



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월23일

(11) 등록번호 10-2759971

(24) 등록일자 2025년01월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 5/02 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07F 5/025 (2013.01)
A61K 31/69 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7028170
- (22) 출원일자(국제) 2020년02월07일
심사청구일자 2023년01월19일
- (85) 번역문제출일자 2021년09월02일
- (65) 공개번호 10-2021-0126044
- (43) 공개일자 2021년10월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2020/050982
- (87) 국제공개번호 WO 2020/161675
국제공개일자 2020년08월13일
- (30) 우선권주장
62/802,765 2019년02월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02011133653 A1
W02018119440 A1

- (73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자
므위나르스키, 스코트 나단
미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 파마수티컬스 엘피
그리브, 타일러
미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 파마수티컬스 엘피
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 류현경

전체 청구항 수 : 총 14 항

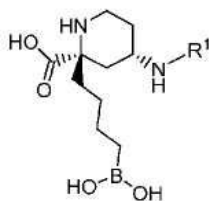
심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 아르기나제 저해제 및 이의 사용 방법

(57) 요약

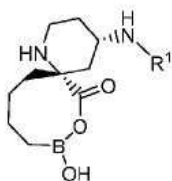
화학식 Ib 또는 Vc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 화학식 Ib 또는 Vc의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 압, 호흡기 염증성 질환을 치료하고 아르기나제를 저해하기 위해 이를 사용하는 방법이 개시된다:

[화학식 Ib]



또는

[화학식 Vc]



(뒷면에 계속)

[상기 식에서,

R^1 은 -H 또는 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고;

R^{1a} 는 -H, $-(C_1-C_4)$ 알킬 및 CH_2OR^{1c} 로부터 선택되며;

R^{1b} 는 -H이거나; 또는 대안적으로, R^{1a} 와 R^{1b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성하고;

R^{1c} 는 H 또는 $-CH_3$ 임].

(52) CPC특허분류

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

카와트카, 사미르

미국 02451 매사추세츠주 월섬 케이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 파마수티컬스 엘피

핀레이, 모리스 레이몬드 버쇼일

영국 썬비2 0에이에이 케임브리지 케임브리지 바이
오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1 아스트라
제네카 유케이 리미티드

심슨, 이언

영국 썬비2 0에이에이 케임브리지 케임브리지 바이
오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1 아스트라
제네카 유케이 리미티드

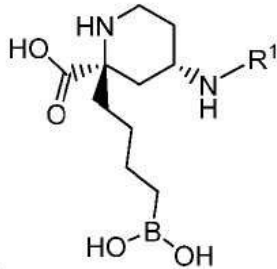
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 Ib]



[상기 식에서,

R^1 은 -H 또는 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고;

R^{1a} 는 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 CH_2OR^{1c} 로부터 선택되며;

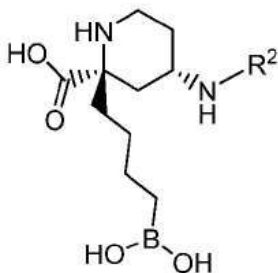
R^{1b} 는 -H이거나; 또는 대안적으로, R^{1a} 와 R^{1b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성하고;

R^{1c} 는 H 또는 $-CH_3$ 임].

청구항 2

화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 II]



[상기 식에서,

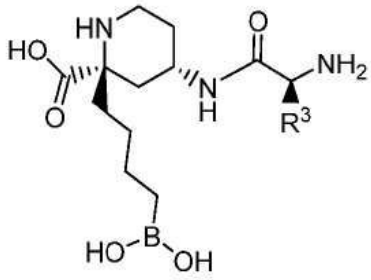
R^2 는 -H 또는 $-C(O)CH(R^{2a})NH_2$ 이고;

R^{2a} 는 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨].

청구항 3

화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 III]



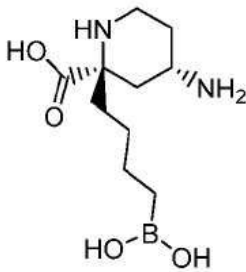
[상기 식에서,

R³은 -H 또는 -(C₁-C₄) 알킬로부터 선택됨].

청구항 4

화학식 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

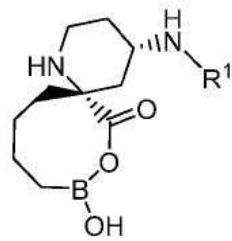
[화학식 IVb]



청구항 5

화학식 Vc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 Vc]



[상기 식에서,

R¹은 -H 또는 -C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b} 이고;

R^{1a}는 -H, -(C₁-C₄) 알킬 및 CH₂OR^{1c}로부터 선택되며;

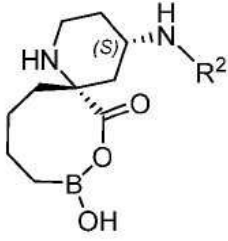
R^{1b}는 -H이거나; 또는 대안적으로, R^{1a}와 R^{1b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성하고;

R^{1c}는 H 또는 -CH₃임].

청구항 6

화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 VI]



[상기 식에서,

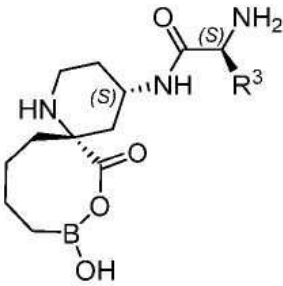
R^2 는 -H 또는 $-C(O)CH(R^{2a})NH_2$ 이고;

R^{2a} 는 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨].

청구항 7

화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 VII]



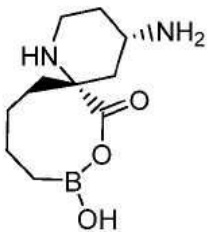
[상기 식에서,

R^3 은 -H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬로부터 선택됨].

청구항 8

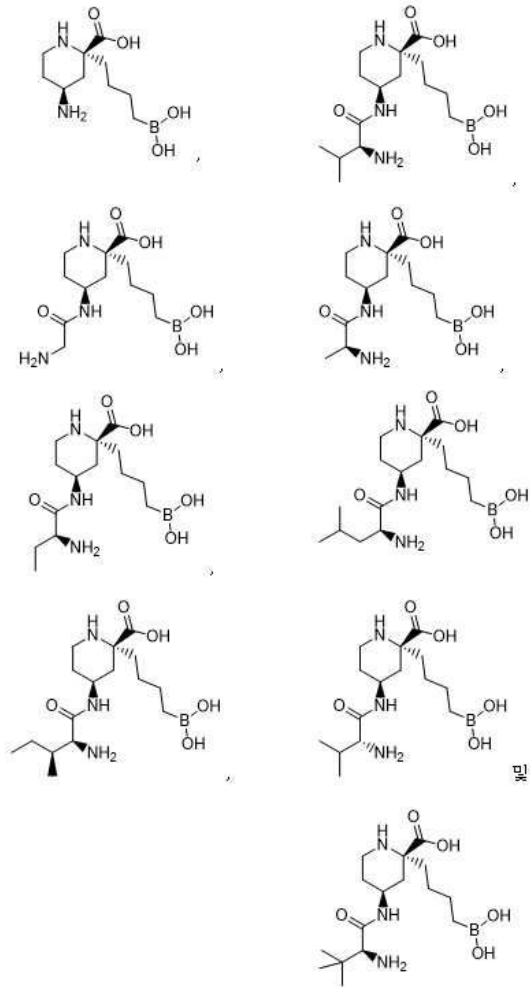
화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 VIIIb]



청구항 9

하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.



청구항 10

암을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

암을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

호흡기 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

호흡기 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 호흡기 염증성 질환이 특발성 폐 섬유증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 화학적으로-유발된

폐 섬유증으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

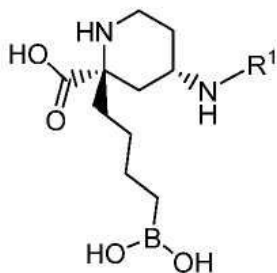
배경 기술

- [0001] 아르기나제는 우레아 및 L-오르니틴으로의 L-아르기닌의 전환을 촉매하는 망간 금속효소이다. 이소형으로는 두 가지가 존재한다: 각각, 아르기나제 1은 간세포에서 우세하게 발견되는 세포액 효소이며 여기서 우레아 합성을 통해 암모니아를 제거하는 데 중대한 역할을 하고, 아르기나제 2는, 세포 증식 및 콜라겐 생산에 중요한 폴리아민 및 프롤린의 전구체인 오르니틴의 생산에 관여되는, 신장에서 고도로 발견되는 미토콘드리아 효소이다.
- [0002] L-아르기닌은 건강한 성인에서 단백질 턴오버를 통해 제공될 수 있기 때문에 필수 아미노산은 아니지만, 아르기나제의 발현 및 분비의 증가는 다양한 생리적 및 병리적 질환(예를 들어 임신, 자가-면역 질환, 암)에서 L-아르기닌 수준 감소를 초래한다. 특히, 면역 세포는 L-아르기닌 수준 감소에 민감하다. T-세포는, 낮은 L-아르기닌 미세환경에 직면할 때, 이의 증식 속도를 감소시키고 CD3 ζ 사슬, IFN γ , 및 용해 효소의 발현을 낮추어 T-세포 반응성 손상을 초래한다. 수지상 세포는 항원을 제시하는 능력을 감소시킴으로써 낮은 L-아르기닌 조건에 반응하고, 자연 살해 세포는 용해 효소의 증식 및 발현 둘 다를 감소시킨다.
- [0003] 종양은 면역계를 피하기 위해 다수의 면역 억제 기전을 사용한다. 이들 중 하나는 순환 아르기나제의 수준 증가, 종양 세포에 의한 아르기나제의 발현 및 분비 증가, 및 글수 유래 억제 세포를 발현 및 분비하는 아르기나제의 동원을 통한 L-아르기닌의 감소이다. 더불어, 이들은 종양 미세환경에서의 L-아르기닌 감소, 및 면역-억제 표현형을 초래한다.
- [0004] 아르기나제 활성의 약리학적 저해는 동물 모델에서 낮은 L-아르기닌 유도 면역 억제를 역전시키는 것으로 나타났다. 이와 같이, 단일 제제로서, 또는 추가의 면역-억제 기전을 역전시키는 치료법과 병용하여, 환자에서 면역 억제를 역전시키고 항암 면역을 재활성화시키는 강력하고 선택적인 아르기나제 저해제에 대한 수요가 있다.

발명의 내용

[0005] 일 구현예에서, 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0006] [화학식 Ib]



[0007]

[0008] [상기 식에서,

[0009] R¹은 -H 또는 -C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}이고;

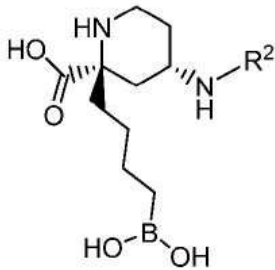
[0010] R^{1a}는 -H, -(C₁-C₆) 알킬 및 CH₂OR^{1c}로부터 선택되며;

[0011] R^{1b}는 -H이거나; 또는 대안적으로, R^{1a}와 R^{1b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성하고;

[0012] R^{1c}는 H 또는 -CH₃임.

[0013] 일 구현예에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0014] [화학식 II]



[0015]

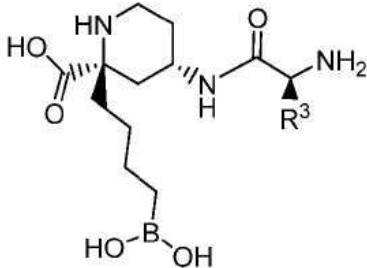
[0016] [상기 식에서,

[0017] R²는 -H 또는 -C(O)CH(R^{2a})NH₂이고;

[0018] R^{2a}는 -H 또는 -(C₁-C₆) 알킬로부터 선택됨].

[0019] 일 구현예에서, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0020] [화학식 III]



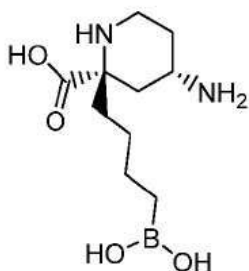
[0021]

[0022] [상기 식에서,

[0023] R³은 -H 또는 -(C₁-C₄) 알킬로부터 선택됨].

[0024] 일 구현예에서, 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

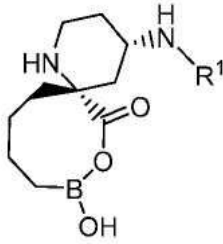
[0025] [화학식 IVb]



[0026]

[0027] 일 구현예에서, 화학식 Vc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0028] [화학식 Vc]



[0029] .

[0030] [상기 식에서,

[0031] R¹은 -H 또는 -C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}이고;

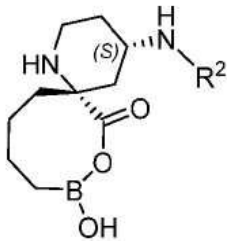
[0032] R^{1a}는 -H, -(C₁-C₄) 알킬 및 CH₂OR^{1c}이며;

[0033] R^{1b}는 -H이거나; 또는 대안적으로, R^{1a}와 R^{1b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성하고;

[0034] R^{1c}는 H 또는 -CH₃임].

[0035] 일 구현예에서, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0036] [화학식 VI]



[0037] .

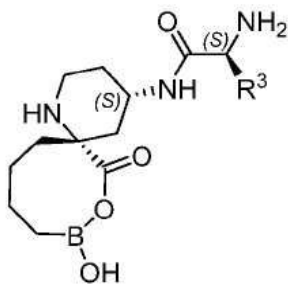
[0038] [상기 식에서,

[0039] R²는 -H 또는 -C(O)CH(R^{2a})NH₂이고;

[0040] R^{2a}는 -H 또는 -(C₁-C₆) 알킬로부터 선택됨].

[0041] 일 구현예에서, 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0042] [화학식 VII]



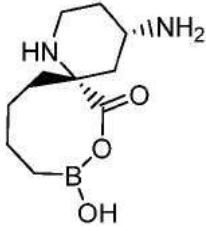
[0043] .

[0044] [상기 식에서,

[0045] R³은 -H 또는 -(C₁-C₄) 알킬로부터 선택됨].

[0046] 일 구현예에서, 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0047] [화학식 VIIIb]



[0048]

[0049] 일부 구현예에서, 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0050] 일부 구현예에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.

[0051] 일부 구현예에서, 환자에게 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 개시된다.

[0052] 일부 구현예에서, 암을 치료하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0053] 일부 구현예에서, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의 용도가 개시된다.

[0054] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.

[0055] 일부 구현예에서, 환자에게 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 환자에서 호흡기 염증성 질환을 치료하는 방법이 개시된다.

[0056] 일부 구현예에서, 호흡기 염증성 질환을 치료하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0057] 일부 구현예에서, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의, 호흡기 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의 용도가 개시된다.

[0058] 일부 구현예에서, 호흡기 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.

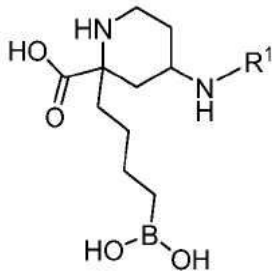
[0059] 일부 구현예에서, 전술된 호흡기 염증성 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 또는 천식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 화합물

[0061] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0062] [화학식 I]



[0063]

[0064] [상기 식에서,

[0065] R^1 은 -H 또는 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고;

[0066] R^{1a} 는 -H, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 CH_2OR^{1c} 로부터 선택되며;

[0067] R^{1b} 는 -H이거나; 또는 대안적으로, R^{1a} 와 R^{1b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성하고;

[0068] R^{1c} 는 H 또는 $-CH_3$ 임].

[0069] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0070] 화학식 I의 일부 구현예에서, R^1 은 -H이다.

[0071] 화학식 I의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 는 -H이고; R^{1b} 는 -H이다.

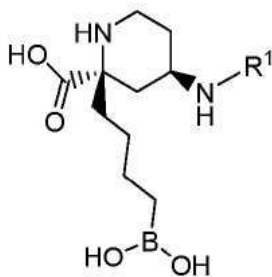
[0072] 화학식 I의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며; R^{1b} 는 -H이다.

