

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 31/195

(45) 공고일자 2005년10월18일
(11) 등록번호 10-0522012
(24) 등록일자 2005년10월10일

(21) 출원번호	10-2000-7000057	(65) 공개번호	10-2001-0025556
(22) 출원일자	2000년01월05일	(43) 공개일자	2001년04월06일
번역문 제출일자	2000년01월05일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1998/003013	(87) 국제공개번호	WO 1999/02146
국제출원일자	1998년07월03일	국제공개일자	1999년01월21일

(81) 지정국

국내특허 : 오스트레일리아, 캐나다, 중국, 헝가리, 일본, 대한민국, 멕시코, 노르웨이, 미국,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

(30) 우선권주장	97-197784	1997년07월08일	일본(JP)
	98-148405	1998년05월13일	일본(JP)

(73) 특허권자 오노 야쿠히 고교 가부시기가이샤
일본국오사카후오사카시쥬오쿠도쇼마치2 쯔메1반5고

(72) 발명자 세코다쿠야
일본오사카후미시마군시마모토쥬사쿠라이3-1-1오노야쿠히 고교가부시
키가이샤미나세겐큐쇼나이

가토마사시
일본오사카후미시마군시마모토쥬사쿠라이3-1-1오노야쿠히 고교가부시
키가이샤미나세겐큐쇼나이

(74) 대리인 나영환
 신정건

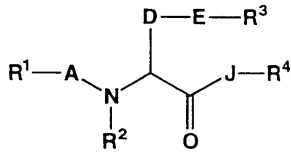
심사관 : 김희진

(54) 아미노산 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 염, 및 이들을 함유하는 N형 칼슘 채널 억제제에 관한 것이다>

화학식 I



상기 식 중,

R¹은 임의로 치환된 알킬, 알콕시 또는 페닐, 페테로고리기 등이고,

A는 단결합, CO 또는 SO₂이며,

R²는 수소 원자, 임의로 치환된 알킬 등이고,

D는 알킬렌 등이며,

E는 COO, OCO, O, S, SO, SO₂ 등이고,

R³은 임의로 치환된 알킬, 탄소고리기, 헤테로고리기이며,

J는 O 또는 NR¹⁶(식 중, R¹⁶은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬임)이고,

R⁴는 임의로 치환된 알킬, 탄소고리기 또는 헤테로고리기이다.

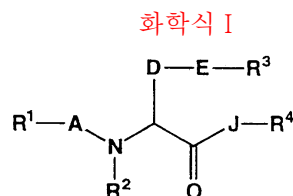
상기 화학식 I의 화합물은 N 칼슘 채널을 억제시키기 때문에, 뇌경색, 일과성 뇌허혈 발작, 심장 수술 후의 뇌척수 장애, 척수 혈관 장애, 스트레스성 고혈압, 신경 질환, 간질의 예방 및/또는 치료제로서 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체, 그 제조 방법 및 그 유도체를 유효 성분으로서 함유하는 약제에 관한 것이다.

더욱 상세하게는, 하기 화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체, 이들의 비독성염 및 이들의 수화물, 이들의 제조 방법 및 이들을 함유하는 N형 칼슘 채널 억제제에 관한 것이다.



(식 중, 모든 기호는 후술되는 바와 같다)

배경기술

칼슘 이온은 세포내 전달 물질의 하나로서 알려져 있고, 세포내에서의 칼슘 농도의 변화가 시발점이 되어, 여러가지 생리 기능이 발현하는 것이 시사되어 있다. 세포내 칼슘 농도가 상승하는 요인으로서, 세포밖으로부터의 칼슘 이온의 유입을 들 수 있다. 그 유입의 입구에 해당하는 것이 막전위 의존성 칼슘 채널이다. 막전위 의존성 칼슘 채널은 막전위의 분극에 의해 열리고, 전기 화학적 구배에 따라 세포밖의 칼슘 이온을 선택적으로 유입시킨다. 막전위 의존성 칼슘 채널은 현재, N형, L형, P형, Q형, T형으로 분류되어 있다. L형 및 T형 칼슘 채널은 다중 다량의 조직에 존재하고 있지만, L형은 특히 평활근 및 심근 세포에 많이 존재하는 것으로 알려져 있다. 한편, N형 및 P형 칼슘 채널은 주로 신경계에 존재하고 있고, 각종 신경 전달 물질의 방출에 관여하고 있다. 이 신경 전달 물질은 통상 신경 종말의 시냅스 소포(小胞)에 저장되어 있지만, 정보 전달에 의해 신경의 활동 전위가 시냅스 전섬유를 전도하여 신경 종말에 도달하면, 막전위 의존성 칼슘 채널이 활성화되어, 신경 종말에 칼슘 이온이 유입된다. 이것에 의해, 시냅스 소포가 시냅스 전막에 융합하여, 신경 전달 물질이 방출된다. 방출된 신경 전달 물질은 시냅스 후막의 수용체에 작용하여 시냅스 전달에 관여한다. 이로부터, N형 칼슘 채널 억제제는 신경 전달 물질의 대량 방출에 의해 야기되는 각종 질환에 유용하다고 생각되며, 예컨대, 뇌경색(*J. Cereb. Blood Flow Metab.*, Vol. 17, 421-429, 1997), 일과성 뇌허혈 발작, 심장 수술후의 뇌척수 장애, 척수 혈관 장애, 스트레스성 고혈압(*Science*, 239, 57-61, 1988), 신경질환, 간질 등의 예방 및/또는 치료약, 또는 통증의 치료약(예컨대, 급성 통증, 만성 통증, 수술후 통증, 암성 진통, 신경통, 감염성 진통 등의 통증)(*Pain*, 60, 83-90, 1995)으로서도 유용하다고 생각된다.

N형 칼슘 채널 억제제로서는, 감자 조개(conidae)의 독으로부터 단리된 ω -코노톡신 GVIA, ω -코노톡신 MVIIA가 알려져 있다.

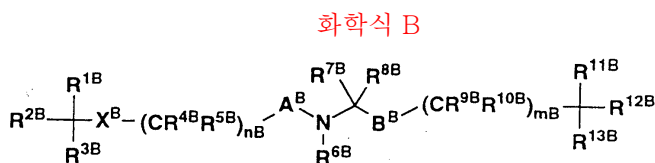
그러나, 이들의 ω -코노톡신류는 펩티드 화합물이기 때문에, 예컨대, 생체내로의 이행성 등의 각종 문제점이 예상된다. 이 때문에, 이들 억제제를 비펩티드화, 바꿔 말하면 저분자화하는 것이 요구되고 있고, 이하에 나타낸 바와 같은 몇 개의 저분자 화합물이 보고되어 있다.

예컨대, 일본 특허 공개 평성 제8-217671호 명세서에는 하기 화학식 A로 표시되는 글리신 유도체 및 그 염이 N형 칼슘 채널 억제제라는 취지의 개시가 있다.



(식 중, R^{1A} 및 R^{2A} 는 동일하거나 또는 다르고, $C_1 \sim C_{19}$ 의 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬기 또는 $C_2 \sim C_{19}$ 의 직쇄형 또는 분지쇄형 알케닐기를 나타냄.)

EP805147호 명세서에는 하기 화학식 B로 표시되는 화합물, 이들의 염 또는 이들의 에스테르가 칼슘 채널 조절 작용을 갖고 있는 것이 기재되어 있다(식 중의 기에 대한 설명은 필요한 부분을 발췌했음.).

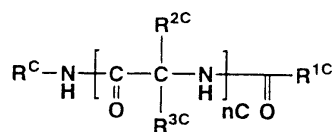


(식 중, R^{1B} 는 알킬을 나타내고, R^{2B} 는 수소, 치환되어도 좋은 알킬, 치환되어도 좋은 아릴 또는 치환되어도 좋은 헤테로아릴을 나타내며, R^{3B} 는 수소 원자, CN을 나타내고, X^B 는 단결합 또는 SO_2 를 나타내며, R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{8B} , R^{9B} 및 R^{10B} 는 각각 수소 원자 또는 알킬을 나타내고, A^B 는 CH_2 또는 Y^BCO (기 중, Y^B 는 단결합을 나타냄.)를 나타내고, R^{7B} 는 아미노산의 C- α 치환기 또는 이들 에스테르를 나타내며, R^{6B} 및 R^{7B} 는 함께, $C_1 \sim$ 알킬 또는 수산기로 치환되어도 좋은 $C_3 \sim 5$

알킬렌, 또는 $\text{CH}_2\text{-Z}^{\text{B}}\text{-CH}_2$ (기 중, Z^{B} 는 CO, S, SO, SO_2 를 나타냄.)를 나타내고, $\text{R}^{7\text{B}}$ 및 $\text{R}^{8\text{B}}$ 는 함께 $\text{C}_{1\sim4}$ 알킬 또는 수산기로 치환되어도 좋은 $\text{C}_{3\sim5}$ 알킬렌을 나타내며, B^{B} 는 $\text{CON}(\text{R}^{21\text{B}})$ 을 나타내고, mB 는 0~2를 나타내며, $\text{R}^{11\text{B}}$ 는 수소 원자 또는 알킬을 나타내며, $\text{R}^{12\text{B}}$ 는 수소 원자, 알킬, 치환되어도 좋은 아릴 또는 치환되어도 좋은 헤테로아릴을 나타내고, $\text{R}^{13\text{B}}$ 는 알킬, 치환되어도 좋은 아릴, 또는 치환되어도 좋은 헤테로아릴을 나타내며, $\text{R}^{12\text{B}}$ 및 $\text{R}^{13\text{B}}$ 는 함께 $\text{C}_{3\sim8}$ 시클로알킬을 나타냄.)

또한, 일본 특허 공개 소화 제61-200950호 명세서에는 하기 화학식 C로 표시되는 화합물 또는 그 의약상 허용되는 염이 항경련제라는 취지의 개시가 있다.

화학식 C



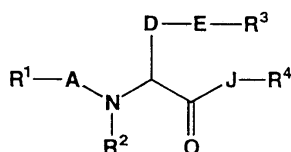
(식 중, R^{C} 및 $\text{R}^{1\text{C}}$ 는 각각 적어도 하나의 전자 흡인기 또는 적어도 하나의 전자 공여기로 치환되거나 또는 치환되지 않는 저급 알킬, 아릴 저급 알킬 또는 페닐, $\text{R}^{2\text{C}}$ 및 $\text{R}^{3\text{C}}$ 는 각각 수소, 또는 적어도 하나의 전자 흡인기 또는 적어도 하나의 전자 공여기로 치환되거나 또는 치환되지 않는 저급 알킬, 아릴 저급 알킬 또는 페닐이고, 및 nC 는 1~4를 의미함)

발명의 상세한 설명

본 발명의 발명자들은 N형 칼슘 채널에 대하여 억제 작용을 갖는 화합물을 발견하기 위해 예의 연구를 행한 결과, 화학식 I로 표시되는 화합물이 목적을 달성한다는 것을 발견하였다. 화학식 I로 표시되는 화합물의 대부분은 신규 화합물이다.

본 발명은, 1) 화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체, 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 함유하는 N형 칼슘 채널 억제제;

화학식 I



[식 중,

R^1 은

- 1) $\text{C}_{1\sim15}$ 알킬기,
- 2) $\text{C}_{1\sim8}$ 알콕시기,
- 3) 페닐기,
- 4) $\text{C}_{3\sim8}$ 시클로알킬기,

5) 헤테로고리기,

6) 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알킬기,

7) 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알콕시기, 또는

8) 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{2\sim 4}$ 알케닐기를 나타내고(단, R^1 기 중의 모든 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim 4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim 4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^5$ 기(기 중, R^5 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim 4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim 5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim 4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^6R^7$ 기(기 중, R^6 및 R^7 은 각각 수소 원자, $C_{1\sim 4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim 4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^6 과 R^7 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 헤테로고리를 나타내어도 좋음.)),

A는 단결합, $-CO-$ 기 또는 $-SO_2-$ 기를 나타내고,

R^2 는 수소 원자 또는 1개의 페닐기로 치환되어도 좋은 $C_{1\sim 4}$ 알킬기를 나타내며,

D는 $C_{1\sim 4}$ 알킬렌기, 또는 $C_{2\sim 4}$ 알케닐렌기를 나타내고,

E는

1) $-COO-$ 기,

2) $-OCO-$ 기,

3) $-CONR^8-$ 기(기 중, R^8 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim 4}$ 알킬기를 나타냄.),

- 4) $-NR^9CO-$ 기(기 중, R^9 는 수소 원자, 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),
- 5) $-O-$ 기,
- 6) $-S-$ 기,
- 7) $-SO-$ 기,
- 8) $-SO_2-$ 기,
- 9) $-NR^{10}-$ 기(기 중, R^{10} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),
- 10) $-CO-$ 기,
- 11) $-SO_2NR^{11}-$ 기(기 중, R^{11} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.), 또는
- 12) $-NR^{12}SO_2-$ 기(기 중, R^{12} 는 수소 원자, 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^3 은

- 1) 탄소고리기,
- 2) 헤테로고리기, 또는
- 3) 탄소고리기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내며(단, R^3 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

- (i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,
- (ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,
- (iii) 페닐기,
- (iv) 페녹시기,
- (v) 벤질옥시기,
- (vi) $-SR^{13}$ 기(기 중, R^{13} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),
- (vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,
- (viii) 할로젠 원자,
- (ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,
- (x) 니트로기,

(xi) $-NR^{14}R^{15}$ 기(기 중, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{14} 와 R^{15} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)),

J는 $-O-$ 기 또는 $-NR^{16}-$ 기(기 중, R^{16} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^4 기는

- 1) $C_{1\sim8}$ 알킬기,
- 2) 탄소고리기,
- 3) 헤테로고리기,
- 4) 하기 (i)~(v) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환된 $C_{1\sim8}$ 알킬기;

(i) 탄소고리기,

(ii) 헤테로고리기,

(iii) $COOR^{17}$ 기(기 중, R^{17} 은 수소 원자 또는 1개의 페닐기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기(기 중, 페닐은 $C_{1\sim4}$ 알콕시기로 치환되어도 좋음.)),

(iv) SR^{18} 기(기 중, R^{18} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(v) OR^{19} 기(기 중, R^{19} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

또한, J가 $-NR^{16}-$ 기를 나타낼 때, R^4 와 R^{16} 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 헤테로고리기를 나타내어도 좋음 (단, R^4 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기, 및 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{20}$ 기(기 중, R^{20} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

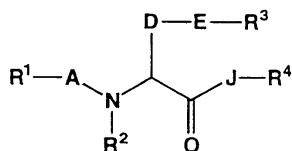
(viii) 할로젠 원자,

(ix) C_{1~4} 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) -NR²¹R²²기(기 중, R²¹ 및 R²²는 각각 수소 원자, C_{1~4} 알킬기, 또는 C_{1~4} 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R²¹과 R²²는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)).]

2) 화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체, 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물; 및



[식 중,

R¹은

1) C_{1~15} 알킬기,

2) C_{1~8} 알콕시기,

3) 페닐기,

4) C_{3~8} 시클로알킬기,

5) 헤테로고리기,

6) 페닐기, C_{3~8} 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 C_{1~4} 알킬기,

7) 페닐기, C_{3~8} 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 C_{1~4} 알콕시기, 또는

8) 페닐기, C_{3~8} 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 C_{2~4} 알케닐기를 나타내고(단, R¹기 중의 모든 페닐기, C_{3~8} 시클로알킬기, 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) C_{1~4} 알킬기,

(ii) C_{1~4} 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) -SR⁵기(기 중, R⁵는 수소 원자 또는 C_{1~4} 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^6R^7$ -기(기 중, R^6 및 R^7 은 각각 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^6 과 R^7 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 헤테로고리를 나타내어도 좋음.)),

A는 단결합, $-CO$ -기 또는 $-SO_2$ -기를 나타내고,

R^2 는 수소 원자, 또는 1개의 페닐기로 치환되어도 좋은 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내며,

D는 $C_{1\sim4}$ 알킬렌기 또는 $C_{2\sim4}$ 알케닐렌기를 나타내고,

E는

1) $-COO$ -기,

2) $-OCO$ -기,

3) $-CONR^8$ -기(기 중, R^8 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

4) $-NR^9CO$ -기(기 중, R^9 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

5) $-O$ -기,

6) $-S$ -기,

7) $-SO$ -기,

8) $-SO_2$ -기,

9) $-NR^{10}$ -기(기 중, R^{10} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

10) $-CO$ -기,

11) $-SO_2NR^{11}$ -기(기 중, R^{11} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.), 또는

12) $-NR^{12}SO_2$ -기(기 중, R^{12} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내며,

R^3 은

1) 탄소고리기,

2) 헤테로고리기, 또는

3) 탄소고리기 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내고(단, R^3 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{13}$ 기(기 중, R^{13} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^{14}R^{15}$ 기(기 중, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{14} 와 R^{15} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)),

J는 $-O-$ 기 또는 $-NR^{16}-$ 기(기 중, R^{16} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^4 기는

1) $C_{1\sim8}$ 알킬기,

2) 탄소고리기,

3) 헤테로고리기,

4) 하기 (i)~(v) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환된 $C_{1\sim8}$ 알킬기;

(i) 탄소고리기,

(ii) 헤테로고리기,

(iii) $COOR^{17}$ 기(기 중, R^{17} 은 수소 원자 또는 1개의 페닐기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기(기 중, 페닐은 $C_{1\sim4}$ 알콕시기로 치환되어도 좋음.)),

(iv) SR^{18} 기(기 중, R^{18} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(v) OR^{19} 기(기 중, R^{19} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

또한, J가 $-NR^{16}$ -기를 나타낼 때, R^4 와 R^{16} 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 헤테로고리기를 나타내어도 좋음
(단, R^4 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기, 그리고 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{20}$ 기(기 중, R^{20} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^{21}R^{22}$ 기(기 중, R^{21} 및 R^{22} 는 각각 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{21} 과 R^{22} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)).

단, 하기 (1)~(37)의 화합물은 제외된다.

(1) N-(2-아미노-5-니트로페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(2) N-페닐-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(3) N-(2-아미노페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(4) N-(4-니트로페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(5) N-(아다만탄-2-일)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(6) N-(피리딘-4-일)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(7) N-(2-아미노페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,

- (8) N-(4-니트로페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,
- (9) N-(3-브로모-4, 5-디히드로이소옥사졸-5-일메틸)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,
- (10) N-메틸-N-(2, 6-디메톡시-4-메틸페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (11) N-(4-니트로페닐)-3-벤질티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (12) N-(퀴놀린-6-일)-3-벤질티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (13) N-(2-아미노페닐)-3-벤질티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (14) N-(아다만탄-2-일)-3-(3-에톡시카르보닐피리딘-2-일티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (15) N-메틸-N-(2-에톡시페닐)-3-(3-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (16) N-(4-메톡시카르보닐페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (17) N-(3-브로모-4, 5-디히드로이소옥사졸-5-일메틸)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (18) N-(2-메틸페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (19) N-(3-메틸페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (20) N-(4-메틸페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (21) N-페닐-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (22) N-(나프탈렌-2-일)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (23) N-(나프탈렌-1-일)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (24) N-벤질-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (25) N-(4-클로로페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (26) N-(4-브로모페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (27) N-(4-니트로페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (28) N-(1, 2, 3, 4-테트라히드로나프탈렌-2일)-3-벤질티오-2-(4-클로로벤질옥시카르보닐아미노)프로판아미드,
- (29) N-메틸-N-(2-에톡시페닐)-3-(3-메톡시카르보닐피리딘-2-일티오)-2-(3, 4-디클로로페닐카르보닐아미노)프로판아미드,
- (30) 3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-니트로벤질에스테르,
- (31) 3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (32) 3-시클로헥틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (33) 3-시클로옥틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,

(34) 3-(2-이소프로필-5-메틸시클로헥실옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,

(35) N-(벤질옥시카르보닐메틸)-3-(2-이소프로필-5-메틸시클로헥실옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(36) 3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르, 및

(37) N-페닐-2, 3-비스(벤조일아미노)프로판아미드]

3) 화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체 및 이들 비독성염의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 있어서는, 특별히 지시하지 않는 한 이성체는 이것을 전부 포함한다. 예컨대, 알킬기, 알콕시기, 알킬렌기 및 알케닐렌기에는 직쇄인 것 및 분지쇄인 것이 포함된다. 알케닐렌기 중의 이중 결합은 E, Z 및 EZ 혼합물인 것을 포함한다. 또한, 분지쇄인 알킬기, 알콕시기, 알킬렌기 및 알케닐렌기가 존재하는 경우 등의 비대칭 탄소 원자의 존재에 의해 생성되는 이성체(광학 이성체)도 포함된다.

화학식 I 중, R^1 로 표시되는 $C_{1\sim 15}$ 알킬기란, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^1 로 표시되는 $C_{1\sim 8}$ 알콕시기란, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 헵틸옥시, 옥틸옥시기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^1 로 표시되는 $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, R^1 기 중의 $C_{1\sim 4}$ 알킬기, $C_{1\sim 4}$ 알콕시기 및 $C_{2\sim 4}$ 알케닐기의 치환기인 $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기란, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸기를 의미한다.

화학식 I 중, $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}$ 로 표시되는 $C_{1\sim 4}$ 알킬기란, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 에서, R^1 기 중의 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기의 치환기인 $C_{1\sim 4}$ 알킬기, 또는 R^3, R^4 기 중의 탄소고리기 및 헤테로고리기, 또는 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기의 치환기인 $C_{1\sim 4}$ 알킬기란, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^1 로 표시되는 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알킬기란, 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 또는 헤테로고리기로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^2 로 표시되는 1개의 페닐기로 치환되어도 좋은 $C_{1\sim 4}$ 알킬기란, 1개의 페닐기로 치환되어도 좋은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^{17} 로 표시되는 1개의 페닐기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알킬기란, 1개의 페닐기로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^3 으로 표시되는 탄소고리기 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알킬기란, 탄소고리기 또는 헤테로고리기로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알콕시기란, 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 또는 헤테로고리기로 치환된 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I에서, R^1 기 중의 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기의 치환기인 $C_{1\sim 4}$ 알콕시기, 또는 R^3 , R^4 기 중의 탄소고리기 및 헤테로고리기, 또는 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기의 치환기인 $C_{1\sim 4}$ 알콕시기란, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I에서, R^{17} 기 중의 1개의 페닐기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알킬기의 페닐기의 치환기인 $C_{1\sim 4}$ 알콕시기란, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I에서, 페닐기, 시클로알킬기 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{2\sim 4}$ 알케닐기란, 에테닐, 프로페닐, 부테닐기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I에서, R^1 기 중의 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기의 치환기인 $C_{2\sim 5}$ 아실기, 또는 R^3 , R^4 기 중의 탄소고리기 및 헤테로고리기, 또는 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기의 치환기인 $C_{2\sim 5}$ 아실기란, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 발레릴기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I에서, R^1 기 중의 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기의 치환기인 할로젠 원자, 또는 R^3 , R^4 기 중의 탄소고리기 및 헤테로고리기, 또는 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기의 치환기인 할로젠 원자란, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자이다.

화학식 I 중, R^6 , R^7 , R^{14} , R^{15} , R^{21} , R^{22} 로 표시되는 $C_{1\sim 4}$ 알콕시카르보닐기란, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I에서, R^1 기 중의 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기의 치환기인 $C_{1\sim 4}$ 알콕시카르보닐기, 또는 R^3 , R^4 기 중의 탄소고리기 및 헤테로고리기, 또는 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기의 치환기인 $C_{1\sim 4}$ 알콕시카르보닐기란, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, D로 표시되는 $C_{1\sim 4}$ 알킬렌기란, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, D로 표시되는 $C_{2\sim 4}$ 알케닐렌기란, 에테닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I, R^4 로 표시되는 $C_{1\sim 8}$ 알킬기란, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^4 로 표시되는 (i)~(v) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환된 $C_{1\sim 8}$ 알킬기란, (i)~(v) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸기 및 이들의 이성체를 의미한다.

화학식 I 중, R^6 과 R^7 , R^{14} 와 R^{15} , 및 R^{21} 와 R^{22} 가 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하여도 좋은 5~7원의 포화 헤테로고리란, 에컨대, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퍼히드로아제핀을 의미한다.

화학식 I 에서, R^3 , R^4 기 중의 탄소고리기란, $C_{3\sim 10}$ 의 단환, 2환식 탄소고리 및 가교식(架橋式) 탄소고리를 나타낸다. 예컨대, $C_{3\sim 10}$ 의 단환, 2환식 탄소고리 및 가교식 탄소고리로서는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄, 시클로노난, 시클로데칸, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로펜타디엔, 시클로헥사디엔, 벤젠, 펜탈렌, 인텐, 나프탈렌, 아즐렌, 디히드로나프탈렌, 테트라히드로나프탈렌, 퍼히드로나프탈렌, 인단(디히드로인텐), 퍼히드로인텐, 비시클로헵탄, 비시클로헥산, 비시클로헵탄(비시클로[2. 2. 1]헵탄), 비시클로헵텐(비시클로[2. 2. 1]헵타-2-엔), 비시클로옥탄, 비시클로노난, 비시클로데칸, 아다만탄 등을 들 수 있다.

화학식 I에서, R^1 , R^3 , R^4 기 중의 헤테로고리기란, 1~2개의 질소 원자, 1~2개의 산소 원자 및/또는 1개의 황 원자를 포함하는 불포화, 일부 또는 전부 포화된 5~15원의 단환 또는 2환식 복소환기를 나타낸다. 예컨대, 1~2개의 질소 원자, 1~2개의 산소 원자 및/또는 1개의 황 원자를 포함하는 불포화, 일부 또는 전부 포화된 5~15원의 단환 또는 2환식 복소환기로서는, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피리미딘, 헥사히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 헥사히드로피리다진, 헥사히드로아제핀, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 디히드로티오펜, 테트라히드로티오펜, 디히드로티아인(디히드로티오피란), 테트라히드로티아인(테트라히드로티오피란), 디히드로옥사졸, 테트라히드로옥사졸, 디히드로이소옥사졸, 테트라히드로옥사졸, 디히드로티아졸, 테트라히드로티아졸, 디히드로이소티아졸, 테트라히드로티아졸, 모르폴린, 티오모르폴린, 인돌린, 이소인돌린, 디히드로인다졸, 퍼히드로인다졸, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 퍼히드로퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퍼히드로이소퀴놀린, 디히드로프탈라진, 테트라히드로프탈라진, 퍼히드로프탈라진, 디히드로나프틸리딘, 테트라히드로나프틸리딘, 퍼히드로나프틸리딘, 디히드로퀴녹살린, 테트라히드로퀴녹살린, 퍼히드로퀴녹살린, 디히드로퀴나졸린, 테트라히드로퀴나졸린, 퍼히드로퀴나졸린, 디히드로신놀린, 테트라히드로신놀린, 퍼히드로신놀린, 디히드로벤조옥사졸, 퍼히드로벤조옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 퍼히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이미다졸, 퍼히드로벤조이미다졸, 디히드로벤조옥사진, 디옥사인단, 벤조디옥산, 퀴누클리딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피리다진, 아제핀, 디아제핀, 푸란, 피란, 옥세핀, 옥사제핀, 티오펜, 티아인(티오피란), 티에핀, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 옥사진, 옥사디아진, 옥사아제핀, 옥사디아제핀, 티아디아졸, 티아진, 티아디아진, 티아제핀, 티아디아제핀, 인돌, 이소인돌, 벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 인다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프틸리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 옥사테트라히드로푸란, 디아졸리디논, 티아졸리딘디온 등을 들 수 있다.

화학식 I 중, R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기란, 1개의 질소 원자를 반드시 포함하고, 1개의 질소 원자, 1개의 산소 원자 및/또는 1개의 황 원자를 더 포함하는 불포화, 일부 또는 전부 포화된 5~15원의 단환 또는 2환식 복소환기를 나타낸다. 예컨대, 1개의 질소 원자를 반드시 포함하고, 1개의 질소 원자, 1~2개의 산소 원자 및/또는 1개의 황 원자를 더 포함하는 일부 또는 전부 포화된 5~15원의 단환 또는 2환식 복소환기로서는, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피리미딘, 헥사히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 헥사히드로피리다진, 헥사히드로아제핀, 테트라히드로옥사졸, 테트라히드로이소옥사졸, 테트라히드로티아졸, 테트라히드로이소티아졸, 모르폴린, 티오모르폴린, 인돌린, 이소인돌린, 디히드로인다졸, 퍼히드로인다졸, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 퍼히드로퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퍼히드로이소퀴놀린, 디히드로프탈라진, 테트라히드로프탈라진, 퍼히드로프탈라진, 디히드로나프틸리딘, 테트라히드로나프틸리딘, 퍼히드로나프틸리딘, 디히드로퀴녹살린, 테트라히드로퀴녹살린, 퍼히드로퀴녹살린, 디히드로퀴나졸린, 테트라히드로퀴나졸린, 퍼히드로퀴나졸린, 디히드로신놀린, 테트라히드로신놀린, 퍼히드로신놀린, 디히드로벤조옥사졸, 퍼히드로벤조옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 퍼히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이미다졸, 퍼히드로벤조이미다졸, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 벤조이미다졸 등을 들 수 있다.

R^1 로서 바람직한 것은 $C_{1\sim 8}$ 알콕시기, 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 헤테로고리기, 또는 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알킬기이며, 보다 바람직한 것은 헤테로고리기이다.

A로서 바람직한 것은 단결합 또는 -CO-기이며, 보다 바람직한 것은 -CO-기이다.

E로서 바람직한 것은 -COO-기, -O-기, -S-기, -SO-기, 또는 -SO₂-기이며, 보다 바람직한 것은 -S-기이다.

R^3 기로 표시되는 탄소고리기 및 $C_{1\sim4}$ 알킬기의 치환기인 탄소고리로서 바람직한 것은, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄, 시클로노난, 시클로데칸으로 표시되는 $C_{3\sim10}$ 시클로알킬기이며, 보다 바람직한 것은 시클로펜탄, 시클로헥산이다.

J로서 바람직한 것은, $-NR^{16}-$ 기(기 중, R^{16} 은 상기와 동일한 의미를 나타냄.)이다.

R^4 로서 바람직한 것은, 탄소고리기, 헤테로고리기, 또는 탄소고리기 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim8}$ 알킬기이며, 보다 바람직한 것은 탄소고리기로 치환된 $C_{1\sim8}$ 알킬기이다.

[염]

본 발명에 있어서는 모든 비독성염을 포함한다.

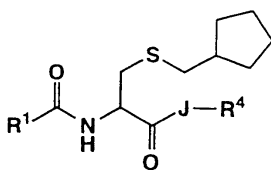
예컨대, 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물은 공지의 방법에 해당하는 염으로 변환된다. 염은 독성이 없고, 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 염으로서의 알칼리 금속(칼륨, 나트륨 등)의 염, 알칼리 토류 금속(칼슘, 마그네슘 등)의 염, 암모늄염, 약학적으로 허용되는 유기 아민(테트라메틸암모늄, 트리에틸아민, 메틸아민, 디메틸아민, 시클로펜틸아민, 디시클로헥실아민, 벤질아민, 페네틸아민, 피페리딘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리스(히드록시메틸)아민, 리진, 아르기닌, N-메틸-D-글루카민 등)의 염을 들 수 있다.

화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물은 공지의 방법에 의해 해당하는 산부가염으로 변환된다. 산부가염은 독성이 없고, 수용성인 것이 바람직하다. 적당한 산부가염으로서, 염산염, 브롬화수소산염, 질산염, 인산염, 질산염과 같은 무기산염, 또는 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 황산염, 타르타르산염, 옥살산염, 푸마르산염, 말레인산염, 시트르산염, 안식향산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 이세티온산염, 글루쿠론산염, 글루콘산염과 같은 유기산염을 들 수 있다.

또한, 화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물 또는 그 염은 공지의 방법에 의해 수화물로 변환할 수도 있다.

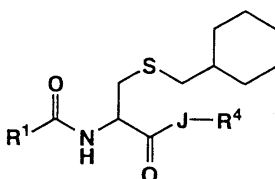
화학식 I로 표시되는 화합물 중 바람직한 화합물로서는, 하기 화학식 Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih로 표시되는 화합물, 이들의 비독성염 또는 이들의 수화물을 들 수 있다.

화학식 Ia



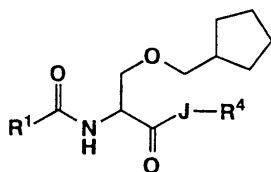
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 Ib



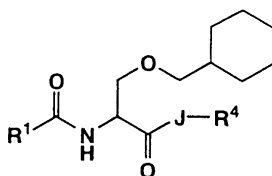
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 Ic



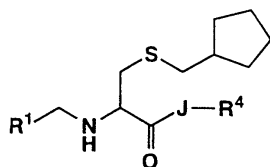
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 Id



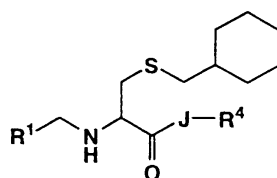
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 Ie



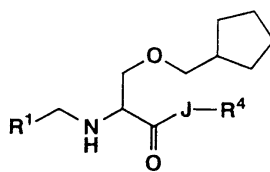
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 If



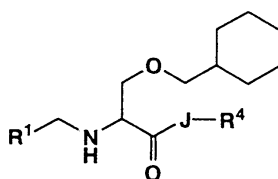
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 Ig



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 Ih



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

구체적인 화합물로서는, 이하의 표 1에서 표 40에 기재한 화합물, 이들의 비독성염 및 이들의 수화물 및 실시예에 기재한 화합물을 들 수 있다. 또, 이하에 나타내는 구체적인 화합물은 비대칭 탄소의 존재에 의해 생성되는 이성체, 즉, R체, S체 및 RS체도 포함하는 것으로 한다. 또한, 이하의 각 표 중, Me는 메틸기를 나타내고, Boc는 t-부톡시카르보닐기를 나타내며, i-Bu는 이소부틸기를 나타내고, Ac는 아세틸기를 나타낸다.

표 1.

(Ia-1)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 2.

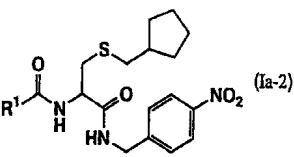
 (Ia-2)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 3.

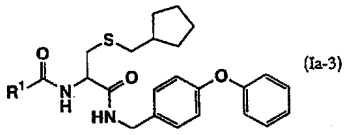
 <chem>R1C(=O)N[C@@H](CS[C@H]1CCCC1)C(=O)N[C@@H](Cc2ccc(Oc3ccccc3)cc2)C(=O)N</chem> (1a-3)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 4.

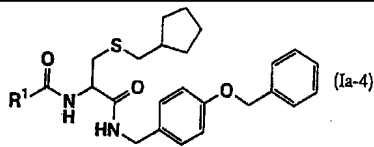
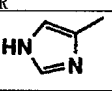
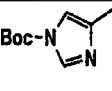
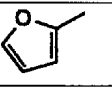
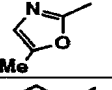
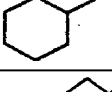
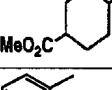
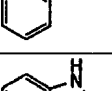
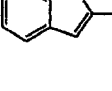
 (Ia-4)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 5.

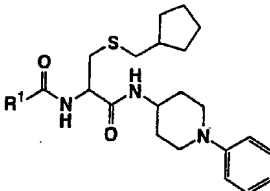
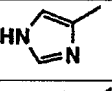
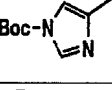
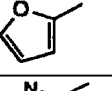
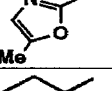
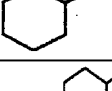
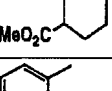
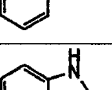
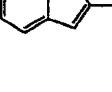
 (Ia-5)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 6.

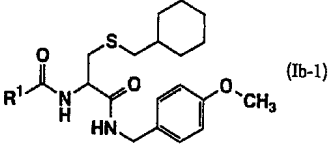
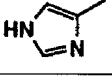
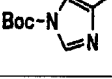
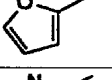
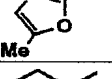
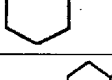
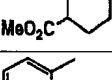
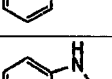
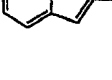
 (Ib-1)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 7.

(Ib-3)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 9.

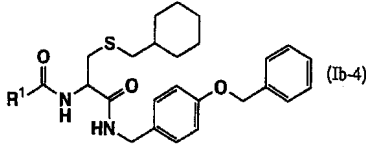
 (Ib-4)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 10.

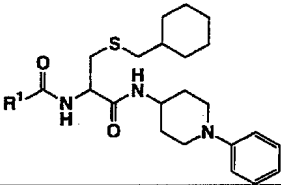
 (Ib-5)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 11.

 (Ic-1)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 12.

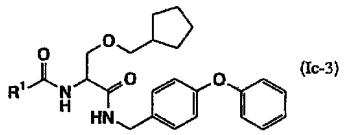
 (Ic-3)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 14.

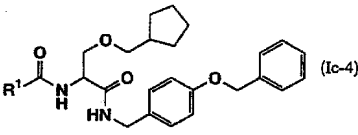
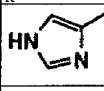
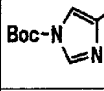
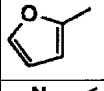
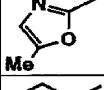
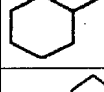
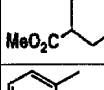
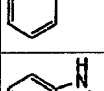
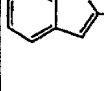
 (Ic-4)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 15.

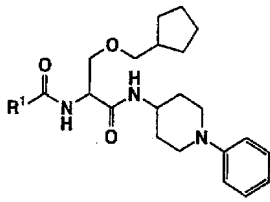
 (1c-5)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 16.

 (Id-1)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 17.

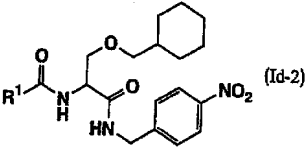
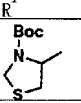
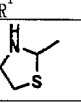
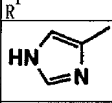
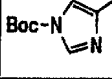
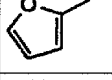
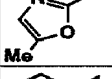
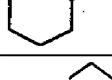
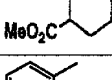
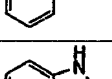
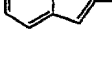
 (Id-2)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 18.

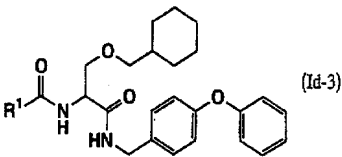
					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 19.

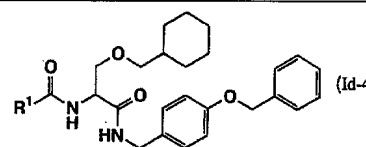
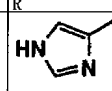
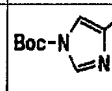
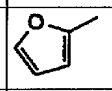
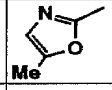
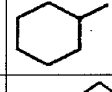
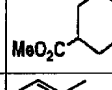
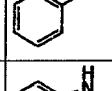
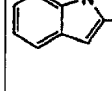
 (Id-4)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 20.

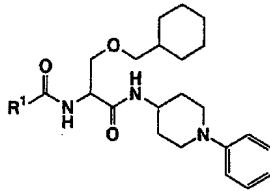
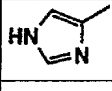
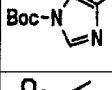
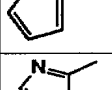
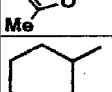
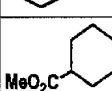
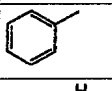
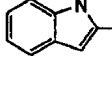
 (Id-5)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 21.

(Ic-1)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 22.

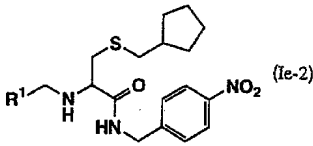
 R^1 (Ie-2)					
번호	R^1	번호	R^1	번호	R^1
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 23.

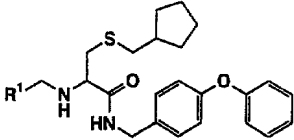
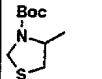
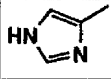
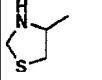
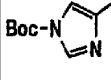
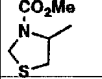
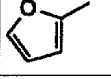
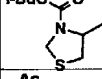
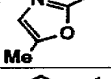
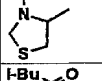
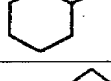
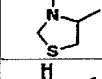
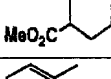
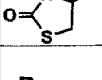
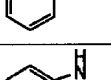
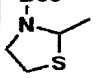
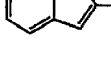
 (Ie-3)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 24.

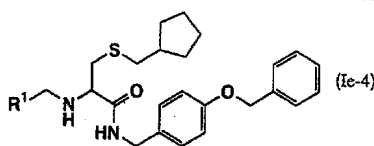
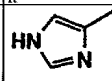
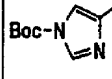
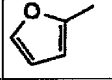
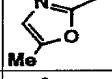
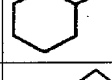
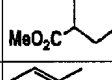
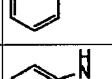
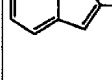
 (Ic-4)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 25.

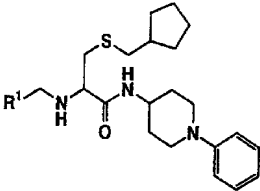
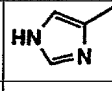
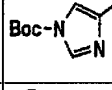
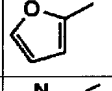
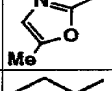
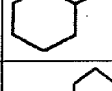
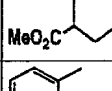
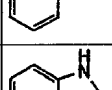
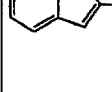
 (Ie-5)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 26.

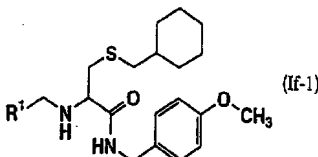
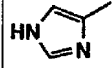
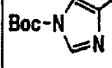
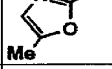
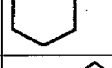
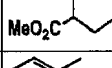
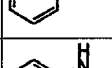
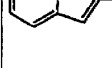
 (If-1)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 27.

(If-2)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 28.

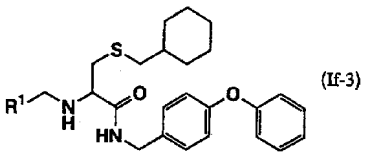
 (If-3)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 29.

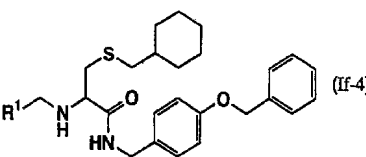
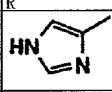
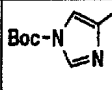
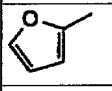
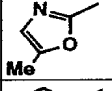
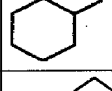
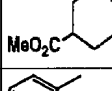
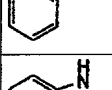
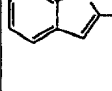
 (If-4)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 30.

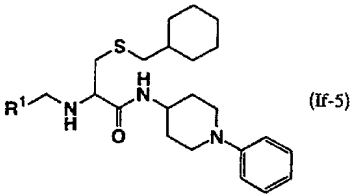
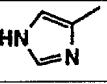
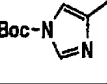
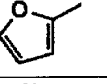
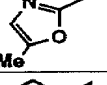
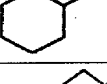
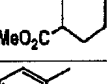
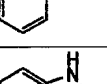
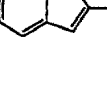
 (If-5)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 31.

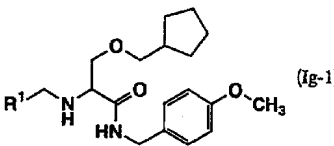
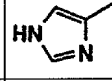
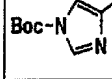
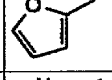
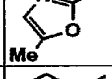
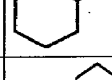
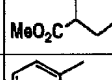
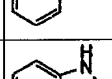
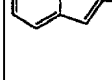
 (Fig-1)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 32.

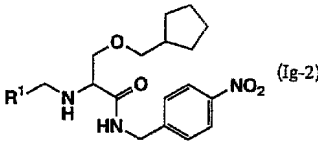
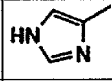
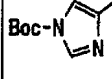
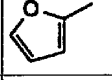
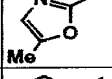
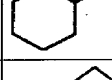
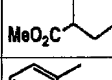
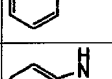
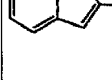
 (Ig-2)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 33.

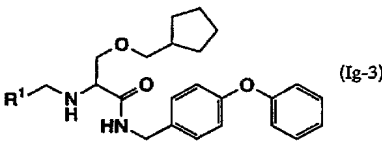
 (Ig-3)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 34.

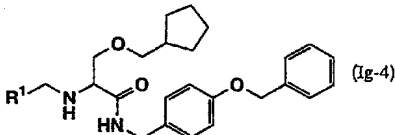
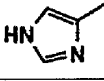
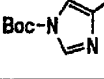
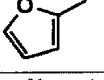
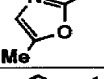
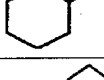
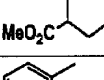
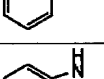
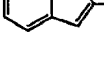
 (Ig-4)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 35.

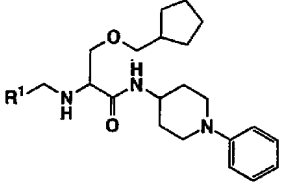
 (Ig-5)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 36.

(Ih-1)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 37.

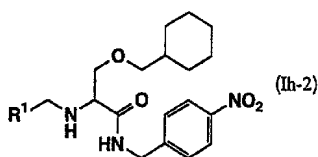
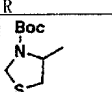
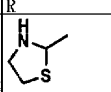
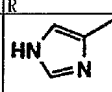
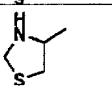
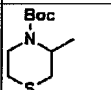
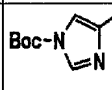
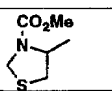
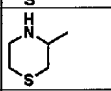
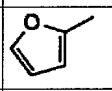
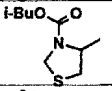
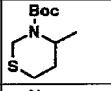
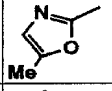
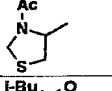
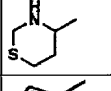
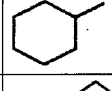
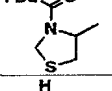
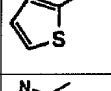
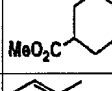
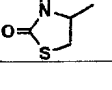
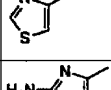
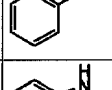
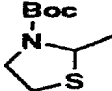
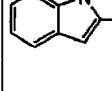
 (Ih-2)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 38.

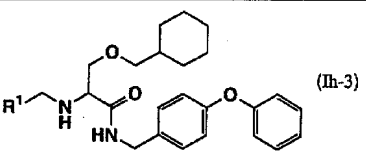
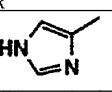
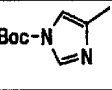
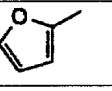
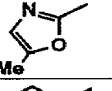
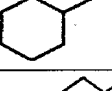
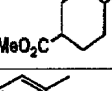
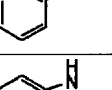
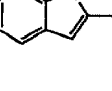
 (Ih-3)					
번호	R¹	번호	R¹	번호	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

표 39.

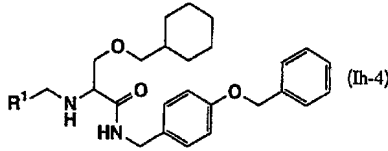
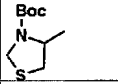
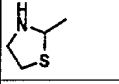
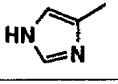
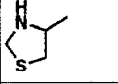
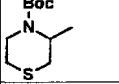
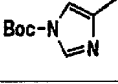
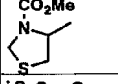
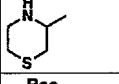
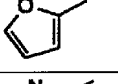
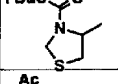
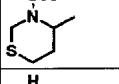
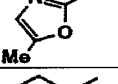
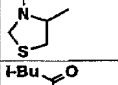
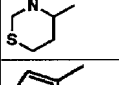
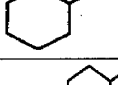
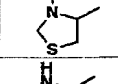
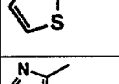
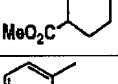
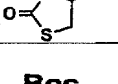
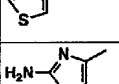
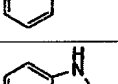
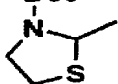
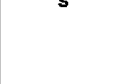
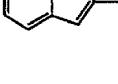
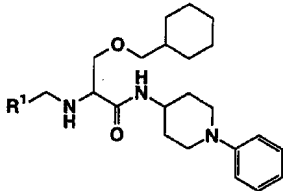
 $\text{R}^1\text{-NH-CH(R}^2\text{)-C(=O)-NH-CH(R}^3\text{)-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ (Ih-4)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

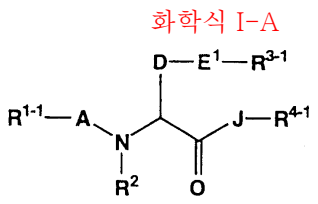
표 40.

 (Th-5)					
번호	R ¹	번호	R ¹	번호	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

[본 발명 화합물의 제조 방법]

삭제

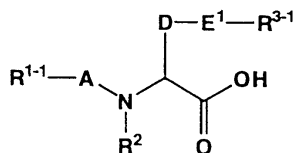
(a) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, E가 -COO-기, -OCO-기, -CONR⁸-기, -NR⁹CO-기, -O-기, -S-기, 또는 -CO-기인 화합물, 즉 하기 화학식 I-A로 표시되는 본 발명의 화합물은, 하기 화학식 II로 표시되는 화합물과, 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물을 아미드화 또는 에스테르화 반응시킴으로써 제조할 수 있거나, 또는 하기 화학식 IV로 표시되는 화합물과 하기 화학식 V로 표시되는 화합물을 아미드화 또는 에스테르화 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



(식 중, R¹⁻¹은 R¹과 동일한 의미를 나타내지만, R¹⁻¹로 표시되는 기에 포함되는 아미노기는 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 하고, R³⁻¹은 R³과 동일한 의미를 나타내지만, R³⁻¹로 표시되는 기에 포함되는 아미노기는 보호가 필

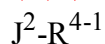
요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 하며, R^{4-1} 은 R^4 와 동일한 의미를 나타내지만, R^{4-1} 로 표시되는 기에 포함되는 -COOH기, 수산기 또는 아미노기는 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 하고, E^1 은 -COO-기, -OCO-기, -CONR⁸-기, -NR⁹CO-기, -O-기, -S-기, 또는 -CO-기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 II



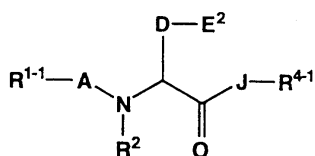
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 III



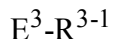
(식 중, J^2 는 -OH기, -NHR¹⁶기, 또는 NH기를 갖는 헤테로고리(이 헤테로고리는 상기 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리와 동일한 의미를 나타냄.)를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 IV



(식 중, E^2 는 -COOH기, -NHR⁹기 또는 -OH기를 나타내고, 기타 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 V



(식 중, E^3 은 -OH기, -NHR⁸기 또는 -COOH기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

상기 아미드화 반응은 공지이며, 예컨대 다음과 같은 방법 등을 들 수 있다.

