(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 403/12

(11) 공개번호 특2003-0016416
(43) 공개일자 2003년02월26일

(21) 출원번호 10-2003-7000781
(22) 출원일자 2003년01월17일
번역문 제출일자 2003년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/07950
(86) 국제출원출원일자 2001년07월10일
(87) 국제공개번호 WO 2002/06222
(87) 국제공개일자 2002년01월24일

(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, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 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, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 00114947.5 2000년07월19일 EP(EP)

(71) 출원인 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 아에비요하네스
스위스체하-4051바젤발스트라쎄13
블룸데니제
스위스체하-4054바젤로트베르게르스트라쎄9
부르다니엘
스위스체하-4106테르빌임로젠가르텐24
추촐로우스키알렉산더
미국캘리포니아주92130샌디에이고아몬드우드웨이4978
데흠로브헨리타
독일데-79639그렌짜흐-비흐렌리테르스트라쎄85
키타스에릭아르기리오스
스위스체하-4144아를레샤임인데르샤페5
로에플러베른트미카엘
독일데-79206오베림신겐사일호프21
옵스트울리케
독일데-79639그렌짜흐-비흐렌바즐레르스트라쎄23아
발바움사비네
독일데-73760오스트필데른쾨니히스베르거스트라쎄51

(74) 대리인 김창세

심사청구 : 있음

---

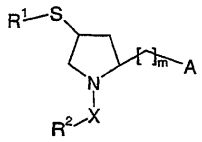
# (54) 엔도텔린-전환 효소의 억제제로서의 피롤리딘 유도체

---

## 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 2량체 형태, 약학적으로 허용가능한 에스테르 및 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 억제제 또는 메탈로프로테아제, 예를 들어 아연 프로테아제, 특히 아연 가수분해 효소로서 유용하며, 혈관 수축의 발생률 증가와 관련된 질환 상태를 치료하는데 효과적이다:

화학식 I



상기 식에서,

$R^1$, $R^2$, A, X 및 m은 본원 명세서 및 청구의 범위에서 정의된 바와 같다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 메탈로프로테아제, 예를 들어 아연 프로테아제, 특히 아연 가수분해 효소의 억제제로서 유용하며 혈관수축의 발생률 증가와 관련된 질환 상태를 예방하고 치료하는데 효과적인 화합물에 관한 것이다. 상기와 같은 질환으로는, 예를 들어 고혈압, 관상 동맥 질환, 심부전, 신장 및 심근 허혈, 신부전, 투석, 대뇌 허혈, 심근 경색, 편두통, 거미막하 출혈, 레이노 증후군(Raynaud syndrome) 및 폐 고압이 있다. 또한, 상기 화합물은 이식편 거부 반응의 억제, 기관의 보호 및 안과 질환의 치료를 위한 세포증식 억제제 및 대뇌 보호제로서 유용하다.

## 배경기술

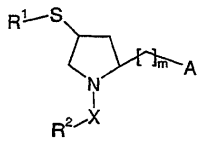
엔도텔린은 각각 특유의 유전자에 의해 암호화된 ET-1, ET-2 및 ET-3의 3가지 유형의 이소형태로 존재하는 펩타이드이다. 엔도텔린은 1988년에 돼지 내피 세포의 적응된 배지에서 야나기사와(Yanagisawa)에 의해 최초로 발견되었다(문헌[Yanagisawa M; Kurihara H; Kimura S; Tomobe Y; Kobayashi M; Mitsui Y; Yazaki Y; Goto K; Masaki T: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. NATURE, 332(6163), 411-5, 1988 Mar 31] 참조). 활성 ET는 2개의 분자간 디설파이드 가교를 갖는 21개의 아미노산의 펩타이드이다. 상기 ET는 푸린 유사 엔도펩티다제에 의해 생물학적 불활성 거대-엔도텔린(big-ET)으로 가공되는 203개 내지 212개 아미노산의 단백질 전구물질(preproprotein)로부터 유래한다. 이러한 big-ET는 각각 big-ET-3에서 $Trp^{21}$-$Val^{22}$ (big-ET-1 및 big-ET-2) 및 $Trp^{21}$-$Ile^{22}$ 인 아미노산 21과 22 사이의 가수분해에 의해 성숙 ET로 특이적으로 가공된다. 이미 1988년에 특정 메탈로프로테아제가 상기와 같은 특이적 분해를 유발한다는 주장이 있었다. 1994년에는 ECE-1(엔도텔린-전환 효소-1)이 소의 부신으로부터 정제되어 클로닝(cloning)되었다(문헌[Xu D, Emoto N, Giaid A, Slaughter C, Kaw S, de Witt D, Yanagisawa M: ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. Cell, 78, 473-485, 1994] 참조).

ECE-1은 중성 pH 최적 조건 및 아연 결합 모티프 HExxHx(>20)E를 갖는 막 결합된 유형 II 아연-엔도펩티다제이다. 이는 M13의 아족에 속하며 활성 부위를 포함하는 거대한 681개의 아미노산 엑토도메인을 갖는다. M13 족의 다른 원으로는 NEP24.11(중성 엔도펩티다제), PEX, 인산염 조절 중성 엔도펩티다제, 및 최근에 big-ET-3 가공 효소로서 기술된 켈(Kell) 혈액형 단백질이 있다. 인간 기원의 M13 족의 원은 고분자량(80 kDa 초과), 다수의 유지된 디설파이드 가교 및 복잡한 글리코실화 패턴을 특징으로 한다. NEP는 그 구조가 최근에 밝혀졌다(문헌[Oefner et al., J. Mol. Biol.,296, 341-349, 2000] 참조). ECE 및 관련 인간 M13 프로테이나제의 촉매 영역은 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP)의 원의 수보다 상당히 크다(650개 초과의 아미노산). 메트진킨(metzincin)에 속하며 전형적인 HExxHxxGxxH 패턴을 나타내는 MMP의 족과는 달리 M13 족의 원은 HExxHx(>20)E 패턴을 포함하는 글루진킨(gluzincin)이다. 이들 두 족은 촉매 영역의 크기, 구조 및 리간드의 아연 배위 패턴 측면에서 명백히 상이하다. 상기 두 족의 활성 부위는 억제제의 유형 및 잠재적인 선택성에 대해 명백히 영향을 미치는 명백한 차이점을 나타낸다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명의 하나의 양태는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 2량체 형태, 약학적으로 허용가능한 에스테르 및 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

### 화학식 I




상기 식에서,

$R^1$ 은 수소, 알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

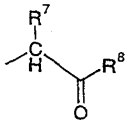
$R^2$는 알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 할로겐알킬, 카복시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬(알콕시카보닐)알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알케닐, 아릴(알콕시카보닐)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

A는 $-C(O)-R^3$, $-CH(OH)-R^4$ 또는 $-C(O)-NR^5R^6$이고;

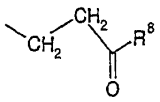
$R^3$ 및 $R^4$는 알킬, 아릴, 아릴알키닐, 아릴알킬 및 아릴알케닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^5$는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복시알킬 또는 아릴알킬이고, $R^6$은 알킬, 알킬카보닐알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬-(하이드록시알킬), 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴아미노카보닐알킬, 아릴(알킬)아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 카복시알킬이거나, 하기 화학식 IIa, IIb 및 IIc:

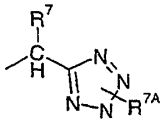
화학식 IIa



화학식 IIb



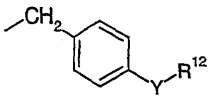
화학식 IIc



[상기 식들에서,

$R^7$은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬티오알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카복시알킬, 카복시, 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이거나 하기 화학식 III의 화합물:

화학식 III



(상기 식에서, $R^{12}$는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고; Y는 $-O-$, $-O-S(O_2)-$, $-O-C(O)-$ 또는 $-O-C(O)-NH-$이다)이고;

$R^{7A}$ 는 수소 또는 알킬이고;

$R^8$ 은 $-OR^9$ 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 이고;

$R^9$ 는 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고;

$R^{10}$ 은 수소 또는 알킬이고, $R^{11}$ 은 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이거나, 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 은 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 고리를 나타낸다]로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 A에 있어서 $-C(O)-NR^5R^6$ 의 $-NR^5R^6$ 은 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 포화 고리를 나타내고;

m은 0, 1 또는 2이고;

X는 $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$ 또는 $-C(O)NR^{13}-$ 이고;

$R^{13}$ 은 수소, 알킬, 아릴 또는 카복시알킬이다.

용어 " 알킬" 이란 단독 또는 조합된 형태로 최대 탄소수 7개, 바람직하게는 최대 탄소수 4개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 2-메틸프로필(이소-부틸), 1-메틸에틸(이소-프로필), n-부틸 및 1,1-디메틸에틸(t-부틸)을 의미한다.

용어 " 카복시" 란 $-C(O)OH$의 기를 의미한다.

용어 " 카보닐" 이란 $-C(O)-$의 기를 의미한다.

용어 " 할로겐" 이란 플루오로, 브로모, 클로로 및 요오도 기를 의미한다.

용어 " 알케닐" 이란 하나 이상의 올레핀계 이중 결합을 갖는 알킬(예를 들어, 비닐, 알릴 및 부테닐을 포함)에 대해 정의된 탄화수소쇄를 의미한다.

용어 " 알키닐" 이란 하나 이상의 올레핀계 삼중 결합을 갖는 알킬(예를 들어, 프로피닐, 부틴-(1)-일 등을 포함)에 대해 정의된 탄화수소쇄를 의미한다.

용어 " 알콕시" 란 단독 또는 조합된 형태로 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, s-부톡시, t-부톡시 등과 같은 알킬 에테르 기(이때, 알킬은 상기 정의된 바와 같다)를 의미한다.

용어 " 알콕시카보닐" 이란 화학식 $-C(O)R_c$의 기[이때, $R_c$는 상기 정의된 바와 같은 알콕시이다]를 의미한다.

용어 " 하이드록시" 이란 $-OH$ 기를 의미하고 용어 " 시아노" 란 $-CN$ 기를 의미한다.

용어 " 하이드록시알킬" 이란 하이드록시기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

용어 " 티오알킬" 및 " 시아노알킬" 이란 각각 $-SH$ 기 또는 $-CN$ 기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다.

용어 " 할로겐알킬" 이란 1 내지 3개의 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오로로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기, 예를 들어 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 등을 의미한다.

용어 " 알킬티오알킬" 이란 화학식 알킬-S-알킬의 기이다.

용어 " 카복시알킬" 이란 HOOC- 기로 치환된 상기 정의된 바와 같은 저급-알킬을 의미한다.

용어 " 알킬카보닐" 이란 단독 또는 조합된 형태로 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 발레릴, 4-메틸발레릴 등과 같은 알칸 카복실산, 즉 알킬-C(O)-로부터 유도된 아실기를 의미한다.

용어 " 사이클로알킬" 이란 탄소수 3 내지 8개, 바람직하게는 3 내지 6개의 포화 환상 탄화수소, 즉 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실 등을 의미한다.

용어 " 아미노" 란 $-NH_2$ - 기를 의미한다.

$R^2$에 있어서 용어 " 아릴" 이란 단독 또는 조합된 형태로 방향족 탄소환 라디칼, 즉 6원 또는 10원의 방향족 또는 부분 방향족 고리, 예를 들어 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 플루오레닐 또는 비페닐, 바람직하게는 페닐 또는 나프틸, 가장 바람직하게는 나프틸을 의미한다. 아릴 잔기는 특히 할로겐으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기, 바람직하게는 플루오로, 알킬, 알콕시, 모노- 또는 디알킬아미노, 카복시, 알콕시 및 알킬카보닐아미노로 치환되거나 치환되지 않는다.

$R^2$에 있어서 용어 " 헤테로아릴" 이란 단독 또는 조합된 형태로 1 내지 3개의 헤테로원자, 바람직하게는 예를 들어 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 고리 원자 5 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 6개의 방향족 1환 또는 2환 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기의 예로는 티오페닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 바람직하게는 티오페닐이 있다. 헤테로아릴기는 알킬, 알킬카보닐 및 할로겐, 바람직하게는 플루오로, 알콕시카보닐, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복시, 알콕시카보닐알킬, 바람직하게는 알킬로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 되지 않을 수 있다.

용어 " 헤테로사이클릴" 이란 단독으로 또는 조합된 형태로 1 내지 3개의 헤테로원자, 바람직하게는 예를 들어 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 하나의 헤테로원자를 함유하는 환원자수 5 내지 10, 바람직하게는 5 내지 6의 비방향족 모노- 또는 바이사이클릭 라디칼을 의미한다. 임의적으로, 헤테로사이클릭 환은 할로겐, 알킬, 알콕시, 옥소카복시, 알콕시카보닐 등으로부터 독립적으로 선택된 그룹에 의해 치환되고/되거나, 알킬, 아릴알콕시카보닐, 알킬카보닐에 의해 2차 질소원자(즉, -NH-) 상에 치환되거나 옥시도에 의해 3차 질소원자(즉, =N-) 상에 치환될 수 있다. 헤테로사이클릭 그룹의 예로는 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피페리딜 등이 있으며, 특히 $R^2$에 있어서는 알킬-피란트리올-일이 있다.

$R^1$ 및 $R^3$ 내지 $R^{12}$ 에 있어서 용어 " 아릴" 이란 단독 또는 조합된 형태로 방향족 탄소환 라디칼, 즉 6원 또는 10원의 방향족 또는 부분 방향족 고리, 예를 들어 페닐, 나프틸 또는 테트라하이드로나프틸, 바람직하게는 페닐을 의미한다. 아릴 잔기는 할로겐에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기, 바람직하게는 플루오로, 알콕시카보닐(예를 들어, 메틸카보닐), 알킬옥시카보닐알콕시, 카복시, 카복시알콕시, 시아노, 알킬, 알콕시, 페닐, 페녹시, 페닐알킬, 페닐알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 하이드록시, 알킬아미도(예를 들어, 아세트아미도), 니트로, 알킬설포닐(예를 들어, 메틸설포닐)로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 바람직한 치환기로는 플루오로, 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐알콕시, 카복시알킬 및 카복시알콕시가 있다.

용어 " 아릴옥시" 란 옥시 라디칼을 경유하여 모 구조에 결합된 상기 정의된 바와 같은 아릴기, 즉 아릴-O-를 의미한다.

$R^3$ 및 $R^4$ 내지 $R^{10}$ 에 있어서 용어 " 헤테로아릴" 이란 단독 또는 조합된 형태로 1 내지 3개의 헤테로원자, 바람직하게는 예를 들어 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 고리 원자 5 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 6개의 방향족 1환 또는 2환 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴기의 예로는 티오페닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 바람직하게는 피리디닐, 이속사졸릴, 벤조디옥솔릴 및 티아졸릴, 바람직하게는 인돌릴, 테트라졸릴, 벤조이미다졸릴, 옥사디아졸릴 및 벤조디옥솔릴이 있다. 헤테로아릴기는 할로겐, 알킬, 알킬카보닐, 알콕시카보닐, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복시, 알콕시카보닐알킬, 바람직하게는 알킬 또는 할로겐, 바람직하게는 플루오로로 독립적으로 일-, 이- 또는 삼-치환되거나 되지 않을 수 있다.

용어 " 헤테로사이클릴" 이란 단독 또는 조합된 형태로 1 내지 3개의 헤테로원자, 바람직하게는 예를 들어 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1개의 헤테로원자를 함유하는 고리 원자 5 내지 10개, 바람직하게는 5 내지 6개의 비방향족 1환 또는 2환 라디칼을 의미한다. 헤테로환 고리는 할로겐, 알킬, 알콕시, 옥소카보닐 및 알콕시카보닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 기로, 2급 질소 원자(즉, -NH-)상에서 알킬, 아릴알콕시카보닐 또는 알킬카보닐로, 및 3급 질수 원자(즉, =N-)상에서 옥시도로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

용어 " 2량체 형태" 란 화학식 I의 2개의 동일한 화합물의 2개의 $R^1$ 기가 공동 단일 결합으로 대체되거나, 또는 $R^1$ 이 글루타티온-S- 또는 시스테인-S- 또는 에스테르 및/또는 이들의 알킬카보닐 또는 아릴카보닐 유도체, 예를 들어 아세틸시스테인-S- 또는 벤조일시스테인-S-, 바람직하게는 글루타티온-S-, 시스테인-S-, 아세틸시스테인-S- 또는 벤조일시스테인-S-인 화합물을 의미한다.

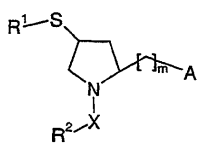
용어 " 약학적으로 허용가능한 염" 이란 생물학적이지 않거나 바람직한 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 유지하는 염을 의미한다. 상기 염은 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산, 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥실산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등과 같은 유기산을 사용하여 형성된다. 또한, 이들 염은 유리 산에 무기 염기 또는 유기 염기를 첨가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 치환된 아민은 천연 발생 치환된 아민, 환상 아민 및 염기성 이온교환 수지, 예를 들어 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리민 수지 등을 포함한다.

" 약학적으로 허용가능한 에스테르" 란 화학식 I의 화합물이 작용기에서 유도체화되어 생체내에서 모 화합물로 역 전환될 수 있는 유도체를 제공할 수 있음을 의미한다. 상기 화합물의 예로는 생리학적으로 허용가능하고 대사적으로 불안정한 에스테르 유도체, 예를 들어 메톡시메틸 에스테르, 메틸티오메틸 에스테르 및 피발로일옥시메틸 에스테르가 포함된다. 또한, 생체내에서 화학식 I의 모 화합물을 생성할 수 있는 대사적으로 불안정한 에스테르와 유사한 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용가능한 등가물은 모두 본 발명의 범주에 속한다.

화학식 I의 화합물은 포유동물의 메탈로프로테아제 활성, 특히 아연 가수분해 효소 활성을 억제하는데 유용하다. 더욱 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 엔도텔린-전환 효소(ECE) 활성에 기인한 질환과 관련된 증상을 치료하고 예방하기 위한 약제로서 유용하다. 상기 효소의 억제는 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병(Buerger's disease), 다카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 치료하고; 창상을 치유하고; 월경 및 녹내장을 제어하는데 유용하다. 또한, 상기 화합물은 이식편 거부 반응을 억제하고 기관을 보호하고 안과 질환을 치료하기 위한 세포증식 억제제 및 대뇌 보호제로서 유용하다.

더욱 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 2량체 형태, 및/또는 약학적으로 허용가능한 에스테르, 및/또는 약학적으로 허용가능한 염, 바람직하게는 이들의 약학적으로 허용가능한 에스테르 및/또는 약학적으로 허용가능한 염, 가장 바람직하게는 이들의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서,

$R^1$ 은 수소, 알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

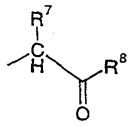
$R^2$ 는 알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 할로겐알킬, 카복시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬(알콕시카보닐)알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알케닐, 아릴(알콕시카보닐)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

A는 $-C(O)-R^3$, $-CH(OH)-R^4$ 또는 $-C(O)-NR^5R^6$ 이고;

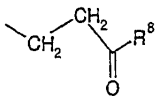
$R^3$ 및 $R^4$ 는 알킬, 아릴, 아릴알키닐, 아릴알킬 및 아릴알케닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복시알킬 또는 아릴알킬이고, $R^6$ 은 알킬, 알킬카보닐알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬-(하이드록시알킬), 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴아미노카보닐알킬, 아릴(알킬)아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 카복시알킬이거나, 하기 화학식 IIa, IIb 및 IIc:

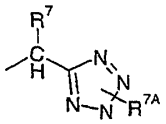
화학식 IIa



화학식 IIb



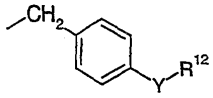
화학식 IIc



[상기 식들에서,

$R^7$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬티오알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카복시알킬, 카복시, 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이거나 하기 화학식 III의 화합물:

화학식 III



(상기 식에서, $R^{12}$ 는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고; Y는 -O-, -O-S($O_2$)-, -O-C(O)- 또는 -O-C(O)-NH-이다)이고;

$R^{7A}$ 는 수소 또는 알킬이고;

$R^8$ 은 $-OR^9$ 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 이고;

$R^9$ 는 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고;

$R^{10}$ 은 수소 또는 알킬이고, $R^{11}$ 은 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이거나, 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 은 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 고리를 나타낸다]로 구성된 군에서 선택되거나, 또는 A에 있어서 $-C(O)-NR^5R^6$ 의 $-NR^5R^6$ 은 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 포화 고리를 나타내고;

m은 0, 1 또는 2이고;

X는 $-SO_2$, -CO-, -C(O)O-, $-SO_2NH-$ 또는 $-C(O)NR^{13}-$ 이고;

$R^{13}$ 은 수소, 알킬, 아릴 또는 카복시알킬이다.

특히, 본 발명은 $R^1$ 이 수소 또는 알킬카보닐, 바람직하게는 수소 또는 아세틸, 가장 바람직하게는 수소인 화학식 I의 화합물이다.

또한, 본 발명은 $R^2$ 가 알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 할로겐알킬, 카복시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬(알콕시카보닐)알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알케닐 또는 아릴(알콕시카보닐)알킬, 바람직하게는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬, 더욱 바람직하게는 알킬, 페닐 또는 나프틸, 가장 바람직하게는 나프틸인 상기 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 $R^3$ 및 $R^4$ 가 알킬, 페닐, 페닐알키킬, 페닐알킬 및 페닐알케닐, 바람직하게는 $R^3$ 이 알킬, 페닐, 페닐알키닐, 또는 $R^4$ 가 페닐알키닐, 페닐알킬 또는 페닐알케닐인 상기 화합물이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 양태는 A가 $-C(O)-NR^5R^6$ 인 화학식 I의 화합물이다.

또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명은 X가 바람직하게는 $-SO_2-$ 또는 -C(O)O-인 상기 화합물에 관한 것이다.

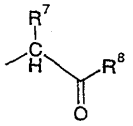
본 발명의 바람직한 양태에서, m은 0 또는 1, 바람직하게는 m은 0이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 $R^5$ 가 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복시알킬 또는 아릴알킬, 바람직하게는 알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬임을 특징으로 한다.

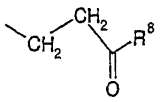
특히, 본 발명은 A에 있어서 -C(0)-NR$^5$R$^6$의 -NR$^5$R$^6$이 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐, 바람직하게는 알콕시카보닐 또는 카복시로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 고리, 예를 들어 피페리디닐 또는 피롤리디닐 고리, 바람직하게는 피페리디닐을 나타내는 상기 화합물에 관한 것이다. NR$^5$R$^6$은 바람직하게는 알콕시카보닐 또는 카복시로 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐 또는 피롤리디닐, 더욱 바람직하게는 피페리디닐이다.

바람직한 양태에서, R$^6$은 알킬, 알킬카보닐알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬-(하이드록시알킬), 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴아미노카보닐알킬, 아릴(알킬)아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 카복시알킬이거나, -C(O)-NR$^5$R$^6$의 -NR$^5$R$^6$은 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은, 상기 정의된 바와 같은 5원 또는 6원 고리를 나타내거나; 또는 R$^6$은 하기 화학식 IIa, IIb 또는 IIc의 기이다:

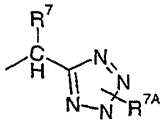
화학식 IIa



화학식 IIb



화학식 IIc



상기 식들에서,

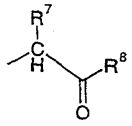
R$^7$, R$^{7A}$, R$^8$ 및 R$^{12}$는 상기 정의된 바와 같다.

바람직하게는, R$^7$은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬티오알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 에테로아릴알킬, 카복시알킬, 카복시 또는 알콕시카보닐알킬이고; R$^{7A}$는 수소 또는 알킬이고; R$^8$은 -OR$^9$ 또는 -NR$^{10}$R$^{11}$이고; R$^9$는 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고; R$^{10}$은 수소 또는 알킬이고, R$^{11}$은 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이거나, 또는 -NR$^{10}$R$^{11}$은 -NR$^5$R$^6$에 대하여 상기 기재된 바와 같은 5원 또는 6원 포화 고리를 형성하고; Y는 바람직하게는 -O-, -O-S(O$_2$)-, -O-C(O)- 또는 -O-C(O)-NH-, 더욱 바람직하게는 -O-S(O$_2$)-, -O-C(O)- 또는 -O-C(O)-NH-이고; R$^{12}$는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다.

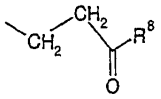
바람직한 양태에서, 본 발명은 $R^6$이 알킬, 알킬카보닐알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬-(하이드록시알킬), 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴아미노카보닐알킬, 아릴(알킬)아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복시알킬 또는 헤테로사이클릴, 바람직하게는 알킬, 알킬카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 헤테로아릴알킬 또는 카복시알킬, 가장 바람직하게는 알킬, 알킬카보닐알킬, 벤질, 테트라졸릴에틸, 페닐카보닐메틸 또는 옥사디아졸릴메틸인 상기 화합물을 포함한다.

또한, 본 발명은 $R^6$이 하기 화학식 IIa 또는 IIb의 기인 화합물을 포함한다:

화학식 IIa



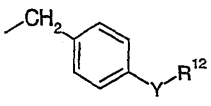
화학식 IIb



상기 식들에서,

$R^7$은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬티오알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카복시알킬, 카복시, 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이거나, 또는 하기 화학식 III의 기:

화학식 III



[상기 식에서, $R^{12}$는 아릴, 바람직하게는 페닐이고;

Y는 -O-, -O-S($O_2$)-, -O-C(O)- 또는 -O-C(O)-NH-이다]이고;

$R^8$은 $-OR^9$ 또는 $-NR^{10}R^{11}$이고;

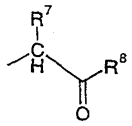
$R^9$는 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고;

$R^{10}$은 수소 또는 알킬이고;

$R^{11}$은 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 IIa의 기인 상기 화합물이다:

화학식 IIa



상기 식에서,

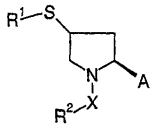
$R^7$ 및 $R^8$ 은 상기 정의된 바와 같다.

바람직하게는, $R^7$ 은 상기 화합물에서 수소이고; $R^8$ 은 -$NR^{10}$ $R^{11}$ 이고; $R^{10}$ 및 $R^{11}$ 은 상기 정의된 바와 같다. 이러한 화합물에서, $R^{10}$ 은 바람직하게는 수소 또는 메틸이고 $R^{11}$ 은 바람직하게는 아릴, 더욱 바람직하게는 알콕시카보닐, 카복시 또는 하이드록시알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태는 A가 -C(O)-$R^3$ 또는 -CH(OH)-$R^4$ 인 화합물에 관한 것이다. $R^3$ 및 $R^4$ 는 상기 정의된 바와 같다.

가장 바람직한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물을 포함한다:

화학식 IV



상기 식에서,

$R^1$, $R^2$, A 및 X는 상기 정의된 바와 같다.

본 발명의바람직한 양태는 실시예에 예시된 화합물이다. 특히, 본 발명은

(a) (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

(b) (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산;

(c) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

(d) (2S,4R)-2-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(e) (2S,4R)-2-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산;

(f) (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산;

(g) (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(h) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드;

(i) (2S,4R)-3-{벤질-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산;

(j) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 사이클로프로필-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드;

(k) (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-3-메틸-부탄-1-온;

(l) (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(3-메틸-부틸)-아미노]-아세트산;

(m) (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 이소프로필 에스테르;

(n) (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 펜틸 에스테르;

(o) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드;

(p) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 헥실-메틸-아미드;

(q) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(2-옥소-2-페닐-에틸)-아미드;

(r) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(4-메틸-2-옥소-펜틸)-아미드;

(s) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (3-메틸-부틸)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸-아미드;

(t) (2S,4R)-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르;

(u) (2S,4R)-4-머캅토-2-(3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르;

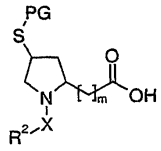
(v) (2S,4S)-1-[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르; 및

(w) (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르로 구성된 군에서 선택된 화합물을 포함한다.

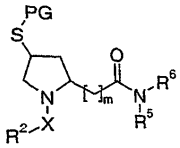
상기 화합물은 방사선 면역 검정법(ECE-억제에 대한 E는 이하를 참조한다)에서 약 5nM 내지 1000nM의 $IC_{50}$ 값을 나타낸다.

상기 정의된 바와 같은 화합물의 제조 방법은 하기 화학식 1의 화합물(반응식 3)을 아민 $HNR^5R^6$ (이때, $R^5$ 및 $R^6$ 은 상기 정의된 바와 같다)과 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물(반응식 3)을 수득함을 포함한다:

화학식 1



화학식 2



상기 식들에서,

$R^2$, X 및 m은 상기 정의된 바와 같고;

PG는 황 보호기, 예를 들어 S-트리틸, S-파라-메톡시벤질 또는 S-아세틸이고;

$R^5$ 및 $R^6$ 은 상기 정의된 바와 같다.

또한, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 추가적인 양태는 엔도텔린-전환 효소 활성에 기인한 질환, 특히 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병, 다카야수 동맥염, 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 예방하고 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 이식편 거부 반응, 세포증식 억제성, 안과성 및 대뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는 약제를 제조하는데 활성 성분으로서 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병, 다카야수 동맥염, 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증과 관련된 질환을 예방하고 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 세포증식 억제성, 안과성 및 대뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은, 특히 아연 가수분해 효소 활성과 관련된 질환, 예를 들어 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병, 다카야수 동맥염, 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 예방하고 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 세포증식 억제성, 안과성 및 대뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하는데 있어서 치료

활성 물질로서 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화합물을 포함한다.

또한, 본 발명은 인간 또는 동물에게 상기 정의된 바와 같은 화합물을 투여함을 포함하는, 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병, 다카야수 동맥염, 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 예방하거나 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 세포증식 억제성, 안과성 및 대뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하는 방법을 포함한다.

또한, 본 발명은 아연 가수분해 효소 활성을 억제하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 하기 기재된 방법에 의해 제조되는 상기 화합물에 관한 것이다.

화학식 I의 화합물은 당해 분야에 공지된 방법 또는 하기 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 달리 지시되지 않는다면, 치환기 $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{7a}$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, A, m, X 및 Y는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 중간체(산)의 합성은 하기 반응식 1에 도시된다. 출발 화합물은 시판중이거나 당해 공지된 방법 및, 예를 들어 문헌[M. Bodanszky 및 A. Bodanszky, " The Practice of Peptide synthesis" , Springer Verlag, Berlin, 1984]에 기재된 방법에 따라 하이드록시프롤린으로부터 합성된다.

반응식 1의 단계는 화학식 1의 화합물을, 예를 들어 140℃에서 헥사메틸디실라잔과 반응시킨 후 THF중의 $R^2SO_2Cl$과 반응시키거나, 모든 다른 $R^2X$를 후술된 바와 같이 전환하거나, 디옥산 및 $H_2O$ 중의 디-t-부틸디카보네이트 및 $NaHCO_3$와 반응시킴으로써 하이드록시기 및 아미노기를 퍼실릴화함을 나타낸다(BOC 보호).

구조의 반전(메실레이트를 경유함)을 위해서 생성된 화학식 2의 알콜을 톨루엔중의 $MeSO_3H$, $Ph_3P$, DIAD 또는 DEAD(실온 내지 80℃)와 반응시키거나 THF중의 LiBr, DEAD 및 $Ph_3P$(4℃ 내지 실온)와 반응시키거나 (클로라이드를 경유하는 경우) $CH_2Cl_2$ 중의 $Ph_3P$ 및 $CCl_4$ (3℃ 내지 실온)와 반응시켰다. 구조가 유지되는 경우(메실레이트를 경유하는 경우), 화학식 2의 알콜은 $CH_2Cl_2$ 중에서 $MeSO_2Cl$, 피리딘 및 DMAP, 또는 TosCl, 피리딘 및 DMAP(0℃ 내지 실온)와 반응하여 화학식 3의 화합물로 변환될 수 있다.

보호된 티올 잔기의 도입에 있어서, 화학식 3의 화합물을, 예를 들어 DMF중의 트리페닐메탄티올 또는 4-메톡시벤질머캅탄 및 K-Ot-Bu와 반응시키거나(Br의 경우에는 0℃ 내지 실온에서 수행하고; Cl의 경우에는 0℃에서 수행하고; Mes의 경우에는 실온 내지 100℃에서 수행하였다), DMF중의 칼륨 티오아세테이트와 실온 내지 100℃에서 반응시켰다(단계 c).

X-$R^2$가 BOC이고 R이 t-부틸이 아닌 경우에 있어서, BOC 탈보호를 -20℃ 내지 실온에서 $CH_2Cl_2$ 중의 TFA로 수행하여 아민을 수득할 수 있다. 새로운 $R^2$의 도입에 있어서, 아민을 THF중에서 $R^2OCOCl$/피리딘과 반응시키거나 (a) $R^2OH/Cl_3COCl$/퀴놀린과 반응(클로로모르메이트 형성)시킨 후 NaH와 반응시킬 수 있고, 이때 새로운 $R^2X$는 카바메이트이다. $R^2X$가 설폰아미드인 경우에는 실온에서 $CH_2Cl_2$ 중의 촉매 DMAP 또는 DMAP-폴리의 선택적인 존재하에 아민을 $R^2SO_2Cl$ 및 $(i\text{-}Pr)_2EtN$과 반응시킬 수 있거나, $R^2X$가 아미드인 경우에는 아민을 $R^2COOH$, EDCI 및 DMAP와 반응시킬 수 있다.

