



등록특허 10-2102197



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월20일
(11) 등록번호 10-2102197
(24) 등록일자 2020년04월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 249/18 (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) *C07D 231/18* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 251/00 (2013.01)
A61K 31/41 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7000506
- (22) 출원일자(국제) 2013년06월06일
심사청구일자 2018년04월10일
- (85) 번역문제출일자 2015년01월08일
- (65) 공개번호 10-2015-0023686
- (43) 공개일자 2015년03월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/044546
- (87) 국제공개번호 WO 2013/184934
국제공개일자 2013년12월12일
- (30) 우선권주장
61/657,229 2012년06월08일 미국(US)
61/773,969 2013년03월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20100305145 A1
WO2012082835 A1
- (73) 특허권자
세라벤스 바이오파마 알앤디 아이피, 엘엘씨
미국 캘리포니아 94080 사우쓰 샌프란시스코 게이
트웨이 불러바드 901
- (72) 발명자
휴즈 아담
미국 캘리포니아 94002, 벨몬트, 셰드슨 스트리트
1221
플레리 멜리사
미국 캘리포니아 94115 샌프란시스코 디비사데로
스트리트 1023
- (74) 대리인
리엔목특허법인

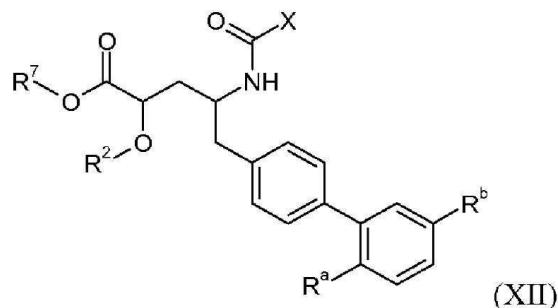
전체 청구항 수 : 총 28 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 네프릴리신 억제제

(57) 요약

일 양태에서, 본 발명은 식 XII를 갖는 화합물에 관한 것이다:



상기 R^a, R^b, R², R⁷, 및 X는 본 명세서에 정의된 바와 같거나, 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본 명세서에 기재된 화합물은 네프릴리신 억제 활성을 갖는 화합물의 프로드러그이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물; 이들 화합물을 사용한 방법; 및 이들 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/415 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

C07D 231/14 (2013.01)

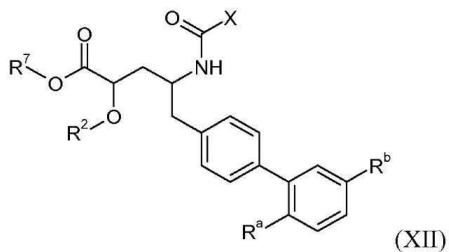
C07D 231/18 (2013.01)

명세서

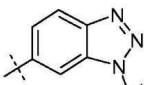
청구범위

청구항 1

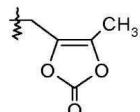
식 XII의 화합물로서:



식 중에서:

(i) R^a는 H이고; R^b는 Cl이며; X는

R²는 H이고, R⁴는 -OH이며, 및 R⁷은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



로부터 선택되거나;

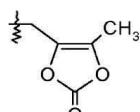
또는 R²는 H이고, R⁴는 -O-벤질, -OCHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂, 및 -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 및 R⁷은 H 및 -CH₂OC(O)CH₃으로부터 선택되거나;

또는 R²는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, R⁴는 -OH이고, 및 R⁷은 H이거나; 또는

(ii) R^a는 H이고; R^b는 Cl이며; X는

이고; 및

R²는 H이고, R³은 -OH이며 및 R⁷은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및

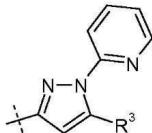


로부터 선택되거나;

또는 R³은 -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OC(O)-페닐, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂, 및 -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆

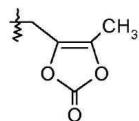
₆알킬로부터 선택되고, 및 R⁷은 H이거나;

또는 R²는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, R³은 -OH이고, 및 R⁷은 H이거나; 또는



(iii) R^a는 H이고; R^b는 Cl이며; X는

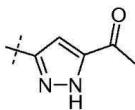
R²는 H이고, R³은 -OH이며 및 R⁷은 -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂OC(O)C₁₋₄알킬, -CH₂OC(O)O-C₂₋₄알킬, -CH₂OC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



로부터 선택되거나;

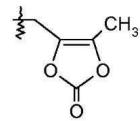
또는 R²는 H이고, R³은 -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OC(O)-페닐, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂, 및 -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬로부터 선택되며, 및 R⁷은 H이거나;

또는 R²은 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, R³은 -OH이며, 및 R⁷은 H이거나; 또는



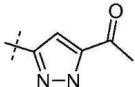
(iv) R^a는 F이고; R^b는 Cl이며; X는

R²는 H이고 R⁷은 H, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH₂OC(O)C₁₋₄알킬, -CH₂OC(O)O-C₂₋₄알킬, -CH₂OC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



로부터 선택되거나;

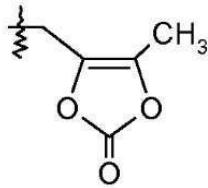
또는 R²는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, 및 R⁷은 H이거나; 또는



(v) R^a는 H이고; R^b는 Cl이며; X는

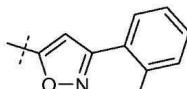
R²는 H이고 R⁷은 H, -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬렌-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및



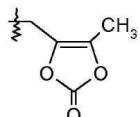
로부터 선택되거나;

또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H 이거나; 또는



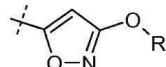
(vi) R^{a} 는 H 이고; R^{b} 는 Cl 이며; X 는

R^2 는 H 이고 R^7 은 H , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬렌-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및



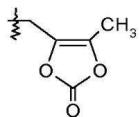
로부터 선택되거나;

또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H 이거나; 또는



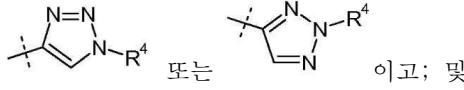
(vii) R^{a} 는 H 이고; R^{b} 는 Cl 이며; X 는

R^2 는 H 이고 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{c}}\text{R}^{\text{c}}\text{OC(O)-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬렌-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및



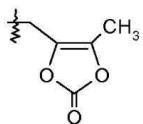
로부터 선택되거나;

또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H 이거나; 또는



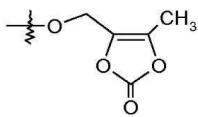
(viii) R^{a} 는 F 이고; R^{b} 는 Cl 이며; X 는

R^2 는 H이고, R^4 는 -OH이며, 및 R^7 은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



로부터 선택되거나;

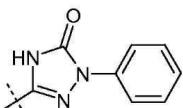
또는 R^2 는 H이고, R^4 는 -O-벤질, -OCHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃ 및



로부터 선택되며,

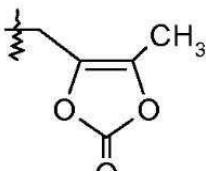
및 R^7 은 H이거나;

또는 R^2 는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되며, R^4 는 -OH이고, 및 R^7 은 H이거나; 또는



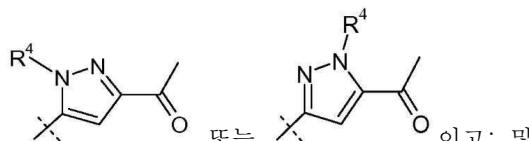
(ix) R^a 는 H이고; R^b 는 Cl이며; X는

R^2 는 H이고 R^7 은 -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



로부터 선택되거나;

또는 R^2 은 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이거나; 또는

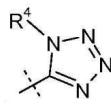
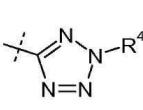


(x) R^a 는 H이고; R^b 는 H이며; X는

R^2 및 R^4 는 H이고, 및 R^7 은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 벤질로부터 선택되며; 또는

R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 및 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 로부터 선택되며, 및 R^7 은 H이거나;

또는 R^2 는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H이거나; 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ 또는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이고; 또는 R^2 는 $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이거나; 또는

(xi) R^3 는 H이고; R^b 는 Cl이며; X는  또는 이고; 및

R^2 및 R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)O-C_{2-4}$ 알킬, $-CH_2OC(O)O$ -시클로헥실, $-C_{2-4}$ 알킬렌- $N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 벤질로부터 선택되거나;

또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 및 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 로부터 선택되며, 및 R^7 은 H이거나;

또는 R^2 는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H이거나;

또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ 또는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이거나;

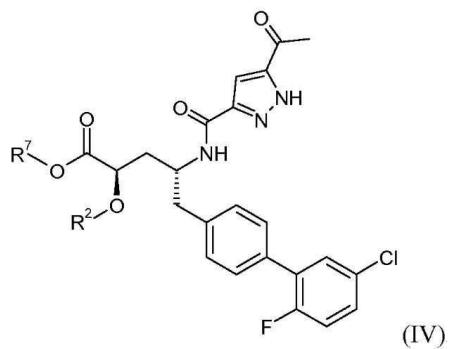
또는 R^2 는 $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이거나;

각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; 각 R^d 는 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 폐닐, 또는 벤질이며; 및 각 R^e 는 독립적으로 H, $-C_{1-6}$ 알킬, 또는 폐닐인 것인 화합물;

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 식 IV인 것인 화합물:

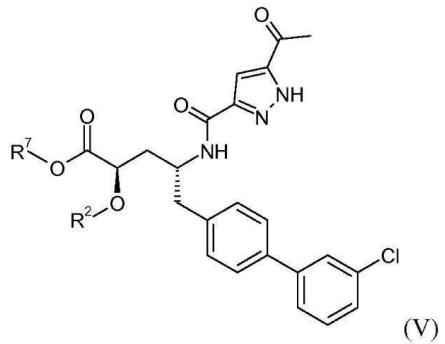


청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 R^2 는 H이고 R^7 은 H 및 $-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 식 V인 것인 화합물:

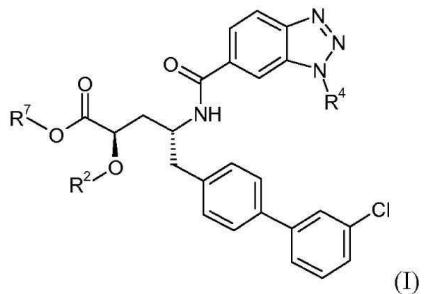


청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 R^2 는 H이고 R^7 은 H 및 $-CH_2CH_3$ 으로부터 선택되는 것인 화합물.

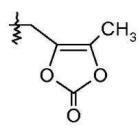
청구항 6

청구항 1에 있어서, 하기 식 I인 것인 화합물:



청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 R^2 는 H이고, R^4 는 $-OH$ 이며 R^7 은 $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$, 벤질, 및

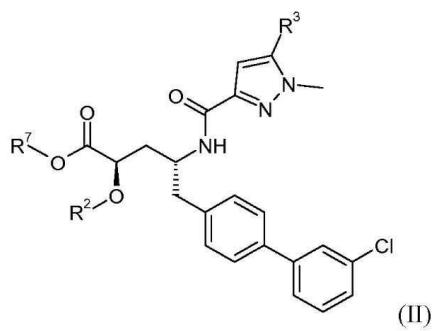


로부터 선택되고;

또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-OCH_2OC(O)CH_3$ 이며 및 R^7 은 H 및 $-CH_2OC(O)CH_3$ 으로부터 선택되고; 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-OCH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, 및 $-OCH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 으로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이고; 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 -0-벤질이고 R^7 은 H인 것인 화합물.

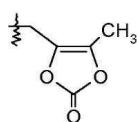
청구항 8

청구항 1에 있어서, 식 II인 것인 화합물:



청구항 9

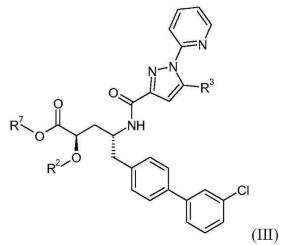
청구항 8에 있어서, 상기 R²는 H이고, R³은 -OH이며 R⁷은 -CH₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -CH₂OC(O)(CH₂)₂CH₃, -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂, 벤질, 및



로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 식 III인 것인 화합물:



청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 R²는 H이고, R³은 -OH이며 R⁷은 -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및

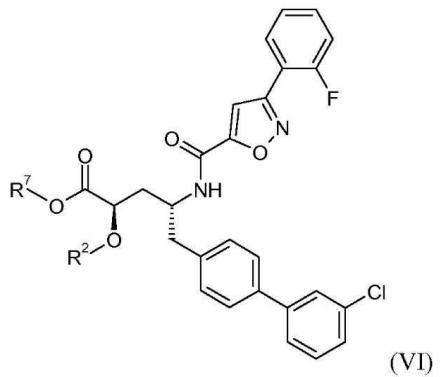


로부터 선택되며,

상기 R^d는 -CH(CH₃)₂이고; 또는 R²는 H이고, R³은 -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂이고, 및 R⁷은 H이고; 또는 R²는 -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂이고, R³은 -OH이고, 및 R⁷은 H인 것인 화합물.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 식 VI인 것인 화합물:

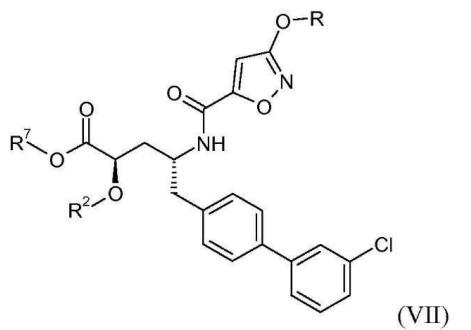


청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 R^2 는 H이고 R^7 은 H, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$, 및 $-\text{C(O)CH[CH(CH}_3)_2-\text{NHC(O)OCH}_3$ 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 식 VII인 것인 화합물:

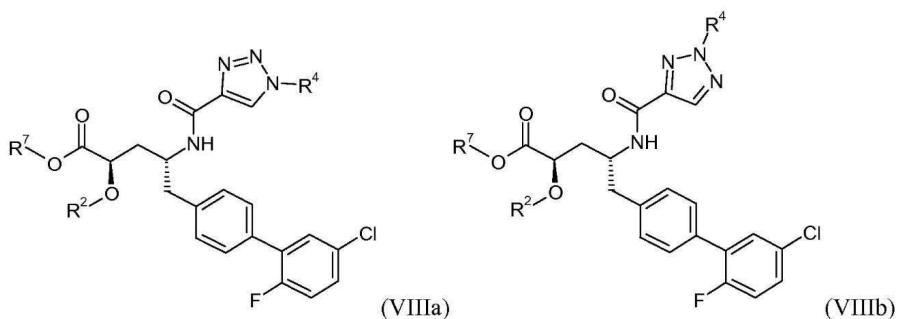


청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 R은 $-\text{CH}_3$ 이고, R^2 는 H이며, 및 R^7 은 $-\text{C}(\text{H}_2\text{O}\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 16

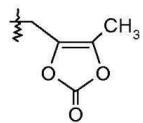
청구항 1에 있어서, 식 VIIa 또는 VIIb인 것인 화합물:



청구항 17

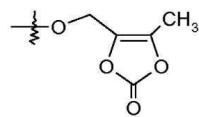
청구항 16에 있어서, 상기 R^2 는 H 이고, R^4 는 $-OH$ 이며 및 R^7 은 $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$,

$-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)O-}$ 시클로헥실, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$, 및



로부터 선택되거나;

또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$, 및

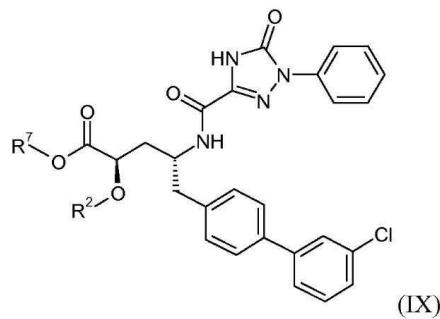


로부터 선택되며,

및 R^7 은 H인 것인 화합물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, 식 IX인 것인 화합물:

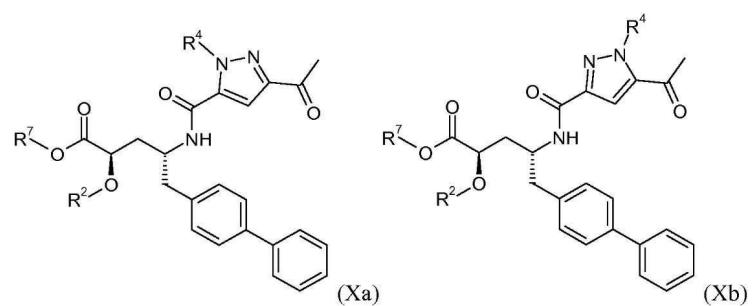


청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 R^2 는 H이고 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$ 으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 식 Xa 또는 Xb인 것인 화합물:



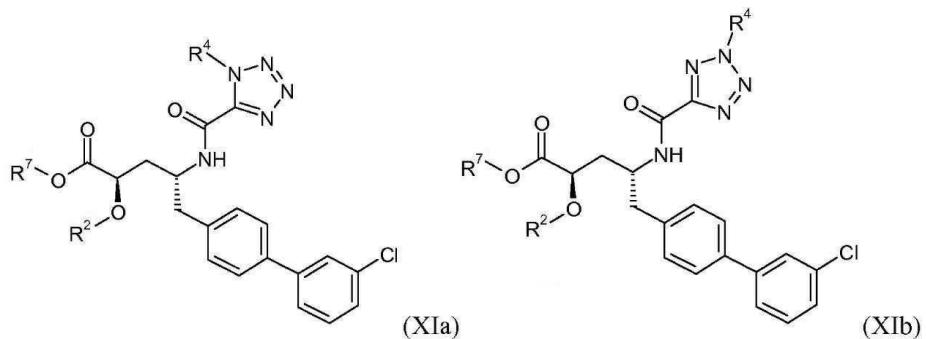
청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 R^2 는 H이고, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 이며, 및 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이거나;

또는 R^2 는 $-\text{C(O)CH[CH(CH}_3)_2]\text{NH}_2$ 이고, R^4 는 H이며, 및 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 인 것인 화합물.

청구항 22

청구항 1에 있어서, 식 XIa 또는 XIb인 것인 화합물:



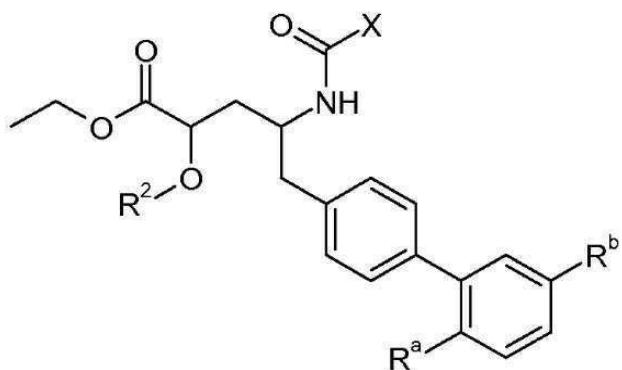
청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 R^2 , R^4 , 및 R^7 은 H이거나; 또는 R^2 및 R^4 는 H이며, 및 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$ 인 것인 화합물.

청구항 24

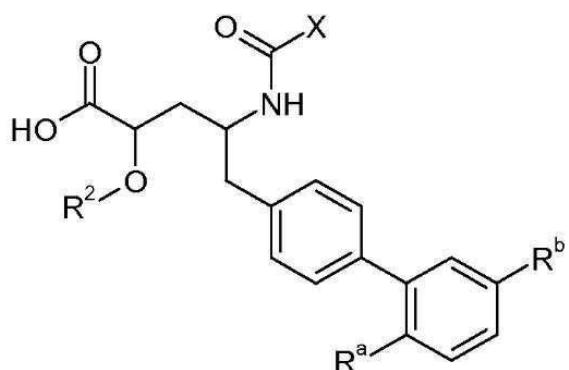
청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 청구된 화합물을 제조하는 방법으로서,

(a) 에스테르교환 반응으로 식



의 화합물과 식 $\text{HO}-\text{R}^7$ 의 화합물을 반응시키거나; 또는

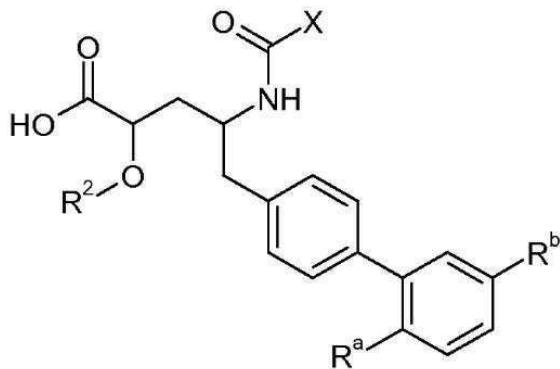
(b) 친핵성 치환 반응으로 식



의 화합물과 L이 클로로기, 브로모기, 및 요오도기; 술폰

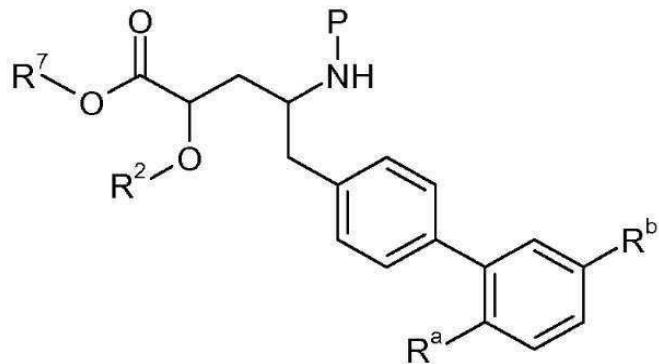
에스테르기(sulfonic ester group); 및 아실옥시기에서 선택된 이탈기인 식 $L-R^7$ 의 화합물을 반응시키거나; 또는

(c) 친핵성 치환 반응으로 식



의 화합물과 L 이 클로로기, 브로모기, 및 요오도기; 술폰
에스테르기; 및 아실옥시기에서 선택된 이탈기인 식 $\text{L}-\text{R}^2$ 의 화합물을 반응시키거나; 또는

(d) 커플링 반응에서 P 는 H , 또는 t -부톡시카르보닐 (BOC), 트리틸(Tr), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오레닐
메톡시카르보닐 (Fmoc), 포르밀, 트리메틸실릴 (TMS), 및 t -부틸디메틸실릴 (TBDMS)에서 선택된 아미노보호기인
식



의 화합물과 식 HOOC-X 의 화합물을 반응시켜 식 XII

의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

약학적으로 허용가능한 담체 및 청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 청구된 화합물을 포함하는, 고혈압, 심부전,
또는 신장 질환 치료용 약학적 조성물.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 아데노신 수용체 길항제, α -아드레날린성 수용체 길항제, β_1 -아드레날린성 수용체
길항제, β_2 -아드레날린성 수용체 효능제, 이중-작용 β -아드레날린성 수용체 길항제 및 α_1 -수용체 길항제, 췌
종 당화 산물 저해제(advanced glycation end product breaker), 알도스테론 길항제, 알도스테론 신타제 억제
제, 아미노펩티다제 N 억제제, 안드로겐, 안지오텐신-전환 효소 억제제, 이중-작용 안지오텐신-전환 효소 및 네
프릴리신 억제제, 안지오텐신-전환 효소 2 활성화제 및 자극제, 안지오텐신-II 백신, 항응고제, 항-당뇨제, 지
사제, 항독내장제, 항-지질제, 항통증제(antinociceptive agent), 혈전용해제, AT_1 수용체 길항제, 이중-작용
 AT_1 수용체 길항제 및 네프릴리신 억제제, 다기능성 안지오텐신 수용체 차단제, 브라디키닌 수용체 길항제, 칼슘
채널 차단제, 키마제 억제제, 디呱신, 이뇨제, 도파민 효능제, 엔도텔린 전환 효소 억제제, 엔도텔린 수용체 길
항제, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 에스트로겐, 에스트로겐 수용체 효능제, 에스트로겐 수용체 길항제, 모노아민
재흡수 억제제, 근육 이완제, 나트륨이뇨 펩티드 및 그의 유사체, 나트륨이뇨 펩티드 제거 수용체 길항제, 네프
릴리신 억제제, 산화질소 공여체, 비-스테로이드성 항-염증제, N-메틸 d-아스파르테이트 수용체 길항제, 오피오
이드 수용체 효능제, 포스포디에스테라제 억제제, 프로스타글란딘 유사체, 프로스타글란딘 수용체 효능제, 레닌
억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 나트륨 채널 차단제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제 및 활성화
제, 트리시클릭 항우울제, 바소프레신 수용체 길항제, 및 그의 조합으로부터 선택된 치료제를 더 포함하는 것인

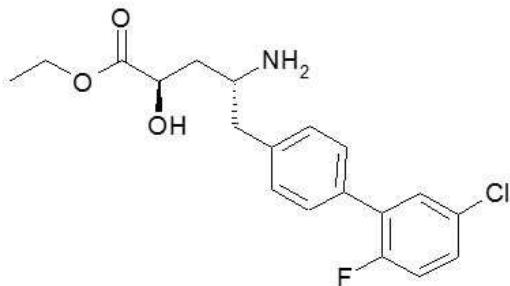
약학적 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 치료제는 AT₁ 수용체 길항제인 것인 약학적 조성물.

청구항 28

하기 화학식의 화합물:



청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

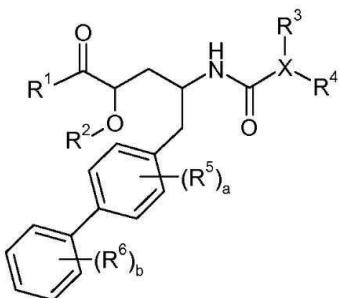
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 네프릴리신 억제제로서 활성을 갖는 화합물에 인비보 대사되는 신규한 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이를 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 이들 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체 및 고혈압, 심부전, 폐 고혈압, 및 신장 질환과 같은 질환을 치료하기 위해 이들 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 2011년 12월 14일에 출원된, Gendron 등에게 공동-양도된 미국 특허 공개 제2012/0157383호는 네프릴리신 억제제로서 활성을 갖는 신규한 화합물을 기재하고, 이의 개시는 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 구체적으로, 하기 속(genus)의 화합물이 개시된다:



[0003]

[0004] 변수에 의존하여, 이 속 내의 화합물은 활성 형태 또는 프로드러그로 존재하는 것으로 지칭될 수 있고, 이는 인비보에서 대사되어 상기 화합물의 활성 형태가 생성된다.

[0005]

그러나, 이들 화합물에도 불구하고, 이 속(genus) 내에, 상이한 대사 및 분해 특성을 갖는 화합물 및 프로드러그에 대한 필요성이 남아있다. 예를 들면, 개선된 경구 흡수를 갖는 활성 화합물 및/또는 프로드러그 화합물, 및 신속한 분해를 거쳐 상기 활성 화합물을 형성하는 프로드러그 화합물에 대한 필요성이 남아있다. 본 발명은 이 필요성에 관한 것이다.

발명의 내용

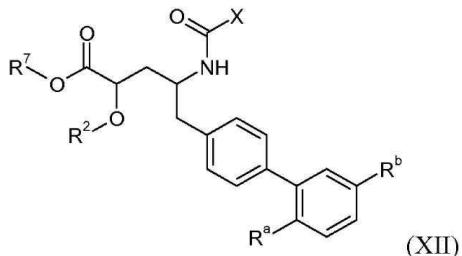
해결하려는 과제

[0006]

발명의 요약

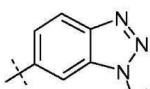
[0007]

본 발명의 일 양태는 식 XII의 화합물에 관한 것으로서:



[0008]

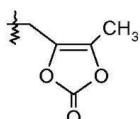
식 중에서;



[0009]

(i) R^a는 H이고; R^b는 Cl이며; X는

R²는 H이고, R⁴는 -OH이고, 및 R⁷은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



[0012]

로부터 선택되거나;

또는 R²는 H이고, R⁴는 -O-벤질, -OCHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂, 및 -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 및 R⁷은 H 및 -CH₂OC(O)CH₃으로부터 선택되거나;

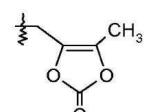
[0014]

또는 R²는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, R⁴는 -OH이고, 및 R⁷은 H이거나; 또는

(ii) R^a는 H이고; R^b는 Cl이며; X는

[0015]

R²는 H이고, R³은 -OH이며 및 R⁷은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂₋₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



[0017]

로부터 선택되거나;

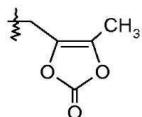
[0018] 또는 R^3 은 $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)-페닐$, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, 및 $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이거나;

[0019] 또는 R^2 은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, R^3 은 $-OH$ 이거나, 및 R^7 은 H이거나; 또는



[0020] (iii) R^a 는 H이고; R^b 는 Cl이며; X는 이고; 및

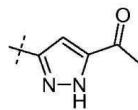
[0021] R^2 은 H이고, R^3 은 $-OH$ 이며 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-CH_2OC(O)O-C_{2-4}$ 알킬, $-CH_2OC(O)O-$ 시클로헥실, $-C_{2-4}$ 알킬렌- $N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 벤질, 및



[0022]로부터 선택되거나;

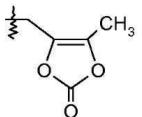
[0023] 또는 R^2 은 H이고, R^3 은 $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)-페닐$, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, 및 $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되며, 및 R^7 은 H이거나;

[0024] 또는 R^2 은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, R^3 은 $-OH$ 이며, 및 R^7 은 H이거나; 또는



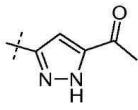
[0025] (iv) R^a 는 F이고; R^b 는 Cl이며; X는 이고; 및

[0026] R^2 은 H이고 R^7 은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-CH_2OC(O)O-C_{2-4}$ 알킬, $-CH_2OC(O)O-$ 시클로헥실, $-C_{2-4}$ 알킬렌- $N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 벤질, 및



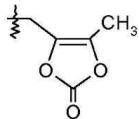
[0027]로부터 선택되거나;

[0028] 또는 R^2 은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이고; 또는



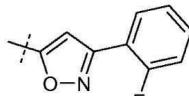
[0029] (v) R^a 는 H이고; R^b 는 Cl이며; X는 이고; 및

[0030] R^2 는 H° 이고 R^7 는 H , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)O-시클로헥실$, $-C_{2-4}알킬렌-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}알킬$, 벤질, 및



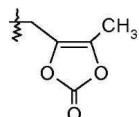
[0031]로부터 선택되거나;

[0032] 또는 R^2 는 $-C(O)-C_{1-6}알킬$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}알킬$, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H° 이고; 또는



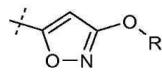
[0033] (vi) R^a 는 H° 이고; R^b 는 Cl° 이며; X 는

[0034] R^2 는 H° 이고 R^7 은 H , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)O-시클로헥실$, $-C_{2-4}알킬렌-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}알킬$, 벤질, 및



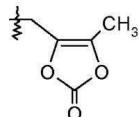
[0035]로부터 선택되거나;

[0036] 또는 R^2 는 $-C(O)-C_{1-6}알킬$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}알킬$, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H ; 또는



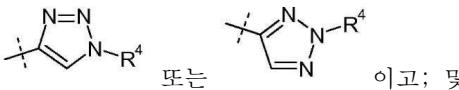
[0037] (vii) R^a 는 H° 이고; R^b 는 Cl° 이며; X 는

[0038] R^2 는 H° 이고 R^7 은 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)O-시클로헥실$, $-C_{2-4}알킬렌-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}알킬$, 벤질, 및



[0039]로부터 선택되거나;

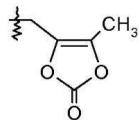
[0040] 또는 R^2 은 $-C(O)-C_{1-6}알킬$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}알킬$, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H° 거나; 또는



[0041] (viii) R^a 는 F° 이고; R^b 는 Cl° 이며; X 는

[0042] R^2 는 H° 이고, R^4 는 $-OH^{\circ}$ 이며, 및 R^7 은 $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-}_3\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)O-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬렌-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및

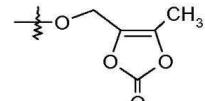


[0043]

로부터 선택되거나;

[0044]

또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-\text{O-}$ 벤질, $-\text{OCH}^{\text{R}}\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]-NHC(O)OCH}_3$ 및

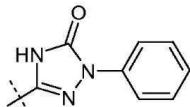


[0045]

로부터 선택되고;

[0046]

및 R^7 은 H이고; 또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$ 로부터 선택되며, R^4 는 $-\text{OH}$ 이고, 및 R^7 은 H거나; 또는

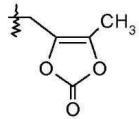


[0047]

(ix) R^{a} 는 H이고; R^{b} 는 Cl이며; X는 이고; 및

[0048]

R^2 는 H이고 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-}_3\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)O-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬렌-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및

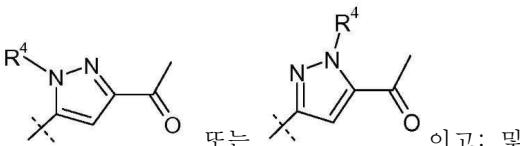


[0049]

로부터 선택되거나;

[0050]

또는 R^2 은 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H거나; 또는



[0051]

(x) R^{a} 는 H이고; R^{b} 는 H이며; X는 이고; 및

[0052]

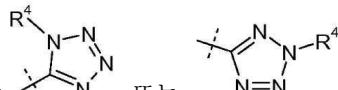
R^2 및 R^4 는 H이고, 및 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-}_3\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CH}^{\text{R}}\text{OC(O)O-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬렌-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 벤질로부터 선택되거나;

[0053]

또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]-NHC(O)OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]NH}_2$ 로부터 선택되며, 및 R^7 은 H이고; 또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^{\text{d}}\text{-NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^{\text{e}})_2$ 로부터 선택되고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H거나;

[0054] 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OP(O)(OR^6)_2$ 또는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이나;

[0055] 또는 R^2 는 $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이나; 또는



[0056] (xi) R^a 는 H이고; R^b 는 Cl이며; X는 또는 이고; 및

[0057] R^2 및 R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)O-C_2-4$ 알킬, $-CH_2OC(O)O-시클로헥실$, $-C_2-4$ 알킬렌- $N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1-6$ 알킬, 및 벤질로부터 선택되거나;

[0058] 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 및 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 로부터 선택되며, 및 R^7 은 H이고; 또는 R^2 는 $-C(O)-C_1-6$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_1-6$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H이나;

[0059] 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ 또는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이나;

[0060] 또는 R^2 는 $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이나;

[0061] 상기 R^c 각각은 독립적으로 H 또는 $-C_1-3$ 알킬이고; R^d 각각은 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이며; 및 R^e 각각은 독립적으로 H, $-C_1-6$ 알킬, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0062] 본 발명은 네프릴리스 (NEP) 효소 억제 활성을 갖는 것으로 확인된 화합물에 인 비보로 대사되는 화합물을 제공한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 NEP 효소를 억제하거나 그의 웨티드 기질의 수준을 증가시켜 치료되는, 질환 또는 장애를 겪는 환자를 치료하기 위한 치료제로 유용하고 유리한 것으로 기대된다. 따라서, 본 발명의 일 양태는 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 고혈압, 심부전, 또는 신장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0063] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 단체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0064] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 유용한 방법 및 중간체에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 유기 산 또는 염기 형태의 식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염기 또는 산과 접촉하는 단계를 포함하는, 식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법, 및 이러한 방법에 사용된 신규한 중간체에 의해 제조된 산물에 관한 것이다.

[0065] 본 발명의 또 다른 양태는 약제의 제조를 위한, 특히 고혈압, 심부전, 또는 신장 질환을 치료하기 위해 유용한 약제의 제조를 위한 식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 포유 동물에서 NEP 효소를 억제하기 위한, 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 연구 도구로서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태 및 구체예가 본 명세서에 개시된다.

과제의 해결 수단

[0066] 본 발명의 상세한 기재

[0067]

본 발명의 화합물, 조성물, 방법(method) 및 제조방법(process)을 설명하는 경우, 하기 용어는 달리 명시하지 않는 한 하기 의미를 갖는다. 또한, 본 명세서에서 사용되는, 단수 형태 "하나의(a, an)" 및 "그(the)"는, 사용되는 문맥이 달리 명백하게 기재하지 않는 한, 상응하는 복수 형태를 포함한다. 용어 "포함하는(comprising, including)" 및 "갖는(having)"은 포괄적인 것으로 의도되고, 나열된 요소들 외에 추가적인 요소들이 존재할 수 있음을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 성분의 양, 분자량, 반응 조건 등과 같은 특성을 표현하는 모든 숫자들은, 달리 기재되지 않는 한, 모든 경우에 용어 "약(about)"에 의해 수식되는 것으로 이해된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 숫자들은 본 발명에 의하여 얻고자 하는 바람직한 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 적어도, 및 청구항의 범위에 균등론의 적용을 제한하려는 의도는 아니나, 각 숫자는 적어도 보고된 유효 숫자를 고려하고 통상의 반올림 법 적용하여 해석되어야 한다.

[0068]

용어 "알킬(alkyl)"은 선형(linear) 또는 분지형(branched)일 수 있는, 1가 포화 탄화수소기를 의미한다. 달리 정의되지 않는 한, 알킬기는 통상적으로 1 내지 10 개의 탄소 원자를 포함하고, 예를 들면, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미하는, $-C_{1-6}$ 알킬을 포함하고, 상기 탄소 원자는 허용가능한 구조(configuration)로 존재한다. 대표적인 알킬기는 예를 들면, 메틸, 에틸, n -프로필, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, s -부틸, 이소부틸, t -부틸, n -펜틸, n -헥실 등을 포함한다.

[0069]

본 명세서에서 사용된, "식을 갖는(having the formula)" 또는 "구조를 갖는(having the structure)"의 구절은 한정하는 것으로 의도되지 않고 용어 "포함하는(comprising)"이 보편적으로 사용되는 것과 같은 방식으로 사용된다. 예를 들면, 하나의 구조가 묘사되면, 달리 기재되지 않는 한, 모든 입체이성질체 및 토토며 형태가 포함되는 것으로 이해된다.

[0070]

용어 "약학적으로 허용가능한 (pharmaceutically acceptable)"은 본 발명에 사용되는 경우, 생물학적으로 또는 달리 용인불가(unacceptable)한 것이 아닌 물질을 지칭한다. 예를 들면, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 용인될 수 없는 생물학적 효과를 야기하거나 또는 조성물 중 다른 성분들과 용인될 수 없는 방식으로 상호작용하지 않으면서, 조성물 내에 혼입되고 환자에게 투여될 수 있는 물질을 지칭한다. 이러한 약학적으로 허용가능한 물질은 통상적으로 독성학 시험 및 제조 시험에 요구되는 표준 조건에 부합하며, 미국 FDA(U.S. Food and Drug administration)에 의해 적절한 불활성 성분으로서 확인된 물질을 포함한다.

[0071]

용어 "약학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 포유동물과 같은, 환자로의 투여를 위해 허용가능한 염기 또는 산으로부터 제조된 염 (예를 들면, 정해진 투여 계획(dosage regime)에 있어서 허용가능한 포유동물 안전성을 갖는 염)을 의미한다. 그러나, 본 발명에 포함되는 염은, 환자 투여를 목적으로 하지 않는 중간체 화합물의 염과 같이, 약학적으로 허용가능한 염일 것이 요구되지 않는 것으로 이해된다. 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기, 및 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물이 아민, 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 모이어티(moiety) 및 카르복시산 또는 테트라졸과 같은 산성 모이어티를 모두 포함하는 경우, 양쪽성 이온(zwitterion)이 형성될 수 있고, 이는 본 명세서에서 사용되는 용어 "염(salt)"의 범위에 포함된다. 약학적으로 허용가능한 무기 염기로부터 유래한 염은 암모늄염, 칼슘염, 구리염, 제2철(ferric)염, 제1철(ferrous)염, 리튬염, 마그네슘염, 제2망간(manganic)염, 제1망간(manganous)염, 칼륨염, 나트륨염 및 아연염 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 유기 염기로부터 유래한 염은, 아르기닌(arginine), 베타인(betaine), 카페인(caffeine), 콜린(choline), N,N'-디벤질에틸렌디아민 (N,N'-dibenzylethylenediamine), 디에틸아민 (diethylamine), 2-디에틸아미노에탄올 (2-diethylaminoethanol), 2-디메틸아미노에탄올 (2-dimethylaminoethanol), 에탄올아민, 에틸렌디아민 (ethylenediamine), N-에틸모르폴린 (N-ethylmorpholine), N-에틸피페리딘 (N-ethylpiperidine), 글루카민(glucamine), 글루코사민(glucosamine), 히스티딘(histidine), 히드라바민(hydramidine), 이소프로필아민(isopropylamine), 라이신(lysine), 메틸글루카민(methylglucamine), 모르폴린(morpholine), 피페라진(piperazine), 피페라딘(piperidine), 폴리아민 수지 (polyamine resin), 프로카인(procaine), 퓨린(purine), 테오브로민(theobromine), 트리에틸아민(triethylamine), 트리메틸아민(trimethylamine), 트리프로필아민(tripropylamine), 트로메타민(tromethamine) 등과 같은, 치환된 아민, 고리형(cyclic) 아민, 천연(naturally-occurring) 아민 등을 포함하는, 1차(primary), 2차(secondary) 및 3차(tertiary) 아민의 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 무기산으로부터 유래한 염은 브산(boric acid), 탄산(carbonic acid), 할로겐화수소산(hydrohalic) (브롬화수소산, 염화수소산, 플루오르화수소산 또는 요오드화수소산), 질산, 인산, 술팜산(sulfamic acid) 및 황산의 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 유기산으로부터 유래한 염은 지방족 히드록실산(예, 시트르산, 글루콘산, 글리콜산, 락트산, 락토바이오산, 말레산 및 타르타르산), 지방족 모노카르복실

산 (예, 아세트산, 부티르산, 포름산, 프로피온산 및 트리플루오로아세트산), 아미노산 (예, 아스파르트산 및 글루탐산), 방향족 카르복실산 (예, 벤조산, p-클로로벤조산, 디페닐아세트산, 젠티신산(gentisic acid), 히푸르산(hippuric acid), 및 트리페닐아세트산), 방향족 히드록실산 (예, o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 1-히드록시-나프탈렌-2-카르복실산 및 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산), 아스코르브산, 디카르복실산 (예, 푸마르산, 말레산, 옥살산 및 숙신산), 글루코론산, 만델산, 뮤산, 니코틴산, 오로트산, 파모산, 판토텐산, 술폰산 (예, 벤젠술폰산, 캄포술폰산, 에디실산, 에탄술폰산, 이세티온산(isethionic acid), 메탄술폰산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2,6-디술폰산 및 p-톨루엔술폰산), 지나포익산(xinafoic acid) 등의 염을 포함한다.

[0072] 본 명세서에 사용된, 용어 "프로드러그(prodrug)"는 생리학적 조건 하에서, 예를 들면 정상 대사 과정 (metabolic process)에 의해, 신체에서 그의 활성형(active form)으로 전환되는, 약물의 비활성(또는 유의적으로 덜 활성인) 전구체를 의미하는 것으로 의도된다. 그러한 화합물은 NEP에서 약리 활성(pharmacological activity)을 갖지 않을 수 있으나, 경구 또는 비경구로 투여될 수 있고, 그 후 신체에서 대사되어 NEP에서 약리 학적으로 활성인 화합물을 형성할 수 있다.

[0073] 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여된 경우 치료를 달성하기에 충분한 양, 즉 원하는 치료 효과를 얻는데 필요한 약물의 양을 의미한다. 예를 들면, 고혈압을 치료하기 위한 치료적 유효량은 예를 들면, 고혈압의 증상을 경감, 억제, 제거 또는 예방하거나, 또는 고혈압의 근본적인 원인을 치료하는데 필요한 화합물의 양이다. 일 구체예에서, 치료적 유효량은 혈압을 저하시키는데 필요한 약물의 양 또는 정상 혈압을 유지하는데 필요한 약물의 양이다. 한편, 용어 "유효량(effective amount)"은 원하는 결과를 얻기에 충분한 양을 의미하며, 상기 결과는 반드시 치료적 결과일 필요는 없다. 예를 들면, NEP 효소를 포함하는 시스템을 연구하는 경우, "유효량"은 상기 효소를 억제하는데 필요한 양일 수 있다.

[0074] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료(treating, treatment)"는 포유동물 (특히, 사람)과 같은 환자에서 질병 또는 (고혈압과 같은) 질환(medical condition)을 치료하는 것을 의미하며, 하기 중 하나 이상을 포함한다: (a) 질병 또는 의학적 상태의 발생 방지, 즉 질병 또는 의학적 상태의 재발 방지 또는 질병 또는 의학적 상태에 걸리기 쉬운(pre-disposed) 환자의 예방적 치료(prophylactic treatment); (b) 질병 또는 의학적 상태의 개선 (ameliorating), 즉 환자에서 질병 또는 의학적 상태를 제거하거나 퇴행(regression)을 야기하는 것; (c) 질병 또는 의학적 상태의 억제(suppressing), 즉 환자에서 질병 또는 의학적 상태의 진행을 둔화시키거나 저지하는 것; 또는 (d) 환자에서 질병 또는 의학적 상태의 증상 완화. 예를 들면, 용어 "고혈압의 치료(treating hypertension)"는 고혈압의 발생 예방, 고혈압의 개선, 고혈압의 억제, 및 고혈압 증상의 완화 (예를 들면, 혈압을 낮추는 것)를 포함한다. 용어 "환자(patient)"는 치료 또는 질병 예방을 필요로 하거나, 질병 예방 목적 또는 특정한 질병 또는 의학적 상태의 치료 목적으로 현재 치료받고 있는, 사람과 같은 포유동물, 및 본 발명의 화합물이 평가되거나 또는 분석(assay)에 사용되는 시험 대상(test subject), 예를 들면 동물 모델을 포함하는 것으로 의도된다.

[0075] 본 명세서에서 사용되는 다른 모든 용어들은 이들이 적용되는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 일반적인 의미를 갖는 것으로 의도된다.

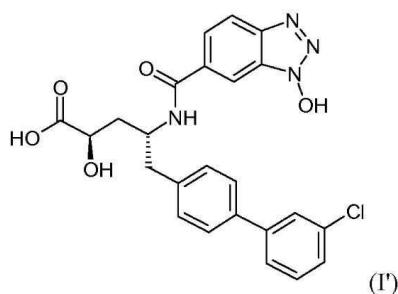
[0076] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심(chiral center)을 포함할 수 있으며, 따라서 이러한 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 제조되고 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물의 치료 활성을 최적화하기 위하여, 예를 들면, 고혈압을 치료하기 위하여, 탄소 원자가 특정 (R,R), (S,S), (S,R), 또는 (R,S) 배열 (configuration)을 갖거나, 그러한 배열을 갖는 입체이성질체 형태로 강화된 것이 바람직할 수 있다. 다른 구체 예에서, 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 달리 표시되지 않는 한, 라세미 혼합물, 순수(pure) 입체이성질체 (예, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체), 입체이성질체-강화 (stereoisomer-enriched) 혼합물 등에 관한 것이다. 본 명세서에서 화학적 구조가 입체화학의 표시 없이 묘사된 경우, 그러한 구조에 의해 가능한 모든 입체이성질체가 포함되는 것으로 이해된다. 마찬가지로, 본 명세서에서 특정한 입체이성질체가 표시되거나 지정된 경우, 조성물 전체로서의 유용성이 다른 이성질체의 존재로 인해 없어지지 않는다면, 달리 명시되지 않는 한 소량의 다른 입체이성질체가 본 발명의 조성물 내에 존재할 수 있는 것으로 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 개개의 입체이성질체는, 당해 분야에서 잘 알려진 많은 방법들, 예를 들면 적당한 키랄 고정상 또는 지지대를 이용하는 키랄 크로마토그래피에 의해 얻어지거나, 또는 이들을 부분입체이성질체로 화학적으로 전환시키고, 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 종래의 방법에 의해 부분입체이성질체를 분리한 후, 원래의 입체이성질체를 재생성함으로써 얻어질 수 있다.

[0077] 또한, 적용가능한 경우, 본 발명의 화합물의 모든 시스-트랜스(cis-trans) 또는 E/Z 이성질체(기하 이성질체), 호변이성질체형(tautomeric form) 및 위상 이성질체형(topoisomeric form)은 달리 명시되지 않은 경우 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0078] 본 발명의 화합물 및 이들의 합성에 이용되는 화합물은, 동위원소로 표지된 화합물, 즉 하나 이상의 원소가 자연상태에서 우세하게 발견되는 원자량과 다른 원자량을 갖는 원소로 강화된 화합물을 또한 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물로 혼입될 수 있는 동위 원소의 예는, 예를 들면 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , 및 ^{18}F 를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특히 중요한 것은, 예를 들면 조직 분포 연구(tissue distribution study)에 사용될 수 있는, 삼중수소(tritium) 또는 탄소-14(carbon-14)가 강화된 본 발명의 화합물; 특히 대사부위(site of metabolism)에서, 예를 들면, 보다 우수한 대사 안정성(metabolic stability)을 갖는 화합물을 초래하는, 이중수소(deuterium)가 강화된 화학식 I의 화합물; 및 예를 들면 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography, PET) 연구에 사용될 수 있는, ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 와 같은 양전자 방출 동위원소가 강화된 화학식 I의 화합물이다.

[0079] 본 발명의 화합물을 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 명세서의 실시예에 설명되어 있다. 이러한 명명법은 상업적으로 이용가능한 AutoNom 소프트웨어(MDL, San Leandro, 캘리포니아)를 사용하여 도출되었다.

[0080] 미국 특허 공개 제2012/0157383호는 구체적으로 (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-yl)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산을 개시하고, 이는 식 I'에 의해 표시된다:

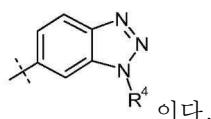


[0081]

[0082] 일 구체예에서, 이 화합물은 활성 형태로서 지칭되고 프로드러그로 투여되고, 인 비보 대사되어 식 I'의 화합물을 형성한다. 미국 특허 공개 제2012/0157383호는 또한 식 I'의 화합물의 에틸 에스테르 프로드러그를 개시하였다.

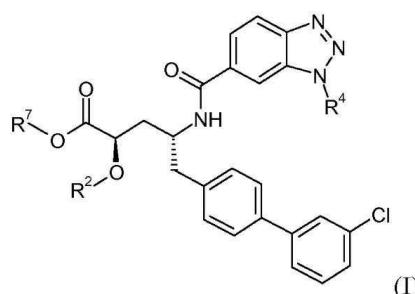
[0083]

본 발명의 일 양태는 식 I'의 화합물의 기타 프로드러그에 관한 것이다. 이를 프로드러그는 식 XII에 의해 표시되고, 상기 R^a는 H이고, R^b는 Cl이며, 및 X는:



[0084]

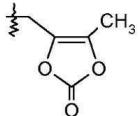
[0085] 일 구체예에서, 이를 화합물은 식 I에 의해 표시되고:



[0086]

[0087] 상기 R²는 H이고, R⁴는 -OH이며, R⁷은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂,

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬렌-N(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및



[0088]

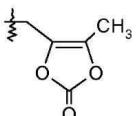
으로부터 선택되거나;

[0089]

또는 R^2 는 H 이고, R^4 는 $-\text{O-}$ 벤질, $-\text{OCHR}^c\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, 및 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H 및 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 으로부터 선택되거나; 또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^e)_2$ 로부터 선택되고, R^4 는 $-\text{OH}$ 이고, 및 R^7 은 H 이고; 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$ 이고; 각 R^d 는 독립적으로 H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e 는 독립적으로 H , $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0090]

식 I의 화합물의 특정 구체예에서, R^2 는 H 이고, R^4 는 $-\text{OH}$ 이고 및 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$, 벤질, 및



[0091]

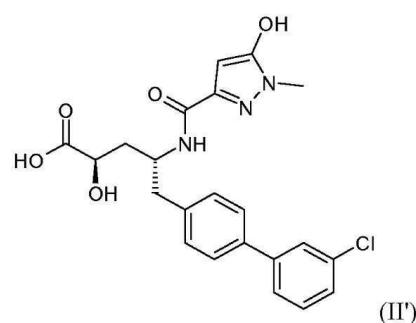
로부터 선택되거나;

[0092]

또는 R^2 는 H 이고, R^4 는 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 이고 및 R^7 은 H 및 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 으로부터 선택되거나; 또는 R^2 는 H 이고, R^4 는 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]\text{NH}_2$, 및 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$ 으로부터 선택되고, 및 R^7 은 H 거나; 또는 R^2 는 H 이고, R^4 는 $-\text{O-}$ 벤질이고 및 R^7 은 H 이다.

[0093]

또한 상기 화합물 $(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-파라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산은 미국 특허 공개 제2012/0157383호에 구체적으로 개시되고, 식 II'에 의해 표시된다:$

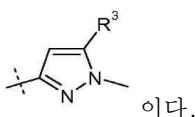


[0094]

일 구체예에서, 상기 화합물은 활성 형태로 지칭되고, 프로드로그로 투여되고, 인 비보 대사되어 식 II'의 화합물을 형성한다. 미국 특허 공개 제2012/0157383호는 또한 식 II'의 화합물의 이소부틸 에스테르 프로드러그를 개시하였다.

