

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 233/64

(45) 공고일자 1995년04월20일  
(11) 공고번호 특1995-0003926

(21) 출원번호	특1988-0007364	(65) 공개번호	특1989-0000434
(22) 출원일자	1988년06월18일	(43) 공개일자	1989년03월14일
(30) 우선권주장	8714597 1987년06월22일 영국(GB) 8725511 1987년10월30일 영국(GB) 8805389 1988년03월07일 영국(GB)		
(71) 출원인	후지사와 약구항교교 가부시끼가이샤 후지사와 도모 기지로오 일본국 오사카시 히가시구 도쇼마찌 3쵸메 4반 7고		
(72) 발명자	헤미 게이치 일본국 이바라기 수꾸바-시 우메조노 2쵸메 17-1 네야 마사히로 일본국 이바라기 수꾸바-시 우메조노 2쵸메 15-2-401 마루사와 히로시 일본국 이바라기 수꾸바-시 우메조노 2쵸메 7-10 이마이 게이수께 일본국 호카이도 사뵤로시 주오-구 기따산조니시 16쵸메 602 가야끼리 나수꼬 일본국 이바라기 수꾸바-시 우메조노 2쵸메 5-4-506 하시모토 마사시 일본국 이바라기 수꾸바-시 우메조노 2쵸메 11-6-408		
(74) 대리인	이주기		

심사관 : 정진수 (책자공보 제3943호)

(54) 신아미노산 유도체, 그 제조방법 및 그를 함유한 약제 조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

신아미노산 유도체, 그 제조방법 및 그를 함유한 약제 조성물

[발명의 상세한 설명]

이 발명은 새로운 아미노산유도체와 그것의 약학적으로 허용되는 염들에 관한 것이다.

이 발명은 레닌억제제 역할을 하는 새로운 아미노산유도체와 그것의 약학적으로 허용되는 염들, 그것의 제법, 그것을 응용한 약제조성물 및 인간과 동물의 고혈압 심장질환의 치료방법에 관한 것이다.

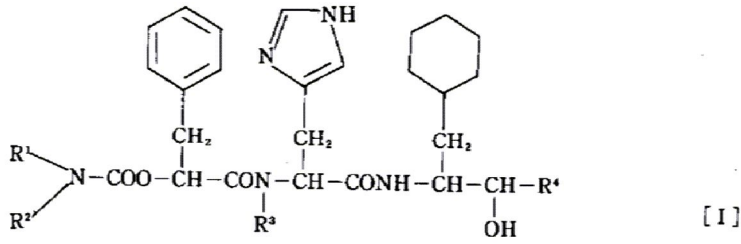
이 발명의 한가지 목적은 레닌억제제 역할을 하고, 혈압강하제와 심장질환의 치료약으로, 특히 경구투여에 유용한 새롭고 유용한 아미노산유도체 및 그것의 약학적으로 허용되는 염들을 제공하는 것이다.

이 발명의 또다른 목적은 상기 아미노산유도체와 그 염들을 제조하는 방법을 제공하는데 있다.

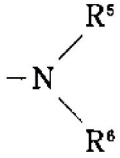
더 나아가서는 유효성분으로 상기 아미노산유도체와 조제에 적합한 염들로 구성된 약제조성물을 제공하는 것과 또한 더욱더 나아가 고혈압과 심장질환의 치료방법을 제공하는 것도 또한 이 발명의 목적이다.

이 발명의 목적 아미노산유도체와 유사한 구조를 가지는 몇몇 레닌방지제들은 유럽특허공보 172,346호 및 299,667호에 기재되어 공개되어 있다.

이 발명의 목적 아미노산유도체는 신규한 것이며 다음의 일반화학식 [ I ]로 표시될 수 있다.



여기서 R<sup>1</sup>는 아실, 히드록시, 저급알콕시, 아릴, 저급알킬티오 및 다음식의 기:

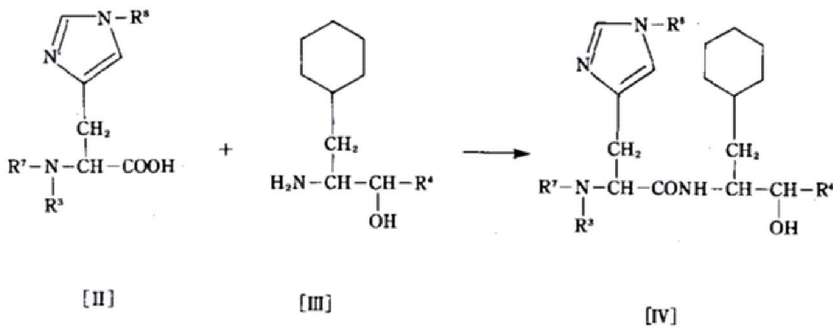


[여기서, R<sup>5</sup>는 수소 또는 아실이며, R<sup>6</sup>는 수소 또는 저급알킬기이다.]로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 저급알킬; 아릴: 또는 저급알킬 및 아실로 구성된 그룹에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되는 아미노이고; R<sup>2</sup>는 수소 또는 저급알킬이거나; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 저급알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급알콕시(저급)알킬, 아실(저급)알킬, 옥소 및 아실로 구성되는 그룹에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되는 헤테로 고리기를 형성하기 위해 부속된 질소원자를 함께 동반한다; R<sup>3</sup>는 수소 또는 저급알킬이며, R<sup>4</sup>는 저급알킬이다.

목적화합물 [ I ] 혹은 그염은 다음의 반응순서에 따라 제조될 수 있으나 목적화합물 [ I ]의 제법은 그 방법에 국한되는 것은 아니다.

방법 1

단계 1

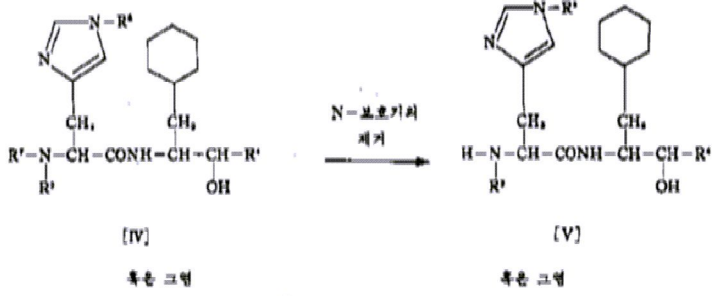


혹은 카르복시기  
와의 반응유도체  
또는 그염

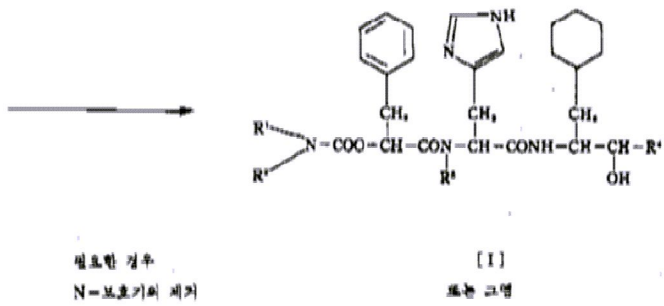
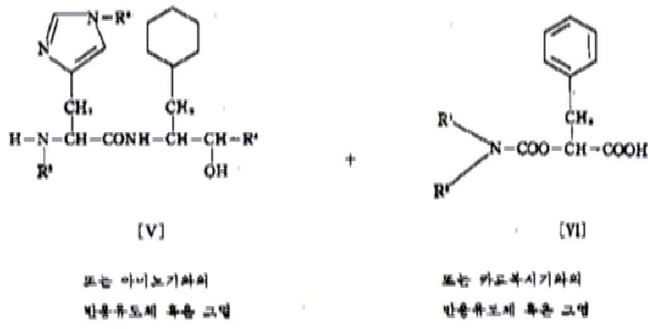
혹은 아미노기와의  
반응유도체 또는  
그염

혹은 그염

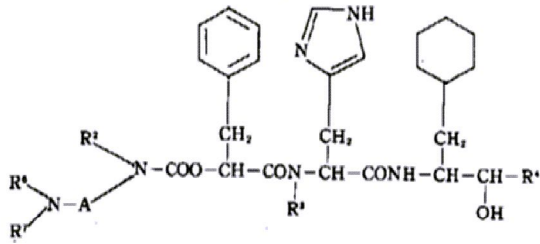
단계 2



단계 3

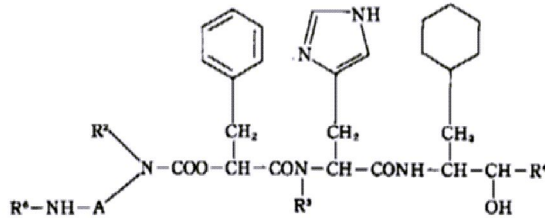


방법 2



[Ia]  
또는 그염

N-보호기의  
제거  
→



[Ib]

또는 그염

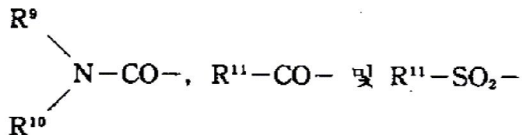
여기서 R<sup>1</sup>은 N-보호기, R<sup>8</sup>은 하이드로겐 또는 N-보호기, A는 저급알킬렌, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, 및 R<sup>6</sup>는 각각 앞에서 정의한 것과 같다.

본 명세서의 앞부분과 계속되는 설명에 이어서 발명의 범위내에 포함되는 여러가지 정의들에 적합한 실시예들은 다음에 자세히 설명한다.

"저급"이라는 용어는 다른말이 없는한 1 내지 7의 탄소원자를 가지는 것을 의미한다.

적합한 "저급알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 이소부틸, 터트-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 메틸헥실, 헵틸 등과 같은 직쇄 또는 측쇄상의 것을 말한다.

적합한 "아실" 및 "아실(저급)알킬"이라는 용어에서 "아실"부분은 다음 구조의 기를 말한다.



여기서 R<sup>9</sup>와 R<sup>10</sup>는 각각 하이드로겐, 아릴, 시클로(저급)알킬, 헤테로고리기 혹은 저급알콕시카르보닐, 저급알콕시, 아릴, 헤테로고리기로 이루어지는 그룹에서 선택되는 치환기로 임의로 치환될 수 있는 저급알킬이며, 혹은 R<sup>9</sup>와 R<sup>10</sup>는 저급알킬과 선택적으로 치환되는 헤테로고리기를 형성하기 위해 부착질소원자를 함께 동반하며; R<sup>11</sup>은 아릴, 시클로(저급)알킬, 저급알콕시 및 모노- 또는 디(저급)알킬아미노로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 치환기로 선택적으로 치환되는 저급알킬 또는 저급알카노일과 아릴, 아미노-보호 혹은 비보호아미노산잔여물등으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 치환기로 임의로 치환되는 저급알콕시이다.

적합한 "아릴"은 페닐, 나프틸, 톨릴, 키실릴, 메시틸, 쿠메닐등이며 페닐이 가장 적합하다.

적합한 "시클로(저급)알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실등이다.

R<sup>9</sup>와 R<sup>10</sup> 및 R<sup>9</sup>와 R<sup>10</sup>의 저급알킬에 대한 치환기에 적합한 "헤테로고리기"에는 질소원자, 산소원자 혹은 유황원자와 같은 헤테로원자를 적어도 한개 포함하는 포화 또는 불포화, 단환 혹은 다환인 것이 포함되며, 바람직한 것은 N,O 및/혹은 S를 포함하는 5 또는 6환 헤테로고리기이며, 가장 적합한 것은 모르폴리노, 피리달 및 티아졸리이다.

적합한 "저급알콕시" 및 "저급알콕시카르보닐"이란 용어중의 "저급알콕시"부분은 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, 터트-부톡시, 펜틸옥시, 헥실 옥시등과 같은 직쇄 혹은 측쇄의 것을 말하며, 더 적합한 것은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시이다.

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 부착 질소원자에 의해 형성되는 적합한 "헤테로고리기"는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 그 1-산화물 혹은 1,1-이산화물, 피롤리딘-1-일, 피라졸리딘-1-일, 피페리다노, 피페라진 1-일, 피롤린-1-일,

티아졸리딘-3-일, 그 1-산화물 혹은 1,1-이산화물, 옥사졸리딘-3-일, 퍼하이드로피리다진-1-일, 1,4-디하이드로피리딘-1-일, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-일, 헥사메틸렌이미노, 1,4-디아자비시클로[4,3,0]노난-4-일등이다.

적합한 "모노-혹시 디(저급)알킬아미노"는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 이소부틸아미노, 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 메틸이소프로필아미노, 디에틸아미노등이다.

적합한 "저급알카노일"은 폴밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 4-메틸발레릴등이다.

적합한 "아미노-보호 혹은 비보호아미노산잔여물"은 글리실, 알라닐,  $\beta$ -알라닐, 발릴, 로이실, 이소로이실, 히드티딜, 프롤릴, 세릴, 트레오닐, 시스틸, 페닐알라닐, 아스파르틸, 글루타밀, 트립토판등이며 각각 아미노기는 이하에서 언급할 N-보호기에 의해 보호된다.

상기 아실기에 적합한 예로는 저급알카노일[이들테면 폴밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 4-메틸발레릴등], 모노-혹은 디(저급)알킬아미노(저급)알카노일[이들테면 메틸아미노아세틸, 메틸아미노프로피오닐, 디메틸아미노부틸릴등], 저급알콕시(저급)알카노일[이들테면 메톡시아세틸, 메톡시프로피오닐, 에톡시프로피오닐등]아로일[이들테면 벤조일, 톨루오일]등, 시클로(저급)알킬카르보닐[이들테면 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 시클로헥실카르보닐, 등], 아미노-보호 혹은 비보호아미노산잔여물[이들테면 글리실, 벤조일글리실, t-부톡시카르보닐글리실-t-부톡시카르보닐로이실, 아세틸로이실, t-부톡시카르보닐히스티딜, 등], 카르바모일, 모노-혹은 디(저급)알킬카르바모일[이들테면 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 프로필카르바모일, 이소프로필카르바모일, 부틸카르바모일, 펜틸카르바모일, 이소부틸카르바모일, 터트-부틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일, 메틸에틸카르바모일, 메틸이소프로필카르바모일, 메틸이소부틸카르바모일, 등], 헤테로고리(저급)알킬카르바모일[이들테면 피콜릴카르바모일, 피리딜에틸카르바모일, 티아졸릴메틸카르바모일, 모르폴리노메틸카르바모일, 모르폴리노에틸카르바모일, 등], N-헤테로고리(저급)알킬-N-저급알킬카르바모일[이들테면 N-피콜릴-N-메틸카르바모일, N-피리딜에틸-N-메틸카르바모일, N-모르폴리노메틸-N-에틸카르바모일, N-모르폴리노에틸-N-메틸카르바모일, 등], 아르(저급)알킬카르바모일[이들테면 벤질카르바모일, 페네틸카르바모일, 벤즈히드릴카르바모일, 등] N-아르(저급)알킬-N-저급알킬카르바모일[이들테면, N-벤질-N-메틸카르바모일, N-페네탈-N-메틸카르바모일, N-페네탈-N-에틸카르바모일, 등], N-아릴-N-저급알킬카르바모일[이들테면, N-페닐-N-메틸카르바모일, 등], 저급알콕시카르보닐(저급)알킬카르바모일[이들테면, 메톡시카르보닐메틸카르바모일, 에톡시카르보닐메틸카르바모일, 메톡시메틸카르바모일, 에톡시메틸카르바모일, 등] 저급알콕시(저급)알킬카르바모일[이들테면, 메톡시메틸카르바모일, 에톡시메틸카르바모일, 등], 아로일카르바모일[이들테면, 벤조일카르바모일, 톨루오일카르바모일, 등], 헤테로 고리 카르바모일[이들테면, 피리딜카르바모일, 모르폴리노카르바모일, 티아졸릴카르바모일, 등], N-헤테로 고리-N-저급알킬카르바모일[이들테면, N-피리딜-N-메틸카르바모일, N-티아졸릴-N-메틸카르바모일, 등], 헤테로 고리 카르보닐, 더 적합한 것은 다음과 같은 것으로 대체될 수 있는 N-함유 헤테로 고리-N-알카르보닐이다; 저급알킬[이들테면 모노폴리노카르보닐, 티오모르폴리노카르보닐, 피페리디노카르보닐, 4-메틸-1-피페라지닐카르보닐, 1,2,3,6-테트라하이드로-1-피리딜카르보닐, 등], 저급알콕시카르보닐[이들테면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, 터트-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐, 등], 모노(혹은 디 또는 트리)할로(저급)알콕시카르보닐[이들테면 요오드메톡시카르보닐, 디클로로메톡시카르보닐, 트리클로로메톡시카르보닐, 트리플루오로메톡시카르보닐, 등], 히드록시(저급)알콕시카르보닐[이들테면 히드록시메톡시카르보닐, 히드록시에톡시카르보닐, 히드록시프로폭시카르보닐, 히드록시부톡시 카르보닐, 등], 아르(저급)알콕시카르보닐[이들테면 벤질옥시카르보닐, 펜에틸옥시카르보닐, 4-니트로벤질옥시카르보닐, 트리틸옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, 등], 저급알케닐옥시카르보닐[이들테면 비닐옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 등] 저급알카노일(저급)알콕시카르보닐[이들테면 아세틸메톡시카르보닐, 프로피오닐메톡시카르보닐, 아세틸에톡시카르보닐, 등], 저급알킬술포닐[이들테면, 메실, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 이소프로필술포닐, 부틸술포닐, 이소부틸술포닐, 터트부틸술포닐, 펜틸술포닐, 헥실술포닐, 등], 아릴술포닐[이들테면 페닐술포닐, 토실, 등] 등이다.

적합한 "저급알킬티오"는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 이소부틸티오, 터트-부틸티오, 펜틸티오, 헥실티오등과 같은 직쇄 또는 측쇄의 것으로, 더 적당한 것은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오이다.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 부착질소원자로 형성된 적합한 "헤테로고리기"는 위에 열거된 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 부착질소원자로 형성된 것들을 가르킨다.

적합한 "히드록시(저급)알킬"은 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시이소프로필, 히드록시부틸등이다.

적합한 "저급알콕시(저급)알킬"은 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 메톡시프로필등이다.

적합한 "N-보호기"는 치환 혹은 비치환된 저급알카노일[이들테면 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 트리클루오로아세틸, 등], 프타로일, 저급알콕시카르보닐[이들테면 터트-부톡시카르보닐, 터트-아밀옥시카르보닐, 등], 치환 혹은 비치환된 아르알킬옥시카르보닐[이들테면 벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 등], 치환 또는 비치환된 아렌 술포닐[이들테면 벤젠 술포닐, 토실, 등], 니트로페닐술포닐, 아르알킬[예컨대 트리틸, 벤질, 등] 등이다.

적합한 "저급알킬렌"은 직쇄 혹은 측쇄의 것으로 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 프로필렌, 메틸메틸렌, 에틸메틸렌, 프로필메틸렌등이며 더 적합한 것은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌이

며 가장 적합한 것은 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌 및 메틸메틸렌이다.

목적화합물 [ I ]의 약제에 적합한 염들은 종래의 비독성염들이며 유기산 첨가제[예컨대 포르메이트, 아세트레이트, 트리플루오로아세트레이트, 말레레이트, 타아르트리이트, 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 등], 무기산 첨가염[예컨대 염화수소, 브롬화수소, 황산, 인산, 등], 아미노산과의 염[예컨대 아스파르트산 염, 글루탐산, 등]등을 포함한다.

목적화합물 [ I ]을 제조하는 방법을 다음과 같이 상세히 설명한다.

#### [방법 1]

##### [단계 1]

화합물 [IV]나 그염은 화합물 [II]나 그것의 카르복시기와의 반응유도체 또는 그염을 화합물 [III]이나 그것의 아미노기와 반응유도체 또는 그염과 반응시킴으로서 제조된다.

적합한 화합물 (IV)의 염들은 화합물 [ I ]에 대해 열거된 것들과 같다.

