(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 413/12

(11) 공개번호 특2001-0101258
(43) 공개일자 2001년11월14일

(21) 출원번호 10-2001-7007579
(22) 출원일자 2001년06월16일
번역문 제출일자 2001년06월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/10000
(86) 국제출원출원일자 1999년12월16일
(87) 국제공개번호 WO 2000/37444
(87) 국제공개일자 2000년06월29일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 가나, 감비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 9828074.6 1998년12월18일 영국(GB)

(71) 출원인 글락소 그룹 리미티드
그레이엄 브레레톤, 레슬리 에드워즈
영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포오드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스

(72) 발명자 아모르,던칸,로버트
영국켄트시티139엔제이샌드위치람스게이트로드파이자리미티드아이피씨924디스커버리케미스트리
브라운,데이비드
영국허트포드셔에이엘73에이와이웰윈가든시티브로드워터로드로쉬프라덕트리미티드
콘그리브,마일스,스튜어트
영국캠브리지시비21이더블유렌스필드로드유니버시티캐미칼래버러토리글락소웰컴캠브리지래버러토리
조르,파울,마틴
영국허트포드셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
그린,다렌,빅토르,스티븐
영국허트포드셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
홀맨,스튜어트
영국허트포드셔에스지12엔와이스티브데이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
잭,토르킬,이아인,매클린
영국허드포트셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
킬링,스티븐,필립
영국허드포트셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
메이슨,앤드류,맥멀트리에
영국허드포트셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
모리스,카렌
영국허드포트셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
램스덴,니겔,그라함
영국허드포트셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨
워드,피터
영국허드포트셔에스지12엔와이스티브네이지구넬스우드로드글락소웰컴피엘씨

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 염증 질환 치료용 화합물

요약

본 발명에 따라, 화학식 I의 신규 화합물(상기 식에서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 R^6는 명세서에서 정의된 것과 같다), 그 제조 방법, 이들을 포함한 제제 및 염증 질환 치료용 치료법에서의 그 용도가 제공된다.

색인어
염증 질환, 치료용 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 신규 화합물, 이의 제조 방법, 이를 포함한 제약학적 제제 및 치료 요법에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

염증은 조직 손상 또는 미생물 침입에 대한 주요 반응으로, 내피로의 백혈구 유착, 혈구 누출 및 조직 안에서의 활성화라는 특징을 갖는다. 백혈구 활성화는(슈퍼옥사이드 음이온과 같은) 독성 산소종의 생성, 및 (퍼옥시다제 및 프로테아제와 같은) 과립 산물의 방출에 이르게 된다. 순환 백혈구는 호중구, 호산구, 호염기구, 단핵구 및 임파구를 포함한다. 상이한 형태의 염증은 상이한 유형의 침윤 백혈구와 관련있고, 특정 프로파일은 조직 내에서의 유착 분자, 사이토킨 및 화학 주성 인자 발현의 프로파일에 의해 조절된다.

백혈구의 주요 기능은 숙주를 박테리아 및 기생충과 같은 침입 생물로부터 방어하는 것이다. 조직이 손상되거나 또는 감염되면, 순환으로부터 침범된 조직으로의 백혈구의 국부적인 리쿠르트먼트(recruitment)를 일으키는 일련의 사건이 발생한다. 백혈구 리쿠르트먼트는 외부 또는 죽은 세포의 규칙적인 파괴 및 식균 작용이 일어나고, 그 후 조직 회복 및 염증성 침윤물의 분해가 일어나도록 조절된다. 그러나, 만성 염증 상태에서는, 리쿠르트먼트가 부적당하고, 분해가 적절하게 조절되지 않아서 염증 반응이 조직 파괴를 일으킨다.

인테그린(integrin)은 α및 β사슬을 포함하는 세포 표면 헤테로이량체 단백질로, 염증 과정에 관여한다. α4β1(극말기 항원-4(VLA-4) 또는 CD49d/CD29로도 알려짐) 및 α4β7을 포함하는 α4-인테그린은 호중구를 제외한 백혈구에서 주로 발현된다(예를 들어, 호산구, T- 및 B-림프구, 호염기구 및 비만 세포). α4 인테그린에 대한 유착 분자 리간드는 (i)혈관 세포 유착 분자(VCAM-1; CD106), (ii) 피브로넥틴(세포외 매트릭스 단백질)의 선택적 스플라이싱된 연결 세그먼트-1(CS-1) 내의 서열 및 (iii) 점막 어드레신(addressin) 세포 유착 분자(MAdCAM) 상의 부위를 포함한다. 정상 조건에서, VCAM-1은 혈관계에서 근소하게 발현되나, 염증 부위 근처에서 내피세포 상의 VCAM-1의 상향조절이 일어난다. 또한 VCAM-1은 수지상 세포, 골수 간질 세포, 활막 세포, 별아교 세포 및 일부 피질 뉴론을 포함하는 비혈관 세포의 범위에서 확인된다. MAdCAM 발현은 소화관 관련 유임파구 조직, 말초 임파절 및 페이어스 패치(Peyers Patches)의 고 내피 정맥 내에서 발현되는 소화관 조직과 주로 연관되어 있다.

α4β1(VLA-4) 및 α4β7 양쪽 다 VCAM-1, 피브로넥틴 내의 CS-1 및 MAdCAM과 상호 작용할 수 있다. α4-인테그린/ VCAM-1 상호작용은 백혈구의 유착 및 후속하여 후모세관세정맥 벽을 통한 조직 염증 부위로의 백혈구의 이행을 가능하게 한다. 이러한 상호 작용은 유사하게 T 세포 활성화에 대한 공동 자극 신호를 제공할 수 있으나, α4-인테그린/피브로넥틴 상호 작용은 비만 세포, 호염기구 및 호산구의 과립감소를 자극하는 역할을 가진 것으로 생각된다. 따라서, α4-인테그린 길항제는 다수의 만성질환의 병리생리학에서 중요한 염증 과정의 감쇠를 두 단계에서 개입하는 것이 가능하다. 이들은 (i) 조직 염증 부위로의 백혈구 리쿠르트먼트의 억제 및 (ii) 백혈구 활성화 및 염증 매개체 방출의 억제를 포함한다.

α4-인테그린에 의해 매개되는 세포 유착 및 신호 전달은 다수의 생리적 및 병리생리학적 과정에서 중요하다. α4-인테그린 블록킹제의 치료 잠재력은 질환의 실험용 시험관내 및 생체내 모델에서 특정 α4-인테그린 블록킹 모노클로날 항체(항-α4-mAbs)를 시험하여서 이전에 조사된 바 있다 (롭(Lobb) 및 헤믈러(Hemler), 1994). 항-α4-mAbs는 기니아 피그, 래트, 토끼 및 양 모델을 포함한 천식 관련 알레르기성 폐 염증의 동물 모델에서 유익한 영향을 나타내었다. 추가적으로, 항-α4-mAbs는 또한 (i) 실험용 알레르기성 뇌척수염의 래트 및 마우스 모델 (T-세포 의존성 자기 면역 질환, 다발성 경화증의 모델로 생각됨), (ii) 접촉 과민 반응의 마우스 모델, (iii) 염증성 장 질환에 관련된 코튼 탑 타마린의 대장염(포돌스키(Podolsky) 등, 1993) 및 (iv) 비비만성 당뇨병 마우스에서의 인슐린 의존성 진성 당뇨병(바론(Barron) 등, 1994)에서 효과적인 것으로 나타났다. α4 인테그린의 역할을 막는 피브로넥틴 유래 펩타이드는 마우스의 접촉 과민 반응 (펠구슨(Ferguson) 등, 1991) 및 래트의 보조 관절염 (왈(Wahl) 등, 1994)에서 효과적

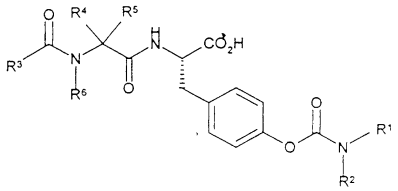
인 것으로 나타났다.

국제 특허 출원 WO 제98/53814호, WO 제98/53817호 및 WO 제98/53818호(머크(Merck))는 각각 헤테로시클릭 아미드 화합물, 비아릴알칸산 및 술폰아미드 화합물을 VLA-4 및(또는) α4/β7 길항제로서 사용하는 것을 기술하고 있다. WO 제98/54207호(셀텍(Celltech))는 면역 또는 소염 질환의 치료 및 예방을 위해 α4 인테그린이 이들의 리간드에 결합하는 것을 억제하는 티로신 유도체들의 사용을 기술하고 있다. WO 제97/03094호(바이오젠(Biogen))는 리간드가 VLA-4 수용체에 결합하는 것을 억제할 수 있는 세미펩타이드 화합물의 선택을 기술하고 있다.

본 출원의 발명자들은 백혈구 유착 및 활성화를 막는 잠재력을 가지고, 그에 따라 소염 성질을 가지는, α4β1 및 α4β7 인테그린 양자를 모두에 대해 길항작용하는 신규한 α4 인테그린 길항제 화합물군을 발견하였다. 따라서 이들 화합물은 잠재적인 치료 유익성, 특히 백혈구가 염증 부위에 관여하는 질환에서의 백혈구에 의해 유발되는 조직 손상으로부터의 보호를 제공한다. α4β1 및 α4β7 인테그린 양자 모두의 길항제는 α4β1 또는 α4β7 의 선택적 길항제 보다 유리할 수 있는데, 이는 두 인테그린이 염증에서 역할을 하는 것으로 생각되기 때문이다.

따라서, 본 발명의 일면에 따라, 화학식 I의 화합물 및 그의 염 및 용매화물이 제공된다.

화학식 I



(여기서, R^1 및 R^2는 독립적으로 (i) $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬 또는 $-C_{1-3}$ 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 알킬 또는 시클로알킬이 하나 이상의 할로겐, -CN, 니트로, 히드록시 또는 $-OC_{1-6}$ 알킬기에 의해 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-8}$ 시클로알킬 또는 $-C_{1-3}$ 알킬C_{3-8} 시클로알킬, (ii) $-(CH_2)_eAr^1$ 또는 $-(CH_2)_eOAr^1$을 나타내거나, 또는 NR^1R^2가 함께, 하나 이상의 $-(CO)_n(CH_2)_tAr^1$, $-(CO)_nC_{1-6}$ 알킬Ar^1Ar^2, $-(CO)_nC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_pOH$, $-(CH_2)_rOC_{1-6}$ 알킬, $-O(CH_2)_tAr^1$, $-(CH_2)_rSO_2Ar^1$, 피페리딘-1-일, $-(CH_2)_tCONR^8R^9$, $-NR^{10}(CO)_n(CH_2)_tAr^1$, $-NR^{10}(CO)_nC_{1-3}$ 알킬C_{3-6} 시클로알킬, $-NR^{10}(CO)_nC_{1-6}$ 알킬디C_{3-6} 시클로알킬, $-CONR^{10}(CH_2)_tAr^1$, 할로겐, $-NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬 또는 $-SO_2Ar^2$ 기에 의해 임의로 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 또는 아제피닐, 또는 벤젠 환에 피롤리디닐, 피페리디닐, 피피라지닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 또는 아제피닐이 융합된 기를 나타내고,

R^3는 $-C_{1-6}$ 알킬$NHC(=NH)NH_2$, $-C_{2-6}$ 알케닐$NHC(=NH)NH_2$, $-C_{2-6}$ 알키닐$NHC(=NH)NH_2$, $-C_{1-6}$ 알킬$NR^{14}R^{18}$, $-(CH_2)_hCONR^{14}R^{18}$, $-(CH_2)_hCOC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_dCHNR^{18}CONR^{20}R^{21}$,

$-(CH_2)_mNR^{18}CONR^{14}R^{18}$, $-(CH_2)_dNR^{18}Ar^3$, $-(CH_2)_dCONR^{18}Ar^3$, $-(CH_2)_hCOOR^{18}$, $-(CH_2)_cAr^3$,

$-O(CH_2)_cAr^3$, $-(CH_2)_dCO(CH_2)_sAr^3$ 또는 $-(CH_2)_dOAr^3$을 나타내거나, 또는 R^3는 질소가

$-(CO)_fC_{1-6}$ 알킬, $-(CO)_f(CH_2)_cAr_2$ 또는 $-C(=NH)NH_2$에 의해 임의로 치환된 $-(CH_2)_c$-2,4-이미다졸리딘디온, $-(CH_2)_c$(피페리딘-4-일), $-(CH_2)_c$(피페리딘-3-일), $-(CH_2)_c$(피페리딘-2-일), $-(CH_2)_c$(모르폴린-3-일) 또는 $-(CH_2)_c$(모르폴린-2-일)을 나타내거나, 또는 R^3는 $-C_{1-6}$ 알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-(CH_2)_z$디벤조푸란을 나타내거나, 또는 R^3는 $-(CH_2)_c$-티옥산텐-9-온을 나타내고,

R^4는 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_qAr^2$, $-C_{1-4}$ 알킬$-X-R^7$, $-C_{1-4}$ 알킬SO_2C_{1-4} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬$NR^{12}R^{13}$ 또는 $-C_{1-6}$ 알킬$NR^{12}COC_{1-6}$ 알킬을 나타내고,

R^5는 수소를 나타내거나, 또는 R^4R^5는 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{5-7} 시클로알킬 환을 형성하고,

R^6는 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내거나, 또는 R^6 및 R^4는 이들이 각각 부착된 N 및 C 원자와 함께 피롤리딘 환을 형성하고,

R^7은 수소, $-(CH_2)_wNR^{12}R^{13}$, $-(CH_2)_uAr^2$ 또는 $-(CH_2)_wNR^{12}COC_{1-6}$ 알킬을 나타내고,

R^8, R^9, R^{16} 및 R^{17}은 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-6}$ 시클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬C_{3-6} 시클로알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐을 나타내거나, 또는 NR^8R^9 또는 $NR^{16}R^{17}$은 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 N이 $-C_{1-6}$ 알킬, -CO페닐 또는 $-SO_2$메틸에 의해 치환된 피페라지닐을 나타내고,

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{18}, R^{20} 및 R^{21}은 독립적으로 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고,

R^{14}, R^{19} 및 R^{22}는 독립적으로 수소, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-6}$ 시클로알킬 또는

$-(CH_2)_xAr^4$를 나타내거나, 또는 $NR^{14}R^{18}$ 또는 $NR^{15}R^{22}$는 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 $N-C_{1-6}$ 알킬피페라지닐을 나타내고,

Ar^1은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6} 알킬, 히드록시, $-OC_{1-6}$ 알킬, CF_3, 니트로, $-Ar^2$ 또는 $-OAr^2$기에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 O, N 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환을 나타내고,

Ar^2는 하나 이상의 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, 히드록시, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CF_3$ 또는 니트로 기에 의해 치환된 페닐을 나타낸다.

Ar^3는 $-CO(CH_2)_gAr^4$, $-(CH_2)_yAr^4-(CH_2)_yCOAr^4$, $-(CO)_aC_{1-6}$ 알킬, $-(CO)_aC_{2-6}$ 알케닐, $-(CO)_aC_{2-6}$ 알키닐, $-(CO)_aC_{3-8}$ 시클로알킬, $-(CO)_aC_{1-6}$ 할로알킬, 할로겐, $-COCH_2CN$,

$-(CH_2)_bNR^{16}R^{17}$, $-(CH_2)_bNHC(=NH)NH_2$, $-CYNR^{16}(CO)_aR^{17}$, $-(CH_2)_bNR^{15}COR^{19}$,

$-(CH_2)_bCONR^{15}R^{22}$, $-(CH_2)_bNR^{15}CONR^{15}R^{22}$, $-(CH_2)_bCONR^{15}(CH_2)_jNR^{15}R^{22}$, $-(CH_2)_bSO_2NR^{15}R^{22}$,

$-(CH_2)_bSO_2NR^{15}COAr^2$, $-(CH_2)_bNR^{15}SO_2R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-SOR^{19}$, $-(CH_2)_zOH$, $-COOR^{15}$, $-CHO$,

$-OC_{1-10}$ 알킬, $-O(CH_2)_jNR^{15}R^{22}$, $-O(CH_2)_jNHC(=NH)NH_2$, $-O(CH_2)_bCONR^{16}R^{17}$, $-O(CH_2)_kCOOR^{15}$, $-O(CH_2)_jOAr^2$, $-O(CH_2)_bAr^2$, 3-페닐-2-피라졸린-5-온 또는 4,5-디히드로-3(2H)-피리다지논 기에 의해 임의로 치환된 페닐, O, N 또는 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환 또는 벤젠환에 융합된 페닐, O, N 또는 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환을 나타내고,

Ar^4는 하나 이상의 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, 히드록시, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CF_3$, 니트로 또는 $-CONH_2$에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 3개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환을 나타내고,

X 및 Y는 독립적으로 O 또는 S를 나타내며,

a, f, k, s 및 n은 독립적으로 0 또는 1을 나타내며,

b, c, r, x, y 및 z는 독립적으로 0 내지 2의 정수를 나타내고,

d, g 및 u는 독립적으로 1 또는 2를 나타내며,

e, h, q 및 w는 독립적으로 1 내지 3의 정수를 나타내고,

j 및 p는 독립적으로 2 내지 4의 정수를 나타내며,

m은 독립적으로 0 내지 4의 정수를 나타내고,

t는 독립적으로 0 내지 3의 정수를 나타낸다.

Ar^1, Ar^3 및 Ar^4가 나타낼 수 있는 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환의 예는 피리미딘, 피리딘, 푸란, 이미다졸, 티오펜, 피롤, 티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,2,4-옥사디아졸 및 피라졸을 포함한다.

Ar^1이 나타낼 수 있는 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환의 구체적인 예는 피리미딘, 피리딘, 푸란, 1,2,4-티아디아졸 및 피롤을 포함한다.

Ar^3가 나타낼 수 있는 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환의 구체적인 예는 티아졸 및 피리딘을 포함한다. 벤젠 환에 융합된 페닐은 나프틸을 나타낸다. Ar^3가 나타낼 수 있는 벤젠 환에 융합된 5 또는 6원 헤테로시클릭 환의 예는 벤조푸란을 포함한다.

Ar^4가 나타낼 수 있는 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환의 구체적인 예는, 1,3,4-티아디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-옥사디아졸 및 피라졸을 포함한다.

바람직하게는, R^1 및 R^2는 NR^1R^2가 함께 $-(CO)_n(CH_2)_rAr^1$, $-(CO)_nC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_tCONR^8R^9$, $-NR^{10}(CO)_n(CH_2)_rAr^1$, $-NR^{10}(CO)_nC_{1-3}$ 알킬C_{3-6} 시클로알킬, $-NR^{10}(CO)_nC_{1-6}$ 알킬디C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_rOC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_rO(CH_2)_pOH$, 피페리딘-1-일, $-(CH_2)_rOH$, 또는 $-CONR^{10}(CH_2)_tAr^1$ 기에 의해 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 또는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 나타내는 것으로 정의된다.

특히 바람직하게는, R^1 및 R^2는 NR^1R^2가 함께, N이 $-(CO)_nC_{1-6}$ 알킬(특히 $-COCH_3$)에 의해 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 피페라지닐, N이 $(CO)_n(CH_2)_rAr^1$ (특히 -CO페닐 및 $-(CO)_2$-푸라닐)에 의해 치환된 피페라지닐, $-NR^{10}(CO)_n(CH_2)rAr^1$(특히 $-NHCOCH_2$페닐)에 의해 치환된 피페리디닐 또는 $-(CH_2)_tCONR^8R^9$ (특히 $-CONH_2$)에 의해 치환된 피페리디닐로 정의된다.

바람직하게는, R^3는 $-(CH_2)_c$-2,4-이미다졸리딘디온-3-일, $(CH_2)_c$-티옥산텐-9-온-3-일, $-(CH_2)_cAr^3$, $-O(CH)_cAr^3$, $-(CH_2)_dOAr^3$ 또는 $-(CH_2)_z$디벤조푸란, 특히 $-OCH_2Ar^3$, $-CH_2OAr^3$ 또는 디벤조푸란, 특히 $-CH_2OAr^3$ 또는 디벤조푸란을 나타낸다.

R^3가 $-(CH_2)_z$디벤조푸란 (특히 디벤조푸란)을 나타낼 때, 이는 $-(CH_2)_z$-2-디벤조푸란 (특히 2-디벤조푸란)을 나타내는 것이 바람직하다.

R^3가 $-(CH_2)_c$-2,4-이미다졸리딘디온을 나타낼 때, 이는 바람직하게는 $-(CH_2)_c$-(2,4-이미다졸리딘디온-3-일) (특히 $-CH_2$-2,4-이미다졸리딘디온-3-일)을 나타낸다.

R^3가 $-(CH_2)_c$-티옥산텐-9-온을 나타낼 때, 이는 바람직하게는 $-(CH_2)_c$-(티옥산텐-9-온-3-일) (특히 $-CH_2$-티옥산텐-9-온-3-일)을 나타낸다.

가장 바람직하게는 R^3는 $-CH_2OAr^3$을 나타낸다.

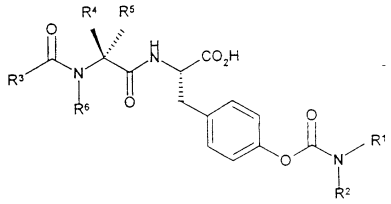
R^4는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고, R^5는 수소를 나타내거나 또는 R^4R^5는 이들이 결합된 탄소와 함께 시클로헥실 환을 형성하고, R^6는 수소 또는 메틸(특히 수소)을 나타낸다.

특히 바람직하게는 R^4는 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고, R^5 및 R^6는 수소를 나타낸다.

특히 바람직하게는 R^4는 $-CH_2CHMe_2$를 나타내고, R^5 및 R^6는 수소를 나타낸다.

특히 바람직하게는 R^4 및 R^5는 하기 화학식 (Ia)에 나타낸 입체화학 배향을 가진다.