[0096]

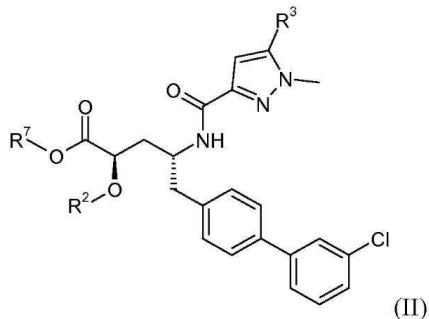
본 발명의 또 다른 양태는 식 II'의 화합물의 다른 프로드러그에 관한 것이다. 이를 프로드러그는 식 XII에 의해 표시되고, 상기 R^a 는 H 이고, R^b 는 Cl 이며, 및 X 는



[0097]

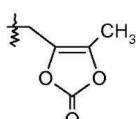
[0098]

일 구체예에서, 이들 화합물은 식 II에 의해 표시되고:



[0099]

상기 R^2 는 H이고, R^3 은 $-OH$ 이고 R^7 은 $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_{2-3}OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ 알킬, $-CHR^cOC(O)O-$ 시클로헥실, $-C_{2-4}$ 알킬렌- $N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 벤질, 및



[0101]

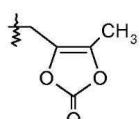
로부터 선택되거나;

[0102]

또는 R^3 은 $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-OC(O)-페닐$, $-OCH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, 및 $-OCH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이거나; 또는 R^2 은 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, R^3 은 $-OH$ 이고, 및 R^7 은 H이고; 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; 각 R^d 는 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e 는 독립적으로 H, $-C_{1-6}$ 알킬, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0103]

식 II의 화합물의 특정 구체예에서, R^2 는 H이고, R^3 은 $-OH$ 이고 R^7 은 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-CH_2OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$, 벤질, 및

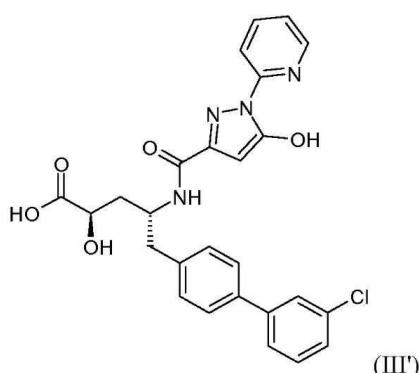


[0104]

로부터 선택된다.

[0105]

또한 상기 화합물 ($2R, 4R$)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[5-히드록시-1-페리딘-2-일-1H-파라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산은 미국 특허 공개 제2012/0157383호에 구체적으로 개시되고, 식 III'에 의해 표시된다:



[0106]

일 구체예에서, 상기 화합물은 활성 형태로 지칭되고 프로드러그로 투여되고, 인 비보 대사되어 식 III'의 화합

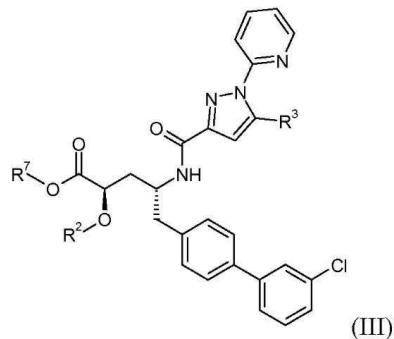
물을 형성한다.

[0108] 본 발명의 또 다른 양태는 식 III'의 화합물의 다른 프로드러그에 관한 것이다. 이를 프로드러그는 식 XII에 의해 표시되고, 상기 R^a는 H이고, R^b는 Cl이며, X는

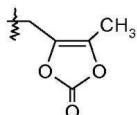


[0109] 이다.

[0110] 일 구체예에서, 이들 화합물은 식 III에 의해 표시되고:



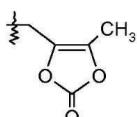
[0111] 상기 R²는 H이고, R³은 -OH이며 R⁷은 -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CH^cRC(O)-C₁₋₄알킬, -CH^cRC(O)O-C₂₋₄알킬, -CH^cRC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



[0113]로부터 선택되거나;

[0114] 또는 R²는 H이고, R³은 -OC(O)CH₂CH₃, -OC(O)CH₂CH(CH₃)₂, -OC(O)-페닐, -OCH₂OC(O)CHR^d-NH₂, 및 -OCH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 및 R⁷은 H이거나; 또는 R²는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR)^e₂로부터 선택되고, R³은 -OH이고, 및 R⁷은 H이고; 각 R^c는 독립적으로 H 또는 -C₁₋₃알킬이고; 각 R^d는 독립적으로 H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, 페닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e는 독립적으로 H, -C₁₋₆알킬, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0115] 식 III의 화합물의 특정 구체예에서, R²는 H이고, R³은 -OH이고 R⁷은 -CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및

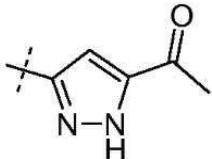


[0116]로부터 선택되고;

[0117] 상기 R^d는 -CH(CH₃)₂이다. 식 III의 화합물의 또 다른 구체예에서, R²는 H이고, R³은 -OCH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂이다.

고, 및 R^7 은 H이다. 식 III의 화합물의 또 다른 구체예에서, R^2 는 $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, R^3 은 $-OH$ 이고, 및 R^7 은 H이다.

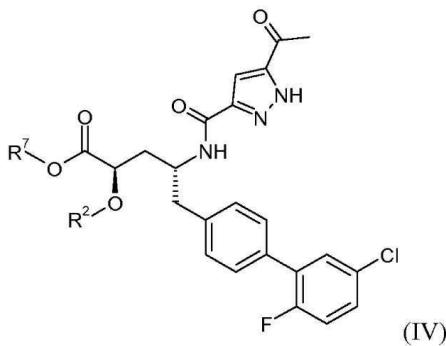
[0118] 본 발명의 또 다른 양태는 식 XII의 화합물에 관한 것이고, 상기 R^a 는 F이고, R^b 는 Cl이며, 및 X는



[0119]

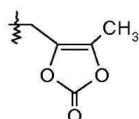
이다.

[0120] 일 구체예에서, 이들 화합물은 식 IV에 의해 표시되고:



[0121]

상기 R^2 는 H이고 R^7 은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ 알킬, $-CHR^cOC(O)O-$ 시클로헥실, $-C_{2-4}$ 알킬렌- $N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 벤질, 및



[0123]

로부터 선택되거나;

[0124]

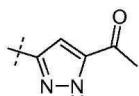
또는 R^2 는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이고; 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; 각 R^d 는 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이고; 각 R^e 는 독립적으로 H, $-C_{1-6}$ 알킬, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0125]

식 IV의 화합물의 특정 구체예에서, R^2 는 H이고 및 R^7 은 H 및 $-CH_2CH_3$ 이다.

[0126]

본 발명의 또 다른 양태는 식 XII의 화합물에 관한 것이고, 상기 R^a 는 H이고, R^b 는 Cl이고, 및 X는

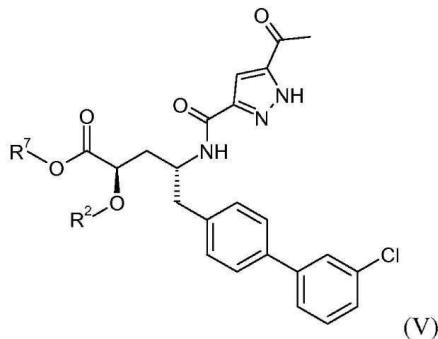


[0127]

이다.

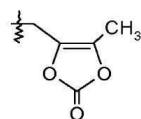
[0128]

일 구체예에서, 이들 화합물은 식 V에 의해 표시되고:



[0129]

상기 R^2 는 H이고 R^7 은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ 알킬, $-CHR^cOC(O)O-$ 시클로헥실, $-C_{2-4}$ 알킬렌- $N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 벤질, 및



[0131]

로부터 선택되거나;

[0132]

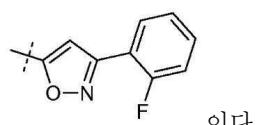
또는 R^2 는 $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)O-C_{1-6}$ 알킬, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이고; 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고; 각 R^d 는 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e 는 독립적으로 H, $-C_{1-6}$ 알킬, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0133]

식 V의 화합물의 특정 구체예에서, R^2 는 H이고 R^7 은 H 및 $-CH_2CH_3$ 으로부터 선택된다.

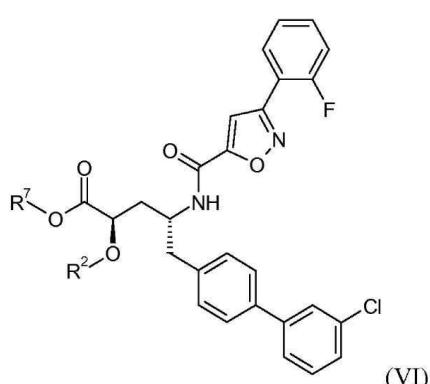
[0134]

본 발명의 또 다른 양태는 식 XII의 화합물에 관한 것이고, 상기 R^a 는 H이고, R^b 는 Cl이며, 및 X는



[0135]

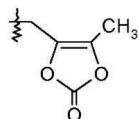
일 구체예에서, 이들 화합물은 식 VI에 의해 표시되고:



[0137]

상기 R^2 는 H이고 R^7 은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-CHR^cOC(O)O-C_{2-4}$ 알킬,

$-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-}$ 시클로헥실, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및



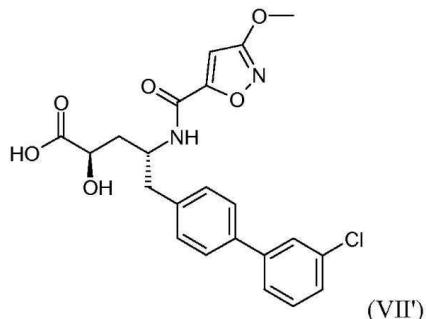
[0139]

로부터 선택되거나;

[0140] 또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H 이고; 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$ 이고; 각 R^d 는 독립적으로 H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이고; 각 R^e 는 독립적으로 H , $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0141] 식 VI의 화합물의 특정 구체예에서, R^2 는 H 이고 R^7 은 H , $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$, 및 $-\text{C(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$ 이다.

[0142] 또한 상기 화합물 ($2R,4R$)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-메톡시-이소옥사졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산은 미국 특허 공개 제2012/0157383호에 구체적으로 개시되고, 식 VII'에 의해 표시된다:

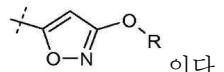


[0143]

[0144] 일 구체예에서, 이 화합물은 활성 형태로 지정되고 프로드러그로 투여되고, 인 비보 대사되어 식 VII'의 화합물을 형성한다.

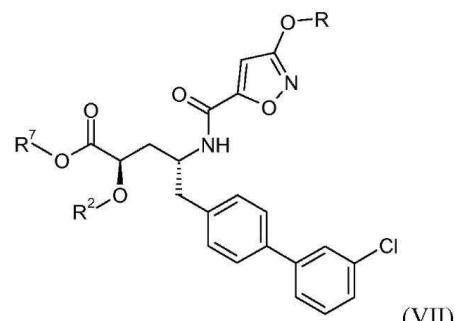
[0145]

본 발명의 또 다른 양태는 식 VII'의 화합물의 다른 프로드러그에 관한 것이다. 이를 프로드러그는 식 XII에 의해 표시되고, 상기 R^a 는 H 이고, R^b 는 Cl 이며, 및 X 는



[0146]

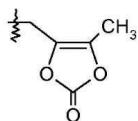
[0147] 상기 R 는 H 또는 $-\text{CH}_3$ 이다. 일 구체예에서, 이를 화합물은 식 VII에 의해 표시되고:



[0148]

[0149] 상기 R^2 는 H 이고 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C(H}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C(CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $-\text{C(H}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$,

$-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-}$ 시클로헥실, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및



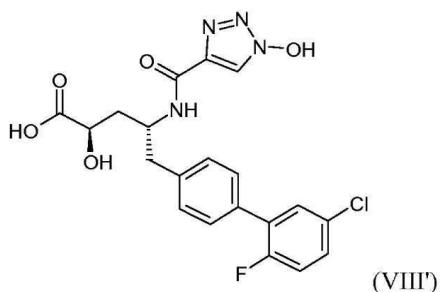
[0150]

로부터 선택되거나;

[0151] 또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^e)_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 는 H 이고; 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$ 이고; 각 R^d 는 독립적으로 H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e 는 독립적으로 H , $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0152] 식 VII의 화합물의 특정 구체예에서, R 은 $-\text{CH}_3$ 이고, R^2 은 H 이고, 및 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2]-\text{NHC(O)OCH}_3$ 으로부터 선택된다.

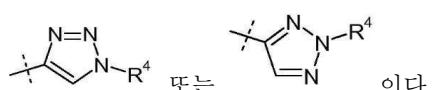
[0153] 또한 상기 화합물 ($2R, 4R$)- $5-(5'-\text{클로로}-2'-\text{플루오로비페닐}-4-\text{일})-2-\text{히드록시}-4-[(1-\text{하드록시}-1\text{H}-[1,2,3]\text{트리아졸}-4-\text{카르보닐})\text{아미노}]$ 펜탄산은 미국 특허 공개 제2012/0157383호에 구체적으로 개시되고, 식 VIII'에 의해 표시된다:



[0154]

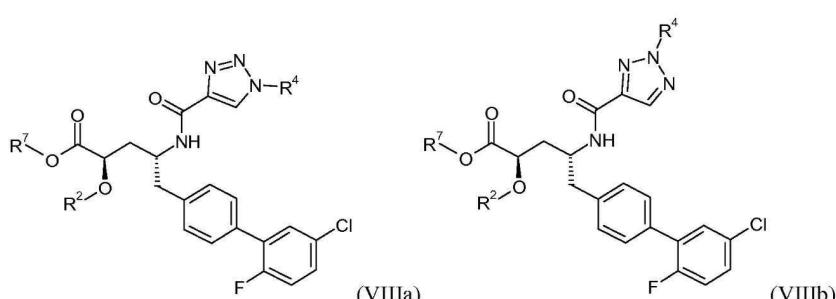
[0155] 일 구체예에서, 상기 화합물은 활성 형태로 지칭되고, 일 비보 대사되어 식 VIII'의 화합물을 형성한다. 미국 특허 공개 제2012/0157383호는 또한 식 VIII'의 화합물의 이소프로필 에스테르, 에틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, 및 햅틸 에스테르 프로드러그를 개시하였다. 이를 프로드러그 식 XII에 의해 표시되고, 상기 R^a 는 F 이고, R^b 는 Cl 이며, 및 X 는

[0156]



[0157]

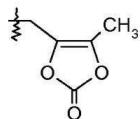
일 구체예에서, 이들 화합물은 식 VIIia 또는 VIIib에 의해 표시되고:



[0158]

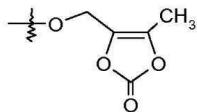
[0159] 상기 R^2 는 H 이고, R^4 는 $-\text{OH}$ 이며, R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$,

$-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-C}_{2-4}\text{알킬}$, $-\text{CHR}^c\text{OC(O)O-시클로헥실}$, $-\text{C}_{2-4}\text{알킬}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 벤질, 및



[0160]로부터 선택되거나;

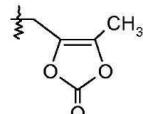
[0161] 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-\text{O-}$ 벤질, $-\text{OCHR}^c\text{OC(O)-C}_{1-4}\text{알킬}$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]-NHC(O)OCH}_3$ 및



[0162]로부터 선택되고,

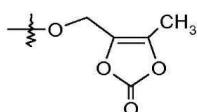
[0163] 및 R^7 은 H이나; 또는 R^2 는 $-\text{C(O)-C}_{1-6}\text{알킬}$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NH}_2$, $-\text{C(O)CHR}^d-\text{NHC(O)O-C}_{1-6}\text{알킬}$, 및 $-\text{P(O)(OR}^e\text{)}_2$ 로부터 선택되고, R^4 는 $-\text{OH}$ 이고, 및 R^7 은 H이고; 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-\text{C}_{1-3}\text{알킬}$ 이고; 각 R^d 는 독립적으로 H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 페닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e 는 독립적으로 H, $-\text{C}_{1-6}\text{알킬}$, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0164] 식 VIIIa 및 VIIIb의 화합물의 특정 구체예에서, R^2 는 H이고, R^4 은 $-\text{OH}$ 이고 R^7 은 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)OCH(CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC(O)-시클로헥실}$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]-NHC(O)OCH}_3$, 및



[0165]로부터 선택되거나;

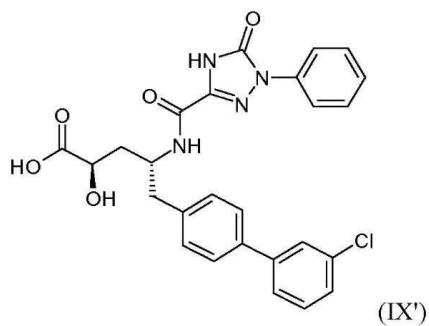
[0166] 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-\text{OCH}_2\text{OC(O)(CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{OC(O)CH[CH(CH}_3)_2\text{]-NHC(O)OCH}_3$, 및



[0167]로부터 선택되고,

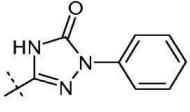
[0168] 및 R^7 은 H이다.

[0169] 또한 상기 화합물 (2R, 4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산은 미국 특허 공개 제2012/0157383호에 구체적으로 개시되고, 식 I X'에 의해 표시된다:

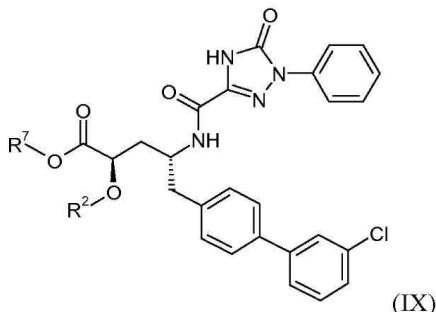


[0170]

[0171] 일 구체예에서, 상기 화합물은 활성 형태로서 지칭되고 프로드러그로 투여되고, 인 비보 대사되어 식 IX'의 화합물을 형성한다.

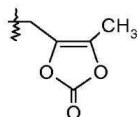
[0172] 본 발명의 또 다른 양태는 식 IX'의 화합물의 다른 프로드러그에 관한 것이다. 이들 프로드러그는 식 XII에 의해 표시되고, 상기 R^a는 H이고, R^b는 Cl이며, 및 X는 이다.

[0173] 일 구체예에서, 이들 화합물은 식 IX에 의해 표시되고:



[0174]

상기 R²는 H이고 R⁷은 -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₂-OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -(CH₂)₂OCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 벤질, 및



[0176]

로부터 선택되거나;

[0177]

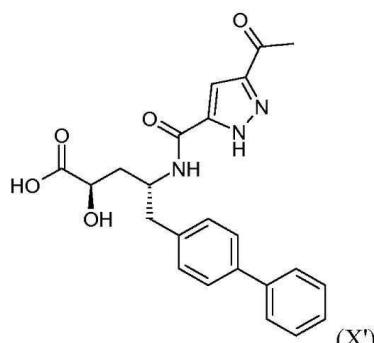
또는 R²는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, 및 R⁷은 H이고; 각 R^c는 독립적으로 H 또는 -C₁₋₃알킬이고; 각 R^d는 독립적으로 H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, 폐닐, 또는 벤질이고; 및 R^e는 독립적으로 H, -C₁₋₆알킬, 또는 폐닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0178]

식 IX의 화합물의 특정 구체예에서, R²는 H이고 및 R⁷은 -CH₂OC(O)OCH₂CH₃ 및 -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHC(O)OCH₃으로부터 선택된다.

[0179]

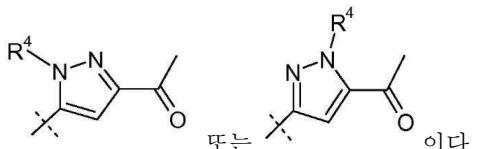
또한 상기 화합물 (2R,4R)-4-[(5-아세틸-2H-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-비페닐-4-일-2-히드록시펜탄산은 미국 특허 공개 제2012/0157383호에 구체적으로 개시되고, 식 X'에 의해 표시된다:



[0180]

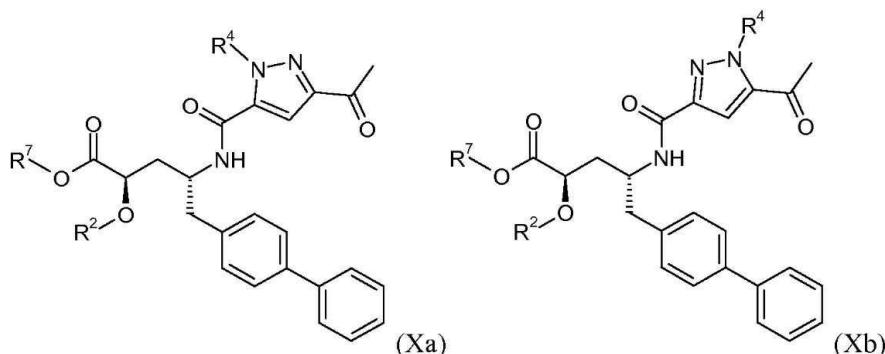
[0181] 일 구체예에서, 상기 화합물은 활성 형태로 지칭되고 프로드러그로 투여되고, 인 비보 대사되어 식 X'의 화합물을 형성한다. 또한 미국 특허 공개 제2012/0157383호는 식 X'의 화합물의 에틸 에스테르, 부틸 에스테르, 메톡시에틸 에스테르, 메독소밀 에스테르, 모페틸 에스테르, 및 메탄술포닐에틸 에스테르 프로드러그를 개시하였다.

[0182] 본 발명의 또 다른 양태는 식 X'의 화합물의 다른 프로드러그에 관한 것이다. 이를 프로드러그는 식 XII에 의해 표시되고, 상기 R^a는 H이고, R^b는 H이며, 및 X는



[0183]

일 구체예에서, 이들 화합물은 Xa 또는 Xb에 의해 표시되고:

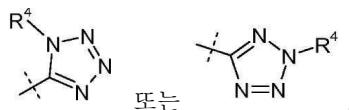


[0185]

[0186] 상기 R² 및 R⁴는 H이고, 및 R⁷은 -CH₂CF₃, -(CH₂)₂CF₃, -CH₂CF₂CH₃, -CH₂CF₂CF₃, -C(CH₃)(CF₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CF₃, -CH(CH₃)CF₂CF₃, -(CH₂)₃OH, -CH₂CH(NH₂)COOCH₃, -CHR^cOC(O)-C₁₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-C₂₋₄알킬, -CHR^cOC(O)O-시클로헥실, -C₂₋₄알킬렌-N(CH₃)₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NH₂, -CH₂OC(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 벤질로부터 선택되거나; 또는 R²는 H이고, R⁴는 -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]-NHCOCH₃ 및 -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂로부터 선택되고, 및 R⁷은 H거나; R²는 -C(O)-C₁₋₆알킬, -C(O)CHR^d-NH₂, -C(O)CHR^d-NHC(O)O-C₁₋₆알킬, 및 -P(O)(OR^e)₂로부터 선택되고, R⁴는 H이고, 및 R⁷은 H거나; 또는 R²는 H이고, R⁴는 -CH₂OP(O)(OR^e)₂ 또는 -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂이고, 및 R⁷은 -CH₂CH₃거나; 또는 R²는 -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂이고, R⁴는 H이고, 및 R⁷은 -CH₂CH₃이고; 및 각 R^c는 독립적으로 H 또는 -C₁₋₃알킬이고; 각 R^d는 독립적으로 H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, 페닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e는 독립적으로 H, -C₁₋₆알킬, 또는 페닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

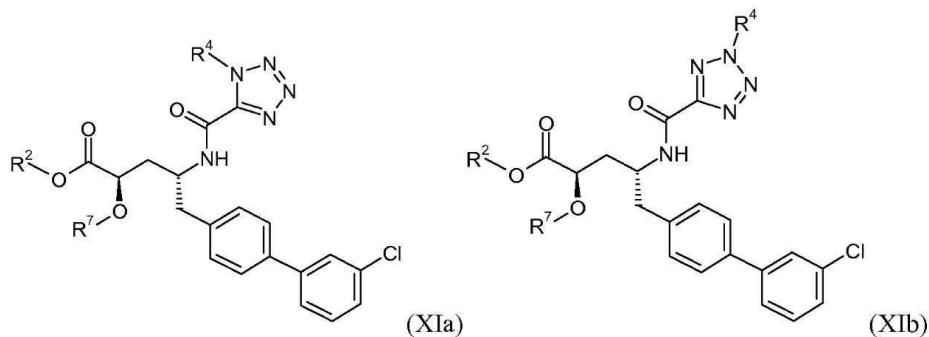
[0187] 식 Xa 및 Xb의 화합물의 특정 구체예에서, R²는 H이고, R⁴는 -CH₂-OP(O)(OH)₂ 또는 -CH₂OC(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂이고, 및 R⁷은 -CH₂CH₃이다. 식 Xa 및 Xb의 화합물의 또 다른 구체예에서, R²는 -C(O)CH[CH(CH₃)₂]NH₂이고, R⁴는 H이며, 및 R⁷은 -CH₂CH₃이다.

[0188] 본 발명의 또 다른 양태는 식 XII의 화합물에 관한 것이고, 상기 R^a는 H이고, R^b는 Cl이며, 및 X는



[0189]

[0190] 일 구체예에서, 이들 화합물은 XIa 또는 XIb에 의해 표시되고:



[0191]

[0192] 상기 R^2 및 R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CF_3$, $-CH_2CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-C(CH_3)(CF_3)_2$, $-CH(CH_2CH_3)CF_3$, $-CH(CH_3)CF_2CF_3$, $-(CH_2)_2-3OH$, $-CH_2CH(NH_2)COOCH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CHR^cOC(O)-C_{1-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)-C_{2-4}알킬$, $-CHR^cOC(O)-시클로헥실$, $-C_{2-4}알킬렌-N(CH_3)_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NH_2$, $-CH_2OC(O)CHR^d-NHC(O)O-$, $C_{1-6}알킬$, 및 벤질로부터 선택되거나; 또한 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]-NHC(O)OCH_3$ 및 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 로부터 선택되고, 및 R^7 은 H이거나; 또는 R^2 는 $-C(O)-C_{1-6}알킬$, $-C(O)CHR^d-NH_2$, $-C(O)CHR^d-NHC(O)-C_{1-6}알킬$, 및 $-P(O)(OR^e)_2$ 로부터 선택되고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 H이거나; 또는 R^2 는 H이고, R^4 는 $-CH_2OP(O)(OR^e)_2$ 또는 $-CH_2OC(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, 및 R^7 is $-CH_2CH_3$; 또는 R^2 는 $-C(O)CH[CH(CH_3)_2]NH_2$ 이고, R^4 는 H이고, 및 R^7 은 $-CH_2CH_3$ 이고; 및 각 R^c 는 독립적으로 H 또는 $-C_{1-3}알킬$ 이고; 각 R^d 는 독립적으로 H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, 폐닐, 또는 벤질이고; 및 각 R^e 는 독립적으로 H, $-C_{1-6}알킬$, 또는 폐닐인 것인 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0193] 식 XIa 및 XIb의 화합물의 특정 구체예에서, R^2 , R^4 , 및 R^7 은 H이다. 식 XIa 및 XIb의 화합물의 또 다른 구체예에서, R^2 및 R^4 는 H이고, 및 R^7 은 $-CH_2OC(O)OCH_2CH_3$ 이다.

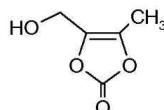
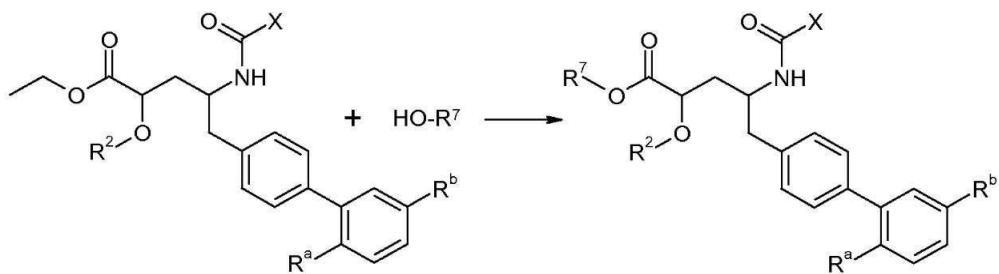
[0194] 일반적 합성 방법

[0195] 본 발명의 화합물은, 후술되는 일반적인 방법, 실시예에 개시된 방법을 사용하여, 용이하게 입수가능한 출발물질로부터 제조되거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 기타 방법, 시약, 및 출발 물질을 사용하여 제조될 수 있다. 후술할 방법들이 본 발명의 특정한 구체예를 설명하는 것일지라도, 본 발명의 다른 구체예들은 그와 동일하거나 유사한 방법을 이용하여 유사하게 제조되거나, 또는 통상의 기술자에게 알려진 다른 방법, 시약 및 출발물질을 이용하여 제조될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 일반적인 또는 바람직한 공정 조건 (예를 들면, 반응 온도, 시간, 반응물들의 몰 비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 명시되지 않는다면 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일부 경우에, 반응은 실온에서 수행되고 실질적인 온도 측정은 이루어지지 않았다. 실온은 실험실 환경에서 상온과 일반적으로 관련된 범위 내의 온도를 의미하는 것으로 받아들여지고, 일반적으로 약 18°C 내지 약 30°C의 범위 내일 것으로 이해된다. 다른 경우에서, 반응은 실온에서 수행되고, 그 온도는 실제로 측정되고 기록되었다. 최적의 반응 조건은 일반적으로 사용된 특정한 반응물, 용매, 및 양과 같은, 다양한 반응 파라미터에 따라 달라질 것이나, 통상의 기술자는 통상의 최적화 과정을 이용하여 용이하게 적절한 반응 조건을 결정할 수 있다.

[0196] 또한, 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 특정한 작용기들이 원하지 않은 반응을 거치는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요하거나 바람직할 수 있다. 특정한 작용기에 대한 적합한 보호기 및 그와 같은 작용기의 보호 및 탈보호를 위한 적절한 조건 및 시약의 선택은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 필요한 경우, 본 명세서에서 기술된 방법에서 예시된 것들이 아닌 다른 보호기들이 사용될 수 있다. 예를 들면, 다수의 보호기, 및 그의 도입 및 제거가 T. W. Greene 및 G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 제4판, Wiley, New York, 2006, 및 상기 문헌에 인용된 참고문헌들에 개시되어 있다.

- [0197] 카르복시-보호기는 카르복시기에서의 원하지 않는 반응을 방지하기에 적합하고, 그 예는 메틸, 에틸, *t*-부틸, 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오레닐메틸(Fm), 트리메틸실릴(TMS), *t*-부틸디메틸실릴(TBDMS), 디페닐메틸(benzhydryl, DPM) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 아미노-보호기는 아미노기에서의 원하지 않는 반응을 방지하기에 적합하고, 그 예는 *t*-부톡시카르보닐 (BOC), 트리틸(Tr), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카르보닐 (Fmoc), 포르밀, 트리메틸실릴 (TMS), *t*-부틸디메틸실릴 (TBDMS) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0198] 표준 탈보호 기법 및 시약은 보호기를 제거하는데 사용되고, 어떤 기가 사용되는지에 따라 다양할 수 있다. 예를 들면, 수산화 나트륨 또는 수산화 리튬은 보통 카르복시-보호기가 메틸일 때 사용되고, TFA 또는 HCl(예, 1,4-다이옥산 중 4.0 M HCl)과 같은 산은 보통 카르복시-보호기가 에틸 또는 *t*-부틸일 때 사용되며, H₂/Pd/C는 카르복시-보호기가 벤질일 때 사용될 수 있다. BOC 아미노-보호기는 DCM 중 TFA 또는 1,4-디옥산 중 HCl과 같은 산성 시약을 사용하여 제거될 수 있으나, Cbz 아미노-보호기는 H₂ (1 atm) 및 알코올성 용매 중 10% Pd/C ("H₂/Pd/C")와 같은 촉매성 수소화(hydrogenation) 조건을 채용하여 제거될 수 있다.
- [0199] 이탈기기는 친핵성 치환 반응과 같은 치환 반응에서 다른 작용기 또는 원자에 의해 대체되는 작용기 또는 원자이다. 예로서, 대표적인 이탈기는 클로로기, 브로모기 및 요오도기; 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 노실레이트 등과 같은 숀폰 에스테르기(sulfonic ester group); 및 아세톡시, 트리플루오로아세톡시 등과 같은 아실옥시기를 포함한다.
- [0200] 본 반응식(scheme)에 사용하기에 적합한 염기는 한정이 아닌 예시로서, 포타슘 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 소듐 카보네이트, 트리에틸아민, 피리딘, 1,8-디아자비시클로-[5.4.0] 운데크-7-엔(DBU), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 4-메틸모르폴린, 소듐 히드록시드, 포타슘 히드록시드, 포타슘 *t*-부톡시드, 및 금속 수소화물을 포함한다.
- [0201] 본 반응식에 사용하기 적합한 비활성 희석제(희석제) 또는 용매는 한정이 아닌 예시로서, 테트라하이드로퓨란 (THF), 아세토니트릴(MeCN), *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF), *N,N*-디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸 셀록시드 (DMSO), 톨루엔, 디클로로메탄(DCM), 클로로포름(CHCl₃), 사염화탄소(carbon tetrachloride)(CCl₄), 1,4-디옥산, 메탄올, 에탄올, 물 등이다.
- [0202] 적합한 카르복실산/아민 커플링 시약은 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N*'-에틸카르보디이미드 (EDC), 카르보닐디이미다졸 (CDI), 1-히드록시벤조트리아졸 (HOEt) 등을 포함한다. 커플링 반응은 DIPEA와 같은 염기의 존재 하에서 비활성 희석제에서 수행되며, 통상의 아미드 결합-형성 조건 하에서 수행된다.
- [0203] 모든 반응들은 일반적으로 약 -78°C 내지 약 100°C 범위 내의 온도, 예를 들면 실온에서 수행된다. 반응은 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography, TLC), 고성능 액체 크로마토그래피(liquid chromatography, HPLC), 및/또는 LCMS를 이용하여 종료시까지 모니터링될 수 있다. 반응은 수분 내에 종료되거나 또는 수 시간, 일반적으로는 1-2시간부터 48시간까지 소요될 수 있다. 종료 후, 결과 혼합물 또는 반응 생성물은 원하는 생성물을 얻기 위해 추가적으로 처리될 수 있다. 예를 들면, 결과 혼합물 또는 반응 생성물은 다음 공정을 하나 이상 거칠 수 있다: 농축(concentrating) 또는 분배(partitioning) (예를 들면, EtOAc 및 물 사이, 또는 EtOAc 중 5% THF 및 1M 인산 사이); 추출(예를 들면, EtOAc, CHCl₃, DCM, 클로로포름에 의한 추출); 세척(예를 들면, 포화 NaCl 수용액, 포화 NaHCO₃ 수용액, Na₂CO₃ (5%), CHCl₃ 또는 1M NaOH에 의한 세척); 건조(예를 들면, MgSO₄ 상에서, Na₂SO₄상에서, 또는 진공에서); 여과(filtering); 결정화(crystallizing)(예를 들면, EtOAc 및 헥산으로부터의 결정화); 농축(being concentrated)(예를 들면, 진공에서); 및/또는 정제(예를 들면, 실리카 겔 크로마토그래피, 플래시(flash) 크로마토그래피, 분취용(preparative) HPLC, 역상-HPLC, 또는 결정화).
- [0204] 예시에 의해, 본 발명의 화합물, 및 그의 염이 방식 I-IV에 보이는 바와 같이 제조될 수 있다.

[0205]

반응식 (scheme) I

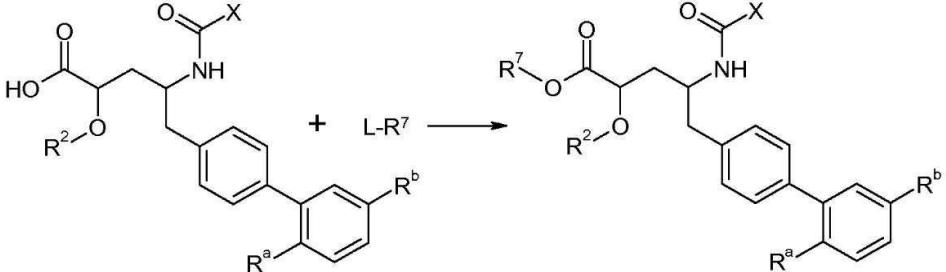
[0206]

[0207]

반응식 (scheme) I은 에스테르교환 반응이다. 일반적으로, 이 반응은 에스테르를 가열과 함께 원하는 알코올 ($\text{HO}-\text{R}^7$) 및 적합한 산 촉매, 예를 들면 염산과의 반응을 포함한다. 상기 $\text{HO}-\text{R}^7$ 알코올은 상업적으로 입수가능하거나, 해당 기술분야에서 잘 알려지거나 본 명세서에 기재된 기법에 의해 제조될 수 있다. 예시적 $\text{HO}-\text{R}^7$ 화합물은 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$, $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)_2$, $\text{HO}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $\text{HO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$, 벤질 알코올, 및

[0208] 을 포함한다.

[0209]

반응식 II

[0210]

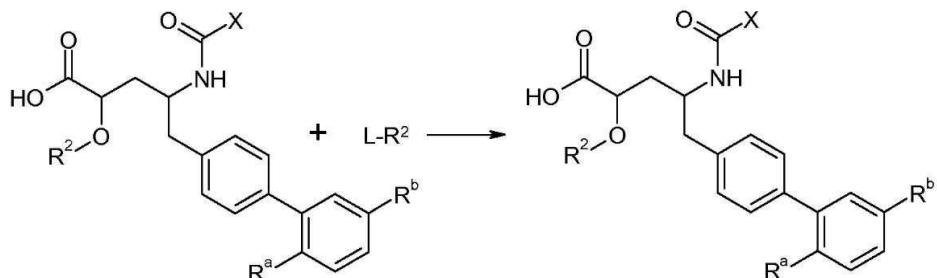
[0211]

반응식 II는 친핵성 치환 반응이고, 상기 L은 적합한 이탈기이다. 일반적으로, 이 반응은 아세톤과 같은 적합한 비활성 희석제 또는 용매에서, 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재에서 수행된다. $\text{L}-\text{R}^7$ 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 해당 기술분야에서 잘 알려지거나 본 명세서에 기재된 기법에 의해 제조될 수 있다. 예시적 $\text{L}-\text{R}^7$ 화합물은 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{Br}-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{Br}-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $\text{Br}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Cl}-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{시클로헥실}$, (*S*)-2-벤질옥시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 클로로메틸 에스테르, 및 (*S*)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 클로로메틸 에스테르를 포함한다.

[0212]

대안적으로, 반응식 II에서, 알코올, 예를 들면 HOEt 및 EDC 를 사용한 커플링 반응에서, $\text{HO-C}_{2-4}\text{알킬렌-N}(\text{CH}_3)_2$ 가 상기 $\text{L}-\text{R}^7$ 의 위치에서 사용되었다.

[0213]

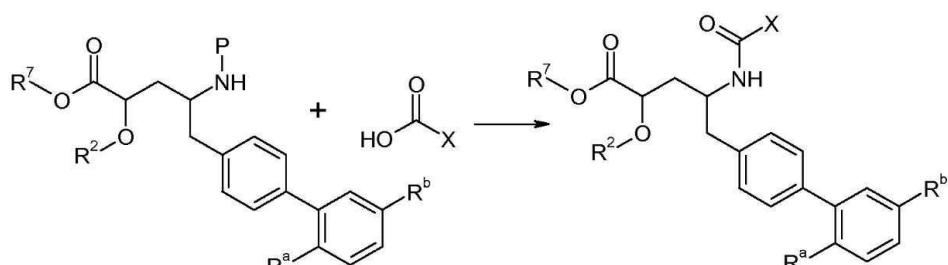
반응식 III

[0214]

[0215]

반응식 III는 친핵성 치환 반응이고, 상기 L은 적합한 이탈기이다. 일반적으로, 이 반응은 디클로로메탈과 같은 적합한 비활성 희석제 또는 용매에서, *N,N*-디이소프로필에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재에서 수행된다. $L-R^2$ 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 해당 기술분야에서 잘 알려지거나 본 명세서에 기재된 기법에 의해 제조될 수 있다. 예시적 $L-R^2$ 화합물은 $C1-C(O)-CH_3$, $C1-C(O)-CH(CH_3)_2$, 및 $C1-C(O)-CH_2CH(CH_3)_2$ 를 포함한다.

[0216]

반응식 IV

[0217]

[0218]

반응식 IV는 커플링 반응이고, 상기 P는 H 또는 적합한 아미노보호기이다. P가 아미노보호기인 경우, 이 과정은 상기 커플링 단계 전 또는 커플링 단계와 동시에 (*in situ*), 상기 화합물을 탈보호하는 단계를 더 포함한다. 예시적 커플링 시약은 EDC를 포함하는 HATU 및 HOBT를 포함한다. 일반적으로, 이들 반응은 DIPEA 또는 4-메틸모르폴린과 같은 염기, DMF 또는 DMA와 같은 비활성 희석제 또는 용매의 존재에서 수행된다. 카르복실산 출발 물질은 일반적으로 입수가능하거나, 해당 기술분야에서 잘 알려진 방법을 사용해 제조될 수 있다.

[0219]

대표적인 본 발명의 화합물 또는 그의 중간체를 제조하기 위한 특정 반응 조건 및 기타 과정에 관한 추가적 세부사항들은 하기 개시되는 실시예에 기재된다.

[0220]

유용성

[0221]

식 I'-III' 및 VII'-X'의 화합물은 네프릴리신 억제제로서 활성을 갖고, 네프릴리신 억제제로서 치료 유용성을 갖는 것으로 기대된다. 이들 화합물의 프로드러그는, 일단 인 비보에서 대사되면, 동일한 유용성을 갖는 것으로 기대된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 활성을 논의하는 경우, 이들 프로드러그는, 일단 대사되면, 예상된 활성을 갖는 것으로 이해된다.

[0222]

예시적 분석은 NEP 억제를 측정하는 분석을 한정이 아닌 예시로서 포함한다. 유용한 2차 분석은 ACE 억제 및 아미노펩티다제 P (APP) 억제를 측정하는 분석을 포함한다 (예, Sulpizio 등, (2005) *JPET* 315:1306-1313에 기재됨). 마취된 쥐(anesthetized rat)에서의 ACE 및 NEP에 대한 인 비보 억제 효능(potencies)을 평가하는 약역학 분석이 Seymour 등, (1985) *Hypertension* 7(Suppl I):I-35-I-42 및 Wigle 등, (1992) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70:1525-1528)에 기재되고, 상기 ACE 억제는 안지오텐신 I 승압 반응(pressor response)의 억제 백분율로 측정되고 NEP 억제는 증가된 비뇨기의(urinary) 시클릭 무아노신 3', 5'-모노포스페이트 (cGMP) 생성량 (output)으로 측정된다.

[0223]

또한, 사용될 수 있는 많은 인 비보 분석이 존재한다. 의식있는(conscious) 자발성 고혈압 쥐(SHR) 모델은 레닌의존 고혈압(renin dependent hypertension) 모델이다. 예를 들면, Intengan 등, (1999) *Circulation* 100(22):2267-2275 및 Badyal 등, (2003) *Indian Journal of Pharmacology* 35:349-362 참조. 의식있는 데속시 코르티코스테론 아세테이트-염(desoxycorticosterone 아세테이트-salt, DOCA-salt) 쥐 모델은 NEP 활성을 측정

하는데 유용한 부피 의존 고혈압(volume dependent hypertension) 모델이다. 예를 들면, Trapani 등, (1989) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:419-424, Intengan 등, (1999) *Hypertension* 34(4):907-913, 및 Badyal 등, (2003) *supra* 참조. DOCA-염 모델은 혈압을 낮추는 시험 화합물의 능력을 평가하고, 혈압 상승을 방지 또는 저연하는 시험 화합물의 능력을 측정하는데 특히 유용하다. 달 염-민감성(Dahl salt-sensitive, DSS) 고혈압 쥐 모델은 식이성 염(dietary salt) (NaCl)에 민감한 고혈압 모델이고, 예를 들면, in Rapp (1982) *Hypertension* 4:753-763에 기재된다. 폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension)의 쥐 모노크로탈린(monocrotaline) 모델은 폐동맥 고혈압의 치료에 대한 임상적 효능의 신뢰할 만한 예측인자이다. 심부전 동물 모델은 심부전에 대한 DSS 쥐 모델 및 아오르토-카발 피스툴라(aorto-caval fistula, AV shunt) 모델을 포함하고, 후자는 예를 들면, Norling 등 (1996) *J. Amer. Soc. Nephrol.* 7:1038-1044에 상술된다. 핫 플레이트(hot plate), 꼬리-회피(tail-flick) 및 포르말린 시험 같은 다른 동물 모델, 및 신경성 통증(neuropathic pain)의 척추 신경 결찰(spinal nerve ligation, SNL) 모델이 화합물의 진통(analgesic) 특성을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, Malmberg 등 (1999) *Current Protocols in Neuroscience* 8.9.1-8.9.15 참조. 상기 화합물의 기타 특성 및 유용성은 해당 기술분야에서의 통상의 기술자에게 잘 알려진 다양한 인 비트로 및 인 비보 분석을 이용하여 입증될 수 있다.

[0224]

본 발명의 화합물은 NEP 억제에 반응하는 질환의 치료 및/또는 예방하는데 유용할 것으로 기대된다. 따라서, NEP 효소 억제 또는 그의 웨პ티드 기질의 레벨을 증가시킴에 의해 치료되는 질병 또는 장애를 앓는 환자들이 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여함으로써 치료될 수 있을 것으로 기대된다. 예를 들면, NEP를 억제함으로써, 상기 화합물은 나트륨이뇨 웨პ티드(natriuretic peptide), 봄베신(bombesin), 브라디키닌(bradykinin), 칼시토닌(calcitonin), 엔도텔린, 엔케팔린(enkephalin), 뉴로텐신(neurotensin), 물질 P(substance P) 및 혈관작용성 장 웨პ티드(vasoactive intestinal peptide)와 같은, NEP에 의해 대사되는 내인성(endogenous) 웨პ티드의 생물학적 효과를 강화시킬 것으로 기대된다. 따라서, 이러한 화합물은 예를 들면, 신장계, 중추 신경계, 생식계 및 위장관계에 대해 다른 생리학적 작용들을 가질 것으로 기대된다.

[0225]

심혈관 질환

[0226]

나트륨이뇨 웨პ티드(natriuretic peptide) 및 브라디키닌(bradykinin)과 같은 혈관작용성 웨პ티드(vasoactive peptide)의 효과를 강화함에 의해, 본 발명의 화합물은 심혈관 질환 같은 의학적 상태를 치료 및/또는 예방하는데 유용성을 발견할 것으로 기대된다. 예를 들면, Roques 등 (1993) *Pharmacol. Rev.* 45:87-146 및 Dempsey 등 (2009) *Amer. J. of Pathology* 174(3):782-796 참조. 특정 관심대상의 심혈관 질환은 고혈압 및 심부전을 포함한다. 고혈압은 한정이 아닌 예시로 다음을 포함한다: 본래성 고혈압(essential hypertension) 또는 특발성 고혈압(idiopathic hypertension)으로도 지칭되는, 원발성 고혈압(primary hypertension); 속발성 고혈압(secondary hypertension); 신장 질환을 수반하는 고혈압; 신장 질환을 수반하거나 수반하지 않는 중증 고혈압(severe hypertension); 폐 동맥성 고혈압(pulmonary arterial hypertension)을 포함한, 폐 고혈압(pulmonary hypertension); 및 내성 고혈압(resistant hypertension). 심부전은 한정이 아닌 예시로서 다음을 포함한다: 울혈성 심부전(congestive heart failure); 급성 심부전; 만성 심부전, 예를 들면 감소된 좌심실 박출율(left ventricular ejection fraction)을 갖는 만성 심부전 (또는 수축성 심부전(systolic heart failure)으로도 지칭됨) 또는 보존된 좌심실 박출율을 갖는 만성 심부전(chronic heart failure) (또는 확장기 심부전(diastolic heart failure)으로도 지칭됨); 및 신장 질환을 동반하거나 동반하지 않는, 급성 및 만성 비대상성 심부전(decompensated heart failure). 따라서, 본 발명의 일 구체에는, 환자에게 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 고혈압, 특히 원발성 고혈압 또는 폐 동맥성 고혈압을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0227]

원발성 고혈압의 치료의 경우, 치료적 유효량은 통상적으로 환자의 혈압을 낮추기에 충분한 양이다. 이는 경증 내지 중증도(mild-to-moderate) 고혈압 및 중증(severe) 고혈압 모두를 포함한다. 고혈압을 치료하기 위해 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 알도스테론 길항제, 안지오텐신-전환 효소 억제제 및 이중-작용(dual-acting) 안지오텐신-전환 효소/네프릴리신 억제제, 안지오텐신-전환 효소 2 (ACE2) 활성화제(activators) 및 자극제(stimulators), 안지오텐신-II 백신, 항-당뇨제(anti-diabetic agent), 항-지질제(anti-lipid agent), 혈전용해제(anti-thrombotic agent), AT₁ 수용체 길항제 및 이중-작용 AT₁ 수용체 길항제/네프릴리신 억제제, β₁-아드레날린성 수용체 길항제, 이중-작용 β-아드레날린성 수용체 길항제/α₁-수용체 길항제, 칼슘 채널 차단제, 이뇨제(diuretic), 엔도텔린(endothelin) 수용체 길항제, 엔도텔린 전환 효소 억제제, 네프릴리신 억제제, 나트륨이뇨 웨პ티드 및 그의 유사체(analog), 나트륨이뇨 웨პ티드 제거 수용체 길항제(natriuretic peptide clearance receptor antagonist), 산화질소 공여체(nitric oxide donor), 비-스테로이드성 항-염증제, 포스포디에스테라

제 억제제(특히 PDE-V 억제제), 프로스타글란дин(prostaglandin) 수용체 효능제, 레닌(renin) 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제(soluble guanylate cyclase) 자극제 및 활성화제, 및 이들의 조합과 같은, 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명의 일 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 AT₁ 수용체 길항제, 이뇨제, 칼슘 채널 차단제, 또는 그 조합과 조합되어, 원발성 고혈압을 치료하는데 사용된다. 본 발명의 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 AT₁ 수용체 길항제와 조합되어, 신장 질환을 수반하는 고혈압을 치료하는데 사용된다.

폐 동맥성 고혈압의 치료의 경우, 치료적 유효량은 통상적으로 폐 혈관 저항(pulmonary vascular resistance)을 낮추기에 충분한 양이다. 치료의 다른 목표는 환자의 운동 능력을 향상시키는 것이다. 예를 들면, 임상 환경(clinical setting)에서, 상기 치료적 유효량은 6 분의 시간 동안(대략 20-30 미터의 거리를 커버함) 편안하게 걸을 수 있는 환자의 능력을 향상시키는 양이 될 수 있다. 본 발명의 화합물이 폐 동맥성 고혈압을 치료하는데 사용되는 경우, 이는 α 아드레날린성 수용체 길항제, β₁-아드레날린성 수용체 길항제, β₂-아드레날린성 수용체 효능제, 안지오텐신-전환 효소 억제제, 항응고제(anticoagulant), 칼슘 채널 차단제, 이뇨제, 엔도텔린 수용체 길항제, PDE-V 억제제, 프로스타글란дин 유사체, 선택적 세로토닌 재흡수(reuptake) 억제제, 및 이들의 조합과 같은 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명의 일 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 PDE-V 억제제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제와 조합되어 폐 동맥성 고혈압을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0228] 본 발명의 또 다른 구체예는 환자에게 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 심부전, 구체적으로 올혈성 심부전 (수축성 및 확장기 올혈성 심부전을 모두 포함함)을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일반적으로, 치료적 유효량은 혈압을 낮추거나 및/또는 신장 기능을 개선시키기에 충분한 양이다. 임상 현장에서, 치료적 유효량은 예를 들면 쇄기압(wedge pressure), 우심방압(right atrial pressure), 충압(filling pressure), 및 혈관 저항의 감소와 같은, 심장의 혈류 동태(cardiac hemodynamics)를 향상시키기에 충분한 양이 될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 화합물은 정맥내 투여 제형(intravenous dosage form)으로서 투여된다. 상기 화합물이 심부전을 치료하는데 사용될 때, 이는 아데노신 수용체 길항제, 최종 당화 산물 분해제(advanced glycation end product breaker), 알도스테론 길항제, AT₁ 수용체 길항제, β₁-아드레날린성 수용체 길항제, 이중-작용 β-아드레날린성 수용체 길항제/α₁-수용체 길항제, 키마제(chymase) 억제제, 디고신(digoxin), 이뇨제, 엔도텔린 전환 효소 (ECE) 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 나트륨이뇨 펩티드 및 그의 유사체, 나트륨이뇨 펩티드 제거 수용체 길항제, 산화질소 공여체, 프로스타글란дин 유사체, PDE-V 억제제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 활성화제 및 자극제, 및 바소프레신 수용체 길항제와 같은, 기타 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 알도스테론 길항제, β₁-아드레날린성 수용체 길항제, AT₁ 수용체 길항제, 또는 이뇨제와 조합되어, 올혈성 심부전을 치료하는데 사용된다.