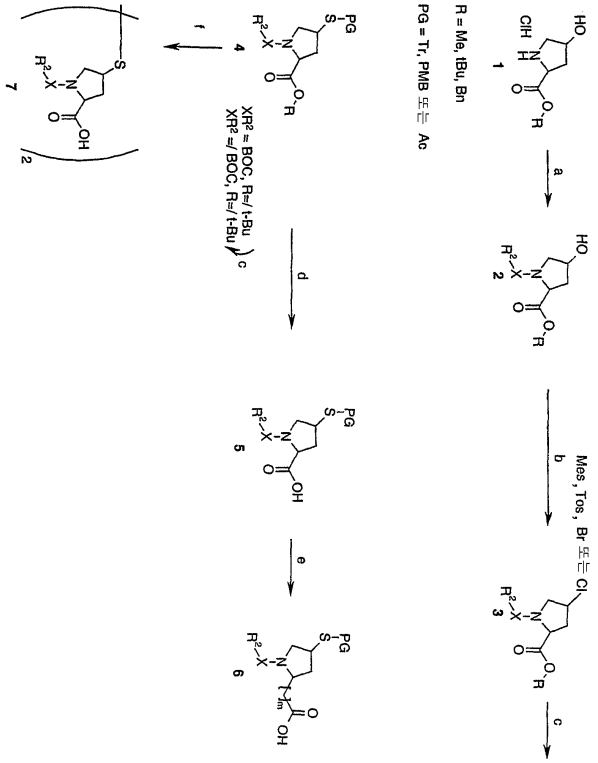
화학식 4의 에스테르(이때, PG는 아세틸이다)(단계 d)의 가수분해는 THF중에서 수성 수소화리튬으로 수행되거나(0℃ 내지 실온), 에탄올중에서 수소화나트륨으로 수행되어 화학식 5의 산을 수득하고, t-부틸 에스테르의 경우에서 비누화 반응은 $CH_2Cl_2$ 중에서 TFA로 수행될 수 있다.

화학식 5의 화합물을 화학식 6의 화합물로의 반응에 있어서, 아른트-아인스테르트 반응(Arndt-Eistert reaction)이 사용될 수 있다. 따라서, m이 1인 경우에는 0℃ 내지 실온에서 $CH_2Cl_2$ 중의 $(COCl)_2$ 및 촉매 DMF를 첨가하여 상응하는 산 클로라이드를 수득한 후 THF중의 트리메틸실릴디아조메탄 및 $CH_3CN$과 0℃ 내지 실온에서 반응시켜 상응하는 디아조에탄온을 수득하고 -25℃ 내지 실온에서 MeOH 및 THF중에서 은 벤조에이트를 사용하여 메틸 에스테르로 재배열한 후 THF중에서 수성 수산화리튬으로 에스테르 분열을 수행하거나(0℃ 내지 실온), 에탄올중에서 수소화나트륨으로 에스테르 분열을 수행하여 화학식 6의 화합물을 수득한다. m가 2인 경우, 화학식 5의 화합물을 상응하는 바인렙(Weinreb) 아미드(예를 들어, HCl·HNMeOMe, EDCI 및 HOBT)로 변환할 수 있고 알데하이드로 전환할 수 있다(THF중의 LAH, -78 내지 -30℃). 수득된 화합물은 호르너-에몬스(Horner-Emmons) 반응에 의해 전환된 후(예를 들어, THF중의 $(EtO)_2P(=O)CH_2COOEt$, NaH), 이중 결합을 환원시키고(예를 들어, MeOH중의 Mg), THF중에서 수성 수소화리튬(0℃ 내지 실온) 또는 수소화나트륨으로 에스테를 비누화 반응시켜 화학식 6의 화합물을 수득한다.

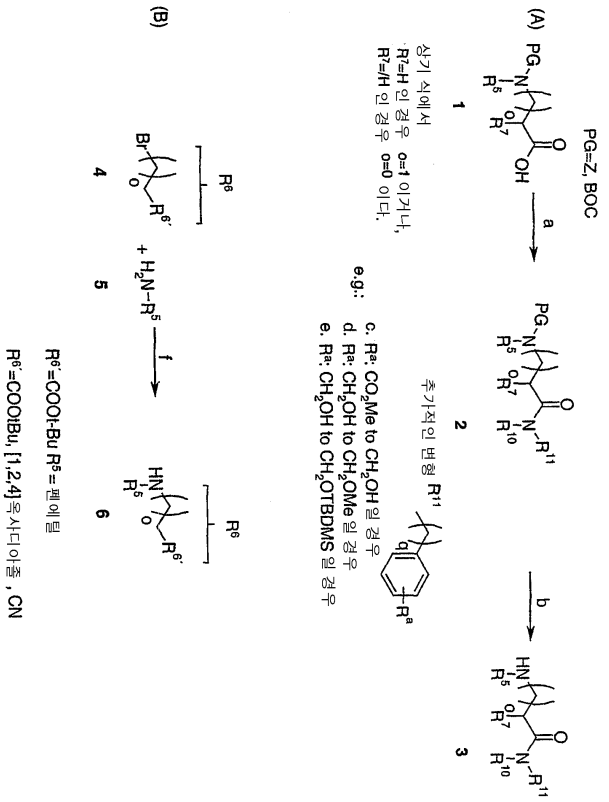
다른 $R^2X$에 대한 BOC 치환은 BOC-분열을 실시하고 아민을 상기 기재된 시약과 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

화학식 4의 S-아세틸 보호된 에스테르를 출발 물질로 사용하여 에스테르 및 티오에스테르 잔기를 THF중의 0.1M LiOH 또는 THF중의 1M NaOH로 비누화 반응시켜 티올을 수득하고 요오드 및 $CH_2Cl_2$ 중의 트리에틸아민 또는 $iPr_2NEt$와 반응시켜 화학식 7의 디설파이드-이산(단계 f, 반응식 1)을 수득하였다:

반응식 1



반응식 2



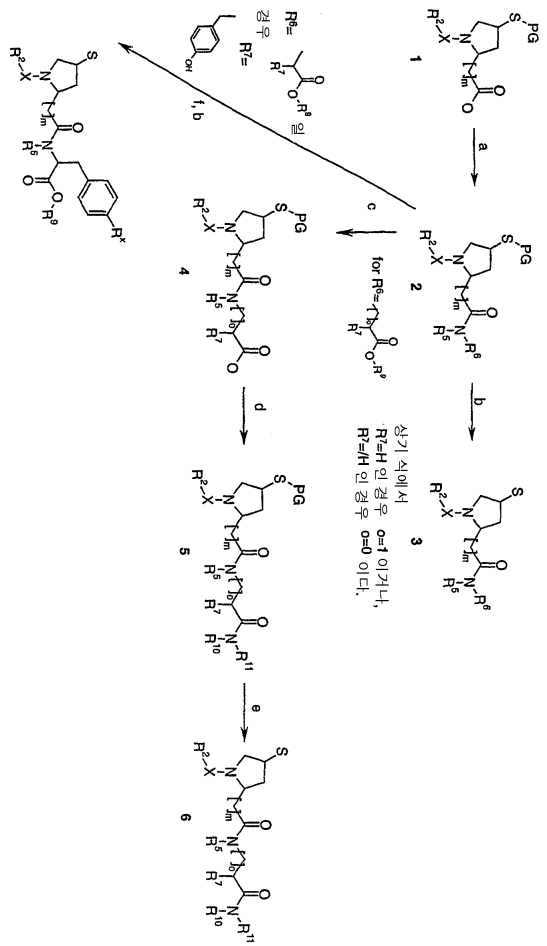

측쇄(A)는 반응식 1에 따라 제조된 산에 커플링시키기 전에 반응식 2의 a에 도시된 바와 같이 용이하게 조작될 수 있다. 적당하게 보호된 아미노산을 $CH_2Cl_2$ 중의 TPTU, 4-메틸모르폴린 및 적당한 아민 $NHR^{10}R^{11}$ 과 반응시키거나 DMF중의 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진, 4-메틸-모르폴린, 아민 $NHR^{10}R^{11}$ 및 4-디메틸아미노-피리딘과 반응시킬 수 있다. 다른 방법으로, 화학식 2의 아미드는 화학식 1의 산을 상응하는 염화물(예를 들어, 톨루엔중의 옥살릴 클로라이드) 또는 상응하는 혼합 무수물(예를 들어, DMF중의 이소부틸 클로로포르메이트 및 N-에틸모르폴린)로 전환한 후 목적하는 DMF중의 아민 $NHR^{10}R^{11}$ 과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 3의 보호된 아민은 BOC-보호의 경우에 $CH_2Cl_2$ 중에서 TFA와 반응시키고 Z-보호의 경우에 수소화함(예를 들어, 10% Pd/C, HCl의 존재하에 MeOH중에서 $H_2$, 또는 10% Pd/C, MeOH/$NEt_3$ 중에서 $H_2$)으로써 수득될 수 있다(단계 b).

측쇄의 추가적인 변형은 탈보호 전에 수행될 수 있다. 방향족 고리($R^a$)의 에스테르 잔기는 THF중에서 리튬 보로하이드라이드와 반응시킴으로써 하이드록시메틸기로 환원될 수 있다(50℃, 2시간, 단계 c). 이는 5 내지 실온에서 12시간 동안 DMF중에서 TBDMSCl 및 이미다졸을 사용하여 TBDMS 에테르로서 보호되거나(단계 d), 또는 DMF중에서 수소화나트륨 및 요오드화알킬과 반응시킴으로써 에테르로 전환될 수 있다(단계 e).

기타 아민은 반응식 2의 b에 도시된 경로를 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 4의 아민을 화학식 5의 보로 유도체로 알킬화하여 화학식 6의 상응하는 2급 아민을 수득한다(단계 f).

반응식 3



화학식 I의 화합물은 상기 반응식 3에서 도시된 바와 같이 화학식 1의 산 및 상응하는 아민 $NHR^5R^6$으로부터 제조될 수 있다. 화학식 2의 티오 보호된 아미드의 합성에 있어서, 몇 가지 방법이 적용될 수 있다: $CH_2Cl_2$중의 TPTU, NMM 또는 $iPr_2NEt$, $HNR^5R^6$ 또는 THF중의 EDCI, HOBT, $HNR_5R_6$, 산을 상응하는 염화물(예를 들어, DMF중의 옥살릴 클로라이드) 또는 상응하는 혼합 무수물(예를 들어, DMF중의 i-프로필- 또는 에틸 클로로포르메이트)로 도입한 후 DMF중의 $HNR^3R^4$와 반응시킴(단계 a).

티오 잔기의 탈보호(단계 b)는 PG가 p-메톡시벤질 또는 트리틸인 경우에 TFA중에서 트리에틸실란을 사용하여 수행될 수 있고 PG가 아세틸인 경우에 THF/물중에서 수소화 리튬 또는 THF중에서 나트륨 알콜레이트를 사용하여 수행될 수 있다.

PG가 단독 2량체인 경우에 2,2,2-트리-플루오로에탄올중에서 트리-n-부틸포스핀 및 물을 사용하거나 MeOH, THF중에서 DTT, 2M 수성 $K_2CO_3$을 사용하여 디설파이드 분열을 실시하여 화학식 3의 티올을 수득한다.

$R^2X$가 BOC인 경우 최종 $R^2X$는 BOC 탈보호(예를 들어, 0℃ 내지 실온에서 TFA, $CH_2Cl_2$)에 의해 도입되어 추가로 변형될 수 있는 아민을 수득한다.

$R^2X$가 카바메이트인 경우 상기 아민을 (a) $R^2OH$, $Cl_3COCl$ 및 퀴놀린(클로로포르메이트의 형성)과 반응시킨 후 NaH와 반응시킬 수 있다. $R^2X$가 설폰아미드인 경우 출발 화합물을 실온에서 $Cl_2CH_2$ 중의 $R^2SO_2Cl$, $(i-Pr)_2EtN$ 및 촉매 DMAP와 반응시킬 수 있다. $R^2X$가 우레아인 경우 출발 화합물을 실온에서 EtOH중에서 이소시아네이트와 반응시킬 수 있다. $R^2X$가 알킬화 우레아인 경우 출발 화합물을 실온에서 EtOH중에서 이소시아네이트와 반응시킨 후 0℃ 내지 실온에서 상응하는 알킬할로게나이드 및 K-OtBu와 반응시킬 수 있다. $R^2X$가 아미드인 경우 출발 화합물을 $R^2COOH$, EDCI 및 DMAP와 반응시키거나(무수물 형성, 후속적으로 출발 아민의 첨가, -10℃ 내지 실온), 실온에서 $R^2COOH$, EDCI 및 DMAP와 반응시킬 수 있다. $R^2X$가 설파미드인 경우($R^3$이 $NH_2$인 경우) 아민을 과량의 트리에틸아민의 존재하에 디옥산중에서 설파모일 클로라이드와 반응시킬 수 있다. 설파모일 클로라이드는 0℃ 내지 실온에서 $R^2NH_2$와 클로로설폰산을 $CH_2Cl_2$ 중에서 반응시킨 후 75℃에서 $PC1_5$와 톨루엔중에서 반응시킴으로써 합성될 수 있다. 다른 방법으로, 설파모일 클로라이드는 0 내지 65℃에서 $R^2NH_2$ 및 설푸릴 클로라이드를 사용하여 아세토니트릴중에서 합성될 수 있다. $R^2X$가 알킬화 설파미드인 경우($R^{13}$이 H가 아닌 경우) 설파미드 $R^2SONH-$를 0℃ 내지 실온에서 DMF중에서 NaH 및 할로겐화알킬와 반응시킬 수 있다.

$R^6$이 시아노 잔기를 포함하는 경우 0℃ 내지 실온에서 TFA중에서 트리에틸 실란과 반응시키면 아미드 부수물을 환원시켜 S-PMB-에테르 분열이 발생한다. 선택적인 티오 탈보호는 0℃에서 15분동안 TFA중에서 트리에틸 실란으로 수행될 수 있다. $R^6$에서 잔기의 추가적인 변형은 DMF중에서 70 내지 120℃에서 아지드화나트륨 및 염화암모늄과 반응한 후 상기 기재된 바와 같이 탈보호(예를 들어, TFA, $Et_3SiH$, 환류)를 실시함으로써 시아노 잔기를 테트라졸로 변환시키는 것일 수 있다.

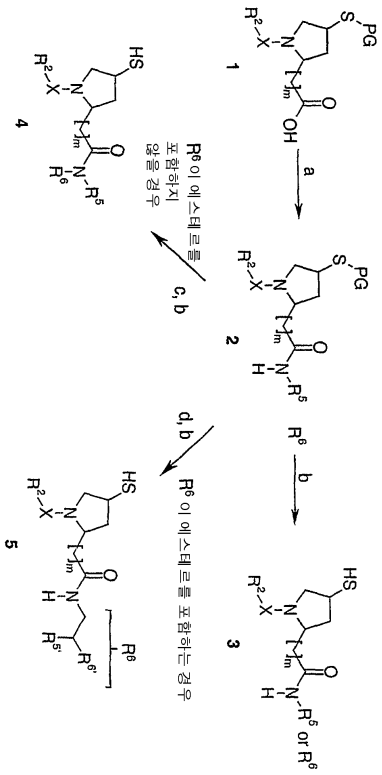
$R^6$이 $R^8$이 $-OR^9$인 화학식 II인 경우 측쇄의 추가적인 변형은 THF중에서 수소화리튬을 사용하여 에스테르 비누화 반응시킨 후 전술된 방법(단계 c, d, 반응식 3)의 하나에 의해 아민 $HNR^{10}R^{11}$로 아미드 형성함으로써 수행될 수 있다. 화학식 5의 화합물은 상기 기재된 방법에 따라 탈보호될 수 있다(단계 e 및 단계 b 참조).

잔기 $R^7$ 또는 $R^{11}$ 중 하나가 에스테르를 포함하는 경우, 이는 S-탈보호(S-PMB 또는 S-Tr의 경우) 전에 가수분해되거나 THF중에서 수산화리튬 또는 THF중에서 수산화나트륨을 사용하여 단독 2량체에 대하여 가수분해될 수 있다.

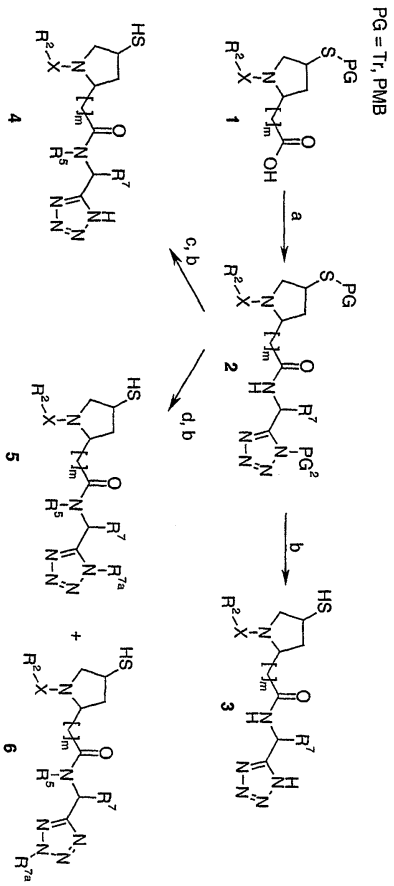
$R^{11}$의 변형에 대한 추가적인 방법은 에스테르를 메틸하이드록시기(예를 들어, THF중의 리튬 보로하이드라이드)로 환원시키거나, 또는 당해 분야에 공지된 방법(예를 들어, HF 아세토니트릴, $CH_2Cl_2$)에 따라 알콜 잔기를 탈보호함을 포함한다. 상기 알콜은, 예를 들어 THF, DMF 또는 t-부틸 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트중의 수소화나트륨, 할로겐화 알킬과 $CH_2Cl_2$, c-헥산 또는 $CCl_4$중의 트리플산을 사용하여 알킬화되거나 되지 않을 수 있다.

타이로신의 하이드록시 잔기는 화학식 2의 화합물을, $R^{12}Y$가 설폰아미드인 경우 실온에서 $CH_2Cl_2$ 중의 $R^{12}SO_2Cl$, $(i-Pr)_2EtN$ 또는 촉매 DMAP와 반응시키고, $R^{12}Y$가 카바메이트인 경우 THF 또는 $CH_2Cl_2$ 중의 $R^{12}OCOCl$, 피리미딘 또는 $(i-Pr)_2EtN$과 반응시키고, $R^{12}Y$가 우레아인 경우 출발 물질을 실온에서 EtOH중의 이소시아네이트와 반응시키고, $R^{12}Y$가 아미드인 경우 -10℃ 내지 실온에서 $R^{12}COOH$, EDCI 또는 DMAP과 반응시키고, $R^{12}Y$가 에스테르인 경우 반응성 할로겐화 알킬 또는 할로겐화 아릴알킬과 반응시킴으로써 추가로 조작될 수 있다. S-PMB 및 S-Tr에 대하여 티오 잔기를 트리에틸실란 및 TFA로 탈보호하고 2,2,2-트리-플루오로에탄중의 트리-n-부틸포스핀 및 물, 또는 MeOH 및 THF중의 DTT 및 2M 수성 $K_2CO_3$으로 디설파이드 분열을 실시하여 화학식 7의 화합물을 수득한다(단계 f, b). 도한, A가 $-CONR^5R^6$인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 4에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 1의 산을 THF중에서 아민 $H_2NR^5$ 또는 $H_2NR^6$, EDCI 또는 HOBT와 반응시키거나 상기 기재된 아미드 형성에 대한 다른 방법중의 하나를 사용하여 반응시킨 후 티오 잔기를 TFA중에서 환류하여 트리에틸실란으로 탈보호할 수 있다(단계 a, b). 2차 치환기를 알킬화에 의해 도입할 수 있다. 그러므로, 화학식 2의 아미드를 DMF중에서 $R^5$-할로겐화물 및 수소화나트륨과 반응시켜 TFA중에서 트리에틸실란으로 S-Tr 또는 S-PMB 탈보호한 후 하기 화학식 4의 아미드를 수득한다. $R^6$이 에스테르를 포함하는 경우 α-알킬화하면 측쇄 A(예를 들어, THF중에서 a. LiHMDS, b. $R^5$-Br)가 변형된다. 탈보호하여 화학식 5의 아미드를 수득할 수 있다(단계 d, b).

반응식 4



반응식 5




테트라졸 유도체는 하기 반응식 5에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. THF중에서 아미노테트라졸, HOBT 또는 EDCI와 반응시킨 후 $CH_2Cl_2$ 중에서 DBU와 반응시키거나 상기 기재된 방법중의 하나를 사용함으로써 화학식 1의 산을, 테트라졸 잔기를 포함하는 화학식 2의 아미드로 변형될 수 있다(단계 b). 테트라졸아미노 유도체의 합성은, 예를 들어 문헌[Sephane De Lombaert, Preparation of tetrazolylalkylaminomethylphosphonates as neutral endopeptidase inhibitors. US 5273990 A 931228] 또는 [S. De Lombaert et al., J. Med Chem.,43, 488-504 , 2000] 및 이들 문헌에 인용된 문헌을 참조한다. 테트라졸 잔기는 측쇄(예를 들어, $PG^2$는 $CH_2CH_2CN$이다)의 도입 전에 보호되거나 화학식 2의 아미드(예를 들어, 아세톤중의 4-메톡시벤질클로라이드, NaI 또는 $Et_3N$)를 조작함으로써 보호될 수 있다.

$PG^2$ - 탈보호된 테트라졸(예를 들어, DMF중의 수소화나트륨 또는 할로겐화 알킬)을 포함하는 화학식 2의 아미드를 알킬화하여 티오 및 테트라졸 잔기를 탈보호(예를 들어, 트리에틸실란, TFA, 80℃)한 후 화학식 3의 화합물을 수득한다(단계 c, b).

화학식 2의 보호되지 않은 테트라졸 유도체($RG^2$는 H이다)의 경우에서, DMF중에서 수소화나트륨 또는 할로겐화 알킬을 사용하여 알킬화하여 분리되고 탈보호(예를 들어, 트리에틸실란, TFA, 80℃)될 수 있는 이중 알킬화된 위치 이성질체의 혼합물을 수득하고 화학식 5 및 화학식 6의 화합물을 수득할 수 있다(단계 d, b).

잔기 $R^2X$에서 변형의 다른 방법은 하기 반응식 6에 도시된다.

화학식 1의 메틸설폰아미드를 LDA와 반응시킨 후, 예를 들어 벤질브로마이드로 알킬화하고, 이어서 화학식 2의 아미드로 변환시킨 후 THF중에서 $NHR^5R^6$, HOBT 또는 EDCI와 반응시키거나 아미드 형성에 대하여 상기 기재된 임의의 기타 방법으로 반응시켰다(단계 a, b). LiHMDS로 알킬화한 후, 예를 들어 벤질브로마이드와 반응시킨 후 화학식 4의 아미드로 변환시킬 수 있다. 둘 모두의 경우에서, 티올 탈보호는 TFA중에서 트리에틸실란으로 수행될 수 있다.

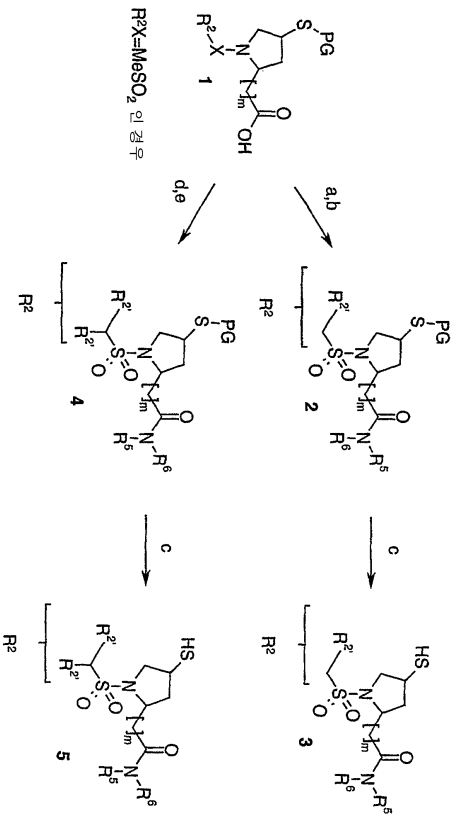
다른 합성 경로는 하기 반응식 7에 도시되어 있으며, 아미드 형성은 티오 잔기의 도입 전에 수행된다. 화학식 1의 산을 $CH_2Cl_2$ 및 NMM중에서 TPTU로 미리 활성화시키거나 $CH_2Cl_2$ 중에서 EDCI, $CH_2Cl_2$ 또는 NMM과 반응시킨 후 아민 $NHR^3R^4$와 반응시키거나 전술한 반응식에서 기재된 임의의 기타 아미드 형성을 실시한다. 구조의 반전(메실레이트를 경유함)을 위해서 생성된 화학식 2의 알콜을 톨루엔중의 $MeSO_3H/Ph_3P$, DIAD 또는 DEAD(실온 내지 80℃)와 반응시키거나 THF중의 LiBr, DEAD 또는 $Ph_3P$(4℃ 내지 실온)와 반응시키거나 (클로라이드를 경유하는 경우) $CH_2Cl_2$ 중의 $Ph_3P$ 및 $CCl_4$ (3℃ 내지 실온)와 반응시켰다. 구조가 유지되는 경우(메실레이트 또는 토실레이트를 경유하는 경우), 화학식 2의 알콜은 $CH_2Cl_2$ 중에서 $MeSO_2Cl$, 피리딘 및 DMAP, 또는 TosCl, 피리딘 및 DMAP(0℃ 내지 실온)와 반응하여 화학식 3의 화합물로 변환될 수 있다.

화학식 4의 상응하는 보호된 티오 화합물를, 예를 들어 칼륨중에서 칼륨 티오아세테이트와 반응시킴으로써 변환시킬 수 있다.

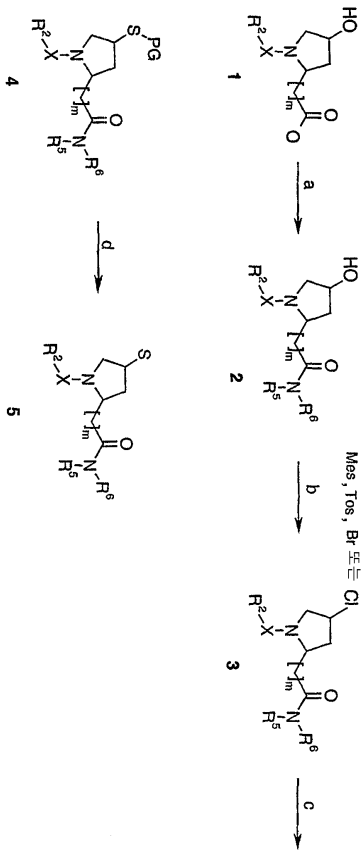
$R^2X$ 잔기의 추가적인 변형이 바람직하다면, $R^2X$가 BOC인 경우 탈보호는 $CH_2Cl_2$ 중에서 TFA로 수행된 후 반응식 1 및 3에서 반응을 위해 기재된 시약과 반응시킴으로써 유리된 아민을 추가로 변형시킬 수 있다.

화학식 4의 티오에스테르는 THF중에서 0.1M 수소화리튬 또는 THF중에서 1M 수소화나트륨과 반응시키거나 THF중에서 나트륨 알칸올레이트와 반응시킴으로써 분열하여 화학식 5의 화합물을 수득한다.

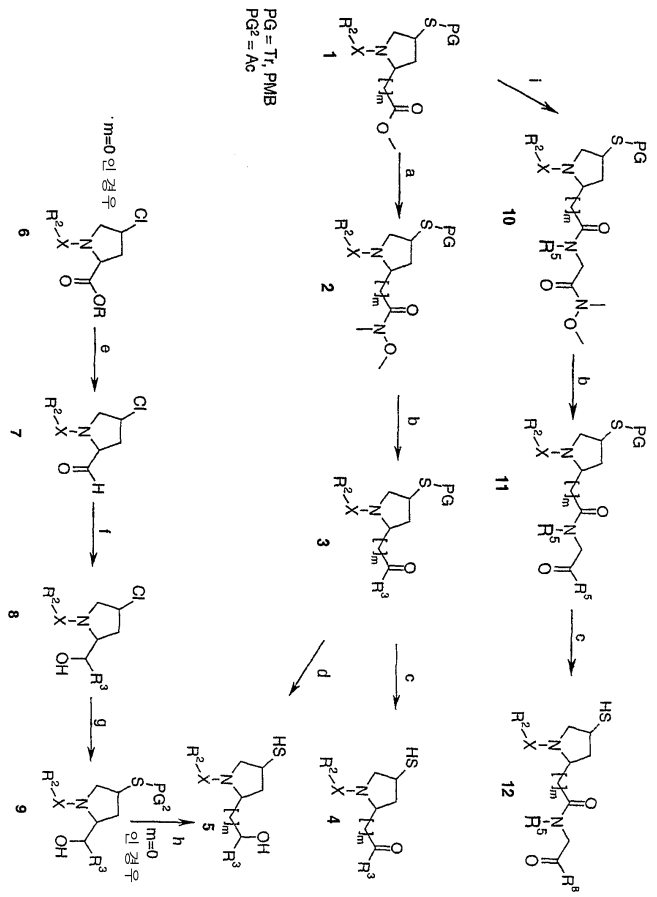
반응식 6



반응식 7



반응식 8



화학식 I(이때, A는 -C(O)-R$^3$ 또는 -CH(OH)-R$^4$)의 케톤 및 알콜은 상기 반응식 8에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 또한, 반응식에서 R$^3$의 기는 상기 기재된 바와 같이 R$^4$에 대한 정의를 포함한다. 톨루엔중의 NHMeOMe·HCl 또는 $Me_3Al$(과량)에 의해 화학식 1의 출발 산을 바인렙 유도체로 변환시키거나, 또는 화학식 1의 산을 실온에서 DMF중의 TPTU 또는 휴니그 염기(Huenig's base)로 미리 활성화시킨 후 NH(OMe)Me와 반응시킬 수 있다.

R$^2$X가 BOC인 경우 최종 R$^2$X는 BOC 탈보호(예를 들어, 0℃ 내지 실온에서 TFA 또는 $CH_2Cl_2$)에 의해 도입되어 반응식 1 또는 3에서의 화합물에 대하여 기재된 시약중의 하나와 추가로 반응할 수 있는 아민을 수득한다.

화학식 2의 바인렙 유도체를 금속 유기 화합물(예를 들어, -25℃ 내지 실온에서 THF중의 R$^3$MgBr 또는 THF중의 R$^3$Li)과 반응시켜 화학식 3의 S-보호된 케톤을 수득한다. 탈보호는 아세토니트릴중에서 DMSO 또는 $Me_3SiCl$을 사용하여 상응하는 디설파이드로 산화한 후 메탄올중에서 탄산칼륨의 존재하에 DTT를 사용하거나 TFA중에서 트리에틸실란을 사용하여 디설파이드 분열함으로써 수행되어 화학식 4의 케톤을 수득할 수 있다. 화학식 5의 알콜로의 탈보호 및 환원은 $CH_2Cl_2$ 중에서 $iPr_3SiH$ 또는 TFA를 사용하여 수행될 수 있다.

화학식 12의 유형의 케톤의 합성에 있어서(단계 i, b, c), 화학식 1의 산을 실온에서 DMF중의 TPTU 또는 휴니그 염기로 미리 활성화시킨 후 $NHR^5CH_2NH(OMe)Me$와 반응시킴으로써 화학식 10의 상응하는 바인렙 유도체로 변환시킬 수 있다. 목적하는 케톤은 화학식 10의 바인렙 유도체를 금속 유기 화합물(예를 들어, -25℃ 내지 실온에서 THF중의 $R^3MgBr$ 또는 THF중의 $R^3Li$)과 반응시킨 후 TFA중에서 트리에틸실란을 사용하여 탈보호함으로써 제조될 수 있다.

다른 방법으로, 화학식 5(m이 0인 경우)의 알콜은 화학식 6의 에테르를 에스테르화학식 7의 알데하이드(예를 들어, -78℃에서 톨루엔 및 THF중의 디-이소부틸알루미늄 하이드라이드, 단계 e)로 선택적으로 환원시킨 후 금속 유기 화합물(예를 들어, -25℃ 내지 실온에서 THF중의 $R^3MgBr$ 또는 THF중의 $R^3Li$, 단계 f)과 반응시켜 부분입체 이성질체의 혼합물로서 화학식 8의 알콜을 수득함으로써 제조될 수 있다. $R^3$이 삼중 결합을 포함하는 경우 이는 환원되거나 환원될 수 없다($H_2$/Pd/C, 1 atm). 보호된 티오 잔기의 도입에 있어서, 화학식 8의 화합물은 100℃에서 2.5시간동안 DMF중에서 칼륨 아세테이트와 반응할 수 있다. 부분입체 이성질체를 분리한 후 단일 화합물은 EtOH중에서 1N LiOH와 반응함으로써 S-Ac 전구약물로부터 유리된다(단계 h).

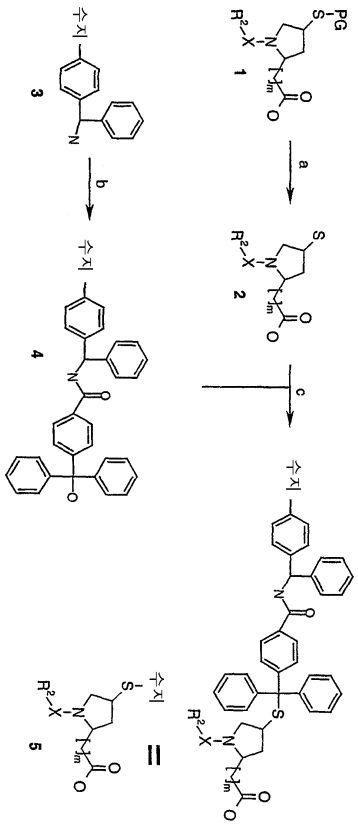
화학식 I의 화합물의 제조에 있어서, 하기 반응식 9 및 10-수지 합성의 반응 경로는 다음과 같을 수 있다. 하이드록시프롤린으로부터 화학식 1의 출발 물질의 합성은 반응식 1에 기재되어 있다. 30분동안 환류에 의해 TFA 또는 트리이소프로필 탈보호하여 화학식 2의 티올을 수득한다(단계 a). 최종 $R^2X$는 수지에 부착되기 전에 또는 수지상에서 케톤을 제조한 후 도입될 수 있다(반응식 10). 2번째의 경우에 있어서, $R^2X$는 이상적으로는 FMOC를 포함한다. 이는 무산 불안정한 보호기(예를 들어, $R^2X$가 FMOC인 경우 먼저 실온에서 $CH_2Cl_2$중의 40% TFA로 BOC-탈보호를 선택적으로 실시한 후 염기로서 디옥산/물중의 Fmoc-OSu 및 $NaHCO_3$과 반응시킴)에 대하여 당해 분야에 공지된 방법, 및 예를 들어 문헌[M. Bodanszky and A. Bodanszky, " The Practice of Peptide synthesis" , Springer Verlag, Berlin, 1984]에 기재된 방법에 의해 화학식 1의 출발 산의 $R^2X$(=BOC)로부터 제조될 수 있다.

