에 용해한 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-3-피페리딘-4-일알라니네이트(250mg, 0.74mmol)의 용액에 벤질(2-옥소에틸)카르바메이트(131mg, 0.67mmol)를 가한다. 반응물을 30분 동안 교반한 다음 STAB(424mg, 2.01mmol)를 가한다. 반응물을 16시간 더 교반한 다음 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(10mL)을 가하여 냉각한다. 혼합물을 DCM(3 x 30mL)으로 추출하고, 유기층을 조합하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 생성물(240mg, 수율 69%)을 얻는다. ESMS: m/z 518 [M+H]<sup>+</sup>.

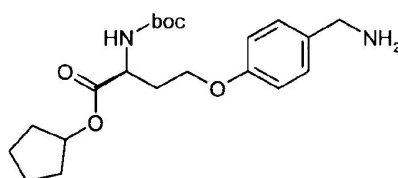
<310> **단계 4-** 시클로펜틸3-[1-(2-아미노에틸)피페리딘-4-일]-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)알라니네이트



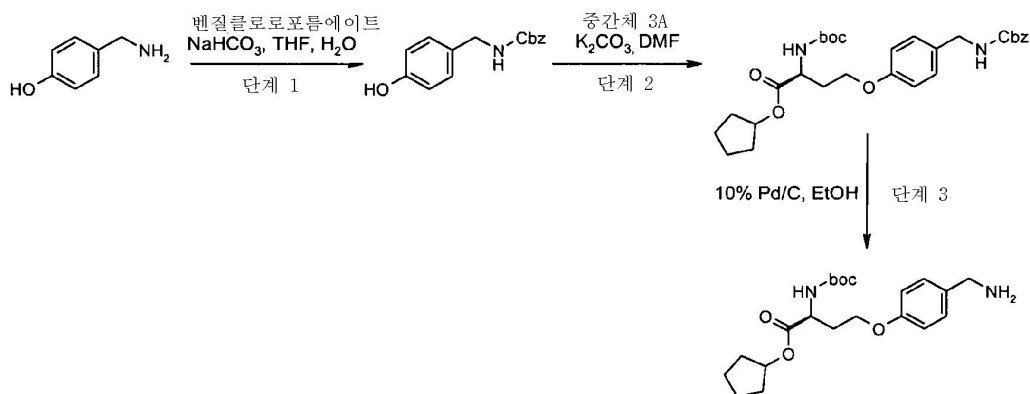
<311> 에탄올(5mL)에 용해한 시클로펜틸 3-[1-(2-[(벤질옥시)카르보닐]아미노)에틸]피페리딘-4-일]-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)알라니네이트(240mg, 0.46mmol)의 용액에 질소분위기하에 탄소부착 수산화 팔라듐(48mg, 20%w/w)을 주의하여 가한다. 반응혼합물을 제거하여 H<sub>2</sub>의 분위기하에 놓는다. 이를 2회 더 반복하고 반응물을 3시간 동안 H<sub>2</sub> 분위기하에 교반한다. 탄소부착 수산화 팔라듐(48mg, 20%w/w) 일부를 더 가하고 반응물을 16시간 더 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 감압하에 농축하여 제목의 중간체(250mg)를 얻는다. ESMS: m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>.

<312> **중간체 10**

<313> 시클로펜틸 *O*-[4-(아미노메틸)페닐]-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-호모세리네이트



<314> 제목의 중간체는 하기에 요약한 공정 (반응식 12) 에 따라 제조한다.



<316> 반응식 12

<318> **단계 1- 벤질 (4-히드록시벤질)카르바메이트**

<319> 10% THF/H<sub>2</sub>O (10mL)에 현탁시킨 4-(아미노메틸)페놀(300mg, 2.44mmol)의 현탁액에 NaHCO<sub>3</sub> (266mg, 3.17mmol)를 가한다. 혼합물을 0℃로 냉각하고 벤질클로로포름에이트(344mL, 2.44mmol)를 서서히 가한다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 물(40mL)과 EtOAc (40mL)사이에서 분배한다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc (20mL)로 재추출한다. 조합된 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 헵탄으로 분쇄하여 백색고체 (610mg, 수율97%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: m/z 258 [M+H]<sup>+</sup>

<320> **단계 2- (S)-4-[4-(벤질옥실카르보닐아미노-메틸)펜옥시]-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-부티르산 시클로펜틸 에스테르**

<321> DMF (5mL)에 용해한 벤질(4-히드록시벤질)카르바메이트(150mg, 0.58mmol)의 용액에 탄산칼륨(107mg, 0.77mmol)과 시클로펜틸(2S)-4-브로모-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트[중간체 3A] (219mg, 0.64mmol)를 가한다. 반응물을 60℃로 20시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축한 다음 물(30mL)과 EtOAc (30mL)사이에서 분배한다. 수성층을 EtOAc (20mL)로 추출하고 조합된 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(10-50% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 생성물 (250mg, 수율 74%)을 얻는다. ESMS: m/z 527 [M+H]<sup>+</sup>

<322> **단계 3- 시클로펜틸 *O*-[4-(아미노메틸)페닐]-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-호모세리네이트**

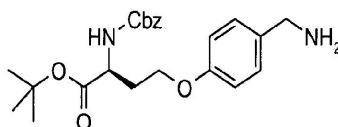
<323> 에탄올(8mL)에 용해한 (S)-4-[4-(벤질옥실카르보닐아미노-메틸)-펜옥시]-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-부티르산 시클로펜틸 에스테르(250mg, 0.47mmol)의 용액에 EtOH(2mL)에서의 Pd/C (50mg, 20% w/w) 슬러리를 가한다.



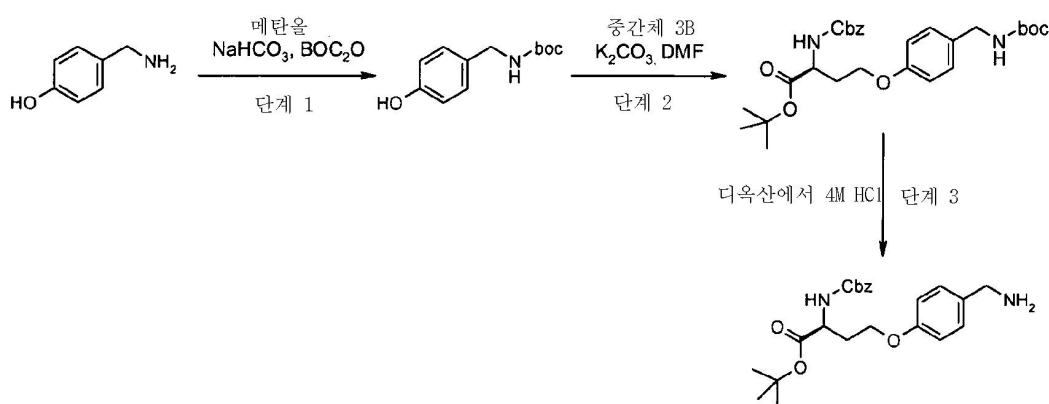
반응물을 제거하여 2시간 동안 H<sub>2</sub> 분위기하에 놓는다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 에탄올(15mL)로 세척한다. 여액을 감압하에 농축하여 제목의 중간체(110mg, 수율 59%)를 얻는다. ESMS: m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.21 (2H, d, 8.1Hz), 6.84 (2H, d, J=8.4Hz), 5.38 (1H, m), 5.22 (1H, m), 4.42 (1H, d, J=6.3Hz), 4.03 (2H, t, 6Hz), 3.80 (2H, s), 3.72 (1H, m), 2.29-1.51 (9H, m) 1.45 (9H, s), 1.28-1.20 (2H, m).

# 중간체 11

*tert*-부틸 *O*-[4-(아미노메틸)페닐]-*N*-[(벤질옥시)카르보닐]-L-호모세리네이트



제목의 중간체는 하기에 요약한 공정(반응식 13)에 따라 제조한다.



반응식 13

**단계 1-** *tert*-부틸 (4-히드록시벤질)카르바메이트

MeOH (2.5mL)에 용해한 4-(아미노메틸)페놀(200mg, 1.62mmol)의 용액에 중탄산 나트륨(476mg, 5.68mmol)과 BOC<sub>2</sub>O (390mg, 1.79mmol)를 가한다. 용액을 72시간 동안 실온에서 교반하고 반응 혼합물을 물 (20ml)과 EtOAc (20mL)사이에 분배한다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc(10mL)로 추출한다. 조합된 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 황색오일(360mg)로서 생성물을 얻는다. ESMS: m/z 224 [M+H]<sup>+</sup>.

**단계 2-** *tert*-부틸 *N*-[(벤질옥시)카르보닐]-*O*-(4-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]메틸)페닐)-L-호모세리네이트

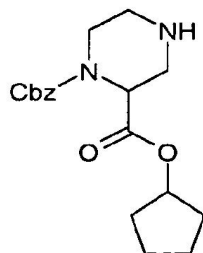
중간체 3B를 사용하여 반응식 12의 단계 2에서와 같은 공정으로 제조. ESMS: m/z 515 [M+H]<sup>+</sup>.

**단계 3-** 부틸 *O*-[4-(아미노메틸)페닐]-*N*-[(벤질옥시)카르보닐]-L-호모세리네이트

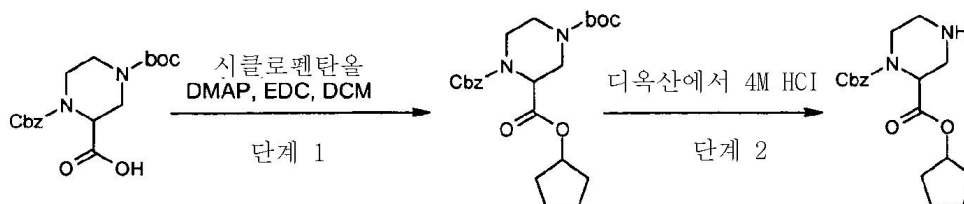
*tert*-부틸 *N*-[(벤질옥시)카르보닐]-*O*-(4-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]메틸)페닐)-L-호모세리네이트(200mg, 0.39mmol)를 4M HCl/디옥산 (1.5mL)에 용해시키고 20분 동안 0℃에서 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 에탄올(15mL)로 세척한다. 잔재를 EtOAc (15mL)로 희석하고 1M NaOH용액으로 pH를 12로 조정한다. 수성층을 EtOAc (3 x 10mL)로 추출하고 조합된 유기물을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 무색오일 (152mg, 수율 95%)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS: m/z 224 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36 (5H, s), 7.19 (2H, d, J=8.5Hz), 6.83 (2H, d, J=8.3Hz), 5.12 (2H, s), 4.45 (1H, br. s.), 4.25 (2H, d, J=5.3Hz), 4.04 (2H, t, J=6.0Hz), 2.11-2.46 (2H, m) and 1.48 (9H, s).

중간체 12A

1-벤질 2-시클로펜틸 피페라진-1,2-디카르복실레이트



제목의 중간체는 하기에 요약한 공정(반응식 14)에 따라 제조한다.



