(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07C 311/49

(45) 공고일자 2003년02월05일
(11) 등록번호 10-0371122
(24) 등록일자 2003년01월22일

(21) 출원번호 10-1999-7012477
(22) 출원일자 1999년12월29일
번역문 제출일자 1999년12월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1998/03683
(86) 국제출원출원일자 1998년06월18일
(65) 공개번호 특2001-0014331
(43) 공개일자 2001년02월26일
(87) 국제공개번호 WO 1999/01428
(87) 국제공개일자 1999년01월14일

(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, 가나, 감비아, 기네비쏘, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, 인도네시아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 9713833.3 1997년06월30일 영국(GB)
9803335.0 1998년02월17일 영국(GB)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 브로드허스트마이클존
영국허트포드쉬어에스지88에이치티로이스톤발레이하이스트리트아이비코타지
존슨윌리암헨리
영국허트포드쉬어에스지53에이치엑스힛친웨스트힐87
월터데릴시몬
영국허트포드쉬어에스지36디티넵워쓰웨드넬웨이149

(74) 대리인 김창세

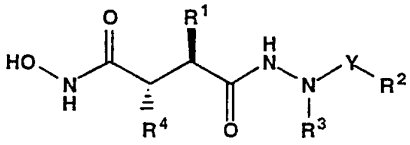
심사관 : 고태욱

(54) 하이드라진 유도체

요약

하기 화학식 I의 하이드라진 유도체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 세포로부터 종양 괴사 인자(TNF-α) 및 형질전환 성장 인자(TGF-α)의 방출을 억제할 뿐 아니라, 케라티노사이트 증식을 억제한다:

화학식 I



상기 식에서,

Y는 CO 또는 SO_2를 의미하고;

R^1은 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 사이클로알킬, 저급 사이클로알킬-저급 알킬, 아릴 또는 아릴-저급 알킬을 의미하고;

R^2는 Y가 SO_2를 의미하는 경우에는 저급 알킬, 할로-저급 알킬, 아릴-저급 알킬, 아릴-저급 알케닐 또는 아릴을 의미하고, Y가 CO를 의미하는 경우에는 저급 알킬, 할로-저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐, 아실, 저급 사이클로알킬, 아릴, 아릴-저급 알킬, 아릴-저급 알콕시 또는 NR^5R^6를 의미하며;

R^3는 수소,

시아노, 아미노, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴카보닐로 치환되거나 비치환된 저급 알킬,

저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 사이클로알킬, 저급 사이클로알킬-저급 알킬, 아릴-저급 알킬, 아릴-저급 알케닐, 아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는

R^2 및 R^3는 함께 5-, 6- 또는 7-원 환형 아미드, 환형 이미드, 환형 설폰아미드 또는 환형 우레탄 그룹의 잔기를 형성하고;

R^4는 저급 알킬, 하이드록시-저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 사이클로알킬, 저급 사이클로알킬-저급 알킬 또는 일반식 X-아릴, X-헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{1-2}-CH=CR^7R^8$의 그룹을 의미하며;

X는 스페이서 그룹을 의미하고;

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬을 의미하고;

R^7 및 R^8는 함께 하나의 메틸렌 그룹이 이종 원자에 의해 치환되거나 비치환된 저급 알킬렌 그룹을 나타낸다.

이들은 특히 염증, 발열, 출혈, 패혈증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증 또는 건선의 치료를 위한 약제로서 유용하다.

명세서

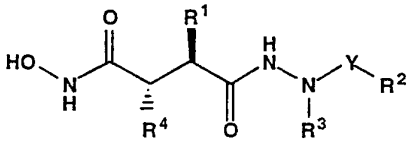
기술분야

본 발명은 신규 하이드라진 유도체, 그의 제조 방법 및 그를 함유하는 약제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약제로서 및 약제의 제조를 위한 이들 유도체의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 의해 제공되는 신규 하이드라진 유도체는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다 :

화학식 I



상기 식에서,

Y는 CO 또는 SO_2를 의미하고;

R^1은 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 사이클로알킬, 저급 사이클로알킬-저급 알킬, 아릴 또는 아릴-저급 알킬을 의미하고;

R^2는 Y가 SO_2를 의미하는 경우에는 저급 알킬, 할로-저급 알킬, 아릴-저급 알킬, 아릴-저급 알케닐 또는 아릴을 의미하고, Y가 CO를 의미하는 경우에는 저급 알킬, 할로-저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐, 아실, 저급 사이클로알킬, 아릴, 아릴-저급 알킬, 아릴-저급 알콕시 또는 NR^5R^6를 의미하며;