[0073] 화학식 I의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 는 CH_2OR^{1c} 이고; R^{1b} 는 -H이다.

[0074] 화학식 I의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 와 R^{1b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성한다.

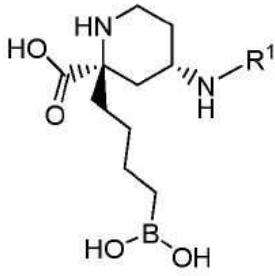
[0075] 화학식 I의 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 하기 구조식 중 임의의 것으로 표현된다:

[0076] [화학식 Ia]



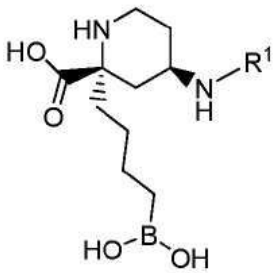
[0077]

[0078] [화학식 Ib]



[0079]

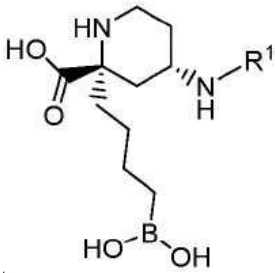
[0080] [화학식 Ic]



[0081]

[0082] 또는

[0083] [화학식 Id]

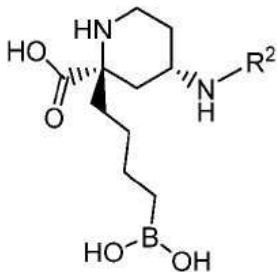


[0084]

[0085] [상기 식에서, R¹은 상기 정의된 바와 동일함].

[0086] 일 구현예에서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0087] [화학식 II]



[0088]

[0089] [상기 식에서,

[0090] R²는 -H 또는 -C(O)CH(R^{2a})NH₂이고;

[0091] R^{2a}는 -H 또는 -(C₁-C₆) 알킬로부터 선택됨].

[0092] 일 구현예에서, 화학식 II의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

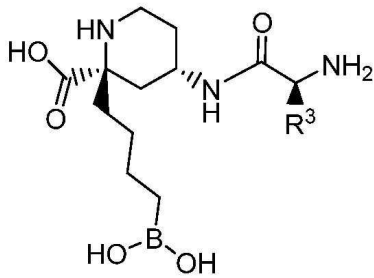
[0093] 화학식 II의 일부 구현예에서, R²는 -H이다.

[0094] 화학식 II의 일부 구현예에서, R²는 -C(O)CH(R^{2a})NH₂이고; R^{2a}는 -H이다.

[0095] 화학식 II의 일부 구현예에서, R²는 -C(O)CH(R^{2a})NH₂이고; R^{2a}는 -(C₁-C₆) 알킬이다.

[0096] 일 구현예에서, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0097] [화학식 III]



[0098]

[0099] [식 중, R³은 -H 또는 -(C₁-C₄) 알킬로부터 선택됨].

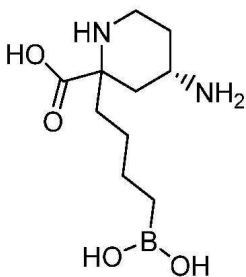
[0100] 일 구현예에서, 화학식 III의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 III의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0101] 화학식 III의 일부 구현예에서, R³은 -H이다.

[0102] 화학식 III의 일부 구현예에서, R³은 -(C₁-C₄) 알킬이다.

[0103] 일 구현예에서, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0104] [화학식 IV]

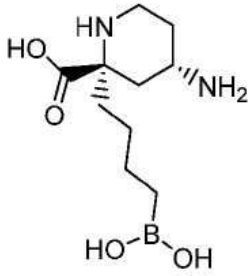


[0105]

[0106] 일 구현예에서, 화학식 IV의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 IV의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0107] 화학식 IV의 일부 구현예에서, 화합물은 하기 구조식 중 하나로 표현된다:

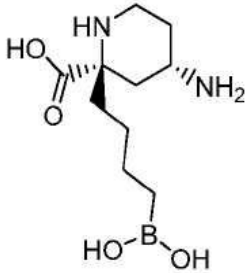
[0108] [화학식 IVa]



[0109]

[0110] 또는

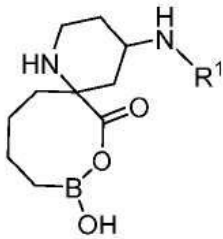
[0111] [화학식 IVb]



[0112]

[0113] 일 구현예에서, 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0114] [화학식 V]



[0115]

[0116] [상기 식에서,

[0117] R^1 은 -H 또는 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고;

[0118] R^{1a} 는 -H, $-(C_1-C_4)$ 알킬 및 CH_2OR^{1c} 로부터 선택되며;

[0119] R^{1b} 는 -H이거나; 또는 대안적으로, R^{1a} 와 R^{1b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소환식 고리를 형성하고;

[0120] R^{1c} 는 H 또는 $-CH_3$ 임].

[0121] 일 구현예에서, 화학식 V의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 V의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0122] 화학식 V의 일부 구현예에서, R^1 은 -H이다.

[0123] 화학식 V의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 는 -H이고; R^{1b} 는 -H이다.

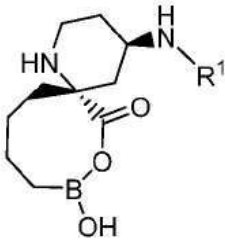
[0124] 화학식 V의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이며; R^{1b} 는 -H이다.

[0125] 화학식 V의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 는 CH_2OR^{1c} 이고; R^{1b} 는 -H이다.

[0126] 화학식 V의 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)CH(R^{1a})NHR^{1b}$ 이고; R^{1a} 와 R^{1b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 5원의 복소 환식 고리를 형성한다.

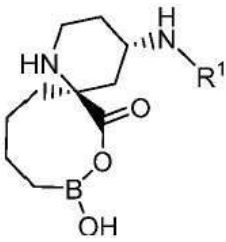
[0127] 화학식 V의 상기 구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 하기 구조식 중 임의의 것으로 표현된다:

[0128] [화학식 Va]



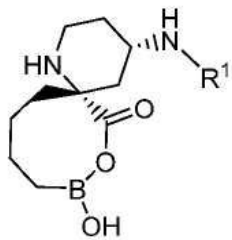
[0129] .

[0130] [화학식 Vb]



[0131] .

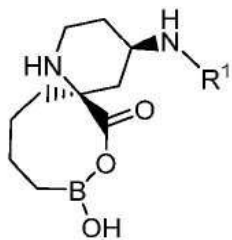
[0132] [화학식 Vc]



[0133] .

[0134] 또는

[0135] [화학식 Vd]

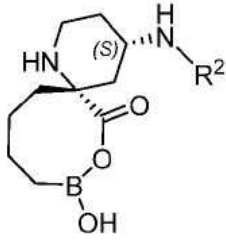


[0136] .

[0137] [상기 식에서, R^1 은 상기 정의된 바와 동일함].

[0138] 일 구현예에서, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0139] [화학식 VI]



[0140]

[0141] [상기 식에서,

[0142] R^2 는 -H 또는 $-C(O)CH(R^{2a})NH_2$ 이고;

[0143] R^{2a} 는 -H 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택됨].

[0144] 일 구현예에서, 화학식 VI의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 VI의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

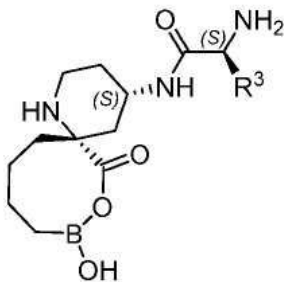
[0145] 화학식 VI의 일부 구현예에서, R^2 는 -H이다.

[0146] 화학식 VI의 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)CH(R^{2a})NH_2$ 이고; R^{2a} 는 -H이다.

[0147] 화학식 VI의 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)CH(R^{2a})NH_2$ 이고; R^{2a} 는 $-(C_1-C_6)$ 알킬이다.

[0148] 일 구현예에서, 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0149] [화학식 VII]



[0150]

[0151] [상기 식에서,

[0152] R^3 은 -H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬로부터 선택됨].

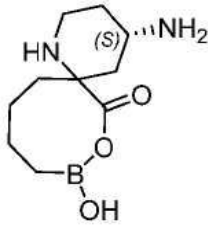
[0153] 일 구현예에서, 화학식 VII의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 VII의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0154] 화학식 III의 일부 구현예에서, R^3 은 -H이다.

[0155] 화학식 III의 일부 구현예에서, R^3 은 $-(C_1-C_4)$ 알킬이다.

[0156] 일 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다:

[0157] [화학식 VIII]

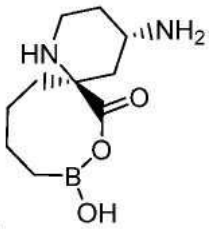


[0158]

[0159] 일부 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물이 개시된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 VIII의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

[0160] 화학식 VIII의 일부 구현예에서, 화합물은 하기 구조식 중 하나로 표현된다:

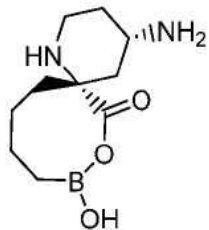
[0161] [화학식 VIIIa]



[0162]

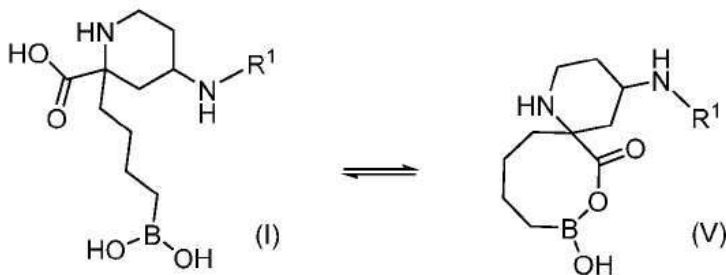
[0163] 또는

[0164] [화학식 VIIIb]



[0165]

[0166] 일부 구현예에서, 화학식 I, II, III 및 IV(이의 임의의 아속 및 종을 포함함)의 화합물은 분자 내 고리화를 통하여 화학식 V, VI, VII 및 VIII(이의 임의의 아속 및 종을 포함함)의 화합물로 전환되며, 그 반대도 가능하다. 즉, 이는 상호전환 과정이다. 화학식 I, II, III 및 IV(이의 임의의 아속 및 종을 포함함)의 화합물 및 화학식 V, VI, VII 및 VIII(이의 임의의 아속 및 종을 포함함)의 화합물은, 온도, 압력, 습도, pH, 및/또는 매질(예를 들어, 용매)의 조성 등과 같은 조건에 따라 다른 것으로 부분적으로 또는 완전히 각각 전환된다. 이는 하기 반응식에 예시되어 있다:

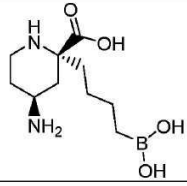
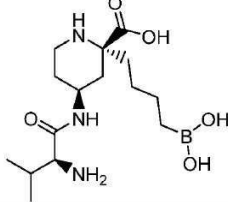
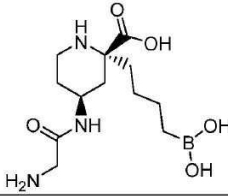
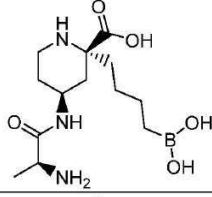
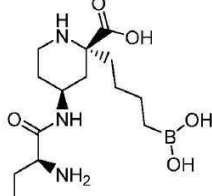


[0167]

[0168] [식 중, R¹은 상기 화학식 I 및 V에 정의된 바와 동일함].

[0169] 일부 구현예에서, 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

표 1

| 실시예 | 화합물 | 명칭 |
|-----|---|--|
| 1 |  | (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 2 |  | (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((<i>S</i>)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 3 |  | (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(2-아미노아세트아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 4 |  | (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(2 <i>S</i>)-2-아미노프로피오닐]아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 5 |  | (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(2 <i>S</i>)-2-아미노부타노일]아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |

[0170]

| 실시예 | 화합물 | 명칭 |
|-----|-----|--|
| 6 | | (2R,4S)-4-[(2S)-2-아미노-4-메틸-펜타노일]아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 7 | | (2R,4S)-4-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜타노일]아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 8 | | (2R,4S)-4-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 9 | | (2R,4S)-4-[(2R)-2-아미노-3-메틸-부타노일]아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |
| 10 | | anti-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1 |

[0171]

| 실시예 | 화합물 | 명칭 |
|-----|-----|--|
| 11 | | anti-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 2 |
| 12 | | (2S,4R)-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 |

[0172]

[0173]

본 명세서 화학 구조에서 입체화학적 배위는 웨지 표기법(wedge notation)(채워진 웨지 및 끊어진/잘라진 웨지), 굵은선 및 점선을 통해서 도시된다. 웨지 표기법을 사용하여 절대 입체화학을 나타낸다. 특히, 웨지 표기법을 사용하여 도면 표면의 평면에 대한 화학 결합의 위치를 나타내는데, 여기서 채워진 웨지는 결합이 관찰자를 향해서 돌출되어 있다는 것을 나타내고; 끊어진(해시(hashed)) 웨지는 결합이 관찰자로부터 멀어지는 것을 나타낸다. 예를 들어, 실시예 1 내지 9 및 12의 화학 구조는 절대 입체화학을 나타내는 웨지 표기법을 갖는다. 다른 한편, 굵은선 및 점선을 사용하여 상대 입체화학을 나타내는데, 예를 들어, 고리 상의 굵은선은 동일한 면 상의 결합, 즉, syn 관계를 나타내는 반면, 고리 상의 점선은 굵은선의 반대 면 상의 결합, 즉, anti 관계를 나타낸다.

타난다. 예를 들어, 실시예 10 및 11의 화학 구조는 굵은선 및 점선을 갖는데, 이는 2개의 거울상이성질체의 상대 입체화학을 나타낸다.

[0174] 용어 " C_1-C_4 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 비환식 알킬 모이어티를 포함하고, " C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 비환식 알킬 모이어티를 포함한다. C_1-C_4 알킬 모이어티의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸 및 *tert*-부틸을 포함한다.

[0175] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 산 부가 또는 염기 부가 염을 포함하고, 이는 전형적으로 생물학적으로 바람직하거나 그 외 바람직한 것이다. 많은 경우에, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물은 염기성 및/또는 카르복실 기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0176] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산을 이용하여 형성될 수 있으며, 예를 들어, 아세테이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이설페이트/설페이트, 캄퍼설포네이트, 클로라이드/염산염, 클로르테오필로네이트(chlorotheophyllonate), 시트레이트, 에탄디설포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프토에이트, 납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 팔모에이트, 포스페이트/인산수소/인산 2수소, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 서브살리실레이트(subsallylate), 설페이트/히드로겐설페이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염일 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 톨루엔설포산, 트리플루오로아세트산, 설포살리실산 등을 포함한다.

[0177] 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유래될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모니아, 및 암모늄 및 주기율표의 I열 내지 XII열의 금속의 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연, 및 구리로부터 유래되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 염이 유래될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생적 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자민, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 라이신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0178] 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해, 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기(예컨대, Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , 또는 K^+ 히드록시드, 카르보네이트, 바이카르보네이트 등)와 반응시키거나, 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매에서, 또는 둘의 혼합물에서 수행된다. 일반적으로, 실시 가능한 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은 예를 들어 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., "J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19] 및 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0179] 본 명세서에 제공된 임의의 화학식은 또한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물에 대한 비표지된 형태뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내는 것으로 하고자 한다. 동위원소 표지된 화합물은, 동일한 원소이지만 상이한 질량수를 갖는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체되는 것을 제외하고는 본 명세서에 제공된 화학식으로 도시되는 구조를 갖는다. 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는, 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{36}Cl 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위 원소가 포함된다. 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI,

VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기법에 의해, 또는 이전에 사용된 비-표지 시약 대신 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 첨부된 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0180] 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물은 상이한 이성질체 형태를 가질 수 있다. 용어 "광학 이성질체", "입체 이성질체", "거울상이성질체" 또는 "부분입체이성질체"는 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체 배위 중 임의의 것을 지칭한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있고, 따라서 개시된 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미체를 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "거울상이성질체"는 겹쳐질 수 없는 서로의 거울상인 입체 이성질체 쌍을 포함한다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 라세미 혼합물이다. 본 용어는 적절한 경우 라세미 혼합물을 표기하는 데 사용된다. 용어 "부분입체이성질체(diastereomer/diastereoisomer)"는, 적어도 2 개의 비대칭 원자를 갖지만 서로의 거울상이 아닌 입체 이성질체를 포함한다. 절대 입체 화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명기된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우, 각각의 키랄 중심에서의 입체 화학은 R 또는 S로 명기될 수 있다. 절대 배위가 알려지지 않은 분할된 화합물은 소듐 D 라인의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향(우회전성 또는 좌회전성)에 따라 (+) 또는 (-)로 표기될 수 있다. 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물의 일부는 하나 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하며, 따라서 절대 입체화학의 측면에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기타 입체 이성질체 형태가 생기게 할 수 있다. 본 개시내용은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는, 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 신포나 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 키랄 HPLC와 같이 당업계에 널리 공지된 통상적인 기법을 사용하여 분할될 수 있다.