반응식 14

**단계 1-** 1-벤질-4-*tert*-부틸 2-시클로펜틸 피페라진-1,2,4-트리카복실레이트

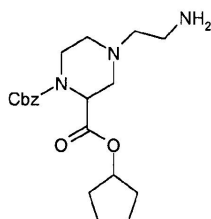
0℃에서 DCM(20mL)에 용해한 1-[(벤질옥실)카르보닐]-4-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산(1.00g, 2.85mmol)의 용액에 시클로펜탄올(520mL, 5.70mmol), EDC (602mg, 3.14mmol)과 DMAP (35mg, 0.29mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음 감압하에 용매를 제거한다. 조잔재를 EtOAc (30mL)에 용해시키고 M HCl (15mL), 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15mL)과 염수(10mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 용매를 감압하에 제거하여 생성물 (1.23g, 수율 95%)을 얻는다. ESMS: m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>.

**단계 2-** 1-벤질 2-시클로펜틸 피페라진-1,2-디카르복실레이트

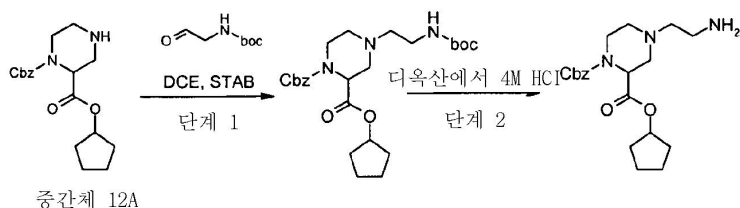
1-벤질 2-시클로펜틸 피페라진-1,2-디카르복실레이트(200mg, 0.39mmol)을 4M HCl/디옥산(3mL)에 용해시키고 1시간 동안 0℃에서 교반한다. 반응혼합물을 감압하에 농축하여 무색오일(145mg)로서 제목의 중간체를 얻는다. ESMS: m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.20-7.28 (5H, m), 5.16-5.17 (1H, m), 5.01-5.09 (2H, m), 4.49-4.60 (1H, m), 3.82 (1H, t J=14.8Hz), 3.43 (1H, t J=12.9Hz), 2.26-3.12 (4H, m) and 1.51-1.76 (8H, m).

**중간체 12B**

1-벤질-2-시클로펜틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트



<349> 제물의 중간체는 하기에 요약한 공정(반응식 15)에 따라 제조한다.



<350>

<351>

반응식 15

<352>

**단계 1-** 1-*tert*-부틸 2-시클로펜틸 4-{2-[(*tert*-부틸카르보닐)아미노]에틸}피페라진-1,2-디카르복실레이트

<353>

DCE (8 mL)에 용해한 1-벤질 2-시클로펜틸 피페라진-1,2-디카르복실레이트[중간체 12A] (165mg, 0.50mmol)의 용액에 *tert*-부틸(2-옥소에틸)카르바메이트 (72mg, 0.45mmol)를 가한다. 10분 동안 실온에서 교반한 후 AcOH (35mL)와 STAB (287mg, 1.35mmol)를 가한다. 1시간 동안 교반한 후 혼합물을 포화NaHCO<sub>3</sub> (2mL)로 냉각시키고 DCM (10mL)으로 희석한다. 유기층을 1M HCl (10mL), 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10mL)과 염수(10mL)로 세척하고 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 증발하여 조생성물(240mg)을 단리시킨다. ESMS: m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>.

<354>

**단계 2-** 1-벤질 2-시클로펜틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트

<355>

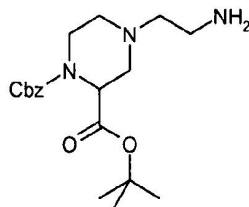
[반응식 14 단계 12]에서와 같은 공정으로 제조. ESMS: m/z 376 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.17-7.31 (5H, m), 4.98-5.20 (3H, m), 4.44-4.91 (2H, m), 3.83 (1H, t, J=14.8 Hz), 3.04-3.52 (4H, m), 1.91-2.46 (4H, m) and 1.44-1.85 (8H, m).

<356>

**중간체 12C**

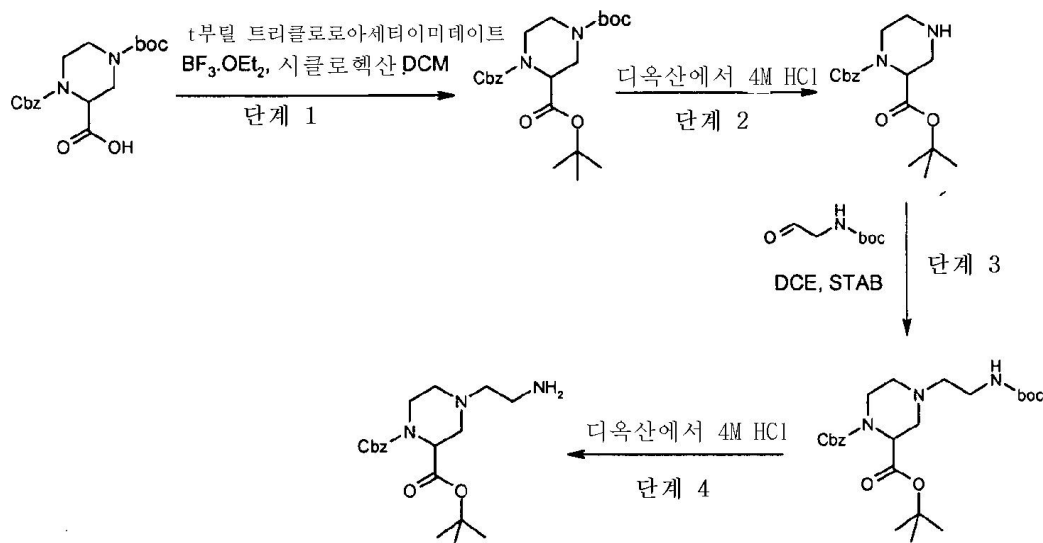
<357>

1-벤질 2-*tert*-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트



<358>

<359> 제물의 중간체는 하기에 요약한 공정(반응식 16)에 따라 제조한다.



<360>

반응식 16

**단계 1-** 1-벤질 2,4-디-*tert*-부틸 피페라진-1,2,4-트리카르복실레이트

0℃에서 DCM (10mL)과 시클로헥산(10mL)에 용해한 1-[(벤질옥실)카르보닐]-4-(*tert*-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산(500mg, 1.37mmol)의 용액에 붕소 트리플루오라이드 트리에틸 에테레이트를 가한 다음 15분 이상 시클로헥산(10mL)에서 부틸 트리클로로아세티미데이트(600mg, 2.74mmol)를 서서히 가한다. 반응물을 실온으로 가온하고 30분 동안 교반한다. 탄산수소나트륨(80mg)를 가하고 10분 더 계속하여 교반한 후 셀라이트로 여과한다. 셀라이트를 DCM으로 완전하게 세척하고 여액 용매를 감압하에 제거한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(10% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 백색고체(0.240g, 수율 42%)로서 생성물을 얻는다. ESMS:  $m/z$  443  $[M+H]^+$ .

**단계 2-** 1-벤질 2-*tert*-부틸 피페라진-1,2-디카르복실레이트

1-벤질 2-*tert*-부틸 피페라진-1,2,4-트리카르복실레이트(240mg, 0.57mmol)를 4M HCl/디옥산(1.5mL)에 용해시키고 1시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물은 EtOAc (10mL)로 희석하고 2M NaOH로 세척한다. 유기층을 건조( $MgSO_4$ )한 다음 감압하에 증발하여 조생성물(240mg)을 얻는다. ESMS:  $m/z$  321  $[M+H]^+$ .

**단계 3-** 1-벤질 2-*tert*-부틸 4-{2-[(*tert*-부틸카르보닐)아미]에틸}피페라진-1,2-디카르복실레이트

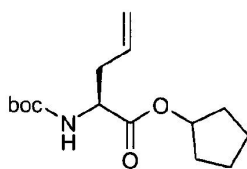
[반응식 15 단계 1]에서와 같은 공정으로 제조. ESMS:  $m/z$  464  $[M+H]^+$ .

**단계 4-** 1-벤질 2-*tert*-부틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트

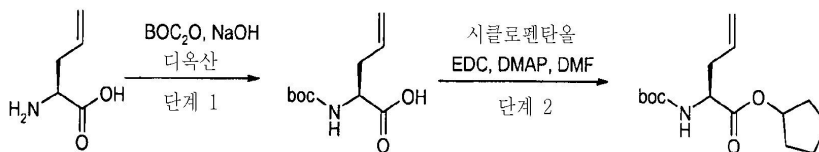
[반응식 13 단계 3]에서와 같은 공정으로 제조. ESMS:  $m/z$  364  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.17-7.31 (5H, m), 4.98-5.20 (3H, m), 4.44-4.91 (2H, m), 3.83 (1H, t,  $J=14.8$  Hz), 3.04-3.52 (4H, m), 1.91-2.46 (4H, m)와 1.35 (9H, s).

**중간체 13**

시클로펜틸 (2S)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]펜트-4-에노에이트



제목의 중간체는 하기에 요약한 공정 (반응식 17)에 따라 제조한다.



반응식 17

**단계 1-** (2S)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]펜트-4-에노산

0℃에서 1M NaOH (20mL)과 디옥산(10mL)에 용해한 (2S)-2-아미노펜트-4-에노산 (1.00g, 8.70mmol)의 용액에  $BOC_2O$  (2.28g, 10.5mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 18시간 더 교반한다. pH를 점검하여 필요하면 염기성으로 조정한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 수성층을  $Et_2O$  (2 x 10mL)로 세척하여 초과량의  $BOC_2O$ 를 제거한다. 수성상을 2M  $H_2SO_4$ 로 pH 2로 산성화하고 염화나트륨으로 매회 수성상을 포화시키면서 EtOAc (4 x 20mL)로 추출한다. 조합된 유기층을 건조하고( $MgSO_4$ ) 감압하에 농축하여 생성물 (2.2g, 수율 100%)을 얻는다. ESMS  $m/z$ : 238  $[M+Na]^+$ .

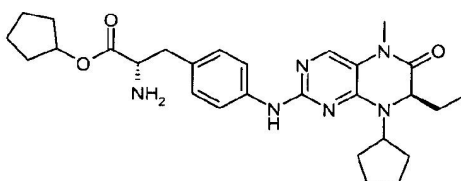
**단계 2-** 시클로펜틸 (2S)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]펜트-4-에노에이트

<379> DCM(50mL)에 용해한 (S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-펜트-4-에노산(2.20g, 10.2mmol)의 용액에 DMAP(125mg, 1.02mmol), 시클로펜탄올(1.1mL, 12.2mmol)과 EDC (2.15g, 11.2mmol)를 가한다. 반응물을 65시간 동안 교반하고 감압하에 농축한다. 칼럼 크로마토그래피 (5% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 투명색 오일(1.75g, 수율 60%)로서 제목의 중간체를 얻는다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.61-5.79 (1H, m), 5.21 (1H, dd, *J*=8.3, 3.4 Hz), 5.15 (1H, dd, *J*=2.9, 1.2 Hz), 5.10 (1H, d, *J*=1.3 Hz), 4.25-4.38 (1H, m), 2.49 (1H, dd, *J*=12.8, 6.4 Hz), 1.53-1.92 (8H, m) and 1.44 (9H, s).