R^3는 수소,

시아노, 아미노, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시카보닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴카보닐로 치환되거나 비치환된 저급 알킬,

저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 사이클로알킬, 저급 사이클로알킬-저급 알킬, 아릴-저급 알킬, 아릴-저급 알케닐, 아릴 또는 헤테로사이클릴이거나; 또는

R^2 및 R^3는 함께 5-, 6- 또는 7-원 환형 아미드, 환형 이미드, 환형 설폰아미드 또는 환형 우레탄 그룹의 잔기를 형성하고;

R^4는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 사이클로알킬, 저급 사이클로알킬-저급 알킬 또는 일반식 X-아릴, X-헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{1-2}-CH=CR^7R^8$의 그룹을 의미하며;

X는 스페이서(spacer) 그룹을 의미하고;

R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬을 의미하고;

R^7 및 R^8 는 함께 하나의 메틸렌 그룹이 이종 원자에 의해 치환되거나 비치환된 저급 알킬렌 그룹을 나타낸다.

본 발명에 의해 제공되는 하이드라진 유도체는 세포로부터 종양 괴사 인자 알파(tumor necrosis factor; TNF-α) 및 형질전환 성장 인자(transforming growth factor; TGF-α) 방출의 억제제이다. 이들은 또한 케라티노사이트의 증식을 억제한다. 따라서, 본 발명의 하이드라진 유도체는 특히 염증, 발열, 출혈, 패혈증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증 및 건선의 치료에 약제로서 사용될 수 있다.

구조적으로 관련된 하이드록스아민산 유도체(미국 특허 제 5,304,549 호 참조)와 대조적으로, 본 발명에 의해 제공된 하이드라진 유도체는 효소의 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP) 부류, 예를 들면, 콜라게나제, 스트로멜리신 및 젤라티나제에 대해서는 단지 약한 억제 활성을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 '저급 알킬'은, 단독으로 또는, 예를 들어 '할로-저급 알킬' 및 '저급 사이클로알킬-저급 알킬'에서와 같이 조합으로, 7개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 의미한다. 트리플루오로메틸이 할로-저급 알킬 그룹의 한 예이다.

'저급 알콕시'란 용어는 단독으로 또는 '저급 알콕시카보닐'에서와 같이 조합으로, 산소 원자에 의해 결합된 상기 정의한 바와 같은 저급 알킬 그룹, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 3급-부톡시를 의미한다. 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 등이 저급 알콕시카보닐 그룹의 예이다.

용어 '저급 사이클로알킬'은 단독으로 또는 '저급 사이클로알킬-저급 알킬'에서와 같이 조합으로, 3 내지 7개의 탄소원자를 함유하는 사이클로알킬 그룹, 즉, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 의미한다. 사이클로프로필메틸, 2-사이클로부틸-에틸 및 3-사이클로헥실-프로필이 저급 사이클로알킬-저급 알킬 그룹의 예이다.

용어 '저급 알케닐'은 단독으로 또는 '아릴-저급 알케닐'에서와 같이 조합으로, 2 내지 7개의 탄소원자를 함유하는 알케닐 그룹, 예를 들면, 알릴, 비닐 및 부테닐을 의미하고, 용어 '저급 알키닐'은 2 내지 7개의 탄소원자를 함유하는 알키닐 그룹, 예를 들면, 프로파길 또는 부티닐을 의미한다.

용어 '저급 알킬렌'은 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알킬렌 그룹, 예를 들면, 디메틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌 등을 의미한다. 따라서, R^7 및 R^8 은 그들이 부착되어 있는 탄소원자와 함께 예를 들면, 사이클로펜탄, 사이클로헥산 또는 테트라하이드로피라닐 고리를 나타낼 수 있다.

용어 '아실'은 저급 알칸카복실산, 즉, 6개 이하의 탄소원자를 함유하는 알칸카복실산으로부터, 또는 방향족 카복실산으로부터 유도된 아실 그룹을 나타낸다. 상기 아실 그룹의 예는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 피발로일, 벤조일, p-클로로벤조일 등이다.

용어 '아릴'은 할로겐, 즉, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드, 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 저급 알콕시카보닐, 니트로, 페닐 등으로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸, 예를 들면, 페닐, 1-나프틸, 2-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-니트로페닐 및 4-메톡시카보닐페닐을 의미한다. 벤질, 4-클로로벤질, 4-브로모벤질, 3-하이드록시벤질, 4-메톡시벤질, 4-니트로벤질, 2-페닐에틸, 3,4-디메톡시-페네틸 등이 아릴-저급 알킬 그룹의 전형적인 예이며, 벤질옥시, 4-클로로-벤질옥시 및 4-니트로-벤질옥시가 아릴-저급 알콕시 그룹의 전형적인 예이다. 2-페닐비닐 및 3-페닐알릴은 아릴-저급 알케닐 그룹의 예로서 들 수 있다.