0229] 설사

[0230] NEP 억제제로서, 본 발명의 화합물은 내생적 엔케팔린(endogenous enkephalin)의 분해를 억제할 것으로 기대되며, 따라서 그러한 화합물은 또한 감염성 및 분비성(secretory)/물성(물y) 설사를 포함한, 설사의 치료에 대한 유용성을 발견할 수 있다. 예를 들면, Baumer 등 (1992) *Gut* 33:753-758; Farthing (2006) *Digestive Diseases* 24:47-58; 및 Marcais-Collado (1987) *Eur. J. Pharmacol.* 144(2):125-132 참조. 본 발명의 화합물이 설사를 치료하는데 사용될 때, 이는 하나 이상의 추가적인 지사제와 조합될 수 있다.

0231] 신장 질환

[0232] 나트륨이뇨 펩티드 및 브라디키닌 같은 혈관작용성 펩티드(vasoactive peptide)의 효과를 강화시키는 것에 의해, 본 발명의 화합물은 신장 기능을 강화(Chen 등 (1999) *Circulation* 100:2443-2448; Lipkin 등 (1997) *Kidney Int.* 52:792-801; 및 Dussaule 등 (1993) *Clin. Sci.* 84:31-39 참조)하고, 신장 질환을 치료 및/또는 예방하는데 유용성을 찾을 것으로 기대된다. 특히 흥미있는 신장 질환은 당뇨병성 신장병(diabetic nephropathy), 만성 신장 질환(chronic kidney disease), 단백뇨(proteinuria), 및 특히 급성 신손상(acute kidney injury) 또는 급성 신부전(acute renal failure)을 포함한다(Sharkovska 등 (2011) *Clin. Lab.* 57:507-515 및 Newaz 등 (2010) *Renal Failure* 32:384-390 참조). 본 발명의 화합물이 신장 질환 치료에 사용될 때, 이는 안지오텐신-전환 효소 억제제, AT₁ 수용체 길항제, 및 이뇨제 같은 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0233] 예방 요법(Preventative Therapy)

[0234] 나트륨이뇨 펩티드의 효과를 강화하는 것에 의해, 본 발명의 화합물은 또한 나트륨이뇨 펩티드의 비대방지(antihypertrophic) 및 항섬유성(antifibrotic) 효과에 기인한, 예방 요법(Potter 등 (2009) *Handbook of Experimental Pharmacology* 191:341-366 참조), 예를 들면 심근 경색(myocardial infarction) 후 심장 기능저하(cardiac insufficiency)의 진행 방지, 혈관성형술(angioplasty) 후 동맥 재협착(arterial restenosis) 방지, 혈관 수술(vascular operation) 후 혈관 벽(blood vessel wall)의 비후(thickening) 방지, 동맥경화증(atherosclerosis) 방지 및 당뇨성 혈관병증(diabetic angiopathy) 방지에 유용할 것으로 기대된다.

[0235] 녹내장(Glaucoma)

[0236] 본 발명의 화합물은 나트륨이뇨 펩티드의 효과를 강화시킴으로써 녹내장을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다. 예를 들면, Diestelhorst 등 (1989) *International Ophthalmology* 12:99-101 참조. 본 발명의 화합물이 녹내장 치료에 사용될 때, 이는 하나 이상의 추가적인 녹내장 치료제(antiglaucoma agent)와 조합될 수 있다.

[0237] 통증 완화(Pain Relief)

[0238] NEP 억제제로서, 본 발명의 화합물은 내생적 엔케팔린의 분해를 억제할 것으로 기대되고, 따라서 그러한 화합물은 또한 진통제(analgesic)로서의 유용성을 발견할 수 있다. 예를 들면, Roques 등 (1980) *Nature* 288:286-288 및 Thanawala 등 (2008) *Current Drug Targets* 9:887-894 참조. 본 발명의 화합물이 통증 치료에 사용될 때, 이 화합물은 아미노펩티다제 N 또는 디펩티딜 펩티다제 III 억제제, 비-스테로이드성 항-염증제, 모노아민 재흡수 억제제, 근육 이완제(muscle relaxant), NMDA 수용체 길항제, 오피오이드(opioid) 수용체 효능제, 5-HT_{1D} 세로토닌 수용체 효능제, 및 트리시클릭 항우울제(antidepressant)와 같은 하나 이상의 추가적인 항항통증 약물(antinociceptive drug)과 병합될 수 있다.

[0239] 기타 유용성

[0240] NEP 억제 특성 때문에, 본 발명의 화합물은 또한 기침약(antitussive agent)으로서 유용할 것으로 기대되고, 간경변(liver cirrhosis)과 관련된 문맥성 고혈압(portal hypertension)(Sansoe 등 (2005) *J. Hepatol.* 43:791-798 참조), 암(Vesely (2005) *J. Investigative Med.* 53:360-365 참조), 우울증(Noble 등 (2007) *Exp. Opin. Ther. Targets* 11:145-159 참조), 월경 이상(menstrual disorder), 조기 분만(preterm labor), 자간전증(preeclampsia), 자궁내막증(endometriosis), 생식 장애(reproductive disorder)(예를 들면, 남성 및 여성의 불임(infertility), 다낭성 난소 증후군(polycystic ovarian syndrome), 착상 실패(implantation failure)), 및 남성 발기부전(erectile dysfunction) 및 여성 성적 흥분 장애(sexual arousal disorder)를 포함한, 남성 및 여성의 성기능 장애(sexual dysfunction)의 치료에서 유용성을 찾을 수 있다. 더욱 구체적으로, 본 발명의 화합물은 이는 종종 여성 환자의 성적 표현에서 만족을 발견하는 어려움 또는 불능으로서 정의되는, 여성 성기능 장애의 치료에 유용할 것으로 기대된다(Pryde 등 (2006) *J. Med. Chem.* 49:4409-4424 참조). 이는 한정이 아닌 예시로서, 성욕 감퇴 장애(hypoactive sexual desire disorder), 성적 흥분 장애(sexual arousal disorder), 오르가즘 장애(orgasmic disorder) 및 성교 통증 장애(sexual pain disorder)를 포함한 다수의 다양한 여성 성장애를 포함한다. 이와 같은 장애, 특히 여성 성 기능장애의 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 하기의 제2 작용제들 중 하나 이상과 조합될 수 있다: PDE-V 억제제, 도파민 효능제, 에스트로겐 수용체 효능제 및/또는 길항제, 및 안드로겐 및 에스트로겐. NEP 억제 특성때문에, 본 발명의 화합물들은 또한 항염증(anti-inflammatory) 특성을 가질 것으로 기대되고, 특히 스타틴(statins)과 조합하여 사용될 때, 그러한 유용성을 가질 것으로 기대된다.

[0241] 최근 연구는 NEP가 인슐린-결핍성 당뇨병(insulin-deficient diabetes) 및 식이유도 비만(diet induced obesity)에서 신경 기능(nerve function)을 조절하는데 역할을 한다는 것을 제시한다. Coppey 등 (2011) *Neuropharmacology* 60:259-266 참조. 그러므로, NEP 억제 특성때문에, 본 발명의 화합물은 또한 당뇨병 또는 식이 유도 비만에 기인한 신경 손상으로부터의 보호를 제공하는데 유용할 것을 기대된다.

[0242] 1회 투약 당 투여되는 본 발명의 화합물의 양 또는 1일 당 투여되는 총량은 미리 결정되어 있거나, 또는 환자 상태의 속성 및 중증도, 치료되어야 할 상태, 환자의 나이, 체중 및 전반적 건강(general health), 활성 작용제(active agent)에 대한 환자의 내약성(tolerance), 투여 경로, 투여되는 화합물 및 제2 작용제의 활성, 효능, 약물동태학 및 독성학적 프로파일과 같은 약리학적 고려 사항을 포함한, 다수의 인자들을 고려하여 개별 환자에 따라 결정될 수 있다. 질환 또는 (고혈압과 같은) 의학적 상태를 앓는 환자의 치료는 미리 결정된 투여량 또는 치료하는 의사에 의해 결정된 투여량으로 시작될 수 있고, 상기 질환 또는 의학적 상태의 증상을 예방, 개선,

억제 또는 완화하는데 필요한 기간 동안 지속될 것이다. 그와 같은 치료를 받는 환자들은 일반적으로, 치료법의 유효성을 결정하기 위해 일상적으로 모니터링될 것이다. 예를 들면, 고혈압의 치료에 있어서, 혈압 측정이 치료의 유효성을 결정하기 위해 이용될 수 있다. 본 명세서에서 기술되는 다른 질병 및 상태에 대한 유사한 지표들이 치료하는 의사에게 잘 알려져 있으며 용이하게 이용가능하다. 의사에 의한 지속적인 모니터링은 본 발명의 화합물의 최적량이 임의의 주어진 시간에 투여되도록 보장할 것이고, 치료 지속기간(duration)의 결정을 용이하게 할 것이다. 이는 2차 작용제가 또한 투여되는 경우 이들의 선택, 투여량, 및 치료의 지속기간도 조정을 필요로 할 수 있으므로, 특히 중요하다. 이러한 방법으로, 치료 계획(regimen) 및 투약 스케줄은, 원하는 효과를 나타내는 최소량의 활성제가 투여되고, 또한 투여가 상기 질병 또는 의학적 상태를 성공적으로 치료하는데 필요한 기간 동안에만 지속될 수 있도록, 치료 과정 전체에 걸쳐서 조정될 수 있다.

[0243] 연구 도구

본 발명의 화합물은 네프릴리신 억제제로서 활성을 갖는 화합물에 인 비보 대사되고, 또한, 예를 들면, NEP 효소 또는 그의 웨티드 기질이 역할을 하는 질병을 연구하기 위하여, NEP 효소를 갖는 생물학적 시스템 또는 샘플을 조사하거나 연구하기 위한 연구 수단으로서 유용하다. NEP 효소를 갖는 임의의 적절한 생물학적 시스템 또는 샘플이 인 비트로 또는 인 비보에서 수행될 수 있는, 그와 같은 연구에서 사용될 수 있다. 그와 같은 연구에 적합한 대표적인 생물학적 시스템 또는 샘플은 세포, 세포 추출물, 원형질막(plasma membrane), 조직 샘플, 적출된 기관, (마우스, 랙트, 기니아피그, 토끼, 개, 돼지, 사람 등과 같은) 포유동물 등을 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 특히 중요한 것은 포유동물이다. 본 발명의 일 특정 구체예에서, 포유동물 중 NEP 효소 활성은 본 발명의 화합물의 NEP-억제량을 투여함으로써 억제된다. 본 발명의 화합물은 또한 그와 같은 화합물을 이용한 생물학적 분석을 수행함으로써, 연구 도구로서 사용될 수 있다.

연구 수단으로 이용되는 경우, NEP 효소를 포함하는 생물학적 시스템 또는 샘플은 일반적으로 본 발명의 화합물의 NEP 효소-억제량과 접촉하게 된다. 생물학적 시스템 또는 샘플이 화합물에 노출된 후에, NEP 효소의 억제 효과는, 결합 분석(binding assay)에서 수용체 결합을 측정하거나 또는 기능 분석(functional assay)에서 리간드-매개 변화를 측정하는 것과 같이 통상적인 방법 및 장비를 사용하여 결정된다. 노출은 세포 또는 조직을 상기 화합물과 접촉시키는 것 및 상기 화합물을 포유동물에 투여하는 것, 예를 들면 복강(i.p.), 경구(p.o.), 정맥(i.v.), 피하(s.c.) 또는 흡입(inhaled) 투여, 등을 포함한다. 이 결정 단계는 반응의 측정(정량 분석)을 포함할 수 있거나, 또는 관찰(정성 분석)을 수반할 수 있다. 반응을 측정하는 단계는 예를 들면, 효소 활성 분석과 같은 통상적인 방법 및 설비를 이용하여 화합물의 생물학적 시스템 또는 샘플에 대한 효과를 측정하는 것 및 기능적 분석에서 효소 기질 또는 생성물 매개 변화(product mediated change)를 측정하는 것을 포함한다. 분석 결과는 원하는 결과를 달성하기 위해 필요한 화합물의 양, 즉, NEP 효소-억제량 및 활성 수준을 결정하는데 이용될 수 있다. 일반적으로, 상기 결정하는 단계는 NEP 효소를 억제하는 효과를 결정하는 단계를 포함할 것이다.

또한, 본 발명의 화합물은 다른 화합물들을 평가하기 위한 연구 수단으로서 사용될 수 있으며, 따라서 예를 들면, NEP 억제 활성을 갖는 신규 화합물을 발견하기 위한 스크리닝 분석에도 또한 유용하다. 따라서 본 발명의 또 다른 양태는 하기 단계를 포함하는, 시험 화합물을 생물학적 분석에서 평가하는 방법에 관한 것이다: (a) 시험 화합물로 생물학적 분석을 수행하여 제1 분석값을 제공하는 단계; (b) 본 발명의 화합물로 생물학적 분석을 수행하여 제2 분석값을 제공하는 단계로서; 상기 단계 (a)는 상기 단계 (b) 전, 후 또는 그와 동시에 수행되는 것인 단계; 및 (c) 상기 단계 (a)로부터 얻은 제1 분석값과 상기 단계 (b)로부터 얻은 제2 분석값을 비교하는 단계. 대표적인 생물학적 분석은 NEP 효소 억제 분석을 포함한다. 이런 방식으로, 본 발명의 화합물은 분석에서 표준물질(standard)로 사용되어, 시험 화합물 및 본 발명의 화합물에 의해 얻은 결과의 비교를 가능하게 하여, 존재하는 경우, 동등하거나 또는 우월한 활성을 갖는 시험 화합물을 확인할 수 있게 해준다. 예를 들면, 시험 화합물 또는 시험 화합물들의 군에 대한 pKi 데이터는, 원하는 특성을 갖는 시험 화합물, 예를 들면, 존재하는 경우, 본 발명의 화합물과 대략적으로 동일하거나 탁월한 pKi 값을 갖는 시험 화합물을 확인하기 위해 본 발명의 화합물에 대한 pKi 데이터와 비교된다. 본 발명의 이러한 양태는, 별개의 구체예로서, (적절한 분석법을 사용한) 비교 데이터의 생성 및 쌈심대상의 시험 화합물(test compound of interest)을 확인하기 위한 시험 데이터의 분석을 포함한다.

본 발명의 또 다른 양태는 NEP 효소를 포함하는 생물학적 시스템 또는 샘플을 연구하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은: (a) 생물학적 시스템 또는 샘플을 본 발명의 화합물과 접촉시키는 단계; 및 (b) 생물학적 시스템 또는 샘플에 상기 화합물에 의해 야기된 효과를 결정하는 단계를 포함한다.

[0248] 의학적 조성물 및 제제

[0249]

본 발명의 화합물은 통상적으로 약학적 조성물 또는 제제(formulation)의 형태로 환자에게 투여된다. 이러한 약학적 조성물은 투여의 경구, 직장, 질내, 비강, 흡입, 국소(경피 포함), 안구(ocular), 및 비경구 방식을 포함하나, 이에 제한되지 않는 허용가능한 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 예를 들면 경구적으로, 1일 다회 투여(multiple doses per day) (예를 들면, 1일 2회, 3회, 또는 4회), 1일 1회 투여(single daily dose) 또는 1주 1회 투여(single weekly dose)로 투여될 수 있다. 투여의 특정 방식에 적합한 본 발명의 화합물의 임의의 제형(form) (즉, 유리 염기, 유리 산, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 등)이 본 명세서에서 논의된 약학적 조성물에 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0250]

따라서, 일 구체예에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 바람직한 경우, 다른 치료제 및/또는 제제화제(formulating agent)를 함유할 수 있다. 조성물을 논의하는 경우, "본 발명의 화합물(compound of the invention)"은 본 명세서에서, 담체와 같은, 제제의 다른 구성성분들과 구별하기 위해, "활성제(active agent)"으로 지칭될 수 있다. 따라서, 용어 "활성제"는 화학식 I의 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 프로드러그를 포함하는 것으로 이해된다.

[0251]

본 발명의 약학적 조성물은 일반적으로 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다. 그러나 통상의 기술자는 약학적 조성물이 벌크(bulk) 조성물에서와 같이 치료적 유효량을 초과하여 포함하거나, 또는 치료적 유효량 미만, 즉 치료적 유효량 달성을 위해 다회 투여 목적으로 설계된 개별 단위 투여량(individual unit dose)을 포함할 수 있는 것으로 인식할 것이다. 일반적으로, 상기 조성물은 활성제를, 약 0.01 - 10 wt%와 같은, 약 0.01 - 30 wt%를 포함한, 약 0.01-95 wt% 함유할 것이며, 실제량은 제제 자체, 투여 경로, 투여 빈도 등에 좌우될 것이다. 일 구체예에서, 경구 투여 제형에 적합한 조성물은, 예를 들면, 약 5 - 70 wt% 또는 약 10 - 60 wt%의 활성제를 함유한다. 통상적인 종래의 담체 또는 부형제가 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 특정 담체 또는 부형제의 선택, 또는 담체나 부형제의 조합은 특정한 환자 또는 질환이나 질병 상태의 종류를 치료하기 위해 사용되는 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 이와 관련하여, 특정한 투여 방식에 적합한 조성물의 제조는 약제학 분야 통상의 기술자의 범위 내에 속한다. 또한, 그와 같은 조성물에 사용되는 담체 또는 부형제들은 상업적으로 구입가능하다. 추가적인 예로서, 통상적인 제제화 기법이 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 제20판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); 및 H. C. Ansel 등, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 제7판, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999)에 개시되어 있다.

[0252]

약학적으로 허용가능한 담체로서 사용될 수 있는 물질들의 대표적인 예는 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 미정질(microcrystalline) 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 그의 유도체; 트라가칸트 분말(powdered tragacanth); 맥아(malt); 젤라틴; 탈크(talc); 코코아 버터, 및 좌제 왁스(suppository wax)와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은, 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은, 폴리올; 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트와 같은, 에스테르; 아가(agar); 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드와 같은, 완충제(buffering agent); 알긴산(alginic acid); 발열성물질-제거수(pyrogen-free 물); 등장성 염수(isotonic saline); 링거 용액(Ringer's 용액); 에틸 알코올; 포스페이트 버퍼 용액; 클로로플루오로카본 및 히드로플루오로카본과 같은, 압축 추진제 가스(compressed propellant gas); 및 약학적 조성물에 사용되는 기타 무독성의 적합한(compatible) 물질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0253]

약학적 조성물은 일반적으로, 활성제를 약학적으로 허용가능한 담체 및 하나 이상의 선택적 성분과 완전히 및 긴밀하게(intimately) 혼합(mix) 또는 블렌딩(blend)시켜 제조된다. 결과적으로 얻은 균일하게 블렌딩된 혼합물은 그 다음, 통상적인 방법 및 장비를 사용하여, 정제, 캡슐제, 환제(pill), 캐니스터(canister), 카트리지(cartridge), 디스펜서(dispenser) 등으로 성형 또는 적재될 수 있다.

[0254]

일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여에 적합하다. 경구 투여에 적합한 조성물은 캡슐제, 정제, 환제, 로젠지(lozenge), 카쉐(cachet), 드라제(dragee), 산제(powder), 과립제(granule); 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액; 수중유형(oil-in-물) 또는 유중수형(물-in-oil) 액체 애밀전; 엘릭서제(elixir) 또는 시럽제 등의 형태일 수 있으며, 각각은 미리 정해진 양의 활성제를 함유한다.

[0255]

고체 투여 제형 (캡슐, 정제, 환제 등)으로서 경구 투여를 목적으로 하는 경우, 조성물은 일반적으로 활성제 및 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이다. 고

체 투여 제형은 또한 전분, 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산(silicic acid)과 같은, 충전제(filler) 또는 증량제(extender); 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아와 같은, 결합제(binder); 글리세롤과 같은, 보습제(humectant); 아가-아가, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리케이트, 및/또는 소듐 카르보네이트와 같은, 봉해제(disintegrating agent); 파라핀과 같은, 용해 지연제(용액 retarding agent); 4차 암모늄 화합물과 같은, 흡수 촉진제(absorption accelerator); 세틸 알코올 및/또는 글리세롤 모노스테아레이트와 같은, 습윤제(wetting agent); 카올린(kaolin) 및/또는 벤토나이트(bentonite) 클레이와 같은, 흡수제(absorbant); 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및/또는 이들의 혼합물과 같은 윤활제(lubricant); 촉색제; 및 완충제를 포함할 수 있다.

[0256]

방출제(release agent), 습윤제, 코팅제, 감미제, 향미제(flavoring agent) 및 방향제(perfuming agent), 보존제 및 항산화제가 또한 약학적 조성물 중에 존재할 수 있다. 정제, 캡슐제, 환제 등을 위한 예시적 코팅제는, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 등과 같은, 장용성 코팅(enteric coating) 목적으로 사용되는 것을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는: 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 비설페이트, 소듐 메타비설페이트, 소듐 슬퍼트 등과 같은, 수용성 항산화제; 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은, 지용성 항산화제; 및 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은, 금속 칼레이트제(metal-chelating agent)를 포함한다.

[0257]

조성물은 예를 들면, 다양한 비율의 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 또는 기타 폴리머 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어(microsphere)를 사용하여, 활성제의 느린 또는 제어된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 불투명화제(opacifying agent)를 함유할 수 있고, 선택적으로는 지연된 방식으로, 오직, 또는 우선적으로, 위장관의 일정한 부분에서 활성제를 방출할 수 있도록 제제화될 수 있다. 사용될 수 있는 이식(embedding) 조성물의 예는 폴리머 물질 및 왁스를 포함한다. 활성제는 또한, 선택적으로 전술된 부형제 중 하나 이상을 갖는, 마이크로캡슐화(micro-encapsulated) 제형일 수 있다.

[0258]

적절한 경구투여용 액상 제형은 실례로서, 약학적으로 허용 가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 혼탁액, 시럽제, 및 엘리시르제를 포함한다. 액체 투여 제형은 일반적으로 활성제, 및 예를 들면, 물 또는 기타 용매와 같은 불활성 희석제, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (예를 들면, 면실유, 땅콩 기름, 옥수수기름, 배아유(germ oil), 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 가용화제(solubilizing agent) 및 유화제(emulsifier)를 포함한다. 혼탁액은 예를 들면, 에톡시화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물과 같은, 혼탁화제(suspending agent)를 포함할 수 있다.

[0259]

경구 투여를 목적으로 하는 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 단위 투여 제형으로 패키징(package)될 수 있다. 용어 "단위 투여 제형(unit dosage form)"은 환자에게 투여하기에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하고, 즉 각 단위는 단독으로, 또는 하나 이상의 추가적인 단위와 조합되어 원하는 치료 효과를 발생시키도록 계산된 미리 정해진 양의 활성제를 함유한다. 예를 들면, 그러한 단위 제형은 캡슐제(capsule), 정제, 환제 등일 수 있다.

[0260]

또 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 흡입 투여에 적합하고, 통상적으로 에어로졸 또는 분말(powder)의 형태일 것이다. 이러한 조성물은 일반적으로 분무기(nebulizer), 건조 분말, 또는 정량식 흡입기(metered-dose inhaler)와 같은, 잘 알려진 전달 장치를 사용하여 일반적으로 투여된다. 분무 장치는 조성물이 환자의 호흡 기도 내로 운반되는 미스트(mist)로서 분사되도록 하는, 고속의 기류를 생성한다. 예시적인 분무 제제는 담체 중에 용해되어 용액을 형성하거나, 또는 미분화(micronized)되고 담체와 배합되어 호흡가능한 크기의 미분화 입자의 혼탁액을 형성하는, 활성제를 포함한다. 건조 분말 흡입기는 활성제를, 흡입 동안 환자의 기류 중에 분산되는 자유-유동성(free flowing) 분말로서 투여한다. 예시적 건조 분말 제제는 락토오스, 전분, 만니톨, 텍스트로오스, 폴리락트산, 폴리락티드-글리콜리드 공중합체(polylactide-co-glycolide), 및 이들의 조합과 같은 부형제와 건조-혼합된(dry-blended) 활성제를 포함한다. 정량식 흡입기는 압축된 추진제 가스를 사용하여 활성제의 측정된 양을 배출한다. 예시적인 정량식 제제(metered-dose formulation)는 클로로플루오로카본 또는 히드로플루

오로알칸과 같은, 액화된 추진제 중 활성제의 용액 또는 혼탁액을 포함한다. 이와 같은 제제의 선택적 성분은 에탄올 또는 펜탄과 같은 공-용매(co-용매), 및 소르비탄 트리올리에이트(sorbitan trioleate), 올레산(oleic acid), 레시틴, 글리세린 및 소듐 라우릴 숤페이트와 같은 계면활성제를 포함한다. 이러한 조성물은 일반적으로 활성제, 에탄올(존재한다면), 및 계면활성제(존재한다면)를 담은 적절한 용기에 냉각되거나 가압된 하이드로플루오로알칸을 첨가함으로써 제조된다. 혼탁액을 제조하기 위해, 활성제는 미분화된 다음, 추진제와 함께 배합한다. 대안적으로, 혼탁액 제제는 활성제의 미분화된 입자 상에 계면활성제 코팅을 분무건조함으로써 제조될 수 있다. 상기 제제는 그 다음, 에어로솔 캐니스터(aerosol canister) 내에 적재되어, 흡입기의 일부분을 형성한다. 또한 본 발명의 화합물은 비경구적으로 (예를 들면, 피하, 정맥내, 근육내, 또는 복강내 주사에 의해) 투여될 수 있다. 그와 같은 투여를 위해, 활성제는 멸균 용액, 혼탁액 또는 액체전으로 제공된다. 그와 같은 제제를 제조하기 위한 예시적 용매는 물, 염수, 프로필렌 글리콜과 같은 저분자량 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 오일, 젤라틴, 에틸 올리에이트와 같은 지방산 에스테르 등을 포함한다. 비경구 제제는 또한 하나 이상의 항산화제, 가용화제, 안정화제, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제(dispersing agent)를 함유할 수 있다. 계면활성제, 추가적인 안정화제 또는 pH 조절제 (산, 염기 또는 베퍼) 및 항산화제는 특히, 제제에 안정성을 부여하는데 유용하며, 예를 들면, 화합물 내에 존재할 수 있는 에스테르 및 아미드 결합(linkage)의 가수분해, 또는 티올의 이합체화(dimerization)를 최소화하거나 회피하는데 유용하다. 이들 제제는 멸균 주사용 매질(sterile injectable medium), 살균제(sterilizing agent), 여과, 방사선조사(irradiation) 또는 열을 사용하여 무균 상태로 만들 수 있다. 일 특정 구체예에서, 비경구 제제는 약학적으로 허용가능한 담체로서 수성 시클로덱스트린(cyclodextrin) 용액을 포함한다. 적절한 시클로덱스트린은 아밀라아제, β -시클로덱스트린 또는 시클로헵타아밀로오스에서와 같은 결합에 의해 1,4 위치에서 연결된, 6개 이상의 α -D-글루코파라노스 단위 (α -D-glucopyranose unit)를 갖는 시클릭 분자를 포함한다. 예시적 시클로덱스트린은, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린 및 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린과 같은, 히드록시프로필 및 술포부틸 에테르 시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린 유도체를 포함한다. 이와 같은 제제를 위한 예시적 베퍼는 시트레이트, 락테이트 및 말테이트 베퍼 용액과 같은 카르복시산계 베퍼(carboxylic acid-based buffer)를 포함한다.

[0261]

또한 본 발명의 화합물은 공지된 경피 전달 시스템(transdermal delivery system) 및 부형제를 사용하여 경피적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 상기 화합물은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 아자시클로알칸-2-온 등과 같은 투과 촉진제(permeation enhancer)와 혼합되고, 패치(patch) 또는 유사한 전달 시스템에 혼입될 수 있다. 겔화제, 유화제 및 베퍼를 포함한 추가적 부형제는 필요에 따라, 그와 같은 경피용 조성물에서 사용될 수 있다.

[0262]

2차 작용제(Secondary Agent)

[0263]

본 발명의 화합물은 질병의 단독 치료제(sole treatment)로서 유용할 수 있고, 원하는 치료 효과를 얻기 위해 하나 이상의 추가 치료제와 조합될 수 있다. 따라서, 일 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물과 병용-투여되는 다른 약물을 포함한다. 예를 들면, 상기 조성물은 하나 이상의 약물("2차 작용제(들)"로도 지칭됨)을 더 포함할 수 있다. 그러한 치료제는 당업계에서 잘 알려져 있고, 아데노신 수용체 길항제, α -아드레날린성 수용체 길항제, β_1 -아드레날린성 수용체 길항제, β_2 -아드레날린성 수용체 효능제, 이중-작용 β -아드레날린성 수용체 길항제/ α_1 -수용체 길항제, 최종 당화 산물 분해제(advanced glycation end product breaker), 알도스테론 길항제, 알도스테론 신타제(synthase) 억제제, 아미노펩티다제 N 억제제, 안드로겐, 안지오텐신-전환 효소 억제제 및 이중-작용 안지오텐신-전환 효소/네프릴리신 억제제, 안지오텐신-전환 효소 2 활성화제 및 자극제, 안지오텐신-II 백신, 항응고제, 항-당뇨제, 지사제, 항녹내장약(anti-glaucoma agent), 항-지질제, 항통증제(antinociceptive agent), 혈전용해제, AT₁ 수용체 길항제 및 이중-작용 AT₁ 수용체 길항제/네프릴리신 억제제 및 다기능성(multifunctional) 안지오텐신 수용체 차단제(blocker), 브라디키닌 수용체 길항제, 칼슘 채널 차단제, 키마제 억제제, 디곡신, 이뇨제, 도파민 효능제, 엔도텔린 전환 효소 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, HMG-CoA 리덕타제(reductase) 억제제, 에스트로겐, 에스트로겐 수용체 효능제 및/또는 길항제, 모노아민 재흡수 억제제, 근육 이완제(muscle relaxants), 나트륨이뇨 펩티드 및 그의 유사체, 나트륨이뇨 펩티드제거 수용체 길항제, 네프릴리신 억제제, 산화 질소 공여체, 비-스테로이드성 항-염증제, N-메틸 d-아스파르테이트(d-aspartate) 수용체 길항제, 오피오이드 수용체 효능제, 포스포디에스테라제 억제제, 프로스타글란딘 유사체, 프로스타글란딘 수용체 효능제, 레닌 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 나트륨 채널 차단제, 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제 및 활성화제, 트리시클릭 항우울제, 바소프레신 수용체 길항제, 및 그의 조합을 포함한다. 이러한 작용제의 구체적인 예가 본 명세서에 상술된다.

- [0264] 따라서, 본 발명의 또 다른 양태에서, 약학적 조성물은 본 발명의 화합물, 제2 활성제, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 제3, 제4 등의 활성제가 또한 상기 조성물에 포함될 수 있다. 조합 요법에서, 투여되는 본 발명의 화합물의 양 및 2차 작용제의 양은 단일 요법(monotherapy)에서 통상적으로 투여되는 양보다 적을 수 있다.
- [0265] 본 발명의 화합물은 제2 활성 작용제와 물리적으로 혼합되어 두 작용제 모두를 포함하는 조성물을 형성하거나; 또는 각각의 작용제가 동시에 또는 개별적 시간에 환자에게 투여되는 별개의 분리된 조성물 중에 존재할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 통상적인 방법 및 장비를 사용하여 제2 활성제와 조합되어, 본 발명의 화합물 및 제2 활성제를 포함하는, 활성제들의 조합물을 형성할 수 있다. 또한, 상기 활성제들은 약학적으로 허용가능한 담체와 조합되어 본 발명의 화합물, 제2 활성제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 형성할 수 있다. 본 구체예에서, 상기 조성물의 구성성분은 일반적으로 혼합 또는 블렌딩되어 물리적 혼합물을 생성한다. 그 다음, 상기 물리적 혼합물을 본 명세서에서 기술된 임의의 경로를 이용하여 치료적 유효량으로 투여한다.
- [0266] 대안적으로, 상기 활성제들은 환자에게 투여되기 전에, 분리된 별개의 상태를 유지할 수 있다. 본 구체예에서, 상기 작용제들은 투여 전에 물리적으로 함께 혼합되지 않으나, 분리된 조성물로서, 동시에 또는 별개의 시간에 투여된다. 그와 같은 조성물들은 분리되어 패키징되거나 또는 키트 내에 함께 패키징될 수 있다. 별개의 시간에 투여되는 경우, 제2 작용제는 통상적으로 본 발명의 화합물의 투여 후 24시간 내, 본 발명의 화합물 투여와 동시에 시점부터 투여후 약 24시간 경과 시점까지의 임의의 시점에 투여될 것이다. 이는 순차적(sequential) 투여로도 지칭된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 각각의 활성제에 대해 1정씩, 2정의 정제를 사용하여 또다른 활성제와 동시에 또는 순차적으로 경구 투여될 수 있으며, 상기에서 순차적이란 본 발명의 화합물의 투여 직후, 또는 미리 정해진 시간 경과 후 (예를 들면, 1시간 후 또는 3시간 후)에 투여되는 것을 의미할 수 있다. 본 발명의 화합물의 투여 후 24 시간 이후에 제2 작용제가 투여될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 대안적으로, 상기 조합물은 서로 다른 투여 경로로 투여될 수 있으며, 즉, 하나는 경구로 및 다른 하나는 흡입으로 투여될 수 있다.
- [0267] 일 구체예에서, 키트는 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 투여 제형, 및 본 명세서에 제시된 제2 작용제들 중 하나 이상을 포함하는 하나 이상의 추가적인 투여 제형을 본 발명의 방법을 실시하기에 충분한 양으로 포함한다. 제1 투여 제형 및 제2 (또는 제3, 등) 투여 제형은 함께, 환자의 질환 또는 의학적 상태의 치료 또는 예방을 위한 활성제들의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0268] 포함되는 경우, 제2 작용제(들)는 치료적 유효량으로 존재하여, 일반적으로 본 발명의 화합물과 병용-투여되었을 때 치료적으로 유익한 효과를 나타내는 양으로 투여될 수 있게 한다. 상기 제2 작용제는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 선택적으로는 순수한 입체이성질체 등의 형태일 수 있다. 상기 제2 작용제는 또한, 프로드러그, 예를 들면, 에스테르화된 카르복시산 기를 갖는 화합물의 형태일 수 있다. 따라서, 본 명세서에 나열된 제2 작용제들은 모든 그러한 형태들을 포함하는 것으로 의도되고, 상업적으로 입수가능하거나 또는 통상의 방법 및 시약을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0269] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 아데노신 수용체 길항제와 조합하여 투여되며, 그의 대표적인 예는 낙시필린(naxifylline), 롤로필린(rolofylline), SLV-320, 테오플린(theophylline), 및 토나포필린(tonapofylline)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0270] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 α -아드레날린성 수용체 길항제와 병합되어 투여되며, 그의 대표적인 예는, 독사조신(doxazosin), 프라조신(prazosin), 탐술로신(tamsulosin), 및 테라조신(terazosin)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0271] 본 발명의 화합물은 또한 β_1 -아드레날린성 수용체 길항제 (" β_1 -차단제")와 조합하여 투여될 수 있다. 대표적인 β_1 -차단제는 아세부톨롤 (acebutolol), 알프레놀롤 (alprenolol), 아모술라롤 (amosulalol), 아로티놀롤 (arotinolol), 아테놀롤 (atenolol), 베푸놀롤 (befunolol), 베타솔롤(betaxolol), 베반톨롤 (bevantolol), 비소프롤롤 (bisoprolol), 보핀돌롤(bopindolol), 부신돌롤(bucindolol), 부쿠몰롤 (bucumolol), 부페톨롤 (bufetolol), 부푸랄롤(bufuralol), 부니트롤롤 (bunitrolol), 부프라놀롤(bupranolol), 부브리딘(bubridine), 부토필롤롤 (butofilolol), 카라졸롤(carazolol), 카르테올롤(carteolol), 카르베딜롤 (carvedilol), 셀리프롤롤(celiprolol), 세타몰롤(cetamolol), 클로라놀롤 (cloranolol), 딜레발롤(dilevalol), 에파놀롤(epanolol), 에스몰롤(esmolol), 인데놀롤 (indenolol), 라베톨롤(labetolol), 레보부놀롤(levobunolol), 메핀돌롤 (mepindolol), 메티프라놀롤(metipranolol), 메토프롤롤 숙시네이트 및 메토프롤롤 타르트레이트와 같은 메토프

롤롤(metoprolol), 모프롤롤(moprolol), 나돌롤(nadolol), 나독솔롤(nadoxolol), 네비발롤(nebivolol), 니프라딜롤(nipradilol), 옥스프레놀롤(oxprenolol), 펜부톨롤(penbutolol), 페르부톨롤(perbutolol), 편돌롤(pindolol), 프락톨롤(practolol), 프로네탈롤(pronethalol), 프로프라놀롤(propranolol), 소탈롤(sotalol), 수피날롤(sufinalol), 탈린돌(talindol), 테르타톨롤(tertatolol), 틸리솔롤(tilisolol), 티몰롤(timolol), 톨리프롤(toliprolol), 지베놀롤(xibenolol), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일 특정 구체예에서, β_1 -길항제는 아테놀롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 및 그 조합으로부터 선택된다. 일반적으로, β_1 -차단제는 1회 투여시 약 2-900 mg를 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이다.

[0272] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 β_2 -아드레날린성 수용체 효능제와 조합하여 투여되고, 그의 대표적인 예는 알부테롤(albuterol), 비톨테롤(bitolterol), 페노테롤(fenoterol), 포르모테롤(formoterol), 인다카테롤(indacaterol), 이소에타린(isoetharine), 레발부테롤(levalbuterol), 메타프로테레놀(metaproterenol), 피르부테롤(pirbuterol), 살부타몰(salbutamol), 살메파몰(salmefamol), 살메테롤(salmeterol), 테르부탈린(terbutaline), 빌란테롤(vilanterol) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, β_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 1회 투여당 0.05-500 μ g를 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이다.

[0273] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 최종 당화 산물(AGE) 분해제와 조합하여 투여되는데, 그의 예들은 이에 제한이 아닌 예시로서, 알라게브라움(alagebrium)(또는 ALT-711), 및 TRC4149를 포함한다.

[0274] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 알도스테롤 길항제와 조합되어 투여되어, 그의 대표적인 예들은 에플레레논(eplerenone), 스피로노락톤(spironolactone), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 알도스테론 길항제는 1일 약 5-300 mg를 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이다.

[0275] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 아미노텝티다제 N 또는 디펩티딜 펩티다제 III 억제제와 조합하여 투여되는데, 그의 예들은 한정이 아닌 예시로서, 베스타틴(bestatin) 및 PC18 (2-아미노-4-메틸술포닐 부탄 티올, 메티오닌 티올)을 포함한다.

[0276] 본 발명의 화합물은 또한 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제와 조합되어 투여될 수 있다. 대표적인 ACE 억제제는 아쿠프릴(accupril), 알라세프릴(alacepril), 베나제프릴(benazepril), 베나제프릴라트(benazeprilat), 카프토프릴(captopril), 세라나프릴(ceranapril), 실라자프릴(cilazapril), 델라프릴(delapril), 에날라프릴(enalapril), 에날라프릴라트(enalaprilat), 포시노프릴(fosinopril), 포시노프릴라트(fosinoprilat), 이미다프릴(imidapril), 리시노프릴(lisinopril), 모엑시프릴(moexipril), 모노프릴(monopril), 모벨토프릴(moveltopril), 펜토프릴(pentopril), 페린도프릴(perindopril), 퀴나프릴(quinapril), 퀴나프릴라트(quinaprilat), 라미프릴(ramipril), 라미프릴라트(ramiprilat), 사랄라신 아세테이트(saralasin 아세테이트), 스피라프릴(spirapril), 테모카프릴(temocapril), 트란돌라프릴(trandolapril), 조페노프릴(zofenopril), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0277] 특정 구체예에서, 상기 ACE 억제제는 베나제프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 라미프릴 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일반적으로, 상기 ACE 억제제는 1일 약 1-150 mg를 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 이중-작용 안지오텐신-전환 효소/네프릴리신(ACE/NEP) 억제제와 조합되어 투여되고, 그 예들은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: AVE-0848 ((4S,7S,12bR)-7-[3-메틸-2(S)-술파닐부티르아미도]-6-옥소-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로페리도[2,1-a][2]-벤자제핀-4-카르복실산); AVE-7688 (일래파트릴) 및 그 모 화합물; BMS-182657 (2-[2-옥소-3(S)-[3-페닐-2(S)-술파닐프로페온아미도]-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제핀-1-일]아세트산); CGS-35601 (N-[1-[4-메틸-2(S)-술파닐펜탄아미도]시클로펜틸카르보닐]-L-트립토판); 파시도트릴(fasidotril); 파시도트릴레이트; 에날라프릴라트(enalaprilat); ER-32935

((3R,6S,9aR)-6-[3(S)-메틸-2(S)-술파닐펜탄아미도]-5-옥소페하드로티아졸로[3,2-a]아제핀-3-카르복실산); 젬파트릴라트(gempatriлат); MDL-101264

((4S,7S,12bR)-7-[2(S)-(2-모르폴리노아세틸티오)-3-페닐프로페온아미도]-6-옥소-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로페리도[2,1-a][2]-벤자제핀-4-카르복실산); MDL-101287 ((4S-[4a,7a(R*)],12b β]-7-[2-(카르복시메틸)-3-페닐프로페온아미도]-6-옥소-1,2,3,4,6,7,8,12b-옥타히드로페리도[2,1-a][2]-벤자제핀-4-카르복실산); 오마파트릴라트(omapatrilat); RB-105 (N-[2(S)-(머캅토메틸)-3(R)-페닐부틸]-L-알라닌); 삼파트릴라트; SA-898 ((2R,4R)-N-[2-(2-히드록시페닐)-3-(3-머캅토프로페오닐)티아졸리딘-4-일카르보닐]-L-페닐알라닌); Sch-50690 (N-[1(S)-카르복시]-2-[N2-(메탄술포닐)-L-라이실아미노]에틸]-L-발릴-L-티로신); 및 그 조합이 또한 포함될 수

있다. 일 특정 구체예에서, 상기 ACE/NEP 억제제는 다음으로부터 선택된다: AVE-7688, 에날라프릴라트, 파시도트릴, 파시도트릴레이트, 오마파트릴라트, 삼파트릴라트, 및 그 조합.

[0278] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 안지오텐신-전환 효소 2 (ACE2) 활성화제 또는 차극제와 조합하여 투여된다.

[0279] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 안지오텐신-II 백신과 병합하여 투여되고, 그 예들은 ATR12181 및 CYT006-AngQb를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0280] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항응고제와 조합하여 투여되는데, 그의 대표적인 예들은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 와파린(warfarin)과 같은 쿠마린(coumarin); 혜파린/heparin); 및 아르가트로반(arginatroban), 비발리루딘(bivalirudin), 다비가트란(dabigatran) 및 레피루딘(lepirudin)과 같은 직접적 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitor).

[0281] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항-당뇨제와 조합하여 투여된다. 대표적인 항-당뇨제는 주사용 약물(injectible drug)과 경구 효과적인 약물(orally effective drug) 및 그 조합을 포함한다. 주사용 약물의 예는 인슐린 및 인슐린 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 경구 효과적인 약물의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 메트포르민(metformin)과 같은 비구아니드(biguanides); 글루카곤 길항제; 아카르보스(acarbose) 및 미글리톨(miglitol)과 같은 α -글루코시다제 억제제; 알로글립틴(alogliptin), 데나글립틴(denagliptin), 리나글립틴(linagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), 시타글립틴(sitagliptin), 및 빌다글립틴(vildagliptin)과 같은 디펩티딜 텁티다제 IV 억제제 (DPP-IV 억제제); 레파글리니드(repaglinide)과 같은 메글리티니드(meglitinide); 옥사디아졸리디네디온(oxadiazolidinedione); 클로르프로파미드(chlorpropamide), 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide), 글리부리드(glyburide), 및 툴라자미드(tolazamide)와 같은 술포닐우레아; 피오글리타존(pioglitazone) 및 로지글리타존/rosiglitazone)과 같은 티아졸리디네디온(thiazolidinedione); 및 그 조합.

[0282] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 지사 치료제(antidiarrheal treatment)와 조합하여 투여된다. 대표적인 치료 옵션은 경구용 재수화 용액(oral rehydration 용액, ORS), 로페르아미드(loperamide), 디페녹실레이트(diphenoxylate), 및 비스무트 서브살리실레이트(bismuth subsalicylate)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0283] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항녹내장제와 조합하여 투여된다. 대표적인 항녹내장제는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 브리모니딘(brimonidine)과 같은 α -아드레날린성 효능제; β_1 -아드레날린성 수용체 길항제; 베팍솔롤(betaxolol), 레보부눌롤(levobunolol), 및 티몰롤(timolol)과 같은 국소 β_1 -차단제; 아세타졸아미드(acetazolamide), 브린졸아미드(brinzolamide), 또는 도르졸아미드(dorzolamide)와 같은 탄산 탈수효소(carbonic anhydrase) 억제제; 세비멜린(cevimeline) 및 DMXB-아나바세인(DMXB-anabaseine)과 같은 콜린성(cholinergic) 효능제; 에피네프린(epinephrine) 화합물; 필리카르핀(pilocarpine)과 같은 축동제(miotics); 및 프로스타글란딘 유사체.

[0284] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항-지질제와 병합하여 투여된다. 대표적인 항-지질제는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 아나세트라펩(anacetrapib), 달세트라펩(dalcetrapib), 및 토르세트라펩(torcetrapib)과 같은 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질 억제제(CETP); 아토르바스타틴(atorvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin) 및 심바스타틴(simvastatin)과 같은 스타틴(statins); 및 그 조합.

[0285] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 혈전용해제와 조합하여 투여된다. 대표적인 혈전용해제는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 아스피린; 클로피도그렐(clopidogrel), 프라수그렐(prasugrel), 및 티클로피딘(ticlopidine)과 같은 항혈소판제(anti-platelet agent); 혜파린/heparin), 및 그 조합.

[0286] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 안지오텐신 II 타입 1 수용체 차단제 (ARB)로도 알려진, AT₁ 수용체 길항제와 조합하여 투여된다. 대표적인 ARB는 아비테사르탄(abitesartan), 아질사르탄(azilsartan)(예를 들면, 아질사르탄 메독소밀), 벤질로사르탄(benzyllosartan), 칸데사르탄(candesartan), 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil), 엘리사르탄(elisartan), 엠부사르탄(embusartan), 에놀타소사르탄(enoltasosartan), 에프로사르탄(eprosartan), EXP3174, 폰사르탄(fonsartan), 포라사르탄(forasartan), 글리실로사르탄(glycyllosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 이소테올린(isoteoline), 로사르탄(losartan), 메독시밀(medoximil), 밀파사르탄(milfusartan), 올메사르탄(olmesartan)(예를 들면, 올메사르탄 메독소밀), 오포미사르탄(opomisartan), 프라

토사르탄(pratosartan), 리피사르탄(ripisartan), 사프리사르탄(saprisartan), 사랄라신(saralasin), 사르메신(sarmesin), TAK-591, 타소사르탄(tasosartan), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 졸라사르탄(zolasartan) 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일 특정 구체예에서, 상기 ARB는 아질사르탄 메독소밀, 칸데사르탄 실렉세틸, 에프로사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 사프리사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 예시적 염 및/또는 프로드러그는 칸데사르탄 실렉세틸, 에프로사르탄 메실레이트, 로사르탄 포타슘 염, 및 올메사르탄 메독소밀을 포함한다. 일반적으로, ARB는 1회 투여 당 약 4-600 mg을 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이며, 예시적 1일 투여량은 1일 20-320 mg 범위이다.

[0287] 본 발명의 화합물은 또한 AT₁ 수용체 길항제/네프릴리신 억제제 (ARB/NEP)와 같은, 이중-작용제(dual-acting agent)와 병합하여 투여될 수 있고, 그 예들은 화합물, 4'-(2-에톡시-4-에틸-5-[(S)-2-머캅토-4-메틸펜타노일아미노]-메틸]이미다졸-1-일메틸}-3'-플루오로비페닐-2-카르복실산과 같은, Allegretti 등이 2008년 4월 23일에 출원한, 미국출원 공개 제2008/0269305호 및 제2009/0023228호에 기재된 화합물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0288] 본 발명의 화합물은 또한 Kurtz & Klein (2009) *Hypertension Research* 32:826-834에 기재된 바와 같이, 다기능성 안지오텐신 수용체 차단제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0289] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 브라디키닌 수용체 길항제, 예를 들면, 이카티반트(icatibant)(HOE-140)와 조합하여 투여된다. 이러한 조합 치료(combination therapy)는 혈관부종(angioedema) 또는 상승된 브라디키닌 레벨의 기타 원치 않는 결과를 예방하는 장점을 제공할 것으로 기대된다.

[0290] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 칼슘 채널 차단제와 조합되어 투여된다. 대표적인 칼슘 채널 차단제는 암로디핀(amlodipine), 아니파밀(anipamil), 아라니핀(aranipine), 바르니디핀(barnidipine), 벤시클란(bencyclane), 베니디핀(benidipine), 베프리딜(bepridil), 클렌티아제m(clestazem), 실니디핀(cilnidipine), 신나리진(cinnarizine), 딜티아제m(diltiazem), 에포니디핀(efonidipine), 엘고디핀(elgodipine), 에타페논(etafenone), 펠로디핀(felodipine), 펜딜린(fendiline), 플루나리진(flunarizine), 갈로파밀(gallopamil), 이스라디핀(isradipine), 라시디핀(lacidipine), 레르카니디핀(lercanidipine), 리도플라진(lidoflazine), 로메리진(lomerizine), 마니디핀(manidipine), 미베프라딜(mibepradil), 니카르디핀(nicardipine), 니페디핀(nifedipine), 니굴디핀(niguldipine), 닐루디핀(niludipine), 닐바디핀(nilvadipine), 니모디핀(nimodipine), 니솔디핀(nisoldipine), 니트렌디핀(nitrendipine), 니발디핀(nivaldipine), 페르헥실린(perhexiline), 프레닐라민(prenylamine), 리오시딘(ryosidine), 세모티아딜(semotiadil), 테로딜린(terodiline), 티아파밀(tiapamil), 베라파밀(verapamil), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 구체예에서, 상기 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 베프리딜, 딜티아제m, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니굴디핀, 닐루디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 리오시딘, 베라파밀, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일반적으로, 상기 칼슘 채널 차단제는 1회 투여시 약 2-500 mg를 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이다.

[0291] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 TPC-806 및 2-(5-포르밀아미노-6-옥소-2-페닐-1,6-디히드로페리미딘-1-일)-N-[{3,4-디옥소-1-페닐-7-(2-페리딜옥시)}-2-헵틸]아세트아미드(NK3201)와 같은, 키마체 억제제와 병합되어 투여된다.

[0292] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 이뇨제와 조합하여 투여된다. 대표적인 이뇨제는 아세타졸아미드(acetazolamide) 및 디클로르펜아미드(dichlorphenamide)와 같은 탄산무수화 효소(carbonic anhydrase) 억제제; 아세타졸아미드(acetazolamide), 암부시드(ambuside), 아조세르니드(azosernide), 부메타니드(bumetanide), 부타졸아미드(butazolamide), 클로로아미노펜아미드(chlor아미노phenamide), 클로펜아미드(clofenamide), 클로파미드(clopamide), 클로렉솔론(clorexolone), 디술파미드(disulfamide), 에톡솔아미드(ethoxolamide), 퓨로세미드(furosemide), 메프루시드(mefruside), 메타졸아미드(methazolamide), 피레타니드(piretanide), 토르세미드(torsemide), 트리파미드(tripamide), 및 지파미드(xipamide)와 같은 술폰아미드 유도체, 및 에타크린산(ethacrylic acid) 및 티에닐산(tienilic acid), 인다크리논(indacrinone) 및 퀸카르베이트(quincarbamate)와 같은 기타 페녹시아세트산 화합물을 포함한, 루프 이뇨제(loop diuretic); 만니톨과 같은, 삼투성 이뇨제(osmotic diuretic); 스피로노락톤(spironolactone)과 같은 알도스테론 길항제, 및 아밀로리드(amiloride) 및 트리암테렌(triamterene)과 같은 Na⁺ 채널 억제제를 포함하는 칼륨-보존성 이뇨제(potassium-sparing diuretics); 알티아지드(althiazide), 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 벤

질하이드로클로로티아지드 (benzylhydrochlorothiazide), 벤즈티아지드 (benzthiazide), 부티아지드 (buthiazide), 클로르탈리돈 (chlorthalidone), 클로로티아지드 (chlorothiazide), 시클로펜티아지드 (cyclopenthiazide), 시클로티아지드 (cyclothiazide), 에피티아지드 (epithiazide), 에티아지드 (ethiazide), 펜퀴존 (fenquizone), 플루메티아지드 (flumethiazide), 히드로클로로티아지드 (hydrochlorothiazide), 히드로플루메티아지드 (hydroflumethiazide), 인다파미드 (indapamide), 메틸클로티아지드 (메틸clothiazide), 메티크레인 (meticrane), 메톨라존 (metolazone), 파라플루티지드 (paraflutizide), 폴리티아지드 (polythiazide), 퀴네타존 (quinethazone), 테클로티아지드 (teclothiazide), 및 트리클로로메티아지드 (trichloromethiazide)와 같은 티아지드 및 티아지드-유사 이뇨제; 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 구체예에서, 상기 이뇨제는 아밀로리드, 부메타니드, 클로로티아지드, 클로르탈리돈, 디클로르펜아미드, 에타크린산, 퓨로세미드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 인다파미드, 메틸클로티아지드, 메톨라존, 토르세미드, 트리암테렌, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 상기 이뇨제는 1일당 약 5 내지 50 mg, 보다 일반적으로 1일당 6 내지 25 mg을 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이며, 통상적인 투여량은 1일당 6.25 mg, 12.5 mg 또는 25 mg이다.

