

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07C 317/44	(45) 공고일자 2001년 10월 24일
	(11) 등록번호 10-0296462
	(24) 등록일자 2001년 05월 10일
(21) 출원번호 10-1995-0700562	(65) 공개번호 특 1995-0702961
(22) 출원일자 1995년 02월 14일	(43) 공개일자 1995년 08월 23일
번역문제출일자 1995년 02월 14일	
(86) 국제출원번호 PCT/US1993/07816	(87) 국제공개번호 WO 1994/04493
(86) 국제출원일자 1993년 08월 24일	(87) 국제공개일자 1994년 03월 03일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 미국 베트남 AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투갈 스웨덴	
(30) 우선권주장 07/935071 1992년 08월 25일 미국(US)	
(73) 특허권자 몬산토컴퍼니 존 에이치. 뷰센 미합중국, 미조리주 63167, 세인트루이스시 노스 린드버그 불바드 800지.디. 쉴 앤드 컴파니 윌리엄스 로저 에이 미국 일리노이주 60680-5110 시카고 피.오.박스 5110 코퍼레이트 페이턴트 디파트먼트	
(72) 발명자 마이클엘. 바즈케즈 미합중국일리노이60031거니사라토가코트233 리차드에이. 유엘러 미합중국일리노이60022글렌코스톤게이트테라스562 존제이.탈리 미합중국미주리63017체스터필드아미스크코트1510 다니엘게트만 미합중국미주리63017체스터필드서니힐코트66 가리에이. 데크레센조 미합중국미주리63376세인트피터스슈래더팜드라이브536 존엔프레스코스 미합중국미주리63105클레이튼요코크7572	
(74) 대리인 박종혁, 장두현, 장용식	

심사관 : 권오식

**(54) 레트로바이러스 프로테아제 억제제로서 유용한 술폰닐알칸일아미노 히드록시에틸아미노 술폰아미드**

**명세서**

[발명의 명칭]

레트로바이러스 프로테아제 억제제로서 유용한 술폰닐알칸일아미노 히드록시에틸아미노 술폰아미드

[관련출원]

이 출원은 1992년 8월 25일 출원된 미국출원 일련번호 07/935,071의 일부 계속 출원이다.

[발명의 배경]

[발명의 분야]

본발명은 레트로바이러스 프로테아제 억제제(retroviral protease inhibitors)에 관한 것이며, 보다 상세하게는 신규한 화합물과 레트로바이러스 프로테아제 억제 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본발명은 특히 술폰아미드함유 히드록시에틸아민 프로테아제 억제제 화합물, 사람의 면역결여 바이러스(HIV) 프로테아제와 같은 레트로바이러스 프로테아제를 억제하고 레트로바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본발명은 또한 상기 화합물의 제조방법 뿐아니라 그러한 방법에 유용한 중간체에 관한 것이기도 하다.

## [관련기술]

레트로바이러스의 복제주기 동안 개그 및 개그-폴(gag-pol) 유전자 생성물은 단백질로서 번역된다. 계속해서 이들 단백질은 바이러스로 암호화된 프로테아제 (또는 프로테이나아제) 에 의해 처리되어 바이러스 코어의 구조 단백질과 바이러스 효소를 생성한다. 가장 일반적으로 개그 전구체 단백질은 코어 단백질로 처리되어지고, 폴 전구체 단백질은 바이러스 효소, 예컨대 역전사효소 및 레트로바이러스 프로테아제로 처리되어진다. 레트로바이러스 프로테아제에 의한 전구체 단백질의 보정 처리가 감염성 바이러스의 집합에 필요함은 증명되었다. 예를들면, HIV의 폴 유전자의 프로테아제 영역에서의 프레임시프트 돌연변이는 개그 전구체 단백질의 처리를 방지함이 증명되었다. 또한 HIV프로테아제에서의 아스파르트산 잔기의 부위특이적 돌연변이 유발을 통하여 개그 전구체 단백질의 처리가 방지됨도 증명되었다. 따라서, 레트로바이러스 프로테아제의작용을 억제함으로써 바이러스 복제를 억제하고자하는 시도가 행해져 왔다.

레트로바이러스 프로테아제 억제제는 레트로바이러스 프로테아제가 개그 및 개그-폴 단백질에 결합하는 효소에 결합한 의사 화합물(mimetic compound)에 노출됨으로써 구조 단백질과 보다 중요하게는 레트로바이러스 프로테아제 자체의 복제를 억제하는 트랜지션상태 의사를 수반할 수 있다. 이런 식으로 레트로바이러스 복제 프로테아제는 효과적으로 억제될 수 있다.

HIV 프로테아제의 억제와 같은, 특히 프로테아제의 억제를 위한 몇가지 화합물류는 제안되어 있다. 그러한 화합물로는 히드록시메틸아민 등배전자체(isosters)와 환원된 아마이드 등배전자체를 들수 있다 [예컨대 EP 0 346,847; EP 0 342,541; Roberts et al., "Rational Design of Peptide-Based Proteinase

Inhibitors, "Science, 248, 358 (1990); 및 Erickson et al, "Design Activity, and 2.8Å Crystal Structure of a C<sub>2</sub> Symmetric Inhibitor Complexed to HIV-1 Protease, " Science, 249, 527 (1990) 참조].

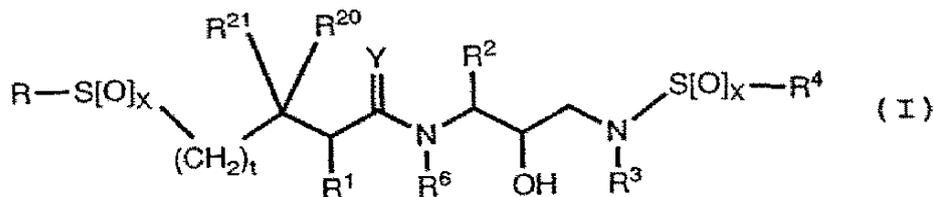
단백질 분해효소 레닌의 억제제로서 유용한 몇가지 모의 화합물류는 알려져 있다 [예컨대, U.S. No. 4,599,198; U.K. 2,184,730; G.B. 2,209,752; EP 0 264, 795; G.B. 2,200,115 및 U.S. SIR H725 참조]. 이들중 G.B. 2,200,115, GB 2,209,752, EP 0 264,795, U.S. SIR H725 및 U.S. 4,599,198에는 요소함유 히드록시메틸아민 레닌 억제제가 개시되어 있다. G.B.2,200,115에는 또한 술폰아미드 함유 히드록시메틸아민 레닌 억제제가 개시되어 있으며, EP 0264795에는 일정한 술폰아미드함유 히드록시메틸아민 레닌 억제제가 개시되어 있다. 그러나, 레닌과 HIV 프로테아제가 모두 아스파르틸 프로테아제로 분류되더라도, 일반적으로 유용한 레닌 억제제인 화합물들이 유용한 HIV 프로테아제 억제제라고 예견할 수는 없다는 것이 알려져 있다.

## [발명의 간단한 설명]

본발명은 바이러스 억제 화합물 및 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게는 본발명은 레트로바이러스 프로테아제 억제 화합물 및 조성물, 레트로바이러스 프로테아제 억제방법, 상기 화합물의 제조방법 그리고 이 제조방법에 유용한 중간체에 관한 것이다. 본 화합물은 술폰닐알칸오일아미노 히드록시메틸아미노 술폰아미드 억제제 화합물로서의 특성을 나타낸다.

## [발명의 상세한 설명]

본발명에 따르면 다음 식 (I)의 레트로바이러스 프로테아제 억제 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 에스테르가 제공된다.



[식에서, R은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬아킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 아미노카르보닐알킬, 아미노알킬카르보닐알킬, 아미노알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴옥시알킬카르보닐알킬, 아랄콕시카르보닐알킬 라디칼과 단일치환 및 이치환 아미노카르보닐알킬, 아미노알킬카르보닐알킬 및 아미노알킬 라디칼을 나타내며, 이때 상기 치환기는 알킬, 아릴, 아랄킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 헤테로시클로알킬 및 헤테로시클로알킬알킬 라디칼 중에서 선택되거나, 이치환 라디칼의 경우 상기 치환기는 그들이 부착되어 있는 질소원자와 함께 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 라디칼을 형성하고;

각 x는 독립적으로 0,1 또는 2를 나타내고; t는 0또는 1을 나타내고;

R<sup>1</sup>, R<sup>20</sup> 및 R<sup>21</sup>은 독립적으로 수소, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(SH), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(SCH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(S(O)CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일 및 시클로알킬 라디칼과, 아스파라긴, S-메틸 시스테인, 이들의 술폰사이드(SO) 및 술폰(SO<sub>2</sub>) 유도체, 이소루신, 알로-이소루신, 알라닌, 루신, tert-루신, 페닐알라닌, 오르니틴, 히스티딘, 노르루신, 글루타민, 트레오닌, 글리신, 알로-트레오닌, 세린, o-알킬세린, 아스파르트산, 베타-시아노 알라닌 및 발린 측쇄 중에서 선택된 아미노산 측쇄를 나타내고;

R<sup>2</sup>는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 및 아랄킬 라디칼을 나타내며, 이 라디칼은 선택

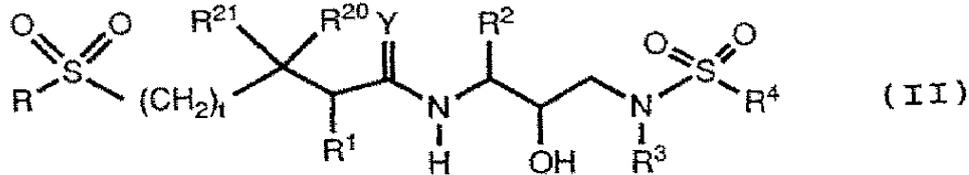
적으로  $-\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}^9$ ,  $-\text{SR}^9$  (여기서  $\text{R}^9$ 는 수소 및 알킬라디칼을 나타낸다), 할로알킬과 할로겐 및 알킬라디칼 중에서 선택된 기에 의해 치환되고;

$\text{R}^3$ 는 수소, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 아미노알킬 및 단일치환 및 이치환 아미노알킬 라디칼을 나타내며, 이때 상기 치환기는 알킬, 아릴, 아랄킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 헤테로시클로알킬 및 헤테로시클로알킬알킬 라디칼 중에서 선택되거나, 이치환 아미노알킬 라디칼의 경우 상기 치환기는 그들이 부착되어 있는 질소원자와 함께 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 라디칼을 형성하고;

$\text{R}^4$ 는 수소를 제외한  $\text{R}^3$ 로 정의한 바와 같은 라디칼을 나타내고;  $\text{Y}$ 는  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  및  $\text{NR}^{15}$  (여기서  $\text{R}^{15}$ 는 수소 및  $\text{R}^3$ 에 대해 정의한 바와 같은 라디칼을 나타낸다)를 나타내고;

$\text{R}^6$ 은 수소 및 알킬 라디칼을 나타낸다.]

본발명의 바람직한 레트로바이러스 억제제 화합물류는 다음 식 (II)으로 표시되는 것들, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 에스테르이다.



[바람직하게는 식에서, 히드록시기에 관한 절대 입체화학은 (R)로 표시되고;

$\text{R}$ 은 알킬, 알켄일, 알킨일, 시클로알킬, 히드록시알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 알콕시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬, 헤테로아랄킬, 아미노카르보닐알킬, 아미노알킬카르보닐알킬, 알킬카르보닐알킬, 아릴옥시알킬카르보닐 및 아랄콕시카르보닐알킬 라디칼을 나타내고;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{20}$  및  $\text{R}^{21}$ 은 독립적으로 수소,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{SCH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{S}[\text{O}]\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{S}[\text{O}]_2\text{CH}_3)$ , 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일 및 시클로알킬 라디칼과, 아스파라긴, S-메틸시스테인, 이들의 술폭시드(SO) 및 술포(SO<sub>2</sub>) 유도체, 이소루신, 알로-이소루신, 알라닌, 루신, tert-루신, 페닐알라닌, 오르티딘, 히스티딘, 노르루신, 글루타민, 트레오닌, 글리신, 알로-트레오닌, 세린, o-메틸세틴, 아스파르트산, 베타-시아노 알라닌 및 발린 측쇄 중에서 선택된 아미노산 측쇄를 나타내고;

$\text{R}^2$ 는 알킬, 아릴, 시클로알킬, 시클로알킬알킬 및 아랄킬 라디칼을 나타내며, 이 라디칼은 선택적으로 알킬 및 할로겐 라디칼,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^9$  및  $\text{SR}^9$  (여기서  $\text{R}^9$ 는 수소 및 알킬 라디칼과 할로겐 라디칼을 나타낸다)중에서 선택된 기에 의해 치환되고;

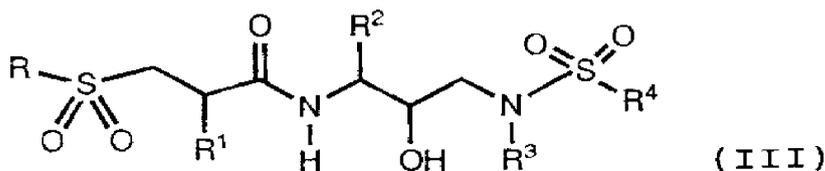
$\text{R}^3$ 는 알킬, 할로알킬, 알켄일, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 및 헤테로아랄킬 라디칼을 나타내고;

$\text{R}^4$ 는 수소를 제외한  $\text{R}^3$ 로 정의한 바와 같은 라디칼을 나타내고;

$t$ 는 0 또는 1을 나타내고;

$\text{Y}$ 는  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  및  $\text{NR}^{15}$  (여기서  $\text{R}^{15}$ 는 수소 및  $\text{R}^3$ 에 대해 정의한 바와 같은 라디칼을 나타낸다)를 나타낸다. 바람직하게는  $\text{Y}$ 는  $\text{O}$ 를 나타낸다.]

식 (I)내의 바람직한 화합물류는 다음 식 (III)으로 표시되는 것들, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 에스테르이다.



[식에서,  $\text{R}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 식 (II)에 관하여 상기 정의한 바와 같다.]

본 명세서에서 사용할 때, "알킬"은 단독으로 또는 결합하여 1내지 약 10, 바람직하게는 1내지 약 8개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 의미한다. 그러한 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, iso-아밀, 헥실, 옥틸 등을 들 수 있다. "알켄일"은 단독으로 또는 결합하여 한개 이상의 이중결합이 있고 2내지 약 18개의 탄소

원자, 바람직하게는 2 내지 약 8개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다.

적합한 알켄일 라디칼의 예로는 에텐일, 프로펜일, 1,4-부타디엔일 등을 들 수 있다.

"알킬일"은 단독으로 또는 결합하여 한개 이상의 상중결합이 있고 2내지 약 10개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬일 라디칼의 예로는 에텐일, 프로펜일, 프로파르길 등을 들 수 있다. "알콕시"는 단독으로 또는 결합하여 알킬 에테르 라디칼 (여기서 알킬은 상기 정의와 같다) 을 의미한다. 적합한 알킬 에테르 라디칼의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, iso-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 들 수 있다. "시클로알킬"은 단독으로 또는 결합하여 포화 또는 부분 포화 단일고리형, 두고리형 또는 세고리형 알킬 라디칼 (여기서 각 고리 부분은 약 3 내지 약 8개의 탄소원자를 함유한다)을 의미한다. "시클로알킬알킬"은 약 3 내지 약 8, 바람직하게는 약 3 내지 약 6개의 탄소원자로 치환되어 있는 상기 정의한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 그러한 시클로알킬 라디칼의 예로는 시클로 프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있다. "아릴"은 단독으로 또는 결합하여 페닐, p-톨릴, 4-메톡시페닐, 4-(tert-부톡시) 페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-히드록시페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등과 같은, 알킬, 알콕시, 할로겐, 히드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 할로알킬 등에서 선택된 한개 이상의 치환기를 선택적으로 함유하는 페닐 또는 나프틸 라디칼을 의미한다. "아랄킬"은 단독으로 또는 결합하여 한개의 수소원자가 벤질, 2-페닐에틸 등과 같은 상기 정의한 바와 같은 아릴 라디칼로 치환되어 있는 상기 정의한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. "아랄콕시카르보닐"은 단독으로 또는 결합하여 식  $-C(O)-O-$ 아랄킬 (식에서 "아랄킬"은 상기 의미를 가진다) 의 라디칼을 의미한다. "아랄콕시카르보닐"의 예는 벤질옥시카르보닐이다. "아릴옥시"는 식아릴-O(식에서 아릴은 상기 의미를 가진다) 의 라디칼을 의미한다. "알칸오일"은 단독으로 또는 결합하여 알칸카르복실산으로부터 유도된 아실 라디칼을 의미하며, 그 예로는 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 발레릴, 4-메틸발레릴 등을 들 수 있다. "시클로알킬카르보닐"은 시클로프로판카르보닐, 시클로헥산카르보닐, 아다만탄카르보닐 등과 같은 단일 고리형 또는 가교형 시클로알칸카르복실산으로부터 유도되거나, 선택적으로 예컨대 1, 2, 3, 4- 테트라히드로-2- 나프토일, 2-아세트아미도-1, 2, 3, 4-테트라히드로-2- 나프토일과 같은 알칸오일아미노로 치환되어 있는 벤즈축합 단일고리형 시클로알칸카르복실산으로부터 유도된 아실기를 의미한다. "아릴칸오일"은 페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐 (히드로신나모일), 4-페닐부틸릴, (2- 나프틸) 아세틸, 4-클로로히드로신나모일, 4-아미노히드로신나모일, 4-메톡시히드로신나모일 등과 같은 아릴치환 알칸카르복실산으로부터 유도된 아실라디칼을 의미한다. "아로일"은 방향족 카르복실산으로부터 유도된 아실라디칼을 의미한다. 그러한 라디칼의 예로는 방향족 카르복실산, 벤조일 4-클로로벤조일, 4-카르복시벤조일, 4-(벤질옥시카르보닐) 벤조일, 1-나프토일, 2-나프토일, 6-카르복시-2- 나프토일, 6-(벤질옥시카르보닐)-2-나프토일, 3-벤질옥시-2- 나프토일, 3-히드록시-2- 나프토일, 3-(벤질옥시포름아미도)-2-나프토일 등과 같은 선택적으로 치환된 벤조산 또는 나프토산을 들 수 있다.

헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, 헤테로시클릴알콕시카르보닐 또는 헤테로시클릴알킬기 등의 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬 부분은 질소, 산소 및 황 중에서 선택된 한개 이상의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 단일고리형, 두고리형 또는 세고리형 헤테로고리로서, 이것은 선택적으로 한개 이상의 탄소원자상에서 할로겐, 알킬, 알콕시, 옥소 등으로 및/ 또는 이차질소원자 (즉 -NH-)상에서 알킬, 아랄콕시카르보닐, 알칸오일, 페닐 또는 페닐알킬로 또는 삼차 질소원자 (즉 =N-)상에서 옥시도도 치환되어 있고 탄소원자를 통하여 부착되어 있다. 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시카르보닐 또는 헤테로아랄콕시 카르보닐기 등의 헤테로아릴 부분은 헤테로시클릴의 정의에 관련하여 상기 정의한 바와 같이 선택적으로 치환되어 있고 헤테로원자를 함유하는 방향족 단일고리형, 두고리형 또는 세고리형 헤테로고리이다. 그러한 헤테로시클릴 및 헤테로아릴기의 예는 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 모르폴린일, 티아모르폴린일, 피롤일, 이미다졸일 (예, 이미다졸 4-일, 1-벤질옥시카르보닐 이미다졸-4- 일 등), 피라졸일, 피리딘, 피라진일, 피리미딘일, 푸릴, 티에닐, 트리아졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 인돌일 (예, 2-인돌일 등), 퀴놀린일 (예, 2-퀴놀린일, 3-퀴놀린일, 1-옥시도-2- 퀴놀린일 등), 이소퀴놀린일 (예, 1-이소퀴놀린일, 3-이소퀴놀린일 등), 테트라히드로퀴놀린일 (예, 1, 2, 3, 4- 테트라히드로-2- 퀴놀린일 등), 1, 2, 3, 4- 테트라히드로이소퀴놀린일 (예, 1, 2, 3, 4- 테트라히드로-1- 옥소-이소퀴놀린일 등), 퀴놀살린일,  $\beta$ - 카르볼린일, 2-벤조푸란카르보닐, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸일 등이다. "시클로알킬알콕시카르보닐"은 식 시클로알킬알킬-O-COOH (식에서 시클로알킬알킬은 상기 의미를 가진다) 의 시클로알킬알콕시카르복실산으로부터 유도된 아실기를 의미한다. "아릴옥시알칸오일"은 식 아릴-O- 알칸오일 (식에서 아릴 및 알칸오일은 상기 의미를 가진다) 의 아실라디칼을 의미한다. "헤테로시클릴옥시카르보닐"은 헤테로시클릴-O-COOH(여기서 헤테로시클릴은 상기 정의와 같다) 로 부터 유도된 아실기를 의미한다.