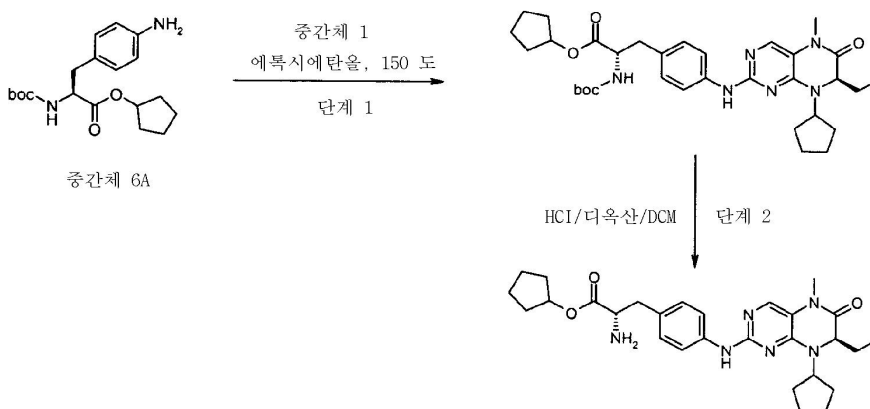
## 실시예

<380> **실시예 1**

<381> 시클로펜틸 4-[[ (7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-L-페닐알라니네이트



<382> 제목의 화합물은 하기에 요약한 공정 (반응식 18)에 따라 제조한다.



<384> 반응식 18

<386> **단계 1-** 시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-[[ (7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-L-페닐알라니네이트

<387> 2-에톡시에탄올(2mL)에 용해한 (7*R*)-2-클로로-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6,8-디하이드로프테리딘-6(5*H*)-온 [중간체 1](100mg, 0.34mmol)의 용액에 시클로펜틸 4-아미노-*N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-L-페닐알라니네이트 [중간체 6A] (170mg, 0.51mmol)를 가한다. 반응혼합물을 4시간 동안 150°C로 가열하고, 냉각하고 감압하에 농축하여 갈색 잔재를 얻는다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/EtOAc에서 1% NH<sub>4</sub>OH)하여 정제하면 황색고체 (89mg, 수율 43%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: *m/z* 607 [M+H]<sup>+</sup>.

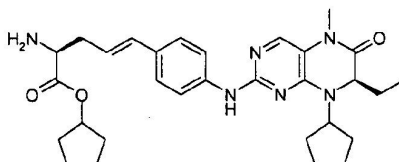
<388> **단계 2-** 시클로펜틸 4-[[ (7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-L-페닐알라니네이트

<389> DCM (3mL)에 용해한 (S)-2-*tert*-부톡시카르보닐아미노-3-[4-((*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-L-페닐알라니네이트(32mg, 0.05mmol)의 용액에 4M HCl/디옥산 (3mL)을 가한다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축하여 갈색 잔재를 얻는다. 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(3mL)을 잔재의 pH를 9로 조정함 다음 EtOAc (3 x 10mL)로 추출한다. 조합된 유기물을 건조하고

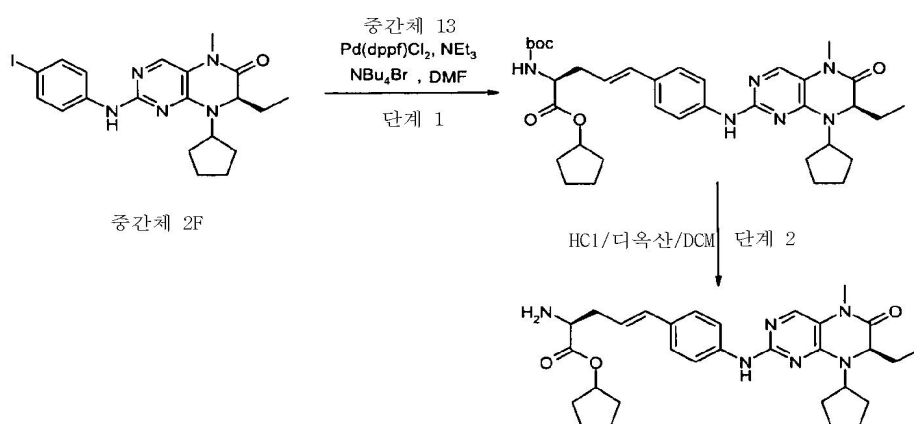
(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 백색고체(9mg, 수율34%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS: m/z 507 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43 (2H, d, J = 7.7Hz), 7.04-7.33 (3H, m), 5.06-5.24 (1H, m), 4.02-4.18 (1H, m), 4.20-4.44 (2H, m), 3.14 (2H, m), 2.83-11.04 (1H, s), 1.32-2.14 (18H, m) and 0.80 (3H, t, J = 7.4Hz).

## 실시예 2

시클로펜틸 (2S,4E)-2-아미노-5-(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}페닐)펜트-4-에노에이트



제목의 화합물은 하기에 요약된 공정 (반응식 19)에 따라 제조한다.



## 반응식 19

단계 1- (7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-2-[(4-요오도페닐)아미노]-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5H)-온

DMF (3mL)에 용해한 시클로펜틸 (2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜트-4-에노에이트[중간체 13] (175mg, 0.62mmol)의 용액에 (7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-2[(4-요오드-페닐)아미노]-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5H)-온 [중간체 2F] (197mg, 0.41mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (34mg, 0.04mmol), Et<sub>3</sub>N (0.13mL, 0.90mmol)과 NBu<sub>4</sub>Br (133mg, 0.40mmol)을 가한다. 반응혼합물을 마이크로파로 1시간 동안 120℃로 가열하고 감압하에 농축한다. 조잔재를 실리카상에 흡수시키고 칼럼 크로마토그래피(40% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 생성물 (72mg, 수율 30%)을 얻는다. ESMS m/z: 633 [M+H]<sup>+</sup>.

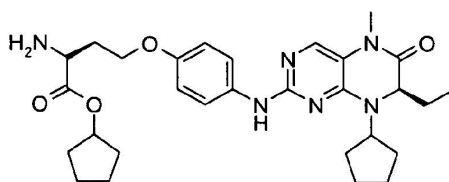
단계 2-시클로펜틸 (2S,4E)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-(4{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}페닐)펜트-4-에노에이트

DCM (2mL)에 용해한 (7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-2-[(4-요오도페닐)아미노]-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5H)-온 (36mg, 0.06mmol)에 4M HCl/디옥산 (20mL, 0.08mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 DCM (10mL)에 재용해시키고 1M NaHCO<sub>3</sub> (10mL)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 증발시킨다. 역상 크로마토그래피하여 정제하면 황색오일(3mg, 수율10%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS m/z: 533 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 7.55-7.62 (1H, m), 7.39-7.51 (4H, m), 6.61 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.17 (1H, ddd, J=15.4, 7.6, 7.3 Hz), 5.26-5.34 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J=6.3, 3.3 Hz), 4.32 (1H, t, J=8.8 Hz), 4.17 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.25 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.79-2.06 (9H, m), 1.54-1.78 (9H, m)와 0.86 (3H, t, J=7.4 Hz)

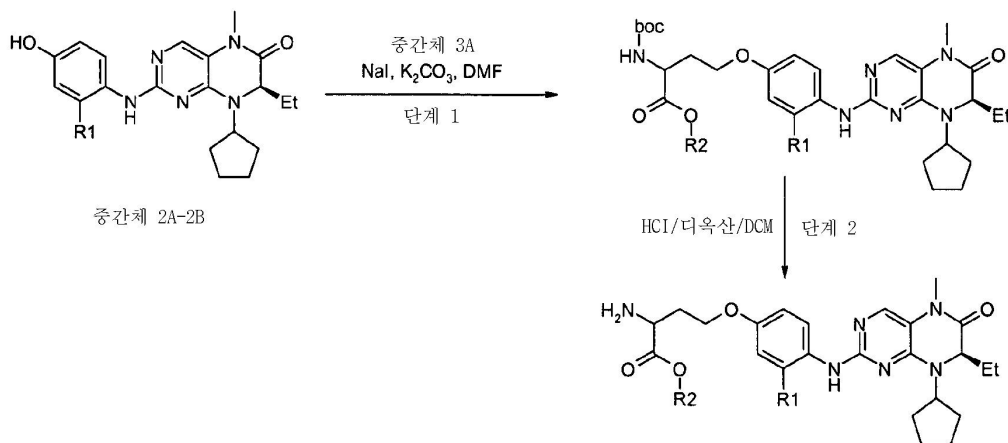
## 실시예 3

시클로펜틸

O-(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}페닐)-L-호모세리네이트

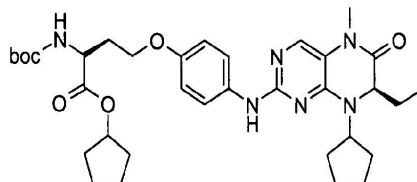


제목의 화합물은 하기에 요약한 일반공정(반응식 20)에 따라 제조한다.



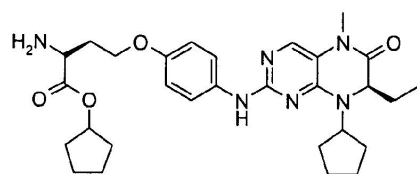
반응식 20

**단계 1**-시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-O-(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}페닐)-L-호모세리네이트



DMF (2mL)에 용해한 (7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-2-[(4-히드록시페닐)아미노]-5-메틸-7,8-디하이드로프테리딘-6(5H)-온 [중간체 2A](120mg, 0.33mmol)의 용액에 시클로펜틸 (2S)-4-브로모-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트[중간체 3A] (114mg, 0.33mmol)와 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (90mg, 0.65mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 40℃에서 40시간 동안 교반한 다음 반응 혼합물을 EtOAc (25mL)로 희석한다. 혼합물을 물(2 x 25mL)과 염수(25mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 갈색오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피 (100% EtOAc)하여 정제하면 담갈색 고체(177 mg, 수율 85%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: m/z 637 [M+H]<sup>+</sup>.

**단계 2**- 시클로펜틸 O-(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}페닐)-L-호모세리네이트



시클로펜틸 *N*-(*tert*-부톡시카르보닐)-O-(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}페닐)-L-호모세리네이트(177mg, 0.28mmol)를 4M HCl/디옥산 (2mL)의 용액에 현탁시킨다.



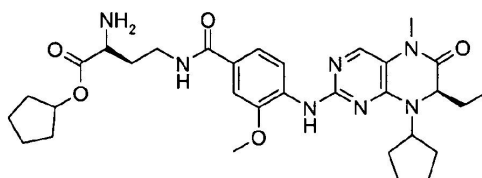
반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축하여 짙은 황색 오일을 얻는다. Et<sub>2</sub>O로 분쇄하면 회백색 고체를 얻고, 이를 DCM (25mL)과 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25mL)사이에 분배한다. 유기층을 분리하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 회백색 고체(90 mg, 수율60%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS: m/z 537 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 7.55 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.76 (2H, d, J=9.0 Hz), 5.15-5.09 (1H, m), 4.28-4.19 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=3.6, 7.5 Hz), 4.01-3.95 (2H, m), 3.55 (1H, t, J=6.5 Hz), 3.20 (3H, s), 2.11-1.51 (20H, m) and 0.75 (3H, t, J=7.5 Hz).

다음 표의 화합물은 적당한 중간체를 사용하여 상술한 방법(반응식 20)과 유사한 방법으로 제조한다.