수지는 다음과 같이 제조될 수 있다(반응식 9의 단계 b): 연결제 4-(α,α-디페닐하이드록시메틸)벤조산은 DMF중에서 TPTU 또는 디이소프로필에틸아민을 사용하여 활성화되고 화학식 3의 벤즈하이드릴아민 수지에 첨가된다. 이어서, 화학식 4의 수지를 $CH_2Cl_2$ 또는 TFA중에서 화학식 2의 티올과 반응시켜 화학식 5의 수지 부하된 출발 물질을 수득하였다.

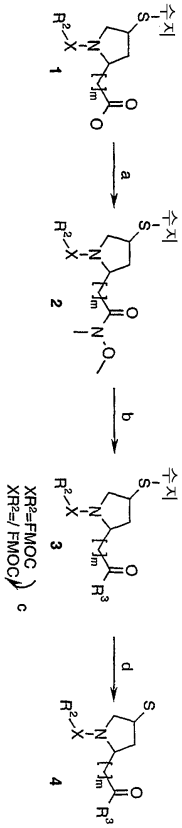
화학식 I의 최종 화합물의 합성은 반응식 10에 기재되어 있다: 화학식 1의 산을 미리 활성화시킨 후(실온에서 DMF중에서 TPTU 또는 휴니그 염기), $NH(OMe)Me$와 반응시킴으로써 화학식 1의 수지 결합산을 화학식 2의 상응하는 바인렙 유도체로 변환된다. 화학식 2의 화합물을 유형 $R^5MX$의 금속 유기 화합물과 반응시켜 실온에서 $CH_2Cl_2$중에서 TFA 또는 $iPr_3SiH$와 반응시킴으로써 분리될 수 있는 화학식 3의 수지 결합된 케톤을 수득하였다(단계 d).

$R^2$의 추가적인 변형은 $R^2X$가 FMOC인 경우 수지의 화합물을 분리하기 전에 수행될 수 있다. 따라서, 화학식 2의 FMOC 보호된 화합물을 DMF중에서 20% 피페리딘과 반응시킨 후 반응식 1 및 3에서 합성에 대하여 기재된 방법에 의해 새로운 $R^2X$를 도입한다.

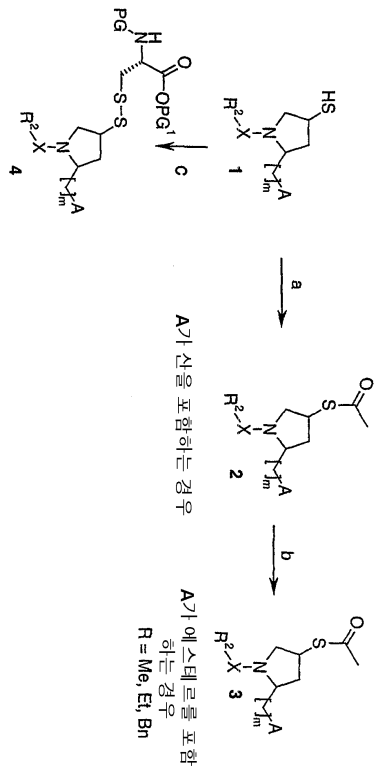
반응식 9



반응식 10



반응식 11




전구약물의 제조(반응식 11)는 화학식 1의 티올을 상응하는 무수물 또는 산 클로라이드(예를 들어, 실온에서 $CH_2Cl_2$ 중의 $Ac_2O$/피리딘 또는 $CH_2Cl_2$ 중의 AcCl/피리딘(단계 a))와 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 잔기 A가 카복실산을 포함할 경우 이는 에스테르(예를 들어, 알콜, EDCI, DMAP, $CH_2Cl_2$, 단계 b)로 전환될 수 있다.

디설파이드 유도체는 단계 c에 도시된 바와 같이 DMF중에서 화학식 1의 티올을 Ac-Cys(NPys)-OH와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

메탈로프로테아제 활성, 특히 아연 가수분해 효소 활성을 억제하는 작용을 기초로 하여, 화학식 I의 화합물은 혈관 수축의 발생률 증가와 관련된 질환을 치료하고 예방하기 위한 약제로서 사용될 수 있다. 이러한 질환의 예로는 고혈압, 관상 동맥 질환, 심부전, 신장 및 심근 허혈, 신부전, 투석, 대뇌 허혈, 심근 경색, 편두통, 거미막하 출혈, 레이노 증후군 및 폐 고압이 있다. 또한, 이들은 아테롬성 동맥 경화증, 풍선-유도 혈관 확장 후의 재발 협착증의 예방, 염증, 위 및 십이지장 궤양, 하퇴 궤양, 그램 음성 패혈증, 쇼크, 사구체 신염, 신산통, 녹내장, 천식에 사용될 수 있고 당뇨 합병증, 사이클로스포린 투여로 인한 합병증뿐만 아니라 엔도텔린 활성과 관련된 기타 질환을 치료하고 예방하는데 사용될 수 있다.

메탈로프로테아제 활성, 특히 아연 가수분해 효소 활성을 억제하는 화학식 I의 화합물의 능력은 당해 분야의 숙련자들에게 공지되어 있는 다양한 시험관내 및 생체내 분석법에 의해 증명될 수 있다.

(A) 세포 배양

안정한 인간 배꼽 정맥 내피 세포 주(ECV 304)를 빽빽하게 자랄 때까지 기재된 바와 같은 " 세포 공장" 에서 배양하였다(문헌[Schweizer et al., Biochem. J.,328, 871-878, 1997] 참조). 빽빽하게 자랐을 때 세포를 트립신/EDTA 용액으로 분리시키고 저속으로 원심 분리하여 수거하였다. 세포 펠렛을 인산염 완충된 식염수(pH 7.0)로 1회 세척하고 사용할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

(B) ECV 304 세포로부터 ECE의 용해

달리 지시되지 않는다면, 모든 방법은 0 내지 4℃에서 수행하였다. $1\times10^{9}$개 세포의 세포 펠렛을 완충액 A(5mM $MgCl_2$, 100μM PMSF, 20μM E64 및 20μM 류펩틴을 포함하는 20mM 트리스/HCl, pH 7.5)(50㎖)중에 현탁시키고 초음파 처리하였다. 생성된 세포의 균질화물을 60분동안 $100,000g_{av}$에서 원심 분리하였다. 상청액을 폐기하고 생성된 막 펠렛을 완충액 A(50㎖)중에 균질화시키고 전술한 바와 같이 원심 분리하였다. 완충액 A중의 막 분획을 2회 반복하여 세척하였다. 최종 막 생성물을 완충액 B(완충액 A + 0.5% 트윈(Tween) 20(v/v), 0.5% CHAPS(w/v), 0.5% 디지토닌(Digitonin)(w/v))(50㎖)중에 균질화시키고 4℃에서 2시간동안 교반하였다. 이어서, 생성된 막 단편을 전술한 바와 같이 침강시켰다. 용해된 ECE를 함유한 생성된 투명한 상청액을 사용할 때까지 -120℃에서 1.0㎖의 분취량으로 저장하였다.

(C) ECE 분석

분석법은 인간 big ET-1로부터 ET-1의 생성을 측정하는 것이다. 다수의 시료를 평가하기 위해서 96 웰 플레이트에서 수행되는 분석법을 고안하였다. 특이적으로 개발되고 최적화된 피복 기법을 사용하여 효소 반응 및 생성된 ET-1의 방사선 면역 검정법을 동일한 웰에서 수행하였다.

(D) 플레이트의 피복

플루오로눈크 맥시소프 화이트(Fluoronunc Maxisorp White; 코드 437796) 96 웰 플레이트를, UV 스트라타링커(Stratalinker) 2400(스트라타진(Stratagene))에서 30분동안 1J로 방사선 조사하였다. 이어서, 96 웰 플레이트를 1개의 웰 당 단백질 A 용액(0.1M $Na_2CO_3$, pH 9.5중의 2 μg/㎖)(300μℓ)으로 충진하고 4℃에서 48시간동안 항온 처리하였다. 피복된 플레이트는 사용할 때까지 4℃에서 3주 이하로 저장할 수 있다.

사용하기 전에 단백질 A 용액을 폐기하고, 플레이트를 0.1M $Na_2CO_3$, pH 9.5 중의 0.5% BSA로 4℃에서 2시간동안 차단하였다.

2차 증류수로 플레이트를 세척하여 ECE 분석을 수행하도록 준비하였다.

(E) 선별법

시험 화합물을 용해시키고, DMSO로 희석하였다. DMSO(10μℓ)를 웰에 배치한 후 big ET-1(200ng)을 함유하는 분석용 완충액(50mM 트리스/HCl, pH 7.0, 1μM 티오르판, 0.1% $NaN_3$ 및 0.1% BSA)(125μℓ)을 첨가하였다. 효소 반응은 용해된 ECE(분석용 완충액으로 1:30 내지 1:60(v/v)배로 희석함)(50μℓ)를 첨가함으로써 개시되었다. 효소 반응은 37℃에서 30분동안 수행되었다. 효소 반응은 150mM ETDA(10μℓ, pH 7.0)를 첨가함으로써 정지되었다.

방사선 면역 검정법:

ET-1 RIA는 전술한 바와 같이 원칙적으로 수행하였다(문헌[Loffler, B.-M. and Maire, J.-P., Endothelium 1, 273-286, 1994] 참조). EDTA 중지된 효소 반응 혼합물을 함유하는 플레이트에, 20000 cpm(3-($^{125}$I)Tyr)-엔도텔린-1을 함유하는 분석용 완충액(25μℓ) 및 ET 특이적 항혈청 AS-3(분석용 완충액을 사용하여 1:1000으로 희석함)(25μℓ)을 첨가하였다. 플레이트를 4℃에서 혼합하면서 밤새 항온 처리하였다. 이어서, 액상을 플레이트 세척기로 흡입하고, 플레이트를 2차 증류수로 1회 세척하였다. 세척된 플레이트에 섬광 칵테일(cocktail)(마이크로신트(Microscint) 40 LSC-칵테일, 패커드(Packard), 코드 6013641)(200μℓ)을 첨가하고 플레이트를 탑계수기(Topcount)에서 1개의 웰 당 2분동안 계수하였다.

표준 곡선은 최종 농도가 0 내지 3000pg ET-1/웰인 합성 ET-1을 사용하여 플레이트에서 생성되었다. 모든 플레이트에서 최대 ECE 활성(DMSO(10㎕)의 존재하에) 및 ET-1 면역활성(10mM EDTA 또는 포스포르아미돈(100μM)의 존재하에)의 기저 생산율에 대한 조절을 수행하였다. 분석은 3회 반복하였다.

(F) 동적 분석법

사용된 ECE 제제 뿐만 아니라 상이한 ECE 억제제의 동적 특성(즉, Km, Ki)을 분석법에서 사용된 기질 농도를 변화시킴으로써 측정하는데 전술한 분석 형식을 사용할 수 있다.

(G) 세포계 ECE 분석법

인간 ECE-1c는 기재된 바와 같이 MDCK 세포에서 안정하게 발현되었다(문헌[Schweizer, Biochem. J.,328, 871-878, 1997] 참조). 습한 대기/$CO_2$ (19:1) 분위기하에서 10%(v/v) 소 태아의 혈청(FBS), 제네티신(0.8 mg/㎖), 페니실린(100 i.u./㎖) 및 스트렙토마이신(100 ㎍/㎖)으로 보충된 둘베코 개질된 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium; DMEM)중에서 세포를 24 웰 플레이트에서 빽빽하게 자랄 때까지 배양하였다. ECE 분석 전에 배지를 DMEM-HBSS 1:1(0.5㎖) 및 0.1%(w/v) BSA로 보충된 10mM HEPES(pH 7.0)으로 대체하였다. 1%의 최종 농도에서 억제제를 DMSO에 첨가하였다. 효소 반응은 0.42μM 인간 big ET-1를 첨가함으로써 개시되고 항온기에서 37℃에서 1.5시간동안 수행되었다. 항온 처리가 종료되었을 때 배양용 배지를 신속하게 회수하여, 전술한 바와 같이 제조된 ET-1에 대한 방사선 면역 검정법에 의해 분취량을 분석하였다.

ECE 선별 분석법은 포스포르아미돈($IC_{50}$ 0.8±0.2μM) 및 CGS 314447($IC_{50}$ 20±4nM)의 특징적인 억제제 상수를 측정함으로써 확인하였다(문헌[De Lombaert, Stephane; Stamford, Lisa B.; Blanchard, Louis; Tan, Jenny; Hoyer, Denton; Diefenbacher, Clive G.; Wei, Dongchu; Wallace, Eli M.; Moskal, Michael A.; et al., Potent non-peptidic dual inhibitors of endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase 24.11. Bioorg., Med. Chem. Lett.,7(8), 1059-1064, 1997] 참조). 2개의 억제제는 상이한 분석용 프로토콜로 측정되지만 문헌에 기재된 것과 거의 상이하지 않은 $IC_{50}$ 값으로 측정되었다. 모든 세포계 분석법에 있어서, 포스포르아미돈의 $IC_{50}$ 은 4μM이었다. 이러한 분석치는 보다 생리학적 조건하에, 예를 들어 ECE가 정상 혈장 막 환경에서 함몰되는 경우, 억제제의 억제 역가에 대한 부가적인 정보를 제공하였다. 선별 분석법은 NEP24.11의 작용에 의한 임의의 잠재적 big ET-1 열화를 차단하기 위해 1μM 티오르판의 존재하에서 수행되었음을 언급하는 것이 중요하다. 티오르판의 존재 또는 부재하에서 ET-1 생산율을 측정하는 경우, 예비 시험에서는 MDCK-ECE-1c 감염된 세포에서는 임의의 NEP 활성이 존재하지 않았다. 후속적인 시험에서, 어떠한 티오판도 배양용 배지에 첨가하지 않았다.

상기 방법에 따라, 본 발명의 화합물은 방사선 면역 검정법(ECE-억제에 대하여 E)에서 약 5nM 내지 약 1000μM의 $IC_{50}$ 값을 나타낸다. 바람직한 화합물은 5nM 내지 1000nM의 값을 나타낸다.

상기한 바와 같이, 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 및 경우에 따라 하나 이상의 기타 치료상 유용한 물질을 생약 투여 형태로 형성함을 포함하는 약제의 제조 방법과 같이 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제도 또한 본 발명의 목적이다.

약학 조성물은, 예를 들어 정제, 피복정, 당의정, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액으로 경구 투여될 수 있다. 또한, 예를 들어, 좌제를 사용하여 직장으로 투여될 수 있거나; 예를 들어, 연고, 크림, 젤 또는 용액을 사용하여 국부 또는 경피 투여될 수 있거나; 예를 들어, 주사 용액을 사용하여 비경구 투여될 수 있다.

정제, 피복정, 당의정 또는 경질 젤라틴 캡슐의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물은 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제와 혼합될 수 있다. 정제, 당의정 또는 경질 젤라틴 캡슐에 대한 적당한 부형제의 예로는 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석 또는 스테아르산 또는 그의 염이 포함된다.

연질 젤라틴 캡슐과 함께 사용하기에 적당한 부형제로는, 예를 들어 식물성유, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이 포함되며, 활성 성분의 특성에 따라 연질 젤라틴 캡슐에 있어서는 부형제가 전혀 필요하지 않을 수도 있다.

용액 및 시럽의 제조에 있어서, 사용될 수 있는 부형제로는, 예를 들어 물, 폴리올, 사카로스, 전화당 및 글루코스가 포함된다.

주사용 용액에 있어서, 사용될 수 있는 부형제로는, 예를 들어 물, 알콜, 폴리올, 글리세린 및 식물성유가 포함된다.

좌제 및 국부 또는 경피 적용에 있어서, 사용될 수 있는 부형제로는, 예를 들어 천연유 또는 경화유, 왁스, 지방 및 반고체 또는 액체 폴리올이 포함된다.

또한, 약학 조성물은 방부제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 방향제, 삼투압 조정 염, 완충액, 피복제 또는 산화방지제를 포함할 수 있다. 또한, 이들은 기타 치료상 유용한 제제를 함유할 수 있다.

화학식 I의 화합물이 효과량으로 투여되는 투여량은 특이적 활성 성분의 특성, 환자의 연령과 요구사항, 및 투여 방식에 따라 좌우된다. 투여량은 일반적으로 하루에 체중 1kg 당 0.1 내지 100mg으로 고려될 수 있지만 지시에 따라 인용된 상한치는 초과될 수 있다.

하기 구체적인 실시예는 본 발명의 실시를 보조하기 위한 지침으로 제공된 것으로 본 발명의 범주를 한정하고자 하는 것은 아니다.

## 실시예

### 일반적인 주 및 약어

약어:

식염수: aq: 수성; NaCl의 포화 수용액; $CH_2Cl_2$: 디클로로메탄; DBU: 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔; DCHA: 디사이클로헥실아민; DEAD: 디에틸아조디카복실레이트; DIAD: 디이소프로필 아조디카복실레이트; DIEA: 디이소프로필 에틸아민; DMA: 디메틸 아세트아미드; DMAP: 4-디메틸아미노피리딘; DMF: 디메틸 포름아미드; DMSO: 디메틸설폭사이드; DTT: 1,4-디티오-DL-트레이톨; EDCI: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드·하이드로클로라이드; $Et_2O$: 디에틸에테르; EtOAc: 에틸아세테이트; EtOH: 에탄올; Fmoc: 9-플루오레닐메톡시카보닐; Fmoc-OSu: N-(9H-플루오렌-2-일메톡시카보닐옥시)숙신이미드; hexane: 헥산; HOBT: 1-하이드록시벤조트리아졸; LAH: 리튬 알루미늄 하이드라이드; LDA: 리튬 디이소프로필아미드; LiHMDS: 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드; MeOH: 메탄올; NaH: 수소화나트륨; NaK tartrate: 나트륨 칼륨 타트레이트; NEM: N-에틸모르폴린; NMM: N-메틸모르폴린; PMB: 파라메톡시벤질; sat.: 포화; TBAF; 테트라부틸암모늄 플루오라이드; TBDMSCl: t-부틸디메틸실릴 클로라이드; TFA: 트리플루오로 아세트산; THF: 테트라하이드로푸란; TPTU: O-(1,2-디하이드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N,N',N'-테트라-메틸우로늄-테트라플루오르보레이트.

### 실시예 1: 일반적인 방법

#### 1.1. 에틸 클로로포르메이트를 사용하여 아미드 형성

THF(10 내지 20 ㎖/mmol)중의 산(1 당량)에 4-에틸 모르폴린(1.1 내지 1.3 당량)을 첨가한 후 0℃에서 에틸 클로로포르메이트(1.1 내지 1.3 당량)를 첨가하였다. 현탁액을 동일 온도에서 1시간동안 교반한 후 THF중의 아민(1.1 내지 1.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 EtOAc로 희석하고 물을 첨가하였다. 유기 상을 1M HCl, 물, $NaHCO_3$ 수용액, 물 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조생성물을 속성 크로마토그래피로 정제하였다.

#### 1.2. 시약으로서 TPTU를 사용하여 아미드 형성

$CH_2Cl_2$ (10 내지 20 ㎖/mmol)중의 산(1 당량)에 4-메틸 모르폴린(1.1 당량)을 첨가한 후 TPTU(1.2 당량) 및 아민(1.1 당량)을 첨가하였다. 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 EtOAc중에 용해시키고 유기 상을 1M $KHSO_4$, 5% $NaHCO_3$ 수용액 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조생성물을 속성 크로마토그래피로 정제하였다.

1.3. 시약으로서 EDCI를 사용하여 아미드 형성

THF(10 내지 20 ㎖/mmol)중의 산(1 당량)에 4-메틸 모르폴린(2 내지 3 당량)을 첨가한 후 HOBT(0.2 당량), EDCI(1.2 당량) 및 아민 또는 아민·HCl(1.1 당량)을 첨가하였다. 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 잔류물을 EtOAc중에 용해시키고 유기 상을 1M $KHSO_4$, 5% $NaHCO_3$ 수용액 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조생성물을 속성 크로마토그래피로 정제하였다.

2.1. 설폰아미드의 제조

출발 물질을 TLC로 검출할 수 없을 때까지 실온에서 DMAP(0.15 내지 1.5 당량)의 선택적인 존재하에 $CH_2Cl_2$ (20 내지 30 ㎖/mmol 아민)중에서 아민(1 당량)을 $RSO_2Cl$(각각의 $NH_2$에 대하여 1.5 당량)과 반응시켰다. 1M HCl을 첨가하고 유기 상을 $CH_2Cl_2$로 추출하고 합한 유기 상을 1M HCl 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조물질을 속성 크로마토그래피로 정제하였다.

2.2. 카본아미드의 제조

출발 물질을 TLC로 검출할 수 없을 때까지 실온에서 DMAP(0.15 내지 1.5 당량)의 선택적인 존재하에 $CH_2Cl_2$ (20 내지 30 ㎖/mmol 아민)중에서 아민(1 당량)을 RCOCl(각각의 $NH_2$에 대하여 1.5 당량)과 반응시켰다. 1M HCl을 첨가하고 유기 상을 $CH_2Cl_2$로 추출하고 합한 유기 상을 1M HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조물질을 속성 크로마토그래피로 정제하였다.

2.3. 우레아의 제조

출발 물질을 TLC로 검출할 수 없을 때까지 실온에서 휴니그 염기(Hunigs base)(5 당량)의 존재하에 $CH_2Cl_2$ (5 내지 10 ㎖/mmol 아민)중에서 아민·HCl(1 당량)을 R 이소시아네이트(각각의 $NH_2$에 대하여 2.1 당량)와 반응시켰다. 1M $KHSO_4$를 첨가하고 무기 상을 $CH_2Cl_2$로 추출하고 합한 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조물질을 속성 크로마토그래피로 정제하였다.

3.1. BOC-분열

출발 물질을 TLC로 검출할 수 없을 때까지 실온에서 Boc-보호된 아민(1 당량)을 $CH_2Cl_2$:TFA(2:1 내지 10:1)(8 내지 15 ㎖/mmol BOC-아민)와 반응시켰다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액중에 붓고 무기 상을 EtOAc 또는 $CH_2Cl_2$로 추출하였다. 합한 유기 상을 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 $Na_2CO_3$으로 건조시키고 여과하고 증발시켰다.

3.2. S-트리틸의 존재하에 선택적으로 BOC-탈보호하는 일반적인 방법

$CH_2Cl_2$ (30㎖)중 N-BOC-S-트리틸 화합물(15.1 mmol)의 용액을 -20℃에서 TFA(34㎖)와 반응시키고 5.5시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응물을 증발시키고 $NaHCO_3$ 포화 수용액/EtOAc과 3회 반응시키고 유기 상을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 유리 아미노-트리틸설파닐 화합물을 수득하였다.

4.1. 트리-n-부틸포스핀을 사용하여 디설파이드 분열

출발 물질을 TLC로 검출할 수 없을 때까지 0℃에서 2,2,2-트리플루오로에탄올(25 내지 30 ㎖/mmol)중의 디설파이드(1 당량)를 트리-n-부틸포스핀(1.2 내지 1.5 당량) 및 미량의 $H_2O$(0.009 당량)와 반응시켰다. 용액을 진공하에 증발시키고 실리카겔 속성 크로마토그래피로 즉시 정제하였다.

4.2. DTT를 사용하여 디설파이드 분열

THF(10 내지 15 ㎖/mmol) 또는 아세토니트릴(10 내지 15 ㎖/mmol)을 선택적으로 첨가한 MeOH(15 내지 30 ㎖/mmol)중의 디설파이드(1 당량)에 MeOH중 $K_2CO_3$의 포화 용액 및 DTT(1.1 당량)를 첨가하였다. 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하고 용액을 1M 수성 $KHSO_4$(pH 2)로 산성화하고 무기 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조생성물을 결정화 또는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

4.3. 단일 반응기(one-pot)에서 디설파이드 및 에스테르의 분열

THF(50 내지 60 ㎖/mmol)중의 디에스테르(1 당량)에 0℃에서 0.1M LiOH(50 내지 60 ㎖/mmol)를 첨가하고 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 용액에 DTT(3 당량)를 첨가하였다. 중간체를 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하고 용액을 1M 수성 $KHSO_4$(pH 2)로 산성화하고 무기 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조생성물을 결정화 또는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

5.1. 디에스테르에 LiOH를 사용하여 에스테르 분열

THF(50 내지 60 ㎖/mmol)중의 디에스테르(1 당량)에 0℃에서 0.1M LiOH(50 내지 60 ㎖/mmol)를 첨가하고 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 용액을 에테르로 희석하고 층들을 분리하고 무기 상을 $KHSO_4$로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다.

5.2. 모노에스테르에 LiOH를 사용하여 에스테르 분열

THF(30 내지 60 ㎖/mmol)중의 에스테르(1 당량)에 0℃에서 0.1M LiOH(30 내지 60 ㎖/mmol)를 첨가하고(반응 전에 모든 용액을 30분동안 아르곤으로 탈기시킴) 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 용액을 에테르로 희석하고 층들을 분리하고 무기 상을 $KHSO_4$로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다.

5.3. t-부틸 에스테르의 분열

출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 실온에서 에스테르(1 당량)를 $CH_2Cl_2$:$CF_3CO_2H$(1:10 내지 1:2)(1 내지 4 ㎖/mmol)의 용액중에서 교반하였다. 용액을 농축시키고 생성물을 표준 방법에 의해 단리하였다.

5.4. NaOH를 사용하여 에스테르 분열

카복실산 메틸 에스테르 용액(5.38 mmol)을 EtOH 또는 EtOH/THF(1:1)(150㎖)중에 용해시키고 실온에서 수성 1 N NaOH(10.8㎖, 10.8 mmol)와 반응시켰다. 3시간 후에 반응물을 증발시키고 수성 10% $KHSO_4$/EtOAc중에 3회 부었다. 유기 상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켜 카복실산을 수득하였다.

6.1. Cbz-기의 분열

MeOH(10 내지 15 ㎖/mmol)중의 Cbz-보호된 아민(1 당량) 및 목탄상 팔라듐(0.05 당량)을 수소 1 atm 하에 1시간 동안 교반하였다. 촉매를 여거하고 조생성물을 크로마토그래피 또는 결정화로 정제하였다.

7.1. S-아세틸-보호된 티올의 분열

THF(20 내지 40 ㎖/mmol)중의 티오에스테르(1 당량)에 0℃에서 0.1M LiOH(20 내지 40 ㎖/mmol)를 첨가하고(반응 전에 모든 용액을 30분동안 아르곤으로 탈기시킴) 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 용액을 에테르로 희석하고 층들을 분리하고 무기 상을 $KHSO_4$로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다.

7.2. S-아세틸-보호된 티올 및 에스테르의 분열

THF(45 내지 60 ㎖/mmol)중의 티오에스테르(1 당량)에 0℃에서 0.1M LiOH(6 당량)(45 내지 60 ㎖/mmol)를 첨가하고(반응 전에 모든 용액을 30분동안 아르곤으로 탈기시킴) 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 용액을 에테르로 희석하고 층들을 분리하고 무기 상을 $KHSO_4$로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다.

7.3. 에틸/메틸 에스테르의 존재하에 S-아세틸-보호된 티올의 분열

에탄올/메탄올(20 내지 30 ㎖/mmol)중의 보호된 화합물(1 당량)에 0℃에서 0.6 내지 0.7M NaOEt/NaOMe(1.5 당량)를 첨가하고(반응 전에 모든 용액을 30분동안 아르곤으로 탈기시킴) 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 0℃에서 교반하였다. 용액을 EtOAc/1M $KHSO_4$로 희석하고 층들을 분리하고 무기 상을 EtOAc로 추출하고 유기 층을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다.

8.1. 에틸/메틸 에스테르의 존재하에 S-아세틸-보호된 티올의 분열

TFA(15 내지 30 ㎖/mmol)중의 PMB 티오에테르(1 당량)에 실온에서 트리에틸실란(10 당량)을 첨가하고 용액을 1분 내지 2시간동안 80℃로 가열하거나 실온에서 2일동안 교반하고 재냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 속성 크로마토그래피로 표준 후처리 및 정제하여 상응하는 티올을 수득하였다.

9.1. 트리에틸실란을 사용하여 단일 화합물을 위한 트리틸 탈보호화

TFA(5.8 ㎖)중 트리틸설파닐(0.58 mmol)의 용액을 0℃에서 트리에틸실란(0.92㎖, 5.78 mmol)과 반응시키고 실온에서 10 내지 30분 후 증발시키고 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하거나 $Et_2O$ 또는 $Et_2O$/펜탄에서 침전시켜 티올-화합물을 수득하였다.

9.2. 트리이소프로필실란을 사용하여 단일 화합물을 위한 트리틸 탈보호화

$CH_2Cl_2$ (30 ㎖)중 트리틸-보호된 화합물(2.84 mmol)의 용액을 0℃에서 TFA(8㎖) 및 트리이소프로필실란(28 mmol, 5.82 ㎖)과 반응시켰다. 실온에서 30분 후 용액을 완전히 증발시키고 화합물을 $Et_2O$/펜탄에서 2회 침전시키거나 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 티올을 수득하였다.

9.3. 병렬 합성을 위한 트리틸 탈보호화

트리틸-보호된 화합물(0.32 mmol)의 용액을 아세토니트릴(1.5㎖)/TFA(0.4㎖)/트리에틸실란(0.1㎖)중에 용해시키고 실온에서 밤새 방치한 후 분취용 HPLC(RP18, $CH_3CN/H_2O$ 80:20 내지 95:5)로 정제하여 유리 티올을 수득하였다.

실시예 2: 피롤리딘-유도체의 합성

2.1. 에스테르의 제조

L-하이드록시프롤린 메틸 에스테르·하이드로클로라이드(220 mmol, 40g)(톨루엔중에 2회 현탁시키고 감압하에 증발시켜 물을 제거함)를 헥사메틸디실라잔(600㎖)중에 현탁시키고 2시간동안 환류하였다. 용액을 감압하에 증발시키고 THF(100㎖)중에 용해시켰다. THF(200㎖)중의 2-나프탈렌-설포닐 클로라이드(220 mmol, 49.9g)를 서서히 첨가하고 실온에서 16시간동안 교반하였다. $H_2O$(150㎖)를 첨가하고 1시간 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 물/EtOAc중에 3회 분배하였다. 유기 상을 10% NaCl로 세척하고 Na2SO4로 건조시켜 질량 스펙트럼: 335($M^+$)의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(60.4g, 82%)를 수득하였다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

L-하이드록시프롤린 벤질 에스테르·하이드로클로라이드 및 1-나프탈렌설포닐 클로라이드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 411($MH^+$)의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르를 수득하였고;

L-하이드록시프롤린 메틸 에스테르·하이드로클로라이드 및 1-나프탈렌설포닐 클로라이드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 335(M)의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 수득하였고;

L-하이드록시프롤린 벤질 에스테르·하이드로클로라이드 및 메탄설포닐 클로라이드를 출발 물질로 사용하여 융점 132 내지 133℃ 및 질량 스펙트럼: 300($MH^+$)의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르를 수득하였고;

L-하이드록시프롤린 메틸 에스테르·하이드로클로라이드 및 메탄설포닐 클로라이드를 출발 물질로 사용하여 융점 115.5 내지 117℃ 및 질량 스펙트럼: 164(M-COOMe)의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

(2S,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-2-카복실산 t-부틸 에스테르(문헌[T. Ken-ichi and S. Hiroyuki, Tetrahedron: Asymmetry, 6, 7, 1641-1656, 1995]에 따라 Z-Hyp-OtBu로부터 제조함) 및 나프틸 설포닐 클로라이드를 출발 물질로 사용하여 (2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 t-부틸 에스테르를 수득하고 하기 반응에 직접 사용하였다.

메실레이트를 경유하는 방법:

톨루엔(150㎖)중 메탄설폰산(215 mmol, 13.9㎖), 트리에틸아민(215 mmol, 29.8㎖) 및 트리페닐포스핀(224 mmol, 58.7g)의 2상 용액을 기계적으로 교반된 톨루엔(300㎖)중 (2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(179 mmol, 60g)의 현탁액에 첨가하였다. 디이소프로필 아조디카복실레이트(발열성)(233 mmol, 44.9㎖)를 첨가한 후 용액을 80℃에서 2.5시간동안 가열하였다. 물(300㎖)을 실온에서 첨가하고 에틸아세테이트(300㎖)로 3회 추출하였다. 유기 상을 수성 10% $KHSO_4$(100㎖) 및 10% NaCl(150㎖)로 각각 2회 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 조생성물(180g)을 수득하였다. 속성 크로마토그래피(EtOAc/헥산 1:1)로 정제하여 (4S,2S)-4-메탄설포닐옥시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(63.7g, 86%)를 수득하였다.

트리페닐메탄티올(167 mmol, 64.2g)을 DMF(300㎖)중 칼륨 t-부틸레이트(160 mmol, 17.9g)의 용액에 실온에서 서서히 첨가하고 30분동안 기계적으로 교반하였다. 이어서 빙욕을 사용하여 끝에서 냉각시킴으로써 20℃에서 DMF(300㎖)중의 (4S,2S)-4-메탄설포닐옥시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(152 mmol, 63g)를 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 1.3시간동안 가열하고 냉각시키고 400㎖가 되도록 증발시키고 수성 포화 $NH_4Cl$(250㎖)/EtOAc(300㎖)로 3회 추출하였다. 유기 상을 수성 10% NaCl로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 속성 크로마토그래피($CH_2Cl_2$/MeOH 99:1)로 정제하여 질량 스펙트럼: 594($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 58.6g(65%, (2S,4R)/(2R,4R)-이성질체 약 4:1, $^1H$-NMR) 및 9.2g(10%, (2S,4R)/(2R,4R)-이성질체 약 1:1, $^1H$-NMR)을 수득하였다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 수득하였다:

(2S,4R)-4-하이드록시-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 80℃에서 5시간 후 (4S,2S)-4-메탄설포닐옥시-1-(메틸설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 생성하고 트리페닐메탄티올레이트와 100℃에서 45분동안 반응시켜 질량 스펙트럼: 482($MH^+$)의 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르((2S,4R)/(2R,4R)-이성질체 약 9:1, $^1H$-NMR)를 수득하였다.