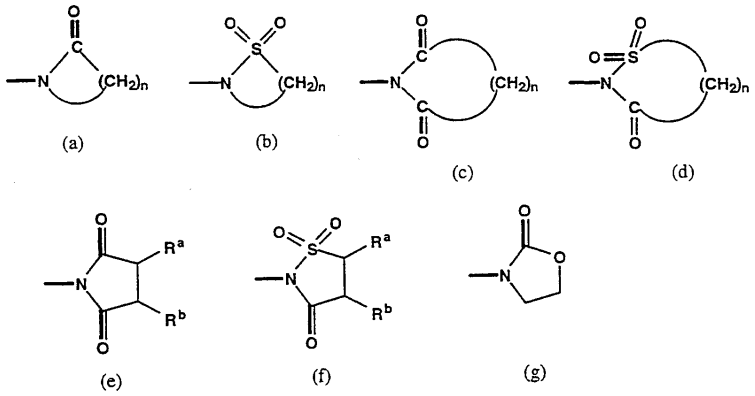
용어 '헤테로사이클릴'은 C 원자 또는 2급 N 원자(즉, -NH-)에 의해 결합되고, 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 하나

이상의 이종 원자를 함유하며, 예를 들면 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 및/또는 옥소로 선택적으로 치환되고/되거나 선택적으로 벤즈-융합되는, 4-, 5- 또는 6-원 포화되거나 부분적으로 불포화된, 또는 5- 또는 6-원 방향족 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다. 헤테로사이클릴 그룹의 예는 피롤리디닐, 피롤리닐, 피라졸리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥세타닐, 이미다졸리디닐, 디옥솔라닐, 피롤릴, 피리딜, 피리미디닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 퀴놀릴 및 이소퀴놀릴이다.

용어 '헤테로사이클릴카보닐'은 2급 N 원자에 의해 C(O)에 결합되는, 앞에서 정의한 바와 같은 헤테로사이클릴 그룹을 의미한다. 모르폴리노카보닐이 상기 헤테로사이클릴카보닐 그룹의 전형적인 예이다.

용어 '헤테로아릴'은 '헤테로사이클릴'의 정의 중의 방향족 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다.

R^2, R^3 및 이들이 부착되어 있는 원자들, 즉, 각각 Y의 C 또는 S 원자, 및 N 원자에 의해 형성되는 환형 아미드, 이미드, 설폰아미드 또는 우레탄 그룹은, 예를 들면, 하기 일반식 (a) 내지 (g)[여기에서, n은 3, 4 또는 5를 나타내고, R^a 및 R^b는 함께 방향족 또는 사이클로알칸 고리의 나머지 부분을 형성한다]의 그룹일 수 있다:



X로 나타내는 바람직한 스페이서 그룹은 일반식 $-(CH_2)_{1-5}-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2NHCO-$, $-(CH_2)_{1또는2}NHCONH-$, $-(CH_2)_{1-5}-S-$, 특히 $-CH_2S-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-(CH_2)_{1-5}-O-$, $-O-(CH_2)_{1-5}-$ 및 $-S-$의 그룹이다.

화학식 I의 화합물은 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면, 수산화나트륨 및 수산화칼륨, 알칼리 토 금속 수산화물, 예를 들면, 수산화칼슘, 수산화바륨 및 수산화마그네슘 등과 같은 염기와 약학적으로 허용가능한 염을 형성한다. 염기성인 화학식 I의 화합물은 무기 산, 예를 들면, 염산 및 브롬화수소산과 같은 하이드로할산, 황산, 질산 및 인산, 및 유기 산, 예를 들면, 아세트산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말산, 살리실산, 시트르산, 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다.

본원에 나타낸 화학식들은 각각의 화합물을 그의 절대 입체화학으로 나타내었지만, 본 발명은 나타낸 입체이성체 뿐 아니라, 상응하는 라세미체 및 부분입체이성체 혼합물도 포함함을 인지할 것이다. 또한, X로 나타낸 스페이서 그룹이 $-CH_2-CH=CH-$에서와 같이 올레핀성 이중 결합을 함유하는 경우, 상기 스페이서 그룹은 (E) 또는 (Z) 구조, 바람직하게는 (E) 구조를 가질 수 있다.