[0181] 실시예의 중간체 1 내지 48, 및 이의 염 또한 본 명세서에 개시된다.

[0182] 약제학적 조성물

[0183] 일부 구현예에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.

[0184] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 당업자에 의해 확인된 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 포함한다.

[0185] 개시된 조성물은 경구 용도(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 유화액, 분산성 분말 또는 과립제, 시럽제 또는 엘릭시르제로서), 국소 용도(예를 들어, 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입 투여(예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸로서), 통기법 투여(예를 들어, 미분된 분말로서) 또는 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 또는 근육내 투여를 위한 멸균 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 투여를 위한 좌제로서)에 적합한 형태일 수 있다.

[0186] 단일 투여 형태를 생산하기 위해 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합되는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 구체적인 투여 경로에 따라 필연적으로 달라질 것이다. 투여 경로 및 투여 요법에 대한 추가 정보를 위해 독자는 문헌[Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch: Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]을 참조한다.

[0187] 치료적 유용성

[0188] 본 화합물은 치료법에서 아르기나제 저해제로서 유용하다.

[0189] 일 양태에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 개시된다.

[0190] 일 양태에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 호흡기 염증성 질환을 치료하는 방법이 개시된다.

[0191] 일 양태에서, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의

의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.

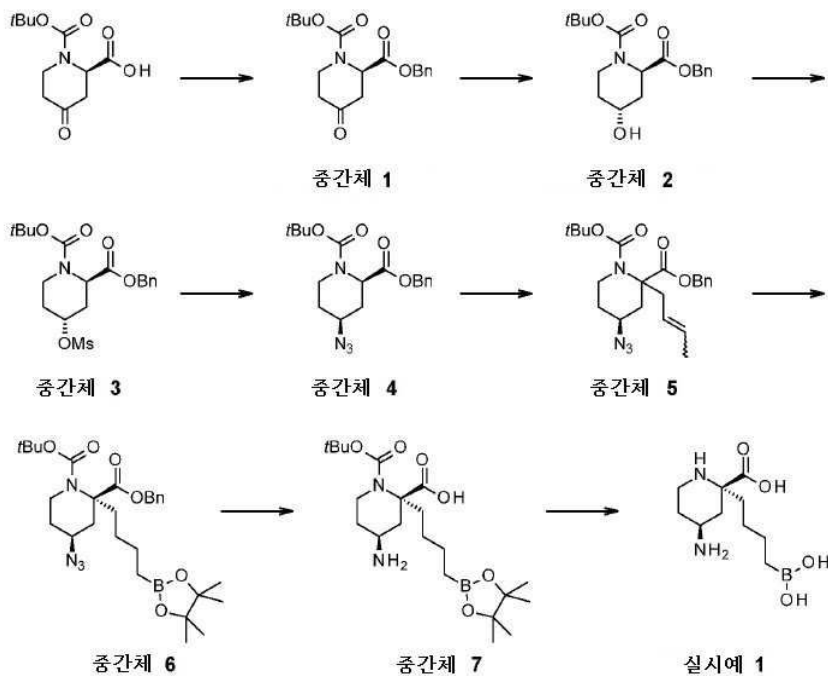
- [0192] 일 양태에서, 호흡기 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.
- [0193] 일 양태에서, 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 개시된다.
- [0194] 일 양태에서, 호흡기 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 개시된다.
- [0195] 일 양태에서, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.
- [0196] 일 양태에서, 호흡기 염증성 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.
- [0197] 용어 "암"은, 예를 들어 신장 세포 암종, 두경부 편평 세포 암종, 폐암(예를 들어, 소세포 폐암(small cell lung cancer: SCLC), 비-소세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC), 중피종), 췌장암, 결장직장암, 유방암, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML), 전립선암, 위암, 방광암, 흑색종, 신장암 및 난소암을 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 전이되었다. 일부 구현예에서, 암은 아르기나제 1 및/또는 아르기나제 2 조절과 관련이 있다.
- [0198] 일부 구현예에서, 암은 혈장 아르기나제 1 수준 증가와 관련이 있다. 일부 구현예에서, 암은 혈장 아르기나제 1 수준 감소와 관련이 있다. 일부 구현예에서, 암은 혈장 아르기나제 1 수준 증가 및 혈장 아르기나제 1 수준 감소 둘 다와 관련이 있다. 일부 구현예에서, 혈장 아르기나제 1 수준 증가 및/또는 혈장 아르기나제 1 수준 감소와 관련이 있는 암으로는 신장 세포 암종, 두경부 편평 세포 암종, 폐암(예를 들어, 소세포 폐암(SCLC), 비-소세포 폐암(NSCLC), 중피종), 췌장암, 결장직장암 및 유방암이 포함된다.
- [0199] 일부 구현예에서, 암, 예를 들어 급성 골수성 백혈병 및 전립선암은 아르기나제 2를 분비한다.
- [0200] 일부 구현예에서, 암, 예를 들어 폐암(소세포 폐암(SCLC), 비-소세포 폐암(NSCLC), 위암, 방광암, 결장직장암, 흑색종, 두경부 편평 세포 암종, 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암 및 신장암은 아르기나제 1 양성 종양 침윤 면역 세포와 관련이 있다.
- [0201] 용어 "호흡기 염증성 질환"은 기실, 폐 혈관계, 폐 간질, 또는 이들의 조합에 영향을 미치는 염증성 질환 또는 장애를 지칭한다. 그것들은 폐에 고립되거나 다수의 기관에 관여할 수 있다. 일 구현예에서, 호흡기 염증성 질환은 염증성 폐 질환이다. 또 다른 구현예에서, 염증성 폐 질환은 비감염성이다.
- [0202] 일부 구현예에서, 호흡기 염증성 질환은 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD), 화학적으로-유발된 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 낭포성 섬유증, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 호흡기 염증성 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 또는 천식이다.
- [0203] 일 양태에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 아르기나제를 저해하는 방법이 개시된다.
- [0204] 일 양태에서, 아르기나제를 저해하는 데 사용하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시된다.
- [0205] 일 양태에서, 아르기나제의 저해를 위한 의약의 제조에서의, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 개시된다.

- [0206] 일 양태에서, 아르기나제를 저해하는 데 사용하기 위한, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.
- [0207] 용어 "아르기나제"는 L-아르기닌을 L-오르니틴 및 우레아로 전환시키는 우레아 사이클의 제5 및 최종 단계를 촉매하는 우레오하이드롤라제 패밀리에 속하는 망간-함유 효소를 포함한다. 용어 "아르기나제"는 효소의 두 개의 이소자임, 예를 들어, 우레아 사이클에서 기능하고 주로 간 세포질에 위치하는 아르기나제 1, 및 체내 여러 조직의 미토콘드리아에 위치하고 세포 내 아르기닌/오르니틴 농도의 조절에 관계되는 아르기나제 2를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 아르기나제 1에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 아르기나제 2에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 및 표 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 아르기나제 1 및 아르기나제 2 둘 다를 저해한다.
- [0208] 용어 "유효량"은 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 아르기나제 또는 암과 관련된 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해, 암 증상의 개선 또는 암 진행의 지연 또는 지체를 이끌어낼 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물의 양을 포함한다. 일부 구현예에서, 용어 "유효량"은 대상체에게 투여될 때, 대상체에서 적어도 부분적으로 암을 완화, 저해, 및/또는 개선하거나 아르기나제를 저해하고/하거나, 종양의 성장 또는 암성 세포의 증식을 감소 또는 저해하는 데 효과적인 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함) 또는 표 1의 화합물의 양을 포함한다.
- [0209] "대상체"란 용어는 온혈 포유동물, 예를 들어 영장류, 개, 고양이, 토끼, 래트 및 마우스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 영장류, 예를 들어, 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료를 필요로 한다(예를 들어, 대상체는 치료로부터 생물학적 또는 의학적으로 이익을 얻을 것이다). 일부 구현예에서, 환자는 암을 앓고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 증가된 혈장 아르기나제 1 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 감소된 아르기닌 수준을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 증가된 혈장 아르기나제 1 수준 및 감소된 아르기닌 수준 둘 다를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 아르기나제 2를 분비하는 암(예를 들어, 급성 골수성 백혈병 또는 전립선암)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 아르기나제 1 양성 종양 침윤 면역 세포를 갖는다.
- [0210] "저해하다", "저해" 또는 "저해하는"이란 표현은 생물학적 활성 또는 과정의 기준 활성의 감소를 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 Ib, II, III, IVb, Vc, VI, VII 및 VIIIb(이들의 임의의 아속 또는 종을 포함함), 및 표 1의 화합물은 아르기나제를 저해한다.
- [0211] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"라는 표현은 아르기나제와 관련된 또는 대상체에서의 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 저해, 대상체에서 암의 하나 이상의 증상의 개선, 또는 암의 진행 지연 또는 지체를 포함한다. 또한 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"란 표현은 대상체에서의 종양의 성장 또는 암성 세포의 증식의 감소 또는 억제를 포함한다.
- [0212] **실시예**
- [0213] 본 개시내용의 양태는 본 개시내용의 일정 화합물 및 중간체의 제조 및 본 개시내용의 화합물을 사용하는 방법을 상세히 기술하는 다음의 비-제한적 실시예를 참조하여 추가로 정의될 수 있다. 재료 및 방법 둘 다에 대한 많은 변경이 본 발명의 범주에서 벗어나지 않고 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 자명할 것이다.
- [0214] 달리 명시되지 않는 한,
- [0215] (i) 모든 합성은 달리 언급하지 않는 한 주위 온도, 즉, 17 내지 25°C의 범위에서 질소와 같은 불활성 기체의 분위기 하에 수행되고,
- [0216] (ii) 회전 증발에 의해 또는 진공에서 Genevac 장비 또는 Biotage v10 증발기를 활용하여 증발을 수행하고 여과에 의해 잔류 고체를 제거한 후 후처리 절차를 수행하였고;
- [0217] (iii) 플래시 크로마토그래피 정제는 사전포장된 RediSep Rf Gold™ 실리카 칼럼(20 내지 40 μm, 구형 입자), GraceResolv™ 카트리지(Davisil® 실리카) 또는 실리사이클(Silicycle) 카트리지(40 내지 63 μm)를 사용하여,

자동화된 Teledyne Isco CombiFlash® Rf 또는 Teledyne Isco CombiFlash® Companion® 상에서 수행하였다.

- [0218] (iv) 제조용 크로마토그래피는 UV 수집을 이용하는 Gilson prep HPLC 기기 상에서 수행하였고; 대안적으로, 제조용 크로마토그래피는 MS- 및 UV-작동되는(triggered) 수집을 이용하는 Waters AutoPurification HPLC-MS 기기 상에서 수행하였고;
- [0219] (v) 키랄 제조용 크로마토그래피는 UV 수집을 이용하는 Gilson 기기(233 주입기/분획 수집기, 333 및 334 펌프, 155 UV 검출기) 또는 Gilson 305 주입을 이용하여 작동하는 Varian Prep Star 기기(2×SD1 펌프, 325 UV 검출기, 701 분획 수집기) 펌프 상에서 수행하였고; 대안적으로, 키랄 제조용 크로마토그래피는 MS- 및 UV- 작동되는 수집을 이용하는 Waters Prep 100 SFC-MS 기기 또는 UV 수집을 이용하는 Thar MultiGram III SFC 기기 상에서 수행하였다.
- [0220] (vi) 수율은 존재하는 경우 반드시 획득 가능한 최대치는 아니고,
- [0221] (vii) 일반적으로, 화학식 I의 최종-생성물의 구조는 핵 자기 공명(NMR) 분광법에 의해 확인하였고; NMR 화학 이동값은 델타 스케일에서 측정하였고[양성자 자기 공명 스펙트럼은 Bruker Avance III 600(600 MHz), Bruker Avance 400(400 MHz), Bruker Avance 300(300 MHz) 또는 Bruker DRX 500(500 MHz) 기기를 사용하여 결정]; 달리 명시되지 않는 한 주위 온도에서 측정을 하였고; 다음 약어를 사용하였다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; dd, 이중선의 이중선(doublet of doublets); ddd, 이중선의 이중선의 이중선(doublet of doublet of doublet); dt, 삼중선의 이중선(doublet of triplets); bs, 넓은 신호.
- [0222] (viii) 일반적으로, 화학식 I의 최종-생성물은 또한 액체 크로마토그래피에 뒤이어 질량 분광법(LCMS 또는 UPLC)에 의해 특징규명되었고; UPLC는 1.50 분에 걸쳐(시작 조건으로 되돌아가는 평형화를 포함하는 총 실행 시간 등, 1.70 분) 97% A + 3% B 내지 3% A + 97% B의 용매 시스템을 사용하여 1 ml/분의 유량에서 Waters SQ 질량 분광분석기가 장착된 Waters UPLC(칼럼 온도 40°C, UV = 220 내지 300 nm 또는 190 내지 400 nm, 질량 분광 분석 = 양/음 스위칭을 포함하는 ESI)를 이용하여 수행하였으며, 여기서 A는 물 중 0.1% 포름산 또는 0.05% 트리플루오로아세트산(산성 작업의 경우) 또는 물 중 0.1% 암모늄 히드록시드(염기성 작업의 경우)이고 B는 아세트오니트릴이다. 산성 분석의 경우 사용된 칼럼은 Waters Acquity HSS T3(1.8 μm, 2.1×50 mm)였고, 염기성 분석의 경우 사용된 칼럼은 Waters Acquity BEH C18(1.7 μm 2.1×50 mm)이었다. 대안적으로, UPLC는 1.5분에 걸쳐(시작 조건으로 되돌아가는 평형화를 포함하는 총 실행 시간 2분) 2 내지 98% B의 용매 구배를 사용하여 1 ml/분의 유량에서 Waters SQ 질량 분광분석기가 장착된 Waters UPLC(칼럼 온도 30°C, UV = 210 내지 400 nm, 질량 분광 분석 = 양/음 스위칭을 포함하는 ESI)를 이용하여 수행하였으며, 여기서 A는 물 중 0.1% 포름산이고 B는 아세트오니트릴 중 0.1% 포름산(산성 작업의 경우)이거나, A는 물 중 0.1% 암모늄 히드록시드이고 B는 아세트오니트릴(염기성 작업의 경우)이다. 산성 분석의 경우 사용된 칼럼은 Waters Acquity HSS T3(1.8 μm, 2.1×30 mm)이었고, 염기성 분석의 경우 사용된 칼럼은 Waters Acquity BEH C18(1.7 μm 2.1×30 mm)이었으며, LCMS는 0.5분 홀드하며 4분에 걸쳐 95% A 내지 95% B 1.1 ml/분의 유량에서 Waters ZQ ESCi 질량 분광분석기 및 Phenomenex Gemini-NX C18이 장착된 Waters Alliance HT(2795)(5 μm, 110 A, 2.1×50 mm 칼럼을 이용하여 수행하였으며, 여기서 A는 0.1% 포름산이고 B는 아세트오니트릴 중 0.1% 포름산(산성 작업의 경우)이거나, A는 물 중 0.1% 암모늄 히드록시드이고 B는 아세트오니트릴(염기성 작업의 경우)이다. 추가로, LCMS는 Shimadzu LCMS-2020 질량 분광 분석기 및 Waters HSS C18(1.8 μm, 2.1×50 mm) 또는 Shim-pack XR-ODS(2.2 μm, 3.0×50 mm) 또는 Phenomenex Gemini-NX C18(3 μm, 3.0×50 mm) 칼럼이 장착된 Shimadzu UPLC를 사용하여, 0.7 ml/분(Waters HSS C18 칼럼의 경우), 1.0 ml/분(Shim-pack XR-ODS 칼럼의 경우) 또는 1.2 ml/분(Phenomenex Gemini-NX C18의 경우), 0.6분 홀드하며 2.2분에 걸쳐 95% A 내지 95% B의 유량에서 수행하였으며, 여기서 A는 물 중 0.1% 포름산 또는 0.05% 트리플루오로아세트산(산성 작업의 경우) 또는 물 중 0.1% 암모늄 히드록시드 또는 6.5 mM 암모늄 카르보네이트(염기성 작업의 경우)이고 B는 아세트오니트릴이다. 달리 명시되지 않는 한, 보고된 분자 이온은 [M+H]⁺에 해당하고; 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분자의 경우(Br, Cl 등) 달리 명시되지 않는 한 보고된 값은 가장 낮은 동위원소 질량에 대해 얻어진 것이다.
- [0223] (ix) 이온 교환 정제는 일반적으로 SCX-2(Biotage) 카트리지를 사용하여 수행하였다.
- [0224] (x) 중간체 순도는 박막 크로마토그래피, 질량 분광법, LCMS, UPLC/MS, HPLC(고성능 액체 크로마토그래피) 및/또는 NMR 분석으로 평가하였고;
- [0225] (xi) 하기 약어를 사용하였다:
- [0226] EtOH: 에탄올