(2S,4R)-4-하이드록시-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르를 출발 물질로 사용하여 80℃에서 5시간 후 (2S,4S)-1-메탄설포닐-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르를 생성하고 4-메톡시벤질티올/칼륨 t-부틸레이트와 30분동안 가열하여 융점 91 내지 92℃ 및 질량 스펙트럼: 453($MNH_4^+$)의 (2S,4S)-1-메탄설포닐-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르를 수득하였다.

(2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 (2S,4S)-4-메탄설포닐옥시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 생성하고 4-메톡시벤질티올/칼륨 t-부틸레이트와 가열하여 무색 오일(Rf 0.4 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1) 및 질량 스펙트럼: 472($MH^+$)의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

(2S,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 (2S,4S)-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 생성하고 DMF중에서 칼륨 티오아세테이트와 가열하여 오렌지색 액체로서 질량 스펙트럼: 303($MH^+$)의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 수득하였다.

(2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 (2S,4S)-4-메탄설포닐옥시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 t-부틸 에스테르를 생성하고 100℃에서 칼륨 티오아세테이트와 반응시켜 담황색 고체로서 질량 스펙트럼: 359(M-$HSCOCH_3$)의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

(2S,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르 2-t-부틸 에스테르(Z-Hyp-OtBu(문헌[M. A. Williams and H. Rapoport, " Synthesis of Conformationally Constrained DTPA Analogs. Incorporation of the Ethylene야amine Units as Aminopyrrolidines." , J. Org. Chem., 59(13), 3616-25, 1994]에 따라 제조함))를 출발 물질로 사용하여 (2S,4S)-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르 2-t-부틸 에스테르를 생성하고 100℃에서 DMF중에서 칼륨 티오아세테이트와 반응시켜 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르 2-t-부틸 에스테르를 수득하였다.

브로마이드를 경유하는 방법:

THF(650㎖)중 트리페닐포스핀(291.6 mmol, 6 당량, 76.5g)의 용액에 THF(70㎖)중의 DEAD(286.8 mmol, 5.9 당량, 44.6㎖)를 1.5 내지 4.5℃의 온도에서 0.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 0.5시간동안 교반한 후 LiBr(486.1 mmol, 10 당량, 42.2g)을 첨가하고 반응 혼합물을 THF(75㎖)중 (2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르(48.6 mmol, 20g)를 첨가하는 동안 4℃로 재냉각시켰다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후 물을 첨가하고 현탁액을 농축시키고 EtOAc(700㎖) 및 물중에 재용해시켰다. 층들을 분리하고 무기 층을 EtOAc(100㎖)로 3회 추출하고 합한 유기 층을 식염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 증발시켰다. EtOAc/헥산에서 결정화하여 트리페닐포스핀 옥사이드를 제거하고 헥산:EtOAc(3:1)을 사용하여 모액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 고체로서 융점 97 내지 98℃ 및 질량 스펙트럼:473($MH^+$)의 (2S,4S)-4-브로모-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르(13.4g, 62%)를 수득하였다.

DMF(150 mmol)중의 칼륨 t-부틸레이트(30.1 mmol, 1.1 당량, 3.38g)를 4-메톡시벤질 머캅탄(31.5 mmol, 1.15 당량, 4.4 ㎖)과 0℃에서 반응시켰다. 용액을 실온에서 1시간동안 교반한 후 DMF(100㎖)중의 (2S,4S)-4-브로모-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르(27.4 mmol, 12.99g)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 DMF를 진공하에 제거하고 잔류물을 EtOAc 및 1M 수성 $KHSO_4$중에 재용해시켰다. 층들을 분리하고 유기 층을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 용출액으로서 헥산:EtOAc(3:1 내지 2:1)을 사용하여 조질 오일을 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 융점 90 내지 91℃ 및 질량 스펙트럼:547($M^+$)의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르(7.23g, 48%)를 수득하였다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 수득하였다:

(2S,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸에스테르를 4-메톡시벤질티올/칼륨 t-부틸레이트를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 382($MH^+$)의(2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 수득하였다.

클로라이드를 경유하는 방법:

(2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르: 본 발명의 중간체의 합성은 당해 분야에 공지되어 있으며 국제 특허 출원 제 WO 9820001 호 및 유럽 특허 출원 공개 제 EP-A-696593 호에 기재되어 있다.

$CH_2Cl_2$ (1.6ℓ)중(2S,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(1.48 mol, 374g)의 용액을 트리페닐포스핀(2.6 mol, 680g)과 반응시키고 3 내지 5℃로 냉각시키고 $CCl_4$ (12.8 mol, 1.24ℓ)와 10분동안 반응시키고, 동일 온도에서 2시간 후 반응 온도를 2시간에 걸쳐 35℃로 가온하였다. 20℃로 냉각시키고 45분동안 추가로 교반하였다.

n-헵탄(4ℓ)을 첨가한 후 반응물을 2.9ℓ가 되도록 증발시키고 0℃로 냉각시키고 여과하고 잔류물을 동일한 방법으로 2회 처리하고 세 번째 CH2Cl2(2ℓ)중에 다시 잔류물을 용해시켰다. 용매를 증발시키고 용출액으로서 헥산/t-부틸-메틸에테르(9:1)를 사용하여 실리카겔로 여과하였다. 용매를 증발시켜 질량 스펙트럼: 246(MH+)의(2S,4S)-4-클로로-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸에스테르 2-메틸 에스테르(347g, 89%)를 수득하였다.

DMF(1.5ℓ)중 칼륨-t-부틸레이트(0.68 mol, 76g)의 용액을 냉각시키고(-3℃) DMF(0.8ℓ)중의 트리페닐메탄티올(0.73 mol, 202g)과 서서히(1.5시간) 반응시켰다(최대 1℃에서). 0℃에서 2.5시간 후 DMF(0.35ℓ)중(2S,4S)-4-클로로-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(0.61 mol, 161g)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 2℃에서 밤새 교반하고 증발시키고 EtOAc(1.5ℓ)중에 용해시키고 $NH_4Cl$ 포화 수용액(2.7ℓ)중에 붓고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 상을 수성 포화 $NaHCO_3$으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 헥산/EtOAc(95:5 내지 7:3)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 504($MH^+$)의(2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(268g, 87%)를 수득하였다.

2.2. 아민 잔기에서 치환 양식의 변형

3.1.에 따라 BOC-탈보호한 후 나프탈렌-2-설포닐 클로라이드(2.1.), 4-t-부틸벤젠설포닐 클로라이드(2.1.) 및 나프탈렌-2-카보닐 클로라이드(2.2.)와 각각 반응시킴으로써(2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르로부터 하기 에스테르를 제조하였다:

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르, 백색 고체, 질량 스펙트럼: 393($MH^+$);

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르, 백색 고체, 질량 스펙트럼: 400($MH^+$); 및

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르, 무색 오일, 질량 스펙트럼: 358($MH^+$).

2.3. 산의 제조

(2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(29.2 mmol, 14.7g)의 용액을 THF/EtOH(1:1, 660㎖)중에 용해시키고 실온에서 수성 1N NaOH(58.4 mmol, 58.4㎖)와 반응시켰다. 2시간 후 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/EtOAc중에 3회 부었다. 유기 상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켜 질량 스펙트럼: 488(M-H)$^-$의 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르(14.8g, 정량적으로)를 수득하였다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

(2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 융점 64 내지 69℃ 및 질량 스펙트럼: 466(M-H)$^-$의 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산을 수득하고;

(2S,4R)-1-메탄설포닐-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 344(M-H)$^-$의 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카복실산을 수득하고;

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 578(M-H)$^-$의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산을 수득하고;

(2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2카복실산 벤질 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 456(M-H)$^-$의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 수득하고;

(2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 366(M-H)$^-$의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르를 수득하고;

(2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2카복실산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 무색 고체로서 질량 스펙트럼: 456(M-H)$^-$의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 수득하고;

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르 2-t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 5.3.에 따라 밝은 핑크색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 322(M-H)$^-$의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르를 수득하였다.

기타 방법을 사용하여 산 제조:

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 5.3.에 따라 베이지색 고체로서 질량 스펙트럼: 378(M-H)$^-$의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 수득하였다.

실시예 3: 디설파이드-이산

THF(220㎖)중의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(1.65g)에 0℃에서 0.1N LiOH(220㎖)를 첨가하고 용액을 실온에서 1시간동안 교반하고 농축시키고 무기 층을 $CH_2Cl_2$로 세척하고 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 무기 층을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 337($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 수득하였다.

요오드화물이 소비되지 않을 때까지 $CH_2Cl_2$ (20㎖)중의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(4.18 mmol, 1.41g) 및 트리에틸아민(8.8 mmol, 2.2 당량)에 $CH_2Cl_2$ 중 $I_2$의 0.13M 용액을 첨가하였다. $NaHSO_3$ 수용액을 첨가하여 초과량의 요오드화물을 파괴하고 상들을 분리하고 무기 층을 $CH_2Cl_2$로 추출하고 합한 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 잔류물을 헥산으로 분쇄하여 밝은색 황색 고체로서 질량 스펙트럼: 673($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(1.3g, 93%)을 수득하였다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 황색 발포체로서 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)피롤리딘-2-카복실산을 수득하고;

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 황색 발포체로서 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카복실산을 수득하였다.

실시예 4: L-Hyp-OMe로부터 유도된 기타 입체 이성질체

$CH_2Cl_2$ (250㎖)중의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(13.5 mmol, 4.54g)를 DMAP(20.3 mmol, 5 1.5 당량, 2.48g) 및 p-톨루엔 설포닐 클로라이드(20.3 mmol, 1.5 당량, 3.87g)와 실온에서 36시간동안 반응시키고 1M $KHSO_4$에 붓고 $CH_2Cl_2$로 추출하였다. 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. EtOAc:헥산(1:1)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-(톨루엔-4-설포닐옥시)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르 16217B112(5.43g, 82%)를 수득하였다.

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-(톨루엔-4-설포닐옥시)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(11 mmol, 5.42g)를 DMF(60㎖)중에 현탁시키고 칼륨 티오아세테이트(16.55 mmol, 1.5 당량, 1.89g)와 반응시켰다. 반응 혼합물을 45분동안 100℃로 가열시키고 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 잔류물을 $CH_2Cl_2$/$NaHCO_3$ 포화 용액중에 재용해시켰다. 유기 상을 EtOAc로 추출하고 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 증발시킨 후 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 질량 스펙트럼: 394($MH^+$)의 (2S,4S)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(3.6g, 83%)를 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 오렌지색 오일로서 질량 스펙트럼: 304($MH^+$)의 (2S,4S)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 제조하였다.

선행 단락에서 기재된 디설파이드 이산 형성과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

(2S,4S)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 베이지색 고체로서 질량 스펙트럼: 671($M-H)^-$의 (2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 수득하고;

(2S,4S)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 담황색 고체로서 질량 스펙트럼: 491($M-H)^-$의 (2S,2'S,4S,4S')-4,4'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 수득하였다.

실시예 5: 신장된 에스테르의 제조

5.1. 신장된 에스테르 I

호모-시리즈(Homo-Series)(문헌[J. Podlech and D. Seebach: On the preparation of beta-amino aClds from alpha-amino aClds using the Arndt-Eistert reaction: scope, limitations and stereoselectivity. Application to carbohydrate peptidation. Stereoselective alpha-alkylations of some beta-amino aClds. Liebigs Ann., Issue 7, 1217-28, 1995]

$CH_2Cl_2$ (265㎖)중 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산(93 mmol, 25g)의용액을 0℃에서 DMF(2 방울)와 반응시킨 후 옥살릴클로라이드(99 mmol, 8㎖)와 반응시켰다. 0℃에서 15분 후 반응물을 실온에서 2시간동안 교반하고 증발시키고 THF/$CH_3CN$(1:1, 260㎖)중에 용해시켰다. 이어서 헥산중 2M 트리메틸실릴디아조메탄(117 mmol, 58.5㎖)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간동안 교반하고 증발시키고 $H_2O$/EtOAc중에 부었다. 유기 상을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시키고 헥산/EtOAc(7:3 내지 1:1)를 사용하여 실리카겔 속성 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 509($MNH_4^+$)의 (2S,4R)-2-디아조-1-(1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일)-에탄온(12.4g, 48%)을 수득하였다.

상기와 유사한 방법으로 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐피롤리딘-2-카복실산( 및 2.3 당량 트리메틸실릴디아조메탄)을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 621($MNH_4^+$)의 (2S,4R)-2-디아조-1-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일]-에탄온을 57%의 수율로 수득하였다.

MeOH(96㎖)/THF(67㎖)중 (2S,4R)-2-디아조-1-(1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일)-에탄온(24.4 mmol, 12g)의 용액을 -25℃)로 냉각시키고 트리에틸아민(99.7 mmol, 13.9㎖)중에서 은 벤조에이트(2.7 mmol, 0.62g)와 암실에서 반응시켰다. 반응물을 실온으로 가온하고 실온에서 1시간동안 교반하고 증발시키고 $H_2O$/EtOAc로 추출하고 헥산/EtOAc(7:3)를 사용하여 실리카겔 속성 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 496($MH^+$)의 (2R,4R)-(1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일)-아세트산 메틸 에스테르(8.7g, 72%)를 수득하였다.

상기와 유사한 방법으로 (2S,4R)-2-디아조-1-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일]-에탄온을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 625($MNH_4^+$)의 (2R,4R)-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일]-아세트산 메틸 에스테르를 72%의 수율로 수득하였다.

5.2. 신장된 에스테르 II

$CH_2Cl_2$ (800㎖)중의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르(81.6 mmol, 30g)를 NMM(571.2, 7 당량, 62.8㎖), 하이드록시 벤조트리아졸(16.24 mmol, 0.2 당량, 2.19g), EDCl(195.84 mmol, 2.4 당량, 37.5g) 및 N,O-디메틸하이드록실아민·하이드로클로라이드(179.52 mmol, 2.2 당량, 17.5g)와 반응시켰다. 용액을 실온에서 3시간동안 교반하고 농축시키고 1M $KHSO_4$ 용액(500㎖)중에 용해시키고 EtOAc(500㎖)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 용출액으로서 EtOAc:헥산(1:1)을 사용하여 조생성물을 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일로서 질량 스펙트럼: 411($MH^+$)의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-2-(메톡시-메틸-카바모일)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

THF(360㎖)에 $LiAlH_4$ 용액(30.8 mmol, THF중 1M, 1.2 당량, 30.8㎖)을 첨가하고 용액을 -30℃로 냉각시키고 THF(100㎖)중의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-2-(메톡시-메틸-카바모일)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(25.67 mmol, 10.9g)를 상기 온도에서 첨가하고 30분동안 교반하였다. 용액을 -78℃로 냉각시키고 실리카겔, $MgSO_4$ 및 10% $KHSO_4$ 용액의 현탁액을 첨가하고 실온으로 서서히 가온하였다. 현탁액을 여과하고 THF로 완전히 세척하고 증발시켰다. 조생성물을 $CH_2Cl_2$ 중에 용해시키고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 황색 오일로서 질량 스펙트럼: 351($M^+$)의 (2S,4R)-2-포르밀-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(9g, 정량)를 수득하였다.

THF(80㎖)중 트리에틸포스포노 아세테이트(30.82 mmol, 1.2 당량, 6.2㎖)의 용액에 NaH(30.82 mmol, 1.2 당량, 1.35g, 55%)를 -78℃에서 첨가한 후 THF(50㎖)중의 (2S,4R)-2-포르밀-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(25.68 mmol, 1 당량, 9g)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 밤새 가온하고 0℃로 냉각시키고 MeOH(5㎖)를 첨가한 후 나트륨 칼륨 타트레이트 포화 수용액(105㎖) 및 10% $NaHCO_3$ 용액(105㎖)을 첨가하였다. 현탁액을 여과하고 층들을 분리하고 무기 층을 EtOAc로 추출하고 합한 유기 층을 $Na_2SO_4$ 로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 헥산:EtOAc(9:1 내지 8:2)를 사용하여 조생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 검(gum)으로서 질량 스펙트럼: 422($MH^+$)의 (E)- 및/또는 (Z)-(2S,4R)-2-(2-에톡시카보닐-비닐)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(6.21g, 58%)를 수득하였다.

문헌[T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, M. G. Natchus, Selective reduction of alpha, beta-unsaturated esters in the presence of olefins, Tetrahedron Lett., 28(44), 5287-90, 1987]과 유사한 방법으로, MeOH(42㎖)중의 (E)- 및/또는 (Z)-(2S,4R)-2-(2-에톡시카보닐-비닐)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(9 mmol, 1 당량, 3.78g)를 마그네슘(54 mmol, 6 당량, 1.32g)과 실온에서 5시간동안 반응시켰다. 용매를 증발시키고 조생성물을 EtOAc중에 용해시키고 고체 입자로부터 여과하였다. 이러한 방법을 반복하고 용매를 증발시켜 무색 오일로서 질량 스펙트럼: 410($MH^+$)의 (2R,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-2-(2-메톡시카보닐-에틸)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(3.67g, 정량)를 수득하였다.

$CH_2Cl_2$ (40㎖)중의 (2R,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-2-(2-메톡시카보닐-에틸)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(3.76 mmol, 1 당량, 1.54g)에 TFA(56.4 mmol, 15 당량, 4.32㎖)를 0℃에서 첨가하고 용액을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 용매를 증발시켜 조생성물 (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르 · 트리플루오로-아세테이트를 추가로 정제하지 않고 하기 반응에 적용하였다.

$CH_2Cl_2$ 중의 (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르-트리플루오로-아세테이트(0.24 mmol, 1 당량, 0.1g)를 트리에틸아민(0.72 mmol, 3 당량, 0.1㎖) 및 나프틸설포닐클로라이드(0.36 mmol, 1.5 당량, 82mg)와 실온에서 2시간동안 반응시켰다. 트리에틸 아민(1.44 mmol, 6 당량, 0.2㎖)을 추가로 첨가하고 용액을 2시간동안 추가로 교반하였다. 용액을 10% $NaHCO_3$ 용액 및 물로 추출하고 $Na_2SO_4$ 로 건조시키고 증발시켰다. 황색 오일로서 질량 스펙트럼: 500($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르(0.11g, 92%)를 단리하였다. .

유사한 방법으로, (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르 · 트리플루오로-아세테이트 및 메틸설포닐 클로라이드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 388($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[1-메탄설포닐-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르를 제조하였다.

실시예 6: 신장된 산의 제조

6.1. 신장된 산 I

에스테르 5.4.의 가수분해에 대한 일반적인 방법에 따라, (2R,4R)-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일]-아세트산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 592($M-H)^-$ 의 (2R,4R)-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일]-아세트산을 수득하였다.

에스테르 5.4.의 가수분해에 대한 일반적인 방법에 따라, (2R,4R)-(1메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일)-아세트산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 480($M-H)^-$ 의 (2R,4R)-(1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일)-아세트산을 수득하였다.

6.2. 신장된 산 II

EtOH(5㎖)중의 (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르(0.37 mmol, 1 당량, 185mg)를 1M NaOH(1.85 mmol, 5 당량, 1.85㎖)와 실온에서 2시간동안 반응시키고 1M HCl을 첨가하여 pH를 7로 조정하고 용매를 증발시키고 조생성물을 EtOH중에 용해시키고 고체로부터 여과하고 증발시켜 갈색 검으로서 질량 스펙트럼: 486($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산(170mg, 94%)을 수득하였다.

유사한 방법으로 (2R,4R)-3-[1-메탄설포닐-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 374($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[1-메탄설포닐-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산을 제조하였다.

실시예 7: 측쇄의 제조

7.1. Z-Sar로부터 유도된 화합물

아르곤하에 DMF(400㎖)중의 Z-Sar-OH(80 mmol, 18.03g) 및 N-에틸 모르폴린(88 mmol, 1.1 당량, 11.3㎖)을 이소부틸 클로로포르메이트(88 mmol, 11.75㎖)와 3℃에서 반응시키고 2시간동안 교반하였다. DMF(100㎖)중의 메틸(4-메틸아미노)벤조에이트(76 mmol, 0.96 당량, 12.81g)를 서서히 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물(200㎖) 및 EtOAc(250㎖)에 재용해시켰다. 무기 층을 EtOAc(300㎖)로 2회 추출하고 합한 유기 층을 1N $KHSO_4$(150㎖)로 2회, 물(200㎖)로 2회, $NaHCO_3$-희석 용액(200㎖)으로 2회 및 물(200㎖)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 헥산:EtOAc(4:1 내지 1:2)의 구배를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 4-[[(벤질옥시카보닐-메틸-아미노)-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(24.54g, 83%)를 수득하고 6.1.에 따라 탈보호하여 질량 스펙트럼: 237($MH^+$)의 4-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로 Z-Sar-OH 및 메틸 N-메틸을 출발 물질로 사용하여 담황색 오일(Rf 0.3 헥산:EtOAc 1:2)로서 질량 스펙트럼: 370(M)의 [[(벤질옥시카보닐-메틸-아미노)-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 제조하고 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/MeOH와 반응시켜 그의 HCl·염중으로 옮겨 질량 스펙트럼: 237($MH^+$)의 2-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르·하이드로클로라이드를 수득하였다.

아르곤하에 DMF(400㎖)중의 Z-Sar-OH(70 mmol, 15.784g) 및 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진(77 mmol, 1.1 당량, 13.52g)을 N-메틸 모르폴린(77 mmol, 1.1 당량, 7.95g)과 0℃에서 반응시키고 2시간동안 교반하였다. DMF(100㎖)중의 에틸 4-아미노 벤조에이트(73.5 mmol, 1.05 당량, 12.26g)를 첨가한 후 DMAP(28 mmol, 0.40 당량, 3.41g)를 첨가하고 실온으로 가온하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 용매를 증발시키고 잔류물을 물(200㎖) 및 $CH_2Cl_2$(250㎖)에 용해시켰다. 수성 층을 $CH_2Cl_2$(250㎖)로 2회 추출하고, 합한 유기 층을 물로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 헥산/EtOAc(4:1 내지 1:1-EtOAc)의 구배를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체로서 4-[2-(벤질옥시카보닐-메틸-아미노)-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르(21.69g, 83.7 %)를 수득하고 6.1.에 따라 탈보호하여 회백색 시럽으로서 질량 스펙트럼: 237($MH^+$)의 4-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

Z-Sar-OH 및 에틸 3-아미노 벤조에이트를 출발 물질로 사용하여 백색 고체(Rf 0.4 헥산:EtOAc 1:2)로서 질량 스펙트럼: 371($MH^+$)의 3-[2-(벤질옥시카보닐-메틸-아미노)-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르를 수득한 후 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/MeOH와 반응시켜 백색 고체(Rf 0.05; EtOAc)로서 질량 스펙트럼: 236(M)의 3-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르·하이드로클로라이드(1:1)를 수득하고;

Z-Sar-OH 및 메틸 안트라닐레이트를 출발 물질로 사용하여 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/MeOH와 반응시켜 백색 결정(Rf 0.1; EtOAc)으로서 질량 스펙트럼: 222(M)의 2-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 메틸 에스테르·하이드로클로라이드(1:1)를 수득하였다.

측쇄 중간체를 추가로 조작한 결과 하기 화합물이 생성되었다:

7.2. 질소에서 알킬화

아르곤하에 DMF(80㎖)중의 3-[2-(벤질옥시카보닐-메틸-아미노)-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르(7.02 mmol, 2.6g)를 NaH(25.97 mmol, 3.7 당량, 1.13g)(55% 조제)와 반응시킨 후 메틸 요오드화물(116.5 mmol, 7.34㎖)과 반응시켰다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하고 빙수를 첨가하고 $CH_2Cl_2$(100㎖)로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 물로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 헥산/EtOAc(9:1 내지 3:2)의 구배를 사용하여 잔류물을 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일(Rf 0.4 헥산:EtOAc 1:2)로서 질량 스펙트럼: 384(M)의 3-[[(벤질옥시카보닐-메틸-아미노)-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 에틸 에스테르(1.61g, 59%)를 수득하고 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl:MeOH와 반응시켜 백색 결정(Rf 0.1; EtOAc)으로서 질량 스펙트럼: 250(M)의 3-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 에틸 에스테르·하이드로클로라이드(1:1)를 수득하였다.

7.3. 환원

아르곤하에 THF(35㎖)중의 리튬 보로하이드라이드(32.4 mmol, 1.5 당량, 742.7mg)를 THF(100㎖)중의 4-[[(벤질옥시카보닐-메틸-아미노)-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(21.6 mmol, 8g)에 실온에서 적가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하고 3.25시간동안 50℃로 가열시키고 실온으로 재냉각시키고 MeOH(21㎖)를 서서히 첨가하였다. 용액을 빙수에 첨가하고 에테르로 3회 추출하고 합한 유기 층을 물로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. $CH_2Cl_2$/MeOH(100:0 내지 99.9:0.1)의 구배를 사용하여 조생성물을 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일(Rf 0.4 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 343($MH^+$)의 {[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸}-메틸-카밤산 벤질 에스테르(3.9g, 52%)를 수득하였다.

7.4. O-실릴 보호화 또는 에테르 형성

아르곤하에 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카밤산 벤질 에스테르(7.0 mmol, 2.4g) 및 TBDMSCl(7.7 mmol, 1.1 당량, 1.2g)을 DMF(35㎖)에 용해시키고 5℃로 냉각시키고 이미다졸(35.0 mmol, 5.0 당량, 2.4g)을 소량으로 나누어서 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고 TBDMSCl(2.8 mmol, 0.4 당량, 435.7mg)을 추가로 첨가하고 4시간동안 추가로 교반하였다. 용액을 빙수에 첨가하고 층들을 분리하고 무기 층을 $CH_2Cl_2$(50㎖)로 3회 추출하고 합한 유기 층을 물로 2회 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. $CH_2Cl_2$/MeOH(100:0 내지 95:5)의 구배를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일(Rf 0.8 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 457($MH^+$)의 [[[4-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페닐]-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카밤산 벤질 에스테르(2.25g, 70%)를 제조하고 6.1.에 따라 탈보호하여 갈색 오일(Rf 0.3 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 323($MH^+$)의 N-[4-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페닐]-N-메틸-2-메틸아미노-아세트아미드를 수득하였다.

아르곤하에 DMF(40㎖)중의 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카밤산 벤질 에스테르(3.6 mmol, 1.23g)에 수소화나트륨(13.3 mmol, 3.7 당량, 55% 조제, 580mg)을 첨가한 후 메틸 요오드화물(59.6 mmol, 16.6 당량, 3.8㎖)을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 밤새 교반하고 빙수에 첨가하였다. 층들을 분리하고 무기 층을 $CH_2Cl_2$(50㎖)로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 2회 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. $CH_2Cl_2$/MeOH(100:0 내지 98:2)의 구배를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 오일(Rf 0.07 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 356($M^+$)의 [[(4-메톡시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카밤산 벤질 에스테르(0.984g, 77%)를 수득하고 6.1.에 따라 탈보호하여 황색 오일(Rf 0.2 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 223($MH^+$)의 N-(4-메톡시메틸-페닐)-N-메틸-2-메틸아미노-아세트아미드를 수득하였다.

7.5. BOC-글리신 및 Z-베타-Ala-OH로부터 유도된 화합물 및 기타 Z-보호된 아미노산

아르곤하에 $CH_2Cl_2$ (210㎖)중의 BOC-글리신(8.56 mmol, 1.5g)을 4-메틸 모르폴린(9.42 mmol, 1.1 당량, 1.07㎖), TPTU(10.27 mmol, 1.2 당량, 3.08g) 및 에틸 4-아미노 벤조에이트(9.42 mmol, 1.1 당량, 1.59g)와 반응시켰다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고 농축시켰다. EtOAc/헥산(1:2 내지 2:1)의 구배를 사용하여 잔류물을 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 밝은 갈색 결정으로서 4-(2-t-부톡시카보닐아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르(3.28g)를 수득하고 3.1.에 따라 BOC-분열을 적용하여 백색 고체(Rf 0.1 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 222($MH^+$)의 4-(2-아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

1.2.에 따라 BOC-글리신 및 메틸-4-메틸아미노벤조에이트를 출발 물질로 사용하고 3.1.에 따라 BOC-분열을 하여 오렌지색 검(Rf 0.1 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 222($MH^+$)의 4-(아미노아세틸-메틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

1.2에 따라 Z-베타-Ala-OH 및 에틸-4-아미노벤조에이트를 출발 물질로 사용하고 6.1.에 따라 탈보호하여 질량 스펙트럼: 236(M)의 4-(3-아미노-프로피오닐아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 수득하였다.

1.2.에 따라 Z-Asp(OtBu)OH 및 N-벤질메틸아민을 출발 물질로 사용하여 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/tBuOH, MeOH와 반응시켜 질량 스펙트럼: 293($MH^+$)의 (S)-3-아미노-N-벤질-N-메틸-숙시남산 t-부틸 에스테르·HCl을 수득하였다.

1.2.에 따라 Z-Asp(OtBu)OH 및 4-이소프로필아닐린을 출발 물질로 사용하고 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/MeOH와 반응시켜 질량 스펙트럼: 307($MH^+$)의 (S)-3-아미노-N-(4-이소프로필-페닐)-숙시남산 t-부틸 에스테르·HCl를 수득하였다.

1.2.에 따라 Z-N-Me-Asp(OtBu)-OH DCHA 염(1:1) 및 N-벤질메틸아민을 출발 물질로 사용하고 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/MeOH와 반응시켜 질량 스펙트럼: 307($MH^+$)의 (S)-N-벤질-N-메틸-3-메틸아미노-숙시남산 t-부틸 에스테르·HCl을 수득하였다.

1.2.에 따라 Z-N-Me-Asp(OtBu)-OH DCHA 염(1:1) 및 4-이소프로필아닐린을 출발 물질로 사용하고 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/MeOH와 반응시켜 질량 스펙트럼: 321($MH^+$)의 (S)-N-(4-이소프로필-페닐)-3-메틸아미노-숙시남산 t-부틸 에스테르·HCl을 수득하였다.

1.2.에 따라 Z-MeAla-OH 및 N-벤질메틸아민을 사용하고 6.1.에 따라 탈보호하고 HCl/MeOH와 반응시켜 질량 스펙트럼: 206(M)의 (S)-N-벤질-N-메틸-2-메틸아미노-프로피온아미드·HCl을 수득하였다.

7.6. γ-브로모-알칸산의 에스테르로부터 유도된 측쇄

톨루엔(50㎖)중 펜에틸아민(100 mmol, 12.6㎖)의 용액을 t-부틸 브로모아세테이트(200 mmol, 7.4㎖)와 실온에서 반응시키고 95℃에서 4시간동안 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후 여과하고 여과액을 증발시키고 잔류물을 펜탄중에 현탁시키고 0℃로 냉각시키고 여과하고 증발시켜 오일로서 질량 스펙트럼: 236($MH^+$)의 펜에틸아미노-아세트산 t-부틸 에스테르(11.5g, 98 %)를 수득하였다.

상기 오일은 부산물로서 1급 아민(펜에틸아민)을 가지며 이러한 아민은 상응하는 부산물을 생성하고 EDCI-커플링시킨 후 분리할 수 있다.

유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

3-페닐-1-프로필아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 249(M)의 (3-페닐-프로필아미노)-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

트립트아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 274(M)의 [2-($^1$H-인돌-3-일)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

2-플루오로펜에틸아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 254($MH^+$)의 [2-(2-플루오로-페닐)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

4-플루오로펜에틸아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 254($MH^+$)의 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

3-플루오로펜에틸아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 198($MH^+$-이소부텐)의 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

4-메틸펜에틸아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 250($MH^+$)의 (2-p-톨릴-에틸아미노)-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

1-아미노-3-메틸부탄을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 146($MH^+$-이소부텐)의 (3-메틸-부틸아미노)-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

N,N-디메틸포름아미드 디-t-부틸 아세탈(138 mmol, 28g)을 톨루엔(50㎖)중 3-브로모-프로피온산(34.5 mmol, 5.3g)의 용액에 50분동안 서서히 첨가하였다. 반응물을 30분동안 추가로 가열하고 냉각시키고 $H_2O$/톨루엔으로 2회, 수성 포화 $NaHCO_3$ 및 수성 포화 NaCl로 추출하였다. 유기 상을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 조심스럽게(생성물의 비등점이 낮음) 증발시켜 3-브로모-프로피온산 t-부틸 에스테르(5.8g, 80%)를 수득하였다(문헌[U. Widmer, A convenient preparation of t-butyl esters. Synthesis, Issue 2, 135-6, 1983] 참조).

아민의 일반적인 합성과 유사한 방법으로, 3-브로모-프로피온산 t-부틸 에스테르 및:

펜에틸아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 250($MH^+$)의 3-펜에틸아미노-프로피온산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

3-페닐-1-프로필아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 264($MH^+$)의 3-(3-페닐-프로필아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

2-플루오로벤질아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 253(M)의 3-(2-플루오로-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

2,4,5-트리플루오로벤질아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 290($MH^+$)의 3-(2,4,5-트리플루오로-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

2,5-디플루오로벤질아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 271(M)의 3-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

아민의 일반적인 합성과 유사한 방법으로 톨루엔중의 3-(클로로메틸)-1,2,4-옥사디아졸, 1-아미노-3-메틸부탄 및 NaI를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 170($MH^+$)의 (3-메틸-부틸)[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸-아민(3-메틸-부틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸-아민을 수득하였다.