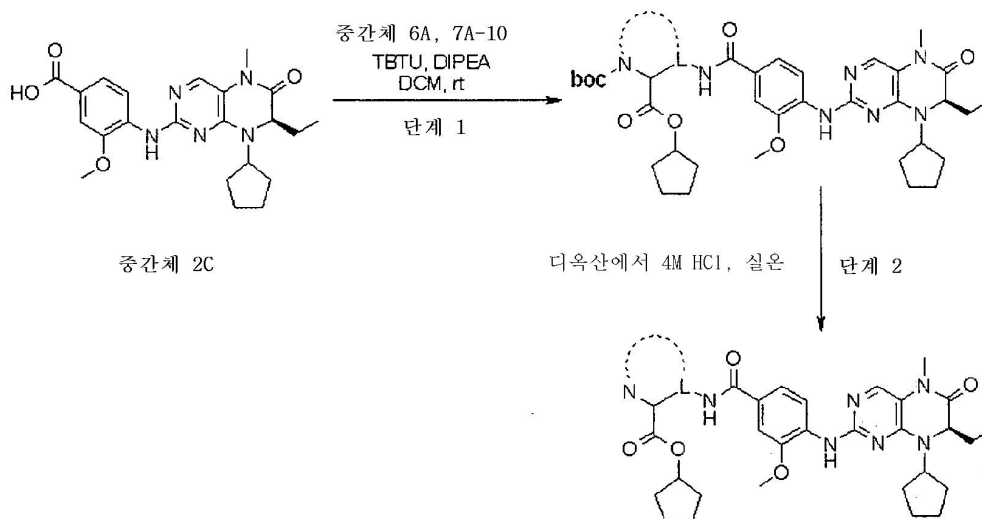
실시예	사용된 중간체	명 칭	ESMS
4	2B & 3A	시클로펜틸- <i>O</i> -(4-[( <i>(7R)</i> -8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노]-3-메톡시페닐-L-호모세리네이트	m/z 567 [M+H] <sup>+</sup>

### 실시예 5

시클로펜틸(2*S*)-2-아미노-4-[(*(7R)*-8-시클로펜틸-7-에틸-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤조일)아미노]부타노에이트



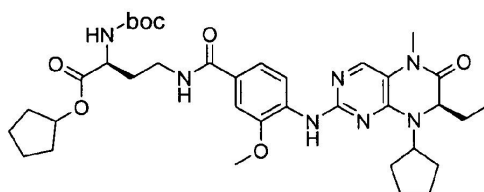
제목의 화합물 하기에 요약한 일반공정(반응식 21)에 따라 제조한다.



### 반응식 21

단계 1- 시클로펜틸(2*S*)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-[4-[(*(7R)*-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤조일)아미노]부타노에이트





<421>

<422>

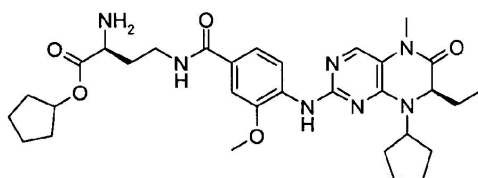
DCM (5mL)에 용해한 4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조산 [중간체 2C] (200mg, 0.47mmol)의 용액에 *O*-벤조트리아졸-1-일-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄테트라-보레이트 (166mg, 0.52mmol)과 DIPEA (0.16mL, 0.94mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후 시클로펜틸 (2S)-4-아미노-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트 [중간체 7A] (269mg, 0.84mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 18시간 더 실온에서 교반한 다음 DCM (20mL)으로 희석하고, 물(2 x 20mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 황색오일을 얻는다. 컬럼 크로마토그래피(100 % EtOAc)하여 정제하면 황색 고체(228mg, 수율 70%)로서 생성물을 얻는다.

<423>

ESMS:  $m/z$  694  $[M+H]^+$ .

<424>

**단계 2-** 시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤질)아미노]부타노에이트



<425>

<426>

시클로펜틸(2S)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]부타노에이트(228mg, 0.33mmol)를 DCM (20mL)에 용해시키고 4M HCl/디옥산 (10mL)을 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축한다. 잔재를 EtOAc (50mL)에 용해시키고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25mL)과 염수(25mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 백색고체 (180mg, 수율92%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS:  $m/z$  594  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.55 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.70 (2H, br s), 7.62 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 5.23-5.19 (1H, m), 4.55-4.49 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J=3.6, 7.8 Hz), 3.99 (3H, s), 3.92-3.80 (1H, m), 3.59-3.47 (2H, m), 3.35 (3H, s), 2.14-1.60 (22H, m) and 0.90 (3H, t, J=7.4 Hz).

<427>

다음 표의 실시예들은 적당한 중간체를 사용하여 상술한 방법(반응식 21)과 유사한 방법으로 제조한다.

<428>

실시예	사용된 단계의 중간체	명칭	ESMS
6	2C & 8	시클로펜틸(4S)-4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-L-프롤리네이트	$m/z$ 606 $[M+H]^+$
7	2C & 6A	시클로펜틸4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-L-페닐알라니네이트	$m/z$ 656 $[M+H]^+$

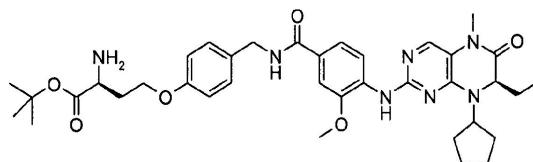
8	2C & 7B	시클로펜틸 $N^6$ -(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)리시네이트	m/z 622 [M+H] <sup>+</sup>
9	2C & 10	시클로펜틸 $O$ -(4-{[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)메틸}페닐)-L-호모세리네이트	m/z 700 [M+H] <sup>+</sup>
10	2C & 9	시클로펜틸3-(1-{2[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]에틸}피페리딘-4-일)알라니네이트	m/z 691 [M+H] <sup>+</sup>
*11	2C & 6B	<i>tert</i> -부틸4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노-L-페닐알라니네이트	m/z 644 [M+H] <sup>+</sup>

\*선택적 Boc탈보호 [반응식 21 단계 2]를 피하기 위하여, 혼합물을 2시간 동안 실온 대신에 30분 동안 0℃에서 교반한다.

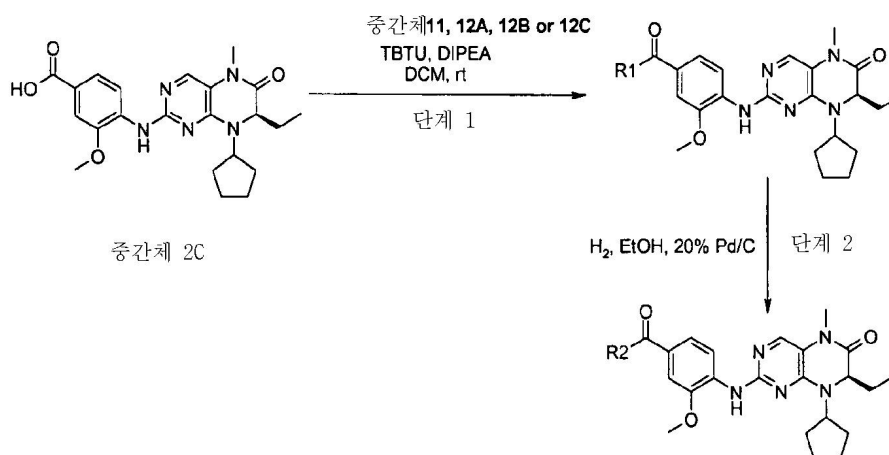
## 실시예 12

*tert*-부틸

*O*-(4-{[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]메틸}페닐)-L-호모세리네이트



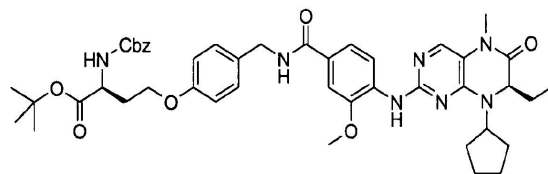
제목의 혼합물은 하기에 요약한 일반공정(반응식 22)에 따라 제조한다.



## 반응식 22

단계 1- *tert*-부틸 *N*-[(벤질옥시)카르보닐]-*O*-{[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라

하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-메틸}페닐)-L-호모세리네이트



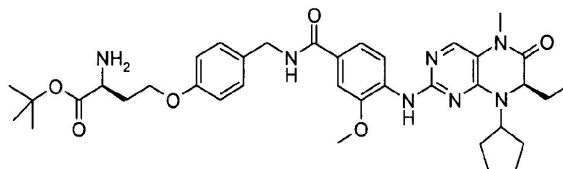
<437>

<438>

중간체 2C와 11을 사용하여 [반응식 21 단계 1]에서와 같은 공정으로 제조

<439>

**단계 2-** *tert*-부틸 *O*-(4-{[(4-{[(7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]메틸}페닐)-L-호모세리네이트



<440>

<441>

질소분위기하에 EtOH (5mL)에 용해한 *tert*-부틸-*N*-[벤질옥시]카르보닐]-*O*-(4-{[(4-{[(7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-메틸}페닐)-L-호모세리네이트(132mg, 0.16mmol)의 용액에 Pd/C (30mg, 20% w/w)를 가한다. 반응 혼합물 제거하여 H<sub>2</sub>의 분위기하에 놓는다. 이를 2회 더 반복하고 반응물을 1시간 동안 H<sub>2</sub>의 분위기하에 교반한다. 반응혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액을 감압하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(10% MeOH/DCM) 하여 정제하면 백색고체(42mg, 수율 38%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS: *m/z* 688 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.52 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56-7.70 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=1.3Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.5Hz), 6.53 (1H, t, J=5.5Hz), 4.44-4.62 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J=7.7, 3.6Hz), 3.95 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 3.31 (3H, s), 2.08-2.28 (4H, m), 1.66-2.01 (10H, m), 1.47 (9H, m)와 0.87 (3H, t, J=7.5Hz).

<442>

다음 표의 실시예들은 적당한 중간체를 사용하여 상술한 방법(반응식 22)과 유사한 방법으로 제조한다.

<443>

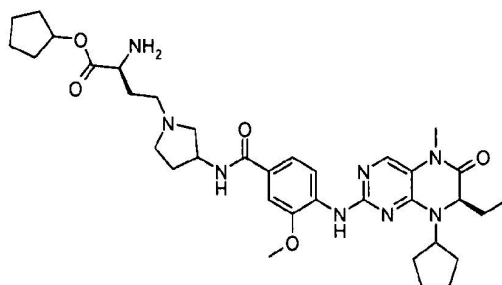
실시예	사용된 단계의 중간체	명칭	ESMS
13	2C & 12A	시클로펜틸 4-(4-{[(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)피페라진-2-카르복실레이트	<i>m/z</i> 606 [M+H] <sup>+</sup>
14	2C & 12B	시클로펜틸 4-(4-{[(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]에틸}피페라진-2-카르복실레이트	<i>m/z</i> 325 [(M+2)/2] <sup>+</sup>
15	2C & 12C	<i>tert</i> -부틸 4-{2-[(4-{[(7 <i>R</i> )-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]에틸}피페라진-2-카르복실레이트	<i>m/z</i> 637 [M+H] <sup>+</sup>

<444>

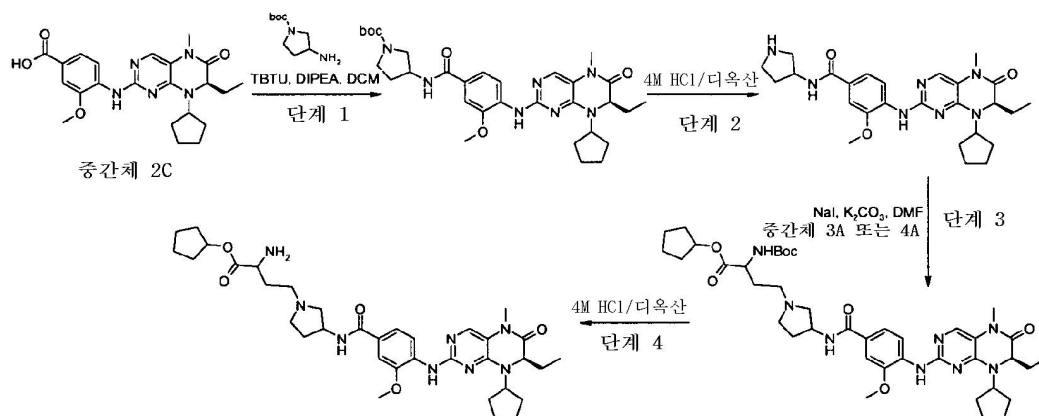
#### 실시예 16

<445>

시클로펜틸 (2*S*)-2-아미노-4-{3-[(4-{[(7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피롤리딘-1-일}부타노에이트

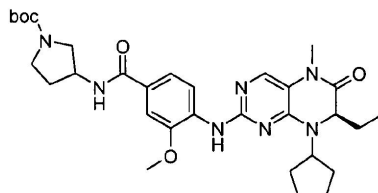


제목의 화합물은 하기에 요약한 일반공정(반응식 23)에 따라 제조한다.