- (1) 산할라이드를 이용하는 방법
- (2) 혼합 산무수물을 이용하는 방법
- (3) 축합제를 이용하는 방법

이들 방법을 구체적으로 설명하면,

(1) 산할라이드를 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸 등) 중 또는 무용매 하에, 산할라이드(염화옥살릴, 염화티오닐 등)와 -20°C ~환류 온도에서 반응시켜, 얻어진 산할라이드를 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하에, 아민과 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시킴으로써 수행한다.

(2) 혼합 산무수물을 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중 또는 무용매 하에, 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하에서, 산할라이드(염화피발로일, 염화토실, 염화메실, 클로로포름산에틸, 클로로포름산이소부틸 등)와, $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시켜, 얻어진 혼합 산무수물을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중에서 해당하는 아민과 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ 하에 반응시킴으로써 수행한다.

(3) 축합제(1, 3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드(EDC), 2-클로로-1-메틸피리디늄요오드, 1, 1'-카르보닐디이미다졸(CDI) 등)를 혼합하여 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산과 아민을, 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디메틸포름아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중, 또는 무용매로 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)을 이용하거나 또는 이용하지 않고, 축합제를 이용하여, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)을 이용하거나 이용하지 않고, $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시킴으로써 수행한다.

이들 (1), (2) 및 (3)의 반응은 모두 불활성 가스(아르곤, 질소 등) 분위기하에 무수 조건으로 수행하는 것이 바람직하다.

또한, 상기 에스테르화 반응은 공지이며, 예컨대 다음과 같은 방법 등을 들 수 있다.

(1) 산할라이드를 이용하는 방법

(2) 혼합 산무수물을 이용하는 방법

(3) 축합제를 이용하는 방법

이들 방법을 구체적으로 설명하면,

(1) 산할라이드를 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸 등) 중 또는 무용매로, 산할라이드(염화옥살릴, 염화티오닐 등)와 -20°C ~환류 온도에서 반응시켜, 얻어진 산할라이드를 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재 하에, 알콜과 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등) 중에서 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ 하에 반응시킴으로써 수행한다.

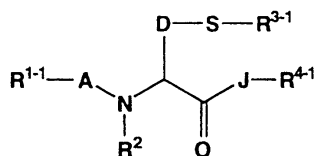
(2) 혼합 산무수물을 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중 또는 무용매로, 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘, N-메틸모르폴린 등)의 존재하, 산할라이드(염화피발로일, 염화토실, 염화메실, 클로로포름산에틸, 클로로포름산이소부틸 등)와, $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시켜, 얻어진 혼합 산무수물을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중, 해당하는 알콜과 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시킴으로써 수행한다.

(3) 축합제(1, 3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]카르보디이미드(EDC), 2-클로로-1-메틸피리디늄요오드, 1, 1'-카르보닐디이미다졸(CDI) 등)를 혼합하여 이용하는 방법은, 예컨대, 카르복실산과 알콜을, 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디메틸포름아미드, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중, 또는 무용매로 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)을 이용하거나 또는 이용하지 않고, 축합제를 이용하여, 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)을 이용하거나 이용하지 않고, $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시킴으로써 수행한다.

이들 (1), (2) 및 (3)의 반응은 모두 불활성 가스(아르곤, 질소 등) 분위기하에 무수 조건으로 수행하는 것이 바람직하다.

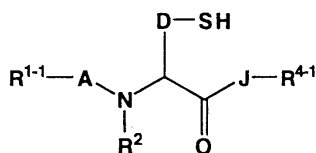
또한, 화학식 I-A로 표시되는 화합물 중, E가 -S-기로 표시되는 화합물, 즉 하기 화학식 I-A-1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 VI으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 VII로 표시되는 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수도 있다.

화학식 I-A-1



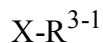
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 VI



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 VII

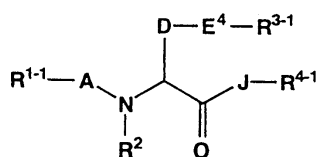


(식 중, X는 할로젠 원자를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 VI으로 표시되는 화합물과 화학식 VII로 표시되는 화합물의 반응은 공지이며, 예컨대, 유기 용매(디메틸포름아미드, 아세톤 등)중, 염기(탄산칼륨 등) 존재 하에 0~40℃에서 반응시킴으로써 행해진다.

(b) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, E가 -SO-기, -SO₂-기인 화합물, 즉 하기 화학식 I-B로 표시되는 화합물은 상기 화학식 I-A로 표시되는 화합물 중, E¹이 -S-기인 화합물을 산화 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 I-B



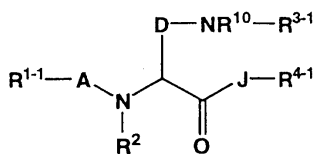
(식 중, E⁴는 -SO-기 또는 -SO₂-기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

상기 산화 반응은 공지이며, 설퍼드기를 설퍼사이드기로 산화시키는 경우에는, 예컨대, 유기 용매(염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 헥산, t-부틸알콜 등) 중에서, 1당량의 산화제(과산화수소, 과요오드산나트륨, 아질산아실, 과붕소산나트륨, 과산(m-클로로과벤조산, 과아세트산 등)등)의 존재하에 수분간 -78~0℃의 온도에서 반응시킴으로써 수행한다.

또한, 설퍼드기를 설퍼기로 산화시키는 경우에는, 예컨대, 유기 용매(염화메틸렌, 클로로포름, 벤젠, 헥산, t-부틸알콜 등) 중에서, 과잉 산화제(과산화수소, 과요오드산나트륨, 과망간산칼륨, 과붕소산나트륨, 과황산수소칼륨, 과산(m-클로로과벤조산, 과아세트산 등)등)의 존재하에 수시간 -78~40℃의 온도에서 반응시킴으로써 수행한다.

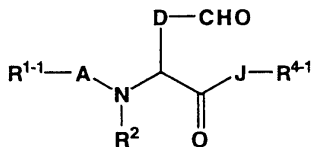
(c) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, E가 -NR¹⁰-기인 화합물, 즉 하기 화학식 I-C로 표시되는 화합물은 하기 화학식 VIII로 표시되는 화합물과, 화학식 IX로 표시되는 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 I-C



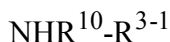
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 VIII



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 IX

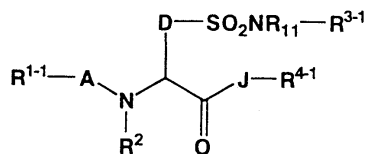


(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 VIII로 표시되는 화합물과 화학식 IX로 표시되는 화합물과의 반응은 공지이며, 예컨대, 화학식 IV로 표시되는 화합물을 유기 용매(메탄올, 에탄올 등)중, 환원제(수소화시아노붕소나트륨, 수소화붕소나트륨 등), 또는 필요에 따라 pH 조절제(아세트산 등)를 이용하여 0~40℃의 온도에서 화학식 V로 표시되는 화합물과 반응시킴으로써 수행할 수 있다.

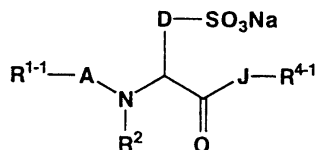
(d) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, E가 -SO₂NR¹¹-기인 화합물, 즉 하기 화학식 I-D로 표시되는 화합물은 하기 화학식 X으로 표시되는 화합물과, 화학식 XI로 표시되는 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 I-D



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 X



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

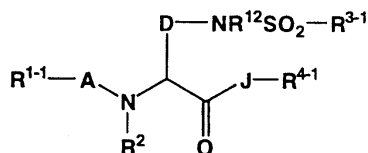
화학식 XI
NHR¹¹-R³⁻¹

(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 X으로 표시되는 화합물과 화학식 XI로 표시되는 화합물과의 반응은 공지이며, 예컨대, 화학식 X으로 표시되는 화합물을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중, 염기(트리페닐포스핀 등) 및 산화라이드(염화옥살릴, 염화티오닐, 염화설푸릴 등)와 -20℃ ~ 환류 온도에서 반응시키고, 이어서, 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)의 존재하에 화학식 XI로 표시되는 화합물과 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중, 0~40℃의 온도에서 반응시킴으로써 수행한다.

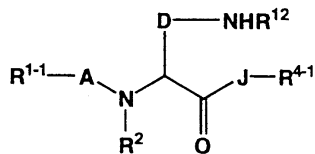
(e) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, E가 -NR¹²SO₂-기인 화합물, 즉 하기 화학식 I-E로 표시되는 화합물은 화학식 XII로 표시되는 화합물과, 화학식 XIII으로 표시되는 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 I-E



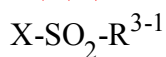
(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 XII



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 XIII

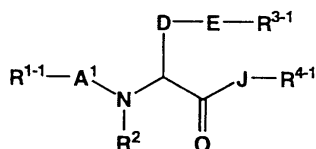


(식 중, X는 할로겐 원자를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 XII로 표시되는 화합물과 화학식 XIII으로 표시되는 화합물의 반응은, 예컨대, 화학식 XII로 표시되는 화합물을 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중, 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)의 존재하에 0~40℃의 온도에서, 화학식 XIII으로 표시되는 화합물과 반응시킴으로써 수행할 수 있다.

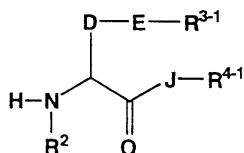
(f) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, A가 -CO-기, 또는 -SO₂-기인 화합물, 즉 하기 화학식 I-F로 표시되는 화합물은 하기 화학식 XIV로 표시되는 화합물과, 화학식 XV로 표시되는 화합물을 아미드화 반응 또는 설포아미드화 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 I-F



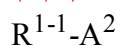
(식 중, A¹은 -CO-기 또는 -SO₂-기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 XIV



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 XV

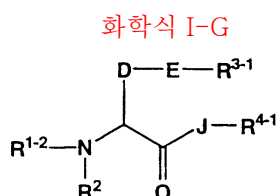


(식 중, A²는 -COOH기 또는 -SO₃H기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

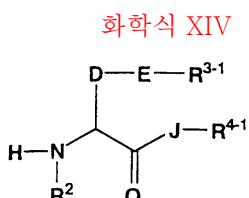
설폰아미드화 반응은 공지이며, 예컨대, 설폰산을 불활성 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중 또는 무용매로, 산할라이드(염화옥살릴, 염화티오닐, 5염화인, 3염화인 등)와 -20℃~환류 온도에서 반응시켜, 얻어진 설폰닐할라이드를 3급 아민(피리딘, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 디메틸아미노피리딘 등)의 존재하에 아민과 불활성 유기 용매(클로로포름, 염화메틸렌, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등)중, 0~40℃에서 반응시킴으로써 수행한다.

또한, 아미드화 반응은 상기와 같은 방법으로 수행할 수 있다.

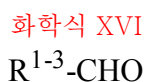
(g) 화학식 I로 표시되는 화합물중, A가 단결합을 나타내고, R¹이 페닐기, C_{3~8} 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 C_{1~4} 알킬기를 나타내는 화합물, 즉 하기 화학식 I-G로 표시되는 화합물은 화학식 XIV로 표시되는 화합물과, 화학식 XVI를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



(R¹⁻²는 페닐기, C_{3~8} 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 C_{1~4} 알킬기(각 고리의 치환기로서, 아미노기가 존재할 때, 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 함)를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

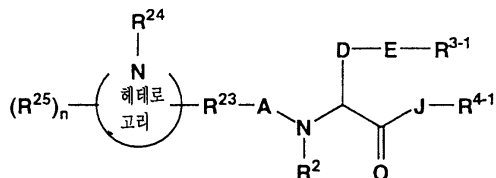


(식 중, R¹⁻³은 페닐기, C_{3~8} 시클로알킬기, 헤테로고리기로 치환된 C_{1~3} 알킬기(각 고리의 치환기로서, 아미노기가 존재할 때, 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 함)를 나타냄.)

이 반응은 상기 화학식 VIII로 표시되는 화합물과 화학식 IX로 표시되는 화합물의 반응과 동일한 방법으로 행할 수 있다.

(h) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, R¹이 헤테로고리기, 헤테로고리로 치환된 C_{1~4} 알킬기를 나타내고, 또한 헤테로고리의 치환기가 C_{2~5} 아실기 또는 C_{1~4} 알콕시카르보닐기인 화합물, 즉 하기 화학식 I-H로 표시되는 화합물은 화학식 XVII로 표시되는 화합물과, 화학식 XVIII로 표시되는 화합물을 아미드화 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

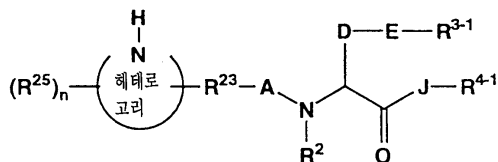
화학식 I-H



(식 중, R²³은 단결합 또는 C_{1~4} 알킬렌기를 나타내고, R²⁴는 C_{1~4} 알콕시카르보닐기 또는 C_{2~5} 아실기를 나타내고, R²⁵는 C_{1~4} 알킬기, C_{1~4} 알콕시기, 페닐기, 페녹시기, 벤질옥시기, -SR⁵기, 할로젠 원자, 니트로기 또는 -NR⁶R⁷기를 나

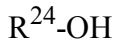
타내며, n은 0~2를 나타내고, 는 R¹기 중의 헤테로고리와 동일한 의미를 나타내지만, 적어도 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로고리를 의미한다. 또한, R²⁵로 표시되는 치환기에 아미노기가 존재할 때, 보호가 필요한 경우에는 보호되어 있는 것으로 한다. 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 XVII



(식 중, 모든 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

화학식 XVIII

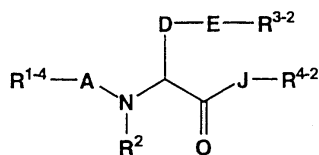


(식 중, R²⁴는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

아미드화 반응은 상기와 동일한 방법으로 행할 수 있다.

(i) 화학식 I로 표시되는 화합물 중, 하기 화학식 I-I로 표시되는 화합물은 상기 화학식 I-A, 화학식 I-A-1, 화학식 I-B, 화학식 I-C, 화학식 I-D, 화학식 I-E, 화학식 I-F, 화학식 I-G 또는 화학식 I-H로 표시되는 화합물을 알칼리 가수 분해에 있어서의 탈 보호 반응, 산 조건 하에서의 탈 보호 반응 및/또는 가수소 분해 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 I-I



(식 중, R^{1-4} , R^{3-2} , R^{4-2} 는 각각 R^1 , R^3 , R^4 와 동일한 의미를 나타내지만, 이들 중 적어도 1개의 기가 $-\text{COOH}$ 기, 수산기 또는 아미노기를 함유하는 기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

알칼리 가수 분해 반응은 공지이며, 예컨대, 유기 용매(메탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산 등)중, 알칼리 금속의 수산화물(수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등), 알칼리 토류 금속의 수산화물(수산화칼슘 등) 또는 탄산염(탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 또는 그 수용액 또는 이들의 혼합물을 이용하여 $0\sim 40^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행한다.

산성 조건하에서의 탈 보호 반응은 공지이며, 예컨대 유기 용매(염화메틸렌, 클로로포름, 디옥산, 아세트산에틸, 아니졸 등) 중 또는 무용매로, 유기산(트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 요오드화트리메틸실릴 등), 또는 무기산(염산 등) 또는 이들의 혼합물(브롬화수소아세트산 등)중, $0\sim 90^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행한다.

가수소 분해 반응은 공지이며, 예컨대, 유기 용매(테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 아세트산에틸, 메탄올, 에탄올 등)중, 수소 분위기 하에 촉매(팔라듐탄소, 팔라듐, 수산화팔라듐, 아세트산팔라듐, 팔라듐 블랙, 백금 블랙, 니켈, 라니 니켈 등)를 이용하여, 상압 또는 가압 하에 $0\sim 80^\circ\text{C}$ 에서 반응시킴으로써 수행한다.

당업자는 용이하게 이해할 수 있는 일이지만, 카르복실기, 수산기의 보호기로서는 t-부틸기, 벤질기 등을 들 수 있지만, 그 이외에도 용이하게 또한 선택적으로 탈리될 수 있는 기라면 특별히 한정되지 않는다. 예컨대 T. W. 그린의 문헌 [Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991]에 기재된 것을 이용할 수 있다. 아미노기의 보호기로서는, 벤질옥시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기를 들 수 있지만, 그 이외에도 용이하게 또한 선택적으로 탈리될 수 있는 기라면 특별히 한정되지 않는다. 또한, 이들 보호기를 구별하여 사용함으로써, 목적으로 하는 본 발명 화합물을 용이하게 제조할 수 있다.

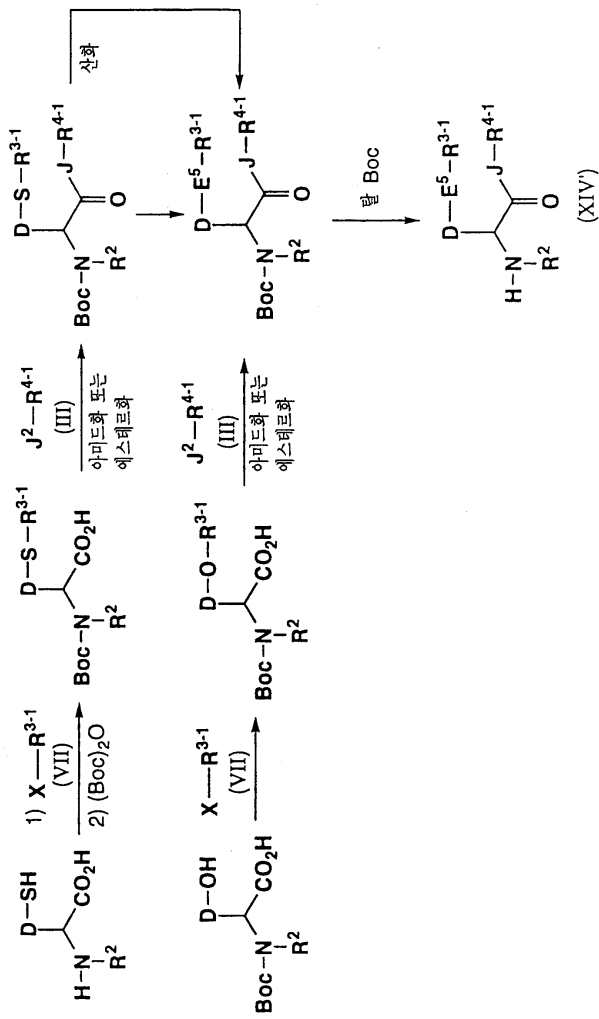
화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 화학식 XI, 화학식 XII, 화학식 XIII, 화학식 XIV, 화학식 XV, 화학식 XVI, 화학식 XVII, 화학식 XVIII로 표시되는 화합물은 그 자체가 공지이거나 또는 공지된 공지 방법, 또는 실시예에 기재한 방법에 의해 제조할 수 있지만, 특별히 이들에 한정되지는 않는다.

예컨대, 화학식 X으로 표시되는 화합물은 문헌 [Liebigs Ann. Chem, 776-783, 1979]에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.

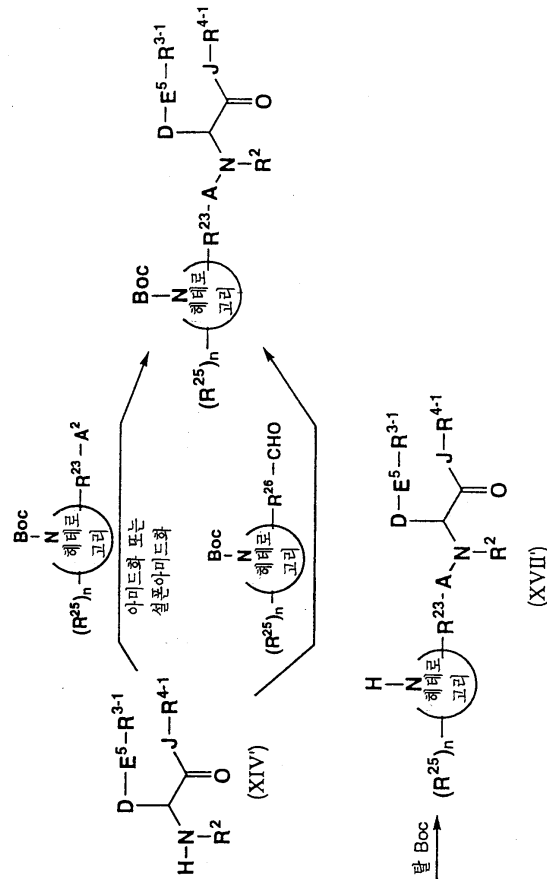
예컨대, 화학식 XII로 표시되는 화합물은 문헌 [J. Org. Chem., Vol. 44, No. 10, 1979]에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.

예컨대, 화학식 XIV로 표시되는 화합물 중, E가 $-\text{O}-$ 기, $-\text{S}-$ 기, $-\text{SO}-$ 기, $-\text{SO}_2-$ 기인 화합물, 즉 화학식 XIV'로 표시되는 화합물 및 화학식 XVII로 표시되는 화합물 중, E가 $-\text{O}-$ 기, $-\text{S}-$ 기, $-\text{SO}-$ 기, $-\text{SO}_2-$ 기인 화합물, 즉 화학식 XVII'로 표시되는 화합물은 이하의 반응식 1 및 반응식 2에 의해 표시되는 방법에 의해 제조할 수 있다.

반응식 1



반응식 2



(각 반응식 중, E⁵는 -O-기, -S-기, -SO-기, 또는 SO₂-기를 나타내고, Boc는 t-부톡시카르보닐기를 나타내며, (Boc)₂O는 디-t-부틸디카르보네이트를 나타내고, R²⁶은 단결합 또는 C_{1~3} 알킬렌기를 나타내며, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미를 나타냄.)

상기 반응식 중의 반응은 공지의 방법에 의해 행해진다. 상기 반응 공정식에 있어서, 출발 물질로서 이용하는 화합물은 그 자체가 공지이거나 혹은 공지의 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

또한, 본 발명에 있어서의 다른 출발 물질 및 각 시약은 그 자체가 공지이거나 또는 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

본 명세서 중의 각 반응에 있어서, 반응 생성물은 통상의 정제 수단, 예컨대, 상압 하 또는 감압 하에서의 증류, 실리카겔 또는 규산마그네슘을 이용한 고속 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 혹은 칼럼 크로마토그래피 또는 세정, 재결정 등의 방법에 의해 정제할 수 있다. 정제는 각 반응마다 수행하여도 좋고, 몇 개의 반응 종료 후에 수행하여도 좋다.

[본 발명 화합물의 약리 활성]

화학식 I로 표시되는 본 발명의 화합물이 N형 칼슘 채널 억제 활성을 갖는 것은 이하의 실험에 의해 증명되었다.

N형 칼슘 채널 억제 활성:

문헌[*FEBS Letters*, 235, 178-182, 1988]에 기재한 방법에 준하여 세포를 분화 유도하고, 형광 시약 Fura-2·AM(최종 농도 10 μM)을 37℃에서 30분간 부하한 후, HEPES(25 mM)를 포함하는 크랩스 완충액으로 치환하여 세포 현탁액을 제조 하였다. 세포 현탁액과 니페디핀 및 본 발명의 화합물을 포함하는 용액 혹은 본 발명 화합물을 포함하지 않는 용액을 5 분간 항은 처리하였다. 이어서, 염화칼륨 용액(최종 농도 80 mM)을 첨가하여 세포를 탈 분극시킨 후, 여기 파장 340 nm

및 380 nm의 UV를 교대로 조사했을 때의 형광 파장 500 nm의 강도를 세포내 칼슘 측정 장치(니혼분코사 제품, CAF110)를 이용하여 측정하였다. 세포 내로의 칼슘 유입에 대한 본 발명의 화합물(최종 농도 3 μ M)의 억제 효과는 피크시의 형광 강도비 변화량(ΔR)으로부터 다음 식에 의해 산출하였다.

본 발명 화합물(3 μ M) 칼슘 유입 억제 효과(%) = (1 - 본 발명의 화합물을 포함하는 용액을 첨가한 군의 ΔR 의 평균치/본 발명의 화합물을 포함하지 않는 용액을 첨가한 군의 ΔR 의 평균치) $\times$ 100

결과를 표 41에 나타낸다.

표 41.

실시에 번호	칼슘 유입 억제 효과(%)
2	75
2(29)	75
2(80)	87
2(86)	83
6(22)	79
6(27)	72
6(44)	86
6(68)	73
9(13)	88

또한, 문헌[Pflungers Archives, 391, 85-100, 1981]에 기재되어 패치 클램프법을 이용하여 본 발명의 화합물을 측정한 결과, 본 발명의 화합물은 10 μ M의 농도로, N형 칼슘 채널을 통과하는 바륨 이온의 이동(칼슘 전류)을 분명히 억제하였다. 또, 측정에 이용한 세포는 문헌[FEBS Letters, 235, 178-182, 1988]에 준하여 배양하였다.

[독성]

본 발명 화합물의 독성은 매우 낮은 것으로, 의약으로서 사용하기 위해 충분히 안전하다고 생각된다.

[의약품에의 적용]

화학식 I로 표시되는 화합물은 N형 칼슘 채널을 억제하기 때문에, 뇌경색, 일과성 뇌허혈 발작, 심장 수술 후의 뇌척수 장애, 척수 혈관 장애, 스트레스성 고혈압, 신경질환, 간질 등의 예방 및/또는 치료약, 또는 통증의 치료약(예컨대, 급성 통증, 만성 통증, 수술후 통증, 암성 진통, 신경통, 감염성 동통 등의 통증)으로서 유용하다.

화학식 I로 표시되는 본 발명 화합물, 그 비독성 염, 산부가염, 또는 그 수화물을 상기 목적으로 이용하기 위해서는, 통상, 전신적 또는 국소적으로, 경구 또는 비경구의 형태로 투여한다.

투여량은 연령, 체중, 증상, 치료 효과, 투여 방법, 처리 시간 등에 따라 다르지만, 통상, 성인 1인당, 1회에 대해, 1 mg에서 1000 mg의 범위에서, 1일 1회에서 수회 경구 투여하거나 또는 성인 1인당, 1회에 대해, 1 mg에서 100 mg의 범위에서, 1일 1회에서 수회 비경구 투여(바람직하게는, 정맥내 투여)하거나, 또는 1일 1 시간에서 24 시간의 범위에서 정맥 내에 지속 투여한다.

물론 전술한 바와 같이, 투여량은 여러 가지 조건에 따라 변동하므로, 상기 투여량보다 적은 양으로 충분한 경우도 있고, 또한 범위를 초과하여 필요한 경우도 있다.

본 발명의 화합물을 투여할 때에는, 경구 투여를 위한 고체 조성물, 액체 조성물 및 기타 조성물, 그리고 비경구 투여를 위한 주사제, 외용제, 좌제 등으로 이용된다.

경구 투여를 위한 고체 조성물에는 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 과립제 등이 포함된다.

캡슐제에는 경질 캡슐 및 연질 캡슐이 포함된다.

이러한 고체 조성물에 있어서는, 1개 또는 그 이상의 활성 물질이 적어도 1개의 불활성 희석제, 예컨대 젓당, 만니톨, 글루코오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 메타규산알루미늄산마그네슘과 혼합된다. 조성물은 통상적인 방법에 따라 불활성 희석제 이외의 첨가제, 예컨대 스테아린산마그네슘과 같은 윤활제, 섬유소 글리콜산칼슘과 같은 붕괴제, 젓당과 같은 안정화제, 글루타민산 또는 아스파라긴산과 같은 용해 보조제를 함유하고 있어도 좋다. 정제 또는 환제는 필요에 따라 백당, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 등의 위용성(胃溶性) 혹은 장용성(腸溶性) 물질의 필름으로 피복하고 있어도 좋고, 또한 2 이상의 층으로 피복하고 있어도 좋다. 또한, 젤라틴과 같은 흡수될 수 있는 물질의 캡슐도 포함된다.

경구 투여를 위한 액체 조성물은 약제적으로 허용되는 유탕제, 용액제, 시럽제, 엘릭시르제 등을 포함한다. 이러한 액체 조성물에 있어서는, 1개 또는 그 이상의 활성 물질이 일반적으로 이용되는 불활성 희석제(예컨대, 정제수, 에탄올)에 함유된다. 이 조성물은 불활성 희석제 이외에 습윤제, 현탁제와 같은 보조제, 감미제, 풍미제, 방향제, 방부제를 함유하고 있어도 좋다.

경구 투여를 위한 기타 조성물로서는, 1개 또는 그 이상의 활성 물질을 포함하고, 그 자체 공지의 방법에 의해 처방되는 스프레이제가 포함된다. 이 조성물은 불활성 희석제 이외에 아황산수소나트륨과 같은 안정제와 등장성을 부여하는 완충제, 예컨대 염화나트륨, 구연산나트륨 혹은 구연산과 같은 등장제를 함유하고 있어도 좋다. 스프레이제의 제조 방법은 예컨대 미국 특허 제2,868,691호 및 제3,095,355호에 상세히 기재되어 있다.

본 발명에 따른 비경구 투여를 위한 주사제로서는, 무균의 수성 또는 비수성 용액제, 현탁제, 유탕제가 있다. 수성의 용액제, 현탁제로서는, 예컨대 주사용 증류수 및 생리 식염수가 있다. 비수용성 용액제, 현탁제로서는, 예컨대 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 에탄올과 같은 알콜류, 폴리솔베이트 80(등록상표) 등이 있다. 이러한 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제(예컨대, 젓당), 용해 보조제(예컨대, 글루타민산, 아스파라긴산)와 같은 보조제를 포함하고 있어도 좋다. 이들은 박테리아 보류 필터를 통과시키는 여과, 살균제의 배합 또는 조사에 의해 무균화된다. 이들은 또 무균의 고체 조성물을 제조하여, 예컨대 동결 건조품의 사용 전에 무균화 또는 무균의 주사용 증류수 또는 다른 용매에 용해시켜 사용할 수도 있다.

비경구 투여를 위한 기타 조성물로서는, 1개 또는 그 이상의 활성 물질을 포함하며, 통상적인 방법에 의해 처방되는 외용액제, 연고, 도포제, 직장내 투여를 위한 좌제 및 질내 투여를 위한 폐서리 등이 있다.

실시예

발명을 실시하기 위한 최선의 형태

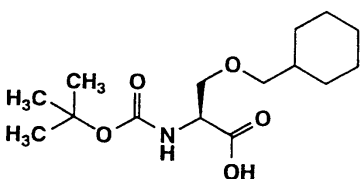
이하, 참고예 및 실시예에 의해 본 발명을 상세히 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 한정되지 않는다.

크로마토그래피에 의한 분리의 부분 및 TLC에 표시되어 있는 괄호 안의 용매는 사용한 용출 용매 또는 전개 용매를 나타내고, 비율은 체적비를 나타낸다.

NMR의 부분에 표시되어 있는 괄호 내의 용매는 측정에 사용한 용매를 나타내고 있다.

참고예 1

(2S)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산



(2S)-3-히드록시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산(10.11 g)의 디메틸포름아미드(200 ml, 이하 DMF라 함.) 용액에 병냉하, 수소화나트륨(60%, 3.95 g)을 첨가하여 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합 용액에 병냉하에, (브로모메틸)시

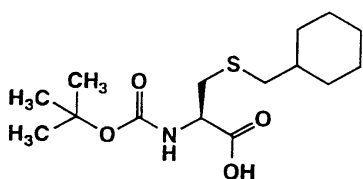
클로헥산(9.0 ml)을 적가하고, 요오드화테트라-n-부틸암모늄(910 mg)을 첨가하여, 실온에서 23시간 교반하였다. 또한, 반응 혼합 용액에(브로모메틸) 시클로헥산(2.1 ml)을 적가한 후, 4시간 교반하고, 다시 (브로모메틸)시클로헥산(2.1 ml)을 적가한 후, 실온에서 25시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 농축시킨 후, 잔류물을 1N 염산으로 희석하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 물, 포화식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=97:3)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 표제 화합물(2.52 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.21(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 5.59-5.40(1H, m), 4.46-4.27(1H, m), 3.89-3.76(1H, m), 3.64(1H, dd, J=9.4, 4.6Hz), 3.27(2H, d, J=6.2Hz), 1.79-0.79(20H, m).

참고예 2

(2R)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산



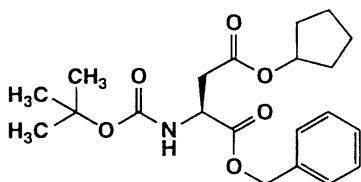
L-시스테인(133 mg)의 에탄올(10 ml) 용액에 2N 수산화나트륨 수용액(1.1 ml), (브로모메틸)시클로헥산(0.17 ml)을 첨가하여 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응 혼합 용액에 2N 수산화나트륨 수용액(0.6 ml), 디-t-부톡시카르보네이트(0.28 ml)를 첨가하여 1시간 교반하였다. 에탄올을 증류 제거한 후, 1N 염산을 첨가하여 산성으로 하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 포화식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=19:1)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 표제 화합물(135 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:아세트산:물=9:1:1);

NMR(CDCl₃): δ 4.42-4.28(1H, m), 3.01(1H, dd, J=14.2, 5.2Hz), 2.92(1H, dd, J=14.2, 3.4Hz), 2.45(2H, d, J=7.0Hz), 1.91-0.81(20H, m).

실시예 1

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르



(3S)-3-벤질옥시카르보닐-3-t-부톡시카르보닐아미노프로판산(3.22 g), 시클로펜탄올(1.73 g) 및 디메틸아미노피리딘(127 mg)의 염화메틸렌(2 ml) 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드·염산염(3.83 g, 이하 EDC-HCl이라 함.)을 첨가하여, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 혼합 용액에 1N 염산을 첨가하여 염화메틸렌으로 추출하였다. 추출액을 포화식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=9:1)로 정제하여 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(4.19 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=4:1);

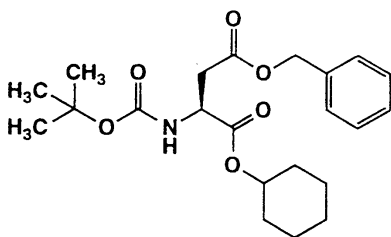
NMR(CDCl₃): δ 7.34(5H, s), 5.50(1H, d, J=8.3Hz), 5.25-5.11(3H, m), 4.64-4.56(1H, m), 2.97(1H, dd, J=5.1, 16.9Hz), 2.77(1H, dd, J=4.8, 16.9Hz), 1.88-1.54(8H, m), 1.43(9H, s).

실시예 1(1)~실시예 1(20)

해당하는 카르복실산 유도체와 해당하는 알콜 유도체 또는 아민 유도체를 실시예 1과 동일 목적의 조작으로 반응시킴으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 1(1)

(2S)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

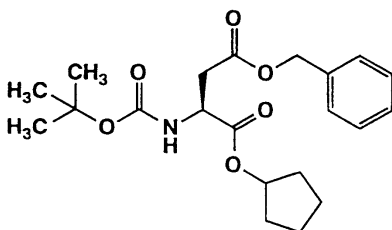


TLC : Rf 0.45(헥산:아세트산에틸=4:1);

7.35(5H, s), 5.50(1H, d, J=7.5Hz), 5.12(2H, s), 4.86-4.73(1H, m), 4.58-4.49(1H, m), 3.04(1H, dd, J=4.5, 16.8Hz), 2.86(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.86-1.58(4H, m), 1.55-1.18(15H, m).

실시예 1(2)

(2S)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르

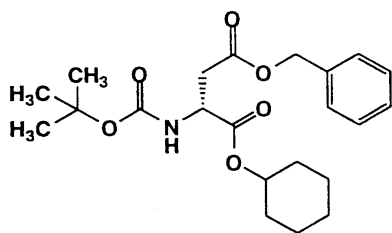


TLC:Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.35(5H, s), 5.97(1H, d, J=7.8Hz), 5.22-5.15(1H, m), 5.12(2H, s), 4.56-4.47(1H, m), 3.02(1H, dd, J=4.8, 16.9Hz), 2.84(1H, dd, J=4.8, 16.9Hz), 1.88-1.49(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 1(3)

(2R)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

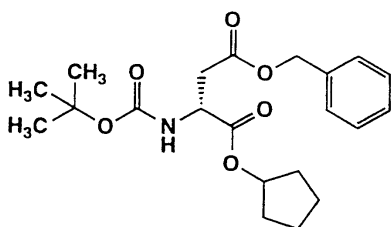


TLC:Rf 0.45(헥산:아세트산에틸=4:1);

7.35(5H, s), 5.50(1H, d, J=7.5Hz), 5.12(2H, s), 4.86-4.73(1H, m), 4.58-4.49(1H, m), 3.04(1H, dd, J=4.5, 16.8Hz), 2.86(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.86-1.58(4H, m), 1.55-1.18(15H, m).

실시예 1(4)

(2R)-3-벤질옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥틸에스테르

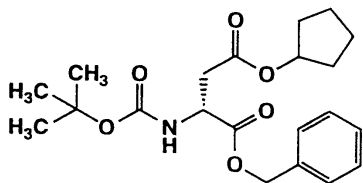


TLC:Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.34(5H, s), 5.51(1H, d, J=7.6Hz), 5.22-5.15(1H, m), 5.12(2H, s), 4.57-4.47(1H, m), 3.01(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.84(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.86-1.50(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 1(5)

(2R)-3-시클로헥틸옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르

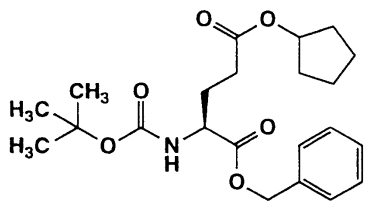


TLC:Rf 0.30(헥산:아세트산에틸=6:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.30(5H, m), 5.50(1H, bd, J=9.0Hz), 5.20(1H, d, J=12Hz), 5.18(1H, d, J=12Hz), 5.20-5.07(1H, m), 4.65-4.50(1H, m), 2.93(1H, dd, J=18, 5Hz), 2.78(1H, dd, J=18, 5Hz), 1.80-1.48(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 1(6)

(2S)-4-시클로헥틸옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르

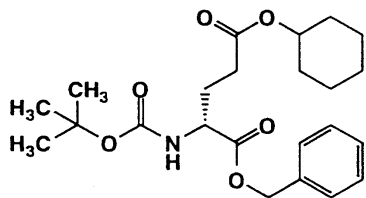


TLC:Rf 0.26(헥산:아세트산에틸=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.30(5H, m), 5.24-5.08(4H, m), 4.43-4.25(1H, m), 2.40-1.50(12H, m), 1.43(9H, s).

실시예 1(7)

(2R)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르

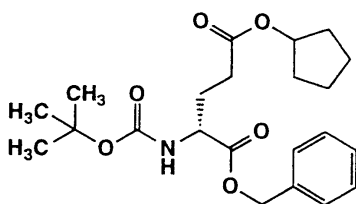


TLC:Rf 0.46(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.35(5H, s), 5.20(1H, d, J=12.4Hz), 5.13(1H, d, J=9.2Hz), 4.79-4.67(1H, m), 4.41-4.31(1H, m), 2.44-2.30(2H, m), 2.24-2.08(1H, m), 2.04-1.66(5H, m), 1.61-1.25(15H, m).

실시예 1(8)

(2R)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르

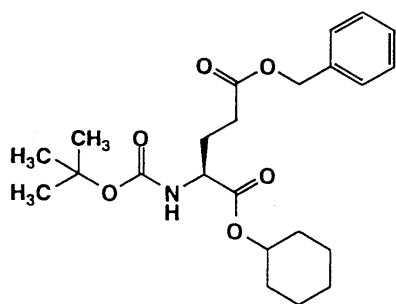


TLC:Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.35(5H, s), 5.23-5.08(4H, m), 4.40-4.29(1H, m), 2.43-2.28(2H, m), 2.23-2.03(1H, m), 2.02-1.49(9H, m), 1.42(9H, s).

실시예 1(9)

(2S)-4-벤질옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르

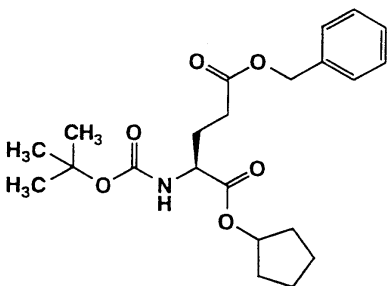


TLC:Rf 0.51(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.34(5H, s), 5.18-5.04(3H, m), 4.85-4.74(1H, m), 4.37-4.24(1H, m), 2.59-1.25(23H, m).

실시예 1(10)

(2S)-4-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥틸에스테르

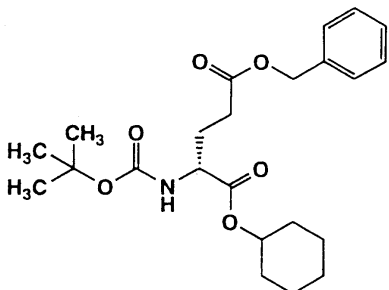


TLC:Rf 0.50(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.36(5H, s), 5.25-5.11(4H, m), 4.37-4.15(1H, m), 2.58-1.34(21H, m).

실시예 1(11)

(2R)-4-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르

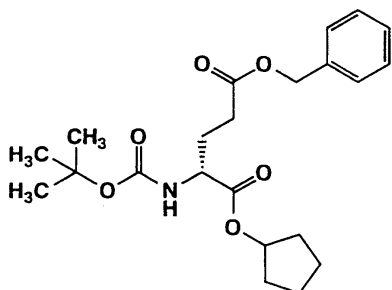


TLC:Rf 0.51(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.36(5H, s), 5.13(2H, s), 5.14-5.04(1H, m), 4.88-4.73(1H, m), 4.39-4.22(1H, m), 2.58-1.24(23H, m).

실시예 1(12)

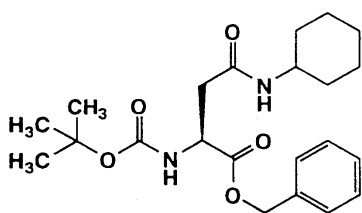
(2R)-4-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르



NMR(CDCl₃): δ 7.35(5H, s), 5.25-5.03(4H, m), 4.37-4.13(1H, m), 2.59-1.37(21H, m).

실시예 1(13)

(2S)-3-시클로헥실카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르

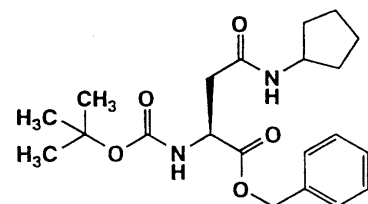


TLC:Rf 0.29(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.43-7.25(5H, m), 5.81(1H, bd, J=9Hz), 5.50(1H, bd, J=9Hz), 5.21(1H, d, J=10Hz), 5.16(1H, d, J=10Hz), 4.59-4.46(1H, m), 3.81-3.60(1H, m), 2.83(1H, dd, J=16, 5Hz), 2.68(1H, dd, J=16, 5Hz), 1.95-0.94(10H, m), 1.42(9H, s).

실시예 1(14)

(2S)-3-시클로펜틸카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르

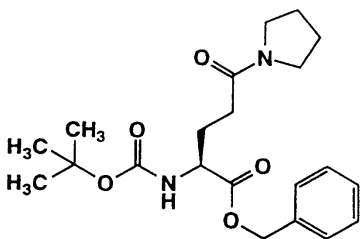


TLC:Rf 0.26(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.43-7.25(5H, m), 5.90-5.74(1H, m), 5.73-5.55(1H, m), 5.21(1H, d, J=12Hz), 5.16(1H, d, J=12Hz), 4.60-4.46(1H, m), 4.24-4.05(1H, m), 2.82(1H, dd, J=16, 5Hz), 2.68(1H, dd, J=16, 5Hz), 2.08-1.19(8H, m), 1.42(9H, s).

실시예 1(15)

(2S)-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르

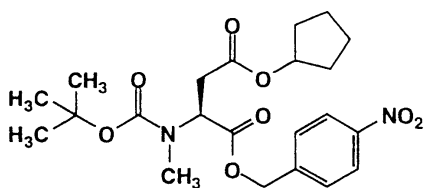


TLC:Rf 0.33(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.30(5H, m), 5.60-5.45(1H, m), 5.21(1H, d, J=12Hz), 5.14(1H, d, J=12Hz), 4.40-4.23(1H, m), 3.44(2H, t, J=7Hz), 3.27(2H, t, J=7Hz), 2.37-1.65(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 1(16)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로판산·4-니트로벤질에스테르

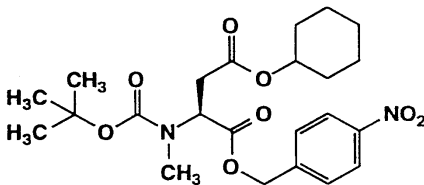


TLC:Rf 0.49(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.25-8.18(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 5.30-5.11(3H, m), 4.82-4.60(1H, m), 3.17-2.66(5H, m), 1.98-1.33(17H, m).

실시예 1(17)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(N-t-부톡시카르보닐-N-아미노)프로판산·4-니트로벤질에스테르

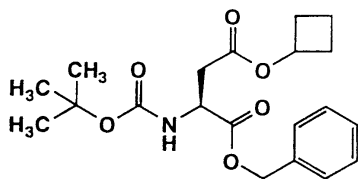


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.28-8.15(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 5.38-5.14(2H, m), 4.85-4.62(2H, m), 3.18-3.01(1H, m), 2.98-2.69(4H, m), 1.94-1.16(19H, m).

실시예 1(18)

(2S)-3-시클로부틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르

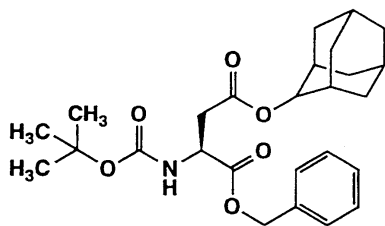


TLC:Rf 0.59(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.36-7.31(5H, m), 5.50(1H, d, J=8.0Hz), 5.22(1H, d, J=12.4Hz), 5.14(1H, d, J=12.4Hz), 5.01-4.86(1H, m), 4.65-4.56(1H, m), 2.99(1H, dd, J=16.4, 6.0Hz), 2.78(1H, dd, J=16.4, 4.8Hz), 2.39-2.21(2H, m), 2.12-1.50(4H, m), 1.43(9H, s).

실시예 1(19)

(2S)-3-(아다만탄-2-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르

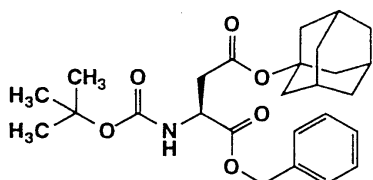


TLC:Rf 0.46(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.34(5H, s), 5.54(1H, d, J=8.8Hz), 5.22(1H, d, J=12.2Hz), 5.13(1H, d, J=12.2Hz), 4.93-4.87(1H, br), 4.66-4.57(1H, m), 3.04(1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.85(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.01-1.65(12H, m), 1.60-1.46(2H, m), 1.43(9H, s).

실시예 1(20)

(2S)-3-(아다만탄-1-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르

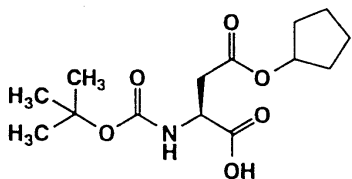


TLC:Rf 0.46(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.34(5H, s), 5.50(1H, d, J=8.6Hz), 5.23(1H, d, J=12.4Hz), 5.13(1H, d, J=12.4Hz), 4.60-4.52(1H, m), 2.93(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.71(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.19-2.08(3H, br), 2.02(6H, d, J=3.0Hz), 1.63(6H, s), 1.44(9H, s).

참고예 3

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산



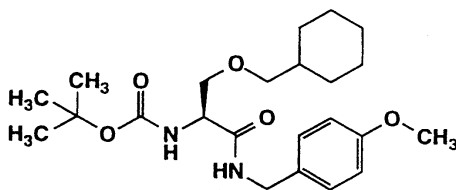
실시에 1에서 제조한 화합물(4.19 g)을 아르곤 가스 분위기 하에 아세트산에틸 (25 g) 중에서 교반하고, 팔라듐탄소(5%, 500 mg)를 첨가하여, 수소 분위기하에서 13시간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합 용액을 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 농축하여 하기 화학적 데이터를 갖는 표제 화합물(2.98 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.53(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 5.54(1H, d, J=8.1Hz), 5.24-5.17(1H, m), 4.63-4.55(1H, m), 2.97(1H, dd, J=4.8, 17.1Hz), 2.79(1H, dd, J=4.8, 17.1Hz), 1.87-1.55(8H, m), 1.45(9H, s).

실시예 2

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



참고예 1에서 제조한 화합물(90 mg), 디메틸아미노피리딘(6 mg) 및 4-메톡시벤질아민(43 mg)을 염화메틸렌에 용해시켜, EDC-HCl(122 mg)을 첨가하여 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(84 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.20(헥산:아세트산에틸=3:1);

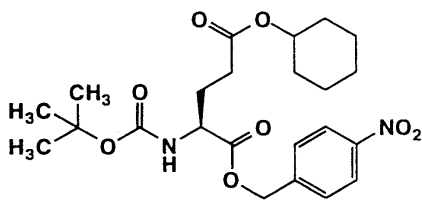
NMR(CDCl₃): δ 7.19(2H, d, J=8.2Hz), 6.85(2H, d, J=8.2Hz), 6.80-6.66(1H, br), 5.52-5.26(1H, br), 4.44(1H, dd, J=5.2, 15.0Hz), 4.36(1H, dd, J=5.8, 15.0Hz), 4.30-4.15(1H, br), 3.89-3.79(4H, m), 3.44(1H, dd, J=7.0, 9.2Hz), 3.27(1H, dd, J=6.1, 9.3Hz), 3.20(1H, dd, J=6.1, 9.3Hz), 1.94(5H, m), 1.44(9H, s), 1.34-1.04(4H, m), 0.96-0.74(2H, m).

실시예 2 (1)~실시예 2(119)

참고예 1, 참고예 2, 참고예 3에서 제조한 화합물, 또는 실시예 1(1)~실시예 1(20)에서 제조한 화합물을 참고예 3과 동일하게 조작함으로써 얻어지는 카르복실산 유도체, 또는 이들에 해당하는 카르복실산 유도체와, 해당하는 알콜 유도체 또는 아민 유도체를 실시예 2와 동일 목적의 조작으로 반응시킴으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 2(1)

(2S)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르

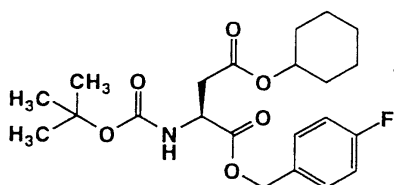


TLC:Rf 0.37(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 5.27(2H, s), 5.12(1H, d, J=8.6Hz), 4.80-4.69(1H, m), 4.44-4.33(1H, m), 2.43-2.36(2H, m), 2.31-1.20(21H, m).