적합한 화합물 [ II ]의 카르복시기와의 반응유도체는 산할로겐화물, 산무수물, 활성아미노, 활성에스테르 등이다.

반응유도체의 적합한 예로는 산염화물, 산아지드화물, 다음과 같은 산과의 혼합 산무수물; 치환된 인산[예컨대 디알킬인산, 페닐인산, 디페닐인산, 디벤질인산, 할로겐화 인산등], 디알킬인산, 아황산, 티오황산, 황산, 술폰산[예컨대 메탄술폰산, 등], 지방족 카르복실산[예컨대 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 피발산, 펜타노산, 이소펜타노산, 2-에틸부티르산, 트리클로로아세트산, 등] 또는 방향족 카르복실산[예컨대 벤조산, 등]:대칭산 무수물:이마다졸과의 활성아미드, 4-치환된 이마다졸, 디메틸피라졸, 트리아졸 또는 테트라졸:혹은 활성에스테르[예컨대 시아노메틸에스테르, 메톡시에스테르, 디메틸 이미도메틸 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup>=CH-]에스테르, 비닐에스테르, 프로파길 에스테르, P-니트로페닐에스테르, 2,4-디니트로페닐에스테르, 트리클로로페닐에스테르, 펜타클로로페닐에스테르, 메실페닐에스테르, 페닐아조페닐에스테르, 페닐티오에스테르, P-니트로페닐티오에스테르, P-크레실티오에스테르, 카르복시메틸티오에스테르, 피라닐에스테르, 피리딜에스테르, 피페리딜에스테르, 8-퀴놀릴티오에스테르, 등] 혹은 N-히드록시 화합물과의 에스테르[예컨대 N,N-디메틸히드록실아민, 1-히드록시-2-(1H)-피리돈, N-히드록시숙이미드, N-히드록시프탈이미드, 1-히드록시-1H-벤조트리아졸, 등] 등이다.

이들 반응유도체들은 사용되는 화합물 [ II ]의 종류에 따라 그것들로부터 임의로 선택될 수 있다.

적합한 화합물 [ II ]와 그 반응유도체의 염은 알카리 금속염[예컨대 나트륨염, 칼륨염, 등], 알카리토금속염[예컨대 칼슘염, 마그네슘염, 등] 암모늄염, 유기성염기염, 예컨대 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 등]등과 같은 염기염 및 화합물 [ I ]에 대해 열거된 산첨가염가이다.

적합한 화합물 [ III ]의 아미노기와 반응유도체에는 슈프염기(Schiff's base)형 이미노 혹은 화합물 [ III ]과 카르보닐화합물인 알데히드, 케톤등과의 반응으로 형성되는 호변 이성 엔아민형 이성질체; 화합물 [ III ]과 실릴화합물인 비스(트리메틸실릴)아세트아미드, 모노(트리메틸실릴)아세트아미노, 비스(트리메틸실릴)우레아등과의 반응으로 형성되는 실릴유도체:화합물 [ III ]과 3염화인 혹은 포스겐 등과의 반응으로 형성되는 유도체를 포함한다.

적합한 화합물 [ III ]과 그 반응유도체의 염은 화합물 [ I ]에 대해 열거된 것들과 같다.

그 반응은 일반적으로 종래의 용매인 물, 알콜[예컨대 메탄올, 에탄올, 등], 아세톤, 디옥산, 아세토니트릴, 클로로포름, 염화메틸렌, 염화에틸렌, 테트라히드로푸란, 에틸아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 혹은 반응에 역효과를 미치지 않는 기타 유기성용매내에서 진행된다. 이들 종래의 용매는 물과 혼합하여 사용되기도 한다.

이 반응에서 화합물 [ II ]가 유리산형태이나 그염의 형태로 사용될때 그 반응은 다음과 같은 종래의 축합체의 존재하에 수행하는 것이 더 효과적이다.

N,N-디시클로헥실카르보디이미드; N-시클로헥실-N'-모르폴리노에틸카르보디이미드; N-시클로헥실-N'-(4-디에틸아미노시클로헥실)카르보디이미드; N,N'-디에틸카르보디이미드, N,N-디이소프로필카르보디이미드; N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드; N,N'-카르보닐비스-(2-메틸이미다졸); 펜타메틸렌케텐-N-시클로헥실아민; 디페닐케텐-N-시클로헥실아민; 에톡시아세틸렌; 1-알콕시-1-클로로에틸렌; 트리알킬아민산염, 에틸폴리인산염; 이소프로필 폴리인산염; 옥시염화인(염화포스포릴); 삼염화인; 디페닐포스포릴아지드; 염화티오닐; 염화옥사릴; 저급알킬할로프로메이트[예컨대 에틸클로로포르메이트, 이소프로필 클로로포르메이트, 등]; 트리페닐포스핀; 2-에틸-7-히드록시벤즈이소옥사졸륨염; 2-에틸-5-(m-술포페닐)수산화이소옥사졸륨분자내염; 1-(P-클로로벤젠 술포닐옥시)-6-클로로-1H-벤조트리아졸; N,N-디메틸포름아미드와 염화티오닐, 포스겐, 트리클로로메틸 클로로포르메이트, 옥시염화인, 염화옥사릴, 등이 반응하여 생성되는 소위 빌스마이어서약; 등이다.

그 반응은 또한 알칼리금속 중탄산염, 트리(저급)알킬아민, 피리딘, N-(저급)알킬모르폴린, N,N-디(저급)알킬벤질아민등의 무기 또는 유기염기의 존재하에 수행될 수도 있다.

반응온도는 중요하지 않다. 그래서 반응은 일반적으로 냉간내지 가온하에서 수행된다.

##### [단계 2]

화합물 [ V ] 또는 그염은 화합물 [IV] 혹은 그염을 N-보호기를 제거하는 반응을 거치게하여 제조될 수 있다.

적합한 화합물[V]의 염들은 화합물[I]에 대해 열거된 것들과 같다. 이 반응은 가수분해, 환원등과 같은 종래의 방법으로 수행된다. 가수분해는 염기나 루이스산을 포함하는 산의 존재하에 더 효과적으로 수행된다. 적절한 염기에는 알칼리금속[이들테면 나트륨, 칼륨 등], 알칼리 토금속[예컨데 마그네슘, 칼슘 등], 그것의 수산화물 또는 탄산염 혹은 중탄산염, 히드라진, 트리알킬 아민[이들테면 트리메틸아민, 트리에틸아민, 등], 피콜린, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]온덱-7-엔등과 같은 유기염기와 무기염기를 포함할 수 있다.

적합한 산으로는 유기산[예컨데 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 등], 무기산[예컨데 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 염화수소, 브롬화수소, 불화수소, 등] 및 산첨가염화합물[이들테면 염화수소피리딘, 등]이 포함될 수 있다. 트리할로아세트산[예컨데 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 등]등의 루이스산을 이용한 제거는 양이온포획제(Cation trapping agents)[예컨데 아니솔, 페놀, 등]의 존재하에 수행하는 것이 효과적이다. 그 반응은 일반적으로 물, 알콜[이들테면 메탄올, 에탄올, 등], 염화메틸렌, 클로로포름, 테트라클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 이들의 혼합물등의 용매 혹은 반응에 역효과를 미치지 않는 기타용매내에서 수행된다.

액체염기 또는 산 또한 용매로 사용될 수 있다. 반응온도는 중요하지 않다. 그래서 반응은 통상 냉간내지 기온하에서 이루어진다.

제거반응에 적용할 수 있는 환원방법에는 화학적 환원 및 촉매 환원이 포함된다. 화학적 환원에 사용되는 적합한 환원제는 금속[예컨데, 주석, 아연, 철, 등] 혹은 금속화합물[예컨데 염화크롬, 크롬아세테이트, 등]의 결합물과 유기 또는 무기산[이들테면 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, P-톨루엔술폰산, 염산, 브롬화수소산, 등]이다.

촉매환원에 사용되는 적합한 촉매는 종래의 것으로 플라티늄촉매들[이들테면 플라티늄판, 스폰지플라티늄, 플라티늄블랙, 콜로이드플라티늄, 산화플라티늄, 플라티늄선, 등], 팔라듐촉매들[이들테면 스폰지팔라듐, 팔라듐블랙, 산화팔라듐, 팔라듐-카본, 콜로이드 팔라듐, 팔라듐-황산바륨, 팔라듐-탄산바륨, 등], 니켈촉매들[예컨데 환원니켈, 산화니켈, 라니니켈, 등], 코발트촉매들[예컨데 환원코발트, 라니코발트등], 철촉매들[예컨데 환원철, 라니철, 등], 구리촉매들[예컨데 환원구리, 라니구리, 울만(Ullman) 구리 등]들이 있다.

환원은 일반적으로 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, N,N-디메틸포름아미드 혹은 이들의 혼합물과 같은 반응에 역효과를 주지않는 종래의 용매내에서 수행된다.

더욱이 화학적 환원에 사용되는 상기 산들이 액체인 경우는 이들 또한 용매로 사용될 수 있다. 또한 촉매 환원에 사용되는 적절한 용매에는 상기 용매 및 디에틸에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란등과 같은 기타 종래의 용매나 이들의 혼합물이 있다.

이 환원의 반응온도는 중요하지 않으며 일반적으로 냉간내지 가열하에 행해진다.

### [단계 3]

목적화합물[I] 또는 그 염은 화합물[V] 또는 그의 아미노기와의 반응유도체 혹은 그염과 화합물[VI] 또는 그의 카르복시기와의 반응유도체 또는 그염을 반응시키고 필요한 경우 N-보호기를 제거함으로써 제조될 수 있다.

적합한 화합물[VI]의 염은 화합물[II]에 대해 열거된 염기염과 같다. 이 반응은 본질적으로 단계 1과 동일한 방법으로 수행될 수 있다. 그러므로 이 반응의 반응형태와 반응조건[예컨데 반응유도체, 촉매체, 용매, 반응온도, 등]은 단계 1에서 설명된 것과 같다.

화합물[V]의 이미다졸릴기가 보호된 경우, 목적화합물[I]은 화합물[V]의 반응생성물의 N-보호기를 화합물[VI]으로 제거하여 제조된다. 이러한 제거반응은 본질적으로 본 발명의 단계 2와 동일한 방법으로 수행될 수 있어서 이 반응의 반응형태와 반응조건들[이들테면 염기, 산, 환원제, 촉매, 용매, 반응온도, 등]은 본 발명의 단계 2에설명된 것들과 같다.

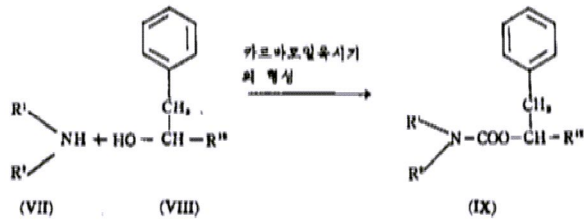
### [방법 2]

목적화합물(Ib) 또는 그 염은 화합물[1a] 또는 그 염을 N-보호기 제거반응을 거쳐서 제조된다.

적합한 화합물(1a) 및 [1b]의 염은 화합물[I]에 대해 열거된 염들과 같다. 이 제거반응은 방법 1의 단계 2와 본질적으로 같은 방법으로 수행되며, 이 반응의 반응형태와 반응조건들[예컨데 염기, 산, 환원제, 촉매, 용매, 반응온도, 등]은 반응 1의 단계 2에 설명된 것과 같다.

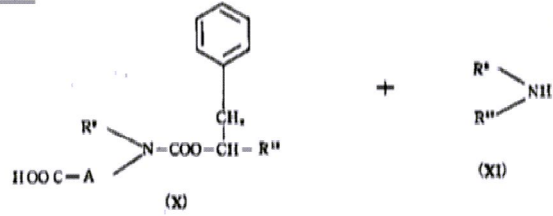
출발 화합물 [VI] 가운데 어떤 것들은 새로운 것인데 다음의 반응 순서에 따라 제조된다.

과정 A



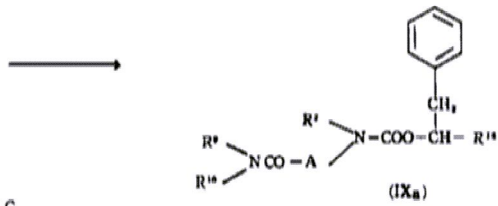
또는 그염

과정 B

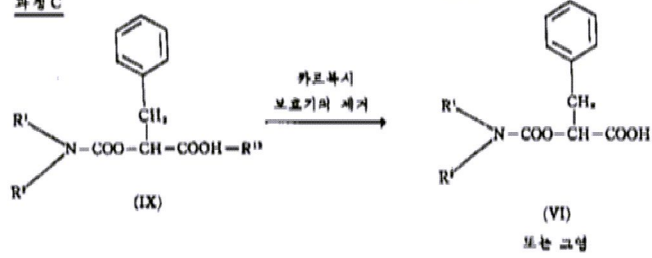


또는 카르복시기화피 반응유도체 혹은 그염

또는 아미노기화피 반응유도체 혹은 그염



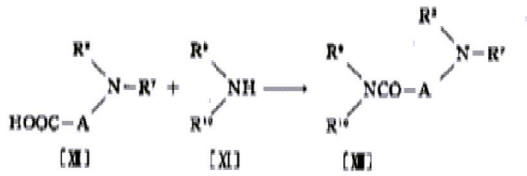
과정 C



여기서 R<sup>12</sup>는 보호 카르복시이며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 A는 앞서 정의된 것과 같다. 화합물 [VII] 중에서 몇 개는 새로운 것인데 다음의 반응순서에 도시된 과정에 따라 제조된다.

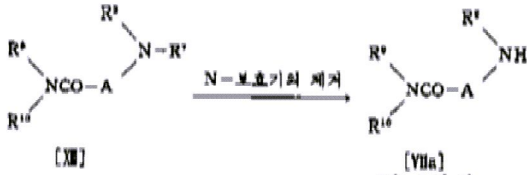


과정 D

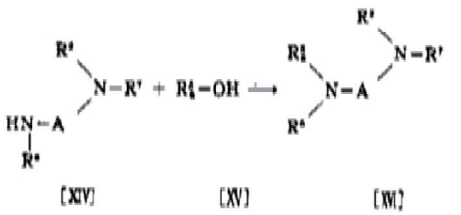


또는 카복시기와의 반응유도체 혹은 그 염      또는 아미노기와의 반응유도체 혹은 그 염

과정 E

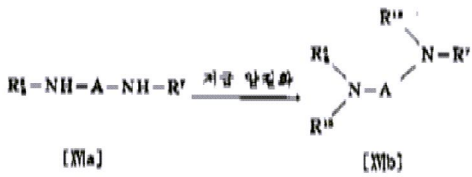


과정 F

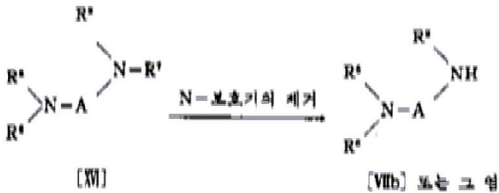


또는 아미노기와의 반응유도체 혹은 그 염      또는 그 반응유도체 혹은 그 염

과정 G



과정 H



여기서 R<sup>5</sup>는 아실 R<sup>13</sup>은 저급알킬이며 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, 및 A는 앞에서 정의된 것과 같다.

적합한 "보호카복시"에는 저급알콕시카르보닐[이들테면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이차-부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, 터 트-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐, 네오펜틸옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐, 등], 임의로 치환된 아르(저급)알콕시카르보닐[예를 들면, 니트로(이들테면 벤질옥시카르보닐, 4-니트로 벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시카르보닐, 트리틸옥시카르보닐, 등)와 치환될 수 있는 모노 또는 디 또는 트리페닐(저급)알콕시카르보닐]등과 같은 종래의 보호기로 보호된 카복시기가 될 수 있다.

앞서 언급한 출발화합물의 제조방법에 대하여 이하 자세히 설명한다.

[과정 A]

화합물 [IX]는 화합물 [VII] 또는 그 염과 화합물 [VIII]을 카르바모일옥시기 형성반응을 거쳐 제조될 수 있다.

적합한 화합물 [VII]의 염들은 화합물 [I]에 대해 열거된 것들과 같다. 이 반응은 포스겐, 할로포르메이트 화합물[이들테면 에틸클로로포르메이트, 트리클로로메틸, 클로로포르메이트, 등], N,N'-카르보닐디이미다졸, 금속카르보닐화합물[예컨데 코발트카르보닐, 망간카르보닐, 등] 일산화탄소와 염화팔라듐등과 같은 촉매들과의 결합물등과 같은 카르보닐기를 생성시키는 시약을 개재시켜 수행된다.

이반응은 일반적으로 디옥산, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 클로로포름, 염화메틸렌, N,N-디메틸포름아미드와 같은 용매 또는 반응에 역효과를 미치지 않는 기타 유기용매내에서 수행된다.

반응온도는 중요하지 않으므로 일반적으로 냉간내지 가열하에서 수행된다.

## [과정 B]

화합물[IXa]는 화합물[X] 또는 카르복시기와의 반응유도체 혹은 그 염과 화합물[XI] I 또는 아미노기와 반응유도체 혹은 그 염을 반응시켜서 제조할 수 있다. 적당한 화합물[X]과 그 반응유도체의 염은 화합물[II]에 대해 예시한 염기염과 같다. 적당한 화합물[XI]와 그 반응유도체의 염은 화합물[I]에 대해 예시된 것들과 같다.

이 반응은 근본적으로 방법 1의 단계 1과 동일한 방법으로 수행되므로 이반응의 반응형태 및 반응조건들[이를테면 반응유도체들, 촉합제들, 용매들, 반응온도, 등]은 방법 1의 단계 1에 설명된 것과 같다.

## [과정 C]

화합물[VI] 또는 그 염과 화합물[IX]를 카르복시보호기 제거반응을 거쳐 제조될 수 있다.

이반응은 근본적으로 방법 1의 단계 2와 같은 방식으로 수행되므로 이반응의 반응형태 및 반응조건들[이를테면 염기들, 산들, 환원제들, 촉매들, 용매들, 반응온도, 등]은 방법 1의 단계 2에 설명된 것과 같다.

## [과정 D]

화합물[XII]은 화합물[XIII] 또는 카르복시기와의 반응유도체 혹은 그 염과 화합물[XI] 또는 아미노기와 반응유도체 혹은 그 염을 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

적합한 화합물[XII]와 그 반응유도체의 염들은 화합물[II]에 대해 열거된 염기염들과 같다. 이반응은 본질적으로 방법 1의 단계 1과 동일한 방법으로 수행되므로 이 반응의 반응형태 및 반응조건들[예컨대 반응유도체들, 촉합제들, 용매들, 반응온도, 등]은 방법 1의 단계 1에 설명된 것들과 같다.

## [과정 E]

화합물[VIIa] 또는 그 염은 화합물[XIII]를 N-보호기 제거반응을 거쳐서 제조된다.

적합한 화합물[VIIa]의 염으로는 화합물[I]에 대해 열거된 것들과 같다. 이 반응은 본질적으로 방법 1의 단계 2와 동일한 방식으로 수행되므로 이반응의 반응형태 및 반응조건들[예컨대, 염기, 산, 환원제, 촉매, 용매, 반응온도, 등]은 방법 1의 단계 2에 설명된 것들과 같다.

## [과정 F]

화합물[XVI]는 화합물[XIV] 또는 아미노기와 반응유도체 혹은 그 염과 화합물[XV] 또는 그 반응유도체 혹은 그 염을 반응시켜서 제조될 수 있다.

적합한 화합물[XIV]과 그 반응유도체의 염들은 화합물[I]에 대해 열거된 것들과 동일하다. 적합한 화합물[XV]과 그 반응유도체의 염들은 화합물[II]에 대해 열거된 염기염들과 동일하다.