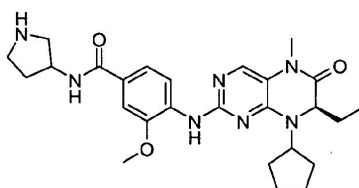
반응식 23

**단계 1-** *tert*-부틸 3-[(4-[(*(7R)*-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤조일]피롤리딘-1-카르복실레이트



DCM (10mL)에 용해한 4-[(*(7R)*-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤조산 [중간체 2C] (200mg, 0.47mmol)의 용액에 TBTU (170mg, 0.52mmol)와 DIPEA (163mL, 0.94mmol)를 가한다. 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, *tert*-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (98mL, 0.56mmol)를 가하고 반응 혼합물을 2시간 더 실온에서 교반한다. 혼합물을 DCM (10mL)으로 희석하고, 물 (2 x 20mL)와 염수(10mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피 (DCM에서 0-1% MeOH)하여 정제하면 황색고체(220mg, 수율 78%)로서 생성물을 얻는다. ESMS: *m/z* 594 [M+H]<sup>+</sup>.

**단계 2-** 4-[(*(7R)*-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노]-3-메톡시-*N*-피롤리딘-3-일벤즈아미드

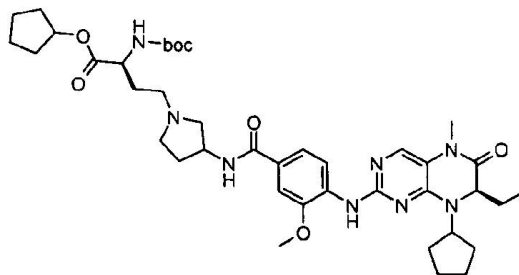


*tert*-부틸3-[(4-[(*(7R)*-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일)아미노]-3-메톡시벤조일)아미노]피롤리딘-1-카르복시레이트 (22mg, 0.36mmol)를 4M HCl/디옥산 (6mL)에 용해시키고 1시

간 동안 실온에서 교반한다. 반응물을 감압하에 농축하여 백색고체(120mg, 수율 68%). ESMS:  $m/z$  494  $[M+H]^+$ .

<456>

**단계 3-** 시클로펜틸 (2S)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-{3-[(4-{[(7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피롤리딘-1-일}부타노에이트



<457>

<458>

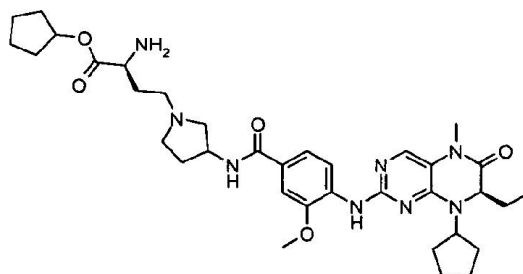
DMF (5mL)에 용해한 4-[(7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노-3-메톡시-*N*-피롤-3-일벤즈아미드(120mg, 0.25mmol)의 교반된 용액에  $K_2CO_3$  (140mg, 1.0mmol), NaI (75ml, 0.5mmol)과 (S)-시클로펜틸 (2S)-4-브로모-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트[중간체 3A] (130mg, 0.37mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 하룻밤 80℃에서 교반한 다음 EtOAc (10mL)로 희석한다. 혼합물을 물(2 x 10mL)과 염수(10mL)로 세척한다. 유기층을 건조하고( $MgSO_4$ ) 감압하에 농축한다. 잔재를 컬럼 크로마토그래피(0-2% MeOH/DCM)하여 정제 하면 담황색 고체(140mg, 수율 71%)로서 생성물을 얻는다.

<459>

ESMS:  $m/z$  522  $[M+H]^+$ .

<460>

**단계 4-** 시클로펜틸 (2S)-2-아미노-4-{3-[(4-{[(7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피롤리딘-1-일}부타노에이트



<461>

<462>

시클로펜틸(2S)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-{3-[(4-{[(7*R*)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피롤리딘-1-일}부타노에이트 (140mg, 0.18mmol)를 4M HCl/디옥산 (5mL)에 용해시키고 2시간 동안 실온에서 교반한다. 반응물을 감압하에 농축하고, 잔재를  $Et_2O$ 로 분쇄하고, 여과하고 감압하에 건조하여 백색고체(60mg, 수율 50%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS:  $m/z$  663  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.56 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.69 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.7$ Hz), 6.66 - 6.72 (1H, m), 5.09 - 5.16 (1H, m), 4.47 - 4.69 (2H, m), 4.23 (1H, dd,  $J=7.9, 3.8$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.48 (1H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.34 (3H, s), 2.95 - 3.05 (1H, m), 2.83 (1H, d,  $J=10.0$  Hz), 2.46 - 2.71 (3H, m), 2.11 - 2.45 (3H, m), 1.47 - 2.05 (22H, m), 0.89 (3H, t,  $J=7.5$  Hz).

<463>

다음 표의 실시예는 적당한 중간체를 사용하여 상술한 방법 (반응식 23)과 유사한 방법으로 제조한다.

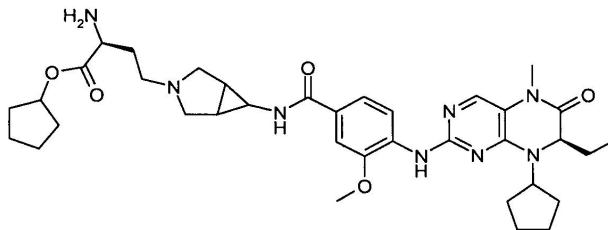
<464>

실시예	사용된 단계 3의 중 간체	명칭	ESMS
-----	-------------------	----	------

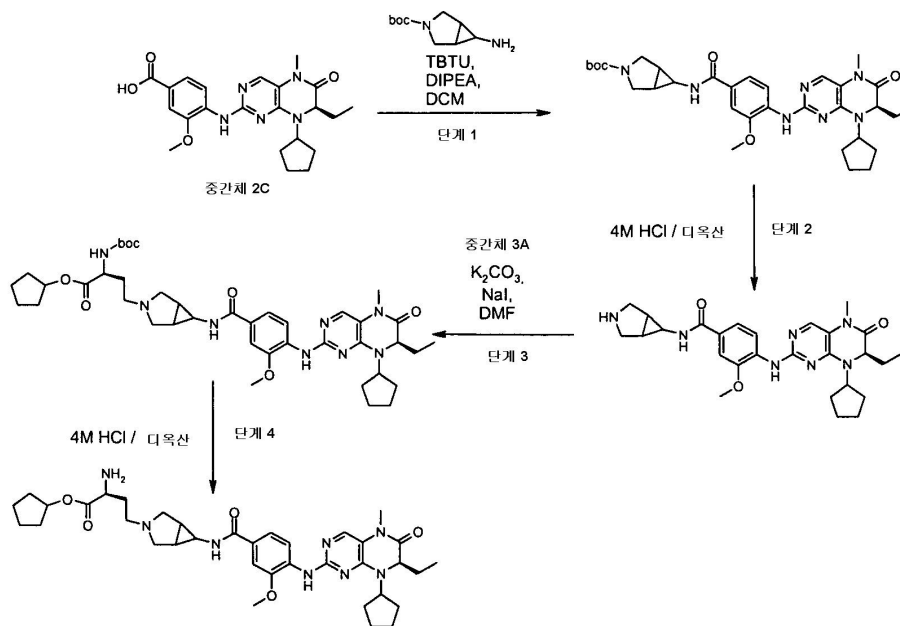
17	4A	시클로펜틸(2R)-2-아미노-4-{3-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피롤리딘-1-일}부타노에이트	m/z 663 [M+H] <sup>+</sup>
----	----	--	-------------------------------

### 실시예 18

시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{6-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-6-메톡시벤조일)아미노]-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-3-일}부타노에이트



제목의 화합물은 하기에 요약한 공정(반응식 24)에 따라 제조한다:



### 반응식 24

**단계 1** - tert-부틸 6-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-3-카르복실레이트

DCM(10ml)에 용해한 4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조산[중간체 2C](200mg, 0.47mmol)의 용액에 DIPEA(0.16ml, 94mmol)와 TBTU(167mg, 0.52mmol)를 가한다. 반응물을 30분 동안 실온에서 교반한 후 tert-부틸 6-아미노-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-3-카르복실레이트[W02006/23/21](111mg, 0.56mmol)를 가한다. 반응물을 30분 더 교반한 다음 혼합물을 DCM(15ml)로 희석하고 물(2x5ml)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 생성한 고체를 Et<sub>2</sub>O로 분쇄하여 백색고체(230mg, 수율81%)를 얻는다. ESMS:m/z 606[M+H]<sup>+</sup>

**단계 2** - N-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-6-일-4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드

<474> tert-부틸 6-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-3-아자비시클로[3,1,0]헥산-3-카르복실레이트(230mg, 0.38mmol)를 47HCl/디옥산(5ml)에 현탁시키고 반응혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축시킨다. 잔재를 Et<sub>2</sub>O로 분쇄한 다음 DCM(5ml)과 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 백색고체(152mg, 수율80%)로서 생성물을 얻는다. ESMS:m/z 506[M+H]<sup>+</sup>

<475> **단계 3** - 시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-3-일]부타노에이트

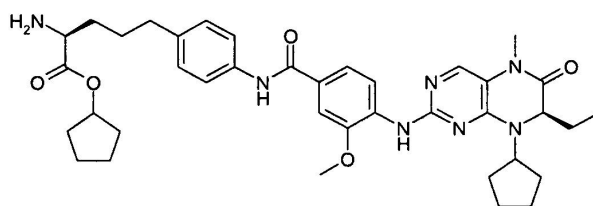
<476> DMF(3ml)에 용해한 N-3-아자시클로[3,1,0]헥스-6-일-4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤즈아미드(152mg, 0.30mmol)의 교반된 용액에 시클로펜틸(2S)-4-브로모-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트[중간체3A](157mg, 0.45mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(166mg, 1.20mmol)과 NaI(90mg, 0.60mmol)을 가한다. 혼합물을 24시간 동안 80℃로 가열한다. 반응혼합물을 감압하에 농축하고, 생성한 잔재를 EtOAc(10ml)에 용해시키고 염수(10ml)로 세척한다. 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 갈색고체(228mg, 수율98%)로서 제목의 생성물을 얻는다. ESMS:m/z 775[M+H]<sup>+</sup>

<477> **단계 4** - 시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{6-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-3-일]부타노에이트

<478> 시클로펜틸(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-{6-[4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-3-일]부타노에이트(228mg, 0.29mmol)를 4MHC1/디옥산(5ml)에 현탁시키고 반응혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축한다. 잔재를 정제 HPLC를 사용하여 정제한 다음 생성물을 60시간 동안 동결건조하여 농축한다. 생성한 고체를 DCM(5ml)과 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5ml)에 용해시키고 20분 동안 교반한다. 유기층을 분리하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 투명색오일(23mg, 수율12%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS: m/z 675 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.47 (1H, d, J=8.5Hz), 7.43-7.65 (3H, m), 7.25 (1H, d, J=6.6Hz), 5.23 (2H, s), 5.16 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.34-4.49 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=7.9, 3.8Hz), 3.92 (2H, s), 3.55 (1H, dd, J=8.4, 3.9 Hz), 3.22-3.31 (4H, m), 3.18 (1H, d, J=9.0Hz), 2.92 (1H, br. s), 2.57 (2H, t, J=8.3Hz), 2.34-2.44 (2H, m), 1.38-2.15 (20H, m) and 0.81 (3H, t, J=7.4Hz).