실시예 2(2)

(2S)-3-(cyclohexyloxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid 4-fluorobenzyl ester

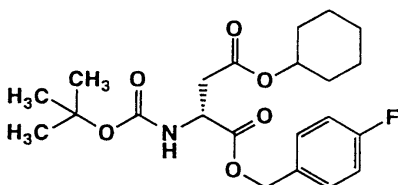


TLC:Rf 0.36(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.36-7.29(2H, m), 7.08-6.99(2H, m), 5.48(1H, d, J=12.3Hz), 5.17(1H, d, J=12.4Hz), 5.09(1H, d, J=12.4Hz), 4.80-4.65(1H, m), 4.65-4.52(1H, m), 2.99(1H, dd, J=4.5, 16.8Hz), 2.78(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.87-1.47(6H, m), 1.43(9H, s), 1.40-1.20(4H, m).

실시예 2(3)

(2R)-3-(cyclohexyloxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid 4-fluorobenzyl ester

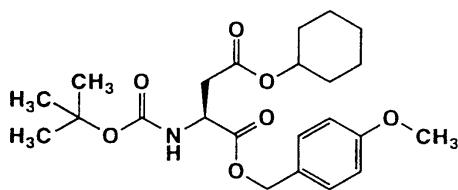


TLC:Rf 0.46(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.36-7.29(2H, m), 7.08-6.99(2H, m), 5.49(1H, d, J=8.5Hz), 5.19(1H, d, J=12.2Hz), 5.09(1H, d, J=12.2Hz), 4.73-4.57(2H, m), 2.98(1H, dd, J=16.8, 4.8Hz), 2.78(1H, dd, J=16.8, 4.7Hz), 1.80-1.24(19H, m).

실시예 2(4)

(2S)-3-(cyclohexyloxycarbonyl)-2-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid 4-methoxybenzyl ester

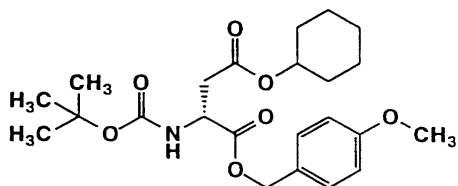


TLC:Rf 0.39(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 5.52-5.42(1H, m), 5.15(1H, d, J=12.0Hz), 5.07(1H, d, J=12.0Hz), 4.75-4.64(1H, m), 4.62-4.50(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.76(1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.90-1.52(6H, m), 1.43(9H, s), 1.40-1.22(4H, m).

실시예 2(5)

(2R)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

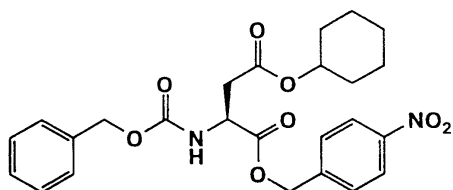


TLC:Rf 0.31(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=8.5Hz), 6.87(2H, d, J=8.5Hz), 5.48(1H, d, J=10.4Hz), 5.15(1H, d, J=12.0Hz), 5.07(1H, d, J=12.0Hz), 4.73-4.55(2H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=16.8, 4.8Hz), 2.77(1H, dd, J=16.8, 4.6Hz), 1.82-1.09(19H, m).

실시예 2(6)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판산·4-니트로벤질에스테르

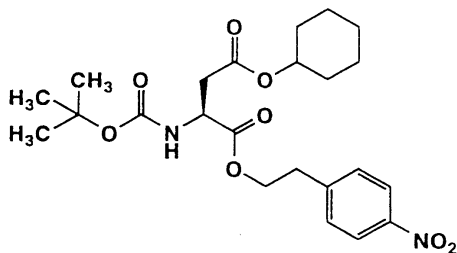


TLC:Rf 0.17(아세트산에틸:헥산=1:4).

NMR(CDCl₃): δ 8.20(2H, d, J=8.5Hz), 7.48(2H, d, J=8.5Hz), 7.35(5H, s), 5.78(1H, d, J=8.8Hz), 5.33-5.19(2H, m), 5.13(2H, s), 4.76-4.67(2H, m), 3.06(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.83(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.75-1.22(10H, m).

실시예 2(7)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-니트로페네틸에스테르

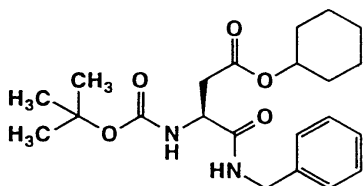


TLC:Rf 0.44(헥산:아세트산에틸=3:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.18(2H, d, J=8.2Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 5.43(1H, d, J=9.6Hz), 4.78-4.61(1H, m), 4.60-4.46(1H, m), 4.40(2H, t, J=6.6Hz), 3.07(2H, t, J=6.6Hz), 2.94(1H, dd, J=4.8, 17.1Hz), 2.76(1H, dd, J=4.6, 17.1Hz), 1.88-1.48(6H, m), 1.44(9H, s), 1.41-1.22(4H, m).

실시예 2(8)

(2S)-N-벤질-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

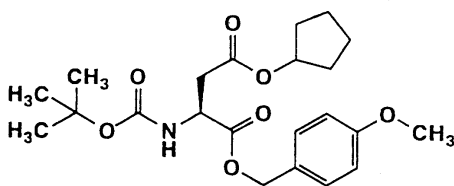


TLC:Rf 0.37(헥산:아세트산에틸=3:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.38-7.21(5H, m), 6.88-6.72(1H, br), 5.75-5.58(1H, m), 4.82-4.68(1H, m), 4.58-4.38(3H, m), 3.02(1H, dd, J=4.6, 17.0Hz), 2.70(1H, dd, J=6.4, 17.0Hz), 1.91-1.47(6H, m), 1.43(9H, s), 1.40-1.23(4H, m).

실시예 2(9)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

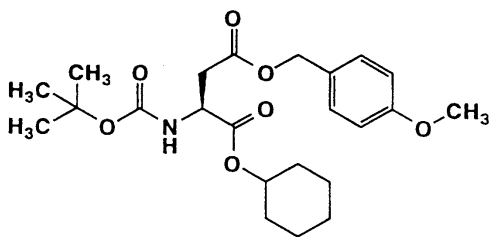


TLC:Rf 0.34(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 5.48(1H, d, J=8.8Hz), 5.18-5.04(3H, m), 4.60-4.51(1H, m), 3.81(3H, s), 2.96(1H, dd, J=4.8, 17.0Hz), 2.76(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.83-1.54(8H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(10)

(2S)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

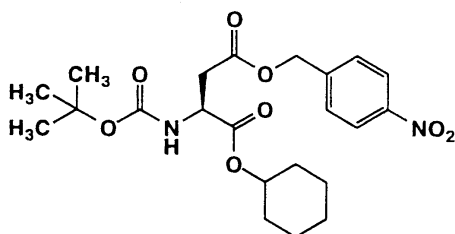


TLC:Rf 0.39(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 5.48(1H, d, J=8.6Hz), 5.05(2H, s), 4.84-4.72(1H, m), 4.57-4.47(1H, m), 3.81(3H, s), 3.02(1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.82(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.85-1.60(4H, m), 1.56-1.27(15H, m).

실시예 2(11)

(2S)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

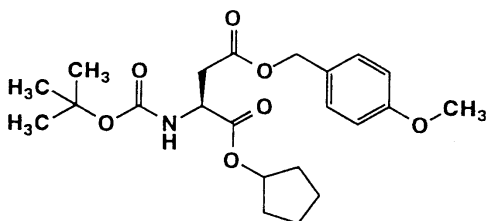


TLC:Rf 0.18(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 5.48(1H, d, J=8.0Hz), 5.22(2H, s), 4.86-4.74(1H, m), 4.60-4.52(1H, m), 3.07(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.92(1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.88-1.58(4H, m), 1.56-1.20(15H, m).

실시예 2(12)

(2S)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르

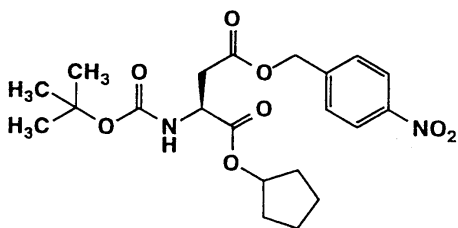


TLC:Rf 0.24(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 5.47(1H, d, J=8.4Hz), 5.21-5.16(1H, m), 5.05(2H, s), 4.54-4.45(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.76(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 1.88-1.51(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(13)

(2S)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르

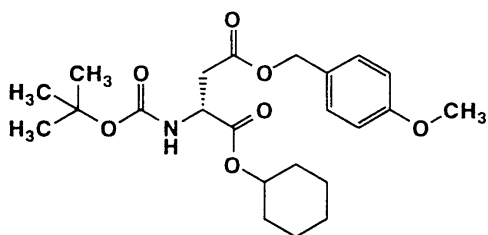


TLC:Rf 0.15(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 5.44(1H, d, J=8.4Hz), 5.22-5.17(3H, m), 4.59-4.50(1H, m), 3.04(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.92(1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.94-1.52(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(14)

(2R)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

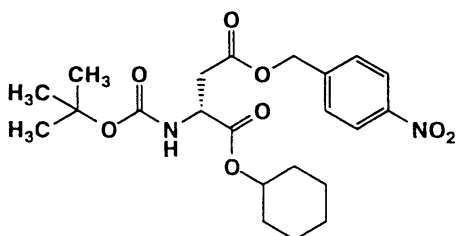


TLC:Rf 0.39(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 5.48(1H, d, J=8.6Hz), 5.05(2H, s), 4.84-4.72(1H, m), 4.57-4.47(1H, m), 3.81(3H, s), 3.02(1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.82(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.85-1.60(4H, m), 1.56-1.27(15H, m).

실시예 2(15)

(2R)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

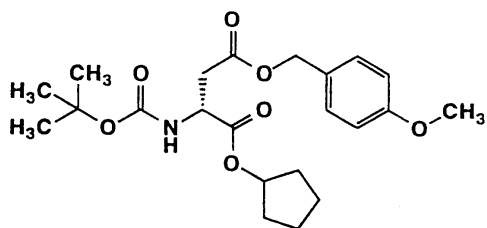


TLC:Rf 0.18(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 5.48(1H, d, J=8.0Hz), 5.22(2H, s), 4.86-4.74(1H, m), 4.60-4.52(1H, m), 3.07(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.92(1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.88-1.58(4H, m), 1.56-1.20(15H, m).

실시예 2(16)

(2R)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르

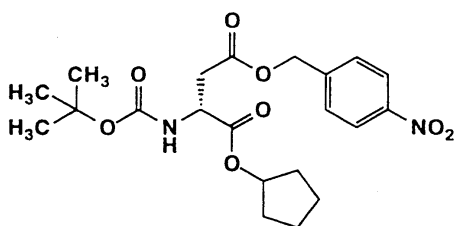


TLC:Rf 0.24(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 5.47(1H, d, J=8.4Hz), 5.21-5.16(1H, m), 5.05(2H, s), 4.54-4.45(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.76(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 1.88-1.51(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(17)

(2R)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르

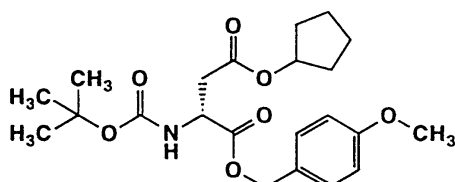


TLC:Rf 0.15(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 5.44(1H, d, J=8.4Hz), 5.22-5.17(3H, m), 4.59-4.50(1H, m), 3.04(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.92(1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.94-1.52(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(18)

(2R)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

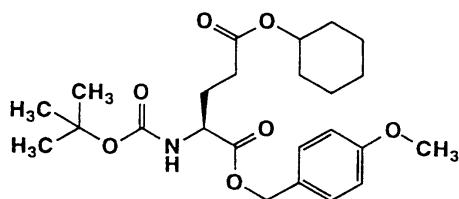


TLC:Rf 0.20(아세트산에틸:헥산=1:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=9Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 5.48(1H, d, J=8Hz), 5.20-5.03(3H, m), 4.63-4.48(1H, m), 3.81(3H, s), 2.93(1H, dd, J=18, 5Hz), 2.77(1H, dd, J=18, 5Hz), 1.90-1.48(8H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(19)

(2S)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르

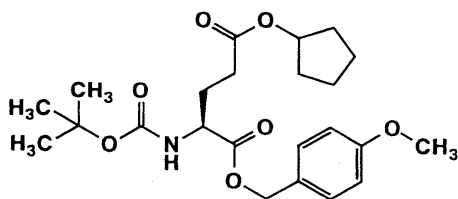


TLC:Rf 0.33(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.22(2H, d, J=9Hz), 6.81(2H, d, J=9Hz), 5.12-4.95(3H, m), 4.75-4.59(1H, m), 4.33-4.15(1H, m), 3.74(3H, s), 2.40-1.05(14H, m), 1.35(9H, s).

실시예 2(20)

(2S)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르

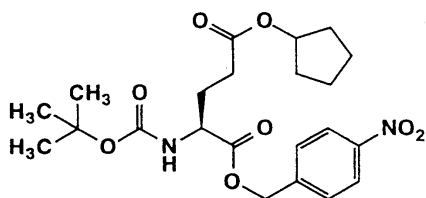


TLC:Rf 0.17(아세트산에틸:헥산=1:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.29(2H, d, J=9Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 5.20-5.03(4H, m), 4.40-4.23(1H, m), 3.81(3H, s), 2.40-1.48(12H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(21)

(2S)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르

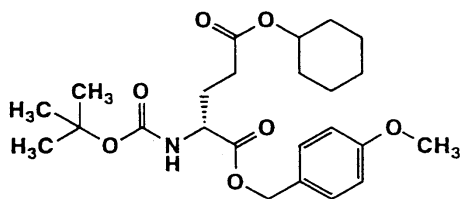


TLC:Rf 0.16(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=9Hz), 7.53(2H, d, J=9Hz), 5.27(2H, s), 5.21-5.05(2H, m), 4.47-4.28(1H, m), 2.46-1.49(12H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(22)

(2R)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르

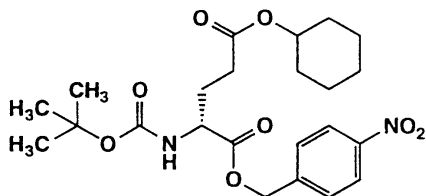


TLC:Rf 0.33(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.29(2H, d, J=8.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 5.17-5.04(3H, m), 4.79-4.69(1H, m), 4.39-4.25(1H, m), 3.81(3H, s), 2.43-2.29(2H, m), 2.24-2.05(1H, m), 2.03-1.53(7H, m), 1.51-1.27(13H, m).

실시예 2(23)

(2R)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르

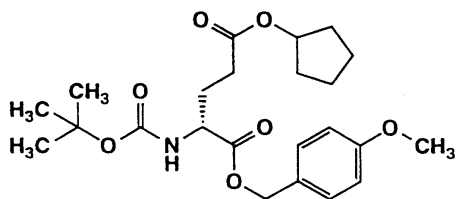


TLC:Rf 0.26(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 5.29(2H, s), 5.12(1H, d, J=9.0Hz), 4.81-4.69(1H, m), 4.45-4.34(1H, m), 2.48-2.35(2H, m), 2.30-2.11(1H, m), 2.07-1.53(7H, m), 1.51-1.28(13H, m).

실시예 2(24)

(2R)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르

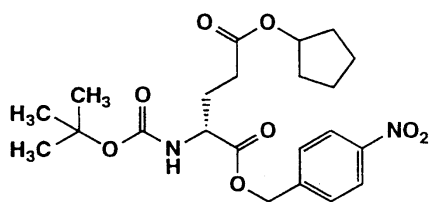


TLC:Rf 0.34(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.29(2H, d, J=8.8Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 5.19-5.04(4H, m), 4.37-4.26(1H, m), 3.81(3H, s), 2.44-2.27(2H, m), 2.23-2.04(1H, m), 2.00-1.57(9H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(25)

(2R)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르

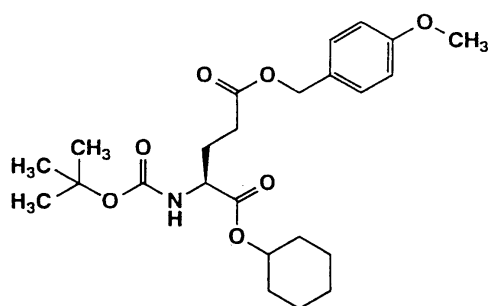


TLC:Rf 0.21(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 5.27(2H, s), 5.20-5.09(2H, m), 4.43-4.33(1H, m), 2.50-2.33(2H, m), 2.28-2.10(1H, m), 2.06-1.52(9H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(26)

(2S)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르

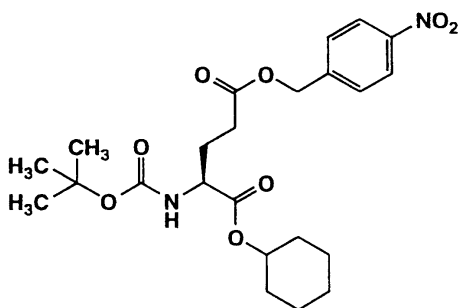


TLC:Rf 0.29(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.34-7.20(2H, m), 6.94-6.81(2H, m), 5.12-5.00(1H, m), 5.05(2H, s), 4.84-4.74(1H, m), 4.36-4.20(1H, m), 3.81(3H, s), 2.47-1.22(23H, m).

실시예 2(27)

(2S)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르

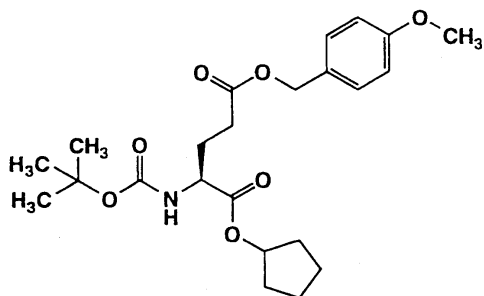


TLC:Rf 0.27(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 8.29-8.18(2H, m), 7.56-7.46(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 5.30-5.05(3H, m), 4.86-4.75(1H, m), 4.37-4.25(1H, m), 2.64-2.38(2H, m), 2.33-2.13(1H, m), 2.06-1.17(20H, m).

실시예 2(28)

(2S)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르

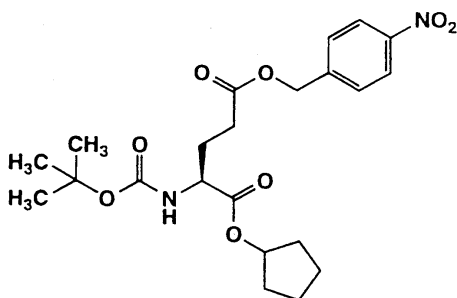


TLC:Rf 0.29(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=11.2Hz), 6.89(2H, d, J=11.2Hz), 5.24-5.20(1H, m), 5.13-5.01(1H, m), 5.05(2H, s), 4.31-4.21(1H, m), 3.81(3H, s), 2.47-1.59(12H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(29)

(2S)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르

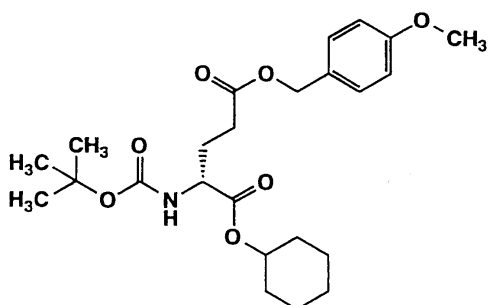


TLC:Rf 0.20(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 8.28-8.18(2H, m), 7.76-7.46(2H, m), 5.25-5.06(2H, m), 5.22(2H, s), 4.35-4.24(1H, m), 2.55-2.47(2H, m), 2.40-1.53(10H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(30)

(2R)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르

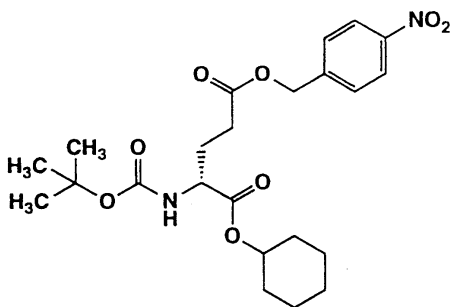


TLC:Rf 0.42(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.33-7.23(2H, m), 6.93-6.84(2H, m), 5.12-5.00(1H, m), 5.05(2H, s), 4.84-4.74(1H, m), 4.36-4.20(1H, m), 3.81(3H, s), 2.47-1.22(23H, m).

실시예 2(31)

(2R)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르

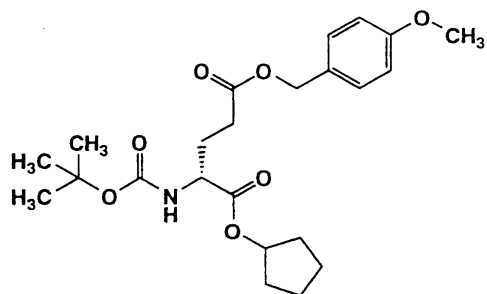


TLC:Rf 0.27(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 8.26-8.18(2H, m), 7.56-7.46(2H, m), 5.22(2H, s), 5.15-5.06(1H, m), 4.86-4.75(1H, m), 4.37-4.25(1H, m), 2.56-1.20(23H, m).

실시예 2(32)

(2R)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르

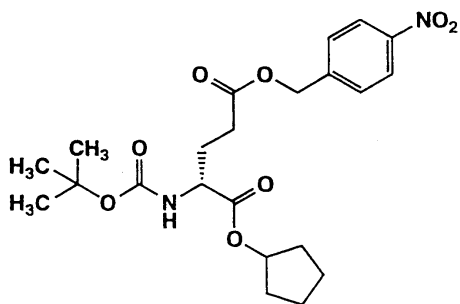


TLC:Rf 0.29(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.33-7.24(2H, m), 7.28(2H, d, J=11.2Hz), 6.93-6.84(2H, m), 6.89(2H, d, J=11.2Hz), 5.24-5.03(2H, m), 5.05(2H, s), 4.31-4.21(1H, m), 3.81(3H, s), 2.47-1.59(12H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(33)

(2R)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르

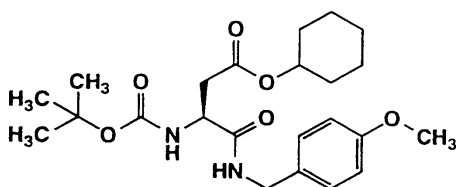


TLC:Rf 0.24(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 8.25-8.18(2H, m), 7.55-7.47(2H, m), 5.25-5.06(2H, m), 5.22(2H, s), 4.35-4.24(1H, m), 2.55-2.47(2H, m), 2.31-1.53(10H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(34)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

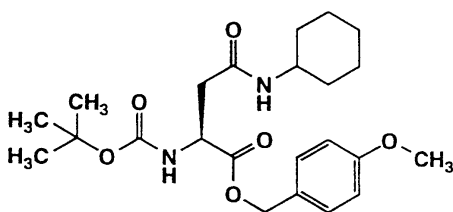


TLC:Rf 0.18(아세트산에틸:헥산=1:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.18(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 6.85-6.67(1H, m), 5.80-5.58(1H, m), 4.83-4.67(1H, m), 4.60-4.40(1H, m), 4.43-4.25(2H, m), 3.79(3H, s), 2.98(1H, dd, J=18, 5Hz), 2.68(1H, dd, J=18, 5Hz), 1.95-1.60(5H, m), 1.60-1.10(5H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(35)

(2S)-3-시클로헥실카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

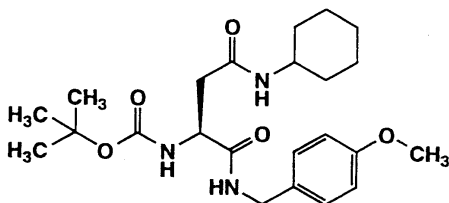


TLC:Rf 0.31(아세트산에틸:헥산=1:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=9Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 5.85-5.70(1H, m), 5.53-5.35(1H, m), 5.14(1H, d, J=12Hz), 5.10(1H, d, J=12Hz), 4.55-4.43(1H, m), 3.80(3H, s), 3.78-3.58(1H, m), 2.81(1H, dd, J=15, 5Hz), 2.66(1H, dd, J=15, 5Hz), 1.95-1.48(5H, m), 1.48-0.94(5H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(36)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

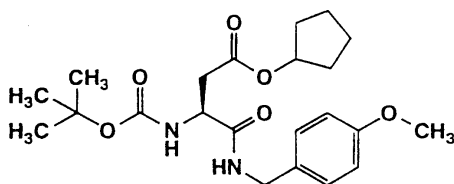


TLC:Rf 0.19(아세트산에틸:헥산=1:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.10(1H, m), 7.17(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 6.33-6.15(1H, m), 5.87-5.70(1H, m), 4.53-4.40(1H, m), 4.36(2H, d, J=6Hz), 3.79(3H, s), 3.78-3.58(1H, m), 2.84(1H, dd, J=15, 5Hz), 2.51(1H, dd, J=15, 5Hz), 1.94-1.50(5H, m), 1.50-0.97(5H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(37)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

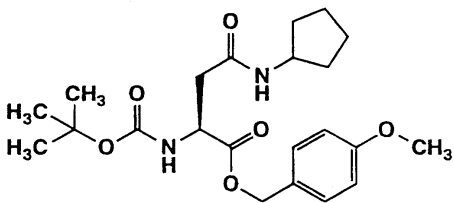


TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:헥산=1:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.18(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 6.80-6.70(1H, m), 5.78-5.62(1H, m), 5.23-5.08(1H, m), 4.59-4.23(3H, m), 3.80(3H, s), 2.96(1H, dd, J=18, 5Hz), 2.65(1H, dd, J=18, 8Hz), 1.93-1.48(8H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(38)

(2S)-3-시클로펜틸카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

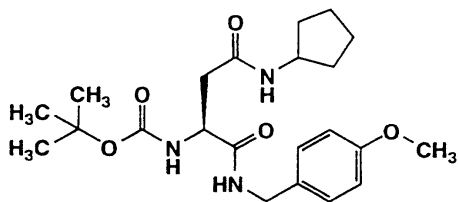


TLC:Rf 0.46(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.28(2H, d, J=9Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 5.83-5.73(1H, m), 5.64-5.47(1H, m), 5.14(1H, d, J=12Hz), 5.09(1H, d, J=12Hz), 4.56-4.40(1H, m), 4.21-4.04(1H, m), 3.81(3H, s), 2.79(1H, dd, J=15, 5Hz), 2.65(1H, dd, J=15, 5Hz), 2.05-1.84(2H, m), 1.75-1.48(4H, m), 1.46-1.17(2H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(39)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

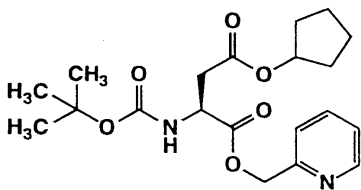


TLC:Rf 0.33(메탄올: 염화메틸렌=1:19);

NMR(CDCl₃): δ 7.23-7.10(1H, m), 7.17(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 6.32-6.15(1H, m), 6.00-5.82(1H, m), 4.51-4.31(3H, m), 4.20-4.03(1H, m), 3.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=15, 5Hz), 2.50(1H, dd, J=15, 8Hz), 2.05-1.80(2H, m), 1.75-1.46(4H, m), 1.46-1.23(2H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(40)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·2-피리딜메틸에스테르

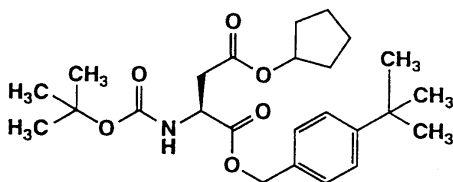


TLC:Rf 0.41(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.58(1H, d, J=4.6Hz), 7.74-7.66(1H, m), 7.37(1H, d, J=7.8Hz), 7.23(1H, dd, J=4.6, 7.8Hz), 5.55(1H, d, J=8.8Hz), 5.31(2H, s), 5.20-5.12(1H, m), 4.72-4.62(1H, m), 3.02(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.81(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.84-1.56(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(41)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-t-부틸벤질에스테르

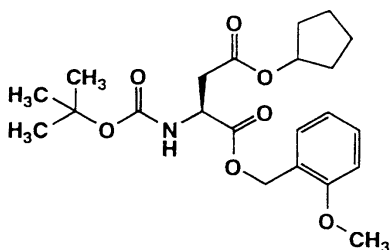


TLC:Rf 0.45(헥산:아세트산에틸=6:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.38(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 5.49(1H, d, J=8.6Hz), 5.21-5.08(3H, m), 4.62-4.53(1H, m), 2.96(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.77(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.76-1.52(8H, m), 1.43(9H, s), 1.32(9H, s).

실시예 2(42)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·2-메톡시벤질에스테르

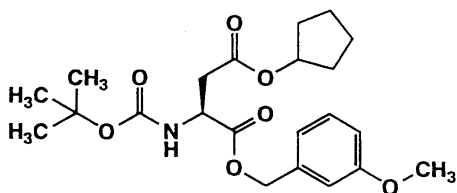


TLC:Rf 0.32(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.34-7.26(2H, m), 6.95(1H, d, J=6.6Hz), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 5.50(1H, d, J=8.8Hz), 5.23(2H, s), 5.18-5.10(1H, m), 4.65-4.56(1H, m), 3.83(3H, s), 2.96(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.87(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.84-1.45(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(43)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·3-메톡시벤질에스테르

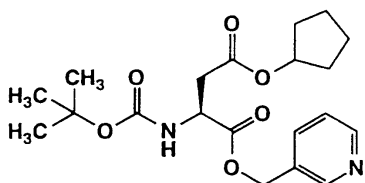


TLC:Rf 0.32(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.23(1H, m), 6.93-6.84(3H, m), 5.50(1H, d, J=8.8Hz), 5.22-5.08(3H, m), 4.64-4.54(1H, m), 3.81(3H, s), 2.97(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.77(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.86-1.50(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(44)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·3-피리딜메틸에스테르

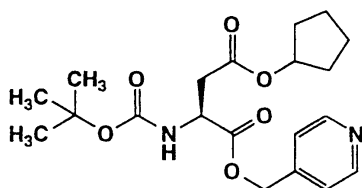


TLC:Rf 0.36(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.60-8.57(2H, m), 7.69(1H, d, J=7.6Hz), 7.33-7.27(1H, m), 5.50(1H, d, J=9.4Hz), 5.28-5.10(3H, m), 4.64-4.54(1H, m), 2.97(1H, dd, J=4.8, 17.0Hz), 2.77(1H, dd, J=4.8, 17.0Hz), 1.86-1.49(8H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(45)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-피리딜메틸에스테르

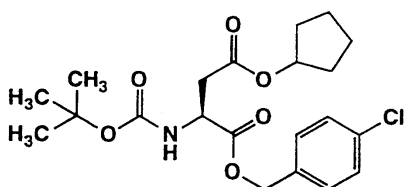


TLC:Rf 0.29(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.60(2H, d, J=6.0Hz), 7.25(2H, d, J=6.0Hz), 5.54(1H, d, J=8.8Hz), 5.28-5.12(3H, m), 4.70-4.61(1H, m), 3.02(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.80(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.87-1.52(8H, m), 1.45(9H, s).

실시예 2(46)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-클로로벤질에스테르

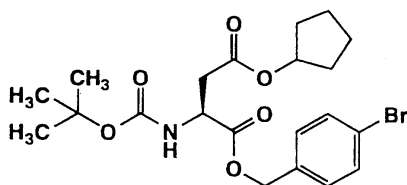


TLC:Rf 0.26(헥산:아세트산에틸=6:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.27(2H, d, J=8.8Hz), 5.49(1H, d, J=8.0Hz), 5.22-5.06(3H, m), 4.63-4.54(1H, m), 2.96(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.76(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 1.83-1.53(8H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(47)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-브로모벤질에스테르

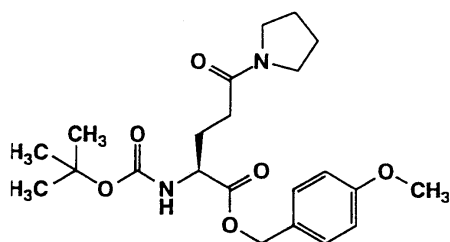


TLC:Rf 0.25(헥산:아세트산에틸=6:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.48(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 5.49(1H, d, J=8.4Hz), 5.20-5.04(3H, m), 4.63-4.54(1H, m), 2.96(1H, dd, J=4.6, 17.0Hz), 2.76(1H, dd, J=4.6, 17.0Hz), 1.83-1.52(8H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(48)

(2S)-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르

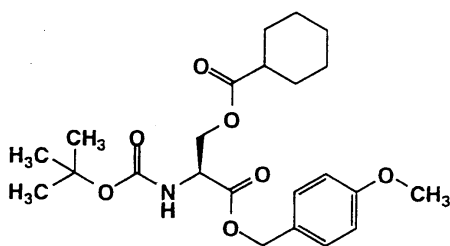


TLC:Rf 0.33(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.30(2H, d, J=9Hz), 6.87(2H, d, J=9Hz), 5.58-5.40(1H, m), 5.15(1H, d, J=13Hz), 5.06(1H, d, J=13Hz), 4.38-4.20(1H, m), 3.81(3H, s), 3.48-3.38(2H, m), 3.32-3.20(2H, m), 2.16-1.78(8H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(49)

(2S)-3-시클로헥실카르보닐옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

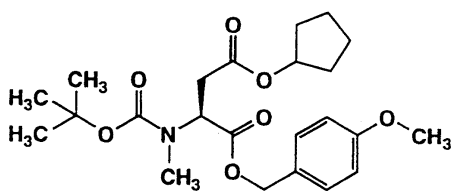


TLC:Rf 0.25(아세트산에틸:헥산=1:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.29(2H, d, J=9Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 5.28(1H, d, J=8Hz), 5.14(1H, d, J=12Hz), 5.09(1H, d, J=12Hz), 4.64-4.52(1H, m), 4.45(1H, dd, J=11, 4Hz), 4.26(1H, dd, J=11, 4Hz), 3.81(3H, s), 2.27-2.10(1H, m), 1.89-1.53(5H, m), 1.53-1.05(5H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(50)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(N-메틸-N-t-부톡시카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

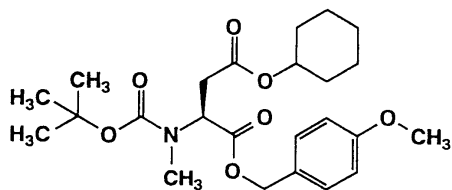


TLC:Rf 0.65(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.25(2H, m), 6.91-6.83(2H, m), 5.23-5.01(3H, m), 4.86-4.55(1H, m), 3.81(3H, s), 3.03(1H, dd, J=16.2, 6.4Hz), 2.91-2.83(2H, m), 2.71(1H, dd, J=16.2, 7.8Hz), 1.96-1.52(8H, m), 1.43-1.38(9H, m).

실시예 2(51)

(2S)-3-시클로헥실카르보닐-2-(N-메틸-N-t-부톡시카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

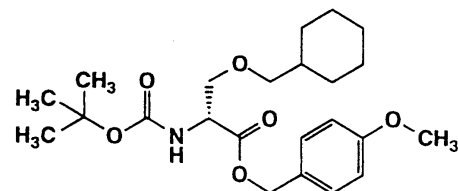


TLC:Rf 0.75(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 5.18-5.01(2H, m), 4.88-4.55(2H, m), 3.81(3H, s), 3.05(1H, dd, J=16.4, 6.4Hz), 2.91-2.83(3H, m), 2.74(1H, dd, J=16.4, 8.4Hz), 1.89-1.16(19H, m).

실시예 2(52)

(2R)-3-시클로헥실메톡시-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

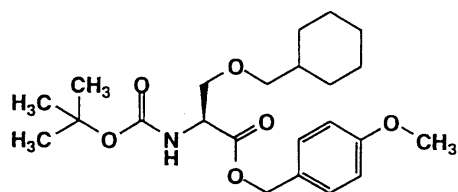


TCL:Rf 0.18(아세트산에틸:헥산=1:8);

NMR(CDCl₃): δ 7.32-7.25(2H, m), 6.92-6.85(2H, m), 5.36(1H, br. d, J=8.8Hz), 5.18(1H, d, J=12.0Hz), 5.06(1H, d, J=12.0Hz), 4.48-4.34(1H, m), 3.81-3.76(4H, m), 3.60(1H, dd, J=9.8, 3.2Hz), 3.19(1H, dd, J=9.4, 6.6Hz), 3.09(1H, dd, J=9.4, 6.4Hz), 1.74-1.13(19H, m).

실시예 2(53)

(2S)-3-시클로헥실메톡시-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

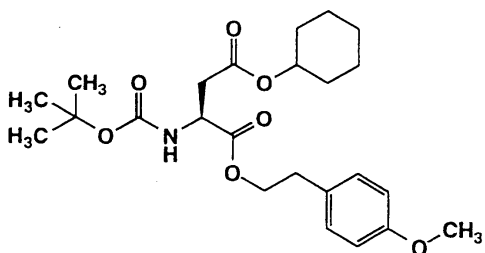


TLC:Rf 0.18(아세트산에틸:헥산=1:8);

NMR(CDCl₃): δ 7.32-7.25(2H, m), 6.92-6.85(2H, m), 5.36(1H, br. d, J=8.8Hz), 5.18(1H, d, J=12.0Hz), 5.06(1H, d, J=12.0Hz), 4.48-4.34(1H, m), 3.81-3.76(4H, m), 3.60(1H, dd, J=9.8, 3.2Hz), 3.19(1H, dd, J=9.4, 6.6Hz), 3.09(1H, dd, J=9.4, 6.4Hz), 1.74-1.13(19H, m).

실시예 2(54)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시페네틸에스테르

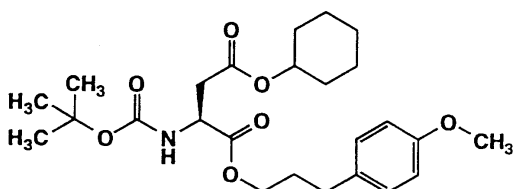


TLC:Rf 0.60(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.17-7.09(2H, m), 6.88-6.80(2H, m), 5.45(1H, br. d, J=8.8Hz), 4.78-4.65(1H, m), 4.59-4.49(1H, m), 4.40-4.22(2H, m), 3.79(3H, s), 2.99-2.85(3H, m), 2.76(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 1.86-1.24(19H, m).

실시예 2(55)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·3-(4-메톡시페닐)프로필에스테르

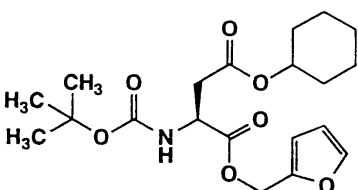


TLC:Rf 0.67(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.13-7.05(2H, m), 6.86-6.79(2H, m), 5.49(1H, br. d, J=8.6Hz), 4.81-4.70(1H, m), 4.60-4.51(1H, m), 4.24-4.04(2H, m), 3.79(3H, s), 2.98(1H, dd, J=16.6, 4.6Hz), 2.79(1H, dd, J=16.6, 4.8Hz), 2.62(2H, t, J=7.4Hz), 2.00-1.16(21H, m).

실시예 2(56)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·푸란-2-일메틸에스테르

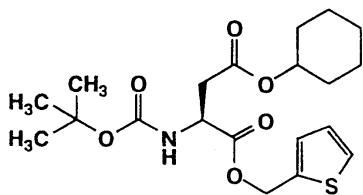


TLC:Rf 0.63(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.42-7.40(1H, m), 6.41(1H, d, J=3.2Hz), 6.35(1H, dd, J=3.2, 2.0Hz), 5.46(1H, d, J=8.6Hz), 5.12(2H, s), 4.81-4.67(1H, m), 4.62-4.53(1H, m), 2.96(1H, dd, J=16.8, 4.8Hz), 2.77(1H, dd, J=16.8, 5.0Hz), 1.86-1.16(19H, m).

실시예 2(57)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·티오펜-2-일메틸에스테르

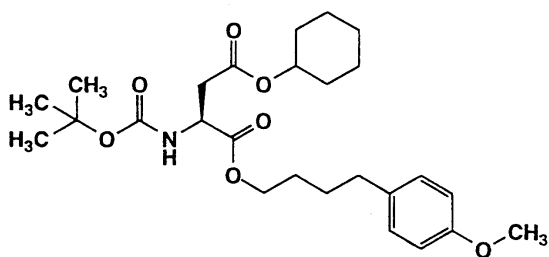


TLC:Rf 0.62(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.32(1H, dd, J=5.0, 1.4Hz), 7.10-7.08(1H, m), 6.98(1H, dd, J=5.0, 3.2), 5.48(1H, d, J=8.4Hz), 5.37(1H, d, J=12.8Hz), 5.28(1H, d, J=12.8Hz), 4.76-4.66(1H, m), 4.62-4.53(1H, m), 2.97(1H, dd, J=17.2, 4.8Hz), 2.78(1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 1.86-1.22(19H, m).

실시예 2(58)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-(4-메톡시페닐)부틸에스테르

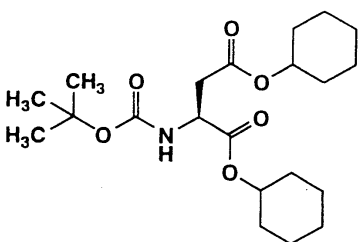


TLC:Rf 0.63(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.12-7.05(2H, m), 6.86-6.79(2H, m), 5.47(1H, d, J=8.8Hz), 4.79-4.68(1H, m), 4.58-4.49(1H, m), 4.18-4.12(2H, m), 2.96(1H, dd, J=17.2, 4.0Hz), 2.78(1H, dd, J=17.2, 4.8Hz), 2.61-2.54(2H, m), 1.89-1.16(23H, m).

실시예 2(59)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

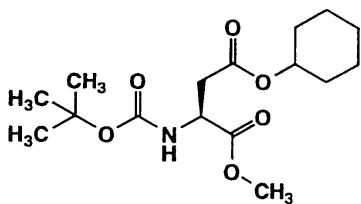


TLC:Rf 0.82(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 5.48(1H, d, J=8.4Hz), 4.88-4.70(2H, m), 4.56-4.47(1H, m), 2.97(1H, dd, J=16.6, 4.0Hz), 2.78(1H, dd, J=16.6, 4.8Hz), 1.90-1.18(29H, m).

실시예 2(60)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판산·메틸에스테르

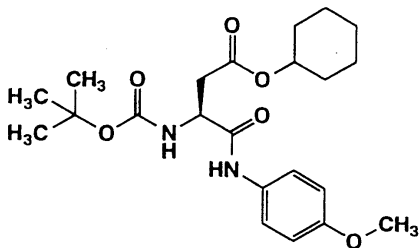


TLC:Rf 0.55(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 5.47(1H, d, J=8.0Hz), 4.82-4.71(1H, m), 4.62-4.53(1H, m), 3.76(3H, s), 2.97(1H, dd, J=16.8, 4.6Hz), 2.78(1H, dd, J=16.8, 5.0Hz), 1.90-1.18(19H, m).

실시예 2(61)

(2S)-N-(4-메톡시페닐)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

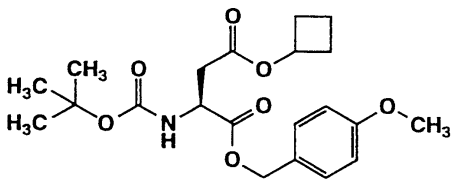


TLC:Rf 0.51(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.41(1H, br. s), 7.45-7.37(2H, m), 6.89-6.81(2H, m), 5.80(1H, d, J=7.0Hz), 4.84-4.73(1H, m), 4.66-4.57(1H, m), 3.79(3H, s), 3.01(1H, dd, J=16.8, 4.4Hz), 2.73(1H, dd, J=16.8, 7.0Hz), 1.86-1.16(19H, m).

실시예 2(62)

(2S)-3-시클로부틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

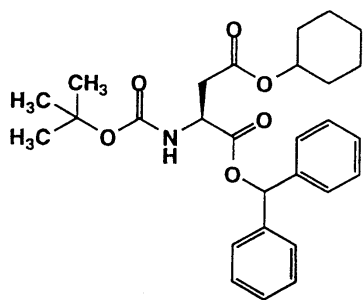


TLC:Rf 0.57(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.24(2H, m), 6.92-6.85(2H, m), 5.48(1H, d, J=9.0Hz), 5.15(1H, d, J=11.8Hz), 5.07(1H, d, J=11.8Hz), 5.01-4.86(1H, m), 4.62-4.52(1H, m), 3.81(3H, s), 2.96(1H, dd, J=17.2, 5.2Hz), 2.76(1H, dd, J=17.2, 4.8Hz), 2.37-2.22(2H, m), 2.12-1.43(13H, m).

실시예 2(63)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·디페닐메틸에스테르

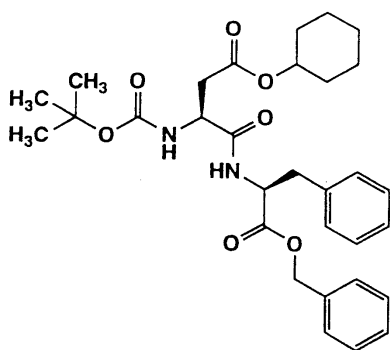


TLC:Rf 0.33(아세트산에틸:헥산=1:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.45-7.18(10H, m), 6.90(1H, s), 5.56(1H, d, J=8Hz), 4.75-4.58(2H, m), 3.03(1H, dd, J=18, 5Hz), 2.83(1H, dd, J=18, 5Hz), 1.80-1.08(10H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(64)

(2S)-N-((1S)-2-페닐-1-벤질옥시카르보닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

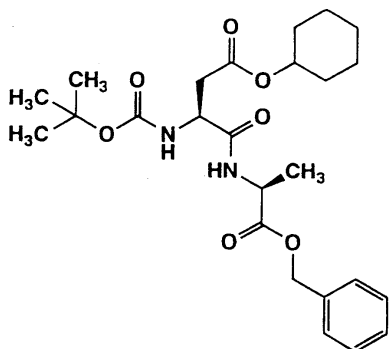


TLC:Rf 0.53(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.39-7.19(8H, m), 7.08-7.03(2H, m), 6.97(1H, d, J=8.4Hz), 5.61(1H, d, J=8.4Hz), 5.14(1H, d, J=12.4Hz), 5.08(1H, d, J=12.4Hz), 4.90-4.69(2H, m), 4.56-4.42(1H, m), 3.10(2H, d, J=6.0Hz), 2.93(1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 2.62(1H, dd, J=17.2, 6.2Hz), 1.89-1.18(19H, m).

실시예 2(65)

(2S)-N-((1S)-1-벤질옥시카르보닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

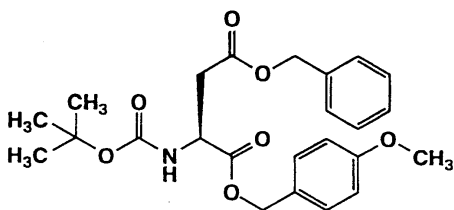


TLC:Rf 0.47(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.41-7.31(5H, m), 7.09(1H, d, J=6.4Hz), 5.67(1H, d, J=7.8Hz), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.13(1H, d, J=12.0Hz), 4.81-4.46(3H, m), 2.96(1H, dd, J=16.8, 4.4Hz), 2.64(1H, dd, J=16.8, 6.6), 1.92-1.18(19H, m).

실시예 2(66)

(2S)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

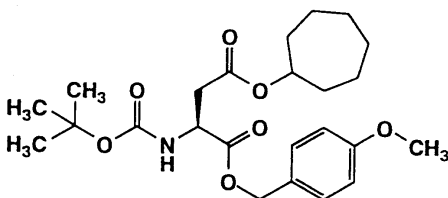


TLC:Rf 0.33(아세트산에틸:헥산=1:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.27(5H, m), 7.23(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 5.56-5.40(1H, m), 5.07(4H, s), 4.65-4.50(1H, m), 3.80(3H, s), 3.03(1H, dd, J=18, 5Hz), 2.85(1H, dd, J=18, 5Hz), 1.42(9H, s).

실시예 2(67)

(2S)-3-시클로헵틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

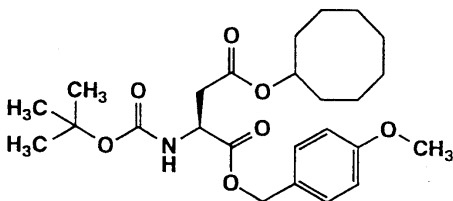


TLC:Rf 0.36(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 5.48(1H, d, J=8.4Hz), 5.15(1H, d, J=12.2Hz), 5.07(1H, d, J=12.2Hz), 4.94-4.82(1H, m), 4.61-4.52(1H, m), 3.81(3H, s), 2.95(1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.76(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.90-1.75(2H, m), 1.68-1.34(19H, m).

실시예 2(68)

(2S)-3-시클로옥틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

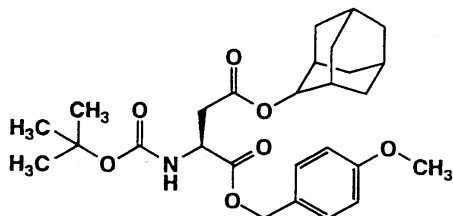


TLC:Rf 0.38(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=8.4Hz), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 5.49(1H, d, J=8.4Hz), 5.16(1H, d, J=12.0Hz), 5.07(1H, d, J=12.0Hz), 4.96-4.84(1H, m), 4.61-4.52(1H, m), 3.81(3H, s), 2.94(1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.75(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.75-1.46(14H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(69)

(2S)-3-(아다만탄-2-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

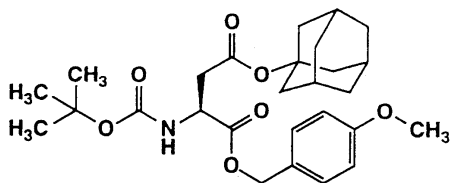


TLC:Rf 0.43(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 5.51(1H, d, J=8.4Hz), 5.16(1H, d, J=12.0Hz), 5.06(1H, d, J=12.0Hz), 4.92-4.87(1H, br), 4.63-4.54(1H, m), 3.81(3H, s), 3.01(1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.83(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.01-1.67(12H, m), 1.58-1.45(2H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(70)

(2S)-3-(아다만탄-1-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

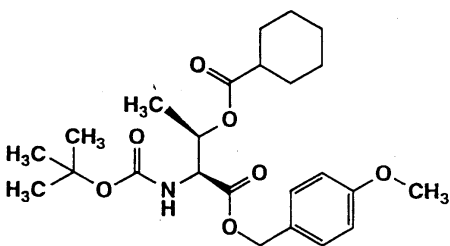


TLC: Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 5.49(1H, d, J=8.4Hz), 5.17(1H, d, J=11.9Hz), 5.05(1H, d, J=11.9Hz), 4.57-4.48(1H, m), 3.80(3H, s), 2.90(1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.69(1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.18-2.07(3H, br), 2.01(6H, d, J=3.0Hz), 1.63(6H, t, J=3.0Hz), 1.44(9H, s).