이반응은 본질적으로 방법 1의 단계 1과 동일한 방식으로 수행되므로 이반응의 반응형태 및 반응조건들[예컨대 반응유도체, 촉합제, 용매, 반응온도, 등]은 방법 1의 단계 1에 설명된 것들과 같다.

## [과정 G]

화합물[XVIIb] 또는 그 염은 화합물[XVIIa] 또는 그 염을 저급알킬화 반응을 거쳐서 제조될 수 있다. 이반응에 사용되는 저급알킬화제들로는 할로겐화 저급알킬[예컨대, 요오드화메틸, 요오드화에틸, 요오드화프로필, 요오드화부틸, 염화부틸, 염화펜틸, 등]등이 적합하다.

이 반응은 통상 알칼리금속[예컨대 나트륨, 칼륨, 등], 알칼리토금속[예컨대 마그네슘, 칼슘, 등], 그들의 수화물 혹은 수산화물, 알칼리금속알콕사이드[예컨대, 메톡시화나트륨, 에톡시화나트륨, 터트-부톡시화칼륨, 등]등같은 염기를 개재시켜 진행된다.

이반응은 통상 종래의 용매인 물, 알콜[이를테면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 등], 테트라하이드로푸란, 디옥산, 에틸아세테이트, 염화메틸렌, N,N-디메틸포름아미드, 술포시화디메틸, 디에틸에테르와 같은 용매나, 반응에 역효과를 미치지 않은 기타 유기용매의 존재하에 수행된다. 앞서 언급한 저급알킬화제가 액체인 경우는 그것 또한 용매로 사용될 수 있다.

반응온도는 중요하지 않으므로 반응은 통상 냉간, 상온 또는 가온내지 가열하에서 진행된다.

## [과정 H]

화합물[VIIb] 또는 그 염은 화합물[XVII]를 N-보호기 제거반응을 거쳐서 제조할 수 있다. 적합한 화합물[VIIb]의 염들은 화합물[I]에 대해 열거된 것들과 같다.

이반응은 본질적으로 방법 1의 단계 2와 동일한 방식으로 수행되므로 이 반응의 반응형태 및 반응조건들[예컨대 염기, 산, 환원제, 촉매, 용매, 반응온도, 등]은 방법 1의 단계 2에 설명된 것과 같다.

상기 과정들을 거쳐 생성된 화합물들은 분말화, 재결정, 컬럼크로마토그래피, 재침전등과 같은 종래의 방법에 의해 분리되고 정제된다. 화합물[I]과 기타 화합물들은 비대칭탄소원자들 때문에 1개 이상의 입체이성체를 가질 수 있으며, 그러한 이성체들 모두와 그것들의 혼합체는 이발명의 범위내에 포함된다는 사실에 유의해야 한다. 목적화합물[I]과 그의 제약에 적합한 염들은 레닌에 대한 강한 억제력을 가지므로 혈압강하제와 심장질환치료제로 유용하며 특히 경구체로서 좋다.

치료목적으로는 이발명의 화합물[I]과 그것의 제약에 적합한 염들은 경구, 주사 또는 외용제에 적합한

유기 또는 무기 고체 또는 액체부형제와 같은 제약에 적합한 담체와 혼합되어 활성성분으로서 상기 화합물들중의 하나를 포함하는 제약제조물의 형태로 이용될 수 있다. 제약제조물이란 캡슐제, 정제, 당의정, 과립, 용액, 현탁액, 에멀전등을 말한다.

필요하다면 이들 제조물들에 보조물질, 안정제, 습윤 혹은 유화제, 완충제 및 기타 통상사용되는 첨가물들을 포함시킬 수 있다.

화합물 [ 1 ]의 용량은 환자의 나이나 상태에 따라 변해야 하지만 평균 단일용량으로는 약 0.1mg, 1mg, 10mg, 50mg, 100mg, 250mg, 500mg 및 1000mg이 고혈압 및 심장질환 치료에 효과적일 것이다.

일반적으로 0.1mg/1인 내지 약 1,000mg/1인의 양이 하루에 투여될 수 있다.

목적화합물 [ 1 ]의 유용성을 보여주기 위해, 화합물 [ 1 ]의 몇개의 대표적인 화합물에 대한 약리시험데이터를 이하에서 제시한다.

[ 시험화합물 ]

(1) 2(S)-[N<sup>a</sup>-(2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피오닐)-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(2)

2(S)-[N<sup>a</sup>-(2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피오닐)-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(3) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(N-메톡시카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(4) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(2(R)-메톡시카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(5) 2(S)-[N<sup>a</sup>-(2(S)- {N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐)-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(6) 2(S)-[N<sup>a</sup>-2(S)- {N-(2-디메틸아미노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(7) 2(S)-[N<sup>a</sup>-(2(S)- {N-(디메틸아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐)-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(8) 2(S)-[N<sup>a</sup>-(2(S)- {N-(4-피콜릴아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐)-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(9) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(2(R)-디메틸아미노카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(10) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(6(S)-2-옥소-1,4-디아자비시클로 [4,3,0]-노난-4-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(11) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(12) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(3-옥시피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(13) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(N-이소부톡시카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(14) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-(N-메틸-N-페네틸옥시카르보닐메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(15)

2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-메틸-N-(2-옥소프로폭시카르보닐메틸)아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(16) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N- {2-(메톡시카르보닐메틸아미노카르보닐)에틸} -N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(17) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N- {2-(2-피콜릴아미노카르보닐)에틸} -N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헤판

(18) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-(2-티오모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오

- 닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (19) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (20) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-[N'-(이소부톡시카르보닐-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (21) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N'-(이소프로필카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (22) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-[2-이소프로필카르바모일피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (23) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[2- {N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노 에틸]아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (24) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N-메틸-N- {2-(N-이소부틸릴-N-메틸아미노)에틸} 아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (25) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N-메틸-N- {2-(N-이소발레릴-N-메틸아미노)에틸} 아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (26) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N- {2-(N-메틸-N-페닐카르바모일)에틸} -N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (27) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N- {2-(N-메틸-N-이소부틸카르바모일)에틸} -N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (28) 2(S)-[N<sup>a</sup>- {2(S)-[3-옥소피페리디노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (29) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[4- {N-메틸-N-이소프로필카르바모일)부틸} -N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐} -N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (30) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-(4-이소프로필카르바모일부틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (31) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[3- {N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노} 프로필]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (32) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-메틸-N-(3-모르폴리노카르보닐프로필)아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (33) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N-메틸-N- {3-(N-이소프로필-N-메타카르보닐)프로필} 아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (34) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[4- {N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노} 부틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (35) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-(4-모르폴리노카르보닐부틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (36) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N'-(모르폴리노카르보닐)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (37) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N-[2-[N- {2-(2-피리딜)에틸} -N-메틸아미노카르보닐]에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (38) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)-[N- {2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카르보닐)에틸} -N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄
- (39) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-(2-이소프로필아미노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오

닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

(40) 2(S)-[N<sup>a</sup>-[2(S)- {N-(2-이소프로필술폰포닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시} -3-페닐프로피오닐]-N<sup>a</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

[시험 1]

[시험방법]

아무런 약을 복용하지 하지 않는 남성지원자들로 부터 인간의 혈장(Plasma)을 채집하여 풀로 사용한다. 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)의 이나트륨염을 항응고제로 사용한다.

혈장의 레닌활동은 PH 6.0의 혈장내에서 내인신레닌과 엔진오텐시노겐을 항온처리(37°C)한후 엔진오텐신 I (Ang I)의 생성물로 측정한다. 배양 혼합물은 250 μl의 혈장, 5 μl의 (페닐메틸)술폰플루오라이드, 30 μl의 완충제(나트륨, 칼륨-인산, PH 6.0) 및 50% 에틸알콜-물 부형제내에 시험화합물을 적당히 농축시킨것 15 μl로 만든다. 배양 90분후에 생성된 Ang I은 상용 키트인 RENCK 100(Commissariat Al'energie Atomique제조)으로 수행하는 방사면역 분석시험(RIA)으로 측정한다.

표본들을 중복으로 배양하고 각 튜브를 RIA로 중복측정한다. 혈장레닌활동의 억제 퍼센트는 시험 화합물이 있을때와 없을때에 생성된 Ang I의 양을 비교하여 계산한다. 50%(IC<sub>50</sub>)로 혈장레닌활동을 억제시키는 시험물질의 농축량을 프로비트(Probit)방법으로 구한다.

[시험결과]

시 령 화 합 물	IC <sub>50</sub> (M)
(1)	1.9×10 <sup>-8</sup>
(2)	8.0×10 <sup>-8</sup>
(3)	3.3×10 <sup>-8</sup>
(4)	1.3×10 <sup>-8</sup>
(5)	2.5×10 <sup>-8</sup>
(6)	4.1×10 <sup>-8</sup>
(7)	4.0×10 <sup>-8</sup>
(8)	4.6×10 <sup>-8</sup>
(9)	3.0×10 <sup>-8</sup>
(10)	2.1×10 <sup>-8</sup>
(11)	1.9×10 <sup>-8</sup>
(12)	2.9×10 <sup>-8</sup>
(13)	3.4×10 <sup>-8</sup>
(14)	4.8×10 <sup>-8</sup>
(15)	3.3×10 <sup>-8</sup>
(16)	3.8×10 <sup>-8</sup>
(17)	3.3×10 <sup>-8</sup>
(18)	3.0×10 <sup>-8</sup>
(19)	4.8×10 <sup>-8</sup>
(20)	7.0×10 <sup>-8</sup>
(21)	4.3×10 <sup>-8</sup>
(22)	6.3×10 <sup>-8</sup>
(23)	4.0×10 <sup>-8</sup>
(24)	8.7×10 <sup>-8</sup>
(25)	1.4×10 <sup>-8</sup>
(26)	2.4×10 <sup>-8</sup>
(27)	4.6×10 <sup>-8</sup>
(28)	4.4×10 <sup>-8</sup>
(29)	1.6×10 <sup>-8</sup>
(30)	6.4×10 <sup>-8</sup>
(31)	1.3×10 <sup>-8</sup>
(32)	1.5×10 <sup>-8</sup>
(33)	1.7×10 <sup>-8</sup>
(34)	7.5×10 <sup>-8</sup>
(35)	5.3×10 <sup>-8</sup>
(36)	9.8×10 <sup>-8</sup>
(37)	3.8×10 <sup>-8</sup>
(38)	4.4×10 <sup>-8</sup>
(39)	3.7×10 <sup>-8</sup>
(40)	5.7×10 <sup>-8</sup>

[시험 2]

[시험방법]

2.5-3.5Kg 중량의 시노물구스원숭이(Macaca fascicularis) 암컷이나 수컷을 이용한다.

나트륨방혈은 시험화합물을 주사하기 하루전에 피하에 푸로시미드(furosemide) 15mg/Kg을 주사하고, 30분전에 정맥주사로 10mg/Kg을 주사하여 수행한다. 시험화합물을 동일 물의 묽은 염산(pH 5-6)에 용해시킨후, 평균동맥혈압(MAP)을 진동미터법(oscillometric)으로 측정하기 위한 팔걸이에 공기커프스가 장착된 감금의자(restraining chair)에 앉힌 의식이 깨어있고, 훈련된 원숭이들에게 경구적으로 투여한다(Nippon Colin제품 Model BF-203 NPJ).

평균동맥혈압은 시험화합물을 투여한 후 0(투여전 기준선), 0.5, 1, 2, 3, 4 및 6시간후에 측정한다.

최대 혈압강하효과는 투여전 값에서부터 MAP가 최대 퍼센트로 떨어진 것으로 계산한다. 혈액샘플은 투여한지 0, 0.5, 1, 2, 4 및 6시간후에 원숭이의 앞쪽 전박의 동맥에서 EDTA의 다나트륨염이 피복된 튜브로 채집해서 10분간 원심분리(3000rpm, 4°C)하고, 혈장은 혈장레닌 활동(PRA)의 측정에 사용하도록 채집해둔다.

PRA는 시험 1에 설명한 바와 같은 원리로 Ang I의 생성률로 측정한다.

100 µl의 혈장표본을 안진오텐시나제 억제제(3mM 8-히드록시퀴놀린 술페이트와 5mM 2,3-디메르카르토프로판올, SB-REN-1, SORIN BIOMEDICA, Italy) 용액 100 µl와 혼합한다.

혼합물의 절반(100 µl)을 37°C에서 1시간동안 항온 처리한 후 생성된 Ang I를 상용 RIA 키트(DINABOTT)로 측정한다.

반응 혼합물의 나머지 절반(100 µl)을 4°C로 1시간동안 유지한 후 혈장에 미리 존재한 Ang I를 측정하여 교정한다.

혈장레닌활동(PRA) 억제율 %는 다음의 공식으로 계산한다.

$$\text{억제율 (\%)} = \left(1 - \frac{D_{37} - D_4}{A_{37} - A_4}\right) \times 100$$

A<sub>37</sub> : 시험화합물을 투여하기전에 채집한 혈장을 37°C에서 항온처리시켜 생성된 안지오텐신 I의 양

A<sub>4</sub> : 시험화합물을 투여하기전에 채집한 혈장을 4°C로 유지시켜 생성된 안지오텐신 I의 양

D<sub>37</sub> : 시험화합물을 투여한후 채집된 혈장을 37°C에서 항온처리시켜 생성된 안지오텐신 I의 양

D<sub>4</sub> : 시험화합물을 투여한후 채집된 혈장을 4°C로 유지시켜 생성된 안지오텐신 I의 양

[시험결과]

시험 화합물	투여량[mg/kg (PO)]	최대혈압강하 효과(%)	PRA의 최대 억제율(%)
(5)	32	18	92
(23)	3.2	19	99
(24)	3.2	15	93

다음의 제법과 실시예들은 목적화합물[ I ]의 효과적인 제법을 예시하기 위한 것이며, 목적화합물[ I ]의 제법을 다음의 제법과 실시예에 한정하는 것은 아니다.

이하 제법과 실시예에서 TLC판으로 커에셀겔(Kieselgel) 60F 254(상품명:Merck & Co. 제조)(두께:0.25mm)가 사용되었다.

[제법 1]

건조 염화메틸렌중의 N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(1.02g)과 모르폴린(0.48g)의 혼합물에 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 하이드로클로라이드(1.05g)를 첨가하고 하루밤동안 상온에서 교반한다.

용제가 증발한 후에 잔여물을 에틸아세트에 용해시킨다.

그 용액을 1% 시트르산수용액, 포화중탄산나트륨용액 및 포화염화나트륨용액으로 세척한다.

그후 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 농축하면 4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타알라닐)모르폴린(1.36g)이 된다.

Rf:0.57(메타놀/클로로포름, 10%, v/v)

[제법 2]

4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)모르폴린(1.37g) 용액을 트리플루오로아세트산(20ml)중에서 0°C로 1시간동안 교반한다.

용제가 증발하면 4-(N-메틸-베타-알라닐)모르폴린 트리플루오로아세트산염(1.44g)이 된다.

Rf:0.17(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

[제법 3]

제법 1과 유사한 방법으로 다음의 화합물들이 얻어진다.

(1) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(610mg) 및 티오모르폴린(372mg)으로부터 4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)티오모르폴린(798mg)이 생성된다.

Rf:0.79(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(2) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(610mg) 및 2-아미노티아졸(361mg)으로부터 2-[(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)아미노]-티아졸(639mg)이 생성된다.

Rf:0.63(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(3) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(610mg) 및 2-피콜릴아민(389mg)으로부터 2-[(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)아미노메틸]피리딘(902mg)이 생성된다.

Rf:0.55(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(4) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(610mg) 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린(469mg)으로부터 4-[2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)아미노에틸]모르폴린(931mg)이 생성된다.

Rf:0.53(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(5) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(711mg) 및 2-(2-메틸아미노에틸)피리딘(572mg)으로부터 2-[2-{N-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)-N-메틸아미노}에틸]피리딘(1.08g)이 생성된다.

Rf:0.61(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(6) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(711mg) 및 4-메틸피페라진(421mg)으로부터 1-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)-4-메틸-피페라진(460mg)을 생성한다.

Rf:0.45(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(7) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(508mg) 및 2-(메틸아미노)피리딘(325mg)으로부터 2-[N-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)-N-메틸아미노]피리딘(324.3mg)이 생성된다.

Rf:0.63(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(8) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(711mg) 및 3-피콜릴아민(454mg)으로부터 3-[(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)아미노메틸]피리딘(1.03mg)이 생성된다.

Rf:0.43(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(9) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(813mg) 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(399mg)으로부터 1-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(645mg)이 생성된다.

Rf:0.68(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(10) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(813mg) 및 이소프로필아민(284mg)으로부터 N-이소프로필-N<sup>a</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>a</sup>-메틸-베타-알라닌아미드(893mg)을 생성한다.

Rf:0.62(클로로포름:메타놀, 9.1, v/v)

(11) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(600mg) 및 글리신에틸에스테트라하이드로클로라이드(495mg)으로부터 (N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닐)글리신 에틸에스테르(830mg)이 생성된다.

Rf:0.50(에틸아세테이트)

(12) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(1.02g) 및 디메틸아민하이드로클로라이드(0.45g)으로부터 N,N-디메틸-N<sup>a</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>a</sup>-메틸-베타-알라닌아미드(1.15g)이 생성된다.

Rf:0.50(메타놀:클로로포름, 10%, v/v)

(13) N-t-부톡시카르보닐사르코신(284mg) 및 모르폴린(144mg)으로부터 4-(N-t-부톡시카르보닐사르코실)모르폴린(386mg)이 생성된다.

Rf:0.66(메타놀:클로로포름, 10%, v/v)

(14) N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-D-알라닌(610mg) 및 모르폴린(290mg)으로부터 4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-D-알라닐)모르폴린(738.4mg)이 생성된다.

Rf:41(에틸아세테이트:n-헥산, 3:1, v/v)

(15) N-t-부톡시카르보닐사르코신(568mg) 및 N-메틸-N-페네틸아민(446mg)으로부터 2-[N-(N-t-부톡시카르보닐사르코실)-N-메틸아미노]-에틸벤젠(897.4mg)이 생성된다.

Rf:0.47(에틸아세테이트:n-헥산, 3:1, v/v)

(16) N-t-부톡시카르보닐사르코신(0.95g) 및 디메틸아민하이드로클로라이드(0.45g)으로부터 N,N-디메틸-

$N^a$ -t-부톡시카르보닐사르코신아미드(1.80g)이 생성된다.

Rf:0.41(메타놀/클로로포름, 10% v/v)

(17) N-t-부톡시카르보닐사르코신(473mg) 및 n-부틸아민(201mg)으로부터 N-n-부틸- $N^a$ -t-부톡시카르보닐사르코신아미드(581mg)이 생성된다.

Rf:0.50(에틸아세테이트:벤젠:아세트산, 20:20:1, v/v)

(18) N-t-부톡시카르보닐사르코신(473mg) 및 4-피롤릴아민(297mg)으로부터 4-[(N-t-부톡시카르보닐사르코실)아미노메틸]피리딘(595.3mg)이 생성된다.

Mp:115-116°C

Rf:0.05(메타놀:클로로포름, 1:6, v/v)

(19) N-t-부톡시카르보닐-D-프롤린(455mg) 및 디메틸아민하이드로클로라이드(180mg)으로부터 N,N-디메틸- $N^a$ -t-부톡시카르보닐-D-프롤린아미드(559.1mg)이 생성된다.

Rf:0.27(에틸 아세테이트:벤젠:아세트산, 20:20:1, v/v)

이러한 제법을 통해 생성된 화합물의 t-부톡시카르보닐기는 제법 2와 비슷한 방법으로 제거되고, 이렇게 생성된 트리플루오로 아세트산염 화합물은 제법 33의 출발화합물로 사용된다.