화학식 Ia



바람직하게는 R^7은 $-(CH_2)_uAr^2$ 또는 $-(CH_2)_wNR^{12}COC_{1-6}$ 알킬을 나타낸다.

특별히 바람직하게는 R^8 및 R^9는 각각 수소를 나타내거나 또는 NR^8R^9는 함께 피페리디닐 또는 피롤리디닐, 특히 피페리디닐을 나타낸다.

바람직하게는 R^{10}은 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{11}은 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{12}는 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{13}은 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{14}는 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{15}는 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{16}은 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-C_{2-4}$ 알케닐, 특히 수소 또는 프로페닐을 나타낸다.

바람직하게는 R^{17}은 수소 또는 $-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-C_{2-4}$ 알케닐, 특히 수소, 메틸 또는 프로페닐을 나타낸다.

바람직하게는 R^{18}은 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{19}는 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, 특히 $-C_{1-6}$ 알킬, 특별히 메틸을 나타낸다.

바람직하게는 R^{20}는 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{21}은 수소 또는 메틸, 특히 수소를 나타낸다.

바람직하게는 R^{22} 는 수소, $-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-(CH_2)_xAr^4$ 을 나타내거나 또는 $NR^{15}R^{22}$ 는 함께 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 모르폴리닐을 나타낸다.

특별히 바람직하게는 R^{15} 및 R^{22} 는 $NR^{15}R^{22}$ 가 함께 피페리디닐을 나타내는 것으로 정의된다.

Ar^1 은 할로겐 (예를 들어, 염소 또는 플루오르) 또는 $-OC_{1-6}$ 알킬에 의해 임의로 치환된 푸란, 피리미딘 또는 페닐을 나타낸다.

바람직하게는 Ar^2 는 비치환된 페닐을 나타낸다.

바람직하게는 Ar^3 는 하나 이상의 $-(CH_2)_yCOAr^4$, $-COOR^{15}$, $-(CH_2)_bSO_2NR^{15}R^{22}$,

$-(CH_2)_bNR^{15}SO_2R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $(CO)_aC_{2-6}$ 알케닐, $-(CO)_aC_{1-6}$ 알킬, $-(CO)_aC_{3-8}$ 시클로알킬, 할로겐, $-(CH_2)_bCONR^{15}R^{22}$, 3-페닐-2-피라졸린-5-온-2-일 또는 4,5-디히드로-3(2H)-피리다지논-6-일기에 의해 임의로 치환된 페닐, 나프틸 또는 벤조푸란을 나타낸다. 특히 바람직하게는 Ar^3 는 $-(CO)_aC_{1-6}$ 알킬, $-(CO)_aC_{3-8}$ 시클로알킬, 할로겐, $-(CH_2)_yCOAr^4$ 또는 $-(CH_2)_bCONR^{15}R^{22}$ 에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸을 나타낸다.

가장 바람직하게는 Ar^3 는 n-프로필, tert 부틸, 시클로헥실, 요오도, -CO페닐 또는 CO피페리딘-1-일에 의해 치환된 페닐 또는 C0피페리딘-1-일에 의해 치환된 나프틸을 나타낸다.

바람직하게는 Ar^4 는 할로겐에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 푸란, 특별히 비치환된 페닐 또는 푸란을 나타낸다.

바람직하게는 e는 1 또는 2를 나타내며,

바람직하게는 n은 0 또는 1을 나타내고,

바람직하게는 r은 0 또는 1, 특히 1을 나타내며,

바람직하게는 p는 2를 나타내고,

바람직하게는 t는 0, 1 또는 3, 특히 0 또는 1, 특별히 0을 나타내며,

바람직하게는 h는 1 또는 2, 특히 2을 나타내고,

바람직하게는 d는 1을 나타내며,

바람직하게는 m은 0 또는 1, 특히 1을 나타내고,

바람직하게는 c는 0 또는 1, 특히 1을 나타내며,

바람직하게는 f는 1을 나타내고,

바람직하게는 q는 1 또는 2, 특히 1을 나타내고,

바람직하게는 u는 1을 나타내며,

바람직하게는 w는 1 또는 2, 특히 1을 나티내고,

바람직하게는 x는 0 또는 1, 특히 1을 나타내며,

바람직하게는 a는 0을 나타내고,

바람직하게는 y는 0 또는 1, 특히 0을 나타태며,

바람직하게는 b는 0 또는 1, 특히 0을 나타내고, .

바람직하게는 j는 2 또는 3, 특히 2를 나타내며,

바람직하게는 z는 0 또는 1, 특히 0을 나타내고,

바람직하게는 k는 1을 나타내며,

바람직하게는 s는 0을 나타내고,

바람직하게는 g는 1을 나타내며,

바람직하게는 X는 산소를 나타내고,

바람직하게는 Y는 산소를 나타낸다.

화학식 (I)의 가장 바람직한 화합물은 다음의 화합물 및 이들의 염 및 용매화물이다:

(2S)-2-[((2S)-2-{([2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노)}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐)프로파노에이트;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸)아미노)-4-메틸 펜타노일]아미노}-3-{4-[(4모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로파노에이트;

(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}프로파노에이트;

(2S)-2-[((2S)-2-{([2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸-펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로파노에이트;

(2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로파노에이트;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]아미노}-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로파노에이트;

(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로파노에이트;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}프로파노에이트;

(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로파노에이트;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로파노에이트;

(2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸 펜타노일}아미노)-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐] 프로파노에이트;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로파노에이트;

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로파노에이트;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로파노에이트:

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로파노에이트.

또한 특히 가장 바람직한 화합물은 하기 화학식의 화합물 및 이들의 염 및 용매화물이다:

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로파노에이트;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[4-(아미노카르보닐)페녹시)아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로파노에이트;

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}프로파노에이트.

상기 바람직한 화합물들은 잠재적인 부작용을 최소화하기 위해서 흡입 약물에서 유리한 성질인 낮은 구강 생체이용도의 특징을 나타낸다.

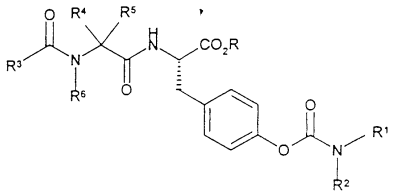
화학식 (I)의 화합물의 적합한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 칼슘, 나트륨 및 칼륨염 및 (트리스히드록시메틸)아미노메탄과의 염과 같은 생리적으로 허용되는 염을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 다른 염은 생리적으로 허용되지 않으나 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 생리적으로 허용되는 염의 제조에 유용할 수 있는 염이다. 적절하다면, 산 첨가 염은 무기 또는 유기산, 예를 들어, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 숙시네이트, 락테이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 1-히드록시나타노에이트, 메탄설포네이트로부터 유래할 수 있다. 용매화물의 예는 수화물을 포함한다.

화학식 I의 화합물의 측쇄가 키랄 중심을 포함할 때, 본 발명은 개별적인 거울상 이성질체 뿐 아니라 거울상 이성질체의 혼합물(라세미 혼합물 포함) 및 부분입체이성질체에까지 확장된다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물을 정제된 단일 거울상 이성질체의 형태로 사용하는 것이 바람직하다.

화학식 I의 화합물 및 이들의 염 및 용매화물은 하기에 기술되는 방법에 의해 제조할 수 있으며, 이는 본 발명의 또 다른 면을 구성한다. 화학식 I의 화합물을 제조하는 본 발명에 따른 방법은

(a) 하기 화학식 II의 카르복실레이트 에스테르를 가수분해하거나, 또는

화학식 II



(여기서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6는 상기에서 정의된 것과 같고, R은 카르복실레이트 에스테르를 형성할 수 있는 기이다)

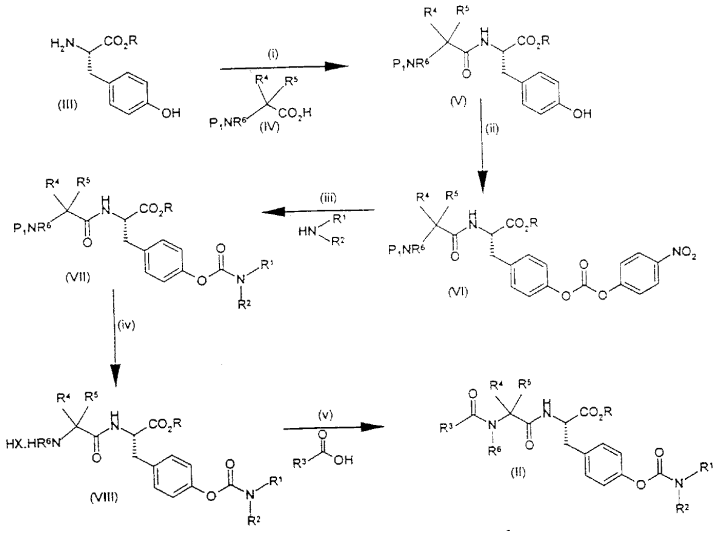
(b) 보호된 화학식 I의 화합물을 탈보호하는 것을 포함한다.

방법 (a)에서, 적합한 R 기의 예는 메틸 또는 t-부틸과 같은 C_{1-6} 알킬기이다. 가수분해는 예를 들어, 트리플루오로아세트산 및 물이 관여하는 산성 방법 또는 예를 들어, 수산화나트륨 및 메탄올을 사용하는 염기성 방법 중 어느 한쪽에 의해 일어날 수 있다. 별법의 고체상 반응에서, R은 이용가능 히드록시기에 의해 관능화된 고체 지지체를 나타낼 수 있다. 고체 지지체의 예는 링커(linker)에 의해 히드록시기가 제공된 페닐 환을 갖는 폴리스티렌 수지와 같은 수지를 포함한다. 히드록시 관능화된 링커의 예는 $-CH_2O$(4-히드록시메틸-페닐)(왕(Wang) 수지) 또는 3-메톡시-4-옥시메틸-페녹시메틸화된 1% 디비닐벤젠 가교결합된 폴리스티렌의 N-Fmoc 아미노산 아실 에스테르(사스린(Sasrin) 수지)이다.

방법 (b)에서, 보호기 및 이들의 제거 방법의 예는 문헌(T.W. 그리네(Greene)의 " Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991)에서 찾아 볼 수 있다. 적합한 아민 보호기는 적절하게 가수분해 또는 가수소분해에 의해 제거될 수 있는 설포닐(예를 들어, 토실), 아실(예를 들어, 벤질옥시카르보닐 또는 t-부톡시카르보닐) 및 아릴알킬(예를 들어, 벤질)을 포함한다.

화학식 II의 화합물은 하기 반응식 1에 의해 제조할 수 있다.

반응식 1



단계 (i)이 반응식에서 R은 메틸을 나타내는 것이 바람직하다.

화학식 III 및 IV의 화합물은 아미드 제조를 위한 통상의 조건하에서 반응시킬 수 있다. 바람직하게는, MeCN 또는 DMF와 같은 불활성 용매 중에서 HBOT와 함께 또는 HBOT 없이 커플링제, 예를 들어, WSCDI가 사용된다. P_1은 방법 (b)에서 앞서 기술된 것과 같은 아민 보호기이다. 이 반응식에서 P_1은 Boc을 나타내는 것이 바람직하다.

단계 (ii)화학식 (V)의 화학식 (VI)으로의 전환은 통상의 조건(예를 들어, 피리딘과 같은 유기 염기 및 DCM과 같은 불활성 유기 용매 존재)하에서 p-니트로페닐클로로포르메이트로 적합하게 수행된다.

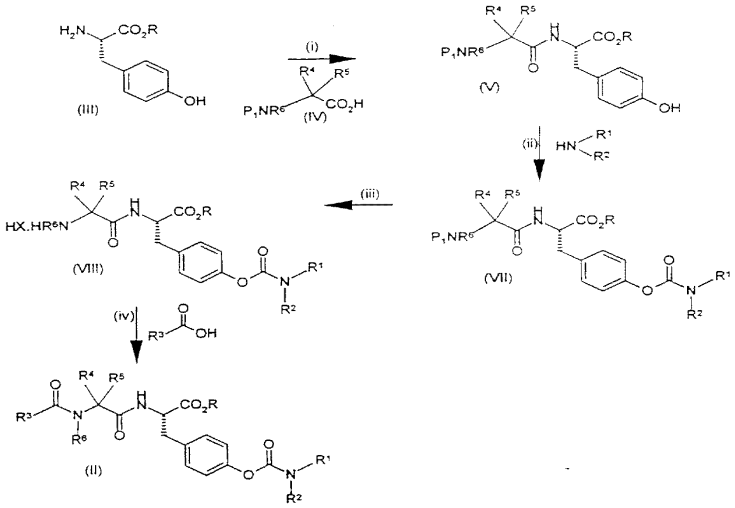
단계 (iii)이 반응은 DIPEA와 같은 유기 염기의 존재 하에 DCM과 같은 적합한 용매 중에서 시약의 결합에 의해 실행할 수 있다.

단계 (iv)이 탈보호 단계는 통상의 조건하에서 실행할 수 있다. P1이 Boc을 나타낼 경우, 이는 산, 예를 들어, HCl과 같은 히드로할로겐산(HX) 처리에 의해 제거할 수 있다.

단계 (v)화학식 VIII의 화합물과 화학식 R3CO2H의 화합물과의 축합 반응은 상기 단계 (i)에서 기술된 것과 유사한 조건하에서 실행할 수 있다.

화학식 II의 화합물의 제조를 위한 별법은 하기 반응식 2에 주어져 있다.

반응식 2



단계 (i)이 반응식에서 R은 t-Bu을 나타내는 것이 바람직하다. 이 단계의 반응 조건은 반응식 1의 단계 (i)의 조건과 유사하다.

이 반응식에서 화학식 IV의 화합물에서 P^1은 Cbz을 나타내는 것이 바람직하다.

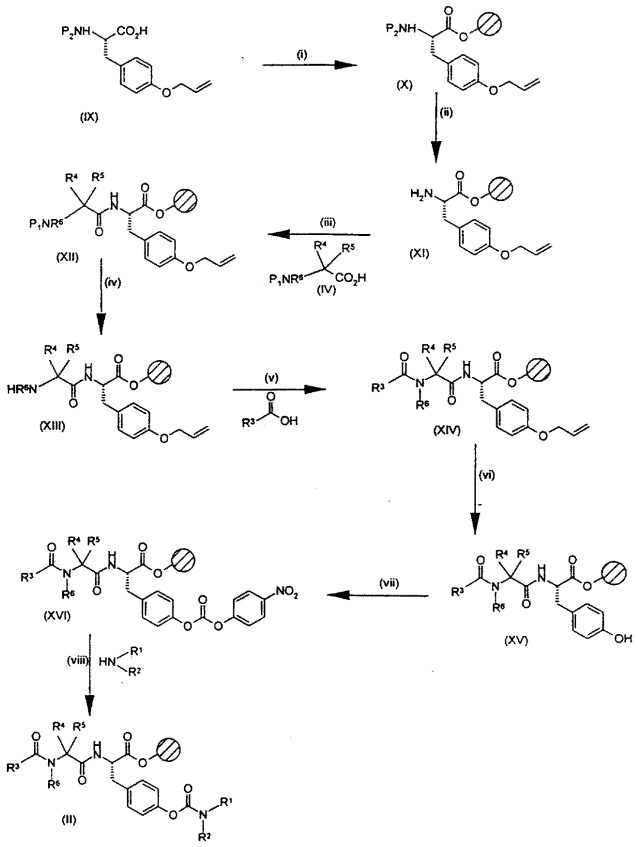
단계 (ii)이 공정은 (a) DIPEA와 같은 유기 염기 및 THF 또는 DCM과 같은 적합한 용매 존재 하에 (Cl3CO)2CO와 같은 카르복실 공여체에 의한 처리 후, (b) 반응식 1의 단계 (iii)에서 이미 기술된 것과 유사한 공정에서 R1R2NH에 의한 처리로 카르바메이트로의 전환으로 이루어지는 두 단계 반응을 포함한다.

단계 (iii)이 탈보호 반응은 통상의 조건하에서 실행할 수 있다. P1이 Cbz을 나타낼 때, 탈보호는 가수소분해(예를 들어, 에탄올과 같은 용매 중에서 Pd/C 존재 하에 암모늄 포르메이트에 의한 처리)에 의해 달성될 수 있다. 이 반응은 히드로할로겐산과 같은 산에 의해 워크업하여 히드로할로겐산염(예를 들어, HCl 염)으로서, 생성물을 생성할 수 있다.

단계 (iv)이 공정은 반응식 1의 단계 (v)와 유사하다.

화학식 II의 화합물의 제조를 위한 별법은 하기 반응식 3에 나타나 있다.

반응식 3



단계 (i)P2는 앞서 기술된 것과 같은 아민 보호기로, 이 반응식 에서는 P2는 Fmoc을 나타내는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 P2는 Boc이다.

화학식 (IX)의 화합물은 2,6-디클로로벤조일 클로라이드, 피리딘, 및 DMF와 같은 적합한 용매 존재 하에 히드록시 관능기화된 폴리스티렌 수지(예를 들어, 왕 또는 사스린 수지)와 같은 적합한 고체상에서 반응할 수 있다.

단계(ii)N 보호기 P2의 제거는 통상의 조건하에서 달성될 수 있다. 예를 들어, P2가 Fmoc을 나타낼 때, DMF와 같은 적합한 용매 중에서 피페리딘과 같은 유기 염기로 처리하여서, 또는 P2가 Boc을 나타낼 때, DCM과 같은 적합한 용매 중에서 클로로트리메틸실란 및 페놀로 처리하여서 달성할 수 있다.

단계(iii)이 반응 식에서, P1은 적합하게는 Fmoc을 나타낸다. 별법으로, 이는 적합하게는 Boc을 나타낸다. 아미드를 제조하기 위한 화학식 (XI)의 화합물과 화학식 (IV)의 화합물의 반응은 PyBop와 같은 커플링제, DIPEA와 같은 유기 염기 및 DMF와 같은 적합한 용매 존재 하에서 실행할 수 있다.

단계(iv)탈보호 반응은 통상적인 조건 하에서, 예를 들어, P1이 Fmoc 또는 Boc을 나타낼 때, 상기 단계(ii)에서 기술된 것과 유사한 조건 하에서 실행할 수 있다.

단계(v)화학식(XIII)의 화합물과 화학식 R3CO2H의 화합물의 축합 반응은 PyBop와 같은 적합한 커플링제, DIPEA와 같은 적합한 유기 염기, 및 DMF와 같은 적합한 용매 존재 하에서 실행할 수 있다.

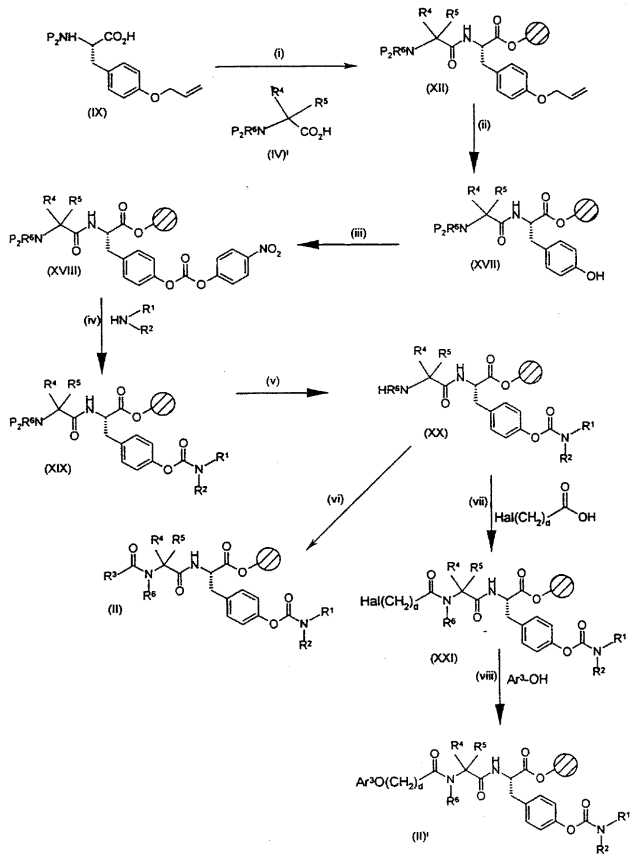
단계(vi)이 단계는 화학식 (XV)의 화합물을 제조하기 위해 예를 들어, DCM과 같은 적합한 용매 존재 하에 $P_d(PH3)$ 4및 PhSiH3(또는 모르폴린) 처리에 의한 화학식 (XIV)의 화합물의 알케닐 사슬 절단 반응을 포함한다.

단계(vii)화학식(XV)의 화합물의 화학식(XVI)의 화합물로의 전환은 DIPEA와 같은 유기 염기 및 THF 및(또는) DCM과 같은 비활성 유기 용매 존재 하의 통상적인 조건하에서 p-니트로페닐 클로로포르메이트의 처리에 의해 적합하게 수행한다.

단계(viii)이 반응은 DIPEA와 같은 유기 염기 및 DCM 및(또는) THF와 같은 적합한 용매 존재 하에서 시약의 결합에 의해 수행할 수 있다.

화학식 (II)의 일부 화합물의 제조를 위한 별법이 하기 반응식 4에 나타나 있다.

반응식 4



단계(i)이 반응식에서, P2는 바람직하게는 Fmoc이다.

이 전환은 반응식 3의 단계 (i) 내지 (iii)과 유사한 방법에 따라 달성할 수 있다.

단계 (ii)알케닐 사슬 절단 반응은 반응식 3의 단계 (vi)과 유사한 방법으로 실행할 수 있다.

단계(iii)p-니트로페닐 카르보네이트 형성 반응은 반응식 3의 단계 (vii)과 유사한 반응 조건으로 수행할 수 있다.

단계(iv)화학식 (XVIII)의 (XIX)로의 전환은 반응식 3의 단계(viii)과 유사한 반응에 의해 수행할 수 있다.

단계(v)이 탈보호 반응은 반응식 3의 단계(ii)와 유사한 방법을 사용하여 수행할 수 있다.