실시예 2(71)

(2S, 3R)-3-시클로헥실카르보닐옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르

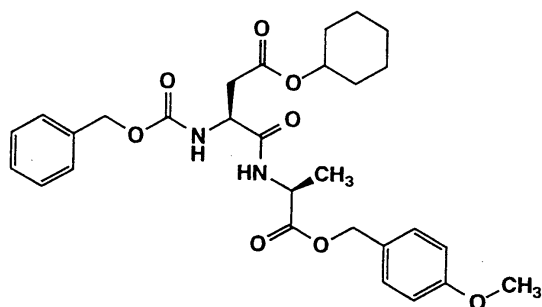


TLC:Rf 0.35(아세트산에틸:헥산=1:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.29(2H, d, J=9Hz), 6.88(2H, d, J=9Hz), 5.46-5.30(1H, m), 5.17(1H, d, J=10Hz), 5.06(1H, d, J=13Hz), 5.04(1H, d, J=13Hz), 4.44(1H, dd, J=10,2Hz), 3.81(3H, s), 2.20-2.00(1H, m), 1.85-1.50(5H, m), 1.46(9H, s), 1.40-1.00(5H, m), 1.25(3H, d, J=6Hz).

실시예 2(72)

(2S)-N-((1S)-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드

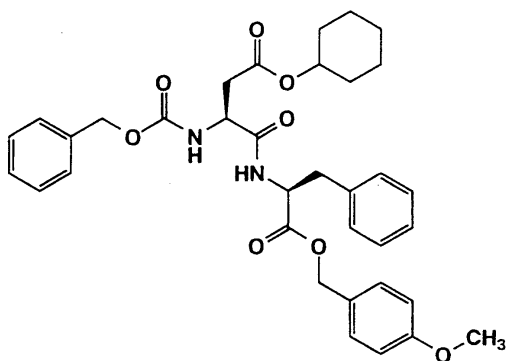


TLC:Rf 0.31(아세트산:에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.39-7.24(7H, m), 7.03(1H, d, J=7.2Hz), 6.92-6.85(2H, m), 5.91(1H, d, J=7.8Hz), 5.16-5.03(4H, m), 4.82-4.69(1H, m), 4.64-4.47(2H, m), 3.81(3H, s), 2.99(1H, dd, J=17.2, 4.0Hz), 2.65(1H, dd, J=17.2, 6.4Hz), 1.84-1.18(13H, m).

실시예 2(73)

(2S)-N-((1S)-2-페닐-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드

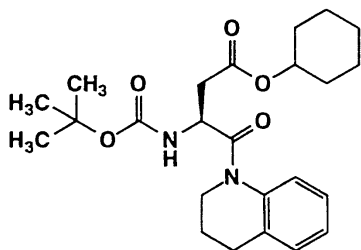


TLC:Rf 0.36(아세트산:에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.38-7.33(5H, m), 7.25-7.16(5H, m), 7.05-6.84(5H, m), 5.87(1H, d, J=8.2Hz), 5.15-4.98(4H, m), 4.86-4.67(2H, m), 4.59-4.50(1H, m), 3.82(3H, s), 3.06(2H, d, J=6.0Hz), 2.94(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.62(1H, dd, J=17.2, 6.6Hz), 1.84-1.18(10H, m).

실시예 2(74)

(3S)-3-t-부톡시카르보닐아미노-3-(1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린-1-일카르보닐)프로판산·시클로헥실에스테르

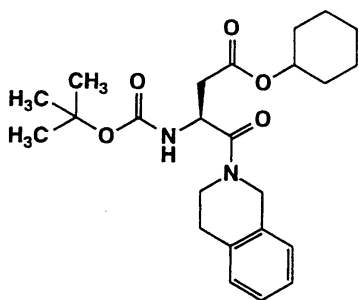


TLC:Rf 0.48(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(DMSO- d_6): δ 7.50-7.05(5H, m), 4.97(1H, dd, $J=15.4, 7.0$ Hz), 4.67-4.52(1H, m), 3.83-3.50(2H, m), 2.70-2.38(4H, m), 1.94-1.80(2H, m), 1.75-1.18(19H, m).

실시예 2(75)

(3S)-3-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-(1, 2, 3, 4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일카르보닐)프로판산·시클로헥실에스테르

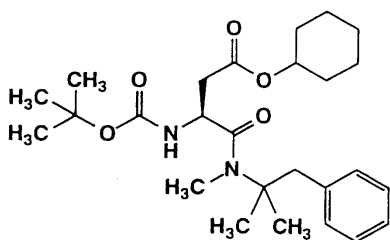


TLC:Rf 0.42(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.23-7.11(4H, m), 5.42(1H, d, $J=9.2$ Hz), 5.14-5.03(1H, m), 4.88-4.58(3H, m), 4.02-3.71(2H, m), 2.97-2.55(4H, m), 1.92-1.08(19H, m).

실시예 2(76)

(2S)-N-메틸-N-(1, 1-디메틸-2-페닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

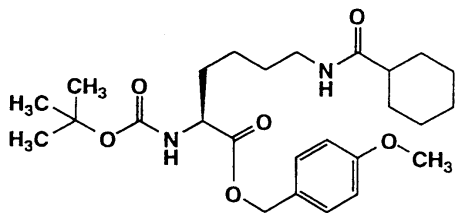


TLC:Rf 0.56(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.09(5H, m), 5.39(1H, d, $J=9.2$ Hz), 4.99-4.88(1H, m), 4.81-4.71(1H, m), 3.35(1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.00(1H, d, $J=13.2$ Hz), 2.73(1H, dd, $J=15.4, 6.6$ Hz), 2.65(3H, s), 2.54(1H, dd, $J=15.4, 6.6$ Hz), 1.93-1.19(25H, m).

실시예 2(77)

(2S)-6-시클로헥실카르보닐아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노헥산산·4-메톡시벤질에스테르

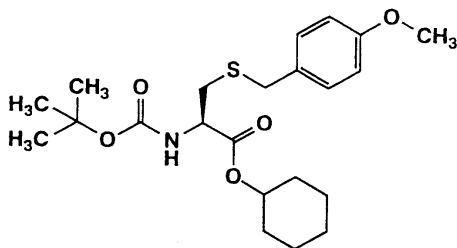


TLC:Rf 0.37(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.32-7.25(2H, m), 6.93-6.85(2H, m), 5.55-5.44(1H, m), 5.17-5.03(3H, m), 4.35-4.21(1H, m), 3.81(3H, s), 3.23-3.14(2H, m), 2.08-1.96(1H, m), 1.88-1.18(25H, m).

실시예 2(78)

(2R)-3-(4-메톡시벤질티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르

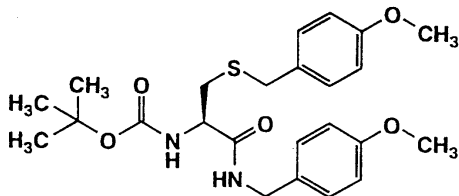


TLC:Rf 0.70(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.28-7.19(2H, m), 6.88-6.81(2H, m), 5.29(1H, d, J=7.4Hz), 4.90-4.77(1H, m), 4.54-4.44(1H, m), 3.79(3H, s), 3.70(2H, s), 2.89(1H, dd, J=14.0, 4.4Hz), 2.79(1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 1.92-1.18(19H, m).

실시예 2(79)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(4-메톡시벤질티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

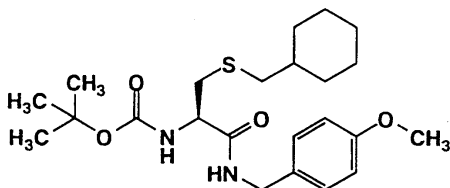


TLC:Rf 0.28(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.26-7.16(4H, m), 6.89-6.78(4H, m), 6.53-6.41(1H, m), 5.26(1H, d, J=7.4Hz), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 4.27-4.18(1H, m), 3.79(3H, s), 3.78(3H, s), 3.68(2H, s), 2.91(1H, dd, J=14.0, 5.4Hz), 2.74(1H, dd, J=14.0, 6.8Hz), 1.43(9H, s).

실시예 2(80)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

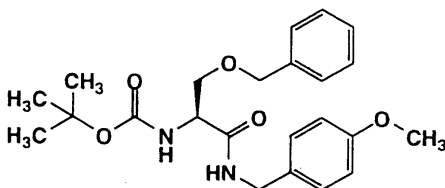


TLC:Rf 0.48(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.89-6.84(2H, m), 6.68-6.60(1H, m), 5.36(1H, d, J=7.0Hz), 4.39(2H, d, J=5.6Hz), 4.28-4.18(1H, m), 3.80(3H, s), 2.98(1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 2.82(1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.46(1H, dd, J=12.8, 7.0Hz), 2.39(1H, dd, J=12.8, 6.6Hz), 1.83-0.82(20H, m).

실시예 2(81)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

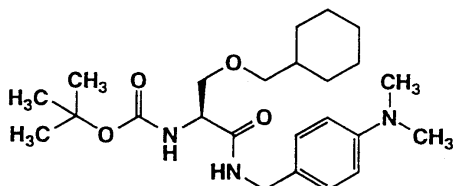


TLC:Rf 0.26(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.38-7.12(7H, m), 6.84-6.77(2H, m), 6.69-6.61(1H, m), 5.44-5.34(1H, m), 4.56(1H, d, J=11.4Hz), 4.47(1H, d, J=11.4Hz), 4.39(2H, d, J=5.8Hz), 4.34-4.24(1H, m), 3.95(1H, dd, J=9.2, 3.8Hz), 3.78(3H, s), 3.59(1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 1.43(9H, s).

실시예 2(82)

(2S)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

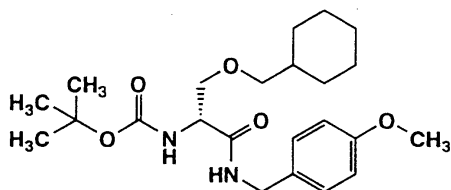


TLC:Rf 0.42(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.18-7.11(2H, m), 6.72-6.56(3H, m), 5.46-5.30(1H, m), 4.41(1H, dd, J=14.2, 5.4Hz), 4.30(1H, dd, J=14.2, 5.2Hz), 4.29-4.15(1H, m), 3.82(1H, dd, J=9.2, 3.6Hz), 3.47(1H, dd, J=9.2, 6.8), 3.31-3.16(2H, m), 2.93(6H, s), 1.75-0.74(20H, m).

실시예 2(83)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

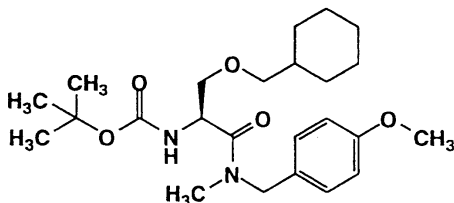


TLC:Rf 0.18(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.23-7.16(2H, m), 6.89-6.82(2H, m), 6.78-6.68(1H, m), 5.46-5.28(1H, m), 4.45(1H, dd, J=14.2, 5.4Hz), 4.35(1H, dd, J=14.2, 5.6Hz), 4.28-4.16(1H, m), 3.86-3.79(4H, m), 3.47(1H, dd, J=9.2, 7.0Hz), 3.27(1H, dd, J=8.8, 6.4Hz), 3.20(1H, dd, J=8.8, 6.2Hz), 1.75-0.74(20H, m).

실시예 2(84)

(2S)-N-메틸-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

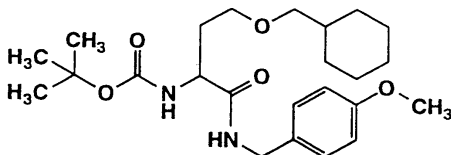


TLC:Rf 0.56(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.21-7.13(2H, m), 6.89-6.80(2H, m), 5.47-5.38(1H, m), 5.00-4.70(2H, m), 4.45(0.3H, d, J=16.6Hz), 4.30(0.7H, d, J=14.4Hz), 3.79(3H, s), 3.66-3.47(2H, m), 3.22-3.14(2H, m), 3.01(2.1H, s), 2.89(0.9H, s), 1.74-0.74(20H, m).

실시예 2(85)

(2RS)-N-(4-메톡시벤질)-4-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드

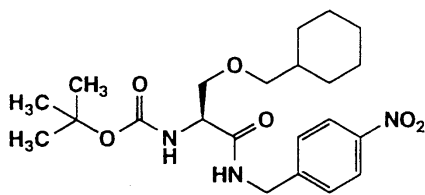


TLC:Rf 0.24(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=9Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 6.83-6.68(1H, m), 6.00-5.85(1H, m), 4.39(2H, d, J=6Hz), 4.37-4.17(1H, m), 3.80(3H, s), 3.62-3.43(2H, m), 3.13(2H, d, J=6Hz), 2.16-1.97(2H, m), 1.80-1.00(9H, m), 1.42(9H, s), 1.00-0.70(2H, m).

실시예 2(86)

(2S)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

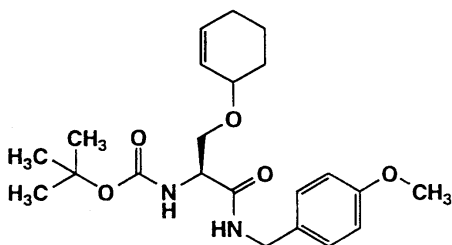


TLC:Rf 0.28(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.22-8.14(2H, m), 7.48-7.41(2H, m), 7.02-6.94(1H, m), 5.37(1H, d, J=6.4Hz), 4.64(1H, dd, J=13.2, 5.8Hz), 4.53(1H, dd, J=13.2, 6.2Hz), 4.34-4.22(1H, m), 3.87(1H, dd, J=9.2, 3.6Hz), 3.52(1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 3.30(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.24(1H, dd, J=9.2, 6.0Hz), 1.77-0.78(20H, m).

실시예 2(87)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-(2-시클로헥세닐옥시)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

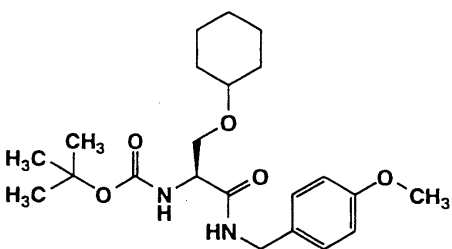


TLC:Rf 0.26(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=9Hz), 6.84(2H, d, J=9Hz), 6.84-6.59(1H, m), 5.90-5.78(1H, m), 5.74-5.60(1H, m), 5.52-5.34(1H, m), 4.41(2H, d, J=6Hz), 4.30-4.15(1H, m), 4.00-3.83(2H, m), 3.79(3H, s), 3.64-3.48(1H, m), 2.05-1.90(2H, m), 1.90-1.35(4H, m), 1.43(9H, s).

실시예 2(88)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

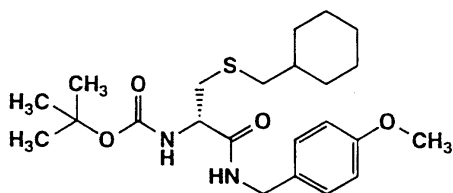


TLC:Rf 0.28(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 6.85-6.70(1H, m), 5.50-5.30(1H, m), 4.41(2H, d, J=6Hz), 4.26-4.14(1H, m), 3.88(1H, dd, J=9,4Hz), 3.80(3H, s), 3.50(1H, dd, J=9,7Hz), 3.36-3.20(1H, m), 1.90-1.05(10H, m), 1.44(9H, s).

실시예 2(89)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

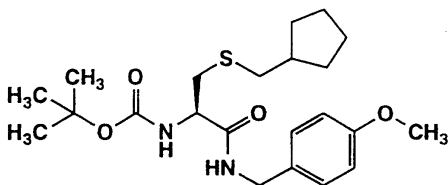


TLC:Rf 0.43(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.90-6.82(2H, m), 6.68-6.58(1H, m), 5.35(1H, d, J=7.4Hz), 4.40(2H, d, J=6.0Hz), 4.28-4.18(1H, m), 3.80(3H, s), 2.99(1H, dd, J=13.6, 5.6Hz), 2.82(1H, dd, J=13.6, 7.0Hz), 2.48(1H, dd, J=12.8, 7.0), 2.39(1H, dd, J=12.8, 6.6Hz), 1.86-0.80(20H, m).

실시예 2(90)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

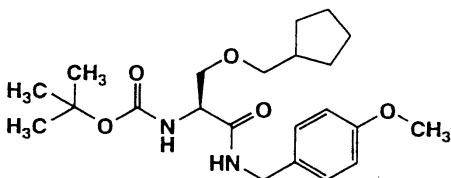


TLC:Rf 0.36(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.89-6.82(2H, m), 6.68-6.59(1H, m), 5.36(1H, d, J=7.4Hz), 4.39(2H, d, J=5.6Hz), 4.29-4.19(1H, m), 3.80(3H, s), 3.00(1H, dd, J=13.6, 5.4Hz), 2.84(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.54(2H, d, J=7.4Hz), 2.10-1.95(1H, m), 1.91-1.08(17H, m).

실시예 2(91)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

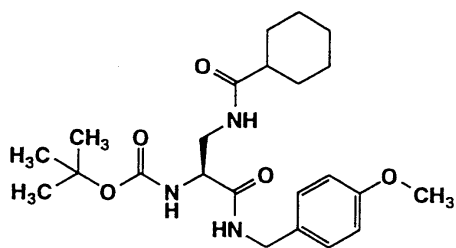


TLC:Rf 0.33(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.16(2H, m), 7.01-6.82(2H, m), 6.81-6.69(1H, m), 5.42(1H, d, J=5.8Hz), 4.44(1H, dd, J=15.4, 6.0Hz), 4.37(1H, dd, J=15.4, 5.8Hz), 4.29-4.18(1H, m), 3.84(1H, dd, J=9.2, 3.8Hz), 3.80(3H, s), 3.50(1H, dd, J=9.2, 7.0Hz), 3.37(1H, dd, J=16.8, 7.4Hz), 3.28(1H, dd, J=16.8, 6.8Hz), 2.14-1.99(1H, m), 1.75-0.83(17H, m).

실시예 2(92)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실카르보닐아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

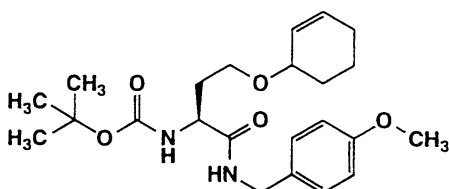


TLC:Rf 0.20(아세트산:에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃+CD₃OD): δ 7.22-7.14(2H, m), 6.87-6.80(2H, m), 4.40(1H, d, J=14.8Hz), 4.29(1H, d, J=14.8Hz), 4.25-4.20(1H, m), 3.78(3H, s), 3.72-3.48(2H, m), 2.09-1.97(1H, m), 1.86-1.16(19H, m).

실시예 2(93)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-4-(2-시클로헥세닐옥시)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드

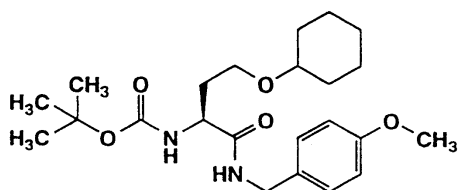


TLC:Rf 0.19(아세트산:에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.15(2H, m), 6.94-6.78(3H, m), 5.94-5.74(2H, m), 5.72-5.60(1H, m), 4.50-4.15(3H, m), 3.82-3.52(3H, m), 3.80(3H, s), 2.13-1.90(4H, m), 1.80-1.35(4H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(94)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-4-시클로헥실옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드

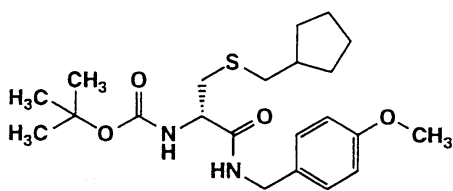


TLC:Rf 0.21(아세트산:에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.15(2H, m), 7.00-6.80(3H, m), 6.03-5.88(1H, m), 4.52-4.15(3H, m), 3.80(3H, s), 3.71-3.42(2H, m), 3.26-3.08(1H, m), 2.10-1.95(2H, m), 1.85-1.05(10H, m), 1.42(9H, s).

실시예 2(95)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥틸메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

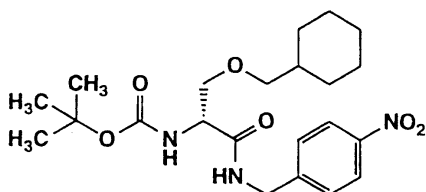


TLC:Rf 0.53(아세트산에틸:클로로포름=15:100);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.90-6.82(2H, m), 6.64(1H, t, J=6.0Hz), 5.36(1H, d, J=7.2Hz), 4.39(2H, d, J=6.0Hz), 4.29-4.19(1H, m), 3.80(3H, s), 3.00(1H, dd, J=14.0, 5.4Hz), 2.84(1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.54(2H, d, J=7.0Hz), 2.13-1.91(1H, m), 1.90-1.08(17H, m).

실시예 2(96)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

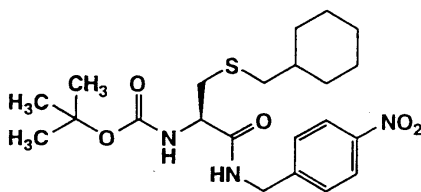


TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.21-8.14(2H, m), 7.48-7.41(2H, m), 7.03(1H, t, J=5.8Hz), 5.39(1H, d, J=6.2Hz), 4.63(1H, dd, J=16.2, 5.8Hz), 4.53(1H, dd, J=16.2, 6.2Hz), 4.36-4.22(1H, m), 3.87(1H, dd, J=9.0, 3.6Hz), 3.53(1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 3.30(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.24(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 1.79-0.76(20H, m).

실시예 2(97)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

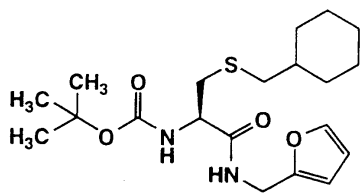


TLC:Rf 0.40(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.19-8.14(2H, m), 7.48-7.43(2H, m), 7.12(1H, t, J=6.0Hz), 5.44(1H, d, J=7.2Hz), 4.66-4.47(2H, m), 4.36-4.25(1H, m), 2.98(1H, dd, J=13.8, 5.8Hz), 2.86(1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.56-2.33(2H, m), 1.95-0.71(20H, m).

실시예 2(98)

(2R)-N-(푸란-2-일메틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

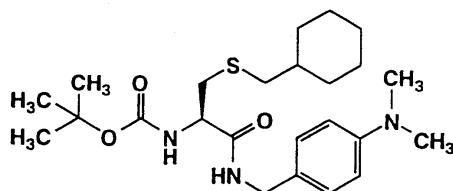


TLC:Rf 0.60(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.37-7.34(1H, m), 6.76-6.71(1H, m), 6.33(1H, dd, J=5.0, 1.8Hz), 6.26-6.23(1H, m), 5.35(1H, d, J=7.2Hz), 4.51(1H, dd, J=15.4, 5.4Hz), 4.40(1H, dd, J=15.4, 5.4Hz), 4.28-4.18(1H, m), 2.98(1H, dd, J=13.8, 5.4Hz), 2.81(1H, dd, J=13.8, 7.0Hz), 2.45(1H, dd, J=12.6, 7.0Hz), 2.39(1H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 1.88-0.78(20H, m).

실시예 2(99)

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

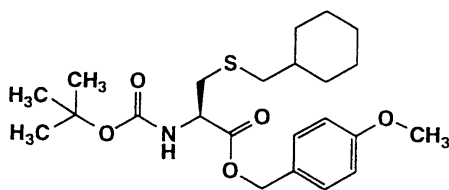


TLC:Rf 0.43(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.20-7.12(2H, m), 6.73-6.67(2H, m), 6.55-6.51(1H, m), 5.35(1H, d, J=7.4Hz), 4.44-4.17(3H, m), 2.98(1H, dd, J=13.8, 5.4Hz), 2.94(6H, s), 2.82(1H, dd, J=13.8, 7.0Hz), 2.51-2.34(2H, m), 1.88-0.79(20H, m).

실시예 2(100)

(2R)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판산·4-메톡시벤질에스테르

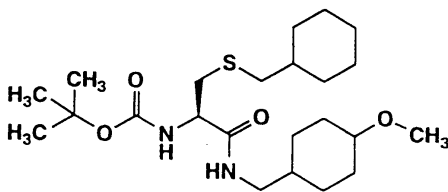


TLC:Rf 0.68(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.34-7.25(2H, m), 6.92-6.85(2H, m), 5.36(1H, d, J=8.0Hz), 5.16(1H, d, J=11.6Hz), 5.08(1H, d, J=11.6Hz), 4.57-4.48(1H, m), 3.81(3H, s), 2.93(2H, d, J=4.8Hz), 2.35(2H, d, J=7.0Hz), 1.85-0.75(20H, m).

실시예 2(101)

(2R)-N-(4-메톡시시클로헥실메틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드



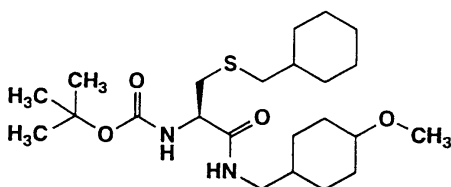
(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 2(102)의 화합물의 이성체에 해당함.)

TLC:Rf 0.40(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 6.47(1H, t, J=6.0Hz), 5.37(1H, d, J=7.4Hz), 4.22-4.12(1H, m), 3.46-3.36(1H, m), 3.29(3H, s), 3.17-3.09(2H, m), 2.95(1H, dd, J=13.6, 5.6Hz), 2.78(1H, dd, J=13.6, 6.8Hz), 2.54-2.38(2H, m), 2.00-0.81(29H, m).

실시예 2(102)

(2R)-N-(4-메톡시시클로헥실메틸)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드



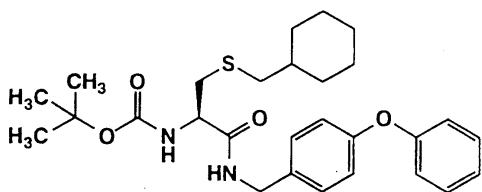
(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 2(101)의 화합물의 이성체에 해당함.)

TLC:Rf 0.30(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 6.46(1H, t, J=5.6Hz), 5.36(1H, d, J=7.0Hz), 4.22-4.12(1H, m), 3.34(3H, s), 3.17-2.91(4H, m), 2.79(1H, dd, J=13.8, 7.0Hz), 2.54-2.38(2H, m), 2.15-2.01(2H, m), 1.89-0.82(27H, m).

실시예 2(103)

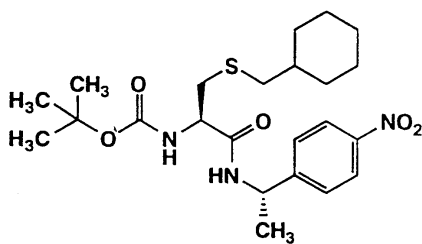
(2R)-N-(4-페녹시벤질)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드



NMR(CDCl₃): δ 7.39-7.22(m, 4H), 7.15-7.06(m, 1H), 7.03-6.93(m, 4H), 6.70(t, J=5.3Hz, 1H), 5.35(d, J=6.8Hz, 1H), 4.44(d, J=6.0Hz, 2H), 4.30-4.20(m, 1H), 2.99(dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 2.83(dd, J=14.0, 7.0Hz, 1H), 2.52-2.36(m, 2H), 1.88-0.79(m, 20H).

실시예 2(104)

(2R)-N-((1S)-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

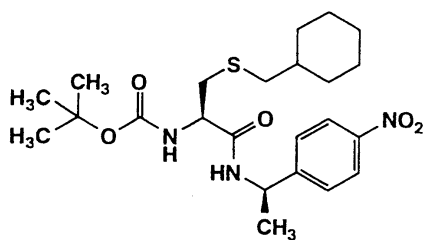


TLC:Rf 0.46(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.25-8.15(2H, m), 7.54-7.45(2H, m), 6.84(1H, d, J=7Hz), 5.36(1H, d, J=7Hz), 5.15(1H, 5중선, J=7Hz), 4.21(1H, td, J=7, 5Hz), 2.93(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.79(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.44(2H, d, J=7Hz), 1.88-0.78(11H, m), 1.52(3H, d, J=7Hz), 1.46(9H, s).

실시예 2(105)

(2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

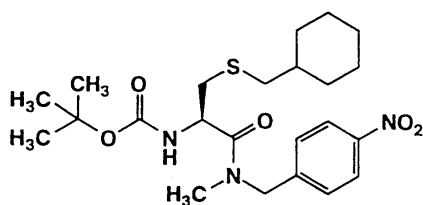


TLC:Rf 0.47(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.22-8.15(2H, m), 7.51-7.44(2H, m), 6.89(1H, d, J=7.8Hz), 5.32(1H, d, J=7.0Hz), 5.21-5.06(1H, m), 4.27-4.17(1H, m), 2.95(1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 2.80(1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.44(1H, dd, J=12.4, 6.8Hz), 2.38(1H, dd, J=12.4, 6.6Hz), 1.88-0.80(23H, m).

실시예 2(106)

(2R)-N-메틸-N-(4-니트로벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

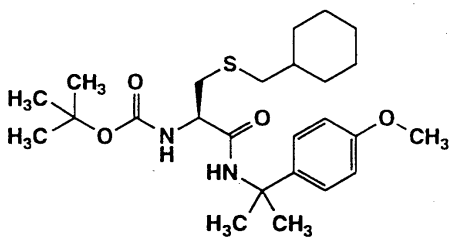


TLC:Rf 0.37(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.25-8.16(2H, m), 7.48-7.41(2H, m), 5.38-5.25(1H, m), 4.95-4.60(3H, m), 3.14(2.33H, s), 2.98(0.67H, s), 2.96-2.66(2H, m), 2.46(1.56H, d, J=6.6Hz), 2.33(0.44H, d, J=6.6Hz), 1.88-0.81(20H, m).

실시예 2(107)

(2R)-N-(1-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

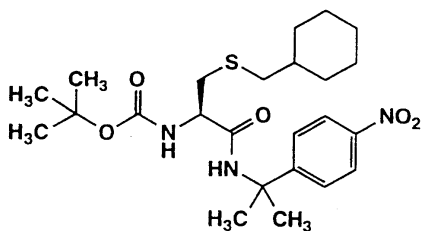


TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:헥산=1:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.37-7.26(2H, m), 6.89-6.79(2H, m), 6.70(1H, bs), 5.36(1H, d, J=8Hz), 4.11(1H, td, J=7, 5Hz), 3.80(3H, s), 2.91(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.75(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.47(2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80(11H, m), 1.70(3H, s), 1.69(3H, s), 1.47(9H, s).

실시예 2(108)

(2R)-N-(1-메틸-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

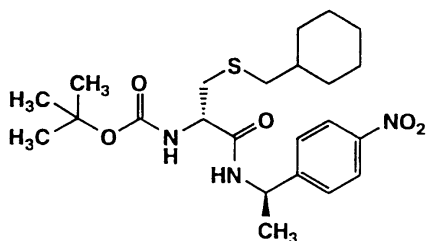


TLC:Rf 0.34(아세트산에틸:헥산=1:3);

NMR(CDCl₃): δ 8.22-8.12(2H, m), 7.60-7.49(2H, m), 6.89(1H, bs), 5.31(1H, d, J=8Hz), 4.14(1H, td, J=7, 5Hz), 2.90(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.75(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.47(2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80(11H, m), 1.71(3H, s), 1.70(3H, s), 1.50(9H, s).

실시예 2(109)

(2S)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

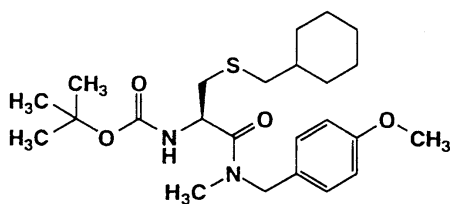


TLC:Rf 0.37(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.23-8.16(2H, m), 7.53-7.46(2H, m), 6.83(1H, d, J=7.4Hz), 5.36(1H, d, J=7.4Hz), 5.22-5.08(1H, m), 4.25-4.16(1H, m), 2.94(1H, dd, J=13.6, 5.6Hz), 2.78(1H, dd, J=13.6, 7.0Hz), 2.44(2H, d, J=6.8Hz), 1.88-0.80(23H, m).

실시예 2(110)

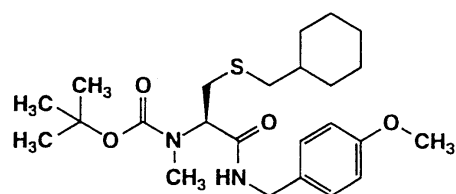
(2R)-N-메틸-N-(4-메톡시벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드



TLC:Rf 0.44(아세트산에틸:헥산=1:2).

실시예 2(111)

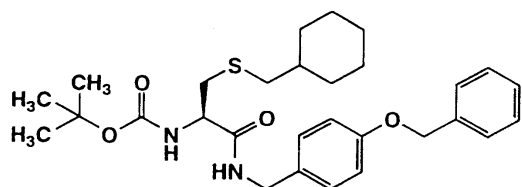
(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(N'-메틸-N'-(t-부톡시카르보닐)아미노)프로판아미드



TLC:Rf 0.71(헥산:아세트산에틸=1:1).

실시예 2(112)

(2R)-N-(4-벤질옥시벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

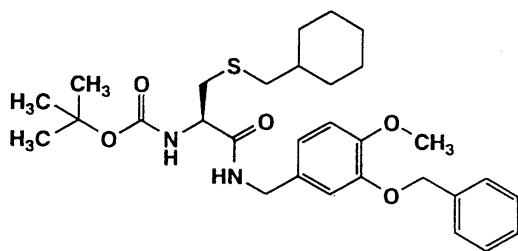


TLC:Rf 0.54(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.46-7.15(m, 7H), 6.98-6.88(m, 2H), 6.64(t, J=6.0Hz, 1H), 5.35(d, J=6.6Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 4.39(d, J=5.4Hz, 2H), 4.28-4.18(m, 1H), 2.98(dd, J=13.8, 5.8Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 2.42(d, J=7.8Hz, 2H), 1.88-0.76(m, 20H).

실시예 2(113)

(2R)-N-(3-벤질옥시-4-메톡시벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

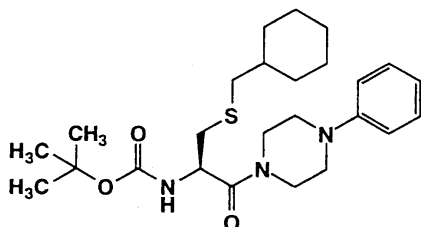


TLC:Rf 0.33(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.47-7.30(m, 5H), 6.86-6.84(m, 3H), 6.60(t, J=6.0Hz, 1H), 5.31(d, J=6.8Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 4.35(d, J=6.0Hz, 2H), 4.26-4.16(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.96(dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.80(dd, J=13.6, 6.6Hz, 1H), 2.50-2.34(m, 2H), 1.85-1.57(m, 5H), 1.53-1.35(m, 10H), 1.33-0.78(m, 5H).

실시예 2(114)

N-((1R)-2-시클로헥실메틸티오-1-(4-페닐피페라진-1-일카르보닐)에틸)카르바미드산·t-부틸에스테르

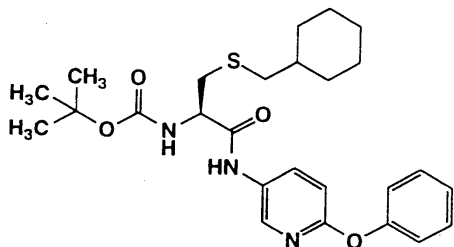


TLC:Rf 0.49(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.33-7.25(m, 2H), 6.95-6.89(m, 3H), 5.41(d, J=8.7Hz, 1H), 4.86-4.78(m, 1H), 3.82-3.76(m, 4H), 3.26-3.17(m, 4H), 2.87(dd, J=13.5, 7.5Hz, 1H), 2.76(dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.44(d, J=6.9Hz, 2H), 1.84-0.86(m, 20H).

실시예 2(115)

(2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

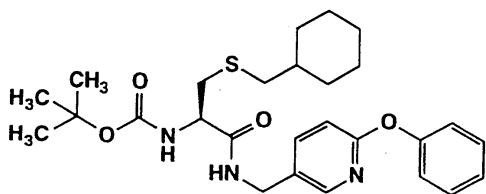


TLC:Rf 0.56(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.53(br. s, 1H), 8.20(d, J=3.0Hz, 1H), 8.07(dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 7.44-7.34(m, 2H), 7.22-7.09(m, 3H), 6.89(d, J=9.2Hz, 1H), 5.47(d, J=7.2Hz, 1H), 4.42-4.32(m, 1H), 3.04(dd, J=13.8, 6.2Hz, 1H), 2.88(dd, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 2.48(d, J=6.6Hz, 2H), 1.90-0.79(m, 20H).

실시예 2(116)

(2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일메틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

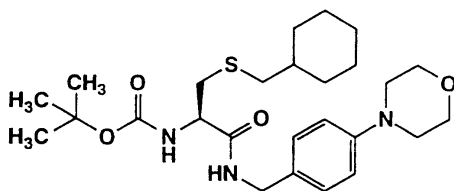


TLC:Rf 0.59(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.11-8.07(m, 1H), 7.66(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.46-7.35(m, 2H), 7.25-7.08(m, 4H), 6.87(d, J=8.4Hz, 1H), 6.82-6.74(m, 1H), 5.34(d, J=7.2Hz, 1H), 4.42(d, J=6.4Hz, 2H), 4.29-4.19(m, 1H), 2.97(dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.6, 6.6Hz, 1H), 2.42(d, J=6.6Hz, 2H), 1.88-0.78(m, 20H).

실시예 2(117)

(2R)-N-(4-(모르폴린-4-일)벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

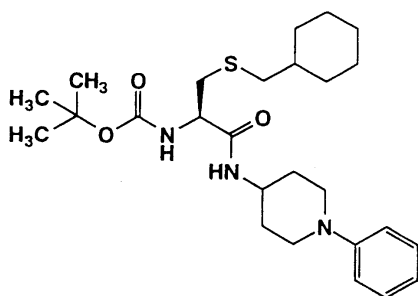


TLC:Rf 0.41(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.23-7.18(m, 2H), 6.89-6.84(m, 2H), 6.60(t, J=5.1Hz, 1H), 5.35(d, J=7.8Hz, 1H), 4.38(d, J=5.7Hz, 2H), 4.26-4.20(m, 1H), 3.88-3.84(m, 4H), 3.16-3.12(m, 4H), 2.98(dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.45(dd, J=12.6, 6.6Hz, 1H), 2.40(dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 1.85-0.82(m, 20H).

실시예 2(118)

(2R)-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드

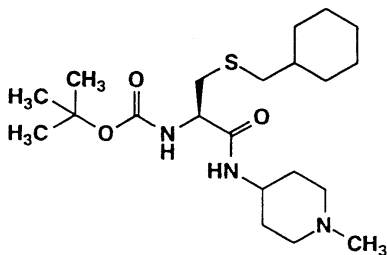


TLC:Rf 0.42(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.29-7.22(m, 2H), 6.95-6.92(m, 2H), 6.88-6.82(m, 1H), 6.37(d, J=7.5Hz, 1H), 5.36(d, J=6.6Hz, 1H), 4.20-4.13(m, 1H), 4.01-3.88(m, 1H), 3.63-3.56(m, 2H), 2.99-2.86(m, 3H), 2.78(dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.48(dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.45(dd, J=12.6, 6.6Hz, 1H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.87-1.78(br, 2H), 1.76-1.54(m, 5H), 1.52-1.38(m, 10H), 1.31-1.06(m, 3H), 1.00-0.86(m, 2H).

실시예 2(119)

(2R)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드



TLC:Rf 0.41(클로로포름:메탄올=9:1);

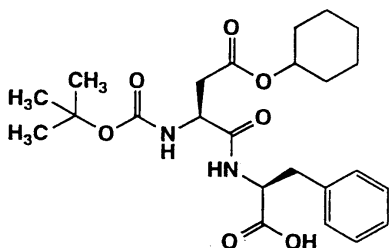
NMR(CDCl₃): δ 6.41(d, J=6.9Hz, 1H), 5.36(d, J=6.6Hz, 1H), 4.19-4.12(m, 1H), 3.88-3.75(m, 1H), 2.97-2.75(m, 4H), 2.51-2.40(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.31-2.21(m, 2H), 1.99-1.88(m, 2H), 1.86-1.56(m, 7H), 1.53-1.59(m, 10H), 1.30-0.86(m, 5H).

실시예 3~실시예 3(1)

실시예 2(64) 및 실시예 2(65)에서 제조한 화합물을 참고예 3과 동일 목적의 조작으로 반응시킴으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 3

(2S)-N-((1S)-1-카르복시-2-페닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

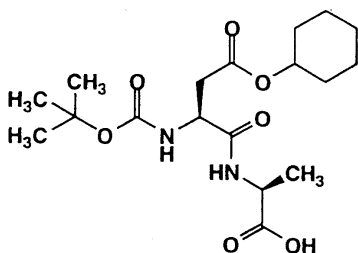


TLC:Rf 0.51(클로로포름:메탄올=9:1):

NMR(CDCl₃): δ 7.35-7.17(5H, m), 7.04(1H, d, J=7.8Hz), 6.90-6.10(1H, br. s), 5.64(1H, d, J=8.0Hz), 4.86-4.69(2H, m), 4.61-4.42(1H, m), 3.18(1H, dd, J=13.8, 5.4Hz), 3.07(1H, dd, J=13.8, 6.2Hz), 2.86(1H, dd, J=17.0, 5.0Hz), 2.64(1H, dd, J=17.0, 6.2Hz), 1.88-1.18(19H, m).

실시예 3(1)

(2S)-N-((1S)-1-카르복시에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



TLC:Rf 0.46(클로로포름:메탄올=9:1);

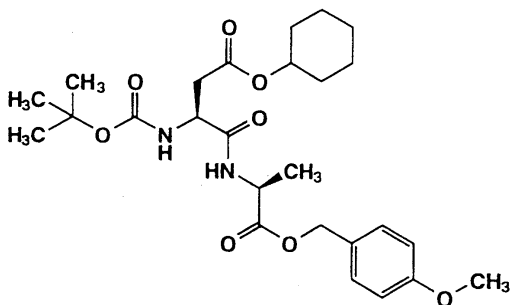
NMR(CDCl₃): δ 7.20(1H, d, J=6.0Hz), 6.50-6.00(1H, br. s), 5.74(1H, d, J=8.4Hz), 4.85-4.69(1H, m), 4.66-4.47(2H, m), 2.93(1H, dd, J=17.0, 5.2Hz), 2.69(1H, dd, J=17.0, 6.0Hz), 1.92-1.20(22H, m).

실시예 4~실시예 4(1)

실시예 3 및 실시예 3(1)에서 제조한 화합물과 알콜 유도체를 실시예 2와 동일 조작으로 반응시킴으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 4

(2S)-N-((1S)-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

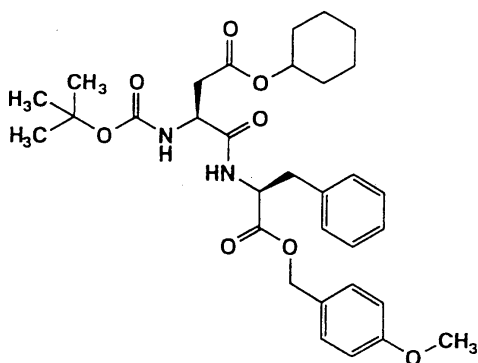


TLC:Rf 0.34(아세트산:에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.24(2H, m), 7.07(1H, d, J=7.0Hz), 6.92-6.85(2H, m), 5.66(1H, d, J=8.2Hz), 5.13(1H, d, J=12.2Hz), 5.06(1H, d, J=12.2Hz), 4.84-4.70(1H, m), 4.62-4.46(2H, m), 3.81(3H, s), 2.96(1H, dd, J=16.8, 4.4Hz), 2.64(1H, dd, J=16.8, 6.4Hz), 1.92-1.24(22H, m).

실시예 4(1)

(2S)-N-((1S)-2-페닐-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

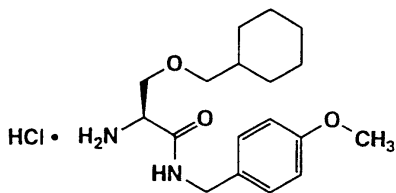


TLC:Rf 0.42(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.26-7.19(5H, m), 7.06-7.01(2H, m), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 6.91-6.84(2H, m), 5.61(1H, d, J=7.8Hz), 5.09(1H, d, J=12.0Hz), 5.01(1H, d, J=12.0Hz), 4.86-4.69(2H, m), 4.56-4.40(1H, m), 3.82(3H, s), 3.08(1H, d, J=5.8Hz), 2.93(1H, dd, J=17.0, 4.4Hz), 2.62(1H, dd, J=17.0, 6.2Hz), 1.90-1.18(19H, m).

참고예 4

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-아미노프로판아미드·염산염



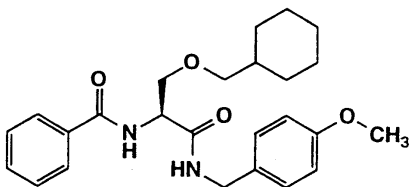
실시예 2에서 제조한 화합물(1180 mg)에 빙냉하에서 4N 염산-디옥산 용액(12 ml)을 적가하여 실온까지 상승시킨 후 1시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 농축하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 표제 화합물(920 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.78(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.26-7.19(2H, m), 6.91-6.83(2H, m), 4.43(1H, d, J=14.6Hz), 4.28(1H, d, J=14.6Hz), 4.03(1H, dd, J=5.8, 4.0Hz), 3.83-3.66(5H, m), 3.35-3.20(2H, m), 1.75-0.81(11H, m).

참고예 5

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-벤조일아미노프로판아미드



참고예 4에서 제조한 화합물(95 mg) 및 피리딘(0.07 ml)의 염화메틸렌(2 ml) 용액에 염화벤조일(0.04 ml)을 적가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 염화메틸렌으로 희석한 후, 1N 염산, 물, 포화식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:1)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(90 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.86-7.80(2H, m), 7.56-7.39(3H, m), 7.27-7.18(3H, m), 6.93-6.83(3H, m), 4.70(1H, ddd, J=8.8, 6.4, 4.2Hz), 4.47(1H, dd, J=14.8, 5.6Hz), 4.39(1H, dd, J=14.8, 5.6Hz), 3.95(1H, dd, J=9.0, 4.2Hz), 3.80(3H, s), 3.50(1H, t, J=8.4Hz), 3.36(1H, dd, J=9.0, 6.2Hz), 3.24(1H, dd, J=9.0, 6.2Hz), 1.77-0.71(11H, m).

실시예 6~실시예 6(86)

실시예 2, 실시예 2(4), 실시예 2(9), 실시예 2(80), 실시예 2(83), 실시예 2(100)~실시예 2(119), 실시예 3 및 실시예 3(1)에서 제조한 화합물을, 참고예 4→실시예 5와 동일 목적의 조작으로 반응시킴으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

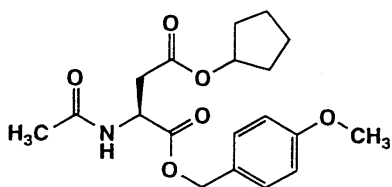
또, 실시예 6(60)의 화합물의 제조시에는 (-)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르복실산을 이용하였다.

실시예 6(61)의 화합물의 제조시에는 (+)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르복실산을 이용하였다.

실시예 6(63)의 화합물의 제조시에는 (+)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르복실산을 이용하였다.

실시예 6

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-메틸카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

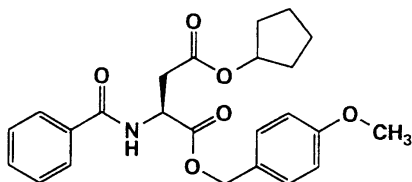


TLC:Rf 0.27(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.29-7.23(2H, m), 6.92-6.84(2H, m), 6.50(1H, br. d, J=7.0Hz), 5.19-5.05(3H, m), 4.88-4.80(1H, m), 3.81(3H, s), 2.97(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.78(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.02(3H, s), 1.92-1.46(8H, m).

실시예 6(1)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-벤조일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

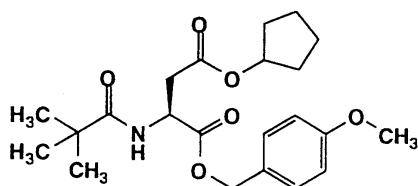


TLC:Rf 0.54(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.82-7.77(2H, m), 7.56-7.38(3H, m), 7.32-7.21(3H, m), 6.91-6.84(2H, m), 5.18-5.01(4H, m), 3.81(3H, s), 3.08(1H, dd, J=17.0, 4.2Hz), 2.91(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 1.92-1.49(8H, m).

실시예 6(2)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-피발로일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

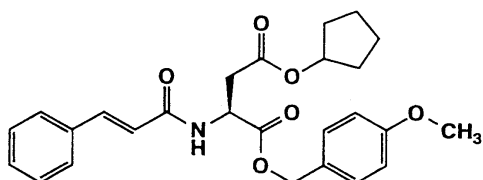


TLC:Rf 0.53(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.29-7.23(2H, m), 6.91-6.85(2H, m), 6.71(1H, br. d, J=8.2Hz), 5.18-5.04(3H, m), 4.86-4.77(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.77(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.94-1.45(8H, m), 1.19(9H, s).

실시예 6(3)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-신나모일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

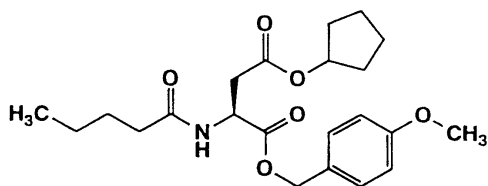


TLC:Rf 0.56(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.63(1H, d, J=15.6Hz), 7.53-7.46(2H, m), 7.40-7.33(3H, m), 7.32-7.25(2H, m), 6.92-6.84(2H, m), 6.68(1H, br. d, J=8.0Hz), 6.44(1H, d, J=15.6Hz), 5.22-5.08(3H, m), 5.03-4.94(1H, m), 3.80(3H, s), 3.05(1H, dd, J=17.4, 4.4Hz), 2.87(1H, dd, J=17.4, 4.4Hz), 1.93-1.44(8H, m).

실시예 6(4)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-발레릴아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

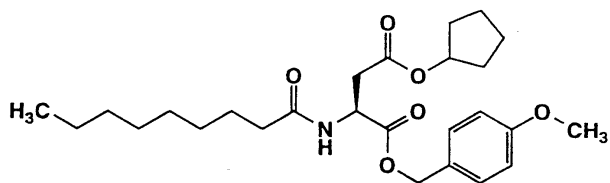


TLC:Rf 0.50(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.30-7.23(2H, m), 6.92-6.84(2H, m), 6.47(1H, d, J=8.3Hz), 5.16(1H, d, J=12.0Hz), 5.08(1H, d, J=12.0Hz), 4.90-4.81(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=17.0, 4.3Hz), 2.77(1H, dd, J=17.0, 4.5Hz), 2.22(2H, t, J=7.4Hz), 1.92-1.46(10H, m), 1.42-1.24(2H, m), 0.98(3H, t, J=8.0Hz).