#### [제법 4]

(1) 주위온도에서 메타놀(60ml)중의 N-t-부톡시카르보닐사르코시날(1.50g) 및 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1.63g)의 용액에 메탄올(10ml)중의 시아노보로하이드리드나트륨(544mg)의 용액을 첨가한다. 이 혼합물을 동일온도에서 하루밤동안 교반한다. 용제의 증발후에 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시키고, 1M 중탄산염나트륨용액으로 세척하고, 이어서 물로 세척한후, 황산마그네슘으로 건조시켜 감압하여 농축시킨다. 잔여물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용리액은 클로로포름)로 정제하면 오일형태의 N-[2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)에틸]글리신메틸에스테르(1.04g)이 생성된다.

Rf:0.69(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

(2) 트리플루오로아세트산(15ml)중의 N-[2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-아미노)에틸]글리신 메틸 에스테르(1.06g)을 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 진공중에서 용제를 증발시킨 후, 잔여물을 메타놀(20ml)중의 6N 암모니아에 용해시킨다. 이 용액을 주위 온도에서 30분간 교반하고 진공중에서 농축시키면 기름인 1-메틸-2-피페라지논(490mg)이 생성된다.

Rf:0.28(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

#### [제법 5]

(1) N-t-부톡시카르보닐프롤리날(1.99g) 및 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1.88g)로부터 제법 4의 (1)과 비슷한 방법으로 N-(N-t-부톡시카르보닐-2(S)-피롤리디닐메틸)-글리신 메틸 에스테르(808mg)이 생성된다.

Rf:0.31(에틸 아세테이트)

(2) N-(N-t-부톡시카르보닐-2(S)-피롤리디닐메틸)글리신 메틸 에스테르(800mg)로부터 제법 4의 (2)와 비슷한 방법으로 6(S)-2-옥소-1,4-디아자비시클로[4,3,0]노난(410mg)이 생성된다.

Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, V/V)

#### [제법 6]

0°C로 냉각된 메틸렌클로라이드(30ml)중의 N,N'-디메틸히드라진 디하이드로클로라이드(940mg) 및 트리메틸아민(2.15g)의 용액에 이소부틸 클로로포르메이트(970mg)를 첨가한다. 이 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시키고 그 용액을 1M 중탄산나트륨용액으로 세척하고 이어서 물로 세척한다. 황산나트륨으로 건조시킨다. 용제가 증발되면 기름은 N-이소부톡시카르보닐-N,N'-디메틸히드라진(922mg)이 생성된다.

Rf:0.78(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

#### [제법 7]

다음의 화합물들은 제법 6과 같은 방법으로 생성된다.

(1) N,N'-디메틸히드라진 디하이드로클로라이드(1.33g) 및 모르폴리노카르보닐클로라이드(1.50g)로부터 N-(모르폴리노카르보닐)-N,N'-디메틸히드라진(1.70g)이 생성된다.

Rf : 0.52(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(2) N,N'-디메틸히드라진 디하이드로클로라이드(4.00g) 및 벤질옥시카르보닐 클로라이드(4.8ml)로부터 N-벤질옥시카르보닐-N,N'-디메틸히드라진(4.78g)이 생성된다.

Rf : 0.56(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1 v/v)

(3) 피라졸리딘 디하이드로클로라이드(5.81g) 및 벤질옥시카르보닐 클로라이드(6.624g)로부터 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(8.26g)이 생성된다.



Rf : 0.61(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(4) 퍼 하이드로피리다진 디하이드로클로라이드(6.68g) 및 벤질옥시카르보닐클로라이드(7.123g)로부터 1-벤질옥시카르보닐 퍼 하이드로피리다진(9.20g)이 생성된다.

Rf : 0.29(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

[제법 8]

0°C로 냉각된 건조테트라하이드로푸란(20ml)중의 N,N'-디메틸히드라진 디하이드로클로라이드(1.33g) 및 트리에틸아민(2.02g)의 용액에 이소프로필 이소시아네이트(851ml)을 첨가한다.

이 혼합체를 0°C에서 2시간동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시킨다.

이 용액을 1M의 중탄산나트륨용액으로 세척하고 이어서 물로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시킨다.

용제가 증발하면 기름인 N-(이소프로필카르바모일)-N,N'-디메틸히드라진(771mg)이 생성된다.

Rf : 0.48(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[제법 9]

N,N'-디메틸히드라진 디하이드로클로라이드(1.33g) 및 벤질이소시아네이트(1.33g)으로부터 제법 8과 같은 방법으로 N-(벤질카르바모일)-N,N'-디메틸히드라진(1.07g)이 생성된다.

Rf : 0.47(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[제법 10]

건조테트라하이드로푸란(20ml)중의 N-벤질옥시카르보닐-N,N'-디메틸히드라진(1.2g)의 용액에다 0°C에서 메틸이소시아네이트(352mg)을 첨가한다.

이 혼합물은 0°C에서 6시간동안 교반한다.

용제를 증발시킨 후 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시킨다. 그 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨 용액 및 물로 차례로 세정한 후 황산마그네슘으로 건조시킨다.

용제를 증발시킨 후에 잔여물을 메타놀(20ml)과 물(2ml)에 용해시킨다. 그 용액을 수소 3기압하에서 1시간동안 10% 팔라듐-탄소(100mg)로 수소를 첨가시킨다.

그 용액을 여과하고 진공중에서 농축시키면 기름인 N-(메틸카르바모일)-N,N'-디메틸히드라진(592mg)이 된다.

Rf : 0.42(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[제법 11]

다음의 화합물은 제법 10과 비슷한 방법으로 생성된 것이다.

(1) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(1.237g) 및 이소프로필 이소시아네이트(510.6mg)로부터 1-이소프로필 카르바모일피라졸리딘(845mg)이 생성된다.

Rf : 0.52(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(2) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(1.237g) 및 에틸이소시아네이트(354 μ l)로부터 1-메틸카르바모일피라졸리딘(774mg)이 생성된다.

Rf : 0.42(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

[제법 12]

톨루엔(30ml)에 N-벤질옥시카르보닐-N,N'-디메틸히드라진(1.6g)을 가한 용액에 트리클로로메틸 클로로포르메이트(0.533ml)를 첨가한다. 그 용액을 30분동안 환류시킨 후에 0°C에서 디메틸아민(672mg 및 트리에틸아민(2.0g)을 첨가한다. 반응혼합물은 주위온도에서 2시간동안 교반한다. 용제가 증발하고 나면 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시킨다.

이 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨용액 및 물로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다.

용제가 증발한 후 잔여물을 메타놀(20ml)과 물(20ml)에 용해시킨다. 그 용액을 수소 3기압하에서 1시간동안 10% 팔라듐-탄소(100mg)로 수소를 첨가시킨다.

그 용액을 여과시키고 진공중에서 농축시키면 기름인 N-(N,N-디메틸카르바모일)-N,N'-디메틸히드라진(820mg)이 된다.

Rf : 0.47(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[제법 13]

-78°C로 냉각된 건조테트라하이드로푸란(100ml)에 N-t-부톡시카르보닐사르코시날(3.46g)을 가한 용액에 건조테트라하이드로푸란(200ml)에 브롬화 이소펜틸(30.8g) 및 마그네슘(4.86g)을 가하여 만들어지는 브롬화 이소펜틸마그네슘용액을 적하(滴下)한다.

첨가를 완료한 후에 반응혼합물이 주위온도까지 상승되도록 한 후 온도에서 4시간동안 교반한다.

여기에 포화수성염화암모니아(200ml)를 첨가한 후 최종혼합물은 디에틸에테르(300ml×2)로 추출한다.

혼합된 추출물은 황산마그네슘으로 건조되어 감압하에서 농축시킨다. 잔여물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액은 n-헥산중의 20% 에틸아세테이트)로 정제되어 1-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)-2-히드록시-5-메틸헥산(3.96g)이 된다.

Rf : 0.52(헥산 : 에틸아세테이트 2 : 1, v/v)

#### [제법 14]

솔폭시화디메틸(20ml)에 1-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)-2-히드록시-5-메틸헥산(2.45g) 및 트리에틸아민(3.03g)을 가한 용액에 삼산화황피리딘 복합체를 빙탕냉각(ice-bath Cooling)하에 첨가한다.

혼합물을 주위온도로 하루밤동안 교반한 후, 반응혼합물을 얼음물(100ml)에 넣는다. 혼합물을 디에틸 에테르(100ml×2)로 추출한다. 그 추출물을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조한 후 감압하에서 농축한다.

잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액은 n-헥산중의 20% 에틸아세테이트)로 정제하면 1-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)-2-옥소-5-메틸헥산(2.15g)이 된다.

Rf : 0.73(헥산 : 에틸아세테이트, 5 : 2, v/v)

#### [제법 15]

0℃로 냉각된 염화메틸렌(20ml)에 N-t-부톡시카르보닐-N,N'-디메틸-에틸렌디아민(1.0g) 및 트리에틸아민(537mg)을 가한 용액에 염화 모르폴리노카르보닐(794mg)을 첨가한다.

그 혼합물을 0℃에서 1시간동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시키고 그 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨 및 물로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다.

용제가 증발하면 기름인 N-t-부톡시카르보닐-N'-(모르폴리노카르보닐)-N,N'-디메틸에틸렌디아민(1.11g)이 된다.

Rf : 0.62(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

#### [제법 16]

다음의 화합물들은 제법 15과 비슷한 방법으로 생성된다.

(1) N-t-부톡시카르보닐-N,N'-디메틸에틸렌디아민(1.2g) 및 염화이소부티릴(668ml)로부터 N-t-부톡시카르보닐-N'-이소부티릴-N,N'-디메틸에틸렌디아민(1.42g)이 생성된다.

Rf : 0.31(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

(2) N-t-부톡시카르보닐-N,N'-디메틸에틸렌디아민(850mg) 및 염화 이소발레릴(0.55ml)로부터 N-t-부톡시카르보닐-N'-이소발레릴-N,N'-디메틸-에틸렌디아민(1.17g)이 생성된다.

Rf : 0.75(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(3) 1-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-4-메틸아미노부탄(500mg) 및 염화모르폴리노카르보닐(363mg)로부터 1-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-4-[N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노]부탄(478mg)이 생성된다.

Rf : 0.30(에틸아세테이트)

(4) 1-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-3-메틸아미노프로판(600mg), 염화모르폴리노카르보닐(444mg) 및 트리에틸아민(301mg)로부터 1-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-3-[N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노]프로판(930mg)이 생성된다.

Rf : 0.34(에틸아세테이트)

(5) 1-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-5-메틸아미노펜탄(576mg), 염화모르폴리노카르보닐(374mg) 및 트리에틸아민(253mg)으로부터 1-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]-5-[N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노]펜탄(881mg)이 생성된다.

Rf : 0.74(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

#### [제법 17]

무수염화메틸렌(22ml)에 5-(N-t-부톡시카르보닐아미노)발레르산(2.173g) 및 모르폴린(1.045g)을 가한 혼합물에 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염화수소(2.30g)를 조금씩 0-5℃에서 첨가한다.

동온도에서 3시간동안 교반한 후 용제를 진공중에서 증발시키고 잔여물을 에틸아세테이트(100ml)와 물(100ml)에 용해시킨다. 유기질층을 0.5N염산(100ml), 물(100ml), 수성중탄산나트륨(100ml), 물(100ml) 그리고 소금물(100ml)로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨다.

용제가 증발하면 기름인 4-[5-(N-t-부톡시카르보닐아미노)발레릴]모르폴린(1.668g)이 생성된다.

Rf : 0.37(에틸아세테이트)

## [제법 18]

건조 N,N-디메틸포름아미드(20ml)에 4-[5-(N-t-부톡시카르보닐아미노)-발레릴]모르폴린(1.656g)를 가한 용액에 질소분위기하 0-5°C에서 수소화나트륨(60% 광유에 분산된 것 : 374mg)과 요오드화메틸(2.462g)을 첨가한다.

실온에서 6시간동안 교반한 후 반응혼합물은 에틸아세테이트(200ml) 및 물(200ml)에 부가된다.

유기질층을 0.5N 염산(200ml), 물(200ml), 수성중탄산나트륨(200ml), 물(20ml) 그리고 염수(200ml)로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제를 증발시키면 기름인 4-[5-[N-메틸-N-t-부톡시카르보닐아미노)-발레릴]모르폴린(1.093g)이 생성된다.

Rf : 0.38(에틸아세테이트)

## [제법 19]

에틸아세테이트(60ml)에 N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(6.097g) 및 트리에틸아민(4.18ml)을 가한 혼합물에 0-5°C에서 2-브로모아세트페논(5.972g)을 조금씩 첨가한다.

주위온도에서 하루밤동안 교반한 후 용제를 증발시키고 최종잔여물을 에틸아세테이트(200ml)에 용해시킨다.

그 용액을 0.5N 염산(200ml), 물(200ml), 수성중탄산나트륨(200ml), 물(200ml) 그리고 염수(200ml)로 차례로 세정시키고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제를 증발시키면 기름인 N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타 알라닌페나실에스테르(8.54g)가 생성된다.

Rf : 0.53(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

## [제법 20]

(1) 5-(N-t-부톡시카르보닐아미노)발레르산(2.173g) 및 이소프로필아민(673mg)로부터 제법 17과 비슷한 방법으로 N-이소프로필-5-(N-t-부톡시카르보닐아미노)발레르아미드(1.524g)을 생성한다.

mp : 93.5-95°C

Rf : 0.46(에틸아세테이트)

(2) N-이소프로필-5-(N-t-부톡시카르보닐아미노)발레르아미드(1.502g) 및 요오드화메틸(4.591g)로부터 제법 18과 비슷한 방법으로 N-이소프로필-N-메틸-5-(N-메틸-N-t-부톡시카르보닐아미노)발레르아미드(1.399g)을 생성한다.

Rf : 0.19(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

## [제법 21]

(1) 5-(N-t-부톡시카르보닐아미노)발레르산(2.716g) 및 요오드화메틸(14.20g)로부터 제법 18과 비슷한 방법으로 메틸5-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)발레레이트(563mg)이 생성된다.

Rf : 0.62(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

(2) 메타놀(6ml) 및 1N 수산화나트륨용액(3.41ml)에 메틸 5-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)발레레이트(557mg)를 가한 혼합물을 상온에서 1시간동안 교반한다. 그 용액을 진공중에서 농축시키고 잔여물은 물(20ml)과 디에틸에테르(20ml)에 넣는다. 수성층은 분리시켜 1N 염산으로 산성화하고 에틸아세테이트로 추출한다.(20ml × 3)

추출물은 취합하여 물(40ml × 2)과 염수(40ml)로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨다.

용제를 증발시키면 기름인 5-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)발레르산(470mg)이 생성된다.

Rf : 0.43(클로로포름 : 메타놀 : 아세트산, 16 : 1 : 1 v/v)

(3) 5-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)발레르산(454mg) 및 이소프로필아민(132mg)으로부터 제법 17과 비슷한 방법으로 N-이소프로필-5-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)발레르아미드(384mg)이 생성된다.

Rf : 0.17(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

## [제법 22]

(1) 4-(N-t-부톡시카르보닐아미노)부티르산(2.03g) 및 모르폴린(0.88g)로부터 제법 17과 비슷한 방법으로 4-[4-(N-t-부톡시카르보닐아미노)부티릴]모르폴린(1.73g)이 생성된다.

Rf : 0.50(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(2) 제법 18과 비슷한 방법으로 4-[4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)부티릴]-모르폴린이 생성된다.

Rf : 0.58(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

## [제법 23]

(1) 4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)부티르산(3.26g) 및 이소프로필아민(0.91g)로부터 제법 17과 비슷한 방법으로 N-이소프로필-4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)-부티르아미드(3.13g)이 생성된다.

Rf : 0.62(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(2) 제법 18과 비슷한 방법으로 N-이소프로필-N-메틸-(4-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)부티르아미드)가 생성된다.

Rf : 0.72(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[제법 24]

(1) N-t-부톡시카르보닐-베타-알라닌(28.38g) 및 요오드화메틸(102.1g)로부터 제법 18과 비슷한 방법으로 N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌 메틸에스테르(15.12g)이 생성된다.

Rf : 0.61(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

(2) 메타놀(20ml)과 물(20ml)에 N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌 메틸에스테르(3.911g)를 가한 용액에 4°C에서 붕소소화나트륨(6.81g)을 조금씩 첨가하고 그 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반한다. 그 용액을 진공에서 농축하고 잔여물을 에틸아세테이트(100ml)와 0.5N 염산(100ml)중에서 분리한다. 분리된 유기질층은 0.5N 염산(100ml), 물(100ml), 수성중탄산나트륨(100ml), 물(100ml) 그리고 염수(100ml)로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제를 증발시키면 기름인 3-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로판올(2.48g)이 생성된다.

Rf : 0.28(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

(3) 염화메틸렌(25ml)에 3-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로판올(2.40g)과 트리에틸렌아민(2.07g)을 가한 용액을 0°C로 냉각시키고, 염화메탄술포닐(1.883g)으로 처리한다. 0-4°C에서 1시간동안 교반한 후, 용액을 진공중에서 증발시킨다. 잔여물을 에틸아세테이트(25ml)와 물(50ml)로 분리한다. 분리된 유기질층을 0.5N 염산(50ml), 물(50ml), 수성중탄산나트륨(50ml), 물(50ml) 그리고 염수(50ml)로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제가 증발하고 나면 기름인 3-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로필메탄 술포네이트(3.742g)가 생성된다.

Rf : 0.18(에틸아세테이트)

(4) 무수테트라하이드로푸란(12ml)에 수소화나트륨(336mg : 60% 기름중에 분산된 것)을 가한 교반현탁액에 테트라하이드로푸란(10ml)중의 3-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로필 메탄술포네이트(2.139g) 용액을 5분에 걸쳐 적하한다. 30분동안 교반한 후 그 혼합물을 0°C로 냉각하고, 0-5°C에서 2-메틸-1-프로판티올(758ml)을 적하한다. 그 혼합물을 그후 주위온도까지 상승시킨 후 24시간동안 교반한다.

위와 같은 조건에서 추가로 수소화나트륨(168mg)과 2-메틸-1-프로판티올(379mg)을 첨가한다. 또다시 16시간동안 교반한 후 용제를 증발시키고, 최종잔여물을 에틸아세테이트(100g)에 용해시킨다. 그 용액을 0.5N 염산(100ml), 물(100ml), 수성중탄산나트륨(100ml), 물(100ml) 그리고 염수(100ml)로 차례로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조한 후, 농축시킨다. 잔여물을 n-헥산 및 에틸아세테이트의 혼합물을 용리액으로, 실리카겔로 크로마토그래피를 시행하면 기름인 3-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로필이소부틸설파이드(595mg)이 생성된다.

Rf : 0.83(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

[제법 25]

(1) N,N-디메틸포름아미드(10ml)에 2-(N-t-부톡시카르보닐)아미노에탄티올(3.55g)을 가한 용액에 냉탕냉각하에서 2.2N 수산화나트륨(10ml) 용액을 첨가한다.

그 혼합물을 주위온도에서 20분동안 교반하고, N,N-디메틸포름아미드(2ml)에 2-요오드프로판(3.74g)을 가한 용액을 빙탕냉각하에 첨가한다. 주위온도에서 1시간동안 교반한 후에 그 혼합물을 냉수(20g)에 투입한다. 그 혼합물을 10% 염산으로 중화시키고 나서 에틸아세테이트(40ml × 2)로 추출한다.

그 추출물은 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조한 후 감압하에서 농축한다. 잔여물을 헥산 및 에틸아세테이트(8 : 1, v/v)의 혼합물을 용리액으로 하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하면, 2-(N-t-부톡시카르보닐아미노)에틸 이소프로필 설파이드(3.88g)가 생성된다.

Rf : 0.46(헥산 : 에틸아세테이트 5 : 1, v/v)

(2) 제법 18과 비슷한 방법으로 2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)에틸이소프로필 설파이드를 수득한다.

Rf : 0.55(헥산 : 에틸아세테이트 5 : 1, v/v)

[제법 26]

(1) 0°C로 냉각된 건조염화메틸렌(10ml)중의 N-t-부톡시카르보닐-N-메틸-베타-알라닌(610mg)의 용액에 염화옥사릴(439ml)과 3방울의 N,N-디메틸포름아미드를 첨가한다. 그 혼합물을 같은 온도에서 30분간 교반한다.