- [0227] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0228] LDA: 리튬 디이소프로필아미드
- [0229] MeOH: 메탄올
- [0230] TFA: 트리플루오로아세트산
- [0231] MeCN: 아세토니트릴
- [0232] LCMS: 액체 크로마토그래피-질량 분광분석
- [0233] rt 또는 RT: 실온
- [0234] aq: 수성
- [0235] THF: 테트라히드로푸란
- [0236] KHMS: 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0237] DCM: 디클로로메탄
- [0238] DMF: 디메틸포름아미드
- [0239] HATU: (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)
- [0240] BOC: tert-부톡시카르보닐
- [0241] DTNB: 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산)
- [0242] TNB: 2-니트로-5-티오벤조산
- [0243] HEPES: (4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산)
- [0244] **실시예 1: (2R,4S)-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**



- [0245]
- [0246] 중간체 1: 2-벤질 1-(tert-부틸) (R)-4-옥소피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0247] 0°C에서 N,N'-디이소프로필카르보디이미드(3.49 ml, 22.4 mmol) 및 DMAP(0.249 g, 2.04 mmol)를 DCM(150 ml) 중의 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-옥소피페리딘-2-카르복실산(4.955 g, 20.37 mmol) 및 벤질 알코올(2.11 ml, 20.4 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 서서히 실온까지 가온시키면서 17시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 50% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*R*)-4-옥소피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 1**, 6.50 g, 96% 수율)를 무색 오일로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.40 (5H, br s), 1.49 (4H, br s), 2.43 - 2.65 (2H, m), 2.70 - 2.92 (2H, m), 3.53 - 3.74 (1H, m), 3.94 - 4.10 (1H, m), 4.89 (0.5H, br s), 5.10 - 5.23 (2.5H, m), 7.31 - 7.41 (5H, m); m/z : (ES^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 356.

[0248] 중간체 2: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4R*)-4-히드록시피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0249] 0°C에서 소듐 보로하이드리드(0.738 g, 19.5 mmol)를 MeOH/THF(1:20, 105 ml)의 혼합물 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*R*)-4-옥소피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 1**, 6.504 g, 19.51 mmol)의 교반 용액에 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 교반하고, 그 다음 1M HCl(aq)(15 ml - 가스 분출)로 조심스럽게 반응정지시키고, 실온까지 가온시켰다. 혼합물을 물(25 ml) 및 EtOAc(50 ml)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(4×20 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 45% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4R*)-4-히드록시피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 2**, 3.84 g, 59% 수율)를 부분입체이성질체(주 입체이성질체가 표제 화합물임)의 5:1 혼합물의 무색 검으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.38 (5H, br s), 1.40 - 1.44 (2H, m), 1.46 (5.4H, br s), 1.60 - 1.69 (1.4H, m), 1.70 - 1.79 (0.2H, m), 1.83 - 1.97 (1.2H, m), 2.48 (1H, br dd), 2.92 - 3.08 (1H, m), 3.28 - 3.46 (0.2H, m), 3.54 - 3.70 (1H, m), 3.76 - 3.84 (0.1H, m), 3.87 - 3.96 (0.1H, m), 4.00 (0.5H, br d), 4.15 (0.5H, s), 4.65 - 4.74 (0.1H, m), 4.87 (0.6H, br d), 5.08 (0.5H, br d), 5.13 - 5.26 (2.4H, m), 7.31 - 7.40 (6H, m); m/z : (ES^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 358.

[0250] 중간체 3: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4R*)-4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0251] 0°C에서 메탄설폰산 무수물(3.59 g, 20.6 mmol)을 DCM(50 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4R*)-4-히드록시피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 2**, 3.84 g, 11.5 mmol; 부분입체이성질체의 5:1 혼합물) 및 트리에틸아민(3.35 ml, 24.0 mmol)의 교반 용액에 분획으로 첨가하였다. 냉각 욕조를 제거하고, 반응물을 실온까지 가온시켰다. 6시간 후 반응물을 DCM(50 ml)으로 희석시키고, 1M HCl(aq)(50 ml) 및 포화 수성 NaCl(50 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 조 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4R*)-4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 3**, 4.73 g, 100% 수율)를 연주황색 검으로서 그리고 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. m/z : (ES^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 436.

[0252] 중간체 4: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4S*)-4-아지도피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0253] 소듐 아지드(3.72 g, 57.2 mmol)를 DMF(50 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4R*)-4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 3**, 4.73 g, 11.4 mmol; 부분입체이성질체의 혼합물)의 교반 용액에 첨가하고, 반응물을 20시간 동안 60°C까지 가온시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각되도록 하고, 여과시키고, 여과액을 물(400 ml) 및 EtOAc(40 ml)로 희석시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(4×40 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl(2×40 ml)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 30% EtOAc)로 정제시켜 부분입체이성질체적으로 순수한 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4S*)-4-아지도피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 4**, 2.58 g, 63% 수율)를 무색 검 및 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.39 (4H, br s), 1.46 (5H, br s), 1.63 - 1.73 (1H, m), 1.74 - 1.87 (1H, m), 1.95 (1H, ddd), 2.50 - 2.61 (1H, m), 3.03 - 3.44 (1H, m), 3.73 - 3.89 (0.5H, m), 3.90 - 4.01 (1.5H, m), 4.58 - 4.74 (0.5H, m), 4.88 (0.5H, br s), 5.15 - 5.34 (2H, m), 7.30 - 7.43 (5H, m); m/z : (ES^+) $[\text{M}-\text{Boc}]^+$ = 261.

[0254] 중간체 5: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*4S*)-4-아지도-2-(부트-2-엔-1-일)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0255] 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (*2R,4S*)-4-아지도피페리딘-1,2-디카르복실레이트(**중간체 4**, 1.94 g, 5.38 mmol) 및 크로틸 브로마이드(0.977 ml, 8.07 mmol)를 THF(30 ml)에 용해시키고, 용액을 -78°C까지 냉각시켰다. KHMS(2-메틸테

트라히드로푸란 중의 1 M, 7.0 ml, 7.0 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고, 총 18시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 반응정지시키고, 그 다음 포화 수성 NaCl 및 EtOAc(50 ml)로 희석시켰다. 상을 분리하고, 수성층을 EtOAc(3×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 2에서 30% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (4*S*)-4-아지도-2-(부트-2-엔-1-일)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 5, 2.106 g, 94% 수율)를 *syn/anti* 부분입체이성질체 혼합물로서 그리고 회전이성질체 및 *E/Z* 올레핀의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 1.40 - 1.42 (4H, m), 1.43 (5H, br s), 1.49 - 1.58 (1H, m), 1.59 - 1.66 (0.6H, m), 1.67 - 1.74 (3.4H, m), 1.86 (0.5H, dd), 1.89 - 2.05 (2H, m), 2.07 - 2.19 (1H, m), 2.42 (0.5H, dd), 2.58 - 2.69 (1H, m), 2.71 - 2.83 (0.5H, m), 3.01 - 3.16 (0.5H, m), 3.21 (0.5H, br dd), 3.31 - 3.44 (0.5H, m), 3.61 - 3.77 (1.5H, m), 3.97 - 4.07 (0.5H, m), 5.10 - 5.27 (2H, m), 5.36 - 5.45 (1H, m), 5.51 - 5.74 (2H, m), 7.32 - 7.47 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M-Boc]⁺ = 315.

[0256] 중간체 6: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0257] 비스(1,5-사이클로옥타디엔)다이리듐(I) 디클로라이드(50 mg, 0.074 mmol) 및 비스(디페닐포스포노)메탄(57 mg, 0.15 mmol)을 오븐-건조된 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고 N₂로 퍼지하였다. 고체를 DCM(9 ml)에 용해시키고 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(0.32 ml, 2.2 mmol)을 용액에 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (4*S*)-4-아지도-2-(부트-2-엔-1-일)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 5, 616 mg, 1.49 mmol)를 DCM(3 ml) 중의 용액으로서 반응에 첨가하고, 반응 혼합물을 66시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 MeOH(1 ml) 및 물(5 ml)로 조심스럽게 반응정지시켰다. 층을 분리시키고, 수성층을 DCM(3×15 ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 15% EtOAc)로 정제시켜 부분입체이성질체적으로 순수한 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 6, 261 mg, 32% 수율)를 투명한 무색 검으로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.79 (2H, t), 1.25 (12H, s), 1.29 - 1.35 (1H, m), 1.36 - 1.39 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.42 - 1.46 (2H, m), 1.57 - 1.68 (1H, m), 1.85 - 1.94 (3H, m), 1.95 - 2.01 (1H, m), 2.05 (1H, dd), 2.92 - 3.11 (1H, m), 3.49 - 3.72 (1H, m), 3.98 - 4.03 (1H, m), 5.09 (1H, d), 5.18 (1H, d), 7.29 - 7.42 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 565.

[0258] 중간체 7: (2*R*,4*S*)-4-아미노-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

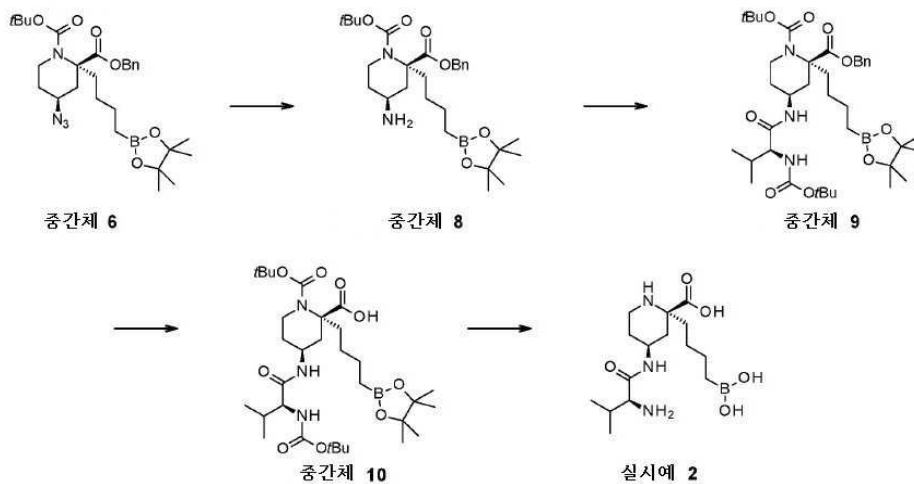
[0259] Pd/C(10% wt, 50 mg, 0.047 mmol)를 EtOAc(3 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 6, 268 mg 0.494 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 17시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(5 ml)로 희석시키고, 구조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(DCM 중의 5에서 45% MeOH)로 정제시켜 (2*R*,4*S*)-4-아미노-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 7, 156 mg, 74% 수율)를 백색 건조 필름으로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 0.71 (2H, t), 1.07 - 1.16 (1H, m), 1.19 (14H, s), 1.31 - 1.37 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.80 - 1.96 (1H, m), 2.02 (3H, br d), 2.33 (1H, br s), 3.00 (1H, br s), 3.53 (1H, br s), 3.92 (1H, br s), 8.60 (3H, br s); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 427.

[0260] 실시예 1: (2*R*,4*S*)-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0261] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.53 ml, 6.9 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 (2*R*,4*S*)-4-아미노-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 7, 146 mg, 0.342 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시

키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(3.0 ml, 3.0 mmol) 및 Et₂O(3 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(125 mg, 1.03 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(20 ml) 및 물(5 ml)로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 (2R,4S)-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(62 mg, 74% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.71 - 0.82 (2H, m), 1.10 - 1.30 (2H, m), 1.33 - 1.44 (2H, m), 1.45 - 1.55 (1H, m), 1.62 (1H, dd), 1.77 (1H, ddd), 1.84 - 1.93 (1H, m), 2.01 - 2.08 (1H, m), 2.18 (1H, ddd), 3.07 (1H, td), 3.22 (1H, dt), 3.28 - 3.39 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 245.

[0262] **실시예 2: (2R,4S)-4-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**



[0263]

[0264] 중간체 8: 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0265]

아연(270 mg, 4.14 mmol) 및 AcOH(1.20 ml, 20.9 mmol)를 THF(10 ml) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 6, 748 mg, 1.38 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 빠르게 교반되는 혼합물을 18시간 동안 30°C까지 가열시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM(30 ml)으로 희석시키고, 규조토로 여과시켰다. 여과 케이크를 DCM으로 세척하고, 여과액을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 EtOAc(40 ml)와 포화 수성 NaHCO₃ 상에 분배시켰다. 상을 분리시키고, 유기물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 8, 713 mg, 100% 수율)를 투명한 무색 검으로서 제공하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.79 (2H, t), 1.24 (12H, s), 1.32 - 1.38 (2H, m), 1.39 - 1.47 (13H, m), 1.68 (2H, br t), 1.83 - 1.99 (4H, m), 2.93 (1H, td), 2.97 - 3.07 (1H, m), 3.96 - 4.10 (1H, m), 5.06 - 5.23 (2H, m), 7.30 - 7.41 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 517.

[0266]

중간체 9: 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0267]

실온에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.12 ml, 0.63 mmol)을 DMF(2 ml) 중의 COMU(270 mg, 0.63 mmol) 및 Boc-Val-OH(137 mg, 0.631 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 0°C까지 냉각시켰다. DMF(2 ml) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.10 ml, 0.60 mmol) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 8, 310 mg, 0.60 mmol)의 용액을 첨가하고, 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 17시간 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 물(40 ml)로 희석시키고, 생성된 침전물을 여과로 수집하였다. 고체를 EtOAc에 용해시키고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 10에서 100% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트 (중간체 9, 184 mg, 43% 수율)를 무색 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.73 - 0.80 (2H, m), 0.85 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.22 (12H, br s), 1.23 - 1.29 (2H, m), 1.37 - 1.45 (20H, m), 1.62 - 1.74 (1H, m), 1.86 - 1.99 (3H, m), 2.00 - 2.12 (3H, m), 2.97 (1H, t), 3.78 (1H, t), 3.94 - 4.06 (1H, m), 4.07 - 4.14 (1H, m), 5.00 (1H, br s), 5.05 - 5.24 (2H, m), 6.05 (1H, br d), 7.28 - 7.36 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 716.