실시예 6(5)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(옥틸카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

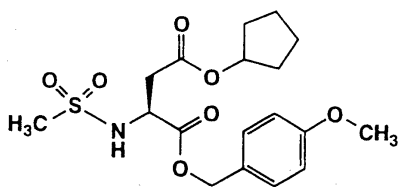


TLC:Rf 0.62(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.30-7.23(2H, m), 6.91-6.84(2H, m), 6.46(1H, d, J=7.6Hz), 5.18-5.04(3H, m), 4.89-4.81(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=17.2, 4.2Hz), 2.77(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.21(2H, t, J=7.0Hz), 1.92-1.46(8H, m), 1.38-1.15(12H, m), 0.88(3H, t, J=7.2Hz).

실시예 6(6)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-메실아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

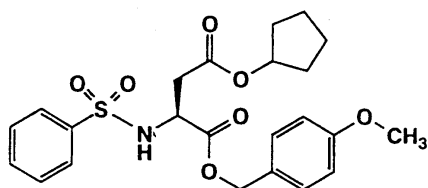


TLC:Rf 0.54(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.24(2H, m), 6.92-6.85(2H, m), 5.48(1H, d, J=9.2Hz), 5.22-5.05(3H, m), 4.41-4.32(1H, m), 3.81(3H, s), 3.00(1H, dd, J=17.4, 4.6Hz), 2.99(3H, s), 2.80(1H, dd, J=17.4, 4.4Hz), 1.94-1.46(8H, m).

실시예 6(7)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-페닐설폰아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

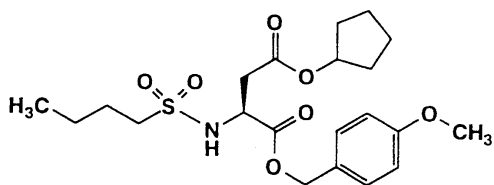


TLC:Rf 0.69(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.87-7.82(2H, m), 7.60-7.41(3H, m), 7.16-7.10(2H, m), 6.89-6.81(2H, m), 5.69(1H, d, J=8.3Hz), 5.13-5.03(1H, m), 4.94(3H, s), 4.21-4.12(1H, m), 3.81(3H, s), 2.92(1H, dd, J=17.0, 4.3Hz), 2.77(1H, dd, J=17.0, 4.8Hz), 1.93-1.44(8H, m).

실시예 6(8)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(부틸설폰아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

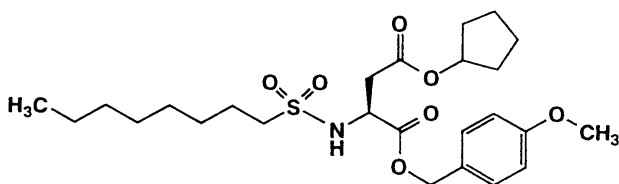


TLC:Rf 0.60(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.22(2H, m), 6.92-6.83(2H, m), 5.36(1H, d, J=9.0Hz), 5.21-5.05(3H, m), 4.39-4.30(1H, m), 3.79(3H, s), 3.06-2.93(3H, m), 2.79(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.92-1.24(12H, m), 0.91(3H, t, J=7.2Hz).

실시예 6(9)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(옥틸설포닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

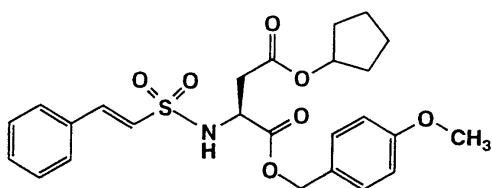


TLC:Rf 0.55(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.31-7.23(2H, m), 6.92-6.73(2H, m), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 5.35(1H, d, J=10.0Hz), 5.21-5.05(3H, m), 4.39-4.30(1H, m), 3.81(3H, s), 3.03-2.93(3H, m), 2.79(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.87-1.27(20H, m), 0.89(3H, t, J=6.8Hz).

실시예 6(10)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-((E)-스티릴설포닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

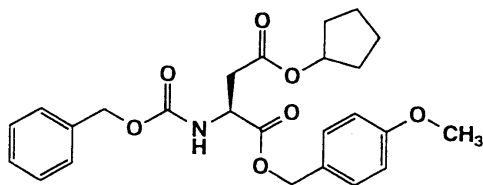


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.49-7.41(6H, m), 7.17(2H, d, J=8.8Hz), 6.82-6.71(3H, m), 5.55(1H, d, J=8.6Hz), 5.15-5.00(3H, m), 4.26-4.17(1H, m), 3.78(3H, s), 3.01(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.84(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.89-1.44(8H, m).

실시예 6(11)

(2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

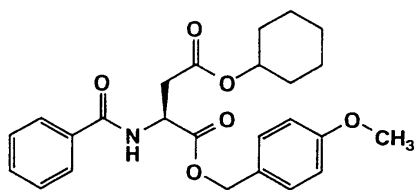


TLC:Rf 0.67(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.39-7.23(7H, m), 6.91-6.82(2H, m), 5.74(1H, d, J=9.2Hz), 5.17-5.04(5H, m), 4.67-4.58(1H, m), 3.80(3H, s), 2.97(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 2.78(1H, dd, J=17.0, 4.8Hz), 1.88-1.46(8H, m).

실시예 6(12)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤조일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르

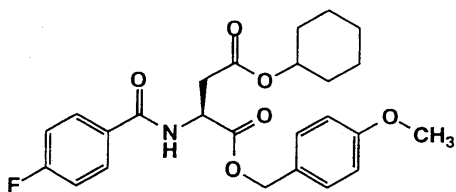


TLC:Rf 0.42(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.83-7.76(2H, m), 7.52-7.39(3H, m), 7.32-7.21(3H, m), 6.91-6.83(2H, m), 5.21(1H, d, J=12.0Hz), 5.11(1H, d, J=12.0Hz), 5.10-5.02(1H, m), 4.77-4.64(1H, m), 3.81(3H, s), 3.11(1H, dd, J=17.0, 4.2Hz), 2.93(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 1.84-1.16(10H, m).

실시예 6(13)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-플루오로벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

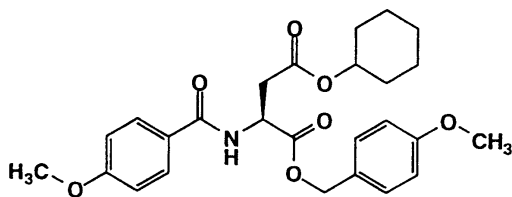


TLC:Rf 0.37(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.86-7.76(2H, m), 7.32-7.06(5H, m), 6.91-6.84(2H, m), 5.20(1H, d, J=11.8Hz), 5.11(1H, d, J=11.8Hz), 5.08-4.99(1H, m), 4.77-4.63(1H, m), 3.81(3H, m), 3.10(1H, dd, J=17.2, 5.0Hz), 2.91(1H, dd, J=17.2, 5.0Hz), 1.84-1.13(10H, m).

실시예 6(14)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-메톡시벤조일)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

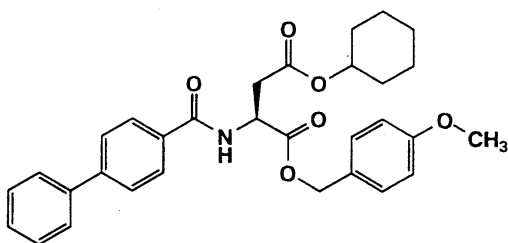


TLC:Rf 0.32(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.80-7.73(2H, m), 7.31-7.15(2H, m), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 6.96-6.85(4H, m), 5.20(1H, d, J=12.0Hz), 5.13(1H, d, J=12.0Hz), 5.08-5.00(1H, m), 4.77-4.63(1H, m), 3.85(3H, s), 3.81(3H, s), 3.09(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.91(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.84-1.09(10H, m).

실시예 6(15)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-페닐벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

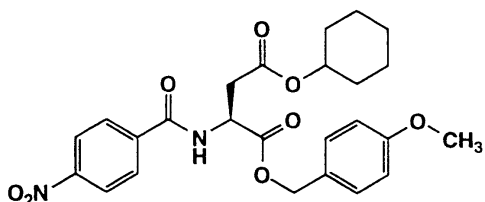


TLC:Rf 0.42(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.91-7.84(2H, m), 7.69-7.58(4H, m), 7.52-7.25(6H, m), 6.92-6.85(2H, m), 5.22(1H, d, J=12.0Hz), 5.11(1H, d, J=12.0Hz), 5.13-5.04(1H, m), 4.80-4.64(1H, m), 3.81(3H, s), 3.12(1H, dd, J=17.2, 4.2Hz), 2.94(1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 1.84-1.14(10H, m).

실시예 6(16)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-니트로벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

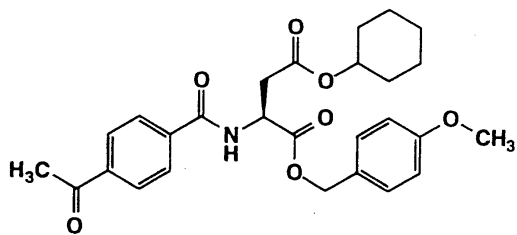


TLC:Rf 0.36(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.32-8.26(2H, m), 7.99-7.92(2H, m), 7.36(1H, br. d, J=7.8Hz), 7.32-7.25(2H, m), 6.92-6.85(2H, m), 5.22(1H, d, J=12.0Hz), 5.12(1H, d, J=12.0Hz), 5.08-5.00(1H, m), 4.78-4.63(1H, m), 3.81(3H, s), 3.13(1H, dd, J=17.2, 4.2Hz), 2.93(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.84-1.14(10H, m).

실시예 6(17)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-아세틸벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

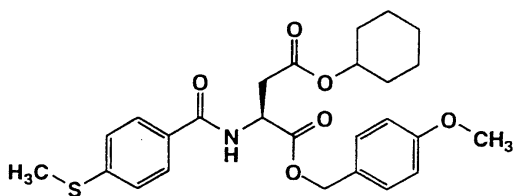


TLC:Rf 0.24(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.05-7.98(2H, m), 7.90-7.85(2H, m), 7.33-7.25(3H, m), 6.92-6.84(2H, m), 5.21(1H, d, J=11.8Hz), 5.12(1H, d, J=11.8Hz), 5.09-5.01(1H, m), 4.78-4.64(1H, m), 3.81(3H, s), 3.12(1H, dd, J=17.0, 4.2Hz), 2.93(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 2.64(3H, s), 1.84-1.18(10H, m).

실시예 6(18)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-메틸티오벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

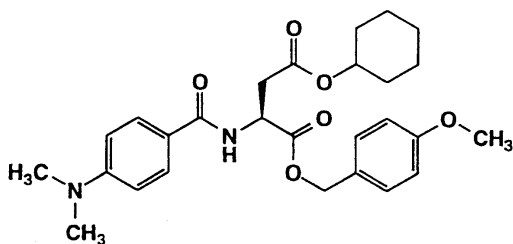


TLC:Rf 0.37(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.75-7.68(2H, m), 7.30-7.22(4H, m), 7.18(1H, br. d, J=7.8Hz), 6.91-6.84(2H, m), 5.20(1H, d, J=11.8Hz), 5.11(1H, d, J=11.8Hz), 5.08-5.00(1H, m), 4.78-4.62(1H, m), 3.81(3H, s), 3.10(1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.91(1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 2.51(3H, s), 1.84-1.12(10H, m).

실시예 6(19)

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-디메틸아미노벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르

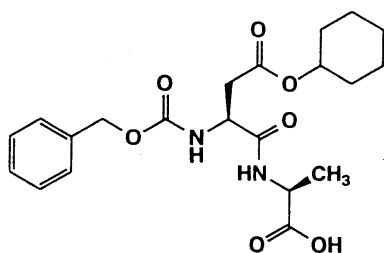


TLC:Rf 0.24(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.74-7.66(2H, m), 7.32-7.25(2H, m), 7.04(1H, br. d, J=7.4Hz), 6.91-6.83(2H, m), 6.69-6.63(2H, m), 5.19(1H, d, J=12.2Hz), 5.11(1H, d, J=12.2Hz), 5.10-5.02(1H, m), 4.78-4.64(1H, m), 3.81(3H, s), 3.09(1H, dd, J=17.0, 4.4Hz), 3.02(6H, s), 2.91(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 1.84-1.16(10H, m).

실시예 6(20)

(2S)-N-((1S)-1-카르복시에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드

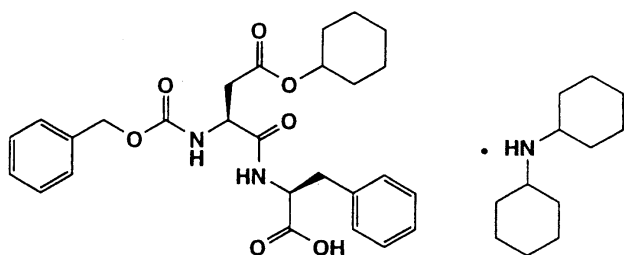


TLC:Rf 0.48(클로로포름:메탄올=8:2);

NMR(CDCl₃+CD₃OD): δ 7.52(1H, d, J=6.2Hz), 7.37-7.28(5H, m), 6.36(1H, d, J=9.2Hz), 5.15(1H, d, J=12.2Hz), 5.07(1H, d, J=12.2Hz), 4.79-4.52(2H, m), 4.42-4.29(1H, m), 2.87(1H, dd, J=16.8, 6.2Hz), 2.74(1H, dd, J=16.8, 5.8Hz), 1.82-1.08(13H, m).

실시예 6(21)

(2S)-N-((1S)-2-페닐-1-카르복시에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드·디시클로헥실아민염

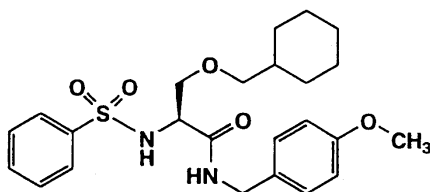


TLC:Rf 0.46(클로로포름:메탄올=8:2);

NMR(CDCl₃+CD₃OD): δ 7.37-7.28(5H, m), 7.19-7.12(5H, m), 5.13(1H, d, J=12.0Hz), 5.01(1H, d, J=12.0Hz), 4.79-4.64(1H, m), 4.61-4.40(2H, m), 3.26-2.66(6H, m), 2.06-1.08(30H, m).

실시예 6(22)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-페닐설폰아미노프로판아미드

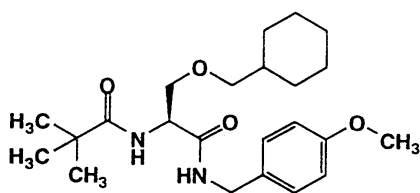


TLC:Rf 0.31(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.91-7.85(2H, m), 7.66-7.48(3H, m), 7.16-7.09(2H, m), 7.00-6.95(1H, m), 6.88-6.80(2H, m), 5.67-5.64(1H, m), 4.36(1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 4.27(1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.82-3.70(5H, m), 3.29-3.21(1H, m), 3.16(1H, dd, J=9.0, 6.2Hz), 3.04(1H, dd, J=9.0, 6.6Hz), 1.72-0.64(11H, m).

실시예 6(23)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-피발로일아미노프로판아미드

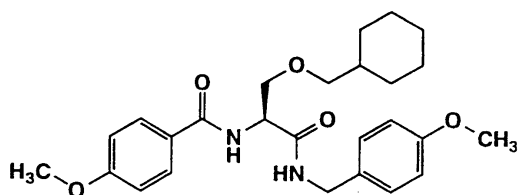


TLC:Rf 0.24(아세트산에틸:헥산=1:2):

NMR(CDCl₃): δ 7.23-7.15(2H, m), 6.89-6.77(3H, m), 6.67(1H, d, J=6.0Hz), 4.50-4.29(3H, m), 3.83-3.76(4H, m), 3.43-3.16(3H, m), 1.72-0.71(20H, m).

실시예 6(24)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(4-메톡시벤조일아미노)프로판아미드

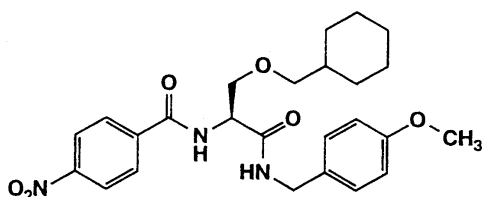


TLC:Rf 0.11(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.83-7.75(2H, m), 7.25-7.17(2H, m), 7.10(1H, d, J=5.8Hz), 6.97-6.82(5H, m), 4.68(1H, ddd, J=10.0, 5.8, 3.8Hz), 4.42(2H, d, J=5.4Hz), 3.95(1H, dd, J=9.2, 4.0Hz), 3.86(3H, s), 3.80(3H, s), 3.49(1H, t, J=9.2Hz), 3.36(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.24(1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 1.76-0.74(11H, m).

실시예 6(25)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(4-니트로벤조일아미노)프로판아미드

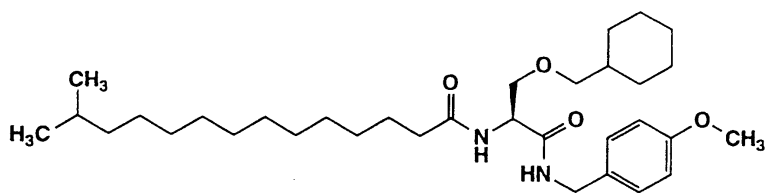


TLC:Rf 0.26(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.33-8.26(2H, m), 8.01-7.94(2H, m), 7.38(1H, d, J=5.8Hz), 7.25-7.18(2H, m), 6.95-6.83(3H, m), 4.67(1H, ddd, J=9.6, 5.8, 4.0Hz), 4.48(1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.38(1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.92(1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 3.80(3H, s), 3.49(1H, t, J=9.2Hz), 3.37(1H, dd, J=9.6, 6.2Hz), 3.24(1H, dd, J=9.6, 6.6Hz), 1.74-0.70(11H, m).

실시예 6(26)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(12-메틸트리데실카르보닐아미노)프로판아미드

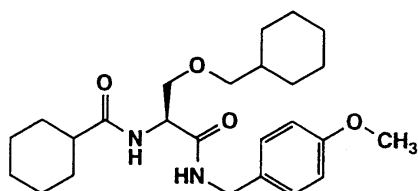


TLC:Rf 0.60(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.23-7.15(2H, m), 6.89-6.82(2H, m), 6.81-6.70(1H, m), 6.41(1H, d, J=6.2Hz), 4.50(1H, ddd, J=8.4, 6.6, 4.4Hz), 4.39(2H, d, J=6.2Hz), 3.86-3.73(4H, m), 3.39(1H, t, J=8.8Hz), 3.30(1H, dd, J=9.4, 6.0Hz), 3.19(1H, dd, J=9.4, 6.2Hz), 2.22(1H, t, J=7.0Hz), 1.74-0.70(38H, m).

실시예 6(27)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드

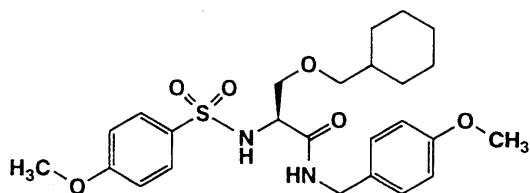


TLC:Rf 0.48(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.22-7.15(2H, m), 6.89-6.73(3H, m), 6.43(1H, d, J=6.4Hz), 4.48(1H, ddd, J=8.2, 6.4, 4.2Hz), 4.46-4.29(2H, m), 3.82-3.73(4H, m), 3.38(1H, t, J=8.4Hz), 3.31(1H, dd, J=9.2, 6.4Hz), 3.20(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 2.14(1H, tt, J=11.6, 4.0Hz), 1.94-0.71(21H, m).

실시예 6(28)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(4-메톡시페닐설폰아미노)프로판아미드

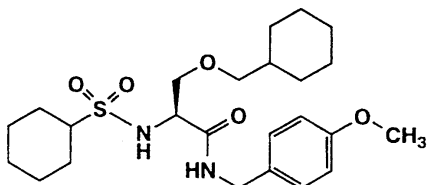


TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.83-7.76(2H, m), 7.16-7.09(2H, m), 7.05-6.94(3H, m), 6.88-6.80(2H, m), 5.55(1H, d, J=5.4Hz), 4.38(1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.28(1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 3.88(3H, s), 3.82-3.67(5H, m), 3.26(1H, dd, J=8.8, 6.4Hz), 3.17(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.05(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 1.74-0.79(11H, m).

실시예 6(29)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-시클로헥실설폰아미노프로판아미드

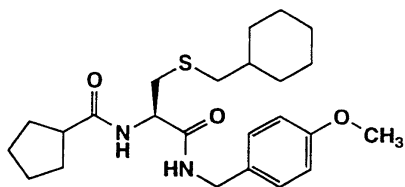


TLC:Rf 0.24(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.23-7.16(2H, m), 7.01(1H, t, J=4.8Hz), 6.90-6.82(2H, m), 5.23(1H, d, J=6.6Hz), 4.40(2H, d, J=5.8Hz), 4.06-3.97(1H, m), 3.85(1H, dd, J=9.2, 4.0Hz), 3.80(3H, s), 3.55(1H, dd, J=9.2, 7.2Hz), 3.28(1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 3.20(1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 2.90(1H, tt, J=11.8, 3.2Hz), 2.28-2.08(2H, m), 1.93-1.82(2H, m), 1.76-1.04(15H, m), 0.94-0.70(2H, m).

실시예 6(30)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로펜틸카르보닐아미노프로판아미드

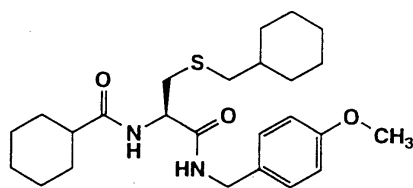


TLC:Rf 0.19(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.05(3H, m), 6.87-6.80(2H, m), 6.59(1H, d, J=7.0Hz), 4.62-4.52(1H, m), 4.39(1H, dd, J=15.0, 5.8Hz), 4.31(1H, dd, J=15.0, 5.4Hz), 3.78(3H, s), 2.93(1H, dd, J=13.4, 5.4Hz), 2.79(1H, dd, J=13.4, 7.4Hz), 2.66-2.50(1H, m), 2.45(2H, d, J=7.0Hz), 1.95-0.78(19H, m).

실시예 6(31)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드

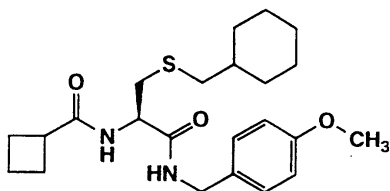


TLC:Rf 0.27(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.16(2H, m), 6.89-6.78(3H, m), 6.46(1H, d, J=6.8Hz), 4.52-4.42(1H, m), 4.38(2H, d, J=5.8Hz), 3.79(3H, s), 2.95(1H, dd, J=13.6, 5.0Hz), 2.74(1H, dd, J=13.6, 8.0Hz), 2.47(2H, d, J=7.0Hz), 2.20-2.05(1H, m), 1.92-0.82(21H, m).

실시예 6(32)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로부틸카르보닐아미노프로판아미드

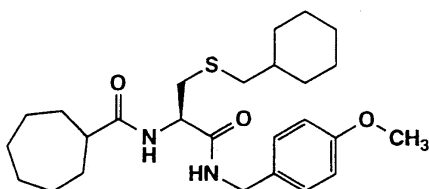


TLC:Rf 0.15(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 6.80-6.72(1H, br), 6.35(1H, d, J=7.0Hz), 4.52-4.38(3H, m), 3.80(3H, s), 3.09-2.91(2H, m), 2.73(1H, dd, J=8.0, 14.0Hz), 2.48(2H, d, J=6.6Hz), 2.38-2.07(4H, m), 2.06-1.32(8H, m), 1.27-1.08(3H, m), 1.03-0.89(2H, m).

실시예 6(33)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로헥틸카르보닐아미노프로판아미드

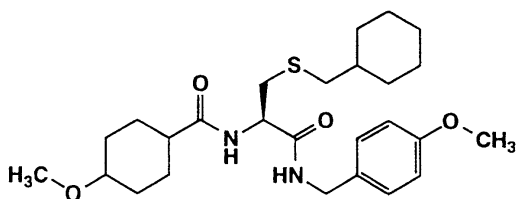


TLC:Rf 0.30(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 6.86(2H, d, J=8.6Hz), 6.80-6.74(1H, br), 6.37(1H, d, J=7.0Hz), 4.50-4.37(3H, m), 3.80(3H, s), 2.95(1H, dd, J=5.6, 14.0Hz), 2.74(1H, dd, J=8.0, 14.0Hz), 2.47(2H, d, J=6.6Hz), 2.35-2.20(1H, m), 1.95-1.33(18H, m), 1.30-1.08(3H, m), 1.03-0.90(2H, m).

실시예 6(34)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-메톡시시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 6(35)의 화합물의 이성체에 해당함.)

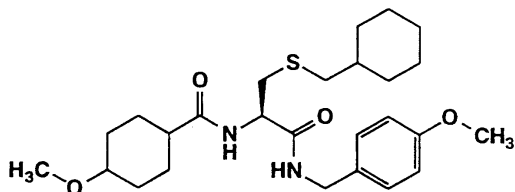
저극성체

TLC:Rf 0.46(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.82-6.79(1H, br), 6.49(1H, d, J=7.0Hz), 4.51-4.37(3H, m), 3.80(3H, s), 3.46-3.39(1H, m), 3.29(3H, s), 2.95(1H, dd, J=5.6, 14.0Hz), 2.73(1H, dd, J=8.0, 14.0Hz), 2.47(2H, d, J=6.6Hz), 2.28-2.13(1H, m), 2.00-1.59(12H, m), 1.51-0.93(7H, m).

실시예 6(35)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-메톡시시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 6(34)의 화합물의 이성체에 해당함.)

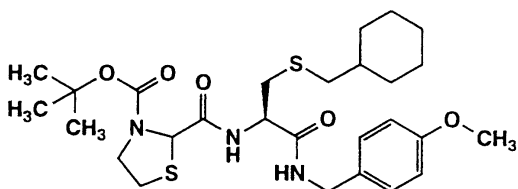
고극성체

TLC:Rf 0.33(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.77(1H, t, J=5.8Hz), 6.48(1H, d, J=7.0Hz), 4.50-4.37(3H, m), 3.80(3H, s), 3.35(3H, s), 3.12(1H, tt, J=4.2, 10.6Hz), 2.94(1H, dd, J=5.1, 13.9Hz), 2.72(1H, dd, J=8.1, 13.9Hz), 2.47(2H, d, J=6.6Hz), 2.17-2.03(3H, m), 2.00-1.57(8H, m), 1.51-0.93(9H, m).

실시예 6(36)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-*t*-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

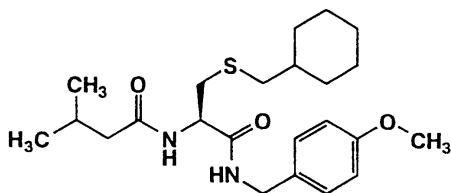


TLC:Rf 0.29(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.23(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 5.23(1H, bs), 4.56-4.44(1H, m), 4.44-4.22(2H, m), 4.00-3.84(1H, m), 3.81-3.63(1H, m), 3.77(3H, s), 3.40-2.65(4H, m), 2.42(2H, d, J=7Hz), 1.91-1.58(6H, m), 1.58-1.10(3H, m), 1.45 및 1.40(9H, s), 1.05-0.80(2H, m).

실시예 6(37)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-메틸프로필카르보닐아미노)프로판아미드

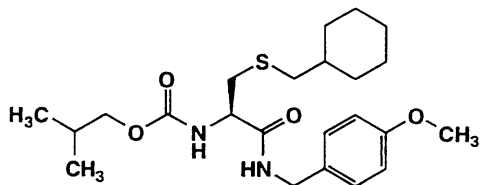


TLC:Rf 0.36(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.26-7.16(2H, m), 6.91-6.76(3H, m), 6.43(1H, d, J=8Hz), 4.50(1H, td, J=8, 5Hz), 4.38(2H, d, J=6Hz), 3.80(3H, s), 2.95(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.76(1H, dd, J=14, 8Hz), 2.47(2H, d, J=7Hz), 2.20-1.95(3H, m), 1.89-1.56(6H, m), 1.56-1.05(3H, m), 1.05-0.78(2H, m), 0.94(3H, d, J=7Hz), 0.93(3H, d, J=7Hz).

실시예 6(38)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-메틸프로필옥시카르보닐아미노)프로판아미드

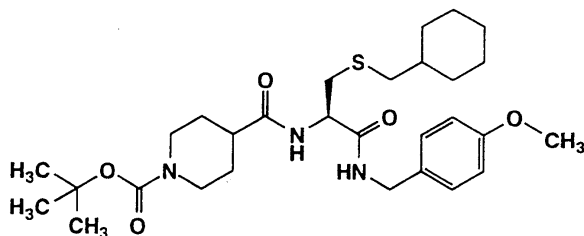


TLC:Rf 0.53(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.26-7.15(2H, m), 6.92-6.80(2H, m), 6.75-6.58(1H, m), 5.58(1H, d, J=8Hz), 4.40(2H, d, J=6Hz), 4.27(1H, d, J=8, 5Hz), 3.85(2H, d, J=7Hz), 3.80(3H, s), 2.99(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.82(1H, dd, J=14, 8Hz), 2.44(2H, d, J=7Hz), 2.02-1.55(6H, m), 1.55-1.03(4H, m), 1.03-0.77(2H, m), 0.92(6H, d, J=7Hz).

실시예 6(39)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

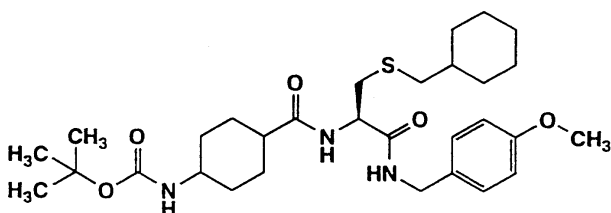


TLC:Rf 0.17(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=8.2Hz), 6.87(2H, d, J=8.2Hz), 6.79-6.73(1H, br), 6.54(1H, d, J=7.2Hz), 4.50-4.38(3H, m), 4.16-4.10(2H, br), 3.80(3H, s), 2.93(1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 2.81-2.67(3H, m), 2.48(2H, d, J=7.0Hz), 2.29(1H, tt, J=4.0, 11.8Hz), 1.83-1.57(9H, m), 1.46(9H, s), 1.36-0.84(6H, m).

실시예 6(40)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-(t-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



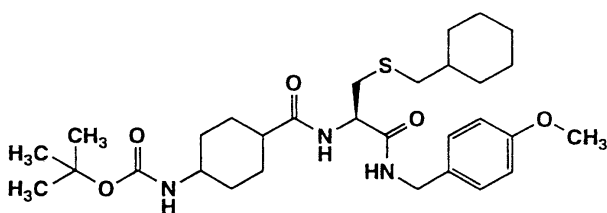
(t-부톡시카르보닐아미노기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 6(41)의 화합물의 이성체에 해당함.)

TLC:Rf 0.27(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 6.94-6.82(3H, m), 6.61(1H, d, J=6.8Hz), 4.71(1H, d, J=8.0Hz), 4.54-4.44(1H, m), 4.38(2H, d, J=5.4Hz), 3.79-3.65(4H, m), 2.92(1H, dd, J=5.4, 13.8Hz), 2.75(1H, dd, J=8.0, 13.8Hz), 2.47(2H, d, J=6.6Hz), 2.30-2.15(1H, br), 1.92-1.53(13H, m), 1.44(9H, s), 1.26-1.08(4H, m), 1.00-0.83(2H, m).

실시예 6(41)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-(t-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



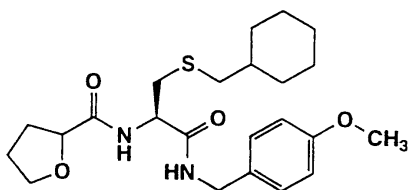
(t-부톡시카르보닐아미노기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 6(40)의 화합물의 이성체에 해당함.)

TLC:Rf 0.27(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.78-6.73(1H, br), 6.48(1H, d, J=6.6Hz), 4.49-4.37(4H, m), 3.80(3H, s), 3.51-3.30(1H, br), 2.93(1H, dd, J=5.1, 13.9Hz), 2.72(1H, dd, J=8.1, 13.9Hz), 2.48(2H, d, J=6.6Hz), 2.14-1.53(14H, m), 1.44(9H, s), 1.27-1.07(4H, m), 1.00-0.83(2H, m).

실시예 6(42)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

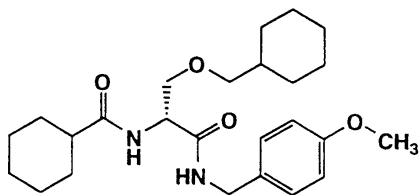


TLC:Rf 0.27(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 7.43(1H, t, J=10.6Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 6.85(2H, d, J=8.8Hz), 6.80-6.71(1H, br), 4.55-4.31(4H, m), 4.05-3.83(2H, m), 3.79(3H, s), 3.00-2.74(2H, m), 2.45(2H, t, J=6.6Hz), 2.36-1.62(9H, m), 1.51-1.07(4H, m), 1.03-0.90(2H, m).

실시예 6(43)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드

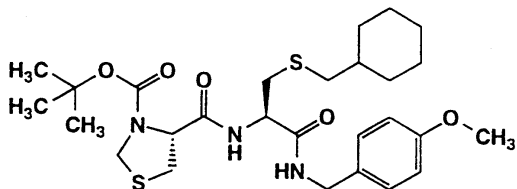


TLC:Rf 0.31(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.14(2H, m), 6.93-6.72(3H, m), 6.43(1H, d, J=6Hz), 4.49(1H, ddd, J=8, 6, 4Hz), 4.43-4.28(2H, m), 3.84-3.73(1H, m), 3.80(3H, s), 3.45-3.33(1H, m), 3.29(1H, dd, J=9, 5Hz), 3.21(1H, dd, J=9, 6Hz), 2.24-2.06(1H, m), 1.95-0.70(21H, m).

실시예 6(44)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-1-일카르보닐아미노)프로판아미드

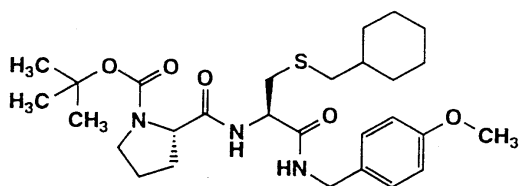


TLC:Rf 0.29(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.27-7.17(2H, m), 6.90-6.80(2H, m), 4.67-4.43(4H, m), 4.32(1H, d, J=15Hz), 4.30(1H, d, J=15Hz), 3.76(3H, s), 3.42-3.30(1H, m), 3.12(1H, dd, J=12, 5Hz), 3.00-2.70(2H, m), 2.41(2H, d, J=6Hz), 1.90-0.78(11H, m), 1.45(9H, s).

실시예 6(45)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2S)-1-t-부톡시카르보닐피롤리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

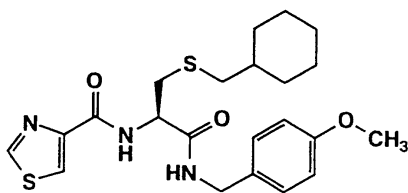


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

NMR(DMSO-d₆): δ 8.03-7.97(1H, m), 7.57(1H, d, J=8.8Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 6.85(2H, d, J=8.8Hz), 4.45-4.40(1H, m), 4.21(2H, d, J=7.5Hz), 4.15-4.12(1H, m), 3.73(3H, s), 3.40-3.30(2H, m), 2.85(1H, dd, J=15.0, 8.7Hz), 2.76(1H, dd, J=15.0, 6.3Hz), 2.42(2H, d, J=13.0Hz), 2.11-2.03(1H, m), 1.88-1.72(4H, m), 1.69-1.58(3H, m), 1.45-1.33(2H, m), 1.26-1.10(3H, m), 0.98-0.92(2H, m).

실시예 6(46)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

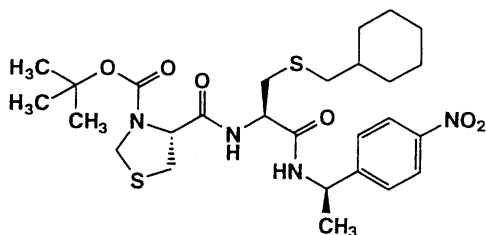


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.77(1H, d, J=1.8Hz), 8.18(1H, d, J=7.8Hz), 8.12(1H, d, J=1.8Hz), 7.25-7.18(2H, m), 6.88-6.81(3H, m), 4.78-4.68(1H, m), 4.51-4.33(2H, m), 3.79(3H, s), 3.16(1H, dd, J=14.0, 5.6Hz), 2.92(1H, dd, J=14.0, 7.4Hz), 2.57-2.41(2H, m), 1.88-0.80(11H, m).

실시예 6(47)

(2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

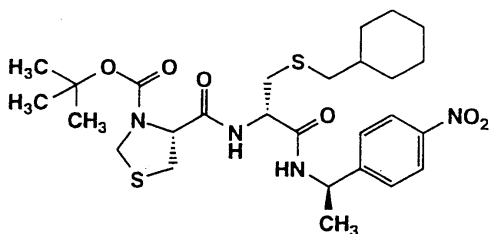


TLC:Rf 0.67(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.19-8.12(2H, m), 7.58-7.32(3H, m), 7.12(1H, d, J=8.0Hz), 5.20-5.06(1H, m), 4.67-4.46(4H, m), 3.40-3.15(3H, m), 2.75(1H, dd, J=13.6, 5.8Hz), 2.38-2.14(2H, m), 1.80-0.64(23H, m).

실시예 6(48)

(2S)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

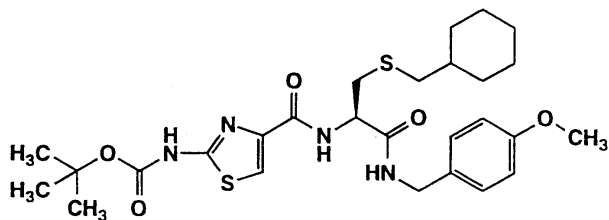


TLC:Rf 0.61(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.21-8.14(2H, m), 7.58-7.30(3H, m), 7.05(1H, d, J=7.4Hz), 5.19-5.05(1H, m), 4.65-4.47(4H, m), 3.37-3.06(3H, m), 2.79(1H, dd, J=13.8, 6.2Hz), 2.50(1H, dd, J=12.4, 6.6Hz), 2.40(1H, dd, J=12.4, 7.0Hz), 1.90-0.78(23H, m).

실시예 6(49)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-t-부톡시카르보닐아미노티아졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

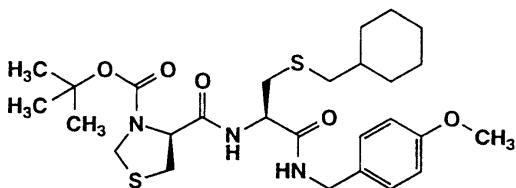


TLC:Rf 0.28(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CDC₃Cl₃): δ 8.09(1H, bs), 7.91(1H, bd, J=8Hz), 7.66(1H, s), 7.25-7.15(2H, m), 6.89-6.78(3H, m), 4.66(1H, td, J=8, 6), 4.50-4.28(2H, m), 3.80(3H, s), 3.07(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.91(1H, dd, J=14, 8Hz), 2.48(2H, d, J=7Hz), 1.90-0.78(11H, m), 1.56(9H, s).

실시예 6(50)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4S)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

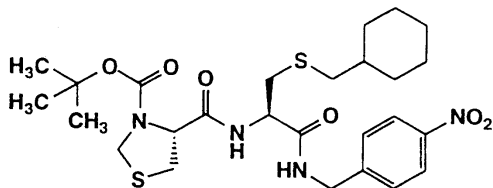


TLC:Rf 0.34(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.27-7.17(2H, m), 6.90-6.80(2H, m), 4.66-4.43(4H, m), 4.40-4.23(2H, m), 3.78(3H, s), 3.43-3.30(1H, m), 3.16(1H, dd, J=12, 6Hz), 3.08-2.75(1H, m), 2.78(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.41(2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80(11H, m), 1.43(9H, s).

실시예 6(51)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

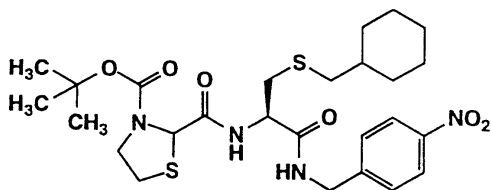


TLC:Rf 0.36(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 8.25-8.15(2H, m), 7.61-7.51(2H, m), 4.70-4.41(6H, m), 3.45-3.32(1H, m), 3.22-3.08(1H, m), 3.04-2.72(2H, m), 2.45(2H, d, J=7Hz), 1.91-0.80(11H, m), 1.45(9H, s).

실시예 6(52)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

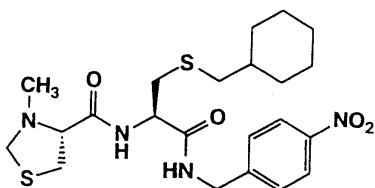


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 8.23-8.14(2H, m), 7.61-7.49(2H, m), 5.22(1H, bs), 4.62-4.42(3H, m), 4.00-3.87(1H, m), 3.80-3.64(1H, m), 3.33-2.70(4H, m), 2.45(2H, d, J=7Hz), 1.91-0.80(11H, m), 1.45 및 1.40(9H, s).

실시예 6(53)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-메틸티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

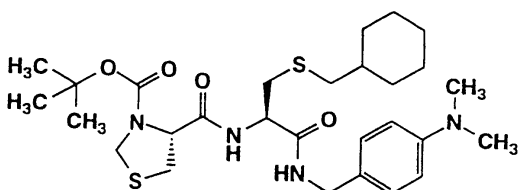


TLC:Rf 0.32(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.23-8.16(2H, m), 7.89(1H, d, J=7.4Hz), 7.49-7.42(2H, m), 7.20-7.09(1H, m), 4.61(1H, dd, J=15.6, 6.2Hz), 4.50(1H, dd, J=15.6, 5.8Hz), 4.51-4.40(1H, m), 4.18(1H, d, J=9.8Hz), 3.89(1H, dd, J=9.8, 1.0Hz), 3.79(1H, dd, J=7.4, 2.6Hz), 3.52(1H, dd, J=11.0, 2.6Hz), 3.13(1H, dd, J=11.0, 7.4Hz), 2.98-2.80(2H, m), 2.47(3H, s), 2.45(2H, d, J=7.4Hz), 1.88-0.80(11H, m).

실시예 6(54)

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

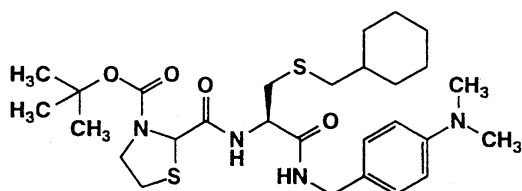


TLC:Rf 0.35(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.20-7.10(2H, m), 6.77-6.67(2H, m), 4.67-4.43(4H, m), 4.29(1H, d, J=16Hz), 4.28(1H, d, J=16Hz), 3.41-3.30(1H, m), 3.12(1H, dd, J=12, 5Hz), 3.00-2.65(8H, m), 2.41(2H, d, J=7Hz), 1.88-0.80(11H, m), 1.45(9H, s).

실시예 6(55)

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

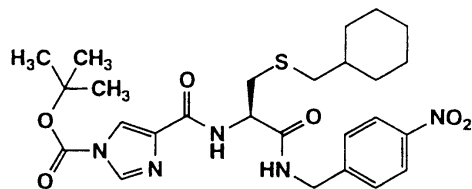


TLC:Rf 0.29(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.20-7.10(2H, m), 6.77-6.67(2H, m), 5.23(1H, bs), 4.55-4.43(1H, m), 4.40-4.16(2H, m), 4.00-3.84(1H, m), 3.79-3.63(1H, m), 3.30-2.66(10H, m), 2.42(2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80(11H, m), 1.45 및 1.42(9H, s).

실시예 6(56)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(1-t-부톡시카르보닐이미다졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

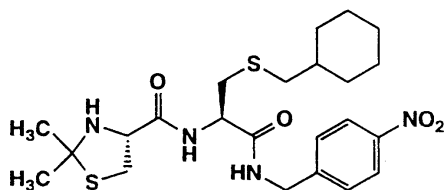


TLC:Rf 0.48(염화메틸렌:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.03(1H, d, J=1.4Hz), 7.98(1H, d, J=1.4Hz), 7.85(1H, d, J=7.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(1H, t, J=6.2Hz), 4.78-4.68(1H, m), 4.57(2H, d, J=6.2Hz), 3.12(1H, dd, J=5.8, 13.6Hz), 2.96(1H, dd, J=7.0, 13.6Hz), 2.50(2H, d, J=6.6Hz), 1.88-1.36(15H, m), 1.30-0.90(5H, m).

실시예 6(57)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-2,2-디메틸티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

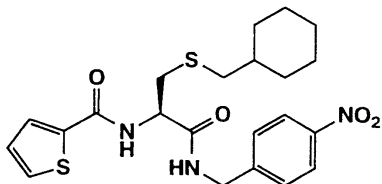


TLC:Rf 0.47(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.24-8.17(2H, m), 7.81(1H, bd, J=8Hz), 7.50-7.42(2H, m), 7.09(1H, bt J=6Hz), 4.68-4.45(3H, m), 4.16(1H, t, J=7Hz), 3.45(1H, dd, J=11, 8Hz), 3.37(1H, dd, J=11, 7Hz), 2.97(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.82(1H, dd, J=14, 8Hz), 2.62-2.35(1H, b), 2.49(2H, d, J=7Hz), 1.88-0.78(11H, m), 1.65(3H, s), 1.57(3H, s).

실시예 6(58)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티오펜-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

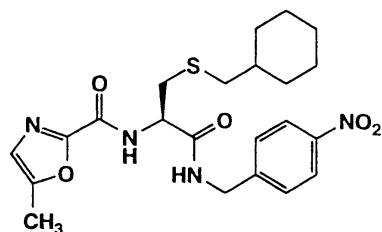


TLC:Rf 0.20(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.58-7.52(2H, m), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.31-7.25(1H, br), 7.11(1H, dd, J=3.6, 5.2Hz), 7.04(1H, d, J=6.6Hz), 4.77-4.49(3H, m), 3.13(1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.87(1H, dd, J=8.2, 14.0Hz), 2.54(2H, d, J=7.0Hz), 1.88-1.37(6H, m), 1.33-0.82(5H, m).

실시예 6(59)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(5-메틸옥사졸-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

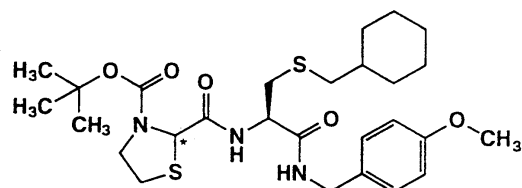


TLC:Rf 0.48(염화메틸렌:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.81(1H, d, J=7.4Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(1H, t, J=5.4Hz), 6.88(1H, d, J=1.2Hz), 4.75-4.49(3H, m), 3.09(1H, dd, J=5.8, 13.8Hz), 2.90(1H, dd, J=7.6, 13.8Hz), 2.59-2.46(2H, m), 2.41(3H, d, J=1.2Hz), 1.88-1.37(6H, m), 1.34-0.81(5H, m).

실시예 6(60)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(3-tert-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

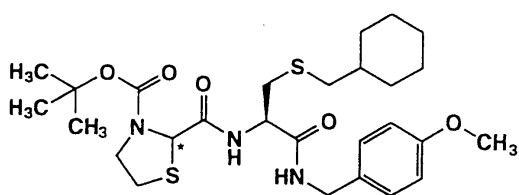
$[\alpha]_D = -40.4$ (c 0.1, CHCl_3);

TLC:Rf 0.19(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl_3): δ 7.21(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.13-6.85(2H, br), 6.84(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.24(1H, s), 4.57-4.46(1H, m), 4.37(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.90-3.80(2H, m), 3.79(3H, s), 3.22-3.03(2H, m), 2.95(1H, dt, $J=5.2, 11.0\text{Hz}$), 2.81(1H, dd, $J=7.0, 14.0\text{Hz}$), 2.50-2.32(2H, m), 1.85-1.56(6H, m), 1.41(9H, s), 1.30-0.77(5H, m).

실시예 6(61)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

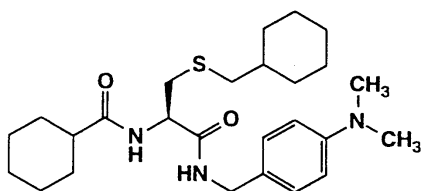
$[\alpha]_D = +22.0$ (c 0.11, CHCl_3);

TLC:Rf 0.19(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl_3): δ 7.43-7.25(1H, br), 7.21(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.90-6.78(3H, m), 5.16(1H, s), 4.61-4.20(3H, m), 3.94-3.81(2H, br), 3.79(3H, s), 3.40-3.02(2H, br), 2.96(1H, dt, $J=5.0, 11.0\text{Hz}$), 2.76(1H, dd, $J=7.0, 13.8\text{Hz}$), 2.50-2.31(2H, m), 1.83-1.57(6H, m), 1.42(9H, s), 1.29-0.77(5H, m).

실시예 6(62)

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드

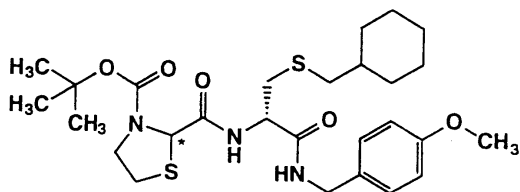


TLC:Rf 0.58(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl_3): δ 7.17-7.13(2H, m), 6.79-6.69(3H, m), 6.51(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50-4.44(1H, m), 4.34(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 2.96-2.90(7H, m), 2.74(1H, dd, $J=13.5, 8.1\text{Hz}$), 2.49(1H, dd, $J=12.9, 6.9\text{Hz}$), 2.44(1H, dd, $J=12.9, 6.6\text{Hz}$), 2.18-2.08(1H, m), 1.98-0.83(21H, m).

실시예 6(63)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

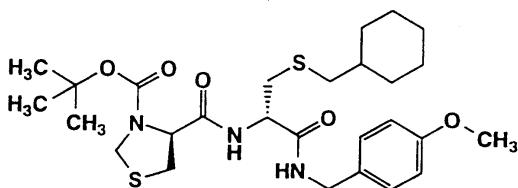
$[\alpha]_D^{25} + 31.11$ (c 1.08, CHCl_3);

TLC: Rf 0.19 (아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl_3): δ 7.21(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.10-6.73(4H, m), 5.24(1H, s), 4.57-4.45(1H, m), 4.38(2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.88-3.73(5H, m), 3.20-3.11(2H, m), 2.99-2.92(1H, m), 2.79(1H, dd, $J=13.8, 7.2\text{Hz}$), 2.48-2.35(2H, m), 1.83-1.58(5H, m), 1.51-1.37(10H, m), 1.28-1.05(3H, m), 0.98-0.83(2H, m).