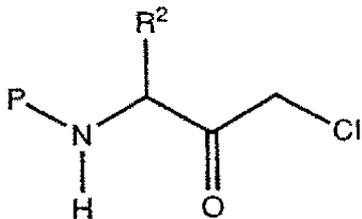
"헤테로시클릴알칸오일"은 헤테로시클릴치환 알칸 카르복실산 (여기서 헤테로시클릴은 상기 의미를 가진다) 로 부터 유도된 아실라디칼이다. "헤테로시클릴알콕시카르보닐"은 헤테로시클릴치환 알칸-O-COOH (여기서 헤테로시클릴은 상기 의미와 같다) 로 부터 유도된 아실라디칼을 의미한다. "헤테로아릴옥시카르보닐"은 헤테로아릴-O-COOH (여기서 헤테로아릴은 상기 의미를 가진다) 로 표시되는 카르복실산으로부터 유도된 아실라디칼을 의미한다. "아미노카르보닐"은 단독으로 또는 결합하여 아미노치환 카르복실산 (여기서 아미노기는 수소 및 알킬, 아릴, 아랄킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬라디칼 등에서 선택된 치환기를 함유하는 일차, 이차 또는 삼차 아미노기일 수 있다) 로 부터 유도된 아미노치환 카르보닐 (카르바모일) 기를 의미한다. "아미노알칸오일"은 아미노치환 알칸카르복실산 (여기서 아미노기는 수소 및 알킬, 아릴, 아랄킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬라디칼 등에서 선택된 치환기를 함유하는 일차, 이차 또는 삼차 아미노기일 수 있다) 로 부터 유도된 아실기를 의미한다. "할로겐"은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. "이탈기"는 일반적으로 아민, 티올 또는 알코올 친핵성 물질과 같은 친핵성 물질로 쉽게 치환할 수 있는 기를 말한다. 그러한 이탈기는 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 그러한 이탈기의 예로는 N-히드록시숙시이미드, N-히드록시벤조트리아졸, 할로겐화물, 트리플레이트, 토실레이트 등을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 바람직한 이탈기는 사용하는 경우에 본 명세서에 기술한다.

이하에 식 (I)의 화합물의 제조방법을 기재한다. 예컨대 히드록실기에 관한절대 입체화학이 (R)

로 표시되는 특정된 입체화학을 가지는 화합물의 제조에 관한 것이므로 일반 방법을 기재함에 주의해야 한다. 그러나, 그러한 방법은 일반적으로 예컨대 히드록실기에 관한 입체화학이 (S) 인 반대 배치의 화합물들에도 적용가능하다. 게다가 (R) 입체화학을 가지는 화합물은 (S) 입체화학을 가지는 화합물을 제조하는데 사용할 수 있으며, (S) 입체화학을 가지는 화합물은 (R) 입체화학을 가지는 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다. 예컨대 (R) 입체화학을 가지는 화합물은 잘 알려진 방법을 사용하여 (S) 입체화학으로 전환할 수 있다.

[식 (I)의 화합물의 제조]

상기 식 (II) 으로 표시되는 본발명의 화합물은 다음 일반 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 식:

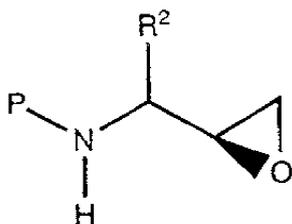


(식에서, P는 아미노 보호기를 나타내고, R<sup>2</sup>는 상기 정의와 같다) 을 가지는 아미노산의 N-보호 클로로케톤 유도체를 적당한 환원제를 사용하여 대응 알코올로 환원시킨다. 적합한 아미노 보호기는 본 기술분야에 잘 알려져 있으며 카르보벤족시, 부티릴, t-부톡시카르보닐, 아세틸, 벤조일 등을 들 수 있다. 바람직한 아미노 보호기는 카르보벤족시이다. 바람직한 N-보호 클로로케톤은 N-벤질옥시카르보닐-L- 페닐 알라닌 클로로메틸 케톤이다. 바람직한 환원제는 수소화붕소나트륨이다. 환원반응은 예컨대 테트라히드로 푸란 등과 같은 적합한 용매계중 -10°C 내지 약 25°C, 바람직하게는 약 0°C의 온도에서 수행한다. N-보호 클로로케톤은 시중에서 입수가 가능하다. 예컨대 캘리포니아주 토란스에 있는 배켄사(Bachem, Inc.)에서 입

J. Prakt. Chem.

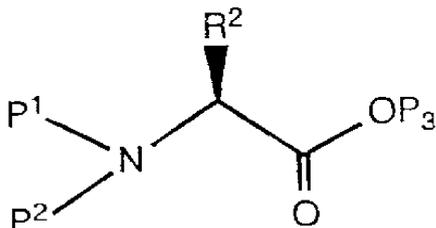
수가 가능하다. 이 대신 클로로케톤을 S. J. Fittkau, J. Prakt. Chem. 315,1037 (1973)에 기재된 방법으로 제조하고, 계속해서 본 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 N-보호할 수도 있다.

할로 알코올은 후술하는 바와 같이 직접 사용할 수 있거나, 바람직하게는 이어서 적합한 용매계 중에서 적합한 염기와 바람직하게는 실온에서 반응시켜 식:



(식에서, P 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의와 같다) 의 N-보호 아미노 에폭시드를 생성할 수 있다. 이 아미노 에폭시드를 제조하는데 적합한 용매계로는 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 디옥산 등과 이들의 혼합물을 들 수 있다. 환원된 클로로케톤으로부터 에폭시드를 제조하는데 적합한 염기로는 수산화칼륨, 수산화나트륨, t-부톡시화 칼륨, DBU 등을 들 수 있다. 바람직한 염기는 수산화칼륨이다.

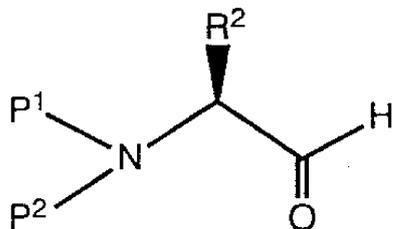
선택적으로 보호된 아미노 에폭시드를 적합한 용매계에서 적합한 아미노 보호기와 반응되는 L-아미노산으로 출발하여 제조하여 식:



[식에서, P<sup>1</sup> 및 P<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 벤질 및 아미노 보호기를 나타낸다 (P 에 관하여 상기 정의한 바와 같음). 단 P<sup>1</sup>과 P<sup>2</sup> 양자 모두가 수소는 아니다.

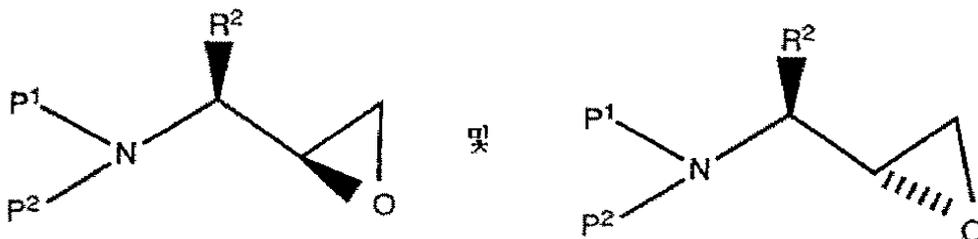
P<sup>3</sup>는 카르복실 보호기 (예컨대 메틸, 에틸, tert- 부틸, 벤질 등) 이고, R<sup>2</sup>는 상기 정의와 같다] 의 아미노- 보호 L-아미노산 에스테르를 생성할 수 있다.

다음에 이 아미노- 보호 L-아미노산 에스테르를 대응 알코올로 환원시킨다. 예컨대 이 아미노-보호 L-아미노산 에스테르는 톨루엔과 같은 적합한 용매중 -78°C에서 수소화 디이소부틸알루미늄에 의해 환원시킬 수 있다. 다음에 얻어진 알코올을 예컨대 스웬(Swern) 산화에 의하여 식:



(식에서,  $P^1$ ,  $P^2$  및  $R^2$ 는 상기 정의와 같다)의 대응 알데히드로 전환시킨다. 따라서 알코올의 디클로로메탄 용액을 디클로로메탄 중의 염화옥살일 및 디클로로메탄중의 DMSO의 냉각(-75 내지 -68°C) 용액에 가하여 35분간 교반한다.

다음에 상기 스원 산화로부터 얻어진 알데히드를 할로메틸리튬 시약과 반응시키는데, 이 시약은 원위치에서 알킬리튬 또는 아릴리튬 화합물을 식  $X^1CH_2X^2$  (식에서,  $X^1$  및  $X^2$ 는 독립적으로 I, Br 또는 Cl을 나타낸다) 으로 표시되는 디할로메탄과 반응시킴으로써 생성한다. 예컨대, 알데히드와 클로로요오도메탄의 THF 용액을 -78°C로 냉각시키고 n-부틸리튬의 헥산용액을 가한다. 얻어진 생성물은 식:



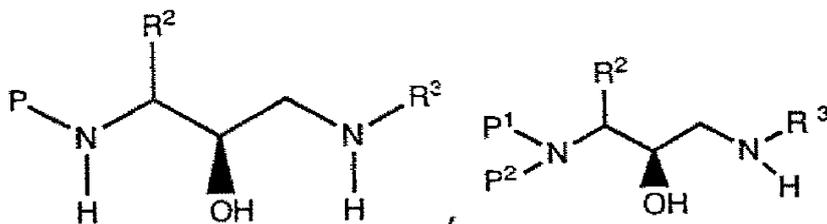
의 대응 아미노-보호 에폭시드의 부분입체 이성질체의 혼합물이다. 이 부분입체 이성질체는 예컨대 크로마토그래피에 의해 분리하거나, 선택적으로 일단 후속 단계에서 반응시킨 후 부분입체 생성물을 분리할 수 있다. (S) 입체화학을 가지는 화합물에 대해서는 D-아미노산을 L-아미노산 대신 사용할 수 있다.

다음에 상기 아미노 에폭시드를 적합한 용매계 중에서 동일량 또는 바람직하게는 초과량의 식:



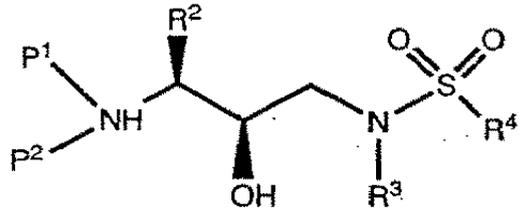
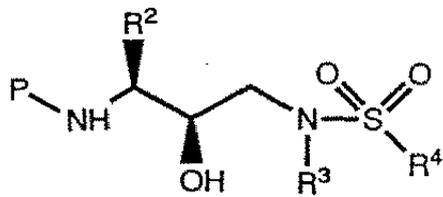
(식에서,  $R^3$ 는 수소이거나 상기 정의와 같다)의 소정 아민과 반응시킨다. 반응은 예컨대 약 10°C 내지 약 100°C의 넓은 온도범위에 걸쳐 수행할 수 있으나, 반드시 아니지만 용매가 환류하기 시작하는 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

적합한 용매계에는 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등과 같은 알코올, 테트라히드로푸란, 디옥산 등과 같은 에테르, 그리고 톨루엔, N, N-디메틸포름아미드, 술포시화디메틸 및 이들의 혼합물과 같은 양성자성, 비양성자성 및 양쪽성 비양성자성 유기용매가 포함된다. 바람직한 용매는 이소프로판올이다. 식  $R^3NH_2$ 에 해당하는 아민의 예로는 벤질아민, 이소부틸아민, n-부틸아민, 이소펜틸아민, 이소 아밀아민, 시클로헥산메틸아민, 나프탈렌메틸아민 등을 들 수 있다. 얻어진 생성물은 식:



(식에서, P,  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 는 상기 정의와 같다)으로 표시되는 3-(N-보호아미노)-3-( $R^2$ )-1-( $NHR^3$ )-프로판-2-올 유도체 (이하 아미노 알코올이라 한다)이다. 선택적으로 할로알코올을 이 아미노 에폭시드 대신 사용할 수도 있다.

다음에 상기 정의한 아미노 알코올을 적합한 용매중에서 산 스캐빈저(acid scavenger)의 존재하에 염화술포닐( $R^4SO_2Cl$ ) 또는 무수술포닐과 반응시킨다. 반응이 수행될 수 있는 적합한 용매로는 염화메틸렌, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다. 적합한 산 스캐빈저로는 트리에틸아미노, 피리딘 등을 들 수 있다. 바람직한 염화술포닐은 염화메탄술포닐 및 염화벤젠술포닐이다. 얻어진 술포아미드 유도체는 사용되는 에폭시드에 따라 식:



(식에서, P, P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의와 같다)으로 표시될 수 있다.

이들 중간체는 본발명의 억제제 화합물의 제조에 유용하며 또한 레트로바이러스 프로테아제의 활성 억제제이다.

식 R<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>X의 할로겐화술포닐은 적합한 그리냐르 또는 알킬리튬 시약과 염화술포닐 또는 이산화황의 반응에 이어서 할로겐, 바람직하게는 염소에 의한 산화에 의해 제조할 수 있다. 또한, 주의하여 조절되는 조건에서 물의 존재하에 염소를 사용하여 티올을 염화술포닐로 산화시킬 수도 있다.

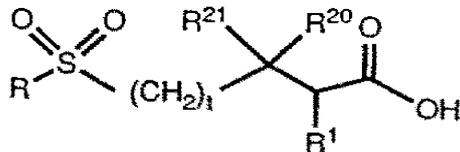
게다가, 술포산을 POCl<sub>3</sub>와 같은 시약을 사용하여 할로겐화술포닐로, 또한 적합한 탈수시약을 사용하여 무수물로 전환시킬 수 있다. 이 술포산은 또한 본 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 그러한 술포산은 또한 시중에서 입수 가능하다.

-SO<sub>2</sub>-부분이 -SO-와 -S-로 각각 치환되어 있는 화합물을 생성하기 위해서는 할로겐화술포닐 대신 할로겐화술포닐(R<sup>4</sup>SOCl)과 할로겐화 술포닐(R<sup>4</sup>SCl)을 사용할 수 있다.

술포아미드 유도체의 제조에 이어서, 분자의 나머지 부분에 영향을 주지 않을 조건하에서 아미노 보호기 P를 제거하거나, 보호기 P<sup>1</sup> 및 P<sup>2</sup>를 제거한다.

이들 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있으며 산가수분해, 수소화분해 등을 들 수 있다. 바람직한 방법은 알코올, 아세트산 등이나 이들의 혼합물과 같은 적합한 용매계중에서 탄소상 팔라듐을 사용하여 수소화분해에 의해 보호기, 예컨대 카르보벤족시기를 제거하는 방법이다. 보호기가 t-부톡시카르보닐기인 경우에는 적합한 용매계 예컨대 디옥산 또는 염화메틸렌 중에서 무기 또는 유기산 예컨대 HCl 또는 트리플루오로아세트산을 사용하여 제거할 수 있다. 얻어진 생성물은 아민염 유도체이다. 보호기가 벤질 라디칼인 경우에는, 수소화분해에 의해 제거할 수 있다.

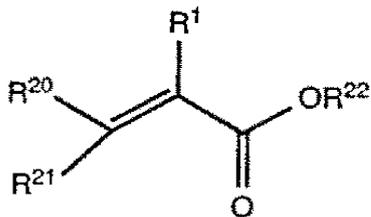
상기 염의 중화에 이어서 아민을 식:



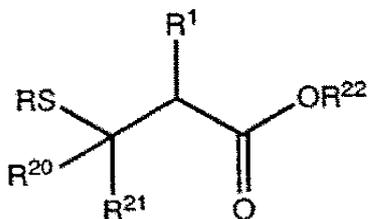
(식에서, R, R<sup>1</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> 및 t는 상기 정의와 같다)의 술포과 반응시킨다.

이 술포은 다음 방법에 따라 제조한다.

식 RSH의 메르캅탄을 식:



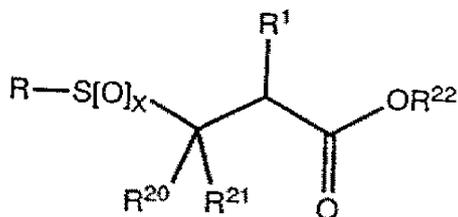
의 치환 메타크릴레이트와 미카엘 부가(Michael Addition)에 의하여 반응시킨다. 이 미카엘 부가를 적합한 용매중 적합한 염기의 존재하에서 수행하여 식:



(식에서, R 및 R<sup>1</sup>은 상기 정의한 라디칼을 나타내고, R<sup>20</sup> 및 R<sup>21</sup>은 수소 및 R<sup>1</sup>에 대해 정의한 바와 같은 라디칼을 나타내며, R<sup>22</sup>는 메틸, 에틸, 벤질, t-부틸 등과 같은 카르복실 보호기를 나타낸다) 으로 표시되는 대응 티올 유도체를 생성한다.

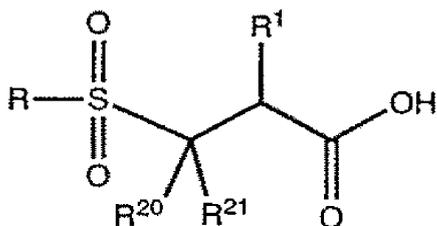
미카엘 부가가 수행될 수 있는 적합한 용매로는 양성자성, 비양성자성 및 양쪽성 비양성자성 유기용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 부탄올 등과 같은 알코올 뿐만 아니라, 에테르 예컨대 THF 및 아세토니트릴, DMF, DMSO 등과 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 염기로는 예컨대 매톡시화나트륨, 에톡시화나트륨, 부톡시화나트륨 등과 같은 1족 금속의 알콕시화물 및 수소화나트륨과 같은 1족 금속의 수산화물과 이들의 혼합물을 들 수 있다.

상기 티올 유도체를 적합한 용매중에서 적합한 산화제에 의해 산화시켜 식:



의 대응 술폰 또는 술폰시드로 전환시킨다. 적합한 산화제로는 예컨대 과산화수소, meta - 과붕산나트륨, 옥손 (칼륨 퍼옥시모노술포이트), meta - 클로로퍼옥시벤조산, 과요오드산 등과 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적합한 용매로는 아세트산 (meta -과붕산나트륨용) 을, 기타 과산용으로는 THF 및 디옥산과 같은 에테르, 및 아세토니트릴, DMF 등과 이들의 혼합물을 들 수 있다.