단계(vi)화학식 (XX)의 (II)로의 전환은 적합한 산 존재 하에 PyBop와 같은 적합한 커플링제, DIPEA와 같은 유기 염기, 및 DMF와 같은 용매를 사용한 축합 반응에 의해 수행할 수 있다.

별법으로, R^3가 -$(CH_2)_dOAr^3$을 나타내는 화학식 (II)의 화합물은 단계 (vii) 및 (viii)을 따라 화학식 (XX)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

단계(vii)화학식 (XX)의 (XXI)로의 전환은 할로알칸산(브로모 유도체, 즉 Hal이 브롬을 나타내는 것과 같은) 존재 하에, DIC와 같은 적합한 커플링제 및 DMF와 같은 용매를 사용한 축합 반응에 의해 수행할 수 있다.

단계(viii)이 단계에서, 화학식 (XXI)의 화합물 의 화학식 Ar3-OH의 화합물과의 반응은 탄산칼륨, 요오드화나트륨, 및 DMF와 같은 적합한 용매 존재하에서 수행할 수 있다.

화학식 III, IV, IV[1], HNR^1R^2, R^3COOH, IX, $Hal(CH_2)_dCOOH$ 및 Ar^3-OH는 알려져 있거나 또는 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 하기 분석에 따라 시험관내 및 생체내 생물학적 활성을 조사할 수 있다.

(1)져캣 J6/VCAM-1 유착 분석

이 분석은 져캣 J6(사람 임파아구 세포주) 세포막 상에 발현되는 인테그린 VLA-4와 VCAM-1과의 상호작용을 조사하기 위해서 사용한다. 폴리스티렌 96-웰 마이크로타이터 플레이트를 중탄산염 완충용액(pH 9.8의 둘베코 인산염 완충 염수(PBS) 중에서 제조된 36mM $NaHCO_3$ 및 22mM Na_2CO_3;영국시그마 케미칼스(Sigma Chemicals), 제품 번호 14190-094) 중 0.05mg/ml 농도의 사람 면역글로불린 G(IgG; 영국 시그마 케미칼스, 제품 번호 14506)로 37℃에서 2시간 동안 코팅하였다. 그 후, 이 용액을 흡인하였고, 플레이트를 PBS로 두 번 세척하였다. VCAM-1은 zz(단백질 A) 표지를 이용하여 7개의 그의 구성 도메인을 초파리 발현계로 클로닝하여서 제조하였다. 그 후, 이 zzVCAM-1은 드로소필라 멜라노게스터(Drosophila melanogaster) S2 세포 배양에서, 구리로 유도하여서 발현시켰다. 프로테아제 억제제를 첨가하였으며, 배양 상징액을 0.2㎛ 필터를 통해 여과하거나 또는 원심분리하여서 명징하게 하였다. 그 후, pH 7.2의 20 mM 인산나트륨 단독으로 또는 0.5M 염화나트륨으로 평형화된 IgG 아가로즈 컬럼을 사용하여서 이 명징된 배지로부터 zzVCAM-1을 정제하였다. 컬럼으로부터 zzVCAM-1의 용리는 3M 티오시안산 암모늄을 사용하여서 매개되었고, 후속적으로 이는 pH 7.2의 20mM 인산나트륨으로 평형화된 G25 탈염 컬럼을 사용하여서 제거하였다. 그 후, 정제된 zzVCAM-1은 흡광 계수 값을 사용하여 계산된 62.5ng/ml의 농도를 얻을 때까지 작은 부피로(아미콘(Amicon) 교반형 세포 농축기로) 농축하였다.

그 후 zzVCAM-1 용액을 PBS 중 3% 소 혈청알부민(BSA)을 포함한 IgG로 코팅된 마이크로타이터 플레이트에서 밤새 4℃에서 배양하고나서, 흡인하였으며 PBS로 두 번 세척하였다. 10% 가열 불활성화된 소 태아 혈청(FCS; 기브코 비알엘(Gibco BRL), 제품 번호 10099-075) 및 2mM L-글루타민으로 보충한 세포 배지 RPMI 1640(하이크론 리미티드(Hyclone Ltd), 제품 번호 B-9106-L)에서 성장한 져캣 J6 세포(6×10^6세포/ml)를 10㎛M의 형광 염료 2',7'-비스(2-카르복시에틸)-5-(e6)-카르복시플루오레신 아세톡시메틸 에스테르(BCECF-AM;마리큘러 프로브 인크(Molecular Probes Inc.), 제품 번호 B-1150)로 37℃에서, 10분간 표지하였다. 그 후 여분의 염료는 500xg에서 5분 동안 원심분리하여서 제거하였으며, 세포를 행크(Hank) 균형 염 용액(HBSS; 기브코 비알엘(Gibco BRL), 제품 번호 14190-094) 중에 1.2×10^7세포/ ml의 농도로 재현탁하였다.

화합물(적절한 용매에 용해하고 1mM $MnCl_2$을 포함한 HBSS로 희석함) 및 표지된 져캣 J6 세포를 동일한 부피로 VCAM-1 코팅 플레이트에 첨가하였고, 37℃에서 30분 동안 유착이 일어나도록 하였다. 유착되지 않거나 또는 느슨하게 유착된 세포를 플레이트를 뒤집어서 제거하였으며 티슈 페이퍼로 흡수하였다. PBS로 두 번 세척하고난 후, 2% 세정제(트리톤 엑스 (Triton-X), 영국 시그마 케미칼스, 제품 번호 X100)를 첨가하기 전에 추가로 흡수를 실행하였다. 월락 빅토르™ (Wallac Victor ™) 형광분석기를 사용하여 계수하였으며, 여기서 낮은 형광도는 유착을 억제한 화합물을 가리킨다. 모든 샘플은 하나씩 분석하였으며 수학식 (I)에서 나타난, 하기 4개의 파라미터 커브 핏(parameter curve fit)을 적용하였다.

수학식 I

$$y=\frac{a-d}{1+(\frac{x}{c})^{b}}+d$$

(여기서, a는 최소값, b는 힐(Hill) 기울기, c는 IC_{50} 이고, d는 최대값이다(최대값 및 최소값은 화합물 부재 중 및 2mM EDTA의 이칼륨염(영국 시그마 케미칼스, 제품번호 ED2P) 존재 중의 유착에 필적하는 값이다). 데이터는 n번 실험의 평균의 표준 오차와 함께 평균 pIC_{50} 으로 나타내었다.

(2)CD3/VCAM-1의 T임파구 증식 공동 자극

$CD4^+$ T 세포를 말초 혈액 단핵구 세포로부터 항-CD14, CD19, CD16 및 HLA.DR 항체 및 디날(Dynal) 비드로 역선택하여서 정제하였다. 넓적바닥 96-웰 조직 배양 플레이트를 1μg/ml^{-1} 항-CD3항체(OKT3)로 코팅하였고, 세척하였으며 사람 IgG 및 zzVCAM-1 융합 단백질로 인큐베이션하였다. $CD4^+$ T 세포(10% FCS, 페니실린 또는 스트렙토마이신 및 L-글루타민으로 보충한 RPMI-1640배지에서 제조됨)을 코팅된 플레이트에 첨가하였으며(1×10^5세포/웰), 다양한 양의 화합물 또는 블록킹 항체의 존재 또는 부재하에서 4일 동안 인큐베이션하였다. 방사능 표지된 티미딘[^3H]을 인큐베이션 마지막 6시간 동안 첨가하였으며, 그 후 세포를 스카트론플레이트 수거기(Skatron plate harvester)를 사용하여 수거하였다. β플레이트 계수기를 사용하여 T 세포 증식의 지표로서 [^3H] 표지의 혼입을 측정하였다. 화합물은 세번씩 분석하였으며, 데이터는 분석(1)에 기술된 것과 유사한 방법으로 수집하였다.

(3) 호산구 침윤의 억제 및 기니아 피그에서의 과반응성

다나헤이(Danahay) 등(1997)에 의해 기술된 방법에 기초한 방법에서, 오브알부민 감작된 기니아 피그를 아나필락시성 기관지 경련에 대해 보호하기 위해서 메피라민(30mg/kg ip)을 투여하였다. 0.9% 염수 중에 용해한 시험 화합물을 오브알부민 자극(0.5% 오브알부민 용액으로부터 생성된 에어로졸의 10분간 호흡) 30분 전 및 6시간 후에 흡입 경로로(화합물의 에어로졸을 30분 동안 호흡) 또는 기관내 경로로 공급하였다. 트롬복산 유사체 U46619에 대한 기도의 과반응성은 구속되지 않은 동물에서 총 신체 혈량계(벅스코(Busco)사, USA)를 사용하여서, 오브알부민 자극 24시간 후에 측정하였다. 그 후, 기니아 피그를 희생시켰으며 폐를 세척하였다. 그 후, 기관지폐포 세척액에 대해서 전체 및 분화중인 백혈구 계수를 얻었으며, 호산구 축적에서의 감소 백분율을 측정하였다(산저(Sanjar) 등, 1992). 덱사메타존(200μg/kg i.t)을 양성 대조구로 사용하였다. 데이터는 비히클 대조 반응에 대한 백분율로 표현된 특정 투여량의 억제 효과로 제시하였다.

이 분석은 RPMI 8866(사람 B 유임파구 세포주) 세포막 상에서 발현되는 인테그린 α4β7과 MAdCAM-1의 상호 작용을 조사하기 위해 사용되었다. 폴리스티렌 96-웰 마이크로타이터 플레이트를 중탄산염 완충용액(pH 9.8의 둘베코 인산염 완충 염수(PBS) 중에서 제조된 36mM $NaHCO_3$ 및 22mM Na_2CO_3;영국 시그마 케미칼스, 제품 번호 14190-094) 중의 0.05mg/ml 농도의 사람 면역글로불린 G(IgG; 영국 시그마 케미칼스, 제품 번호 14506)를 37℃에서 2시간 동안 코팅하였다. 그 후, 이 용액을 흡인하였고, 플레이트를 PBS로 두 번 세척하였다. MAdCAM-1은 zz(단백질 A) 표지를 이용하여 그의 구성 도메인을 다각체 프로모터 조절 하에 배큘로바이러스 발현계로 클로닝하여서 제조하였다. zzMAdCAM-1을 포함한 증폭된 배큘로바이러스를 사용하여, 5% 소 혈청으로 보충된 SF90011 배지 중에 현탁되어 생장한 가을 거염벌레(Spodoptera frugiperda) 세포를 감염시켰다. 감염 다중도 1로 세포를 감염시켰으며 48시간 후에 원심분리에 의해 수거하였다. 프로테아제 억제제를 첨가하였으며, 배양 상징액을 0.2㎛ 필터를 통해 여과하거나 또는 원심분리하여서 명징하게 하였다. 그 후, pH 7.2의 20 mM 인산나트륨 단독으로 또는 0.5M 염화나트륨 존재하의 동일 인산나트륨으로 평형화된 IgG 아가로즈 컬럼을 사용하여서 이 명징된 배지로부터 zzMAdCAM-1을 정제하였다. 컬럼으로부터 zzMAdCAM-1의 용리는 3M 티오시안산 암모늄을 사용하여서 매개하였다. 그 후, 티오시안산 암모늄 제거를 위해 샘플을 pH 7.2의 20mM 인산나트륨으로 완전히 투석하였다. 그 후, 정제된 zzMAdCAM-1은 흡광 계수 값을 사용하여 계산된 0.5 mg/ml의 농도를 얻을 때까지 작은 부피로(아미콘 교반형 세포 농축기로) 농축하였다.

그 후 zzMAdCAM-1 용액을 1:2500으로 희석하였으며, PBS 중 3% 소 혈청 알부민(BSA)을 포함한 IgG로 코팅된 마이크로타이터 플레이트에서 밤새 4℃에서 배양하고나서, 흡인하였으며, PBS로 두 번 세척하였다. 10% 가열 불활성화된 소태아 혈청(FCS; 기브코 비알엘, 제품 번호 10099-075) 및 2mM L-글루타민으로 보충한 세포 배지 RPMI 1640(하이크론 리미티드, 제품 번호 B-9106-L)에서 성장한, RPMI 8866 세포(3×10^{6}세포/ml)를 10uM의 형광 염료 2',7'-비스(2-카르복시에틸)-5-(e6)-카르복시플루오레신 아세톡시메틸 에스테르(BCECF-AM;마리큘러 프로브 인크, 제품 번호 B-1150)로 37℃에서, 10분간 표지하였다. 그 후 여분의 염료는 500xg에서 5분 동안 원심분리하여 제거하였으며, 세포를 행크 균형 염 용액 (HBSS; 기브코 비알엘, 제품 번호 14190-094)중에 6×10^{6}세포/ml의 농도로 재현탁하였다.

화합물(적절한 용매에 용해하고 1mM $MnCl_2$을 포함한 HBSS에 희석함) 및 표지된 RPMI 8866 세포를 동일한 부피로 MAdCAM-1 코팅된 플레이트에 첨가하였고, 37℃에서 30분 동안 유착이 일어나도록 하였다. 유착되지 않거나, 느슨하게 유착된 세포를 플레이트를 뒤집어서 제거하였으며, 티슈 페이퍼로 흡수하였다. PBS로 두 번 세척하고난 후, 2% 세정제(트리톤 엑스, 영국 시그마 케미칼스, 제품 번호 X100)를 첨가하기 전에 추가로 흡수를 실행하였다. 월락 빅토르^{TM} 형광분석기를 사용하여 계수하였으며, 여기서 낮은 형광도는 유착을 억제한 화합물을 가리킨다. 모든 샘플은 하나씩 분석하였으며, 상기 수학식 (I)에서 나타낸 4개의 파라미터 커브 핏을 적용하였다. 최대값 및 최소값은 화합물 부재 중 및 2mM EDTA의 이칼륨염(영국 시그마 케미칼스, 제품번호 ED2P) 존재 중의 유착에 필적하는 값이다. 데이터는 평균 pIC_{50}과 함께 n번 실험 평균의 표준 오차로 나타내었다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 유용한 소염 효과를 가지는 질환 상태의 예는 기관지염(만성 기관지염 포함), 천식(알레르겐에 의해 유발된 천식 반응 포함), 만성 폐색성 폐 질환(COPD) 및 비염과 같은 기도 질환을 포함한다. 다른 관련 질환 상태는 염증성 장 질환(예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염) 및 방사능 노출 또는 알레르겐 노출에 대한 부차적인 장내 염증 질환을 포함하는 장내 염증 질환과 같은 위장관 질환을 포함한다. 아울러, 본 발명의 화합물은 신장염, 건선과 같은 피부 질환, 알레르기성 피부염 및 염증 성분을 가진 중추 신경계의 과민성 반응 및 질환, 예를 들어, 알쯔하이머 질환, 뇌막염, 다발성 경화증 및 에이즈성 치매를 치료하는 데 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물이 잠재적으로 유용한 효과를 가지는 추가적인 질환 상태의 예는 죽상경화증, 말초 혈관 질환 및 특발성 과호산구 증후군과 같은 심혈관 질병을 포함한다.

본 발명의 화합물은 면역 억제제로서 유용할 수 있으며, 따라서, 이식 후 동종이식 조직 거부, 류마티스성 관절염 및 당뇨병과 같은 자기 면역 질환의 치료에 유용하다.

또한 본 발명의 화합물은 전이를 억제하는데 유용하다.

주요 관심 질환은 천식, COPD 및 계절성 및 재발성(perennial) 비염을 포함한 상부 기도의 염증성 질환을 포함한다.

본원에서 치료에 대한 언급은 발병된 질환의 치료 뿐 아니라 예방에까지 확장된다는 것이 당업계에서 숙련된 기술자들에게 이해될 것이다.

상기에서 언급된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 약품, 특히 소염제로서 유용하다.

본 발명의 다른 일면으로, 특히 염증 질환 환자의 치료용 약품으로 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 생리적으로 허용되는 이들의 염 또는 용매화물이 제공된다.

본 발명의 다른 일면으로, 염증 질환 환자 치료용 약물 제조를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 생리적으로 허용되는 이들의 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

본 발명의 또 다른 일면으로, 염증 질환을 일으킨 사람 또는 동물에 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 생리적으로 허용되는 이들의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 염증 질환을 일으킨 사람 또는 동물의 치료 방법을 제공한다.

본 발명에 따른 화합물은 어떠한 편리한 방식으로라도 투여용으로 제제화될 수 있으며, 따라서, 또한 본 발명의 범위에는 화학식 (I)의 화합물 또는 생리적으로 허용되는 이들의 염 또는 용매화물을, 원한다면 하나 이상의 생리적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함한 소염 치료용 제약학적 조성물이 포함된다.

또한 성분들을 혼합하는 것을 포함한 이러한 제약학적 제제의 제조 방법이 제공된다.

본 발명에 따른 화합물은 예를 들어, 경구, 협면(buccal), 비경구, 국부 또는 직장 투여용으로 제제될 수 있으며, 바람직하게는 폐에 대한 국부 투여용으로, 예를 들어, 에어로졸 또는 건조 분말 조성물로서 제제화될 수 있다.

경구 투여용의 정제 및 캡슐은 결합제, 예를 들어, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 전분 점액, 셀룰로오즈 또는 폴리비닐 피롤리돈; 충전제, 예를 들어, 젖당, 미세결정성 셀룰로오즈, 당, 옥수수 전분, 인산 칼슘 또는 소르비톨 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제 예를 들어, 감자 전분, 크로스카르멜로오즈 소듐 또는 글리콜산 나트륨 전분; 또는 라우릴황산나트륨과 같은 습윤제와 같은 통상의 부형제를 포함할 수 있다. 정제는 당업계에서 잘 알려진 방법에 의해 코팅할 수 있다. 경구용 액체 제제는 예를 들어, 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르 형태이거나 또는 사용 전에 물 또는 다른 적합한 부형제로 구성하기 위한 건조 생성물로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 현탁제, 예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오즈, 포도당/당 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸 셀룰로오즈, 카르복시메틸 셀룰로오즈, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화된 식용 지방; 유화제 예를 들어, 레시틴, 소르비탄 모노올레에이트 또는 아카시아; 비수성 부형제(식용 오일을 포함할 수 있음), 예를 들어, 아몬드 오일, 분별화된 코코넛 오일, 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜; 또는 보존제, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산과 같은 통상의 첨가제를 포함할 수 있다. 또한 조제는 적절하게 완충제 염, 향미료, 착색제 및(또는) 감미료(예를 들어, 만니톨)을 포함할 수 있다.

협면 투여용으로, 조성물은 통상의 방법으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 가질 수 있다.

또한 화합물은 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상의 좌제 기재를 포함한 좌제로 제제화할 수 있다.

또한 본 발명에 따른 화합물은 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있으며, 단위 투여 형태, 예를 들어, 앰플, 바이알, 작은 부피의 주입기 또는 사전 충전된 주사기, 또는 보조제가 첨가된 다회 투여용기로 제공할 수 있다. 조성물은 수성 또는 비수성 비히클 중의 용액, 현탁액, 또는 에멀젼 형태일 수 있으며, 산화방지제, 완충제, 항균제 및(또는) 등장화제와 같은 제제화제를 포함할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 멸균되고, 파이로젠이 제거된 물로 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 건조 고체 제제는 개별 멸균 용기안으로 무균적으로 멸균 분말을 충전하거나 또는 각각의 용기에 멸균 용액을 무균적으로 충전하고 냉동 건조하여서 제조할 수 있다.

본원에서 사용된, 국부 투여는 통기법 및 흡입법에 의한 투여를 포함한다. 국부 투여용의 다양한 유형의 제제의 예는 흡입기 또는 공기흡입기용의 연고, 크림, 로션, 분말, 페서리, 스프레이, 에어로졸, 캡슐 또는 카트리지, 분무 치료 또는 점적제 용의 용액(예를 들어, 눈 또는 코 점적제)을 포함한다.

연고 및 크림은 예를 들어, 적합한 농조화제 및(또는) 겔화제 및(또는) 용매를 첨가한 수성 또는 유성 기재로 제제화할 수 있다. 따라서, 이러한 기재는 예를 들어, 물 및(또는) 액체 파라핀과 같은 오일 또는 땅콩유 또는 피마자유와 같은 식물성유 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 용매을 포함한다. 사용할 수 있는 농조화제는 연성 파라핀, 알루미늄 스테아르산, 세토스테아릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 미세결정성 왁스 및 밀납을 포함한다.

로션은 수성 또는 유성 기재로 제제화할 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정제, 분산제, 현탁제 또는 농조화제를 포함할 것이다.

외부 적용용 분말은 적합한 파우더 기재, 예를 들어, 활석, 젖당 또는 전분을 사용하여 제제화할 수 있다. 점적제는 하나 이상의 분산제, 용해제 또는 현탁제를 또한 포함한 수성 또는 비수성 기재를 사용하여 제제화할 수 있다. 흡입용 분말은 바람직하게는 젖당을 포함한다. 스프레이 조성물은 예를 들어, 적합한 포사제, 예를 들어, 디클로로디플루오르메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오르에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 사용하여서 수성용액 또는 현탁액으로서 또는 가압된 팩으로부터 전달되는 에어로졸로서 제제화할 수 있다.

비내 스프레이는 농조화제, pH를 맞추기 위한 완충제 염 또는 산 또는 알칼리, 등장 조정제 또는 산화 방지제와 같은 물질을 첨가한 수성 또는 비수성 비히클을 사용하여 제제화할 수 있다.

본 발명의 화합물과 젖당 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재의 분말 믹스를 포함하는 흡입기용 또는 공기흡입기용의 예를 들어, 젤라틴 캡슐 또는 카트리지, 또는 예를 들어, 적층된 알루미늄 호일 블리스터(blister)를 제제화할 수 있다.

분무에 의한 흡입용 용액은 산 또는 알칼리, 완충제 염, 등장 조정제 또는 항균제와 같은 물질을 첨가한 수성 비히클을 사용하여 제제화할 수 있다. 이는 여과 또는 오토클레이브에서 가열하여 멸균되거나, 또는 멸균되지 않은 제품으로 제공될 수 있다.