실시예 6(64)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4S)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

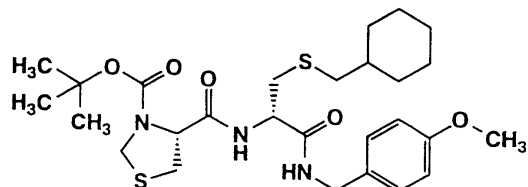


TLC: Rf 0.57 (아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CD_3OD): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.88-6.81(2H, m), 4.65-4.45(4H, m), 4.35(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.26(1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 3.75(3H, s), 3.35(1H, dd, $J=12.2, 7.4\text{Hz}$), 3.11(1H, dd, $J=12.2, 4.8\text{Hz}$), 2.98-2.72(2H, m), 2.41(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.88-0.80(20H, m).

실시예 6(65)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

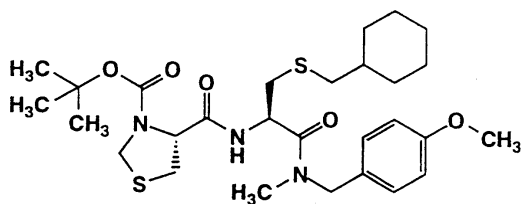


TLC: Rf 0.61 (아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CD_3OD): δ 7.25-7.17(2H, m), 6.88-6.81(2H, m), 4.64-4.44(4H, m), 4.32(2H, br. s), 3.75(3H, s), 3.35(1H, dd, $J=12.2, 7.4\text{Hz}$), 3.13(1H, dd, $J=12.2, 5.4\text{Hz}$), 2.97(1H, br. s), 2.76(1H, dd, $J=13.6, 8.4\text{Hz}$), 2.40(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.88-0.80(20H, m).

실시예 6(66)

(2R)-N-메틸-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

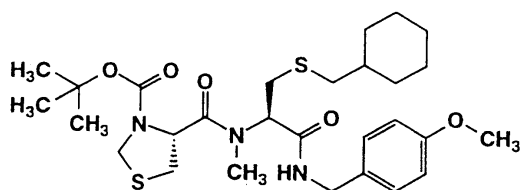


TLC:Rf 0.28(아세트산:에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.02(3H, m), 6.90-6.83(2H, m), 5.16-5.06(1H, m), 4.90-4.38(5H, m), 3.80-3.79(3H, m), 3.39-3.16(2H, m), 3.03-2.69(5H, m), 2.44-2.23(2H, m), 1.85-0.76(20H, m).

실시예 6(67)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-N'-메틸-N'-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐)아미노)프로판아미드

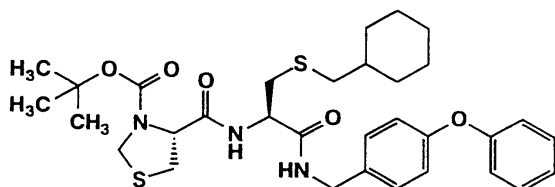


TLC:Rf 0.37(아세트산:에틸:헥산=1:2);

NMR(CD₃OD): δ 7.23-7.17(2H, m), 6.86-6.82(2H, m), 5.18-5.00(2H, m), 4.70-4.66(1H, m), 4.49-4.18(3H, m), 3.76 및 3.75(3H, s), 3.54-2.68(7H, m), 2.47-2.43(2H, m), 1.90-1.60(5H, m), 1.50-1.05(4H, m), 1.44 및 1.33(9H, m), 1.05-0.87(2H, m).

실시예 6(68)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

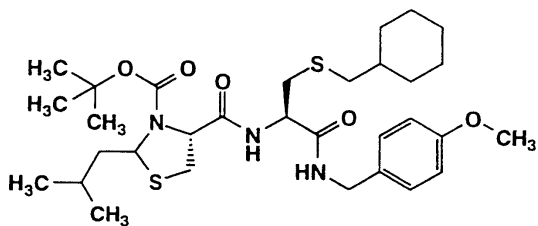


TLC:Rf 0.58(아세트산:에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.36-7.23(5H, m), 7.15-7.07(2H, m), 7.01-6.91(4H, m), 4.65-4.32(6H, m), 3.33-3.13(3H, m), 2.79(1H, dd, J=14.1, 6.3Hz), 2.45-2.30(2H, m), 1.83-0.78(20H, m).

실시예 6(69)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS, 4R)-3-t-부톡시카르보닐-2-(2-메틸프로필)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

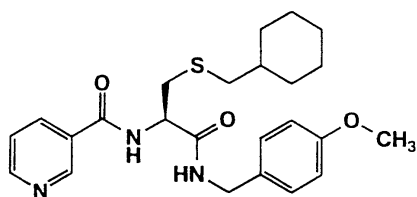


TLC:Rf 0.32(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.19(3H, m), 7.14(1H, d, J=8Hz), 6.86-6.80(2H, m), 5.20-5.07(1H, m), 4.64(1H, t, J=7Hz), 4.63-4.52(1H, m), 4.43(1H, dd, J=15, 6Hz), 4.32(1H, dd, J=15, 6Hz), 3.78(3H, s), 3.36-3.15(3H, m), 2.78(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.46-2.24(2H, m), 1.91-1.53(8H, m), 1.50-1.30(10H, m), 1.30-1.03(3H, m), 1.00-0.78(8H, m).

실시예 6(70)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(피리딘-3-일카르보닐아미노)프로판아미드

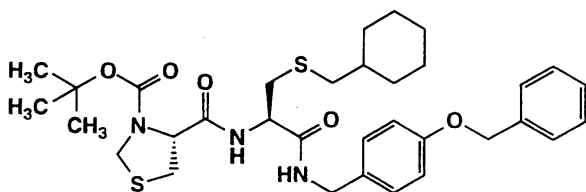


TLC:Rf 0.19(아세트산에틸:헥산=3:1);

NMR(CDCl₃): δ 9.04(1H, dd, J=3, 1Hz), 8.75(1H, dd, J=5, 2Hz), 8.10(1H, ddd, J=8, 3, 2Hz), 7.39(1H, ddd, J=8, 5, 1Hz), 7.43-7.36(1H, m), 7.26-7.19(2H, m), 6.97-6.90(1H, m), 6.90-6.83(2H, m), 4.72-4.63(1H, m), 4.43(1H, dd, J=15, 6Hz), 4.42(1H, dd, J=15, 6Hz), 3.79(3H, s), 3.09(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.84(1H, dd, J=14, 8Hz), 2.54(1H, dd, J=12, 7Hz), 2.52(2H, dd, J=12, 7Hz), 1.86-1.59(5H, m), 1.56-1.39(1H, m), 1.30-1.03(3H, m), 1.00-0.85(2H, m).

실시예 6(71)

(2R)-N-(4-벤질옥시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

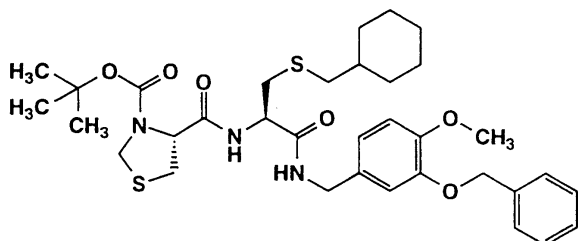


TLC:Rf 0.63(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.44-7.18(8H, m), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 6.93-6.88(2H, m), 5.04(2H, s), 4.65-4.21(6H, m), 3.32-3.12(3H, m), 2.78(1H, dd, J=13.8, 6.3Hz), 2.44-2.30(2H, m), 1.80-0.78(20H, m).

실시예 6(72)

(2R)-N-(3-벤질옥시-4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

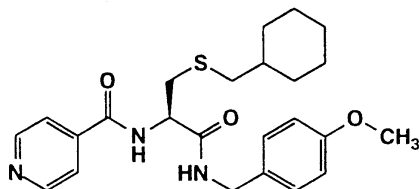


TLC:Rf 0.46(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.47-7.25(5H, m), 7.00(1H, d, J=1.4Hz), 6.92-6.83(2H, m), 5.09(2H, s), 4.63-4.42(4H, m), 4.35(1H, d, J=14.8Hz), 4.24(1H, d, J=14.8Hz), 3.81(3H, s), 3.41-3.30(1H, m), 3.12(1H, dd, J=5.0, 12.2Hz), 3.00-2.71(2H, br), 2.40(2H, d, J=7.0Hz), 1.89-1.59(5H, m), 1.54-1.31(10H, m), 1.29-1.08(3H, m), 1.04-0.76(2H, m).

실시예 6(73)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(피리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

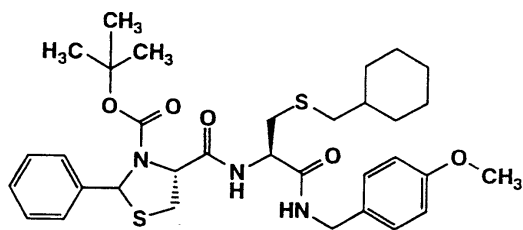


TLC:Rf 0.23(아세트산에틸: 염화메틸렌=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.79-8.72(2H, m), 7.66-7.61(2H, m), 7.47(1H, d, J=6Hz), 7.26-7.19(2H, m), 6.96-6.84(3H, m), 4.69-4.61(1H, m), 4.43(1H, dd, J=15, 6Hz), 4.42(1H, dd, J=15, 6Hz), 3.80(3H, s), 3.08(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.82(1H, dd, J=14, 9Hz), 2.54(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.53(2H, dd, J=14, 7Hz), 1.86-1.75(2H, m), 1.75-1.59(3H, m), 1.55-1.39(1H, m), 1.30-1.03(3H, m), 1.03-0.85(2H, m).

실시예 6(74)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS, 4R)-3-t-부톡시카르보닐-2-페닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

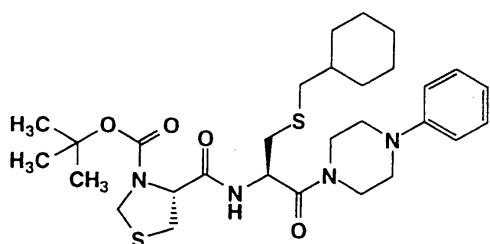


TLC:Rf 0.26(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.53-7.20(m, 9H), 6.85-6.79(m, 2H), 5.99(bs, 1H), 4.80(dd, J=8, 5Hz, 1H), 4.72-4.60(b, 1H), 4.44(dd, J=15, 6Hz, 1H), 4.31(dd, J=15, 6Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.47(dd, J=12, 5Hz, 1H), 3.36(dd, J=12, 8Hz, 1H), 3.25-3.10(b, 1H), 2.85-2.73(m, 1H), 2.38(dd, J=12, 6Hz, 1H), 2.29(dd, J=12, 8Hz, 1H), 1.78-1.56(m, 5H), 1.47-1.00(m, 13H), 0.94-0.74(m, 2H).

실시예 6(75)

(4R)-N-((1R)-2-시클로헥실메틸티오-1-(4-페닐피페라진-1-일카르보닐)에틸)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일 카르복스아미드

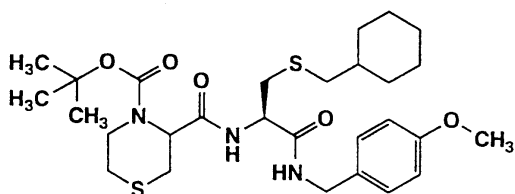


TLC:Rf 0.57(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.32-7.26(m, 2H), 7.20-7.05(br. s, 1H), 6.95-6.89(m, 2H), 5.14-5.07(m, 1H), 4.80-4.58(m, 2H), 4.40(d, J=9.3Hz, 1H), 3.88-3.66(m, 4H), 3.38(dd, J=11.7, 2.7Hz, 1H), 3.25-3.16(m, 5H), 2.91(dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.77(dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.44(d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.59(m, 5H), 1.54-1.34(m, 10H), 1.30-1.04(m, 3H), 0.99-0.84(m, 2H).

실시예 6(76)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-4-t-부톡시카르보닐티오모르폴린-3-일카르보닐아미노) 프로판아미드

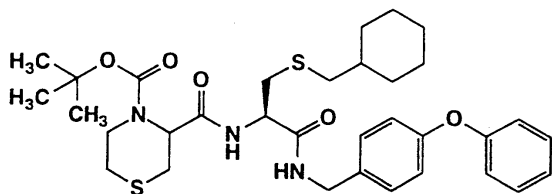


TLC:Rf 0.34(아세트산에틸:헥산=2:3);

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.26-7.18(m, 2H), 7.06-6.82(m, 4H), 5.00(bs, 1H), 4.63-4.52(m, 1H), 4.50-4.10(m, 3H), 3.79(s, 3H), 3.30-3.05(m, 3H), 2.89-2.57(m, 3H), 2.53-2.28(m, 3H), 1.85-1.56(m, 5H), 1.55-1.35(m, 10H), 1.30-1.03(m, 3H), 1.00-0.81(m, 2H).

실시예 6(77)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-4-t-부톡시카르보닐티오모르폴린-3-일카르보닐아미노)프로판아미드

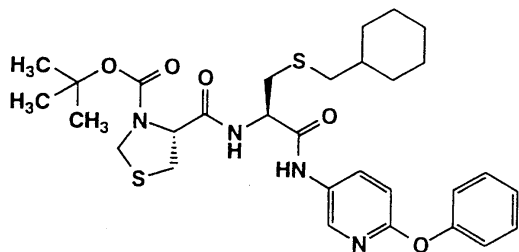


TLC:Rf 0.27(아세트산:에틸:헥산=1:2);

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.37-7.29(m, 2H), 7.29-7.22(m, 2H), 7.14-7.07(m, 1H), 7.05-6.90(m, 6H), 5.06-4.93(m, 1H), 4.65-4.10(m, 4H), 3.35-3.00(m, 3H), 2.91-2.57(m, 3H), 2.55-2.30(m, 3H), 1.84-1.56(m, 5H), 1.56-1.35(m, 10H), 1.30-1.03(m, 3H), 1.00-0.83(m, 2H).

실시예 6(78)

(2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

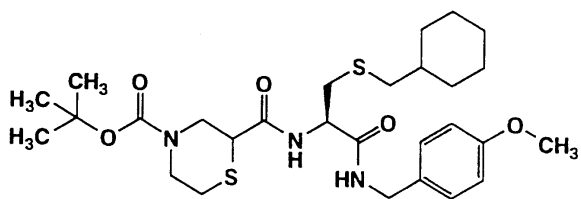


TLC:Rf 0.57(아세트산:에틸:헥산=1:1);

¹H NMR(CDCl₃): δ 8.93(br. s, 1H), 8.49(br. s, 1H), 8.20(d, J=7.5Hz, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.24-7.08(m, 4H), 6.86(d, J=9.0Hz, 1H), 4.80-4.70(m, 1H), 4.66(dd, J=7.2, 3.9Hz, 1H), 4.60(d, J=9.9Hz, 1H), 4.55(d, J=9.9Hz, 1H), 3.41-3.27(m, 3H), 2.84(dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.48-2.33(m, 2H), 1.82-1.58(m, 5H), 1.54-1.35(m, 10H), 1.28-1.02(m, 3H), 0.96-0.78(m, 2H).

실시예 6(79)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-4-t-부톡시카르보닐티오모르폴린-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

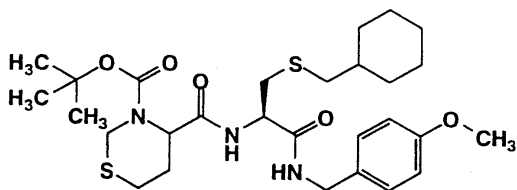


TLC:Rf 0.27(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.65-7.30(b, 1H), 7.24-7.18(m, 2H), 6.90-6.83(m, 2H), 6.77-6.67(b, 1H), 4.51-4.04(m, 4H), 3.92-3.46(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.40-3.29(m, 1H), 3.03-2.92(m, 1H), 2.90-2.67(m, 2H), 2.60-2.49(m, 1H), 2.49-2.42(m, 2H), 1.94-1.55(m, 5H), 1.53-1.33(m, 10H), 1.30-1.04(m, 3H), 1.00-0.83(m, 2H).

실시예 6(80)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-tert-부톡시카르보닐-1, 3-피히드로티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

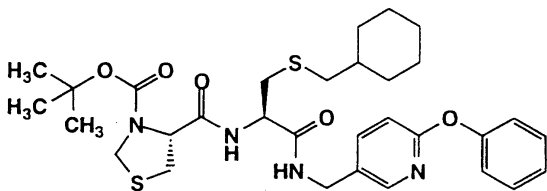


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:헥산=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.17(m, 2H), 7.04-6.93 및 6.79-6.68(m, 2H), 6.90-6.82(m, 2H), 4.86-4.20(m, 6H), 3.79(s, 3H), 3.04-2.70(m, 3H), 2.66-2.37(m, 4H), 2.07-1.85(m, 1H), 1.85-1.55(m, 5H), 1.53-1.33(m, 10H), 1.30-1.04(m, 3H), 1.00-0.83(m, 2H).

실시예 6(81)

(2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일메틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-tert-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

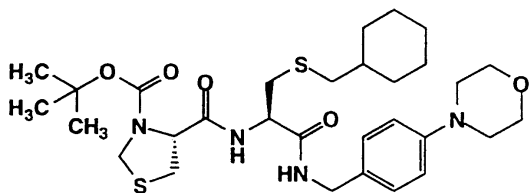


TLC:Rf 0.56(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.50-7.35(m, 3H), 7.22-7.16(m, 1H), 7.14-7.08(m, 3H), 6.84(d, J=8.4Hz, 1H), 4.68-4.31(m, 6H), 3.35-3.20(m, 3H), 2.78(dd, J=13.8, 6.0, 1H), 2.44-2.28(m, 2H), 1.82-1.60(m, 5H), 1.51-1.36(m, 10H), 1.32-1.08(m, 3H), 0.98-0.80(m, 2H).

실시예 6(82)

(2R)-N-(4-(모르폴린-4-일)벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

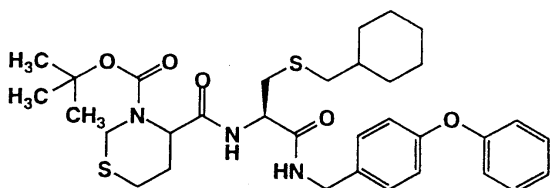


TLC:Rf 0.34(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.20(d, J=8.7Hz, 1H), 7.17-7.12(m, 2H), 6.84(d, J=8.7Hz, 2H), 4.64(dd, J=6.6, 4.2Hz, 1H), 4.58(br.s, 2H), 4.44(d, J=9.3Hz, 1H), 4.41-4.28(m, 2H), 3.87-3.84(m, 4H), 3.31(dd, J=12.3, 3.9, 1H), 3.26(dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 3.20(br.s, 1H), 3.19-3.11(m, 4H), 2.78(dd, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 2.44-2.28(m, 2H), 1.82-1.60(m, 5H), 1.5-1.34(m, 10H), 1.31-1.04(m, 3H), 0.96-0.80(m, 2H).

실시예 6(83)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4RS)-3-t-부톡시카르보닐-1,3-피피드르티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

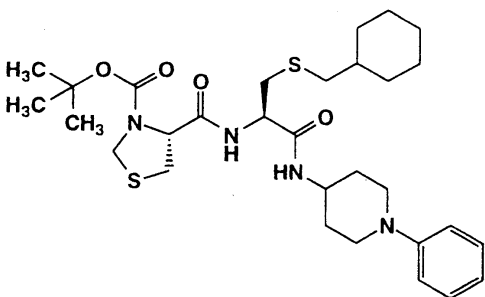


TLC:Rf 0.33(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CD₃OD): δ 7.37-7.25(m, 4H), 7.13-7.06(m, 1H), 6.99-6.89(m, 4H), 4.94-4.30(m, 6H), 3.08-2.87(m, 2H), 2.87-2.76(m, 1H), 2.68-2.50(m, 1H), 2.50-2.30(m, 3H), 2.08-1.76(m, 3H), 1.76-1.60(m, 3H), 1.60-1.35(m, 10H), 1.35-1.07(m, 3H), 1.03-0.85(m, 2H).

실시예 6(84)

(2R)-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

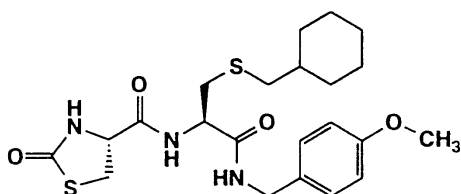


TLC:Rf 0.46(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.24-7.18(m, 2H), 6.97(dd, J=8.7, 0.9Hz, 2H), 6.81(t, J=7.5Hz, 1H), 4.65-4.56(m, 2H), 4.50-4.45(m, 2H), 3.86-3.76(m, 1H), 3.68-3.57(br, 2H), 3.43-3.32(br, 1H), 3.16(dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.94-2.77(m, 4H), 2.46(d, J=6.6Hz, 2H), 2.00-1.79(br, 4H), 1.78-1.59(m, 5H), 1.52-1.38(m, 10H), 1.33-1.09(m, 3H), 1.01-0.89(m, 2H).

실시예 6(85)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-2-옥소티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

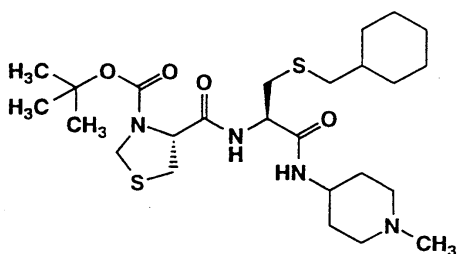


TLC:Rf 0.30(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.72-7.58(1H, m), 7.30-7.11(3H, m), 7.11-6.96(1H, m), 6.89-6.79(2H, m), 4.59(1H, q, J=7Hz), 4.45-4.18(3H, m), 3.78(3H, s), 3.69(1H, dd, J=11, 8Hz), 3.57(1H, dd, J=11, 5Hz), 2.86(2H, d, J=7Hz), 2.43(2H, d, J=7Hz), 1.86-0.75(11H, m).

실시예 6(86)

(2R)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-*t*-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

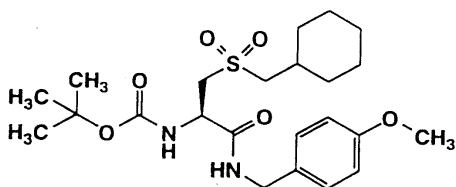


TLC:Rf 0.44(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(CD₃OD): δ 4.65-4.56(m, 2H), 4.49-4.43(m, 2H), 3.72-3.62(m, 1H), 3.42-3.33(m, 1H), 3.14(dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.93-2.70(br, 4H), 2.45(d, J=6.9Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 2.26-2.14(br, 2H), 1.93-1.79(br, 4H), 1.76-1.37(m, 15H), 1.33-1.09(m, 3H), 1.02-0.88(m, 2H).

실시예 7

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설폰-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



실시에 2(80)에서 제조한 화합물(147 mg)의 염화메틸렌(5 ml) 용액을 -78℃로 냉각시킨 후, m-클로로과벤조산(117 mg)을 첨가하여 1시간 10분 교반하였다. 반응 혼합 용액을 실온까지 상승시키면서 3.5시간 교반하였다. 반응 혼합 용액에 m-클로로과벤조산(10 mg)을 첨가하여 1시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 클로로포름으로 희석하여, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 티오황산나트륨 수용액, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하였다. 잔류물을 재결정(아세트산에틸)에 의해 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(101 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.25(아세트산에틸:헥산=1:2);

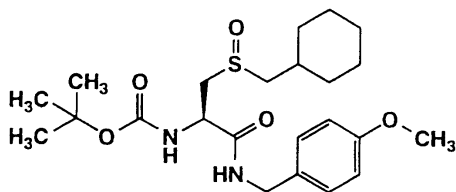
NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.17(2H, m), 7.00(1H, t, J=5.6Hz), 6.89-6.82(2H, m), 5.84(1H, d, J=8.2Hz), 4.66(1H, dt, J=8.0, 5.0Hz), 4.47(1H, dd, J=15.0, 5.8Hz), 4.31(1H, dd, J=15.0, 5.6Hz), 3.79(3H, s), 3.70(1H, dd, J=14.6, 5.0Hz), 3.39(1H, dd, J=14.6, 5.2Hz), 3.09-2.91(2H, m), 2.16-0.96(20H, m).

실시예 7(1)~7(4)

실시에 2(80), 실시예 2(90), 실시예 2(95) 및 실시예 6(31)에서 제조한 화합물을 실시예 7과 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 7(1)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

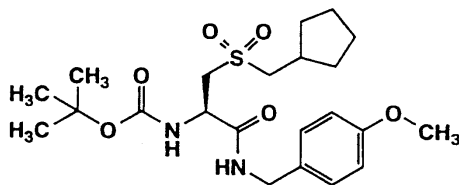


TLC:Rf 0.51(메탄올:클로로포름=1:19);

NMR(CDCl₃): δ 7.65(0.33H, br.s), 7.37-7.17(2.67H, m), 6.89-6.81(2H, m), 6.39-6.27(0.67H, m), 5.87(0.33H, d, J=5.8Hz), 4.80-4.60(1H, m), 4.51-4.28(2H, m), 3.79(3H, s), 3.34-3.21(1H, m), 3.01-2.86(1H, m), 2.78-2.66(1H, m), 2.55-2.45(1H, m), 2.02-0.92(20H, m).

실시예 7(2)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메틸설포닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

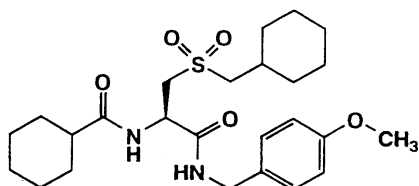


TLC:Rf 0.21(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.99(1H, t, J=4.8Hz), 6.90-6.82(2H, m), 5.84(1H, d, J=8.0Hz), 4.71-4.62(1H, m), 4.47(1H, dd, J=14.6, 6.2Hz), 4.32(1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.81-3.68(4H, m), 3.40(1H, dd, J=15.0, 5.2Hz), 3.20(1H, dd, J=14.2, 6.8Hz), 3.11(1H, dd, J=14.2, 6.8Hz), 2.46-2.26(1H, m), 2.05-1.91(2H, m), 1.75-1.19(15H, m).

실시예 7(3)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드

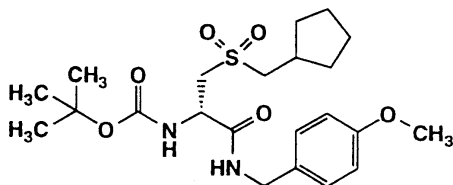


TLC:Rf 0.18(클로로포름:아세트산에틸=100:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.26-7.15(3H, m), 6.93-6.82(3H, m), 4.84(1H, td, J=6.6, 4.4Hz), 4.44(1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.31(1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.79(3H, s), 3.63(1H, dd, J=15.0, 4.4Hz), 3.30(1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 3.17(1H, dd, J=14.2, 6.6Hz), 3.07(1H, dd, J=14.2, 6.2Hz), 2.24-1.00(22H, m).

실시예 7(4)

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메틸설포닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



TLC:Rf 0.22(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.17(2H, m), 6.97(1H, L J=5.4Hz), 6.90-6.82(2H, m), 5.82(1H, d, J=8.4Hz), 4.71-4.62(1H, m), 4.48(1H, dd, J=14.8, 6.4Hz), 4.32(1H, dd, J=14.8, 5.4Hz), 3.79-3.68(4H, m), 3.39(1H, dd, J=14.6, 5.0Hz), 3.21(1H, dd, J=14.2, 7.4Hz), 3.11(1H, dd, J=14.2, 7.0Hz), 2.46-2.30(1H, m), 2.05-1.91(2H, m), 1.75-1.17(15H, m).

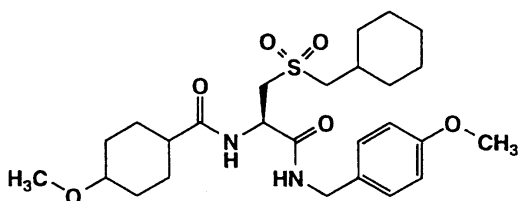
실시예 8~실시예 8(12)

실시예 7 및 실시예 7(1)에서 제조한 화합물을, 실시예 6과 동일 목적으로 조작함으로써 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

또, 실시예 8(8)의 화합물의 제조시에는 (+)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르복실산을 이용하였다.

실시예 8

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(4-메톡시시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 8(1)의 화합물의 이성체에 해당함.)

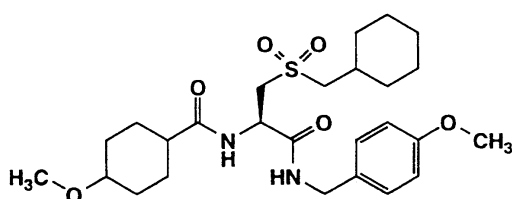
고극성체

TLC:Rf 0.68(아세트산에틸);

NMR(CDCl₃): δ 7.30-7.24(1H, m), 7.22-7.15(2H, m), 6.97(1H, d, J=6.6Hz), 6.89-6.82(2H, m), 4.90-4.81(1H, m), 4.42(1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.30(1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 3.79(3H, s), 3.60(1H, dd, J=15.0, 4.8Hz), 3.45-3.26(5H, m), 3.15(1H, dd, J=14.0, 6.2Hz), 3.05(1H, dd, J=14.0, 6.2Hz), 2.28-1.00(20H, m).

실시예 8(1)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(4-메톡시시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 8의 화합물의 이성체에 해당함.)

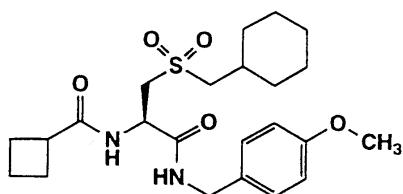
저극성체

TLC:Rf 0.59(아세트산에틸);

NMR(CDCl₃): δ 7.28-7.14(3H, m), 6.94(1H, d, J=7.0Hz), 6.89-6.82(2H, m), 4.91-4.82(1H, m), 4.42(1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.30(1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.79(3H, s), 3.60(1H, dd, J=15.0, 4.8Hz), 3.38-3.24(4H, m), 3.18-2.99(3H, m), 2.21-1.00(20H, m).

실시예 8(2)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-시클로부틸카르보닐아미노프로판아미드

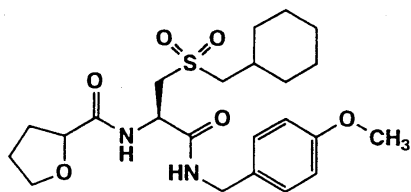


TLC:Rf 0.26(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.30-7.15(3H, m), 6.89-6.78(3H, m), 4.89-4.80(1H, m), 4.43(1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.31(1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 3.79(3H, s), 3.62(1H, dd, J=15.0, 4.2Hz), 3.31(1H, dd, J=15.0, 6.6Hz), 3.23-2.98(3H, m), 2.38-1.01(17H, m).

실시예 8(3)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

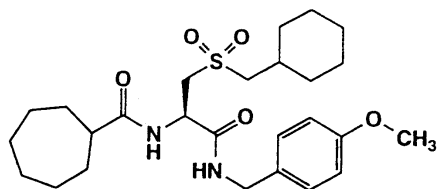


TLC:Rf 0.14(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.82-7.77(1H, m), 7.23-7.05(3H, m), 6.89-6.82(2H, m), 4.99-4.90(0.5H, m), 4.85-4.75(0.5H, m), 4.49-4.27(3H, m), 4.09-3.79(5H, m), 3.73-3.33(2H, m), 3.21-2.94(2H, m), 2.38-0.98(15H, m).

실시예 8(4)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-시클로헥틸카르보닐아미노프로판아미드

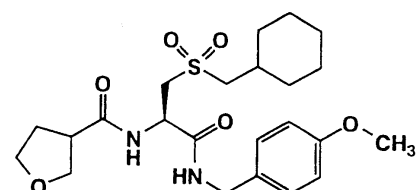


TLC:Rf 0.14(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.26-7.15(3H, m), 6.89-6.82(3H, m), 4.88-4.79(1H, m), 4.44(1H, dd, J=14.8, 6.0Hz), 4.30(1H, dd, J=14.8, 5.6Hz), 3.79(3H, s), 3.61(1H, dd, J=15.0, 4.4Hz), 3.31(1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 3.17(1H, dd, J=14.0, 6.2Hz), 3.06(1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 2.38-1.00(24H, m).

실시예 8(5)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(테트라히드로푸란-3-일카르보닐아미노)프로판아미드

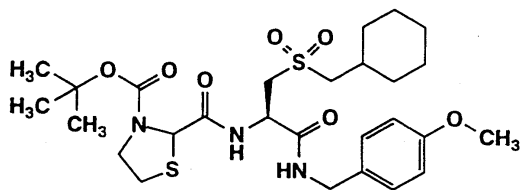


TLC:Rf 0.08(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.15(3H, m), 7.02(1H, d, J=7.0Hz), 6.90-6.82(2H, m), 4.88-4.80(1H, m), 4.43(1H, dd, J=14.8, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=14.8, 5.6Hz), 4.01-3.73(7H, m), 3.64-3.54(1H, m), 3.39-3.27(1H, m), 3.21-2.89(3H, m), 2.20-1.00(13H, m).

실시예 8(6)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((2RS)-3-*t*-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

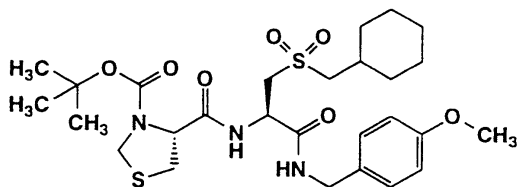


TLC:Rf 0.32(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.23(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 5.20(s) 및 5.16(bs)(1H), 4.97-4.84(1H, m), 4.42-4.23(2H, m), 4.02-3.85(1H, m), 3.84-3.60(2H, m), 3.77(3H, s), 3.53-3.10(2H, m), 3.08-2.90(3H, m), 2.20-1.58(6H, m), 1.44 및 1.40(9H, s), 1.35-1.00(5H, m).

실시예 8(7)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((4R)-3-*t*-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

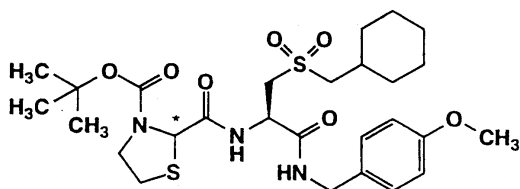


TLC:Rf 0.61(염화메틸렌:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.96(1H, brs), 7.67(1H, brs), 7.25-7.22(2H, m), 6.84-6.82(2H, m), 5.02-4.91(1H, m), 4.62-4.42(4H, m), 4.30(1H, dd, J=14.4, 5.0Hz), 4.06-3.92(1H, m), 3.78(3H, s), 3.34-3.15(3H, m), 2.93-2.72(2H, m), 2.10-1.59(6H, m), 1.40(9H, s), 1.50-0.85(5H, m).

실시예 8(8)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(3-*t*-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

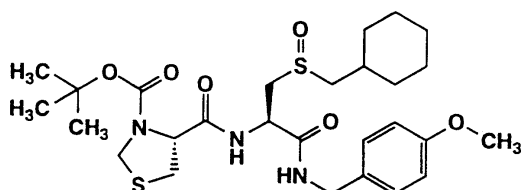
[α]_D=+ 1.23(c 1.31, CHCl₃);

TLC:Rf 0.63(염화메틸렌:아세트산에틸=2:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.23-7.18(2H, m), 6.86-6.81(2H, m), 5.16(1H, br), 4.96-4.84(1H, m), 4.40-4.23(2H, m), 4.00-3.82(1H, m), 3.80-3.50(2H, m), 3.75(3H, s), 3.50-3.10(2H, m), 3.09-2.95(1H, m), 3.00(2H, d, J=6.2Hz), 2.17-1.80(3H, m), 1.80-1.55(3H, m), 1.39(9H, s), 1.42-1.00(5H, m).

실시예 8(9)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일카르보닐아미노)프로판아미드

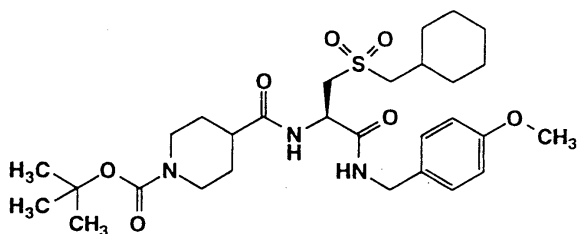


TLC:Rf 0.65(클로로포름:메탄올=14:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.23-7.18(2H, m), 6.87-6.83(2H, m), 4.90-4.75(1H, m), 4.63-4.45(3H, m), 4.34-4.32(2H, m), 3.76(3H, s), 3.41-3.05(4H, m), 2.84-2.59(2H, m), 2.01-1.60(6H, m), 1.43 및 1.42(9H, s), 1.43-1.00(5H, m).

실시예 8(10)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

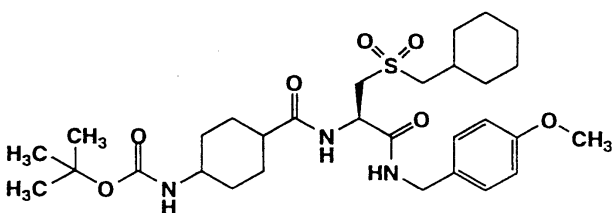


TLC:Rf 0.25(아세트산에틸:클로로포름=2:3);

NMR(CDCl₃): δ 7.28-7.15(3H, m), 6.97(1H, d, J=6.6Hz), 6.90-6.82(2H, m), 4.88-4.79(1H, m), 4.43(1H, dd, J=14.2, 5.8Hz), 4.31(1H, dd, J=14.2, 5.4Hz), 4.22-4.04(2H, m), 3.79(3H, s), 3.61(1H, dd, J=15.2, 4.8Hz), 3.30(1H, dd, J=15.2, 6.6Hz), 3.16(1H, dd, J=14.4, 6.6Hz), 3.06(1H, dd, J=14.4, 6.2Hz), 2.79-2.66(2H, m), 2.39-1.00(25H, m).

실시예 8(11)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(4-t-부톡시카르보닐아미노시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



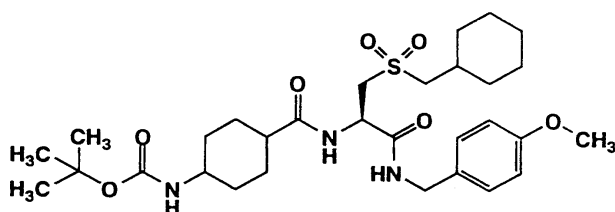
(t-부톡시카르보닐아미노기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 8(12)의 화합물의 이성체에 해당함.)

TLC:Rf 0.17(아세트산에틸:클로로포름=3:7);

NMR(CDCl₃): δ 7.27-7.15(3H, m), 6.97(1H, d, J=7.0Hz), 6.90-6.82(2H, m), 4.90-4.81(1H, m), 4.67(1H, d, J=7.6Hz), 4.43(1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.31(1H, dd, J=14.6, 6.0Hz), 3.79-3.57(5H, m), 3.32(1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 3.17(1H, dd, J=14.2, 6.6Hz), 3.05(1H, dd, J=14.2, 6.2Hz), 2.34-1.00(29H, m).

실시예 8(12)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(4-t-부톡시카르보닐아미노시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드



(t-부톡시카르보닐아미노기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 8(11)의 화합물의 이성체에 해당함.)

TLC:Rf 0.17(아세트산에틸:클로로포름=3:7);

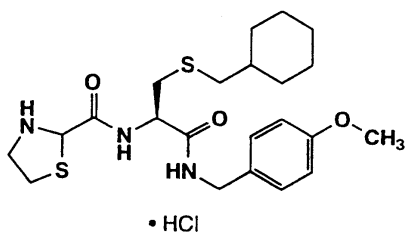
NMR(CDCl₃): δ 7.28-7.14(3H, m), 6.95(1H, d, J=6.6Hz), 6.89-6.82(2H, m), 4.88-4.79(1H, m), 4.47-4.24(3H, m), 3.79(3H, s), 3.60(1H, dd, J=15.0, 4.8Hz), 3.50-3.25(2H, m), 3.15(1H, dd, J=14.4, 6.4Hz), 3.05(1H, dd, J=14.4, 6.2Hz), 2.18-0.96(29H, m).

실시예 9~실시예 9(16)

실시예 6(36), 실시예 6(39), 실시예 6(40), 실시예 6(41), 실시예 6(44), 실시예 6(47), 실시예 6(50)~실시예 6(52), 실시예 6(54)~실시예 6(56), 실시예 6(71), 실시예 6(72), 실시예 6(84) 및 실시예 8(6)에서 제조한 화합물을 참고예 4와 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 9

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

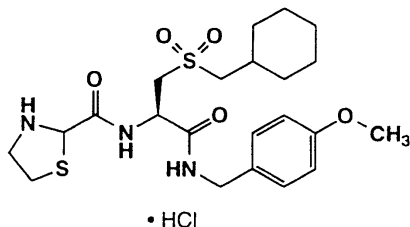


TLC:Rf 0.27(염화메틸렌:메탄올=97:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.22(2H, d, J=9Hz), 6.85(2H, d, J=9Hz), 5.41 및 5.39(1H, s), 4.55-4.44(1H, m), 4.36-4.26(2H, m), 3.85-3.70(1H, m), 3.76(3H, s), 3.70-3.52(1H, m), 3.40-3.10(2H, m), 3.00-2.84(1H, m), 2.84-2.68(1H, m), 2.46-2.38(2H, m), 1.90-1.55(5H, m), 1.55-1.08(4H, m), 1.07-0.77(2H, m).

실시예 9(1)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

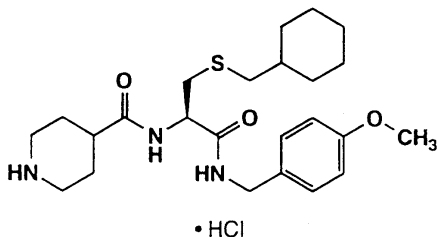


TLC:Rf 0.25(염화메틸렌:메탄올=97:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.22(2H, d, J=9Hz), 6.86(2H, d, J=9Hz), 5.44(s) 및 5.37(1H, s), 5.03-4.93(1H, m), 4.42-4.22(2H, m), 3.84-3.34(4H, m), 3.77(3H, s), 3.34-3.12(2H, m), 3.05(2H, d, J=6Hz), 2.10-1.83(3H, m), 1.83-1.58(3H, m), 1.50-1.00(5H, m).

실시예 9(2)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(피페리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

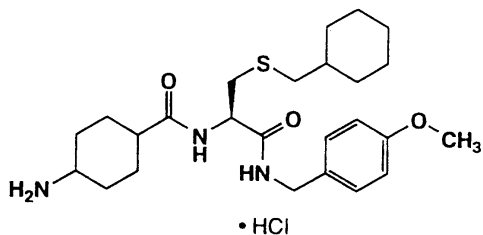


TLC:Rf 0.19(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 9.06-8.90(1H, br), 8.74-8.52(2H, m), 8.19(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 4.48-4.37(1H, m), 4.21(2H, d, J=6.0Hz), 3.73(3H, s), 3.33-3.23(2H, br), 2.96-2.76(3H, m), 2.59(1H, dd, J=8.8, 13.4Hz), 2.55-2.43(1H, m), 2.39(2H, d, J=7.0Hz), 1.94-1.52(9H, m), 1.49-1.03(4H, m), 0.99-0.77(2H, m).

실시예 9 (3)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-아미노시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드·염산염



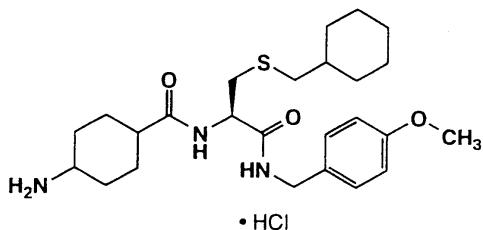
(아미노기가 치환되고 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 9(4)의 화합물의 이성체에 해당함)

TLC:Rf 0.16(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 8.49(1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.06-7.85(4H, m), 7.18(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.86(2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.47-4.36(1H, m), 4.21(2H, d, $J=6.0$ Hz), 3.73(3H, s), 3.17-3.04(1H, br), 2.82(1H, dd, $J=5.6, 13.4$ Hz), 2.64(1H, dd, $J=8.6, 13.4$ Hz), 2.44-2.31(3H, m), 1.99-1.49(12H, m), 1.46-1.03(5H, m), 0.98-0.76(2H, m).

실시예 9(4)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-아미노시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드·염산염



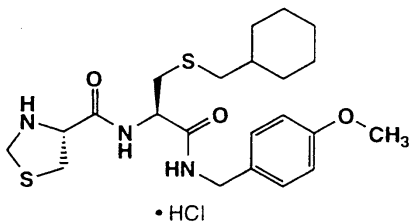
(아미노기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 9(3)의 화합물의 이성체에 해당함.)

TLC:Rf 0.11(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 8.53-8.47(1H, br), 8.05-7.94(4H, br), 7.17(2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.85(2H, d, $J=8.4$ Hz), 4.45-4.35(1H, br), 4.19(2H, br), 3.72(3H, s), 3.16(1H, d, $J=5.2$ Hz), 3.04-2.88(1H, br), 2.78(1H, dd, $J=5.8, 13.2$ Hz), 2.59(1H, dd, $J=8.2, 13.2$ Hz), 2.38(2H, d, $J=6.6$ Hz), 2.35-2.08(2H, br), 1.98-1.55(8H, m), 1.49-1.02(7H, m), 0.99-0.77(2H, m).

실시예 9(5)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

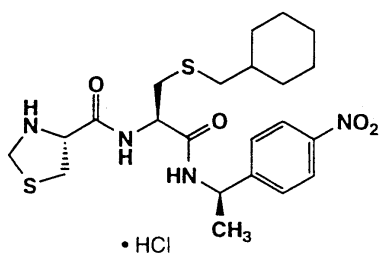


TLC:Rf 0.26(염화메틸렌:메탄올=97:3);

NMR(CD₃OD): δ 7.27-7.17(2H, m), 6.93-6.80(2H, m), 4.61-4.47(2H, m), 4.41(2H, s), 4.33(1H, d, J=14Hz), 4.31(1H, d, J=14Hz), 3.77(3H, s), 3.55(1H, dd, J=12, 7), 3.22(1H, dd, J=12, 7Hz), 2.92(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.80(1H, dd, J=14, 8Hz), 2.43(2H, d, J=6Hz), 1.90-0.80(11H, m).

실시예 9(6)

(2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

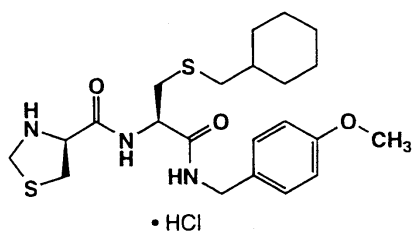


TLC:Rf 0.74(메탄올:클로로포름=5:95);

NMR(CD₃OD): δ 8.92(1H, d, J=7.2Hz), 8.21-8.14(2H, m), 7.60-7.54(2H, m), 5.12-4.98(1H, m), 4.55(2H, t, J=7.0Hz), 4.44(1H, d, J=10.2Hz), 4.38(1H, d, J=10.2Hz), 3.51(1H, dd, J=12.2, 7.4Hz), 3.12(1H, dd, J=12.2, 7.0Hz), 2.94(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.80(1H, dd, J=13.4, 8.2Hz), 2.50(2H, d, J=6.6Hz), 1.93-0.85(14H, m).

실시예 9(7)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4S)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

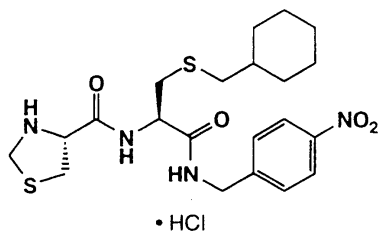


TLC:Rf 0.44(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.29-7.18(2H, m), 6.91-6.81(2H, m), 4.65-4.51(2H, m), 4.44(1H, d, J=11Hz), 4.43(1H, d, J=11Hz), 4.32(2H, m), 3.77(3H, s), 3.59(1H, dd, J=12, 8Hz), 3.38-3.26(1H, m), 2.97(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.76(1H, dd, J=14, 9Hz), 2.42(2H, d, J=7Hz), 1.89-0.80(11H, m).

실시예 9 (8)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

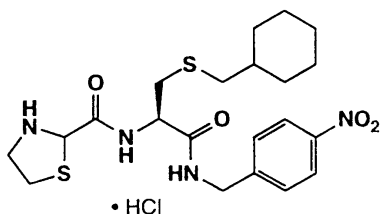


TLC:Rf 0.43(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CD₃OD): δ 8.25-8.15(2H, m), 7.62-7.50(2H, m), 4.63-4.49(4H, m), 4.43(1H, d, J=10Hz), 4.41(1H, d, J=10Hz), 3.56(1H, dd, J=12, 7Hz), 3.26(1H, dd, J=12, 7Hz), 2.96(1H, dd, J=13, 7Hz), 2.85(1H, dd, J=13, 8Hz), 2.46(2H, d, J=7Hz), 1.91-0.80(11H, m).

실시예 9(9)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

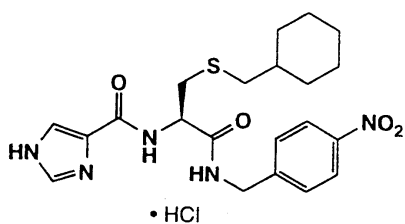


TLC:Rf 0.41(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 9.10-8.93(2H, m), 8.24-8.14(2H, m), 7.62-7.52(2H, m), 5.35 및 5.27(1H, s), 4.58-4.39(3H, m), 3.72-3.46(2H, m), 3.28-3.03(2H, m), 2.94-2.64(2H, m), 2.44(2H, d, J=7Hz), 1.94-0.75(11H, m).

실시예 9(10)

(2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(이미다졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

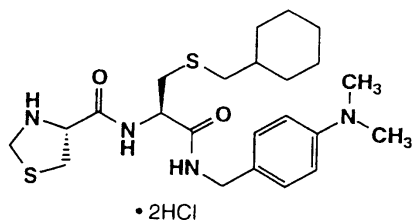


TLC:Rf 0.31(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 9.10-9.01(3H, m), 8.28(1H, s), 8.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 4.73-4.61(1H, m), 4.40(2H, d, J=6.0Hz), 2.98(1H, dd, J=6.0, 13.6Hz), 2.82(1H, dd, J=8.4, 13.6Hz), 2.45(2H, d, J=7.0Hz), 1.80-1.30(6H, m), 1.28-0.78(5H, m).

실시예 9(11)

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·2 염산염

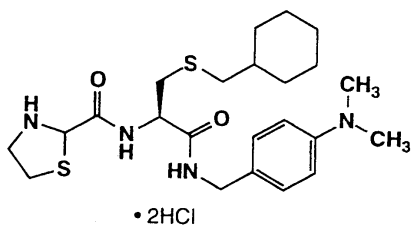


TLC:Rf 0.42(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.67-7.60(2H, m), 7.60-7.50(2H, m), 4.66-4.37(6H, m), 3.59(1H, dd, J=12, 8Hz), 3.33-3.21(1H, m), 3.28(6H, s), 2.94(1H, dd, J=16, 7Hz), 2.84(1H, dd, J=16, 8Hz), 2.48(2H, d, J=7Hz), 1.93-0.83(11H, m).