<479> **실시예 19**

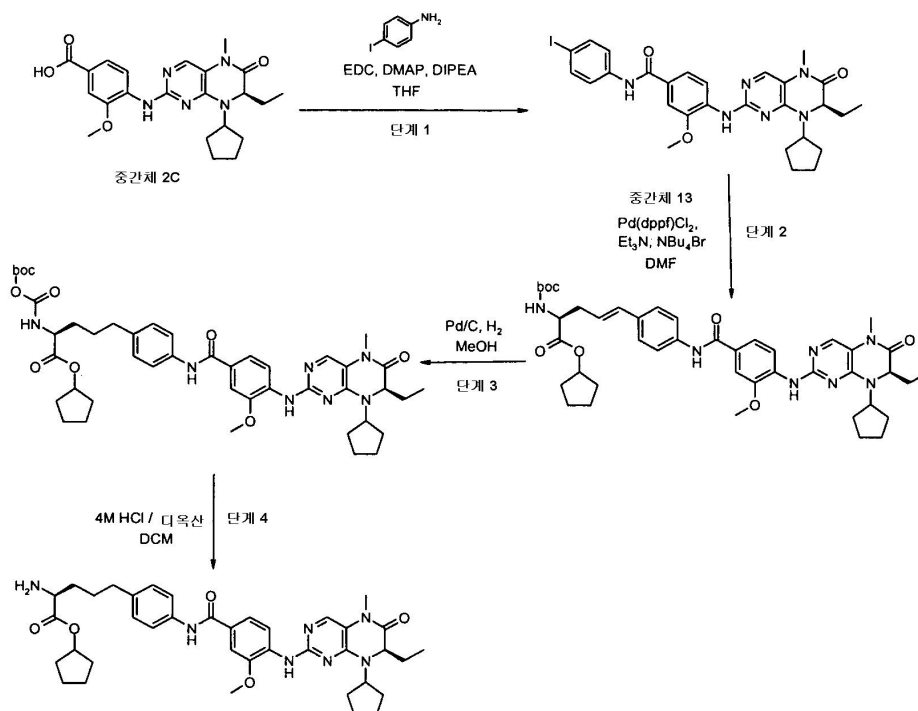
<480> 시클로펜틸 5-{4-[4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]페닐}-L-노르발리네이트



<481>



제목의 화합물은 다음 방법(반응식 25)으로 제조한다:



반응식 25

**단계 1-** 4-[[[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로 프테리딘-2-일]아미노]-N-(4-요오도페닐)-3-메톡시벤즈아미드

THF(4ml)에 용해한 4-[[[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-3-메톡시벤조산[중간체 2C](200mg, 0.47mmol)의 교반된 용액에 4-요오도아닐린(154mg, 0.71mmol), DMAP(6mg, 0.05mmol), DIPEA(0.25ml, 1.41mmol)와 EDC(99mg, 0.52mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 물(10ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축한다. 컬럼크로마토그래피(40~50% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 생성물(81.9mg, 수율28%)을 얻는다. ESMS : m/z 627[M+H]<sup>+</sup>

**단계 2-** 시클로펜틸(2S,4E)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-[4-[[[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-3-메톡시벤조일]아미노]페닐]펜트-4-에노에이트

DMF(3ml)에 용해한 4-[[[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-N-(4-요오도페닐)-3-메톡시벤즈아미드(81.9mg, 0.13mmol)의 교반된 용액에 시클로펜틸(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]펜트-4-에노에이트[중간체 13] (56mg, 0.20mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(11mg, 0.01mmol), Et<sub>3</sub>N(40 μl, 0.29mmol)과 NBu<sub>4</sub>Br(42mg, 0.13mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 마이크로파로 1시간 동안 120℃로 가열하고, 감압하에 농축한다. 조산제를 실리카상에 놓고 컬럼 크로마토그래피(40% EtOAc/헵탄)하여 정제하면 생성물(50mg, 수율30%)을 얻는다. ESMS : m/z 627

**단계 3-** 시클로펜틸 N-[[[(tert-부톡시카르보닐)옥시]카르보닐]-5-[4-[[[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노]-3-메톡시벤조일]아미노]페닐]-L-노르발리네이트

MeOH(5ml)에서 시클로펜틸(2S,4E)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-5-[4-[[[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로 프테리딘-2-일]아미노]-3-메톡시벤조일]아미노]페닐]펜트-4-에노에이트(50mg, 0.06mmol)를 H-Cube<sup>TM</sup> 연속 수소화기(Thales, Nanotechnology, HC-2, SS)로 통과시킨다. 반응은 완전 H<sub>2</sub>모드의 30mm Catcart<sup>TM</sup>을 사용하여 행한다. 1ml/분의 유속, 25℃의 온도와 1바아의 H<sub>2</sub>압력을 30분 동안 유지한다. 용액을 증발 건조하여 생성물(500mg, 수율100%)을 얻는다. ESMS : m/z [M+H]<sup>+</sup>

**단계 4-** 시클로펜틸 5-[4-[[[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프

테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]페닐}-L-노르발리네이트

<492>

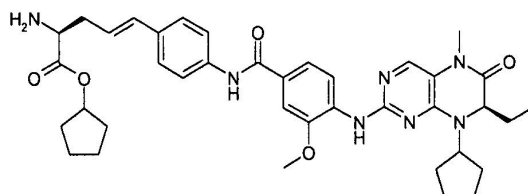
DCM(1ml)에 용해한 시클로펜틸 N-{[(tert-부톡시 카르보닐) 옥시]카르보닐}-5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]페닐}-L-노르발리네이트(25mg, 0.03mmol)의 용액에 4MHC1/디옥산(30ml, 0.12mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 증발시킨다. 정제 HPLC하여 정제하면 백색고체(3mg, 수율14%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS m/z: 342 [(M+2)/2]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ: ppm 8.14 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.66-7.78 (4H, m), 7.26-7.54 (3H, m), 5.37 (1H, dd, J=4.0, 1.9 Hz), 4.53 (1H, dd, J=6.8, 3.4 Hz), 4.45 (1H, t, J=8.2 Hz), 4.09 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.73-2.95 (2H, m), 1.90-2.21 (10H, m), 1.62-1.87 (12H, m) and 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz).

<493>

### 실시예 20

<494>

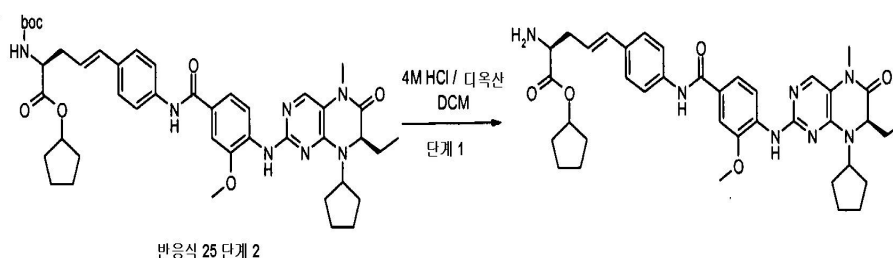
시클로펜틸(2S,2E)-2-아미노-5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]페닐}펜트-4-에노에이트



<495>

<496>

제목의 화합물은 다음 방법(반응식 26)으로 제조한다:



<497>

<498>

### 반응식 26

<499>

**단계 1-** 시클로펜틸(2S,4E)-2-아미노-5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]페닐}펜트-4-에노에이트

<500>

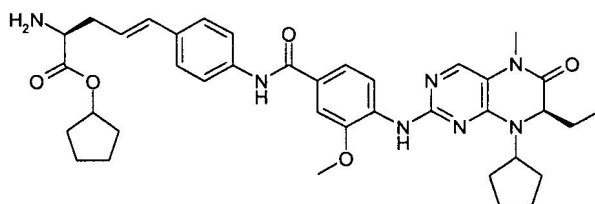
[반응식25, 단계2]36mg, 0.06mmol)의 교반된 용액에 4MHC1/디옥산(20ml, 0.08mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 감압하에 농축하고 DCM(10ml)에 재용해시킨다. 유기층을 1MNaHCO<sub>3</sub>(10ml)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 증발건조한다. 정제HPLC하여 정제하면 황색오일(3mg, 수율10%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS m/z: 342 [M/2]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 7.55-7.62 (1H, m), 7.39-7.51 (4H, m), 6.61 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.17 (1H, ddd, J=15.4, 7.6, 7.3 Hz), 5.26-5.34 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J=6.3, 3.3 Hz), 4.32 (1H, t, J=8.8 Hz), 4.17 (1H, t, J=6.2 Hz), 3.25 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.79-2.06 (9H, m), 1.54-1.78 (9H, m) and 0.86 (3H, t, J=7.4 Hz).