또한 본 발명에 따른 제약학적 조성물은 다른 치료 약물, 예를 들어, 소염제(코르티코스테로이드(예를 들어, 플루티카존 프로피오네이트, 베클로메타존 디프로피오네이트, 모메타존 푸로오에이트, 트리암시놀론 아세토니드 또는 부데소니드) 또는 NSAIDs(예를 들어, 소듐 크로모글리케이트, 네도크로밀 소듐, PDE-4억제제, 류코트리엔 길항제, iNOS 억제제, 트립타아제 및 엘라스타아제 억제제, 베타-2 인테그린 길항제 및 아데노신 2a 효현제)) 또는 베타 아드레날린제(예를 들어, 살메테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 페노테롤 또는 터부탈린 및 이들의 염) 또는 항감염제(예를 들어, 항생제, 항바이러스제)와 혼합하여 사용될 수 있다.

따라서, 본 발명은 다른 일면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 생리적으로 허용되는 이들의 염 또는 용매화물을 다른 치료적 활성제, 예를 들어, 코르티코스테로이드, NSAID, 베타 아드레날린제 또는 항감염제와 같은 소염제와 함께 포함한 혼합물을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 생리적으로 허용되는 염 및 용매화물을, 장기간 작용하는 β2 아드레날린 수용체 효현제(예를 들어, 살메테롤 또는 살메테롤 지나포에이트와 같은 이들의 염 또는 용매화물)와 함께 혼합하여 포함하는 제약학적 조성물은 특히 주목된다.

상기에서 언급된 혼합물은 제약학적 제제의 형태로 사용하기에 편리하게 제공될 수 있으며, 따라서 상기에서 언급된 혼합물을 생리적으로 허용되는 이들의 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약학적 제제는 본 발명의 다른 일면을 나타낸다.

이러한 혼합물의 개별적인 성분은 별개의 또는 혼합된 제약학적 제제로 순차적으로 또는 동시에 투여할 수 있다. 당업계에서 숙련된 자는 알려진 치료제의 적당한 투여량을 쉽게 인식할 것이다.

본 발명의 화합물은 예를 들어, 0.001 내지 500mg/kg(체중), 바람직하게는 0.01 내지 500mg/kg(체중), 보다 바람직하게는 0.01 내지 100mg/kg(체중)으로 하루 1 내지 4회에 걸쳐 알맞게 투여할 수 있다. 물론 정확한 투여량은 환자의 연령 및 상태, 및 선택된 특정 투여 경로에 따라 달라진다.

본 발명의 화합물은 보다 유용할 수 있으며, 더 큰 선택성을 나타내며(예를 들어, LFA-1 또는 VLA-5(αvβ1)과 같은 β2 인테그린 보다 α4 인테그린을 선택적으로 길항한다는 점에서), 보다 적은 부작용을 가지며, 더 긴 작용 시간을 가지며, 흡입에 의해 투여되었을 때 보다 낮은 생체이용도 또는 보다 낮은 전신 활성을 가지며, 용이하고 경제적으로 합성되며 또는 유사한 알려진 화합물과는 다른 더 바람직한 성질을 가진다는 점에서 잇점을 가진다.

일부 중간체는 신규하며 본 발명의 추가적인 일면을 제공한다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 설명될 것이다.

실시예

일반적 실험 세부 사항

화합물이 " 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피" 에 의해 정제되었을 때, 이는 0.040 내지 0.063 mm 메시(예를 들어, 머크 아트(Merck Art) 9385)의 실리카 겔을 사용하는 것을 말하며, 여기서 컬럼 용리는 5 p.s.i이하의 질소 압력을 가하여가속화된다. 박막 크로마토그래피(TLC)가 사용되었을 때, 이것은 5×10㎝ 실리카 겔 플레이트(예를 들어, 폴리그램(Polygram) SIL G/UV254)를 사용한 실리카 겔 TLC를 말한다.

질량 분광법

유체 주입 시스템(0.05M 수성 암모늄 아세테이트, 유속 0.7ml/min, 메탄올(35:65)에 연결된 HP5989A 엔진 질량 분광계를 사용하여 양전기 열분무 이온화에 의해 질량 분광 분석(MS)을 수행하였다.

NMR

NMR 스펙트럼은 브루커(Brucker) DPX400 400MHZ 분광 광도계에서 수행하였다.

LC/MS 시스템

사용된 액체 크로마토그래피 질량 분광 분석(LCMS) 시스템은 다음과 같다:

유속 3ml/min의 용매 (A-0.01M 수성 암모늄 아세테이트 + 0.1% v/v 포르메이트, 및 B- 95:5 아세토니트릴/물 + 0.05% v/v 포르메이트)로 용리하는 3㎛ ABZ+PLUS 내부 직경 3.3㎝×4.6㎜의 컬럼. 하기 구배 프로토콜을 사용하였다: 100% A로 0.7분; A+B 혼합물 구배 프로파일 0에서 100% B까지로 3.7분; 100% B에서 0.9분 동안 유지; 0% B로 0.2분 내 복귀.

양전기 및 음전기 전기 분무 이온화를 수행하였다.

보호 측정

Fmoc-아미노산 수지의 치환 측정 방법은 다음과 같다.

DMF 중의 20% 피페리딘 1ml를 10mg의 수지에 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후에, 수지를 여과하였다. 여과액 50㎕에 DMF 중의 20% 피페리딘 0.95ml를 첨가하였고, 용액의 흡광도를 UV 분광 광도계를 사용하여서 302nm에서 측정하였다. 치환은 하기 수학식을 사용하여 계산하였다.

수학식 1

$$\text{치환(mmol/g)} = (\text{흡광도} \times 2 \times 10^{4}) / (\text{흡광 계수} \times \text{중량mg})$$

중간체

중간체 1: 메틸 (2S)-2-({(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 100 ml의 아세토니트릴 중의 7g의 N-(tert-부톡시카르보닐)-L-류신의 용액에 5.9g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 및 4.2g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분 동안 교반한 후에, 5.5g의 L-티로신 메틸 에스테르를 첨가하였고, 교반을 18시간 동안 계속하였다. 혼합물을 진공에서 약 10ml까지 농축하였으며, 잔여물을 200ml의 1M 염산 및 100ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며, 수상을 100ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 100m의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 2×100ml의 물 및 50ml의 염수로 세척하였으며, 황산나트륨상에서 건조하였고 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 클로로포름과 함께 증발시켜서 11.3g(98%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.1분; m/z 409(MH^+).

중간체 2: 메틸 (2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트 히드로클로라이드

10 ml의 1,4-디옥산 중의 3.1g의 중간체 1의 용액에 20ml의 1,4-디옥산 중의 4M 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하고 난 후, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 2×20ml의 톨루엔 및 2×20ml의 에테르와 함께 증발시켜, 2.6g(98%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 1.98분; m/z 309(MH^+).

중간체3: 메틸 (2S)-3-(4-히드록시페닐)-2-({(2S)-4-메틸-2-[(2-{[3-(1-피페리디닐카르보닐)-2-나프틸]옥시}아세틸)아미노]펜타노일}아미노)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 20 ml의 아세토니트릴 중의 0.45g의 중간체 44의 현탁액에 0.31g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 및 0.22g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분 동안 교반한 후에, 0.5g의 중간체 2를 첨가한 후, 0.28ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 교반을 18시간 동안 계속하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였으며, 잔여물을 50ml의 2M 염산 및 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 30ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 2×30ml의 물 및 20ml의 염수로 세척하였으며, 황산나트륨상에서 건조하였고 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르 (2:1)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.6g(69%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.42분; m/z 604(MH^+).

중간체4: 메틸(2S)-3-(4-히드록시페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로파노에이트

이는 0.81g의 중간체 43 및 1.02g의 중간체 2로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서에서 에틸 아세테이트/시클로헥산(1:1)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.2g(74%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.40분; m/z 569(MH^+).

중간체5: 메틸 (2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트

이는 0.29g의 중간체 45 및 0.5g의 중간체 2로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서, 에틸 아세테이트/시클로헥산(1:1)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.66g(97%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.55분; m/z 503(MH^+).

중간체6: 메틸 (2S)-2-((2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-(4-{[(4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 5ml의 디클로로메탄 중의 0.59g의 중간체 5의 용액에 0.18g의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 0-5℃로 냉각하였으며, 0.3g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트를 첨가하였다. 반응물이 20℃로 가온되도록 18시간 동안 교반을 계속하였다. 용액을 60ml의 클로로포름으로 희석하였으며 2×40ml의 1M 염산 및 40ml의 물로 세척하였으며, 황산마그네슘 상에서 건조하였으며 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트(3:2)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.36g(46%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.98분; m/z 668(MH^+).

중간체7: 4-[(2S)-2-({(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-메틸 펜타노일}아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필]페닐 4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트

질소 분위기하에서, 40ml의 무수 디클로로메탄 중의 0.59g의 트리포스겐의 용액에 10ml의 무수 디클로로메탄 중의 1.87g의 중간체 1의 용액을 첨가한 후, 1.2ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 20℃에서 3시간 동안 교반한 후에, 1g의 중간체 59를 첨가한 후, 0.8ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 교반을 18시간 동안 계속한 후에, 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/시클로헥산(1:1에서 5:1로 전환)으로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.76g(59%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.42분; m/z 651[M-H]$^-$.

중간체8: 4-((2S)-2-{(2S)-2-아미노-4-메틸 펜타노일]아미노}-3-메톡시-3-옥소프로필)페닐 4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 히드로클로라이드

10ml의 1,4-디옥산 중의 1.76g의 중간체 7의 용액에 8ml의 1,4-디옥산 중의 4M 염화 수소를 첨가하였다. 20℃에서 3시간 동안 교반한 후에, 용매를 진공에서 증발시켰으며 잔여물을 에테르로 연화하여서 1.59g(100%)의 크림색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS:R_t 2.50분; m/z 553(MH^+).

중간체 9:메틸(2S)-2-({(2S)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-(4-{[(4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 3ml의 디클로로메탄 중의 0.41g의 중간체 1의 용액에 1ml의 피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 0-5℃로 냉각하였으며, 0.22g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트를 첨가하였다. 반응물이 20℃로 가온되도록 18시간 동안 교반을 계속하였다. 용액을 40ml의 디클로로메탄으로 희석하였으며, 50ml의 1M 염산으로 세척하였다. 수상을 40ml의 디클로로메탄으로 다시 추출하였으며, 합친 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 석유 에테르/에틸 아세테이트(3:1에서 3:2로 전환)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.29g(50%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.39분; m/z 574(MH^+).

중간체10: 4-((2S)-2-{(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-메톡시-3-옥소프로필)페닐 4-[(2,2-디시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 히드로클로라이드

질소 분위기하에서, 4ml의 무수 디클로로메탄 중의 0.22g의 중간체 9의 용액에 0.14g의 중간체 58을 첨가한 후, 0.08ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 50ml의 디클로로메탄으로 희석하고, 3×25ml의 탄산칼륨 포화 수용액 및 40ml의 1M 염산으로 세척하였으며, 황산나트륨상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켜 크림색 고체를 생성하였다. 여기에 3ml의 1,4-디옥산 중의 4M 염화수소를 첨가하였으며, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화하여서 0.24g(95%)의 크림 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: Rt 3.05분; m/z 641(MH^+).

중간체11: tert-부틸 (2S)-2-[((2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 150ml의 아세토니트릴 중의 8.6g의 N-카르보벤질옥시-L-류신의 용액에 6.83g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 4.81g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분 동안 교반한 후, 7.7g의 L-티로신 tert-부틸 에스테르를 첨가하였고 교반을 18시간 동안 계속하였다. 혼합물을 진공에서 약 10ml까지 농축시켰으며, 잔여물은 300ml의 1M 염산 및 150ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 150ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 150ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 2×150ml의 물 및 100ml의 염수로 세척하였으며, 황산나트륨상에서 건조하였고 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 클로로포름과 함께 증발시켜서 15g(96%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.56분; m/z 485(MH^+).

중간체12: tert-부틸(2S)-2-[((2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-(4-{[(4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 15ml의 디클로로메탄 중의 1.36g의 중간체 11의 용액에 0.75g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트 및 0.47g의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였으며, 이어서 50ml의 클로로포름으로 희석하였으며, 2×30ml의 1M 염산 및 30ml의 물로 세척하였으며, 황산나트륨 상에서 건조하였으며 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 석유 에테르/에틸 아세테이트(4:1에서 1:1로 전환)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.34g(74%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.89분; m/z 650(MH^+).

중간체13:4-[(2S)-2-[((2S)-2-{{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-모르폴린카르복실레이트

질소 분위기하에서, 8ml의 디클로로메탄 중의 0.34g의 중간체 12의 용액에 0.06ml의 모르폴린 및 0.15ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였으며, 이어서 30ml의 클로로포름으로 희석하였으며, 3 ×40ml의 탄산칼륨 포화 수용액, 40ml의 2M 염산 및 30ml의 물로 세척하였으며, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르(3:2)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.31g(99%)의 무색 고무질의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.60분; m/z 598(MH^+).

중간체13(별법): 4-[(2S)-2-[((2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-모르폴린카르복실레이트

질소 분위기하에서, 50ml의 무수 디클로로메탄 중의 2.24g의 트리포스겐의 용액에, 50ml의 무수 THF 중의 10g의 중간체 11의 용액을 첨가한 후, 3.94ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였으며, 2ml의모르폴린을 첨가한 후, 3.94ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 교반을 18 시간 동안 계속한 후, 혼합물은 100ml의 1M 염산 및 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 75ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 50ml의 물 및 30ml의 염수로 세척하였으며, 황산나트륨상에서 건조하였고 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트(3:1에서 1:1로 전환)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 6.8g(58%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다.

중간체14: 4-[(2S)-2-[(2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트

이는 9g의 중간체 11 및 5.2g의 이소니페코트아미드로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 실시카 겔 상에서, 에틸 아세테이트로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3.52g(30%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다.

중간체14(별법):4-[(2S)-2-[(2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트

질소 분위기하에서, 20ml의 디클로로메탄 중의 1g의 중간체 12의 용액에 0.23g의 이소니페코트아미드 및 0.43ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반한 후, 80ml의 클로로포름으로 희석하고, 3×50ml의 탄산칼륨 포화 수용액, 50ml의 2M 염산 및 50ml의 물로 세척하였으며, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켰다. 조 생성물은 실리카 겔 상에서, 석유 에테르/에틸 아세테이트(3:2)에서 에틸 아세테이트/메탄올(4:1)로 전환시키며 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.46g(47%)의 백색고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.47분; m/z 639(MH^+).

중간체15: 4-[(2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸 펜타노일]아미노}-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-모르폴린카르복실레이트

질소 분위기하에서, 0.09g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거사(Degussa)형 E101)에 20ml의 에탄올 중의 0.3g의 중간체 13의 용액을 첨가한 후, 0.17g의 포르메이트암모늄을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하르보르리트 (Harborlite) J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하였으며, 패드를 10ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 50ml의 디클로로메탄 및 15ml의 1M 수산화나트륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 유기상을 15ml의 1M 수산화나트륨 및 15ml의 물로 추가로 추출하였으며, 황산나트륨상에서 건조하였고 진공에서 증발시켜서 0.1g(41%)의 회색 고무질의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t2.43분; m/z 464(MH^+).

중간체16: 4-[(2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트

이는 0.46g의 중간체 14로부터 유사하게 제조하였다. 표제 화합물은 0.36g(99%)의 연황색 고무질로 얻었다. LCMS: R_t2.33분; m/z 505(MH^+).

중간체17: 4-[(2S)-2-[(2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-아세틸-1-피페라진 카르복실레이트

질소 분위기하에서, 5ml의 무수 디클로로메탄 중의 0.24g의 트리포스겐의 용액에 10ml의 무수 THF 중의 1g의 중간체11의 용액을 첨가한 후, 0.43ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였으며, 0.32g의 1-아세틸피페라진을 첨가한 후, 0.43ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 교반을 18 시간 동안 계속한 후, 혼합물을 100ml의 1M 염산 및 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 75ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 50ml의 물 및 30ml의 염수로 세척하였으며, 황산나트륨상에서 건조하였고 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트에서 에틸 아세테이트/에탄올(9:1)로 전환시키며 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.3g(99%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.44분;m/z 639(MH^+).

중간체18: 4-[(2S)-2-[((2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-벤조일-1-피페라진 카르복실레이트

질소 분위기하에서, 5ml의 무수 디클로로메탄 중의 0.24g의 트리포스겐의 용액에 10ml의 무수 THF 중의 1g의 중간체 11의 용액을 첨가한 후, 0.43ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였으며 0.78g의 중간체 56을 첨가한 후, 1.15ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 교반을 18 시간 동안 계속한 후, 혼합물을 100ml의 1M 염산 및 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 75ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 50ml의 물 및 30ml의 염수로 세척하였으며, 황산나트륨상에서 건조하였고 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1에서 2:1로 전환)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.02g(71%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.71분; m/z 701(MH^+).

중간체19: 4-[(2S)-2-[(2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리딘 카르복실레이트

이는 1.81g의 중간체 11 및 0.91g의 중간체 55로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 실시카 겔 상에서, 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.24g(47%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.63분; m/z 707(MH^+).

중간체20: 4-[(2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트

질소 분위기 하에서, 0.27g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거사형 E101)에 20ml의 에탄올 중의 1.24g의 중간체 19의 용액을 첨가한 후, 0.77g의 포르메이트암모늄을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하였으며, 패드를 20ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 50ml의 디클로로메탄 및 15ml의 1M 수산화나트륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 유기상을 15ml의 1M 수산화나트륨 및 15ml의 물로 추가로 세척하였으며, 황산나트륨 상에서 건조시켰고, 진공에서 증발시켜, 0.55g(54%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t2.63분; m/z 573(MH^+).

중간체21: 4-[(2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-아세틸-1-피페라진카르복실레이트 히드로클로라이드

질소 분위기하에서, 0.4g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거사형 E101)에, 30ml의 에탄올 중의 1.28g의 중간체 17의 용액을 첨가한 후, 0.38g의 포르메이트암모늄을 첨가하였다. 20℃에서 6시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하였으며, 패드를 20ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 70ml의 디클로로메탄 및 30ml의 1M 수산화나트륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 2×50ml의 디클로로메탄으로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 0.55ml의 1,4-디옥산 중의 4M 염화수산으로 처리하였으며, 진공에서 증발시켜 1.02g(94%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t2.46분; m/z 505(MH^+).

중간체22: 4-[(2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-벤조일-1-피페라진카르복실레이트 히드로클로라이드

질소 대기 하에서, 0.3g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거사형 E101)에, 30ml의 에탄올 중의 1g의 중간체 18의 용액을 첨가한 후, 0.27g의 포르메이트암모늄을 첨가하였다. 20℃에서 6시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하였으며, 패드를 20ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 70ml의 디클로로메탄 및 30ml의 1M 수산화나트륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 2×50ml의 디클로로메탄으로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 0.4ml의 1,4-디옥산 중의 4M 염화수소로 처리하였으며, 진공에서 증발시켜서, 0.8g(100%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t2.72분; m/z 567(MH^+).

중간체23: 4-[(2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-모르폴린카르복실레이트 히드로클로라이드

질소 분위기하에서, 2.1g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거사형 E101)에, 500ml의 에탄올 중의 6.8g의 중간체 13의 용액을 첨가한 후, 4.1g의 포르메이트암모늄을 첨가하였다. 20℃에서 17시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하였으며, 패드를 50ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰으며 잔여물을 150ml의 디클로로메탄 및 75ml의 1M 수산화나트륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 2×100ml의 디클로로메탄으로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 13ml의 에테르 중의 1M 염화수소로 처리하였으며, 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 에테르로 연화시켜서 4.8g(87%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t2.50분; m/z 464(MH^+).

중간체24: 4-[(2S)-2-{[(2S)-2-아미노-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-(아미노카르보닐)-1-피페리딘카르복실레이트 히드로클로라이드

질소 분위기하에서, 1.1g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거사형 E101)에, 80ml의 에탄올 중의 3.41g의 중간체 14의 용액을 첨가한 후, 2.1g의 포르메이트암모늄을 첨가하였다. 20℃에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하였으며, 패드를 40ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰으며, 잔여물은 500ml의 클로로포름 및 200ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 수상을 2×100ml의 클로로포름으로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 3 ×100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 2 ×100ml의 물로 세척하였으며, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 1.5ml의 1,4-디옥산 중의 4M 염화수소로 처리하였으며, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 2×50ml의 톨루엔과 함께 끓여서 2.88g(100%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t2.36분; m/z 505(MH^+).

중간체25: tert-부틸(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 0.63g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거사형 E101)에, 20ml의 에탄올 중의 2g의 중간체 11의 용액을 첨가한 후, 1.8g의 포르메이트암모늄을 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하였으며, 패드를 50ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 100ml의 디클로로메탄 및 50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 유기상을 50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 50ml의 물로 추가로 추출하였으며, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜서, 백색 고체를 얻었다. 5ml의 이 DMF 용액을 질소 분위기하에서 20℃에서 30분 동안 교반한 10ml의 아세토니트릴 중의 0.879g의 중간체 46, 0.809g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.578g의 1-히드록시벤조트리아졸의 사전 혼합된 용액에 첨가하였다. 교반을 18시간 동안 계속하였다. 혼합물을 200ml의 에틸 아세테이트로 희석하였으며, 3×50ml의 1M 염산, 3×50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 50ml의 염수로 세척하였고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜 2.1g(94%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.83분; m/z 541(MH^+).

중간체26:tert-부틸(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸-펜타노일]아미노}-3-(4-{[(4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

질소 분위기하에서, 20ml의 디클로로메탄 중의 2.1g의 중간체 25의 용액에 1.1.g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트 및 0.69g의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반한 후, 80ml의 클로로포름으로 희석하고, 2×50ml의 1M 염산 및 50ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 시클로헥산/에틸 아세테이트(2:1)로 용리하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 2.65g(97%)의 맑은 오일의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t4.17분; m/z 706(MH^+).