[0293] 본 발명의 화합물은 또한 엔도텔린 전환 효소 억제제(ECE)와 조합되어 투여될 수 있으며, 그의 예는 포스포라미돈(phosphoramidon), CGS 26303, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0294] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 엔도텔린 수용체 길항제와 조합하여 투여된다. 대표적인 엔도텔린 수용체 길항제는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 아보센탄 (avosentan), 암브리센탄 (ambrisentan), 아트라센탄 (atrasentan), BQ-123, 클라조센탄 (clazosentan), 다루센탄 (darusentan), 시탁센탄 (sitaxentan), 및 지보텐탄 (zibotentan)과 같은, 엔도텔린 A 수용체에 영향을 미치는, 선택적인 엔도텔린 수용체 길항제; 및 보센탄 (bosentan), 마시텐탄 (macitentan), 테조센탄 (tezosentan)과 같은, 엔도텔린 A 및 B 수용체 모두에 영향을 미치는 듀얼(dual) 엔도텔린 수용체 길항제.

[0295] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 스타틴(statin)으로도 알려진, 하나 이상의 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 조합하여 투여된다. 대표적인 스타틴은 아토르바스타틴 (atorvastatin), 플루바스타틴 (fluvastatin), 로바스타틴 (lovastatin), 피타바스타틴 (pitavastatin), 프라바스타틴 (pravastatin), 로수바스타틴 (rosuvastatin) 및 심바스타틴 (simvastatin)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0296] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 모노아민 재흡수 억제제와 조합하여 투여되는데, 그 예들은 한정이 아닌 예시로서, 아토모세틴 (atomoxetine), 부프로프리온 (bupropion) 및 부프로프리온 대사물 히드록시부프로프리온, 마프로틸린 (maprotiline), 레복세틴 (reboxetine), 및 빌록사진 (viloxazine)과 같은, 노르에피네프린 재흡수 억제제; 시탈로프람 (citalopram) 및 시탈로프람 대사물 데스메틸시탈로프람 (des메틸citalopram), 다폭세틴 (dapoxetine), 에스시탈로프람 (escitalopram)(예, 에스시탈로프람 옥살레이트), 플루옥세틴 (fluoxetine) 및 플루옥세틴 데스메틸 대사물 노르플루옥세틴 (norfluoxetine), 플루복사민 (fluvoxamine)(예, 풀루복사민 말리에이트), 파록세틴 (paroxetine), 세르트랄린 (sertraline) 및 세르트랄린 대사물 데메틸세르트랄린과 같은 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI); 비시파дин (bicifadine), 둘록세틴 (duloxetine), 밀나시프란 (milnacipran), 네파조돈 (nefazodone), 및 벤라팍신 (venlafaxine)과 같은 듀얼 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI); 및 그 조합을 포함한다.

[0297] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 근육 이완제와 조합하여 투여되는데, 그 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 카리소프로돌 (carisoprodol), 클로르족사존 (chloroxazone), 시클로벤자프린 (cyclobenzaprine), 디플루니살 (diflunisal), 메타살론 (metaxalone), 메토카르바몰 (methocarbamol), 및 그 조합.

[0298] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 나트륨이뇨 웨티드 또는 유사체와 조합하여 투여되는데, 그 예들은 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 카르페리티드 (carperitide), CD-NP (Nile Therapeutics), CU-NP, 네시리티드 (nesiritide), PL-3994 (Palatin Technologies, Inc.), 울라리티드 (ularitide), 센데리티드 (cenderitide), 및 Ogawa et al (2004) *J. Biol. Chem.* 279:28625-31에 기재된 화합물. 이러한 화합물은 나트륨이뇨 웨티드 수용체-A (NPR-A) 효능제으로도 지칭된다. 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 SC-46542, cANF (4-23), 및 AP-811 (Veale (2000) *Bioorg Med Chem Lett* 10:1949-52)과 같은 나트륨이뇨 웨티드 제거 수용체 (NPR-C) 길항제와 조합하여 투여된다. 예를 들면, AP-811은 NEP 억제제, 티오르판(thiorphan)(Wegner (1995) *Clin. Exper. Hypert.* 17:861-876)과 조합될 때, 시너지(synergy)를 보인다.

[0299] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 네프릴리신 (NEP) 억제제와 조합하여 투여된다. 대표적인 NEP 억제제는

다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: AHU-377; 칸독사트릴 (candoxatril); 칸독사트릴라트 (candoxatrilat); 덱세카도트릴 (dexecadotril) ((+)-N-[2(R)-(아세틸티오메틸)-3-페닐프로파오닐]글리신 벤질 에스테르); CGS-24128 (3-[3-(비페닐-4-일)-2-(포스포노메틸아미노)프로파온아미도]프로파온산); CGS-24592 ((S)-3-[3-(비페닐-4-일)-2-(포스포노메틸아미노)프로파온아미도]프로파온산); CGS-25155 (N-[9(R)-(아세틸티오메틸)-10-옥소-1-아자시클로데칸-2(S)-일카르보닐]-4(R)-히드록시-L-프롤린 벤질 에스테르); Hepworth 등 (Pfizer Inc.)에 의한 WO 2006/027680에 기재된 3-(1-카르바모일시클로헥실)프로파온산 유도체; JMV-390-1 (2(R)-벤질-3-(N-히드록시카르바모일)프로파오닐-L-아이소류실-L-루신); 에카도트릴 (ecadotril); 포스포르아미돈 (phosphoramidon); 레트로티오르판 (retrothiorphane); RU-42827 (2-(머캅토메틸)-N-(4-페리디닐)벤젠프로파온 아미드); RU-44004 (N-(4-모르폴리닐)-3-페닐-2-(술파닐메틸)프로파온아미드); SCH-32615 ((S)-N-[N-(1-카르복시-2-페닐에틸)-L-페닐알라닐]-β-알라닌) 및 그 프로드러그 SCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시]카르보닐]-2-페닐에틸]-L-페닐알라닐]-β-알라닌); 시알오르핀 (sialorphin); SCH-42495 (N-[2(S)-(아세틸술파닐메틸)-3-(2-메틸페닐)프로파오닐]-L-메티오닌 에틸 에스테르); 스피노르핀 (spinorphin); SQ-28132 (N-[2-(머캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]루신); SQ-28603 (N-[2-(머캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]-β-알라닌); SQ-29072 (7-[2-(머캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]헵탄산); 티오르판 및 그 프로드러그 라세카도트릴 (racecadotril); UK-69578 (시스-4-[[1-[2-카르복시-3-(2-메톡시에톡시)프로필]시클로펜틸]카르보닐]아미노] 시클로헥산카르복실산); UK-447,841 (2-{1-[3-(4-클로로페닐)프로필카르바모일]-시클로펜틸메틸}-4-메톡시부티르산); UK-505,749 ((R)-2-메틸-3-{1-[3-(2-메틸벤조티아졸-6-일)프로필카르바모일]시클로펜틸}프로파온산); 5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시프로파오닐아미노)-2-메틸펜탄산 및 5-비페닐-4-일-4-(3-카르복시프로파오닐아미노)-2-메틸펜탄산 에틸 에스테르 (WO 2007/056546); Khder 등 (Novartis AG)에 의한 WO 2007/106708에 기재된 다글루트릴 (daglurtril) [(3S,2'R)-3-{1-[2'-(에톡시카르보닐)-4'-페닐부틸]-시클로펜탄-1-카르보닐아미노}-2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-1H-1-벤자제핀-1-아세트산]; 및 그 조합. 특정 구체예에서, 상기 NEP 억제제는 AHU-377, 칸독사트릴, 칸독사트릴라트, GGS-24128, 포스포라미돈, SCH-32615, SCH-34826, SQ-28603, 티오르판, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 NEP 억제제는 다글루트릴(daglurtril) 또는 ([N-[2-(비페닐-4-일)-1(S)-(1H-테트라졸-5-일)에틸]아미노]메틸포스폰산)과 같은 화합물인데, 이는 또한 엔도텔린 전환 효소 (ECE) 및 NEP 모두의 억제제로서 활성을 가진다. 다른 듀얼 활성(dual active) ECE/NEP 화합물도 사용될 수 있다. NEP 억제제는 1일 약 20-800 mg를 제공하기에 충분한 양으로 투여될 것이고, 통상적인 일 투여량은 1일 50-700 mg, 더욱 일반적으로는 1일 100-600 또는 100-300 mg의 범위에 있다.

[0300]

일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 산화질소 공여체와 조합하여 투여되고, 그 예는 니코란딜(nicorandil); 펜타에리트리톨 테트라니트레이트(pentaerythritol tetranitrate)와 같은 유기 질산염(organic nitrate); 및 린시도민(linsidomine) 및 몰시도민(molsidomine)과 같은 시드노니민(syndromines)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0301]

또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 비스테로이드성 항염증제(NSAID)와 조합하여 투여된다. 대표적인 NSID는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 아세메타신 (acetaminophen), 아세틸 살리실산 (아세틸 salicylic acid), 알클로페낙 (alclofenac), 알미노프로펜 (alminoprofen), 암페낙 (amfenac), 아미프릴로오스 (amiprilose), 아록시프린 (aloxiprin), 아니롤락 (anirolac), 아파존 (apazone), 아자프로파존 (azapropazone), 베노릴레이트 (benorilate), 베녹사프로펜 (benoxaprofen), 베즈피페릴론 (bezpiperylon), 브로페라몰 (broperamole), 부클록산 (bucloxic acid), 카르프로펜 (carprofen), 클리다낙 (clidanac), 디클로페낙 (diclofenac), 디플루니살 (diflunisal), 디프탈론 (difthalone), 에놀리캄 (enolicam), 에토돌락 (etodolac), 에토리코시브 (etoricoxib), 펜부펜 (fenbufen), 펜클로페낙 (fenclofenac), 펜클로진산 (fenclozic acid), 페노프로펜 (fenoprofen), 펜티아작 (fentiazac), 페프라존 (feprazone), 플루페남산 (flufenamic acid), 플루페니살 (flufenisal), 플루프로펜 (fluprofen), 플루르비프로펜 (flurbiprofen), 푸로페낙 (furofenac), 이부페낙 (ibufenac), 이부프로펜 (ibuprofen), 인도메타신 (indomethacin), 인도프로펜 (indoprofen), 이속세파크 (isoxepac), 이속시캄 (isoxicam), 케토프로펜 (ketoprofen), 케토롤락 (ketorolac), 로페미졸 (lofemizole), 로르녹시캄 (lornoxicam), 메클로페나메이트 (meclofenamate), 메클로페남산 (meclofenamic acid), 메페남산 (mefenamic acid), 멜록시캄 (meloxicam), 메살라민 (mesalamine), 미로프로펜 (miroprofen), 모페부타존 (mofebutazone), 나부메톤 (nabumetone), 나프록센 (naproxen), 니플룸산 (niflumic acid), 옥사프로진 (oxaprozin), 옥스피낙 (oxpinac), 옥시펜부타존 (oxyphenbutazone), 페닐부타존 (phenylbutazone), 페록시캄 (piroxicam), 페르프로펜 (pirprofen), 프라노프로펜 (pranoprofen), 살살레이트 (salsalate), 수독시캄 (sudoxicam), 술파살라진 (sulfasalazine), 술린닥 (sulindac), 수프로펜 (suprofen),

테녹시캄 (tenoxicam), 티오피낙 (tiopinac), 티아프로펜산 (tiaprofenic acid), 티옥사프로펜 (tioxaprofen), 톨페남산 (tolfenamic acid), 톨메틴 (tolmetin), 트리플루미데이트 (triflumidate), 지도메타신 (zidometacin), 조메피락 (zomepirac), 및 이들의 조합. 특정 구체예에서, 상기 NSAID는 에토돌락, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 멜록시캄, 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0302] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 N-메틸 d-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 길항제와 조합하여 투여되고, 그 예는 한정이 아닌 예시로서, 아만타딘(amantadine), 텍스트로메토르판(dextromethorphan), 텍스트로프로폭시펜 (dextropropoxyphene), 케타민(ketamine), 케토베미돈(ketobemidone), 메만틴(memantine), 메타돈(methadone) 등을 포함한다.

[0303] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 오피오이드 수용체 효능제(오피오이드 진통제로도 지칭됨)와 조합하여 투여된다. 대표적인 오피오이드 수용체 효능제는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 부프레노르핀 (buprenorphine), 부토르파놀 (butorphanol), 코데인 (codeine), 디히드로코데인 (디히드로codeine), 웬타닐 (fentanyl), 히드로코돈 (hydrocodone), 히드로모르폰 (hydromorphone), 레발로르판 (levallorphan), 레보르파놀 (levorphanol), 메페리딘 (meperidine), 메타돈 (methadone), 모르핀 (morphine), 날부핀 (nalbuphine), 날메펜 (nalmefene), 날로르핀 (nalorphine), 날록손 (naloxone), 날트렉손 (naltrexone), 날로르핀 (nalorphine), 옥시코돈 (oxycodone), 옥시모르폰 (oxymorphone), 펜타조신 (pentazocine), 프로폭시펜 (propoxyphene), 트라마돌 (tramadol), 및 이들의 조합. 특정 구체예에서, 상기 오피오이드 수용체 효능제는 코데인, 디히드로코데인, 히드로코돈, 히드로모르폰, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 트라마돌, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0304] 일 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 포스포디에스테라제 (PDE) 억제제, 특히 PDE-V 억제제와 조합하여 투여된다. 대표적인 PDE-V 억제제는 아바나필(avanafil), 로데나필(lodenafil), 미로데나필(mirodenafil), 실험나필(sildenafil) (Revatio®), 타달라필(tadalafil)(Adcirca®), 바르데나필(vardenafil)(Levitra®), 및 우데나필(udenafil)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0305] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 프로스타글란딘 유사체(프로스타노이드(prostanoid) 또는 프로스타시클린 (prostacyclin) 유사체로도 지칭됨)와 병합하여 투여된다. 대표적인 프로스타글란딘 유사체는 베라프로스트 (beraprost) 나트륨, 비마토프로스트 (bimatoprost), 에포프로스테놀 (epoprostenol), 일로프로스트 (iloprost), 라타노프로스트 (latanoprost), 타플루프로스트 (tafluprost), 트라보프로스트 (travoprost), 및 트레프로스티닐 (treprostинil)을 포함하나, 이에 한정되지 않고, 비마토프로스트 (bimatoprost), 라타노프로스트 (latanoprost), 및 타플루프로스트 (tafluprost)가 특히 흥미롭다.

[0306] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 프로스타글란딘 수용체 효능제와 조합되어 투여되며, 그의 예는 비마토프로스트 (bimatoprost), 라타노프로스트 (latanoprost), 트라보프로스트 (travoprost) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0307] 본 발명의 화합물은 또한 레닌 억제제 (renin inhibitor)와 조합되어 투여될 수 있으며, 그의 예는 알리스키렌 (aliskiren), 에날키렌 (enalkiren), 레미키렌 (remikiren), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0308] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 선택적인 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)와 조합하여 투여된다. 대표적인 SSRI는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 시탈로프람 (citalopram) 및 시탈로프람 대사산물 데스메틸시탈로프람 (des메틸citalopram), 디폭세틴 (dapoxetine), 에스시탈로프람 (escitalopram) (예를 들면, 에스시탈로프람 옥살레이트), 플루옥세틴 (fluoxetine) 및 플루옥세틴 대사산물 노르플루옥세틴 (norfluoxetine), 플루복사민 (fluvoxamine) (예를 들면, 플루복사민 말레이트), 파록세틴 (paroxetine), 세르트랄린 (sertraline) 및 세르트랄린 대사산물 데메틸세르트랄린 (de메틸sertraline), 및 이들의 조합.

[0309] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 5-HT_{1D} 세로토닌 수용체 효능제와 조합하여 투여되는데, 그 예는 한정이 아닌 예시로서, 알모트립탄(almotriptan), 아비트립탄(avitriptan), 엘레트립탄(eletriptan), 프로바트립탄 (frovatriptan), 나라트립탄, 리자트립탄(naratriptan rizatriptan), 수마트립탄(sumatriptan), 및 콜미트립탄 (zolmitriptan)과 같은 트립탄(triptan)을 포함한다.

[0310] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 나트륨 채널 차단제와 조합하여 투여되고, 그 예는 한정이 아닌 예시로서, 카르바마제핀(carbamazepine), 포스페니토인(fosphenytoin), 라모트리그닌(lamotrigine), 리도카인

(lidocaine), 멕실레틴(mexiletine), 옥카르바제핀(oxcarbazepine), 페니토인(phenytoin), 및 그 조합을 포함한다.

[0311] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제 또는 활성화제와 조합하여 투여되며, 그 예는 아타시구아트(ataciguat), 리오시구아트(riociguat), 및 그 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0312] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 트리시클릭 항우울제 (TCA)와 조합하여 투여되고, 그 예는 한정이 아닌 예시로서, 아미트립틸린 (amitriptyline), 아미트립틸리녹시드 (amitriptylinoxide), 부트립틸린 (butriptyline), 클로미프라민 (clomipramine), 데멕시피틸린 (demexiptiline), 데시프라민 (desipramine), 디벤제핀 (dibenzepin), 디메타크린 (dimetacrine), 도술레핀 (dosulepin), 독세핀 (doxepin), 이미프라민 (imipramine), 이미프라미녹시드 (imipramine), 로페프라민 (lofepramine), 멜리트라센 (melitracen), 메타프라민 (metapramine), 니트록사제핀 (nitroxazepine), 노르트립틸린 (nortriptyline), 녹십틸린 (noxiptiline), 피포페진 (pipofezine), 프로피제핀 (propizepine), 프로트립틸린 (protriptyline), 퀴누프라민 (quinupramine), 및 그 조합을 포함한다.

[0313] 일 구체예에서, 본 발명의 화합물은 바소프레신 수용체 길항제와 조합하여 투여되고, 그 예는 한정이 아닌 예시로서, 코니밥탄(convivaptan) 및 톨밥탄(tolvaptan)을 포함한다.

[0314] 또한, 조합된 2차 치료제(combined secondary therapeutic agent)가 본 발명의 화합물을 포함한 추가적인 조합치료에서 유용할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 이뇨제 및 ARB, 또는 칼슘 채널 차단제 및 ARB, 또는 이뇨제 및 ACE 억제제, 또는 칼슘 채널 차단제 및 스타틴(statin)과 조합될 수 있다. 구체적인 예는, 상표명 Vaseretic®으로 시판되는, ACE 억제제 에날라프릴(말레이이트 염 형태)과 이뇨제 히드로클로로티아지드의 조합, 또는 칼슘 채널 차단제 암로디핀(베실레이트 염 형태)과 ARB 올메사르탄(메독소밀 프로드러그 형태)의 조합, 또는 칼슘 채널 차단제와 스타틴의 조합을 포함하고, 모두 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있다. α_2 -아드레날린성 수용체 효능제 및 바소프레신 수용체 길항제와 같은 다른 치료제들도 조합 용법에 도움이 될 수 있다. 예시적인 α_2 -아드레날린성 수용체 효능제는 클로니딘(clonidine), 텍스메데토미딘(dexmedetomidine), 및 구안파신(guanfacine)을 포함한다.

[0315] 하기 제제들은 본 발명의 대표적인 약학적 조성물을 예시한다.

[0316] 예시적 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐

[0317] 본 발명의 화합물 (50 g), 440 g의 분무 건조된 락토오스 및 10 g의 마그네슘 스테아레이트를 완전히 혼합한다. 그 다음, 결과 조성물을 경질 젤라틴 캡슐(hard gelatin capsule) 내에 적재한다 (캡슐당 500 mg의 조성물). 대안적으로, 본 발명의 화합물 (20 mg)을 전분 (89 mg), 미정질(microcrystalline) 셀룰로오스(89 mg) 및 마그네슘 스테아레이트 (2 mg)와 완전히 혼합한다. 그 후, 혼합물을 제45호 메쉬 U.S. 체(No. 45 mesh U.S. sieve)를 통해 통과시키고, 경질 젤라틴 캡슐 내에 적재한다 (캡슐당 200 mg의 조성물).

[0318] 대안적으로, 본 발명의 화합물(30 g), 제2 작용제(20 g), 440 g 분무 건조된 락토오스 및 10 g 마그네슘 스테아레이트를 완전히 혼합하고, 전술된 바와 같이 처리한다.

[0319] 예시적 경구 투여용 젤라틴 캡슐 제제

[0320] 본 발명의 화합물 (100 mg)을 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (polyoxyethylene sorbitan monooleate) (50 mg) 및 전분 분말 (250 mg)과 완전하게 혼합한다. 그 후, 혼합물을 젤라틴 캡슐 내에 적재한다 (캡슐당 400 mg의 조성물). 대안적으로, 본 발명의 화합물 (70 mg) 및 제2 작용제 (30 mg)를 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(50 mg) 및 전분 파우더(250 mg)와 완전히 혼합하고, 결과 혼합물을 젤라틴 캡슐 내에 적재한다(캡슐당 조성물 400 mg).

[0321] 대안적으로, 본 발명의 화합물 (40 mg)을 미정질 셀룰로오스 (Avicel PH 103; 259.2 mg) 및 마그네슘 스테아레이트 (0.8 mg)와 완전히 혼합한다. 그 다음, 혼합물을 젤라틴 캡슐 (크기 #1, 백색, 불투명) 내에 적재한다 (캡슐당 300 mg의 조성물).

[0322] 예시적 경구 투여용 정제 제제

[0323] 본 발명의 화합물 (10 mg), 전분 (45 mg), 및 미정질 셀룰로오스 (35 mg)을 No.20 메쉬 U.S. 체를 통과시키고 완전히 혼합한다. 그에 의해, 생성된 과립을 50-60 °C에서 건조하고 No.16 메쉬 U.S. 체로 통과시킨다. 폴리비닐피리돈 용액(멸균수 중 10 % 용액으로서 4 mg)을 소듐 카르복시메틸 전분 (4.5 mg), 마그네슘 스테아레이

트 (0.5 mg), 및 탈크 (1 mg)와 혼합하고, 그 다음, 이 혼합물을 No.16 메쉬 U.S. 체를 통해 통과시킨다. 그 다음, 소듐 카르복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를 상기 과립에 첨가한다. 혼합 후에, 혼합물을 타정기(tablet machine)에서 압축하여 100 mg 중량의 정제를 제조한다.

[0324] 대안적으로, 본 발명의 화합물 (250 mg)을 미정질 셀룰로오스 (400 mg), 건식 실리콘 디옥시드 (silicon dioxide fumed) (10 mg) 및 스테아르산 (5 mg)과 완전히 혼합한다. 그 다음, 혼합물을 압축하여 정제를 생성한다 (정제당 665 mg의 조성물).

[0325] 대안적으로, 본 발명의 화합물 (400 mg)을 옥수수전분 (50 mg), 크로스카르멜로오스 나트륨 (25 mg), 락토오스 (120 mg), 및 마그네슘 스테아레이트 (5 mg)와 완전히 혼합한다. 그 다음, 혼합물을 압축하여 단일선(single-scored) 정제를 생산한다 (정제당 600 mg의 조성물).

[0326] 대안적으로, 본 발명의 화합물 (100 mg)을 젤라틴 수용액(20 mg)과 함께, 옥수수전분(100 mg)과 완전히 혼합한다. 혼합물을 건조시키고, 고운 분말로 분쇄한다. 그 다음, 미정질 셀룰로오스 (50 mg) 및 마그네슘 스테아레이트 (5 mg)를 젤라틴 제제와 혼합하고, 과립화하고, 결과 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다 (정제당 100 mg의 본 발명의 화합물)

[0327] 예시적 경구투여용 혼탁 제제

[0328] 하기 구성성분들을 혼합하여, 혼탁액 10 mL 당 본 발명의 화합물 100 mg을 함유하는 혼탁제를 형성시킨다:

표 1

성분	양
본 발명의 화합물	1.0 g
푸마르산	0.5 g
염화 나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립당(granulated sugar)	25.5 g
소르비톨 (70% 용액)	12.85 g
Veegum [®] K (마그네슘 알루미늄 실리케이트)	1.0 g
향료(flavoring)	0.035 mL
착색제(coloring)	0.5 mg
증류수(distilled 물)	100 mL에 충분한 양

[0330] 예시적 경구 투여용 액상 제제

[0331] 적절한 액상 제제는 시트레이트, 락테이트 및 말레이트 버퍼 용액과 같은, 카르복시산계 버퍼(카르복실산-based buffer)를 포함하는 제제이다. 예를 들면, (DMSO와 사전 혼합될 수 있는) 본 발명의 화합물을 100 mM 암모늄 시트레이트 버퍼와 혼합하고 pH는 pH 5로 조정하거나, 또는 100 mM 시트르산 용액과 혼합하고 pH가 pH 2로 조정할 수 있다. 이와 같은 용액은 또한 시클로덱스트린과 같은 가용화 부형제(solubilizing excipient)를 포함할 수 있으며, 예를 들면, 상기 용액은 10 중량% 히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 포함할 수 있다.

[0332] 기타 적절한 제제는 시클로덱스트린을 포함하거나 포함하지 않는, 5% NaHCO₃ 용액을 포함한다.

[0333] 예시적 주사 투여용 주사용 제제

[0334] 본 발명의 화합물(0.2 g)을 0.4 M 소듐 아세테이트 버퍼 용액 (2.0 mL)과 혼합한다. 결과 용액의 pH를, 필요한 경우, 0.5 N 염산 수용액 또는 0.5 N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 4로 조정한 다음, 충분한 양의 주사용 수(water for injection)를 첨가하여 총 부피 20 mL를 만든다. 그 다음, 혼합물을 멀균 필터 (0.22 마이크론)를 통해 여과시켜, 주사에 의한 투여에 적합한 멀균 용액을 제조한다.

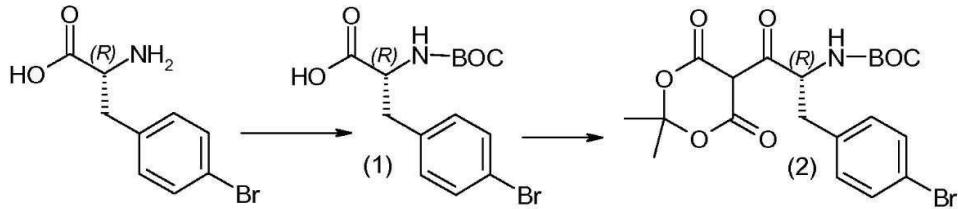
[0335] 예시적 흡입 투여용 조성물

[0336] 본 발명의 화합물(0.2 mg)을 미분화하고 락토오스(25 mg)와 블렌딩한다. 이 블렌딩된 혼합물을 그 다음 젤라틴 흡입 카트리지(inhalation cartridge)에 적재한다. 상기 카트리지의 내용물은, 예를 들면, 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler)를 사용하여 투여된다.

- [0337] 대안적으로, 본 발명의 미분화된 화합물(10 mg)을, 탈염수(demineralized 물)(200 mL)에 레시틴(0.2 g)을 용해시켜 제조된 용액 중에 분산시킨다. 얻어진 혼탁액을 분무 건조시키고, 미분화하여 약 1.5 μ m 미만의 평균 직경을 갖는 입자를 포함하는 미분화 조성물을 생성시킨다. 그 다음, 상기 미분화 조성물을, 흡입기로 투여되는 경우 투여당 본 발명의 화합물 약 10 μ g 내지 약 500 μ g을 제공하기에 충분한 양으로, 가압된 1,1,1,2-테트라플루오로에탄을 함유하는 정량식 흡입 카트리지 내에 적재한다.
- [0338] 대안적으로, 본 발명의 화합물(25 mg)을 시트레이트 완충(citrate buffered) (pH 5) 등장성 염수(125 mL)에 용해시킨다. 수득된 혼합물을 교반하고, 화합물이 용해될 때까지 초음파 처리한다. 용액의 pH를 확인하고, 필요한 경우, 1 N NaOH 수용액을 서서히 첨가하여 pH 5로 조정한다. 투여당 본 발명의 화합물을 약 10 μ g 내지 약 500 μ g 제공하는 분무 장치(nebulizer device)를 사용하여 상기 용액을 투여한다.
- [0339] 실시예
- [0340] 본 발명의 특정 구체예를 기술하기 위해 다음 제조예 및 실시예를 기재한다. 그러나, 이러한 특정 구체예는 달리 구체적으로 명시하지 않는 한, 어떠한 방식으로도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0341] 다음 약어는 달리 명시하지 않는 한, 하기 의미를 갖고, 본 명세서에 사용되고 정의되지 않은 기타 약어는 그 표준적이고, 일반적으로 인정되는 의미를 갖는다.
- [0342] AcOH 아세트산(acetic acid)
- [0343] BOC t-부톡시카르보닐 (-C(O)OC(CH₃)₃)
- [0344] (Boc)₂O 디-*t*-부틸 디카르보네이트
(di-*t*-butyl dicarbonate)
- [0345] DCC 디시클로헥실카르보디이미드
(dicyclohexylcarbodiimide)
- [0346] DCM 디클로로메탄(dichloromethane) 또는
- [0347] 메틸렌 클로라이드(methylene chloride)
- [0348] DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민
(N,N-diisopropylethylamine)
- [0349] DMA N,N-이소메틸아세트아미드
(N,N-dimethylacetamide)
- [0350] DMAP 4-디메틸아미노피리딘(4-dimethylaminopyridine)
- [0351] DMF N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide)
- [0352] EDC 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드
- [0353] Et₃N 트리에틸아민(triethylamine)
- [0354] Et₂O 디에틸 에테르(diethyl ether)
- [0355] Et₃SiH 트리에틸실란
- [0356] EtOAc 에틸 아세테이트(ethyl acetate)
- [0357] EtOH 에탄올(ethanol)
- [0358] HATU N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일) 우로늄 혼합화합물
(N,N,N',N'-tetramethyl-0-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate)
- [0359] HCTU (2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 혼합화합물
((2-(6-chloro-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium hexafluorophosphate))
- [0360] HEPES 4-(2-히드록시에틸)-1-페라진에탄술폰산

[0364]	(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid)	
[0365]	HOEt	1-히드록시벤조트리아졸
[0366]	MeCN	아세토니트릴(acetonitrile)
[0367]	MeOH	메탄올(methanol)
[0368]	NaHMDS	소듐 헥사메틸디실라지드
[0369]	Pd(dff) ₂ Cl ₂	1,1-비스(디페닐포스핀) 폐로센 팔라듐 클로라이드
[0370]	Pd(PPh ₃) ₄	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
[0371]		(tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0))
[0372]	PE	석유 에테르
[0373]	PMB	<i>p</i> -메톡시벤질
[0374]	PyBOP	벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0375]	SilicaCat [®] PP-Pd	실리카계 디페닐포스핀 팔리듐 (II) 촉매
[0376]		(silica based diphenylphosphine palladium (II) catalyst)
[0377]	TFA	트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)
[0378]	THF	테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)
[0379]	TMSCl	트리메틸실릴 클로라이드
[0380]	Tr	트리틸
[0381]	달리 언급되지 않는 경우, 시약, 출발 물질 및 용매와 같은 모든 물질들은 (Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haen 등과 같은) 상업적 공급처로부터 구입하고, 추가적인 정제 없이 사용하였다.	
[0382]	반응은 달리 언급되지 않은 경우, 질소 대기 하에서 수행되었다. 반응의 진행은 박층 크로마토그래피 (thin layer 크로마토그래피, TLC), 분석적 고성능 액체 크로마토그래피 (analytical high performance 액체 크로마토그래피, anal. HPLC) 및 질량 분석법(mass spectrometry)에 의해 모니터링하였으며, 그 세부 사항은 특정한 실시예에서 상술된다. 분석적 HPLC에 사용되는 용매는 다음과 같았다: 용매 A는 98% H ₂ O/2% MeCN /1.0 mL/L TFA; 용매 B는 90% MeCN/10% H ₂ O/1.0 mL/L TFA였다.	
[0383]	반응을 예를 들면 각각의 제조예에 구체적으로 기술된 바와 같이 워크 업(work up)하였다: 공통적으로, 반응 혼합물을 추출, 및 온도 의존성 결정화 및 용매 의존성 결정화, 및 침전과 같은 기타 정제 방법에 의해 정제하였다. 또한, 반응 혼합물은 보통 Microsorb C18 및 Microsorb BDS 칼럼 패킹 및 통상적인 용리액(eluent)를 사용하여, 분취용(preparative) HPLC로 정제하였다. 반응의 진행은 일반적으로 액체 크로마토그래피 질량 분광분석 (LCMS)에 의해 측정하였다. 이성질체의 특성규명은 핵 오버하우저 효과 분광법(Nuclear Overhauser effect spectroscopy, NOE)에 의해 수행하였다. 반응 생성물의 특성규명은 통상적으로 질량 분석 및 ¹ H-NMR 분광법에 의해 수행되었다. NMR 측정을 위해, 샘플을 중수소화(deuterated) 용매(CD ₃ OD, CDCl ₃ , 또는 DMSO- <i>d</i> ₆)에 용해시키고, 표준 관찰 조건 하에서 Varian Gemini 2000 기기(400 MHz)를 사용하여 ¹ H-NMR 스펙트럼을 얻었다. 화합물들의 질량 분석적 규명은 일반적으로 Applied Biosystems (Foster City, CA) 모델 API 150 EX 기기 또는 Agilent (Palo Alto, CA) 모델 1200 LC/MSD 기기로, 전자분무 이온화법(electrospray ionization method, ESMS)을 이용하여 실시하였다.	

[0384]

제조예 1: (S)-2-(4-브로모벤질)-5-옥소페롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스테르

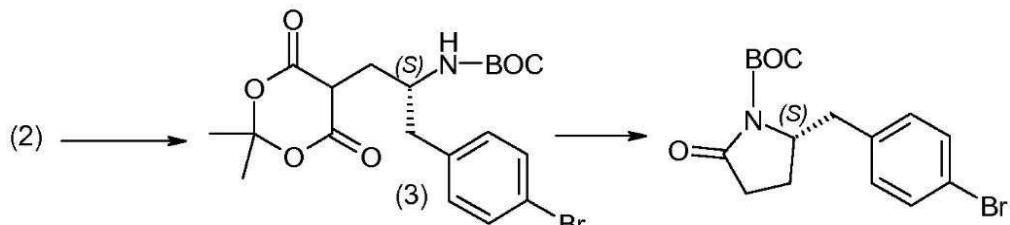
[0385]

[0386]

MeCN (700 mL) 중 (R)-2-아미노-3-(4-브로모페닐)프로피온산 (50 g, 0.2 mol)의 용액을 -5°C에서 물(700 mL) 중 NaOH (16.4 g, 0.4 mol)의 용액에 첨가하였다. 10분 동안 교반 후, MeCN (100 mL) 중 (BOC)₂O (44.7 g, 0.2 mol)의 용액을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 밤새도록 교반하였다. MeCN의 증발 후에, 잔류물을 DCM (800 mL)으로 희석시키고 -5°C에서 pH 2까지 1 M HCl로 산성화시켰다. 수성층을 DCM (3x200 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (500 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여, 백색 고체로서 화합물 1 (66.5 g)을 수득하였다. LC-MS: 366 [M+Na], 709 [2M+Na].

[0387]

무수 DCM (600 mL) 중 화합물 1 (66.5 g, 193 μmol), 멜드럼산(Meldrum's acid) (33.4 g, 232 mmol) 및 DMAP (37.7 g, 309 mmol)의 용액에, 무수 DCM (200 mL) 중 DCC (47.9 g, 232 mmol)의 용액을 질소 하에서 -5°C에서 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 8시간 동안 -5°C에서 교반하고, 그 후 밤새도록 냉장보관하였다. 디시클로헥실우레아(dicyclohexylurea)의 결정을 관찰하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 5% KHSO₄ (5x200 mL) 및 포화 수성 NaCl (200 mL)로 세척하고, 그 후 무수 MgSO₄ 상에서 밤새도록 냉동 하에서 건조시켰다. 수득된 용액을 증발시켜 엷은 황색 고체로 조(crude) 화합물 2 (91 g)를 수득하였다. LC-MS: 492 [M+Na], 961 [2M+Na].



[0388]

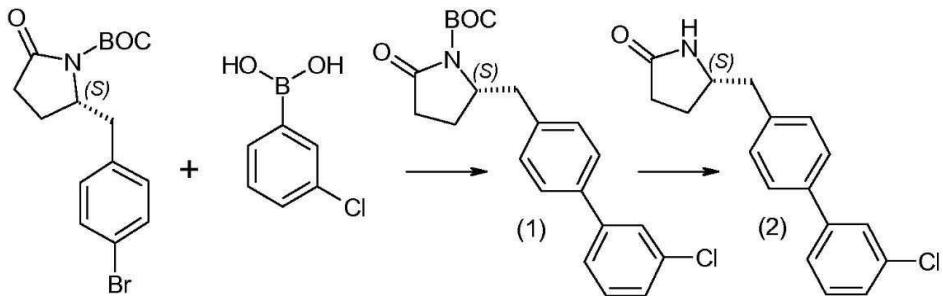
[0389]

무수 DCM (1 L) 중 조 화합물 2 (91 g, 193 mmol)의 용액에 AcOH (127.5 g, 2.1 mol)를 질소 하에서 -5°C에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 30분 동안 -5°C에서 교반하고, 그 후 NaBH₄ (18.3 g, 483 mmol)를 1시간에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. -5°C에서 또다른 1시간 동안 교반 후, 포화 수성 NaCl (500 mL)을 첨가하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl (2x300 mL) 및 물 (2x300 mL)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 화합물을 수득하고, 이를 Et₂O로 세척하여 더 정제시켜, 엷은 황색 고체로 조 화합물 3 (68 g)을 수득하였다. LC-MS: 478 [M+Na], 933 [2M+Na].

[0390]

무수 툴루엔 (500 mL) 중 화합물 3 (68 g, 149 mmol)의 용액을 3 시간 동안 질소 하에서 환류하였다. 용매의 증발 후에, 잔류물을 크로마토그래피(헥산:EtOAc=10:1)로 정제하여, 엷은 황색 오일로서 표제 화합물 (38 g)을 수득하였다. LC-MS: 376 [M+Na], 729 [2M+Na].

[0391]

제조예 2: (3*R*,5*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일메틸)-1-(2,2-디메틸프로파오닐)-3-히드록시페롤리딘-2-온

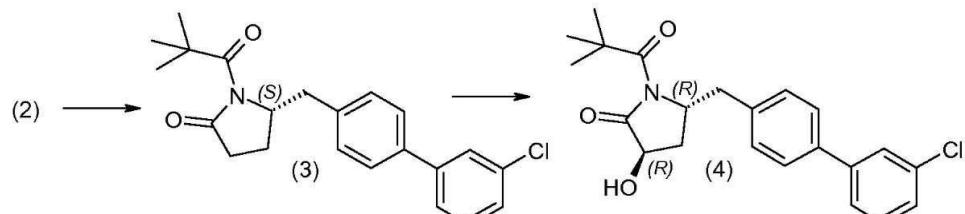
[0392]

[0393]

1,4-디옥산 (600 mL) 중 (S)-2-(4-브로모벤질)-5-옥소페롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스테르 (15 g, 43 mmol)의 용액에 3-클로로페닐보론산 (8 g, 51 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3.1 g, 4.2 mmol)를 질소하에서 실온에 첨가하였다. 10분 동안 교반 후에, 물 (60 mL) 중 K_2CO_3 (11.7 g, 85 mmol)의 용액을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 60°C까지 가열하고 밤새도록 교반하였다. 수득된 용매의 증발 후, 물 (200 mL)을 첨가하고 EtOAc (3x200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (400 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 조 산물을 수득하였고, 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc=6:1)로 추가 정제하여, 엷은 황색 고체로서 화합물 1 (15 g)을 수득하였다. LC-MS: 408 [M+Na].

[0394]

무수 DCM (250 mL) 중 화합물 1 (15 g, 0.039 mol)의 용액에 TFA (20 mL, 270 mmol)를 질소 하에서 -5°C에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 밤새도록 교반하였다. 용매의 증발 후에, 잔류물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 그 후 포화 수성 NaHCO_3 (3x200 mL), 물 (200 mL), 포화 수성 NaCl (250 mL)로 세척하고, 그 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜, 엷은 황색 고체로서 조 화합물 2 (11 g)를 수득하였다. LC-MS: 286 [M+H].



[0395]

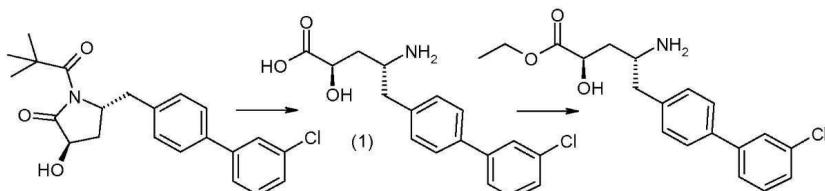
[0396]

무수 THF (200 mL) 중 NaH (2.3 g, 98 mmol)의 용액에 무수 THF (100 mL) 중 화합물 2 (11 g, 39 mmol)의 용액을 질소 하에서 0°C에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 0°C까지 냉각 후, 피발로일(pivaloyl) 클로라이드 (6 g, 51 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 밤새도록 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl (200 mL)로 급냉(quench)시키고 EtOAc (3x200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (300 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 조 화합물을 수득하고, 크로마토그래피 (헥산:EtOAc=25:1)로 추가 정제하여 엷은 황색 고체로서 화합물 3 (10.5 g)을 수득하였다. LC-MS: 391 [M+Na].

[0397]

무수 THF (120 mL) 중 화합물 3 (10.5 g, 29 mmol)의 용액에 NaHMDS (29 mL, 58 mmol)를 질소 하에서 -78°C에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 90분 동안 -78°C에 교반 후에, (+)-(8,8-디클로로캄포릴술포닐)옥사지리딘 (15.6 g, 52 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 동안 -78°C에서 교반 후에, 반응을 포화 NH_4Cl (400 mL)로 급냉시키고, EtOAc (3x300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (300 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 및 농축시켜 조 산물을 얻고, 크로마토그래피 (헥산:EtOAc=15:1)에 의해 추가 정제하여 엷은 황색 고체로서 표제 화합물 (9.6 g)을 수득하였다. LC-MS: 408 [M+Na].

[0398]

제조예 3: $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르

[0399]

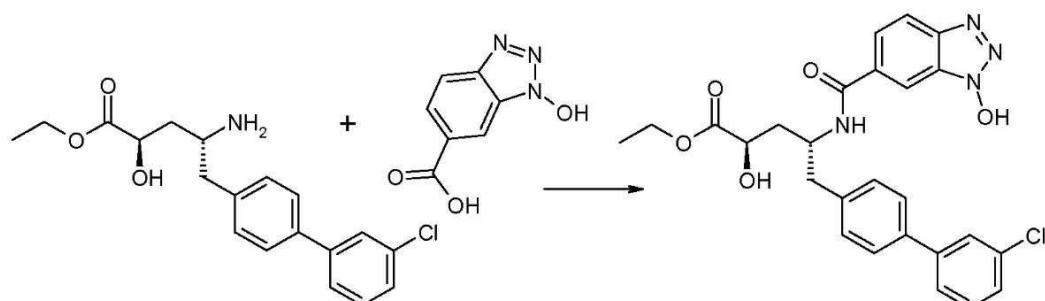
[0400]

농축 HCl (81 mL, 81 mmol) 중 $(3R,5R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일메틸)-1-(2,2-디메틸프로피오닐)-3-히드록시페롤리딘-2-온 (9.6 g, 25 mmol)의 용액을 16시간 동안 100°C에서 가열하였다. 수득된 혼합물을 그 후 농축시켜 조 산물을 얻고, Et_2O 로 세척하여 추가 정제하여 얇은 황색 고체 HCl 염으로서 화합물 1 (5.7 g)을 수득하였다. LC-MS: 320 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0401]

EtOH (10 mL) 중 화합물 1 (5.7 g, 18 mmol)의 용액에 EtOH (120 mL, 960 mmol) 중 8M HCl을 실온에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 16시간 동안 50°C에서 가열하였다. 농축 후, 조 산물을 Et_2O 로 세척하여 추가 정제하여, 얇은 황색 고체 HCl 염으로서 표제 화합물 (2.1 g)을 수득하였다. LC-MS: 348 $[\text{M}+\text{H}]$.

[0402]

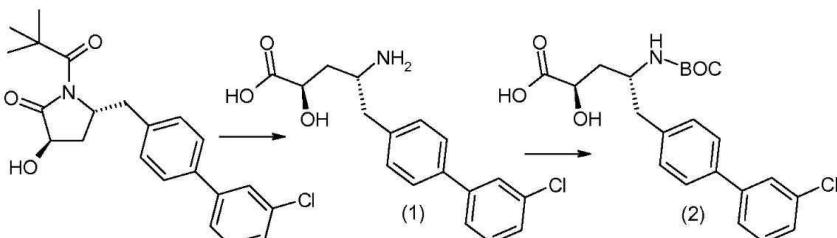
제조예 4: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 에틸 에스테르

[0403]

[0404]

HATU (328 mg, 862 μmol)을 DMF (1.5 mL, 19.5 mmol) 중 1-히드록시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-카르복실산 (154 mg, 862 μmol)의 용액에 첨가하고, 수득된 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol)를 수득된 혼합물에 첨가하고, 뒤이어 $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (200 mg, 575 μmol) 및 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공 내 (*in vacuo*) 농축시키고, 결과적으로 수득된 잔류물을 역상 크로마토그래피 (0.05% TFA를 갖는 물 중 35-80% MeCN)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (197 mg)을 수득하였다.

[0405]

제조예 5: $(2R,4R)$ -4-t-부톡시카르보닐아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산

[0406]

[0407]

농축 HCl (30 mL) 중 $(3R,5R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일메틸)-1-(2,2-디메틸프로피오닐)-3-히드록시페롤리딘-2-온 (4.5 g, 11.7 mmol)의 용액을 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 수득된 화합물을 진공 내 농축시켜, 백색 고체 HCl 염으로서 화합물 1 (4 g)를 수득하였다. LC-MS: 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

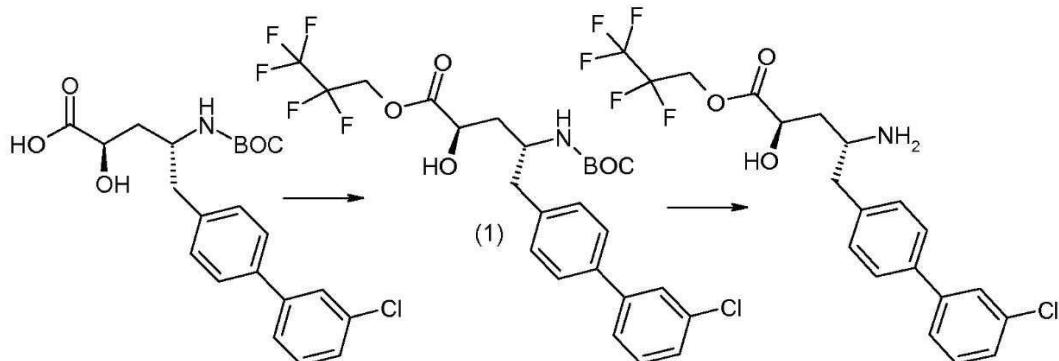
[0408]

물 (100 mL) 중 NaOH (1.8 g, 45.2 mmol) 용액에, MeCN (100 mL) 중 화합물 1 (4 g, 11.3 mmol)을 적가하였다. 수득된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 디-t-부틸디카르보네이트 (7.17 g, 33.8 mmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 진공 내 농축하여 MeCN을

제거하고, 그 후 DCM (300 mL)로 희석하고, 1N 수성 HCl로 pH를 pH=5-6까지 조정하였다. 그 후 유기층을 수집하고 잔류물을 DCM (3x300 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 농축하고 헥산 (150 mL)으로 세척하여, 백색 고체로서 표제 화합물 (4 g)을 수득하였다. LC-MS: 442 [M+Na]⁺.

[0409]

제조예 6: (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 에스테르



[0410]

[0411]

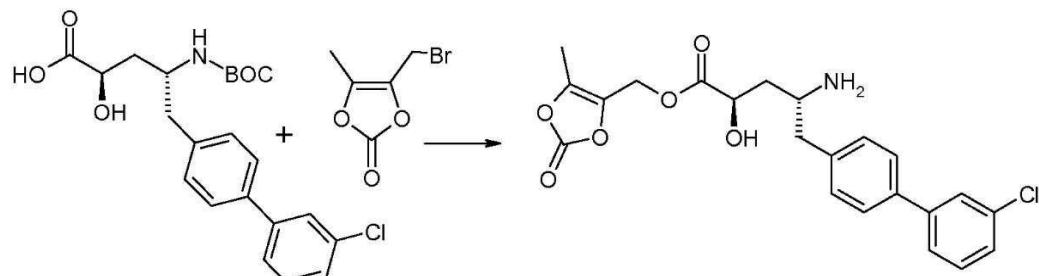
DCM (30 mL) 중 (2*R*,4*R*)-4-*t*-부톡시카르보닐아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (0.9 g, 6 mmol) 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로판-1-올 (450 mg, 3 mmol)의 용액에 DCC (880 mg, 4.3 mmol) 및 DMAP (260 mg, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 그 후 진공 내 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 물 (30 mL) 및 포화 수성 NaCl (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 수집하고 농축하고 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc=5:1)로 정제하여, 백색 고체로서 화합물 1 (0.4 g)을 수득하였다. LC-MS: 574 [M+Na]⁺.

[0412]

1,4-디옥산 용액 (15 mL) 중 1.4 M HCl 중 화합물 1 (0.4 g, 690 μmol)의 용액을 밤새도록 교반하고, 그 후 진공 내 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 분산시키고(disperse), 침전물을 여과에 의해 수집하여, 황백색 (off-white) 고체 HCl 염으로서 표제 화합물 (165 mg)을 수득하였다. LC-MS: 452 [M+H]⁺. ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.95-1.82 (m, 2H), 2.99-2.98 (m, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.92-4.82 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 7.71-7.38 (m, 8H), 8.09 (s, 3H).

[0413]

제조예 7: (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 5-메틸-2-옥소[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르



[0414]

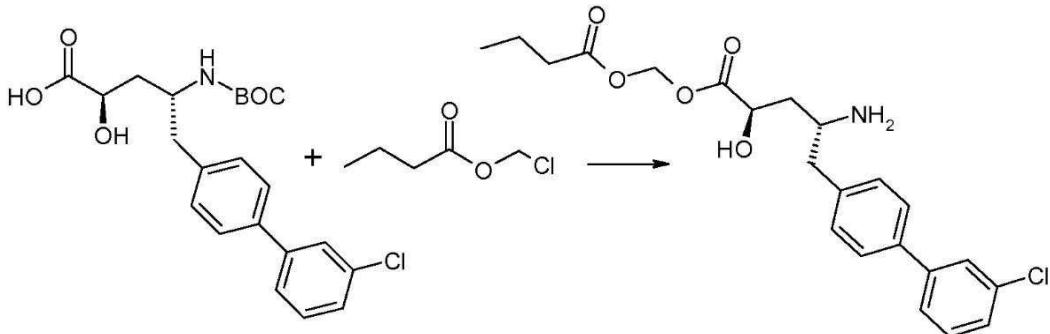
[0415]

DMF (20 mL) 중 (2*R*,4*R*)-4-*t*-부톡시카르보닐아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (740 mg, 1.8 mmol), 4-(브로모메틸)-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 (340 mg, 1.8 mmol), 포타슘 요오다이드 (58 mg, 350 μmol), 및 K₂CO₃ (486 mg, 3.5 mmol)의 혼탁액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고 물 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 수집하고 농축하고 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc=1:1)로 정제하여, 백색 고체 (490 mg)를 수득하였다. LC-MS: 554 [M+23]⁺. 1,4-디옥산 (20 mL) 중 3 N HCl 중 이 고체 (476 mg, 890 μmol)의 용액을 밤새도록 교반하고, 그 후 진공 내 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)에서 분산시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여, 황백색 고체로서 표제 화합물 (290 mg)을 수득하였다. LC-MS: 432 [M+H]⁺. ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.92-1.82 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.99 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.35-4.32 (m,

1H), 5.017 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 4H), 7.71-7.68 (m, 4H), 8.05 (s, 3H).