2-클로로-1,1,1-트리에톡시에탄(48.6 mmol, 9.55g) 및 4-메톡시벤질아민(30 mmol, 3.9㎖)의 용액을 40℃에서 15분동안 가열하였다. 이어서 아세트산(60㎖)중 아지드화나트륨(45 mmol, 2.92g)의 용액을 실온에서 첨가하고 60℃에서 밤새 가열하고 80℃에서 20시간동안 가열하고 100℃에서 1시간동안 가열하였다. 반응물을 수성의 고체 $NaHCO_3$/EtOAc로 3회 중화시키고 수성 10% NaCl로 세척하였다. 유기 상을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시키고 헥산/EtOAc(1:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 238(M)의 5-클로로메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-테트라졸(3.36g, 47%)을 수득하였다(문헌[Y. Satoh, S. De Lombaert, N. Marcopulos, J. Moliterni, M. Moskal, J. Tan, E. Wallace, Synthesis of tetrazole analogs of alpha-amino acids by alkylation of a Schiff base of alpha-aminomethyltetrazole. Tetrahedron Lett., 39(21), 3367-3370, 1998] 참조).

아민의 일반적인 합성과 유사한 방법으로, 5-클로로메틸-1-(4-메톡시-벤질)-1H-테트라졸 및:

펜에틸아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 324($MH^+$)의 [1-(4-메톡시-벤질)-1H-테트라졸-5-일메틸]-펜에틸아민을 수득하고;

사이클로프로필아민을 출발 물질로 사용하여 50℃에서 3일 후 질량 스펙트럼: 259(M)의 사이클로프로필-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-테트라졸-5-일메틸]-아민을 수득하고;

아민의 일반적인 합성과 유사한 방법으로, 3-브로모-프로피오니트릴 및:

사이클로프로필아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 110(M)의 3-사이클로프로필아미노-프로피오니트릴을 수득하고;

벤질아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 160(M)의 3-벤질아미노-프로피오니트릴을 수득하고;

문헌에 기재된 바와 같은 추가의 측쇄:

문헌[L. Alig, A. Edenhofer, P. Hadvary, M. Huerzeler, D. Knopp, M. Mueller, B. Steiner, A. Trzeciak, T. Weller, " Low molecular weight, non-peptide fibrinogen receptor antagonists" , J. Med. Chem., 35(23), 4393-407, 1992]에 따라 (피페리딘-4-일옥시)-아세트산 t-부틸 에스테르(MH+)를 제조하였다.

실시예 8: 추가의 시약

특정 문헌에 따라 하기 시약을 제조하였다:

5-클로로설포닐-2-에톡시-벤조산: 문헌[D: J. Dale, P. J. Dunn, C. Golightly, M. L. Hughes, P. C. Levett, A. K. Pearce, P. M. Searle, G. Ward and A. S. Wood, Organic Process Research & Development, 4, 1, 17-22, 2000] 참조;

2-페닐-에탄설포닐 클로라이드: 문헌[Z. Zhong, J. A. Bibbs, W. Yuan, C.-H. Wong, J. Amer. Chem. Soc., 113, 6, 2259-2263, 1991] 참조;

3-페닐-프로판-1-설포닐 클로라이드: 문헌[M. Truce, J. Amer. Chem. Soc., 74, 974-975, 1952] 참조.

실시예 9:

유리체로서 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르

$CH_2Cl_2$ (1.5ℓ)중의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르(54.4 mmol, 20g)를 4-메틸 모르폴린(60 mmol, 1.1 당량, 6.6㎖), TPTU(65.3 mmol, 1.2 당량, 19.4g) 및 사코신 벤질 에스테르·하이드로클로라이드(59.8 mmol, 12.7g)와 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 39시간동안 교반하고 농축시키고 용출액으로서 EtOAc:$CH_2Cl_2$ (4:1)를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S,4R)-2-(벤질옥시카보닐메틸-메틸-카바모일)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(14.2g, 50%)를 수득하였다.

$CH_2Cl_2$ (150㎖)중의 (2S,4R)-2-(벤질옥시카보닐메틸-메틸-카바모일)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(45.8 mmol, 24.24g)에 TFA(30㎖)를 0℃에서 첨가하고 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 용액을 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 톨루엔중에 용해시키고 3회 증발시켰다. 조질 오일을 $CH_2Cl_2$ 중에 재용해시키고 4-메틸 모르폴린(205 mmol, 4.5 당량, 22.6㎖), 2-나프틸설포닐 클로라이드(68.7mmol, 1.5 당량, 15.57g) 및 DMAP(4.58 mmol, 0.1 당량, 560mg)와 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 $CH_2Cl_2$로 희석하고 1M $KHSO_4$ (150㎖) 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켜 조질 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸아미노]-아세트산 벤질 에스테르(27.9g)를 수득하였다.

THF(1ℓ)중의 조질 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산 벤질 에스테르(27.44g)를 0.33M LiOH(160㎖)와 실온에서 2시간동안 반응시켰다. 에테르를 첨가하고 상들을 분리하였다. 무기 상을 에테르로 추출하고 무기 상을 산성화하고 EtOAc로 추출하고 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 생성물을 헥산으로 침전시키고 단리하여 밝은 회색 고체로서 질량 스펙트럼: 529($MH^+$)의 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산(14.5g, 62%)을 수득하였다.

최종 생성물-에스테르 및 산:

TFA(1㎖)중의 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산(0.19 mmol, 100mg) 및 페놀(0.29 mmol, 28mg)을 1시간동안 75℃로 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 톨루엔중에 용해시키고 3회 증발시켰다. 잔류물을 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 융점 200 내지 201℃ 및 질량 스펙트럼: 409($MH^+$)의 (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산(46mg, 59%)을 수득하였다.

TFA(0.7㎖)중의 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산 벤질 에스테르(0.16 mmol, 100mg)를 트리메틸클로로 실란(0.63 mmol, 3.9 당량, 0.08㎖) 및 DMSO(0.32 mmol, 2 당량, 23㎕)와 0℃에서 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 45분동안 교반하고 농축시키고 EtOAc/$NaHCO_3$ 중에 재용해시켰다. 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 조생성물을 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 (2S,4R)-[[4-[5-(벤질옥시카보닐메틸-메틸-카바모일)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산 벤질 에스테르(38mg, 47%)를 수득하였다. 이러한 물질을 트리플루오로 에탄올(1㎖)중에 용해시키고 트리부틸 포스핀(0.053 mmol, 13㎕) 및 $H_2O$(0.36 mmol, 6.5㎕)와 0℃에서 반응시켰다. 1시간후 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 질량 스펙트럼: 499($MH^+$)의 (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산 벤질 에스테르(28mg, 73%))를 수득하였다.

실시예 10

중간체 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산의 추가적인 변형

$CH_2Cl_2$ (1.13㎖)중의 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산(0.47 mmol, 248mg)을 NMM(0.94 mmol, 2.0 당량, 935㎕), $CH_2Cl_2$ 중의 0.085M HOBT(0.09 mmol, 0.2 당량, 1.1㎖), $CH_2Cl_2$ 중의 0.15M EDCI(0.56 mmol, 1.2 당량, 3.77㎖) 및 $CH_2Cl_2$ 중의 0.43M o-톨루이딘(0.52 mmol, 1.1 당량, 1.2㎖)과 반응시켰다. 용액을 밤새 진탕하고 용매를 증발시키고 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고 1M $KHSO_4$, $NaHCO_3$ 포화 용액 및 식염수로 추출하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다.

조생성물을 TFA(5.8㎖)중에 용해시키고 트리에틸 실란(2.9 mmol, 460㎕)과 80℃에서 1시간동안 반응시켰다. 용액을 $CH_2Cl_2$ 및 물로 희석하고 $NaHCO_3$ 포화 용액을 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 무기 상을 $CH_2Cl_2$로 추출하고 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 498($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(o-톨릴카바모일-메틸)-아미드(26mg, 18%, 2 단계)를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세트산 및 3,5-디플루오로아닐린, 4-플루오로아닐린, 3-플루오로아닐린, 2-아미노피리딘, 2-플루오로아닐린 및 2,6-디플루오로아닐린, 아닐린을 각각 출발 물질로 사용하여 하기 화합물을 제조하였다:

(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(3,5-디플루오로-페닐카바모일)-메틸]-메틸-아미드, 백색 고체, 질량 스펙트럼: 520($MH^+$);

(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(4-플루오로-페닐카바모일)-메틸]-메틸-아미드, 백색 결정질, 질량 스펙트럼: 502($MH^+$);

(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(3-플루오로-페닐카바모일)-메틸]-메틸-아미드, 백색 결정질, 질량 스펙트럼: 502($MH^+$);

(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(피리딘-2-일카바모일메틸)-아미드, 백색 비결정질, 질량 스펙트럼: 485($MH^+$);

(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(2-플루오로-페닐카바모일)-메틸]-메틸-아미드, 백색 고체, 질량 스펙트럼: 502($MH^+$);

(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(2,6-디플루오로-페닐카바모일)-메틸]-메틸-아미드, 백색 고체, 질량 스펙트럼: 520($MH^+$);

(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-페닐카바모일메틸-아미드, 백색 고체, 융점 90℃, 질량 스펙트럼: 484($MH^+$).

실시예 11

유리체로서 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르

(2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 및 4-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르(1.2.)를출발 물질로 사용한 후 BOC-분열(3.1.)을 수행하여 (2S,4R)-4-(2-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 수득하였다.

(2S,4R)-4-(2-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 2-페닐-에탄설포닐 클로라이드(상기 참조: 시약의 제조)(2.1.)와 반응시키고 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 654($MH^+$)의 (2S,4R)-4-(2-{[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노}-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 수득한 후 일반적인 방법 8.1.에 따라 PMB 에테르 분열을 수행하여 백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 534($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-머캅토-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-4-(2-[[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 3-페닐-프로판-1-설포닐 클로라이드와 반응시킨 후 8.1.에 따라 탈보호하여 무색 발포체로서 질량 스펙트럼: 548($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-머캅토-1-(3-페닐-프로판-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르를 수득하였다.

5.2.에 따라 (2S,4R)-4-(2-{[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노}-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르(0.24 mmol, 157mg)를 0.1M LiOH와 반응시키고 조생성물 (2S,4R)-4-(2-{[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노}-아세틸아미노)-벤조산을 TFA(1㎖)중에 용해시키고 페놀(0.24 mmol, 23mg)의 존재하에 1.5시간동안 75℃로 가열하였다. 용매를 증발시키고 오일을 톨루엔중에 용해시키고 2회 증발시켜 잔류물을 헥산에서 분쇄하여 담황색 고체로서 질량 스펙트럼: 506($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-머캅토-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산(45mg)을 수득하였다.

유사한 방법으로, 1.3.에 따라 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르를 2-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 메틸 에스테르·HCl과 반응시킨 후 BOC-분열(3.1.)을 수행하고 에틸 이소시아네이트 또는 2-나프틸 이소시아네이트와 각각 반응(2.3.)시킨 후 PMB 티오에테르 분열(8.1.)을 수행하여 백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 423($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[2-[(1-에틸카바모일-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르; 및 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 521($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-일카바모일)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로, 1.3.에 따라 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르를 2-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 메틸 에스테르·HCl과 반응시킨 후 BOC-분열(3.1.)을 수행하고 5-클로로설포닐-2-에톡시-벤조산(상기 참조: 시약의 제조), 2-나프틸설포닐 클로라이드 및 메틸 설포닐클로라이드(2.1.)와 각각 반응시킨 후 PMB 티오에테르 분열(8.1.)을 수행하여 백색 결정질로서 융점 65℃ 및 질량 스펙트럼: 580($MH^+$)의 (2S,4R)-2-에톡시-5-[4-머캅토-2-[[(2-메톡시카보닐-페닐카바모일)-메틸]-메틸-카바모일]-피롤리딘-1-설포닐]-벤조산; 백색 고체로서 융점 72℃ 및 질량 스펙트럼: 514($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(2-메톡시-페닐카바모일)-메틸]-메틸-아미드; 백색 고체로서 융점 48℃ 및 질량 스펙트럼: 430($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[2-[(4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

실시예 12: 3급 아미드

12.1. S 아미드(직접), 방법 A

THF1(4㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산(1.38 mmol, 800mg) 및 조질 펜에틸아미노-아세트산 t-부틸 에스테르(1.66 mmol, 390mg)의 용액을 0℃로 냉각시키고 EDCI(1.66 mmol, 318mg) 및 HOBT(0.14 mmol, 19mg)와 반응시켰다. 반응물을 밤새 실온으로 가온하고 수성 10% $KHSO_4$/에틸 아세테이트로 분배하였다(3회). 유기 상을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 헥산/EtOAc(4:1 내지 1:1)을 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 797($MH^+$)의 (2S,4R)-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르(290mg, 26%); 및 질량 스펙트럼: 683($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 펜에틸-아미드(90mg, 10%)를 수득하였다.

방법 9.1. 또는 9.2.에 따라 트리틸-탈보호를 수행하고 p-메톡시벤질기가 존재할 경우 방법 8.1.을 사용한다.

TFA(2㎖)중 (2S,4R)-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르(0.2 mmol, 159mg)의 용액을 트리에틸실란(2 mmol, 0.3㎖)과 실온에서 반응시키고 실온에서 10분동안 추가로 교반한다. 감압하에 실온에서 증발시키고 $Et_2O$/펜탄으로 2회 침전시켜 백색 분말로서 융점 198 내지 200℃ 및 질량 스펙트럼: 497$(M-H)^-$의 (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산(78mg, 78%)을 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 펜에틸-아미드를 출발 물질로 사용하여 융점 138.5 내지 143℃ 및 질량 스펙트럼: 441$(MH^+)$의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 펜에틸-아미드를 수득하였다.

또한, 하기 표 1 및 2a 내지 2e에 따라 화합물을 제조하였다:

하기 방법 A에 따라 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산과 2. 유리체의 반응에 의해

| 명명 | 2. 유리체 | 질량 스펙트럼 | | 색 | 융점 | 물리적 형태 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S,4R)-[(4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-펜에틸-아미노]-아세트산 | 펜에틸아미노-아세트산 t-부틸 에스테르 | 387 | (MH+) | 담황색 | | 점성 오일 |
| (2S,4R)-3-[(4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-(3-페닐-프로필)-아미노]-프로피온산 | 3-(3-페닐-프로필아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르 | 413 | $(M-H)^-$ | 백색 | | 점성 오일 |
| (2S,4R)-[[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-(4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-아미노]-아세트산 | [2-(1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르 | 426 | $(MH^+)$ | 회백색 | 152 내지 205℃, 서서히 분해 | 분말 |

| 하기 방법 A에 따라 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산과 2. 유리체의 반응에 의해 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 명명 | 2. 유리체 | 질량 스펙트럼 | | 색 | 융점 | 물리적 형태 |
| (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-페닐-아미노)-아세트산 | 페닐아미노-아세트산 t-부틸 에스테르 | 471 | (MH+) | 백색 | 150 내지 165 ℃, 서서히 분해 | 고체 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 페닐아미드 | (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-페닐-아미노)-아세트산의 부산물 | 413 | (MH+) | 백색 | 181 내지 183 ℃ | 고체 |
| (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산 | 펜에틸아미노-아세트산 t-부틸 에스테르 | 497 | (M-H)⁻, descr. | 백색 | 198-200℃ | 분말 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 펜에틸-아미드 | (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산의 부산물 | 441 | (MH+), descr. | 백색 | 138.5 내지 143 ℃ | 고체 |

**[표 1]**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(3-페닐-프로필아미노)-아세트산 | (3-페닐-프로필아미노)-아세트산 t-부틸 에스테르 | 511 | (M-H)⁻ | 백색 | 166 내지 173℃ | 고체 |
| (2S,4R)-3-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-프로피온산 | 3-펜에틸아미노-프로피온산 t-부틸 에스테르 | 511 | (M-H)⁻ | 백색 | 138 내지 140 ℃ | 결정질 |
| (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(3-페닐-프로필)-아미노]-프로피온산 | 3-(3-페닐-프로필아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르 | 525 | (M-H)⁻ | 백색 | 150 내지 152 ℃ | 고체 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(3-페닐-프로필)-아미드 | (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(3-페닐-프로필)-아미노]-프로피온산의 부산물 | 455 | (MH+) | 담황색 | | 점성오일 |
| (2S,4R)-{[2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 | [2-(1H-인돌-3-일)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르 | 538 | (MH+) | 회백색 | 199 내지 235℃, 서서히 분해 | 분말 |
| (2S,4R)-{[2-(2-플루오로-페닐)-에틸]-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 | [2-(2-플루오로-페닐)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르 | 515 | (M-H)⁻ | 회백색 | 182 내지 189℃, 분해 | 분말 |

[표 2]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S,4R)-{[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 | [2-(4-플루오로-페닐)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르 | 517 | (MH+) | 회백색 | 168 내지 178℃,분해 | 분말 |
| (2S,4R)-3-{(2-플루오로-벤질)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산 | 3-(2-플루오로-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르 | 515 | (M-H)- | 백색 | | 발포체 |
| (2S,4R)-{[2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 | [2-(3-플루오로-페닐)-에틸아미노]-아세트산 t-부틸 에스테르 | 515 | (M-H)- | 백색 | 162 내지 174℃,서서히 분해 | 분말 |
| (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(2-p-톨릴-에틸)-아미노]-아세트산 | (2-p-톨릴-에틸아미노)-아세트산 t-부틸 에스테르 | 513 | (MH+) | 회백색 | 146 내지 166℃,서서히 분해 | 분말 |
| (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(3-메틸-부틸)-아미노]-아세트산 | (3-메틸-부틸아미노)-아세트산 t-부틸 에스테르 | 465 | (MH+) | 회백색 | | 발포체 |
| (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(2,4,5-트리플루오로-벤질)-아미노]-프로피온산 | 3-(2,4,5-트리플루오로-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르 | 553 | (MH+) | 회백색 | | 발포체 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 2,4,5-트리플루오로-벤질아미드 | (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(2,4,5-트리플루오로-벤질)-아미노]-프로피온산의 부산물 | 481 | (MH+) | 회백색 | | 발포체 |

[표 3]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 펜에틸-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드 | [1-(4-메톡시-벤질)-1H-테트라졸-5-일메틸]-펜에틸-아민 | 523 | (MH+) | 백색 | | 고체 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 사이클로프로필-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드 | 사이클로프로필-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-테트라졸-5-일메틸]-아민 | 459 | (MH+) | 백색 | 106℃, 서서히 분해 | 고체 |
| (2S,4R)-3-[(2,5-디플루오로-벤질)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 | 3-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-프로피온산 t-부틸 에스테르 | 535 | (MH+) | 백색 | 73℃,서서히 분해 | 고체 |
| (2R,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(2-p-톨릴-에틸)-아미노]-아세트산 | (2-p-톨릴-에틸아미노)-아세트산 t-부틸 에스테르 | 513 | (MH+) | 회백색 | 109 내지 123℃,서서히 분해 | 분말 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(3-메틸-부틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸-아미드 | (3-메틸-부틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸-아민 | 489 | (MH+) | 백색 | | 발포체 |

[표 4]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-아미드 트리플루오로-아세테이트(1:1) | 2-(아미노메틸)벤즈이미다졸 디하이드로클로라이드/$iPr_3$EtN | 467 | (MH+) | 백색 | | 결정질 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 이소프로필아미드 | 이소프로필아민 | 379 | (MH+) | 백색 | | 비결정질 동결건조 고체 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 헥실-메틸-아미드 | 헥실-메틸아민 | 435 | (MH+) | 백색 | | 비결정질 동결건조 고체 |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질아미드 | 2-아미노피리딘 | 427 | (MH+) | 백색 | 117℃ | 고체 |

12.2. 아미드, 방법 B(간접)

EDCI-커플링(1.3.)에 대한 일반적인 방법에 따라 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 및 글리신 t-부틸 에스테르·하이드로클로라이드/N-메틸모르폴린을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 693($MH^+$)의 (2S,4R)-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 및 β-알라닌 t-부틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 707($MH^+$)의 (2S,4R)-3-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산 t-부틸 에스테르를 수득하고;

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 661($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드를 수득하였다.

DMF(3㎖)중 (2S,4R)-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르(0.5 mmol, 346.5mg)의 용액을 벤질브로마이드(2 mmol, 0.24㎖) 및 55% NaH(0.8 mmol, 35mg)와 0℃에서 반응시키고 실온으로 밤새 가온하였다. 반응물을 수성 포화 $NH_4Cl$/EtOAc중에 3회 부었다. 유기 상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 헥산/EtOAc(9:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 781($M-H)^-$의 (2S,4R)-[벤질-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르(277mg, 71%)를 수득하였다.

방법 9.2.에 따라 트리틸 탈보호하여 질량 스펙트럼: 483($M-H)^-$의 (2S,4R)-{벤질-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산을 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르 및 사이클로프로필메틸 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (2S,4R)-{사이클로프로필메틸-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]아미노}-아세트산을 수득하고;

(2S,4R)-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르 및 메틸 브로모아세테이트를 출발 물질로 사용하여 융점 70 내지 78 ℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 465($M-H)^-$의 (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메톡시카보닐메틸-아미노}-아세트산을 수득하고;

(2S,4R)-3-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]아미노}-프로피온산 t-부틸 에스테르 및 벤질브로마이드를 출발 물질로 사용하여 융점 58 내지 63 ℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 499($MH^+$)의 (2S,4R)-3-{벤질-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산을 수득하였다.

(2S,4R)-3-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산 t-부틸 에스테르 및 3-브로모메틸-인돌-1-카복실산 t-부틸 에스테르(문헌[T. K. Venkatachalam, S. Mzengeza, M. Diksic., An improved synthesis of 1(t-butyloxycarbonyl)-3-(bromomethyl)indol. Org. Prep. Proced. Int., 25, 249-51, 1993] 참조)를 출발 물질로 사용하여 융점 114 내지 120℃(분해) 및 질량 스펙트럼: 538($MH^+$)의 (2S,4R)-3-{(1H-인돌-3-일메틸)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산을 수득하고;

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드 및 t-부틸 브로모아세테이트를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 477($MH^+$)의 (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-아세트산을 수득하고;

(2S,4R)-[벤질-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노1-아세트산 t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 395($MH^+$)의 (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산을 수득하고;

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 419($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미드를 수득하였다.

알파-알킬화:

THF(10㎖)중 (2S,4R)-{[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-아세트산 t-부틸 에스테르(0.5 mmol, 346mg)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(LiHMDS)(THF중의 1M, 1.1 mmol, 1.1㎖)과 -78℃에서 반응시켰다. 30분 후 알릴브로마이드(1.5 mmol, 0.127㎖)를 첨가하고 반응물을 밤새 실온으로 가온하였다. 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/EtOAc로 4회 분배하고 유기 상을 수성 10% NaCl로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 헥산/EtOAc(2:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 $Et_2O$/펜탄으로 침전시켜 질량 스펙트럼: 733($MH^+$)의 (2RS)-2{(2S,4R)-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐-아미노}-펜트-4-엔산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

방법 9.2.에 따라 트리틸 탈보호하여 질량 스펙트럼: 433$(M-H)^-$의 (R)- 및 (S)-2-{[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-펜트-4-엔산의 1:1 혼합물을 수득하였다.

실시예 13

테트라졸 유도체

아미드 커플링(1.3.)과 유사한 방법으로 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 및 3-사이클로프로필아미노-프로피오니트릴을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 672($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-아미드를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 및 3-벤질아미노-프로피오니트릴을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 722($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-(2-시아노-에틸)-아미드를 수득하였다.

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 및 3-아미노-프로피오니트릴을 출발 물질로 사용하여 융점 86 내지 90℃ 및 질량 스펙트럼: 632($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-아미드를 수득하였다.

(실온에서 15분): 방법 9.2에 따라 탈보호하여 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-아미드를 출발 물질로 사용하여 융점 157.9 내지 159.9℃ 및 질량 스펙트럼: 448($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (2-카바모일-에틸)-사이클로프로필-아미드를 수득하였다.

(0℃에서 30분 및 최대 실온에서 증발): (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-아미드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 412($M^+Na^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-아미드를 수득하였다.

테트라졸의 합성

DMF(10㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (2-시아노-에틸)-사이클로프로필-아미드(0.5 mmol, 336mg), $NH_4Cl$(5 mmol, 267mg) 및 $NaN_3$(5 mmol, 325mg)의 용액을 22시간 동안 70℃로 가열시키고 DMF(40㎖)와 함께 (5 mmol, 267mg)$NH_4Cl$ 및 (5 mmol, 325mg)$NaN_3$을 첨가하고 100℃에서 24시간동안 가열하고 120℃에서 24시간동안 가열하였다. 반응물을 $H_2O$(0℃)/EtOAc중에 3회 부었다. 유기상을 수성 10% $KHSO_4$ 및 10% NaCl 용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. $CH_2Cl_2$/MeOH(99:1)을 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 715($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 사이클로프로필-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드(143mg, 40%)를 수득하였다.

방법 9.2.에 따라 트리틸 탈보호(80℃에서 단시간 가열)하여 융점 173.5℃(분해) 및 질량 스펙트럼: 473($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 사이클로프로필-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-(2-시아노-에틸)-아미드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 523($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드를 수득하였다.

방법 A

THF(5㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산(0.9 mmol, 520mg) 및 (1S)-3-[5-(1-아미노-2-비페닐-4-일-에틸)-테트라졸-1-일]-프로피오니트릴(1 mmol, 315mg)(문헌[S. De Lombaert. Preparation of tetrazolylalkylaminomethylphosphonates as neutral endopeptidase inhibitors. U.S., 17 pp. CODEN: USXXAM. US 5273990 A 931228] 참조)의 용액을 0℃로 냉각시키고 EDCI(1.1 mmol, 206mg) 및 HOBT(0.09 mmol, 14mg)와 반응시켰다. 반응물을 실온에서 3시간동안 교반하고 수성 10% $KHSO_4$/에틸아세테이트중에 3회 분배하였다. 유기 상을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다.

헥산/EtOAc(1:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 융점 122 내지 133℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 880($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 [(S)-2-비페닐-4-일-1-[1-(2-시아노-에틸)-1H-테트라졸-5-일]-에틸]-아미드를 수득하였다.

$CH_2Cl_2$ (10㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 [(S)-2-비페닐-4-일-1-[1-(2-시아노-에틸)-1H-테트라졸-5-일]-에틸]-아미드(0.34 mmol, 300mg)의 용액을 DBU(0.05㎖)와 0℃에서 반응시키고 실온에서 3시간동안 교반하였다. 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/EtOAc중에 3회부었다. 유기상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켜 융점 135 내지 145(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 827($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 [(S)-2-비페닐-4-일-1-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드(220mg, 78%)를 수득하였다.

방법 9.2.에 따라 트리틸 보호하여 융점 245 내지 247.5℃ 및 질량 스펙트럼: 585($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(S)-2-비페닐-4-일-1-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산을 출발 물질로 사용하여 융점 208.5 내지 213.5℃ 및 질량 스펙트럼: 473($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 [(S)-2-비페닐-4-일-1-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드를 수득하였다.

방법 B

$CH_2Cl_2$ (15㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산(0.34 mmol, 200mg) 및 N-하이드록시-2-피리돈(0.38 mmol, 42mg)의 용액을 EDCI(0.38 mmol, 72mg)와 0℃에서 반응시켰다. 실온에서 3.5시간 후 0℃로 냉각시키고 5-아미노메틸-테트라졸(0.38 mmol, 37mg)과 반응시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고 DMF(2㎖)를 첨가하고 실온에서 4시간 후 반응물을 EtOAc/수성 포화 $NaHCO_3$으로 추출하였다. 유기상을 수성 10% $KHSO_4$로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 $CH_2Cl_2$/MeOH(9:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 융점 135 내지 145(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 661($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드(100mg, 44%)를 수득하였다.

방법 9.2.에 따라 트리틸 탈보호하여 융점 61 내지 73℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 419($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 549($MH^+$)의 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 수득하고 방법 9.2.에 따라 트리틸 탈보호하여 질량 스펙트럼: 307($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 (1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 수득하였다.

DMF(15㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드(1.21 mmol, 800mg)의 용액을 요오도메탄(2.4 mmol, 0.15㎖) 및 55% NaH(2.8 mmol, 122mg)와 0℃에서 반응시키고 3시간동안 실온으로 가온하였다. 반응을 $H_2O$로 정지시키고 $Et_2O$로 3회 추출하였다. 유기 상을 수성 10% $KHSO_4$로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 헥산/EtOAc(1:1 내지 2:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 2개의 이성질체를 수득하였다. 최종 생성물로부터 하기 구조를 소급하여 측정하였다 (CH-COSY에 의해):

(A) 융점 69 내지 80℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 689($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메틸)-아미드(180mg, 43%); 및

(B) 융점 46 내지 56℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 689($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드.

방법 9.2.에 따른 트리틸 탈보호화

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 447($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 수득하고;

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 출발 물질로 사용하여 융점 103℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 447($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 수득하였다.

아세톤(10㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드(1.3 mmol, 865mg), 4-메톡시벤질 클로라이드(1.4 mmol, 0.19㎖), 트리에틸아민(1.4 mmol, 0.19㎖) 및 요오드화나트륨(1 주걱)의 현탁액을 75℃에서 15시간동안 가열시켰다. 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/Et2O중에 3회 분배하였다. 유기 상을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 $Et_2O$에서 침전시켜 질량 스펙트럼: 781($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 1-(4-메톡시-벤질)-1H- 및 [2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-일메틸]-아미드의 1:1 혼합물을 수득하였다.

(2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 1-(4-메톡시-벤질)-1H- 및 [2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-일메틸]-아미드의 1:1 혼합물(0.44 mmol, 350mg)의 용액을 요오도메탄(1.7 mmol, 0.11㎖) 및 55% NaH(0.7 mmol, 31mg)와 0℃에서 반응시키고 3시간동안 가온하고 실온에서 1.5시간동안 추가로 교반하였다. 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/EtOAc중에 3회 부었다. 유기 상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 헥산/EtOAc(1:1)를 사용하여 실리카겔 속성크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 795($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 [1-(4-메톡시-벤질)-1H- 및 [2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-일메틸]-메틸-아미드의 1:1 혼합물을 수득하였다.

TFA(10㎖)중 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 [1-(4-메톡시-벤질)-1H- 및 [2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-일메틸]-메틸-아미드의 1:1 혼합물(0.19 mmol, 150mg)의 용액을 트리에틸실란(1.9 mmol, 0.3㎖)과 반응시키고 80℃에서 7분동안 환류시키고 증발시켰다. $CH_2Cl_2$/$Et_2O$에서 결정화하여 융점 175℃(서서히 분해) 및 질량 스펙트럼: 433($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드(46mg, 57%)를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 1-(4-메톡시-벤질)-1H- 및 [2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-일메틸]-아미드의 1:1 혼합물 및 벤질브로마이드를 출발 물질로 사용하여 융점 152 내지 155℃(분해) 및 질량 스펙트럼: 509($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 수득하고;

(2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 (1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 출발 물질로 사용하여 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 [1-(4-메톡시-벤질)-1H- 및 [2-(4-메톡시-벤질)-2H-테트라졸-5-일메틸]-아미드의 1:1 혼합물 및 벤질브로마이드를 수득한 후 질량 스펙트럼: 397(MH+)(2S,4R)-4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-(1H-테트라졸-5-일메틸)-아미드를 수득하였다.

실시예 14

$MeSO2_2$ 아미드의 알킬화

THF(8㎖)중 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카복실산(0.4 mmol, 138mg)의 용액을 LDA(1.24 mmol, 1.5M THF 용액, 0.83㎖)와 -78℃에서 반응시켰다. 30분 후 벤질브로마이드(1.4 mmol, 0.17㎖)를 첨가하고 밤새 실온으로 가온하였다. 반응물을 10% $KHSO_4$/EtOAc중에 3회 부었다. 유기 상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켜 조질 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(242mg, 정량)을 수득하였다.

THF(4㎖)중 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(0.4 mmol, 242mg)의 용액을 N-벤질메틸아민(0.44 mmol, 0.057㎖), EDCI(0.48 mmol, 92mg) 및 HOBT(0.04 mmol, 6.1mg)와 0℃에서 반응시키고 밤새 실온으로 가온하였다. 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/EtOAc중에 3회 부었다. 유기 상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 헥산/EtOAc(4:1)의 실리카겔 속성 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 539($MH^+$)의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드(21mg, 10%)를 수득하였다.

방법 9.1.에 따라 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 419($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(2-페닐-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 수득하였다.

상기 실시예와 유사한 방법으로 (2S,4R)-1-메탄설포닐-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카복실산을 LiHMDS로 탈양성자화하고 벤질브로마이드로 알킬화하고 N-벤질아민으로 EDCI/HOBT 커플링시켜 질량 스펙트럼: 629($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(1,3-디페닐-프로판-2-설포닐)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 7%의 수율로 수득하였다.

방법 9.1.에 따라 (2S,4R)-1-(1,3-디페닐-프로판-2-설포닐)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 509($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(1,3-디페닐-프로판-2-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 수득하였다.

실시예 15

디설파이드-이산:(2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용함

$CH_2Cl_2$ (50㎖)중의 (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르(2.03 mmol, 1g)를 NMM(4.08 mmol, 2 당량, 0.45㎖), 피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(4.09 mmol, 2 당량, 0.63㎖) 및 TPTU(5.05 mmol, 2.5 당량, 1.5g)와 실온에서 밤새 반응시켰다. 용액을 $CH_2Cl_2$로 희석하고 1M $KHSO_4$, 5% $NaHCO_3$ 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 결정으로서 1-[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 4-에틸 에스테르(1.24g, 79%)를 수득하였다.

3.1.의 일반적인 방법에 따라 1-[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 4-에틸 에스테르(0.26 mmol, 200mg)를 반응시켜 1-[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 4-에틸 에스테르를 생성한 후 $CH_2Cl_2$ (10㎖)중에 용해시키고 2-나프탈렌 설포닐 클로라이드(0.78 mmol, 3 당량, 176mg) 및 DMAP(0.78 mmol, 3 당량, 95mg)와 실온에서 30분동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 1M $KHSO_4$ 및 $CH_2Cl_2$에 부었다. 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 951($MH^+$)의 1-[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 4-에틸 에스테르(174mg, 70%)를 수득하였다.

4.1.의 일반적인 방법에 따라 1-[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 4-에틸 에스테르(0.18 mmol, 174mg)를 디설파이드 분열하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 475$(M-H)^-$의 (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(153mg, 88%)를 수득하였다.

5.2.에 따라 (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르를 LiOH와 반응시켜 백색 친액성 고체로서 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산을 수득하였다.