중간체27:4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2-브로모아세틸)아미노]-4-메틸 펜타노일}아미노)-3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필]페닐 4-모르폴린카르복실레이트

10ml의 디클로로메탄 중의 0.5g의 중간체23 및 0.19ml의 디이소프로필에틸아민의 용액을 0-5℃로 냉각하였다. 여기에 0.09ml의 브로모아세틸 클로라이드을 첨가한 후, 0.19ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고 2시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 디클로로메탄으로 희석하고, 50ml의 2M 염산, 50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 30ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켜 0.52g(89%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS:R_t3.28분; m/z 584(MH^+)

중간체28:4-[(2S)-2-({(2S)-2-[(2-브로모아세틸)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-메톡시-3-옥소프로필]페닐 4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리딘 카르복실레이트

4ml의 무수 디클로로메탄 중의 0.48g의 중간체 8의 용액에 0.142ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 0-5℃로 냉각시켰으며, 0.07ml의 브로모아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 반응물이 20℃로 가온될 때까지 1시간 동안 교반을 계속하였다. 5ml의 디클로로메탄으로 혼합물을 희석하고, 5ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 10ml의 물 및 10ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 0.46g(85%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS:R_t3.20분; m/z 672[M-H]$^-$

중간체29: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}프로파노에이트

10g의 왕 수지(100-200 메쉬)에 45ml의 DMF 중의 8.5g의 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}프로파노에이트의 용액을 첨가하였다. 15분 후, 2.4ml의 피리딘을 첨가하고나서, 2.75ml의 2,6-디클로로벤조일 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과시켰으며 5×40ml의 DMF, 5×40ml의 디클로로메탄 및 5×40ml의 에테르로 세척한 후, 진공에서 건조시켰다. 수지 상에서 치환된 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}프로파노에이트의 양은 0.52mmol/g으로 계산되었다.

중간체30: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-[((2S)-2-

{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로파노에이트

2.5mmol의 중간체 29를 15ml의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 처리하였으며, 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×20ml의 DMF로 세척하였다. 10ml의 DMF 중의 2.8g의 Fmoc-류신 용액을 첨가한 후 5ml의 DMF 및 2.8ml의 디이소프로필에틸아민 중의 4.1g의 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트의용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×20ml의 DMF, 5×20ml의 디클로로메탄 및 5×20ml의 에테르로 세척시킨 후, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5시간 동안 1ml의 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(1:1)으로 처리하였으며, 수지를 여과시키고 여과액을 분석하였다. LCMS:R_t4.22분; m/z 557(MH^+).

중간체31: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-{[(2S)-2-

({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}프로파노에이트

1mmol의 중간체 30을 10ml의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 처리하였으며, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×10ml의 DMF로 세척하였다. 10ml의 DMF 중의 0.314g의 중간체 46의 용액을 첨가한 후, 5ml의 DMF 및 0.68ml의 디이소프로필에틸아민 중의 0.78g의 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로 포스페이트의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×10ml의 DMF, 5×10ml의 디클로로메탄 및 5×10ml의 에테르로 세척시킨 후, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5시간 동안 1ml의 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(1:1)으로 처리하였으며, 수지를 여과시키고 여과액을 분석하였다. LCMS:R_t4.27분, m/z 525(MH^+).

중간체 32: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로파노에이트

이는 0.97mmol 중간체 30 및 0.48g의 (2-메틸페녹시)아세트산으로부터 유사하게 제조하였다. LCMS:R_t3.89분; m/z 483(MH^+)

중간체 33: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(4-{[(4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

1mmol의 중간체 31을 9ml의 디클로로메탄 중의 1ml의 페닐실란의 용액으로 처리하고 난 후, 0.1g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)으로 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 40분 동안 교반하였다. 수지를 여과시켰으며 5×10ml의 디클로로메탄으로 세척하고 난 후, 9ml의 디클로로메탄 중의 1ml의 페닐실란의 용액으로 재처리하고 난 후, 0.1g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)으로 재처리하였다. 20℃에서 40분 동안 교반하고 난 후, 수지를 여과시켰으며 5×10ml의 디클로로메탄으로 세척하고 난 후, 16ml의 1:1 디클로로메탄/THF 중의 1.74ml의 디이소프로필에틸아민의 용액으로 처리하였다. 2g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트를 조금씩 첨가하였으며, 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과시켰고, 5×10ml의 디클로로메탄 및 5×10ml의 에테르로 세척시켰으며, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5시간 동안 1ml의 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(1:1)으로 처리하였으며, 수지를 여과시키고 여과액을 분석하였다. LCMS:R_t4.33분; m/z 650(MH^+).

중간체 34: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3-(4-{[4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

이는 0.97mmol의 중간체 32로부터 유사하게 제조하였다. LCMS: R_t3.31분; m/z 443(MH^+)

중간체 35: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-2-[((2S)-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-(4-{[4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

이는 1.05mmol의 중간체 30으로부터 유사하게 제조하였다. LCMS:R_t4.32분; m/z 682(MH^+)

중간체 36: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-2-[((2S)-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로파노에이트

9ml의 1:1 디클로로메탄/THF 중의 0.57g의 1-(2-푸로일)피페라진의 용액으로 1.05mmol의 중간체 35를 처리한 후, 1.1ml의 디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 수지를 여과시켰으며 5×10ml의 디클로로메탄 및 5×10ml의 에테르로 세척시켰으며, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5시간 동안 1ml의 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄으로 처리하였고, 수지를 여과하였으며, 여과액을 분석하였다. LCMS: R_t 3.67분; m/z 723(MH^+).

중간체 37: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로파노에이트

이는 1.7mmol의 중간체 35 및 1.02g의 중간체 53으로부터 유사하게 제조하였다. LCMS: R_t4.03분; m/z 795(MH^+)

중간체 38: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-2-({(2S)-2-[(2-브로모아세틸)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로파노에이트

1.05mmol의 중간체 36을 8ml의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 처리하였으며, 20℃에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×10ml의 DMF로 세척하였다. 8ml의 DMF 중의 0.44g의 브로모아세트산의 용액을 첨가한 후 0.49ml의 1,3-디이소프로필카르보디이미드를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×10ml의 DMF, 5×10ml의 디클로로메탄 및 5×10ml의 에테르로 세척시킨 후, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5시간 동안 1ml의 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(1:1)으로 처리하였으며, 수지를 여과시키고 여과액을 분석하였다. LCMS:R_t3.11분, m/z 621(MH^+).

중간체 39: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-2-({(2S)-2-[(2-브로모아세틸)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

이는 0.73mmol의 중간체 37로부터 유사하게 제조하였다. LCMS: R_t3.43분; m/z 695(MH^+)

중간체 40: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-({(2S)-2-[(2-브로모아세틸)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로파노에이트

0.55mmol의 중간체 30을 6ml의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 처리하였으며, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×10ml의 DMF로 세척하였다. 3ml의 DMF 중의 0.23g의 브로모아세트산의 용액을 첨가하고 0.26ml의 1,3-디이소프로필카르보디이미드를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하였으며 5×10ml의 DMF, 5×10ml의 디클로로메탄 및 5×10ml의 에테르로 세척시킨 후, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5시간 동안 1ml의 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(1:1)으로 처리하였으며, 수지를 여과시키고 여과액을 분석하였다. LCMS:R_t3.47분, m/z 455(MH^+).

중간체41: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로파노에이트

0.55mmol의 중간체 40을 4ml의 DMF로 처리하였다. 0.97g의 2-시클로헥실페놀, 0.76g의 탄산칼륨 및 0.82g의 요오드화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 40시간 동안 교반하였다. 수지를 여과시켰으며, 3×5ml의 물, 5×5ml의 DMF, 5×5ml의 디클로로메탄 및 5×5ml의 에테르로 세척하였고, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5 시간 동안 1ml의 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄으로 처리하였으며, 수지를 여과시키고 여과액을 분석하였다. LCMS: R_t4.49분; m/z 551(MH^+)로 분석하였다.

중간체42: 왕 수지에 산에 의해 결합된 (2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-(4-{[(4-니트로페녹시)카르보닐]옥시}페닐)프로파노에이트

0.55mmol의 중간체 41을 10ml의 디클로로메탄 중의 1.35ml의 페닐실란의 용액으로 처리하고 난 후, 0.063g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)으로 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 40분 동안 교반하였다. 수지를 여과시켰으며 5×10ml의 디클로로메탄으로 세척하고 난 후, 10ml의 디클로로메탄 중의 1.35ml의 페닐실란의 용액으로 재처리하고 난 후, 0.063g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)으로 재처리하였다. 20℃에서 40분 동안 교반하고 난 후, 수지를 여과시켰으며 5×10ml의 디클로로메탄으로 세척하고 난 후, 8ml의 1:1 디클로로메탄/THF 중의 1.9ml의 디이소프로필에틸아민의 용액으로 처리하였다. 2.2g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트를 조금씩 첨가하였으며, 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과시켰고, 5×10ml의 디클로로메탄 및 5×10ml의 에테르로 세척시켰으며, 진공에서 건조시켰다. 5mg의 샘플을 20℃에서 0.5시간 동안 1ml의 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(1:1)으로 처리하였으며, 수지를 여과시키고 여과액을 분석하였다. LCMS:R_t4.54분; m/z 676(MH^+).

중간체43: (2-요오도페녹시)아세트산

40ml의 DMF 중에 4.98g의 2-요오도페놀 및 6.3g의 탄산칼륨을 포함한 현탁액에 4.0ml의 tert 부틸 브로모아세테이트를 첨가하였다. 질소 분위기하에서, 20℃에서 1시간 동안 혼합물을 교반하고 난 후, 150ml의 에틸 아세테이트 및 100ml의 물 사이에서 분배하였다. 수성층을 2×80ml의 신선한 에틸 아세테이트로 추출하였으며, 합친 유기 추출물을 100ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켜 7.56g의 맑은 액체을 생성하였다. 이를 20ml의 디클로로메탄 및 8ml의 트리플루오로아세트산 중에 용해시켰으며, 20℃에서 2시간 동안 용액을 교반시켰다. 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 5:1 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물로 연화하여 5.19g(82%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.02분; m/z 277[M-H]$^-$.

중간체44: {[3-(1-피페리디닐카르보닐)-2-나프틸]옥시}아세트산

이는 4.98g의 3-(1-피페리디닐카르보닐)-2-나프톨(그리피스(Griffith) 및 호킨스 (Hawkins), 1997)로부터 유사하게 제조하였다. 중간체 에스테르는 에틸 아세테이트/시클로헥산(1:1)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3.2g(53%)의 백색 고체로 표제 화합물을 단리하였다. LCMS: R_t3.74분; m/z 314(MH^+)

중간체45: 디벤조[b,d]푸란-4-카르복실레이트

질소 분위기하에서 -78℃에서 25ml의 무수 THF 중의 5.0g의 디벤조푸란의 교반 용액에 18.5ml의 헥산 중의 1.6M n-부틸리튬 용액을 적가하였다. 생성된 현탁액을 3시간 동안 교반하면서 20℃로 가온되도록 하였다. 그 후, -78℃로 냉각시켰으며, 질소 분위기 하에서 250ml의 디에틸 에테르 중의 과량의 고체 이산화탄소의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 백색 현탁물을 1시간 동안 20℃에서 방치한 후, 500ml의 2M 수산화나트륨으로 희석하였다. 수성 추출물을 3×200ml의 에테르로 세척시켰으며, 6M 염산으로 pH1로 산성화시켰으며, 3×200ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 50ml의 염수로 세척하였으며, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 3.64g(58%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t5.06분; m/z 213(MH^+)

중간체 46: [2-(tert-부틸)페녹시]아세트산

250ml의 DMF 중에 5.0ml의 2-tert-부틸페놀 및 10.6g의 탄산칼륨을 포함한 현탁액에 3.0ml의 메틸 브로모아세테이트를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서, 20℃에서 20시간 동안 혼합물을 교반시키고 난 후, 진공에서 건조시켜 슬러리를 얻고, 이것을 200ml의 에테르와 100ml의 1M 염산 사이에 분배하였다. 수층을 추가적인 100ml의 에테르로 추출하였으며, 합친 유기 추출물을 100ml의 염수로 세척하였으며, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 건조시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트/시클로헥산(1:9)로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 6.64g의 맑은 액체를 생성하였다. 이를 100ml의 메탄올 및 100ml의 2M 수산화나트륨 중에 용해시켰으며, 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공에서 증발시켰으며, 수성 잔여물을 50ml의 디에틸 에테르로 세척하였으며, 6M 염산으로 pH1로 산성화시켰으며, 2×200ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 50ml의 염수로 세척시켰으며, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켜서 5.86g(95%)의 백색 결정성 덩어리의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.78분; m/z 207$[M-H]^-$.

중간체47: 4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤조산

60ml의 아세토니트릴 중에 3.03g의 tert-부틸 4-히드록시벤조에이트 (스하(Shah) 등,1992), 2.55g의 요오드화나트륨 및 4.2g의 탄산칼륨을 포함한 현탁액에 1.6ml의 메틸 브로모아세테이트를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서, 90℃에서 17시간 동안 혼합물을 교반하고 난 후, 20℃로 냉각되도록 하였다. 그 후, 이는 50ml의 물 및 100ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였으며, 유기 추출물을 2×80ml의 물 및 60ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 1:9 에틸 아세테이트/석유 에테르에서 1:2 에틸 아세테이트/석유 에테르로 전환시키는 농도 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3.85g의 연적색 고무질 물질을 생성하였다. 이를 50ml의 디클로로메탄에 용해시켰으며 15ml의 트리플루오로아세테이트를 첨가하고 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 2.97g(91%)의 백색 고체를 생성하였다. LCMS: R_t2.45분; m/z 211(MH^+)

중간체48: [4-(1-피페리디닐카르보닐)페녹시]아세트산

55ml의 아세토니트릴 중의 2.95g의 중간체 47의 현탁액에 3.5ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가한 후, 4.5g의 (1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서, 20℃에서 10분 동안 생성된 용액을 교반하였으며, 1.4ml의 피페리딘을 첨가하고, 질소 분위기 하에서, 20℃에서 18시간 동안 혼합물을 교반하였으며 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 100ml의 에틸 아세테이트 및 65ml의 8% 탄산수소나트륨 수용액 사이에 분배하였으며, 유기 추출물을 50ml의 2M 염산 및 100ml의 염수로 세척하였고, 황산마그네슘상에서 건조시켰고, 진공 중에서 증발시켜 4.05g의 오렌지색 오일을 얻었다. 이를 100ml의 메탄올에 용해시켰으며 30ml의 1M 수산화나트륨을 첨가하고 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그후, 1M 염산으로 이를 pH1로 산성화시켰으며, 5℃로 냉각시키고 여과하여 침전물을 수집하였으며 진공에서 건조시켜서 3.03g(80%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t4.17분; m/z 264(MH^+)

중간체49: (2-벤조일페녹시)아세트산

35ml의 아세토니트릴 중에 2.3g의 히드록시벤조페논, 3.2g의 탄산칼륨 및 2.33g의 요오드화나트륨을 포함한 현탁액에 3.0ml의 메틸 브로모아세테이트를 첨가하였다. 질소 분위기 하에서, 90℃에서 18시간 동안 혼합물을 교반시켰으며, 20℃로 냉각되도록 하였다. 이를 80ml의 에틸 아세테이트 및 60ml의 물 사이에 분배시켰으며, 유기 추출물을 2×60ml의 물 및 60ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3.05g의 연황색 오일을 생성하였다. 이를 100ml의 메탄올 및 35ml의 1M 수산화나트륨에 용해시켰으며, 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반시켰다. 2M 염산으로 용액을 pH 1로 산성화시키고, 2×80ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합친 유기물을 2×70ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 1:1 에틸 아세테이트/석유 에테르에서 4:1 에틸 아세테이트/석유 에테르로 전환시키는 농도 구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1.62g(57%)의 연황색 고무질의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.41분; m/z 257(MH^+)

중간체50: [(1-브로모-2-나프틸)옥시]아세트산

이는 10.55g의 1-브로모-2-나프톨로부터 유사하게 제조하였다. 중간체 에스테르를 1:3 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 11.36g(89%)의 연갈색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS:R_t 4.17분; m/z 281[M-H]$^-$

중간체51: [4-(아미노카르보닐)페녹시]아세트산

50ml의 98% 포르메이트 중의 1.86g의 4-포르밀페녹시아세트산 및 1.07g의 히드록실아민 히드로클로라이드의 용액을 환류하에 2시간 동안 교반한 후, 얼음조에서 냉각시켰다. 여과에 의해 침전물을 수집하였으며, 물로 세척하고 진공에서 건조시켜 1.1g의 백색 고체를 생성하였다. 50ml의 tert-부탄올 중의 이 생성물과 2.3g의 분말화된 수산화칼륨의 혼합물을 질소 분위기하에서 4시간 동안 환류하에 교반시킨 후, 냉각되도록 하였다. 혼합물을 100ml의 물로 희석하고, 50ml의 에틸 아세테이트로 세척하고 6M 염산을 사용해서 pH2로 산성화되도록 하였다. 여과에 의해 침전물을 수집하였으며, 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜서 1.06g(53%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS:R_t 1.09분; m/z 196(MH^+)

중간체52: tert-부틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트

30.2g의 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드를 500ml의 디클로로메탄 중의 20.07g의 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리돈, 19.7g의 디벤질아민 및 5ml의 아세트산의 얼음 냉각 혼합물에 10분 동안 조금씩 첨가하였으며, 그 후 20℃에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 그 후, 용액을 400ml의 2M 수산화나트륨으로 조심스럽게 처리하고, 유기층을 분리하고, 황산마그네슘상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 250ml의 2:1 헥산/에테르로 잔여물을 연화시켜서 18.75g의 백색 고체를 생성하였다. 이를 50ml의 THF, 50ml의 에탄올 및 8ml의 2M 염산의 혼합물에 용해시켰으며, 용액을 100ml의 에탄올 중의 5.0g의 탄소상의 20% 수산화 팔라듐 현탁액에 첨가하였다. 1 기압, 20℃에서 17시간 동안 혼합물을 수소화시킨 후, 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하고, 패드를 100ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시키고, 잔여물을 50ml의 물 중에 용해시키고, 2M 수산화나트륨으로 pH9로 조정하고, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 30ml의 에탄올 및 70ml의 클로로포름의 혼합물로 침출시키고, 불용성 물질을 여과시켜 제거하였다. 모액을 진공에서 증발시켜 10.04g(49%)의 무색 오일의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS:R_t 1.81분; m/z 201(MH^+)

중간체53: 2-(4-클로로페닐)-N-(4-피페리디닐)아세트아미드 히드로클로라이드

질소 분위기 하에서의 100ml의 아세토니트릴 중의 2.55g의 4-클로로페닐아세트산의 용액에 3.16g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 2.22g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 10분간 교반한 후, 20ml의 아세토니트릴 중의 3g의 중간체 52의 용액을 첨가하였으며, 교반을 18시간 동안 계속하였다. 진공에서 혼합물을 증발시켰으며, 잔여물을 100ml의 물 및 100ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기상을 2×80ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 50ml의 물로 세척시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켜 연황색 고체를 생성하였다. 이를 에테르로 연화시켜서 4.15g의 백색 고체를 생성하였다. 이것의 일부 2.36g을 100ml의 1,4-디옥산 중에 용해시키고, 12ml의 1,4-디옥산 중의 4M 염화수소를 첨가하였다. 20℃에서 18시간 동안 용액을 교반한 후, 추가적으로 8ml의 1,4-디옥산 중의 4M 염화수소를 첨가하였다. 20℃에서 18시간 동안 더 교반하고, 진공에서 용액을 증발시켜 백색 고체를 생성하였다. 이를 에테르로 연화시켜 1.9g(77%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 1.89분; m/z 253(MH^+)

중간체54: N-(4-플루오로벤질)-4-피페리딘카르복사미드 히드로클로라이드

질소 분위기 하에서의 25ml의 아세토니트릴 중의 3.61g의 1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-4-카르복실레이트의 용액에 3.21g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 2.29g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 20분간 교반한 후, 2.0ml의 4-플루오로벤질아민을 첨가하였으며, 교반을 3시간 동안 계속하였다. 진공에서 혼합물을 농축시켰으며, 잔여물은 50ml의 1M 염산 및 200ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였으며 유기상을 3×50ml의 1M 염산, 3×50ml의 탄산 수소나트륨 포화 수용액 및 50ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 1:1 시클로헥산/에틸 아세테이트로부터 순 에틸 아세테이트까지의 농도구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5.02g의 무색 결정을 생성하였다. 이것의 일부 4.96g의을 20ml의 1,4-디옥산 중에 용해하였으며, 15ml의 1,4-디옥산 중의 4M 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 혼합물을 교반하였으며, 여과하여 침전물을 수집하고, 1,4-디옥산 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공에서 건조시켜 3.54g(83%)의 백색 흡수성 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 1.52분; m/z 237(MH^+)

중간체55: 1-(4-피페리디닐카르보닐)피페리딘 히드로클로라이드

이는 3.68g의 1-tert-부톡시카르보닐피페리딘-4-카르복실레이트 및 1.6ml의 피페리딘으로부터 유사하게 제조하였다. 중간체 아미드를 10:1 디클로로메탄/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였으며, 표제 화합물을 3.26g(93%)의 백색 고체로 단리하였다. MS: m/z 197(MH^+), TLC:R_f 0.1[디클로로메탄/에탄올/880 암모니아(50:8:1), 요오도백금산으로 가시화]

중간체56: 1-벤조일피페라진

이는 5.02g의 벤조산 및 7.66g의 1-(tert-부톡시카르보닐)피페라진으로부터 유사하게 제조하였으며, 표제 화합물은 7.7g(82%)의 백색 고체로 단리하였다. LCMS: R_t 0.51분; m/z 191(MH^+)

중간체57: 2-시클로헥실-N-(4-피페리디닐)아세트아미드

60ml의 아세토니트릴 중의 5.0ml의 4-아미노-1-벤질피페리딘, 3.79g의 시클로헥산 아세트산 및 8.35g의 (1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트의 용액을 질소 분위기 하에서, 20℃에서 18시간 동안 교반하고 진공에서 증발시켜 시럽을 생성하였다. 이는 200ml의 에틸 아세테이트 및 200ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액에 분배하였다. 유기 추출물을 2×100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 100ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜 회백색 고체를 생성하였다. 이것을 시클로헥산으로부터 결정화하여 6.24g의 크림색 결정을 생성하였다. 이것의 일부 3.8g의을 100ml의 에탄올 중에 용해시켰으며, 1.2g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거스 형 E101), 및 2.24g의 포르메이트암모늄으로 처리하였다. 혼합물을 질소 분위기 항에서 20℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하고, 패드를 100ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척물을 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 100ml의 클로로포름 및 10ml의 0.5M 수산화칼륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 2×100ml의 신선한 클로로포름으로 추출하고, 합친 유기 추출물을 황산마그

네슘 상에서 건조시켰으며 진공에서 증발시켜서 백색 고체를 생성하였다. 이를 에테르로 연화하여 2.01g(60%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다.