[0416]

제조례 8: *(2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 부티릴옥시메틸 에스테르*



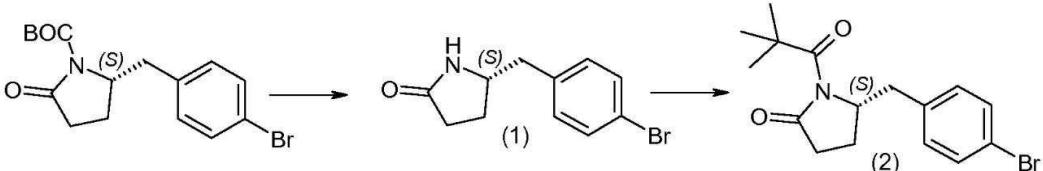
[0417]

[0418]

DMF (20 mL) 중 *(2R,4R)-4-t-부톡시카르보닐아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산* (900 mg, 2.1 mmol), 클로로메틸 부티레이트 (350 mg, 2.6 mmol), 소듐 요오다이드 (481 mg, 3.21 mmol) 및 DIPEA (828 mg, 6.42 mmol)의 용액을 30 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고 물 (50 mL) 및 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 수집하고 농축시키고 칼럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc=5:1)로 정제하여, 백색 고체 (240 mg)를 수득하였다. LC-MS: 542 [M+Na]⁺. 1,4-디옥산 (15 mL) 중 이 고체 (240 mg, 460 μmol)의 용액을 밤새도록 교반하고, 그 후 진공 내 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)로 분산시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하여, 황백색 고체 HCl 염으로서 표제 화합물 (140 mg)을 수득하였다. LC-MS: 420 [M+H]⁺. ¹H NMR: (DMSO) 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 5.74-5.68 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.70-7.767 (m, 4H), 8.01 (brs, 3H).

[0419]

제조례 9: *(2R,4R)-4-아미노-5-(4-브로모페닐)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르*



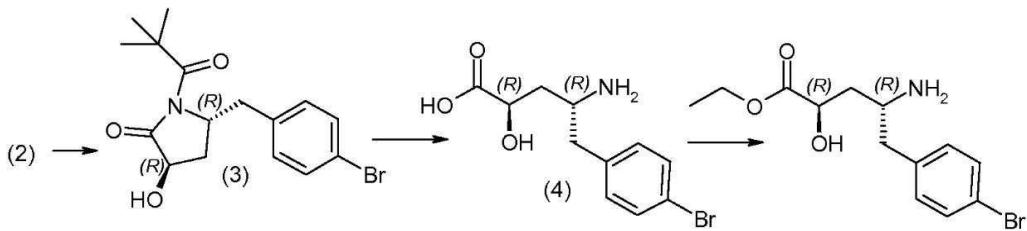
[0420]

[0421]

무수 DCM (250 mL) 중 *(S)-2-(4-브로모벤질)-5-옥소파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르* (38 g, 107 mmol)의 용액에 TFA (20 mL, 0.27 mol)를 질소 하에서 -5°C에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 밤새도록 교반하였다. 용매의 증발 후에, 잔류물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃ (3x200 mL), 물 (200 mL), 포화 수성 NaCl (250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여, 엷은 황색 고체로서 조화합물 1 (24 g)을 수득하였다.

[0422]

무수 THF (200 mL) 중 NaH (8.6 g, 250 mmol)의 용액에 무수 THF (200 mL) 중 화합물 1 (24 g, 94 mmol)의 용액을 질소 하에서 0°C에서 30분에 걸쳐서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 냉각 to 0°C까지 냉각 후, 피발로일 클로라이드 (18 g, 150 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 밤새도록 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH₄Cl (300 mL)로 급냉시키고 EtOAc (3x200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (300 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여, 조 산물을 수득하고, 크로마토그래피 (헥산:EtOAc=25:1)로 추가 정제하여, 엷은 황색 고체로서 화합물 2 (18 g)를 수득하였다. LC-MS: 360 [M+Na].



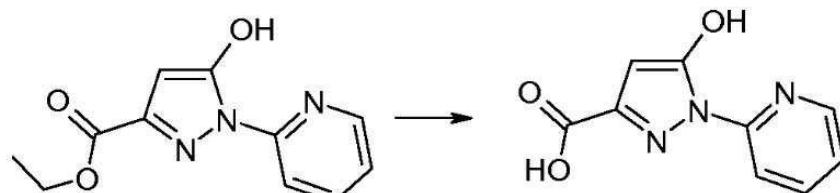
[0423]

[0424] 무수 THF (250 mL) 중 화합물 2 (18 g, 53 mmol)의 용액에 NaHMDS (47.7 mL, 96 mmol)를 질소 하에서 -78°C 에서 30분에 걸쳐서 적가하였다. 90분 동안 -78°C 에서 교반 후, (+)-(8,8-디클로로캄포릴술포닐)-옥사자리딘 (31.6 g, 106 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 2시간 동안 -78°C 에서 교반 후, 반응을 포화 수성 NH_4Cl (400 mL)로 급냉시키고 EtOAc (3x300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (300 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하여, 조 산물을 얻고, 크로마토그래피 (헥산: EtOAc =15:1)로 추가 정제하여 짙은 황색 고체로서 화합물 3 (8.9 g)을 수득하였다. LC-MS: 376 [M+Na].

[0425] 농축 HCl (81 mL, 81 mmol) 중 화합물 3 (8.9 g, 25 mmol)의 화합물을 16시간 동안 100°C 에서 가열하였다. 수득된 혼합물을 그 후 농축하여 조 산물을 수득하고, Et_2O 로 세척하여 추가 정제하여 짙은 황색 고체 HCl 염으로서 화합물 4 (7 g)를 수득하였다. LC-MS: 323 [M+ H].

[0426] EtOH (10 mL) 중 화합물 4 (7 g, 22 mmol)의 용액을 EtOH (120 mL, 960 mmol) 중 8M HCl 과 실온에서 합쳤다. 수득된 혼합물을 16시간 동안 50°C 에서 가열하고, 그 후 농축시켰다. 조 산물을 Et_2O 에 의한 세척으로 추가 정제하여, 짙은 황색 고체 HCl 염으로서 표제 화합물 (6 g)을 수득하였다. LC-MS: 352 [M+H].

[0427] 제조예 10: 5-히드록시-1-파리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르복실산

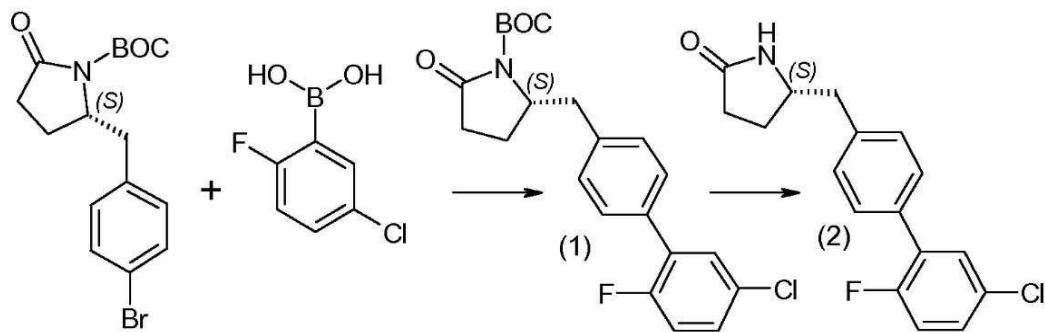


[0428]

[0429] 실온에서 MeOH (5.0 mL, 120 mmol) 중 5-히드록시-1-파리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르 (351.6 mg, 1.5 mmol)의 혼탁액에 LiOH 1수화물 (126.5 mg, 3.0 mmol)를 첨가하고, 투명한 용액을 형성하였다. 상기 용액을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 수득된 용액을 그 후 농축하였다. 결과적으로 수득된 잔류물에 1N 수성 HCl 을 첨가하여 pH~2를 이루고, 침전물을 형성하였다. 물 (4.0 mL)을 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 여과하였다. 수득된 고체를 물로 세정하고 진공 하에서 건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물 (128 mg)을 수득하였다.

[0430]

제조예 11: (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로-비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산



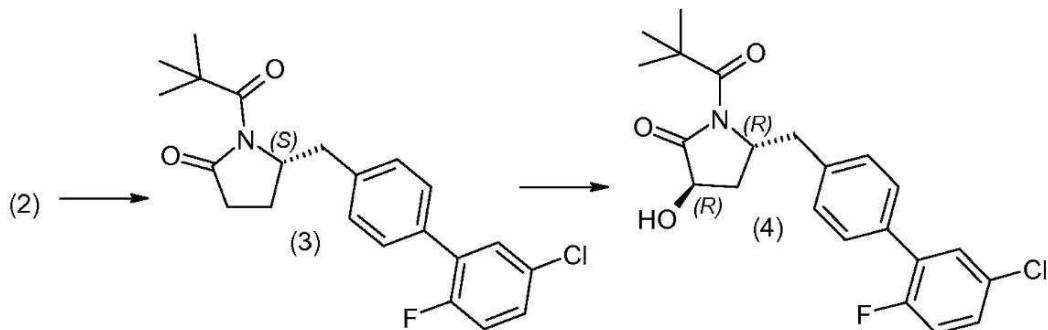
[0431]

[0432] 1,4-디옥산 (500 mL) 중 (S)-2-(4-브로모벤질)-5-옥소피롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스테르 (25 g, 70.6

mmol)의 용액에 5-클로로-2-플루오로페닐보론산 (24.6 g, 141 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.1 g, 3.5 mmol) 및 물 (90 mL) 중 K_2CO_3 (17.8 g, 141 mmol)의 용액을 질소 하에서 실온에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 60°C 까지 가열하고 밤새도록 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하고 용매를 증발시켰다. 수득된 혼합물을 EtOAc (3x200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (300 mL)로 세척하고 여과하였다. 여과물을 농축하여 조 산물을 수득하고, 크로마토그래피로 정제하여 엷은 황색 고체로서 화합물 1 (22.7 g)을 수득하였다. LC-MS: 829.2 [$2\text{M}+\text{Na}^+$].

[0433]

DCM (100 mL) 중 화합물 1 (4.9 g, 12.1 mol)의 용액에 TFA (4.5 mL, 60.7 mmol)를 질소 하에서 0°C 에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 1.5시간 동안 실온까지 가온시켰다. 용매의 증발 후에, 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 그 후 포화 수성 NaHCO_3 (3x100 mL), 물 (2x100 mL), 포화 수성 NaCl (100 mL)로 세척하고, 그 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 수득된 혼합물을 여과하고 수득된 여과물을 농축하여 (총 16.9 g에 대하여 개별 로트(lot)와 조합됨) 조 화합물 2를 수득하였다. LC-MS: 304 [$\text{M}+\text{H}$].



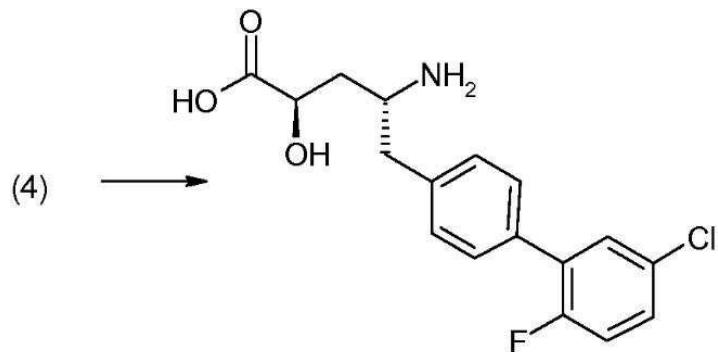
[0434]

[0435]

THF (200 mL) 중 NaH (2.4 g, 695 mmol)의 용액에 THF (50 mL) 중 화합물 2 (8.5 g, 278 mmol)의 용액을 질소 하에서 0°C 에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 0°C 까지 냉각 후, 피발로일 클로라이드 (5 g, 41.7 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온까지 가온시키고 9.5 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 NH_4Cl (250 mL)로 급냉시키고 EtOAc (3x400 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여, 조 산물을 수득하고, 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 화합물 3 (18 g)을 수득하였다. LC-MS: 388 [$\text{M}+\text{H}^+$].

[0436]

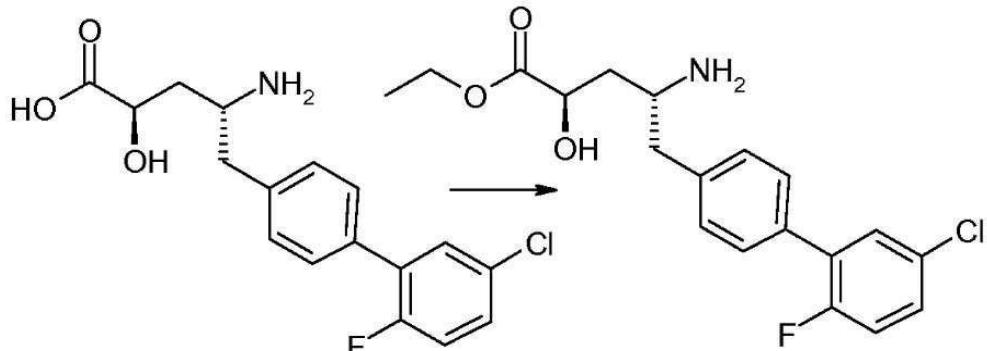
THF (200 mL) 중 화합물 3 (9 g, 23.2 mmol)의 용액에 NaHMDS (20.9 mL, 41.8 mmol)를 질소 하에서 -78°C 에서 적가하였다. -78°C 에서 1시간 동안 교반 후, THF (50 mL) 중 (+)-(8,8-디클로로캄포릴술포닐)옥사지리딘 (10.4 g, 34.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 1시간 동안 -78°C 에서 교반 후, 반응을 포화 수성 NH_4Cl (50 mL)로 급냉시키고, EtOAc (3x400 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1M HCl (400 mL), 포화 수성 NaHCO_3 (400 mL), 및 포화 수성 NaCl (400 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여 조 산물을 얻고, 크로마토그래피로 정제하여 백색 반고체로서 화합물 4 (8.8 g)를 수득하였다. LC-MS: 426.1 [$\text{M}+\text{Na}^+$].



[0437]

[0438] EtOH (12 mL) 중 화합물 4 (8.8 g, 21.8 mmol)의 용액을 농축 HCl (200 mL)에 첨가하고 100°C에서 가열하고 밤새도록 교반하였다. 수득된 혼합물을 그 후 농축하여 조 산물을 얻고, Et₂O (100 mL)에 의한 세척으로 정제하여 고체 HCl 염으로서 표제 화합물(7.5 g)을 수득하였다. LC-MS: 338 [M+ H⁺].

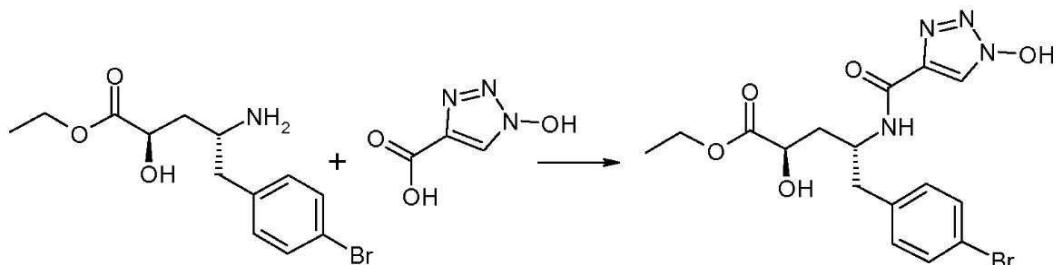
[0439] 제조예 12: (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르



[0440]

[0441] EtOH/HCl (100 mL) 중 화합물 5 (7.5 g, 20.1 mmol)의 용액을 밤새도록 50°C에서 가열하였다. 수득된 혼합물을 농축시키고, 수득된 조 산물을 Et₂O (200 mL)에 의한 세척으로 정제하여, 백색 고체 HCl 염으로서 표제 화합물 (6.5 g)을 수득하였다. LC-MS: 366.1 [M+ H⁺].

[0442] 제조예 13: (2*R*,4*R*)-5-(4-브로모페닐)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 에틸 에스테르

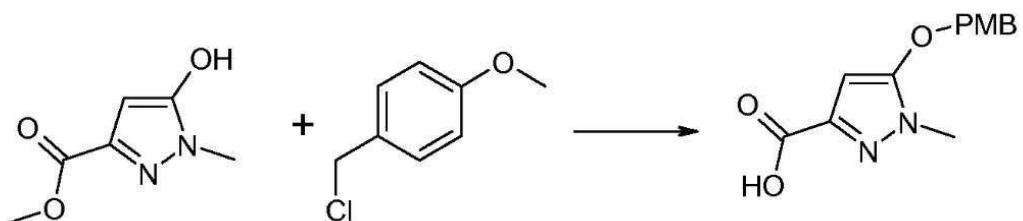


[0443]

[0444] 1-히드록시-1*H*-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (2.0 g, 13 mmol), EtOH (25 mL, 430 mmol)와, LiOH 1수화물 (1.6 g, 38.2 mmol) 및 물 (10 mL, 600 mmol)의 미리-용해된(pre-dissolved) 용액을 합쳐, 히드록시-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산을 제조하였다. 수득된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 부분적으로 농축하고 HCl로 산성화하여 침전을 야기하였다. 수득된 고체를 여과하고 진공하에서 건조하여 1.3 g의 원하는 산을 얻었다.

[0445] 1-히드록시-1*H*-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산 (163 mg, 1.3 mmol)을 HCTU (523 mg, 1.3 mmol) 및 DMF와 조합하고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. DIPEA (661 μ L, 3.8 mmol) 및 (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(4-브로모페닐)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (0.400 g, 1.26 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압하에서 증발시키고 정제하여 (C18 칼럼; 5% TFA를 포함하는, 물 중의 20-70% MeCN), 표제 화합물 (330 mg)을 수득하였다.

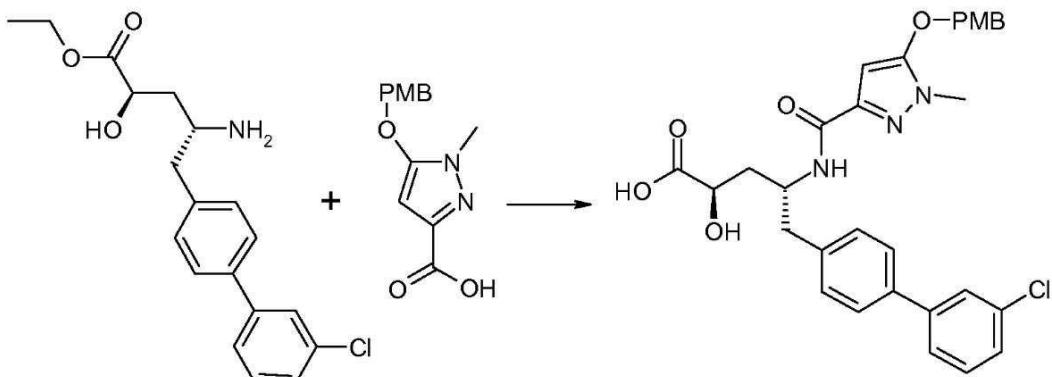
[0446] 제조예 14: 5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-카르복실산



[0447]

[0448] 0°C에서 DMF (992 μ L, 12.8 mmol) 중 5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (200 mg, 1 mmol)의 교반된 용액에 K₂CO₃ (195 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 10분 후 0°C에서 p-메톡시벤질 클로라이드 (208 μ L, 1.5 mmol)를 첨가하고, 그 후 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 교반하고 나서, 실온 까지 냉각하게 하였다. MeOH (2.6 mL, 63.2 mmol), 및 뒤이어 물 (2.6 mL, 142 mmol) 중 LiOH (61.4 mg, 2.6 mmol)를 첨가하고, 반응을 완료를 위해 모니터링하였다. 용매를 진공 내 제거하였다. 물을 바이알에 첨가하고 조 산물을 1N HCl 수성 용액으로 산성화하였다. 고체를 여과하여 백색 고체를 표제 화합물(350 mg)로서 수득하였다.

[0449] 제조예 15: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-{[5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노}펜탄산

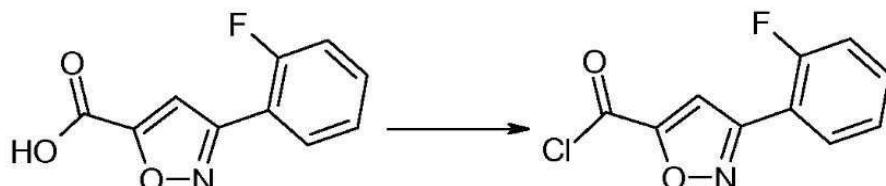


[0450]

[0451] 5-(4-메톡시-벤질옥시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (118.8 mg, 453 μ mol)을 HCTU (187.3 mg, 453 μ mol) 및 DMF (2.0 mL, 25.9 mmol)와 조합하였다. 수득된 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. DIPEA (225 μ L, 1.3 mmol) 및 (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-yl)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (150 mg, 430 μ mol)를 첨가하고 수득된 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하였다. EtOH (1.5 mL, 25.9 mmol), 및 뒤이어 물 (4.3 mL, 4.3 mmol) 중 1 M LiOH의 용액을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하고 산물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(171 mg)을 수득하였다.

[0452]

제조예 16: 3-(2-플루오로페닐)-이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드

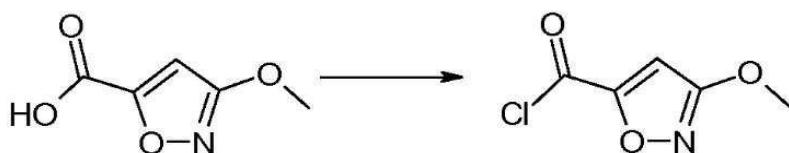


[0453]

[0454] 옥살릴 클로라이드 (0.07 mL, 0.74 mmol)을 THF (10 mL) 중 3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르복실산 (77 mg, 370 μ mol)의 교반된 용액을 적가하였다. 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 농축하여 표제 화합물 (79 mg)을 수득하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0455]

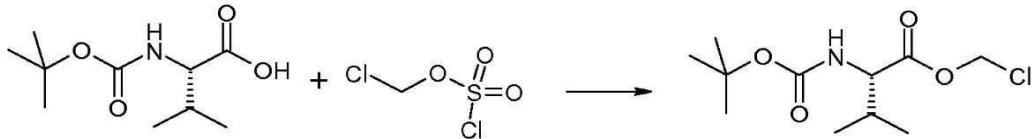
제조예 17: 3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드



[0456]

[0457] THF(15 mL) 및 DMF (1drop) 중 3-메톡시이소옥사졸-5-카르복실산 (420 mg, 3 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (650 μ L, 7 mmol)를 0 °C에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 그 후 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 용액을 진공 내 농축하여 엷은 황색 오일로서 표제 화합물(430 mg)을 수득하였다.

[0458]

제조예 18: (S)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르

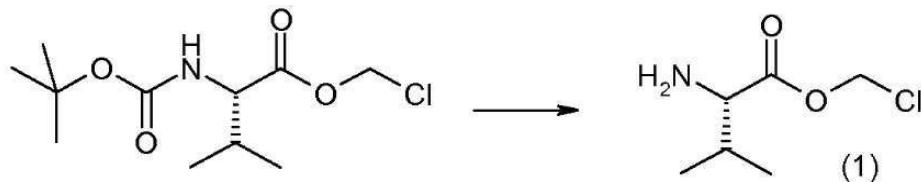
[0459]

[0460]

DCM (200 mL) 및 물 (200 mL) 중 (S)-2-(*t*-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (28.6 g, 130 mmol) 및 NaHCO₃ (44 g, 520 mmol) 및 Bu₄NHSO₄ (4.4 g, 13 mmol)의 혼합물을 클로로메틸 sulfochloride (26 g, 158 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 DCM (3x150 mL)을 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2x300 mL)로 세척하고, 상기 DCM 층을 플래시(flas) 칼럼(석유 에테르(petroleum ether):EA=15:1)으로 정제하여, 황색 고체로서 표제 화합물(35 g)을 수득하였다. LC-MS: 266 [M+H]⁺.

[0461]

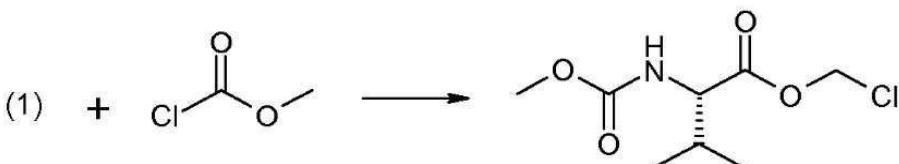
제조예 19: (S)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르



[0462]

[0463]

DCM (200 mL) 중 (S)-2-*t*-부ток시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (35 g, 132 mmol)의 용액에 DCM (100 mL) 중 TFA (50 mL)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고 그 후 진공 내 농축하여 황색 오일로서 조 화합물 1(21.8 g)을 수득하였다. LC-MS: 166 [M+H]⁺.

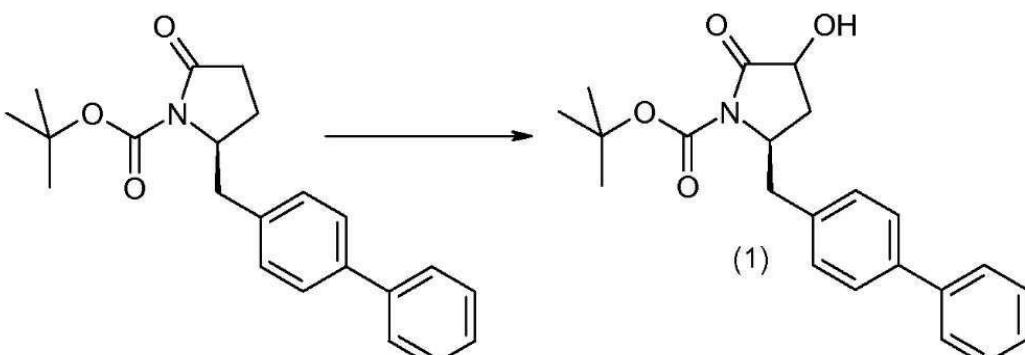


[0464]

[0465]

THF (1 L) 중 화합물 1 (21.8 g, 139 mmol)과 메틸 클로로포르메이트 (12 mL, 157 mmol)의 혼합물을 0°C에서 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 진공 내 농축하였다. 잔류물을 플래시 칼럼 (석유 에테르:EtOAc=6:1)으로 정제하여, 황색 고체로서 표제 화합물(20.3 g)을 수득하였다. LC-MS: 224 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.97-1.02 (m, 6H), 2.16-2.21 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 4.14 (d, J=4Hz, 1H), 5.76-5.91 (m, 2H).

[0466]

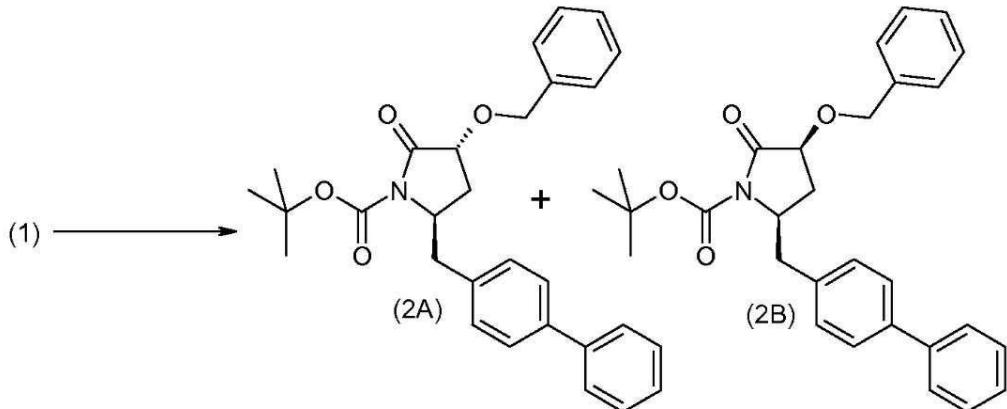
제조예 20: (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-하드록시펜탄산 에틸 에스테르

[0467]

[0468]

무수 THF (70 mL) 중 (S)-2-비페닐-4-일메틸-5-옥소페롤리딘-1-카르복실산 *t*-부틸 에스테르 (4.4 g, 12.4 mmol)의 교반된 용액에 THF (28 mL) 중 1 M LiHMDS의 용액을 질소 하에서 -65°C에서 15분에 걸쳐 첨가하였다. -65°C에서 3시간 동안 교반 후, 옥소디퍼옥시몰리브덴(oxodiperoxymolybdenum) (페리딘) (헥사메틸포스포릭트리

아미드(hexam에틸phosphorictriamide)) (9 g, 18.6 mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 35°C에서 또 다른 2시간 동안 교반하고, 그 후 포화 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (60 mL)를 첨가하였다. 유기층을 수집하고 포화 수성 NH_4Cl (60 mL x 3) 및 포화 수성 NaCl (60 mL x 2)로 세척하고, 그 후 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하여, 조 산물을 수득하고, 크로마토그래피 (헥산:EtOAc = 5:1)로 추가 정제하여 백색 고체로서 화합물 1(1.8 g)을 수득하였다. LC-MS: 757 [2M+Na].

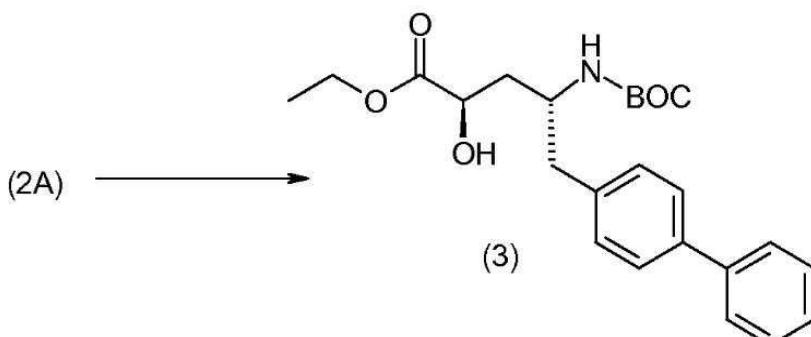


[0469]

[0470] 무수 DCM (50 mL) 중 화합물 1 (1.8 g, 5.0 mmol)의 용액에 DMAP (122 mg, 1 mmol) 및 Et_3N (1.5 g, 14.9 mmol)을 질소 하에서 0 °C에서 첨가하였다. 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반 후, 벤질 클로라이드 (1.0 g, 7.4 mmol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 수득된 혼합물을 0 °C에서 추가 2시간 동안 교반하고, 그 후 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL)을 첨가하였다. 유기층을 수집하고 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL x 2) 및 포화 수성 NaCl (50 mL x 1)로 세척하고, 그 후 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하고 여과물을 농축하여 조 산물을 수득하고, 크로마토그래피 (헥산:EtOAc = 4:1)로 추가 정제하여 백색 고체로서 화합물 2A (471 mg) 및 화합물 2B (883 mg)를 수득하였다. LC-MS: 494 [M+Na]; 965 [2M+Na].

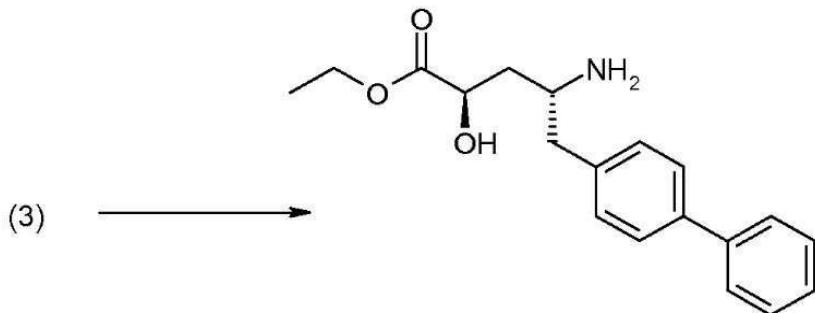
[0471] 화합물 2A: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.02 (m, 2H), 7.57-7.25 (m, 12H), 5.42 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.62 (m, 9H)

[0472] 화합물 2B: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.06 (m, 2H), 7.58-7.18 (m, 12H), 5.53-5.41 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.63 (m, 9H).



[0473]

[0474] 무수 EtOH (10 mL) 중 화합물 2A (471 mg, 1 mmol)의 교반된 용액에 무수 K_2CO_3 (691 mg, 5 mmol)을 질소 하에서 실온에서 첨가하였다. 실온에서 20 시간 동안 교반 후, 고체를 여과하였다. 수득된 여과물에 물 (30 mL), DCM (30 mL) 및 포화 수성 NaCl (5 mL)을 첨가하였다. 수성층을 분리하고 DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고, 농축하여 조 산물을 수득하고, 크로마토그래피 (헥산:EtOAc = 6:1)로 추가 정제하여 백색 고체로서 화합물 3(275 mg)을 수득하였다. LC-MS: 436 [M+Na], 849 [2M+Na].

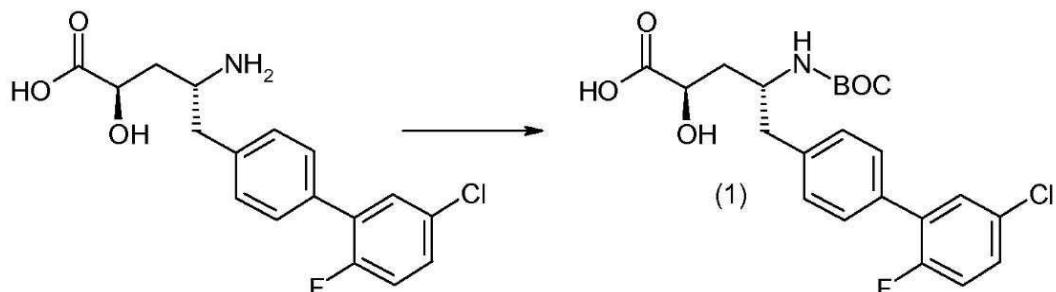


[0475]

[0476] EtOH (5 mL)에 아세틸 클로라이드 (685 mg)를 -30°C에서 첨가하였다. -30°C에서 1시간 동안 교반 후, 무수 EtOH (5 mL) 중 화합물 3 (275 mg, 665 μ mol)의 용액을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 25°C까지 가열하고 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매의 증발 후에, 잔류물을 차가운 무수 Et₂O (10 mL)로 세척하여, 백색 고체 HCl 염으로서 표제 화합물(207 mg)을 수득하였다. LC-MS: 314 [M+H]⁺, 649 [2M+Na]⁺.

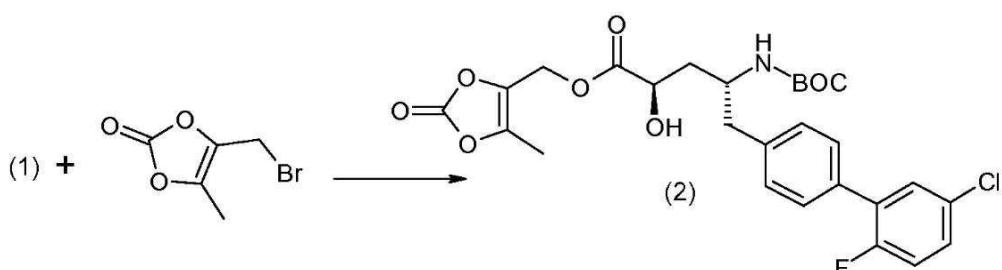
[0477] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.99 (m, 3H), 7.66–7.64 (m, 4H), 7.48–7.35 (m, 5H), 6.08 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.09–4.05 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.97–2.95 (m, 2H), 1.89–1.87 (m, 2H), 1.19–1.14 (m, 3H).

[0478] 제조예 21: (2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르



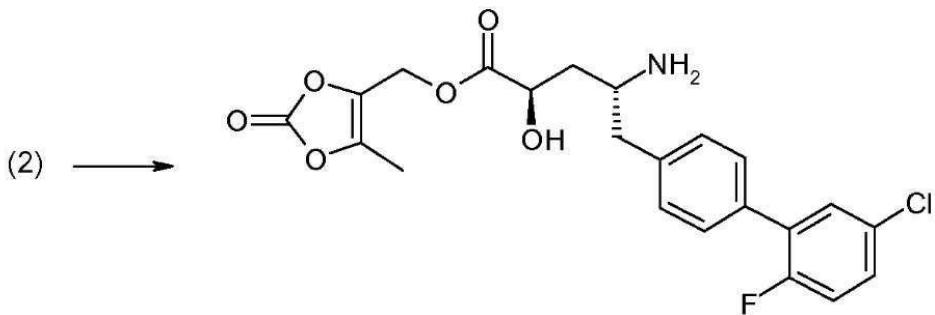
[0479]

[0480] THF (45 mL) 중 (2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (HCl 염; 10.3 g, 27.6 mmol)의 혼탁액에 수성 NaOH (3.3 g, 82.8 mmol)을 첨가하였다. THF (25 mL) 중 (BOC)₂O (9.6 g, 44.2 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 THF를 제거하고 잔류물을 물 (50 mL)에 용해시켰다. 수득된 용액을 수성 HCl (2N)로 pH=3까지 산성화하였다. 결과적으로 수득된 침전물을 여과하고, 케이크(cake)를 물 (20 mL)로 세척하고 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 1(9.0 g)을 수득하였다. LC-MS: 438 [M+H]⁺.



[0481]

[0482] DMF (20 mL) 중 화합물 1 (2 g, 4.6 mmol) 및 4-(브로모메틸)-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 (880 mg, 4.6 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (947 mg, 6.8 mmol) 및 KI (152 mg, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 실온에서 교반 후, 수득된 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (2x100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 (DCM:EtOAc=10:1)로 정제하여 황색 형태로서 화합물 2(2.3 g)를 수득하였다. LC-MS: 572 [M+Na]⁺.

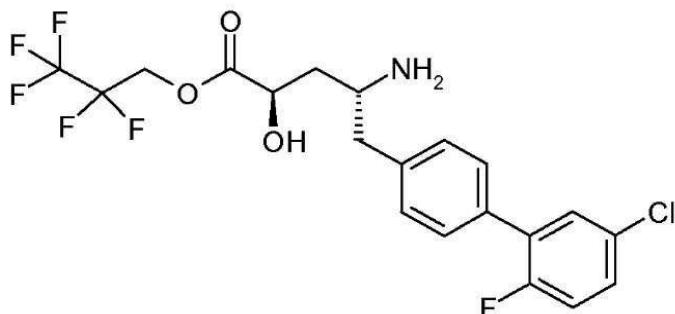


[0483]

[0484] $\text{HCl}/\text{디옥산}$ (50 mL, 3.3 M) 중 화합물 2 (2.3 g, 4.2 mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (10 mL)로 세척하여, 백색 고체로서 표제 화합물(1.8 g)을 수득하였다. LC-MS: 450.0 [$\text{M}+\text{H}$]. ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 1.85-1.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.99 (br, 2H), 3.57 (br, 1H), 4.26-4.42 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.19 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.53-7.68 (m, 3H), 7.99 (s, 3H).

[0485]

제조예 22: (2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 에스테르



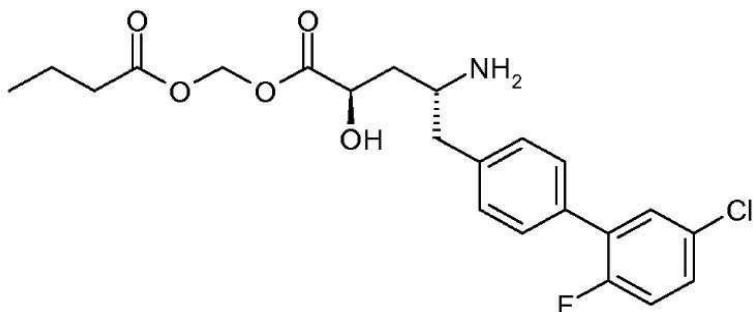
[0486]

[0487]

본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0488]

제조예 23: (2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 부티릴옥시메틸 에스테르



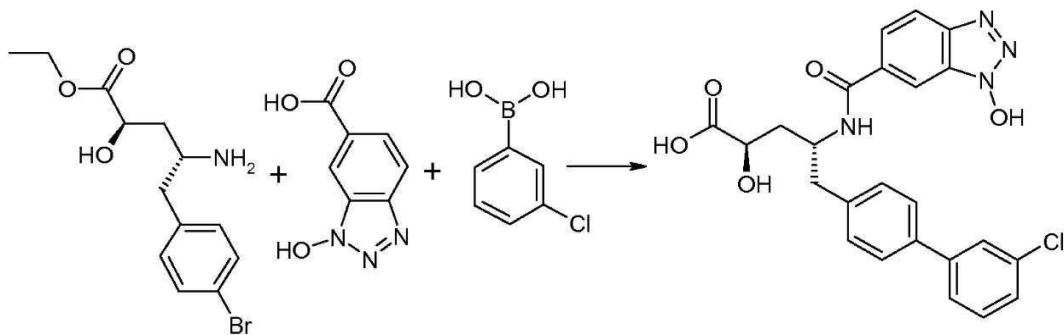
[0489]

[0490]

본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0491]

실시예 1A: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산



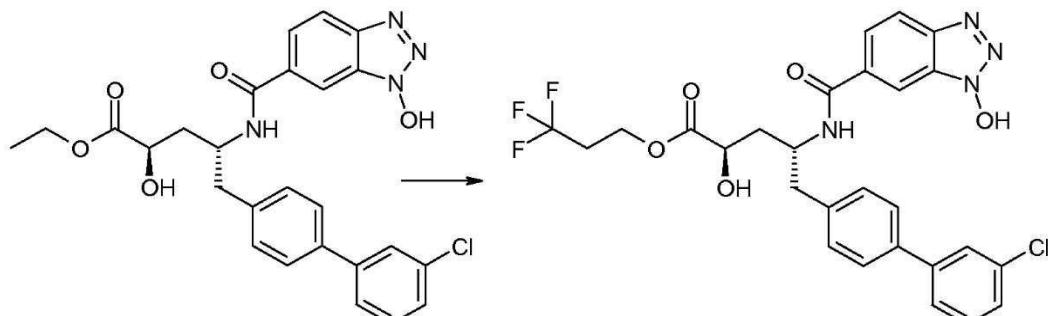
[0492]

[0493] DMF에서 1-히드록시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-카르복실산 (56.6 mg, 316 μ mol)과 HCTU (131 mg, 316 μ mol)를 조합하고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. DIPEA (83 μ L, 474 μ mol) 및 (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(4-브로모페닐)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (50 mg, 0.2 mmol)을 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 감압 하에서 증발시키고 정제하였다 (C18 칼럼, 5% TFA를 포함하는, 물 중 20-70% MeCN). 투명한 분획물(fraction)을 동결건조하였다 (40 mg). 이들 고체를 그 후 -클로로페닐보론산 (44.5 mg, 285 μ mol), K_2CO_3 (66 mg, 474 μ mol), EtOH (0.8 mL, 10 mmol), 및 물 (0.2 mL, 10 mmol)과 조합하였다.

SilicaCat[®] PP-Pd (0.28 mmol/g 로딩/loading); 57 mg, 16 μ mol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 10분 동안 100°C에서 마이크로웨이브하였다(microwave). 수득된 혼합물을 여과하고 물 중 1 M LiOH (1.3 mL, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 감압 하에 증발시키고, 분취용(preparative) HPLC로 정제하여 표제 화합물(20.2 mg, 순도 95%)을 수득하였다. $C_{24}H_{21}ClN_4O_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 481.12; 측정값 481.2.

[0494]

실시예 1B: (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 3,3,3-트리플루오로프로필 에스테르

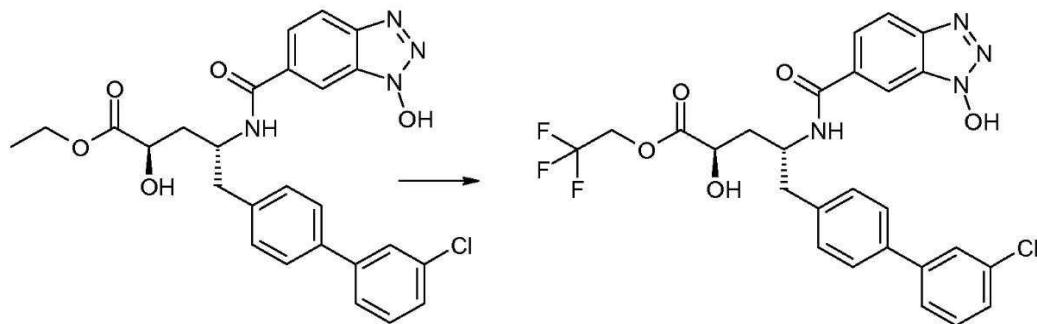


[0495]

[0496] 1,4-디옥산 (196 μ L, 786 μ mol) 중 4.0 M HCl을 3,3,3-트리플루오로판-1-올 (336 mg, 3.0 mmol) 중 (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 에틸 에스테르 (50.0 mg, 98.2 μ mol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 3시간 동안 70°C에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공 내 농축시켜 백색 고체를 수득하였고, 분취용 HPLC (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 40-90% MeCN을 사용한 C18 칼럼 크로마토그래피)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(18 mg, 순도 100%)을 수득하였다. $C_{27}H_{24}ClF_3N_4O_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 577.14; 측정값 577.1.

[0497]

실시예 1C: (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 2,2,2-트리플루오로에틸 에스테르



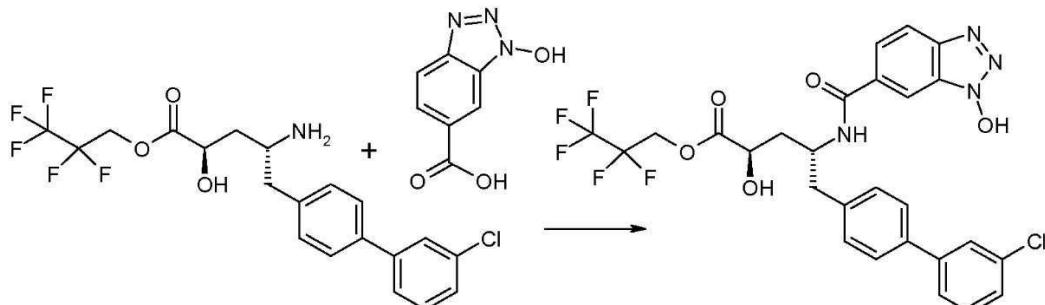
[0498]

[0499]

1,4-디옥산 ($196 \mu\text{l}$, $786 \mu\text{mol}$) 중 4.0 M HCl 을 $2,2,2$ -트리플루오로에탄올 ($215 \mu\text{l}$, 3.0 mmol) 중 $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 에틸 에스테르 (50.0 mg , $98.2 \mu\text{mol}$)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 3시간 동안 100°C 에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공 내 농축시켜 투명한 무색 액체를 수득하고, 분취용 HPLC (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 40-90% MeCN을 사용한 C18 칼럼 크로마토그래피)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(15.2 mg , 순도 99%)을 수득하였다. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 563.12; 측정값 563.2.

[0500]

실시예 1D: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 에스테르



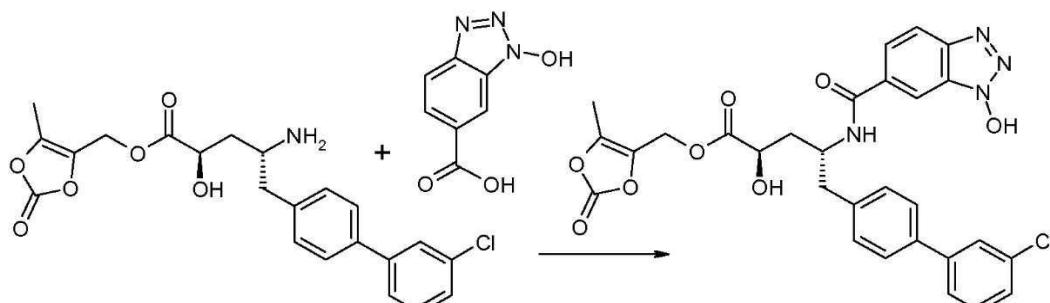
[0501]

[0502]

HATU (37.9 mg , $99.6 \mu\text{mol}$)를 DMF (0.5 mL , 6.4 mmol) 중 1-히드록시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-카르복실산 (14.9 mg , $83 \mu\text{mol}$)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하였다. $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 에스테르 (30.0 mg , $66.4 \mu\text{mol}$)을 상기 혼합물에 첨가하고, 뒤이어 5분에 걸쳐 DIPEA ($35 \mu\text{l}$, 0.2 mmol)를 적가하고, 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 내 농축하여 황색 액체를 수득하고, 분취용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(2.9 mg , 순도 100%)을 수득하였다. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 613.12; 측정값 613.0.

[0503]

실시예 1E: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르



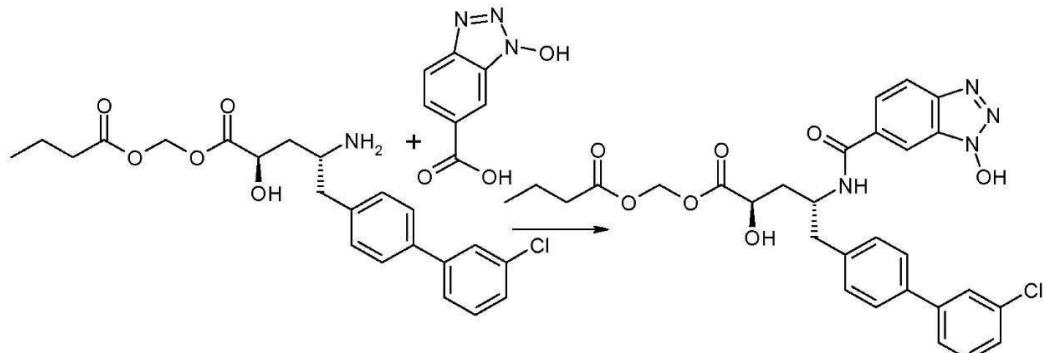
[0504]

[0505]

HATU (37.9 mg , $99.6 \mu\text{mol}$)를 DMF (0.5 mL , 6.4 mmol) 중 1-히드록시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-카르복실산 (14.9 mg , $83 \mu\text{mol}$)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하였다. $(2R,4R)$ -

4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 5-메틸-2-옥소[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 (28.7 mg, 66.4 μmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 뒤이어 5분에 걸쳐 DIPEA (35 μl , 0.2 mmol)를 적가하고, 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 내 농축하여 황색 액체를 수득하고, 분취용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(37.8 mg, 순도 98.5%)을 수득하였다. $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_8$ 에 대한 MS m/z [$\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 593.14; 측정값 593.0.

[0506] 실시예 1F: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 부티릴옥시메틸 에스테르



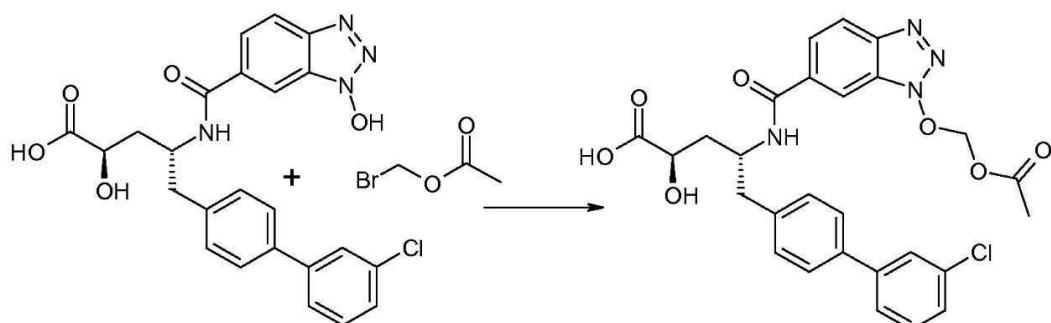
[0507]

[0508]

HATU (37.9 mg, 99.6 μmol)을 DMF (0.5 mL, 6.4 mmol) 중 1-히드록시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-카르복실산 (14.9 mg, 83 μmol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하였다. (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 부티릴옥시메틸 에스테르 (27.9 mg, 66.4 μmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 뒤이어 DIPEA (35 μl , 0.2 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하고, 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 내 농축하여 황색 액체를 수득하고, 분취용 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 표제화합물(5.2 mg, 순도 98.2%)을 수득하였다. $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_7$ 에 대한 MS m/z [$\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 581.17; 측정값 581.2.