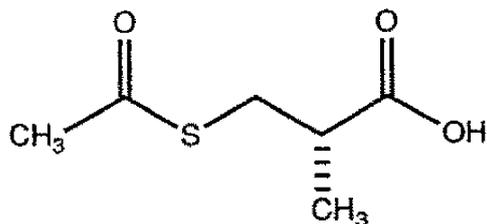
다음에 상기 술폰을 식:



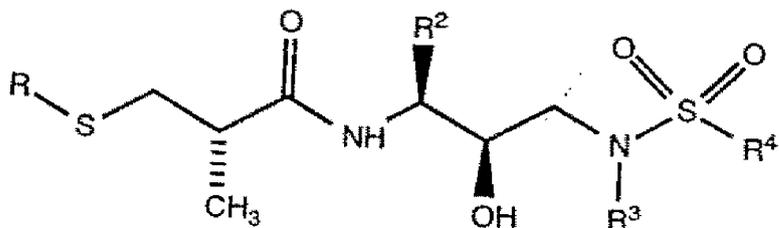
의 대응 유리산으로 전환시킨다. 한 방법은 예컨대 THF, 물, 아세토니트릴, DMF, DMSO, 염화메틸렌 등과 같은 적합한 용매중에서 적합한 염기, 예컨대 수산화리튬, 수산화나트륨 등과 이들의 혼합물을 사용하는 것이다. 탈보호를 위해 사용할 수 있는 다른 방법은 R<sup>22</sup>의 성질에 좌우된다. 예컨대 R<sup>22</sup>가 tert-부틸기일 경우에는, 염산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 강산을 사용할 수 있다. R<sup>22</sup>가 벤질기일 경우에는 그것을 수소화분해를 경유하여 제거할 수 있다.

다음에 상기 유리산을 본 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 상기한 아미노알코올의 술폰아미드 유도체 또는 그 유사체에 커플링시킨다. 얻어진 생성물은 식 (1)으로 표시되는 화합물이다.

선택적으로 술폰아미드 등배전자체를 시중에서 입수가 가능한 산, 즉

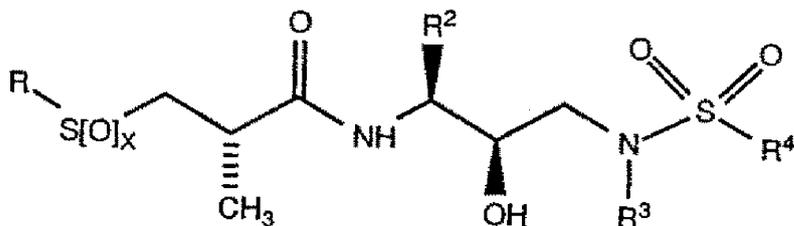


에 커플링시키고, 티오아세틸기를 수산화물과 같은 적합한 염기 또는 암모니아와 같은 아민에 의해 제거한 다음, 얻어진 티올을 할로겐화알킬, 토실레이트 또는 메실레이트와 같은 알킬화제와 반응시켜 다음 구조:



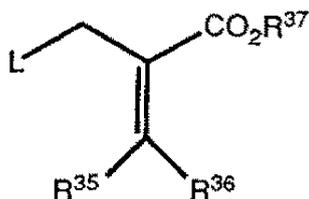
의 화합물을 제공할 수 있다.

다음에 상기 황을 상기한 바와 같이 적합한 산화제를 사용하여 대응 술폰 또는 술폰시드로 산화시켜 다음 구조:

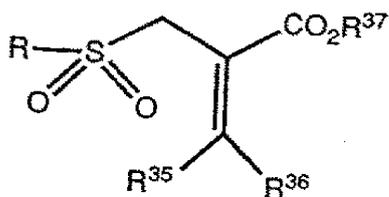


의 소정 화합물을 제공할 수 있다.

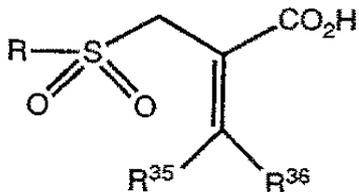
선택적으로, 식 (1)의 화합물을 제조하기 위해, 식:



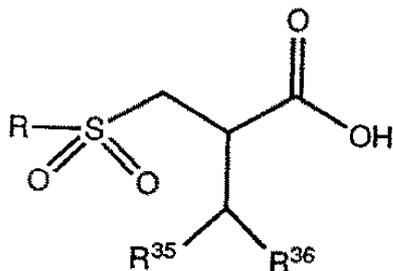
(식에서, L은 앞서 정의한 바와 같은 이탈기를 나타내고, R<sup>35</sup> 및 R<sup>36</sup>은 수소 및 R<sup>1</sup>에 대해 정의한 바와 같은 라디칼을 나타내고, R<sup>37</sup>은 알킬, 아릴, 시클로알킬 및 시클로알킬알킬 라디칼을 나타낸다) 의 치환 메타크릴레이트를, 예컨대 식 RS<sub>2</sub>M (식에서, R은 상기 정의한 바와 같은 라디칼을 나타내고, M은 산의 염을 형성하는데 적합한 금속 예컨대 나트륨을 나타낸다) 으로 표시되는 술폰산과 같은 적합한 술폰 화제와 반응시켜 식:



(식에서, R, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> 및 R<sup>37</sup>은 상기 정의와 같다) 으로 표시되는 대응 술폰을 생성한다. 다음에 이 술폰을 수산화리튬, 수산화나트륨 등과 같은 적합한 염기의 존재하에 식:



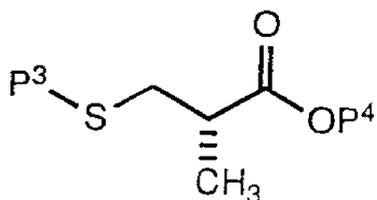
(식에서, R, R<sup>35</sup> 및 R<sup>36</sup>은 상기 정의한 바와 같은 라디칼을 나타낸다)으로 표시되는 화합물로 가수분해한다. 이어서 얻어진 화합물을 예컨대 루테늄-BINAP 착체와 같은 비대칭 수소화 촉매를 사용하여 비대칭 수소화하여, 식:



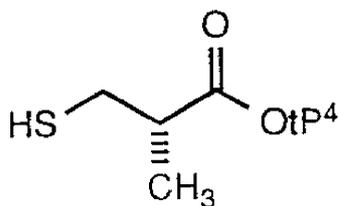
(식에서, R, R<sup>35</sup> 및 R<sup>36</sup>은 상기 정의한 바와 같은 라디칼을 나타낸다)으로 표시되는 실질적으로 보다 활성인 이성질체가 풍부한 환원 생성물을 생성한다. 보다 활성인 이성질체가 R-입체화학을 가지는 경우에는, Ru(R-BINAP) 비대칭 수소화 촉매를 사용할 수 있다. 반대로 보다 활성인 이성질체가 S-입체화학을 가지는 경우에는, Ru(S-BINAP) 촉매를 사용할 수 있다. 두 이성질체가 모두 활성인 경우나 두 부분 입체 이성질체의 혼합물을 가지는 것이 바람직한 경우에는, 상기 화합물을 환원시키는데 탄소상 팔라듐 또는 플래티늄과 같은 수소화 촉매를 사용할 수 있다. 다음에 환원된 화합물을 상기한 바와 같이 술폰아미드 등배전자체에 커플링시켜 식 (11)의 화합물을 생성한다.

선택적으로, 산 또는 이탈기 (위에서 논함)에 의해 적절히 치환된 산의 유도체를 메르캅탄 및 염기 (위 참조)로 처리하여 유기 황화물을 제공할 수 있다. 산 유도체는 위에 정의되어 있다. 얻어진 황화물은 앞서 논한 방법에 의해 대응 술폰사이드 또는 술폰으로 산화시킬 수 있다.

2(S)- 메틸-3-(메틸술폰닐) 프로피온산을 제조하는 바람직한 방법은 다음과 같다. 다음 구조:



의 시중에서 입수가 가능한 화합물로 시작한다. 상기 구조에서 P<sup>3</sup>는 황에 대한 보호기, 바람직하게는 벤조일 또는 아세틸이고, P<sup>4</sup>는 수소이거나 메틸, 에틸, tert-부틸, 벤질 등과 같은 카르복실산 보호기이다. 바람직하게는 P<sup>4</sup>는 tert-부틸이다. 황보호기 P<sup>3</sup>는 선택적으로 본 기술분야에 숙련된 자들에게 알려진 방법을 사용하여 제거할 수 있다. 예컨대, P<sup>3</sup>가 벤조일 또는 아세틸인 경우에는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 톨루엔 또는 테트라히드로푸란과 같은 적당한 용매중에서 무기염기 또는 아민, 바람직하게는 암모니아에 의한 처리로 제거할 수 있다. 바람직한 용매는 메탄올이다. 이것에 의해 다음 구조:

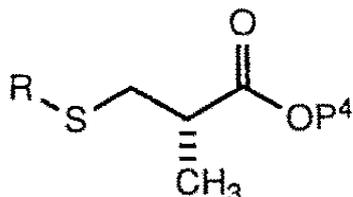


의 화합물이 제공되는데, 이 화합물은 구조:

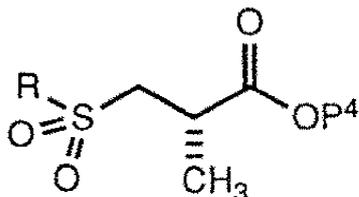
RX

의 화합물에 의해 황에서 알킬화될 수 있다. 상기 구조에서 R은 상기 정의와 같고, X는 할로겐화물 (염화물, 브롬화물, 요오드화물), 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트와 같은 적당한 이탈기이다. 이 반응은 톨루엔, 테트라히드로푸란 또는 염화메틸렌과 같은 적합한 용매중에서 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1, 8-디아자비시클로 [5.4.0] 운데크-7-엔(DBU) 등과 같은 적합한 염기의 존재하에 수행한다.

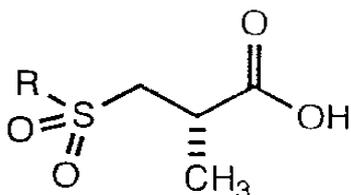
바람직한 염기는 DBU이며 바람직한 용매는 톨루엔이다. R이 메틸기인 경우, RX는 염화메틸, 브롬화메틸, 요오드화메틸 또는 황산디메틸이다. 바람직하게는 RX는 요오드화메틸이다. 이 반응의 생성물은 구조:



의 화합물이다. 이어서 이 황은 본 기술분야에 숙련된 자들에게 알려진 방법을 사용하여 술폰사이드 또는 술폰으로 산화시킬 수 있다. 적합한 산화제는 meta-클로로퍼벤조산, 과산화수소, 과붕산나트륨 등이다. 적절한 용매는 염화메틸렌, 톨루엔, 아세트산, 프로피온산 등이다. 바람직한 방법은 아세트산 중의 과산화수소 또는 과붕산나트륨을 사용하는 것이다. 술폰 생성물은 구조:



를 가진다. 이어서 카르복실산 보호기  $P^4$ 는 본 기술분야에 있는 자들에게 잘 알려진 방법을 사용하여 제거할 수 있다. 예컨대  $P^4$ 가 tert-부틸기인 경우에는, 염산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 산에 의한 처리로 제거할 수 있다. 바람직한 방법은 디옥산중의 4N 염산을 사용하는 것이다. 이것에 의해 구조:



의 소정의 최종 화합물이 제공된다. 본 기술분야에 숙련된 자는 황( $P^3$ )에 대한 또는 카르복실산( $P^4$ )에 대한 상이한 보호기를 사용하는 것과 같은 합성순서에 의한 변화를 이용하고, 이 변화를 행하기 위해 상이한 시약을 이용할 수 있으리라고 예견된다.

$R^6$ 을 가지는 식의 화합물을 제조하기 위해서는 본 화합물을 상기한 방법에 따라 제조할 수 있고, 또 술폰아미드 유도체 또는 그 유사체를 술폰에 커플링시키기 전에 본 기술분야에서 환원성 아민화라고 부르는 방법을 통하여 제조할 수 있다는 것이 예기된다.

따라서, 식 (I)-(III)의 화합물중 어느 것을 환원적으로 아민화시키기 위해서는 나트륨 시아노보로하이드라이드와 적당한 알데히드 또는 케톤을 술폰아미드 유도체 화합물 또는 적당한 유사체와 실온에서 반응시킬 수 있다. 또한 아미노 알코올 중간체의  $R^3$ 가 수소인 경우에는, 억제제 화합물은 아미노 알코올과 아민 사이의 반응의 최종 생성물의 환원 아민화를 통하여 제조하거나 또는 억제제 화합물을 제조하기 위한 어떤 다른 합성 단계에서 제조할 수 있다는 것도 예기된다.

항바이러스 화합물 및 유도체 뿐만아니라 중간체에 대해 상기한 일반식의 예기되는 등가물은 그들에 달리 대응하며 여러 R 기중 하나 이상이 본 명세서에서 정의한 바와 같은 치환기의 단순한 변형인 예컨대 R 이 지적된 것보다 고급 알킬기인 같은 일반 성질을 가지는 화합물들이다. 게다가 치환기가 수소로서 지정되거나 수소일 수 있는 경우, 그 위치에 있는 수소 이외의 치환기, 예컨대 히드로카르빌 라디칼 또는 할로겐, 히드록시, 아미노등 작용기의 정확한 화학적 성질은 그것이 전체 활성 및/ 또는 합성방법에 따라 악영향을 미치지 않는 한 중요하지 않다.

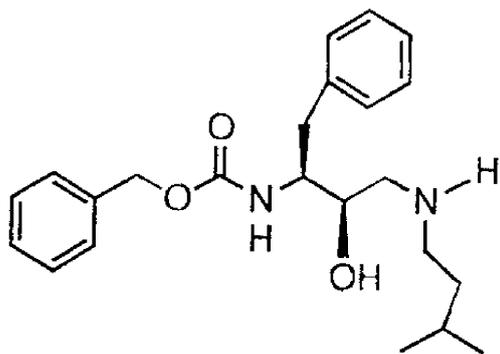
상기한 화학반응은 일반적으로 본발명 화합물 제조에의 그 가장 광범위한 적용면에서 개시되어 있다. 때때로 이 반응은 개시된 범위내에 포함된 각 화합물에 기재한바 대로 적용할 수 없을 수도 있다. 이런 일이 일어나는 화합물은 본 기술분야에 숙련된 자들에 의해 쉽게 확인될 것이다. 모든 그러한 경우에, 반응은 본 기술분야에 숙련된 자들에게 알려진 통상적인 변경에 의해, 예컨대 방해기의 적절한 보호에 의해, 통상적인 대체 시약으로의 변경에 의해, 반응조건의 일상적 변경등에 의해 성공적으로 수행될 수 있거나, 여기에 개시되어 있거나 아니면 통상적인 기타 반응을 본발명의 대응 화합물의 제조에 적용할 수 있다. 모든 제조방법에서 모든 출발물질은 알려져 있거나 알려진 출발물질로 부터 쉽게 제조될 수 있다.

더 상술하지 않아도 본 기술분야에 숙련된 자는 앞의 설명을 이용하여 본발명을 극도로 이용할 수 있다고 생각된다. 따라서 다음의 바람직한 구체에는 단지 예시적일 뿐이고 어떤 식으로도 나머지 개시내용을 한정하지 않는 것으로서 구성되어진다.

모든 시약은 정제없이 받은대로 사용하였다. 모든 양성자 및 탄소 NMR 스펙트럼은 Varian VXR-300 또는 VXR-400 핵자기공명 분광계상에서 얻었다.

[실시예 1A]

## N[[3(S)-벤질옥시카르보닐아미노-2(R)-히드록시-4-페닐부틸-4-이소아밀아민]의 제조



## 파트 A:

메탄올 800mL와 테트라히드로푸란 800mL의 혼합물중의 N-벤질옥시카르보닐-L-페닐알라닌 클로로 메틸 케톤(75g, 0.2m01)의 용액에 수소화붕소나트륨(13.17g, 0.348mol, 1.54당량)을 100분에 걸쳐 가하였다. 이 용액을 실온에서 2시간 교반한 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸 1000mL에 용해시키고, 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub>수용액, 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 유상물을 얻었다. 조생성물을 헥산 1000mL에 60°C에서 용해시키고 실온으로 냉각시킨후 결정을 생성하여 여과에 의해 분리하고 충분한 양의 헥산으로 세척하였다.

그 다음 이 고체를 뜨거운 아세트산에틸과 헥산으로 부터 재결정화하여 32.3g, 43%의 N-벤질옥시카르보닐-3(S)-아미노-1-클로로-4-페닐-2(S)-부탄올을 제공하였다.

융점 150-151°C, FAB MS: MLi<sup>+</sup> = 340.

## 파트 B:

무수 에탄올 970mL 중의 수산화칼륨(6.52g, 0.116mol, 1.2당량)의 용액을 N-벤질옥시카르보닐-3(S)-아미노-1-클로로-4-페닐-2(S)-부탄올(32.3g, 0.097mol)로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 15분간 교반한 다음 진공에서 농축하여 백색 고체를 얻었다. 이 고체를 디클로로메탄에 용해시키고 물로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시켜 여과하고, 진공에서 농축하여 백색고체를 얻었다. 이 고체를 헥산과 아세트산에틸로 부터 재결정화하여 22.3g, 77%의 N-벤질옥시카르보닐-3(S)-아미노-1,2(S)에폭시-4-페닐부탄을 얻었다.

융점 102-103°C, FAB MS: MH<sup>+</sup> = 298.

## 파트 C:

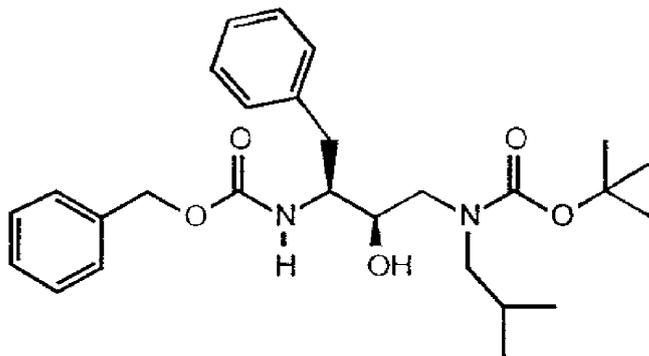
이소프로필 알코올 90mL 중의 N-벤질옥시카르보닐-3(S)-아미노-1, 2(S)에폭시-4-페닐부탄(11.54g, 38.81mmol)과 이소아밀아민(66.90g, 0.767mol, 19.9 당량)의 용액을 3.1 시간 가열 환류하였다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고 진공에서 부분적으로 농축하고 남아있는 용액을 교반중의 헥산 200mL에 부은 후 용액으로 부터 생성물을 결정화하였다.

이 생성물을 여과에 의해 분리하고 공기 건조시켜 11.76g, 79%의 N[[3(S)-페닐메틸카르바모일]아미노-2(R)-히드록시-4-페닐부틸]N-[(3-메틸부틸)]아민을 얻었다.

융점 118-122°C, FAB MS: MH<sup>+</sup> = 385.