LCMS: R_t1.93분; m/z 225(MH^+)

중간체58: 2,2-디시클로헥실-N-(4-피페리디닐)아세트아미드

250ml의 DMF 중에 4.75g의 디시클로헥실아세트산, 7.5ml의 디이소프로필에틸아민 및 11g의 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로 포스페이트를 포함한 용액을 20℃에서 10분간 교반한 후, 4.3ml의 4-아미노-1-벤질피페리딘을 10분간 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반한 후, 200ml의 에틸 아세테이트로 희석하고 침전물을 여과하여 수집하고, 60ml의 에틸 아세테이트 및 50ml의 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 5.91g의 백색 고체를 생성하였다. 이것의 일부 3g을 300ml의 에탄올에 현탁하고, 1.2g의 탄소상 10% 팔라듐(디거스형 E101) 및 2.68g의 포르메이트암모늄으로 처리하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서, 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 하르보르리트 J2 연과 보조기 패드를 통해 여과시키고, 패드를 50ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척물을 진공에서 증발시키고, 잔여물을 200ml의 클로로포름 및 150ml의 0.5M 수산화나트륨 사이에 배분하였다. 층을 분리하고, 수상을 100ml의 신선한 클로로포름으로 추출하고, 합친 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜서 백색 고체를 생성하였다. 이를 얼음 냉각된 에테르로 연화시켜서 1.8g(78%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t2.69분; m/z 307(MH^+)

중간체 59: 2-페닐-N-(4-피페리디닐)아세트아미드

질소 분위기하에서, 100ml의 아세토니트릴 중의 3.4g의 페닐아세트산의 용액에 5.28g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 3.72g의 1-히드로벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 5.1ml의 4-아미노-1-벤질피페리딘을 첨가하고 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔여물을 100ml의 2M 염산과 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 75ml의 추가 에틸 아세테이트로 세척하고, 고체 탄산칼륨으로 염기성화하고, 2×100ml의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 2×100ml의 물 및 50ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜서 4.8g의 백색 고체를 생성하였다. 이것의 일부 4.7g을 150ml의 에탄올 중에 용해시키고, 1.5g의 탄소상의 10% 팔라듐(디거스형 E101) 및 2.88g의 포르메이트암모늄으로 처리하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에서, 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 하르보르리트 J2 여과 보조기 패드를 통해 여과하고, 패드를 150ml의 에탄올로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척물을 진공에서 증발시키고, 잔여물을 100ml의 클로로포름 및 50ml의 0.5M 수산화나트륨 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 2×100ml의 신선한 클로로포름으로 추출하고, 합친 유기 추출물을 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜서 2.4g(45%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. MS:m/z 219(MH^+), TLC: R_f0.16[40:10:1의 디클로로메탄/메탄올/880 암모니아, 요오드로 가시화]

실시예

실시예1: (2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

0.5ml의 DMF 중의 0.134g의 2-히드록시벤조페논의 용액에 0.093g의 무수 탄산칼륨을 첨가한 후, 0.152g의 중간체 28 및 0.1g의 요오드화나트륨을 첨가하였다. 20℃에서 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 10ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액과 10ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 3×10ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 20ml의 물 및 20ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 10:1 디클로로메탄/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체를 생성하였다. 0.5ml의 메탄올 중의 이 생성물의 용액에 0.22ml의 1M 수산화나트륨을 첨가하였다. 20℃에서 1.5시간 동안 교반한후, 혼합물을 5ml의 2M 염산과 10ml의 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 2×10ml의 디클로로메탄으로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 20ml의 물 및 20ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜서 0.123g(73%)의 연황색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.84분; m/z 775 $[M-H]^-$.

실시예2: (2S)-2-({(2S)-4-메틸-2-[(2-{[3-(1-피페리디닐카르보닐)-2-나프틸]옥시}아세틸)아미노]펜타노일}아미노)-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

질소 대기 하에서, 1ml의 무수 디클로로메탄 중의 0.04g의 트리포스겐의 용액에 2ml의 무수 THF 중의 0.2g의 중간체 3의 용액을 첨가한 후, 0.07ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 20℃에서 3시간 동안 교반한 후, 0.09g의 중간체 59를 첨가하고, 0.07ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 교반을 18시간 동안 계속한 후, 혼합물을 30ml의 2M 염산과 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 20ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 20ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 20ml의 물 및 20ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트에서 9:1 에틸세테이트/에탄올로 전환시키며 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.19g의 백색 포말을 생성하였다. 2ml의 메탄올 중의 이 생성물 0.15g의 용액에 0.18ml의 2M 수산화나트륨을 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 40ml의 2M 염산과 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 95:5:1의 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.12g(중간체 3으로부터 54%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.73분; m/z 834 [MH^+]

실시예3:(2S)-3-{4-[({4-[(2,2-디시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}-2-{[(2S)-4-메틸-2-({2-[4-(1-피페리디닐카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)펜타노일]아미노}프로판산

질소 분위기하에서, 3ml의 무수 DMF 중의 0.05g의 중간체 48의 용액에 0.04g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.03g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.13g의 중간체 10을 첨가하고, 0.08ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 교반을 18시간 동안 계속하였다. 혼합물을 40ml의 2M 염산과 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 30ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 2×30ml의 물 및 20ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜서 0.16g의 착색된 크림색 고체를 생성하였다. 2ml의 메탄올 중의 0.15g의 이 생성물의 용액에 0.18ml의 2M 수산화나트륨을 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 40ml의 2M 염산과 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 95:5:1 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.12g(중간체 10으로부터 62%)의 백색 고체를 생성하였다. LCMS: R_t4.26분; m/z 872 [MH^+].

실시예4: (2S)-2-{[(2S)-4-메틸-2-({2-[4-(1-피페리디닐카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)펜타노일]아미노}-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 아세토니트릴 중의 0.06g의 중간체 48의 용액에 0.06g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.04g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.1g의 중간체 15를 첨가하고, 교반을 18시간 동안 계속하였다. 혼합물을 20ml의 물과 25ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수상을 20ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 20ml의 물 및 20ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 250:8:1 디클로로메탄/에탄올/880 암모니아로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.1g의 백색 점액질 고체를 생성하였다. 여기에 3ml의 트리플루오로아세트산 및 3 방울의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 진공에서 용매를 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화하여서 0.06g(50%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다.

LCMS: R_t3.21분; m/z 653 [MH^+].

실시예5: (2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-{[(2S)-4-메틸-2-({2-[4-(1-피페리디닐카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)펜타노일]아미노}프로판산

이는 0.06g의 중간체 48 및 0.12g의 중간체 16으로부터 유사하게 제조하였다. 조 중간체 에스테르를 500:8:1로부터 250:8:1을 거쳐 100:8:1로 전환시키는 디클로로메탄/에탄올/880 암모니아로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 0.09g(59%)의 백색 고체로 얻었다. LCMS: R_t 2.84분; m/z 694 [MH^+]

실시예6:(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

이는 0.07g의 중간체 49 및 0.11g의 중간체 16으로부터 유사하게 제조하였다. 조 중간체 에스테르를 500:8:1로부터 250:8:1을 거쳐 100:8:1로 전환시키는 디클로로메탄/에탄올/880 암모니아로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 0.08g(42%)의 백색 고체로 얻었다. LCMS: R_t 3.16분; m/z 687 [MH^+]

실시예7:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[4-(아미노카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

이는 0.06g의 중간체 51 및 0.11g의 중간체 16으로부터 유사하게 제조하였다. 조 중간체 에스테르는 500:8:1로부터 250:8:1을 거쳐 100:8:1로 전환시키는 디클로로메탄/에탄올/880 암모니아로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물은 0.07g(55%)의 백색 고체로 얻었다. LCMS: R_t 2.65분; m/z 626 [MH^+]

실시예8:(2S)-3-{4-[({4-[(2-시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

질소 분위기하에서, 2ml의 무수 디클로로메탄 중의 0.058 트리포스겐의 용액에 2ml의 무수 THF 중의 0.246g의 중간체 4의 용액을 첨가하고, 0.11ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 동안 교반한 후, 0.1g의 중간체 57을 첨가하고, 0.07ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 교반을 18시간 동안 계속한 후, 혼합물을 50ml의 2M 염산과 50ml의 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 추출물을 20ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 1:1 에틸아세테이트/시클로헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.13g의 백색 포말을 생성하였다. 3ml의 메탄올 중 이 물질 0.12g의 용액에 1ml의 2M 수산화나트륨 및 2ml의 물을 첨가하였다. 20℃에서 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 30ml의 2M 염산과 30ml의 클로로포름 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기상을 20ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 4:1 클로로포름/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.064g(20%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 4.12분; m/z 805 [MH^+].

실시예9: (2S)-3-{4-[({4-[(2,2-디시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

이는 0.203g의 중간체 4 및 0.14g의 중간체 58로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물은 9:1 클로로포름/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.153g(52%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 4.45분; m/z 887(MH^+)

실시예10:(2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 디클로로메탄 중의 0.165g의 중간체 6의 용액에 0.04ml의 모르폴린 및 0.05ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 용액을 50ml의 디클로로메탄으로 희석하고, 3 ×30ml의 탄산칼륨 포화 수용액, 2 ×40ml의 1M 염산 및 30ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜 0.143g의 백색 포말을 생성하였다. 2ml의 메탄올 중의 이 생성물 0.14g의 포말 용액에 2ml의 1M 수산화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분간 교반한 후, 40ml의 1M 염산 및 50ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 30ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 4:1 클로로포름/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.1g(69%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.85분; m/z 602 [MH^+].

실시예11:(2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 디클로로메탄 중의 0.13g의 중간체 6의 용액에 0.04g의 1-(2-푸로일)피페라진 및 0.04ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 20℃에서 3시간 교반한 후, 20ml의 디클로로메탄으로 희석하고, 3×20ml의 탄산칼륨 포화 수용액, 2×20ml의 1M 염산 및 20ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜 0.153g의 백색 포말을 생성하였다. 2ml의 메탄올 중의 이 생성물 0.15g의 포말 용액에 2ml의 1M 수산화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분간 교반한 후, 20ml의 1M 염산 및 20ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 20ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 4:1 클로로포름/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.126g(92%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.85분; m/z 695 [MH^+].

실시예12:(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로판산

질소 분위기하에서, 4ml의 디클로로메탄 중의 0.172g의 중간체 6의 용액에 0.084g의 중간체 56 및 0.2ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 20℃에서 3시간 교반한 후, 용액을 50ml의 디클로로메탄으로 희석하고, 3×50ml의 탄산칼륨 포화 수용액, 2×50ml의 1M 염산 및 50ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 4:1 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말을 생성하였다. 2ml의 메탄올 중의 이 생성물의 용액에 2ml의 1M 수산화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 교반한 후, 50ml의 1M 염산 및 50ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 50ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 4:1 클로로포름/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.041g (23%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.72분; m/z 705 [MH^+].

실시예13: (2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

질소 분위기하에서, 2ml의 아세토니트릴 중의 0.055g의 중간체 45의 용액에 0.052g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.038g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.15g의 중간체 8을 첨가한 후, 0.047ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 100ml의 클로로포름으로 희석하고, 3×50ml의 1M 염산, 3×50ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 50ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서, 0.189g의 백색 포말을 생성하였다. 4ml의 메탄올 중의 이 생성물 0.176g의 용액에 1ml의 1M 수산화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 교반한 후, 50ml의 1M 염산 및 200ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 30ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 9:1 클로로포름/메탄올에서 4:1 클로로포름/메탄올로의 농도구배로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.103g(79%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t4.00분; m/z 733 [MH^+].

실시예14: (2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

이는 0.073g의 중간체 43 및 0.15g의 중간체 8로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 6:1 클로로포름/메탄올로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.103g(53%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.84분; m/z 799(MH^+)

실시예15:(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 아세토니트릴 중의 0.07g의 중간체 43의 용액에 0.05g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.04g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.135g의 중간체 21을 첨가한 후, 0.05ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 2×50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄과 함께 증발시켜서 백색 포말을 생성하였다. 여기에 2ml의 트리플루오로아세트산 및 3 방울의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.143g(83%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.12분; m/z 709 [MH^+].

실시예16:(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 아세토니트릴 중의 0.052g의 중간체 46의 용액에 0.05g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.04g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.135g의 중간체 21을 첨가한 후, 0.05ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 2×50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄과 함께 증발시켜서 백색 포말을 생성하였다. 여기에 2ml의 트리플루오로아세트산 및 3 방울의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.115g(74%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.31분; m/z 639 [MH^+].

실시예17:(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 아세토니트릴 중의 0.042g의 (2-메틸페녹시)아세트산의 용액에 0.05g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.04g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.135g의 중간체 21을 첨가한 후, 0.05ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 2×50ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄과 함께 증발시켜서 백색 포말을 생성하였다. 여기에 2ml의 트리플루오로아세트산 및 3 방울의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.124g(83%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.10분; m/z 597 [MH^+].

실시예18:(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 아세토니트릴 중의 0.053g의 중간체 45의 용액에 0.05g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.04g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.135g의 중간체 21을 첨가한 후, 0.05ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였

다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 2×50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄과 함께 증발시켜서 백색 포말을 생성하였다. 여기에 2ml의 트리플루오로아세트산 및 3 방울의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.127g(83%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: Rt 3.33분; m/z 643 [MH+].

실시예19:(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

이는 0.07g의 중간체 43 및 0.151g의 중간체 22로부터 유사하게 제조하였다. 0.152g(81%)의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t 3.58분; m/z 771(MH^+)

실시예20:(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 아세토니트릴 중의 0.052g의 중간체 46의 용액에 0.05g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.04g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.151g의 중간체 22을 첨가한 후, 0.05ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 30ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 수상을 30ml의 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 2×50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄과 함께 증발시켜서 백색 포말을 생성하였다. 여기에 2ml의 트리플루오로아세트산 및 3 방울의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.17g(90%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.61분; m/z 701 [MH^+].

실시예21:(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산

질소 분위기하에서, 30ml의 아세토니트릴 중의 0.472g의 (2-메틸페녹시)아세트산의 용액에 0.56g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.4g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 25ml의 아세토니트릴 중의 1.5g의 중간체 22의 용액을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 백색 포말을 형성하였다. 12ml의 클로로포름 중의 이 생성물의 용액에 6ml의 트리플루오로아세테이트를 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 클로로포름 및 에테르와 함께 증발시켜서 0.17g(90%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.44분; m/z 659 [MH^+].

실시예22:(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2,4-디클로로페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

이는 0.055g의 2,4-디클로로페녹시아세트산 및 0.151g의 중간체 22로부터 유사하게 제조하였다. 에테르로 연화하여서, 0.129g(75%)의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t 3.52분; m/z 713(MH^+)

실시예23:(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

질소 분위기하에서, 40ml의 아세토니트릴 중의 0.556g의 중간체 43의 용액에 0.383g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.27g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 1g의 중간체 23을 첨가한 후, 0.35ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 백색 포말을 생성하였다. 20ml의 디클로로메탄 중의 이 백색 포말의 용액에 20ml의 트리플루오로아세트산 및 1ml의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 1.15g(92%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.68분; m/z 668 [MH^+].

실시예24: (2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

질소 분위기하에서, 40ml의 아세토니트릴 중의 0.416g의 중간체 46의 용액에 0.383g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.27g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 1g의 중간체 23을 첨가하고, 0.35ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 백색 포말을 형성하였다. 20ml의 디클로로메탄 중의 이 백색 포말의 용액에 20ml의 트리플루오로아세트산 및 1ml의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.63g(53%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.90분; m/z 598 [MH^+].

NMR(DMSO-d_6) δH 12.74(br s, 1H), 8.38(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.20-7.25(m's, 3H), 7.14(m, 1H), 6.99(d, 2H), 6.90(m, 1H), 6.85(d, 1H), 4.57(d, 1H), 4.50(m's, 3H), 3.61(m, 4H), 3.52(br m, 2H), 3.30-3.40(과도한 2H, 물에 의해 차폐됨), 3.06(dd, 1H), 2.90(dd, 1H), 1.57(m, 1H), 1.38-1.50(m's, 2H), 1.35(s, 9H), 0.87(d, 3H), 0.85(d, 3H).

실시예24(별법):(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

125g의 사스린 수지에 970ml의 DMF 중의 300g의 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]아미노}프로판산의 용액을 첨가하였다. 15분 후에, 60ml의 피리딘을 첨가한 후, 106.5ml의 2,6-디클로로벤조일 클로라이드를 적가하였다. 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 3×800ml의 DMF, 3×800ml의 메탄올 및 3×1ℓ의 디클로로메탄으로 세척하였다. 800ml의 무수 아세트산 및 10ml의 피리딘으로 수지를 처리하고, 혼합물을 45℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 20℃로 냉각한 후, 수지를 여과하고 3×800ml의 NMP, 3×800ml의 메탄올 및 3×800ml의 디클로로메탄으로 세척한 후, 진공에서 건조하였다.

200g의 이 수지를 1.2ℓ의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 처리하고, 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×1ℓ의 DMF, 3×1ℓ의 메탄올 및 3×1ℓ의 디클로로메탄으로 세척하였다. 여기에 1.2ℓ의 NMP중의 233.3g의 Fmoc-류신, 84.7g의 1,3-디이소프로필카르보디이미드 및 89.3g의 1-히드록시벤조트리아졸 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×1ℓ의 NMP, 3×1ℓ의 메탄올, 3×1ℓ의 디클로로메탄으로 세척하였다.

수지를 1.2ℓ의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 처리하고, 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×1ℓ의 DMF, 3×1ℓ의 메탄올 및 3×1ℓ의 디클로로메탄으로 세척하였다. 여기에 1.2ℓ의 NMP중의 68.8g의 중간체 46, 42.3g의 1,3-디이소프로필카르보디이미드 및 44.7g의 1-히드록시벤조트리아졸의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20

℃에서 18시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×1ℓ의 NMP, 3×1ℓ의 메탄올, 3×1ℓ의 디클로로메탄으로 세척하였다.

이 수지에 500ml의 디클로로메탄, 160ml의 페니실란, 및 500ml의 디클로메탄 중의 34g의 트기트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐의 슬러리를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×1ℓ의 디클로메탄, 3×1ℓ의 에테르 및 3×1ℓ의 디클로메탄으로 세척하였다.

800ml의 디클로로메탄 중의 수지의 슬러리를 120ml의 디이소프로필에틸아민 및 이어서, 131g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트으로 10분 간격으로 3번 나눠서 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×1ℓ의 디클로로메탄, 3×1ℓ의 에테르, 및 3×1ℓ의 DMF로 세척하였다. 800ml의 DMF 중의 수지의 슬러리를 200ml의 DMF 중의 56.5ml의 모르폴린의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 수지를 여과시키고, 3×1ℓ의 DMF, 3×1ℓ의 에테르, 및 3×1ℓ의 디클로로메탄으로 세척하였다.

400ml의 디클로로메탄 중의 수지의 슬러리를 800ml의 디클로로메탄 중의 10% TFA로 처리하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 수지를 여과하고 2×500ml의 디클로로메탄으로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 750ml의 에테르로 연화시키고, 생성된 백색 고체를 여과하였다. 여기에 500ml의 아세토니트릴을 첨가하고, 혼합물을 환류할 때까지 가열하였다. 뜨거운 용액을 여과하고, 여과액을 20℃로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하여 50.9g의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다.

실시예25:(2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

질소 분위기하에서, 40ml의 아세토니트릴 중의 0.332g의 (2-메틸페녹시)아세트산의 용액에 0.383g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.27g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 1g의 중간체 23을 첨가하고, 0.35ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 50ml의 1M 염산 및 75ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 40ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 50ml의 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 백색 포말을 생성하였다. 20ml의 디클로로메탄 중의 이 백색 포말 용액에 20ml의 트리플루오로아세트산 및 1ml의 물을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.895g(80%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.31분; m/z 556 [MH^+].

실시예26:(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노}프로판산

이는 0.06g의 중간체 43 및 0.1g의 중간체 24로부터 유사하게 제조하였다. 표제 화합물은 0.07g(56%)의 백색 고체로 얻었다.

LCMS: R_t 3.33분; m/z 709(MH^+)

실시예27:(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산

질소 분위기하에서, 50ml의 아세토니트릴 중의 0.345g의 (2-메틸페녹시)아세트산의 용액에 0.4g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.3g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 1g의 중간체 24를 첨가하고, 0.35ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔여물을 100ml의 1M 염산 및 300ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 2×100ml의 염산, 3×100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 및 100ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 백색 고체를 생성하였다. 5ml의 클로로포름 중의 이 백색 고체의 용액에 5ml의 트리플루오로아세트산 및 1ml의 물을 첨가하였다. 20℃에서 3시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 2×20ml의 톨루엔으로 공비하고 난 후, 에테르로 연화시켜서 1.06g(96%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.20분; m/z 597 [MH^+]. 물에 대한 용해도: 0.01 mg/ml.

NMR(DMSO-d_6) δH 12.75(br s, 1H), 8.33(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.32(br s, 1H), 7.21(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.11(t, 1H), 6.98(d, 2H), 6.79-6.89(m's, 3H), 4.46-4.56(AB 시스템, 2H), 4.39-4.46(m's, 2H), 3.95-4.14(m's, 2H), 2.80-3.10(m's, 4H), 2.33(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.40-1.60(m's, 5H), 0.82-0.87(m's, 3H).