[0509]

실시예 1G: (2R,4R)-4-[(3-아세톡시메톡시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산



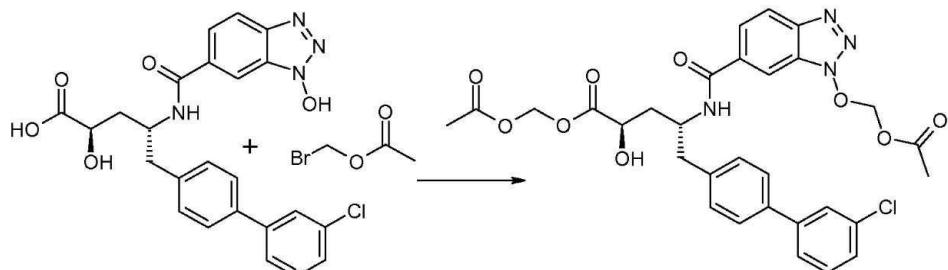
[0510]

[0511]

1,4-디옥산 (270 mL, 1.1 mmol) 중 4.0 M HCl을 벤질 알코올 (559 μl , 5.4 mmol) 중 (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 (130 mg, 270 μmol)의 용액에 첨가하고, 1.5 시간 동안 60°C에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 그 후 정제하여 (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN를 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 55g 칼럼) 황백색 고체를 수득하였다. 브로모메틸 아세테이트 (45.5 mg, 297 μmol)를 DMF (3.1 mL, 40.0 mmol) 중 상기 황백색 고체 및 K_2CO_3 (82.2 mg, 595 μmol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 그 후 정제 (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 40-90% MeCN을 사용한, 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)하여, 투명한 무색 점성 액체를 수득하였다. 10% Pd/C, 50% 액체(wet) (0.45 mmol/g 로딩; 30.0 mg, 13.5 μmol)를 MeOH (4.1 mL, 102 mmol) 중 상기 투명한 무색 점성 액체의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 30분 동안 수소 하에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과시키고 여과물을 진공 내 농축하여 투명한 무색 액체를 수득하였다. 미가공(crude) 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-85% MeCN을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 55g 칼럼)하여 백색

고체로서 표제 화합물 (14.0 mg)을 수득하였다. $C_{27}H_{25}ClN_4O_7$ 에 대한 MS m/z $[M+H]^+$ 계산값 553.14; 측정값 553.1.

[0512] 실시예 1H: $(2R,4R)$ -4-[(3-아세톡시메톡시)-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 아세톡시메틸 에스테르

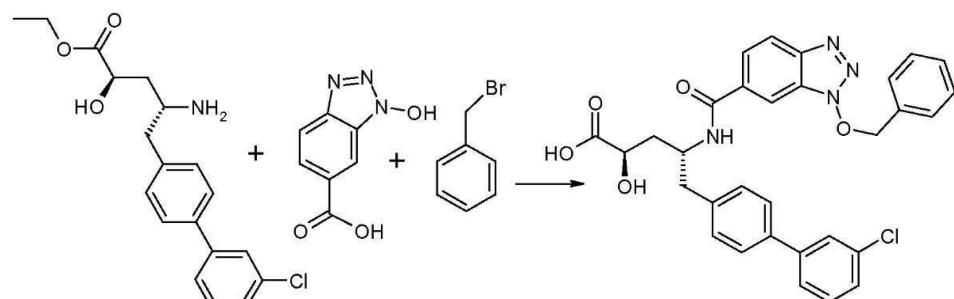


[0513]

[0514] Et_3N (7.0 $\mu\ell$, 50 μmol)을 아세톤 (1.3 mL, 17.2 mmol) 중 $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 (20.0 mg, 42 μmol) 및 브로모메틸 아세테이트 (6.52 $\mu\ell$, 67 μmol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 5시간 동안 65 °C에서 봉인된 바이알에서 교반하였다. 1:1 TFA/DCM (0.50 mL, 3.1 mmol)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 분취용 HPLC (0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN)을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)로 정제하여 표제 화합물 (5.2 mg, 순도 100%)을 수득하였다. $C_{30}H_{29}ClN_4O_9$ 에 대한 MS m/z $[M+H]^+$ 계산값 625.16; 측정값 625.1.

[0515]

실시예 1I: $(2R,4R)$ -4-[(3-벤질옥시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산

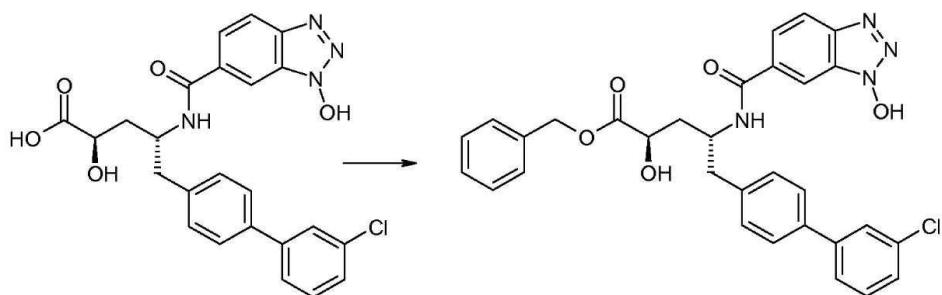


[0516]

[0517] HATU (246 mg, 647 μmol)를 DMF (2.0 mL, 25.8 mmol) 중 1-히드록시-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-카르복실산 (116 mg, 647 μmol)의 용액에 첨가하고 수득된 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하였다. DIPEA (225 $\mu\ell$, 1.3 mmol) 및 뒤이어 $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (150 mg, 431 μmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (1.7 mL, 5.2 mmol) 중 3.0 M LiOH를 상기 혼합물에 첨가하고 30분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 그 후 정제 (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 40-90% MeCN)을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 55g 칼럼)하여 백색 고체를 수득하였다. 벤질 브로마이드 (41 $\mu\ell$, 345 μmol)를 아세톤 (3.0 mL, 40.8 mmol) 중 상기 고체의 용액에 첨가하였다. Et_3N (54 $\mu\ell$, 388 μmol)을 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 50°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 내 농축하여 결과적으로 수득된 미가공 투명 황색 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 40-90% MeCN)을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 55g 칼럼)하여 백색 고체로서 표제 화합물 (201 mg, 순도 100%)을 수득하였다. $C_{31}H_{27}ClN_4O_5$ 에 대한 MS m/z $[M+H]^+$ 계산값 571.17; 측정값 571.

[0518]

실시예 1J: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 벤질 에스테르



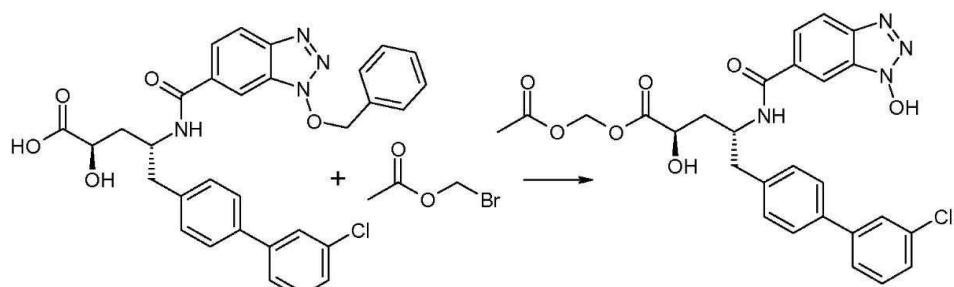
[0519]

[0520]

1,4-디옥산 (270 μl , 1.0 mmol) 중 4.0 M HCl을 벤질 알코올 (559 μl , 5.4 mmol) 중 $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 (130 mg, 270 μmol)에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 15분 동안 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. 상기 혼합물을 분취용 HPLC (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN을 사용한 C18 칼럼 크로마토그래피)로 정제하여 황백색 고체 (16.0 mg, 순도 99.2 %)로서 표제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 571.17; 측정값 571.1.

[0521]

실시예 1K: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 아세톡시메틸 에스테르



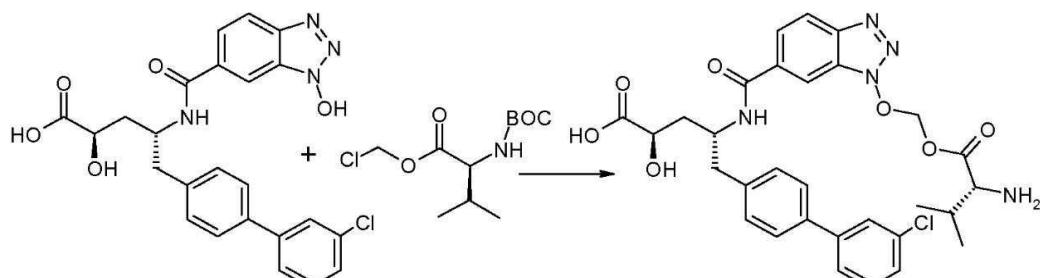
[0522]

[0523]

브로모메틸 아세테이트 (6.7 μl , 68.3 μmol) 및 Et_2O (11.7 μl , 84 μmol)를 아세톤 (1.0 mL, 13.6 mmol) 중 $(2R,4R)$ -4-[3-벤질옥시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (30.0 mg, 52.5 μmol)의 용액에 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 45 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. AcOH의 방울(drop)을 첨가하여 반응을 중화하고 수득된 혼합물을 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는 물 중 40-90% MeCN을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 55g 칼럼)하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 THF (1.0 mL, 12.3 mmol)에 용해시키고 10% Pd/C, 50% 액체(wet) (0.45 mmol/g 로딩; 5.8 mg, 2.6 μmol)를 용액에 첨가하고, 1시간 동안 수소 하에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 투명한 무색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN을 사용한, 제조 규모(preparative scale) C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)하여 백색 고체로서 표제 화합물(10.0 mg, 순도 99%)을 수득하였다. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_7$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 553.14; 측정값 553.1.

[0524]

실시예 1L: $(2R,4R)$ -4-{[3-((R)-2-아미노-3-메틸부티릴옥시메톡시)-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노}-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-펜탄산



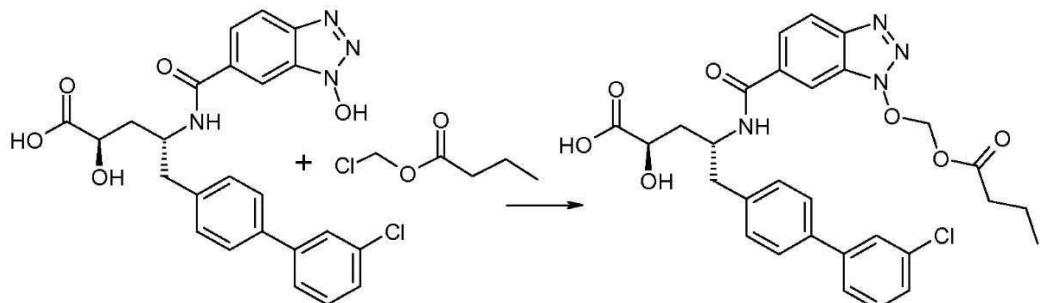
[0525]

[0526]

Et_3N (7.0 μl , 50 μmol)을 아세톤 (1.3 mL, 17.2 mmol) 중 $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-

[(3-히드록시)-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 (20.0 mg, 42 μ mol) 및 (S)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (17.7 mg, 67 μ mol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 5시간 동안 65°C에서 밀봉된 바이알에서 교반하였다. 1:1 TFA/DCM (0.50 mL, 3.1 mmol)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 분취용 HPLC (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)로 정제하여 백색 고체 HCl 염으로서 표제 화합물(6.2 mg, 순도 96%)을 수득하였다. $C_{30}H_{32}ClN_5O_7$ 에 대한 MS m/z $[M+H]^+$ 계산값 610.20; 측정값 610.1.

[0527] 실시예 1M: (2R,4R)-4-[(3-부티릴옥시)메톡시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-yl)-2-히드록시펜탄산

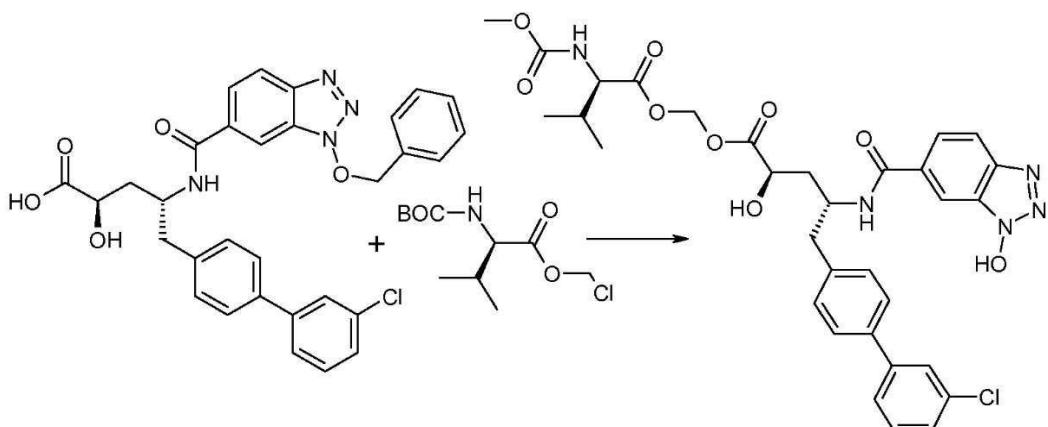


[0528]

[0529] Et_3N (7.0 μ l, 50 μ mol)을 아세톤 (1.3 mL, 17.2 mmol) 중 [(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시)-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 (20.0 mg, 42 μ mol) 및 클로로메틸 부티레이트 (8.3 μ l, 67 μ mol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 5시간 동안 65°C에서 밀봉된 바이알에서 교반하였다. 상기 혼합물을 그 후 농축하여 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 분취용 HPLC (0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)로서 백색 고체로서 표제 화합물(3.3 mg, 순도 94%)을 수득하였다. $C_{29}H_{29}ClN_4O_7$ 에 대한 MS m/z $[M+H]^+$ 계산값 581.17; 측정값 581.1.

[0530]

실시예 1N: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시)-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 (R)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴옥시메틸 에스테르

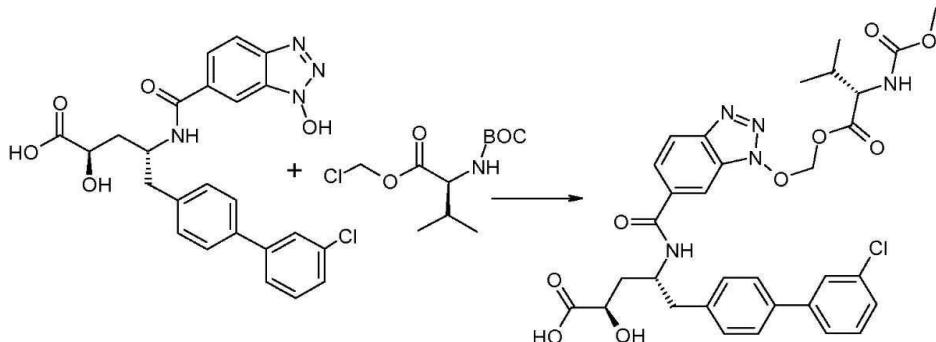


[0531]

[0532] (S)-2-t-부톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티르산 클로로메틸 에스테르 (18.1 mg, 68.3 μ mol) 및 Et_3N (11.7 μ l, 84 μ mol)을 아세톤 (1.00 mL, 13.6 mmol) 중 (2R,4R)-4-[(3-벤질옥시)-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐]아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (30.0 mg, 52.5 μ mol)의 용액에 첨가하고, 3시간 동안 60°C에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 농축하여 황색 액체를 수득하고, 1:1 TFA/DCM (1.0 mL, 6.2 mmol)과 조합하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공 내 농축하고 결과적으로 수득된 미가공 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN을 사용하는, C18 칼럼 크로마토그래피, 55g 칼럼)하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 0°C에서 DCM (0.5 mL, 7.8 mmol)에 용해시켰다. 메틸 클로로포르메이트 (6.1 μ l, 78.8 μ mol) 및 뒤이어 Et_3N (18.3 μ l, 131 μ mol)을 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서

교반하였다. AcOH의 방울을 첨가하여 반응을 중화하고 수득된 혼합물을 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 10% Pd/C, 50% wet (0.45 mmol/g 로딩; 5.8 mg, 2.6 μ mol)와 조합하고 1시간 동안 수소 하에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 여과시키고 여과물을 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN을 사용한, 제조 규모 C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼) 하여 백색 고체 TFA 염으로서 표제 화합물(7.5 mg, 99% 순도)을 수득하였다. $C_{32}H_{34}ClN_5O_9$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 668.20; 측정값 668.1.

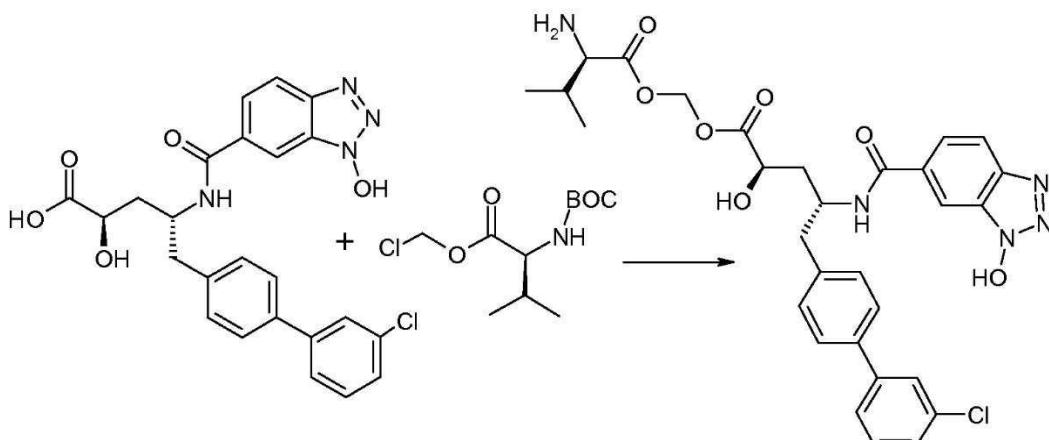
[0533] 실시예 10: (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-((*S*)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴옥시메톡시)-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산



[0534]

[0535] Et_3N (7.0 μ L, 50 μ mol)을 아세톤 (1.3 mL, 17.2 mmol) 중 [(2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 (20.0 mg, 42 μ mol) 및 (*S*)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (17.7 mg, 67 μ mol)의 용액에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 5시간 동안 65°C에서 밀봉된 바이알에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 농축하여 황색 액체를 수득하였다. 메틸 클로로포르메이트 (4.8 mL, 62 μ mol)을 0 °C에서 DCM (0.5 mL, 7.8 mmol) 중 상기 황색 액체 및 Et_3N (11.6 μ L, 83 μ mol)의 용액에 첨가하고 수득된 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공 내 농축하고 결과적으로 수득된 투명한 무색 액체를 제조 규모 HPLC (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)로 정제하여 백색 고체 TFA 염으로서 표제 화합물(5.1 mg, 순도 99%)을 수득하였다. $C_{32}H_{34}ClN_5O_9$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 668.20; 측정값 668.

[0536] 실시예 1P: (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-히드록시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 (*R*)-2-아미노-3-메틸부티릴옥시메틸 에스테르



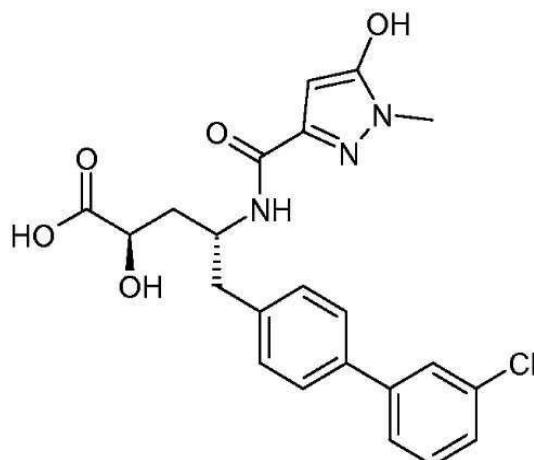
[0537]

[0538] (*S*)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (18.1 mg, 68.3 μ mol) 및 Et_3N (11.7 μ L, 84 μ mol)을 아세톤 (1.00 mL, 13.6 mmol) 중 (2*R*,4*R*)-4-[(3-벤질옥시-3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (30.0 mg, 52.5 μ mol)의 용액에 첨가하고 3시간 동안 60°C에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 농축하여 황색 액체를 수득하고, 1:1 TFA/DCM (1.0 mL, 6.2 mmol)과 조합하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 진공 내 농축하고 결과적으로 수득된 미가공 액체를 정제 (0.05%

TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 55g 칼럼)하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 THF (1.0 mL)에서 용해시키고 10% Pd/C, 50% 액체(wet) (0.45 mmol/g 로딩; 5.8 mg, 2.6 μ mol)을 상기 용액에 첨가하고, 1시간 동안 수소하에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 여과시키고 여과물을 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 정제(0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN을 사용한, 제조 규모 C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)하여 백색 고체 TFA 염으로서 표제 화합물(6.5 mg, 순도 98%)을 수득하였다. $C_{30}H_{32}ClN_5O_7$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 610.20; 측정값 610.1.

[0539] 실시예

2A:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산

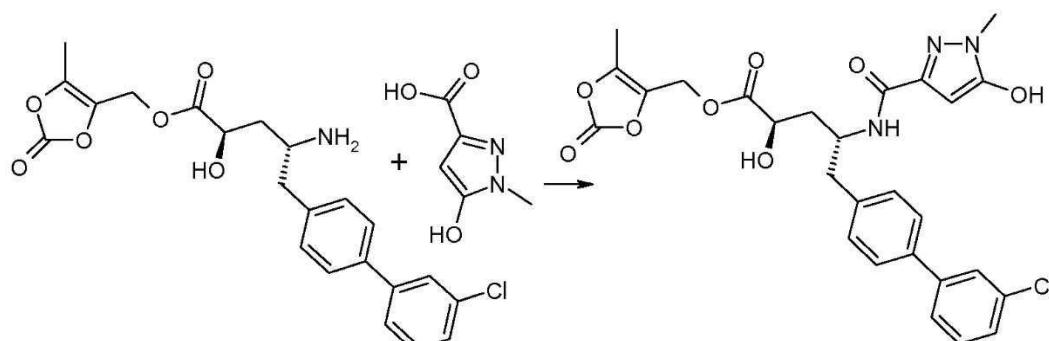
[0540]

[0541]

5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (19.6 mg, 138 μ mol)을 DMF에서 HCTU (56.9 mg, 138 μ mol)와 조합하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, DIPEA (72 μ l, 413 μ mol) 및 (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (50 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하였다. EtOH (402 μ l, 6.9 mmol) 및 물 (1.1 mL, 1.1 mmol) 중 1 M LiOH를 첨가하고 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 증발시키고 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (6.4 mg)을 수득하였다. $C_{22}H_{22}ClN_3O_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 444.12; 측정값 444.4.

[0542] 실시예

2B:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르

[0543]

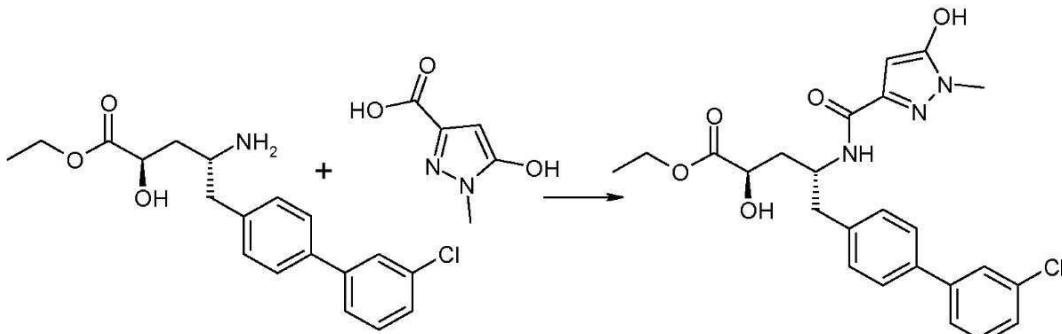
[0544]

5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (5.6 mg, 39 μ mol) 및 HCTU (16.2 mg, 39 μ mol)을 DMF (166 μ l, 2.1 mmol) 중에서 조합하고 15분 동안 실온에서 교반하였다. DIPEA (19 μ l, 0.1 mmol) 및 (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 5-메틸-2-옥소[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 (15.4 mg, 36 μ mol)를 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하고 미가공 산물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (7 mg)을 수득하였다. $C_{27}H_{26}ClN_3O_8$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 556.14; 측정값 556.1.

[0545]

실시예

2C:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 에틸 에스테르

[0546]

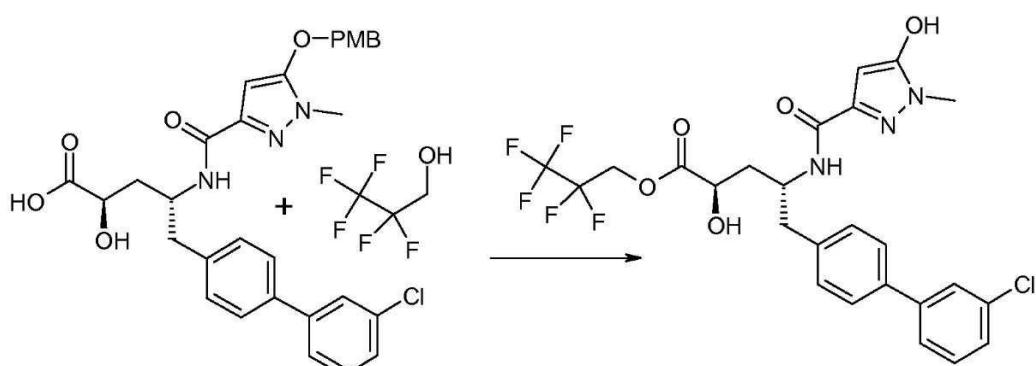
[0547]

5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (122 mg, 862 μmol) 및 HATU (361 mg, 949 μmol)을 DMF (1.0 mL, 13 mmol) 중에서 조합하고 10분 동안 교반하였다. (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (30.0 mg, 86 μmol) 및 DIPEA (165 μl , 949 μmol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 50% AcOH-물 (1.5 mL)에 용해시키고, 여과하고, 역상 분취용 HPLC로 정제하고, 동결건조하여 표제 화합물 (11.1 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값, 472.16; 측정값 472.2.

[0548]

실시예

2D:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 에스테르

[0549]

[0550]

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 (28.0 mg, 49.6 μmol)을 DCM (0.4 mL, 6 mmol) 중에서 HOBt (40.2 mg, 298 μmol) 및 EDC (53 μl , 0.3 mmol)와 조합하였다. 결과적으로 수득된 용액을 15분 동안 교반하고 2,2,3,3,3-펜타플루오로-1-프로판을 (39.6 μl , 397 μmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 교반하고 종료시까지 모니터링하였다. 4시간 후, 상기 혼합물을 회전 증발로 농축하고 잔류물을 정제하였다 (역상 칼럼).

[0551]

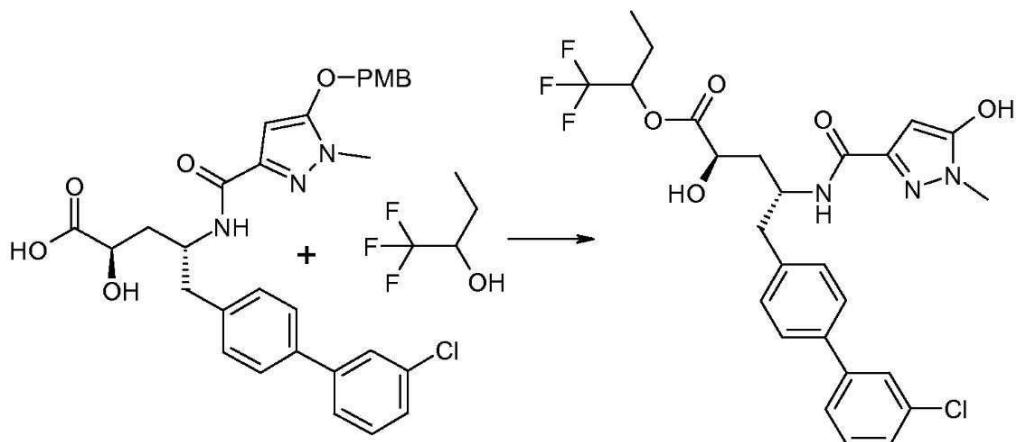
잔류물을 EtOAc (842 μl , 8.6 mmol)에 용해시키고 10% Pd/C, 50% 액체(wet) (0.45 mmol/g 로딩; 31.9 mg, 14 μmol)를 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 수소하에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4.9 mg, 순도 100%)을 수득하였다. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 576.12; 측정값 576.1

[0552]

실시예

2E:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 1-트리플루오로메틸프로필 에스테르



[0553]

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-{[5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노}펜탄산 (28.0 mg, 49.6 μmol)을 DCM (0.4 mL, 6 mmol) 중에서 HOEt (40.2 mg, 298 μmol) 및 EDC (53 μl , 0.3 mmol)과 조합하였다. 결과적으로 수득된 용액을 15분 동안 교반하고 1,1,1-트리플루오로-2-부탄올 (50.9 mg, 397 μmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 교반하고 반응을 종료시까지 모니터링하였다. 4시간 후, 상기 혼합물을 회전 증발로 농축하여 잔류물을 정제하였다 (역상 칼럼).

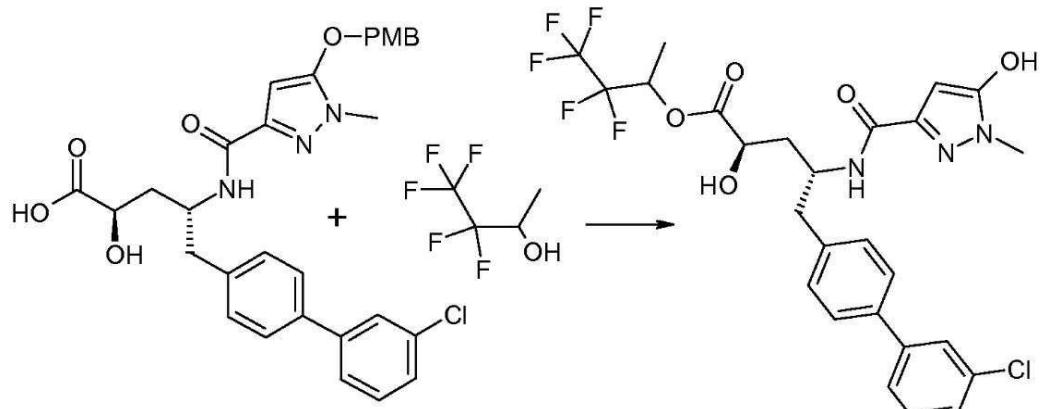
[0555] 상기 잔류물을 EtOAc (842 μl , 8.6 mmol)에 용해시키고, 10% Pd/C, 50% 액체(wet) (0.45 mmol/g 로딩; 31.9 mg, 14 μmol)을 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 수소하에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (1.3 mg, 순도 99%)을 수득하였다. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 554.16; 측정값 554.1.

[0556]

실시예

2F:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-{[5-(3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-메틸프로필)에스테르]



[0557]

[0558] (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-{[5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노}펜탄산 (28.0 mg, 49.6 μmol)을 DCM (0.4 mL, 6 mmol) 중에서 HOEt (40.2 mg, 298 μmol) 및 EDC (53 μl , 0.3 mmol)과 조합하였다. 결과적으로 수득된 용액을 15분 동안 교반하고 3,3,4,4,4-펜타플루오로-2-부탄올 (65.2 mg, 397 μmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온에서 교반하고 반응을 종료시까지 모니터링하였다. 4시간 후, 상기 혼합물을 회전 증발로 농축하고 잔류물을 정제하였다 (역상 칼럼).

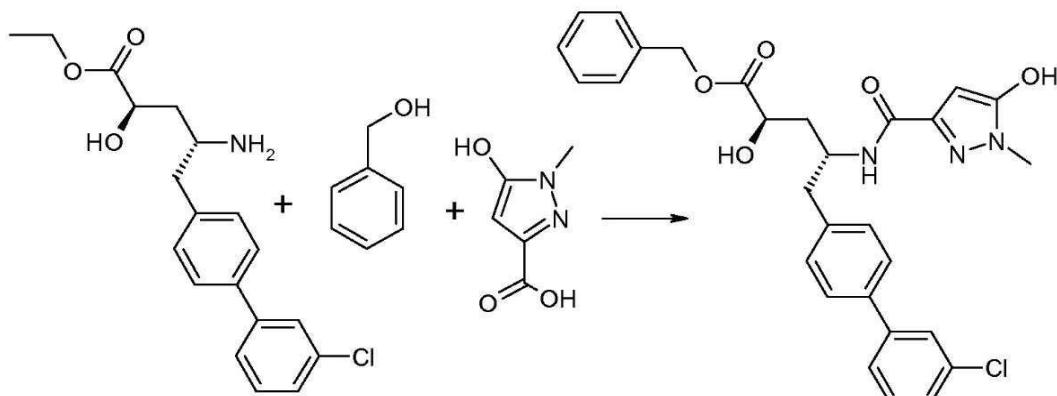
[0559] 잔류물을 EtOAc (842 μl , 8.6 mmol)에 용해시키고, 10% Pd/C, 50% 액체(wet) (0.45 mmol/g 로딩; 31.9 mg, 14 μmol)을 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 수소하에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (1.8 mg, 순도 98%)을 수득하였다. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 590.14; 측정값 590.1.

[0560]

실시예

2G:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 벤질 에스테르



[0561]

[0562]

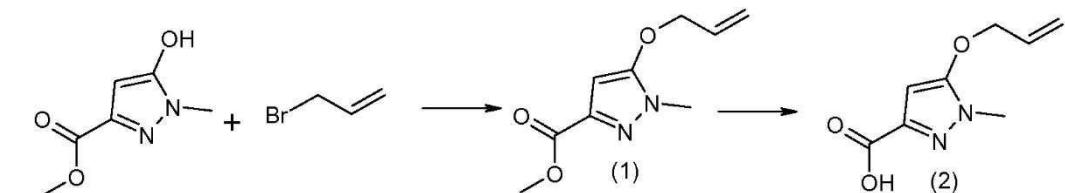
1,4-디옥산 ($431 \mu\ell$, 1.7 mmol) 중 $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (150.0 mg, 431 μmol), 벤질 알코올 ($446.2 \mu\ell$, 4.3 mmol), 및 4.0 M HCl의 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고, 그 후 1시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 그 후 침압하에서 농축하였다. 5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (30.6 mg, 216 μmol) 및 ATU (98.4 mg, 259 μmol)을 DMF (0.5 mL , 5 mmol) 중에서 10분 동안 교반하고, 그 후 농축된 혼합물에 DIPEA ($113 \mu\ell$, 647 μmol)와 함께, 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 침압하에서 농축하였다. 잔류물을 50% AcOH-물 (5 mL)에서 용해시키고, 여과시키고, 역상 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (81.4 mg)을 수득하였다.

[0563]

실시예

2H:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 부티릴옥시메틸 에스테르



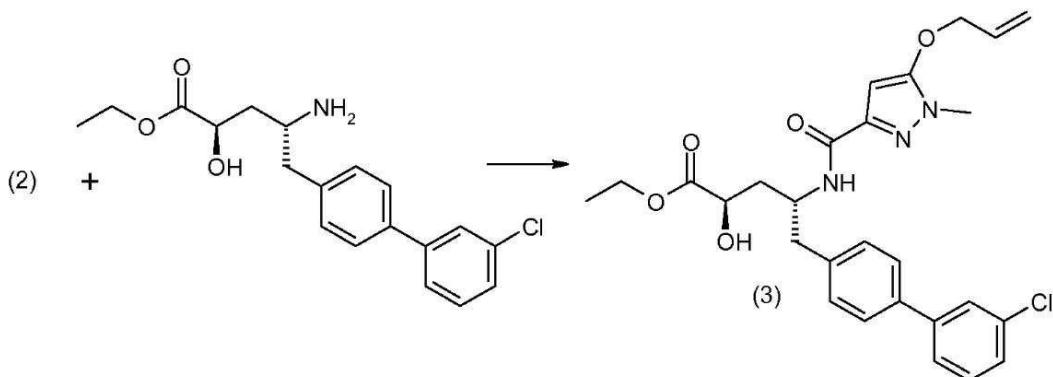
[0564]

[0565]

DMF (15 mL) 중 5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 메틸 에스테르 (3 g, 19.2 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.7 g, 19.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 알릴 브로마이드 (2.3 g, 19.2 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (150 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc ($3 \times 50 \text{ mL}$)로 추출하고, 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 수득된 용액을 그 후 증발시키고 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (실리카 젤: 200-300 메쉬, PE:EtOAc = 10:1 내지 5:1 내지 1:1로 회석됨)로 정제하여 백색 고체 (3 g)로서 화합물 1을 수득하였다. LC-MS: $197 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0566]

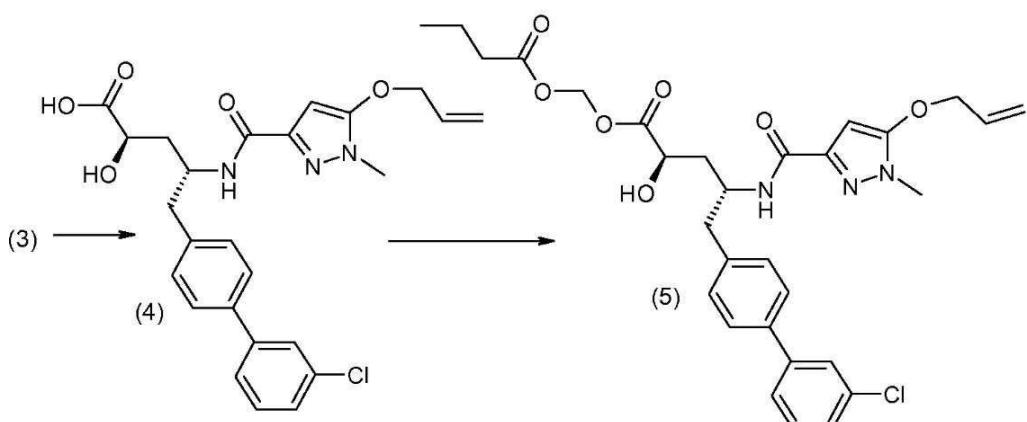
THF (30 mL) 중 화합물 1 (3 g, 15 mmol)의 용액을 물 (15 mL) 중 LiOH (550 mg, 23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 진공 내 농축하였다. 물을 잔류물에 첨가하고 (20 mL) 수득된 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 수성층을 pH=3까지 1N 수성 HCl 로 산성화하고 EtOAc ($3 \times 30 \text{ mL}$)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl (30 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 수득된 용액을 그 후 농축하여 백색 고체 (2.3 g)로서 화합물 2를 수득하였다. LC-MS: $183 [\text{M}+\text{H}]^+$.



[0567]

[0568]

DMF (30 mL) 중 (2*R*,4*R*)-4-아미노-2-히드록시-5-(3'-메틸비페닐-4-일)펜탄산 에틸 에스테르 (13 g, 7.1 mmol) 및 화합물 2 (2.7 g, 7.1 mmol)의 용액에 PyBOP (3.7 g, 7.1 mmol) 및 DIPEA (1.8 g, 14.2 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고 (200 mL), 수득된 혼합물을 EtOAc (3x100 mL)로 추출하고, 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl (100 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 수득된 혼합물을 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 겔: 200-300 메쉬; PE:EtOAc=10:1 내지 5:1 내지 1:1로 희석됨)로 정제하여 얇은 황색 고체 (2.4 g)로서 화합물 3을 수득하였다. LC-MS: 512 [M+H]⁺.



[0569]

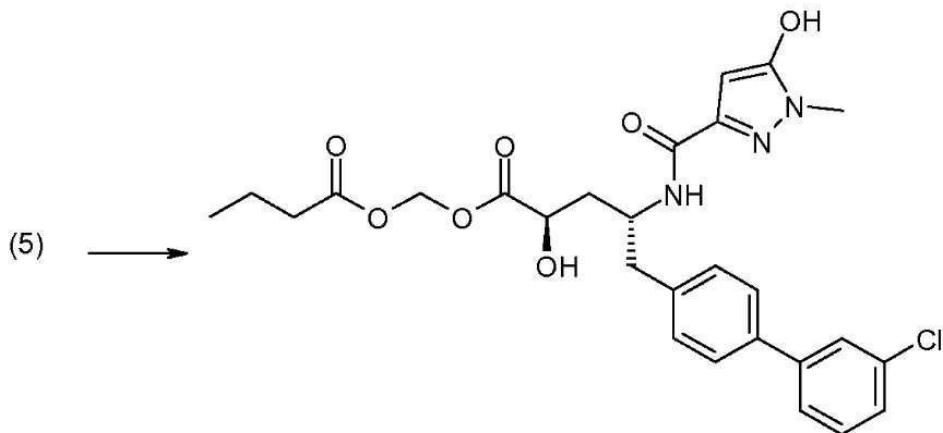
[0570]

THF (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 화합물 3 (2.4 g, 4.7 mmol)의 용액에 LiOH (169 mg, 7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 물을 첨가하고 (50 mL), 수득된 혼합물을 EtOAc (2x20 mL)로 세척하였다. 수성층을 pH=3까지 1N 수성 HCl로 산성화하고 EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다.

수득된 용액을 그 후 증발하여, 황색 고체 (2 g)로서 화합물 4를 수득하였다. LC-MS: 484 [M+H]⁺.

[0571]

클로로메틸 부티레이트 (2 mL) 중 화합물 4 (400 mg, 830 μmol), NaI (248 mg, 1.7 mmol) 및 루티딘 (173 mg, 1.7 mmol)의 혼탁액을 5시간 동안 50 °C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후에, 수득된 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 NaCl (40 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (실리카 겔: 200-300 메쉬; 5:1 내지 2:1의 PE:EtOAc로 희석됨)로 정제하여 얇은 황색 고체 (200 mg)로서 화합물 5를 수득하였다. LC-MS: 584 [M+H]⁺.



[0572]

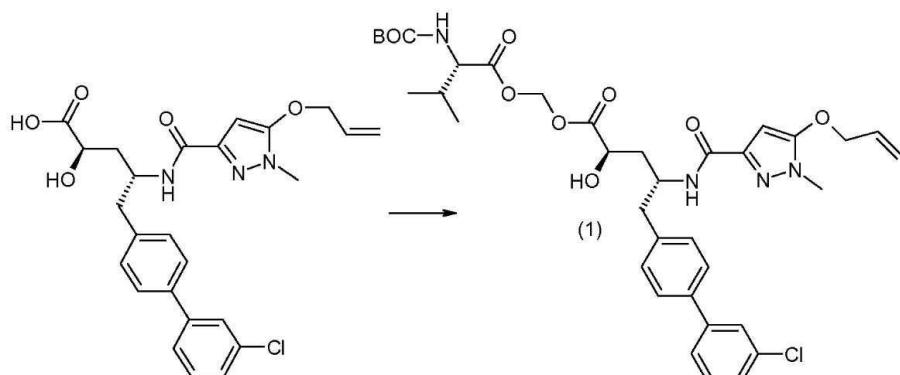
[0573] DCM (5 mL) 중 화합물 5 (140 mg, 240 μ mol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 70 μ mol), Et_3SiH (83 mg, 720 μ mol) 및 $AcOH$ (43 mg, 720 μ mol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC [Daisogel-C18, 150x21.2 mm, 5 μ ; 60% 내지 80%의 $MeCN-H_2O$ (0.1% TFA)]로 정제하여 황색 오일 (20 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. LC-MS: 544 $[M+H]^+$. 1H -NMR (CD_3OD , 400 Hz): δ 0.93 (t, 3H), 1.62 (q, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.97-2.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 5.75 (dd, 2H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.53-7.60 (m, 4H).

[0574]

실시예

21:

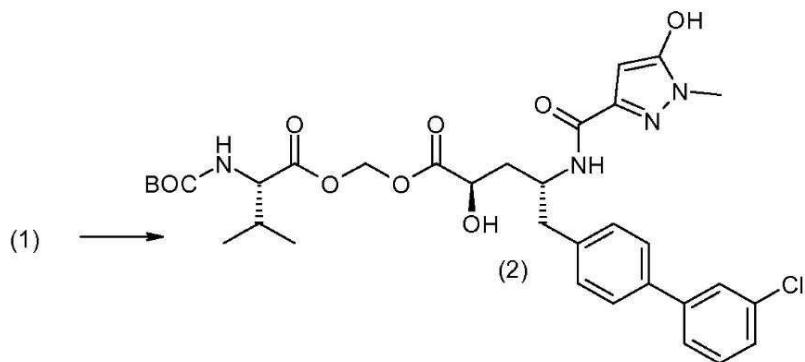
(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]-펜탄산 (S)-2-아미노-3-메틸부티릴옥시메틸 에스테르



[0575]

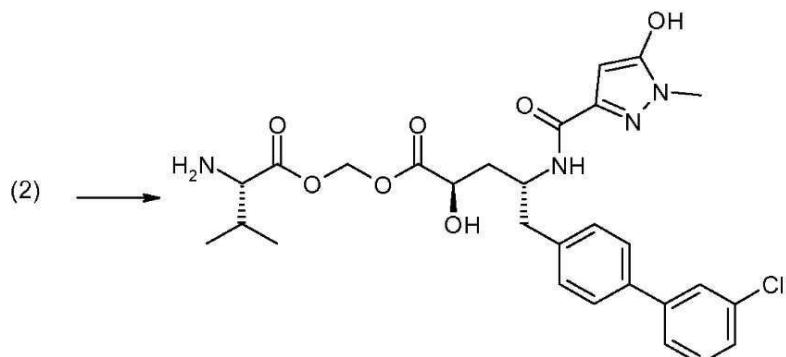
[0576]

(S)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (2 mL) 중 (2R,4R)-4-[(5-알릴옥시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-펜탄산 (400 mg, 830 μ mol), NaI (248 mg, 1.7 mmol) 및 루티딘 (173 mg, 1.7 mmol)의 혼탁액을 2시간 동안 50°C에서 교반하였다. 실온까지 냉각 후, 수득된 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 $EtOAc$ (2x20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $NaCl$ (40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 및 실리카 젤 크로마토그래피 (실리카 젤: 200-300 메쉬; 5:1 내지 2:1의 PE: $EtOAc$ 로 희석됨)로 정제하여 엷은 황색 고체 (290 mg)로서 화합물 1을 수득하였다. LC-MS: 713 $[M+H]^+$.



[0577]

[0578] THF (5 mL) 중 화합물 1 (290 mg, 0.4 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70 mg, 60 μmol) 및 1,3-디메틸바르비투르산 (312 mg, 2 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)에 용해시키고, 5% NaHCO_3 (2x15 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축하여, 갈색 고체 (220 mg)로서 미가공 화합물 2를 수득하였다. LC-MS: 673 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0579]

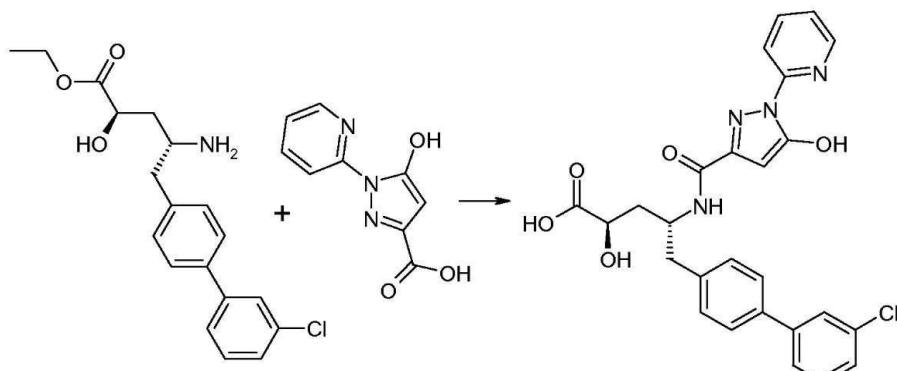
[0580] 디옥산 (5 mL) 중 HCl (g)의 1 M 용액에 화합물 2 (220 mg, 330 μmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC [Daisogel-C18, 150x21.2 mm, 5 μ ; 35% 내지 45%의 $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA)]로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물 (100 mg)을 수득하였다. LC-MS: 573 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 Hz): δ 0.97 (d, 6H), 1.82-1.85 (m, 1H), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.16-2.19 (m, 1H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.23-4.25 (m, 1H), 5.84 (dd, 2H), 7.28-7.47 (m, 4H), 7.60-7.69 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.55 (br, 2H).

[0581]

실시예

3A:

(2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-파리딘-2-일-1H-파라졸-3-카르보닐)아미노]페탄산



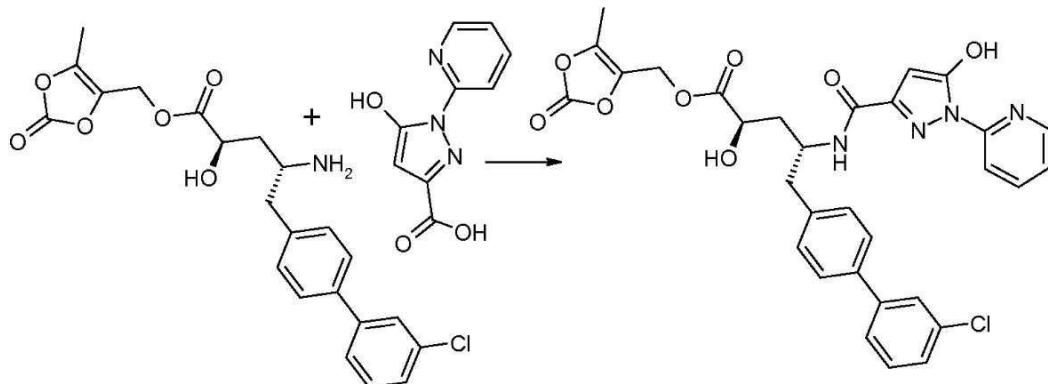
[0582]

[0583] 5-히드록시-1-파리딘-2-일-1H-파라졸-3-카르복실산 (59.0 mg, 287 μmol) 및 HCTU (131 mg, 316 μmol)을 DMF (1.3 mL, 17.2 mmol)에서 조합하고 15분 동안 실온에서 교반하였다. (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-

4-일)-2-히드록시펜탄산 5-메틸-2-옥소[1,3]디옥솔-4-일1메틸 에스테르 (100 mg, 0.3 mmol) 및 DIPEA (150 μ L, 862 μ mol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOH에 용해시키고 물 (1.4 mL, 1.4 mmol) 중 1 M LiOH의 용액을 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (85 mg)을 수득하였다. $C_{26}H_{23}ClN_4O_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 507.14; 측정값 507.1.

[0584] 실시예 3B: (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-

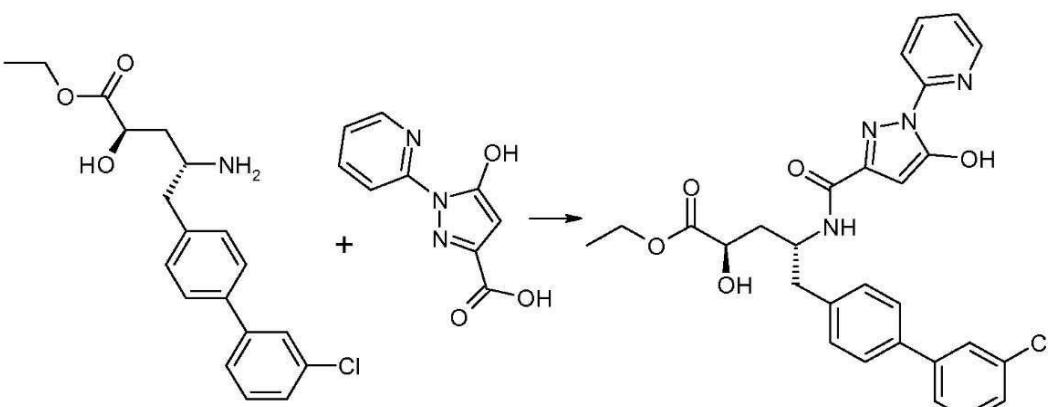
[0585] [(5-히드록시-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르



[0586]

[0587] 5-히드록시-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르복실산 (8.1 mg, 39 μ mol) 및 HCTU (16.2 mg, 39 μ mol)을 DMF (166 μ L, 2.1 mmol)에서 조합하고 15분 동안 실온에서 교반하였다. DIPEA (19 μ L, 0.1 mmol) 및 (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 5-메틸-2-옥소[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 (15.4 mg, 36 μ mol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하고 미가공 산물을 분취용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (18 mg)을 수득하였다. $C_{31}H_{27}ClN_4O_8$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 619.15; 측정값 619.1.

[0588] 실시예 3C: (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 에틸 에스테르

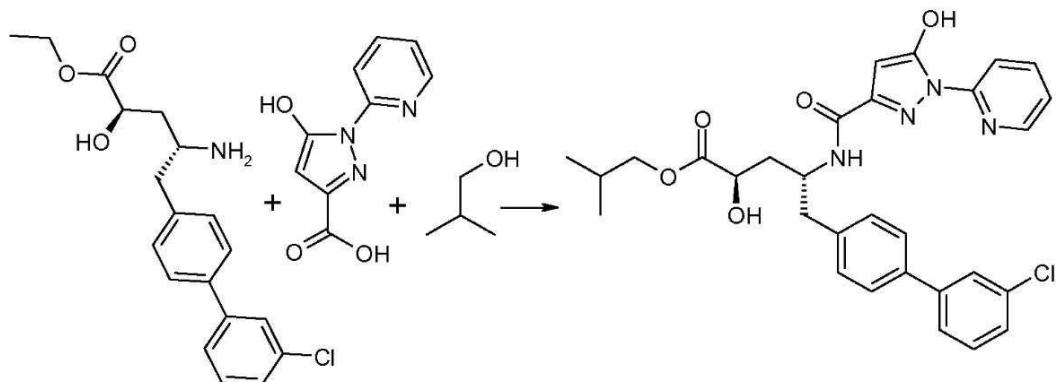


[0589]

[0590] 5-히드록시-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르복실산 (23.6 mg, 115 μ mol) 및 HATU (52.5 mg, 138 μ mol)을 N,N-디메틸아세트아미드 (1.0 mL, 11 mmol)에서 10분 동안 교반하였다. (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (40.0 mg, 115 μ mol) 및 DIPEA (60.1 μ L, 345 μ mol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 그 후 감압하에서 농축하고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)에서 용해시키고, 유기층을 물 (2x5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물의 반을 50% AcOH-물 (1.5 mL)에 용해시키고, 여과시키고, 역상 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물 (6.1 mg)을 수득하였다. $C_{28}H_{27}ClN_4O_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 535.17; 측정값 535.4.