용제를 증발시킨 후에 잔여물을 건조염화메틸렌(10ml)에 용해시키고, 2-메르카프토피리딘(350mg)을 0°C에서 그 용액에서 첨가한다. 동온도에서 그 혼합물을 4시간동안 교반한다. 용제가 증발한 후, 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시키고, 그 용액을 0.5% 염산, 1M 중탄산나트륨용액 그리고 물로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제를 증발시키면 비결정분말인 S-2-피리딜-3-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로판티오에이트(490mg)가 생성된다.

Rf : 0.61(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

(2) 0°C로 냉각된 건조테트라하이드로푸란(20ml)에 S-2-피리딜 3-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)프로판티오에이트(490mg)를 가한 용액에 건조테트라하이드로푸란(30ml)에 브롬화 이소부틸(1.13g) 및 마그

네슘(200mg)을 가하여 제조한 브롬화 이소부틸마그네슘용액에 적정첨가하고, 그 혼합물을 같은 온도로 1 시간동안 교반한다.

그 반응혼합물은 포화수성염화암모늄(50ml)에 주입한다. 최종 잔여물은 디에틸에테르(50ml × 2)로 추출하여, 그 혼합추출물을 황산마그네슘으로 건조하고 농축하면 기름인 1-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)-3-옥소-5-헥산-(400mg)이 생성된다.

Rf : 0.64(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)

[제법 27]

(1) 에틸렌디아민(308g)과 메틸이소부티레이트(87.15g)의 혼합물을 80°C에서 15시간 교반한다. 감압하에서 과도한 에틸렌디아민을 제거하고난 후에 잔여물을 에틸아세테이트(100ml)에 용해시킨다. 불용물질을 여과해내고 그 여과액을 농축시키고 증류하면 N-이소부틸에틸렌디아민(84.45g)이 생성된다.

bp : 106-108°C/1mmHg

(2) 영화메틸렌(1 l)에 디-t-부틸디카보네이트(137.5g)를 가한 용액을 냉탕냉각하에서 영화메틸렌(1 l) 중의 N-이소부틸에틸렌디아민(82.02g)의 용액에 점적첨가한다.

주위온도에서 그 혼합물을 3시간동안 교반한 후, 용제를 감압하에서 증발시킨다. 잔여물이 n-헥산-에틸아세테이트(2 : 1, v/v, 1.6 l)로부터 재결정되면 N-t-부톡시카르보닐-N'-이소부틸에틸렌디아민(117.6g)이 생성된다.

mp : 116-117°C

(3) N-t-부톡시카르보닐-N'-이소부틸에틸렌디아민(105g), 요오드화메틸(85.2ml) 및 60% 수소화나트륨(38.3g)으로부터 제법 18과 비슷한 방법으로 N-t-부톡시카르보닐-N'-이소부틸-N,N'-디메틸에틸렌디아민(129g)을 생성한다.

Rf : 0.59(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

제법 13 내지 27에서 얻어진 화합물중 t-부톡시카르보닐기는 제법 2와 비슷한 방법으로 제거되고, 이렇게 생성된 트리플루오로아세트산 영화화합물들은 제법 33의 출발화합물로 이용된다.

[제법 28]

다음의 화합물들은 제법 15와 비슷한 방법으로 제조된다.

(1) 영화아세틸(195.9 μl)과 1-벤질옥시카르보닐 페 하이드로피리다진(550.7mg)로부터 1-아세틸-2-벤질옥시카르보닐 페 하이드로피리다진(647mg)이 생성된다.

Rf : 0.68(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(2) 영화부티릴(287.3 μl)과 1-벤질옥시카르보닐 페 하이드로피리다진(550.7mg)으로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-부티릴 페 하이드로피리다진(782mg)이 생성된다.

Rf : 0.79(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(3) 1-벤질옥시카르보닐 페 하이드로피리다진(220.3mg) 및 영화이소부티릴(116 μl)로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-이소부티릴 페 하이드로피리다진(320mg)이 생성된다.

Rf : 0.84(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(4) 1-벤질옥시카르보닐 페 하이드로피리다진(220.3mg)과 영화벤조일(127 μl)로부터 1-벤조일-2-벤질옥시카르보닐 페 하이드로피리다진(350mg)을 생성한다.

Rf : 0.76(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(5) 1-벤질옥시카르보닐 페 하이드로피리다진(220.3mg)과 영화사이클로헥실카르보닐(148 μl)로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-사이클로헥실카르보닐 페 하이드로피리다진(427mg)이 생성된다.

Rf : 0/83(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(6) 영화아세틸(78.2 μl)와 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(206.2mg)으로부터 1-아세틸-2-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(222mg)이 생성된다.

Rf : 0.66(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(7) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(1.237g)과 영화이소부티릴(696 μl)로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-이소부티릴피라졸리딘(1.796g)이 생성된다.

Rf : 0.82(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(8) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(825mg)과 영화메톡시아세틸(366 μl)로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-메톡시아세틸피라졸리딘(973mg)이 생성된다.

Rf : 0.74(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(9) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(1.237g)과 영화모르폴리노카르보닐(0.897g)로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-모르폴리노카르보닐피라졸리딘(1.797g)이 생성된다.

Rf : 0.76(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

## [제법 29]

다음의 화합물들은 제법 1과 비슷한 방법으로 생성된다.

(1) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(1.237g)와 4-디메틸아미노부티르산염화수소(1.01g)로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-(4-디메틸아미노부티릴)피라졸리딘(1.47g)을 생성한다.

Rf : 0.62(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(2) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(825mg)과 히푸르산(717mg)으로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-벤조일아미노아세틸피라졸리딘(1.36g)이 생성된다.

Rf : 0.68(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(3) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(2.475g)과 N-t-부톡시카르보닐-L-로이신(2.988g)으로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-(N-t-부톡시카르보닐-L-로이실)피라졸리딘(4.25g)이 생성된다.

Rf : 0.88(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(4) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(1.718g)과 N-아세틸-L-로이신(1.442g)으로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-(N-아세틸-L-로이실)피라졸리딘(2.35g)이 생성된다.

Rf : 0.70(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(5) 1-벤질옥시카르보닐피라졸리딘(2.475g)과 N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>m</sup>-토실-L-히스티딘(4.913g)으로부터 1-벤질옥시카르보닐-2-(N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>m</sup>-토실-L-히스티딜)피라졸리딘(2.442g)을 생성한다.

Rf : 0.72(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

제법 28과 29에서 수득된 벤질옥시카르보닐기는 제법 10과 비슷한 방법으로 제거하여, 이렇게 생성된 화합물은 제법 33에서 출발화합물로 사용된다.

## [제법 30]

피페라진(1.034g)과 t-부톡시카르보닐글리신(2.102g)로부터 제법 1과 비슷한 방법으로 t-부톡시카르보닐글리실피페라진(2.13g)이 생성된다.

mp : 169-170.5°C

Rf : 0.48(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

## [제법 31]

건조테트라하이드로푸란(10ml)에 벤질 2(S)-히드록시-3-페닐프로피오네이트(256mg)를 가한 용액에 트리클로로메틸 클로로포르메이트(0.122ml)을 첨가한다. 그 혼합물을 18시간동안 환류시킨다. 그 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 모르폴린(348mg)을 첨가한다. 그 혼합물을 같은 온도로 3시간동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후 잔여물을 에틸아세테이트(40ml)에 용해시킨다. 이 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축시킨다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액으로 n-헥산중의 25% 에틸아세테이트를 사용)로 정제하면 기름인 벤질 2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피오네이트(367mg)이 생성된다.

Rf : 0.52(에틸아세테이트 : n-헥산, 2 : 1, v/v)

## [제법 32]

건조 테트라하이드로푸란(10ml)에 벤질 2(S)-히드록시-3-페닐프로피오네이트를 가한 용액에 트리클로로메틸 클로로포르메이트(0.244ml)를 첨가한다. 그 혼합물은 18시간동안 환류시킨다.

그 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 건조테트라하이드로푸란(10ml)에 4-(N-메틸-베타-알라닐)모르폴린 트리플루오로아세트산염(1.44g)과 트리에틸아민(701mg)을 가한 용액을 첨가한다.

그 혼합물을 주위온도에서 2시간동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시킨다.

이 용액을 50% 염산, 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시켜 감압하에서 농축시킨다. 잔여물은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액은 n-헥산중의 50% 에틸아세테이트)로 정제되어 기름인 벤질 2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(726mg)을 생성한다.

Rf : 0.49(에틸아세테이트)

## [제법 33]

다음의 화합물들은 제법 31 혹은 32와 비슷한 방법으로 생성된다.

(1) 벤질 2(S)-(N,N-디에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.64(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)

(2) 벤질 2(S)-(2-메톡시에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.63(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)

- (3) 벤질 2(S)-(N-메톡시카르보닐메틸-N-메틸-아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.29(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (4) 벤질 2(S)-[N-(2-히드록시에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.67(에틸아세테이트)
- (5) 벤질 2(S)-(N'-아세틸-N'-메틸-N-메틸히드라지노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.38(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)
- (6) 벤질 2(S)-(2(S)-메톡시카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.36(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (7) 벤질 2(S)-(N-n-부틸-N-에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.69(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (8) 벤질 2(S)-(N-메틸-N-펜-에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.58(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (9) 벤질 2(S)-(2(R)-메톡시카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.35(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (10) 벤질 2(S)-(N-n-부틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.67(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (11) 벤질 2(S)-(N-메틸-N-페닐아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.65(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (12) 벤질 2(S)-(2(S)-히드록시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.19(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (13) 벤질 2(S)-헥사메틸렌 이미노카르보닐옥시-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.62(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (14) 벤질 2(S)-(2(R)-히드록시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.16(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (15) 벤질 2(S)-[N-(1(R)-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.58(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 3, v/v)
- (16) 벤질 2(S)-[N-(2-디메틸아미노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.43(에틸아세테이트)
- (17) 벤질 2(S)-(N-모르폴리노카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.35(에틸아세테이트)
- (18) 벤질 2(S)-(N-디메틸아미노카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.44(에틸아세테이트)
- (19) 벤질 2(S)-[N-(n-부틸아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
mp : 48-50°C  
Rf : 0.61(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 3, v/v)
- (20) 벤질 2(S)-[N-(4-피콜릴아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
mp : 98-100°C  
Rf : 0.60(클로로포름 : 메타놀, 6 : 1, v/v)
- (21) 벤질 2(S)-[N-(N-메틸-N-펜에틸아미노카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.52(n-헥산 : 에틸아세테이트, 3 : 1, v/v)
- (22) 벤질 2(S)-(2(R)-디메틸아미노카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.31(에틸아세테이트)
- (23) 벤질 2(S)-(6(S)-2-옥소-1,4-디아자비 시클로(4.3.0)-노난-4-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.42(에틸아세테이트)

- (24) 벤질 2(S)-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.41(에틸아세테이트)
- (25) 벤질 2(S)-(3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.38(에틸아세테이트)
- (26) 벤질 2(S)-(N-이소부톡시카르보닐메틸-N-메틸-아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.69(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (27) 벤질 2(S)-(N-메틸-N-페네틸옥시카르보닐-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.72(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (28) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(5-메틸-2-옥소헥실)-아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.62(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (29) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-히드록시-5-메틸헥실)-아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.42(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)
- (30) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-옥소프로폭시카르보닐메틸)-아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.82(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)
- (31) 벤질 2(S)-[N{2-(에톡시카르보닐메틸아미노카르보닐)-에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.88(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)
- (32) 벤질 2(S)-(2(S)-메톡시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.92(에틸아세테이트)
- (33) 벤질 2(S)-[N-{2-(2-모르폴리노에틸아미노카르보닐)-에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.59(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)
- (34) 벤질 2(S)-[N-{2-(2-피콜릴아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.21(에틸아세테이트)
- (35) 벤질 2(S)-[N-[2-[N-{2-(2-피리딜)에틸}-N-메틸아미노카르보닐]에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.15(에틸아세테이트)
- (36) 벤질 2(S)-[N-{2-(3-피콜릴아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.11(에틸아세테이트)
- (37) 벤질 2(S)-[N-[2-[N-(2-피리딜)-N-메틸아미노카르보닐]-에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.25(에틸아세테이트)
- (38) 벤질 2(S)-[N-(2-이소프로필아미노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.67(에틸아세테이트)
- (39) 벤질 2(S)-[N-{2-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)-에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.47(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)
- (40) 벤질 2(S)-[N-(2-티오모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.76(에틸아세테이트)
- (41) 벤질 2(S)-[N-{2-(2-티아졸릴아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.83(에틸아세테이트)
- (42) 벤질 2(S)-[N-{2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.83(에틸아세테이트)
- (43) 벤질 2(S)-(2-이소프로필카르바모일피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.73(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)



- (44) 벤질 2(S)-[N'-(메틸카르바모일)-N,N'-디메틸-히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.68(에틸아세테이트)
- (45) 벤질 2(S)-[N'-(N,N-디메틸카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.79(에틸아세테이트)
- (46) 벤질 2(S)-[N'-(모로폴리노카르보닐)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.36(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)
- (47) 벤질 2(S)-[N'-(이소프로필카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.77(에틸아세테이트)
- (48) 벤질 2(S)-[N'-(벤질카르바모일)-N,N'-디메틸-히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.42(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)
- (49) 벤질 2(S)-[N'-이소부톡시카르보닐-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.36(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)
- (50) 벤질 2(S)-[N-(2-히드록시에틸)-N-에틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.64(에틸아세테이트)
- (51) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-[2-(N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노)에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.43(에틸아세테이트)
- (52) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소부틸릴-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.57(에틸아세테이트)
- (53) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-[2-이소발레릴-N-메틸아미노 에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.64(에틸아세테이트)
- (54) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-[4-(N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노)부틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.34(에틸아세테이트)
- (55) 벤질 2(S)-[N-(4-모르폴리노카르보닐부틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.34(에틸아세테이트)
- (56) 벤질 2(S)-히드록시-3-페닐프로피오네이트(513mg), 3-히드록시피페리딘염화수소(551mg) 및 트리에틸아민(405mg)으로부터 벤질 2(S)-(3-히드록시피페리디노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트(490mg)이 생성된다.  
Rf : 0.70(에틸아세테이트)
- (57) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-펜아실옥시카르보닐에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.78(에틸아세테이트)
- (58) 벤질 2(S)-[N-[4-(N-메틸-N-이소프로필카르바모일)부틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.59(에틸아세테이트)
- (59) 벤질 2(S)-[N-(4-이소프로필카르바모일부틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.56(에틸아세테이트)
- (60) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-[3-N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노]프로필]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.31(에틸아세테이트)
- (61) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(3-모르폴리노카르보닐프로필)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.20(에틸아세테이트 : n-헥산, 5 : 1, v/v)
- (62) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-{3-(N-이소프로필-N-메틸카르바모일)프로필}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트  
Rf : 0.48(에틸아세테이트 : n-헥산, 5 : 1, v/v)
- (63) 벤질 2(S)-히드록시-3-페닐프로피오네이트(1.36g)과 N-t-부톡시카르보닐-N,N'-디메틸에틸렌디아민(1.0g)로부터 벤질 2(S)-[N-메틸-N-{2-N-t-부톡시카르보닐-

N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(1.6g)가 생성된다.

Rf : 0.59(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

(64) 벤질 2(S)-[N-(3-이소부틸 티오프로필)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.53(n-헥산 : 에틸아세테이트, 1 : 1, v/v)

(65)

2(S)-[N-메틸-N-[5-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}-펜틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐-프로피오네이트 벤질

Rf : 0.43(에틸아세테이트)

(66) 벤질 2(S)-메틸-N-(3-이소프로필카르바모일프로필)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.32(에틸아세테이트 : n-헥산, 5 : 1, v/v)

(67) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(3-옥소-5-메틸헥실)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.52(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)

(68) 벤질 2(S)-[N-(2-이소프로필티오에틸)-N-메틸-아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.46(n-헥산 : 에틸아세테이트, 2 : 1, v/v)

(69) 벤질 2(S)-(2-아세틸 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.41(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(70) 벤질 2(S)-(2-부틸 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.68(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(71) 벤질 2(S)-(2-이소부틸 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.66(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(72) 벤질 2(S)-(2-베조일 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.66(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(73) 벤질 2(S)-(2-씨클로헥실카르보닐 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.72(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(74) 벤질 2(S)-(2-아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.25(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(75) 벤질 2(S)-(2-이소부틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.50(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(76) 벤질 2(S)-(2-메톡시아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.20(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(77) 벤질 2(S)-[2-(4-디메틸아미노부틸)피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.17(클로로포름 : 메타놀 9 : 1, v/v)

(78) 벤질 2(S)-(2-벤조일아미노아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.19(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(79) 벤질 2(S)-(2-메틸카르바모일피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.67(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(80) 벤질 2(S)-(2-모르폴리노카르보닐피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.45(에틸아세테이트)

(81) 벤질 2(S)-[2-(N-t-부톡시카르보닐-L-로이실)-피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.50(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(82) 벤질 2(S)-[2-(N-아세틸-L-로이실)피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.30(에틸아세테이트)

(83) 벤질 2(S)-[2-(N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>l</sup>m-토실-L-히스티딜)피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.18(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(84) 벤질 2(S)-(4-메틸피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.25(에틸아세테이트)

(85) 벤질 2(S)-(4-메틸카르바모일피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.21(에틸아세테이트)

(86) 벤질 2(S)-[4-(t-부톡시카르보닐글리실)피페라진-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.33(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(87) 벤질 2(S)-[4-(모르폴리노카르보닐)피페라진-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.49(에틸아세테이트)

(88) 벤질 2(S)-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.61(에틸아세테이트)

(89) 벤질 2(S)-(2-옥사졸리디논-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.41(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(90) 벤질 2(S)-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.81(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(91) 벤질 2(S)-(3-티아졸리딘카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

mp : 75-75.5°C

Rf : 0.75(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(92) 벤질 2(S)-티오모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.82(에틸아세테이트 : n-헥산, 1 : 1, v/v)

(93) 벤질 2(S)-(2(R)-메틸-3(R)-디메틸카르바모일-모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.64(에틸아세테이트)

(94) 벤질 2(S)-(2(S)-이소부틸-4-메틸-3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.73(에틸아세테이트)

(95) 벤질 2(S)-(6(S)-3(S)-모르폴리노카르보닐메틸-2-옥소-1,4-디아자비시클로[4.3.0]노난-4-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트

Rf : 0.78(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

#### [제법 34]

아세트산(10ml)에 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-펜아실옥시카르보닐에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(1.0g)를 가한 용액에 아연가루(1.0g)를 상온에서 조금씩 첨가한다.

2시간동안 교반한 후 아연가루(0.2g)을 첨가한다. 반응혼합물을 동일온도에서 하룻밤동안 교반하여 여과한 후 그 여과액을 진공중에서 증발시킨다. 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)와 0.5N 염산(30ml)에 용해시킨다.

유기질층을 1N 수산화나트륨용액(20ml × 3)으로 추출한다. 혼합한 수성추출물을 1N 염산으로 pH 2로 산화시키고 클로로포름(50ml × 3)로 추출한다.

추출물을 염수로 세정하고 황산마그네슘으로 건조한다. 용제가 증발하고 나면 기름인 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐-프로피오네이트(543mg)이 생성된다.

Rf : 0.11(클로로포름 : 메타놀 : 아세트산, 16 : 1 : 1, v/v)

#### [제법 35]

무수염화메틸렌(10ml)에 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(460mg)와 이소부틸아민(143ml)을 가한 혼합물에 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디아미드하이드로클로라이드(274mg)을 0-5°C에서 조금씩 첨가한다.

동일온도에서 3시간동안 교반한 후 용제를 진공에서 증발시키고 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시킨다.