<501>

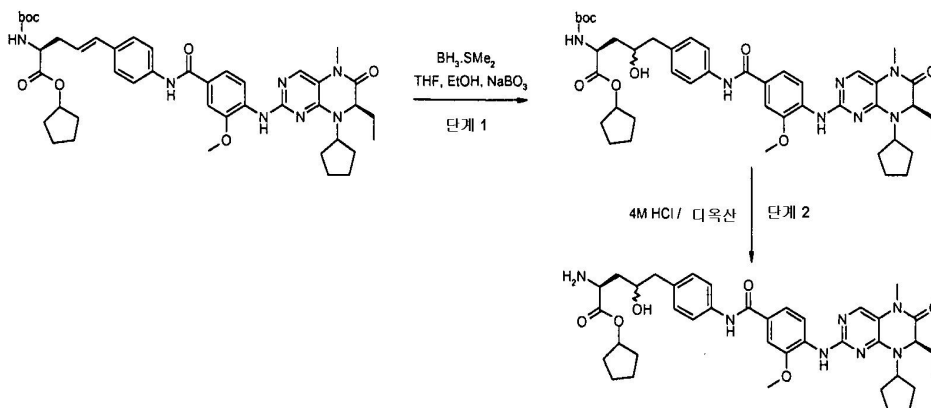
### 실시예 21

<502>

시클로펜틸 5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]페닐}-4-히드록시-L-노르발리네이트



제목의 화합물은 다음 방법(반응식 27)으로 제조한다:



반응식 27

**단계 1-** 시클로펜틸 N-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-{4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노}페닐}-4-히드록시-L-노르발리네이트

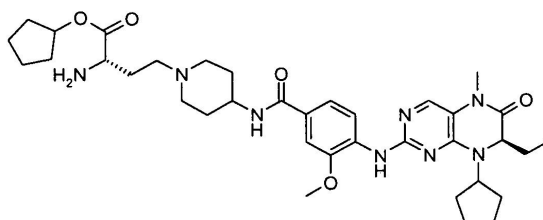
0℃에서 THF(2ml)에 용해한 시클로펜틸(2S,4E)-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-5-{4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노}페닐}펜트-4-에노에이트[반응식25, 단계2](130mg, 0.17mmol)의 용액에 보란-디메틸술포드 착물(80ml, 0.87mmol)을 가한다. 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반한후 에탄올(0.3ml), 물(0.27ml)과 과붕산나트륨 사수화물(133ml, 0.87mmol)을 가한다. 반응물을 3시간 더 0℃에서 교반한 다음 8시간 동안 실온에서 교반한다. 반응혼합물을 농축하고, EtOAc(3x50ml)로 추출하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하여 생성물(90mg, 수율75%)을 얻는다. ESMS : m/z 800[M+H]<sup>+</sup>

**단계 2-** 시클로펜틸 5-{4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노}페닐}-4-히드록시-L-노르발리네이트

[반응식26, 단계2]에서와 같은 공정으로 제조. ESMS: m/z 700 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 8.12 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.74-7.66 (5H, m), 7.40 (2 H, dd J=1.8, 8.6Hz), 5.31 (1 H, m), 4.49-4.38 (3H, m) 4.04 (3 H, s), 3.33 (3H, s), 3.10-3.09 (2H, m), 2.17-1.62 (22H, m) and 0.89 (3 H, t, J=7.5 Hz).

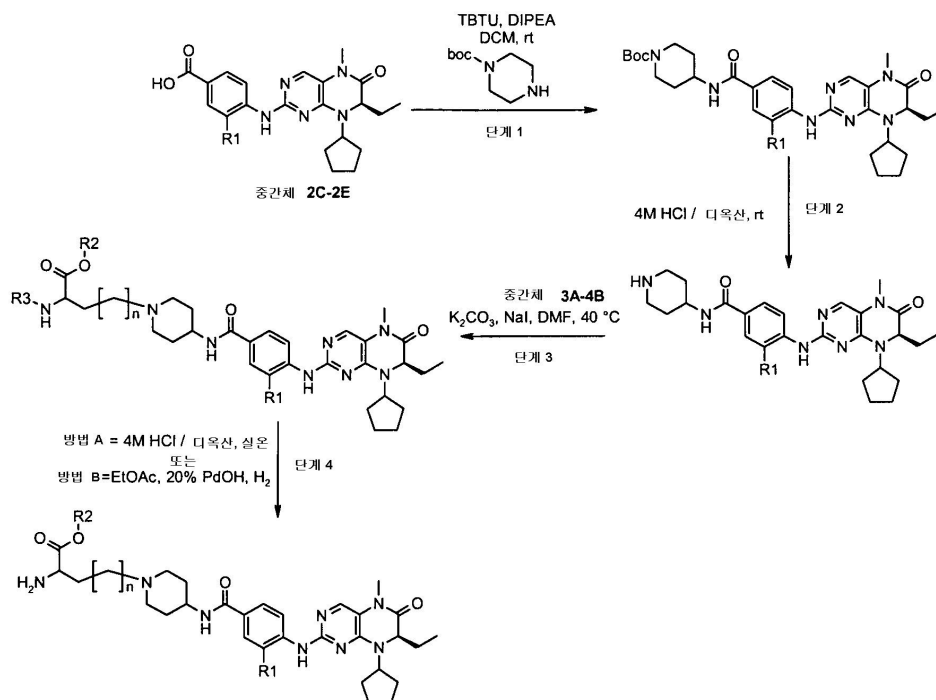
## 실시예 22

시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노}피페리딘-1-일}부타노에이트



<514>

제목의 화합물은 아래에 요약한 일반공정(반응식 28)에 따라 제조한다:



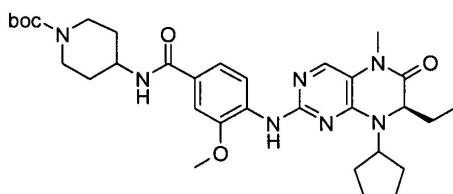
<515>

<516>

반응식 28

<517>

**단계 1-** tert-부틸 4-[(4-[(7R)-8-시클로헥틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-카복실레이트



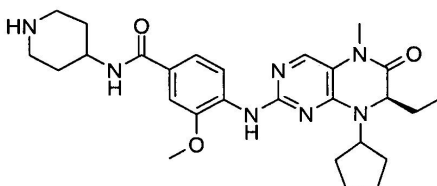
<518>

<519>

DCM(20ml)에 현탁시킨 4-[(4-[(7R)-8-시클로헥틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조산[중간체 2C](500mg, 1.18mmol)의 현탁액에 TBTU(415mg, 1.29mmol)과 DIPEA(0.41ml, 2.35mmol)를 가한다. 반응혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 다음 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(282mg, 1.41mmol)를 가한다. 반응혼합물을 30분 더 실온에서 교반한 다음 DCM(30ml)으로 희석한다. 용액을 물(2×30ml)로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>), 농축하여 생성물(90mg, 수율75%)을 얻는다. ESMS : m/z 608[M+H]<sup>+</sup>

<520>

**단계 2-** 4-[(4-[(7R)-8-시클로헥틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N-피페리딘-4-일벤즈아미드



<521>

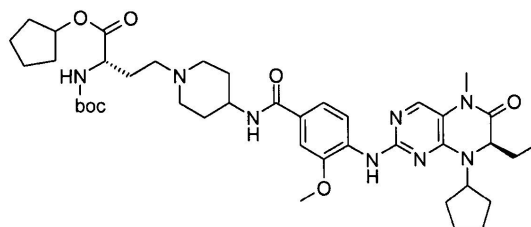
<522>

tert-부틸 4-[(4-[(7R)-8-시클로헥틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-카복실레이트(528mg, 0.87mmol)을 4MHCl/디옥산(10ml)의 용액에 현

탁시킨다. 반응혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축한다. 잔재를 Et<sub>2</sub>O로 분쇄한 다음 DCM(100ml)과 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50ml)사이에서 분배한다. 유기층을 분리하고, 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50ml)로 세척하고 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 짙은 황색오일(407mg, 수율92%)로서 생성물을 얻으며, 이를 방치하여 고화시킨다. ESMS : m/z 508 [M+H]<sup>+</sup>

<523>

**단계 3-** 시클로펜틸(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-{4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일]부타노에이트



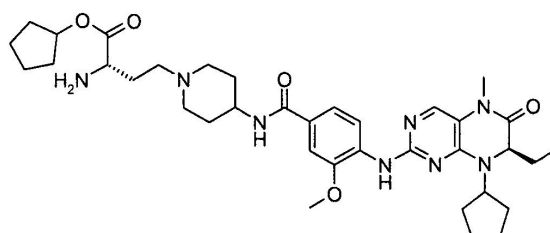
<524>

<525>

DMF(2ml)에 용해한 4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N-피페리딘-4-일벤즈아미드(100mg, 0.20mmol)의 용액에 시클로펜틸(2S)-4-브로모-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]부타노에이트[중간체 34](103mg, 0.30mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(109mg, 0.79mmol)과 NaI(59ml, 0.40mmol)을 가한다. 반응혼합물을 15시간 동안 80℃에서 교반하고, EtOAc로 희석하고, 물(2x20ml), 염수(20ml)로 세척하고 건조한다(MgSO<sub>4</sub>). 용매를 농축하여 황색오일을 얻는다. 이를 컬럼 크로마토그래피 (5%MeOH/DCM)하여 정제하면 백색고체(86mg, 수율56%)로서 생성물을 얻는다. ESMS : m/z 777[M+H]<sup>+</sup>

<526>

**단계 4 (방법A)-** 시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시 벤조일)아미노]피페리딘-1-일]부타노에이트



<527>

<528>

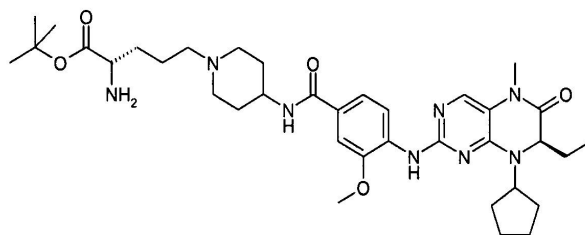
시클로펜틸(2S)-2-[(tert-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일]부타노에이트(86mg, 0.11mmol)를 4MHC1/디옥산(5ml)의 용액에 현탁시킨다. 반응 혼합물을 20분 동안 실온에서 교반하고 감압하에 농축한다. 잔재를 Et<sub>2</sub>O로 분쇄한 다음 DCM(25ml)과 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(25ml)사이에서 분배한다. 유기층을 분리하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 감압하에 농축하여 백색고체(49mg, 수율65%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS m/z 677 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8.49 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.50-7.47 (2H, m), 5.24-5.19 (1H, m), 4.54-4.47 (1H, m), 4.28 (1H, dd, J=3.5, 7.7 Hz), 4.01 (3H, s), 3.95-3.87 (1H, m), 3.66-3.59 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.01 (2H, s), 2.50 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.19-2.10 (2H, m), 1.99-1.68 (23H, m) and 0.86 (3H, t, J=7.5 Hz).

<529>

### 실시예 23

<530>

tert-부틸  
5-{4-[(4-[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시 벤조일)아미노]피페리딘-1-일]-L-노르발리네이트



<531>

<532>

제목의 화합물은 상술한 일반공정과 방법(반응식 28)으로 제조한다.

<533>

단계 1-3 중간체 2C(단계 1)와 3D(단계 3)를 사용하여 반응식 28에서와 같이 제조.

<534>

단계 4의 탈보호 단계는 하기에 요약한 방법 B를 사용하여 행한다.

<535>

단계 4(방법B) - tert-부틸 5-{4-[(4-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-노르발리네이트

<536>

EtOAc(6ml)에 용해한 단계 3 생성물; tert-부틸 N-[(벤질옥시)카르보닐]-5-{4-[(4-{(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-노르발리네이트(290mg, 0.36mmol)의 용액에 수산화팔라듐(60mg, 20%w/w)을 가한다. 장치를 제거하여 수소분위기(3-중간탭장치와 수소-충전기)하에 놓는다. 이를 두 번 반복하고 혼합물을 수소분위기하에 실온에서 90분 동안 교반한다. 장치에서 수소를 방출하고 팔라듐잔재를 셀라이트 상에서 여과한다. 셀라이트를 EtOAc로 완전하게 세척하고 조합된 여액을 감압하에 증발시킨다. 잔재를 컬럼 크로마토 그래피(100% EtOAc로 불순물을 제거한 다음 5-10% MeOH/DCM로 생성물을 용리한다)하여 백색고체(37mg, 수율15%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS: m/z 679 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.53 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.58 (1 H, s), 7.47 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.34 (1 H, dd, J=8.5, 1.5 Hz), 6.45 (1 H, d, J=7.5 Hz), 4.50 (1 H, t, J=7.7 Hz), 4.21 (1 H, dd, J=7.8, 3.7 Hz), 4.00 - 4.10 (1H, m), 3.97 (3 H, s), 3.31 - 3.44 (1 H, m), 3.32 (3 H, s), 2.95 (2 H, d, J=8.9 Hz), 2.40 (2 H, t, J=6.7 Hz), 1.59 - 2.21 (20 H, m), 1.45 (9 H, s) and 0.87 (3 H, t, J=7.4 Hz).