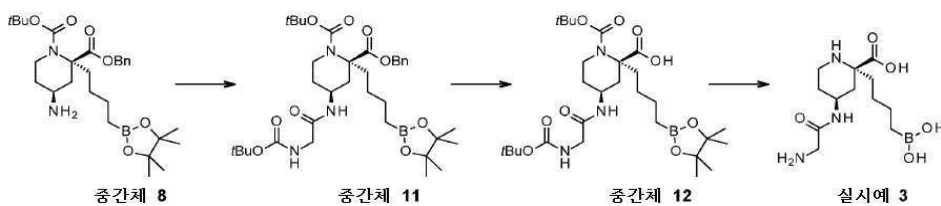
[0268] 중간체 10: (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0269] Pd/C(10% wt, 27 mg, 0.025 mmol)를 EtOAc(2 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 9, 184 mg, 0.257 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 16시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 ml) 및 MeOH(20 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 20에서 100% EtOAc, 그 다음 DCM 중의 10% MeOH)로 정제시켜 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 10, 116 mg, 72% 수율)을 백색 고체로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.78 (3H, br d), 0.83 - 0.91 (2H, m), 0.94 (3H, br d), 1.20 - 1.25 (12H, m), 1.40 (9H, br s), 1.42 - 1.53 (11H, m), 1.51 - 1.66 (1H, m), 1.75 - 2.18 (4H, m), 2.19 - 2.34 (1H, m), 2.88 - 3.06 (1H, m), 3.85 - 4.06 (2H, m), 4.07 - 4.26 (1H, m), 5.14 (1H, br s), 5.93 (1H, br s), 6.73 (1H, br s), 7.30 - 7.48 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 627.

[0270] 실시예 2: (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0271] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.433 ml, 5.63 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 10, 176 mg, 0.281 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 3시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(3.0 ml, 3.0 mmol) 및 Et₂O(3 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(103 mg, 0.845 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(20 ml) 및 물(5 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 2, 89 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.73 - 0.83 (2H, m), 0.88 - 0.96 (6H, m), 1.14 - 1.24 (1H, m), 1.25 - 1.35 (1H, m), 1.37 - 1.50 (2H, m), 1.64 - 1.76 (1H, m), 1.79 - 1.99 (4H, m), 2.01 - 2.09 (1H, m), 2.17 (1H, dd), 3.11 (1H, d), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.31 (1H, dt), 4.10 - 4.22 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 344.

[0272] 실시예 3: (2*R*,4*S*)-4-(2-아미노아세트아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산



[0273]

[0274] 중간체 11: 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0275] 실온에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.12 ml, 0.63 mmol)을 DMF(2 ml) 중의 COMU(270 mg, 0.63 mmol) 및 Boc-Gly-OH(110 mg, 0.63 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그 다음 0 °C까지 냉각시켰다. DMF(2 ml) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.11 ml, 0.60 mmol) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트 (중간체 8, 310 mg, 0.60 mmol)의 용액을 첨가하고, 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60 ml)로 희석시키고, 아세트산을 사용하여 pH를 약 5로 조정하였다. 수성상을 EtOAc(4×15 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl(2×10 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 10에서 100% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 11, 204 mg, 51% 수율)를 무색 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.75 (2H, br t), 1.21 (14H, s), 1.24 (2H, br d), 1.38 (9H, s), 1.40 (10H, s), 1.71 (1H, dd), 1.81 - 1.91 (1H, m), 1.93 - 2.04 (3H, m), 2.86 - 3.04 (1H, m), 3.62 (2H, br s), 3.93 - 4.04 (1H, m), 4.06 - 4.15 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.14 (1H, br s), 6.27 (1H, br s), 7.28 - 7.40 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 674.

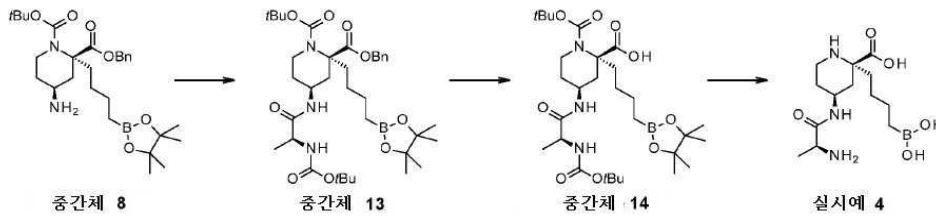
[0276] 중간체 12: (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0277] Pd/C(10% wt, 32 mg, 0.030 mmol)를 EtOAc(2 ml) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 11, 204 mg, 0.303 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 16시간 동안 수소 분위기 하에 (풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 ml) 및 MeOH (20 ml)로 희석시키고, 구조토를 통해 여과시키고, 여과액을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 25에서 100% EtOAc)로 정제시켜 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산 (중간체 12, 117 mg, 66% 수율)을 백색 고체로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.78 (2H, t), 1.17 - 1.29 (13H, m), 1.40 (10H, br s), 1.45 (9H, s), 1.48 - 1.57 (2H, m), 1.76 - 2.01 (3H, m), 2.04 - 2.13 (1H, m), 2.98 (1H, br t), 3.47 - 3.66 (1H, m), 3.75 (1H, s), 3.90 - 4.06 (2H, m), 4.13 - 4.25 (1H, m), 5.41 (1H, br s), 5.92 (1H, br s), 6.73 (1H, br s), 7.65 (1H, br s); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 584.

[0278] 실시예 3: (2R,4S)-4-(2-아미노아세트아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0279] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.31 ml, 4.0 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 12, 117 mg, 0.201 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 3시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(3.0 ml, 3.0 mmol) 및 Et₂O(3 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(73 mg, 0.60 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(20 ml) 및 물(5 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20 cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 (2R,4S)-4-(2-아미노아세트아미도)-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 3, 61 mg, 100% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.72 - 0.84 (2H, m), 1.14 - 1.25 (1H, m), 1.26 - 1.34 (1H, m), 1.41 (2H, quin), 1.72 (1H, dtd), 1.79 - 1.94 (2H, m), 1.96 - 2.08 (2H, m), 2.10 (1H, dd), 3.14 - 3.25 (1H, m), 3.30 - 3.36 (1H, m), 3.37 (2H, s), 4.08 - 4.19 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 302.

[0280] **실시예 4: (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노프로파노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**



[0281] **중간체 13: 2-벤질 1-tert-부틸 (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]아미노]-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트**

[0283] 0°C에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.17 ml, 1.0 mmol)을 DMF(1.5 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 8, 245 mg, 0.474 mmol), Boc-Ala-OH(108 mg, 0.571 mmol) 및 COMU(244 mg, 0.571 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml) 및 EtOAc(20 ml)로 희석시키고, 상을 분리시켰다. 수성상을 EtOAc(3×20 ml)로 추출하고, 합한 유기물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 15에서 80% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-*tert*-부틸 (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]아미노]-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 13, 191 mg, 59% 수율)를 연황색 검으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.69 - 0.83 (2H, m), 1.22 (12H, d), 1.26 (5H, td), 1.38 (9H, br s), 1.40 (9H, br d), 1.42 - 1.49 (3H, m), 1.57 - 1.73 (1H, m), 1.83 - 1.98 (3H, m), 2.01 - 2.05 (2H, m), 2.91 - 3.03 (1H, m), 4.02 (2H, br s), 4.96 (1H, br s), 5.05 - 5.22 (2H, m), 6.21 (1H, br s), 7.27 - 7.36 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 688.

[0284] **중간체 14: (2R,4S)-1-tert-부톡시카르보닐-4-[[[(2S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]아미노]-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산**

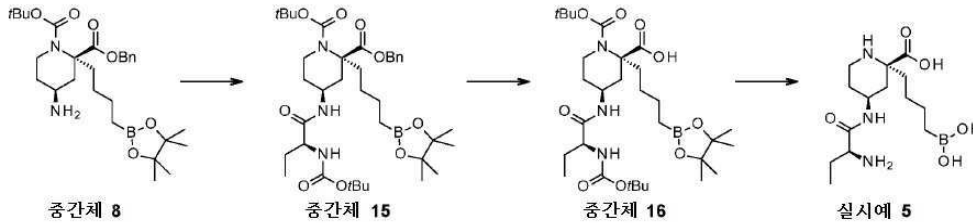
[0285] Pd/C(10% wt, 15 mg, 0.014 mmol)를 EtOAc(2 ml) 중의 2-벤질 1-*tert*-부틸 (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]아미노]-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 13, 190 mg, 0.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 17시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(15 ml) 및 MeOH (2 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 20에서 100% EtOAc)로 정제시켜 (2R,4S)-1-*tert*-부톡시카르보닐-4-[[[(2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]아미노]-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산(중간체 14, 134 mg, 81% 수율)을 건조 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.78 (2H, br t), 1.20 - 1.25 (12H, m), 1.29 - 1.36 (5H, m), 1.41 (9H, s), 1.44 (11H, s), 1.48 - 1.62 (2H, m), 1.77 - 2.01 (3H, m), 2.09 (2H, br s), 2.97 (1H, br s), 3.92 - 4.05 (1H, m), 5.07 (1H, br s), 5.48 (1H, br s), 6.71 (1H, br s), 7.61 (1H, br s); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 598.

[0286] **실시예 4: (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노프로파노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**

[0287] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.34 ml, 4.4 mmol)을 DCM(1 ml) 중의 (2R,4S)-1-*tert*-부톡시카르보닐-4-[[[(2S)-2-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)프로파노일]아미노]-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산(중간체 14, 130 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 3시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(2.0 ml, 2.0 mmol) 및 Et₂O(2 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(80 mg, 0.65 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(20 ml) 및 물(5 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켰다. 얻은 물질을 역상 크로마토그래피(RediSep Rf Gold® C18, 물 중의 0

에서 15% 아세트니트릴)로 정제시켜 (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노프로파노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 4, 25 mg, 37% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.72 - 0.80 (2H, m), 1.12 - 1.23 (1H, m), 1.24 - 1.26 (1H, m), 1.27 (3H, d), 1.40 (2H, quin), 1.66 - 1.76 (1H, m), 1.78 - 1.92 (2H, m), 1.93 - 1.99 (1H, m), 2.00 - 2.06 (1H, m), 2.10 (1H, dd), 3.18 (1H, ddd), 3.27 - 3.36 (1H, m), 3.53 (1H, q), 4.10 (1H, tt); m/z: (ES⁺) [M+H]⁺ = 316.

[0288] **실시예 5: (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**



[0289]

[0290] 중간체 15: 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0291] 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.165 ml, 0.94 mmol)을 DMF(3 ml) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 8, 244 mg, 0.47 mmol), Boc-Abu-OH(96 mg, 0.47 mmol) 및 COMU(206 mg, 0.48 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 물(30 ml)로 희석시키고, EtOAc(3×10 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO₃(20 ml) 및 포화 수성 NaCl(15 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 15 내지 60% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 15, 215 mg, 65% 수율)를 투명한 검으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.71 - 0.79 (2H, m), 0.87 (3H, br t), 1.19 (4H, br s), 1.21 (9H, s), 1.36 (5H, br s), 1.38 (8H, s), 1.39 - 1.41 (8H, m), 1.48 - 1.58 (2H, m), 1.68 (1H, br dd), 1.72 - 1.81 (1H, m), 1.84 - 1.98 (3H, m), 1.99 - 2.02 (1H, m), 2.88 - 3.04 (1H, m), 3.89 (1H, br d), 3.95 - 4.07 (2H, m), 5.00 (1H, br d), 5.05 - 5.22 (2H, m), 6.20 (1H, br s), 7.27 - 7.36 (5H, m); m/z: (ES⁺) [M+H]⁺ = 703.

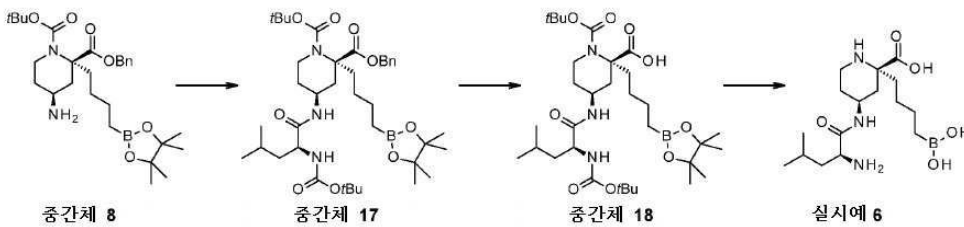
[0292] 중간체 16: (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0293] Pd/C(10% wt, 16 mg, 0.015 mmol)를 EtOAc(3 ml) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 15, 215 mg, 0.31 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 24시간 동안 수소 분위기 하에 (풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 ml) 및 MeOH(1 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 100% EtOAc)로 정제시켜 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 16, 147 mg, 78% 수율)을 건조 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.75 (2H, br s), 0.89 (3H, br s), 1.20 (12H, s), 1.24 - 1.33 (2H, m), 1.37 (10H, br s), 1.40 (10H, s), 1.42 - 1.61 (4H, m), 1.85 (3H, br s), 1.98 (2H, br s), 2.01 - 2.06 (1H, m), 2.95 (1H, br s), 3.98 (2H, br s), 5.27 (0.5H, br s), 5.68 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 7.52 (0.5H, br s); m/z: (ES⁺) [M+H]⁺ = 612.

[0294] **실시예 5: (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**

[0295] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.37 ml, 4.8 mmol)을 DCM(1 ml) 중의 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 16, 147 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(2.0 ml, 2.0 mmol) 및 Et₂O(2 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(88 mg, 0.72 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(5 ml) 및 물(2 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20 cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켰다. 얻은 물질을 역상 크로마토그래피(RediSep Rf Gold® C18, 물 중의 0에서 15% 아세트오닐리)로 정제시켜 (2*R*,4*S*)-4-[[2(*S*)-2-아미노부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 5, 37 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.76 (2H, br t), 0.87 (3H, t), 1.13 - 1.23 (1H, m), 1.24 - 1.34 (1H, m), 1.40 (2H, quin), 1.63 (2H, dq), 1.67 - 1.74 (1H, m), 1.78 - 1.85 (1H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 1.99 - 2.07 (1H, m), 2.13 (1H, br dd), 3.10 - 3.24 (1H, m), 3.25 - 3.41 (2H, m), 4.07 - 4.21 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 330.

[0296] **실시예 6: (2*R*,4*S*)-4-[[2(*S*)-2-아미노-4-메틸-펜타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**



[0297] 중간체 17: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0299] 0°C에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.17 ml, 0.94 mmol)을 DMF(3 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 8, 244 mg, 0.47 mmol), Boc-Leu-OH(96 mg, 0.47 mmol) 및 COMU(206 mg, 0.48 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 물(30 ml)로 희석시키고, EtOAc(3 × 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaHCO₃(20 ml) 및 포화 수성 NaCl(15 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 15에서 60% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 17, 224 mg, 65% 수율)를 백색 발포체로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.73 - 0.80 (2H, m), 0.89 (3H, d), 0.90 (3H, d), 1.22 (12H, s), 1.27 (1H, br s), 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.41 - 1.48 (4H, m), 1.55 - 1.64 (2H, m), 1.68 (1H, br dd), 1.85 - 1.98 (3H, m), 2.01 (1H, br d), 2.02 - 2.05 (1H, m), 2.93 - 3.02 (1H, m), 3.94 - 4.08 (3H, m), 4.83 (1H, br d), 5.05 - 5.22 (2H, m), 6.20 (1H, br s), 7.28 - 7.31 (1H, m), 7.33 (4H, d); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 731.