유사한 방법으로 1-[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 4-에틸 에스테르 및 4-t-부틸 벤젠설포닐 클로라이드, 5-디메틸아미노 나프탈렌 1-설포닐 클로라이드 및 1-나프틸설포닐 클로라이드를 각각 출발 물질로 사용하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 483($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

황색 고체로서 질량 스펙트럼: 520($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[1-(5-디메틸아미노-나프탈렌-1-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 477($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르.

5.2.에 따라 (2S,4S)-1-[1-(5-디메틸아미노-나프탈렌-1-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르를 LiOH와 반응시켜 황색 고체로서 질량 스펙트럼: 492($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[1-(5-디메틸아미노-나프탈렌-1-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산을 수득하였다.

최종 생성물로서 우레아의 형성

톨루엔(5㎖)중의 1-[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(4-에톡시카보닐-피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산-4-에틸 에스테르(0.31 mmol, 180mg)를 페닐이소시아네이트(0.69 mmol, 2.02 당량, 82mg) 및 NMM(0.69 mmol, 2.2 당량, 70mg)과 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하고 냉동기에 넣고 여과하여 결정을 단리하고 톨루엔으로 세척하였다. 조생성물을 4.1.에 따라 디설파이드 분열하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 405(M)의 (2S,4S)-1-(4-머캅토-1-페닐카바모일-피롤리딘-2-카보닐)-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(200mg, 77%)를 수득하였다.

상기 실시예와 유사한 방법으로 (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸5 에스테르 및 에틸-4-아미노-벤조에이트를 출발 물질로 사용한 후 BOC-분열(3.1.)을 수행하여 베이지색 고체로서 질량 스펙트럼: 587($MH^+$)의 4-[[(2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-(4-에톡시카보닐-페닐카바모일)-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르를 수득하고, 이어서 나프토일 클로라이드(2.2.), 4-t-부틸-벤젠설포닐 클로라이드, 4-n-부톡시벤젠 설포닐클로라이드, 2-메톡시카보닐벤젠 설포닐클로라이드, 4-비페닐설포닐클로라이드, 1-부탄 설포닐 클로라이드 및 3,4-디메톡시벤젠 설포닐클로라이드(2.1.)와 각각 반응시킨 후 4.1.에 따라 디설파이드 분열을 수행하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 489$(M-H)^-$ ($MH^-$)의 (2S,4S)-4-[[1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 507($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[[1-(4-부톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 493($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[[4-머캅토-1-(2-메톡시카보닐-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 511($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[[1-(비페닐-4-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 415($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[[1-(부탄-1-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 495($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[[1-(3,4-디메톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르.

유사한 방법으로, (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르 및 4-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 출발 물질로 사용한 후 BOC-분열(3.1.)을 수행하고, 이어서 2-나프탈렌 설포닐 클로라이드, 8-퀴놀린 설포닐 클로라이드, 알파-톨루엔 설포닐 클로라이드, 트랜스-베타-스티렌 설포닐 클로라이드 및 프로판-2-설포닐 클로라이드를 각각 사용하고 디설파이드 분열(4.1.)을 수행하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 554($M-H)^-$의 (2S,4S)-4-(2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 557($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[2-[[4-머캅토-1-(퀴놀린-8-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 520($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[2-[(4-머캅토-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 532($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[2-[[4-머캅토-1-(2-페닐-에텐설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 471($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[2-[[4-머캅토-1-(프로판-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르.

유사한 방법으로, (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르 및 4-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 출발 물질로 사용한 후 BOC-분열(3.1.)을 수행하고, 이어서 8-퀴놀린 설포닐 클로라이드, 알파-톨루엔 설포닐 클로라이드 및 트랜스-베타-스티렌 설포닐 클로라이드와 각각 반응시키고 방법 5.1.에 따라 LiOH로 에스테르 분열을 수행하고 디설파이드 분열(4.1.)을 수행하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 529($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[2-[[4-머캅토-1-(퀴놀린-8-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 492($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[2-[(4-머캅토-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 504($MH^+$)의 (2S,4S)-4-[2-[[4-머캅토-1-(2-페닐-에텐설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산.

유사한 방법으로, (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르 및 N-벤질메틸아민을 출발 물질로 사용한 후 BOC-분열(3.1.)을 수행하고, 이어서 2-나프탈렌설포닐 클로라이드와 반응시키고 디설파이드 분열(4.1.)을 수행하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 수득하였다.

1.2.에 따라 (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 에틸-4-아미노 벤조에이트와 반응시킨 후 3.1.에 따라 BOC 가수분해를 실시하고 2-나프탈렌설포닐 클로라이드, 페닐메탄설포닐 클로라이드, 4-메톡시벤젠설포닐 클로라이드 및 2-티오펜설포닐 클로라이드(2.1.)와 각각 반응시킨 후 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 수행하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 483(M-H)$^-$의 (2S,4S)-4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 친액성 고체로서 질량 스펙트럼: 447(M-H)$^-$의 (2S,4S)-4-[(4-머캅토-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 463(M-H)$^-$의 (2S,4S)-4-{[4-머캅토-1-(4-메톡시-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2S,4S)-4-{[4-머캅토-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-벤조산 에틸 에스테르.

1.2.에 따라 (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 메틸 벤질아민과 반응시킨 후 3.1.에 따라 BOC 가수분해를 실시하고 4-t-부틸-벤젠설포닐 클로라이드(2.1.)와 반응시킨 후 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 수행하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 447($MH^+$)의 (2S,4S)-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 수득하였다.

1.2.에 따라 (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 에틸-피페리딘-4-카복실레이트와 반응시킨 후 3.1.에 따라 BOC 가수분해를 실시하고 4-t-부틸 벤조일 클로라이드(2.2.), 4-메톡시벤젠설포닐 클로라이드, 페닐메탄설포닐 클로라이드 및 2-티오펜설포닐 클로라이드(2.1.)와 각각 반응시킨 후 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 447($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[1-(4-t-부틸-벤조일)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 457($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(4-메톡시-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2S,4S)-1-(4-머캅토-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 433($MH^+$)의 (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르.

실시예 16

타이로신-유도체

유사한 방법으로, (2S,2'S,3S,3S')-3,3'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르 및 L-타이로신-메틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용한 후 BOC-분열(3.1.)을 실시하여 베이지색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 647($MH^+$)의 (S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-[[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르의 중간체를 제조하였다.

(S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-[[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-피롤리딘-3-일디설파닐]-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르(0.35 mmol, 230mg)를 $CH_2Cl_2$ (6㎖)중의 4-t-부틸벤젠 설포닐 클로라이드(1.06 mmol, 3 당량, 248mg) 및 DMA(1.03 mmol, 130mg)와 실온에서 48시간동안 반응시켰다. 용액을 농축시키고 4.1.에 따라 조생성물을 디설파이드 분해를 실시한 후 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 521($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-(4-하이드록시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르; 및

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 717($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-[4-(4-t-부틸-벤젠설포닐옥시)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르.

유사한 방법으로, 1-나프탈렌 설포닐클로라이드와 반응시켜 무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 515($MH^+$)의 (S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르; 및 무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 705($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-[4-(나프탈렌-1-설포닐옥시)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였고;

1-비페닐-4-설포닐 클로라이드와 반응시켜 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 541($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(비페닐-4-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-(4-하이드록시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르; 및 백색 비결정질 냉동물로서 질량 스펙트럼: 757($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(비페닐-4-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-[4-(비페닐-4-설포닐옥시)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였고;

4-부톡시-벤젠설포닐 클로라이드와 반응시켜 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 537($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(4-부톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-(4-하이드록시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르; 및 무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 749($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(4-부톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-[4-(4-부톡시-벤젠설포닐옥시)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였고;

3,4-디메톡시-벤젠설포닐 클로라이드와 반응시켜 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 525($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-(4-하이드록시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르; 및 무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 742($MNH_4^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(3,4-디메톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-[4-(3,4-디메톡시-벤젠설포닐옥시)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였고;

부탄-1-설포닐 클로라이드와 반응시켜 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 462($MNH_4^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-1-(부탄-1-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-(4-하이드록시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였고;

2-메톡시카보닐 벤젠 설포닐 클로라이드와 반응시켜 백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 523($MH^+$)의 2-[(2S,4S)-2-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-설포닐]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였고;

2-나프토일 클로라이드 반응시켜 백색 결정질 질량 스펙트럼: 633($MH^+$)의 나프탈렌-2-카복실산 4-[(S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-2-메톡시카보닐-에틸]-페닐 에스테르를 수득하였다.

5.2.의 일반적인 방법에 따라 2-[(2S,4S)-2-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-설포닐]-벤조산 메틸 에스테르와 반응시켜 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 509($MH^+$)의 2-[(2S,4S)-2-[(S)-1-카복시-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-설포닐]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

실시예 17

유리체로서 (2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산

$CH_2Cl_2$ (9㎖)중의 (2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(0.59 mmol, 400mg)에 4-메틸 모르폴린(2.6 mmol, 2.2 당량, 220 mg)을 첨가한 후 TPTU(1.48 mmol, 1.25 당량, 440mg) 및 L-발린 메틸에스테르·하이드로클로라이드(1.3 mmol, 1.1 당량, 220mg)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 진탕하였다. 용액을 농축시키고 조생성물을 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 (S)-2-{[(2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-((S)-1-메톡시카보닐-2-메틸-프로필카바모일)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르(520mg, 98%)를 수득하고 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 무색 발포체로서 질량 스펙트럼: 451($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르를 수득하였다.

(S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르를 5.2.의 일반적인 방법에 따라 0.1M LiOH와 반응시켜 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 437(MH+)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-메틸-부티르산을 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산과, β-알라닌 에틸 에스테르·하이드로클로라이드, L-프롤린 메틸 에스테르·하이드로클로라이드, L-타이로신 메틸 에스테르·하이드로클로라이드, L-메티오닌 메틸 에스테르·하이드로클로라이드, 3,4-(메틸렌디옥시)아닐린, 메틸-4-하이드록시-L-프롤리네이트·하이드로클로라이드, 피페로닐아민, 에틸-(4-아미노페닐)아세테이트, 에틸 안트라닐레이트, 에틸-3-아미노벤조에이트-메탄설포네이트, 4-아미노벤질 알콜, D,L-에틸 피페콜리네이트, 에틸 니페코테이트, p-아니시딘, 4-하이드록시피페리딘, (피페리딘-4-일옥시)-아세트산 t-부틸 에스테르, L-트립토판 메틸 에스테르·하이드로클로라이드 및 2-아미노-1,3-프로판디올을 반응시켜 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 437($MH^+$)의 (2S,4S)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (S)-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르;

(S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-{[(2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-[(S)-2-(4-하이드록시페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르를 경유한 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 515($MH^+$)의 (S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르;

무색 발포체로서 질량 스펙트럼: 451($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-메틸-부티르산 메틸 에스테르;

무색 검으로서 질량 스펙트럼: 483($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-4-메틸설파닐-부티르산 메틸 에스테르;

밝은 분홍색 고체로서 질량 스펙트럼: 457($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤조[1,3]디옥솔-5-일아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 465($MH^+$)의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 471($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 499($MH^+$)의 (2S,4S)-[4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-페닐]-아세트산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 485($MH^+$)의 (2S,4S)-2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 485($MH^+$)의 (2S,4S)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 443($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(4-하이드록시메틸-페닐)-아미드;

무색 검으로서 질량 스펙트럼: 477($MH^+$)의 (R)- 및 (S)-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스테르의 혼합물;

무색 검으로서 질량 스펙트럼: 477($MH^+$)의 (R)- 및 (S)-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산 에틸 에스테르의 혼합물;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 443($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(4-메톡시-페닐)-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 421($MH^+$)의 (2S,4S)-(4-하이드록시-피페리딘-1-일)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-메탄온;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 535($MH^+$)의 (2S,4S)-[1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-일옥시]-아세트산 t-부틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 538($MH^+$)의 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 411($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸)-아미드를 수득하였다.

상응하는 산의 제조

유사한 방법으로, (2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산고, β-알라닌 에틸 에스테르·하이드로클로라이드, L-프롤린 메틸에스

테르·하이드로클로라이드, L-타이로신 메틸 에스테르·하이드로클로라이드, L-메티오닌 메틸 에스테르·하이드로클로라이드, 메틸-4-하이드록시-L-프롤리네이트·하이드로클로라이드, 에틸-(4-아미노페닐)아세테이트, 에틸 안트라닐레이트, 에틸-3-아미노벤조에이트·메탄설포네이트, D,L-에틸 피페콜리네이트 및 에틸 니페코테이트와 각각 반응시킨 후 상기한 바와 같이 디설파이드 분열(4.1.) 및 에스테르 가수분해(5.2.)를 실시하여 하기 화합물(산)을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 409($MH^+$)의 (2S,4S)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 435($MH^+$)의 (S)-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 501($MH^+$)의 (S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산;

무색 검으로서 질량 스펙트럼: 469($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-4-메틸설파닐-부티르산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 451($MH^+$)의 (2S,4R)-4-하이드록시-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산;

담황색 고체로서 질량 스펙트럼: 471($MH^+$)의 (2S,4S)-[4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아민]-페닐]-아세트산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 457($MH^+$)의 (2S,4S)-2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 457($MH^+$)의 (2S,4S)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (R)- 및 (S)-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-2-카복실산의 혼합물;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (R)- 및 (S)-1-[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-3-카복실산의 혼합물.

THF(13.5㎖)중의 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르(4.5 mmol, 243mg)를 DTT(13.5 mmol, 209mg)의 존재하에 0.1M LiOH(22.5㎖)와 실온에서 72시간동안 반응시켰다. 용액을 1M $KHSO_4$로 산성화하고 무기 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. $CH_2Cl_2$:MeOH(9:1)를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후 헥산으로 정제하여 백색 고체로서 융점 130 ℃ 및 질량 스펙트럼: 522$(M-H)^-$의 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산(204mg, 86%)을 수득하였다.

추가적인 변형

실온에서 30분동안 $CH_2Cl_2$ (6㎖)중의 (S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-{[(2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르(0.187 mmol, 192mg)를 2-나프토일 클로라이드(0.56 mmol, 1.5 당량, 107mg) 및 DMAP(0.56 mmol, 1.5 당량, 68mg)와 반응시켰다. 용매를 증발시키고 $CH_2Cl_2$:EtOAc(8:1)를 사용하여 잔류물을 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체(218mg, 87%)를 수득하고 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 669($MH^+$)의 나프탈렌-2-카복실산 4-[(S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-2-메톡시카보닐-에틸]-페닐 에스테르를 수득하였다.

따라서, 나프토일 클로라이드를 4-t-부틸 벤조일 클로라이드로 gave 4t-부틸-벤조산으로 대체하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 675($MH^+$)의 4-[(S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-2-메톡시카보닐-에틸]-페닐 에스테르를 수득하였다.

$K_2CO_3$ (1.24 mmol, 3 당량, 172mg)의 존재하에 DMF(6㎖)중의 (S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-{[(2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르(0.21 mmol, 213mg)를 벤질브로마이드(0.45 mmol, 1.1 당량, 54㎕)와 실온에서 1시간동안 반응시켰다. 혼합물을 여과하고 증발시켰다. $CH_2Cl_2$:EtOAc(8:1 내지 4:1)를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체(93mg)를 수득하고 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 605($MH^+$)의 (S)-3-(4-벤질옥시-페닐)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로, 벤질 브로마이드 대신에 에틸 브로마이드 및 에틸 2-브로모프로피오네이트를 사용하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 543($MH^+$)의 (S)-3-(4-에톡시-페닐)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르; 및

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 615($MH^+$)의 (S)-3-[4-[(R)- 및 -[(S)-1-에톡시카보닐-에톡시)-페닐]-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르의 혼합물.

5.2.의 일반적인 방법에 따라 에스테르 잔기를 가수분해하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 529($MH^+$)의 (S)-3-(4-에톡시-페닐)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산; 및

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 573($MH^+$) (S)-3-[4-[(R)- 및 -[(S)-1-카복시-에톡시]-페닐]-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산의 혼합물.

실온에서 48시간동안 DMF(2㎖)중의 (S)-3-(4-하이드록시-페닐)-2-{[(2S,4S)-4-[(3S,5S)-5-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르(0.19 mmol, 200mg)를 페닐 이소시아네이트(0.44 mmol, 1.2 당량,50㎕)와 반응시켰다. $CH_2Cl_2$:EtOAc(4:1)를 사용하여 용액을 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체(150mg)를 수득하고 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 634($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-(4-페닐카바모일옥시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였다.

따라서, 페닐 이소시아네이트를 4-메톡시페닐 이소시아네이트로 대체하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 664($MH^+$)의 (S)-2-[[(2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-3-[4-(4-메톡시-페닐카바모일옥시)-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르를 수득하였다.

실시예 18

유리체로서 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산

$CH_2Cl_2$ (450㎖)중의 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(11.95 mmol, 8.05g)에 4-메틸 모르폴린(52.8 mmol, 2.2 당량, 5.8㎖)을 첨가한 후 TPTU(29.9 mmol, 1.2 당량, 8.9g) 및 2-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 메틸 에스테르·하이드로클로라이드(23.9 mmol, 1.0 당량, 6.19g)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고 1M $KHSO_4$, 5% $NaHCO_3$ 수용액 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조생성물을 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 비결정질로서(Rf 0.2 EtOAc ) 질량 스펙트럼: 1098($MNH_4^+$) 2-[2-[[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[(2-메톡시카보닐-페닐카바모일)-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

MeOH(200㎖)중의 2-[2-[[(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[(2-메톡시카보닐-페닐카바모일)-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르(7.05 mmol, 7.6g)에 2M $K_2CO_3$ (1㎖) 및 DTT(17.6 mmol, 1.25 당량, 2.72g)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간동안 교반하고 용액을 1M 수성 $KHSO_4$ (pH 2)로 산성화하고 무기 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 조생성물을 $Et_2O$로 분쇄하여 백색 고체(Rf 0.5 EtOAc)로서 질량 스펙트럼: 559($MNH_4^+$)의 (2S,4R)-2-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르(6.95g, 91%)를 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산과,

(a) 3-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용한 후 4.1.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 비결정질(Rf 0.2 헥산:EtOAc 4:1)로서 질량 스펙트럼: 573($MNH_4^+$)의 (2R,4R)-3-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르를 수득하고;

(b) 2-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용한 후 4.1.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 고체(Rf 0.3 EtOAc)로서 질량 스펙트럼: 556($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하고;

(c) 3-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 에틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용한 후 4.1.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 비결정질(Rf 0.4 EtOAc)로서 질량 스펙트럼: 570($MH^+$)의 (2S,4R)-3-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 에틸 에스테르를 수득하고;

(d) N-(4-메톡시메틸-페닐)-N-메틸-2-메틸아미노-아세트아미드를 출발 물질로 사용한 후 4.2.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 고체(Rf 0.4 $CH_2Cl_2$:MeOH:AcOH 9:1:0.1)로서 질량 스펙트럼: 542($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-메톡시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드를 수득하였다.

1.2.에 따라 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 및 N-[4-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페닐]-N-메틸-2-메틸아미노-아세트아미드를 출발 물질로 사용하여 오렌지색 고체(Rf 0.8 $CH_2Cl_2$:MeOH:AcOH 9:1:0.1)로서 질량 스펙트럼: 1298($MNH_4^+$)의 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[[[4-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페닐]-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[[4-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페닐]-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드의 중간체를 제조하였다.

추가의 변형

아르곤 하에 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[[[4-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페닐]-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[[4-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-페닐]-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드를 아세토니트릴:$CH_2Cl_2$ (2:1)(9㎖)중에 용해시키고 HF($H_2O$중의 40%, 502㎕)를 서서히 첨가하였다. 용액을 4.5시간동안 교반하고 빙수 및 $CH_2Cl_2$를 첨가한 후 $Na_2CO_3$ 포화 용액을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 층들을 분리하고 무기 층을 $CH_2Cl_2$로 2회 추출하고 합한 유기 층을 물로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. $CH_2Cl_2$/MeOH(100:0 내지 96:4)의 구배를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체(Rf 0.4 $CH_2Cl_2$:MeOH 9:1)로서 질량 스펙트럼: 1070($MNH_4^+$)의 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[[(4-하이드록시-메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드(590mg, 98%)를 수득하였고;

아르곤 기체하에 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[[(4-하이드록시-메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드(0.09 mmol, 100mg) 및 t-부틸 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트(0.21 mmol, 2.2 당량, 50㎕)의 현탁액에 트리플산(0.01 mmol, 1㎕)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 5시간동안 교반하였다. t-부틸 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트(0.11 mmol, 1.2 당량, 27㎕)를 첨가하고 반응물을 실온에서 12시간동안 교반한 후 t-부틸 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트(0.11 mmol, 1.2 당량, 27㎕), 사이클로헥산(2㎖) 및 $CCl_4$(2㎖)를 추가로 첨가하고 30분동안 추가로 교반하였다. 용액을 빙수, $NaHCO_3$ 포화 수용액을 첨가하고 무기 층을 $CH_2Cl_2$로 3회 추출하고 합한 유기 층을 물로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 $CH_2Cl_2$(3㎖)중에 용해시키고 0℃로 냉각시키고 여과하고 농축하였다. EtOAc를 사용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색 비결정질(Rf 0.2 EtOAc:MeOH 98:2)로서 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[[[(4-t-부톡시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-t-부톡시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드(48mg, 43%)를 수득하고 4.2.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 비결정질(Rf 0.35 $CH_2Cl_2$:MeOH 95:5)로서 질량 스펙트럼: 584($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-t-부톡시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드를 수득하였다.

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-[[[(4-하이드록시-메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드의 중간체를 4.2.에 따라 디설파이드 분열하여 백색 고체(Rf 0.3 $CH_2Cl_2$:MeOH:AcOH 9:1:0.1)로서 질량 스펙트럼: 528($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드를 수득하였다.

실시예 19

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 출발 물질로 사용하는 추가의 예

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산과,

(a) 2-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 메틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용한 후 1.2., 5.1. 및 4.2.를 실시하여 백색 고체(Rf 0.4 $CH_2Cl_2$:MeOH:AcOH 9:1:0.1)로서 질량 스펙트럼: 526(M-H)$^-$의 (2S,4R)-2-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산을 수득하고;

(b) 3-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용한 후 1.2., 5.1. 및 4.2.를 실시하여 담황색 고체(Rf 0.5 $CH_2Cl_2$:MeOH 4:1)로서 질량 스펙트럼: 545($MNH_4^+$)의 (2S,4R)-3-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산을 수득하고;

(c) 2-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르·하이드로클로라이드를 출발 물질로 사용한 후 1.2., 5.1. 및 4.2.를 실시한 후 밝은 청색 고체(Rf 0.2 $CH_2Cl_2$:MeOH:AcOH 95:5:0.1)로서 질량 스펙트럼: 540(M-H)$^-$의 (2S,4R)-2-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(d) 3-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 에틸 에스테르·하이드로클로라이드를 실시한 후 1.2., 5.1. 및 4.2.를 실시하여 백색 고체(Rf 0.2 $CH_2Cl_2$:MeOH:AcOH 95:5:0.1)로서 540(M-H)$^-$의 (2S,4R)-3-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하였다.

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 및 (S)-3-아미노-N-벤질-N-메틸-숙시남산 t-부틸 에스테르·HCl, (S)-3-아미노-N-(4-이소프로필-페닐)-숙시남산 t-부틸 에스테르, (S)-N-(4-이소프로필-페닐)-3-메틸아미노-숙시남산 t-부틸 에스테르, (S)-N-벤질-N-메틸-3-메틸아미노-숙시남산 t-부틸 에스테르, (S)-N-벤질-N-메틸-2-메틸아미노-프로피온아미드, N-벤질-N-메틸-2-메틸아미노-아세트아미드, (S)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르, 3-사이클로프로필아미노-프로피온산 에틸 에스테르, (R)-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르, 1-메틸아미노아세틸-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르, 3-메틸아미노-프로피온산 에틸 에스테르, 3-아미노-프로피온산 메틸 에스테르, (S)-N-벤질-N-메틸-3-메틸아미노-숙시남산 t-부틸 에스테르·하이드로클로라이드 및 2-아미노피리딘을 1.3.에 따라 출발 물질로 사용한 후 4.2.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 612($MH^+$)의 (S)-N-벤질-3-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-N-메틸-숙시남산 t-부틸 에스테르;

담황색 고체로서 질량 스펙트럼: 626($MH^+$)의 (S)-N-(4-이소프로필-페닐)-3-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-숙시남산 t-부틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 638(M-H)$^-$의 (S)-N-(4-이소프로필-페닐)-3-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-숙시남산 t-부틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 626($MH^+$)의 (S)-N-벤질-3-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-N-메틸-숙시남산 t-부틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 526($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (S)-[1-(벤질-메틸-카바모일)-에틸]-메틸-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 512($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(벤질-메틸-카바모일)-메틸]-메틸-아미드;

무색 오일로서 융점 80 내지 82℃ 및 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (2S)-1-[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르;

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 476(M)의 (2S,4R)-3-[사이클로프로필-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 525($MH^+$)의 (R)-1-[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르;

백색 고체로서 융점 65 내지 66.5℃ 및 질량 스펙트럼: 548($MH^+$)의 (2S,4R)-1-[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 451($MH^+$)의 (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-프로피온산 에틸 에스테르;

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 421($M-H)^-$의 (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 626($MH^+$)의 (S)-N-벤질-3-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-N-메틸-숙시남산 t-부틸 에스테르; 및

백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 428($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (피리딘-2-일메틸)-아미드.

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 및 (S)-3-아미노-N-(4-이소프로필-페닐)-숙시남산 t-부틸 에스테르, (S)-3-아미노-N-벤질-N-메틸-숙시남산 t-부틸 에스테르·HCl, (S)-N-벤질-N-메틸-3-메틸아미노-숙시남산 t-부틸 에스테르를 1.3.에 따라 출발 물질로 사용한 후 5.3.에 따른 t-부틸 에스테르 분열 및 4.2.에 따른 디설파이드 분열을 실시하여 하기 화합물을 제조하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 570($MH^+$)의 (S)-N-(4-이소프로필-페닐)-3-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-숙시남산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 554($M-H)^-$의 (S)-N-벤질-3-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-N-메틸-숙시남산; 및

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 570($MH^+$)의 (3S)-N-벤질-3-[[(2S,4R])-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-N-메틸-숙시남산.

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 및 1-메틸아미노아세틸-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르, (R)-피롤리딘-2-카복실산 벤질 에스테르, 3-메틸아미노-프로피온산 에틸 에스테르, 3-사이클로프로필아미노-프로피온산 에틸 에스테르 및 3-아미노-프로피온산 메틸 에스테르를 1.3.에 따라 각각 출발 물질로 사용한 후 4.3.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 하기 화합물을 제조하였다:

백색 고체로서 융점 105 내지 107℃ 및 질량 스펙트럼: 520($MH^+$)의 (2S,4R)-1-[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-피페리딘-4-카복실산;

백색 고체로서 융점 240 내지 241.5℃ 및 질량 스펙트럼: 435($MH^+$)의 (2R)-1-[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피롤리딘-2-카복실산;

백색 고체로서 융점 160 내지 162℃ 및 질량 스펙트럼: 421(M-H)⁻의 (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-프로피온산;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 447(M-H)⁻의 (2S,4R)-3-[사이클로프로필-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산;

백색 고체로서 융점 88 내지 89℃ 및 질량 스펙트럼: 407(M-H)⁻의 (2S,4R)-3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노] -프로피온산.

실시예 20

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 출발 물질로 사용한 추가의 예

$CH_2Cl_2$ (25㎖)중의 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(0.44 mmol, 300mg)에 4-메틸 모르폴린(0.89 mmol, 1 당량, 100 μℓ)을 첨가한 후 TPTU(1.1 mmol, 1.25 당량, 331mg) 및 N-메틸벤질 아민(0.89 mmol, 1 당량, 115μℓ)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1M $KHSO_4$ 용액에 첨가하고 EtOAc로 추출하고 유기 상을 5% $NaHCO_3$ 수용액 및 식염수로 세척하였다. 용액을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켜 무색 발포체로서 (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-(벤질-메틸-카바모일)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드(313mg, 81%)를 생성하고 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 및 에틸 이소니페코테이트, 에틸 4-아미노벤조에이트, L-트립토판 메틸 에스테르·하이드로클로라이드 및 4-(3-아미노-프로피오닐아미노)-벤조산 에틸 에스테르를 각각 출발 물질로 사용하여 하기 화합물을 제조하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 477($MH^+$)의 (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 485($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 538($MH^+$)의 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르; 및

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 556($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[3-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피오닐아미노]-벤조산 에틸 에스테르.

5.2.의 일반적인 방법에 따라 (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르 및 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르데 대하여 데스테르 분리를 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 449($MH^+$)의 (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산; 및

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 522(M-H)⁻의 (S)-3-(1H-인돌-3-일)-2-[[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-프로피온산.

실시예 21

기타 디설파이드-이산 변형

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 N-메틸 벤질아민 및 에틸-피페리딘-4-카복실레이트(1.2.)와 각각 반응시킨 후 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 447($MH^+$)의 (2S,4R)-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드; 및

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 483($MH^+$)의 (2S,4R)-1-[1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르.

(2S,4R)-4-[(3R,5S)-5-카복시-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카복실산을 N-메틸 벤질아민 및 에틸-피페리딘-4-카복실레이트(1.2.)와 각각 반응시킨 후 4.1.의 일반적인 방법에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 405($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드; 및

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-카보닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르.

실시예 22:AcS-산을 출발 물질로 사용

22.1. 유리체로서 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산

(a1) $CH_2Cl_2$ (10㎖)중의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(0.4 mmol, 150mg)을 4-메틸 모르폴린(0.43 mmol, 1.1 당량, 49㎕), TPTU(0.47 mmol, 1.2 당량, 142mg) 및 4-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르(0.59 mmol, 1.5 당량, 140mg)와 반응시켰다. 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 598($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(233mg, 98%)를 수득하였다.

(a2) 7.2.의 일반적인 방법에 따라 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 542($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산으로 전환 하였다.

(a3) 메탄올(5㎖)중의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(0.134 mmol, 80mg)를 메탄올중의 0.6M 나트륨 메탄올레이트(0.2 mmol, 335㎕)와 0℃에서 1시간동안 교반하였다. 용액을 EtOAc/1M $KHSO_4$에 붓고 무기 상을 EtOAc로 추출하고 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 556($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(70mg, 정량)를 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산과, 메틸-4-메틸아미노벤조에이트, 4-(2-아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르, 4-(아미노아세틸-메틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르, 4-(2-메틸아미노-아세틸아미노)-벤조산 에틸 에스테르, 에틸-4-아미노벤조에이트 및 2,3,6-트리플루오로벤질아민을 각각 출발 물질로 사용하여 하기 화합물을 제조하였다:

(b1) 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 527($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(b2) 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 471($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-벤조산;

(b3) 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 485($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(c1) 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 584($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

(c2) 백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 514($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸아미노]-벤조산;

(c3) 백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 542($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

(d1) 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 584(MH+)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(d2) 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 526($M-H)^-$의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산;

(d3) 백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 542($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(e1) 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 598($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

(e2) 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 528($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산;

(e3) 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 556($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

(f2) 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 457($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산;

(f3) 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 485($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-벤조산 에틸 에스테르;

(g1) 질량 스펙트럼: 523($MH^+$)의 티오아세트산 (3R,5S)-S-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-5-(2,3,6-트리플루오로-벤질카바모일)-피롤리딘-3-일] 에스테르; 및

(g3) 무색 오일로서 질량 스펙트럼: 481($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 2,3,6-트리플루오로-벤질아미드.

추가의 예

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산을 3-아미노-N-에틸피페리딘을 1.2.에 따라 반응시킨 후 7.1.에 따라 탈보호하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 448($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (R)- 및 (S)-(1-에틸-피페리딘-3-일)-아미드를 수득하였다.

톨루엔(10㎖) 및 THF(4㎖)중의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(0.52 mmol, 200mg)을 옥살릴 클로라이드(2.6 mmol, 5 당량, 226㎕)를 첨가하고 용액을 실온에서 2시간동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 THF(8㎖)중에 용해시키고 용액을 0℃에서 THF(8㎖)중의 4-메틸아미노 벤조산(1.19 mmol, 2.2 당량, 180mg) 및 $K_2CO_3$ (2.6 mmol, 5 당량, 360mg)에 첨가하였다. 2.5시간 후 용액을 1M $KHSO_4$로 산성화하고 EtOAc로 추출하고 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 513($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-벤조산(91mg, 35%)을 수득하였다.

22.2. (2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르를 출발 물질로 사용

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르와, 에틸-4-아미노벤조에이트, L-류신 에틸 에스테르·HCl, L-트립토판 메틸 에스테르·HCl, L-발린 메틸 에스테르·HCl, L-타이로신 메틸 에스테르·HCl 및 에틸 이소니페코테이트를 1.2.에 딸 각각 출발 물질로 사용한 후 7.2.에 따라 티오에스테르 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 399($M-H)^-$의 (2S,4R)-2-(4-카복시-페닐카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 395($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[(S)-1-카복시-3-메틸-부틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 468($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[(S)-1-카복시-2-(1H-인돌-2-일)-에틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 381($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[(S)-1-카복시-2-메틸-프로필카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 445($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[(S)-1-카복시-2-(4-하이드록시-페닐)-에틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르; 및

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 359(M-SH)의 (2S,4R)-1-(1-벤질옥시카보닐-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐)-피페리딘-4-카복실산.

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르와, 피페리딘, 4-아미노-1-벤질피페리딘, 2-아미노-1,3-프로판디올, N-벤질메틸아민 및 3-아미노프로피오니트릴을 1.2.에 따라 각각 출발 물질로 사용한 후 7.1.에 따라 티오에스테르 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 349($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-2-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 454($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(1-벤질-피페리딘-4-일카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 355($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸-에틸카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 351(M-SH)의 (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르; 및

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 334($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(2-시아노-에틸카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르.