## [실시에 1B]

N-[[3S-(페닐메틸카르바모일)아미노]-2R-히드록시-4-페닐]-1-[(2-메틸프로필)아미노-2-(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]부탄의 제조

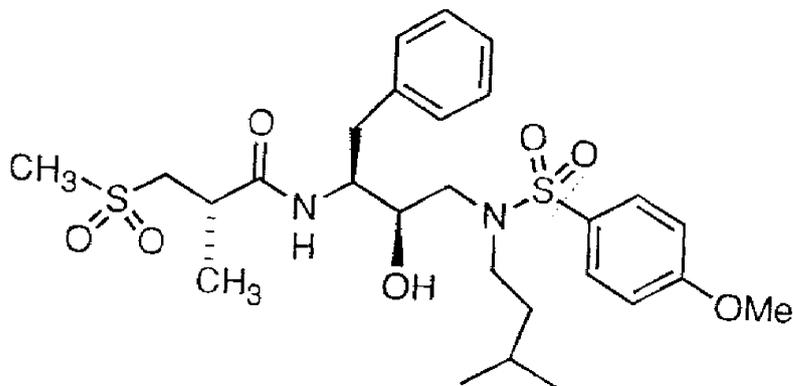


무수 테트라히드로푸란 67mL중의 N-[[3S-(페닐메틸카르바모일)아미노]-2R-히드록시-4-페닐부틸]N-(2-메틸프로필)아민 7.51g (20.3mmol)의 용액에 트리에틸아민 2.25g (22.3mmol)을 가하였다. 0°C로 냉각후, 디-tert-부틸디카보네이트 4.4g (20.3mmol)을 가하여 실온에서 21시간 동안

교반을 계속하였다. 휘발물질을 진공에서 제거하고, 아세트산에틸을 가한다음 5% 시트르산, 포화 중탄산 나트륨, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고 농축하여 조생성물 9.6g을 제공하였다. 30% 아세트산에틸/헥산을 사용하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 8.2g의 순수한 N-[[3S-(페닐메틸카르바모일)아미노]-2R-히드록시-4-페닐]-1-[(2-메틸프로필)아미노]-2-(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]부탄을 제공하였다.

질량 스펙트럼  $m/e = 477$  (M+Li).

[실시에 2]



[프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(3-메틸부틸)(4-메톡시페닐술폰일)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-[1S-[1R\* (R\*), 2S\*]]-의 제조]

파트 A:

디클로로메탄 15mL 중의 실시에 1, 파트 C로 부터의 아미노 알코올(1.1515g, 2.99mmol) 과 트리에틸아민(313.5mg, 3.10mmol)의 용액을 염화 4-메톡시벤젠술폰닐(630.6mg, 3.05mmol)로 시린지를 통하여 처리하였다. 이 용액을 실온에서 40분간 교반한 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고, 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고 여과하고 농축하여 1.5622g의 백색거품상 물질을 얻었다. 조생성물을 헥산과 아세트산에틸의 혼합물로 부터의 재결정화에 의해 정제하여 1.1047g, 67%의 순수한 생성물을 얻었다.

융점 95-98°C.

C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S에 대한 고해상 FAB 질량 스펙트럼(HRFAB MS) 이론치: 555.2529.

실측치: 555.2559.

파트 B:

메탄올 30mL 중의 파트 A로 부터의 생성물(970mg, 1.68mmol)의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 촉매 70mg으로 처리하고 실온에서 16시간 동안 41psig로 수소화하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공에서 농축하여, 방치시 고화되는 맑은 유상물 764.1mg을 얻었으며, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

융점 81-85°C, FAB MS: MH<sup>+</sup> = 421.

파트 C:

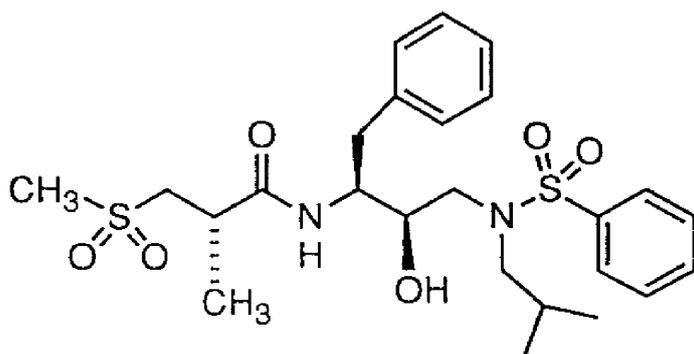
2(S)-메틸-3-메틸술폰일 프로피온산(194mg, 1.17mmol), N-히드록시벤조트리아졸(276mg, 1.34mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC) (256mg, 1.34mmol)의 혼합물을 디메틸포름아미드(DMF) 3.5mL에 용해시켜 0°C에서 30분간 반응시켰다. DMF 1.5mL에 용해시킨 파트 B로 부터의 아민(451.1mg, 1.07mmol)을 상기 혼합물에 가하여 실온에서 16시간 교반하였다. 이어서 이 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 20mL에 붓고 아세트산에틸로 4회 추출하였다. 모든 아세트산에틸 추출물을 5% 시트르산 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 방치시 결정화되는 맑은 유상물을 얻었다.

이 물질을 헥산과 아세트산에틸로 부터 재결정화하여 517.6mg, 85%의 순수한 생성물을 얻었다.

융점 125-129°C, HRFAB MS: C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>에 대한 이론치: 569.2355.

실측치: 569.2397.

## [실시예 3]



[프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(페닐술포닐)아미노]-1-(페닐에틸)프로필-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R'(R'), 2S']] -의 제조]

## 파트 A:

이소프로필 알코올 650mL 중의 N-벤질옥시카르보닐-3(S)-아미노-1, 2-(S)-에폭시-4-페닐부탄 (50.0g, 0.168mol) 및 이소부틸아민 (246g, 3.24mol, 20당량)의 용액을 1.25시간 가열환류 하였다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축한 다음 교반중의 헥산 1L에 부은 후 생성물을 용액으로 부터 결정화하였다. 생성물을 여파에 의해 분리하고 공기건조시켜 57.56g, 92%의 N[3(S)-벤질옥시카르보닐아미노-2(R)-히드록시-4-페닐]N-이소부틸아민을 얻었다.

융점 108.0-109.5°C, MH + m/z = 371.

## 파트 B:

파트 A로 부터의 아민(936.5mg, 2.53mmol)과 트리에틸아민(288.5mg, 2.85mmol)을 디클로로 메탄 20mL에 용해시키고 염화벤젠술포닐(46mg, 2.61mmol)로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 16시간 교반한 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세트산 에틸에 용해시키고 이 용액을 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 맑은 유상물 1.234g을 얻었다. 이 유상물을 에테르와 헥산의 혼합물로 부터 결정화하였다.

729.3mg, 56.5%, 융점 95-99°C, FAB MS; MH<sup>+</sup> = 511.

## 파트 C:

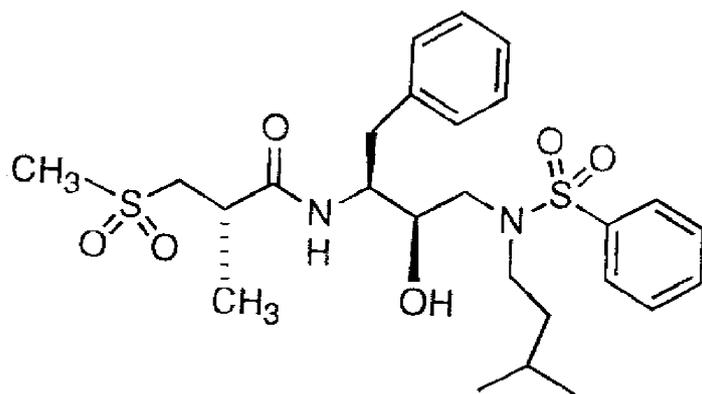
메탄올 10mL 중의 파트 B로 부터의 페닐에틸 [2(R)-히드록시-3-[2-메틸프로필(벤젠술포닐)아미노]-1-S-(페닐에틸)프로필 카르바메이트(671.1mg, 1.31mmol)의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 50mg상에서 40psi로 실온에서 15시간 수소화하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 농축하여 백색 거품상 물질을 얻었다. 474.5mg, 96%, FAB MS; MH<sup>+</sup>=377. 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

## 파트 D:

DMF 3.5mL 중의 2(S)메틸-3(메틸술포닐)프로피온산(210.6mg, 1.27mmol), N-히드록시벤조트리 아졸(260.4mg, 1.70mmol) 및 EDC (259mg, 1.35mmol)의 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 교반하였다. DMF 2mL에 용해시킨 파트 C로 부터의 아민(474mg, 1.15mmol)을 상기 용액에 가하여 실온에서 16시간 교반한 다음 50%포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 100mL에 부었다. 이 수용액을 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸 용액을 5% 시트르산 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 거품상 물질 560.5mg을 얻었으며, 이것을 아세트산에틸과 헥산으로 부터 결정화하여 순수한 생성물 440.3mg을 제공하였다.

융점 112-116.5°C, HR FAB MS; C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>에 대한 이론치; 525,2903. 실측치: 525.2077.

## [실시예 4]



[프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(3-메틸부틸)(페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R(R), 2S]]-의 제조]

## 파트 A:

N[3(S)-벤질옥시카르보닐아미노-2(R)-히드록시-4-페닐부틸]N-[(3-메틸부틸)]아민 (실시예 1, 파트 C) (3.89g, 10.1mmol) 과 트리에틸아민(1.02g, 10.1mmol)의 혼합물을 테트라히드로푸란(THF) 25mL에 용해시키고, THF 10mL에 용해시킨 디-tert-부틸피로카보네이트(2.21g, 10.1mmol)의 용액으로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 1.5 시간 교반한 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 진하고 맑은 유상물을 얻었다. 4.66g, 98.5%, 5:1 헥산:아세트산에틸로 용리하는 실리카겔 상의 R<sub>f</sub> = 0.23. 이 물질을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

## 파트 B:

파트 A로 부터의 생성물(4.66g, 10.1mmol)을 무수에탄올 40mL에 용해시켜 15% 탄소상 팔라듐 촉매 30mg으로 처리하였다. 이어서 이 혼합물을 18시간 동안 실온에서 40psig로 수소화하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 농축하여 유상물을 얻었으며, 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

## 파트 C:

2(S)-메틸-3-메틸술포닐 프로피온산(1.39g, 8.3mmol), N-히드록시벤조트리아졸(1.84g, 12.0mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC)(1.77g, 9.2mmol)의 혼합물을 디메틸포름아미드(DMF) 10mL에 용해시켜 0°C에서 30분간 반응시켰다. DMF 10mL에 용해시킨 파트 B로 부터의 아민(2.80g, 8.0mmol)을 상기 혼합물에 가하여 실온에서 24시간 교반하였다. 이 용액을 진공에서 농축하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시켰다. 아세트산에틸 용액을 5% 시트르산 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 맑은 유상물을 얻었으며, 이것을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3.00g, 75%를 얻어, 이 물질을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

## 파트 D:

파트 C로 부터의 생성물(3.00g, 6.02mmol)을 디옥산중의 4N HCl 30mL로 실온에서 24시간 처리하였다. 이 용액을 진공에서 농축하고 반고체 잔류물을 에테르와 함께 분쇄하고 진공건조하여 백색의 비결정성 고체를 얻었다.

융점 > 250°C, 221°C에서 황색으로 변함, FAB MS: MH<sup>+</sup> = 436.

## 파트 E:

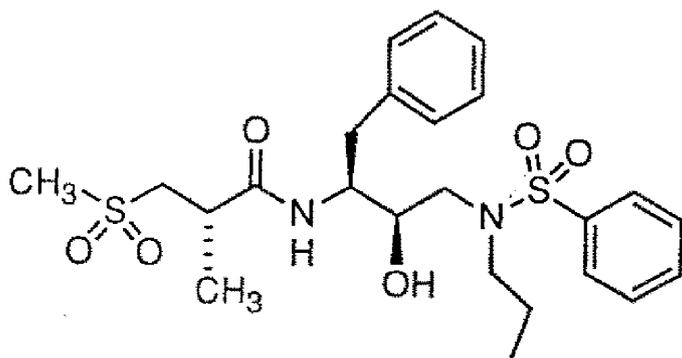
파트 D로 부터의 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 처리하여 유리아민의 용액을 제공하였다. 유기상을 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 610mg, 1.75mmol을 얻었다. 이 아민을 THF 50mL에 현탁하고 트리에틸아민(1.01g, 10mmol)과 염화벤젠술포닐(283mg, 1.75mmol)으로 순차적으로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 19.5시간 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 농축하여 디클로로메탄에 용해시켰다. 디클로로메탄용액을 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 유상물을 얻고, 이것을 메탄올과 함께 분쇄하여 백색 고체를 얻어서 여과에 의해 단리하였다.

이어서 조고체를 아세트산에틸과 헥산으로 부터 결정화하여 200mg, 21%의 물질을 얻었다.

융점 112-115°C, HRFAB MS: C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>에 대한 이론치: 538.2171.

실측치: 533.2180.

## [실시예 5]



프로판아미드, N-[2- 히드록시-3- [(프로필)(페닐술폰일) 아미노]-1- (페닐메틸) 프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-, [1S-[1R<sup>\*</sup> (R<sup>\*</sup>), 2S<sup>\*</sup>]]- 의 제조

## 파트 A:

이소프로필 알코올 100mL 중의 N-벤질옥시카르보닐 3(S)- 아미노-1, 2-(S)-에폭시-4- 페닐

부탄(6.06g, 20.4mmol) 및 n-프로필아민(20.9g, 0.35mmol)의 용액을 3시간 가열환류하였다. 이어서 이 용액을 진공에서 농축하여 고체를 얻어 헥산과 아세트산에틸로 부터 결정화 하여 6.53g, 90%의 소정 생성물을 얻었다.

융점 120-123°C, FAB MS; MH<sup>+</sup> = 357.

## 파트 B:

파트 A로 부터의 아민을 실시예 3, 파트 B와 동일한 방식으로 염화 벤젠술폰과 반응시켰다. 메탄올 25mL에 용해시킨 생성 화합물(1.426g, 2.87mmol)을 10% 탄소상 팔라듐 40mg 상에서 40psig로 16시간 실온에서 수소화하였다. 이어서 이 용액을 규조토를 통해 여과하고 여액을 농축하여 1.04g, 100%의 맑은 유상물을 얻었으며, 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

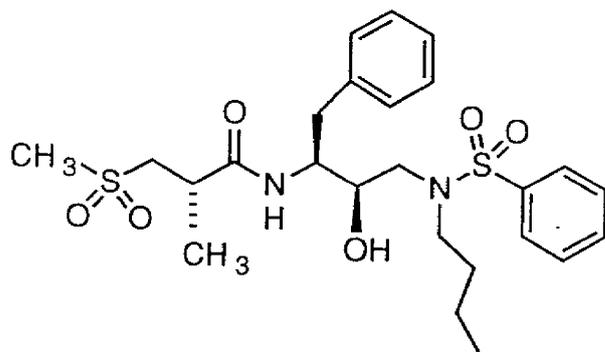
HRFAB MS; C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 이론치: 363.1742. 실측치:363.1763.

## 파트 C:

DMF 2.5mL 중의 2(S)메틸-3 (메틸술폰일) 프로피온산(243.7mg, 1.47mmol), N- 히드록시벤조트리 아졸(332.0mg, 2.16mmol) 및 EDC (304.8mg, 1.59mmol)의 혼합물을 0°C에서 0.5시간 교반한 다음 DMF 1.5mL중의 파트 B로 부터의 유리아민(513.3mg, 1.42mmol)의 용액으로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 16시간 교반한 다음 50% 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 80mL에 부었다. 이 용액을 아세트산 에틸로 추출하고 아세트산에틸 용액을 5% 시트르산수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub>수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 거품상 물질 576.8mg을 얻었으며, 이것을 아세트산에틸/ 헥산으로 부터의 결정화에 의해 정제하여 441.1mg, 61%의 생성물을 얻었다.

융점 134-136.5°C, HRFAB MS; C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>+Li 에 대한 이론치:517.2019. 실측치: 517.1973.

## [실시예 6]



프로판아미드, N-[2- 히드록시-3- [(부틸)(페닐술폰일) 아미노]-1- (페닐메틸) 프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-, [1S-[1R (R), 2S<sup>\*</sup>]]- 의 제조

## 파트 A:

N-벤질옥시카르보닐 3(S)- 아미노-1, 2-(S)-에폭시-4-(7.314g, 100.0mmol)의 반응으로부터 1.50g(80%)의 페닐부탄(1.48g, 5.0mmol)과 n-부틸아민 N- [3(S)-벤질옥시카르보닐아미노-2(R)-히드록시-4- 페닐부틸]-N-부틸아민을 얻었다.

융점 125-128°C, FAB MS;  $MH^+$  = 371.

파트 B:

파트 A로 부터의 아민(1.67g, 4.5mmol)과 트리에틸아민(859.4mg) 을 디클로로메탄 60mL에 용해시키고 실온에서 염화벤젠 술폰(822.3mg, 4.66mmol) 로 처리하였다. 15분간 교반후, 용액을 진공에서 농축하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시켰다. 아세트산에틸 용액을 1N  $KHSO_4$ , 포화  $NaHCO_3$  수용액, 염수로 세척하고, 무수  $MgSO_4$ 으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 유상물을 얻었다. 이 유상물을 헥산과 에테르로부터 결정화하여 2.04g (89%) 의 순수한 생성물을 얻었다.

융점 68-77°C, FAB MS:  $MH^+$  = 511.

파트 C:

메탄올 40mL중의 파트B로 부터의 페닐메틸 [2(R)-히드록시-3-[n-부틸](벤젠술폰일) 아미노]-1S-(페닐메틸) 프로필 카르바메이트(1.86g, 3.64mmol) 의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 110mg상에서 40psig로 4시간 수소화하였다. 이 용액을 규조토를 통해 여과하고 진공에서 농축하여 고체를 얻었다.

융점 68-88°C, FAB MS:  $MH^+$  = 377.

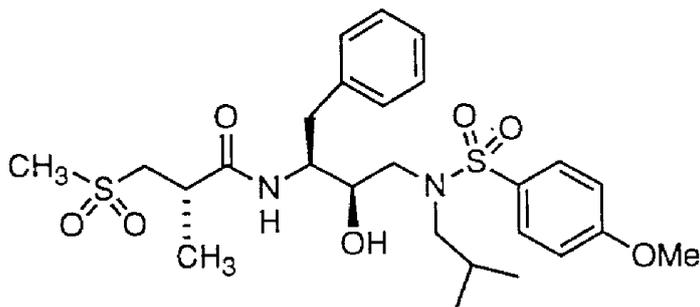
이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

파트 D:

2(S)메틸-3 (메틸술폰일) 프로피온산(288.4mg, 1.74mmol), EDC (369.6mg, 1.93mmol) 및 N-히드록시벤조트리아졸(368.1mg, 2.41mmol) 을 DHF 3.5mL에 용해시켜 0°C에 처 30분간 교반하였다. 이어서 이 용액을 DMF 2mL에 용해시킨 파트 C로 부터의 아민(621.9mg, 1.65mmol)으로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 48시간 교반시킨 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고 1N  $KHSO_4$ , 포화  $NaHCO_3$  수용액, 염수로 세척하고, 무수  $MgSO_4$ 으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 유상물을 얻었다. 조생성물을 헥산/ 아세트산에틸 혼합물로 용리하는 실리카겔상의 플래시 크로마토그래미에 의해 정제하여 소정 생성물을 백색 고체로서 얻었다.

353mg, 41%, 융점 99-103°C, HRFAB MS;  $C_{25}H_{36}N_2O_6S_2$ 에 대한 이론치: 531.2175. 실측치: 513.2176.

[실시예 7]



프로판아미드, N-[2- 히드록시-3-[(2- 메틸프로필)(4-메톡시페닐술폰일) 아미노]-1- (페닐메틸) 프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-, [1S-[1R\* (R\*), 2S\*]]- 의 제조

[파트 A]

디클로로메탄 20mL중의 실시예 3, 파트 A로 부터의 아민, 즉 N[3(S)-벤질옥시카르보닐아미노-2(R)-히드록시-4- 페닐]-이소부틸아민(1.1131g, 3.00mmol) 과 트리에틸아민(324.0mg, 3.20mmol) 을 염화 4-메톡시벤젠술폰(715.4mg, 3.46mmol) 로 처리하였다.