실시예27(별법):(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산

50g의 왕 수지에 475ml의 DMF 중의 115.8g의 (2S)-3-[4-(알릴옥시)페닐]-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로판산 및 48.6g의 1-히드록시벤조트리아졸의 용액을 첨가하였다. 15분 후에, 56.5ml의 1,3-디이소프로필카르보디이미드를 첨가한 후, 혼합물을 45℃에서 24시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 3×360ml의 DMF, 3×360ml의 메탄올 및 3×700ml의 디클로로메탄으로 세척하였다. 644ml의 디클로로메탄 중의 수지 슬러리에 14.7ml의 피리딘을 첨가하였다. 26.9ml의 무수 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 3×550ml의 디클로로메탄, 3×370ml의 메탄올 및 3×550ml의 디클로로메탄으로 세척하였다.

100ml의 디클로로메탄 중의 20g의 수지의 슬러리를 2-5℃로 냉각시키고, 80ml의 디클로로메탄 중의 20g의 페놀의 용액으로 처리하였다. 20ml의 클로로메틸트리실란을 적가하고, 혼합물을 2-5℃에서 6시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×200ml의 디클로로메탄, 3×200ml의 메탄올, 2×200ml의 DMF 중의 10% 물, 3×200ml의 DMF 중의 10% 디이소프로필에틸아민, 200ml의 DMF, 3×200ml의 메탄올 및 3×200ml의 디클로로메탄으로 세척하였다.

55ml의 DMF 중의 수지의 슬러리를 85ml의 DMF 중의 32.7g의 Fmoc-류신 및 12.5g의 1-히드록시벤조트리아졸의 용액으로 처리하였다. 5분 후, 19.3ml의 1,3-디이소프로필카르보디이미드를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 3×150ml의 DMF, 3×150ml의 메탄올, 및 3×150ml의 디클로로메탄으로 세척하였다. 180ml의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 수지를 처리하고, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×150ml의 DMF, 3×150ml의 디클로로메탄, 3×150ml의 DMF, 및 3×150ml의 디클로로메탄으로 세척하였다. 50ml의 이 DMF의 수지의 슬러리에 100ml의 DMF 중의 17.9g의 (2-메틸페녹시)아세트산 및 14.6g의 1-히드록시벤조트리아졸의 용액을 첨가하였다. 5분 후, 16.9ml의 1,3-디이소프로필카르보디이미드를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 65시간 교반하였다. 수지를 여과하고, 2×150ml의 DMF, 3×150ml의 메탄올, 및 3×150ml의 디클로로메탄으로 세척하였다.

60ml의 디클로로메탄 중의 수지의 슬러리를 140ml의 디클로로메탄 중의 5.21g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 용액으로 처리하고, 13ml의 모르폴린으로 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 수지를 여과하고 7×200ml의 디클로로메탄으로 세척하였다.

160ml의 디클로로메탄 중의 이 수지의 슬러리를 12.4ml의 디이소프로필에틸아민 및 이어서 , 24.8g의 4-니트로페닐

클로로포르메이트로 5분 간격으로 3번 나눠서 처리하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 3×200ml의 디클로로메탄으로 세척하였다. 수지를 180ml의 DMF 중의 15.8g의 이소니페코트아미드로 처리하고, 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 수지를 여과시키고, 4×200ml의 DMF, 및 2×200ml의 디클로로메탄으로 세척하였다.

수지를 200ml의 디클로로메탄 중의 50% TFA로 처리하였다. 20℃에서 1시간 교반한 후, 수지를 여과하고 5×200ml의 디클로로메탄으로 세척하였다. 합친 여과액 및 세척액을 진공에서 증발시켰다. 수지를 2×100ml의 톨루엔과 공비시키고, 50ml의 에테르로 연화시키고, 생성된 백색 고체를 여과하였다. 여기에 150ml의 아세토니트릴을 첨가하고, 혼합물을 환류가 될 때까지 가열하였다. 생성된 현탁액을 20℃로 냉각시키고, 18시간 교반하였다. 혼합물을 여과하여 4.9g의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다.

실시예27A:(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산 칼륨염

150ml의 메탄올 중의 10g의 실시예 27의 현탁액을 환류가 될 때까지 가온하고, 맑은 용액을 얻었다. 여기에 7.5ml의 물 중의 1.16g의 탄산칼륨의 용액을 첨가하였다. 환류하에서 2분간 가열 후, 용매를 진공에서 증발시켜서 바삭바삭한 포말을 생성하였다. 여기에 100ml의 아세토니트릴을 첨가하고, 혼합물을 환류가 될 때까지 가온하는 동안, 포말이 붕괴되어 결정화되기 시작했다. 10분 후, 혼합물을 20℃로 냉각한 후, 감압하에서 여과하고, 25ml의 아세토니트릴 및 50ml의 에테르로 세척하여서, 10.65g(100%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. 생성물은 일수화물 형태로 단리된 것으로 보여진다. 물에 대한 용해도:> 250mg/ml

NMR(DMSO-d_6) δH 8.27(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.04-7,16(m's, 4H), 6.78-6.88(m's, 5H), 4.44-4.59(AB 시스템, 2H), 4.21(m, 1H), 3.95-4.12(br m's, 2H), 3.87(m, 1H), 2.80-3.10(m's, 4H), 2.34(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.41-1.60(m's, 5H), 0.86(d, 3H), 0.80(d, 3H).

실시예28: (2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로판산

질소 분위기하에서, 50ml의 아세토니트릴 중의 0.438g의 중간체 45의 용액에 0.4g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.29g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 1g의 중간체 24를 첨가하고, 0.35ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔여물을 100ml의 1M 염산 및 300ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 2×100ml의 1M 염산, 3×100ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 100ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켜서 백색 고체를 생성하였다. 5ml의 클로로포름 중의 이 백색 고체의 용액에 5ml의 트리플루오로아세트산 및 1ml의 물을 첨가하였다. 20℃에서 3시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켰으며, 잔여물을 2×20ml의 톨루엔으로 공비하고 난 후, 에테르로 연화시켜서 0.96g(80%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.48분; m/z 643 [MH^+].

실시예 29:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

질소 분위기하에서, 5ml의 아세토니트릴 중의 0.1g의 중간체 46의 용액에 0.09g의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 0.063g의 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 20℃에서 30분간 교반한 후, 0.18g의 중간체 20을 첨가하고 18시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 20ml의 물 및 20ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 2×30ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액, 30ml의 물, 및 30ml의 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 20:1 디클로로메탄/메탄올로 용리하는 실리카 겔상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 맑은 오일을 생성하였다. 8ml의 디클로로메탄 중의 이 오일의 용액에 2ml의 트리플루오로아세테이트를 첨가하였다. 20℃에서 2시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시키고, 조 생성물을 240:15:3:2 디클로로메탄/메탄올/아세트산/물로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.08g(36%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 4.07분; m/z 707(MH^+)

실시예30: (2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

이는 0.09g의 (2-메틸페녹시)아세트산 및 0.3g의 중간체 20으로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 240:15:3:2 디클로로메탄/메탄올/아세트산/물로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.116g(34%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.56분; m/z 665(MH^+)

실시예31: (2S)-2-({[(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)-3-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

이는 0.1g의 중간체 45 및 0.176g의 중간체 20으로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 180:15:3:2 디클로로메탄/메탄올/아세트산/물로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.075g(35%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 4.09분; m/z 711(MH^+)

실시예32: (2S)-2-{[(2S)-2-({2-[(1-브로모-2-나프틸)옥시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

이는 0.124g의 중간체 50 및 0.168g의 중간체 20으로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 200:15:3:2 디클로로메탄/메탄올/아세트산/물로 용리하는 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.055g(24%)의 백색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 4.19분; m/z 779(MH^+)

실시예33:(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}프로판산

질소 분위기하에서, 8ml의 디클로로메탄 중의 0.47g의 중간체 26의 용액에 0.106g의 이소니페코트아미드 및 0.2ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 20℃에서 18시간 교반한 후, 100ml의 클로로포름으로 희석하고, 3×50ml의 탄산칼륨 포화 수용액, 3×50ml의 1M 염산, 및 50ml의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜서 백색 포말을 얻었다. 3ml의 클로로포름 중의 이 백색 포말의 용액에 3ml의 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시키고, 잔여물을 에테르로 연화하여서, 0.223g(52%)의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t 3.35분; m/z 639(MH^+)

실시예34:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(4-{[(4-{[(4-플루오로벤질)아미노]카르보닐}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)프로판산

이는 0.312g의 중간체 26 및 0.181g의 중간체 54로부터 유사하게 제조하였다. 0.187g(57%)의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다.

LCMS: R_t 3.71분; m/z 747(MH^+)

실시예35: (2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2,4-디클로로페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

1ml의 무수 DMF 중의 0.057g의 무수 탄산칼륨 및 0.051g의 요오드화나트륨의 현탁액에 0.166g의 2,4-디클로로페놀을 첨가하고, 0.2g의 중간체 27을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 교반한 후, 10ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 10ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 10ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 10ml의 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 1:1 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말을 생성하였다. 2ml의 디클로로메탄 중의 이 포말의 용액에 2ml의 트리플루오로아세테이트를 첨가하였다. 20℃에서 2시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시키고, 잔여물을 에테르로 연화시켜서, 0.146g(70%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.70분; m/z 610(MH^+)

실시예36:(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

이는 0.2g의 2-히드록시벤조페논 및 0.2g의 중간체 27로부터 유사하게 제조하였다. 0.057g(26%)의 연황색 포말의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t3.60분; m/z 646(MH^+)

실시예37:(2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-프로필페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

이는 0.14ml의 2-프로필페놀 및 0.2g의 중간체 27로부터 유사하게 제조하였다. 0.141g(70%)의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t3.71분; m/z 584(MH^+)

실시예38:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[(1-브로모-2-나프틸)옥시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

이는 0.23g의 1-브로모-2-나프톨 및 0.2g의 중간체 27로부터 유사하게 제조하였다. 0.11g(48%)의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t3.91분; m/z 670(MH^+)

실시예39:(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

1ml의 무수 DMF 중의 0.1g의 무수 탄산칼륨 및 0.06g의 요오드화나트륨의 현탁액에 0.12g의 2-시클로헥실페놀을 첨가하고, 0.2g의 중간체 27을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 교반한 후, 10ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 10ml의 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하고 유기상을 10ml의 탄산수소나트륨 포화 수용액 및 10ml의 염수로 추가로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰으며, 진공에서 증발시켰다. 조 물질을 1:1 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말을 생성하였다. 3ml의 디클로로메탄 중의 이 포말의 용액에 3ml의 트리플루오로아세테이트를 첨가하였다. 20℃에서 2시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시키고, 잔여물을 톨루엔과 공비시킨 후, 에테르로 연화시켜서, 0.118g(55%)의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t4.16분; m/z 624(MH^+)

실시예40:(2S)-2-[((2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산

2ml의 클로로포름 중의 0.19g의 중간체 13의 용액에 2ml의 트리플루오로아세테이트를 첨가하였다. 20℃에서 4시간 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시키고, 잔여물을 에테르로 연화시켜서, 0.156g(90%)의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t3.22분; m/z 542(MH^+)

실시예41:(2S)-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

0.26mmol 중간체 38을 4ml의 DMF로 처리하였다. 0.57g의 2-요오도페놀, 0.36g의 탄산칼륨, 및 0.39g의 요오드화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 교반하였다. 수지를 여과시키고, 2×5ml의 물, 5×5ml의 DMF, 및 5×5ml의 디클로로메탄으로 세척한 후, 4ml의 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄으로 처리하였다. 30분 후, 수지를 여과시키고, 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 5ml의 톨루엔과 공비시킨 후, 에테르로 연화시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴로부터 결정화시켜서, 0.043g의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t 3.50분; m/z 761(MH^+)

실시예42: (2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

0.26mmol의 중간체 38을 4ml의 DMF로 처리하였다. 0.4ml의 2-tert-부틸 페놀, 0.36g의 탄산칼륨 및 0.39g의 요오드화나트륨을 첨가하고 혼합물을 20℃에서 16시간 교반하였다. 수지를 여과하고, 2×5ml의 물, 5×5ml의 DMF 및 5×5ml의 디클로로메탄으로 세척한 후, 4ml의 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄으로 처리하였다. 30분 후, 수지를 여과하고 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 5ml의 톨루엔과 공비시키고, 에테르로 연화시켰다. 조 생성물을 95:5:1 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.04g의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t 3.63분; m/z 691(MH^+)

실시예43:(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

이는 0.26mmol의 중간체 38 및 0.46g의 2-시클로헥실 페놀로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 98:2에서 80:20으로 증가하는 클로로포름/메탄올 농도 구배로 용리하는 역상 실리카를 포함한 고상 추출 카트리지를 사용하여 정제하여서 0.037g의 크림색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t 3.83분; m/z 717(MH^+)

실시예44:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[(1-브로모-2-나프틸)옥시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산

이는 0.26mmol의 중간체 38 및 0.58g의 1-브로모-2-나프톨로부터 유사하게 제조하였다. 아세토니트릴로부터 조 생성물을 결정화시켜서 0.064g의 크림색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.69분; m/z 763(MH^+)

실시예45: (2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

이는 0.29mmol의 중간체 39 및 0.48g의 2-시클로헥실 페놀로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 95:5:0.5 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.073g의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 4.13분; m/z 789(MH^+)

실시예46: (2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)프로판산

이는 0.29mmol의 중간체 39 및 0.55g의 2-히드록시벤조페논으로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 95:5:0.5 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.065g의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 3.75분; m/z 811(MH^+)

실시예47: (2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

0.27mmol의 중간체 37을 5ml의 DMF 중의 20% 피페리딘으로 처리하고, 20℃에서 1시간 교반하였다. 수지를 여과하고 5×5ml의 DMF로 세척하였다. 3ml의 DMF 중의 0.154g의 중간체 43 용액을 첨가하고, 2ml의 DMF 및 0.26ml의 디이소프로필에틸아민 중의 0.285g의 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로 포스페이트의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 교반하였다. 수지를 여과하고, 5×5ml의 DMF 및 5×5ml의 디클로로메탄으로 세척한 후, 5ml의 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄으로 처리하였다. 30분 후, 수지를 여과하고 여과액을 진공에서 증발시켰다. 조 생성물을 95:5:0.5 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 갤상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.083g의 백색 고체의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: R_t3.76분; m/z 833(MH^+)

실시예48:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(4-{[4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐프로판산

이는 0.27mmol의 중간체 37 및 0.115g의 중간체 46으로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 95:5:0.5 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.107g의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.93분; m/z 763(MH^+)

실시예49:(2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로판산

이는 0.27mmol의 중간체 37 및 0.117g의 중간체 45로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 95:5:0.5 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.056g의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.80분; m/z 765$[M-H]^-$

실시예50:(2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-4-메틸-2-[(2-{[3-(1-피페리디닐카르보닐)-2-나프틸]옥시}아세틸)아미노]펜타노일}아미노)프로판산

이는 0.27mmol의 중간체 37 및 0.173g의 중간체 44로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 95:5:0.5 클로로포름/메탄올/아세트산으로 용리하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.062g의 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.71분; m/z 868(MH^+)

실시예51:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

0.23mmol의 중간체 33을 3ml의 1:1 디클로로메탄/THF로 처리하였다. 0.105g의 중간체 59를 첨가하고, 0.16ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 교반하고, 수지를 여과하고, 4×5ml의 DMF 및 3×5ml의 에테르로 세척한 후, 진공에서 건조시켰다. LCMS는 4-니트로페닐 카르보네이트의 일부가 페놀로 가수분해되었음을 보여주고, 수지를 3ml의 1:1 디클로로메탄/THF, 0.2ml의 디이소프로필에틸아민 및 0.23g의 4-니트로페닐 클로로포르메이트으로 처리하였다. 20℃에서 18시간 교반한 후, 수지를 여과하고, 4×5ml의 디클로로메탄으로 세척하고, 3ml의 1:1 디클로로메탄/THF, 0.07g의 중간체 59 및 0.12ml의 디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 20℃에서 18시간 교반한 후, 수지를 여과하고, 4×5ml의 디클로로메탄으로 세척하고, 3ml의 1:1 트리플루오로아세트산디클로로메탄으로 처리하였다. 30분 후, 수지를 여과하고 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 디클로로메탄과 함께 증발시킨 후, 에테르와 함께 증발시켜서 0.083g의 회백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.99분; m/z 729(MH^+)

실시예52:(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-{4-[({4-[(2-시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

이는 0.23mmol의 중간체 33 및 0.106g의 중간체 57로부터 유사하게 제조하였다. 0.073g의 회백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t4.27분; m/z 735(MH^+)

실시예53: (2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-{4-[({4-[(2,2-디시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

이는 0.25mmol의 중간체 33 및 0.144g의 중간체 58로부터 유사하게 제조하였다. 0.105g의 회백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t4.63분; m/z 817(MH^+)

실시예54: (2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

이는 0.3mmol의 중간체 34 및 0.196g의 중간체 59로부터 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 240:15:3:2 디클로로메타/메탄올/아세트산/물로 용리하는 실리카 겔상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 0.091g의 연황색 포말의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t3.49분; m/z 687(MH^+)

실시예55: (2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산

0.27mmol의 중간체 42를 2ml의 1:1 디클로로메탄/THF 중의 0.178g의 중간체 59의 용액으로 처리하고, 0.95ml의 디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 20℃에서 2시간 교반하고, 수지를 여과하고, 5×5ml의 디클로로메탄으로 세척한 후, 3ml의 1:1 트리플루오로아세트산/디클로로메탄으로 처리하였다. 30분간 교반한 후, 수지를 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켰다. 잔여물을 에테르로 연화시켜서 0.074g의 회백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t 4.04분; m/z 755(MH^+)

실시예56:(2S)-3-{4-[({4-[(2-시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산

이는 0.27mmol 중간체 42 및 0.18g의 중간체 57로부터 유사하게 제조하였다. 0.102g의 회백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다. LCMS: R_t4.22분; m/z 761(MH^+)

생물학적 데이터

실시예의 화합물을 분석(1)의 져캣 유착 분석으로 검사하였으며, 그 결과는 아래 표에 나타내었다.

실시예	pIC_{50}	SEM*	n*
1	7.88	0.18	6
2	8.03	0.24	4
3	7.38	0.12	4
4	7.78	0.08	4
5	8.11	0.03	4
6	8.25	0.06	4
7	8.58	0.03	4
8	7.37	0.15	4
9	7.58	0.10	5
10	8.08	0.05	9
11	8.08	0.12	10
12	7.96	0.06	8
13	7.59	0.11	4
14	7.78	0.07	4
15	8.57	0.04	8
16	8.49	0.10	8
17	8.59	0.09	8
18	8.43	0.38	5
19	8.12	0.06	5
20	7.83	0.03	6
21	8.41	0.07	9
22	7.65	0.17	4
23	8.35	0.02	10
24	8.22	0.08	10

실시예	pIC_{50}	SEM*	n*
25	8.50	0.08	10
26	8.53	0.03	4
27	8.55	0.10	7
28	8.46	0.05	10
29	7.79	0.08	6
30	8.24	0.03	4
31	7.59	0.04	4
32	7.62	0.13	6
33	8.46	0.03	9
34	7.57	0.14	4
35	8.18	0.06	6
36	7.91	0.07	6
37	8.24	0.07	6
38	7.81	0.15	4
39	7.65	0.12	4
40	8.04	0.15	4
41	8.03	0.07	4
42	7.96	0.07	6
43	7.65	0.07	6
44	7.62	0.05	5
45	7.24	0.11	6
46	7.36	0.04	4
47	7.48	0.07	4
48	7.38	0.04	4
49	7.35	0.06	4
50	7.60	0.10	4
51	7.86	0.05	8
52	7.48	0.21	4
53	6.81	0.10	5
54	8.25	0.03	5
55	7.21	0.13	4
56	7.06	0.19	6

SEM*n회 실험 평균의 표준 오차

실시예 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27 및 28의 화합물을 분석(2)의 CD3/VCAM-1공동 자극 T-세포 증식 분석으로 검사하였으며, 그 결과를 아래 표에 나타내었다.

실시예	pIC_{50}
16	7.4
17	7.5
20	6.9
21	6.9
23	6.9
24	7.1
27	7.5
28	6.8

또한 실시예 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27 및 28의 화합물을 분석(3)의 기니아 피그에서 폐 호산구 침윤의 억제 및 과반응성(항원 자극 0.5 시간 전과 6시간 후에 기관내 투여)에 대해 검사하였으며, 그 결과를 아래 표에 나타내었다.

실시예	투여량(㎍/㎏체중)	% 억제율	
		호산구 축적	과반응성
16	0.22	6278	8095
17	0.22	6861	5888
20	0.22	6779	85100
21	0.22	4979	8285
23	2	51	79
24	0.22	2677	4485
27	0.22	5890	8887
28	0.22	362	7047
덱사메타존(양성대조구)	200	55	80

또한 실시예 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27 및 28의 화합물을 분석(4)의 RPMI8866/MAdCAM-1 유착 분석으로 조사하였으며, 그 결과를 아래 표에 나타내었다.

실시예	pIC_{50}	SEM*	n*
16	6.8	0.09	3
17	6.8	0.08	3
20	6.7	0.16	2
21	6.7	0.08	3
23	7.2	0.27	3
24	6.6	0.05	3
27	7.5	0.2	3
28	6.9	0.1	3

SEM* n회 실험 평균의 표준 오차

약어

WSCDI 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드

PyBop 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스

페이트

DIC 1,3-디이소프로필카르보디이미드

HOBT 1-히드록시벤조트리아졸

Boc tert-부톡시카르보닐

Fmoc 9-플루오레닐메톡시카르보닐

Cbz 카르보벤질옥시

DIPEA 디이소프로필에틸아민

DCM 디클로로메탄

DMF 디메틸포름아미드

THF 테트라히드로푸란

NMP 1-메틸-2-피롤리디논

참고문헌

바론, 제이. 엘.(Baron, J. L.) 등, (1994). J. Clin. Invest. 93:1700-1708.