그 용액을 0.5N 염산(30ml), 물(30ml), 수성중탄산나트륨(30ml), 물(30ml) 및 염수(30ml)로 차례로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조한다.

용제를 증발시키면 기름인 벤질 2(S)-[N-메틸-(2-이소부틸카르바모일에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(440mg)이 생성된다.

Rf : 0.59(에틸아세테이트)

## [제법 36]

다음의 화합물들은 제법 35와 비슷한 방법으로 제조된다.

(1) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)-아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(460mg)과 N-메틸아닐린(154mg)으로부터 벤질 2(S)-[N-{2-(N-메틸-N-페닐카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(510mg)이 생성된다.

Rf : 0.74(에틸아세테이트)

(2) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(846mg)과 N-메틸-N-이소부틸아민(230mg)으로부터 벤질 2(S)-[N-{2-(N-메틸-N-이소부틸카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(586mg)이 생성된다.

Rf : 0.70(에틸아세테이트)

(3) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(771mg)와 N-메틸-N-(2-피코릴)아민(257mg)로부터 벤질 2(S)-[N-2-{N-메틸-N-(2-피코릴)카르바모일}에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(941mg)이 생성된다.

Rf : 0.26(에틸아세테이트)

(4) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(578mg)과 씨클로펜틸아민(154mg)으로부터 벤질 2(S)-[N-(2-씨클로펜틸카르바모일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(543mg)이 생성된다.

Rf : 0.33(에틸아세테이트)

(5) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(578mg)과 2-메톡시에틸아민(136mg)로부터 벤질 2(S)-[N-{2-(2-메톡시에틸카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(517mg)이 생성된다.

Rf : 0.60(에틸아세테이트)

(6) 벤질 2(S)-[N-메틸-N-(2-카르복시에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(787mg)과 4-아미노모르폴린(251mg)으로부터 벤질 2(S)-[N-(2-모르폴리노카르바모일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(721mg)이 생성된다.

Rf:0.09(에틸아세테이트)

## [제법 37]

염화메틸렌(10ml)에 벤질 2(S)-(3-히드록시피페리디노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트(477mg)을 가한 용액에 중크롬산피리디늄(0.99g)을 첨가하고, 그 혼합물을 하룻밤동안 상온에서 교반한다.

그 혼합물을 디에틸에테르 및 염화메틸렌을 용리액으로 해서 플로리실(상표명:플로리딘 공업제)(60-100 메쉬)컬럼에 통과시킨다.

감압하에 농축하면 벤질 2(S)-(3-옥소피페리디노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트(278mg)이 생성된다.

Rf:0.65(n-헥산:에틸아세테이트, 1:1, v/v)

## [제법 38]

제법 37과 비슷한 방법으로 벤질 2(S)-(3-옥소피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트가 생성된다.

Rf:0.55(n-헥산:에틸아세테이트, 1:1, v/v)

## [제법 39]

벤질 2(S)-[N-(3-이소부틸티오프로필)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(120mg)의 빙냉각된 염화메틸렌(3ml) 용액에 m-클로로 퍼 벤조산(117mg)을 조금씩 첨가한다. 첨가가 완료되면, 냉탕을 제거하고 반응혼합물을 4시간 동안 교반한다.

그 용액을 에틸아세테이트(20ml)로 희석하고 10% 수성중황나트륨(20ml × 2), 물(20ml), 포화수성중탄산나트륨(20ml × 2), 물(20ml) 그리고 염수로 계속하여 세정하고 난 후 황산마그네슘으로 건조한다. 용제를 증발시키면 기름인 벤질 2(S)-[N-(3-이소부틸술폰프로필)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(145mg)이 생성된다.

Rf:0.15(n-헥산:에틸아세테이트, 1:1, v/v)

## [제법 40]

제법 39와 유사한 방법으로 벤질 2(S)-[N-(2-이소프로필술폰노일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트가 생성된다.

Rf:0.58(에틸아세테이트:n-헥산, 2:1, v/v)

## [제법 41]

0°C로 냉각시킨 염화메틸렌(7ml)에 벤질 2(S)-(3-티아졸리딘카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트(371mg)

를 혼합한 것에 80% m-클로로 퍼 벤조산(215mg)을 첨가한다.

그 혼합물을 30분 동안 같은 온도에서 교반한다. 10% 아황산나트륨 수용액과 염화메틸렌을 여기에 첨가하고, 그 혼합물을 분리시킨다. 분리된 수성층을 염화메틸렌(2번)으로 추출한다. 혼합추출물을 포화탄산수소나트륨용액과 포화염화나트륨용액으로 차례로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조한 후 감압하에서 농축한다. 생성된 결정들을 n-헥산으로 세정하면 벤질 2(S)-(1-옥소-티아졸리딘-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트(350mg)이 제조된다.

mp:84-85°C

Rf:0.29(에틸아세테이트)

[제법 42]

제법 41과 비슷한 방법으로 벤질 2(S)-(1-옥소티오모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트가 생성된다.

mp:100-101°C

Rf: 0.24(에틸아세테이트)

[제법 43]

염화메틸렌(7ml)에 벤질 2(S)-(3-티아졸리딘카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트(371mg)를 혼합한 용액에 80% m-클로로퍼 벤조산(431mg)을 첨가한다. 그 혼합물을 상온에서 2일간 혼합한다.

그후 10% 아황산나트륨수용액과 염화메틸렌을 여기에 첨가하고 그 혼합물을 분리한다. 수성층을 염화메틸렌으로 추출한다. 혼합된 추출물을 포화탄산수소나트륨용액으로 2번, 포화염화나트륨용액으로 1번 차례로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조한 후 감압하에서 농축하면 벤질 2(S)-(1,1-디옥소티아졸리딘-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트(330mg)이 생성된다.

mp:110.5-111.5°C

Rf:0.84(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[제법 44]

제법 43과 유사한 방법으로 벤질 2(S)-(1,1-디옥소티오모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오네이트가 생성된다.

mP:77-78°C

Rf:0.46(에틸아세테이트:n-헥산, 1:1, v/v)

[제법 45]

메타놀(20ml)에 벤질 2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피오네이트(300mg)을 혼합한 용액을 1시간 동안 수소 3기압으로 10% 팔라듐-탄소(30mg)로 수소를 첨가시킨다.

그 용액을 여과시켜 진공중에서 농축하면 기름인 2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피온산(220mg)이 생성된다.

Rf:0.59(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

[제법 46]

메타놀(150ml)와 물(10ml)에 벤질 2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(726mg)를 가한 용액을 1시간 동안 수소 3기압하에서 10% 팔라듐-탄소(80mg)로 수소를 첨가한다.

그 용액을 여과한 후 진공중에서 농축시키면 2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산(573mg)이 생성된다.

mp:120-124°C

Rf:0.67(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

[제법 47]

다음의 화합물들은 제법 45 혹은 46과 유사한 방법으로 생성된다.

(1) 2(S)-[N,N-디에틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

Rf:0.71(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

(2) 2(S)-(2-메톡시에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.55(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

(3) 2(S)-(N-메톡시카르보닐에틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.60(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

(4) 2(S)-[N-(2-히드록시에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

- Rf:0.38(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (5) 2(S)-(N'-아세틸-N'-메틸-N-메틸히드라지노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.64(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (6) 2(S)-(2(S)-메톡시카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.50(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (7) 2(S)-(N-n-부틸-N-에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.49(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (8) 2(S)-(N-메틸-N-펜에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (9) 2(S)-(2(R)-메톡시카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.50(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (10) 2(S)-(N-n-부틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (11) 2(S)-(N-메틸-N-페닐아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (12) 2(S)-(2(S)-히드록시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.31(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (13) 2(S)-헥사메틸렌아미노카르보닐옥시-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (14) 2(S)-(2(R)-히드록시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.28(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (15) 2(S)-[N-(1(R)-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.26(메타놀/클로로포름, 10%, v/v)  
 0.75(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (16) 2(S)-[N-(2-디메틸아미노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
 mp: 138-144°C  
 Rf:0.63(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (17) 2(S)-(N-모르폴리노카르보닐에틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.16(메타놀/클로로포름, 10%, v/v)  
 0.53(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (18) N 2(S)-(N-디메틸아미노카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.51(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (19) 2(S)-[N-(n-부틸아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.53(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (20) 2(S)-(N-(4-피콜릴아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.08(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (21) 2(S)-[N-(N-메틸-N-펜에틸아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.66(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (22) 2(S)-(2(R)-디메틸아미노카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.38(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)  
 (23) 2(S)-(6(S)-2-옥소-1,4-디아자비세클로[4.2.0]노난-4-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.44(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (24) 2(S)-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
 Rf:0.25(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

- (25) 2(S)-(3-옥소피페라진-1-카르보닐옥소)-3-페닐프로피온산  
Rf:0.30(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (26) 2-(S)-(N-이소부톡시카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
Rf:0.29(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (27) 2(S)-(N-메틸-N-펜에틸옥시카르보닐메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
Rf:0.31(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (28) 2(S)-[N-메틸-N-(5-메틸-2-옥소헥실)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.18(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (29) 2(S)-[N-메틸-N-(2-히드록시-5-메틸헥실)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.19(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (30) 2(S)-[N-메틸-N-(2-옥소프로폭시카르보닐메틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.24(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (31) 2(S)-[N-{2-(에톡시카르보닐메틸아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.14(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (32) 2(S)-(2(S)-메톡시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산  
Rf:0.57(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (33) 2(S)-[N-{2-(2-모르폴리노에틸아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.16(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (34) 2(S)-[N-{2-(2-피콜릴아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.31(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (35) 2(S)-[N-[2-[N-{2-(2-피리딜)에틸}-N-메틸아미노카르보닐]에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.31(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (36) 2(S)-[N-{2-(3-피콜릴아미노카르보닐)메틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.16(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (37) 2(S)-[N-[2-{N-(2-피리딘)-N-메틸아미노카르보닐}에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.34(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (38) 2(S)-[N-(2-이소프로필아미노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.40(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (39) 2(S)-[N-{2-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.12(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (40) 2(S)-[2-이소프로필카르바모일피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.54(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (41) 2(S)-[N'-(메틸카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.51(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (42) 2(S)-[N'-(N,N-디메틸카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.63(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (43) 2(S)-[N'-(모르폴리노카르보닐)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.08(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (44) 2(S)-[N'-(이소프로필카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.53(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (45) 2(S)-[N'-(벤질카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.40(에틸아세테이트:벤젠:메타놀:아세트산, 20:20:1, v/v)

- (46) 2(S)-[N'-이소부톡시카르보닐-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.34(에틸아세테이트:벤젠:아세트산, 20:20:1, v/v)
- (47) 2(S)-[N-(2-하이드록시에틸)-N-에틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.32(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (48) 2(S)-[N-메틸-N-[2-{N-포르폴리노카르보닐}-N-메틸아미노}에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.33(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (49) 2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소부틸-N-메틸아미노)-에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
mp: 104-109°C  
Rf:0.43(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (50) 2-(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소발레릴-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
mp: 108-110°C  
Rf:0.54(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (51) 2-(S)-[N-메틸-N-[4-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}부틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.21(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (52) 2(S)-[N-{2-(N-메틸-N-페닐카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.25(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (53) 2(S)-[N-{2-(N-메틸-N-이소부틸카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.35(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (54) 2-(S)-[N-(4-모르폴리노카르보닐부틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.27(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (55) 2(S)-[3-옥소피페리디노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (56) 2(S)-[N-메틸-N-(2-이소부틸카르바모일)에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.24(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (57) 2(S)-[N-{4-(N-메틸-N-이소프로필카르바모일)부틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.44(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (58) 2(S)-[N-{4-이소프로필카르바모일부틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.30(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (59) 2(S)-[N-메틸-N-[3-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}프로필]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.21(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (60) 2(S)-[N-메틸-N-(3-모르폴리노카르보닐프로필)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.18(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (61) 2(S)-[N-메틸-N-{3-(N-이소프로필-N-메틸카르바모일)프로필}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.19(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)
- (62) 2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (63) 2(S)-[N-[2-{N-메틸-N-(2-피콜릴)카르바모일}에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.19(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (64) 2(S)-[N-(2-시클로펜틸카르바모일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.30(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (65) 2(S)-[N-{2-(2-메톡시에틸카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산  
Rf:0.21(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)
- (66) 2(S)-[N-(2-모르폴리노카르바모일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산



- Rf:0.16(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (67) 2(S)-[N-메틸-N-[5-{N-(모르폴리카르보닐)-N-메틸아미노}펜틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.33(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)  
 (68) 2(S)-[N-메틸-N-(3-이소프로필카르바모일프로필)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.16(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)  
 (69) 2(S)-[N-메틸-N-(3-옥소-5-메틸헥시)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.17(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)  
 (70) 2(S)-(2-아세틸퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.41(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (71) 2(S)-(2-부티릴퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.52(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (72) 2(S)-(2-이소부티릴퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.49(클로로포름:아세트산:메타놀, 16:1:1, v/v)  
 (73) 2(S)-(2-벤조일퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.47(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (74) 2(S)-(2-시클로헥실카르보닐퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.55(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (75) 2(S)-(2-아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.22(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (76) 2(S)-(2-이소부티릴카르보닐피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.36(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (77) 2(S)-(2-메톡시아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산]
- Rf:0.32(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (78) 2(S)-[2-(4-디메틸아미노부티릴)피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.17(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (79) 2(S)-(2-벤조일아미노아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.32(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (80) 2(S)-(2-메틸카르바모일피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.48(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (81) 2(S)-(2-모르폴리노카르보닐피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.21(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (82) 2(S)-[2-(N-t-부톡시카르보닐-L-로이실)피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.40(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (83) 2(S)-[2-(N-아세틸-L-로이실)피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.22(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (84) 2(S)-[2-(N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>m</sup>-토실-L-히스티딜)-피라졸리딘-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.16(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (85) 2(S)-(4-메틸피페리진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.18(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)  
 (86) 2(S)-(4-메틸카르바모일피페리진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산
- Rf:0.11(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)  
 (87) 2(S)-[4-(t-부톡시카르보닐글리실)피페리진-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산
- Rf:0.24(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(88) 2(S)-[4-(모르폴리노카르보닐)피페라진-1-카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

Rf:0.13(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(89) 2(S)-(3-옥소피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.46(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(90) 2(S)-(2-옥사졸리디논-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.15(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(91) 2(S)-(2(R)-메틸-3(R)-디메틸카르보닐모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.40(클로로포름:메타놀:아세트산, 30:1:1, v/v)

(92) 2(S)-(2(S)-이소부틸-4-메틸-3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.45(클로로포름:메타놀:아세트산, 30:1:1, v/v)

(93) 2(S)-(6S)-3(S)-모르폴리노카르보닐메틸-2-옥소-1,4-디아자비씨클로[4.3.0]노난-4-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.10(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

#### [제법 48]

0°C로 냉각된 메타놀(5ml)에 벤질 2(S)-[N-(2-티오모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(418mg)을 가한 용액에 1N 수산화나트륨수성용액(1.33ml)를 첨가한다.

그 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반한다. 메타놀을 증발시킨 후에 잔여 알칼리성수용액을 클로로포름(5ml×2)으로 세정한다.

수성용액을 5% 염산으로 pH2까지 산화시키고 에틸아세테이트(10ml×2)로 추출한다. 추출물을 물(10ml)과 포화염화나트륨용액(10ml)으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축하면 2(S)-[N-(2-티오모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산(315mg)이 생성된다.

Rf:0.56(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

#### [제법 49]

메타놀(10ml)에 벤질  
2(S)-[N-(2-이소프로필티오에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오네이트(623mg)을 혼합한 용액에 1N 수산화칼륨(3ml)를 상온에서 첨가하고, 1시간 동안 상온에서 교반한다.

이용액을 진공중에서 농축하고 그 잔여물을 물(20ml)과 디에틸에테르(20ml)로 분리한다. 수성층은 분리시켜 10% 염산으로 pH2까지 산화시키고, 산물을 클로로포름으로 (20ml×2) 추출한다.

추출물을 물(30ml)로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제를 증발시키면 2(S)-[N-(2-이소프로필티오에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산(495mg)이 생성된다.

Rf:0.84(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

#### [제법 50]

다음의 화합물들은 제법 48 혹은 49와 유사한 방법으로 생성된다.

(1) 2(S)-[N-{2-(2-티아졸릴아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

Rf:0.56(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(2) 2(S)-[N-{2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

Rf:0.48(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(3) 2(S)-[N-(3-이소부틸티오프로필)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

Rf:0.38(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(4) 2(S)-[N-(3-이소부틸술폰프로필)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

Rf:0.14(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(5) 2(S)-[N-(2-이소프로필술폰에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산

Rf:0.58(클로로포름:메타놀:아세트산, 8:1:1, v/v)

(6) 2(S)-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.37(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(7) 2(S)-(3-티아졸리딘카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf:0.44(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(8) 2(S)-(1-옥소티아졸리딘-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

mp: 148.5-149.5°C

Rf: 0.17(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(9) 2(S)-(1,1-디옥소티아졸리딘-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

Rf: 0.19(에틸아세테이트)

(10) 2(S)-티오모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피온산

Rf: 0.54(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(11) 2(S)-(1-옥소티오모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

mp: 162-163°C

Rf: 0.19(클로로포름:메타놀:아세트산, 16:1:1, v/v)

(12) 2(S)-(1,1-디옥소티오모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피온산

mp: 92.5-93.5°C

#### [제법 51]

(1) 건조 테트라하이드로푸란(500ml)에 브롬화이소펜틸(46.4g)과 마그네슘(7.47g) 가하여 제조된 이소펜틸브롬화마그네슘 용액을 -78°C로 냉각된 건조테트라하이드로푸란(200ml)에 N-t-부톡시카르보닐-L-시클로헥실알라닌(7.73g)을 가한 용액에 적하한다. 첨가를 완료한 후 반응혼합물을 2시간 동안 상온까지 가온하고, 포화수성염화암모늄(500ml)에 주입한다. 최종혼합물을 에테르(500ml×2)로 추출하고 그 추출물을 합하여 황산마그네슘으로 건조시킨 후 증발시키면 기름(10.1g)이 생성된다.

잔여물을 실리카겔(1kg) 컬럼크로마토그래피(용리액으로 핵산중의 10% 에틸아세테이트)로 정제하면, 2(S)-t-부톡시카르보닐아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(3.03g)이 생성된다.

Rf: 0.67(벤젠:에틸아세테이트, 4:1, v/v)

$[\alpha]_D^{20}$ : -23.46° (Cl, 0, MeOH)

(2) 트리플루오로아세트산(10ml)에 2(S)-t-부톡시카르보닐아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(600mg)을 가한 용액을 30분 동안 0°C에서 교반한다. 용제를 증발시킨후 잔여물을 에틸아세테이트(20ml)에 용해시킨다. 그 용액을 포화중탄산나트륨 용액으로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 진공중에서 증발시키면 기름인 2(S)-아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(412mg)이 생성된다.

Rf: 0.63(클로로포름:메탄올:아세트산, 8:1:1, v/v)

(3) 0°C로 냉각시킨 건조염화메틸렌(60mg)에 N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딘(2.77g)과 2(S)-아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(1.49g)를 가한 용액에 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(1.25g)를 첨가한다. 그 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(200ml)에 용해시키고 그 용액을 0.5% 염산, 포화중탄산나트륨용액 및 물로 차례로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축한다. 잔여물을 실리카겔컬럼 크로마토그래피(용리액으로 클로로포름중의 1% 메타놀)로 정제하면 비결정분말인 2(S)-(N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딜)아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(1.61g)이 생성된다.

mp: 55-58°C

Rf: 0.56(벤젠:에틸아세테이트:아세트산, 20:20:1, v/v)

(4) 트리플루오로아세트산(20ml)에 2(S)-(N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딜)아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(1.20g)을 가한 용액을 -5°C에서 3시간 동안 교반한다. 진공중에서 그 혼합물을 농축시킨 후에 그 잔여물을 에틸아세테이트(100ml)에 용해시킨다. 그 용액을 포화중탄산나트륨 용액으로 세정한 후 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공중에서 농축시키면 기름인 2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딜)아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(982mg)이 생성된다.