이 용액을 실온에서 6시간 교반한 다음 진공에서 농축하였다. 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고 1N  $KHSO_4$ , 포화  $NaHCO_3$  수용액, 염수로 세척하고, 무수  $MgSO_4$ 으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 맑은 유상물을 얻었다. 이 유상물을 에테르로부터 결정화하여 백색 고체의 순수한 생성물을 얻었다.

1.273g, 78%, 융점 97-101°C, FAB MS;  $MH^+$  = 541.

파트 B:

파트 A로 부터의 생성물(930mg, 1.68mmol) 을 메탄올 30mL에 용해시켜 40psig로 10% 탄소상 팔라듐 70mg상에서 실온에서 17시간 수소화하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 진공에서 농축하여, 방치시 고화되는 맑은 유상물 704mg을 얻었다.

융점 105-110°C, FAB MS;  $MH^+$  = 407.

이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

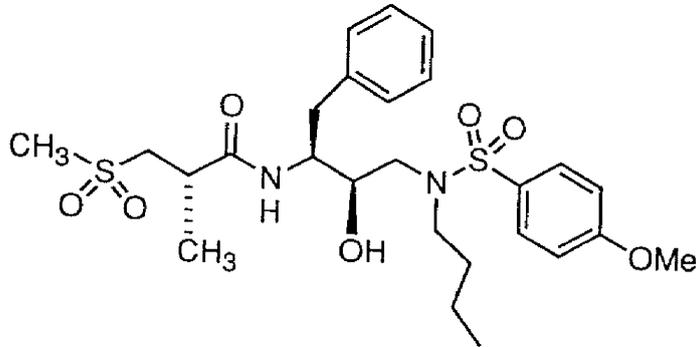
파트 C:

DMF 2mL 중의 2-메틸-3 (메틸술폰일) 프로피온산(174.9mg, 1.05mmol), N- 히드록시벤조트리아졸

(230mg, 1.50mmol) 및 EDC (220.5mg, 1.15mmol) 의 혼합물을 0°C에서 0.5 시간 교반한 다음 DMF 1mL 중의 파트 B로 부터의 아민(401.2mg, 0.99mmol)으로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 16시간 교반한 다음 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 20mL에 부었다. 이 수용액을 아세트산에틸로 추출한 다음 아세트산에틸용액을 5% 시트르산 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 맑은 유상물 260mg을 얻었으며, 이것을 헥산과 아세트산에틸로 용리하는 실리카겔상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 52.7mg, 9.6%를 제공하였다.

융점 87-92°C, HRFAB MS; C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>에 대한 이론치: 555.2199. 실측치: 555.2234.

[실시예 8]



프로판아미드, N-[2-히드록시-3-((부틸)(4-메톡시페닐술폰일)아미노)-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-의 제조

파트 A:

디클로로메탄 30mL중의 실시예 6, 파트 A로 부터의 아민(1.52mg, 4.10mmol)과 트리에틸아민 (488mg, 4.82mmol)을 염화 4-메톡시벤젠술폰일(869mg, 4.20mmol)로 실온에서 3시간 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시켰다.

아세트산에틸 용액을 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 고체를 얻고, 이것을 에테르로 세척하고 공기건조하여 1.71g, 77%의 순수한 생성물을 제공하였다.

융점 118-120°C, FAB MS; M + Li = 547.

파트 B:

메탄올 30mL중의 파트 A로 부터의 생성물(1.514g, 2.80mmol)을 40psig로 10% 탄소상 팔라듐 110mg 상에서 16시간 실온에서 수소화하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해서 제거하고 여액을 농축하여 백색 고체를 얻었다.

1.20g, 100%, 융점 103-108°C, HRFAB MS; C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S에 대한 이론치: 413.2086. 실측치: 413.2121. 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

파트 C:

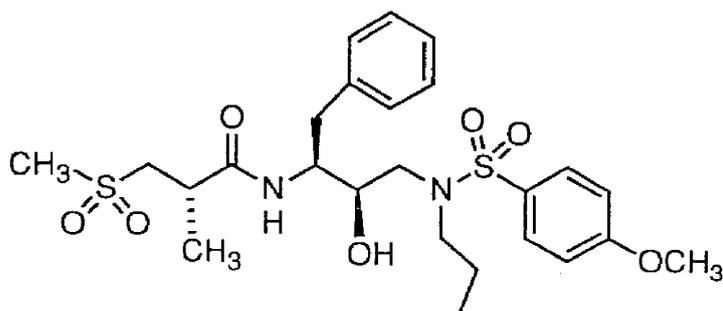
DMF 1.5mL중의 2(S)-메틸-3(메틸술폰일)프로피온산(354.4mg, 2.13mmol), N-히드록시벤조트리아졸 (473.4mg, 3.09mmol) 및 EDC (445.31mg, 2.33mmol)의 혼합물을 0°C에서 25분간 교반한 다음 DMF 2mL중의 파트 B로 부터의 아민(815mg, 2.00mmol)으로 처리하였다.

이 혼합물을 실온에서 16시간 교반하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 50mL에 부은 다음 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸 용액을 5% 시트르산 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 백색 거품상 물질 905mg을 얻었다. 이 생성물을 아세트산에틸/헥산으로 용리하는 실리카겔상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 711.6mg, 65%의 순수한 생성물을 제공하였다.

융점 87-92°C, HRFAB MS, M + Li; C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Li에 대한 이론치: 561.2281.

실측치: 561.2346.

## [실시예 9]



프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(프로필)(4-메톡시페닐)술포닐]아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*),2S\*]]-의 제조

## 파트 A:

디클로로메탄 15mL중의 실시예 5, 파트 A로 부터의 생성물(620mg, 1.74mmol) 과 트리에틸아민 (250mg, 2.47mmol) 의 용액을 염화 4-메톡시벤젠술포닐(371mg, 1.79mmol) 로 실온에서 2.33시간 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시킨 다음 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 거품상 물질 1.0622g을 얻었다. 조성물을 헥산과 아세트산에틸로 용리하는 실리카겔상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 615mg, 67%의 순수한 생성물을 얻었다.

융점 88-92°C, HRFAB MS; C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S에 대한 이론치: 533.2298. 실측치: 533.2329.

## 파트 B:

메탄올 30mL중의 카르복산, 파트 A로 부터의 생성물(519mg, 0.98mmol) 의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 촉매 70mg으로 처리하고 46psi로 22시간 실온에서 수소화하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 진공에서 농축하여, 방치시 고화되는 맑은 유상물을 얻었다.

융점 124-127°C, FAB MS; M + Li<sup>+</sup> = 399,387mg, 100%.

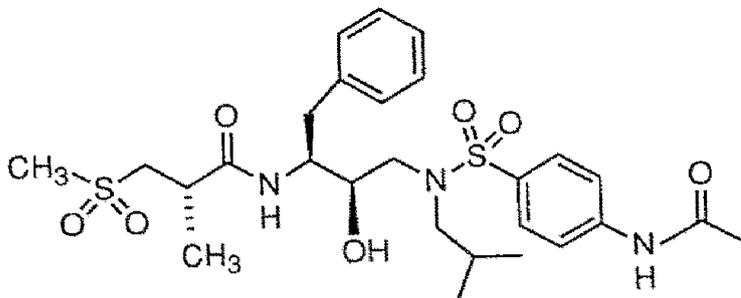
이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

## 파트 C:

2(S)-메틸-3-메틸술포닐 프로피온산(138.5mg, 0.83mmol), N-히드록시벤조트리아졸(174.6mg, 1.14mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드(EDC)(171.8mg, 0.90mmol) 의 혼합물을 디메틸포름아미드(DMF) 2.5mL에 용해시켜 30분간 0°C에서 반응시켰다. DMF 1.5mL에 용해시킨 파트 B로 부터의 아민(304.9mg, 0.78mmol)을 상기 혼합물에 가하여 실온에서 14.5시간 교반하였다. 이어서 이 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 20mL에 붓고 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸 추출물을 5% 시트르산 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 고체를 얻었다. 이 물질을 헥산과 아세트산에틸로 부터 재결정화하여 228mg, 54%의 순수한 생성물을 얻었다.

융점 115-118°C, HRFAB MS; C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>에 대한 이론치: 541.2042. 실측치: 541.2064.

## [실시예 10]



프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-아세트아미도)페닐)술포닐]아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*),2S\*]]-의 제조

## 파트 A:

디클로로메탄 20mL중의 실시예 3, 파트 A로 부터의 생성물(1.1082g, 2.99mmol) 과 트리에틸아민 (713mg, 3.05mmol) 의 용액을 염화 N-아세틸술포닐(713.2mg, 3.05mmol) 로 실온에서 3.67시간 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시킨 다음 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염

수로 세척하고, 무수  $MgSO_4$ 으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 1.398g의 백색 고체를 얻었다. 융점 155-158°C, FAB MS;  $M + Li = 574$ .

파트 B:

메탄올 30mL중의 파트 A로 부터의 생성물(900mg, 1.58mmol)의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 촉매 90mg으로 처리하고 32psig로 15시간 실온에서 수소화하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 진공에서 농축하여 백색 거품상 물질을 얻었다.

FAB MS;  $M + H^+ = 334,680$ mg, 99%.

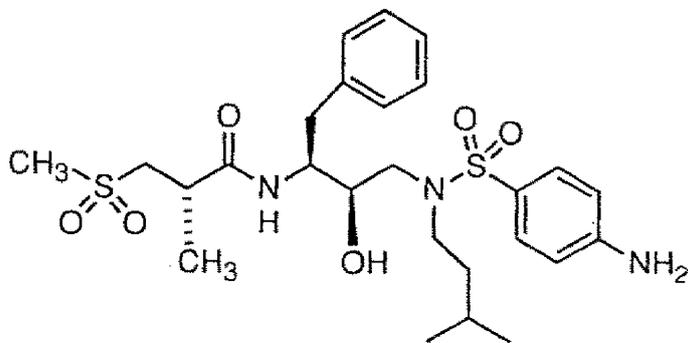
이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

파트 C:

2(S)- 메틸-3- 메틸술폰일 프로피온산(159.7mg, 0.96mmol), N- 히드록시벤조트리아졸(210.8mg, 1.38mmol) 및 1-(3- 디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC) (203.9mg, 1.06mmol)의 혼합물을 디메틸포름아미드(DMF) 1.5mL에 용해시켜 30분간 0°C에서 반응시켰다. DMF 0.5mL에 용해시킨 파트B로 부터의 아민(401.9mg, 1.06mmol)을 상기 혼합물에 가하여 실온에서 16.5시간 교반하였다. 이어서 이 용액을 포화  $NaHCO_3$  수용액 75mL에 붓고 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸 추출물을 5% 시트르산 수용액, 포화  $NaHCO_3$  수용액, 염수로 세척하고, 무수  $MgSO_4$ 으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 거품상 490mg을 얻었다. 이 물질을 헥산과 아세트산에틸로 부터 결정화하여 순수한 생성물을 얻었다.

융점 123-127°C, HRFAB MS;  $C_{27}H_{39}N_3O_7S_2$ 에 대한 이론치:588.2398. 실측치:588.2395.

[실시에 11]



프로판아미드, N-[2- 히드록시-3-[(3- 메틸부틸)(4-아미노페닐술폰일) 아미노]-1- (페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-, [1S- (R), 2S]-의 제조

파트 A:

디클로로메탄 20mL중의 실시에 1, 파트 C로 부터의 생성물(1.1812g, 3.07mmol)과 트리에틸아민(325.7mg, 3.22mmol)의 용액을 염화 4-니트로벤젠술폰일(767mg, 순도 90% 3.11mmol)로 실온에서 10분간 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시킨 다음 1N  $KHSO_4$ , 포화  $NaHCO_3$  수용액, 염수로 세척하고, 무수  $HgSO_4$ 으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 황갈색 고체 2.3230g을 얻고, 이것을 아세트산에틸과 석유 에테르로 부터 결정화하여 870mg, 50%, 융점 130-132°C의 순수한 생성물을 제공하였다.

HRFAB MS;  $M + Li, C_{29}H_{35}N_3O_7S_2$ 에 대한 이론치: 576.2316. 실측치: 576.2350.

파트 B:

메탄올 40mL중의 파트 A로 부터의 생성물(574mg, 1.01mmol)의 용액(이 용액은 완전히 균질하지 않음)을 10% 탄소상 팔라듐 촉매 70mg으로 처리하고, 42psig로 15시간 실온에서 수소화하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 진공에서 농축하여 백색 고체를 얻고, 이것을 클로로포름으로부터 결정화하였다.

융점 123-127°C, FAB MS;  $M + Li^+ = 412,400$ mg, 91%. 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

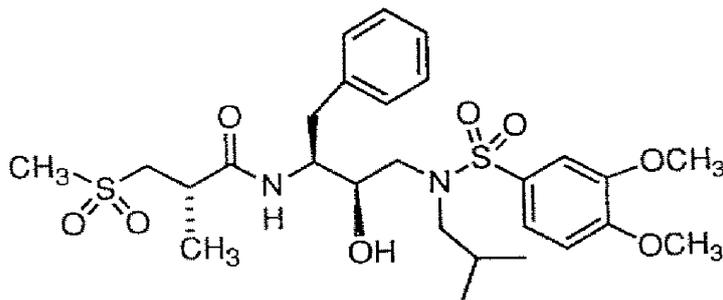
파트 C:

2(S)- 메틸-3- 메틸술폰일 프로피온산(112.3mg, 0.675mmol), N-히드록시벤조트리아졸(159.1mg, 1.04mmol) 및 1-(3- 디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 클로라이드(EDC)(147.8mg, 0.77mmol)의 혼합물을 디메틸포름아미드(DMF) 1.0mL에 용해시켜 30분간 0°C에서 반응시켰다. DMF 0.5mL에 용해시킨 파트B로 부터의 아민(261.9mg, 0.646mmol)을 상기 혼합물에 가하여 실온에서 16.5시간 교반하였다. 이어서 이 용액을 포화  $NaHCO_3$  수용액 75mL에 붓고 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸 추출물을 5% 시트르산 수용액, 포화  $NaHCO_3$  수용액, 염수로 세척하고, 무수  $MgSO_4$ 으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 거품상물질 326.3mg을 얻었다. 이 물질을 아세트산에틸로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해

정제하여 213.6mg, 64%의 순수한 생성물을 백색 거품상물질로서 제공하였다.

FAB MS;  $MH^+$  = 554.

[실시예 12]



프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(3,4-디메톡시페닐술폰일)아미노]- (페닐메틸) 프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-, [1S- [1R\* (R\*), 2S\*]] 의 제조

파트 A:

디클로로메탄 15mL중의 실시예 3, 파트 A로 부터의 생성물(1.5356g, 4.14mmol) 과 트리에틸아민 (522mg, 5.17mmol) 의 용액을 염화 3,4-디메톡시벤젠술폰일(1.0087g, 4.26mmol) 로 실온에서 14시간 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시킨 다음 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 으로 건조시키고 여과하고 농축하여 2.147g, 90.5%의 백색 고체를 얻었다.

용점 124-127°C, HRFAB MS; M+Li; C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> S+Li에 대한 이론치: 577. 2560.

파트 B:

메탄올 30mL중의 카르복산, 파트 A로 부터의 생성물(513mg, 0.90mmol) 의 용액을 팔라듐 블랙 촉매 20mg과 포름산 10mL와 함께 실온에서 15시간 교반하였다. 촉매를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 여액을 진공에서 농축하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해 시켰다.

아세트산에틸 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub> 으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 백색 고체 386mg, 98%를 얻었다.

용점 123-130°C, FAB MS; M+Li<sup>+</sup> = 443. 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

파트 C:

2(S)- 메틸-3-메틸술폰일 프로피온산(128mg, 0.77mmol), N-히드록시벤조트리아졸(179.9mg, 1.17mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC) (177.3mg, 0.92mmol) 의 혼합물을 디메틸포름아미드(DMF) 1.5mL 에 용해시켜 30분간 0°C에서 반응시켰다. DMF 1mL에 용해시킨 파트 B로 부터의 아민(359mg, 0.82mmol)을 상기 혼합물에 가하여 실온에서 48시간 교반 하였다.

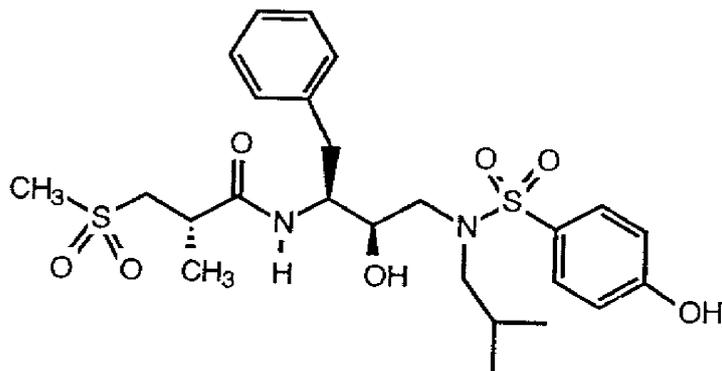
이어서 이 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 75mL에 붓고 아세트산에틸로 추출하였다. 아세트산에틸 추출물을 5% 시트르산 수용액, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 맑은 유상물 220mg을 얻었다.

이 물질을 헥산과 아세트산에틸로 부터 결정화하여 178mg, 40% 순수한 생성물을 얻었다.

용점 130-133°C, HRFAB MS; M+Li<sup>+</sup>; C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Li에 대한 이론치:591.2386. 실측치: 591.2396.

[실시예 13]

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-히드록시페닐술폰일)아미노]-1-(페닐메틸) 프로필]-2-메틸-3-(메틸술폰일)-, [1S- [1R\* (R\*), 2S\*]] 의 제조



파트 A: 무수 DMF 3.8mL 중의 카르복산, [2R-히드록시-3-[[4-플루오로페닐]술포닐]-(2-메틸프로필)아미노]-1S-(페닐메틸)프로필-페닐메틸에스테르 0.98g (1.85mmol)의 용액을 DMF 2mL 중의 80%수산화나트륨 22mg [7.4mmol]에 가하였다. 이 혼합물에 벤질 알코올 0.40g (3.7mmol)을 가하였다. 2시간 후 용액을 0°C로 냉각시키고, 물과 그 다음 아세트산에틸을 가하였다. 유기층을 5% 시트르산, 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 조 물질 0.90g을 제공하였다.

이것을 3% 메탄올/ 염화메틸렌을 사용하여 염기성 알루미늄상에서 크로마토그래피로 처리하여 0.70g의 2R-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-벤질옥시페닐)술포닐]아미노-1S-(페닐메틸)프로필아민, 고리형 카르바메이트를 제공하였다. 질량 스펙트럼  $m/e = 509$  (M + H). 파트 B: 에탄을 15mL 중의 파트 A로 부터의 고리형 카르바메이트 0.65g (1.28mmol)의 용액에 2.5N 수산화나트륨용액 2.6mL (6.4mmol)을 가하였다. 1시간 환류후, 물 4mL를 가하고 용액을 8시간 더 환류하였다. 휘발물질을 제거하고, 아세트산에틸을 가하고, 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 550mg의 조 2R-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-벤질옥시페닐)술포닐]아미노-1S-(페닐메틸)프로필아민을 제공하였다.

파트 C: 에탄을 10mL 중의 조 2R-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-벤질옥시페닐)술포닐]아미노-1S-(페닐메틸)프로필아민의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 촉매 500mg의 존재하에 수소 50psig하 2시간 수소화하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 용매를 진공에서 제거하여 330mg의 2R-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-히드록시페닐)술포닐]아미노-1S-(페닐메틸)프로필아민을 제공하였다.

질량 스펙트럼  $m/e = 393$  (M + H).