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-벤질 에스테르와, 에틸-4-아미노벤조에이트, L-트립토판 메틸 에스테르·HCl, L-발린 메틸 에스테르·HCl, L-류신 에틸 에스테르·HCl, L-타이로신 메틸 에스테르·HCl 및 에틸 이소니페코테이트를 1.2.에 따라 각각 출발 물질로 사용한 후 7.3.에 따라 티오에스테르 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 429($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(4-에톡시카보닐-페닐카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 482($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[(S)-2-(1H-인돌-2-일)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 395($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-2-[(S)-1-메톡시카보닐-2-메틸-프로필카바모일]-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 423($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[(S)-1-에톡시카보닐-3-메틸-부틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 459($MH^+$)의 (2S,4R)-2-[(S)-2-(4-하이드록시-페닐)-1-메톡시카보닐-에틸카바모일]-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르; 및

무색 비결정질로서 질량 스펙트럼: 387(M-SH)의 (2S,4R)-1-(1-벤질옥시카보닐-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐)-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르.

22.3. (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-[[[(4-메톡시카보닐-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르: 피롤리딘-N에서 잔기의 변형

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 및 4-(메틸-메틸아미노아세틸-아미노)-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 1.2.의 일반적인 방법에 따라 백색 고체로서 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-[[[(4-메톡시카보닐-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 $CH_2Cl_2$ (60㎖)중의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-[[[(4-메톡시카보닐-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-카바모일]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(5.7 mmol, 2.92g)를 TFA(5㎖)와 0℃에서 반응시켰다. 용액을 농축시키고 톨루엔중에 용해시키고 증발시켜(3회) 갈색 발포체로서 질량 스펙트럼 408($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[(4-아세틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르·트리플루오로-아세테이트 염(2.7g, 93%)을 수득하였다.

$CH_2Cl_2$ (3㎖)중의 비페닐 설포닐 클로라이드(0.71 mmol, 1.5 당량, 179mg)에 $CH_2Cl_2$ (1㎖)중의 (2S,4R)-4-[[(4-아세틸설파닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 트리플루오로-아세테이트 염(0.47 mmol, 248mg)을 첨가한 후 NMM(0.75 mmmol, l.6 당량, 83㎕) 및 DMAP(0.047 mmol, 0.1 당량, 58mg)를 첨가하였다. 출발 물질을 검출할 수 없을 때까지 반응물을 30분동안 진탕하였다. 유기 상을 1 M $KHSO_4$로 추출하고 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. EtOAc를 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 624($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(비페닐-4-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(134mg, 46%)를 수득하였다.

유사한 방법으로, 비페닐 설포닐 클로라이드를 트랜스-베타-스티렌 설포닐 클로라이드, 2-(1-나프틸)에탄 설포닐 클로라이드, 8-퀴놀린 설포닐 클로라이드, 1-나프틸 설포닐 클로라이드, 2-트리플루오로메틸설포닐 클로라이드, 알파-톨루엔설포닐 클로라이드, 4-니트로벤벤젠 설포닐 클로라이드, 4-플루오로벤젠설포닐 클로라이드, 2-티오펜설포닐 클로라이드, 벤젠설포닐 클로라이드로 대체하여 하기 화합물을 사용하였다:

베이지색 발포체로서 질량 스펙트럼: 574($MH^+$)의 (E)-(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(2-페닐-에텐설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 626($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(2-나프탈렌-1-일-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 599($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(퀴놀린-8-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 598($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 616($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(2-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 562($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[(4-아세틸설파닐-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 566($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(4-플루오로-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 554($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 548($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[(4-아세틸설파닐-1-벤젠설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르; 및

베이지색 발포체로서 질량 스펙트럼: 593($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(4-니트로-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르.

THF(10㎖)중의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(비페닐-4-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(0.17 mmol, 106mg)에 0.1M LiOH(10㎖)를 0℃에서 첨가하고 용액을 실온에서 2시간동안 교반하고 1M $KHSO_4$(2㎖)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 잔류물을 헥산으로 분쇄하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 568($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[1-(비페닐-4-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산(67mg, 69%)을 수득하였다.

유사한 방법으로, (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(2-나프탈렌-1-일-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 570($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(2-나프탈렌-1-일-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(퀴놀린-8-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 543($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(퀴놀린-8-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 542($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(2-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 560($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(2-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[(4-아세틸설파닐-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 506($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[(4-머캅토-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(4-플루오로-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 510($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[1-(4-플루오로-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 498($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[(4-아세틸설파닐-1-벤젠설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 490($(M-H)^-$의 (2S,4R)-4-[[[(1-벤젠설포닐-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산을 수득하였다.

MeOH(3㎖)중의 (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(0.142 mmol, 85mg)를 MeOH중의 0.6M NaOMe(0.21 mmol, 0.35㎖)와 0℃에서 1시간동안 반응시키고 용액을 1M $KHSO_4$에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 헥산으로 분쇄하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 556($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르(55mg, 60%)를 수득하였다.

유사한 방법으로, (E)-(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(2-페닐-에텐설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 532($MH^+$)의 (E)-(2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(2-페닐-에텐설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(퀴놀린-8-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 557($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(퀴놀린-8-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(2-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 574($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(2-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 512($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하고;

(2S,4R)-4-[[[(4-아세틸설파닐-1-벤젠설포닐-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 506($MH^+$)의 (2S,4R)-4-[[[(1-벤젠설포닐-4-머캅토-피롤리딘-2-카보닐)-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르를 수득하였다.

실시예 23: 병렬 합성에 의한 아미드의 제조

23.1. 중간체의 제조

THF(300㎖)중의 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르(29.2 mmol, 14.82g) 및 N-벤질메틸아민(32.1 mmol, 4.13㎖)의 용액을 (35.02 mmol, 6.71g) 및 HOBT(2.92 mmol, 0.4g)와 0℃에서 반응시켰다. 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/EtOAc중에 3회 부었다. 유기 상을 수성 포화 $NaHCO_3$ 및 10% NaCl 용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 헥산/EtOAc(9:1 내지 1:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 593($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

19176 B73: $CH_2Cl_2$ (33㎖)중의 (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(16.33 mmol, 9.68g)의 용액을 TFA(36㎖)와 -20℃에서 반응시키고 5.5시간동안 실온으로 가온하고 0℃에서 밤새 유지하였다. 반응물을 증발시키고 $NaHCO_3$ 포화 수용액//EtOAc로 3회 처리하고 유기 상을 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 질량 스펙트럼: 493($MH^+$)의 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드(7.59g, 95%)를 수득하였다.

23.2. N-최적화, 하기 합성의 일반적인 방법

카바메이트

디옥산(1.7㎖)중 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드(0.22 mmol)의 용액을 N-에틸디이소프로필아민(1.2 당량) 및 클로로포르메이트(1.2 당량)와 반응시켰다. 실온에서 16시간 후 반응물을 여과하고 디옥산으로 세척하고 분취용 HPLC(RP-16, $CH_3CN/H_2O$, UV 230nm).로 정제하였다.

트리틸-탈보호(9.3.)를 실시하여 유리 티올을 수득하였다.

설폰아미드

디클로로에탄(2㎖)중 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드(0.32 mmol), N-에틸디이소프로필아민(1.2 당량) 및 촉매량의 DMAP의 용액을 설포닐클로라이드(1.2 당량)에 첨가하였다. 밤새 방치한 후 반응물을 증발시키고 잔류물을 DMF중에 재용해시키고 분취용 HPLC(RP-16, $CH_3CN/H_2O$, UV 230nm)로 정제하였다.

트리틸-탈보호(9.3.)를 실시하여 유리 티올을 수득하였다.

우레아

디옥산(0.5㎖)중 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드(0.11 mmol)의 용액을 적당한 이소시아네이트(0.21 mmol)와 반응시키고 반응물을 실온에서 30분동안 유지하고 분취용 HPLC(RP18, $CH_3CN/H_2O$, UV 230nm)로 정제하였다.

트리틸-탈보호(9.3.)를 실시하여 유리 티올을 수득하였다.

아미드

디옥산(1㎖)중의 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드(0.25 mmol), 산(1.5 당량) 및 촉매량의 DMAP를 $CH_2Cl_2$ (1㎖)중의 EDCI(1.5 당량)와 반응시켰다. 반응물을 밤새 교반하고 증발시키고 분취용 HPLC(RP18, $CH_3CN/H_2O$, UV 230nm)로 정제하였다.

트리틸-탈보호(9.3.)를 실시하여 유리 티올을 수득하였다.

하기 표 3, 4, 5 및 6에 따라 화합물을 제조하였다:

아미드

| (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드와 2. 유리체의 반응에 의해 | | | |
|---|---|---|---|
| 명명 | 2. 유리체 | 질량 스펙트럼 | |
| (2S,4R)-1-벤조일-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 벤조산 | 355 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-페닐아세틸-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 페닐아세트산 | 369 | M+H+ |
| (2S,4R)-1-(비페닐-4-카보닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 4-비페닐-카복실산 | 431 | M+H+ |
| (2S,4R)-1-(비페닐-4-일-아세틸)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 4-비페닐-아세트산 | 445 | M+H+ |
| (2S,4R)-1-[(1H-인돌-3-일)-아세틸]-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 인돌-3-아세트산 | 408 | M+H+ |

## 카바메이트

| (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드와 2. 유리체의 반응에 의해 | | | |
|---|---|---|---|
| 명명 | 2. 유리체 | 질량 스펙트럼 | |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 벤질 에스테르 | 벤질클로로-포르메이트 | 385 | M+H+ |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 이소프로필 에스테르 | 이소프로필클로로-포르메이트 | 337 | M+H+ |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 페닐 에스테르 | 페닐클로로-포르메이트 | 371 | M+H+ |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 2-클로로-에틸 에스테르 | 2-클로로에틸-클로로포르메이트 | 357 | M+H+ |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 나프탈렌-2-일 에스테르 | 클로로포름산 2-나프틸에스테르 | 421 | M+H+ |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 펜틸 에스테르 | 클로로포름산 N-아밀 에스테르 | 365 | M+H+ |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 이소부틸 에스테르 | 이소부틸 클로로포르메이트 | 351 | M+H+ |
| (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 메틸 에스테르 | 메틸 클로로포르메이트 | 309 | M+H+ |

## 설폰아미드

| (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질메틸-아미드와 2. 유리체의 반응에 의해 | | | |
|---|---|---|---|
| 명명 | 2. 유리체 | 질량 스펙트럼 | |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-1-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 1-나프탈렌-설포닐 클로라이드 | 441 | M+H+ |
| (2S,4R)-1-벤젠설포닐-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 벤젠설포닐 클로라이드 | 391 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(티오펜-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 티오펜-2-설포닐 클로라이드 | 397 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(2-나프탈렌-1-일-에탄설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 2-(1-나프틸)-에탄설포닐 클로라이드 | 469 | M+H+ |
| (2S,4R)-1-(4-아세틸아미노-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 4-아세트아미도-벤젠설포닐 클로라이드 | 448 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-1-(2-페닐-에텐설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드 | 트랜스-베타-스티렌 설포닐 클로라이드 | 417 | M+H+ |
| (2S,4R)-5-[2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-설포닐]-2-에톡시-벤조산 | 5-클로로설포닐-2-에톡시-벤조산* | 479 | M+H+ |
| * 5-클로로설포닐-2-에톡시-벤조산: 둔(Dunn, Peter James) 및 우드(Wood, Albert Shaw)의 "고리화에 의한 실라데나필의 제조 방법"에 대한 유럽 특허 공개 제 EP 812845 A1 호 참조. | | | |

우레아

| (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드와 2. 유리체의 반응에 의해 | | | |
|---|---|---|---|
| 명명 | 2. 유리체 | 질량 스펙트럼 | |
| (2S,4R)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-[(2-플루오로-페닐)-아미드] | 2-플루오로페닐 이소시아네이트 | 388 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-나프탈렌-2-일아미드 | 2-나프틸 이소시아네이트 | 420 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-나프탈렌-1-일아미드 | 1-나프틸 이소시아네이트 | 420 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-(펜에틸-아미드) | 펜에틸 이소시아네이트 | 398 | M+H+ |
| (2S,4R)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-페닐아미드 | 페닐 이소시아네이트 | 370 | M+H+ |

23.3. (A) - 티오아세트산 아미드 생성 후 R3 $^{3}SO2_{2}Cl$ 또는 R3$^{3}COCl$ 처리

$CH_2Cl_2$ (150㎖)중의 N-BOC-L-하이드록시-프롤린(17.3 mmol, 4.0g)을 피페리딘(17.3 mmol, 1.71㎖), NMM (17.2 mmol, 1.9㎖) 및 TPTU(20.7 mmol, 6.16g)와 실온에서 밤새 반응시켰다. 혼합물을 1M $KHSO_4$, 물, 5% $NaHCO_3$ 수용액, 물 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 298(M)의 (2S,4R)-4-하이드록시-2-(피페리딘-1-일카보닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(3.87g, 75%)를 수득하였다.

$CH_2Cl_2$ (300㎖)중의 (2S,4R)-4-하이드록시-2-(피페리딘-1-일카보닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(15.7 mmol, 4.7g)를 p-톨루엔 설포닐클로라이드(23.6 mmol, 1.5 당량, 4.5g)와 DMAP(23.6 mmol, 1.5 당량, 2.88g)의 존재하에 실온에서 48시간동안 반응시켰다. 용액을 1M $KHSO_4$, 물, 5% $NaHCO_3$ 수용액, 물 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 (2S,4R)-2-(피페리딘-1-카보닐)-4-(톨루엔-4-설포닐옥시)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(6.42g, 90%)를 수득하였다.

DMF(50㎖)중의 (2S,4R)-2-(피페리딘-1-카보닐)-4-(톨루엔-4-설포닐옥시)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(14.12 mmol, 6.39g)를 칼륨 티오아세테이트(21.18 mmol, 1.5 당량, 2.42g)와 100℃에서 4시간동안 반응시켰다. 용액을 진공하에 농축시키고 잔류물을 EtOAc 및 $NaHCO_3$ 용액중에 용해시키고 상들을 분리하고 무기 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 밝은 분홍색 고체로서 (2S,4S)-4-아세틸설파닐-2-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(3.59g, 71%)를 수득하였다.

$CH_2Cl_2$ (6㎖)중의 (2S,4S)-4-아세틸설파닐-2-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(3.56 mmol, 1.27g)를 TFA(3㎖)와 0℃에서 10분 및 실온에서 20분동안 반응시켰다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화 용액에 붓고 및 $CH_2Cl_2$로 추출하고 물 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켜 조생성물 (3S,5S)-티오아세트산 S-[5-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일] 에스테르(910mg)를 수득하고 추가로 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

$CH_2Cl_2$ (25㎖)중의 (3S,5S)-티오아세트산 S-[5-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일] 에스테르(1.17 mmol, 300mg)를 2-나프탈렌 설포닐 클로라이드(1.75 mmol, 1.5 당량, 398mg)와 DMAP(1.75 mmol, 1.5 당량, 214mg)의 존재하에 실온에서 1.5시간동안 반응시켰다. 용액을 1M $KHSO_4$에 첨가하고 상들을 분리하고 무기 상을 $CH_2Cl_2$로 추출하였다. 합한 유기 상을 1M $KHSO_4$, 물 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 농축시켰다. 속성 크로마토그래피로 정제하여 백색 결정으로서 (3S,5S)-티오아세트산 S-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-5-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일] 에스테르(280mg, 54%)를 수득하였다.

THF(9㎖)중의 (3S,5S)-티오아세트산 S-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-5-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일] 에스테르(0.33 mmol, 148mg)를 0.1M LiOH(9㎖)와 0℃에서 30분 및 실온에서 1시간동안 반응시켰다. 용액을 에테르로 추출하고 무 기상을 1M $KHSO_4$로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 헥산으로 분쇄하여 백색 고체로서 질량 스펙트럼: 405($MH^+$)의 (2S,4S)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온(99mg, 74%)을 수득하였다.

유사한 방법으로, (3S,5S)-티오아세트산 S-[5-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-3-일] 에스테르 및 4-t-부틸-벤젠설포닐 클로라이드, 4-메톡시-벤젠설포닐 클로라이드, 4-n-부톡시벤젠 설포닐 클로라이드, 페닐메탄 설포닐 클로라이드(2.1.), p-안이소일 클로라이드 및 4-t-부틸 벤조일 클로라이드(2.2)를 출발 물질로 사용하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 411($MH^+$)의 (2S,4S)-[1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 385($MH^+$)의 (2S,4S)-[4-머캅토-1-(4-메톡시-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 427($MH^+$)의 (2S,4S)-[1-(4-부톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-일]-피페리딘-1-일-메탄온;

황색 시럽으로서 질량 스펙트럼: 369($MH^+$)의 (2S,4S)-(4-머캅토-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-일)-피페리딘-1-일-메탄온;

무색 시럽으로서 질량 스펙트럼: 349($MH^+$)의 (2S,4S)-[4-머캅토-2-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-1-일]-(4-메톡시-페닐)-메탄온; 및

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 375($MH^+$)의 (2S,4S)-(4-t-부틸-페닐)-[4-머캅토-2-(피페리딘-1-카보닐)-피롤리딘-1-일]-메탄온.

23.4. (B) -티오아세트산 아미드 생성 후 $R3^3SO2_2Cl$ 또는 $R3^3COCl$ 처리

유사한 방법으로, N-BOC-L-하이드록시-프롤린 및 N-메틸벤질아민을 출발 물질로 사용한 후 S-아세틸 도입 및 Boc-분열을 실시하여 중간체 (3S,5S)-티오아세트산 S-[5-(벤질-메틸-카바모일)-피롤리딘-3-일] 에스테르를 수득하였다.

상기 실시예에 따라 (3S,5S)-티오아세트산 S-[5-(벤질-메틸-카바모일)-피롤리딘-3-일] 에스테르를 4-메톡시 벤젠설포닐 클로라이드, 2-나프틸설포닐 클로라이드, 4-t-부틸-벤젠설포닐 클로라이드, 4-n-부톡시벤젠 설포닐 클로라이드, 페닐메탄 설포닐 클로라이드(2.1.), p-안이소일 클로라이드 또는 t-부틸 벤조일 클로라이드(2.2.)와 반응시킨 후 S-아세틸 분열(7.1.)을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 421($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(4-메톡시-벤젠설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 447($MH^+$)의 (2S,4S)-1-(4-t-부틸-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 463($MH^+$)의 (2S,4S)-1-(4-부톡시-벤젠설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

무색 시럽으로서 질량 스펙트럼: 405($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-페닐메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

무색 시럽으로서 질량 스펙트럼: 385($MH^+$)의 (2S,4S)-4-머캅토-1-(4-메톡시-벤조일)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드; 및

무색 시럽으로서 질량 스펙트럼: 411($MH^+$)의 (2S,4S)-1-(4-t-부틸-벤조일)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드.

23.5. D-4-머캅토 피롤리딘 유도체

실시예 2 또는 4와 유사한 방법으로, (2R,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 갈색 오일로서 질량 스펙트럼: 304($MH^+$)의 (2R,4S)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 제조하였다.

단락 " 디설파이드산" (실시예 3)에 기재된 디설파이드 이산 형성과 유사한 방법으로, (2R,4S)-4-아세틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 담황색 고체로서 (2R,2'R,4S,4S')-4,4'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 제조하였다.

(2R,2'R,4S,4S')-4,4'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 벤질 메틸 아민과 1.2.에 따라 반응시킨 후 3.1.에 따라 TFA 및 2.1.에 따라 메탄 포닐 클로라이드와 반응시키고 4.1.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 밝은 회색 오일로서 질량 스펙트럼: 329($MH^+$)의 (2R,4S)-4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드를 수득하고;

(2R,2'R,4S,4S')-4,4'-디설판디일-비스-피롤리딘-1,2-디카복실산 1,1'-디-t-부틸 에스테르를 벤질 메틸 아민과 1.2.에 따라 반응시킨 후 3.1.에 따라 TFA 및 2.3.에 따라 2-나프틸 이소시아네이트와 반응시키고 4.1.에 따라 디설파이드 분열을 실시하여 담황색 고체로서 질량 스펙트럼: 420($MH^+$)의 (2R,4S)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-나프탈렌-2-일아미드를 수득하였다.

톨루엔(280㎖)중 메탄설폰산(103.3 mmol, 6.7㎖), 트리에틸아민(103.3 mmol, 14.4㎖) 및 트리페닐포스핀(107.6 mmol, 28.8g)의 현탁액에 톨루엔(180㎖)중 (2R,4R)-4-하이드록시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(86.12 mmol, 21.12g)(문헌[T. Nakamura, H. Matsuyama, N. Kamigata, M. Iyoda, " synthesis of macrocyclic dilactones by cyclization of sulfonium salts" ., J. Org. Chem.,57(14), 3783-9, 1992]에 따라 제조)의 현탁액을 첨가하였다. 디이소프로필 아조디카복실레이트(발열성!)(112 mmol, 21.6㎖)를 첨가한 후 용액을 80℃에서 2.5시간동안 가열하고 실온에서 1일동안 교반하였다. 물(300㎖)을 실온에서 첨가하고 에틸아세테이트(300㎖)로 3회 추출하였다. 유기 상을 수성 1M $KHSO_4$(100㎖) 및 식염수(150㎖)로 각각 2회 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 조생성물로서 (2R,4S)-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르(27.85g)를 수득하고 THF중에 용해시키고 5.2.에 따라 LiOH와 반응시켜 (2R,4S)-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르를 수득하였다.

(2R,4S)-4-메탄설포닐옥시-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르를 1.2.에 따라 N-메틸 벤질 아민과 반응시킨 후 트리페닐메탄 티올/칼륨 티오아세테이트(실시예 2 참조, '메실레이트에 의한 에스테르의 제조')와 반응시켜 담황색 결정질로서 질량 스펙트럼: 593($MH^+$)의 (2R,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

(2R,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 트리틸의 존재하에 BOC-분열(3.2.)을 실시하고, 이어서 2-나프틸설포닐 클로라이드, 4-비페닐설포닐 클로라이드, 이소프로필설포닐 클로라이드, 메탄설포닐 클로라이드 및 5-클로로설포닐-2-에톡시-벤조산과 2.1.에 따라 각각 반응시킨 후 트리틸 분열(9.1.)을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2R,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 467($MH^+$)의 (2R,4R)-1-(비페닐-4-설포닐)-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

밝은 갈색 오일로서 질량 스펙트럼: 357($MH^+$)의 (2R,4R)-4-머캅토-1-(프로판-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 329($MH^+$)의 (2R,4R)-4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드; 및

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 479($MH^+$)의 (2R,4R)-5-[2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-설포닐]-2-에톡시-벤조산.

(2R,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 트리틸의 존재하에 BOC-분열(3.2.)을 실시하고, 이어서 아세틸 클로라이드 및 페닐아세틸 클로라이드(2.2.)와 각각 반응시킨 후 트리틸 분열(9.1.)을 수행하여 하기 화합물을 수득하였다:

밝은 갈색 오일로서 질량 스펙트럼: 293($MH^+$)의 (2R,4R)-1-아세틸-4-머캅토-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드; 및

담황색 오일로서 질량 스펙트럼: 369($MH^+$)의 (2R,4R)-4-머캅토-1-페닐아세틸-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드.

(2R,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 트리틸의 존재하에 BOC-분열(3.2.)을 실시하고, 이어서 2-나프틸이소시아네이트 및 에틸이소시아네이트(2.3.)와 각각 반응시킨 후 트리틸 분열(9.1.)을 수행하여 하기 화합물을 수득하였다:

회백색 고체로서 질량 스펙트럼: 420($MH^+$)의 (2R,4R)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-나프탈렌-2-일아미드; 및

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 322($MH^+$)의 (2R,4R)-4-머캅토-피롤리딘-1,2-디카복실산 2-(벤질-메틸-아미드) 1-에틸아미드.

23.6. 신장된 생성물(아미드)

THF(0.86㎖)중의 (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산(0.154 mmol, 1 당량, 75mg)에 벤질 메틸 아민(0.185 mmol, 1.2 당량, 24㎕)을 첨가하고 용액을 0℃로 냉각시키고 EDCI(0.371 mmol, 2.4 당량, 71mg) 및 HOBT(0.151 mmol, 1.2 당량, 21mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 EtOAc로 희석하고 10% $KHSO_4$, $NaHCO_3$ 포화 용액 및 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 갈색 검으로서 (2R,4R)-N-벤질-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-메틸-프로피온아미드(131mg, 50%)를 수득하고 추가로 정제하지 않고 탈보호하였다.

TFA(8㎖)중의 (2R,4R)-N-벤질-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-메틸-프로피온아미드(0.23 mmol, 131mg)를 트리에틸 실란(2.3 mmol, 10 당량, 0.37㎖)과 0℃에 첨가하고 용액을 80℃에서 60분동안 교반하고 증발시키고 톨루엔중에 2회 현탁시키고 증발시켰다. 조생성물을 분취용 HPLC(RP C18)로 정제하여 담황색 검으로서 질량 스펙트럼: 469($MH^+$)의 (2R,4R)-N-벤질-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-메틸-프로피온아미드(17mg)를 수득하였다.

유사한 방법으로, (2R,4R)-3-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산과, 벤질아민, 벤질 메틸아민, 페닐아민, 2-플루오로-벤질아민, 이소프로필아민, 펜에틸아민, 2,3,6-트리플루오로-벤질아민 또는 2,4,5-트리플루오로-벤질아민을 출발 물질로 사용한 후 탈보호하여 하기 아미드를 제조하였다:

질량 스펙트럼: 455($MH^+$)의 (2R,4R)-N-벤질-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온아미드;

황색 검으로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-페닐-프로피온아미드;

밝은 갈색 검으로서 질량 스펙트럼: 473($MH^+$)의 (2R,4R)-N-(2-플루오로-벤질)-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온아미드;

밝은 갈색 검으로서 질량 스펙트럼: 407($MH^+$)의 (2R,4R)-N-이소프로필-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온아미드;

밝은 갈색 검으로서 질량 스펙트럼: 469($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-펜에틸-프로피온아미드;

밝은 갈색 검으로서 질량 스펙트럼: 509($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-(2,3,6-트리플루오로-벤질)-프로피온아미드; 및

갈색 검으로서 질량 스펙트럼: 509($MH^+$)의 (2R,4R)-3-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-(2,4,5-트리플루오로-벤질)-프로피온아미드.

(2R,4R)-3-[1-메탄설포닐-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-일]-프로피온산 및 벤질 메틸아민을 출발 물질로 사용한 후 탈보호하여 질량 스펙트럼: 457($MH^+$)의 (2R,4R)-(N-벤질-3-(4-머캅토-1-메탄설포닐-피롤리딘-2-일)-N-메틸-프로피온아미드를 수득하고;

(2R,4R)-[1-(나프탈렌-2-설포닐)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-일]-아세트산과, 벤질 메틸아민, 벤질아민 및 2,5-디플루오로벤질아민을 각각 출발 물질로 사용한 후 탈보호하여 하기 화합물을 수득하였다:

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 455($MH^+$)의 (2R,4R)-N-벤질-2-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-N-메틸-아세트아미드;

백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 441($MH^+$)의 (2R,4R)-N-벤질-2-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-아세트아미드; 및

백색 결정질로서 질량 스펙트럼: 477($MH^+$)의 (2R,4R)-N-(2,5-디플루오로-벤질)-2-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-아세트아미드.

실시예 24: 케톤 및 알콜

24.1. 케톤 및 알콜: (a) 용액중에서

바인렙(Weinreb) 화합물

아르곤하에 N,O-디메틸하이드록실아민·하이드로클로라이드(67.4 mmol, 5.3 당량, 6.6g)를 톨루엔(100㎖)중에 용해시키고 트리메틸 알루미늄(63.5 mmol, 5 당량, 32㎖)과 0℃에서 반응시키고 실온에서 1.5시간동안 교반하였다. 이 용액에 톨루엔(250㎖)중의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(12.72 mmol, 1.0 당량, 6.0g)를 캐뉼러(cannula)를 통해 첨가하고 반응물을 45℃에서 밤새 교반하고 2M HCl에 0℃에서 첨가하고 층들을 분리하고 무기 층을 EtOAc로 추출하고 합한 유기 층을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 헥산:EtOAc(2:1)을 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 고체(Rf 0.2 헥산:EtOAc 1:2)로서 융점 101 내지 102℃ 및 질량 스펙트럼: 501($MH^+$)의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메톡시-메틸-아미드(3.09g, 49%)를 수득하였다.

1.2.의 일반적인 방법에 따라 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 및 N-메톡시-N-메틸-2-메틸아미노-아세트아미드·TFA(3.1.에 따라 [(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-메틸-카밤산 t-부틸 에스테르(문헌[D. Jukic, M. Mayer, P. Schmitt, G. Drapeau, D. Regoli, R. Michelot, synthesis and biological activities of neurokinin pseudopeptide analogs containing a reduced peptide bond, Eur. J. Med. Chem.,26(9), 921-8, 19991] 참조)로부터 제조함)를 출발 물질로 사용하여 무색 검으로서 질량 스펙트럼: 572($MH^+$)의 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산[(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-메틸-아미드를 제조하였다.

1.3.의 일반적인 방법에 따라 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 및 N,O-디메틸하이드록실아민·하이드로클로라이드/N-메틸모르폴린을 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 533($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(메톡시-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 수득하였다.

BOC-탈보호(3.2.)를 실시하여 질량 스펙트럼: 433($MH^+$)의 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메톡시-메틸-아미드를 수득하였다.

THF(120㎖)중 (2S,4R)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-2-카복실산 메톡시-메틸-아미드(40 mmol, 17.3g)의 용액을 피리딘(50 mmol, 4㎖) 및 부틸클로로포르메이트(42 mmol, 5.59㎖)와 0℃에서 반응시켰다. 반응물을 밤새 실온으로 가온하고 증발시키고 수성 10% $KHSO_4$/$Et_2O$중에 3회 분배하였다. 유기 상을 수성 포화 $NaHCO_3$ 및 10% NaCl로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 헥산/EtOAc(4:1)을 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 533($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(메톡시-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르(20.4g, 96%)를 수득하였다.

출발 물질 알데하이드의 제조

디이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBAH)(57 mmol, 톨루엔중의 1.2M 용액, 57㎖)를 THF(180㎖)중 (2S,4S)-4-클로로피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(22.7 mmol, 6g)의 냉각 용액(-78℃)에 40분동안 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 2시간동안 교반하고 수성 10% $KHSO_4$(70㎖)중 실리카겔(23g)/$MgSO_4$·$7H_2O$(23g)의 현탁액으로 급냉시켰다. 현탁액을 실온에서 15분동안 교반하고 여과하고 THF로 세척하였다. THF를 증발시킨 후 잔류물을 $CH_2Cl_2$ 중에 용해시키고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시켜 조질 (2S,4S)-4-클로로-2-포르밀-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(5.88g)을 수득하였다.

케톤 및 알콜의 제조

THF(8㎖)중의 4-브로모 안이솔(3 mmol, 0.38㎖)에 n-부틸 리튬(2.9 mmol, 헥산중의 1.6M, 1.8㎖)을 -78℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 동일 온도에서 1.5시간동안 교반한 후 THF(10㎖)중 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-메틸-아미드(0.6 mmol, 300mg)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 3.5시간동안 교반하고 $NH_4Cl$ 포화 수용액을 첨가하고 실온으로 서서히 가온하였다. 1M $KHSO_4$를 추가로 첨가하여 요액을 산성화하고 수용액을 EtOAc로 추출하고 유기 층을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 (2S,4R)-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-(4-메톡시페닐)-메탄온(140mg, 43%)을 수득하였다.

TFA(2㎖)중의 (2S,4R)-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-(4-메톡시-페닐)-메탄온(0.26 mmol, 140mg)을 트리메틸실릴 클로라이드(6 mmol, 0.45㎖) 및 DMSO(6 mmol, 0.3㎖)와 실온에서 2시간동안 반응시키고 $Na_2CO_3$ 포화 용액에 첨가하고 EtOAc로 추출하고 식염수로 세척하고 건조시켰다. 조생성물을 아세토니트릴(6㎖)중에 용해시키고 MeOH중 $K_2CO_3$의 포화 용액 및 DTT(0.65 mmol, 100mg)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1.5시간동안 교반하고 1M 수성 $KHSO_4$를 사용하여 용액을 산성화하고 무기 상을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 상을 식염수로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 속성 크로마토그래피로 정제하여 담황색 고체로서 질량 스펙트럼: 292$(M-C_5H_9O)^+$, 135$(C_5H_9O)^+$의 (2S,4R)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-(4-메톡시-페닐)-메탄온(89.5mg, 81%)을 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-메틸-아미드와, 이소부틸마그네슘 브로마이드, 페닐 리튬(브로모-벤젠 및 n-부틸리튬으로부터 제조) 및 메틸마그네슘 브로마이드를 각각 출발 물질로 사용한 후 상기 실시예에 따라 PMB-티오에테르 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

무색 오일로서 질량 스펙트럼: 292$(M-C_8H_7O_2)^+$, 135$(C_8H_7O_2)^+$의 (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-3-메틸-부탄-1-온;

백색 고체로서 질량 스펙트럼: 398$(MH^+)$의 (2S,4R)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-페닐-메탄온; 및

무색 고체로서 질량 스펙트럼: 292$(M-C_2H_3O)^+$, 43$(C_2H_3O)^+$의 (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-에탄온.

유사한 방법으로 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-메틸-아미드와, 페닐 리튬(브로모 벤젠 및 n-부틸 리튬으로부터 제조) 및 이소프로필메틸마그네슘 브로마이드를 각각 출발 물질로 사용한 후 상기 실시예에 따라 PMB-티오에테르 분열을 실시하여 하기 화합물을 수득하였다:

밝은 갈색 오일로서 질량 스펙트럼: 469$(MH^+)$의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(2-옥소-2-페닐-에틸)-아미드; 및

황색 오일로서 질량 스펙트럼: 449$(MH^+)$의 (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(4-메틸-2-옥소-펜틸)-아미드.

THF(140㎖)중 페닐아세틸렌(70 mmol, 7.69㎖)의 용액을 n-부틸리튬(헥산중의 1.6M, 70 mol, 43.8㎖)과 -25℃에서 반응시켰다. 반응물을 1시간동안 -10℃로 가온하였다. 이어서 THF(110㎖)중 (2S,4R)-2-(메톡시-메틸-카바모일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르(14 mmol, 7.46g)의 용액를 첨가하였다. 20분 후 10% $KHSO_4$ 수용액(190㎖)으로 용액을 중화하였다. 혼합물을 수성 10% $KHSO_4$/$Et_2O$로 3회 추출하였다. 유기 상을 수성 포화 10% NaCl로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시키고 헥산/EtOAc(9:1)을 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 574$(MH^+)$의 (2S,4R)-2-(3-페닐-프로피노일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르(6.54g, 81%)를 수득하였다.