[0300] **중간체 18: (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산**

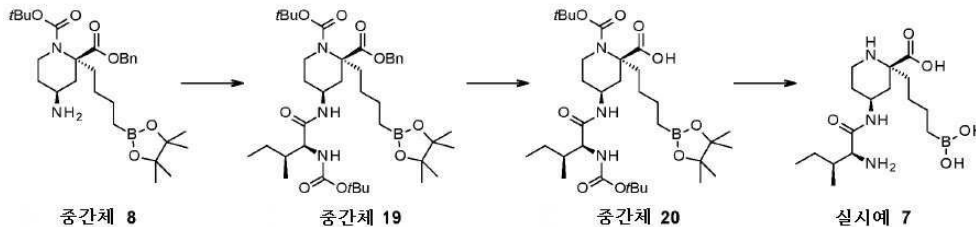
[0301] Pd/C(10% wt, 13 mg, 0.012 mmol)를 EtOAc(2.5 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 17, 174 mg, 0.24 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 23시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 ml) 및 MeOH(1 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 15에서 100% EtOAc)로 정제시켜 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시

카르보닐)아미노)-4-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 18, 149 mg, 98% 수율)을 건조 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.78 (2H, br t), 0.91 (6H, br d), 1.23 (11H, s), 1.27 - 1.36 (2H, m), 1.40 (10H, s), 1.43 (11H, s), 1.46 - 1.55 (2H, m), 1.60 - 1.73 (2H, m), 1.78 - 1.96 (3H, m), 1.97 - 2.02 (1H, m), 2.05 - 2.14 (1H, m), 2.82 - 3.08 (1H, m), 3.92 - 4.08 (2H, m), 5.00 (0.4H, br s), 5.49 (0.6H, br d), 6.76 (0.4H, br d), 7.60 (0.6H, br s); m/z: (ES⁺) [M+H]⁺ = 640.

[0302] 실시예 6: (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노-4-메틸-펜타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0303] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.36 ml, 4.7 mmol)을 DCM(1 ml) 중의 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 18, 149 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(2.0 ml, 2.0 mmol) 및 Et₂O(2 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(85 mg, 0.70 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(10 ml) 및 물(2 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 원하는 생성물을 칼럼으로부터 용리시켜 (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노-4-메틸-펜타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 6, 81 mg, 97% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.74 - 0.82 (2H, m), 0.89 (3H, d), 0.91 (3H, d), 1.15 - 1.25 (1H, m), 1.24 - 1.34 (1H, m), 1.38 - 1.47 (3H, m), 1.47 - 1.54 (1H, m), 1.60 (1H, dt), 1.65 - 1.76 (1H, m), 1.79 - 1.98 (3H, m), 2.01 - 2.09 (1H, m), 2.14 (1H, dd), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.31 (1H, dt), 3.39 (1H, t), 4.10 - 4.17 (1H, m); m/z: (ES⁺) [M-H₂O+H]⁺ = 340.

[0304] 실시예 7: (2R,4S)-4-[[[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산



[0305]

[0306] 중간체 19: 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0307] 0°C에서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.24 ml, 1.4 mmol)을 DMF(4 ml) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 8, 355 mg, 0.687 mmol), Boc-Ile-OH(159 mg, 0.687 mmol) 및 COMU(300 mg, 0.70 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 물(30 ml)로 희석시키고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하였다. 고체를 EtOAc(20 ml)에 용해시키고, 포화 수성 NaCl(5 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 5에서 60% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 19, 424 mg, 85% 수율)를 백색 발포체로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.73 - 0.80 (2H, m), 0.82 - 0.90 (6H, m), 0.97 - 1.11 (1H, m), 1.21 (12H, s), 1.26 - 1.31 (1H, m), 1.32 - 1.36 (1H, m), 1.38 (9H, br s), 1.39 (9H, s), 1.41 - 1.43 (2H, m), 1.67 (1H, br dd), 1.75 - 1.84 (2H, m), 1.86 - 1.98 (3H, m), 2.00 (1H, br d), 2.03 (1H, br d), 2.92 - 3.02 (1H, m), 3.81 (1H, t), 3.95 - 4.09 (2H, m), 4.98 (1H, br s), 5.04 - 5.21 (2H, m),

6.07 (1H, br d), 7.28 - 7.36 (5H, m); m/z : (ES⁺) [M+H]⁺ = 730.

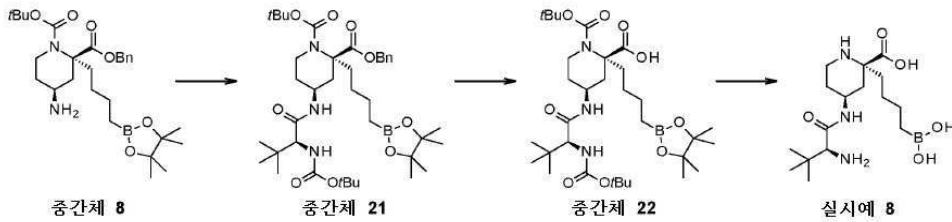
[0308] 중간체 20: (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0309] Pd/C(10% wt, 22 mg, 0.021 mmol)를 EtOAc(4 ml) 중의 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 19, 302 mg, 0.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 20시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 ml) 및 MeOH(1 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 15에서 100% EtOAc, 그 다음 EtOAc 중의 0에서 50% MeOH)로 정제시켜 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 20, 223 mg, 84% 수율)을 건조 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서, 그리고 보론산 부산물 (2R,4S)-2-(4-보로노부틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)피페리딘-2-카르복실산(30 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. **중간체 20**: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.72 - 0.81 (2H, m), 0.82 - 0.88 (3H, m), 0.89 - 0.94 (3H, m), 0.98 - 1.11 (1H, m), 1.21 - 1.24 (12H, m), 1.26 - 1.31 (1H, m), 1.32 - 1.38 (2H, m), 1.40 (10H, br s), 1.42 (10H, br s), 1.45 - 1.55 (1H, m), 1.53 - 1.64 (1H, m), 1.76 - 1.97 (4H, m), 1.98 - 2.08 (3H, m), 2.83 - 3.10 (1H, m), 3.90 - 4.08 (2H, m), 5.15 (0.5H, br d), 5.81 (0.5H, br s), 6.74 (0.5H, br s), 7.48 (0.5H, br s); m/z : (ES⁺) [M+H]⁺ = 640. 보론산 부산물: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.76 - 0.86 (2H, m), 0.86 - 0.96 (6H, m), 1.03 - 1.13 (1H, m), 1.43 (9H, br s), 1.44 (12H, s), 1.53 - 1.68 (1H, m), 1.78 - 1.90 (2H, m), 1.90 - 1.99 (2H, m), 1.99 - 2.04 (1H, m), 2.07 - 2.21 (1H, m), 2.98 - 3.11 (1H, m), 3.43 - 3.61 (1H, m), 3.90 (1H, br s), 3.96 - 4.12 (2H, m), 5.19 (1H, br s), 5.53 - 5.76 (1H, m), 6.72 (1H, br s); m/z : (ES⁺) [M+H]⁺ = 558.

[0310] 실시예 7: (2R,4S)-4-[[[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0311] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.62 ml, 8.1 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 20, 223 mg, 0.35 mmol) 및 보론산 부산물 (2R,4S)-2-(4-보로노부틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((2S,3S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸펜탄아미도)피페리딘-2-카르복실산(30 mg, 0.05 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(3.0 ml, 3.0 mmol) 및 Et₂O(3 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(147 mg, 1.21 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(5 ml) 및 물(1 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 (2R,4S)-4-[[[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-펜타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 7, 126 mg, 88% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.78 (2H, td), 0.85 - 0.91 (6H, m), 1.11 - 1.25 (2H, m), 1.26 - 1.34 (1H, m), 1.37 - 1.49 (3H, m), 1.64 - 1.76 (2H, m), 1.80 - 1.91 (2H, m), 1.92 - 1.99 (1H, m), 2.01 - 2.09 (1H, m), 2.17 (1H, dd), 3.15 - 3.24 (2H, m), 3.31 (1H, dt), 4.10 - 4.21 (1H, m); m/z : (ES⁺) [M+H]⁺ = 358.

[0312] 실시예 8: (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산



[0313]

[0314] 중간체 21: 2-벤질 1-(tert-부틸) (2R,4S)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0315] 0°C에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.24 ml, 1.4 mmol)을 DMF(4 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 8, 355 mg, 0.687 mmol), Boc-*tert*-Leu-OH(159 mg, 0.687 mmol) 및 COMU(300 mg, 0.70 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 16시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 물(30 ml)로 희석시키고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하였다. 고체를 EtOAc(20 ml)에 용해시키고, 포화 수성 NaCl(5 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 5에서 55% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 21, 372 mg, 74% 수율)를 백색 발포체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.73 - 0.81 (2H, m), 0.95 (9H, s), 1.24 (12H, s), 1.41 (10H, s), 1.42 - 1.46 (12H, m), 1.68 (1H, dd), 1.87 - 1.95 (1H, m), 1.96 - 2.01 (2H, m), 2.02 - 2.05 (2H, m), 2.92 - 3.04 (1H, m), 3.69 (1H, br d), 3.98 - 4.12 (2H, m), 5.05 - 5.25 (3H, m), 5.50 - 5.62 (1H, m), 7.30 - 7.39 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 730.

[0316] 중간체 22: (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

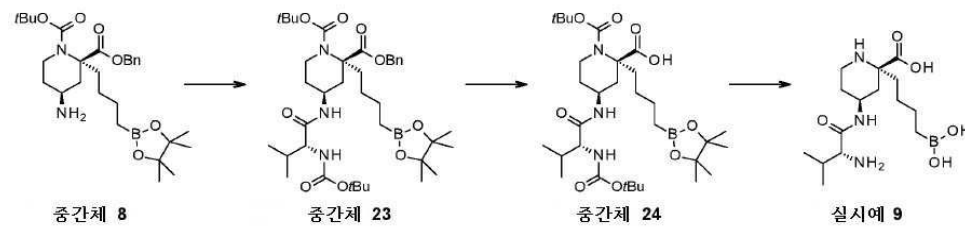
[0317] Pd/C(10% wt, 27 mg, 0.025 mmol)를 EtOAc(4 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 21, 372 mg, 0.511 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 20시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 ml) 및 MeOH(1 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(핵산 중의 40에서 100% EtOAc, 그 후 EtOAc 중의 0에서 40% MeOH)로 정제시켜 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 22, 265 mg, 81% 수율)을 건조 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서, 그리고 보론산 부산물 (2*R*,4*S*)-2-(4-보로노부틸)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)피페리딘-2-카르복실산(32 mg, 11% 수율)을 투명한 건조 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. **중간체 22:** ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.75 (2H, br t), 0.93 (9H, s), 1.20 (12H, s), 1.24 - 1.33 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.38 (9H, br s), 1.40 (3H, br s), 1.51 - 1.64 (1H, m), 1.72 - 1.82 (1H, m), 1.83 - 1.98 (3H, m), 2.03 (1H, br s), 2.79 - 3.06 (1H, m), 3.76 (0.4H, br d), 3.85 - 4.07 (2.6H, m), 5.42 (0.6H, br d), 6.39 - 6.71 (1H, m), 6.74 - 6.99 (0.4H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 640. 보론산 부산물: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.77 - 0.86 (2H, m), 0.97 (9H, s), 1.42 (9H, br s), 1.43 (14H, br s), 1.52 - 1.67 (1H, m), 1.75 - 1.90 (2H, m), 1.91 - 2.04 (3H, m), 2.08 - 2.19 (1H, m), 2.97 - 3.14 (1H, m), 3.44 - 3.63 (1H, m), 3.87 (1H, br d), 3.97 - 4.11 (2H, m), 5.50 (1H, br s), 6.53 - 6.79 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 558.

[0318] 실시예 8: (2R,4S)-4-[[[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0319] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.73 ml, 9.4 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-

((S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 **22**, 265 mg, 0.414 mmol) 및 보론산 부산물 (2*R*,4*S*)-2-(4-보로노부틸)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((S)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3,3-디메틸부탄아미도)피페리딘-2-카르복실산(32 mg, 0.057 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(3.0 ml, 3.0 mmol) 및 Et₂O(3 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(172 mg, 1.41 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(5 ml) 및 물(1 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH(20 ml) 중의 5% 암모니아를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 (2*R*,4*S*)-4-[[2*S*]-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 **8**, 158 mg, 94% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.74 - 0.81 (2H, m), 0.95 (9H, s), 1.15 - 1.25 (1H, m), 1.26 - 1.34 (1H, m), 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.65 - 1.75 (1H, m), 1.80 - 1.91 (2H, m), 1.96 (1H, ddd), 2.01 - 2.10 (1H, m), 2.19 (1H, dd), 3.05 (1H, s), 3.15 - 3.24 (1H, m), 3.30 (1H, dt), 4.10 - 4.23 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 358.

[0320] **실시예 9: (2*R*,4*S*)-4-[[2*R*]-2-아미노-3-메틸-부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산**



[0321]

[0322] 중간체 23: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0323] 0°C에서 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.063 ml, 0.36 mmol)을 DMF(1 ml) 중의 HATU(61 mg, 0.16 mmol) 및 Boc-D-Val-OH(33 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 용액을 10분 동안 교반하고, 그 다음 DMF(1 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아미노-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **8**, 75 mg, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 서서히 실온까지 가온시키면서 16시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 0.1M HCl (aq)(30 ml) 및 EtOAc로 희석시켰다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(3×15 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 40% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **23**, 74 mg, 71% 수율)를 무색 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.75 (2H, t), 0.84 (3H, d), 0.89 (3H, d), 1.21 (12H, s), 1.30 - 1.35 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.42 (4H, br s), 1.69 (1H, dd), 1.81 - 1.91 (1H, m), 1.92 - 2.01 (3H, m), 2.02 (2H, s), 2.94 - 3.02 (1H, m), 3.75 (1H, dd), 3.91 - 4.03 (1H, m), 5.03 - 5.19 (3H, m), 6.10 (1H, d), 7.28 - 7.39 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 715.

[0324] 중간체 24: (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-((*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

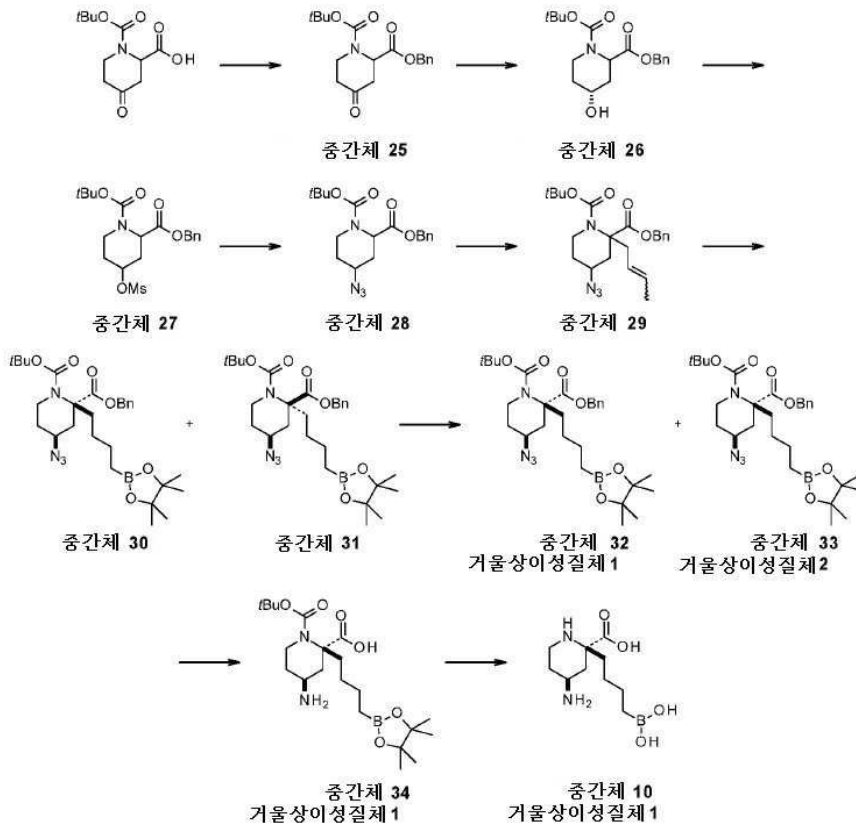
[0325] Pd/C(10% wt, 5 mg, 0.005 mmol)를 EtOAc(1 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-((*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **23**, 69 mg, 0.10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 19시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 ml) 및 MeOH(1 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 40에서 100% EtOAc, 그 다음 EtOAc 중의 0에서 40% MeOH)로 정제시켜 (2*R*,4*S*)-1-(*tert*-부톡시카

르보닐)-4-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 **24**, 40 mg, 66% 수율)을 건조 막으로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.77 (2H, t), 0.91 (6H, br d), 1.20 - 1.24 (13H, m), 1.29 (1H, br d), 1.33 - 1.42 (11H, m), 1.43 (10H, s), 1.70 - 1.82 (1H, m), 1.83 - 1.90 (1H, m), 1.91 - 2.02 (4H, m), 3.00 (1H, t), 3.83 - 3.94 (1H, m), 3.96 - 4.07 (1H, m), 4.13 (1H, br s), 5.40 (1H, d), 6.03 - 6.33 (1H, m), 6.90 - 7.22 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 625.