Rf: 0.67(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

#### [제법 52]

(1) 염화수소(58.2g)/디옥산(400ml) 중의 2(S)-t-부톡시카르보닐아미노-1-시클로헥실-3-히드록시-6-메틸헵탄(100g) 용액을 20 내지 30°C에서 1.5시간 동안 교반한다.

염화메틸렌(500ml)과 물(500ml)을 여기에 첨가하고 분리된 수성층을 염화메틸렌(300ml)로 추출한다. 유리기질 층을 합하여 5% 염산(400ml), 25% 암모니아수(300ml) 및 물(300ml)로 차례로 세척한다. 용제를 증발시키고 유성잔여물을 이소프로필알콜(420ml)에 용해시킨다. 상기 용액을 물(52ml)과 이소프로필알콜(570ml)중의 L-타아타아르산(34.09g) 용액에 70 내지 80°C에서 적하한다.

냉각후에, 최종침전물을 여과시켜 수거하여 건조시키면 2(S)-아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸

헵탄의 조(粗) L-타르타르산염(51.9g)이 생성된다.

mp: 114-119°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -9.5° (c=1.0m 50% 함수메타놀)

(2) 이 조화합물(51.9g)을 환류하에서 이소프로필알콜(986ml)에 용해시킨다. 그 용액을 여과하고 물(52ml)을 여과액에 첨가한다. 냉각후에 최종침전물을 여과시켜 수거하여 건조시키면 정제된 2(S)-아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(46.7g)의 L- 타아타아르산염이 (46.7g) 생성된다.

mp: 119-122°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -10.5° (c=1.0, 50% 함수메타놀)

(3) 정제된 2(S)-아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(46.7g)의 L-타아타아르산염 및 염화메틸렌(374ml)의 혼합물에 25% 암모니아수(140ml)와 물(47ml)을 첨가한다. 분리된 유기질층을 물(140ml)로 세정시키고, 용제를 증발시키면 2(S)-아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(28.1g)이 생성된다.

[실시예 1]

0°C로 냉각된 건조염화메틸렌(20ml)에 2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피온산(86mg)과 2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딜)아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(150mg)를 가한 용액에 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(60mg)를 첨가한다. 이 혼합물을 6시간 동안 같은 온도에서 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시킨다. 이 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨용액 및 물로 차례로 세정하여 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축한다. 잔여물을 N,N-디메틸포름아미드(20ml)에 용해시킨 후에 상온에서 피리딘하이드로클로라이드(326mg)을 그 용액에 첨가한다. 그 혼합물을 같은 온도로 2시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시킨다.

그 용액을 물, 1M 중탄산나트륨용액 및 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축시킨다.

잔여물을 실리카겔박층 크로마토그래피(클로로포름:메탄올, 8:1, v/v)로 정제시키면 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-(2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피오닐)-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(98.2mg)이 생성된다.

mp: 91-95°C

Rf: 0.61(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

[실시예 2]

0°C로 냉각시킨 건조염화메틸렌(30ml)에 2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산(499mg)과 2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딜)아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(300mg)을 혼합한 용액에 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드(140mg)를 첨가한다. 그 혼합물을 5°C에서 하룻밤동안 교반한다.

용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시킨다. 이 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨용액과 물과 차례로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켜 감압하에서 농축시킨다.

잔여물을 N,N-디메틸포름아미드(20ml)에 용해시킨 후에 피리딘 하이드로클로라이드(650mg)을 상온에서 그 용액에 첨가한다.

그 혼합물을 동일온도에서 2시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 그 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시킨다.

그 용액을 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축시킨다. 그 잔여물을 실리카겔박층 크로마토그래피(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)로 정제하면 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-(2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐)-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(221mg)이 생성된다.

mp: 80-87°C

Rf: 0.48(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

[실시예 3]

0°C로 냉각된 건조염화메틸렌(10ml)에 2(S)-[N-메틸-N-[2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산(222mg)을 혼합한 용액에 염화 옥살릴(0.051ml)를 첨가하고 3방울의 N,N-디메틸포름아미드를 첨가한다. 그 혼합물을 동일온도에서 1시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 건조염화메틸렌(5ml)에 용해시키고 그 용액을 0°C에서 염화메틸렌(10ml)에 2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딜)아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(300mg) 및 트리에틸아민(57mg)을 혼합한 용액에 첨가한다.

그 혼합물을 동일온도에서 3시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)

에 용해시키고, 그 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨용액 그리고 물로 차례로 세정시키고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축시킨다. 잔여물을 N,N-디메틸포름아미드(10ml)에 용해시킨 후에, 피리딘하이드로클로라이드(650mg)을 주위온도에서 그 용액에 첨가한다. 그 혼합물을 2시간 동안 동일온도에서 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시키고, 그 용액을 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조한 후 진공중에서 농축한다. 잔여물을 실리카겔박층 크로마토그래피(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)로 정제하면 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-[N-메틸-N-{2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(297mg)이 생성된다.

mp:69-74°C

Rf:0.45(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

[실시예 4]

0°C로 냉각된 건조염화메틸렌(20ml)에 2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소부틸릴-N-메틸아미노)에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산(217mg)을 혼합한 용액에 염화옥살릴(0.054ml)와 세방울의 N,N-디메틸포름아미드를 첨가한다. 그 혼합물을 같은 온도에서 1시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 건조염화메틸렌(5ml)에 용해시키고 그 용액을 0°C에서 염화메틸렌(10ml)에 2(S)-[N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>im</sup>-토실-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(300mg) 및 트리에틸아민(63mg)을 혼합한 용액에 첨가한다.

그 혼합물을 갖춘 온도에서 3시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시키고, 그 용액을 5% 염산, 1M 중탄산나트륨용액 및 물로 차례로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축시킨다.

잔여물을 N,N-디메틸포름아미드(15ml)에 용해시킨 후, 주위온도에서 피리딘하이드로클로라이드(650mg)을 여기에 첨가한다.

그 혼합물을 같은온도에서 2시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시키고, 그 용액을 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 진공중에서 농축시킨다.

잔여물을 실리카겔박층 크로마토그래피(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)로 정제하면 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소부틸릴-N-메틸아미노)에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(295mg)이 생성된다.

mp:68-72°C

Rf:0.46(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

[실시예 5]

다음의 화합물들은 실시예 1 내지 4와 유사한 방법으로 생성된다.

(1) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-[N,N-디에틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp:75-79°C

Rf:0.61(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(2) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-[2-(2-메톡시에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp:80-84°C

Rf:0.45(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(3) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-[N-메톡시카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp:84-87°C

Rf:0.55(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(4) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-[N-(2-히드록시에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp:82-86°C

Rf:0.57(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(5) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-[N'-아세틸-N'-메틸-N-메틸-히드라지노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp:88-92°C

Rf:0.68(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(6) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(2(S)-메톡시카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:71-76°C

Rf:0.31(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(1) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-n-부틸-N-에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:67-71°C

Rf:0.27(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(8) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-메틸-N-펜에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:66-69°C

Rf:0.30(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(9) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(2(R)-메톡시카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:73-79°C

Rf:0.41(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(10) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-n-부틸-N-에틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:67-71°C

Rf:0.40(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(11)

2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-메틸-N-페닐아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:83-87°C

Rf:0.38(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(12) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(2(S)-(2(S)-히드록시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:94-101°C

Rf:0.29(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(13) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-헥사메틸렌이미노카르보닐옥시-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:71-77°C

Rf:0.36(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(14) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(2(R)-하이드록시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:93-99°C

Rf:0.30(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(15) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-{N-(1(R)-모르폴리노카르보닐에틸)-N-에틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:92-97°C

Rf:0.42(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(16) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-{N-(2-디메틸아미노카르보닐에틸)-N-에틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:55-60°C

Rf:0.39(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(17)

2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-모르폴리노카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:91-94°C

Rf:0.49(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(18) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-디메틸아미노카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:79-83°C

Rf:0.40(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(19)

2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-{N-(n-부틸아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:77-81°C

Rf:0.55(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(20) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-{N-(4-피콜릴아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:80-89°C

Rf:0.36(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(21) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-{N-(N-메틸-N-펜에틸아미노카르보닐메틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:72-80°C

Rf:0.42(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(22) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(2(R)-디메틸아미노카르보닐피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:100-102°C

Rf:0.70(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(23)

2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(6(S)-2-옥소-1,4-디아자비세클로[4,3,0]-노난-4-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:91-96°C

Rf:0.42(메타놀/클로로포름, 10:1, v/v)

(24) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:81-85°C

Rf:0.38(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(25) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:108-112°C

Rf:0.48(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(26)

2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-이소부톡시카르보닐메틸-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:58-60°C

Rf:0.62(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(27) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(N-메틸-N-펜-에틸옥시카르보닐메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:54-57°C

Rf:0.64(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(28) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-메틸-N-(5-메틸-2-옥소헥실)아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:65-67°C

Rf:0.38(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(29) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-메틸-N-(2-히드록시-5-메틸헥실)아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:76-78°C

Rf:0.24(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(30) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-메틸-N-(2-옥소프로폭시카르보닐메틸)아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:65-68°C

Rf:0.78(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(31) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-{2-(에톡시카르보닐메틸아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:72-75°C

Rf:0.44(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(32) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2(S)-메톡시메틸피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:72-77°C

Rf:0.44(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(33) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-{2-(2-모르폴리노에틸아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:60-64°C

Rf:0.26(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(34) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-{2-(2-피콜릴아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:64-68°C

Rf:0.40(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(35) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-[2-[N-{2-(2-피리딜)아틸}-N-메틸아미노카르보닐]에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:55-58°C

Rf:0.17(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(36) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-[2-(3-피콜릴아미노카르보닐)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:67-71°C

Rf:0.44(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(37) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(N-[2-{N-(2-피리딜)-N-메틸아미노카르보닐]에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:73-77°C

Rf:0.27(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(38) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-(2-이소프로필아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄



mp:78-83°C

Rf:0.49(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(39) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-{2-(4-메틸피페라진-1-카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로필]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:65-71°C

Rf:0.17(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(40)

2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-(2-티오모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:66-72°C

Rf:0.45(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(41) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-{2-(2-티아졸릴아미노카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:100-106°C

Rf:0.45(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(42) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-{2-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카르보닐)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:67-73°C

Rf:0.48(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(43) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-이소프로필카르바모일피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:86-89°C

Rf:0.46(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

(44) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N'-(메틸카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:112-116°C

Rf:0.50(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(45) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(N'-(N,N-디메틸카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:75-79°C

Rf:0.54(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(46)

2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N'-(모르폴리노카르보닐)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:86-92°C

Rf:0.42(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(47) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N'-(이소프로필카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:94-99°C

Rf:0.54(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(48) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N'-(벤질카르바모일)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:99-104°C

Rf:0.31(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(49) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(N'-이소부톡시카르보닐-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N

$\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:74-77°C

Rf:0.24(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

(50) 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-{N-(2-히드록시에틸)-N-에틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:80-84°C

Rf:0.53(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)

(51) 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소발레릴-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:68-72°C

Rf:0.44(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

[52] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-[N-메틸-N-[4-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}부틸]아미노 카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:64-67°C

Rf:0.35(클로로포름:메타놀, 10:1, v/v)

[53] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-[N-{2-(N-메틸-N-페닐카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:67-71°C

Rf:0.47(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[54] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-[N-{2-(N-메틸-N-이소부틸카르바모일)에틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:73-79°C

Rf:0.50(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[55] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-{N-(4-모르폴리노카르보닐부틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:72-78°C

Rf:0.48(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[56] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-{3-옥소퍼페리디노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:86-90°C

Rf:0.41(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[57] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-[N-메틸-N-(2-이소부틸카르바모일)에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:79-83°C

Rf:0.54(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[58] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-[N-{4-(N-메틸-N-이소프로필카르바모일)부틸}-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:64-71°C

Rf:0.46(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[59] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-{N-(4-이소프로필카르바모일)-N-메틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N $\alpha$ -메틸-L-히스티딜]아미노-1-시클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp:74-80°C

Rf:0.41(클로로포름:메타놀, 9:1, v/v)

[60] 2(S)-[N $\alpha$ -[2(S)-[N-메틸-N-[3-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}프로필]아미노카르보닐옥시]-

3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 62-66°C

Rf : 0.51(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[61] 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-(3-모르폴리노카르보닐프로필)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 60-63°C

Rf : 0.39(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(62) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-{3-(N-이소프로필-N-메틸카르바모일)프로필}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 70-73°C

Rf : 0.41(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(63) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 61-65°C

Rf : 0.50(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(64) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-[2-{N-메틸-N-(2-피콜릴)카르바모일}에틸]-N-메틸카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 65-69°C

Rf : 0.48(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(65) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-(2-씨클로펜틸카르바모일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 86-92°C

Rf : 0.68(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(66) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-[2-(2-메톡시에틸카르바모일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 67-74°C

Rf : 0.40(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(67) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-(2-모르폴리노카르바모일)에틸]-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 92-98°C

Rf : 0.39(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

[68]

2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-(3-이소부틸티오프로필)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 62-68°C

Rf : 0.53(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(69) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-(3-이소부틸술포닐프로필)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 77-82°C

Rf : 0.57(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(70) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[5-{N-모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}펜틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 58-61°C

Rf : 0.33(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(71)

2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-메틸-N-(3-이소프로필카르바모일프로필)아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 62-66°C

Rf : 0.38(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(72) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-메틸-N-(3-옥소-5-메틸헥실)아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 68-72°C

Rf : 0.32(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(73) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-(2-이소프로필티오에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시}3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 70-74°C

Rf : 0.46(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(74) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{N-(2-이소프로필술폰닐에틸(-N-메틸아미노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐)-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 68-71°C

Rf : 0.42(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(75) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-아세틸 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 80-84°C

Rf : 0.39(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(76) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-부티릴 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 73-77°C

Rf : 0.58(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

[77] 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-이소부티릴 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 73-81°C

Rf : 0.36(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(78) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-벤조일 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 77-82°C

Rf : 0.49(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(79) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-씨클로헥실카르보닐 퍼 하이드로피리다진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄.

mp : 70-76°C

Rf : 0.38(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(80) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 77-82°C

Rf : 0.30(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(81) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-이소부티릴피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헥탄

mp : 66-73°C

Rf : 0.33(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(82) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-메톡시아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티

딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 80-84°C

Rf : 0.34(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(83)

2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{2-(4-디메틸아미노부틸릴)피라졸리딘-1-카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 58-63°C

Rf : 0.05(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(84) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-벤조일아미노아세틸피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 98-102°C

Rf : 0.35(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(85) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-메틸카르바모일피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 80-83°C

Rf : 0.40(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(86) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(2-모르폴리노카르보닐피라졸리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 79-87°C

Rf : 0.28(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(87) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{2-(N-t-부톡시카르보닐-L-로이실)피라졸리딘-1-카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 83-89°C

Rf : 0.39(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(88) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{2-(N-아세틸-L-로이실)피라졸리딘-1-카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 85-93°C

Rf : 0.26(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(89) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{2-(N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-L-히스티딜)피라졸리딘-1-카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 74-81°C

Rf : 0.21(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(90) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(4-메틸피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 82-86°C

Rf : 0.19(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(91) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-(4-메틸카르바모일피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 107-112°C

Rf : 0.37(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(92)

2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{4-(t-부톡시카르보닐글리실)피페라진-1-카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 84-89°C

Rf : 0.19(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(93) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-{4-(모르폴리노카르보닐)피페라진-1-카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-

히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 81-88°C

Rf : 0.24(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(94) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(3-옥사피롤리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 80-84°C

Rf : 0.40(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(95) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(2-옥사졸리디논-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 82-89°C

Rf : 0.25(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(96) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 69-74°C

Rf : 0.38(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(97) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(3-티아졸리딘카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 76-82°C

Rf : 0.34(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(98)

2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(1-옥소티아졸리딘-3-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 90-96°C

Rf : 0.22(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(99) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(1,1-디옥소티아졸리딘-3-크로보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 89-95°C

Rf : 0.32(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(100) 2(S)-N<sup>α</sup>-{2(S)-(티오모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 78-82°C

Rf : 0.36(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(101) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(1-옥소티오모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 90-96°C

Rf : 0.23(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(102) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(1,1-디옥소티오모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 99-103°C

Rf : 0.31(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(103) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{(2(S)-(2(R)-메틸-3(R)-디메틸카르바모일모르폴리노카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 92-97°C

Rf : 0.45(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(104) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(2(S)-이소부틸-4-메틸-3-옥소피페라진-1-카르보닐옥시)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 88-92°C

Rf : 0.50(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(105) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-(6(S)-3(S)-모르폴리노카르보닐메틸-2-옥소-1,4-디아자비세클로[4,3,0]노난-4-카르보닐옥소)-3-페닐프로피오닐}-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 113-117°C

Rf : 0.37(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[실시예 6]

(1) 0°C로 냉각된 건조 N,N-디메틸포름아미드(30ml)에 N-t-부톡시카르보닐-L-히스티딘(363mg)과 2(S)-아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(294mg)을 혼합한 용액에 건조 N,N-디메틸포름아미드(5ml)와 트리에틸아민(144mg)에 디페닐포스포릴아지드(390mg)을 혼합한 용액을 첨가한다.

그 혼합물을 상온에서 하룻밤 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시키고, 그 용액을 10% 시트르산용액, 포화중탄산나트륨 용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축한다.

잔여물을 실리카겔컬럼크로마토그래피(용리액은 클로로포름)로 정제하면 비결정분말인 2(S)-(N-t-부톡시카르보닐-L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(384mg)이 생성된다.

mp : 96-100°C

Rf : 0.47(클로로포름 : 메타놀 : 아세트산, 8 : 1 : 1, v/v)

(2) 트리플루오로아세트산(10ml)에 2(S)-(N-t-부톡시카르보닐-L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(383mg)을 혼합한 용액을 0°C에서 30분간 교반한다. 그 혼합물을 진공중에서 농축한 후에 그 잔여물을 에틸아세테이트(20ml)에 용해시킨다. 그 용액을 포화중탄산나트륨용액으로 세정하고 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공중에서 농축시키면 비결정분말인 2(S)-(L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(275mg)이 생성된다.

mp : 126-130°C

Rf : 0.11(클로로포름 : 메타놀 : 아세트산, 8 : 1 : 1, v/v)

(3) 0°C로 냉각된 건조 N,N-디메틸포름아미드(20ml)에 2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피온산(120mg)과 2(S)-(L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(142mg)을 가한 혼합물에 건조 N,N-디메틸포름아미드(5ml)와 트리에틸아민(40mg)에 디페닐포스포릴아지드(108mg)을 혼합한 용액을 첨가한다.

그 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시킨다. 그 용액을 1M 중탄산나트륨 용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조한 후 감압하에서 농축시킨다. 그 잔여물을 실리카겔박층크로마토그래피(클로로포름:메타놀, 6:1, v/v)로 정제하면 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-(2(S)-모르폴리노카르보닐옥시-3-페닐프로피오닐)-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(177mg)이 생성된다.

Rf : 0.63(클로로포름 : 메타놀, 6 : 1, v/v)

[실시예 7]

다음의 화합물들은 실시예 6과 유사한 방법으로 제조된다.