9.2.의 일반적인 방법에 따라 (2S,4R)-2-(3-페닐-프로피노일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 332($MH^+$)의 (2S,4R)-4-머캅토-2-(3-페닐-프로피노일)-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르를 수득하였다.

유사한 방법으로 (2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [(메톡시-메틸-카바모일)-메틸]-메틸-아미드 및 메틸마그네슘 브로마이드를 출발 물질로 사용하여 무색 검으로서 질량 스펙트럼: 456($MH^+$)의 (2S,4R)-1-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-에탄온을 수득하였다.

TFA(10㎖)중의 (2S,4R)-1-[4-(4-메톡시-벤질설파닐)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-에탄온(0.37 mmol, 170mg)을 (4.67 mmol, 12.56 당량, 0.75㎖)과 80℃에서 10분동안 반응시켰다. 용액을 농축시키고 두 번째 TFA(10㎖) 및 (4.67 mmol, 12.56 당량, 0.75㎖)과 80℃에서 8분동안 교반하였다. 용액을 농축시키고 잔류물을 속성 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 질량 스펙트럼: 338($MH^+$)의 (R) 및 (S)-1-[(2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-에탄올(63mg, 51%)을 수득하였다.

9.1.의 일반적인 방법에 따라 (2S,4R)-2-(3-페닐-프로피노일)-4-트리틸설파닐-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르(실온에서 45분)를 출발 물질로 사용하여 헥산/EtOAc(9:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 334($MH^+$)의 (2S,4R)-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르 및 질량 스펙트럼: 334($MH^+$)의 (2S,4R)-2-((R) 또는 (S)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르를 수득하였다.

알데하이드에 의한 합성

THF(120㎖)중 페닐아세틸렌(62.9 mmol, 6.9㎖)의 용액을 n-부틸리튬(헥산중의 1.6M, 62.9 mol, 39.3㎖)과 -25℃에서 반응시켰다. 반응물을 -25℃에서 20분동안 유지한 후 THF(100㎖)중 조질 (2S,4S)-4-클로로-2-포르밀-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(12.6 mmol, 2.94g)의 용액에 적가하고 25℃로 냉각시켰다. 45분 후 10% $KHSO_4$ 수용액(100㎖)으로 반응물을 중화하였다. 혼합물을 수성 10% $KHSO_4$/$Et_2O$로 3회 추출하였다. 유기 상을 수성 포화 10% NaCl로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시키고 증발시키고 톨루엔/아세토니트릴(195:5 내지 9:1)을 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 336($MH^+$)의 (2S,4S)-4-클로로-2-((R) 또는 (S)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(0.58g, 14%) 및 질량 스펙트럼: 336($MH^+$)의 (2S,4S)-4-클로로-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(0.67g, 16%)를 수득하였다.

삼중 결합의 수소화

(2S,4S)-4-클로로-2-((R) 또는 (S)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(0.61 mmol, 0.2g) 및 (2S,4S)-4-클로로-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르의 1:1 혼합물 및 10% Pd/C(20mg)를 MeOH(12㎖)중에서 밤새 수소화하였다(1 atm). 셀라이크로 여과한 후 조질 (2S,4S)-4-클로로-2-((R) 또는 (S) 1-하이드록시-3-페닐-프로필)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르 및 (2S,4S)-4-클로로-2-((S) 또는 (R) 1-하이드록시-3-페닐-프로필)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르의 1:1 혼합물을 수득하였다.

DMF(12㎖)중 (2S,4S)-4-클로로-2-((R) 또는 (S)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(1.19 mmol, 0.4g) 및 (2S,4S)-4-클로로-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르의 1:1 혼합물에 칼륨 티오아세테이트(1.79 mmol, 1.5 당량, 0.2g)를 첨가하고 2시간동안 100℃로 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔류물을 헥산/EtOAc(9:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 376($MH^+$)의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(0.12g, 27%) 및 질량 스펙트럼: 376($MH^+$) (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-[(R)- 또는 -[(S)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(0.13g, 28%)를 수득하였다.

상기와 유사한 방법으로, (2S,4S)-4-클로로-2-((R) 또는 (S) 1-하이드록시-3-페닐-프로필)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르 및 (2S,4S)-4-클로로-2-((S) 또는 (R) 1-하이드록시-3-페닐-프로필)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르의 1:1 조질 혼합물을 출발 물질로 사용하여 $CH_2Cl_2$/EtOAc(99:1 내지 95:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 질량 스펙트럼: 380($MH^+$)의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로필)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(30%) 및 질량 스펙트럼: 380($MH^+$)의 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-((R) 또는 (S)-1-하이드록시-3-페닐-프로필)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(20%)를 수득하였다.

(2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르 및 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-[(R)- 또는 -[(S)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르의 1:1 혼합물(0.1 mmol, 37.5mg)을 아르곤으로 탈기된 용액(4㎖)중에 용해시키고 수성 1N LiOH(0.3㎖)와 0℃에서 반응시켰다. 동일 온도에서 1시간 후 반응물을 실온에서 5시간동안 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고 수성 10% $KHSO_4$/$Et_2O$로 3회 중화시켰다. 유기 상을 10% NaCl 수용액으로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켜 질량 스펙트럼: 334($MH^+$)의 (2S,4R)-2-((S) 및 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르(32mg, 96%)를 수득하였다.

상기와 유사한 방법으로 (2S,4R)-4-아세틸설파닐-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로필)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 출발 물질로 사용하여 질량 스펙트럼: 338($MH^+$)의 (2S,4R)-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로필)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스테르를 정량적으로 수득하였다.

24.2. 케톤 및 알콜: (b) 고체 상 합성

수지의 제조

(A) 빌딩 블럭(Building block) 합성

(2S,4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-1,2-디카복실산 1-t-부틸 에스테르(53 mmol, 19.48g)를 $CH_2Cl_2$ (120㎖)중의 TFA(80㎖)와 15분동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 생성된 어두운 적색 오일을 디에틸 에테르/n-헥산(1:4 부피/부피, 860㎖)중에 분배시켰다. 침전된 염을 수거하고 감압하에 건조시키고(18.9g) 다음 단계에 직접 사용하였다.

$NaHCO_3$ (212 mmol, 17.8g)을 포함하는 1,4-디옥산/$H_2O$(300㎖)중 (2S, 4R)-4-(4-메톡시-벤질설파닐)-피롤리딘-2-카복실산의 TFA 염(53 mmol, 18.9g)을 Fmoc-OSu(58.3 mmol, 19.7g)과 반응시키고 16시간동안 기계적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 물(400㎖)로 희석하고 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 에틸아세테이트(400㎖) 및 HCl(25%, 50㎖)을 첨가하였다. 유기 상을 추출하고 $H_2O$ 및 포화 NaCl로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. Filtration 및 감압하에 농축시켜 yielded a 발포체(22.5g). 여과하고 감압하에 농축시켜 발포체(22.5g)를 수득하였다.

상기 발포체(42.3 mmol, 20.7g)를 TFA(350㎖)중에 용해시키고 트리이소프로필실란(43.5㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간동안 환류하고 감압하에 농축시켰다. 디에틸 에테르(100㎖) 및 n-헥산(300㎖)을 첨가하여 짐전물을 수득하였다. 상청액을 따라내고 침전물을 감압 및 고진공하에 건조시키고 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 370($MH^+$)의 (2S,4R)-4-설파닐-1-(플루오레닐메톡시카보닐)-피롤리딘-2-카복실산(9.6g)을 수득하였다.

(B) 수지 유도화

TPTU(60 mmol, 17.8g) 및 DIEA(180 mmol, 30.8㎖)를 사용하여 DMF(순수, 250㎖)중에서 3분동안 연결제 4-(알파,알파-디페닐하이드록시메틸)벤조산(60 mmol, 18.3g)을 활성화시켰다. 벤즈하이드릴아민 수지(부하-$NH_2$ 0.9 mmol/g, 44.4g)를 포함하는 플라스크에 혼합물을 첨가하고 플라스크를 1시간동안 진탕시켰다. 수지를 필터상에서 수거하고 다른 DMF/이소프로판올로 3회, $CH_2Cl_2$ 및 에테르로 세척하고 건조시켰다(54.65g, 0.65 mmol/g(질량 증가를 기준으로 부하)).

$CH_2Cl_2$로 상기 수지(30 mmol, 46.9g)를 세척하고 $CH_2Cl_2$(순수, 550㎖) 및 TFA(80㎖)중 (2S,4R)-4-설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산(36 mmol, 12.2g)의 혼합물을 첨가하였다. 적색 혼합물을 1.5시간동안 진탕시킨 후 수지를 여과하고 다른 $CH_2Cl_2$/이소프로판올로 3회, $CH_2Cl_2$ 및 에테르로 세척하고 건조시켰다(42g, 0.65 mmol/g(질량 증가를 기준으로 부하)).

$CH_2Cl_2$로 상기 수지(22 mmol, 33.5g)를 세척하고 $CH_2Cl_2$(순수, 450㎖) 및 TFA(67㎖)중 (2S,4R)-4-설파닐-1-(플루오레닐메톡시카보닐)-피롤리딘-2-카복실산(26 mmol, 9.7g)의 혼합물을 첨가하였다. 적색 혼합물을 1.5시간동안 진탕시킨 후 수지를 여과하고 다른 $CH_2Cl_2$/이소프로판올로 3회, $CH_2Cl_2$ 및 에테르로 세척하고 건조시켰다(42g, 0.59 mmol/g(질량 증가를 기준으로 부하)).

생성물의 제조: 고체상에 의한 병렬 화학-케톤

상기에서 (2S,4R)-4-설파닐-1-(플루오레닐메톡시카보닐)-피롤리딘-2-카복실산(5.73 mmol, 9.71g)으로 유도된 수지를 DMF(순수, 80㎖), TPTU(11.46 mmol, 3.4g) 및 DIEA(17.2 mmol, 2.94㎖)와 15분동안 반응시켰다. DMF 용액을 진공하에 제거하고 반응 플라스크를 DMF(순수, 80㎖)중의 N,O-디메틸하이드록실아민·하이드로클로라이드(17.2 mmol, 1.68g)로 충진하였다. 반응 혼합물을 2시간동안 진탕시키고 수지를 필터에서 수거하고 다른 DMF/이소프로판올로 3회 및 DMF로 세척하였다. 수지(0.6 mmol, 1.0g)를 아르곤 가압하에 THF(순수)로 세척하고 THF(순수, 8㎖)중에 재현탁시키고 4-플루오로페닐 마그네슘브로마이드(THF중의 1M, 5.9㎖)와 반응시켰다. 4시간 후 수지를 여거하고 THF로 세척하였다. 0.5N $KHSO_4$를 첨가하고 반응 플라스크를 15분동안 진탕시켰다. 수지를 추가로 DMF, 0.5N $KHSO_4$, (다르게는 DMF, MeOH, $H_2O$), DMF, $CH_2Cl_2$, 디에틸 에테르로 추가로 세척하고 건조시켰다. 수지(0.38mg)를 40% TFA/$CH_2Cl_2$(10㎖) 및 트리이소프로필실란(0.5㎖)과 1시간동안 반응시키고 여과액을 수거하고 감압하에 농축시키고 잔류물을 분취용 RP-HPLC로 정제하고 목적하는 분획을 모으고 아세트산(10㎖)으로부터 동결 건조시켜 질량 스펙트럼: 448.3($MH^+$)의 (2S,4R)-2-(4-플루오로-벤조일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 9H-플로오렌-9-일메틸 에스테르를 수득하였다.

또한, 20% 피페리딘/DMF(2 ×5분)를 사용하여 Fmoc 기를 제거하고 전형적인 피롤리딘 치환 반응을 수행하였다.

상기 수지(0.20 mmol, 0.33g)에 DMF(순수, 5㎖), 피리딘(1.95 mmol, 0.16㎖), 및 DMF(순수, 1㎖)중 나프탈렌-2-설포닐 클로라이드(0.39 mmol, 0.09g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 16시간동안 진탕시키고 수지를 필터에서 수거하고 다른 DMF/이소프로판올로 3회, $CH_2Cl_2$ 및 에테르로 세척하고 건조시켰다. 상기 수지(0.25mg)를 40% TFA/$CH_2Cl_2$(10㎖) 및 트리이소프로필실란(0.5㎖)과 1시간동안 반응시키고 여과액을 수거하고 감압하에 농축시키고 잔류물을 분취용 RP-HPLC로 정제하고 목적하는 분획을 모으고 아세트산(10㎖)으로부터 동결 건조시켜 질량 스펙트럼: 416.3($MH^+$)의 (2S,4R)-(4-플루오로-페닐)-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-메탄온을 수득하였다.

상기 방법에 의해 병렬로 제조된 기타 화합물을 하기 표 7에 제시하였다:

| (2S,4R)-4-설파닐-1-(플루오레닐메톡시카보닐)-피롤리딘-2-카복실산과 하기 제시된 유리체의 수지 결합 반응에 의해 | | |
|---|---|---|
| 명명 | 이온-분무 질량 스펙트럼 | 유리체 |
| (2S,4R)-2-(4-플루오로-벤조일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르 | M+H 326.4 | 1. N,O-디메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드<br>2. 4-플루오로페닐 마그네슘브로마이드<br>3. 20% 피페리딘/DMF<br>4. 부틸 클로로포르메이트 |
| (2S,4R)-4-머캅토-2-(3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-1-카복실산 9H-플로오렌-9-일메틸 에스테르 | M+HN4 475.3 | 1. N,O-디메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드.<br>2. 페닐 에틸 마그네슘클로라이드 |
| (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-3-페닐-프로판-1-온 | M+H 426.3 | 1. N,O-디메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드.<br>2. 페닐 에틸 마그네슘클로라이드<br>3. 20% 피페리딘/DMF<br>4. 톨루엔-4-설포닐 클로라이드 |
| (2S,4R)-4-머캅토-2-(3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르 | M+H 336.3 | 1. N,O-디메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드.<br>2. 페닐 에틸 마그네슘클로라이드<br>3. 20% 피페리딘/DMF<br>4. 부틸 클로로포르메이트 |

**실시예 25: 피롤리딘-유도체의 합성**

**25.1. 직접 합성: 실시예 22 참조**

**25.2. 상응하는 머캅탄으로부터 전구약물의 합성: S-아세틸-전구약물**

**출발 물질(머캅탄)은 상기 기재된 바와 같이 제조되었다.**

**피리딘(2㎖)중의 (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(0.32 mmol, 150mg)를 아세트산 무수물(0.63 mmol, 2 당량, 60㎕)과 실온에서 5시간동안 반응시켰다. 에탄올을 첨가하고 용액을 실온에서 10분동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 $CH_2Cl_2$ 중에 용해시키고 1M HCl, 5% $NaHCO_3$ 용액 및 식염수로 추출하고 $Na_2SO_4$ 로 건조시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포체로서 질량 스펙트럼: 519($MH^+$)의 1-[(2S,4S)-4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르(60mg, 37%)를 수득하였다.**

**피리딘(3.2㎖)중 (2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산(0.2 mmol, 124mg)의 용액을 아세틸 클로라이드(0.4 mmol, 0.04㎖)와 0℃에서 반응시키고 실온에서 10분동안 교반하였다. 반응물을 빙수에 붓고 1N HCl/EtOAc로 3회 추출하였다. 유기 상을 수성 1N HCl 및 10% NaCl로 세척하고 $Na_2SO_4$ 로 건조시키고 증발시켰다. $CH_2Cl_2$/펜탄(4℃)에서 침전시켜 융점 190 내지 193℃ 및 질량 스펙트럼: 539($M-H)^-$ 의 (2S,4R)-{[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산(30mg, 28%)을 수득하였다.**

$CH_2Cl_2$ (12㎖)중 (2S,4R)-{[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산(1.29 mmol, 700mg) 및 EtOH(1.68 mmol, 0.1㎖)의 현탁액을 EDCI(1.42 mmol, 273mg) 및 DMAP(0.13 mmol, 16mg)와 0℃에서 반응시켰다. 1시간동안 실온으로 가온한 후 반응물을 수성 10% $KHSO_4$/$Et_2O$중에 분배하였다. 유기 상을 수성 포화 $KHCO_3$ 및 10% NaCl로 세척하고 $Na_2SO_4$로 건조시켰다. 헥산/EtOAc(9:1 내지 4:1)를 사용하여 실리카겔 속성 크로마토그래피로 정제하여 융점 119 내지 120℃ 및 질량 스펙트럼: 569($MH^+$)의 (2S,4R)-{[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산 에틸 에스테르(0.254mg, 34%)를 수득하였다.

25.3. 디설파이드, 예를 들어 S-Cys-유도체의 합성

(2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노]-아세트산(0.07 mmol, 35.2mg) 및 Boc-Cys(Npys)-OH(바켐(Bachem) A-2825, 0.07 mmol, 26.3mg)를 아르곤으로 탈기된 DMF(순수, 2㎖)중에 용해시키고 탈기된 0.1M 인산염 완충액(pH 6.2, 2㎖)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에 2시간동안 기계적으로 혼합하였다. 에틸아세테이트(30㎖) 및 물(20㎖)을 첨가하고 유기 상을 물(20㎖)로 3회 세척하고 감압하에 농축시켜 황색 오일(53mg)을 수득하였다. 오일을 4M HCl/1,4-디옥산(5㎖)중에 0.5시간동안 용해시켰다. 디에틸에테르(30㎖)를 첨가하고 침전된 생성물을 여과하고 디에틸에테르로 세척하고 건조시켰다(37mg). 분취용 RP-HPLC로 정제한 후 모으고 목적하는 분획을 동결 건조시켜 백색 친액성물로서 질량 스펙트럼: 616.3($M-H)^-$ ($MH^-$)의 트리플루오로-아세트산을 포함하는 화합물 2-아미노-3-[5-(카복시메틸-펜에틸-카바모일)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-프로피온산(26mg)을 수득하였다.

(2S,4R)-{[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-펜에틸-아미노}-아세트산(0.07 mmol, 32.6mg)및 Ac-Cys(Npys)-OH(0.07 mmol, 20.6mg)를 아르곤으로 탈기된 DMF(순수, 2㎖)중에 용해시키고 탈기된 0.1M 인산염 완충액(pH 6.2, 2㎖)을 첨가하였다. 아르곤하에 자기를 이용하여 반응 혼합물을 2시간동안 교반하였다. 에틸아세테이트(30㎖) 및 물(20㎖)을 첨가하고 유기 상을 물(20㎖)로 3회 세척하고 감압하에 농축시켜 황색 오일(37mg)을 수득하였다. 분취용 RP-HPLC로 정제한 후 모으고 목적하는 분획을 동결 건조시켜 백색 친액성물로서 질량 스펙트럼: 657.9($M-H)^-$의 2-아세틸아미노-3-[5-(카복시메틸-펜에틸-카바모일)-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-3-일디설파닐]-프로피온산(20mg)을 수득하였다.

실시예 A

하기 성분을 포함하는 정제는 통상적인 방법으로 제조될 수 있다:

[표 5]

| 성분 | 정제 당 분량 |
|---|---|
| 화학식 I의 화합물 | 10.0 내지 100.0mg |
| 락토스 | 125.0mg |
| 옥수수 전분 | 75.0mg |
| 활석 | 4.0mg |
| 스테아르산 마그네슘 | 1.0mg |

실시예 B

하기 성분을 포함하는 캡슐은 통상적인 방법으로 제조될 수 있다:

[표 6]

| 성분 | 캡슐 당 분량 |
|---|---|
| 화학식 I의 화합물 | 25.0mg |
| 락토스 | 150.0mg |
| 옥수수 전분 | 20.0mg |
| 활석 | 5.0mg |

실시예 C

주사 용액은 하기 성분을 가질 수 있다:

[표 7]

| | |
|---|---|
| 화학식 I의 화합물 | 3.0mg |
| 젤라틴 | 150.0mg |
| 페놀 | 4.7mg |
| 주사 용액용 물 | 총량 1.0㎖이 되도록 |

실시예 D

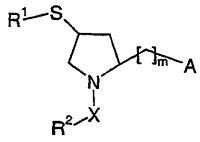
화학식 I의 화합물(500mg)을 미글리올(Myglyol) 812(3.5㎖) 및 벤질 알콜(0.08g)중에 현탁시켰다. 이러한 현탁액을 투여 밸브를 갖는 용기에 충진하였다. 프레온(Freon) 12(5.0g)를 밸브를 통해 압력하에 용기에 충진하였다. 미글리올-벤질 알콜 혼합물중에 프레온을 진탕시킴으로써 용해시켰다. 이러한 분무 용기는 개별적으로 적용될 수 있는 약 100회 단일 투여량을 포함한다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 그의 2량체 형태, 약학적으로 허용가능한 에스테르 및 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물:

화학식 I




상기 식에서,

$R^1$ 은 수소, 알킬카보닐 또는 아릴카보닐이고;

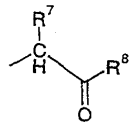
$R^2$ 는 알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 할로겐알킬, 카복시알킬, 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시알킬, 알콕시카보닐알킬, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬(알콕시카보닐)알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알케닐, 아릴(알콕시카보닐)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이고;

A는 $-C(O)-R^3$, $-CH(OH)-R^4$ 또는 $-C(O)-NR^5R^6$ 이고;

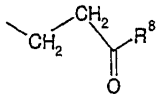
$R^3$ 및 $R^4$ 는 알킬, 아릴, 아릴알키닐, 아릴알킬 및 아릴알케닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

$R^5$ 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복시알킬 또는 아릴알킬이고, $R^6$ 은 알킬, 알킬카보닐알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬-(하이드록시알킬), 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴아미노카보닐알킬, 아릴(알킬)아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 카복시알킬이거나, 하기 화학식 IIa, IIb 및 IIc:

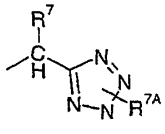
화학식 IIa



화학식 IIb



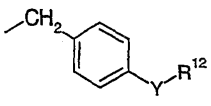
화학식 IIc



[상기 식들에서,

$R^7$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬티오알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카복시알킬, 카복시, 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이거나 하기 화학식 III의 화합물:

화학식 III



(상기 식에서, $R^{12}$ 는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이고; Y는 -O-, -O-S($O_2$)-, -O-C(O)- 또는 -O-C(O)-NH-이다)이고;

$R^{7A}$ 는 수소 또는 알킬이고;

$R^8$은 $-OR^9$ 또는 $-NR^{10}R^{11}$이고;

$R^9$는 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고;

$R^{10}$은 수소 또는 알킬이고, $R^{11}$은 알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이거나, 또는 $-NR^{10}R^{11}$은 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 고리를 나타낸다]로 구성된 군에서 선택되거나, 또는

A에 있어서 $-C(O)-NR^5R^6$의 $-NR^5R^6$은 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 포화 고리를 나타내고;

m은 0, 1 또는 2이고;

X는 $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-SO_2NH-$ 또는 $-C(O)NR^{13}-$이고;

$R^{13}$은 수소, 알킬, 아릴 또는 카복시알킬이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

$R^1$이 수소 또는 알킬카보닐인 화합물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

$R^1$이 수소 또는 아세틸인 화합물.

청구항 4.

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

$R^1$이 수소인 화합물.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$가 알킬, 알킬사이클로알킬, 알킬사이클로알킬알킬, 사이클로알킬, 할로겐알킬, 카복시알킬, 아릴, 아릴알킬, 아릴알킬(알콕시카보닐)알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴옥시알킬, 아릴알케닐 또는 아릴(알콕시카보닐)알킬인 화합물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$가 알킬, 아릴 또는 아릴알킬인 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$가 알킬, 나프틸 또는 페닐인 화합물.

청구항 8.

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$가 나프틸인 화합물.

청구항 9.

제 1 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 및 $R^4$가 알킬, 페닐, 페닐알키닐, 페닐알킬 및 페닐알케닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

A가 $-C(O)-NR^5R^6$인 화합물.

청구항 11.

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서,

X가 $-SO_2$인 화합물.

청구항 12.

제 1 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서,

X가 $-C(O)O-$인 화합물.

청구항 13.

제 1 항 내지 제 12 항중 어느 한 항에 있어서,

m이 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 14.

제 1 항 내지 제 13 항중 어느 한 항에 있어서,

m이 0인 화합물.

청구항 15.

제 1 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^5$가 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 카복시알킬 또는 아릴알킬인 화합물.

청구항 16.

제 1 항 내지 제 15 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^5$가 알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬인 화합물.

청구항 17.

제 10 항 내지 제 16 항중 어느 한 항에 있어서,

A에 있어서 -C(O)-$NR^5R^6$의 -$NR^5R^6$이 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 포화 고리를 나타내는 화합물.

청구항 18.

제 18 항에 있어서,

-$NR^5R^6$이 알콕시카보닐 또는 카복시로 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐 또는 피롤리디닐인 화합물.

청구항 19.

제 17 항에 있어서,

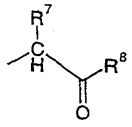
-$NR^5R^6$이 피페리디닐인 화합물.

청구항 20.

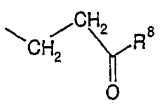
제 1 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^6$이 알킬, 알킬카보닐알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬-(하이드록시알킬), 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴아미노카보닐알킬, 아릴(알킬)아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 카복시알킬이거나, 또는 하기 화학식 IIa, IIb 및 IIc:

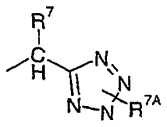
화학식 IIa



화학식 IIb



화학식 IIc



[상기 식들에서,

$R^7$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬티오알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 카복시알킬, 카복시 또는 알콕시카보닐알킬이고;

$R^{7A}$ 는 수소 또는 알킬이고;

$R^8$ 은 $-OR^9$ 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 이고;

$R^9$ 는 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고;

$R^{10}$ 은 수소 또는 알킬이고,

$R^{11}$ 은 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이거나, 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 은 제 17 항 내지 제 19 항중 어느 한 항에 따른 $-NR^5R^6$ 에 대하여 정의된 바와 같은 5원 또는 6원 포화 고리를 나타낸다]로 구성된 군에서 선택되거나, 또는

$-C(O)-NR^5R^6$ 에서 $-NR^5R^6$ 이 카복시, 알킬옥시카보닐, 하이드록시, 알콕시카보닐알콕시, 페닐알킬 또는 페닐알콕시카보닐로 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 고리를 나타내는 화합물.

청구항 21.

제 1 항 내지 제 20 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^6$ 이 알킬, 알킬카보닐알킬, 시아노알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬-(하이드록시알킬), 알콕시카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 아릴아미노카보닐알킬, 아릴(알킬)아미노카보닐알킬, 아미노카보닐알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 카복시알킬인 화합물.

청구항 22.

제 1 항 내지 제 21 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^6$ 이 알킬, 알킬카보닐알킬, 아릴알킬, 아릴카보닐알킬, 헤테로아릴알킬 또는 카복시알킬인 화합물.

청구항 23.

제 1 항 내지 제 22 항중 어느 한 항에 있어서,

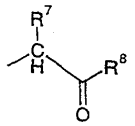
$R^6$ 이 알킬, 알킬카보닐알킬, 벤질, 테트라졸릴에틸, 페닐카보닐메틸 또는 옥사디아졸릴메틸인 화합물.

청구항 24.

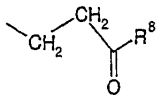
제 1 항 내지 제 23 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^6$ 이 하기 화학식 IIa 및 IIb:

화학식 IIa



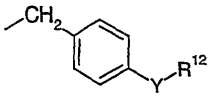
화학식 IIb



[상기 식들에서,

$R^7$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알킬티오알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카복시알킬, 카복시 또는 알콕시카보닐알킬이거나, 또는 하기 화학식 III의 기:

화학식 III



(상기 식에서, $R^{12}$ 는 아릴이고; Y는 -O-, -O-S($O_2$)-, -O-C(O)- 또는 -O-C(O)-NH-이다)이고;

$R^8$ 은 $-OR^9$ 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 이고;

$R^9$ 는 수소, 알킬 또는 아릴알킬이고;

$R^{10}$ 은 수소 또는 알킬이고;

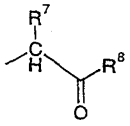
$R^{11}$ 은 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴알킬이다]로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 25.

제 24 항에 있어서,

$R^6$ 이 하기 화학식 IIa의 기인 화합물:

화학식 IIa



상기 식에서,

$R^7$ 및 $R^8$ 은 제 1 항 내지 제 24 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 26.

제 24 항 또는 제 25 항에 있어서,

$R^7$ 이 수소인 화합물.

청구항 27.

제 24 항 내지 제 26 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^8$ 이 -$NR^{10}$ $R^{11}$ 이고; $R^{10}$ 및 $R^{11}$ 이 제 24 항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 28.

제 24 항 내지 제 27 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^{10}$ 이 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 29.

제 24 항 내지 제 28 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^{11}$ 이 아릴인 화합물.

청구항 30.

제 20 항 내지 제 29 항중 어느 한 항에 있어서,

$R^{11}$ 이 알콕시카보닐, 카복시 또는 하이드록시알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 화합물.

청구항 31.

제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에 있어서,

A가 -C(O)-$R^3$ 인 화합물.

청구항 32.

제 1 항 내지 제 9 항중 어느 한 항에 있어서,

A가 -CH(OH)-$R^4$인 화합물.

청구항 33.

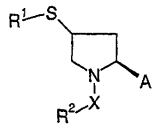
제 31 항 또는 제 32 항에 있어서,

$R^3$ 및 $R^4$가 알킬, 아릴알키닐, 아릴알케닐 또는 아릴알킬인 화합물.

청구항 34.

하기 화학식 IV를 갖는 화합물:

화학식 IV



상기 식에서,

$R^1$, $R^2$, A 및 X는 제 1 항 내지 제 33 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 35.

제 1 항에 있어서,

(a) (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르;

(b) (2S,4S)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산;

(c) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-메틸-아미드;

(d) (2S,4R)-2-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(e) (2S,4R)-2-[2-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸아미노]-벤조산;

(f) (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산;

(g) (2S,4R)-4-[[[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-메틸-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르;

(h) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 [[(4-하이드록시메틸-페닐)-메틸-카바모일]-메틸]-메틸-아미드;

(i) (2S,4R)-3-{벤질-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노}-프로피온산;

(j) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 사이클로프로필-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드;

(k) (2S,4R)-1-[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-일]-3-메틸-부탄-1-온;

(l) (2S,4R)-[[4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-(3-메틸-부틸)-아미노]-아세트산;

(m) (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 이소프로필 에스테르;

(n) (2S,4R)-2-(벤질-메틸-카바모일)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 펜틸 에스테르;

(o) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 벤질-[2-(1H-테트라졸-5-일)-에틸]-아미드;

(p) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 헥실-메틸-아미드;

(q) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(2-옥소-2-페닐-에틸)-아미드;

(r) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 메틸-(4-메틸-2-옥소-펜틸)-아미드;

(s) (2S,4R)-4-머캅토-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카복실산 (3-메틸-부틸)-[1,2,4]-옥사디아졸-3-일메틸-아미드;

(t) (2S,4R)-2-((S) 또는 (R)-1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-이닐)-4-머캅토-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르;

(u) (2S,4R)-4-머캅토-2-(3-페닐-프로피오닐)-피롤리딘-1-카복실산 부틸 에스테르;

(v) (2S,4S)-1-[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르; 및

(w) (2S,4R)-4-[[[[4-아세틸설파닐-1-(나프탈렌-2-설포닐)-피롤리딘-2-카보닐]-아미노]-아세틸]-메틸-아미노]-벤조산 메틸 에스테르로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 36.

제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 37.

엔도텔린-전환 효소(ECE) 활성에 기인한 질환, 특히 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식,

대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병(Buerger's disease), 다카야수 동맥염(Takayasu's arteritis), 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 예방하고 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 이식편 거부 반응, 세포증식 억제성, 안과성 및 뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하기 위한 약제를 제조하는데 활성 성분으로서 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 38.

아연 가수분해 효소 활성을 억제하기 위한 약제를 제조하는데 활성 성분으로서 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 39.

심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병, 다카야수 동맥염, 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 예방하고 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 이식편 거부 반응, 세포증식 억제성, 안과성 및 뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하기 위한, 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 40.

제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 있어서,

특히, 아연 가수분해 효소 활성과 관련된 질환, 예컨대 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병, 다카야수 동맥염, 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 예방하고 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 이식편 거부 반응, 세포증식 억제성, 안과성 및 뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하는데 있어서 치료 활성 물질로서 사용되는 화합물.

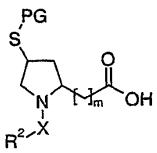
청구항 41.

인간 또는 동물에게 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여함을 포함하는, 심근 허혈, 울혈성 심부전, 부정맥, 고혈압, 폐동맥 고혈압, 천식, 대뇌 혈관 경련, 거미막하 출혈, 전자간증, 신장 질환, 아테롬성 동맥 경화증, 버거병, 다카야수 동맥염, 당뇨 합병증, 폐암, 전립선암, 위장 질환, 내독소성 쇼크 및 패혈증을 예방하거나 치료하고; 창상을 치유하고; 월경, 녹내장, 이식편 거부 반응, 세포증식 억제성, 안과성 및 대뇌 보호성 징후와 관련된 질환을 제어하고; 기관을 보호하는 방법.

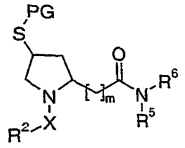
청구항 42.

하기 화학식 1의 화합물을 아민 $HNR^5R^6$ (이때, $R^5$ 및 $R^6$ 은 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다)과 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 수득함을 포함하는, 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법:

화학식 1



화학식 2



상기 식들에서,

$R^2$, X 및 m은 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

PG는 황 보호기이고;

$R^5$ 및 $R^6$ 은 제 1 항 내지 제 35 항중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 43.

제 42 항에 따른 방법에 의해 제조된 화합물.

청구항 44.

전술한 바와 같은 발명.