[0326] 실시예 9: (2R,4S)-4-[[[(2R)-2-아미노-3-메틸-부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산

[0327] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.10 ml, 1.3 mmol)을 DCM(1 ml) 중의 (2R,4S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 **24**, 40 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(1.0 ml, 1.0 mmol) 및 Et₂O(1 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(24 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(5 ml) 및 물(1 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 (2R,4S)-4-[[[(2R)-2-아미노-3-메틸-부타노일]아미노]-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 **9**, 20 mg, 91% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.73 - 0.83 (2H, m), 0.87 - 0.95 (6H, m), 1.14 - 1.23 (1H, m), 1.24 - 1.33 (1H, m), 1.41 (2H, quin), 1.65 - 1.77 (1H, m), 1.79 - 1.87 (1H, m), 1.88 - 1.98 (3H, m), 2.01 - 2.09 (1H, m), 2.15 (1H, dd), 3.14 (1H, d), 3.15 - 3.24 (1H, m), 3.31 (1H, dt), 4.11 - 4.20 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M-H₂O+H]⁺ = 326.

[0328] 실시예 10: anti-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1



[0329] 중간체 25: 2-벤질 1-(tert-부틸) 4-옥소피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0331] 0°C에서 *N,N'*-디이소프로필카르보디이미드(3.48 ml, 22.3 mmol) 및 DMAP(0.248 g, 2.03 mmol)를 DCM(130 ml) 중

의 1-(*tert*-부톡시카르보닐)-4-옥소피페리딘-2-카르복실산(4.94 g, 20.3 mmol) 및 벤질 알코올(2.21 ml, 21.4 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 서서히 실온까지 가온시키면서 반응물을 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 50% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-옥소피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **25**, 6.68 g, 99% 수율)를 무색 오일로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (5H, br s), 1.45 - 1.58 (4H, m), 2.50 (2H, br d), 2.71 - 2.94 (2H, m), 3.51 - 3.75 (1H, m), 4.05 (1H, br s), 4.89 (0.5H, br s), 5.09 - 5.27 (2.5H, m), 7.30 - 7.42 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 356.

[0332] 중간체 26: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-히드록시피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0333] 0°C에서 소듐 보로히드라이드(0.749 g, 19.8 mmol)를 혼합물 MeOH/THF(1:1, 100 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-옥소피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **25**, 6.60 g, 19.8 mmol)의 교반 용액에 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 그 다음 1M HCl(aq)(20 ml - 가스 분출)로 조심스럽게 반응정지시키고, 실온까지 가온시켰다. 혼합물을 물(120 ml) 및 EtOAc(40 ml)로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(3×30 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-히드록시피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **26**, 6.87 g, 103%)을 투명한 검으로서 제공하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.34 - 1.42 (5H, m), 1.47 (4H, s), 1.56 - 1.78 (3H, m), 1.84 - 1.97 (1H, m), 2.48 (1H, br dd), 2.88 - 3.10 (1H, m), 3.63 (1H, br dd), 4.00 (0.5H, br d), 4.71 (0.5H, s), 4.87 (0.5H, br s), 5.08 (0.5H, br s), 5.13 - 5.26 (2H, m), 7.32 - 7.39 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 358.

[0334] 중간체 27: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

[0335] 0°C에서 메탄설포산 무수물(6.26 g, 36.0 mmol)을 DCM(100 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-히드록시피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **26**, 6.71 g, 19.9 mmol) 및 트리에틸아민(5.60 ml, 40.2 mmol)의 교반 용액에 분획으로 첨가하였다. 냉각 옥조를 제거하고, 반응물을 실온까지 가온시켰다. 15시간 후 반응물을 DCM(100 ml)으로 희석시키고, 1 M (aq) HCl(50 ml), 물(50 ml), 포화 수성 NaHCO₃(50 ml) 및 포화 수성 NaCl(50 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **27**, 7.74 g, 94% 수율)를 연주황색 검으로서 그리고 회전이성질체 및 이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (4H, br s), 1.43 - 1.48 (5H, m), 1.57 (0.5H, br s), 1.66 - 1.78 (1H, m), 1.84 - 1.95 (1H, m), 1.97 - 2.07 (0.5H, m), 2.08 - 2.20 (1H, m), 2.68 - 2.87 (1H, m), 2.93 - 3.00 (3H, m), 3.98 - 4.07 (0.6H, m), 4.14 - 4.24 (0.4H, m), 4.52 - 4.72 (1H, m), 4.86 - 5.05 (1H, m), 5.08 - 5.22 (2H, m), 7.34 - 7.41 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 436.

[0336] 중간체 28: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도피페리딘-1,2-디카르복실레이트

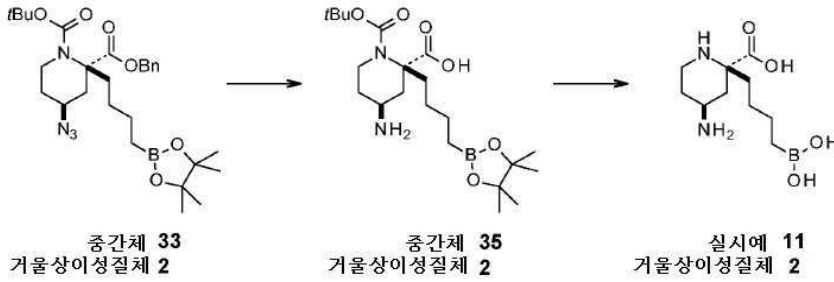
[0337] 소듐 아지드(6.05 g, 93.1 mmol)를 DMF(50 ml) 중의 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-((메틸설포닐)옥시)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **27**, 7.73 g, 18.6 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 60°C까지 가열시키고, 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 물(500 ml) 및 EtOAc(50 ml)로 희석시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 EtOAc(4×40 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl(2×40 ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 35% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **28**, 5.26 g, 78% 수율)를 연주황색 검으로서 그리고 회전이성질체 및 이성질체의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (4H, br s), 1.46 (5H, br s), 1.64 - 1.74 (1H, m), 1.74 - 1.86 (1H, m), 1.95 (1H, ddd), 2.43 - 2.59 (1H, m), 3.13 - 3.38 (1H, m), 3.83 (0.5H, br d), 3.90 - 4.09 (1.5H, m), 4.68 (0.5H, br s), 4.88 (0.5H, br s), 5.10 - 5.36 (2H, m), 7.30 - 7.43 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M-Boc]⁺ = 261.

[0338] 중간체 29: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-(부트-2-에닐)피페리딘-1,2-디카르복실레이트

- [0339] 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **28**, 5.26 g, 14.6 mmol) 및 크로틸 브로마이드(2.65 ml, 21.9 mmol)를 THF(100 ml) 중에 용해시키고, 용액을 -78℃까지 냉각시켰다. KHMDS(2-메틸테트라히드로푸란 중의 1 M, 22.0 ml, 22.0 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고, 총 5시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl로 반응정지시키고, 그 다음 포화 수성 NaCl 및 EtOAc(50 ml)로 희석시켰다. 상을 분리하고, 수성층을 EtOAc(3×40 ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 NaCl로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 2에서 40% EtOAc)로 정제시켜 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-(부트-2-에닐)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **29**, 5.13 g, 85% 수율)를 투명한 연황색 오일로서 그리고 부분입체이성질체, 회전이성질체 및 *E/Z* 올레핀의 혼합물로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 1.37 (4H, br s), 1.39 (5H, s), 1.40 - 1.43 (1H, m), 1.45 - 1.54 (1H, m), 1.54 - 1.62 (1H, m), 1.67 (3H, dd), 1.79 - 1.89 (1H, m), 1.91 - 2.01 (2H, m), 2.03 - 2.08 (1H, m), 2.08 - 2.15 (1H, m), 2.38 (1H, dd), 2.50 - 2.66 (1H, m), 2.67 - 2.83 (1H, m), 2.94 - 3.11 (1H, m), 3.17 (1H, br dd), 3.32 (1H, ddd), 3.56 - 3.75 (2H, m), 3.99 (1H, dt), 5.05 - 5.25 (1H, m), 5.35 - 5.43 (1H, m), 5.49 - 5.64 (2H, m), 7.29 - 7.39 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 415.
- [0340] 중간체 30: *anti*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트
- [0341] 및
- [0342] 중간체 31: *syn*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트
- [0343] 비스(1,5-시클로옥타디엔)다이리듐(I) 디클로라이드(415 mg, 0.618 mmol) 및 비스(디페닐포스피노)메탄(475 mg, 1.24 mmol)을 오븐-건조된 둥근-바닥 플라스크에 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고 N₂로 퍼지하였다. 고체를 DCM(90 ml)에 용해시키고 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(2.70 ml, 18.6 mmol)을 용액에 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-(부트-2-에닐)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **29**, 5.12 g, 12.4 mmol)를 DCM(30 ml) 중의 용액으로서 첨가하고, 반응물을 실온에서 46시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 MeOH(2 ml) 및 물(50 ml)로 조심스럽게 반응정지시켰다. 층을 분리시키고, 수성층을 DCM(3×30 ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(헥산 중의 5에서 20% EtOAc)으로 정제시켜 *anti*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **30**, 2.01 g, 30% 수율)를 무색 검으로서 제1 용리 부분입체이성질체로서 그리고 *syn*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **31**, 2.07 g, 31% 수율)를 무색 검으로서 제2 용리 부분입체이성질체로서 제공하였다.
- [0344] **중간체 30:** ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.80 (2H, t), 1.25 (12H, s), 1.28 - 1.36 (2H, m), 1.38 (8H, s), 1.40 - 1.44 (2H, m), 1.44 - 1.48 (1H, m), 1.49 - 1.54 (1H, m), 1.67 - 1.78 (1H, m), 1.87 - 2.03 (2H, m), 2.07 - 2.19 (1H, m), 2.50 (1H, td), 3.42 (1H, ddd), 3.46 - 3.58 (1H, m), 3.66 - 3.77 (1H, m), 5.09 - 5.21 (2H, m), 7.29 - 7.43 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 565.
- [0345] **중간체 31:** ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.79 (2H, br t), 1.25 (12H, s), 1.30 - 1.39 (2H, m), 1.39 - 1.44 (11H, m), 1.58 - 1.69 (1H, m), 1.86 - 1.94 (3H, m), 1.94 - 2.00 (1H, m), 2.01 - 2.09 (1H, m), 2.94 - 3.09 (1H, m), 3.52 - 3.66 (1H, m), 4.05 (1H, br d), 5.03 - 5.25 (2H, m), 7.29 - 7.39 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 565.
- [0346] 중간체 32: *anti*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트 거울상이성질체 1
- [0347] 및

- [0348] 중간체 33: anti-2-벤질 1-(tert-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트 거울상이성질체 2
- [0349] anti-2-벤질 1-(tert-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 30, 2 g, 3.69 mmol)를 키랄 SFC[(S,S)Whelk-01 칼럼, 21.2 mm×250 mm, 5 μm, 온도 = 20℃, 이동상 = 20% 이소프로판올:CO₂, 220 nm에서의 UV 검출, 로딩 = 25 mg/주입, 농도 = MeCN 중의 100 mg/ml, 유량 = 70 ml/min, 유출구 압력 = 100 bar]시켜 anti-2-벤질 1-(tert-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트의 거울상이성질체 1(중간체 32, 980 mg, 49% 수율, 96% ee)을 무색 검으로서 제1 용리 거울상이성질체로서 그리고 anti-2-벤질 1-(tert-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트의 거울상이성질체 2(중간체 33, 957 mg, 48% 수율, 98% ee)를 무색 검으로서 제2 용리 거울상이성질체로서 제공하였다.
- [0350] **중간체 32:** ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.80 (2H, t), 1.25 (12H, s), 1.27 - 1.35 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.41 - 1.47 (2H, m), 1.49 - 1.53 (1H, m), 1.68 - 1.78 (1H, m), 1.89 - 2.03 (2H, m), 2.08 - 2.18 (1H, m), 2.42 - 2.56 (1H, m), 3.42 (1H, ddd), 3.47 - 3.56 (1H, m), 3.68 - 3.77 (1H, m), 5.09 - 5.22 (2H, m), 7.31 - 7.42 (5H, m); m/z: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 565.
- [0351] **중간체 33:** ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.80 (2H, t), 1.25 (12H, s), 1.27 - 1.35 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.41 - 1.48 (2H, m), 1.49 - 1.52 (1H, m), 1.67 - 1.77 (1H, m), 1.88 - 1.96 (1H, m), 1.96 - 2.03 (1H, m), 2.09 - 2.18 (1H, m), 2.50 (1H, td), 3.42 (1H, ddd), 3.51 (1H, dq), 3.67 - 3.76 (1H, m), 5.10 - 5.22 (2H, m), 7.32 - 7.41 (5H, m); m/z: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 565.
- [0352] 중간체 34: anti-4-아미노-1-tert-부톡시카르보닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1
- [0353] Pd/C(10% wt, 50 mg, 0.047 mmol)를 EtOAc(3 ml) 중의 anti-2-벤질 1-(tert-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트 거울상이성질체 1(중간체 32, 250 mg, 0.46 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 20시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(5 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(DCM 중의 5에서 55% MeOH)로 정제시켜 anti-4-아미노-1-tert-부톡시카르보닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1(중간체 34, 159 mg, 82% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.64 (2H, td), 1.16 (12H, s), 1.18 - 1.25 (2H, m), 1.25 - 1.30 (2H, m), 1.32 (9H, s), 1.34 - 1.46 (2H, m), 1.49 - 1.61 (1H, m), 1.84 - 1.99 (2H, m), 2.91 - 3.04 (1H, m), 3.27 (1H, br s), 3.37 - 3.49 (2H, m); m/z: (ES⁺) [M+H]⁺ = 427.
- [0354] 실시예 10: anti-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1
- [0355] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.58 ml, 7.5 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 anti-4-아미노-1-tert-부톡시카르보닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1(중간체 34, 159 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(3.0 ml, 3.0 mmol) 및 Et₂O(3 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(136 mg, 1.12 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(20 ml) 및 물(5 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(Porapak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 anti-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1(실시예 10, 84 mg, 92% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.75 (2H, t), 1.18 - 1.29 (2H, m), 1.30 - 1.42 (3H, m), 1.43 - 1.52 (1H, m), 1.55 - 1.65 (1H, m), 1.65 - 1.73 (1H, m), 1.96 - 2.03 (1H, m), 2.44 - 2.53 (1H, m), 2.95 (1H, td), 3.04 (1H, tt), 3.11 - 3.19 (1H, m); m/z: (ES⁺) [M+H]⁺ = 245.

[0356] 실시예 11: *anti*-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 2



[0357]

[0358] 중간체 35: *anti*-4-아미노-1-*tert*-부톡시카르보닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 2

[0359]

Pd/C(10% wt, 25 mg, 0.023 mmol)를 EtOAc/이소프로판올(2:1, 3 ml)의 혼합물 중의 *anti*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트 거울상이성질체 2(중간체 33, 138 mg, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 16시간 동안 수소 분위기 하에 (풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(5 ml)로 희석시키고, 규조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켜 *anti*-4-아미노-1-*tert*-부톡시카르보닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 2(중간체 35, 118 mg, 109% 수율)를 백색 고체로서 그리고 회전이성질체의 혼합물로서 제공하였다. 조 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 0.61 - 0.80 (2H, m), 0.93 - 1.15 (2H, m), 1.18 - 1.24 (12H, m), 1.24 - 1.38 (3H, m), 1.42 (9H, br s), 1.47 - 1.67 (2H, m), 1.70 - 1.91 (1H, m), 1.97 - 2.15 (1H, m), 2.16 - 2.34 (1H, m), 2.44 (1H, br s), 3.20 - 3.40 (1H, m), 3.55 (2H, br s), 8.35 (2H, br s); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 427.