실시예 9(12)

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2R)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드·2 염산염

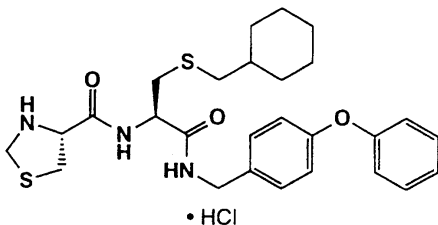


TLC:Rf 0.40(염화메틸렌:메탄올=19:);

NMR(CD₃OD): δ 7.68-7.59(2H, m), 7.59-7.51(2H, m), 5.47 및 5.42(1H, s), 4.59-4.43(3H, m), 3.92-3.76(1H, m), 3.72-3.68(1H, m), 3.39-3.17(2H, m), 3.29(6H, m), 3.07-2.73(2H, m), 2.47(2H, d, J=7Hz), 1.93-0.83(11H, m).

실시예 9(13)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

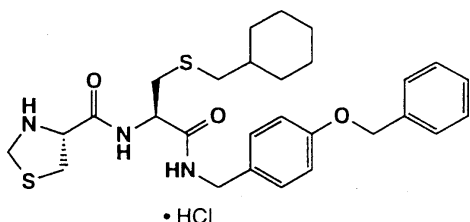


TLC:Rf 0.65(아세트산에틸);

NMR(CD₃OD): δ 8.71(1H, t, J=5.7Hz), 7.36-7.28(4H, m), 7.09(1H, t, J=7.2Hz), 6.96-6.89(4H, m), 4.59-4.51(2H, m), 4.44-4.30(4H, m), 3.55(1H, dd, J=11.7, 7.5Hz), 3.24(1H, dd, J=11.7, 6.9Hz), 2.93(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.81(1H, dd, J=13.5, 7.5Hz), 2.46(1H, dd, J=12.6, 6.9Hz), 2.42(1H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 1.88-1.79(2H, m), 1.74-1.61(3H, m), 1.53-1.36(1H, m), 1.31-1.08(3H, m), 1.00-0.88(2H, m).

실시예 9(14)

(2R)-N-(4-벤질옥시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

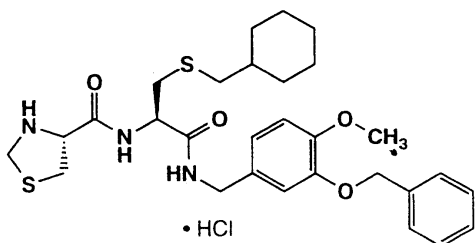


TLC:Rf 0.30(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 8.81(1H, d, J=8.1Hz), 8.63(1H, t, J=7.5Hz), 7.43-7.19(7H, m), 6.95-6.69(2H, m), 5.05(2H, s), 4.60-4.25(6H, m), 3.56(1H, dd, J=12.3, 7.5Hz), 3.21(1H, dd, J=12.3, 7.2Hz), 2.91(1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.78(1H, dd, J=13.8, 7.5Hz), 2.44(1H, dd, J=12.6, 6.9Hz), 2.40(1H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 1.86-0.83(11H, m).

실시예 9(15)

(2R)-N-(3-벤질옥시-4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염

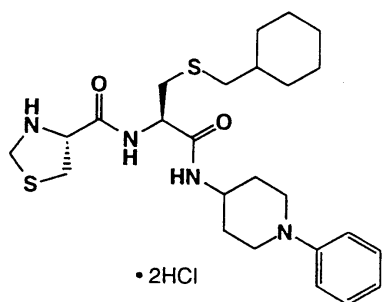


TLC:Rf 0.27(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.47-7.26(m, 5H), 7.00(d, J=1.8Hz, 1H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.60-4.48(m, 2H), 4.39(s, 2H), 4.36(d, J=14.8Hz, 1H), 4.23(d, J=14.8Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.56(dd, J=12.2, 7.4Hz, 1H), 3.22(dd, J=12.2, 7.0Hz, 1H), 2.91(dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.77(dd, J=13.8, 7.8Hz, 1H), 2.42(d, J=6.8Hz, 2H), 1.85-1.56(m, 5H), 1.54-0.80(m, 6H).

실시예 9(16)

(2R)-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·2염산염

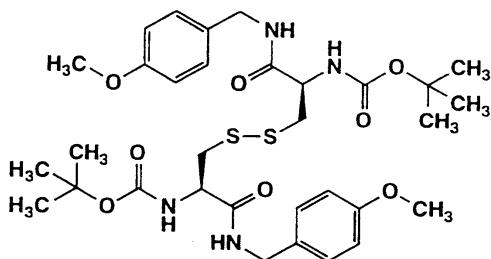


TLC:Rf 0.26(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.80-7.76(m, 2H), 7.65-7.54(m, 3H), 4.63(t, J=7.2Hz, 1H), 4.54(t, J=7.2Hz, 1H), 4.45(d, J=9.9Hz, 1H), 4.42(d, J=9.9Hz, 1H), 4.20-4.10(m, 1H), 3.87-3.70(br, 4H), 3.61(dd, J=12.0, 7.5Hz, 1H), 3.29(dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H), 2.95(dd, J=13.2, 6.6Hz, 1H), 2.83(dd, J=13.2, 7.8Hz, 1H), 2.57-2.46(m, 2H), 2.32-2.14(m, 4H), 1.90-1.81(br, 2H), 1.77-1.63(m, 3H), 1.54-1.40(m, 1H), 1.36-1.10(m, 3H), 1.03-0.91(m, 2H).

참고예 5

비스((2R)-2-(4-메톡시벤질카르바모일)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노에틸)디설파이드



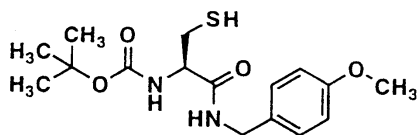
비스((2R)-카르복시-2-*t*-부톡시카르보닐아미노에틸)디설파이드(5 g), 4-메톡시벤질아민(3.7 ml) 및 1-히드록시벤조트리아졸(3.84 g)을 염화메틸렌(50 ml)-DMF(10 ml) 혼합 용매에 용해시키고, 빙냉 하에 EDC-HCl(5.45 g)을 첨가하여, 12시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 클로로포름으로 희석하여, 1N 염산, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 에테르로 세정하여 하기 화학적 데이터를 갖는 표제 화합물(8.15 g)을 얻었다.

TLC:Rf 0.16(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): 8.03(2H, t, J=6.3Hz), 7.23-7.15(4H, m), 6.87-6.80(4H, m), 5.54(2H, d, J=9.6Hz), 4.94-4.82(2H, m), 4.46(2H, dd, J=14.6, 6.2Hz), 4.30(2H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 3.78(6H, s), 3.04-2.82(4H, m), 1.26(18H, s).

참고예 6

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-머캅토-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



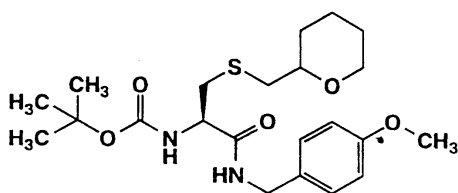
참고예 5에서 제조한 화합물(315 mg), 트리부틸포스핀(103 mg) 및 아세트산(15방울)을 디옥산(8 ml)-물(2 ml)의 혼합 용매에 용해시켜 3일간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합 용액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피-(아세트산에틸:클로로포름=1:19)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 표제 화합물(242 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.47(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.16(2H, m), 6.90-6.82(2H, m), 6.70-6.51(1H, m), 5.41(1H, d, J=7.6Hz), 4.49-4.29(3H, m), 3.80(3H, s), 3.14(1H, ddd, J=14.0, 7.8, 4.4Hz), 2.73(1H, ddd, J=14.0, 10.2, 5.8Hz), 1.59-1.50(1H, m), 1.43(9H, s).

실시예 10

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(테트라히드로피란-2-일)메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



참고예 6에서 제조한 화합물(103 mg), 2-(브로모메틸)테트라히드로피란(0.05 ml), 탄산칼륨(168 mg)의 DMF(5 ml) 용액을 탈기시킨 후, 15시간 실온에서 교반하였다. 반응 혼합 용액을 농축하였다. 잔류물을 1N 염산으로 희석하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:6)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(68 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.40(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

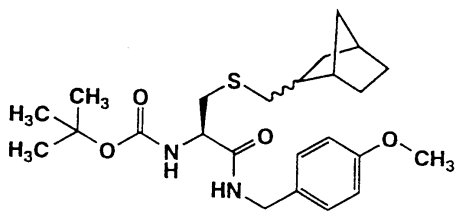
NMR(CDCl₃): δ 7.28-7.20(2H, m), 7.09-6.95(1H, m), 6.90-6.82(2H, m), 5.88-5.78(1H, m), 4.42-4.38(2H, m), 4.32-4.20(1H, m), 3.96-3.76(4H, m), 3.52-3.18(2H, m), 3.13-3.01(1H, m), 2.84-2.51(3H, m), 1.88-1.74(1H, m), 1.65-1.08(14H, m).

실시예 10(1)~실시예 10(11)

참고예 6에서 제조한 화합물을 실시예 10과 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 10(1)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

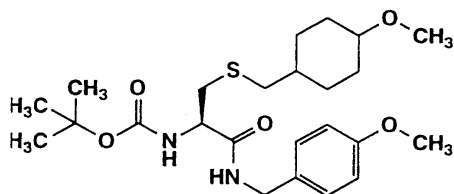


TLC:Rf 0.81(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.90-6.82(2H, m), 6.68-6.58(1H, m), 5.35(1H, d, J=6.6Hz), 4.40(2H, d, J=6.0Hz), 4.29-4.19(1H, m), 3.80(3H, s), 3.05-2.94(1H, m), 2.90-2.78(1H, m), 2.65-2.25(2H, m), 2.24-0.60(20H, m).

실시예 10(2)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(4-메톡시시클로헥실메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 10(3)의 화합물의 이성체에 해당함.)

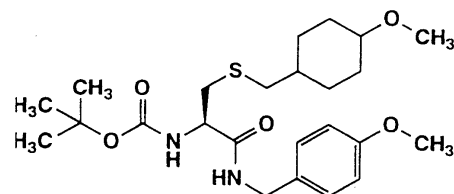
저극성체

TLC:Rf 0.41(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.17(2H, m), 6.89-6.82(2H, m), 6.62(1H, t, J=5.4Hz), 5.34(1H, d, J=7.2Hz), 4.39(2H, d, J=5.8Hz), 4.28-4.18(1H, m), 3.79(3H, s), 3.44-3.37(1H, m), 3.29(3H, s), 2.99(1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 2.82(1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.53-2.37(2H, m), 1.94-1.80(2H, m), 1.68-1.20(16H, m).

실시예 10(3)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(4-메톡시시클로헥실메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



(메톡시기가 치환되어 있는 시클로헥실고리의 상대 배치는 결정하고 있지 않지만, 단일물이다. 또, 이 화합물은 실시예 10(2)의 화합물의 이성체에 해당함.)

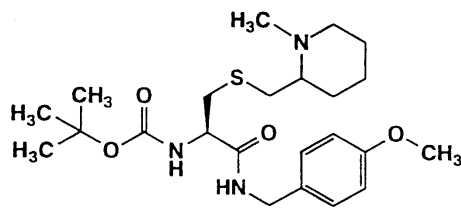
고극성체

TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.17(2H, m), 6.89-6.82(2H, m), 6.62(1H, t, J=5.0Hz), 5.34(1H, d, J=7.8Hz), 4.39(2H, d, J=5.8Hz), 4.28-4.18(1H, m), 3.80(3H, s), 3.34(3H, s), 3.14-2.93(2H, m), 2.83(1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.47(1H, dd, J=12.8, 7.0Hz), 2.40(1H, dd, J=12.8, 6.8Hz), 2.13-1.98(2H, m), 1.85-1.81(2H, m), 1.54-0.84(14H, m).

실시예 10(4)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(1-메틸피페리딘-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

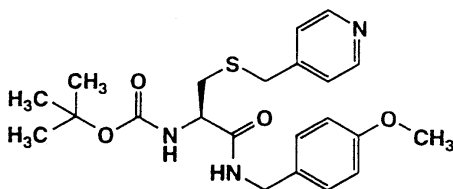


TLC:Rf 0.45(메탄올:클로로포름=1:9);

NMR(CDCl₃): δ 7.27-7.13(2.5H, m), 6.89-6.74(2.5H, m), 6.05(0.5H, d, J=6.8Hz), 5.69(0.5H, d, J=7.0Hz), 4.49-4.15(3H, m), 3.80(3H, s), 3.15-1.18(25H, m).

실시예 10(5)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(피리딘-4-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

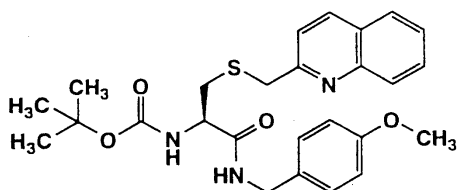


TLC:Rf 0.12(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 8.54-8.51(2H, m), 7.27-7.17(4H, m), 6.89-6.82(2H, m), 6.58(1H, t, J=5.4Hz), 5.30(1H, d, J=7.6Hz), 4.39(2H, d, J=5.4Hz), 4.32-4.22(1H, m), 3.79(3H, s), 3.70(1H, d, J=13.8Hz), 3.62(1H, d, J=13.8Hz), 2.89(1H, dd, J=14.0, 5.6Hz), 2.76(1H, dd, J=14.0, 6.6Hz), 1.43(9H, s).

실시예 10(6)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(퀴놀린-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

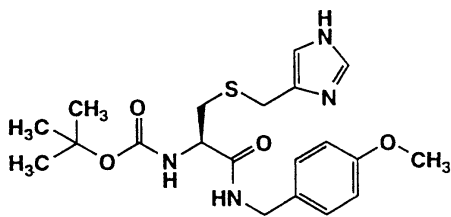


TLC:Rf 0.50(아세트산에틸:클로로포름=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 8.13(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, d, J=8.2Hz), 7.80(1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.68-7.43(3H, m), 7.17-7.10(2H, m), 7.05-6.90(1H, m), 6.82-6.74(2H, m), 6.19(1H, d, J=7.8Hz), 4.51-4.36(2H, m), 4.30(1H, dd, J=11.4, 5.4Hz), 4.06(2H, s), 3.78(3H, s), 2.96(1H, dd, J=14.4, 6.6Hz), 2.79(1H, dd, J=14.4, 5.8Hz), 1.43(9H, s).

실시예 10(7)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(이미다졸-4-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

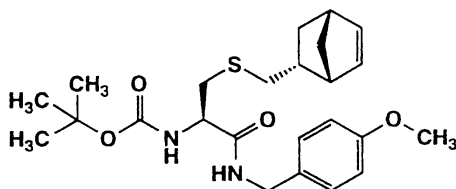


TLC:Rf 0.61(메탄올:클로로포름=1:9);

NMR(CDCl₃): δ 7.63(1H, br. s), 7.34(1H, s), 7.24-7.18(2H, m), 6.90-6.81(2H, m), 5.81(1H, dd, J=7.6Hz), 4.46-4.30(3H, m), 3.82-3.66(5H, m), 2.96(1H, d, J=14.2, 5.4Hz), 2.78(1H, dd, J=14.2, 7.2Hz), 1.44(9H, s).

실시예 10(8)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1R, 4R, 5R)-비시클로[2. 2. 1]헵타-2-엔-5-일메틸티오)-2-tert-부톡시카르보닐아미노 프로판아미드

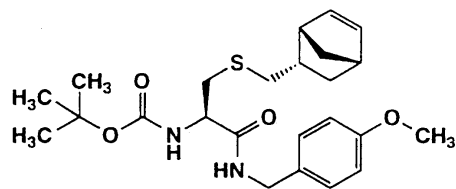


TLC:Rf 0.25(아세트산에틸:클로로포름=1:19);

NMR(CDCl₃): δ 7.27-7.16(2H, m), 6.92-6.82(2H, m), 6.67-6.55(1H, m), 6.17(1H, dd, J=6,3Hz), 5.92(1H, dd, J=6,3Hz), 5.33(1H, d, J=7Hz), 4.39(2H, d, J=6Hz), 4.29-4.16(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.91-2.75(3H, m), 2.38-2.14(3H, m), 1.98-1.82(1H, m), 1.55-1.38(1H, m), 1.45(9H, s), 1.29-1.21(1H, m), 0.63-0.52(1H, m).

실시예 10(9)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 4S, 5S)-비시클로[2. 2. 1]헵타-2-엔-5-일메틸티오)-2-tert-부톡시카르보닐아미노 프로판아미드

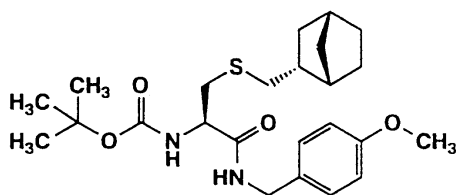


TLC:Rf 0.38(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.27-7.17(2H, m), 6.93-6.81(2H, m), 6.70-6.55(1H, m), 6.16(1H, dd, J=6,3Hz), 5.94(1H, dd, J=6,3Hz), 5.33(1H, d, J=7Hz), 4.39(2H, d, J=6Hz), 4.29-4.15(1H, m), 3.81(3H, s), 2.96(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.92-2.74(3H, m), 2.37-2.13(3H, m), 1.97-1.82(1H, m), 1.55-1.38(1H, m), 1.44(9H, s), 1.29-1.20(1H, m), 0.63-0.51(1H, m).

실시예 10(10)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 2R, 4R)-비시클로[2. 2. 1]헵탄-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

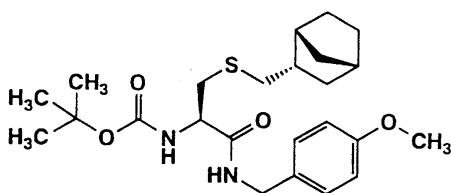


TLC:Rf 0.48(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.27-7.17(2H, m), 6.93-6.83(2H, m), 6.71-6.57(1H, m), 5.35(1H, d, J=7Hz), 4.40(2H, d, J=6Hz), 4.32-4.19(1H, m), 3.81(3H, s), 2.99(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.86(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.58(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.55(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.23-2.13(2H, m), 2.13-1.88(1H, m), 1.88-1.70(1H, m), 1.64-1.18(5H, m), 1.45(9H, s), 1.16-1.01(1H, m), 0.66(1H, ddd, J=12, 5, 2Hz).

실시예 10(11)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1R, 2S, 4S)-비시클로[2. 2. 1]헵탄-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드

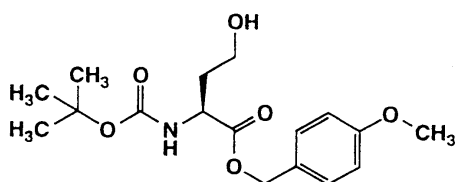


TLC:Rf 0.23(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.27-7.16(2H, m), 6.93-6.81(2H, m), 6.73-6.57(1H, m), 5.36(1H, d, J=7Hz), 4.40(2H, d, J=6Hz), 4.31-4.18(1H, m), 3.81(3H, s), 2.98(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.87(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.58(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.55(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.24-2.13(2H, m), 2.10-1.88(1H, m), 1.87-1.69(1H, m), 1.60-1.20(5H, m), 1.43(9H, s), 1.16-1.01(1H, m), 0.66(1H, ddd, J=12, 5, 2Hz).

참고예 7

(2S)-4-히드록시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르



(2S)-3-카르복시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르·디시클로헥실아민염(1350 mg), N-메틸 모르폴린(0.32 ml)의 테트라히드로푸란(6 ml) 용액에, 빙냉 하에서 클로로포름산이소부틸(0.35 ml)을 적가하여, 45분간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 셀라이트로 여과하여, 여과액에 빙냉하에서 수소화붕소나트륨(229 mg)을 첨가하여, 메탄

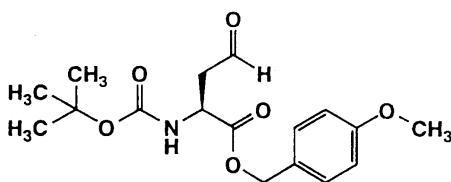
을(1.2 ml)을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합 용액에 1N 염산을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 물, 포화 식염수로 순차 세정하여 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:2)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 표제 화합물(180 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.42(메탄올:클로로포름=1:9);

NMR(CDC₃Cl): δ 7.30(2H, d, J=8.7Hz), 6.89(2H, d, J=8.7Hz), 5.38(1H, brd, J=8.4Hz), 5.13(2H, s), 4.55-4.43(1H, m), 3.82(3H, s), 3.75-3.55(2H, m), 3.24-3.05(1H, m), 2.23-2.06(1H, m), 1.69-1.56(1H, m).

참고예 8

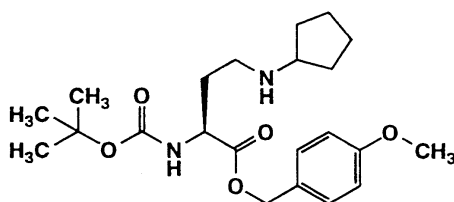
(2S)-3-포르밀-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르



참고예 7에서 제조한 화합물(162 mg) 및 트리에틸아민(0.40 ml)을 염화메틸렌(4 ml)-디메틸설폭시드(4 ml)의 혼합 용매에 용해시키고, 빙냉 하에, 3 산화황·피리딘 착체(228 mg)를 첨가하여 실온까지 상승시켰다. 반응 혼합 용액을 물로 희석하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 1N 염산, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 얻어진 표제 화합물(180 mg)은 정제하지 않고서 다음 반응에 이용하였다.

실시예 11

(2S)-4-시클로펜틸아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르



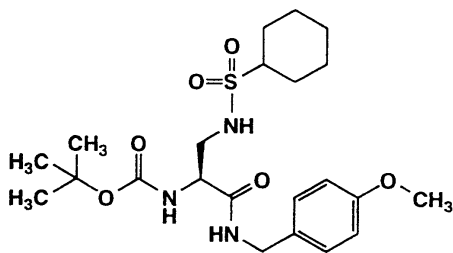
참고예 8에서 제조한 화합물(180 mg), 시클로펜틸아민(0.10 ml) 및 아세트산(0.04 ml)의 메탄올(5 ml) 용액에, 빙냉 하에서 수소화시아노붕소나트륨(74 mg)을 첨가하여, 빙냉 하에서 6.5시간 교반하고 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 물로 희석하여, 메탄올을 감압하에서 제거하고, 수층(水層)을 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 물, 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:1)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(35 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.17(메탄올:클로로포름=1:9);

NMR(CD₃OD): δ 7.31(2H, d, J=8.4Hz), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 5.17(1H, d, J=11.8Hz), 5.04(1H, d, J=11.8Hz), 4.26-4.14(1H, m), 3.78(3H, s), 3.27-3.12(1H, m), 2.77(2H, t, J=6.2Hz), 2.12-1.49(10H, m), 1.42(9H, s).

실시예 12

(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실설포닐아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



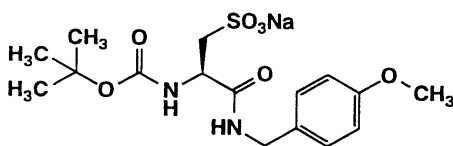
(2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-아미노-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판아미드(98 mg)를 피리딘(3 ml)-염화메틸렌(5 ml)의 혼합 용매에 용해시켜, 빙냉 하에서 시클로헥실설포닐클로라이드(166 mg)를 첨가하고, 디메틸아미노피리딘(3 mg)을 첨가하여, 1시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 물로 희석하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 1N 염산, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:2)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(25 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.43(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDC₃Cl): δ 7.22-7.14(2H, m), 7.12-7.00(1H, m), 6.89-6.81(2H, m), 5.75(1H, d, J=7.2Hz), 5.34-5.20(1H, m), 4.46-4.21(3H, m), 3.79(3H, s), 3.60(1H, dt, J=14.0, 4.8Hz), 3.38(1H, ddd, J=14.0, 8.6, 4.2Hz), 2.97-2.82(1H, m), 2.24-1.08(19H, m).

참고예 9

(2R)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-2-(4-메톡시벤질카르바모일)에탄설포산나트륨



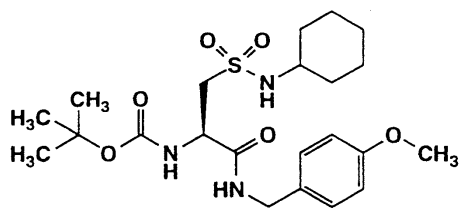
(2R)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-2-카르복시에탄설포산나트륨(893 mg) 및 *p*-니트로페놀(470 mg)의 DMF(15 ml) 용액에 빙냉 하에서, 디시클로헥실카르보디이미드(823 mg)를 첨가하여, 30분간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 5℃에서 4일간 방치하였다. 반응 혼합 용액에 아세트산을 첨가하여 과잉의 디시클로헥실카르보디이미드를 처리하여, 여과를 행하였다. 여과액을 농축하였다. 잔류물의 DMF(10 ml) 용액에, 빙냉하에서 4-메톡시벤질아민(0.4 ml)을 첨가하여, 2시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 농축하였다. 잔류물을 물로 희석하였다. 수층을 아세트산에틸로 세정한 후, 수층의 용매를 감압하에 증류 제거하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(610 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.33(메탄올:클로로포름=1:4);

NMR(CD₃OD): δ 7.24-7.18(2H, m), 6.87-6.81(2H, m), 4.42-4.21(3H, m), 3.75(3H, s), 3.22-3.16(2H, m), 1.41(9H, s).

실시예 13

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실설포아미도-2-*t*-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



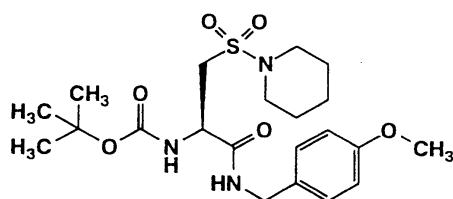
트리페닐포스핀(127 mg)의 염화메틸렌(1 ml) 용액에 빙냉하, 염화설푸릴(0.045 ml)을 적가하여, 실온까지 상승시키면서 교반하였다. 반응 혼합 용액에 참고예 9에서 제조한 화합물(100 mg)의 염화메틸렌(2 ml) 용액을 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합 용액에 시클로헥실아민(0.14 ml) 및 트리에틸아민(0.17 ml)의 혼합물을 첨가하여 1시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 희석하여, 클로로포름으로 추출하였다. 추출액을 1N 염산, 물 및 포화식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:2)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(15 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.56(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.24-7.15(2H, m), 6.90-6.81(3H, m), 5.72(1H, d, J=8.4Hz), 4.75(1H, d, J=7.4Hz), 4.69-4.60(1H, m), 4.43(1H, dd, J=14.0, 5.4Hz), 4.33(1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 3.79(3H, s), 3.60(1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 3.50(1H, dd, J=15.0, 4.8Hz), 3.38-3.19(1H, m), 2.04-1.08(19H, m).

실시예 13(1)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(피페리딘-1-일설포닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드



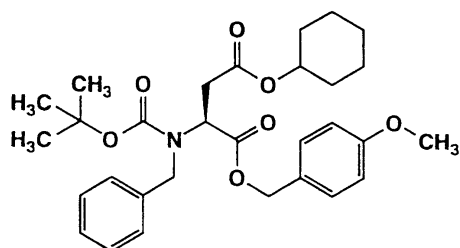
참고예 9에서 제조한 화합물을 실시예 13과 동일 목적으로 조작함으로써, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.41(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.25-7.17(2H, m), 6.89-6.82(3H, m), 5.64(1H, d, J=7.4Hz), 4.61-4.51(1H, m), 4.45(1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 4.35(1H, dd, J=15.0, 5.4Hz), 3.79(3H, s), 3.54(1H, dd, J=13.2, 5.8Hz), 3.39(1H, dd, J=13.2, 5.4Hz), 3.26-3.21(4H, m), 1.75-1.50(6H, m), 1.44(9H, s).

실시예 14

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(N-벤질-N-t-부톡시카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르



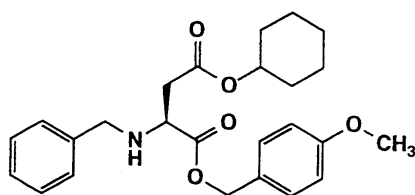
실시에 2(4)에서 제조한 화합물(122 mg)의 DMF(3 ml) 용액에, 빙냉 하에서 수소화나트륨(60%, 13 mg)을 첨가하여, 0℃에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합 용액에 브롬화벤질(37 μ l)을 첨가하여, 0℃에서 3시간 교반하였다. 반응 혼합 용액에 1N 염산을 첨가하여 묽은 산성으로 한 후, 물로 희석하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 물 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:8)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(52 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.44(아세트산에틸:헥산=1:4);

NMR(CDCl₃): δ 7.34-7.14(7H, m), 6.89-6.82(2H, m), 5.10-4.25(6H, m), 3.81(3H, s), 3.25-3.03(1H, m), 2.72-2.46(1H, m), 1.84-1.22(19H, m).

실시예 15

(2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르



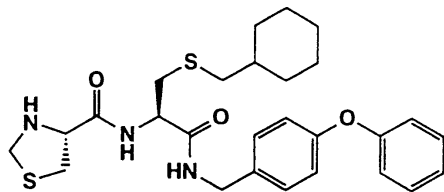
실시에 14에서 제조한 화합물(115 mg)의 에테르(0.5 ml) 용액에 p-톨루엔설포산·1 수화물(42 mg)을 첨가하여, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 에테르로 세정하였다. 얻어진 결정을 아세트산에틸에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(89 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.63(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.34-7.22(7H, m), 6.93-6.85(2H, m), 5.11(2H, s), 4.80-4.66(1H, m), 3.85(1H, d, J=12.8Hz), 3.81(3H, s), 3.69(1H, d, J=12.8Hz), 3.68(1H, dd, J=6.8, 6.2Hz), 2.73(1H, dd, J=15.8, 6.2Hz), 2.63(1H, dd, J=15.8, 6.8Hz), 1.95(1H, br. s), 1.84-1.19(10H, m).

실시예 16

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드



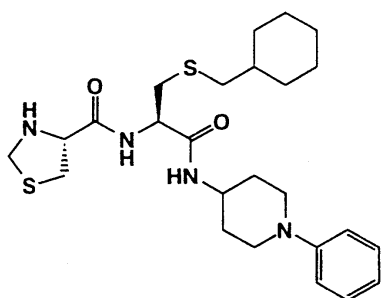
실시에 9(13)에서 제조한 화합물(107 mg)의 아세트산에틸(10 ml) 용액을 포화 탄산수소나트륨 수용액(5 ml) 및 포화 식염수로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(96 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.39(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.88(d, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.30(m, 2H), 7.25-7.21(m, 2H), 7.14-7.08(m, 1H), 7.02-6.94(m, 4H), 6.84-6.80(m, 1H), 4.49-4.36(m, 3H), 4.26(d, J=9.9Hz, 1H), 4.19-4.15(m, 1H), 4.05(d, J=9.9Hz, 1H), 3.42(dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.10(dd, J=11.1, 7.5Hz, 1H), 2.93(dd, J=13.8, 6.3Hz, 2H), 2.83(dd, J=13.8, 7.2Hz, m), 2.45(d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.58(m, 5H), 1.51-1.36(m, 1H), 1.29-1.05(3H, m), 0.98-0.85(m, 2H).

실시예 16(1)

(2R)-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드



실시예 9(16)에서 제조한 화합물을 실시예 16과 동일 목적으로 조작함으로써, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.26(헥산:아세트산에틸=1:1);

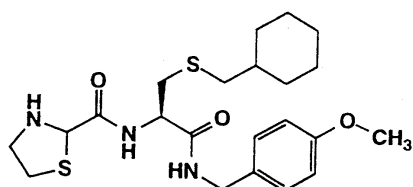
NMR(CDCl₃): δ 7.86(d, J=7.5Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 6.95-6.91(m, 2H), 6.88-6.83(m, 1H), 6.47(d, J=8.1Hz, 1H), 4.37(dd, J=14.1, 7.5Hz, 1H), 4.27(d, J=9.9Hz, 1H), 4.18(dd, J=7.8, 4.2Hz, 1H), 4.05(d, J=9.9Hz, 1H), 4.00-3.88(m, 1H), 3.63-3.51(m, 2H), 3.43(dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.12(dd, J=11.1, 7.8Hz, 1H), 2.95-2.86(m, 3H), 2.79(dd, J=13.8, 7.5Hz, 1H), 2.48(d, J=6.9Hz, 2H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.84-1.39(m, 8H), 1.31-1.06(m, 3H), 1.00-0.87(m, 2H).

실시예 17~실시예 17(16)

실시예 6(36), 실시예 6(44), 실시예 6(49), 실시예 6(60), 실시예 6(61), 실시예 6(69), 실시예 6(74)~실시예 6(83) 및 실시예 6(86)에서 제조한 화합물을 실시예 9 → 실시예 16과 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 17

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

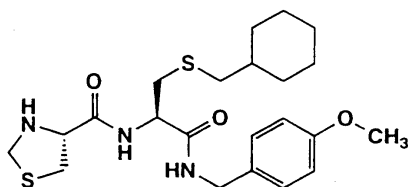


TLC:Rf 0.45(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.27-7.17(2H, m), 6.92-6.82(2H, m), 5.01 및 4.98(1H, s), 4.49 및 4.48(1H, t, J=7Hz), 4.34(1H, d, J=15Hz), 4.28(1H, d, J=15Hz), 3.77(3H, s), 3.48-3.02(2H, m), 3.00-2.71(4H, m), 2.41 및 2.39(2H, d, J=7Hz), 1.90-0.78(11H, m).

실시예 17(1)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

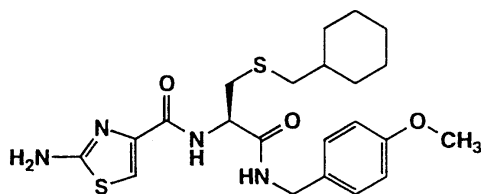


TLC:Rf 0.59(염화메틸렌:메탄올=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.87(1H, d, J=8Hz), 7.25-7.18(2H, m), 6.90-6.83(2H, m), 6.78-6.70(1H, m), 4.48-4.31(3H, m), 4.30-4.21(1H, m), 4.20-4.12(1H, m), 4.10-4.00(1H, m), 3.80(3H, s), 3.41(1H, dd, J=11, 4Hz), 3.10(1H, dd, J=11, 8Hz), 2.92(1H, dd, J=14, 6Hz), 2.83(1H, dd, J=14, 7Hz), 2.50-2.38(1H, b), 2.44(2H, d, J=7Hz), 1.85-1.55(5H, m), 1.50-1.35(1H, m), 1.31-1.03(3H, m), 0.98-0.84(2H, m).

실시예 17(2)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-아미노티아졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

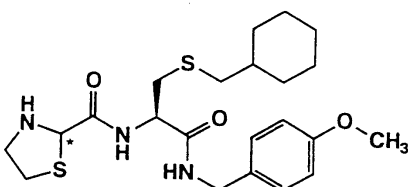


TLC:Rf 0.30(염화메틸렌:메탄올=19:1);

(CDCl₃+CD₃OD 3방울): δ 7.33(1H, s), 7.27-7.17(2H, m), 6.90-6.80(2H, m), 4.44(1H, d, J=6Hz), 4.41(1H, d, J=15Hz), 4.35(1H, d, J=15Hz), 3.80(3H, s), 3.08-2.84(2H, m), 2.44(2H, d, J=7Hz), 1.87-0.78(11H, m).

실시예 17(3)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

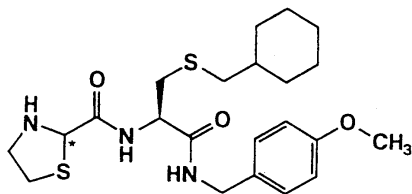
[α]_D=-71.7(c 0.21, CHCl₃);

TLC:Rf 0.27(헥산:아세트산에틸=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.65(1H, d, J=7.4Hz), 7.21(2H, d, J=8.8Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.80-6.73(1H, br), 4.99(1H, s), 4.50-4.38(3H, m), 3.80(3H, s), 3.51-3.40(1H, m), 3.15-2.94(3H, m), 2.88-2.75(2H, m), 2.44(2H, d, J=7.0Hz), 1.83-1.30(6H, m), 1.28-0.78(5H, m).

실시예 17(4)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

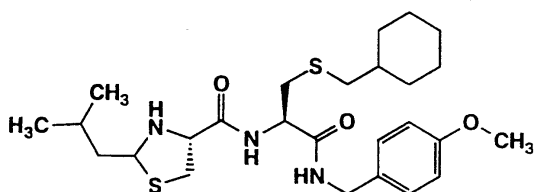
[α]_D=+ 51.5(c 0.19, CHCl₃);

TLC:Rf 0.16(헥산:아세트산에틸=1:2);

NMR(CDCl₃): δ 7.69(1H, d, J=7.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.8Hz), 6.86(2H, d, J=8.8Hz), 6.81-6.69(1H, br), 5.01(1H, s), 4.51-4.37(3H, m), 3.80(3H, s), 3.52-3.39(1H, m), 3.08-2.91(3H, m), 2.89-2.73(2H, m), 2.53-2.40(2H, m), 1.83-1.37(6H, m), 1.34-0.79(5H, m).

실시예 17(5)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS,4R)-2-(2-메틸프로필)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

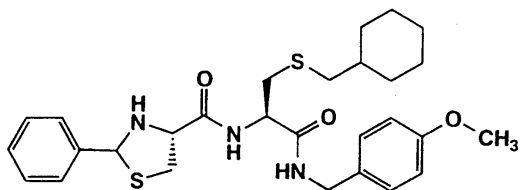


TLC:Rf 0.41(메탄올:염화메틸렌=1:19);

NMR(CD₃OD): δ 7.25-7.18(2H, m), 6.89-6.82(2H, m), 4.61-4.46(2H, m), 4.39-4.24(2H, m), 4.39-4.24(m) 및 3.84(t, J=8Hz)(1H), 3.76(3H, s), 3.39(dd, J=10, 3Hz) 및 3.19(dd, J=10, 8Hz)(1H), 3.09(dd, J=10, 8Hz) 및 2.99-2.90(m)(1H), 2.90-2.76(2H, m), 2.38 및 2.41(2H, d, J=6Hz), 1.90-1.55(8H, m), 1.49-1.33(1H, m), 1.33-1.06(3H, m), 1.06-0.83(8H, m).

실시예 17(6)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS, 4R)-2-페닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

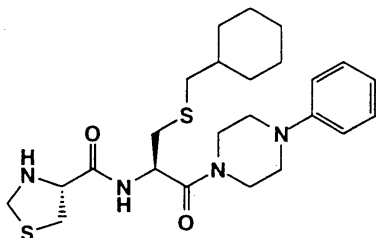


TLC:Rf 0.43(메탄올:염화메틸렌=1:19);

NMR(CDCl₃+CD₃OD 5 방울): δ 7.57-7.48(m, 2H), 7.45-7.33(m, 3H), 7.25-7.18(m, 2H), 6.90-6.83(m, 2H), 5.60 및 5.53(s, 1H), 4.53-4.29 및 3.99-3.90(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.43-3.35(m) 및 3.64(dd, J=11, 3Hz)(1H), 3.19 및 3.39(dd, J=11, 8Hz, 1H), 2.73 및 2.92(d, J=7Hz, 2H), 2.40 및 2.43(d, J=7Hz, 2H), 1.85-1.58(m, 5H), 1.51-1.34(m, 1H), 1.31-1.03(m, 3H), 1.00-0.80(m, 2H).

실시예 17(7)

(4R)-N-((1R)-2-시클로헥실메틸티오-1-(4-페닐피페라진-1-일카르보닐)에틸)티아졸리딘-4-일카르복스아미드

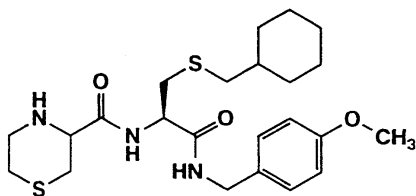


TLC:Rf 0.55(메탄올:클로로포름=1:19);

NMR(CDCl₃): δ 7.85(d, J=8.7Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 6.94-6.89(m, 3H), 5.12-5.04(m, 1H), 4.27(d, J=9.9Hz, 1H), 4.15(dd, J=7.5, 4.2Hz, 1H), 4.07(d, J=9.9Hz, 1H), 3.89-3.74(m, 4H), 3.44(dd, J=10.8, 4.2Hz, 1H), 3.32-3.09(m, 5H), 2.91(dd, J=13.5, 3.9Hz, 1H), 2.76(dd, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 2.54-2.34(m, 3H), 1.86-1.60(m, 5H), 1.50-1.35(m, 1H), 1.30-1.04(m, 3H), 1.02-0.84(m, 2H).

실시예 17(8)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-티오모르폴린-3-일카르보닐아미노)프로판아미드

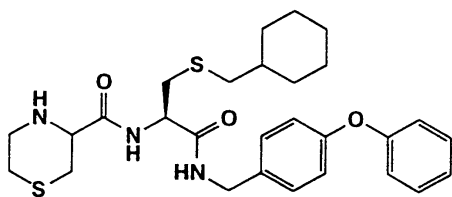


TLC:Rf 0.31 및 0.27(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.26-7.18(m, 2H), 6.88-6.83(m, 2H), 4.54-4.46(m, 1H), 4.38-4.24(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.60-3.52(m, 1H), 3.36-3.28(m, 1H), 3.02-2.60(m, 6H), 2.44-2.32(m, 3H), 1.86-1.60(m, 5H), 1.50-1.34(m, 1H), 1.34-1.07(m, 3H), 1.00-0.83(m, 2H).

실시예 17(9)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-티오모르폴린-3-일카르보닐아미노)프로판아미드

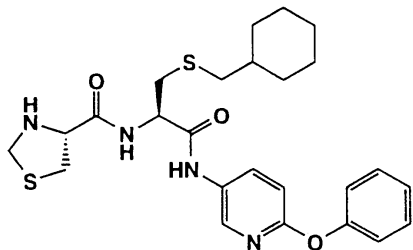


TLC:Rf 0.14 및 0.16(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.69 및 7.62(d, J=8Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.28-7.21(m, 2H), 7.15-7.08(m, 1H), 7.03-6.93(m, 4H), 6.91-6.77(m, 1H), 4.54-4.35(m, 4H), 3.60-3.51(m, 1H), 3.38-3.23(m, 1H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.88-2.76(m, 2H), 2.75-2.37(m, 5H), 1.86-1.52(m, 5H), 1.52-1.35(m, 1H), 1.30-1.04(m, 3H), 1.00-0.84(m, 2H).

실시예 17(10)

(2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

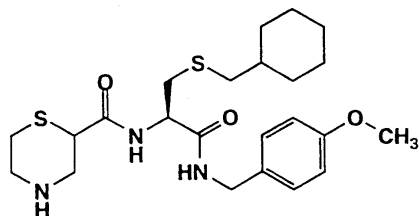


TLC:Rf 0.18(메탄올:클로로포름=1: 9);

NMR(CDCl₃): δ 8.94-8.82(m, 1H), 8.23(d, J=2.4Hz, 1H), 8.05-8.00(m, 2H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.21-7.16(m, 1H), 7.12-7.07(m, 2H), 6.86(d, J=8.7H 1H), 4.64-4.57(m, 1H), 4.30(d, J=9.9Hz, 1H), 4.29-4.26(m, 1H), 4.07(d, J=9.9Hz, 1H), 3.48(dd, J=10.8, 3.3Hz, 1H), 3.14(dd, J=10.8, 8.1, 1H), 3.00(dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.92(dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.48(d, J=6.6Hz, 2H), 1.88-1.60(m, 5H), 1.54-1.39(m, 1H), 1.32-1.04(m, 3H), 1.01-0.84(m, 2H).

실시예 17(11)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티오모르폴린-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

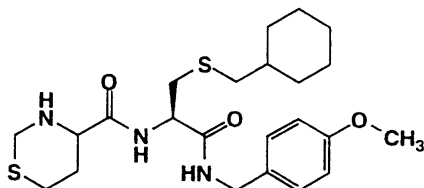


TLC:Rf 0.46 및 0.41(염화메틸렌:메탄올=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.92 및 8.62(d, J=8Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 6.90-6.82(m, 2H), 4.66-4.52(m, 1H), 4.48-4.29(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.61-3.53(m, 1H), 3.31-2.81(m, 7H), 2.55-2.40(m, 2H), 2.36-2.24(m, 1H), 1.86-1.58(m, 5H), 1.53-1.35(m, 1H), 1.31-1.04(m, 3H), 1.00-0.83(m, 2H).

실시예 17(12)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-1,3-퍼히드로티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

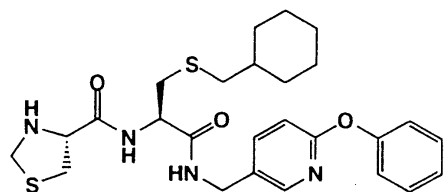


TLC:Rf 0.22 및 0.19(염화메틸렌:메탄올=49:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.66-7.56(m, 1H), 7.24-7.16(m, 2H), 6.90-6.82(m, 2H), 6.78-6.65(m, 1H), 4.52-4.41(m, 1H), 4.41-4.30(m, 2H), 4.17-4.01(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.36-3.28(m, 1H), 2.99-2.73(m, 4H), 2.49-2.42(m, 2H), 2.31-2.20(m, 1H), 1.85-1.35(m, 7H), 1.30-1.03(m, 3H), 1.00-0.83(m, 2H).

실시예 17(13)

(2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일메틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

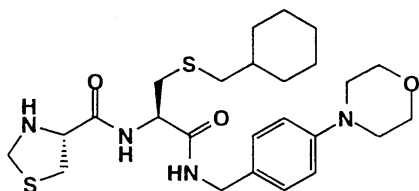


TLC:Rf 0.41(메탄올:클로로포름=1:9);

NMR(CDCl₃): δ 8.09(d, J=2.1Hz, 1H), 7.87(d, J=7.5Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.43-7.37(m, 2H), 7.20(tt, J=7.2, 1.2Hz, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 6.94(t, J=6.0Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 1H), 4.43(dd, J=13.8, 7.2, 1H), 4.40(d, J=6.0Hz, 2H), 4.27(d, J=9.9Hz, 1H), 4.18(dd, J=7.8, 4.2Hz, 1H), 4.04(d, J=9.9Hz, 1H), 3.42(dd, J=11.1, 3.9Hz, 1H), 3.10(dd, J=11.1, 7.8Hz, 1H), 2.92(dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.43(d, J=9.3Hz, 2H), 1.86-1.58(m, 5H), 1.48-1.35(m, 1H), 1.30-1.04(m, 3H), 0.98-0.82(m, 2H).

실시예 17(14)

(2R)-N-(4-(모르폴린-4-일)벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드



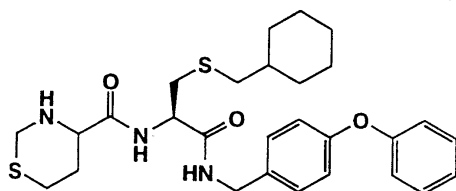
TLC:Rf 0.46(메탄올:클로로포름=1:9);

NMR(CDCl₃): δ 7.86(d, J=7.5Hz, 1H), 7.21-7.16(m, 2H), 6.89-6.84(m, 2H), 6.71(t, J=5.1Hz, 1H), 4.44(dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 4.40(dd, J=14.7, 5.7Hz, 1H), 4.34(dd, J=14.7, 5.4Hz, 1H), 4.26(d, J=9.9Hz, 1H), 4.14(dd,

J=7.5, 3.9Hz, 1H), 4.04(d, J=9.9Hz, 1H), 3.87-3.84(m, 4H), 3.40(dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.16-3.12(m, 4H), 3.09(dd, J=11.1, 7.8Hz, 1H), 2.92(dd, J=13.8, 6.3Hz, 1H), 2.82(dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.43(d, J=6.9Hz, 2H), 1.85-1.58(m, 5H), 1.51-1.35(m, 1H), 1.30-1.04(m, 3H), 0.98-0.82(m, 2H).

실시예 17(15)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4RS)-1,3-피히드로티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

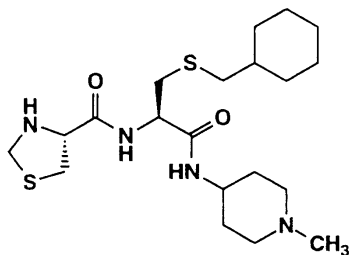


TLC:Rf 0.39 및 0.30(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.68-7.56(m, 1H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.29-7.20(m, 2H), 7.14-7.07(m, 1H), 7.05-6.90(m, 4H), 6.87-6.82(m, 1H), 4.54-4.34(m, 3H), 4.18-4.00(m, 2H), 3.37-3.29(m, 1H), 3.00-2.74(m, 4H), 2.50-2.43(m, 2H), 2.32-2.20(m, 1H), 1.86-1.35(m, 8H), 1.31-1.03(m, 3H), 1.03-0.83(m, 2H).

실시예 17(16)

(2R)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

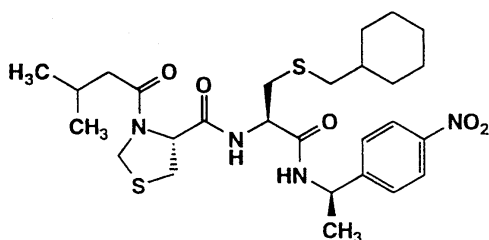


TLC:Rf 0.24(클로로포름:메탄올=9:1);

NMR(CD₃OD): δ 4.46-4.39(m, 1H), 4.23-4.09(m, 3H), 3.75-3.64(m, 1H), 3.23(dd, J=10.2, 4.4Hz, 1H), 3.03(dd, J=10.2, 7.2Hz, 1H), 2.93-2.70(m, 4H), 2.43(d, J=6.6Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 2.22-2.06(m, 2H), 1.94-1.10(m, 13H), 1.03-0.82(m, 2H).

실시예 18

(2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-(2-메틸프로필카르보닐)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드



실시에 9(6)에서 제조한 화합물(98 mg) 및 트리에틸아민(0.06 ml)의 염화메틸렌(3 ml) 용액에, 빙냉 하에서 염화이소발레틸(0.025 ml)을 첨가하여, 1시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 1N 염산, 물 및 포화 식염수로 순차 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=1:2)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(81 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.48(아세트산에틸:헥산=1:1);

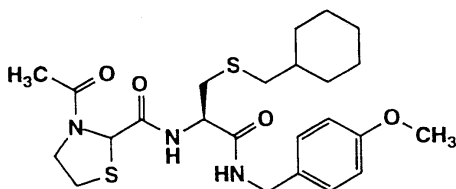
NMR(CDCl₃): δ 8.16(2H, d, J=8.8Hz), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 5.20-5.06(1H, m), 4.87(1H, t, J=5.6Hz), 4.66-4.56(3H, m) 3.33(2H, d, J=5.6Hz), 3.23(1H, dd, J=13.8, 4.0Hz), 2.75(1H, dd, J=13.8, 5.8Hz), 2.34(2H, d, J=7.0Hz), 2.24-2.01(3H, m), 1.72-0.60(20H, m).