다나하이(Danahay) 등, (1997). Br. J. Pharmacol. 120(2). 289-297.

페르구손, 티. 에이.(Ferguson, T. A.) 등, (1991). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 8072-8076.

그리피스, 제이.(Griffith , J.) 및 호킨스, 시. (Hawkins, C.) (1997). J. Appl. Chem. Biotechnol. 27(10),558-564.

롭, 알. 알.(Lobb, R. R.) 및 헤믈러, 엠. 이.(Hemler, M. E.) (1994). J. Clin. Invest. 94, 1722-1728.

포돌스키, 디. 케이. (Podolsky, D. K.) 등, (1993). J. Clin. Invest. 92,372-380.

상저르, 에스.(Sanjar, S.), 맥카베, 피. 제이.(McCabe, P. J.), 파타, 디.(Fattah, D.), 험블스, 에이. 에이.(Humbles, A. A.) 및 폴, 에스. 엠.(Pole, S. M.) (1992). Am. Rev. Respir. Dis. 145, A40.

스하, 에스.(Shah, S.) 등, (1992) J. Med. Chem. 35(21), 3745-3754.

왈, 에스. 엠. (Wahl, S. M.) 등, (1994). J. Clin. Invest. 94. 655-662.

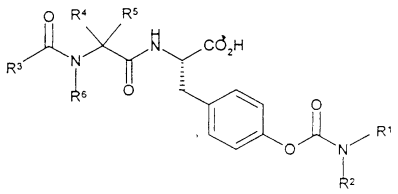
명세서 및 하기 청구범위 전체를 통해, 문맥이 달리 요구하지 않는다면, " 포함한다" 란 용어 및 " 포함한다(단수형)" 및 " 포함하는" 과 같은 변형은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수의 군을 포함하는 것을 의미하고, 어떤 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군을 배제하는 것을 의미하지 않는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물:

< 화학식 I>



(여기서, R^1 및 R^2는 독립적으로 (i) -C_{1-6} 알킬, -C_{3-8} 시클로알킬 또는 -C_{1-3} 알킬 C_{3-8} 시클로알킬, 또는 알킬 또는 시클로알킬이 하나 이상의 할로겐, -CN, 니트로, 히드록시 또는 -OC_{1-6} 알킬기에 의해 치환된 -C_{1-6} 알킬, -C_{3-8} 시클로알킬 또는 -C_{1-3} 알킬C_{3-8} 시클로알킬, (ii) -$(CH_2)_eAr^1$ 또는 -$(CH_2)_eOAr^1$을 나타내거나, 또는 NR^1R^2가 함께, 하나 이상의 -$(CO)_n(CH_2)_tAr^1$, -$(CO)_nC_{1-6}$ 알킬Ar^1Ar^2, -$(CO)_nC_{1-6}$ 알킬, -$(CH_2)_rOH$, -$(CH_2)_rO(CH_2)_pOH$, -$(CH_2)_rOC_{1-6}$ 알킬, -$O(CH_2)_tAr^1$, -$(CH_2)_rSO_2Ar^1$, 피페리딘-1-일, -$(CH_2)_tCONR^8R^9$, -$NR^{10}(CO)_n(CH_2)_tAr^1$, -$NR^{10}(CO)_nC_{1-3}$ 알킬C_{3-6} 시클로알킬, -$NR^{10}(CO)_nC_{1-6}$ 알킬디C_{3-6} 시클로알킬, -$CONR^{10}(CH_2)_tAr^1$, 할로겐, -$NHSO_2C_{1-6}$ 알킬, -$SO_2NR^{10}R^{11}$, -SO_2C_{1-6} 알킬 또는 -SO_2Ar^2 기에 의해 임의로 치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 또는 아제피닐, 또는 벤젠 환에 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 또는 아제피닐이 융합된 기를 나타내고,

R^3는 -C_{1-6} 알킬$NHC(=NH)NH_2$, -C_{2-6} 알케닐$NHC(=NH)NH_2$, -C_{2-6} 알키닐$NHC(=NH)NH_2$, -C_{1-6} 알킬$NR^{14}R^{18}$, -$(CH_2)_hCONR^{14}R^{18}$, -$(CH_2)_hCOC_{1-6}$ 알킬, -$(CH_2)_dCHNR^{18}CONR^{20}R^{21}$,

-$(CH_2)_mNR^{18}CONR^{14}R^{18}$, -$(CH_2)_dNR^{18}Ar^3$, -$(CH_2)_dCONR^{18}Ar^3$, -$(CH_2)_hCOOR^{18}$, -$(CH_2)_cAr^3$,

-$O(CH_2)_cAr^3$, -$(CH_2)_dCO(CH_2)_sAr^3$ 또는 -$(CH_2)_dOAr^3$을 나타내거나, 또는 R^3는 질소가

-$(CO)_fC_{1-6}$ 알킬, -$(CO)_f(CH_2)_cAr_2$ 또는 -$C(=NH)NH_2$에 의해 임의로 치환된 -$(CH_2)_c$-2,4-이미다졸리딘디온, -$(CH_2)_c$(피페리딘-4-일), -$(CH_2)_c$(피페리딘-3-일), -$(CH_2)_c$(피페리딘-2-일), -$(CH_2)_c$(모르폴린-3-일) 또는 -$(CH_2)_c$(모르폴린-2-일)을 나타내거나, 또는 R^3는 -C_{1-6} 알킬 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 -$(CH_2)_z$디벤조푸란을 나타내거나, 또는 R^3는 -$(CH_2)_c$-티옥산텐-9-온을 나타내고,

R^4는 수소, -C_{1-6} 알킬, -C_{1-3} 알킬C_{3-6} 시클로알킬, -$(CH_2)_qAr^2$, -C_{1-4} 알킬-X-R^7, -$_{1-4}$ 알킬SO_2C_{1-4} 알킬, -C_{1-6} 알킬$NR^{12}R^{13}$ 또는 -C_{1-6} 알킬$NR^{12}COC_{1-6}$ 알킬을 나타내고,

R^5는 수소를 나타내거나, 또는 R^4R^5는 이들이 부착된 탄소와 함께 C_{5-7} 시클로알킬 환을 형성하고,

R^6는 수소 또는 -C_{1-6} 알킬을 나타내거나, 또는 R^6 및 R^4는 이들이 각각 부착된 N 및 C 원자와 함께 피롤리딘 환을 형성하고,

R^7은 수소, -$(CH_2)_wNR^{12}R^{13}$, -$(CH_2)_uAr^2$ 또는 -$(CH_2)_wNR^{12}COC_{1-6}$ 알킬을 나타내고,

R^8, R^9, R^{16} 및 R^{17}은 독립적으로 수소, -C_{1-6} 알킬, -C_{3-6} 시클로알킬, -C_{1-3} 알킬C_{3-6} 시클로알킬, -C_{2-6} 알케닐을 나타내거나, 또는 NR^8R^9 또는 $NR^{16}R^{17}$은 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 N이 -C_{1-6} 알킬, -CO페닐 또는 -SO_2메틸에 의해 치환된 피페라지닐을 나타내고,

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{15}, R^{18}, R^{20} 및 R^{21}은 독립적으로 수소 또는 -C_{1-6} 알킬을 나타내고,

R^{14}, R^{19} 및 R^{22}는 독립적으로 수소, -C_{1-6} 알킬, -C_{3-6} 시클로알킬 또는

-$(CH_2)_xAr^4$를 나타내거나, 또는 $NR^{14}R^{18}$ 또는 $NR^{15}R^{22}$는 함께 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 N-C_{1-6} 알킬피페라지닐을 나타내고,

Ar^1은 하나 이상의 할로겐, C_{1-6} 알킬, 히드록시, -OC_{1-6} 알킬, CF_3, 니트로, -Ar^2 또는 -OAr^2 기에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 O, N 및 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환을 나타내고,

Ar^2는 하나 이상의 할로겐, -C_{1-6} 알킬, 히드록시, -OC_{1-6} 알킬, -CF_3 또는 니트로 기에 의해 치환된 페닐을 나타내고,

Ar^3는 $-CO(CH_2)_gAr^4$, $-(CH_2)_yAr^4$ $-(CH_2)_yCOAr^4$, $-(CO)_aC_{1-6}$ 알킬, $-(CO)_aC_{2-6}$ 알케닐, $-(CO)_aC_{2-6}$ 알키닐, $-(CO)_aC_{3-8}$ 시클로알킬, $-(CO)_aC_{1-6}$ 할로알킬, 할로겐, $-COCH_2CN$,

$-(CH_2)_bNR^{16}R^{17}$, $-(CH_2)_bNHC(=NH)NH_2$, $-CYNR^{16}(CO)_aR^{17}$, $-(CH_2)_bNR^{15}COR^{19}$,

$-(CH_2)_bCONR^{15}R^{22}$, $-(CH_2)_bNR^{15}CONR^{15}R^{22}$, $-(CH_2)_bCONR^{15}(CH_2)_jNR^{15}R^{22}$, $-(CH_2)_bSO_2NR^{15}R^{22}$,

$-(CH_2)_bSO_2NR^{15}COAr^2$, $-(CH_2)_bNR^{15}SO_2R^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-SOR^{19}$, $-(CH_2)_zOH$, $-COOR^{15}$, $-CHO$,

$-OC_{1-10}$ 알킬, $-O(CH_2)_jNR^{15}R^{22}$, $-O(CH_2)_jNHC(=NH)NH_2$, $-O(CH_2)_bCONR^{16}R^{17}$, $-O(CH_2)_kCOOR^{15}$, $-O(CH_2)_jOAr^2$, $-O(CH_2)_bAr^2$, 3-페닐-2-피라졸린-5-온 또는 4,5-디히드로-3(2H)-피리다지논 기에 의해 임의로 치환된 페닐, O, N 또는 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환 또는 벤젠환에 융합된 페닐, O, N 또는 S로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환을 나타내고,

Ar^4는 하나 이상의 할로겐, $-C_{1-6}$ 알킬, 히드록시, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-CF_3$, 니트로 또는 $-CONH_2$에 의해 임의로 치환된 페닐, 또는 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 3개의 헤테로원자를 포함한 5 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 환을 나타내고,

X 및 Y는 독립적으로 O 또는 S를 나타내며,

a, f, k, s 및 n은 독립적으로 0 또는 1을 나타내며,

b, c, r, x, y 및 z는 독립적으로 0 내지 2의 정수를 나타내고,

d, g 및 u는 독립적으로 1 또는 2를 나타내며,

e, h, q 및 w는 독립적으로 1 내지 3의 정수를 나타내고,

j 및 p는 독립적으로 2 내지 4의 정수를 나타내며,

m은 독립적으로 0 내지 4의 정수를 나타내고,

t는 독립적으로 0 내지 3의 정수를 나타낸다.) 및 또는 그의 염 및 용매화물.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^4가 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고, R^5가 수소를 나타내거나 또는 R^4R^5가 이들이 결합된 탄소와 함께 시클로헥실환을 형성하고, R^6가 수소 또는 메틸을 나타내는 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R^4가 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고, R^5 및 R^6가 수소를 나타내는 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R^4가 $-CH_2CHMe_2$를 나타내고, R^5 및 R^6가 수소를 나타내는 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, NR^1R^2가 함께 $-(CO)_n(CH_2)_rAr^1$, $-(CO)_nC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_tCONR^8R^9$, $-NR^{10}(CO)_n(CH_2)_rAr^1$, $-NR^{10}(CO)_nC_{1-3}$ 알킬C_{3-6} 시클로알킬, $-NR^{10}(CO)_nC_{1-6}$ 알킬디C_{3-6} 시클로알킬, $-(CH_2)_rOC_{1-6}$ 알킬, $-(CH_2)_rO(CH_2)_pOH$, 피페리딘-1-일, $-(CH_2)_rOH$ 또는 $-CONR^{10}(CH_2)_rAr^1$기에 의해 임의로 치환된 피페리디닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리닐 또는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 나타내는 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, NR^1R^2가 함께 N이 $-(CO)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 피페라지닐, N이 $-(CO)_n(CH_2)_rAr^1$로 치환된 피페라지닐, N이 $-NR^{10}(CO)_n(CH_2)_rAr^1$로 치환된 피페리디닐 또는 N이 $-(CH_2)_tCONR^8R^9$로 치환된 피페리디닐을 나타내는 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^3가 $-(CH_2)_c$-2,4-이미다졸리딘디온-3-일, $-(CH_2)_c$-티옥산텐-9-온-3-일, $-(CH_2)_cAr^3$, $-O(CH_2)_cAr^3$, $-(CH_2)_dOAr^3$ 또는 $-(CH_2)_z$디벤조푸란을 나타내는 화합물.

청구항 8.

제7항에 있어서, R^3가 $-OCH_2Ar^3$, $-CH_2OAr^3$ 또는 디벤조푸란을 나타내는 화합물.

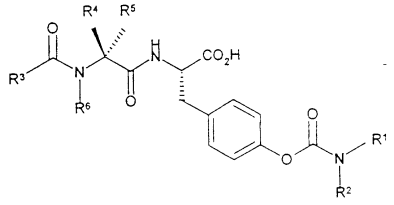
청구항 9.

제8항에 있어서, R^3가 $-CH_2OAr^3$을 나타내는 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5가 화학식 (Ia)에 나타난 입체 화학적 배향을 가지는 화합물.

< 화학식 Ia>



청구항 11.

화학식 (1)의 하기 화합물:

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노)-4-메틸 펜타노일)아미노]-

3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-({(2S)-4-메틸-2-[(2-{[3-(1-피페리디닐카르보닐)-2-나프틸]옥시}아세틸)아미노]펜타노일}아미노)-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-3-{4-[({4-[(2,2-디시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}-2-{[(2S)-4-메틸-2-({2-[4-(1-피페리디닐카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)펜타노일]아미노}프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-4-메틸-2-({2-[4-(1-피페리디닐카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)펜타노일]아미노}-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-{[(2S)-4-메틸-2-({2-[4-(1-피페리디닐카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)펜타노일]아미노}프로판산;

(2S)-3-{4-[({4-[(2-시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}

-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]

프로판산;

(2S)-3-{4-[({4-[(2,2-디시클로헥실아세틸)아미노]-l-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}

아미노)-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}

아미노)-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-3-

{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐)프로판산:

(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2,4-

디클로로페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-2-

{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산,

(2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3

-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산;

(2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)

-3-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[(1-브로모-2-나프틸)옥시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(1-피페리디닐카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-(4-{[(4-{[(4-플루오로벤질)아미노]카르보닐닐}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)프로판산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2,4-디클로로페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)

아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]-

3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-프로필페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-3

-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산:

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[(1-브로모-2-나프틸)옥시]아세틸}아미노}-4-메틸펜타노일]아미노)-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]-3-{4-

[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-2-{[2-

(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-메틸 펜타노일)아미노]

-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[(1-브로모-2-나프틸)옥시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}

페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노)-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]

-3-(4-{[(4-([2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)

프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-([2-{4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]프로판산:

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]

아미노)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]

옥시}페닐)프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)

프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-{[2-(4-클로로페닐)아세틸]아미노}-1-피페리디닐)카르보닐]옥시}

페닐)-2-({(2S)-4-메틸-2-[(2-{[3-(1-피페리디닐카르보닐)-2-나프틸]옥시}아세틸)아미노]펜타노일}아미노)프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]

아미노}-3-{4-[({4-[(2-시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)

옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]

아미노}-3-(4-[{(4-[(2,2-디시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)

옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-

3-(4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로파산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)

아미노]-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-3-{4-[({4-[(2-시클로헥실아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]

페닐}-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)

아미노]프로판산; 및 그의 염 및 용매화물.

청구항 12.

화학식 (I)의 하기 화합물:

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-요오도페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)아미노]

-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]

아미노}-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-{[(2S)-2-({2-

[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]아미노}프로판산;

(2S)-2-[((2S)-2-{[2-(2-시클로헥실페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸 펜타노일)

아미노]-3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]

아미노}-3-{4-[({4-[(2-페닐아세틸)아미노]-1-피페리디닐}카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-{[(2S)-2-({2-

[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]아미노}프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-

[(디벤조[b,dl푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸 펜타노일]

아미노}-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산;

(2S)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸 펜타노일}아미노)-3-[4-({[4-(2-푸로일)-1-피페라지닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-4-메틸-2-

{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노)펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-3-(4-{[(4-벤조일-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로판산; 및 그의 염 및 용매화물.

청구항 13.

화학식 (I)의 하기 화합물:

(2S)-3-(4-{[(4-아세틸-1-피페라지닐)카르보닐]옥시}페닐)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-({(2S)-2-[(디벤조[b,d]푸란-4-일카르보닐)아미노]-4-메틸펜타노일}아미노)프로판산; (2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-{[(2S)

-2-((2-[2-(tert-부틸)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노)프로판산;

(2S)-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]-

3-{4-[(4-모르폴리닐카르보닐)옥시]페닐}프로판산;

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-2-

{[2-(2-벤조일페녹시)아세틸]아미노}-4-메틸펜타노일)아미노]프로판산;

(2S)-2-{[(2S)-2-({2-[4-(아미노카르보닐)페녹시]아세틸}아미노)-4-메틸펜타노일]아미노}-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]프로판산; 및 그의 염 및 용매화물.

청구항 14.

화학식 (I)의 하기 화합물:

(2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-l-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산 또는 그의 염 및 용매화물.

청구항 15.

제14항에 있어서, (2S)-3-[4-({[4-(아미노카르보닐)-1-피페리디닐]카르보닐}옥시)페닐]-2-[((2S)-4-메틸-2-{[2-(2-메틸페녹시)아세틸]아미노}펜타노일)아미노]프로판산의 칼륨염 또는 용매화물.

청구항 16.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 17.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 생리적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물을 장기간 작용하는 β2 아드레날린 수용체 효현제와 함께 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 18.

제약학적 용도의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 19.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매화물의 염증 질환 치료용 약물 제조 용도

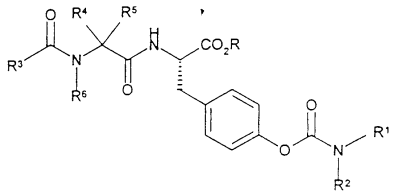
청구항 20.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염 또는 용매의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 천식과 같은 염증 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 21.

(a)하기 화학식 (II)의 카르복실레이트 에스테르를 가수분해하거나. 또는

< 화학식II>



(상기 식에서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제10항에서 정의된 것과 같고, R은 카르복실레이트 에스테르를 형성할 수 있는 기이다)

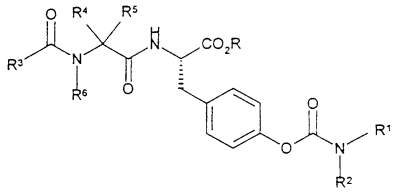
(b) 보호된 화학식 (I)의 화합물을 탈보호하는

것을 포함하는 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

청구항 22.

하기 화학식 (II)의 화합물.

< 화학식 II>

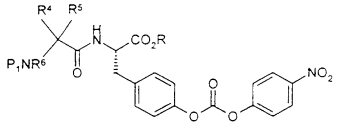


(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제10항에서 정의된 것과 같고, R은 카르복실레이트 에스테르를 형성할 수 있는 기이다.)

청구항 23.

하기 화학식 (VI)의 화합물.

< 화학식 IV>

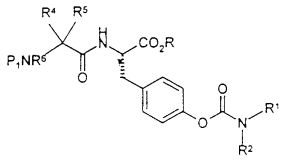


(상기 식에서, P_1은 Boc을 나타내고, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제4항 및 제10항에서 정의된 것과 같고, R은 카르복실레이트 에스테르를 형성할 수 있는 기이다.)

청구항 24.

하기 화학식 (VII)의 화합물.

< 화학식 VII>

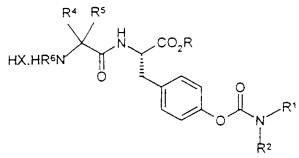


(상기 식에서, P_1은 Boc을 나타내고, R^1, R^2, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제6항 및 제10항에서 정의된 것과 같고, R은 카르복실레이트 에스테르를 형성할 수 있는 기이다.)

청구항 25.

하기 화학식 (VIII)의 화합물.

< 화학식 VIII>

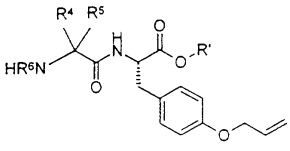


(상기 식에서, R^1, R^2, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제6항 및 제10항에서 정의된 것과 같고, HX는 히드로할로겐산이고, R은 카르복실레이트 에스테르를 형성할 수 있는 기이다.)

청구항 26.

하기 화학식 (XIII)의 화합물.

< 화학식 XIII>

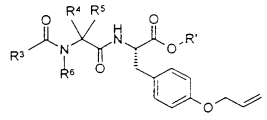


(상기 식에서, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제4항 및 제10항에서 정의된 것과 같고, R'은 히드록시 관능화된 폴리스티렌 수지를 나타낸다.)

청구항 27.

하기 화학식 (XIV)의 화합물.

< 화학식 XIV >

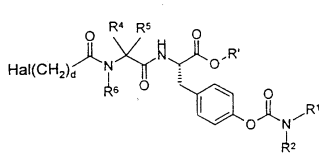


(상기 식에서, R^3, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제4항 및 제7항 내지 제10항에서 정의된 것과 같고, R'은 히드록시 관능기화된 폴리스티렌 수지를 나타낸다)

청구항 28.

하기 화학식 (XXI)의 화합물.

< 화학식 XXI >



(상기 식에서, R^1, R^2, R^4, R^5 및 R^6는 제1항 내지 제6항 및 제10항에서 정의된 것과 같고, R'은 히드록시 관능기화된 폴리스티렌 수지를 나타내고, Hal은 할로겐을 나타낸다)