파트 D: 0°C에서 무수 DMF 4mL 중의 2(S)-메틸-3-메틸술포닐 프로피온산 337mg (2.03mmol)과 N-히드록시벤조트리아졸 423mg (2.21mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로라이드 423mg (2.76mmol)을 가하였다. 2시간 교반 후 상기 파트 C로 부터의 아민 725mg (1.84mmol)을 가하고 용액을 실온에서 17시간 교반하였다.

용매를 진공에서 제거하고, 아세트산에틸을 가한 다음 포화 중탄산나트륨수용액, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 조생성물 939mg을 제공하였다. 2-5% 메탄올/ 염화메틸렌을 사용하는 실리카겔상의 크로마토그래피에 의해 533mg의 프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-히드록시페닐)술포닐]아미노]-1-(페닐메틸)프로필-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R(R), 2S]]-을 제공하였다. 질량스펙트럼  $m/e = 547$  (M+Li).

#### [실시에 14]

다음 일반 방법을 본발명 범위내의 추가적인 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다.

#### [아미노 에폭시드의 합성을 위한 일반 방법]

##### 파트 A:

메탄올 807mL와 테트라히드로푸란 807mL의 혼합물중의 N-벤질옥시카르보닐-L-페닐알라닌클로로메틸 케톤 0.226mol의 용액에 -2°C에서 고체 수소화붕소나트륨 1.54당량을 100분에 걸쳐 가한다. 이어서 용매를 40°C에서 감압제거하고 잔류물을 아세트산에틸 (약 1L)에 용해시킨다. 이 용액을 1N 황산수산화나트륨, 포화 중탄산나트륨으로 연속적으로 세척한 다음 포화염화나트륨 용액으로 세척한다. 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후 용매를 감압제거한다. 얻어진 유상물에 헥산 (약 1L)을 가하고 이 혼합물을 교반하면서 60°C로 데운다. 실온으로 냉각후 고체를 수집하여 헥산 2L로 세척한다. 얻어진 고체를 뜨거운 아세트산에틸과 헥산으로 부터 재결정화하여 32.3g (수율 43%)의 N-벤질옥시카르보닐-3(S)-아미노-1-클로로-4-페닐-2(S)-부탄올을 제공한다.

용점 150-151°C,  $M + Li^+ = 340$ .

##### 파트 B:

무수메탄올 968mL 중의 산화칼륨 1.2 당량의 용액에 실온에서 N-CBZ-3(S)-아미노-1-클로로-4-페닐-2(S)-부탄올 0.097mol을 가한다. 15분간 교반 후 용매를 감압제거하고 고체를 염화메틸렌에 용해시킨다. 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시켜 여과하고 스트리핑한 후, 백색 고체를 얻는다. 뜨거운 아세트산에틸과 헥산으로 부터 재결정화하여 N-벤질옥시카르보닐-3(S)-아미노-1,2(S)-에폭시-4-페닐부탄올을 제공한다.

#### [아미노 에폭시드의 합성을 위한 대체 방법]

## [단계 A]

물(500mL) 중의 L-페닐알라닌(50.0g, 0.302mol), 수산화나트륨(24.2g, 0.605mol) 및 탄산칼륨(83.6g, 0.605mol)의 용액을 97°C로 가열한다. 이어서 브롬화벤질(108.5mL, 0.912mol)을 천천히 가한다(첨가시간 ~25분). 다음에 이 혼합물을 97°C에서 30분간 교반한다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고 톨루엔(2×250mL)으로 추출한다.

이어서 모든 유기층을 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 유상 생성물을 얻는다. 이어서 조 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

## 단계 B:

상기 단계의 조 벤질화 생성물을 톨루엔(750mL)에 용해시켜 -55°C로 냉각시킨다. 다음에 톨루엔(443.9mL, 0.666mol)중의 DIBAL-H의 1.5M 용액을 -55°C 내지 -50°C의 온도를 유지하는 속도로 가한다(첨가시간 -1시간). 이 혼합물을 20분간 -55°C에서 교반한다. 반응을 -55°C에서 메탄올(37mL)을 천천히 가함으로써 억제한다. 이어서 이 차가운 용액을 차가운(5°C) 1.5N HCl 용액(1.8L)에 붓는다. 침전된 고체(약 138g)를 여과제거하고 톨루엔으로 세척한다. 고체물질을 톨루엔(400mL)과 물(100mL)의 혼합물에 현탁한다. 혼합물을 5°C로 냉각시키고 2.5N NaOH(186mL)으로 처리한 다음 고체가 용해될 때까지 실온에서 교반한다. 톨루엔층을 수상과 분리하여 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 75mL(89g)의 부피로 농축한다. 이어서 잔류물에 아세트산에틸(25mL)과 헥산(25mL)을 가하는데 이때 알코올 생성물이 결정화하기 시작한다. 30분 후 결정화를 더 촉진시키기 위해 헥산 50mL를 더 가한다. 고체를 여과제거하고 헥산 50mL로 세척하여 약 35g의 물질을 얻는다. 모액을 재여과함으로써 두번째 산출물질을 분리할 수 있다. 고체를 모으고 아세트산 에틸(20mL)과 헥산(30mL)으로 부터 재결정화하여 2산출물로 약 40g(L-페닐알라닌으로 부터 40%)의 분석적으로 순수한 알코올 생성물을 얻는다. 모액을 모아서 농축한다(34g). 잔류물을 아세트산에틸과 헥산으로 처리하여 약간 불순한 고체 생성물 7g(수율 ~7%)을 더 제공한다. 모액으로 부터의 회수에는 추가의 활용이 있음직하다.

## [단계 C]

디클로로메탄(240mL) 중의 염화옥살일(8.4mL, 0.096mol)의 용액을 -74°C로 냉각시킨다. 다음에 디클로로메탄(50mL)중의 DMSO(12.0mL, 0.155mol)의 용액을 온도를 -74°C로 유지하는 속도로 천천히 가한다(첨가시간 ~1.25시간). 이 혼합물을 5분간 교반한 다음 디클로로메탄 100mL 중의 알코올(0.074mol)의 용액을 가한다(첨가시간 -20분, 온도 -75°C 내지 -68°C). 이 용액을 -78°C에서 35분간 교반한다. 이어서 트리에틸아민(41.2mL, 0.295mol)을 10분에 걸쳐 가하는데(온도 -78°C 내지 -68°C), 이때 암모늄염이 침전된다. 이 차가운 혼합물을 30분간 교반한 다음 물(225mL)을 가한다. 디클로로메탄층을 수상과 분리하여 물, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축한다. 잔류물을 아세트산에틸과 헥산으로 희석한 다음 암모늄염을 더 제거하기 위해 여과한다. 여액을 농축하여 소정 알데히드 생성물을 얻는다. 알데히드를 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용한다.

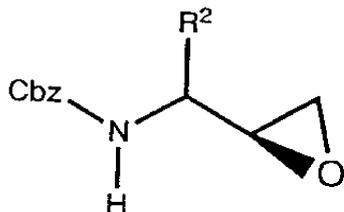
스원 산화에 관한 문헌에는 -70°C 보다 높은 온도가 보고되어 있다. 스원 산화에 대한 다른 스원 변경법 및 대안도 또한 가능하다.

테트라히드로푸란(285mL) 중의 조 알데히드 0.074mol과 클로로요오도메탄(7.0mL, 0.096mol)의 용액을 -78°C로 냉각시킨다.

다음에 헥산(25mL, 0.040mol)중의 n-부틸리튬의 1.6M 용액을 온도를 -75°C로 유지하는 속도로 가한다(첨가시간 - 15분). 이 첫번째 첨가 후, 온도를 -75°C로 유지하면서 추가의 클로로요오도메탄(1.6mL, 0.022mol)을 다시 가한 후 n-부틸리튬(23mL, 0.037mol)을 가한다. 혼합물을 15분간 교반한다. 각 시약, 즉 클로로요오도메탄(0.70mL, 0.010mol)과 n-부틸리튬(5mL, 0.008mol)을 -75°C에서 45분에 걸쳐 4회 더 가한다. 이어서 냉각을 제거하고 용액을 1.5시간에 걸쳐 22°C로 데운다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 300mL에 붓는다. 테트라히드로푸란층을 분리한다. 수상을 아세트산에틸로 추출한다(1×300mL). 모든 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고 농축하여 갈색 유상물(27.4g)을 얻는다. 이 생성물은 더 정제하지 않고 다음 단계에서 사용할 있다. 소정 부분입체 이성질체는 후속하는 술폰아미드 형성단계에서 재결정화에 의해 정제할 수 있다. 이 대신 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제할 수도 있다.

## [1,3-디아미노 4-페닐 부탄-2-올 유도체(아미노 알코올)의 합성을 위한 일반 방법]

무수 이소프로필 알코올(전환될 에폭시드의 mmol당 20mL) 중의 아민 R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>(20당량)의 혼합물을 가열환류한 다음 고체첨가 깔때기로 부터의 식:

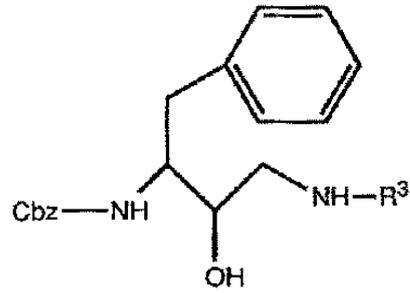


의 N-Cbz아미노 에폭시드로 10-15분간에 걸쳐 처리한다. 첨가 완료후 용액을 15분간 더 환류하면서 유지하고 반응의 진행을 TLC로 모니터한다. 이어서 반응혼합물을 진공에서 농축하여 유상물을 얻은 다음 빠르게 교반하면서 n-헥산으로 처리한 후 용액으로부터 개환물질을 침전시킨다. 대체로 침전을 1시간 내에 완료시킨 다음 생성물을 뷔히너 깔때기상의 여과에 의해 분리한 후 공기건조시킨다. 생성물을 진공

에서 더 건조시킨다. 이 방법으로 대부분의 목적에 충분한 순도의 아미노 알코올이 제공된다.

표 1은 상기 일반 방법에 따라 제조된 대표적 아미노 알코올을 보여준다.

[표 1]



번호	R <sup>3</sup>
1	i-부틸
2	CH <sub>3</sub>
3	i-프로필
4	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

5	i-프로필
6	페닐
7	벤질
8	시클로헥실메틸
9	시클로헥실
10	2-나프탈메틸
11	n-부틸
12	n-펜틸
13	n-헥실
14	p-메톡시벤질
15	3-피리딜메틸
16	4-피리딜메틸
17	n-부톡시
18	p-플루오로벤질

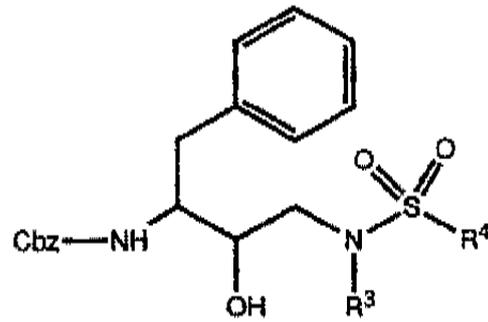
[아미노 알코올과 할로겐화술포닐 또는 무수술포닐의 반응을 위한 일반 방법: 술폰아미드의 제조]

디클로로메탄(20mL)중의 N[3(S)-벤질옥시카르보닐아미노-2(R)-히드록시-4-페닐부틸]N-이소아밀아민(2.0gm, 5.2mmol)과 트리에틸아민(723uL, 5.5mmol)의 용액에 염화 메탄술포닐(400uL, 5.2mmol)을 적하한다. 반응혼합물을 실온에서 2시간 교반한 다음, 디클로로메탄용액을 약 5mL로 농축하고 실리카겔컬럼에 적용한다 (100gm). 컬럼을 1% 에탄올과 1% 메탄올을 함유하는 클로로포름으로 용리한다.

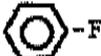
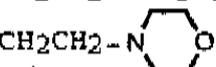
선택적으로, N[3(S)-벤질옥시카르보닐아미노-2(R)-히드록시-4-페닐부틸]N-이소아밀아민(1.47gm, 3.8mmol), 트리에틸아민(528uL, 3.8mmol) 및 염화벤젠술포닐(483uL, 3.8mmol)의 반응으로부터 적당한(페닐술포닐) 아미노 유도체를 얻을 수도 있다.

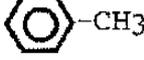
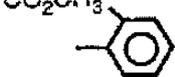
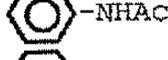
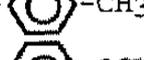
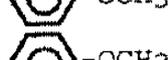
다음 표2는 상기 방법에 따라 제조된 대표적 술폰아미드를 보여준다.

[표 2]



번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	이소아밀	D-플루오로페닐
2	이소아밀	D-니트로페닐
3	이소아밀	O-니트로페닐
4	이소아밀	β-나프틸
5	이소아밀	2-티에닐
6	이소아밀	벤질
7	이소부틸	D-플루오로페닐
8	D-플루오로벤질	페닐
9	4-메틸피리딜	페닐
10	시클로헥실메틸	페닐
11	알릴	페닐
12	프로필	페닐
13	시클로프로필메틸	페닐
14	메틸	페닐
15	프로파르길	페닐
16	이소아밀	D-클로로페닐

번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
17	이소아밀	p-메톡시페닐
18	이소아밀	m-니트로페닐
19	이소아밀	m-트리플루오로메틸페닐
20	이소아밀	o-메톡시카르보닐페닐
21	이소아밀	p-아세트아미도페닐
22	이소부틸	페닐
23	-CH <sub>2</sub> Ph	-Ph
24	-CH <sub>2</sub> - 	-Ph
25	-CH <sub>2</sub> - 	-Ph
26	-CH <sub>2</sub> - 	-Ph
27	-CH <sub>2</sub> - 	-Ph
28	-CH <sub>2</sub> - 	-Ph
29	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-Ph
30	- 	-Ph
31	- 	-Ph
32	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-Ph
33	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-Ph
34	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-Ph
35	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	-Ph
36	-CH <sub>3</sub>	-Ph
37	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	-Ph

번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
38	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-Ph
39	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
40	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
41	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>
42	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
43	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
44	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
45	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
46	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
47	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
48	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
49	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	

[탄소상 팔라듐에 의한 수소화분해로 보호기를 제거하기 위한 일반 방법]

#### A. 알코올 용매

Cbz-보호 펩티드 유도체를 메탄올 (약 20mL/mmol) 에 용해시키고 10% 탄소상 팔라듐 촉매를 질소 분위기하에 가한다. 반응 용기를 밀봉하고 질소로 5회, 그 다음 수소로 5회 플라싱한다. 압력을 1-16시간 동안 50psig로 유지한 다음 수소를 질소로 대체하고 용액을 셀라이트 페드를 통하여 여과하여 촉매를 제거한다.

용매를 진공에서 제거하여, 다음 단계에 직접 사용되기에 적합한 순도의 유리 아미노 유도체를 얻는다.

#### B. 아세트산 용매

Cbz-보호 펩티드 유도체를 빙초산 즉 순수 아세트산(20mL/mmol) 에 용해시키고 10% 탄소상 팔라듐 촉매를 질소 분위기하에 가한다. 반응용기를 질소로 5회, 수소로 5회 플라싱한 다음 약 2시간 동안 40psig로 유지한다. 이어서 수소를 질소로 대체하고 반응 혼합물을 셀라이트 페드를 통하여 여과하여 촉매를 제거한다. 여액을 농축하고 얻어진 생성물을 무수 에테르에 용해시키고 3회 증발 건조시킨다. 최종 생성물, 즉 아세테이트 염을 진공에서 건조시킨다. 이것은 후속하는 전환에 적합한 순도의 것이다.

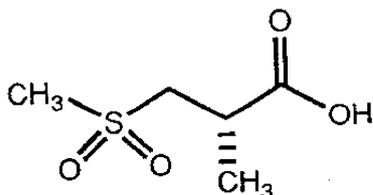
[디옥산중 4N염산에 의해 Boc-보호기를 제거하기 위한 일반 방법]

Boc-보호 아미노산 또는 펩티드 유도체를 실온에서 교반하면서 디옥산중 4N HCl의 용액으로 처리한다. 대체로 탈보호 반응은 15분내에 완료하며, 반응의 진행은 박층 크로마토그래피(TLC) 로 모니터한다. 완료시 잉여의 디옥산과 HCl 을 진공에서 증발에 의해 제거한다. 마지막 미량의 디옥산과 HCl 을 무수 에테르 또는 아세톤으로 부어의 재차 증발에 의해 잘 제거한다. 이렇게하여 얻어진 히드로클로라이드 염을 진공에서 완전히 건조시킨다. 이것은 추가 반응에 적합하다.

[술포닐 화합물의 제조방법]

실시에 13A, 13B 및 13C에 후술한 방법은 위에서 제조한 바와 같은 술포아미드에 커플링 시킬수 있는 술포닐 알칸오일 화합물을 제조하기 위한 방법을 예시한다.

## [실시예 14A]



## [2(S)- 메틸-3-(메틸술포닐) 프로피온산의 제조]

메탄올 20mL 중의 D-(-)-S-벤조일-b- 메르캅티오이소부티르산 t-부틸 에스테르 10g의 용액에 0°C에서 가스 암모니아로 거품을 일으켰다. 다음에 반응물을 실온으로 데우고 하룻밤 교반하여 감압농축하였다. 얻어진 고체 (벤스아미드)와 액체의 혼합물을 여과하여, 뒤에 고화되는 옅은색 유상물 5.21g을 제공하였다. 이것은 2(S)-메틸-3-메르캅토프로피온산 t-부틸 에스테르로 확인되었다.

톨루엔 75mL 중의 S(S)- 메틸-3- 메르캅토프로피온산 t-부틸 에스테르 5.21g의 용액에 0°C에서 1, 8-디아지비시클로[5.4.0] 운데크-7-엔 4.50g 및 요오드화메틸 1.94mL를 가하였다. 실온에서 2.5시간 교반 후 휘발물질을 제거하고 아세트산에틸을 가하여, 묽은 염산, 물, 염수로 세척하고 건조시키고 농축하여, 2(S)- 메틸-3-(티오메틸) 프로피온산 t-부틸 에스테르로 확인된 옅은색 유상물 2.82g을 제공하였다.

아세트산 50mL 중의 2(S)- 메틸-3-(티오메틸) 프로피온산 t-부틸 에스테르 2.82g의 용액에 과불산나트륨 5.58g을 가하고 이 혼합물을 17시간 동안 55°C로 가열하였다. 반응물을 물에 붓고 염화메틸렌으로 추출하여, 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고 건조시키고 농축하여 2(S)-메틸-3-(메틸술포닐)프로피온산 t-부틸 에스테르 2.68g을 백색 고체로서 제공하였다.

2(S)- 메틸-3-(메틸술포닐) 프로피온산 t-부틸 에스테르 2.68g에 4N 염산/ 디옥산 20mL를 가하고, 이 혼합물을 실온에서 19시간 교반하였다. 용매를 감압제거하여 조생성물 2.18g을 제공하였으며, 이것을 아세트산에틸/ 헥산으로 부터 재결정화하여 2(S)-메틸-3-(메틸술포닐) 프로피온산 1.44g을 백색 결정으로서 얻었다.