(1)

2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-N,N-디에틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐]-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 73-77°C

Rf : 0.49(클로로포름 : 메타놀, 6 : 1, v/v)

(2) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-{N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐}-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 82-86°C

Rf : 0.49(클로로포름 : 메타놀, 9 : 1, v/v)

(3) 2(S)-[N<sup>α</sup>-{2(S)-{N'-(모르폴리노카르보닐에틸)-N,N'-디메틸히드라지노카르보닐옥시}-3-페닐프로피오닐}-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄

mp : 76-80°C

Rf : 0.48(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

[실시예 8]

트리플루오로아세트산(10ml)에 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-t-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(114mg)을 혼합한 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(20ml)에 용해시키고, 그 용액을 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세정한 후 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제를 증발시키면 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-(2-메틸아미노에틸)아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸 헵탄(88mg)이 생성된다.

mp : 65-68℃

Rf : 0.20(클로로포름 : 메타놀, 6 : 1, v/v)

[실시에 9]

(1) 테트라하이드로푸란(2ℓ)과 메타놀(5ml) 혼합액에 2(S)-(N<sup>α</sup>-t-부톡시카르보닐-N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>1m</sup>-토실-L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(200g)을 혼합한 용액에 상온에서, 1-히드록시벤조트리아졸(128.1g)과 3-(N,N-디메틸아미노)프로필아민(32.3g)를 첨가한다. 그 혼합물을 동일온도에서 16시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 그 잔여물을 에틸아세테이트(800ml)에 용해시키고 그 용액을 1M 중탄산나트륨 용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에서 농축시킨다. 그 잔여물을 트리플루오로아세트산(500ml)과 영화메틸렌(500ml)에 용해시키고 그 용액을 상온에서 2시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 물(1ℓ)에 용해시킨다. 28% 수산화암모늄을 그 용액에 첨가하여 중화시킨 후 그 용액을 영화메틸렌으로 (1ℓ × 2) 추출한다. 그 혼합추출물을 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 진공중에서 농축한다. 그 잔여물을 디에틸에테르(2ℓ)로 결정화하면 2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸 헵탄(46.0g)이 생성된다.

Rf : 0.16(클로로포름 : 메타놀 : 아세트산, 8 : 1 : 1, v/v)

(2)

영화메틸렌(20ml)에

2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(900mg)과 트리에틸아민(494mg)을 혼합한 용액에 영화트리틸(696mg)을 0℃에서 첨가한다. 동일 온도에서 1시간 동안 그 혼합물을 교반한다. 용제를 증발시킨 후에, 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시키고 그 용액을 1M 중탄산나트륨 용액과 물로 차례로 세정하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용제를 증발시키면 비결정분말인 2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>1m</sup>-트리틸-L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(1.46g)이 생성된다.

Rf : 0.43(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1, v/v)

(3) 0℃로 냉각된 건조영화메틸렌(20ml)에 2(S)-[N-메틸-N-[2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피온산(976mg)을 가한 용액에 영화옥살릴(0.22ml)과 세방울의 N,N-디메틸포름아미드를 첨가한다. 그 혼합물을 동일온도에서 1시간 동안 교반한 후 0℃에서 영화메틸렌(20ml)에 2(S)-(N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>1m</sup>-트리틸-L-히스티딜)아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(1.40g)과 N-메틸모르폴린(502mg)을 가한 용액에 상기 혼합물을 첨가한다. 이것을 동일온도에서 1시간 동안 교반한다. 용제를 증발시킨 후에 잔여물을 에틸아세테이트(30ml)에 용해시키고 그 용액을 5% 염산, 1m 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조한다. 용제를 증발시키면, 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸]아미노 카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>1m</sup>-트리틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(2.21g)이 생성된다.

Rf : 0.80(클로로포름 : 메타놀, 10 : 1 v/v)

(4) 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-N<sup>1m</sup>-트리틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(1.00g)을 50% 아세트산(20ml)에 용해시키고 그 용액을 1시간 동안 60℃로 가열한다. 상온으로 냉각시킨 후에 최종 트리페닐카르비놀을 여과시키고 그 여과액을 감압하에서 농축시킨다. 잔여물을 에틸아세테이트(50ml)에 용해시키고 그 용액을 1M 중탄산나트륨용액과 물로 차례로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시키고 진공중에서 농축시킨다. 잔여물을 실리카겔컬럼크로마토그래피(용리액은 5% 메타놀-클로로포름)를 정제시키면 비결정분말인 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(700mg)이 생성된다.

[실시에 10]

0℃로 냉각된 메타놀(50ml)에 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄(4.55g)을 가한 용액에 디옥산 용액(1.9ml)에 4N 영화수소를 혼합한 액을 첨가한다. 그 혼합물을 동일온도에서 10분 동안 교반한 후, 용제를 감압하에서 증발시킨다. 그 잔여물을 에탄올(5ml)과 에틸아세테이트(150ml)로서 결정화하면 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오



닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄 모노 하이드로 클로라이드(3.93g)이 생성된다.

mp : 175-177°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -51.93° (c 1.0, MeOH)

[실시예 11]

다음의 화합물들은 실시예 10과 유사한 방법으로 제조된다.

(1) 2(S)[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소부틸-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄 모노하이드로클로라이드

mp : 118-122°C

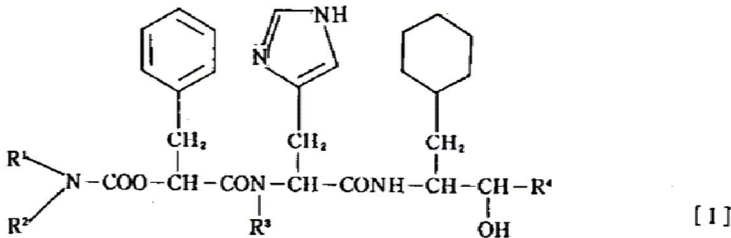
(2) 2(S)[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-{2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-히드록시-6-메틸헵탄 모노하이드로클로라이드

mp : 108-116°C

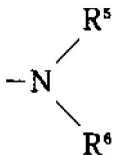
**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

다음의 구조식을 갖는 화합물과 그것의 약학적으로 허용되는 염.



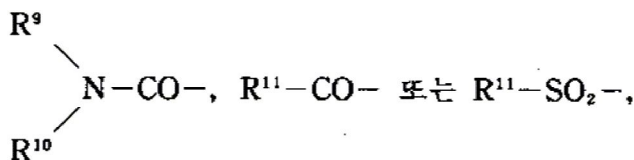
여기서 R<sup>1</sup>는 아실, 히드록시, 저급알콕시, 아릴, 저급알킬티오 및 다음식의 기 :



[여기서, R<sup>5</sup>는 수소 또는 아실이며, R<sup>6</sup>는 수소 또는 저급알킬이다.]로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 저급알킬; 아릴; 또는 저급알킬 및 아실로 구성된 그룹에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되는 아미노이고; R<sup>2</sup>는 수소 또는 저급알킬이거나; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 저급알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급알콕시(저급)알킬, 아실(저급)알킬, 옥소 및 아실로 구성되는 그룹에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되는 헤테로 고리를 형성하기 위해 부착된 질소원자를 함께 동반한다; R<sup>3</sup>는 수소 또는 저급알킬이며, R<sup>4</sup>는 저급알킬이다.

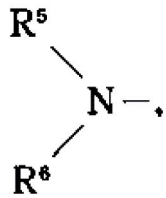
**청구항 2**

제1항에 있어서, 화합물이 다음에 표시된 기로 이루어진 것, R<sup>1</sup>은 히드록시, 저급알콕시, 아릴, 저급알킬티오, 다음식의 기 :

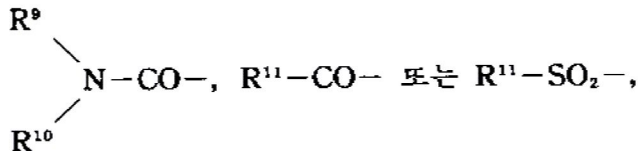


[여기서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각 수소, 아릴, 씨클로(저급)알킬, 헤테로고리기 또는 저급알콕시카르보닐, 저급알콕시, 아릴 및 헤테로고리기로 구성되는 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 저급알킬이거나, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 저급알킬과 임의로 치환되는 헤테로 고리기를 형성하기 위해 부착된 질소원자를 함께 동반하며, R<sup>11</sup>은 아릴, 씨클로(저급)알킬, 저급알콕시 및 모노- 또는 디(저급)알킬아미노로 구성되는 그룹에서 선택되는 치환기로 임의로 치환되는 저급알킬 및 저급알카노일과 아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택

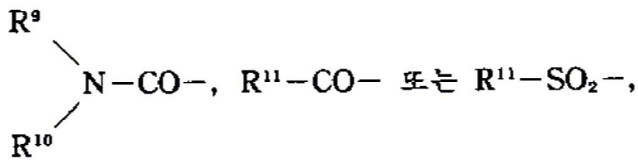
된 치환기로 임의로 치환되는 저급알콕시이다.] 및 다음식의 기 :



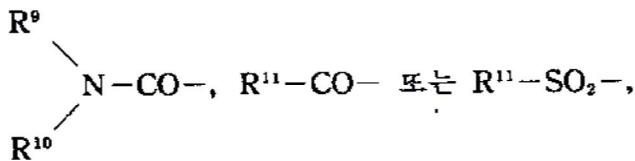
[여기서, R<sup>5</sup>는 수소 또는 다음식의 기 :



[여기서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 상기 정의한 바와 같다.]이고, R<sup>6</sup>는 수소 또는 저급알킬이다.]로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 저급알킬; 아릴; 또는 저급알킬 및 다음식의 기 :



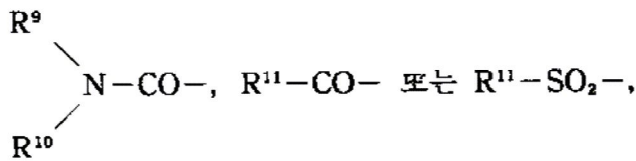
[여기서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 상기 정의한 바와 같다.]로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 아미노이며; R<sup>2</sup>는 수소 또는 저급알킬이거나, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 저급알킬 하이드록시(저급)알킬, 저급알콕시(저급)알킬, 헤테로사이클릭카르보닐(저급)알킬, 옥소, 아미노보호 또는 비보호 아미노간 잔기 및 다음식의 기 :



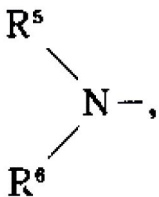
[여기서, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 상기 정의한 바와 같다.]로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 헤테로고리기를 형성하기 위해 부착된 질소원자를 함께 동반한다.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 화합물이 다음과 같은 기로 이루어진 것, R<sup>1</sup>은 히드록시, 저급알콕시, 아릴, 저급알킬티오, 다음식의 기 :



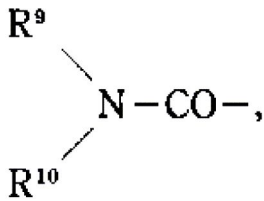
및 다음식의 기 :



로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 저급 알킬이다.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 화합물이 다음과 같은 기로 이루어진 것. R<sup>1</sup>은 다음식의 기 :



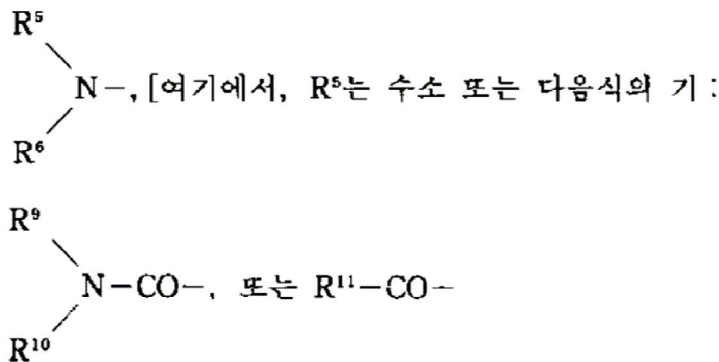
[여기에서 R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 각각 수소 또는 저급알킬이거나, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 모르폴리노를 형성하기 위해 부속된 질소 원자를 함께 동반한다.]로 치환되는 저급 알킬기이다.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 화합물이 2(S)-[N-[2(S)-{N-[2(S)-[N-(2-모르폴리노카르보닐에틸)-N-메틸아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-하이드록시-6-메틸헵탄 또는 그것의 하이드로클로라이드인 것.

**청구항 6**

제3항에 있어서, R<sup>1</sup>이 다음식의 기 :



(이때, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 모르폴리노를 형성하기 위해 부속된 질소원자를 함께 동반하며, R<sup>11</sup>은 저급알킬이다.) 이고, R<sup>6</sup>은 수소 또는 저급알킬이다.]로 치환되는 저급알킬인 것.

**청구항 7**

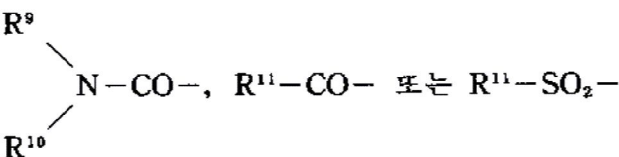
제6항에 있어서, 화합물이 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-[2-{N-(모르폴리노카르보닐)-N-메틸아미노}에틸]아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]-아미노-1-씨클로헥실-3(S)-하이드록시-6-메틸헵탄 또는 그것의 하이드로클로라이드인 것.

**청구항 8**

제6항에 있어서, 화합물이 2(S)-[N<sup>α</sup>-[2(S)-[N-메틸-N-{2-(N-이소부틸-N-메틸아미노)에틸}아미노카르보닐옥시]-3-페닐프로피오닐]-N<sup>α</sup>-메틸-L-히스티딜]아미노-1-씨클로헥실-3(S)-하이드록시-6-메틸헵탄 또는 그것의 하이드로클로라이드인 것.

**청구항 9**

제2항에 있어서, R<sup>1</sup>이 저급알킬 및 다음식의 기 :

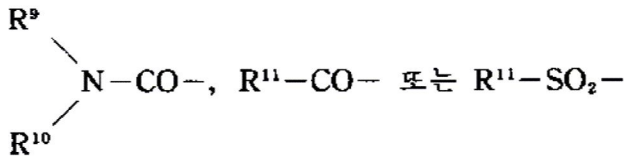


로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 아미노인것.

**청구항 10**

제2항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 저급알킬, 하이드록시(저급)알킬, 저급알콕시(저급)알킬, 헤테로사이클릭카

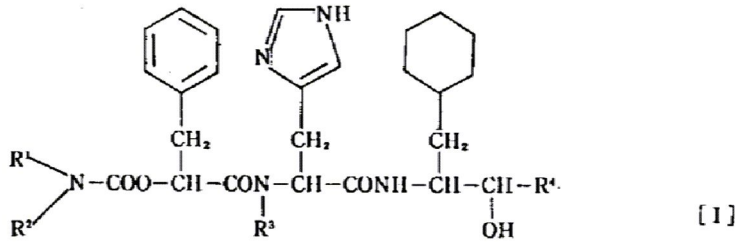
르보닐(저급)알킬, 옥소, 아미노-보호 또는 비보호 아미노산 잔기 및 다음식의 기 :



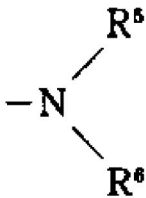
로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 헤테로고리기를 형성하기 위해 부착된 질소원자를 함께 동반하는 것.

**청구항 11**

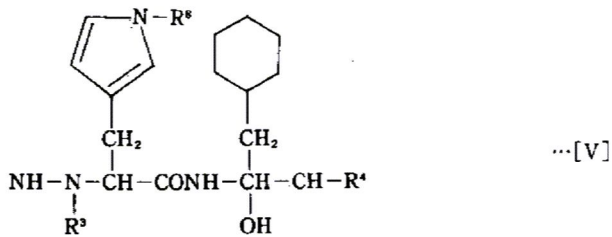
다음의 반응공정으로 구성되는 하기식의 화합물 및 그 염의 제조방법.



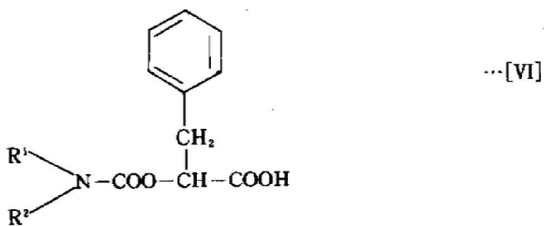
여기서, R<sup>1</sup>는 아실, 하이드록시, 저급알콕시, 아릴, 저급알킬티오 및 다음식의 기 :



[여기서, R<sup>5</sup>는 수소 또는 아실이며, R<sup>6</sup>는 수소 또는 저급알킬이다.]로 구성되는 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 저급알킬; 아릴; 또는 저급알킬 및 아실로 구성되는 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 아미노이고; R<sup>2</sup>는 수소 또는 저급알킬이거나; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 저급알킬, 하이드록시(저급)알킬, 저급알콕시(저급)알킬, 아실(저급)알킬, 옥소 및 아실로 구성된 그룹에서 선택된 치환기로 임의로 치환되는 헤테로고리기를 형성하기 위해 부착된 질소원자를 함께 동반한다; R<sup>3</sup>는 수소 또는 저급알킬이고, R<sup>4</sup>는 저급 알킬이다. a) 하기식의 화합물.

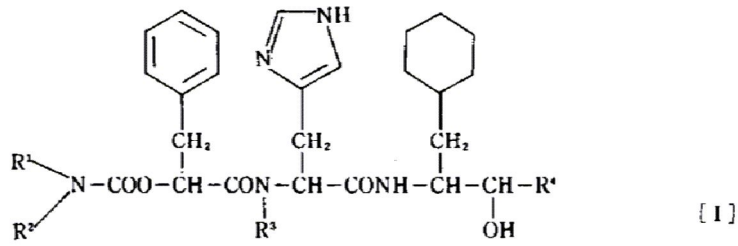


(여기에서 R<sup>8</sup>는 N-보호기이며 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 상기 정의한 바와 같다.) 또는 그것의 아미노기와 반응 유도체 또는 그들의 염을 하기식의 화합물 :

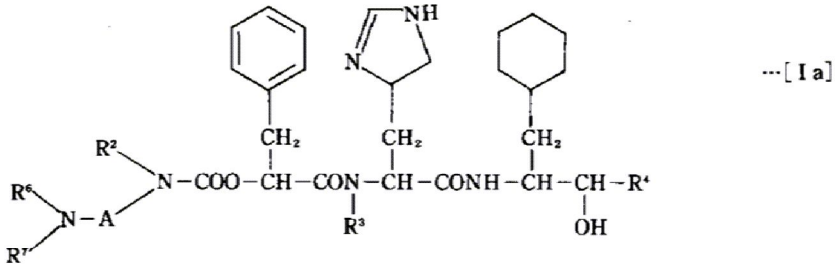


(여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 상기 정의한 바와 같다.) 또는 그것의 카르복시기와의 반응유도체 또는 그들

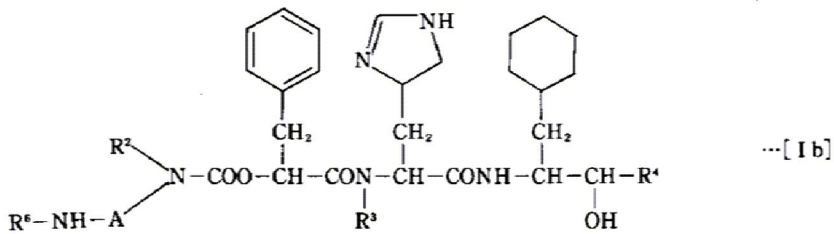
의 염과 반응시켜 하기식의 화합물.



(여기에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의한 바와 같다.) 또는 그것의 염을 수득하기 위해 N-보호기를 제거하는 공정, 또는 b) 하기식의 화합물 :



(여기에서, R<sup>7</sup>는 N-보호기이고, A는 저급알킬렌이며, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 상기 정의한 바와 같다.) 또는 그것의 염을 하기식의 화합물 :



(여기에서, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 A는 각각 상기 정의한 바와 같다.) 또는 그것의 염을 수득하기 위해 N-보호기의 제거 반응을 거치게 하는 공정.

**청구항 12**

약학적으로 허용되며 본질적으로 비독성인 담체 또는 부형제와 결합한 형태로 활성성분으로서 제1항의 화합물을 포함하는 고혈압 및 심장질환치료제.