[0591]

실시예 3D: (2R, 4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-페리딘-2-일-1H-페리졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 이소부틸 에스테르



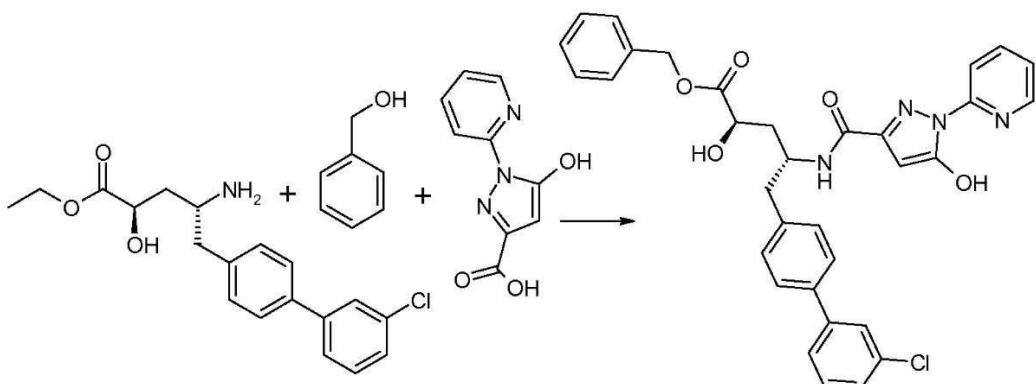
[0592]

[0593]

5-히드록시-1-페리딘-2-일-1H-페라졸-3-카르복실산 (23.6 mg, 115 μmol) 및 HATU (52.5 mg, 138 μmol)을 10 분 동안 N,N-디메틸아세트아미드 (1.0 mL, 11 mmol)에서 교반하였다. (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (40.0 mg, 115 μmol) 및 DIPEA (60.1 μl , 345 μmol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 그 후 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)에 용해시키고, 유기층을 물 (2x5 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물의 반을 이소부틸 알코올 (0.5 mL, 5 mmol) 및 1,4-디옥산 (115 μl , 460 μmol) 중 4.0 M HCl과 조합하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고, 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 50% AcOH-물 (1.5 mL)에 용해시키고, 여과시키고, 역상 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물 (9.1 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 563.20; 측정값 563.4.

[0594]

실시예 3E: $(2R, 4R)-5-(3'-클로로로비페닐-4-일)-2-\text{히드록시}-4-[(5-\text{히드록시}-1-\text{페리디}-2-\text{일}-1\text{H}-\text{페리졸}-3-\text{카르보}-$
 닐)아미노]펜탄산 벤질 에스테르



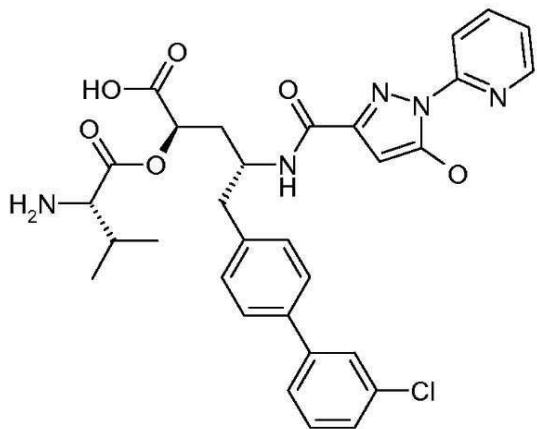
[0595]

[0596]

(2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (150.0 mg, 431 μ mol), 벤질 알코올 (446.2 μ L, 4.3 mmol), 및 1,4-디옥산 (431 μ L, 1.7 mmol) 중 4.0 M HCl의 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고, 그 후 1시간 동안 50 °C에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 그 후 감압 하에서 농축하였다. 5-히드록시-1-페리딘-2-일-1H-파라졸-3-카르복실산 (44.2 mg, 216 μ mol) 및 HATU (98.4 mg, 259 μ mol)을 DMF (0.5 mL, 5 mmol)에서 10분 동안 교반하고, 그 후 농축된 혼합물에 DIPEA (113 μ L, 647 μ mol)와 함께 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 50% AcOH-물 (5 mL)에서 용해시키고, 여과시키고, 역상 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (19.5 mg)을 수득하였다.

[0597]

실시예 3F: $(2R,4R)-2-((S)-2\text{-아미노}-3\text{-메틸부티릴옥시})-5\text{-}(3'\text{-클로로비페닐}-4\text{-일})-4\text{-[(5\text{-히드록시}-1\text{-페리딘}-2\text{-일})-1H-페리졸-3\text{-카르보닐})\text{아미노}]페타산$



[0598]

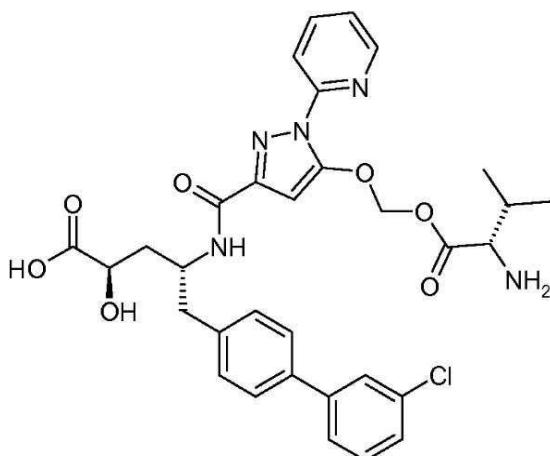
[0599] 본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0600]

실시예

3G:

(2R,4R)-4-{[5-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴옥시메톡시)-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르보닐]아미노}-5-(3'-클로로-비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산

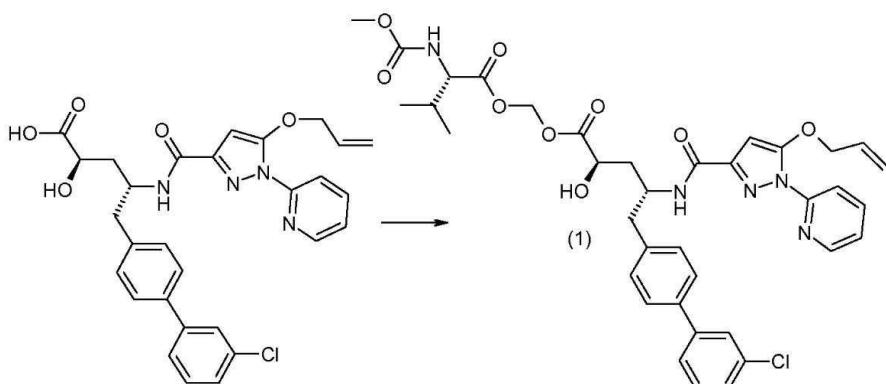


[0601]

[0602] 본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0603]

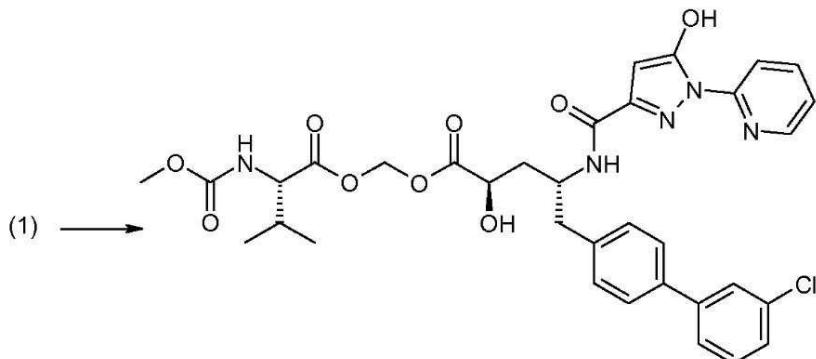
실시예 3H: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-히드록시-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 (S)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴옥시메틸 에스테르



[0604]

[0605] DMF (2 mL) 중 (2R,4R)-4-{[5-알릴옥시-1-피리딘-2-일-1H-피라졸-3-카르보닐]-아미노}-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (220 mg, 0.4 mmol) 및 ((S)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴산 클로로메틸 에스테르 (180 mg, 0.8 mmol)의 용액에 2,6-루티딘 (130mg, 1.2 mmol) 및 NaI (60 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 24시간 동안 실온에서 교반 후, 수득된 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x70 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축하고 분취용

TLC (PE:EtOAc=1:1)로 정제하여 황색 고체로서 화합물 1 (160 mg)을 수득하였다. LC-MS: 734 $[M+H]^+$.

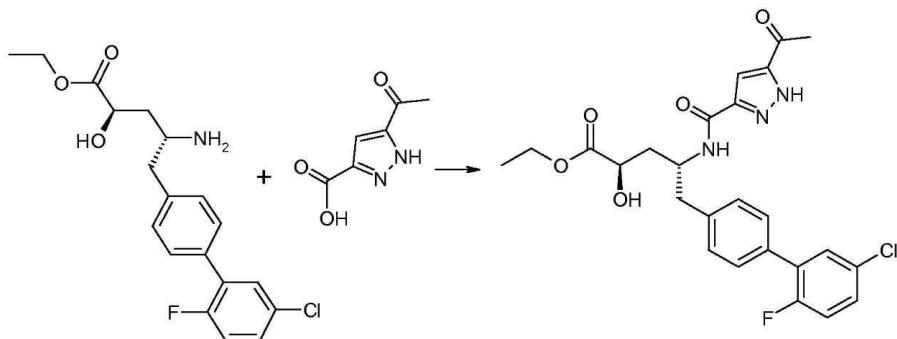


[0606]

[0607] DCM (2 mL) 중 화합물 1 (140 mg, 190 μmol), Et₃SiH (88 mg, 760 μmol), Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 20 μmol), 및 AcOH (22 mg, 0.38 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 분취용 HPLC (Gemini-C18 150x21.2 mm, 5 μ ; MeCN-H₂O (0.1%TFA); 50% 내지 70%)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (15 mg)을 수득하였다. LC-MS: 694 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J=19.3$, 11.4 Hz, 4H), 7.37 (dt, $J=28.2$, 6.2 Hz, 5H), 5.85 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.36 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.04 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.20 (dd, $J=12.5$, 7.1 Hz, 1H), 2.08 (m, 2H), 0.90 (dd, $J=10.8$, 6.9 Hz, 6H).

[0608]

실시예 4A: (2R,4R)-4-[(5-아세틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르

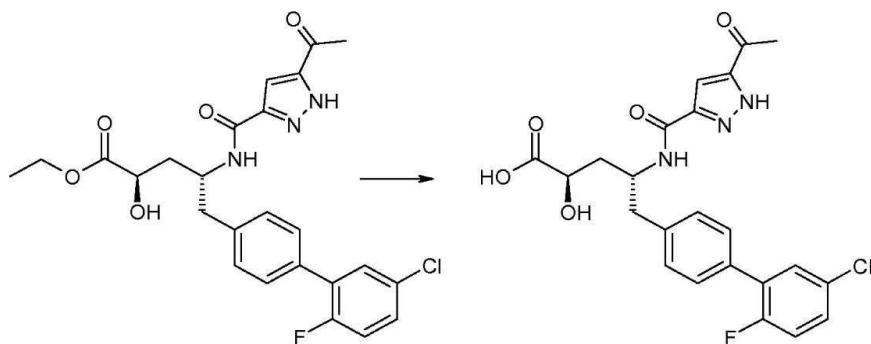


[0609]

[0610] DMF (0.6 mL, 7.7 mmol) 중 3-아세틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (50.9 mg, 330 μmol), HATU (125 mg, 330 μmol), 및 DIPEA (104 μl , 0.6 mmol)의 교반된 용액에 (2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (110 mg, 300 μmol)를 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 반응이 종료될 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층(organic)을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 그 후, 물질의 반을 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로 표제 화합물 (22 mg)을 수득하였다. C₂₅H₂₅C₁FN₃O₅에 대한 MS m/z $[M+H]^+$ 계산값 502.15; 측정값 502.1.

[0611]

실시예 4B: (2R,4R)-4-[(5-아세틸-1H-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산



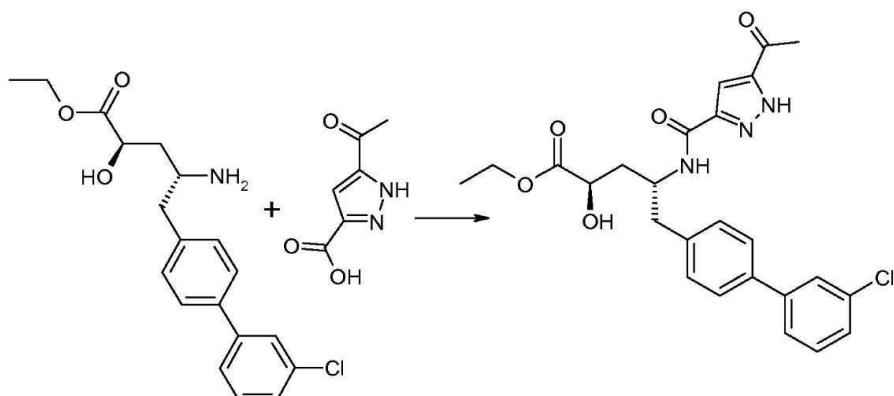
[0612]

[0613]

(2*R*,4*R*)-4-[(5-아세틸-1*H*-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (75 mg, 150 μ mol)를 밤새도록, 실온에서 물 (450 μ l, 25 mmol) 및 EtOH (450 μ l, 7.7 mmol) 중 LiOH (10.8 mg, 450 μ mol)와 교반하였다. 용매를 제거하고 잔여 물질을 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물 (11.6 mg)을 수득하였다.

[0614]

실시예 5A: (2*R*,4*R*)-4-[(5-아세틸-1*H*-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르



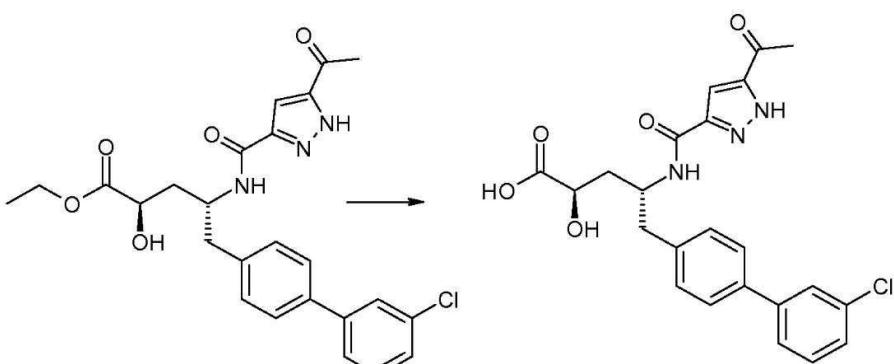
[0615]

[0616]

DMF (0.6 mL, 7.7 mmol) 중 3-아세틸-1*H*-피라졸-5-카르복실산 (50.9 mg, 330 μ mol), HATU (125 mg, 330 μ mol), 및 DIPEA (104 μ l, 0.6 mmol)의 교반된 용액에 (2*R*,4*R*)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (104 mg, 300 μ mol)를 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 반응이 종료될 때까지 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다. 그 후, 물질의 반을 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물 (20 mg)을 수득하였다. C₂₅H₂₆C₁N₃O₅에 대한 MS *m/z* [M+H]⁺ 계산값 484.16; 측정값 484.1.

[0617]

실시예 5B: (2*R*,4*R*)-4-[(5-아세틸-1*H*-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산



[0618]

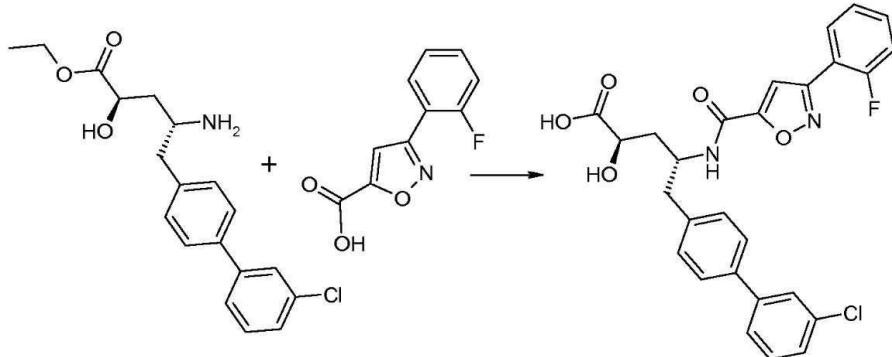
[0619]

(2*R*,4*R*)-4-[(5-아세틸-1*H*-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-펜탄산 에틸 에스테르 (72 mg, 150 μ mol)를 밤새도록, 실온에서 물 (450 μ l, 25 mmol) 및 EtOH (450 μ l, 7.7 mmol)에서 LiOH

(10.8 mg, 450 μmol)과 교반하였다. 용매를 제거하고 잔여 물질을 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물 (11.5 mg)을 수득하였다.

[0620]

실시예 6A: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-{[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르보닐]아미노}-2-히드록시펜탄산



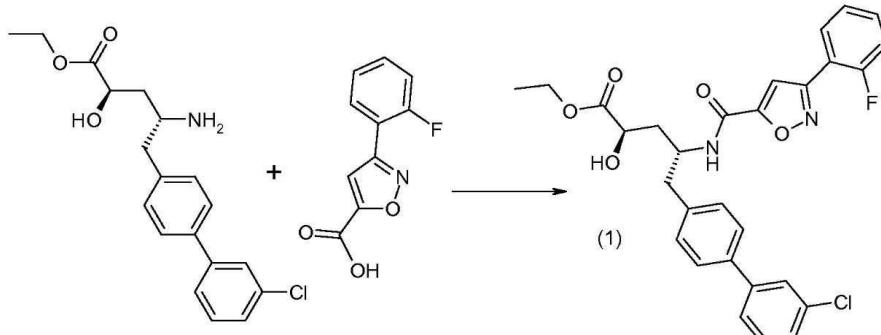
[0621]

[0622]

실온에서 DMF (0.5 mL, 6 mmol) 중 3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르복실산 (14.3 mg, 69 μmol) 및 HATU (26.2 mg, 69 μmol)의 혼합물을 (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (20.0 mg, 58 μmol) 및 DIPEA (20.0 μl , 115 μmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. MeOH (2.0 mL, 49 mmol), 물 (1.0 mL, 56 mmol), 및 LiOH 1수화물 (9.7 mg, 230 μmol)을 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 결과적으로 수득된 고체를 여과시키고 MeCN 및 물로 세정하여 표제 화합물 (17.1 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 509.12; 측정값 509.

[0623]

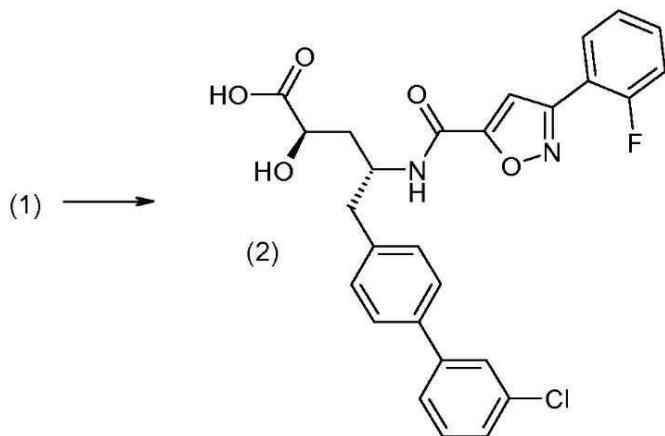
실시예 6B: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-{[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르보닐]아미노}-2-히드록시펜탄산 에톡시카르보닐옥시메틸 에스테르



[0624]

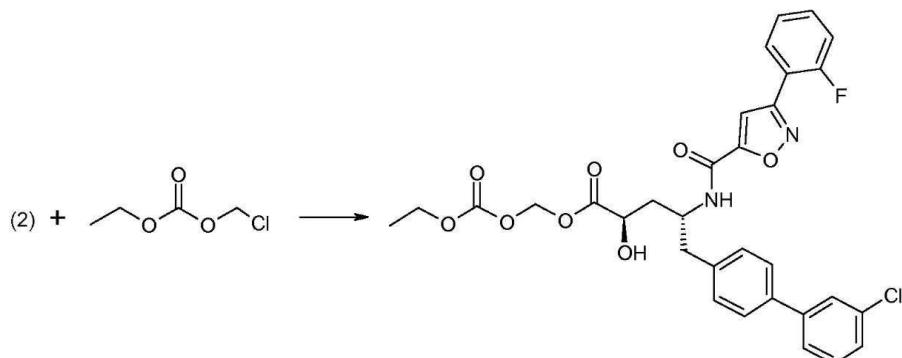
[0625]

DMF (50 mL) 중 (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (HCl 염; 1.5 g, 4 mmol), 3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르복실산 (814 mg, 4 mmol), HOEt (1.1 g, 8 mmol), EDC (1.5 g, 8 mmol) 및 DIPEA (1.6 g, 12 mmol)의 용액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (50 mL)로 급냉시 키고 EtOAc (3x60 mL)로 추출하고, 유기층을 수집하고 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 /EtOAc =5:1)로 정제하여 화합물 1 (1.1 g)을 수득하였다. LC-MS: 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0626]

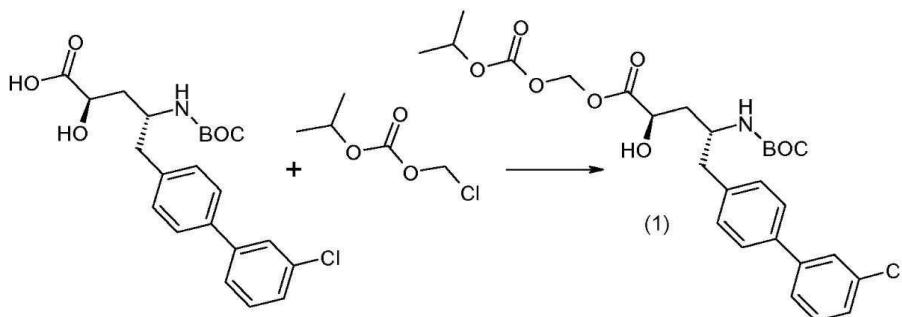
[0627] THF/MeOH/H₂O (2:2:1 20 mL) 중 화합물 1 (200 mg, 0.37 mmol) 및 LiOH 1수화물 (78 mg, 1.9 mmol)의 혼탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 농축하여 유기 용매를 제거하고, 잔류물을 aq. HCl (1 M)로 pH 6까지 조정하였다. 수득된 혼합물을 여과시켜 백색 고체로서 화합물 2(120 mg)를 수득하였다. LC-MS: 509 [M+H]⁺.



[0628]

[0629] DMF (20 mL) 중 화합물 2 (150 mg, 0.3 mmol), 클로로메틸 에틸 카르보네이트 (84 mg, 0.6 mmol), 및 피리딘 (96 mg, 1.2 mmol)의 혼탁액을 30°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (15 mL)로 급냉시키고 EtOAc (3x30 mL)를 추출하였다. 합쳐진 유기층을 진공 내 농축하여 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=3:1)로 정제하여 황백색 고체로서 표제 화합물 (10 mg)을 수득하였다. LC-MS: 611 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (t, J =7.2 Hz, 3H), 2.03–2.08 (m, 1H), 2.30–2.34 (m, 1H), 3.05 (d, J =6.4 Hz 2H), 4.26 (q, J =7.2 Hz, 2H), 4.48 (br, 1H), 4.75 (br, 1H), 5.68–5.70 (m, 1H), 5.81–5.83 (m, 1H), 6.88 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.28–7.34 (m, 7H), 7.42–7.53 (m, 4H), 7.96–7.99 (t, J =6.8Hz, 1H).

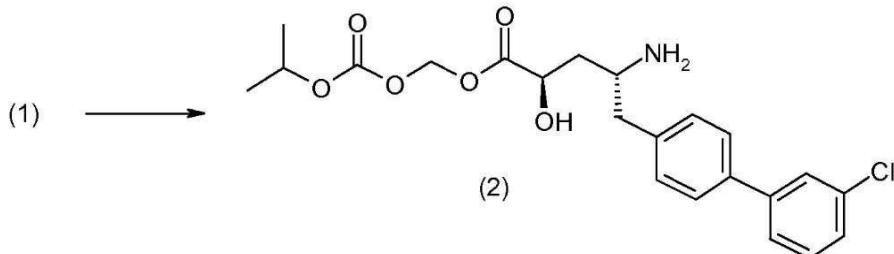
[0630] 실시예 6C: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-{[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르보닐]아미노}-2-히드록시페탄산 이소프로록시카르보닐옥시메틸 에스테르



[0631]

[0632] DMF (50 mL) 중 (2*R*,4*R*)-4-(*t*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (2.4 g, 5.7 mmol)의 교반된 용액에 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트 (1.3 g, 8.6 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에,

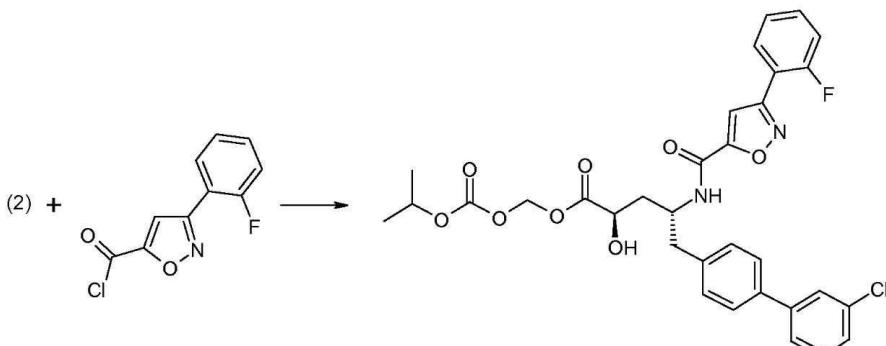
NaI (1.71 g, 11.4 mmol) 및 DIPEA (2.2 g, 17.1 mmol)를 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고 수득된 혼합물을 EtOAc (3x80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x100 mL) 및 물 (2x100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 내 농축하였다. 수득된 산물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc, 15:1~6:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 1 (574 mg)을 수득하였다. LC-MS: 558 [M+Na]⁺.



[0633]

[0634]

화합물 1 (574 mg, 1.1 mmol)을 0°C에서 HCl-디옥산 용액 (1.4 M, 50 mL)에 용해시키고, 결과적으로 수득된 혼합물을 8시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매의 제거 후, 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 분산시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 백색 고체 HCl 염으로서 화합물 2 (300 mg)를 수득하였다. LC-MS: 436 [M+H]⁺.



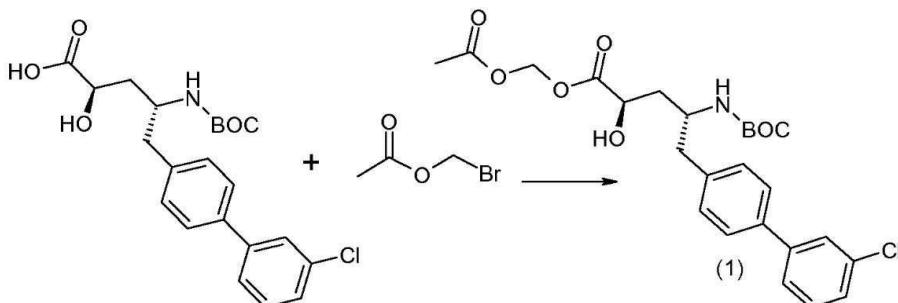
[0635]

[0636]

DMF (10 mL) 중 화합물 2 (150 mg, 340 μmol)의 용액에 3-(2-플루오로페닐)-이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드 (79 mg, 380 μmol) 및 DIPEA (120 μL, 680 μmol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 그 후 EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x50 mL) 및 물 (2x50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 내 농축하였다. 그 후 잔류물을 분취용 HPLC (CAN-H₂O (0.1% TFA), 75-80)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (60 mg)을 수득하였다. LC-MS: 625 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.22-1.23 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 4.37-4.38 (m, 2H), 4.80 (br, 1H), 5.67-5.69 (m, 2H), 5.71-5.78 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 7H), 7.42-7.43 (m, 5H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.95 (d, J=6.8Hz, 1H).

[0637]

실시예 6D: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-{[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르보닐]아미노}-2-히드록시펜탄산 아세톡시메틸 에스테르

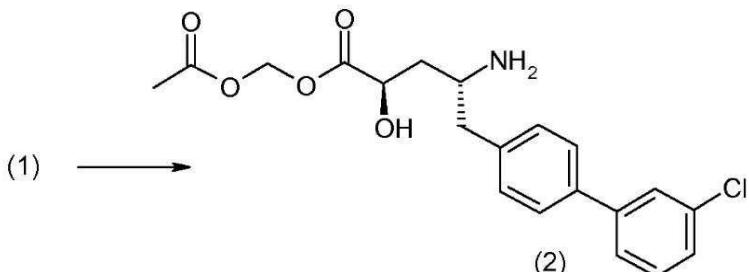


[0638]

[0639]

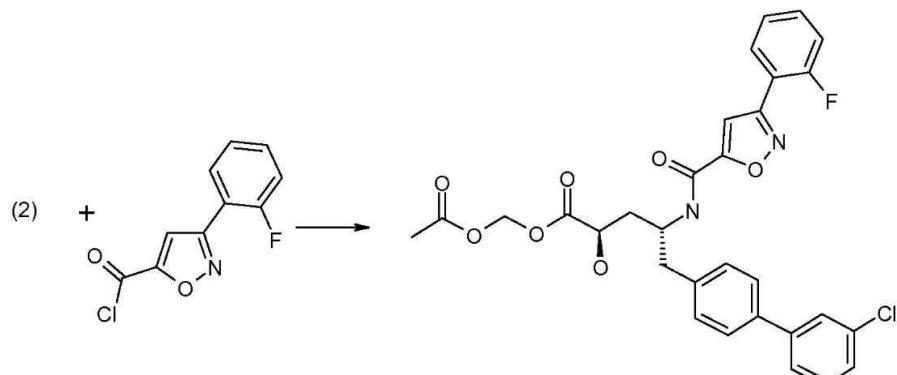
DMF (10 mL) 중 브로모메틸 아세테이트 (977 mg, 6.4 mmol)의 교반된 용액에 DMF (10 mL) 중 (2R,4R)-4-(t-부

톡시카르보닐아미노)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (1.8 g, 4.3 mmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 그 후 피리딘 (1.5 g, 19.2 mmol)을 적가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (150 mL)을 첨가하고 그 후 수득된 혼합물을 EtOAc (3x100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x100 mL) 및 물 (3x100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 내 농축시켰다. 미가공 산물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=6:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 1 (570 mg)을 수득하였다. LC-MS: 436 [M-tBu+H]⁺.



[0640]

[0641] 화합물 1 (570 mg, 1.2 mmol)을 0°C에서 HCl-디옥산 용액 (1.4 mol/L, 50 mL)에 용해시켰다. 결과적으로 수득된 혼합물을 8시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 진공 내 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 분산시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 백색 고체 HCl 염으로서 화합물 2 (200 mg)를 수득하였다. LC-MS: 392 [M+H]⁺.

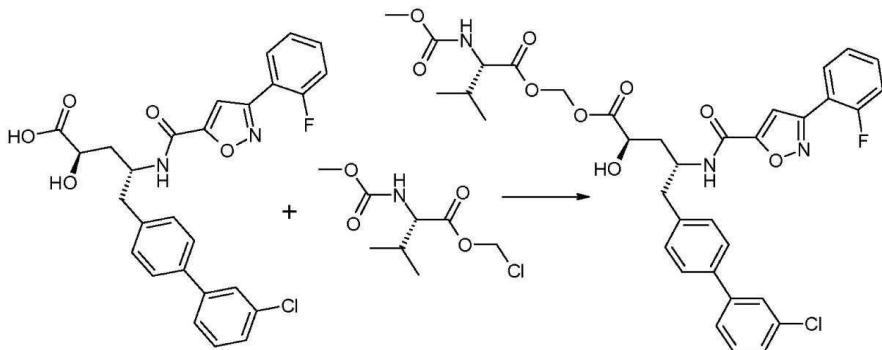


[0642]

[0643] THF (10 mL) 중 화합물 2 (150 mg, 380 μ mol)의 용액에 3-(2-플루오로페닐)-이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드 (79 mg, 380 μ mol) 및 DIPEA (120 μ L, 680 μ mol)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 그 후 EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaCl (2x30 mL) 및 물 (2x30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 내 농축시켰다. 잔류물을 그 후 분취용 HPLC (CAN-H₂O (0.1% TFA), 75-80)로 정제하여 백색 고체 (13 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS: 581 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.90-1.99 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 2H), 5.67-5.69 (m, 2H), 5.78 (br, 1H), 7.31-7.33 (m, 7H), 7.42-7.43 (m, 5H), 7.61-7.63 (m, 1H) δ 8.95 (d, J =8.8 Hz, 1H).

[0644] 실시예 6E: $(2R, 4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르보닐]아미노}-2-히드록시페타산 (S)-2-메톨시카르보닐아미노-3-메틸부티릴옥시메티드 에스테르$

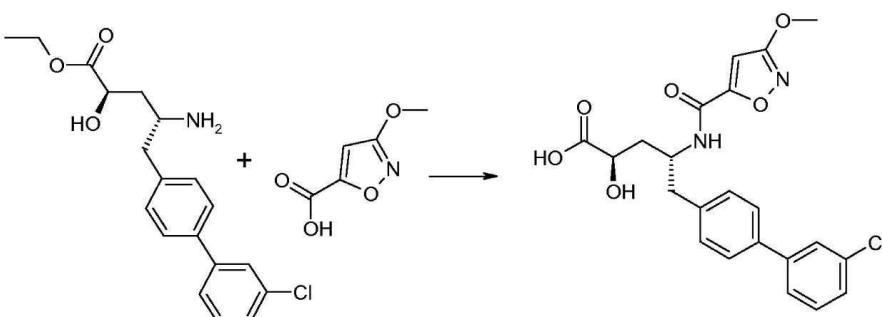


[0645]

2,6-루티딘 (96 mg, 0.9 mmol)을 DMF (10 mL) 중 $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-4-{[3-(2-플루오로페닐)이소옥사졸-5-카르보닐]아미노}-2-히드록시펜탄산 (150 mg, 0.3 mmol), (S) -2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (134 mg, 0.6 mmol) 및 NaI (135 mg, 0.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새도록 50 °C에서 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 에틸 에테르 (2x30mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 내 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=4/1~1/2)로 정제하여 오프-황색 고체로서 표제 화합물 (8 mg)을 수득하였다. LC-MS: 695.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-d}_4$, 400MHz) δ 0.92–0.95 (m, 6H), 2.03–2.08 (m, 3H), 3.00–3.10 (m, 2H), 4.09 (br, 1H), 4.27–4.28 (m, 1H), 4.87 (br, 1H), 5.75–5.85 (m, 2H), 7.26–7.37 (m, 6H), 7.51–7.53 (m, 6H), 7.93–7.95 (m, 1H).

[0647]

실시예 7A: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산

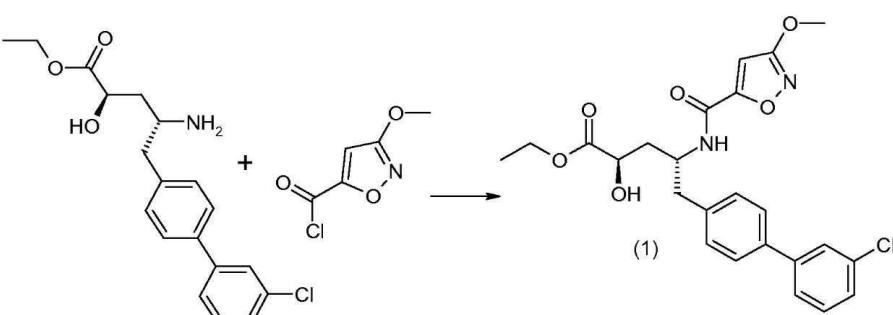


[0648]

3-메톡시이소옥사졸-5-카르복실산 (39.4 mg, 275 μmol) 및 HCTU (128 mg, 310 μmol)을 DMF 중에서 조합하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA (72 μl , 413 μmol) 및 $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (50 mg, 0.1 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOH (402 μl , 6.9 mmol) 및 물(1.1 mL, 1.1 mmol) 중 1 M LiOH과 조합하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 감압하에 증발시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_6$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 445.11; 측정값 445.2.

[0650]

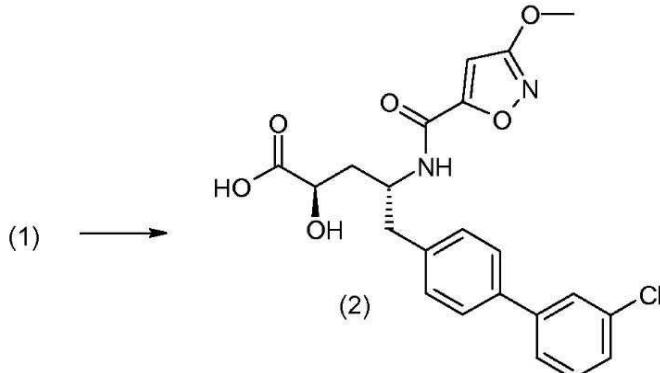
실시예 7B: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴옥시메틸 에스테르



[0651]

[0652]

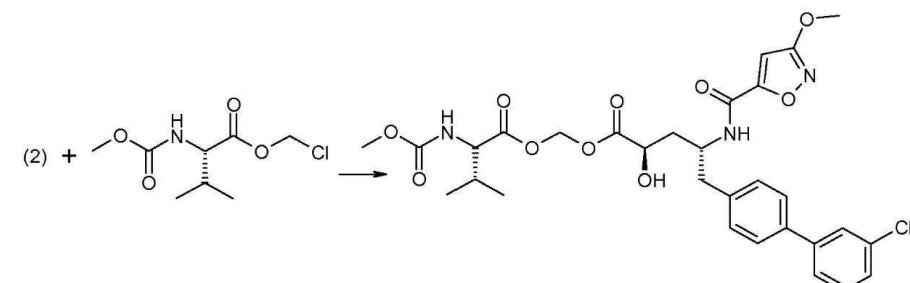
THF (30 mL) 중 $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (HCl 염, 1 g, 2.6 mmol)의 용액에 THF (10 mL) 중 3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드 (430 mg, 3mmol) 및 Et_3N (790 mg, 7.8 mmol)의 용액을 0 °C에서 첨가하였다. 결과적으로 수득된 용액을 6시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 진공 내 농축시켜, 황색 고체를 수득하고, 이를 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 8:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 1 (0.9 g)을 수득하였다. LC-MS: 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0653]

[0654]

MeOH/THF/H₂O (15 mL/15 mL/3 mL) 중 화합물 1 (0.5 g, 1 mmol)의 용액에 LiOH (120 mg, 5 mmol)을 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 농축시켰다. 상기 혼합물의 pH 를 HCl (1N, 20 mL)로 pH 5까지 조정하였다. 고체를 여과시켜 백색 고체로서 화합물 2 (0.4 g)를 수득하였다. LC-MS: 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



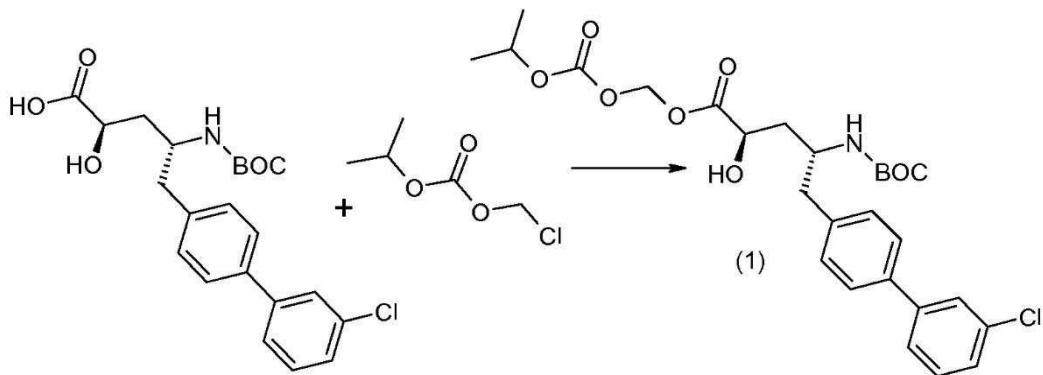
[0655]

[0656]

DIPEA (250 mg, 2 mmol)를 DMF (5 mL) 중 화합물 2 (220 mg, 0.5 mmol), (S) -2-meth옥시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (220 mg, 1 mmol) 및 NaI (300 mg, 2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후 상기 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (3x15 mL)로 추출하고, 포화 수성 NaCl (30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 내 농축시켰다. 잔류물을 그 후 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc = 6:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (10 mg)을 수득하였다. LC-MS: 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.97-2.02 (m, 3H), 2.92-2.94 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.36-4.21 (m, 2H), 5.70-5.79 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.61 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 4H), 8.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H).

[0657]

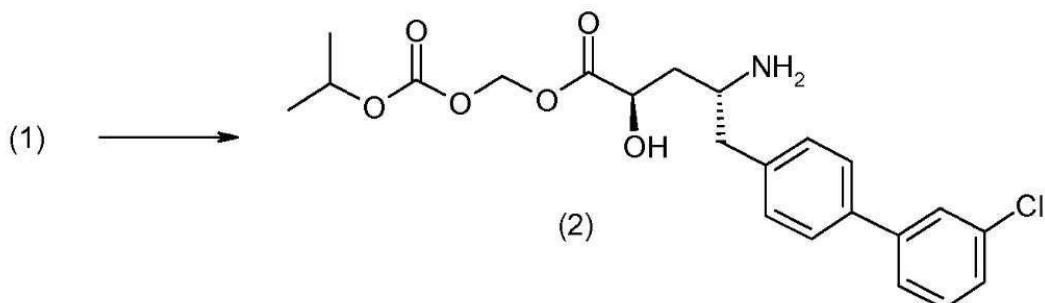
실시예 7C: $(2R,4R)$ -5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 이소프로록시카르보닐옥시메틸 에스테르



[0658]

[0659]

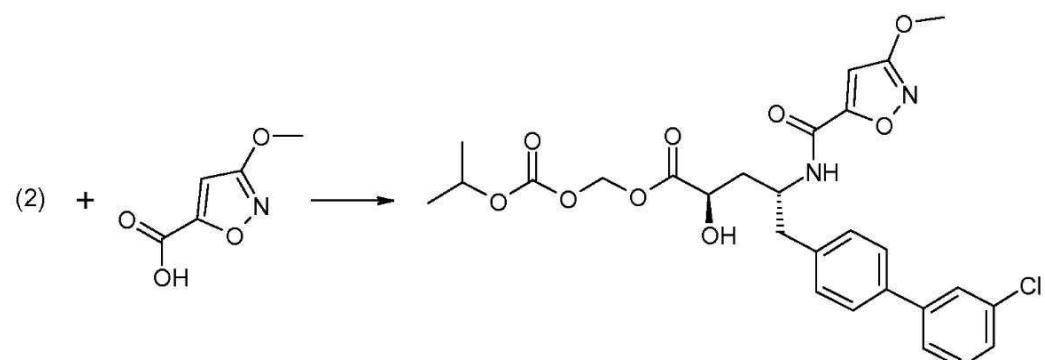
DMF (30.0 mL) 중 *(2R,4R)-4-(t-부톡시카르보닐아미노)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산* (600 mg, 1.4 mmol), 클로로메틸 이소프로필 카르보네이트 (426 mg, 2.8 mmol), NaI (420 mg, 2.8 mmol) 및 DIPEA (546 mg, 4.2 mmol)의 혼합물을 밤새도록 25 °C에서 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 물 (60 mL)에 끓고 EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x50 mL) 및 물 (2x50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 내 농축하였다. 수득된 산물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc=2:1)로 정제하여 무색 액체로서 화합물 1 (240 mg)을 수득하였다. LC-MS: 480 [M-tBuH]⁺.



[0660]

[0661]

화합물 1 (240 mg, 0.45 mol)을 0°C에서 HCl-디옥산 용액 (10.0 mL, 3.0 M)에 용해시키고, 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 분산시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 백색 고체 HCl 염으로서 화합물 2 (80mg)를 수득하였다. LC-MS: 436 [M+H]⁺.



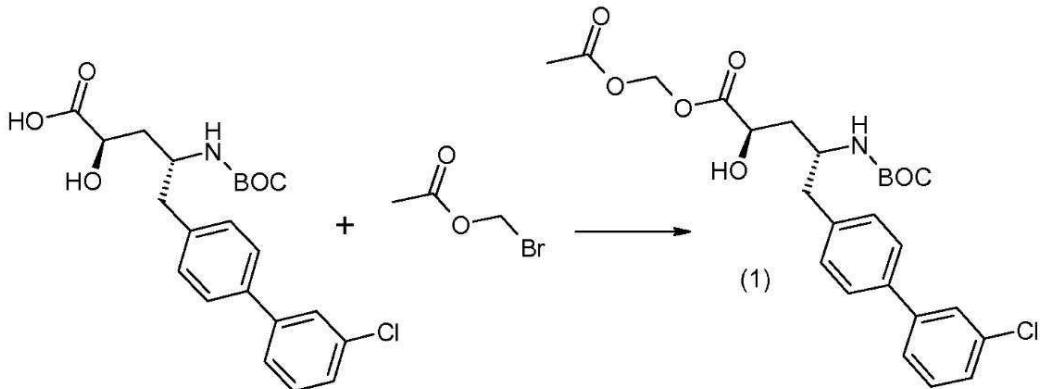
[0662]

[0663]

DMF (10.0 mL) 중 화합물 2 (70 mg, 0.15 mmol), 3-메톡시이소옥사졸-5-카르복실산 (43 mg, 0.3 mmol), HOBT (40 mg, 0.3 mmol), EDCI (57 mg, 0.3 mmol) 및 DIPEA (78 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 수득된 혼합물을 물 (30 mL)에 끓고 EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 포화 수성 NaCl (2x30 mL) 및 물 (2x30mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 내 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc=2:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (20 mg)을 수득하였다. LC-MS: 561 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, *J*=6.4 Hz, 6H), 2.04-2.05 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.99-3.01 (m, 2H), 3.48 (br, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.50 (br, 1H), 4.92-4.93 (m, 1H), 5.69-5.79 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.79-6.70 (m, 1H), 7.28-7.57(m, 8H).

[0664]

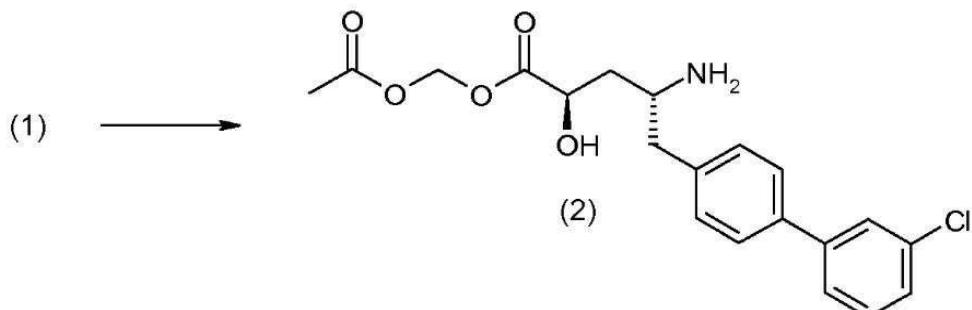
실시예 7D: (2*R*,4*R*)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐]아미노]펜탄산 아세토시메틸 에스테르



[0665]

[0666]

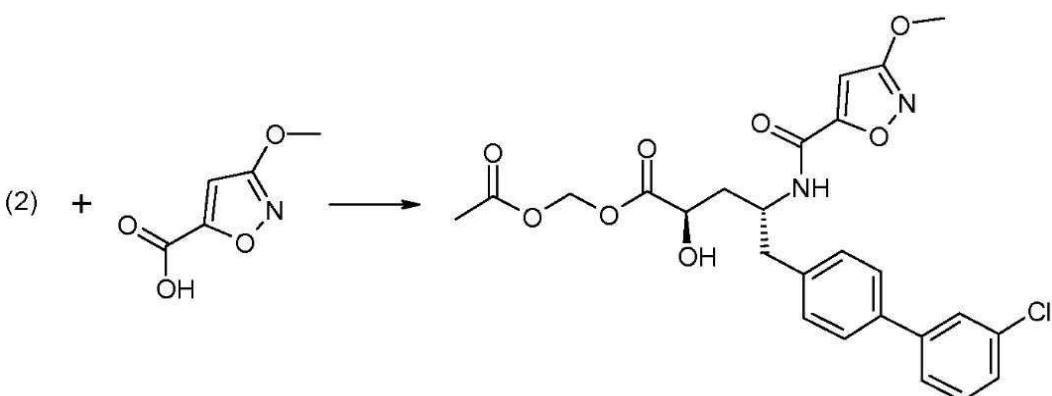
브로모메틸 아세테이트 (977 mg, 6.4 mmol)을 실온에서 DMF (20 mL) 중 (2*R*,4*R*)-4-(*t*-부톡시카르보닐아미노)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (1.8 g, 4.3 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 피리딘 (1.7 g, 21.5 mmol)을 적가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고 수득된 혼합물을 EtOAc (3x50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 그 후 포화 수성 NaCl (2x60 mL) 및 물 (2x60 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 내 놓축시켰다. 수득된 산물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc, 15:1~6:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 1 (570 mg)을 수득하였다. LC-MS: 436 [M-*t*Bu+H]⁺.



[0667]

[0668]

화합물 1 (570 mg, 1.2 mmol)을 0 °C에서 HCl-디옥산 용액 (1.4 mol/L, 50 mL)에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고 그 후 진공 내 놓축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 분산시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 백색 고체 HCl 염으로서 화합물 2 (200 mg)를 수득하였다. LC-MS: 392 [M+H]⁺.



[0669]

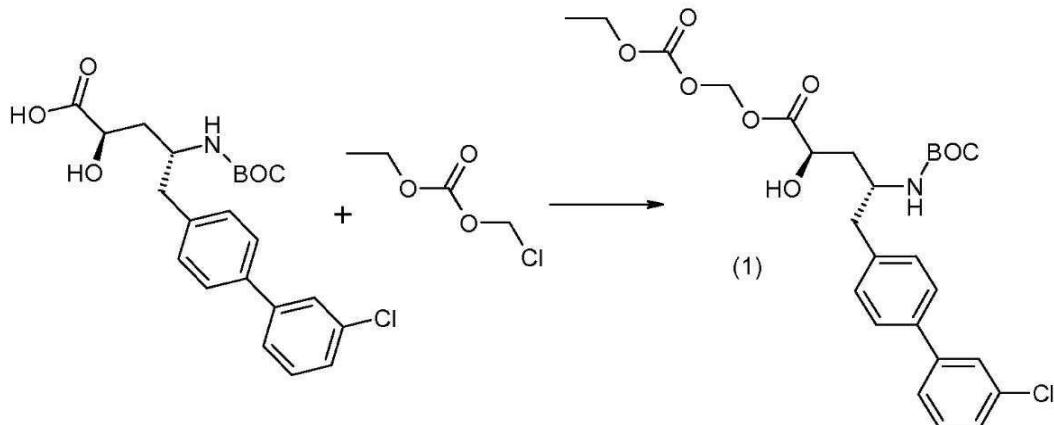
[0670]

DMF (10 mL) 중 화합물 2 (100 mg, 255 μmol)의 용액에 3-메톡시이소옥사졸-5-카르복실산 (79 mg, 383 μmol), HOEt (69 mg, 510 μmol), EDCI (98 mg, 510 μmol) 및 DIPEA (0.2 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다.

합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x30 mL) 및 물 (2x30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 내 농축시켰다. 잔류물을 분취용 HPLC (CAN-H₂O(0.1% TFA), 60-65)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (15 mg)을 수득하였다. LC-MS: 517 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ 1.84-1.99 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 2H), 5.66-5.69 (m, 2H), 5.74 (br, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 8.76 (d, J =8.8 Hz, 1H).