## [실시예 14B]

## 파트 A:

메탄올 100mL 중의 메틸 메타크릴레이트(7.25g, 72.5mmol)와 펜틸 메르캅탄(10.0g, 72.5mmol)의 용액을 얼음욕에서 냉각시키고 메톡시화나트륨(100mg, 1.85mmol)으로 처리하였다. 이 용액을 질소하에 3시간 교반한 다음 진공에서 농축하여 유상물을 얻고, 이것을 에테르에 용해시켜 1N 황산수소칼륨수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수황산마그네슘으로 건조시키고 여과하고 농축하여 16.83g, 97.5%의 메틸 2-(R,S)-메틸-4-티아-6-페닐 헥사노에이트를 유상물로서 얻었다. 20:1 헥산:아세트산에틸(v:v)로 용리하는 SiO<sub>2</sub>상의 TLC R<sub>f</sub> = 0.41. 선택적으로 메틸 메타크릴레이트 대신 메틸 3-브로모-2-메틸 프로피오네이트를 사용할 수도 있다.

## 파트 B:

디클로로메탄 100mL 중의 메틸 2-(R, S)-메틸-4- 티아-6- 페닐 헥사노에이트(4.00g, 16.8mmol)의 용액을 실온에서 교반하고 <sup>meta</sup>-클로로퍼옥시벤조산(7.38g, 39.2mmol)으로 약 40분에 걸쳐 나누어 처리하였다. 용액을 실온에서 16시간 교반한 다음 여과하고 여액을 포화 중탄산나트륨 수용액, 1N 수산화나트륨, 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 4.50g, 99%의 소정 술폰을 얻었다.

이 미정제 술폰을 테트라히드로푸란 100mL에 용해시키고 물 40mL 중의 수산화리튬(1.04g, 24.5mmol)의 용액으로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 2분간 교반한 다음 진공에서 농축하였다. 이어서 잔류물을 1N 황산수소칼륨 수용액으로 pH=1로 산성화한 다음 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 모든 아세트산에틸 용액을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 고체를 얻었다. 이 고체를 끓는 아세트산 에틸/ 헥산에 용해시켜 흔들리지 않게 방치한 후 백색 침상물질을 생성하였고, 이것을 여과에 의해 단리하고 공기건조시켜 3.38g, 79%의 2-(R, S)- 메틸-3 (β- 펜틸술포닐)-프로피온산을 얻었다. 융점 91-93°C.

## 파트 C:

무수 디메틸포름아미드(DMF) 4mL 중의 2-(R, S)- 메틸-3 (β- 펜틸술포닐)-프로피온산(166.1mg, 0.651mmol), N- 히드록시벤조트리아졸(HOBT)(146.9mg, 0.97mmol) 및 1-(3- 디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드(EDC)(145.8mg, 0.75mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고 질소하에 0.5시간 교반하였다. 이어서 이 용액을 소정 술폰아미드 등배전자체로 처리하고 실온에서 16시간 교반하였다. 이 용액을 60% 포화 중탄산나트륨 수용액 30mL에 부었다. 이어서 이 수용액을 유기 잔류물과 경사분리하였다. 유기 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 10% 시트르산 수용액, 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 1:1 헥산:아세트산에틸로 용리하는 실리카겔상의 혼합물의 플래시 크로마토그래피를 이용할 수 있으며 이것으로 분리된 부분 입체이성질체가 제공된다.

## [실시예 14C]

## 파트 A:

메탄올 100mL 중의 메틸 2- (브로모메틸)-아크릴레이트(26.4g, 0.148mol)의 용액을 메탄술포산

나트륨(15.1g, 0.148mol) 으로 실온에서 10분에 걸쳐 나누어 처리하였다. 이어서 이 용액을 실온에서 1.25시간 동안 교반하고 용액을 진공에서 농축하였다. 이어서 잔류물을 물에 용해시키고 아세트산에틸로 4회 추출하였다. 모든 아세트산 에틸 용액을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 고체 20.7g을 얻었으며, 이것을 끓는 아세톤/ 메틸 tert-부틸 에테르에 용해시켜 방치하여 순수한 메틸 2- (메틸술포닐메틸) 아크릴레이트 18.0g, 68%의 결정을 생성하였다.

용점 65-68°C

파트 B:

테트라히드로푸란 15mL 중의 메틸 2- (메틸술포닐메틸) 아크릴레이트(970mg, 5.44mmol) 의 용액을 물 7mL 중의 수산화리튬(270mg, 6.4mmol)의 용액으로 처리하였다. 이 용액을 실온에서 5분간 교반한 다음 1N 황산수소칼륨 수용액으로 pH=1로 산성화하고 이 용액을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 모든 아세트산에틸 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 7.93mg, 89% 의 2- (메틸술포닐메틸) 아크릴산을 얻었다.

용점 147-149°C.

파트 C:

메탄올 20mL 중의 2- (메틸술포닐메틸) 아크릴산(700mg, 4.26mmol) 의 용액을 피셔- 포터병에 10% 탄소상 팔라듐 촉매와 함께 질소 분위기하에서 넣었다. 반응용기를 밀봉하여 질소로 5회, 그 다음에 수소로 5회 플라싱하였다. 입력을 50psig로 16시간 동안 유지한 다음 수소를 질소로 대체하고 용액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하여 촉매를 제거하고 여액을 진공에서 농축하여 682mg, 96%의 2-(R, S)- 메틸-3-메틸술포닐 프로피온산을 얻었다.

파트 D:

무수 디메틸포름아미드(DMF) 4mL 중의 2-(R, S)- 메틸-3 (메틸술포닐) 프로피온산(263.5mg, 1.585mmol), N-히드록시벤조트리아졸(HOBT) (322.2mg, 2.13mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3- 에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC) (339.1mg, 1.74mmol) 의 용액을 0°C 냉각시키고 질소하에 0.5 시간 교반하였다. 이어서 이 용액을 소정 술포아미드로 처리하고 실온에서 16시간 교반하였다. 이 용액을 60% 포화 중탄산나트륨 수용액 60mL에 부었다. 이어서 수용액을 유기 잔류물과 경사분리하였다. 유기 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고 10% 시트르산 수용액, 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 시키고, 여과하고 농축하여 소정 생성물을 얻었다.

[실시예 14D]

L-(+)-S-아세틸- β- 메르캅토이소부티르산으로 부터 술포 억제제의 제조

파트 A:

둥근바닥 플라스크를 소정 술포아미드 등배전자체(2.575mmol) 로 채우고, 예컨대 실시예 3, 파트 C로 부터의 아민을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10mL 중에서 1-(3- 디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC) (339.1mg, 1.74mmol) 의 존재하에 L-(+)-S-아세틸- β- 메르캅토 부티르산에 커플링시키고 실온에서 16시간 교반시킨다. 이 용액을 진공에서 농축하고 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 유상물을 얻고, 이것은 아세트산에틸로 용리하는 SiO<sub>2</sub>상의 래디얼 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 생성물을 제공할 수 있다.

파트 B:

메탄올 10mL 중의 파트A의 생성물(0.85mmol)의 용액을 무수 암모니아로 약 1분간 0°C에서 처리한다. 이 용액을 그 온도에서 16시간 교반한 다음 진공에서 농축하여, 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용할 수 있는 소정 생성물을 얻는다.

파트 C:

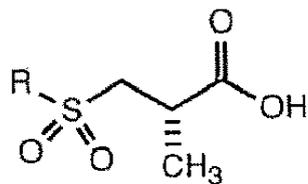
건조 톨루엔 10mL 중의 파트 B의 생성물(0.841mmol) 의 용액을 질소하에 1, 8- 디아자비시 클로 [5.4.0] 운데크-7- 엔(DBU)(128.1mg, 0.841mmol) 과 요오도메탄(119.0mg, 0.841mmol)으로 곧 연속하여 처리한다. 실온에서 0.5시간후 반응물을 아세트산에틸로 희석하고 1N KHSO<sub>4</sub>, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척한다. 이 용액을 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축한 후 소정 생성물을 얻고 이것은 다음 단계에서 직접 사용할 수 있다.

파트 D:

빙초산 30mL 중의 파트 C의 생성물(0.73mmol)과 과불산나트륨(500mg, 3.25mmol) 의 용액을 16시간 동안 55°C로 데운다. 이 용액을 진공에서 농축한 다음 잔류물을 아세트산 에틸에 용해시키고, 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 염수로 세척하고, 무수 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 소정 생성물을 얻는다.

상기 일반 방법에 따라 제조된 대표적 술포를 표3에 나타낸다.

[표 3]



번호

R

1

CH<sub>3</sub>-

2

PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

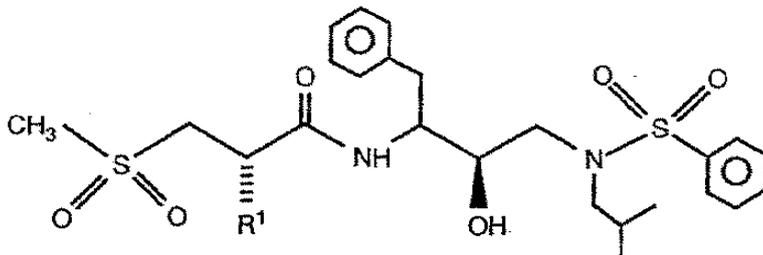
3

Ph-

[술포닐 화합물을 술포나미드에 결합시키기 위한 일반 방법]

술포닐 알칸오일 화합물 (약 1mmol), N-히드록시벤조트리아졸(1.5mmol), 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드(EDC) (1.2mmol) 의 혼합물을 DMF 와 같은 적합한 용매에 용해시켜 약 30분간 0°C에서 반응시킨다. 술포나미드(1.05mmol)을 DMF에 용해시켜 상기 혼합물에 가하고 실온에서 반응이 일어나기 충분한 시간동안 실온에서 교반한다. 이어서 이 용액을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액에 붓고, 예컨대 아세트산에틸로 추출한다. 추출물을 세척, 건조, 여과, 농축한다. 다음에 얻어진 물질을 헥산과 아세트산에틸과 같은 적합한 용매 또는 용매 혼합물로 부터 결정화하여 생성물을 생성한다.

이들 일반 방법에 따라 제조된 대표적 화합물을 다음 표에 나타낸다.



번호

R<sup>1</sup>

1

-CH<sub>3</sub>

2

-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

3

-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

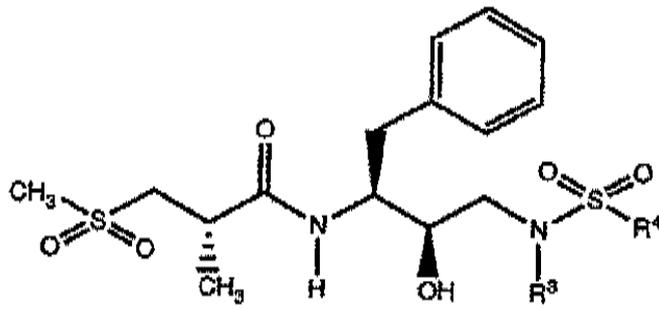
4

-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

[실시에 15]

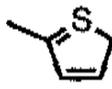
실시에 1-14 나타낸 일반적인고 구체적인 방법을 사용하여 표 4-8에 나타낸

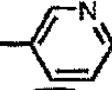
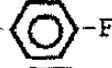
화합물을 제조할 수 있다.



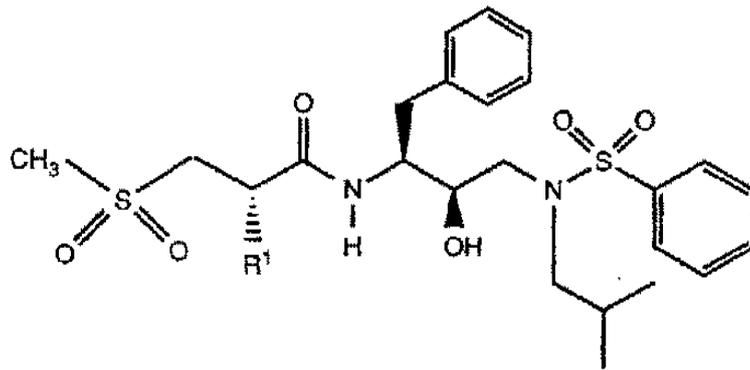
번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	CH <sub>3</sub>	n-부틸
2	i-부틸	CH <sub>3</sub>
3	i-부틸	n-부틸
4	i-부틸	sec-부틸
5	i-프로필	n-부틸
6	i-프로필	n-부틸
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-부틸
8	-CH <sub>2</sub> - 	n-부틸
9	-CH <sub>2</sub> - 	CF <sub>3</sub>
10	-CH <sub>2</sub> - 	페닐
11		CH <sub>3</sub>
12	i-부틸	n-프로필
13	i-부틸	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
14	R)-CH(CH <sub>3</sub> )- 	CH <sub>3</sub>

번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
15	-CH <sub>2</sub> - 	i-프로필
16	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
17	i-부틸	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
18	i-부틸	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19	i-부틸	
20	i-부틸	
21	-CH <sub>2</sub> - 	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
23	i-부틸	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
24	i-부틸	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
25	n-부틸	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
26	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>
27	-CH <sub>2</sub> - 	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
28	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
29	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	sec-부틸
30	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	에틸
31	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	페닐
32	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	-CH <sub>3</sub>
33	$-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	페닐
34	n-부틸	에틸
35	n-펜틸	에틸
36	n-헥실	에틸
37	$-\text{CH}_2$ - 	에틸
38	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	-CH <sub>3</sub>
39	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
40	$-\text{CH}_2\text{CH}_2$ - 	-CH <sub>3</sub>

번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
41	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>3</sub> (para)	-CH <sub>3</sub>
42	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>
43	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>
44	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	에틸
45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	n-프로필
46	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	-CH <sub>3</sub>
47	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	페닐
48	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>
49	-CH <sub>2</sub> - 	페닐
50	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	에틸

[표 5]

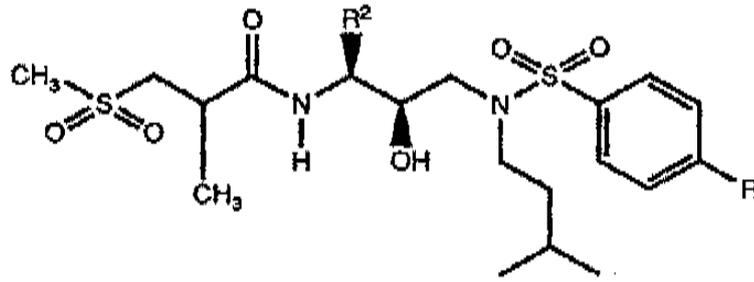


번호

R<sup>1</sup>

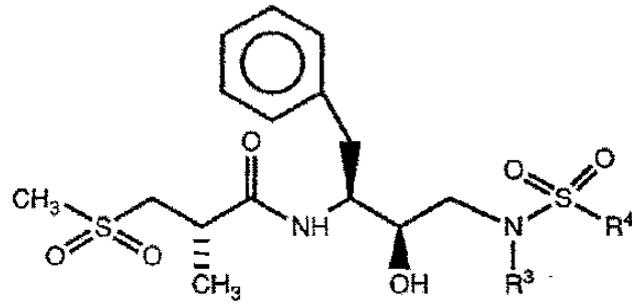
1	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2	(R) -CH(OH)CH <sub>3</sub>
3	(R, S) CH <sub>2</sub> SOCH <sub>3</sub>
4	CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
5	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>
6	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
7	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>
8	(S) -CH(OH)CH <sub>3</sub>
9	-CH <sub>2</sub> C≡CH

[표 6]



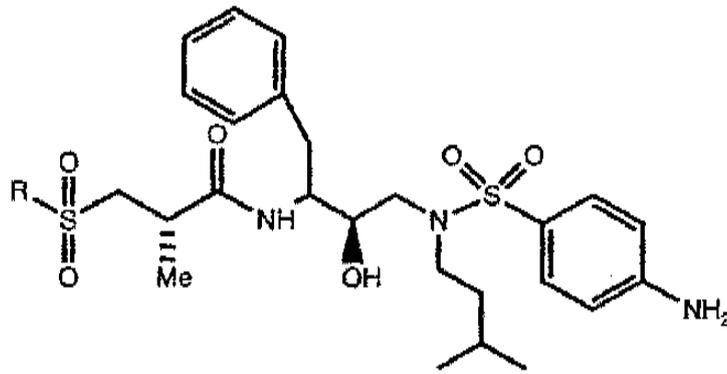
번호	R	R <sup>2</sup>
1	-OCH <sub>3</sub>	n-Bu
2	-OCH <sub>3</sub>	시클로헥실메틸
3	-NHAc	n-Bu
4	-NH <sub>2</sub>	n-Bu
5	-OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
6	-NHAc	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
7	-NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
8	-NHAc	시클로헥실메틸
9	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	n-Bu
10	-NH <sub>2</sub>	시클로헥실메틸
11	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
12	-OCH <sub>3</sub>	2-나프틸메틸
13	-NHAc	2-나프틸메틸
14	-NH <sub>2</sub>	2-나프틸메틸
15	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2-나프틸메틸
16	-OCH <sub>3</sub>	p-F(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>
17	-NH <sub>2</sub>	p-F(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>
18	-NHAc	p-F(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>
19	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	p-F(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>
20	-CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
21	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
22	-F	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
23	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>

[표 7]



번호	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
4	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
5	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

[표 8]



번호	R
1	CH <sub>3</sub> -
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -
3	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
4	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
5	PhCH <sub>2</sub> -
6	Ph-
7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-
8	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
9	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_2-$
10	$\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{CH}_2-$
11	
12	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -

## [실시에 16]

본발명의 화합물은 유효한 HIV 프로테아제 억제제이다. 후술하는 바와 같은 효소 분석을 이용함으로써, 본 명세서중의 실시예에 기재된 화합물들은 HIV 효소를 억제했음을 밝혔다. 본발명의 바람직한 화합물과 그것들의 IC<sub>50</sub> (50% 억제 농도, 즉 억제제 화합물이 효소활성도를 50% 감소시키는 농도) 산출치를 표 16에 나타낸다. 이하에 효소법을 설명한다. 기질은 2-아미노벤조일-Ile-Nle-Phe (p-NO<sub>2</sub>)-Gln-ArgNH<sub>2</sub>이다. 포지티브 컨트롤은 MVT-101 이다[(Miller, M. et al, Science, 246, 1149 (1989))].

분석 조건은 다음과 같다.

분석완충제: 20mM 인산나트륨, pH 6.4

20% 글리세롤

1mM EDTA

1mM DTT

0.1% CHAPS

상기한 기질을 DMSO에 용해시킨 다음, 분석완충제에 10배 희석한다. 분석시의 최종 기질농도는 80 μM 이다.

HIV 프로테아제를 분자량 10,780을 기준으로 하여 최종 효소농도 12.3nM까지 분석완충제에 희석한다.

DMSO의 최종농도는 14%이며 글리세롤의 최종농도는 18%이다. 시험 화합물을 DMSO에 용해시켜 DMSO에 시험 농도의 10배로 희석한다. 효소제제 10 $\mu$ l를 가하고, 이 물질을 혼합한 다음 이 혼합물을 주위온도에서 15분간 배양한다. 기질 40 $\mu$ l를 가함으로써 효소반응을 개시한다. 형광성의 증가를 주위온도에서 4개의 시점(0, 8, 16 및 24분)에서 모니터한다. 각 분석은 듀플리케이트 웰(duplicate well)에서 수행한다.

[표 9]

실시예 No.	IC <sub>50</sub> (nM)
2	3.2
3	3.2
4	3
5	13
6	8.8
7	1.9
8	3.1
9	4.1
10	2.2
11	7.8
12	38

[실시예 17]

본발명 화합물의 유효성을 CEM세포 분석으로 측정하였다.

급성감염 세포의 HIV 억제분석법은 본질적으로 Pawles et al,

**J. Virol. Methods, 20**

—, 309-321 (1988)에 보고된 자동화 테트라졸륨 의거 비색 분석법이다. 분석은 96웰 조직배양판에서 행하였다. CEM 세포, CD<sup>4+</sup> 세포라인을 10% 태아 송아지의 혈청이 추가된 RPMI-1640 배지(Gibco)에서 성장시킨 다음 폴리브렌(2 $\mu$ g/ml)으로 처리하였다.