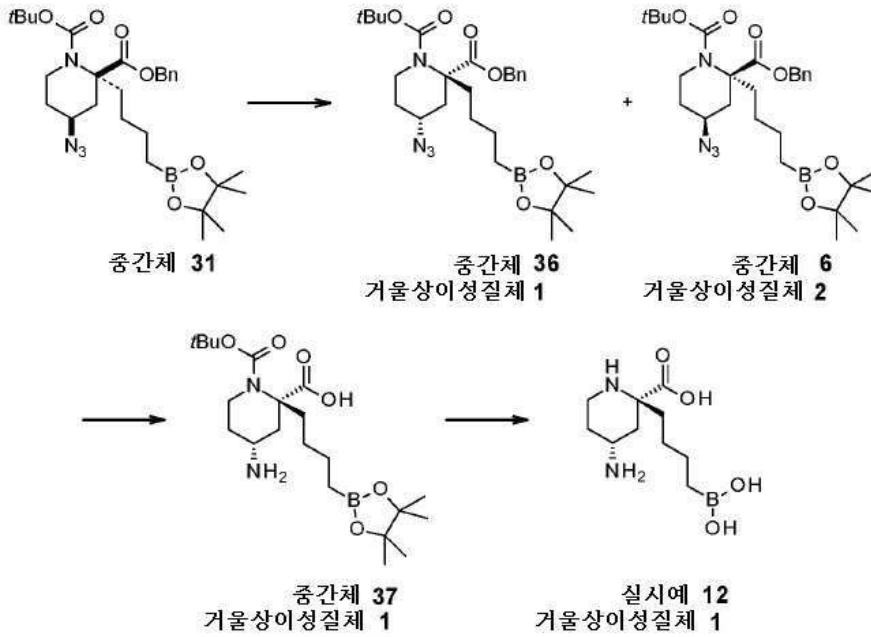
[0360]

실시예 11: *anti*-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 2

[0361]

실온에서 트리플루오로아세트산(0.43 ml, 5.5 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 *anti*-4-아미노-1-*tert*-부톡시카르보닐-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 2(중간체 35, 118 mg, 0.277 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(2.0 ml, 2.0 mmol) 및 Et₂O(2 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(101 mg, 0.83 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(20 ml) 및 물(5 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켰다. 얻은 물질을 역상 크로마토그래피(RediSep Rf Gold® C18, 물 중의 0에서 95% 아세토니트릴)로 정제시켜 *anti*-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 2(실시예 11, 41 mg, 61% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.70 (2H, t), 1.14 - 1.24 (2H, m), 1.24 - 1.37 (3H, m), 1.37 - 1.45 (1H, m), 1.51 - 1.59 (1H, m), 1.59 - 1.67 (1H, m), 1.91 - 1.98 (1H, m), 2.43 (1H, dt), 2.89 (1H, td), 2.98 (1H, tt), 3.07 - 3.13 (1H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 245.

[0362] 실시예 12: *syn*-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산 거울상이성질체 1



[0363]

[0364] 중간체 36: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*S*,4*R*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(거울상이성질체 1)

[0365] 및

[0366] 중간체 6: 2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(거울상이성질체 2)

[0367] *syn*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) 4-아지도-2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸]피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 31, 2.0 g, 3.7 mmol)를 키랄 SFC[(*S,S*)WheIk-01 칼럼, 4.6 mm×100 mm, 5 μm, 온도 = 20℃, 이동상 = 20% 이소프로판올:CO₂, 220 nm에서의 UV 검출, 로딩 = 25 mg/주입, 농도 = MeCN 중의 100 mg/ml, 유량 = 70 ml/min, 유출구 압력 = 100 bar]시켜 *syn*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*S*,4*R*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트의 거울상이성질체 1(중간체 36, 994 mg, 49% 수율, 98% ee)을 무색 검으로서 제1 용리 거울상이성질체로서 그리고 *syn*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*R*,4*S*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트의 거울상이성질체 2(중간체 6, 1.04 g, 51% 수율, 98% ee)를 무색 검으로서 제2 용리 거울상이성질체로서 제공하였다. 이전에 합성된 중간체 6과 비교하여 거울상이성질체 2의 절대화학을 SFC로 결정하였다. 중간체 36의 절대화학은 유추에 의해서 배정되었다.

[0368] **중간체 36:** ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.79 (2H, br t), 1.25 (12H, s), 1.29 - 1.36 (1H, m), 1.38 (1H, br d), 1.41 (11H, s), 1.56 - 1.68 (1H, m), 1.85 - 1.94 (3H, m), 1.97 (1H, br d), 2.05 (1H, br dd), 2.94 - 3.07 (1H, m), 3.54 - 3.65 (1H, m), 4.03 (1H, t), 5.06 - 5.25 (2H, m), 7.30 - 7.39 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 565.

[0369] **중간체 6:** ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.79 (2H, br t), 1.25 (12H, s), 1.30 - 1.36 (1H, m), 1.36 - 1.39 (1H, m), 1.41 (11H, s), 1.56 - 1.67 (1H, m), 1.85 - 1.94 (3H, m), 1.94 - 2.01 (1H, m), 2.05 (1H, br dd), 2.96 - 3.05 (1H, m), 3.54 - 3.64 (1H, m), 4.01 - 4.05 (1H, m), 5.06 - 5.23 (2H, m), 7.29 - 7.38 (5H, m); *m/z*: (ES⁺) [M+Na]⁺ = 565.

[0370] 중간체 37: (2*S*,4*R*)-4-아미노-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산

- [0371] Pd/C(10% wt, 50 mg, 0.047 mmol)를 EtOAc(3 ml) 중의 *syn*-2-벤질 1-(*tert*-부틸) (2*S*,4*R*)-4-아지도-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-1,2-디카르복실레이트(중간체 **36**, 250 mg, 0.46 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 17시간 동안 수소 분위기 하에(풍선, 플라스크를 비우고 수소 ×3으로 다시 충전) 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH(5 ml)로 희석시키고, 구조토를 통해 여과시키고, 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 실리카 크로마토그래피(DCM 중의 5에서 40% MeOH)로 정제시켜 (2*S*,4*R*)-4-아미노-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 **37**, 149 mg, 76% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ 0.71 (2H, br t), 1.05 - 1.15 (1H, m), 1.19 (14H, s), 1.29 - 1.37 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.75 - 1.94 (1H, m), 1.95 - 2.20 (3H, m), 2.23 - 2.48 (1H, m), 3.02 (1H, br s), 3.54 (1H, br s), 3.92 (1H, br s), 8.64 (3H, br s); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 427.
- [0372] 실시예 12: (2*S*,4*R*)-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산
- [0373] 실온에서 트리플루오로아세트산(0.43 ml, 5.5 mmol)을 DCM(2 ml) 중의 (2*S*,4*R*)-4-아미노-1-(*tert*-부톡시카르보닐)-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)부틸)피페리딘-2-카르복실산(중간체 **37**, 146 mg, 0.342 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 2시간 후에 용액을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 1M HCl(aq)(3.0 ml, 3.0 mmol) 및 Et₂O(3 ml)에 용해시켰다. 페닐보론산(125 mg, 1.03 mmol)을 첨가하고, 투명한 2상 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Et₂O(20 ml) 및 물(5 ml)로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 수성층을 Et₂O로 세척하였다. 수성층을 동결 건조시키고, 이온 교환 크로마토그래피(PoraPak Rxn CX 20cc 칼럼)에 의해 정제시켰다. 원하는 생성물을 MeOH 중의 5% 암모니아(20 ml)를 사용하여 칼럼으로부터 용리시켜 (2*S*,4*R*)-4-아미노-2-(4-보로노부틸)피페리딘-2-카르복실산(실시예 **12**, 63 mg, 75% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 0.70 - 0.82 (2H, m), 1.10 - 1.31 (2H, m), 1.35 - 1.44 (2H, m), 1.45 - 1.54 (1H, m), 1.62 (1H, dd), 1.76 (1H, ddd), 1.84 - 1.94 (1H, m), 2.00 - 2.08 (1H, m), 2.18 (1H, ddd), 3.07 (1H, td), 3.22 (1H, dt), 3.33 (1H, tt); *m/z*: (ES⁺) [M+H]⁺ = 245.
- [0374] 실시예 13: 실시예 1 내지 12의 생물학적 활성
- [0375] 인간 아르기나제 1 및 아르기나제 2 활성의 활성에 대한 실시예 1 내지 12의 저해 효과를 이. 콜라이(*E. coli*)로부터 생산된 재조합 아르기나제 1 또는 아르기나제 2를 사용하여 티오아르기닌으로부터의 티올 기의 형성을 측정함으로써 정량화하였다. 티올 기는 엘만(Elman) 시약, 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산)(DTNB)로 검출하였다. DTNB는 티올과 반응하여, 혼합된 디설파이드 및 2-니트로-5-티오벤조산(TNB)을 제공하며 이를 412 nm에서 음이온(TNB²⁻)의 흡광도에 의해 정량화한다.
- [0376] 검정은 투명한 384 웰 플레이트(Greiner cat no: 781101)에서 진행하였다. 300 nL DMSO 중 다양한 농도의 실시예 1 내지 12를 에코(Echo) 어쿠스틱 분배기를 사용하여 검정 플레이트에 분배한 직후 플레이트를 밀봉하고, 원심분리시켰다.
- [0377] 검정 플레이트에 첨가하기 직전에 해동된 시약으로부터 2개의 사전-혼합물을 제조하였다. 사전 혼합물 1은 검정 완충액, 45 mM HEPES pH 7.5, 브리즈(brij) 35, 0.045%(w/v) 및 100 μM MnCl₂ 중 5 nM 및 0.5 mM DTNB의 최종 농도로, 인간 아르기나제 1 또는 인간 아르기나제 2를 포함하였다. 사전 혼합물 2는 검정 완충액 중 새로 해동된 0.5 mM 티오아르기닌을 포함하였다. 사전 혼합물 1의 15 마이크로리터를 실시예 1 내지 12를 함유하는 검정 플레이트에 분배하고, 원심분리시키고 실온에서 30분 동안 인큐베이션시킨 후 사전 혼합물 2 15 마이크로리터를 첨가하였다.
- [0378] 검정 플레이트를 원심분리시킨 후 Pherastar 다중-모드 플레이트 판독기로 412 nm에서의 흡광도를 판독하여 시점 0(T0)에서의 데이터를 수집하였다. 플레이트를 60분 동안 실온에서 인큐베이션시킨 후 다시 판독하여 시점 1(T1)에서의 데이터를 수집하였다. 데이터는 T1(시점 1)에서 측정된 A412 신호로부터 T0(시점 0)에서 측정된 것을 빼서 도출하였다. 데이터는 등식을 사용하여 효과 %로 변환하였다:
- [0379] 화합물 효과 % = 100 * [(X-min)/(max-min)], 여기서 X는 최소(Min)(비히클) 및 최대(Max)(기준 화합물) 저해 대조군에 기반하여 화합물에 대해 정규화된 값을 나타낸다.

[0380] 활성을 50% 저해하는 실시예 1 내지 12의 농도(즉, IC₅₀)는 효과 % 대 테스트 화합물 농도를 플로팅하고 Genedata Screener Smart 피팅 알고리즘을 이용하여 데이터를 피팅함으로써 계산하였다. 이들 검정 결과는 표 2에 있다:

표 2

| 실시예 | 인간 아르기나제 1 효소 IC ₅₀ (μM) | 인간 아르기나제 2 효소 IC ₅₀ (μM) |
|-----|--|--|
| 1 | 0.003 | 0.004 |
| 2 | 0.029 | 0.024 |
| 3 | 0.080 | 0.059 |
| 4 | 0.035 | 0.027 |
| 5 | 0.025 | 0.021 |
| 6 | 0.018 | 0.015 |
| 7 | 0.023 | 0.021 |
| 8 | 0.031 | 0.024 |
| 9 | 0.234 | 0.180 |
| 10 | 20.149 | 53.109 |
| 11 | 3.151 | 4.368 |
| 12 | 2.197 | 2.542 |

[0381]

[0382] 실시예 14: 생체 이용률 연구

[0383] 실시예 2, 3 및 4는 실시예 1의 전구 약물 형태이다. 실시예 2로부터 실시예 1의 생체 이용률을 입증하기 위해 다음의 약동학 연구를 수행하였다. IV 투여를 위해 실시예 2를 0.9% w/v 식염수 pH 4(1M HCl로 조정됨)에 제형화하였다. 제형을 2마리의 수컷 래트 각각(170 내지 250 g)에게 대퇴부 카테터로 2 mg/kg으로 투여하였다. 투여 후 0.033, 0.083, 0.167, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간째에 경정맥 카테터 연속 혈액 샘플을 채취하였다. PO 투여를 위해, 실시예 2를 탈염수 pH 4(1M HCl로 조정됨)에 제형화하고 2 마리의 수컷 래트 각각(170 내지 250 g)에게 경구 위관 영양에 의해 5 mg/kg으로 투여하였다. 투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 8 및 24시간째에 경정맥 카테터를 이용하여 연속 혈액 샘플을 채취하였다. 저속 원심분리를 사용하여 혈액으로부터 혈장 샘플을 생성하였다. 블랭크(blank) 혈장에 스파이킹(spiking)함으로써 실시예 1 및 실시예 2를 포함하는 단일 세트의 보정 표준을 제조하였다. 2 부피의 아세트오니트릴을 이용한 침전 후에 원심분리시킴으로써 샘플 및 표준을 추출하였다. 실시예 1 및 실시예 2 둘 다에 대한 Cl(ml/min/kg), Vdss(L/kg), Cmax(μM), AUC(μM h), tmax(h), 및 ƒF를 결정하는 데 수득된 결과를 사용하였다. 실시예 2과 같이 투여 시 실시예 1의 PO 투여량 정규화된 AUC 대 실시예 1과 같이 투여 시 실시예 1의 투여량 정규화된 IV AUC를 비교함으로써 절대 생체 이용률을 결정하였다. 적절한 경우, 공칭이 아닌 측정된 투여량을 사용하여 생체 이용률을 계산하였다. 유사한 방식으로, 실시예 3 및 4에 대해 동일한 절차를 반복하였다. 결과는 표 3 내지 표 5에 나타나 있다. 이들 결과는 일정 아미노산 모이어티를 전구 약물로서 혼입함으로써 생체 이용률이 증가될 수 있음을 나타낸다.

표 3

| | 실시예 2 | 실시예 1 |
|----------------|--------|--------|
| Cl (mL/min/kg) | 16.3 # | 8.5 * |
| Vdss (L/kg) | 0.25 # | 0.23 * |
| PO Cmax (μM) | 0.35 # | 2.5 # |
| PO AUC (μM.h) | 0.29 # | 23.7 # |
| Tmax (h) | 0.25 # | 2.3 # |
| %F | 2.0 # | 82 # |

전구-약물 투여 시 관찰값 * 페이로드로서 투여 시 관찰값. NV 보고 가능한 값 없음

[0384]

표 4

| | 실시에 3 | 실시에 1 |
|----------------|--------|--------|
| Cl (mL/min/kg) | 13.5 # | 8.5 * |
| Vdss (L/kg) | 0.22 # | 0.23 * |
| PO Cmax (μM) | 0.64 # | 2.0 # |
| PO AUC (μM.h) | 1.1 # | 25.7 # |
| Tmax (h) | 0.75 # | 2.5 # |
| %F | 5.2 # | 78 # |

전구-약물 투여 시 관찰값 * 페이로드로서 투여 시 관찰값. NV 보고 가능한 값 없음

[0385]

표 5

| | 실시에 4 | 실시에 1 |
|----------------|-------|--------|
| Cl (mL/min/kg) | 180 # | 8.5 * |
| Vdss (L/kg) | NV # | 0.23 * |
| PO Cmax (μM) | NV # | 1.0 # |
| PO AUC (μM.h) | NV # | 6.1 # |
| Tmax (h) | NV # | 1.5 # |
| %F | NV # | 20 # |

전구-약물 투여 시 관찰값 * 페이로드로서 투여 시 관찰값. NV 보고 가능한 값 없음

[0386]