<537>

다음 표의 실시예들은 적당한 중간체를 사용하여 상술한 방법(반응식 28)과 유사한 방법으로 제조한다.

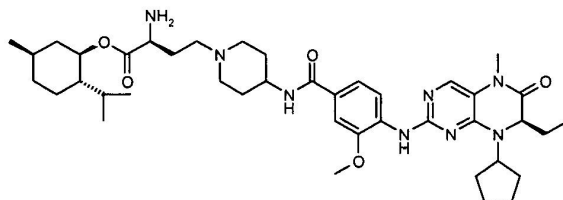
<538>

실시예	사용된 중간체		단계 4 방법	명 칭	ESMS
	단계 1	단계 3			
24	2C	3C	A	시클로펜틸 5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-노르발리네이트	m/z 691 [M+H] <sup>+</sup>
25	2C	3B	B	t-부틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-부타노에이트	m/z 665 [M+H] <sup>+</sup>
26	2D	3B	B	t-부틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-부타노에이트	m/z 649 [M+H] <sup>+</sup>
27	2C	4B	A	시클로펜틸 5-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-D-노르발리네이트	m/z 691 [M+H] <sup>+</sup>
28	2D	3A	A	시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-부타노에이트	m/z 661 [M+H] <sup>+</sup>

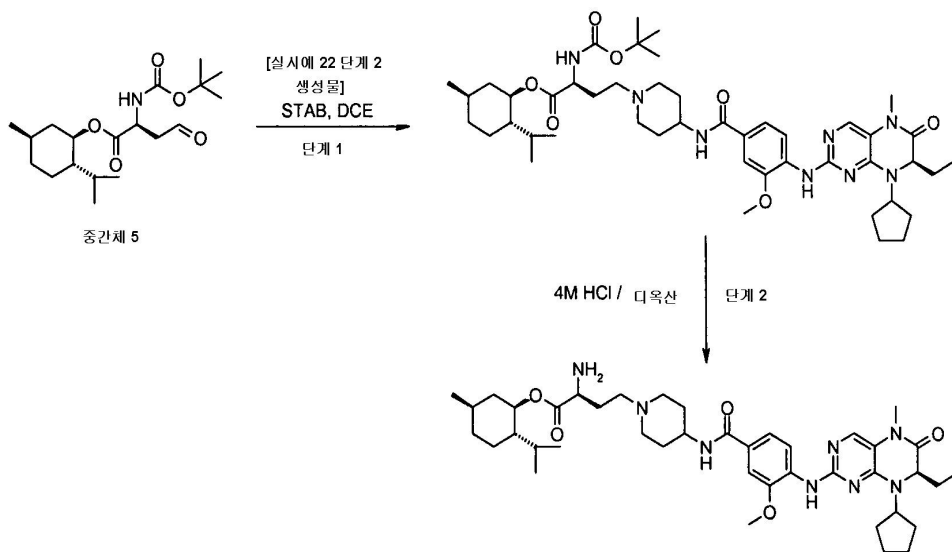
29	2E	3B	B	t-부틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-플루오로벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트	m/z 653 [M+H] <sup>+</sup>
30	2E	3A	A	시클로펜틸(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-플루오로벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트	m/z 665 [M+H] <sup>+</sup>
31	2C	4A	A	시클로펜틸(2R)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트	m/z 677 [M+H] <sup>+</sup>

### 실시예 32

(1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-부타노에이트



제목의 화합물은 다음 방법(반응식 29)으로 제조한다:



### 반응식 29

**단계 1-** (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-부타노에이트

DCE(15ml)에 용해한(1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2S)-2- [(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-옥소부타노에이트[중간체 5](140mg, 0.39mmol)의 용액에 4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시-N-피페리딘-4-일벤즈아미드[실시예 22, 단계 2](108mg, 0.30mmol)를 가한다. 용액을 30분 동안 교반한 후 트리아세톡시-붕소수화나트륨 (193mg, 0.91mmol)을 가한다. 반응물을 실온



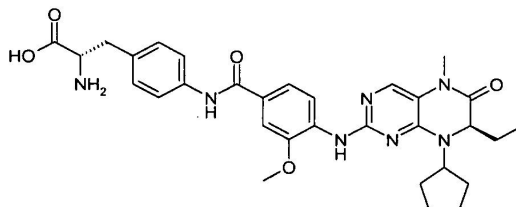
에서 18시간 더 교반하고, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (10ml)을 가하고 유기층을 분리한다. 수성층을  $\text{DCM}(2 \times 10\text{ml})$ 으로 추출한다. 조합된 유기층을 건조하고( $\text{MgSO}_4$ ) 감압하에 농축한다. 플래시컬럼크로마토그래피(2%  $\text{MeOH} / \text{DCM}$ )하여 정제하면 투명색오일(68mg, 수율24%)로서 생성물을 얻는다. ESMS  $m/z$  847 $[\text{M}+\text{H}]^+$

**단계 2-** (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트

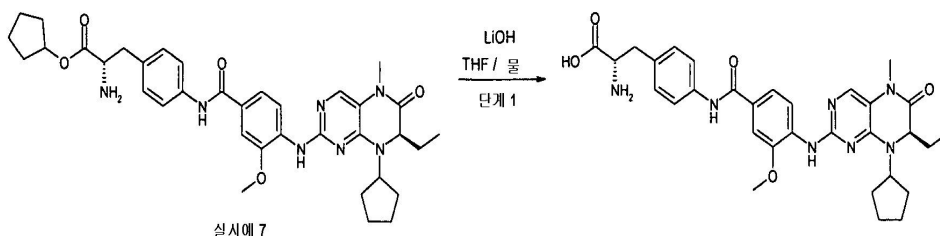
$\text{DCM}(1\text{ml})$ 에 용해한 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}부타노에이트(11mg, 0.01mmol)의 용액에 4MHC1/디옥산(1ml)을 가한다. 용액을 3시간 동안 실온에서 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축하여 백색고체(6.1mg, 수율63%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS  $m/z$  747  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  7.90 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.68-7.55 (3H, m), 4.56-4.47 (1H, m), 4.45-4.07 (4H, m), 4.01 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.67 (2H, s), 2.77 (1H, m), 2.64-1.06 (38H, m) and 0.82 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ).

### 실시예 33

(1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실(2S)-2-아미노-4-{4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-부타노에이트



제목의 화합물은 다음 방법(반응식 30)으로 제조한다:



### 반응식 30

**단계 1-** 4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-L-페닐알라닌

$\text{THF}(3\text{ml})$ 에서의 시클로펜틸 4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노]-3-메톡시벤조일)아미노]-L-페닐알라니네이트[실시예7](45mg, 70mmol)에 물(3ml)에 용해한 수산화리튬(8.4mg, 0.35mmol)의 용액을 가한다. 반응혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고 감압하에 농축한다. 물(4ml)을 가하고 1MHC1으로 pH를 pH=5-6으로 조정한다. 수성층을 n-부탄올( $3 \times 10\text{ml}$ )로 추출하고, 조합된 유기층을 물(5ml), 염수(5ml)로 세척하고, 건조하고( $\text{MgSO}_4$ ) 감압하에 농축한다. 정제HPLC하여 정제하면 백색고체(37mg, 수율90%)로서 제목의 화합물을 얻는다. ESMS  $m/z$ : 588  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.17 (1H, s), 8.48 - 8.75 (1H, m), 8.18-8.34 (4H, m), 7.83 (1H, s), 7.73 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.61-7.67 (2H, m), 7.23 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, dd,  $J=6.8, 3.2\text{ Hz}$ ), 4.14-4.30 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.07 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.43-2.04 (10 H, m) and 0.76 (3 H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ).

<557> 다음 표의 실시예들은 상술한 에스테르 가수분해방법(반응식 30)으로 제조한다:

<558>

에스테르 실시예 번호	산 명칭	산 실시예 번호	ESMS	
1	4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-L-페닐알라닌	34	m/z 439 [M+H] <sup>+</sup>	
2	(2S,4E)-2-아미노-5-(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)페닐)펜트-4-에노산	35	m/z: 465 [M+H] <sup>+</sup>	
3	O-(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)페닐)-L-호모세린	36	m/z 469 [M+H] <sup>+</sup>	
4	8-(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시페닐)-L-호모세린	37	m/z 499 [M+H] <sup>+</sup>	
5	(2S)-2-아미노-4-[(4-([(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)아미노]부타노산	38	m/z 526 [M+H] <sup>+</sup>	
6	(4S)-4-[(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-L-프로린	39	m/z 538 [M+H] <sup>+</sup>	
8	N <sup>6</sup> -(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)리신	40	m/z 554 [M+H] <sup>+</sup>	
9	O-(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)페닐)-L-호모세린	41	m/z 632 [M+H] <sup>+</sup>	
13	4-(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)피페라진-2-카르복실산	42	m/z 538 [M+H] <sup>+</sup>	
14	4-(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)피페라진-2-카르복실산	43	m/z 581 [M+H] <sup>+</sup>	
16	(2S)-2-아미노-4-[(4-([(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)아미노]부타노산	44	m/z 595 [M+H] <sup>+</sup>	
18	(2S)-2-아미노-4-{6-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)아미노}-3-아자비시클로[3,1,0]헥스-3-일}부타노산	45	m/z 607 [M+H] <sup>+</sup>	
24	5-{4-[(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-L-노르발린	46	m/z 623 [M+H] <sup>+</sup>	
에스테르 실시예 번호	산 명칭	산 실시예 번호		ESMS
27	5-{4-[(4-([(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노)-3-메톡시벤조일)아미노]피페리딘-1-일}-D-노르발린	47		m/z 623 [M+H] <sup>+</sup>

28	(2S)-2-아미노-4-{6-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일}아미노}피페리딘-1-일}부타노산	48	m/z 593 [M+H] <sup>+</sup>
30	(2S)-2-아미노-4-[(4-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노}피페리딘-1-일}부타노산	49	m/z 598 [M+H] <sup>+</sup>
31	(2S)-2-아미노-4-[(4-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)아미노}피페리딘-1-일}부타노산	50	m/z 609 [M+H] <sup>+</sup>
7	4-[(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)피페라진-2-카르복실산	51	m/z 588 [M+H] <sup>+</sup>
13	4-(4-{[(7R)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일)피페라진-2-카르복실산	52	m/z 539 [M+H] <sup>+</sup>
22	(2S)-2-아미노-4-{4-{[(7A)-8-시클로펜틸-7-에틸-5-메틸-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로프테리딘-2-일]아미노}-3-메톡시벤조일}아미노}피페리딘-1-일}부타노산	53	m/z 609 [M+H] <sup>+</sup>