1 $\times$ 10<sup>4</sup> 개의 세포를 함유하는 부피 80 $\mu$ l의 배지를 조직배양판의 각 웰에 분배하였다. 각 웰에, 조직배양배지에 용해시킨 부피 100 $\mu$ l의 시험화합물 (또는 대조표준으로서 시험 화합물이 없는 배지)를 가하여 소정의 최종 농도를 달성하고 세포를 37 $^{\circ}$ C에서 1시간 배양하였다. HIV-1의 동결 배양물을 배양배지에, ml당 5 $\times$ 10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub> (TCID<sub>50</sub> = 조직배양물중 세포의 50%를 감염시키는 바이러스의 양)의 농도로 희석하고, 부피 20 $\mu$ L의 바이러스 시료(1000 TCID<sub>50</sub>의 바이러스를 함유하는)를 시험화합물을 수용하는 웰과 배지 (감염 대조표준 세포)만을 수용하는 웰에 가하였다. 몇개의 웰은 바이러스가 없는 배양 배지 (비감염 대조표준 세포)를 수용하였다. 또한, 시험화합물의 고유 독성은 바이러스가 없는 배지를 시험화합물을 수용하는 몇개의 웰에 가함으로써 측정하였다. 요약하면, 조직배양판은 다음 실험물들을 수용하였다.

	세포	약제	바이러스
1.	+	-	-
2.	+	+	-
3.	+	-	+
4.	+	+	+

실험물 2 및 4에서 시험화합물의 최종 농도는 1, 10, 100 및 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 였다. 아지도티미딘(AZT) 또는 디데옥시이노신(ddI) 을 포지티브 드러그 콘트롤(positive drug control) 로서 포함시켰다. 시험화합물을 DMSO에 용해시켜 어떠한 경우에도 최종 DMSO 농도가 1.5%를 초과하지 않도록 조직 배양 배지로 희석하였다. DMSO를 적당한 농도에서 모든 대조표준 웰에 가하였다.

바이러스의 첨가에 이어서, 세포를 가슴, 5%  $\text{CO}_2$  분위기에서 7일간 37 $^{\circ}\text{C}$ 로 배양하였다.

시험화합물은 원한다면 0, 2 및 5일째 날에 가할 수 있다. 감염 후 7일째날 각 웰내의 세포를 재현탁하고 각 세포 현탁액의 시료 100  $\mu\text{l}$ 를 분석을 위해 떼어 놓았다. 부피 20  $\mu\text{L}$ 의 브롬화 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2, 5- 디테닐테트라졸륨(MTT) 의 5mg/mL용액을 각 세포 현탁액 100  $\mu\text{L}$ 에 가하고, 세포를 5%  $\text{CO}_2$ 분위기에서 27 $^{\circ}\text{C}$ 로 4시간 배양하였다. 이 배양 동안 MTT는 착색 포르마잔 생성물의 세포 생성을 초래하는 살아있는 세포에 의해 물질대사적으로 감소한다. 각 시료에 0.01N HCl 중의 10% 도데실황산나트륨 100  $\mu\text{l}$ 를 가하여 세포를 용해시키고, 시료를 하룻밤 배양하였다. 분자장치(Molecular Devices) 마이크로플레이트 리더를 사용하여 각 시료에 대해 590nm에서의 흡수를 측정 하였다. 각 웰 세트에 대한 흡수값들을 비교하여 바이러스 대조표준 감염, 비감염 대조표준 세포 응답뿐 아니라 시험화합물을 세포독성 및 항바이러스 효험에 의해 평가한다.

[표 10]

실시예 No.	IC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (nM)	TD <sub>50</sub> (nM)
2	3.2	12	90,000
3	3.2	10	213,000
4	3	12	>1,000,000
5	13	25	438,000
6	8.8	29	133,000
7	1.9	2	>1,000,000
8	3.1	9	>1,000,000
9	4.1	16	>1,000,000
10	22	223	860,000
11	7.8	45	170,000
12	38	87	77,000

일반적인 설명과 함께 실시예에서 상술한 방법을 이용함으로써, 후기하는 화합물들을 제조할 수 있고 이러한 화합물들은 실시예에 기재된 화합물의 활성과 실질적으로 동일한 HIV프로테아제 억제제로서의 활성을 가진다고 기대된다.

본발명의 화합물은 유효한 항바이러스 화합물이며, 특히 위에서 밝힌 바와 같이 유효한 레트로바이러스 억제제이다. 따라서 본 화합물은 유효한 HIV 프로테아제 억제제이다. 본 화합물은 또한 기타 렌티바이러스와 같은 기타 레트로바이러스 특히 HIV의 기타 균주, 예컨대 HIV-2, 사람의 T세포 백혈병 바이러스, 호흡의 신시설 바이러스, 원숭이의 면역결여 바이러스, 고양이의 면역결여 바이러스, 헤파드나바이러스, 시토메갈로바이러스 및 피코르나바이러스를 억제한다고 기대된다. 따라서 본 화합물은 레트로바이러스 감염의 치료 및/ 또는 예방에 유효하다.

본 화합물은 한개 이상의 비대칭 탄소원자를 가질 수 있으며, 따라서 광학 이성질체의 형태뿐 아니라 그것의 라세미 또는 버라세미 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 광학 이성질체는 종래 방법에 따라 라세미 혼합물을 분해함으로써, 예컨대 광학적 활성산 또는 염기에 의한 처리로 부분입체 이성질체 염을 형성함으로써 얻을 수 있다. 적당한 산의 예는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포르술폰산이며, 결정화에 의해 부분입체 이성질체의 혼합물을 분리하고 계속해서 이들 염으로 부터 광학적 활성염기를 유리시킨다. 광학 이성질체의 다른 분리방법은 거울상 이성질체의 분리를 최대한 하도록 최적하게 선택된 키랄 크로마토그래피 컬럼을 사용하는 것이다. 또 다른 이용가능 방법은 식 (1)의 화합물과 활성화 형태의 광학적으로 순수한 산 또는 광학적으로 순수한 이소시아네이트를 반응시킴으로써 공유 부분입체 이성질체 분자를 합성하는 것이다. 합성된 부분입체 이성질체는 크로마토그래피, 증류, 결정화 또는 승화 와 같은 통상 수단에 의해 분리한 다음, 가수분해하여 거울상 이성질체 적으로 순수한 화합물을 산출할 수 있다. 식 (1)의 광학적 활성 화합물은 또한 광학적 활성 출발물질을 사용함으로써 얻을 수 있다. 이들 이성질체는 유리산, 유리염기, 에스테르 또는 염의 형태일 수 있다.

본발명의 화합물은 무기 또는 유기산으로 부터 유도된 염의 형태로 사용될 수 있다. 이들 염으로는 아세트산염, 아디프산염, 알긴산염, 시트르산염, 아스파르트산염, 벤조산염, 벤젠술폰산염, 중황산염, 부티르산염, 캄포르산염, 캄포르술폰산염, 디글루콘산염, 시클로펜탄프로피온산염, 도데실황산염, 에탄술폰산염, 글루코헵탄산염, 글리세로인산염, 헤미황산염, 헵탄산염, 핵산산염, 푸마르산염, 염산염, 브롬화 수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시- 에탄술폰산염, 락트산염, 말레산염, 메탄술폰산염,

니코틴산염, 2-나프탈렌술폰산염, 옥살산염, 팔모산염, 펙틴산염, 과황산염, 3-페닐프로피온산염, 피크르산염, 피발산염, 프로피온산염, 숙신산염, 타르타르산염, 티오시안산염, 토실산염, 메실산염 및 운데칸산염을 들 수 있고 이들에 한정되지 않는다. 또한 염기성 질소 함유 기는 염화, 브롬화 및 요오드화 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸과 같은 저급할로겐화 알킬, 황산 디에틸, 디에틸, 디부틸 및 디아미드와 같은 황산 디알킬, 염화 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴과 같은 긴사슬 염화물, 그리고 브롬화 벤질 및 펜틸과 같은 할로겐화 아릴과 같은 에이전트로 4원화될 수 있다. 이것에 의해 수용성 또는 유평성이거나 분산가능한 생성물이 얻어진다.

약학적으로 허용되는 산부가염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예로는 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산과 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산을 들 수 있다. 다른 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리토금속과의 염 또는 유기염기와의 염을 들 수 있다.

단일 또는 분할된 용량으로 숙주에 투여되는 총 일일 용량은 예컨대 일일 체중 kg당 0.001 내지 10mg, 보다 일반적으로는 0.01 내지 1mg이 될 수 있다. 투약단위 조성물은 상기 일일 용량을 이루기 위해 상기 양의 그 서브멀티플(submultiples)을 함유할 수 있다.

단일 제형(齊形)을 만들기 위해 담체물질과 조합될 수 있는 활성성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여양식에 따라 변한다.

본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환상태를 치료하기 위한 투약섭생(dosage regimen)은 약제 전달 시스템이 사용되든지 안되든지 그리고 상기 화합물이 약제 조합물의 일부로서 투여되든지 안되든지, 환자의 유형, 연령, 체중, 성별, 식이요법 및 의학적 상태, 질환의 심도, 투여의 경로, 사용되는 특정 화합물의 활성, 효형, 약물동역학 및 독물학 프로파일과 같은 약리학적 고려사항을 포함한 여러가지 인자에 따라 선택된다. 따라서 실제 사용되는 투약 섭생은 크게 변할 수 있으며 따라서 상기한 바람직한 투약량 섭생에서 벗어날 수도 있다.

본 발명의 화합물은 원하는대로 통상적인 비독성의 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 부형제를 함유하는 투약 단위 재제로 경구적, 비경구적으로, 흡입분무기로, 직장으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 국부적 투여는 또한 경피패치 또는 이온도입장치와 같은 경피투여기의 사용을 수반한다. 여기서 사용된 비경구적이란 말은 피하주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입법을 포함한다.

주사제제, 예컨대 수성 또는 유성의 살균 주사 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제와 현탁제를 사용하여 공지기술에 따라 제제할 수 있다. 살균 주사 제제는 또한 예컨대 1,3-부탄디올중의 용액과 같은 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매중의 살균 주사 용액 또는 현탁액일 수도 있다. 사용될 수 있는 허용 부형제 및 용매 중에는 물, 링게르액 및 염화나트륨 등장액이 있다. 또한, 용매 또는 현탁매체로서는 살균 고정유가 통상적으로 사용된다. 이러한 목적으로 합성 모노글리시드 또는 디글리시드를 포함한 어떤 배합 고정유든지 사용될 수 있다. 또한 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조시 사용된다.

약제의 직장 투여용 좌약은 상온에서 고체이나 직장 온도에서 액체이며 따라서 직장에서 녹아 약제를 방출시키는 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 비자극성 부형제와 약제를 혼합함으로써 제조할 수 있다.

경구투여용 고체 제형으로는 캡슐, 정제, 알약, 분말약 및 과립을 들 수 있다. 그러한 고체 제형에 있어 활성 화합물은 수크로스, 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 비활성 희석제와 혼합될 수 있다. 그러한 제형은 또한 통상적인 실시에서와 같이 비활성 희석제 이외의 추가물질, 예컨대 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제를 함유할 수도 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 상기 제형은 또한 완충제를 포함할 수도 있다. 게다가 정제 및 알약은 장용 피복에 의해 제조할 수 있다.

경구투여용 액체 제형으로는 물과 같은 본 기술분야에서 통상 사용되는 비활성 희석제를 함유하는 약학적으로 허용되는 에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서제를 들 수 있다. 그러한 조성물은 또한 습윤제, 에멀션화제, 현탁제, 감미제, 풍미제, 방향제와 같은 보조제를 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 단독의 활성 약제로서 투여할 수 있으나, 하나 이상의 면역조절제, 항바이러스제 또는 기타 항감염제와 조합하여 사용할 수도 있다. 예컨대, 본 발명의 화합물은 AZT, DD1, DDC와 조합하여 혹은 AIDS의 예방 및/또는 치료를 위해 N-부틸-1-데옥시노지리미신과 조합하여 투여할 수 있다. 조합물로서 투여될 경우, 치료제는 동시에 또는 다른 시기에 제공되는 분리된 조성물로서 제제될 수 있거나, 단일 조성물로서 제공될 수 있다.

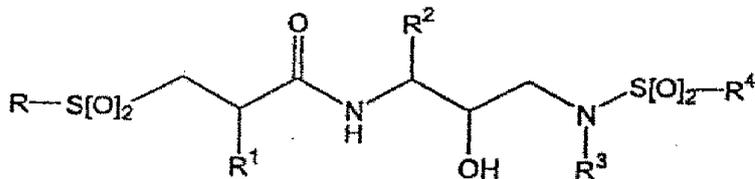
앞의 내용은 단지 본 발명의 예시일 뿐이며 본 발명을 개시한 화합물에 한정하고자 하는 것은 아니다. 본 기술분야에 숙련된 자에게 자명한 변경 및 수정은 첨부된 특허청구범위에 규정되어 있는 본 발명의 범위 및 성질내에 있는 것으로 한다.

앞의 설명으로, 본 기술분야에 숙련된 자는 본 발명의 본질적인 특징을 쉽게 확인할 수 있고, 그 사상 및 범위에서 벗어남이 없이 본 발명을 각종 용도와 조건에 적합시키기 위해 여러가지로 변경, 수정할 수 있다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

다음 식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 술포닐알카노일아미노 히드록시에틸아미노 술포아미드 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.



R 은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 히드록시 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 시클로 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아릴, 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아미노카르보닐 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알콕시 카르보닐 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 또는 C<sub>2</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알케닐 라디칼을 나타내고;

R<sup>1</sup> 은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬일 라디칼을 나타내고;

R<sup>2</sup> 는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 또는 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼을 나타내며, 이 라디칼은 선택적으로 할로겐 또는 시클로 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼에 의해 치환되고;

R<sup>3</sup> 는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 할로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 페닐, 페닐 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 시클로 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 시클로 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 모르폴린-1-일 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 또는 피리딜 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼을 나타내며;

R<sup>4</sup> 는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 할로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬; 시클로 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬; 티에닐, 아미노; 할로; C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬; C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알콕시; 할로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬; C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알카노일아미노, 및 히드록시 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 헤테로 시클로알킬 또는 헤테로아릴 라디칼을 나타낸다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, R 이 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 시클로 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아릴, 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아미노카르보닐 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 이 1 내지 4개의 탄소원자를 가지는 알킬 라디칼, 및 2 내지 8개의 탄소원자를 가지는 알킬일 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 이 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸 및 프로파르길 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 이 메틸, 에틸 및 t-부틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 이 메틸 및 에틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 이 메틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 이 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 시클로 C<sub>3</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아릴 및 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 이 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 및 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, R<sup>2</sup> 가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 및 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼을 나타내며, 이 라디칼이 선택적으로 할로겐 라디칼에 의해 치환되어 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, R<sup>2</sup> 가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 및 아릴 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로

로 하는 화합물.

**청구항 12**

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 아릴  $C_1$  내지  $C_8$  알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 13**

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 iso-부틸, n-부틸, 벤질, 4-플루오로벤질, 2-나프틸-78-메틸 및 시클로헥실메틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 14**

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 n-부틸 및 iso-부틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 15**

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 벤질, 4-플루오로벤질 및 2-나프틸메틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 16**

제1항에 있어서,  $R^2$ 가 시클로헥실메틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 17**

제1항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로  $C_1$  내지  $C_8$  알킬, 할로  $C_1$  내지  $C_8$  알킬, 시클로  $C_3$  내지  $C_8$  알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 18**

제17항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로  $C_1$  내지  $C_8$  알킬 및 시클로  $C_3$  내지  $C_8$  알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 19**

제17항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로  $C_1$  내지  $C_8$  알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 20**

제1항에 있어서,  $R^3$ 가 2 내지 5개의 탄소원자를 가지는 알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 21**

제18항에 있어서,  $R^4$ 가 메틸, 에틸, i-프로필 및 t-부틸 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 22**

제1항에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 2 내지 5개의 탄소원자를 가지는 알킬 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 23**

제1항에 있어서,  $R^3$ 가 벤질 라디칼을 나타내고,  $R^4$ 가 페닐을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 24**

제1항에 있어서,  $R^3$ 가 시클로헥실메틸 또는 시클로헥실이고,  $R^4$ 가 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 25**

제1항에 있어서,  $R^3$ 가 i-아밀이고,  $R^4$ 가 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 26**

제1항에 있어서,  $R^3$ 가 i-부틸이고,  $R^4$ 가 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 27**

제1항에 있어서, R<sup>3</sup>가 n-부틸이고, R<sup>4</sup>가 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 28

제1항에 있어서, R<sup>3</sup>가 neo-펜틸이고, R<sup>4</sup>가 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 29

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알콕시, C<sub>1</sub> 내지 C<sub>8</sub> 알킬, 아미노 및 할로치환기 중에서 선택된 치환기로 치환되어 있는 페닐 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 30

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>가 아미노, 클로로, 플루오로 및 메톡시 중에서 선택된 치환기로 치환되어 있는 페닐 라디칼을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 31

제 30항에 있어서, 페닐 치환기 R<sup>4</sup>가 파라위치에 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 32

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>가 페닐 라디칼인 것을 특징으로 하는 화합물.

#### 청구항 33

제1항의 화합물과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 레트로바이러스 프로테아제 저해용 약학적 조성물.

#### 청구항 34

제 33항의 조성물을 사용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 레트로바이러스 프로테아제 억제용 약제의 제조방법.

#### 청구항 35

제 34항에 있어서, 레트로바이러스 프로테아제가 HIV 프로테아제인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 36

제 33항의 조성물을 사용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 레트로바이러스 감염 치료용 약제의 제조방법.

#### 청구항 37

제 36항에 있어서, 레트로바이러스 감염이 HIV 감염인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 38

제 33항의 조성물을 사용하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 AIDS 치료용 약제의 제조방법.

#### 청구항 39

제1항에 있어서, 프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(3-메틸부틸)(페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(프로필)(페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(부틸)(페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-메톡시페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(부틸)(4-메톡시페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(프로필)(4-메톡시페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

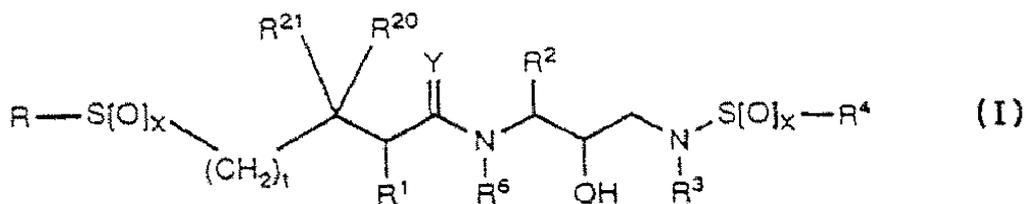
프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(4-아세트아미도)페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드,  
 N-[2-히드록시-3-[(3-메틸부틸)(4-아미노페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-;

프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(2-메틸프로필)(3, 4-디메톡시페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-, [1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]-; 또는 프로판아미드, N-[2-히드록시-3-[(3-메틸부틸)(4-메톡시페닐술포닐)아미노]-1-(페닐메틸)프로필]-2-메틸-3-(메틸술포닐)-[1S-[1R\*(R\*), 2S\*]]- 인 것을 특징으로 하는 화합물.

### 요약

다음 식 (1)으로 표시되는 술포아미드함유 히드록시에틸아민 화합물은 레트로바이러스 프로테아제 억제제, 특히 HIV 프로테아제 억제제로서 유효하다.



[식에서, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, Y, t 및 x는 특허청구의 범위 제 1항에서 정의한 바와 같다.]