[0671]

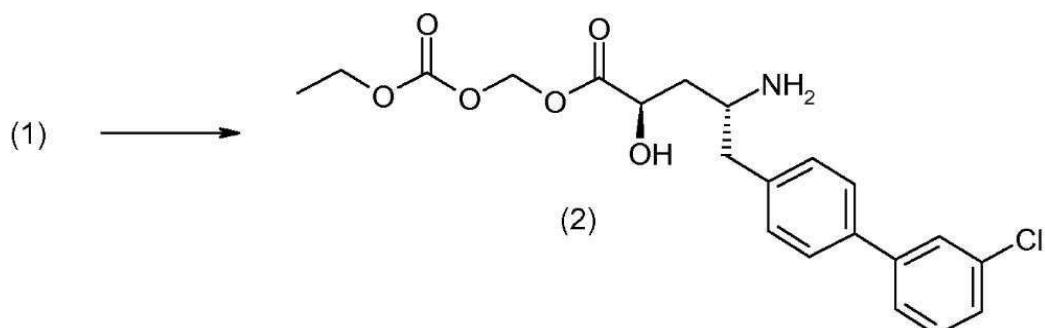
실시예 7E: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐)-아미노]펜탄산 에톡시카르보닐옥시메틸 에스테르



[0672]

[0673]

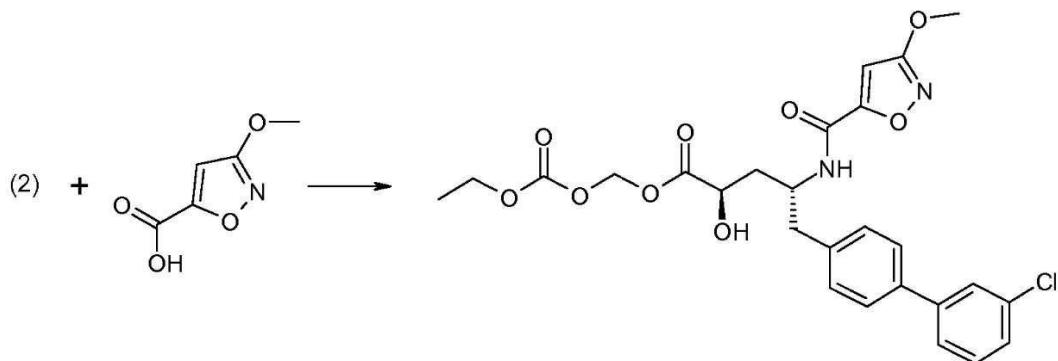
DMF (1 mL) 중 클로로메틸 에틸 카르보네이트 (0.2 mL, 1.1 mmol)의 교반된 용액에 DMF (6 mL) 중 (2R,4R)-4-(t-부톡시카르보닐아미노)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 (400 mg, 960 μmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. NaI (432 mg, 2.88 mmol) 및 DIPEA (0.5 mL, 2.88 mmol)를 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고 수득된 혼합물을 EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x50 mL) 및 물 (2x50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 내 농축시켰다. 수득된 산물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:EtOAc, 15:1~6:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 1 (190 mg)을 수득하였다. LC-MS: 544 [M+Na]⁺.



[0674]

[0675]

화합물 1 (190 mg, 360 μmol)을 0 °C에서 HCl-디옥신 용액 (1.4 mol/L, 50 mL)에 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 그 후 진공 내 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL)에 분산시켰다. 침전물을 여과로 수집하여 백색 고체 HCl 염으로서 화합물 2 (150 mg)를 수득하였다. LC-MS: 422 [M+H]⁺.



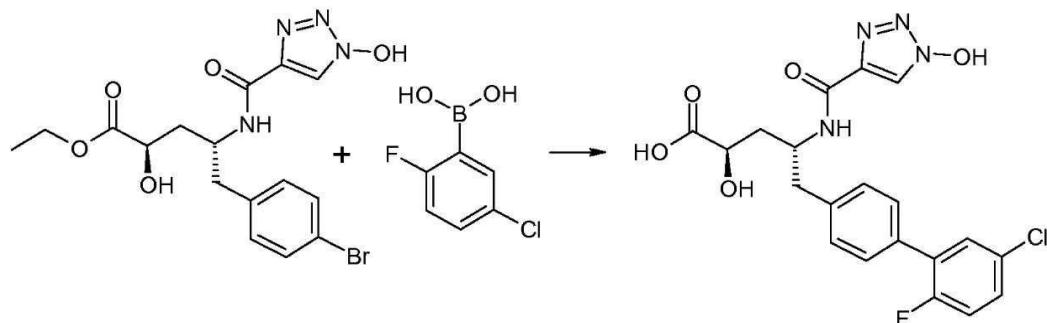
[0676]

[0677]

THF (20 mL) 중 화합물 2 (150 mg, 360 μ mol)의 교반된 용액에 THF (2 mL) 중 3-메톡시이소옥사졸-5-카르보닐 클로라이드 (73 mg, 530 μ mol)를 실온에서 적가하였다. DIPEA (0.2 mL)를 적가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고 수득된 혼합물을 Et_2O (3x40 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (2x50 mL) 및 물 (2x50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 농축하였다. 잔류물을 분취용 HPLC (CAN- H_2O (0.1%TFA), 60-70)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (25 mg)을 수득하였다. LC-MS: 546.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 1.22 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.16 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.18-4.20 (m, 2H), 5.68-5.78 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz 2H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 8.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H).

[0678]

실시예 8A: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐]아미노]펜탄산



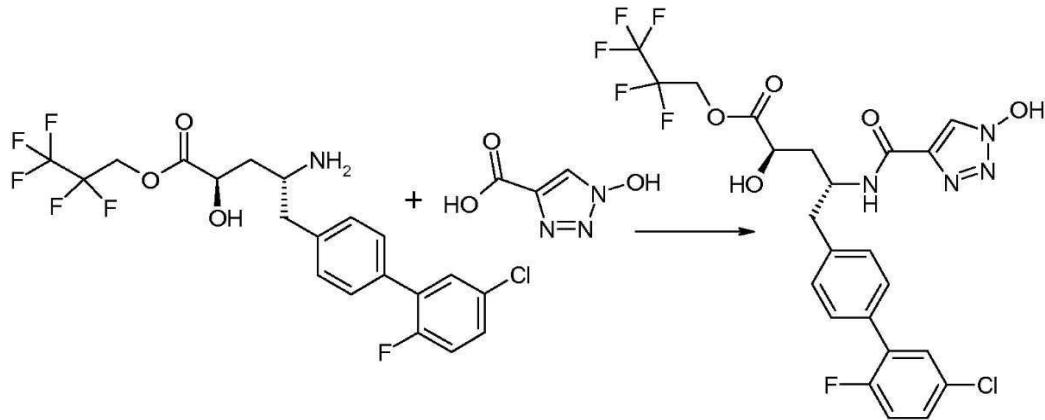
[0679]

[0680]

(2R,4R)-5-(4-브로모페닐)-2-히드록시-4-[1-히드록시-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보닐]아미노]펜탄산 에틸 에스테르 (30 mg, 70 μ mol)를 5-클로로-2-플루오로페닐보론산 (22 mg, 126 μ mol), K_2CO_3 (29.1 mg, 211 μ mol), EtOH (0.8 mL, 10 mmol), 및 물 (0.2 mL, 10 mmol)과 조합하였다. K_2CO_3 (29.1 mg, 211 μ mol), EtOH (0.8 mL, 10 mmol), 및 물 (0.2 mL, 10 mmol). SilicaCat DPP-Pd (0.28 mmol/g 로딩; 25.1 mg, 7.0 μ mol)를 마지막에 추가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 10분 동안 100°C에서 마이크로웨이브하였다. 물 (281 μ L, 281 μ mol) 중 1 M LiOH 를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과시키고, 농축시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (17 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_5$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 449.10; 측정값 449.2.

[0681]

실시예 8B: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐]아미노]펜탄산 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 에스테르



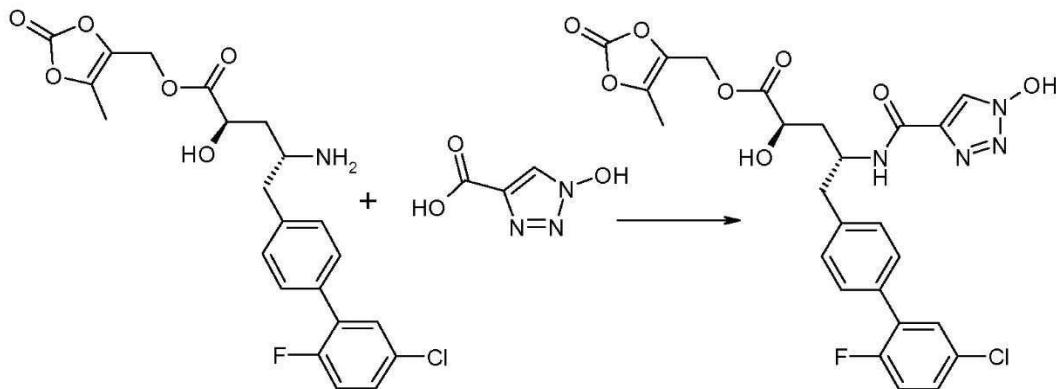
[0682]

[0683]

(2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 에스테르 (32.1 mg, 68.3 μ mol), 1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 (10.6 mg, 82 μ mol) 및 HATU (39.0 mg, 102 μ mol)를 10분 동안 DMF (1.0 mL, 12.9 mmol)에서 교반하였다. DIPEA (35.7 μ L, 205 μ mol)를 적가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시켜 투명한 황색 액체를 수득하고, 제조 규모 C18 칼럼 크로마토그래피 (소형 칼럼; 0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN)를 사용하여 정제하여 백색 고체 (4.9 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. $C_{23}H_{19}ClF_6N_4O_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 581.09; 측정값 581.

[0684]

실시예 8C: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르



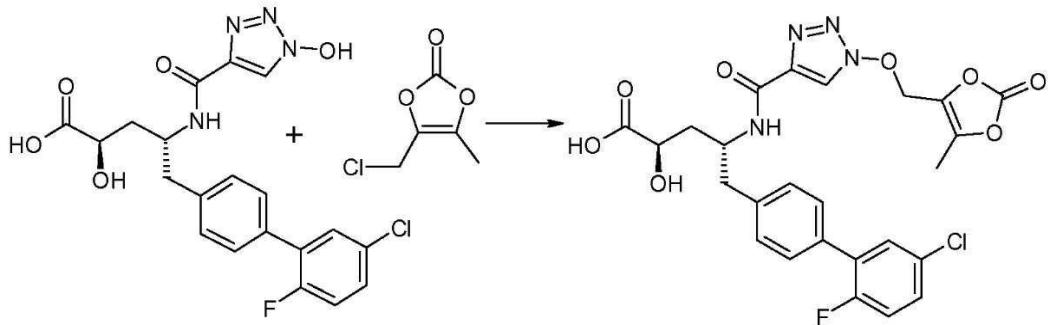
[0685]

[0686]

(2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸 에스테르 (30.7 mg, 68.3 μ mol), 1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 (10.6 mg, 82 μ mol) 및 HATU (39.0 mg, 102 μ mol)을 10분 동안 DMF (1.0 mL, 12.9 mmol) 중에서 교반하였다. DIPEA (35.7 μ L, 205 μ mol)를 적가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하고, 제조 규모 C18 칼럼 크로마토그래피 (소형 칼럼; 0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN)를 사용하여 정제하여 백색 고체 (27.1 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. $C_{25}H_{22}ClFN_4O_8$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 561.11; 측정값 561.1.

[0687]

실시예 8D: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-(5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메톡시)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산

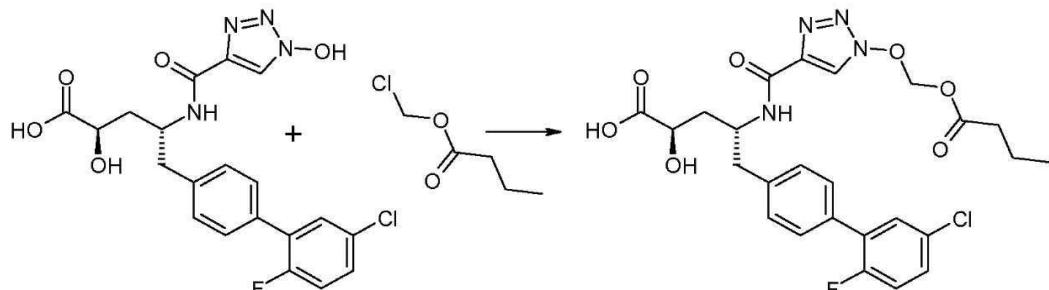


[0688]

[0689] 4-클로로메틸-5-메틸-1,3-디옥솔-2-온 ($11.0 \mu\text{L}$, $100 \mu\text{mol}$)을 아세톤 (0.5 mL , 6.8 mmol) 중 $(2R,4R)$ -5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 (30.0 mg , $66.8 \mu\text{mol}$)의 용액에 첨가하였다. Et_3N ($18.6 \mu\text{L}$, $134 \mu\text{mol}$)을 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 65°C 에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 내 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 미가공 고체를 제조 규모 HPLC (0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN을 사용하는, C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)로 정제하여 백색 고체 (6.5 mg)로서 표제 화합물을 수득하였다. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_8$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 561.11; 측정값 561.1.

[0690]

실시예 8E: $(2R,4R)$ -4-[(1-부티릴옥시메톡시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산

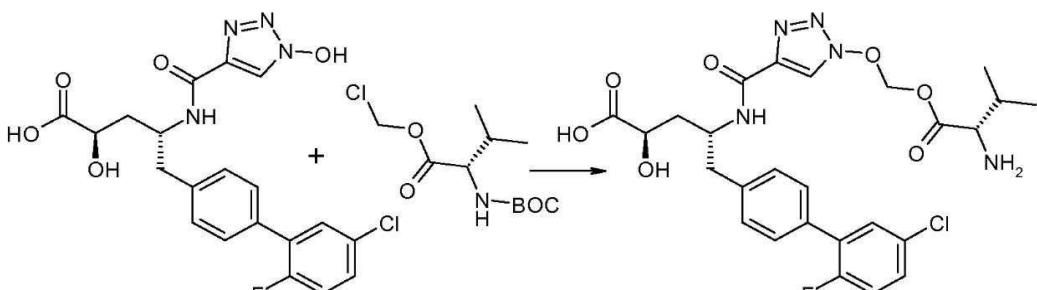


[0691]

[0692] 클로로메틸 부티레이트 (13.7 mg , $100 \mu\text{mol}$)를 아세톤 (0.5 mL , 6.8 mmol) 중 $(2R,4R)$ -5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 (30.0 mg , $66.8 \mu\text{mol}$)의 용액에 첨가하였다. Et_3N ($18.6 \mu\text{L}$, $134 \mu\text{mol}$)을 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 65°C 에서 교반하였다. 상기 혼합물을 그 후 진공 내 농축하여 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 정제(0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN을 사용한, 제조 규모 C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)하여 백색 고체로서 표제 화합물 (6.0 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_7$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 549.15; 측정값 549.1.

[0693]

실시예 8F: $(2R,4R)$ -4-[(1-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴옥시메톡시)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)-아미노]-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산

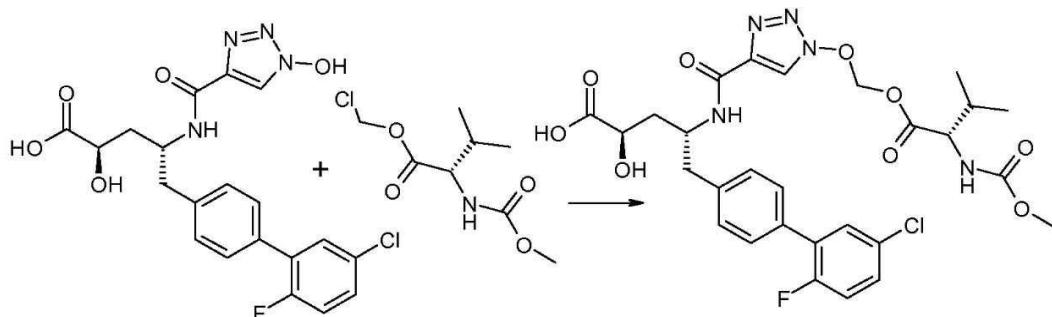


[0694]

[0695] (*S*)-2-*t*-부톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (44.4 mg , $167 \mu\text{mol}$)를 아세톤 (0.5 mL , 6.8 mmol) 중 $(2R,4R)$ -5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-1,2,3-트리아졸-

4-카르보닐)아미노]펜탄산 (30.0 mg, 66.8 μmol)의 용액에 추가하였다. Et_3N (18.6 μl , 134 μmol)을 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 65°C에서 교반하였다. 1:1 TFA/DCM (1.0 mL, 6.2 mmol)을 첨가하고 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 그 후 진공 내 농축하여 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN를 사용한, 제조 규모 C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)하여 백색 고체로서 표제 화합물 (10 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_7$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 578.17; 측정값 578.1.

[0696] 실시예 8G: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-(S)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴옥시메톡시)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐]아미노]펜탄산

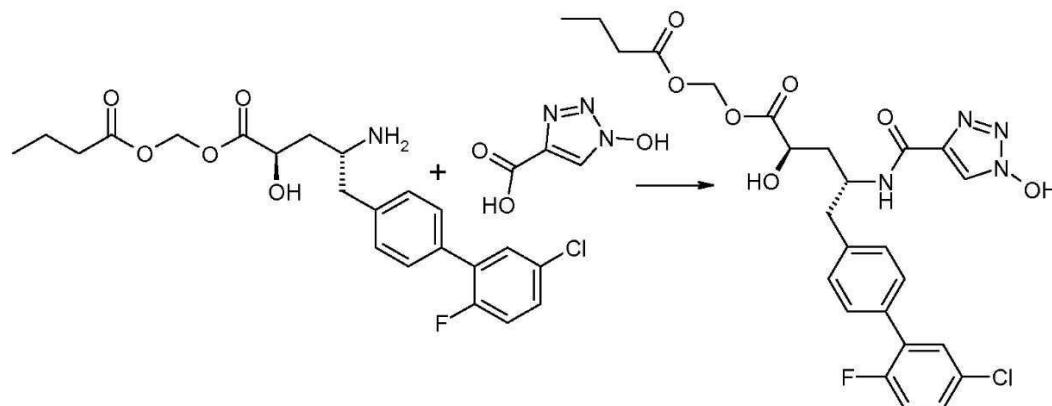


[0697]

(S)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티르산 클로로메틸 에스테르 (37.4 mg, 167 μmol)를 아세톤 (0.5 mL, 6.8 mmol) 중 (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 (30.0 mg, 66.8 μmol)의 용액에 첨가하였다. Et_3N (18.6 μl , 134 μmol)을 첨가하고 결과적으로 수득된 혼합물을 2시간 동안 65°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 그 후 진공 내 농축하여 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 정제 (0.05% TFA를 포함하는 물 중 30-90% MeCN을 사용한, 제조 규모 C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)하여 백색 고체로서 표제 화합물 (8.2 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_9$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 636.18; 측정값 636.1.

[0699]

실시예 8H: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 부티릴옥시메틸 에스테르



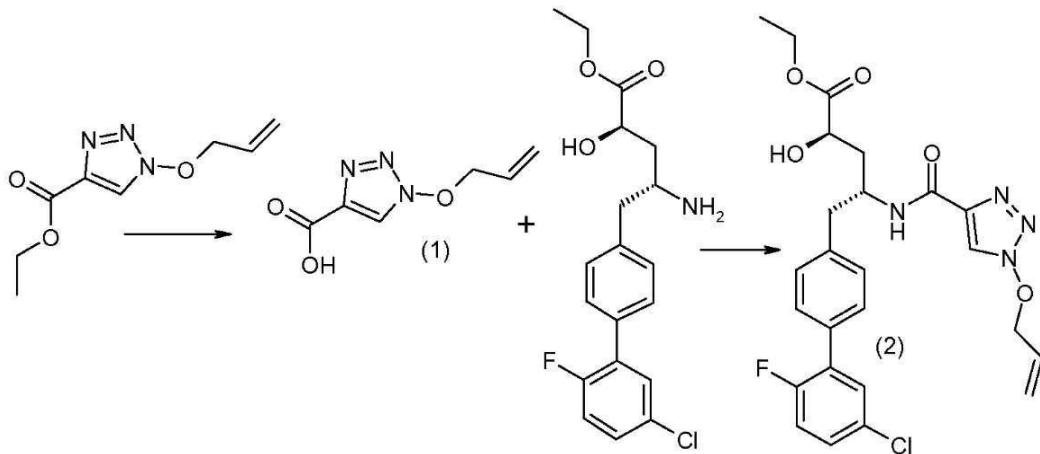
[0700]

DIPEA (35.8 μl , 206 μmol)을 DMF (500 μl , 6.5 mmol) 중 (2R,4R)-4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 부티릴옥시메틸 에스테르 (30.0 mg, 68.5 μmol), 1-히드록시-1H-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산 (13.3 mg, 103 μmol) 및 HATU (39.1 mg, 103 μmol)의 용액에 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고, 그 후 진공 내 농축하여 투명한 황색 액체를 수득하였다. 미가공 액체를 제조 규모 HPLC (0.05% TFA를 포함하는, 물 중 30-90% MeCN을 사용한, C18 칼럼 크로마토그래피, 소형 칼럼)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (9.0 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_4\text{O}_7$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 549.15; 측정값 549.1.

[0702]

실시예 8I: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-

카르보닐)아미노]펜탄산 에톡시카르보닐옥시메틸 에스테르



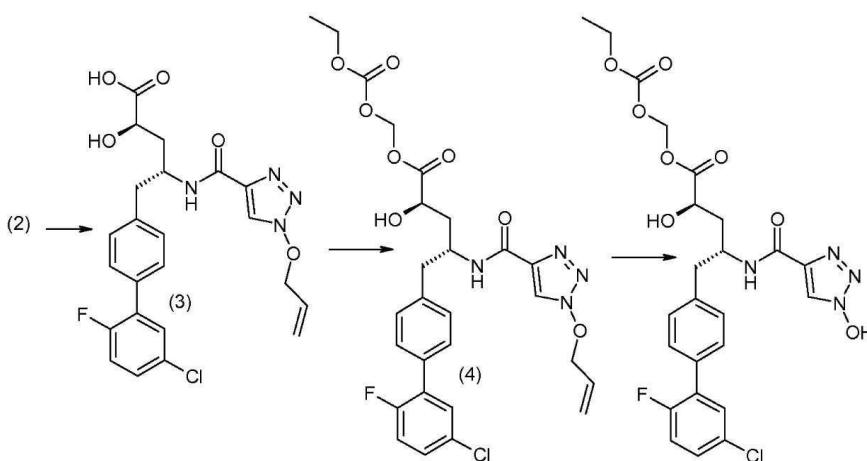
[0703]

[0704]

MeOH (20 mL) 중 1-알릴옥시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.7 g, 8.6 mmol)의 용액에 물 (4 mL) 중 LiOH (1.1 g, 45.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 반응이 종료될 때까지 (1시간) 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 수성층을 1N HCl로 pH=3까지 산성화하고, EtOAc (3x30 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (30 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 수득된 용액을 증발하여 백색 고체로서 화합물 1 (1.3 g)을 수득하였다. LC-MS: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0705]

DMF (15 mL) 중 $(2R,4R)$ -4-아미노-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (HCl salt) (800 mg, 2.0 mmol) 및 화합물 1 (337 mg, 2.0 mmol)의 용액에 PyBOP (1.0 g, 2.0 mmol) 및 DIPEA (987 μl , 6.0 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 수득된 혼합물을 EtOAc (3x10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 수득된 용액을 농축하여 조 산물을 얻고 실리카 젤 크로마토그래피 (실리카 젤: 200-300 메쉬; PE:EtOAc=10:1 내지 5:1 내지 1:1로 희석)로 정제하여 엷은 황색 고체로서 화합물 2 (700 mg)를 수득하였다. LC-MS: 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0706]

[0707]

MeOH (15 mL) 및 물 (3 mL) 중 화합물 2 (700 mg, 1.4 mmol)의 용액에 LiOH (171 mg, 4.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 물 (20 mL)을 첨가하고, EtOAc (2x10 mL)로 추출하였다. 수성층을 1N HCl로 pH=3까지 산성화하고, EtOAc (3x10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (30 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 수득된 용액을 증발하여 황색 고체로서 화합물 3 (650 mg)을 수득하였다. LC-MS: 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

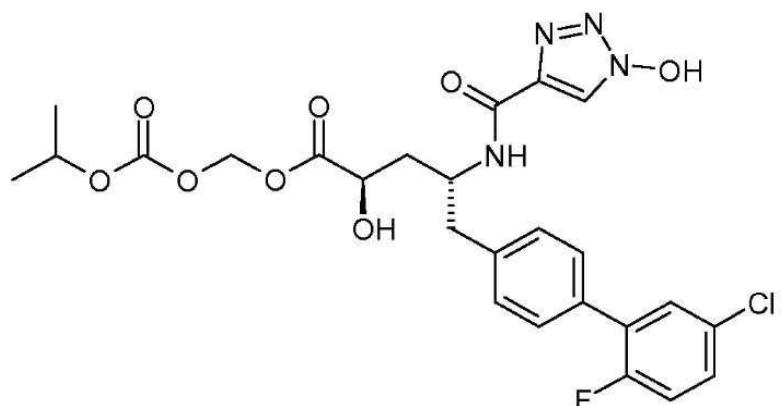
[0708]

화합물 3 (80 mg, 160 μmol)과 클로로메틸 에틸 카르보네이트 (1.0 mL)의 혼합물에 NaI (48 mg, 0.32 mmol) 및 루티딘 (52 mg, 480 μmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 6시간 동안 50°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을

그 후 실온까지 냉각하고, 물 (15 mL)로 희석하고, EtOAc (2x15 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축하고, 실리카 젤 크로마토그래피 (실리카 젤: 200-300 메쉬; 4:1 내지 1:1의 PE:EtOAc로 희석)로 정제하여 엷은 황색 고체로서 화합물 4 (60 mg)를 수득하였다. LC-MS: 591 [M+H]⁺.

[0709] MeCN (10 mL) 중 화합물 4 (40 mg, 68 μmol)의 용액에 NaI (10 mg, 68 μmol)를 첨가하고, 수득된 혼합물을 5분 동안 실온에서 교반하였다. 이 교반된 혼탁액에, TMSCl (11 mg, 102 μmol)을 첨가하고, 또 다른 10분 동안 교반하였다. 반응을 소듐 티오술페이트로 급냉시키고 수득된 혼합물을 EtOAc (2x10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 수성 NaCl (20 mL)로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 잔류물을 예비-HPLC(pre-HPLC) [Daisogel-C18, 250 x 50 mm, 10 μm; 60% 내지 90%의 CAN-H₂O (0.1% TFA)]로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (8 mg)을 수득하였다. LC-MS: 551 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ 1.27 (t, 3H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.57-5.65 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 4H), 8.04 (s, 1H).

[0710] 실시예 8J: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 이소프로포시카르보닐옥시메틸 에스테르

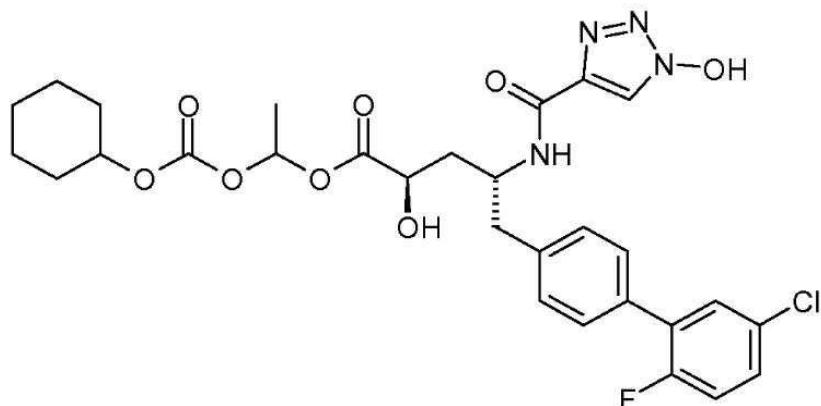


[0711]

[0712] 표제 화합물을 본 명세서에 사용된 과정을 사용해 제조하였다 (110 mg).

[0713] 실시예 8K: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-

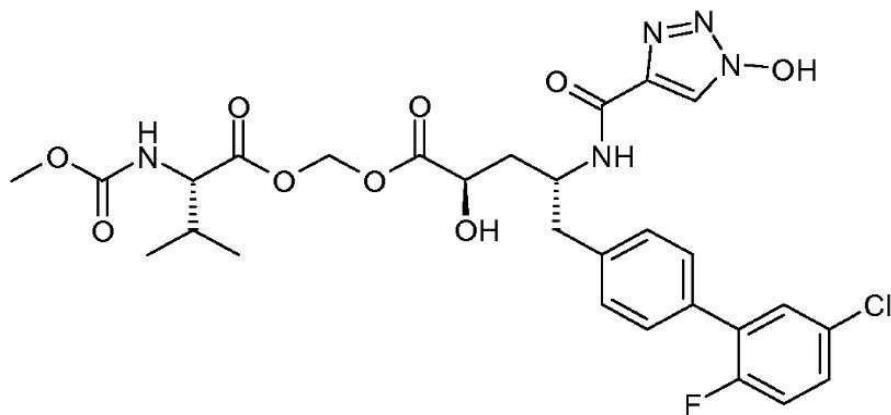
[0714] 4-[(1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 1-시클로헥실옥시카르보닐옥시에틸 에스테르



[0715]

[0716] 표제 화합물을 본 명세서에 기재된 과정을 사용해 제조하였다 (16.6 mg).

[0717] 실시예 8L: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-히드록시-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 (S)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸-부티릴옥시메틸 에스테르



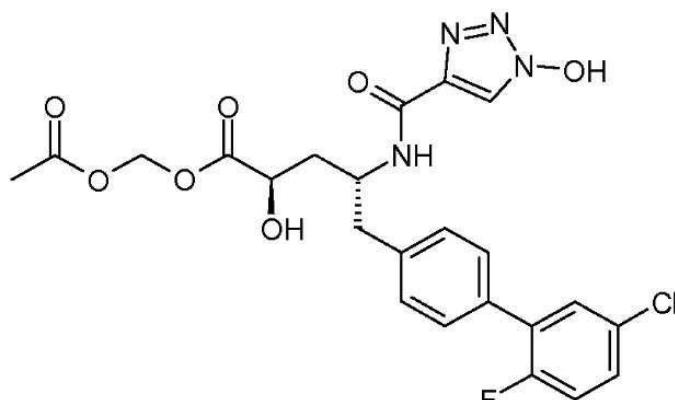
[0718]

[0719]

표제 화합물을 본 명세서에 기재된 과정을 사용해 제조하였다 (117 mg).

[0720]

실시예 8M: (2R,4R)-5-(5'-클로로-2'-플루오로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1-호이드록시)-1H-[1,2,3]트리아졸-4-카르보닐)아미노]펜탄산 아세톡시메틸 에스테르



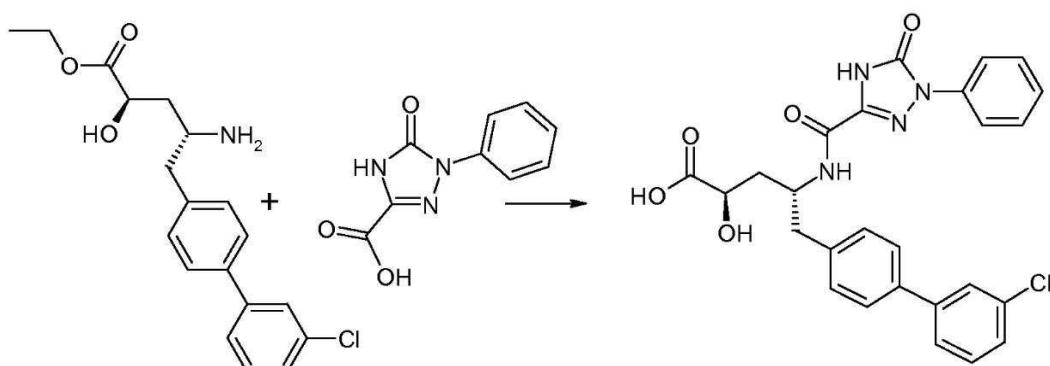
[0721]

[0722]

본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0723]

실시예 9A: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산



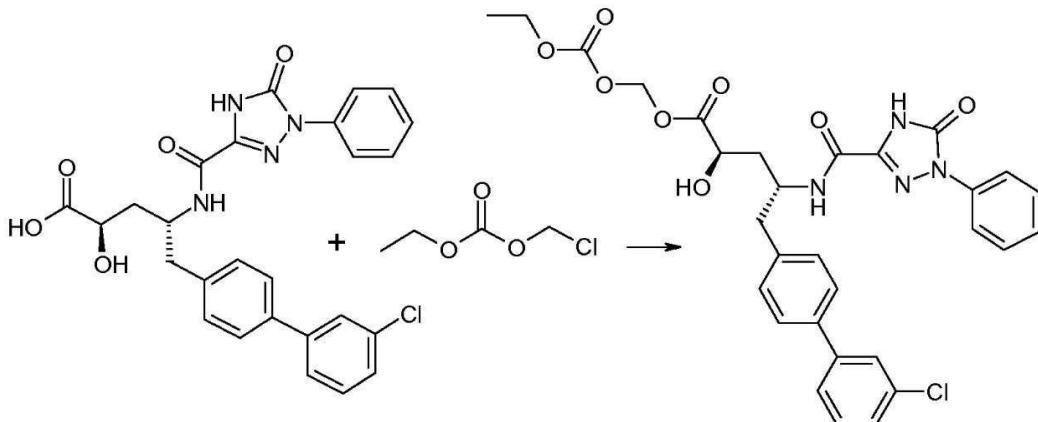
[0724]

[0725]

5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르복실산 (42.3 mg, 206 μ mol) 및 HCTU (128 mg, 310 μ mol)를 DMF에서 조합하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. DIPEA (72 μ l, 413 μ mol) 및 (2R,4R)-4-아미노-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (50 mg, 0.1 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOH (402 μ l, 6.9 mmol) 및 물(1.1 mL, 1.1 mmol) 중 1 M LiOH과 조합하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 감압하에서 증발시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물 (1.8 mg)을 수득하였다. $C_{26}H_{23}ClN_4O_5$ 에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 507.14; 측정값 507.2.

[0726]

실시예 9B: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 에톡시카르보닐옥시메틸 에스테르



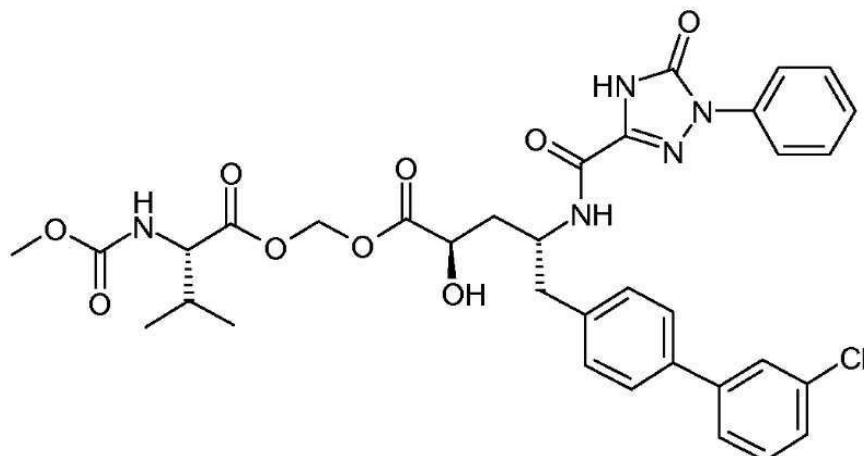
[0727]

[0728]

DMF (20 mL) 중 (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 (253 mg, 0.5 mmol), 클로로메틸 에틸 카르보네이트 (69 mg, 0.5 mmol), 2,6-루티딘 (165 mg, 1.5 mmol) 및 NaI (150 mg, 1 mmol)의 용액을 50 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 물 (20 mL)로 급냉시키고 EtOAc (3x30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 수집하고 진공 내 농축하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/EtOAc=3:1)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (13 mg)을 수득하였다. LC-MS: 608.8 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.27 (t, J=8.0 Hz, 3H), 2.03-2.33 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 2H), 4.18 (q, J=8.0 Hz, 2H), 4.49 (br, 1H), 4.85 (br, 1H), 5.57-5.76 (m, 2H), 7.03 (d, J=12 Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 3H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 2H).

[0729]

실시예 9C: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(5-옥소-1-페닐-4,5-디히드로-1H-[1,2,4]트리아졸-3-카르보닐)아미노]펜탄산 (S)-2-메톡시카르보닐아미노-3-메틸부티릴옥시메틸 에스테르



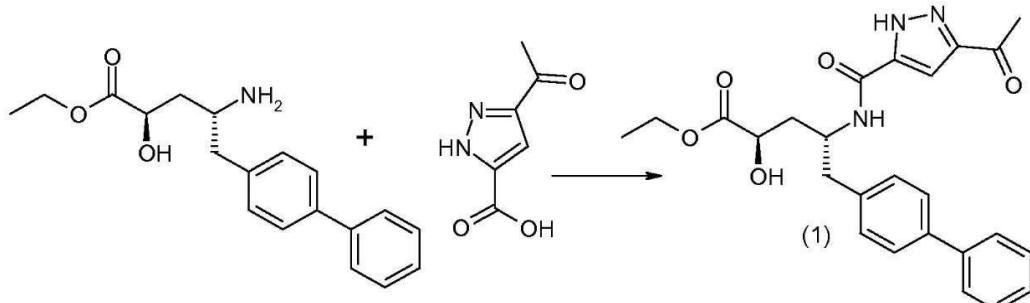
[0730]

[0731]

본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0732]

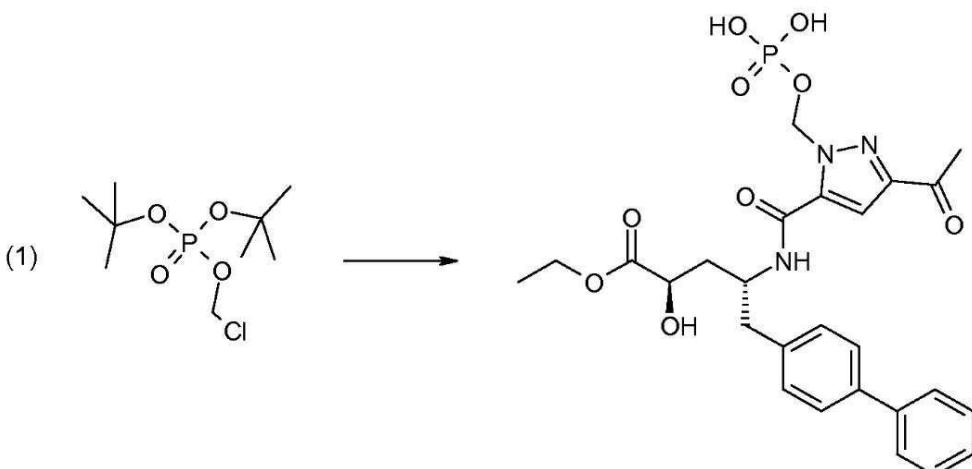
실시예 10A: (2R,4R)-4-[(5-아세틸-2-포스포노옥시메틸-2H-피라졸-3-카르보닐)아미노]-5-비페닐-4-일-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르



[0733]

[0734]

(2R,4R)-4-아미노-5-비페닐-4-일-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르 (HCl 염; 500 mg, 1 mmol, 1.0 eq.), 5-아세틸-2H-파라졸-3-카르복실산 (330.4 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq.), 및 HATU (820 mg, 2.1 mmol, 1.5 eq.)을 DMF (5 mL)에서 조합하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 2분동안 교반하였다. DIPEA (750 μ L)를 첨가하고 수득된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공 하에서 건조시고, 수득된 산물을 역상 크로마토그래피 (10-70% MeCN/H₂O; 0.05% TFA over 70 minutes)를 사용하여 정제하여 TFA 염으로서 화합물 1 (300 mg, 순도 98%)을 수득하였다. C₂₅H₂₇N₃O₅에 대한 MS m/z [M+H]⁺ 계산값 450.20; 측정값 450.2.



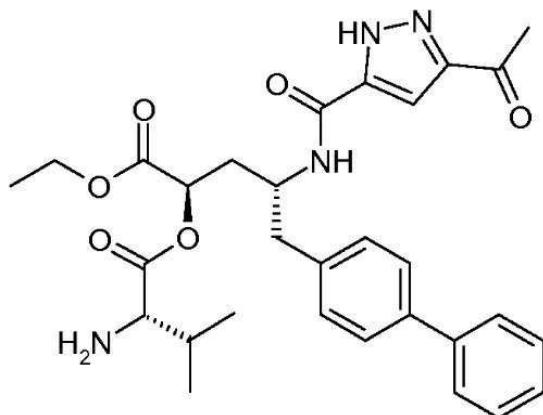
[0735]

[0736]

DMF (103 μl , 1.3 mmol) 중 화합물 1 (15.0 mg, 33.4 μmol)의 용액에 K_2CO_3 (5.1 mg, 36.7 μmol) 및 인산 디-*t*-부틸 에스테르 클로로메틸 에스테르 (9.50 mg, 36.7 μmol)를 첨가하였다. 결과적으로 수득된 혼합물을 밤새도록 실온에서 교반하고, 그 후 칼슘 하에서 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 에서 회색시키고 1M HCl 의 용액을 첨가하여 pH를 4-5까지 제공하였다. 유기층을 EtOAc 로 2번 추출하고, 물 및 뒤이어 포화 수성 NaCl 로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 30-90% EtOAc)로 정제하였다. DCM (64.2 μl , 1.0 mmol), 및 뒤이어 TFA (40 μl , 0.6 mmol)를 첨가하고, 결과적으로 수득된 혼합물을 20분 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 증발시키고 분취용 HPLC로 정제하여 TFA 염으로서 표제 화합물 (4 mg)을 수득하였다. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ 에 대한 MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산값 560.17; 측정값 560.1.

[0737]

실시예 10B: (2R,4R)-4-[(5-아세틸-2H-페라졸-3-카르보닐)아미노]-2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴옥시)-5-비페닐-4-일-페타산 에틸 에스테르

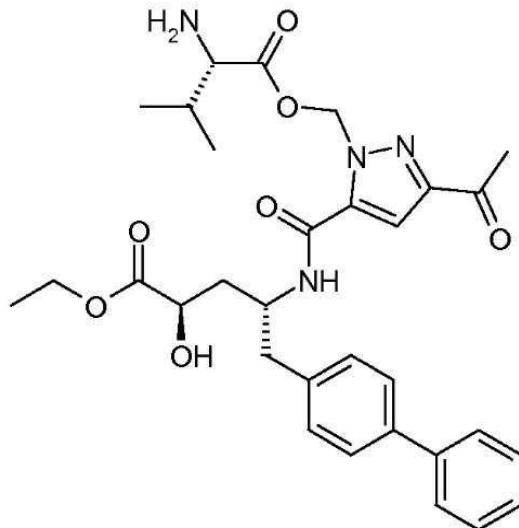


[0738]

본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0739]

실시예 10C: (2R,4R)-4-{[5-아세틸-2-((S)-2-아미노-3-메틸부티릴옥시메틸)-2H-피라졸-3-카르보닐]아미노}-5-비페닐-4-일-2-히드록시펜탄산 에틸 에스테르

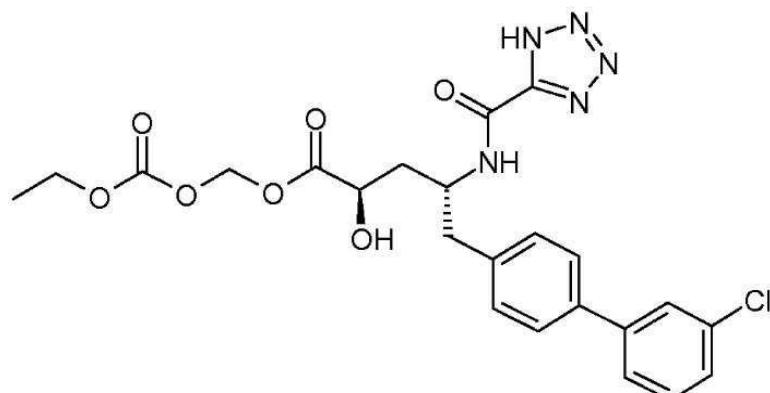


[0740]

본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0741]

실시예 11A: (2R,4R)-5-(3'-클로로비페닐-4-일)-2-히드록시-4-[(1H-테트라졸-5-카르보닐)아미노]펜탄산 에톡시카르보닐옥시메틸 에스테르



[0742]

본 명세서에 기재된 과정을 사용해, 또한 표제 화합물이 제조될 수 있다.

[0743]

분석

[0747] 인간 및 랫트 NEP, 및 인간 ACE에서의 억제 효능 (IC_{50})의 정량화를 위한 인 비트로 분석

[0748] 인간 및 랫트 네프릴리신 (EC 3.4.24.11; NEP) 및 인간 안지오텐신 전환 효소 (ACE)에서의 화합물의 억제 활성을 하기 기재된 인 비트로 분석을 사용해 결정하였다.

[0749] 랫트 신장으로부터 NEP 활성의 추출

[0750] 랫트 NEP를 성체 Sprague Dawley 랫트의 신장으로부터 준비하였다. 전체 신장을 차가운 포스페이트 버퍼 염수 (phosphate buffered saline, PBS)에서 세척하고, 얼음처럼 차가운(ice-cold) 용해 버퍼 (lysis buffer) (1% Triton X-114, 150 mM NaCl, 50 mM 트리스(히드록시메틸) 아미노메탄 (Tris) pH 7.5; Bordier (1981) *J. Biol. Chem.* 256: 1604-1607)로, 신장의 매 그램 당 5 mL의 버퍼의 비율로, 끓겼다. 샘플을 폴리트론 핸드헬드 조직 분쇄기(polytron hand held tissue grinder)를 사용하여 얼음에서 균질화하였다. 균질액(homogenate)을 3°C에서 5분 동안 스윙 버킷 로터(swinging bucket rotor)에서 1000 x g로 원심분리하였다. 펠렛을 얼음처럼 차가운 용해 버퍼의 20 mL에 재현탁시키고 얼음에서 30분 동안 인큐베이션 하였다. 그 후, 샘플을 25 mL의 얼음처럼 차가운 쿠션 버퍼(6% w/v 수크로스, 50 mM pH 7.5 Tris, 150 mM NaCl, 0.06%, Triton X-114) 위에 배치하고 (layered), 3-5분 동안 37°C까지 가열하고, 스윙 버킷 로터로 1000 x g에서, 실온에서 3분 동안 원심분리하였다. 두 개의 상층을 흡인하고(aspirate off), 농축된 막 단편(membrane fraction)을 함유한 점성 있는 오일성(oily) 침전물을 얻었다. 글리세롤을 50%의 농도까지 첨가하고, 샘플을 -20°C에 저장하였다. 단백질 농도를 BSA(bovine serum albumin)를 기준으로 하는, BCA 검출 시스템을 이용하여 정량하였다.

[0751] 효소 억제 분석

[0752] 재조합 인간 NEP 및 재조합 인간 ACE를 상업적으로 수득하였다 (각각, R&D Systems, Minneapolis, MN, 카탈로그 번호 1182-ZN 및 929-ZN). 형광원(fluorogenic) 웨티드 기질 Mca-D-Arg-Arg-Leu-Dap-(Dnp)-OH (Medeiros et al. (1997) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 30:1157-62; Anaspec, San Jose, CA) 및 Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (Araujo et al. (2000) *Biochemistry* 39:8519-8525; Bachem, Torrance, CA)를 NEP 및 ACE 분석에 각각 사용하였다.

[0753] 상기 분석은 분석 버퍼(NEP: 50 mM HEPES, pH 7.5, 100 mM NaCl, 0.01% 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 모노라우레이트 (Tween-20), 10 μ M ZnSO₄; ACE: 50 mM HEPES, pH 7.5, 100 mM NaCl, 0.01% Tween-20, 1 μ M ZnSO₄)에서, 형광발생 웨티드 기질을 10 μ M의 농도로 사용하여, 384-웰 백색 불투명 플레이트에서 37°C에서 수행하였다.

[0754] 시험 화합물을 10 μ M 내지 20 pM의 농도 범위에 걸쳐 분석하였다. 시험 화합물을 효소에 첨가하고, 기질의 첨가에 의해 반응을 시작하기에 앞서, 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 반응은 37°C에서 20분의 인큐베이션 후에, 최종 농도 3.6%(v/v)로 빙초산(glacial acetic acid)을 첨가하여 종결하였다.

[0755] 플레이트를 320 nm 및 405 nm로 각각 설정된 여기 및 방출(excitation and emission) 파장을 갖는 형광계 (fluorometer) 상에서 판독하였다. 억제 상수(Inhibition constant)를 하기 방정식을 사용한 데이터의 비선형 회귀에 의해 얻었다(GraphPad Software, Inc., San Diego, CA):

$$v = v_0 / [1 + (I / K')]$$

[0757] 여기서 v는 반응 속도, v_0 는 억제되지 않은 반응 속도, I는 억제제 농도이고, K' 는 겉보기 억제 상수이다.

[0758] 식 I'의 화합물 (실시예 1A)을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 9.0 이상의 pKi 값을 갖는 것으로 확인하고, 하기 프로드러그가 또한 하기 활성을 갖는 것으로 확인되었다.

표 2

[0759]

Ex.	pKi
1G	=9.0
1I	7.0-7.9
1L	=9.0
1M	8.0-8.9

[0760] 실시예 1B-F, 1H, 1J-K 및 1N-P의 프로드러그 화합물은 인 비트로 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지

않았으나, 활성 형태의 활성을 기초하여, 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0761] 식 II'의 화합물 (실시예 2A)을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 9.0 이상의 pKi 값을 갖는 것을 확인하였다. 실시예 2B-1의 프로드러그 화합물도 **인 비트로** 분석에서 이 효소를 억제하지 않거나, 상기 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지 않았지만; 활성 형태의 활성을 기초하여, 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0762] 식 III'의 화합물 (실시예 3A)을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 9.0 이상의 pKi 값을 갖는 것을 확인하였다. 실시예 3B-E의 프로드러그 화합물도 **인 비트로** 분석에서 이 효소를 억제하지 않거나, 상기 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지 않았지만; 활성 형태의 활성을 기초하여, 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0763] 하기 본 발명의 화합물을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 하기와 같이 pKi 값을 갖는 것을 확인하였다. 일반적으로, 프로드러그 화합물은 **인 비트로** 분석에서 상기 효소를 억제하지 않거나, 활성이 기대되지 않아서 상기 프로드러그를 시험하지 않았다 (n.d.).

표 3

Ex.	pKi
4A	n.d.
4B	≥ 9.0
5A	n.d.
5B	≥ 9.0
6A	≥ 9.0
6B	n.d.
6C	n.d.
6D	n.d.
6E	n.d.

[0765] 식 VII'의 화합물 (실시예 7A)을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 9.0 이상의 pKi 값을 갖는 것을 확인하였다. 실시예 7B-E의 프로드러그 화합물도 **인 비트로** 분석에서 이 효소를 억제하지 않거나, 상기 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지 않았지만; 활성 형태의 활성을 기초하여, 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0766] 식 VIII'의 화합물 (실시예 8A)을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 9.0 이상의 pKi 값을 갖는 것을 확인하였다. 실시예 8B-L의 프로드러그 화합물도 **인 비트로** 분석에서 이 효소를 억제하지 않거나, 상기 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지 않았지만; 활성 형태의 활성을 기초하여, 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다. 실시예 8I의 프로드러그 화합물은 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0767] 식 IX'의 화합물을 (실시예 9A)을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 9.0 이상의 pKi 값을 갖는 것을 확인하였다. 실시예 9B-C의 프로드러그 화합물도 **인 비트로** 분석에서 이 효소를 억제하지 않거나, 상기 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지 않았지만; 활성 형태의 활성을 기초하여, 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0768] 식 X'의 화합물을 이러한 분석법으로 테스트하고, 인간 NEP에서 9.0 이상의 pKi 값을 갖는 것을 확인하였다. 실시예 10A의 프로드러그 화합물은 **인 비트로** 분석에서 상기 효소를 억제하지 않거나, 상기 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지 않았지만; 활성 형태의 활성을 기초하여, 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0769] 실시예 11A의 프로드러그 화합물은 **인 비트로** 분석에서 상기 효소를 억제하지 않거나, 상기 분석에서 활성이 기대되지 않아서 시험하지 않았지만; 상기 프로드러그는 **인 비보 NEP** 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0770] 본 발명이 구체적인 양태 또는 그 구체예에 관해 기재되나, 본 발명의 진정한 사상 및 범위를 벗어나지 않고, 다양한 변화가 이루어지거나 균등물로 치환될 수 있는 것으로 통상의 기술자에게 이해될 것이다. 또한, 적용 가능한 특허법 및 규정이 허용하는 정도까지, 본 명세서에 인용된 모든 문헌, 특허 및 특허 출원은 이에 의해 각

문헌이 각각 본 명세서에서 참조로서 포함되는 것과 같은 정도까지 그 전체가 참조로 포함된다.