실시예 18(1)~실시예 18(5)

실시에 16, 실시예 17 및 실시예 17(1)에서 제조한 화합물을 실시예 18과 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 18(1)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-아세틸티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드

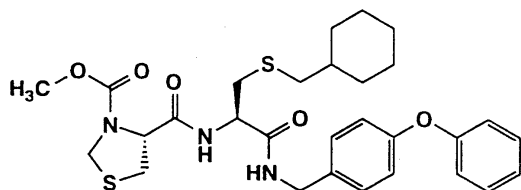


TLC:Rf 0.40(아세트산에틸);

NMR(CDCl₃): δ 7.46(1H, t, J=6.2Hz), 7.27-7.21(2H, m), 6.89-6.77(3H, m), 5.49-5.29(1H, m), 4.62-4.34(3H, m), 4.06-3.94(1H, m), 3.88-3.72(4H, m), 3.64-3.00(3H, m), 2.85-2.74(1H, m), 2.49-2.27(2H, m), 2.18-2.03(3H, m), 1.85-0.74(11H, m).

실시예 18(2)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-메톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

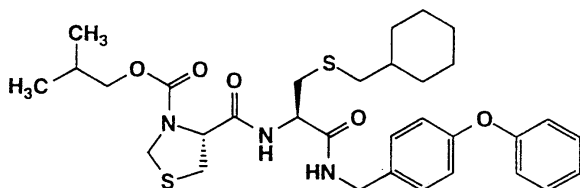


TLC:Rf 0.39(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.37-6.93(m, 11H), 4.73-4.32(m, 6H), 3.67(s, 3H), 3.32(dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.28(dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H), 3.23-3.01(br, 1H), 2.82(dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.48-2.34(m, 2H), 1.82-1.52(m, 5H), 1.49-1.04(m, 4H), 0.96-0.81(m, 2H).

실시예 18(3)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-(2-메틸프로폭시카르보닐)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

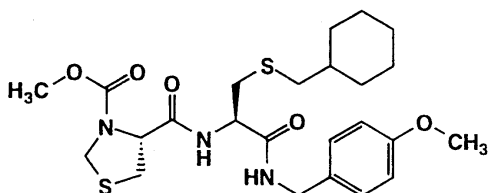


TLC:Rf 0.32(헥산:아세트산에틸=2:1):

NMR(CDCl₃): δ 7.37-6.92(m, 11H), 4.73-4.29(m, 6H), 3.84(d, J=6.6Hz, 2H), 3.32(dd, J=12.3, 4.5Hz, 1H), 3.29(dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 3.24-3.17(br, 1H), 2.81(dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.46-2.32(m, 2H), 1.99-1.54(m, 6H), 1.49-1.04(m, 4H), 0.95-0.86(m, 8H).

실시예 18(4)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-메톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드

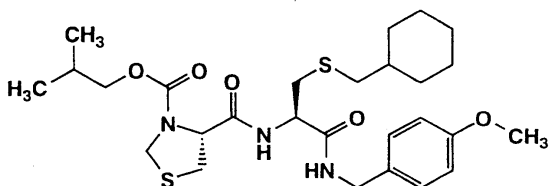


TLC:Rf 0.31(헥산:아세트산에틸=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.22(d, J=8.7Hz, 2H), 7.10(d, J=7.8Hz, 2H), 6.85(d, J=8.7Hz, 2H), 4.72-4.24(m, 6H), 3.79(s, 3H), 3.65(brs, 3H), 3.31(dd, J=12.0, 4.2Hz, 1H), 3.26(dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H), 3.18-3.00(br, 1H), 2.81(dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.46-2.32(m, 2H), 1.78-1.60(m, 5H), 1.48-1.04(m, 4H), 0.94-0.80(m, 2H).

실시예 18(5)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-(2-메틸프로폭시카르보닐)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드



TLC:Rf 0.17(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.21(d, J=8.4Hz, 2H), 7.11(d, J=8.1H, 2H), 6.84(d, J=8.4Hz, 2H), 4.72-4.21(m, 6H), 3.78(s, 5H), 3.31(dd, J=12.3, 4.2Hz, 1H), 3.28(dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 3.25-3.17(br, 1H), 2.80(dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.45-2.30(m, 2H), 1.94-1.62(m, 6H), 1.47-1.04(m, 4H), 0.98-0.80(br, 8H).

실시예 19~실시예 19(1)

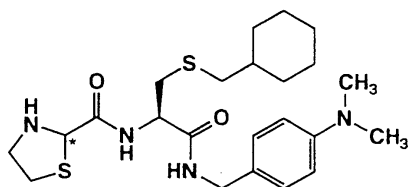
실시예 2(99)에서 제조한 화합물을 참고예 4 → 실시예 5 → 실시예 17과 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

또, 실시예 19의 화합물의 제조시에 (-)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르복실산을 이용하였다.

실시예 19(1)의 화합물을 제조하는 것에 있어서, (+)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르복실산을 이용하였다.

실시예 19

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

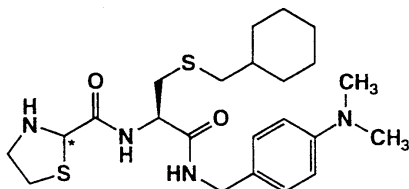
[α]_D=77.07(c 0.99, CHCl₃);

TLC:Rf 0.46(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.68(1H, d, J=7.2Hz), 7.19-7.12(2H, m), 6.73-6.65(3H, m), 4.98(1H, s), 4.49-4.39(1H, m), 4.34(2H, d, J=5.4Hz), 3.51-3.39(1H, m), 3.15-2.74(11H, m), 2.44(2H, d, J=6.6Hz), 1.88-0.77(11H, m).

실시예 19(1)

(2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드



(*의 절대 배치의 결정은 행하고 있지 않지만, 단일 광학 이성체임.)

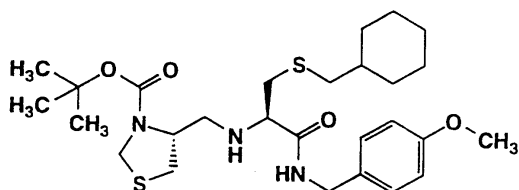
[α]_D=+ 70.27(c 1.06, CHCl₃);

TLC:Rf 0.41(아세트산에틸:헥산=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.69(1H, d, J=7.4Hz), 7.19-7.12(2H, m), 6.73-6.65(2H, m), 6.60(1H, d, J=5.2Hz), 5.00(1H, s), 4.49-4.39(1H, m), 4.34(2H, d, J=5.4Hz), 3.49-3.38(1H, m), 3.09-2.72(11H, m), 2.51(1H, dd, J=12.4, 6.6Hz), 2.44(1H, dd, J=12.4, 7.0Hz), 1.88-0.77(11H, m).

실시예 20

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-일메틸)아미노)프로판아미드



실시예 2(80)에서 제조한 화합물을 참고예 4와 동일 목적으로 조작함으로써 얻어진 화합물(611 mg)의 에탄올(2 ml) 현탁액에 N-메틸모르폴린(0.18 ml), (4R)-3-t-부톡시카르보닐-4-포르밀티아졸리딘(355 mg) 및 수소화시아노붕소나트륨(206 mg)을 첨가하고, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응 혼합 용액을 농축하였다. 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:헥산=2:1 → 1:1)로 정제하여, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물(637.5 mg)을 얻었다.

TLC:Rf 0.30(아세트산에틸:헥산=1:2);

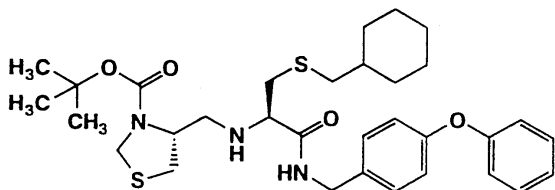
NMR(CD₃OD): δ 7.27-7.20(m, 2H), 6.89-6.83(m, 2H), 4.54(d, J=9Hz, 1H), 4.37(d, J=14Hz, 1H), 4.33-4.21(m, 2H), 4.17(d, J=9Hz, 1H), 3.77(3H, s), 3.25(dd, J=8, 5Hz), 3.14-3.05(m, 1H), 2.98-2.80(m, 2H), 2.77-2.60(m, 3H), 2.41(dd, J=12, 8Hz, 1H), 2.40(dd, J=12, 8Hz, 1H), 1.88-1.60(m, 5H), 1.55-1.35(m, 10H), 1.35-1.07(m, 3H), 1.03-0.85(2H, m).

실시예 20(1)~실시예 20(7)

실시예 2(103)에서 제조한 화합물을 참고예 4와 동일 목적으로 조작함으로써 얻어진 화합물, 또는 실시예 2(80)에서 제조한 화합물을 참고예 4와 같이 조작함으로써 얻어진 화합물을 실시예 20과 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 20(1)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드

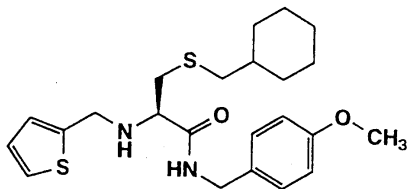


TLC:Rf 0.60(염화메틸렌:아세트산에틸=9:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.39-7.28(m, 4H), 7.14-7.04(m, 1H), 6.99-6.88(m, 4H), 4.54(d, J=9.0Hz, 1H), 4.43(d, J=14.7Hz, 1H), 4.37-4.21(m, 1H), 4.33(d, J=14.7Hz, 1H), 4.15(d, J=9.0Hz, 1H), 3.26(dd, J=7.6, 5.4Hz, 1H), 3.16-2.60(m, 6H), 2.41(d, J=6.6Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 1.90-0.80(m, 11H).

실시예 20(2)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((티오펜-2-일메틸)아미노)프로판아미드

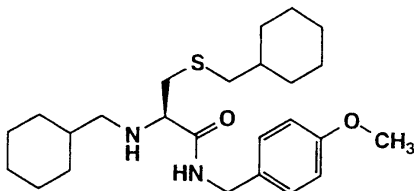


TLC:Rf 0.19(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.64(t, J=5.4Hz, 1H), 7.22-7.18(m, 3H), 6.95-6.84(m, 4H), 4.39(dd, J=14.4, 6.0Hz, 1H), 4.37(dd, J=14.4, 6.0Hz, 1H), 3.93(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.30(dd, J=9.3, 3.9Hz, 1H), 3.03(dd, J=13.8, 3.9Hz, 1H), 2.63(dd, J=13.8, 9.3Hz, 1H), 2.31(dd, J=12.3, 6.9Hz, 1H), 2.25(dd, J=12.3, 6.9Hz, 1H), 1.83-1.32(m, 6H), 1.28-1.04(m, 3H), 0.95-0.80(m, 2H).

실시예 20(3)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((시클로헥실메틸)아미노)프로판아미드

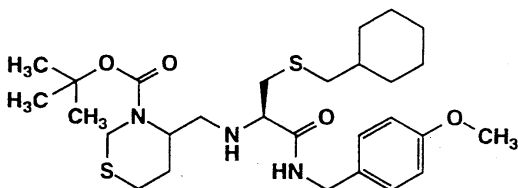


TLC:Rf 0.24(헥산:아세트산에틸=4:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.67(t, J=5.5Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 2H), 6.90-6.83(m, 2H), 4.40(dd, J=14.4, 6.2Hz, 1H), 4.35(dd, J=14.6, 5.8Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.17-3.02(m, 2H), 2.60-2.24(m, 5H), 1.87-0.70(m, 22H).

실시예 20(4)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4RS)-3-*t*-부톡시카르보닐-1,3-퍼히드로티아진-4-일메틸)아미노)프로판아미드

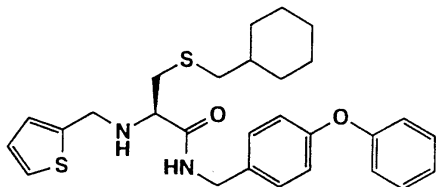


TLC:Rf 0.17(아세트산에틸:헥산=1:2);

NMR(CD₃OD): δ 7.29-7.20(m, 2H), 6.91-6.81(m, 2H), 4.71-4.50(m, 1H), 4.41-4.22(m, 4H), 3.77(s, 3H), 3.28-3.19(m, 1H), 3.03-2.75(m, 3H), 2.71-2.35(m, 5H), 2.00-1.60(m, 7H), 1.52-1.34(m, 10H), 1.33-1.10(m, 3H), 1.02-0.84(m, 2H).

실시예 20(5)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((티오펜-2-일메틸)아미노)프로판아미드

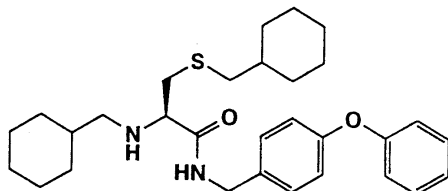


TLC:Rf 0.41(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.37-7.25(m, 5H), 7.12-7.05(m, 1H), 7.00-6.91(m, 6H), 4.42(d, J=14.6Hz, 1H), 4.34(d, J=14.6Hz, 1H), 3.98(d, J=14.1Hz, 1H), 3.86(d, J=14.1Hz, 1H), 3.33-3.28(m, 1H), 2.83(dd, J=13.4, 6.0Hz, 1H), 2.68(dd, J=13.4, 7.4Hz, 1H), 2.32(dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.26(dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 1.84-1.59(m, 5H), 1.47-1.06(m, 4H), 0.99-0.80(m, 2H).

실시예 20(6)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((시클로헥실메틸)아미노)프로판아미드

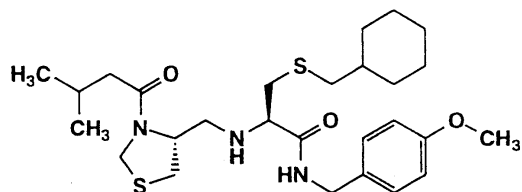


TLC:Rf 0.52(헥산:아세트산에틸=2:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.38-7.27(m, 4H), 7.13-7.04(m, 1H), 6.98-6.89(m, 4H), 4.45(d, J=14.6Hz, 1H), 4.30(d, J=14.6Hz, 1H), 3.17(dd, J=7.4, 6.2Hz, 1H), 2.83(dd, J=13.2, 6.2Hz, 1H), 2.65(dd, J=13.2, 7.4Hz, 1H), 2.42-2.23(m, 4H), 1.90-0.70(m, 22H).

실시예 20(7)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-3-(3-메틸부틸)티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드



TLC:Rf 0.33(헥산:아세트산에틸=1:1);

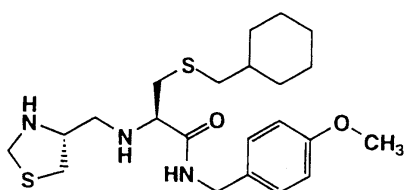
NMR(DMSO- d_6): δ 8.06-8.00(br, 1H), 7.20(d, $J=8.0$ H 42H), 6.85(d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.76-4.68(br, 1H), 4.53-4.42(br, 1H), 4.28-4.18(m, 3H), 3.74(s, 3H), 3.24-3.21(m, 1H), 3.09-2.95(m, 2H), 2.77-2.60(m, 4H), 2.45-2.38(m, 2H), 2.28-2.17(m, 3H), 2.09-2.00(m, 1H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.69-1.58(m, 3H), 1.46-1.38(m, 1H), 1.26-1.10(m, 3H), 0.99-0.91(m, 8H).

실시예 21~실시예 2(2)

실시예 20~실시예 20(1) 및 실시예 20(4)에서 제조한 화합물을 실시예 17과 동일 목적으로 조작함으로써, 이하의 본 발명 화합물을 얻었다.

실시예 21

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드

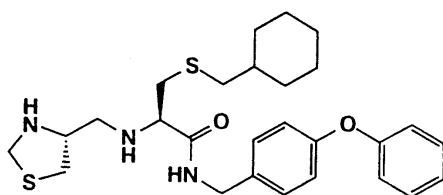


TLC:Rf 0.34(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.76-7.66(m, 1H), 7.23-7.16(m, 2H), 6.89-6.83(m, 2H), 4.37(d, $J=6$ Hz, 2H), 4.16(d, $J=10$ Hz, 1H), 4.10(d, $J=10$ Hz, 1H), 3.80(3H, s), 3.39(5중선, $J=7$ Hz, 1H), 3.19(dd, $J=10, 3$ Hz, 1H), 3.08(dd, $J=14, 3$ Hz, 1H), 2.96(dd, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2.68(d, $J=7$ Hz, 2H), 2.61(dd, $J=14, 10$ Hz, 1H), 2.47(dd, $J=10, 7$ Hz, 1H), 2.42(dd, $J=13, 7$ Hz, 1H), 2.39(dd, $J=13, 7$ Hz, 1H), 2.00-1.58(m, 7H), 1.53-1.36(m, 1H), 1.32-1.05(m, 3H), 1.02-0.83(2H, m).

실시예 21(1)

(2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드

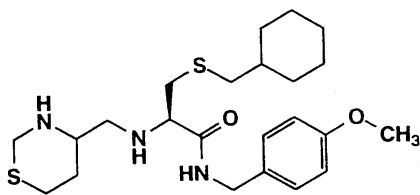


TLC:Rf 0.47(클로로포름:메탄올=19:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.40-7.29(m, 4H), 7.15-7.04(m, 1H), 7.00-6.90(m, 4H), 4.43(d, $J=14.6$ Hz, 1H), 4.34(d, $J=14.6$ Hz, 1H), 4.13(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.02(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.78-3.54(m, 1H), 3.33-3.23(m, 1H), 2.99-2.60(m, 6H), 2.52(dd, $J=9.8, 7.0$ Hz, 1H), 2.41(d, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.90-0.80(m, 11H).

실시예 21(2)

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4RS)-1,3-피히드로티아진-4-일메틸)아미노)프로판아미드

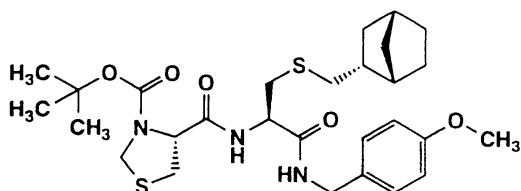


TLC:Rf 0.37(염화메틸렌:메탄올=9:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.28-7.21(m, 2H), 6.90-6.83(m, 2H), 4.42-4.25(m, 2H), 4.08-3.97(m, 1H), 3.95-3.86(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.23-3.13(m, 1H), 3.01-2.76(m, 2H), 2.76-2.56(m, 3H), 2.56-2.32(m, 4H), 1.87-1.60(m, 6H), 1.50-1.08(m, 5H), 1.03-0.84(m, 2H).

실시예 22

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 2R, 4R)-비시클로[2. 2. 1]헵탄-2-일메틸티오)-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드



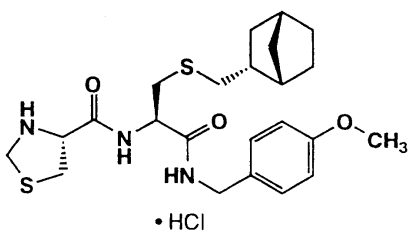
실시예 10(10)에서 제조한 화합물을 실시예 6과 동일 목적으로 조작함으로써, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.50(아세트산에틸:헥산=1:1);

NMR(CD₃OD): δ 7.27-7.15(2H, m), 6.90-6.79(2H, m), 4.67-4.43(4H, m), 4.33(1H, d, J=15Hz), 4.31(1H, d, J=15Hz), 3.76(3H, s), 3.43-3.25(1H, m), 3.14(1H, dd, J=12, 4Hz), 3.02-2.70(2H, m), 2.57(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.55(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.22-2.10(2H, m), 2.10-1.69(2H, m), 1.61-1.03(6H, m), 1.45(9H, s), 0.68(1H, ddd, J=12, 5, 2Hz).

실시예 23

(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 2R, 4R)-비시클로[2. 2. 1]헵탄-2-일메틸티오)-2-((4R)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드·염산염



실시예 22에서 제조한 화합물을 실시예 9와 동일 목적으로 조작함으로써, 하기 화학적 데이터를 갖는 본 발명의 화합물을 얻었다.

TLC:Rf 0.51(염화메틸렌:메탄올=19:1);

NMR(CD₃OD)): δ 7.30-7.18(2H, m), 6.93-6.83(2H, m), 4.60-4.46(2H, m), 4.39(2H, s), 4.36-4.24(2H, m), 3.78(3H, s), 3.50(1H, dd, J=12, 7Hz), 3.24(1H, dd, J=12, 7Hz), 2.94(1H, dd, J=13, 6Hz), 2.82(1H, dd, J=13, 8Hz), 2.59(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.57(1H, dd, J=12, 8Hz), 2.22-2.11(2H, m), 2.10-1.89(1H, m), 1.89-1.70(1H, m), 1.62-1.03(6H, m), 0.68(1H, ddd, J=12, 5, 2Hz).

[제제예]

제제예 1

이하의 각 성분을 통상적인 방법에 의해 혼합한 후 타정하여, 1정 중에 50 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 100정을 얻었다.

·(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드 5.0 g

·카르복시메틸셀룰로오스칼슘(붕괴제) 0.2 g

·스테아린산마그네슘(윤활제) 0.1 g

·미결정 셀룰로오스 4.7 g

제제예 2

이하의 각 성분을 통상적인 방법에 의해 혼합한 후, 용액을 통상적인 방법에 의해 멸균하여 5 ml씩 앰플에 충전하고 통상적인 방법에 의해 동결 건조시켜, 1 앰플 중에 20 mg의 활성 성분을 함유하는 앰플 100개를 얻었다.

·(2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드 2.00 g

·만니톨 20 g

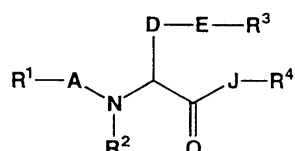
·증류수 500 g

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체, 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로 함유하는 N형 칼슘 채널 억제제인, 뇌경색, 일과성 뇌허혈 발작, 심장 수술 후의 뇌척수 장애, 척수 혈관 장애, 스트레스성 고혈압, 신경 질환, 간질의 예방 및/또는 치료약:

화학식 I



[식 중,

R^1 은

1) $C_{1\sim15}$ 알킬기,

2) $C_{1\sim8}$ 알콕시기,

3) 페닐기,

4) $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기,

5) 헤테로고리기,

6) 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기,

7) 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알콕시기, 또는

8) 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{2\sim4}$ 알케닐기를 나타내고(단, R^1 기 중의 모든 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^5$ 기(기 중, R^5 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^6R^7$ 기(기 중, R^6 및 R^7 은 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^6 과 R^7 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 헤테로 고리를 나타내어도 좋음.)),

A는 단결합, $-CO-$ 기 또는 $-SO_2-$ 기를 나타내고,

R^2 는 수소 원자, 또는 1개의 페닐기로 치환되어도 좋은 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내며,

D는 $C_{1\sim4}$ 알킬렌기 또는 $C_{2\sim4}$ 알케닐렌기를 나타내고,

E는

- 1) -COO-기,
- 2) -OCO-기,
- 3) -CONR⁸-기(기 중, R⁸은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),
- 4) -NR⁹CO-기(기 중, R⁹은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),
- 5) -O-기,
- 6) -S-기,
- 7) -SO-기,
- 8) -SO₂-기,
- 9) -NR¹⁰-기(기 중, R¹⁰은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),
- 10) -CO-기,
- 11) -SO₂NR¹¹-기(기 중, R¹¹은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.), 또는
- 12) -NR¹²SO₂-기(기 중, R¹²은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R³은,

- 1) 탄소고리기,
- 2) 헤테로고리기, 또는
- 3) 탄소고리기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내고(단, R³기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

- (i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,
- (ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,
- (iii) 페닐기,
- (iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{13}$ 기(기 중, R^{13} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^{14}R^{15}$ 기(기 중, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{14} 와 R^{15} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)),

J는 $-O-$ 기, 또는 $-NR^{16}-$ 기(기 중, R^{16} 은 수소 원자, 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^4 기는,

1) $C_{1\sim8}$ 알킬기,

2) 탄소고리기,

3) 헤테로고리기,

4) 하기 (i)~(v) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환된 $C_{1\sim8}$ 알킬기;

(i) 탄소고리기,

(ii) 헤테로고리기,

(iii) $COOR^{17}$ 기(기 중, R^{17} 은 수소 원자 또는 1개의 페닐기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기(기 중, 페닐은 $C_{1\sim4}$ 알콕시기로 치환되어도 좋음.)),

(iv) SR^{18} 기(기 중, R^{18} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(v) OR^{19} 기(기 중, R^{19} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

또한, J가 $-NR^{16}-$ 기를 나타낼 때, R^4 와 R^{16} 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 헤테로고리기를 나타내어도 좋고 (단, R^4 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기, 그리고 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{20}$ 기(기 중, R^{20} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^{21}R^{22}$ 기(기 중, R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{21} 과 R^{22} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)).]

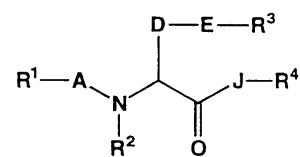
청구항 2.

삭제

청구항 3.

화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체, 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로 함유하는 N형 칼슘 채널 억제제인 통증 치료약:

화학식 I



[식 중,

R^1 은

1) $C_{1\sim15}$ 알킬기,

2) $C_{1\sim8}$ 알콕시기,

3) 페닐기,

4) $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기,

- 5) 헤테로고리기,
 - 6) 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알킬기,
 - 7) 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim 4}$ 알콕시기, 또는
 - 8) 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{2\sim 4}$ 알케닐기를 나타내고(단, R^1 기 중의 모든 페닐기, $C_{3\sim 8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:
- (i) $C_{1\sim 4}$ 알킬기,
 - (ii) $C_{1\sim 4}$ 알콕시기,
 - (iii) 페닐기,
 - (iv) 페녹시기,
 - (v) 벤질옥시기,
 - (vi) $-SR^5$ 기(기 중, R^5 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim 4}$ 알킬기를 나타냄.)
 - (vii) $C_{2\sim 5}$ 아실기,
 - (viii) 할로젠 원자,
 - (ix) $C_{1\sim 4}$ 알콕시카르보닐기,
 - (x) 니트로기,
 - (xi) $-NR^6R^7$ 기(기 중, R^6 및 R^7 은 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim 4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim 4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^6 과 R^7 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 헤테로 고리를 나타내어도 좋음.)),

A는 단결합, $-CO-$ 기 또는 $-SO_2-$ 기를 나타내고,

R^2 는 수소 원자, 또는 1개의 페닐기로 치환되어도 좋은 $C_{1\sim 4}$ 알킬기를 나타내며,

D는 $C_{1\sim 4}$ 알킬렌기 또는 $C_{2\sim 4}$ 알케닐렌기를 나타내고,

E는

- 1) $-COO-$ 기,
- 2) $-OCO-$ 기,
- 3) $-CONR^8-$ 기(기 중, R^8 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim 4}$ 알킬기를 나타냄.),

4) $-NR^9CO-$ 기(기 중, R^9 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

5) $-O-$ 기,

6) $-S-$ 기,

7) $-SO-$ 기,

8) $-SO_2-$ 기,

9) $-NR^{10}-$ 기(기 중, R^{10} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

10) $-CO-$ 기,

11) $-SO_2NR^{11}-$ 기(기 중, R^{11} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.), 또는

12) $-NR^{12}SO_2-$ 기(기 중, R^{12} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^3 은,

1) 탄소고리기,

2) 헤테로고리기, 또는

3) 탄소고리기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내고(단, R^3 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{13}$ 기(기 중, R^{13} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^{14}R^{15}$ 기(기 중, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{14} 와 R^{15} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.),

J는 $-O-$ 기, 또는 $-NR^{16}-$ 기(기 중, R^{16} 은 수소 원자, 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^4 기는,

1) $C_{1\sim8}$ 알킬기,

2) 탄소고리기,

3) 헤테로고리기,

4) 하기 (i)~(v) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환된 $C_{1\sim8}$ 알킬기;

(i) 탄소고리기,

(ii) 헤테로고리기,

(iii) $COOR^{17}$ 기(기 중, R^{17} 은 수소 원자 또는 1개의 페닐기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기(기 중, 페닐은 $C_{1\sim4}$ 알콕시기로 치환되어도 좋음.),

(iv) SR^{18} 기(기 중, R^{18} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(v) OR^{19} 기(기 중, R^{19} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

또한, J가 $-NR^{16}-$ 기를 나타낼 때, R^4 와 R^{16} 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 헤테로고리기를 나타내어도 좋고 (단, R^4 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기, 그리고 R^4 와 R^{16} 이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{20}$ 기(기 중, R^{20} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

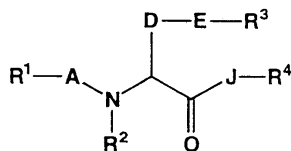
(x) 니트로기,

(xi) $-NR^{21}R^{22}$ 기(기 중, R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{21} 과 R^{22} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)).]

청구항 4.

하기 화학식 I로 표시되는 아미노산 유도체, 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물:

화학식 I



[식 중,

R^1 은

1) $C_{1\sim15}$ 알킬기,

2) $C_{1\sim8}$ 알콕시기,

3) 페닐기,

4) $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기,

5) 헤테로고리기,

6) 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기,

7) 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알콕시기, 또는

8) 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{2\sim4}$ 알케닐기를 나타내고(단, R^1 기 중의 모든 페닐기, $C_{3\sim8}$ 시클로알킬기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^5$ -기(기 중, R^5 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^6R^7$ -기(기 중, R^6 및 R^7 은 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^6 과 R^7 은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 헤테로고리를 나타내어도 좋음.)),

A는 단결합, $-CO-$ 기 또는 $-SO_2-$ 기를 나타내고,

R^2 는 수소 원자 또는 1개의 페닐기로 치환되어도 좋은 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내며,

D는 $C_{1\sim4}$ 알킬렌기 또는 $C_{2\sim4}$ 알케닐렌기를 나타내고,

E는

1) $-COO-$ 기,

2) $-OCO-$ 기,

3) $-CONR^8-$ 기(기 중, R^8 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

4) $-NR^9CO-$ 기(기 중, R^9 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

5) $-O-$ 기,

6) $-S-$ 기,

7) $-SO-$ 기,

8) $-SO_2-$ 기,

9) $-NR^{10}-$ 기(기 중, R^{10} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

10) $-C(=O)-$ 기,

11) $-SO_2NR^{11}-$ 기(기 중, R^{11} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.), 또는

12) $-NR^{12}SO_2-$ 기(기 중, R^{12} 는 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^3 은

1) 탄소고리기,

2) 헤테로고리기, 또는

3) 탄소고리기, 또는 헤테로고리기로 치환된 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타내고(단, R^3 기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) $C_{1\sim4}$ 알킬기,

(ii) $C_{1\sim4}$ 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) $-SR^{13}$ 기(기 중, R^{13} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.),

(vii) $C_{2\sim5}$ 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) $-NR^{14}R^{15}$ 기(기 중, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립하여 수소 원자, $C_{1\sim4}$ 알킬기, 또는 $C_{1\sim4}$ 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R^{14} 와 R^{15} 는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음.)),

J는 $-O-$ 기, 또는 $-NR^{16}-$ 기(기 중, R^{16} 은 수소 원자 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

R^4 기는

1) $C_{1\sim8}$ 알킬기,

2) 탄소고리기,

3) 헤테로고리기,

4) 하기 (i)~(v) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환된 $C_{1\sim8}$ 알킬기;

(i) 탄소고리기,

(ii) 헤테로고리기,

(iii) COOR¹⁷기(기 중, R¹⁷은 수소 원자 또는 1개의 페닐기로 치환된 C_{1~4} 알킬기(기 중, 페닐은 C_{1~4} 알콕시기로 치환되어도 좋음.),

(iv) SR¹⁸기(기 중, R¹⁸은 수소 원자 또는 C_{1~4} 알킬기를 나타냄.),

(v) OR¹⁹기(기 중, R¹⁹은 수소 원자 또는 C_{1~4} 알킬기를 나타냄.)를 나타내고,

또한, J가 -NR¹⁶-기를 나타낼 때, R⁴와 R¹⁶은 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 헤테로고리기를 나타내어도 좋음(단, R⁴기 중의 모든 탄소고리기 및 헤테로고리기, 그리고 R⁴와 R¹⁶이 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어 나타내는 헤테로고리기는 이하의 (i)~(xi) 중에서 선택되는 1~3개의 기로 치환되어도 좋음:

(i) C_{1~4} 알킬기,

(ii) C_{1~4} 알콕시기,

(iii) 페닐기,

(iv) 페녹시기,

(v) 벤질옥시기,

(vi) -SR²⁰기(기 중, R²⁰은 수소 원자 또는 C_{1~4} 알킬기를 나타냄.),

(vii) C_{2~5} 아실기,

(viii) 할로젠 원자,

(ix) C_{1~4} 알콕시카르보닐기,

(x) 니트로기,

(xi) -NR²¹R²²기(기 중, R²¹ 및 R²²는 각각 독립하여 수소 원자, C_{1~4} 알킬기, 또는 C_{1~4} 알콕시카르보닐기를 나타내거나, 또는 R²¹과 R²²는 결합하고 있는 질소 원자와 하나가 되어, 다른 1개의 질소 원자 또는 1개의 산소 원자를 포함하는 5~7원의 포화 탄소고리를 나타내어도 좋음))로서,

단, 하기 (1)~(37)의 화합물을 제외한다.

(1) N-(2-아미노-5-니트로페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(2) N-페닐-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(3) N-(2-아미노페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(4) N-(4-니트로페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

- (5) N-(아다만탄-2-일)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (6) N-(피리딘-4-일)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (7) N-(2-아미노페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,
- (8) N-(4-니트로페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,
- (9) N-(3-브로모-4, 5-디히드로이소옥사졸-5-일메틸)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,
- (10) N-메틸-N-(2, 6-디메톡시-4-메틸페닐)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (11) N-(4-니트로페닐)-3-벤질티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (12) N-(퀴놀린-6-일)-3-벤질티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (13) N-(2-아미노페닐)-3-벤질티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (14) N-(아다만탄-2-일)-3-(3-에톡시카르보닐피리딘-2-일티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (15) N-메틸-N-(2-에톡시페닐)-3-(3-메톡시카르보닐피리딘-2-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (16) N-(4-메톡시카르보닐페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (17) N-(3-브로모-4, 5-디히드로이소옥사졸-5-일메틸)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (18) N-(2-메틸페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (19) N-(3-메틸페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (20) N-(4-메틸페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (21) N-페닐-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (22) N-(나프탈렌-2-일)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (23) N-(나프탈렌-1-일)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (24) N-벤질-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (25) N-(4-클로로페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (26) N-(4-브로모페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (27) N-(4-니트로페닐)-3-벤질티오-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (28) N-(1, 2, 3, 4-테트라히드로나프탈렌-2일)-3-벤질티오-2-(4-클로로벤질옥시카르보닐아미노)프로판아미드,
- (29) N-메틸-N-(2-에톡시페닐)-3-(3-메톡시카르보닐피리딘-2-일티오)-2-(3, 4-디클로로페닐카르보닐아미노)프로판아미드,
- (30) 3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-니트로벤질에스테르,

- (31) 3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (32) 3-시클로헥틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (33) 3-시클로옥틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (34) 3-(2-이소프로필-5-메틸시클로헥실옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (35) N-(벤질옥시카르보닐메틸)-3-(2-이소프로필-5-메틸시클로헥실옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (36) 3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르, 및
- (37) N-페닐-2, 3-비스(벤조일아미노)프로판아미드.]

청구항 5.

제4항에 있어서, E가 -S-기, -SO-기 또는 -SO₂-기인 화합물.

청구항 6.

제4항에 있어서, E가 -O-기인 화합물.

청구항 7.

제4항에 있어서, E가 -COO-기인 화합물.

청구항 8.

제4항에 있어서, E가 -OCO-기, CONR⁸-기, -NR⁹CO-기, -NR¹⁰-기, -CO-기, -SO₂NR¹¹-기 또는 NR¹²SO₂-기(각 기 중, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 제4항의 기재와 동일한 의미를 나타냄.)인 화합물.

청구항 9.

제5항에 있어서, 화합물이,

- (1) (2R)-3-(4-메톡시벤질티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
- (2) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(4-메톡시벤질티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (3) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (4) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (5) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

- (6) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (7) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (8) (2R)-N-(푸란-2-일메틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (9) (2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (10) (2R)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (11) (2R)-N-(4-메톡시시클로헥실메틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (12) (2R)-N-(4-메톡시시클로헥실메틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (13) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (14) (2R)-N-((1S)-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (15) (2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (16) (2R)-N-메틸-N-(4-니트로벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (17) (2R)-N-(1-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (18) (2R)-N-(1-메틸-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (19) (2S)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (20) (2R)-N-메틸-N-(4-메톡시벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (21) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(N'-메틸-N'-(t-부톡시카르보닐)아미노)프로판아미드,
- (22) (2R)-N-(4-벤질옥시벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (23) (2R)-N-(3-벤질옥시-4-메톡시벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (24) N-((1R)-2-시클로헥실메틸티오-1-(4-페닐피페라진-1-일카르보닐)에틸)카르바미드산·t-부틸에스테르,
- (25) (2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (26) (2R)-N-(2-페녹시피리딘-일메틸)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (27) (2R)-N-(4-(모르폴린-4-일)벤질)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (28) (2R)-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (29) (2R)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-시클로헥실메틸티오프로판아미드,
- (30) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로펜틸카르보닐아미노프로판아미드,
- (31) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드,
- (32) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로부틸카르보닐아미노프로판아미드,

- (33) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로헥틸카르보닐아미노프로판아미드,
- (34) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-메톡시시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드,
- (35) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (36) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-메틸프로필카르보닐아미노)프로판아미드,
- (37) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-메틸프로필옥시카르보닐아미노)프로판아미드,
- (38) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(1-(t-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (39) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-(t-부톡시카르보닐아미노)시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드,
- (40) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (41) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (42) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2S)-1-t-부톡시카르보닐피리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (43) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (44) (2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (45) (2S)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (46) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-t-부톡시카르보닐아미노티아졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (47) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4S)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (48) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (49) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (50) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-메틸티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (51) (2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (52) (2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,

- (53) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(1-t-부톡시카르보닐이미다졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (54) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-2, 2-디메틸티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (55) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티오펜-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (56) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(5-메틸옥사졸-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (57) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (58) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (59) (2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드,
- (60) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (61) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4S)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (62) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (63) (2R)-N-메틸-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (64) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-N'-메틸-N'-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐)아미노)프로판아미드,
- (65) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (66) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS, 4R)-3-t-부톡시카르보닐-2-(2-메틸프로필)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (67) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(피리딘-3-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (68) (2R)-N-(4-벤질옥시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (69) (2R)-N-(3-벤질옥시-4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (70) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(피리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (71) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS, 4R)-3-t-부톡시카르보닐-2-페닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,

- (72) (4R)-N-((1R)-2-시클로헥실메틸티오-1-(4-페닐피페라진-1-일카르보닐)에틸)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르복스아미드,
- (73) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-4-t-부톡시카르보닐티오모르폴린-3-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (74) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-4-t-부톡시카르보닐티오모르폴린-3-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (75) (2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (76) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-4-t-부톡시카르보닐티오모르폴린-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (77) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4RS)-3-t-부톡시카르보닐-1, 3-피히드로티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (78) (2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일메틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (79) (2R)-N-(4-(모르폴린-4-일)벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (80) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4RS)-3-t-부톡시카르보닐-1, 3-피히드로티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (81) (2R)-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (82) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-2-옥소티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (83) (2R)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (84) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (85) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (86) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메틸설포닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (87) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드,
- (88) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메틸설포닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (89) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(4-메톡시시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드,
- (90) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(4-메톡시시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드,
- (91) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-시클로헥실메틸설포닐아미노프로판아미드,
- (92) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(테트라히드로푸란-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,

- (93) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-시클로헵틸카르보닐아미노프로판아미드,
- (94) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(테트라히드로푸란-3-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (95) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((2RS)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (96) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (97) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (98) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (99) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(1-t-부톡시카르보닐피페리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (100) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-(4-t-부톡시카르보닐아미노시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드,
- (101) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸설포닐-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (102) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(피페리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (103) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(4-아미노시클로헥실카르보닐아미노)프로판아미드,
- (104) (2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (105) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4S)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (106) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (107) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (108) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(이미다졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (109) (2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (110) (2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (111) (2R)-N-(4-벤질옥시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (112) (2R)-N-(3-벤질옥시-4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (113) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(테트라히드로피란-2-일)메틸티오-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (114) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

- (115) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(4-메톡시시클로헥실메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (116) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(1-메틸피페리딘-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (117) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(피리딘-4-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (118) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(퀴놀린-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (119) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(이미다졸-4-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (120) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1R, 4R, 5R)-비시클로[2. 2. 1]헵타-2-엔-5-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (121) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 4S, 5S)-비시클로[2. 2. 1]헵타-2-엔-5-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (122) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 2R, 4R)-비시클로[2. 2. 1]헵탄-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (123) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1R, 2S, 4S)-비시클로[2. 2. 1]헵탄-2-일메틸티오)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (124) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-(피페리딘-1-일설포닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (125) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (126) (2R)-N-(1-페닐피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (127) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (128) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (129) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(2-아미노티아졸-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (130) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (131) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS, 4R)-2-(2-메틸프로필)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (132) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS, 4R)-2-페닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (133) (4R)-N-((1R)-2-시클로헥실메틸티오-1-(4-페닐피페라진-1-일카르보닐)에틸)티아졸리딘-4-일카르복사미드,
- (134) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-티오모르폴린-3-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (135) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((3RS)-티오모르폴린-3-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (136) (2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,

- (137) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-티오모르폴린-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (138) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4RS)-1, 3-퍼히드로티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (139) (2R)-N-(2-페녹시피리딘-5-일메틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (140) (2R)-N-(4-(모르폴린-4-일)벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (141) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4RS)-1,3-퍼히드로티아진-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (142) (2R)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (143) (2R)-N-((1R)-1-(4-니트로페닐)에틸)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-(2-메틸프로필카르보닐)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (144) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((2RS)-3-아세틸티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (145) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-메톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (146) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-(2-메틸프로폭시카르보닐)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (147) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-메톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (148) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((4R)-3-(2-메틸프로폭시카르보닐)티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (149) (2R)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(티아졸리딘-2-일카르보닐아미노)프로판아미드,
- (150) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드,
- (151) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드,
- (152) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((티오펜-2-일메틸)아미노)프로판아미드,
- (153) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((시클로헥실메틸)아미노)프로판아미드,
- (154) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4RS)-3-t-부톡시카르보닐-1,3-퍼히드로티아진-4-일메틸)아미노)프로판아미드,
- (155) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((티오펜-2-일메틸)아미노)프로판아미드,
- (156) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-((시클로헥실메틸)아미노)프로판아미드,

(157) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-3-(3-메틸부틸)티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드,

(158) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드,

(159) (2R)-N-(4-페녹시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4R)-티아졸리딘-4-일메틸)아미노)프로판아미드,

(160) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메틸티오-2-(((4RS)-1,3-퍼히드로티아진-4-일메틸)아미노)프로판아미드,

(161) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 2R, 4R)-비시클로[2. 2. 1]헵탄-2-일메틸티오)-2-((4R)-3-t-부톡시카르보닐티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드, 또는

(162) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-((1S, 2R, 4R)-비시클로[2.2.1]헵탄-2-일메틸티오)-2-((4R)-티아졸리딘-4-일카르보닐아미노)프로판아미드, 또는 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물인 화합물.

청구항 10.

제6항에 있어서, 화합물이,

(1) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(2) (2R)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,

(3) (2S)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,

(4) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-벤질옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(5) (2S)-N-(4-디메틸아미노벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(6) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(7) (2S)-N-메틸-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(8) (2RS)-N-(4-메톡시벤질)-4-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,

(9) (2S)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(10) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-(2-시클로헥세닐옥시)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(11) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(12) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로펜틸메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(13) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-4-(2-시클로헥세닐옥시)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,

(14) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-4-시클로헥실옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄아미드,

(15) (2R)-N-(4-니트로벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,

(16) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-벤조일아미노프로판아미드,

- (17) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-페닐설폰아미노프로판아미드,
 (18) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-피발로일아미노프로판아미드,
 (19) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(4-메톡시벤조일아미노)프로판아미드,
 (20) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(4-니트로벤조일아미노)프로판아미드,
 (21) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(12-메틸트리데실카르보닐아미노)프로판아미드,
 (22) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드,
 (23) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-(4-메톡시페닐설폰아미노)프로판아미드,
 (24) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-시클로헥실설폰아미노프로판아미드, 또는
 (25) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실메톡시-2-시클로헥실카르보닐아미노프로판아미드,
 또는 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물인 화합물.

청구항 11.

제7항에 있어서, 화합물이,

- (1) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
 (2) (2S)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
 (3) (2S)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르,
 (4) (2R)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
 (5) (2R)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르,
 (6) (2R)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
 (7) (2S)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르,
 (8) (2R)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르,
 (9) (2R)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르,
 (10) (2S)-4-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르,
 (11) (2S)-4-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르,
 (12) (2R)-4-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르,
 (13) (2R)-4-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르,
 (14) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로판산·4-니트로벤질에스테르,

- (15) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(N-t-부톡시카르보닐-N-아미노)프로판산·4-니트로벤질에스테르,
- (16) (2S)-3-시클로부틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (17) (2S)-3-(아다만탄-2-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (18) (2S)-3-(아다만탄-1-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (19) (2S)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르,
- (20) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-플루오로벤질에스테르,
- (21) (2R)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-플루오로벤질에스테르,
- (22) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (23) (2R)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (24) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판산·4-니트로벤질에스테르,
- (25) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-니트로페네틸에스테르,
- (26) (2S)-N-벤질-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (27) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (28) (2S)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
- (29) (2S)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
- (30) (2S)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르,
- (31) (2S)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르,
- (32) (2R)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
- (33) (2R)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
- (34) (2R)-3-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르,
- (35) (2R)-3-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로펜틸에스테르,
- (36) (2R)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (37) (2S)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르,
- (38) (2S)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르,
- (39) (2S)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르,
- (40) (2R)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르,
- (41) (2R)-4-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르,

- (42) (2R)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르,
- (43) (2R)-4-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-니트로벤질에스테르,
- (44) (2S)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르,
- (45) (2S)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르,
- (46) (2S)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르,
- (47) (2S)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르,
- (48) (2R)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르,
- (49) (2R)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로헥실에스테르,
- (50) (2R)-4-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르,
- (51) (2R)-4-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·시클로펜틸에스테르,
- (52) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (53) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (54) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·2-피리딜메틸에스테르,
- (55) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-t-부틸벤질에스테르,
- (56) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·2-메톡시벤질에스테르,
- (57) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·3-메톡시벤질에스테르,
- (58) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·3-피리딜메틸에스테르,
- (59) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-피리딜메틸에스테르,
- (60) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-클로로벤질에스테르,
- (61) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-브로모벤질에스테르,
- (62) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(N-메틸-N-t-부톡시카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (63) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(N-메틸-N-t-부톡시카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (64) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시페네틸에스테르,
- (65) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·3-(4-메톡시페닐)프로필에스테르,
- (66) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·푸란-2-일메틸에스테르,
- (67) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·티오펜-2-일메틸에스테르,
- (68) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-(4-메톡시페닐)부틸에스테르,

- (69) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·시클로헥실에스테르,
- (70) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·메틸에스테르,
- (71) (2S)-N-(4-메톡시페닐)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (72) (2S)-3-시클로부틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (73) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·디페닐메틸에스테르,
- (74) (2S)-N-((1S)-2-페닐-1-벤질옥시카르보닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (75) (2S)-N-((1S)-1-벤질옥시카르보닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (76) (2S)-3-벤질옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (77) (2S)-3-시클로헥틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (78) (2S)-3-시클로옥틸옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (79) (2S)-3-(아다만탄-2-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (80) (2S)-3-(아다만탄-1-일옥시카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (81) (2S)-N-((1S)-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (82) (2S)-N-((1S)-2-페닐-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (83) (3S)-3-t-부톡시카르보닐아미노-3-(1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린-1-일카르보닐)프로판산·시클로헥실에스테르,
- (84) (3S)-3-t-부톡시카르보닐아미노-3-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일카르보닐)프로판산·시클로헥실에스테르,
- (85) (2S)-N-메틸-N-(1, 1-디메틸-2-페닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (86) (2S)-N-((1S)-1-카르복시-2-페닐에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (87) (2S)-N-((1S)-1-카르복시에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (88) (2S)-N-((1S)-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (89) (2S)-N-((1S)-2-페닐-1-(4-메톡시벤질옥시카르보닐)에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (90) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-메틸카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (91) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-벤조일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,

- (92) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-피발로일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (93) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-신나모일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (94) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-발레릴아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (95) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(옥틸카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (96) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-메실아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (97) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-페닐설폰일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (98) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(부틸설폰일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (99) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-(옥틸설폰일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (100) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-((E)-스티릴설폰일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (101) (2S)-3-시클로펜틸옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (102) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤조일아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (103) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-플루오로벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (104) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-메톡시벤조일)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (105) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-페닐벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (106) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-니트로벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (107) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-아세틸벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (108) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-메틸티오벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (109) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(4-디메틸아미노벤조일아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (110) (2S)-N-((1S)-1-카르복시에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (111) (2S)-N-((1S)-2-페닐-1-카르복시에틸)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질옥시카르보닐아미노프로판아미드,
- (112) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-(N-벤질-N-t-부톡시카르보닐아미노)프로판산·4-메톡시벤질에스테르, 또는
- (113) (2S)-3-시클로헥실옥시카르보닐-2-벤질아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- 또는 이들의 비독성염, 또는 이들의 수화물인 화합물.

청구항 12.

제8항에 있어서, 화합물이,

- (1) (2S)-3-시클로헥실카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (2) (2S)-3-시클로헥틸카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·벤질에스테르,
- (3) (2S)-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·벤질에스테르,
- (4) (2S)-3-시클로헥실카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (5) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (6) (2S)-3-시클로헥틸카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (7) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥틸카르바모일-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (8) (2S)-4-(피롤리딘-1-일카르보닐)-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르,
- (9) (2S)-3-시클로헥실카르보닐옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판산·4-메톡시벤질에스테르,
- (10) (2S, 3R)-3-시클로헥실카르보닐옥시-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산 ·4-메톡시벤질에스테르,
- (11) (2S)-6-시클로헥실카르보닐아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노헥산산·4-메톡시벤질에스테르,
- (12) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실카르보닐아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드,
- (13) (2S)-4-시클로헥틸아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노부탄산·4-메톡시벤질에스테르,
- (14) (2S)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실설포닐아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드, 또는
- (15) (2R)-N-(4-메톡시벤질)-3-시클로헥실설포닐아미노-2-t-부톡시카르보닐아미노프로판아미드, 또는 이들의 비독성 염, 또는 이들의 수화물인 화합물.