화학식 I의 바람직한 화합물은 Y가 CO를 의미하고, R^2가 저급 알콕시, 특히 메톡시를 의미하거나, 또는 Y가 SO_2를 의미하고 R^2가 저급 알킬, 특히 메틸을 의미하는 화합물이다. R^1은 바람직하게는 저급 알킬, 특히 이소부틸을 의미한다. R^3는 바람직하게는 저급 알킬, 특히 이소부틸 또는 2-메틸부틸, 저급 알케닐, 특히 2-메틸알릴, 아릴-저급 알킬, 특히 비치환된 벤질 또는 아릴, 특히 비치환된 페닐을 의미한다. R^4는 바람직하게는, 특히 X가 일반식 $-CH_2-CH=CH-$의 스페이서 그룹을 의미하고 아릴이 비치환된 페닐을 의미하는 경우, 화학식 X-아릴의 그룹을 의미한다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다:

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드;

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드;

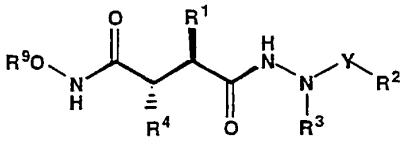
(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2(S)-메틸부틸)발레로하이드라지드;

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸알릴)발레로하이드라지드; 및

메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트.

본 발명에 의해 제공되는 방법에 따르면, 하기 화학식 II의 화합물로부터 R^9로 표시된 보호 그룹을 분리하고, 경우에 따라, 수득된 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시킴으로써 앞에서 정의한 신규 하이드라진 유도체가 제조된다:

화학식 II



상기 식에서,

Y, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 앞에서 나타낸 의미를 가지며,

R^9는 보호 그룹을 의미한다.

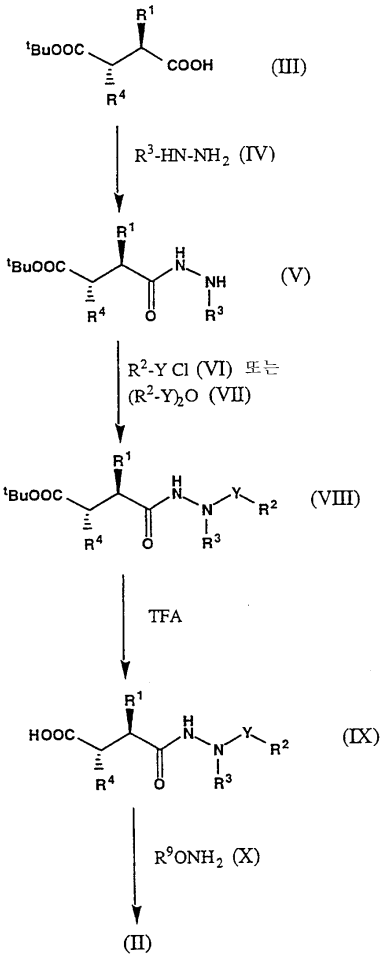
화학식 II의 화합물에서 R^9로 나타낸 보호 그룹은 임의의 통상적인 보호 그룹일 수 있으나, 바람직하게는 테트라하이드로피라닐, 4-메톡시벤질, 벤질 또는 트리(저급 알킬)실릴, 특히 4급-부틸디메틸실릴이다.

화학식 II의 화합물로부터 R^9로 나타낸 보호 그룹의 분리는 자체로 공지된 방법에 따라 수행한다. 예를 들면, 테트라하이드로피라닐 그룹은 저급 알칸올, 예를 들면, 메탄올 중에서 설폰산, 예를 들면, 메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산으로 처리함으로써 분리할 수 있다. 4-메톡시벤질 그룹의 분리는, 예를 들면, 트리플루오로아세트산을 사용하여 수행할 수 있다. 촉매, 예를 들면, 팔라듐의 존재하에서 및 저급 알칸올, 예를 들면, 메탄올 중에서 가수소분해를 이용하여 벤질 보호 그룹을 분리할 수 있다. 트리(저급 알킬)실릴 보호 그룹은 물 또는 낮은 pH를 이용하여 분리할 수 있는데; 상기 분리는 전형적으로 화학식 II의 화합물이 제조되는 매질로부터 각각의 화학식 II 화합물의 제조시에 일어난다(즉, 분리는 동일반응계내에서 일어난다).

수득된 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 것은 공지된 방식으로 적절한 산 또는 염기로 처리하여 수행된다.

전술한 방법에서 출발 물질로 사용되는 화학식 II의 화합물은 신규하며, 본 발명의 또 다른 목적이다. 이들은 하기 반응식(여기서, Y, R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^9는 앞에서 나타낸 의미를 가지며, ^{t}Bu는 3급-부틸을 의미하고, Me는 메틸을 의미한다)에 예시된 바와 같은 여러 경로에 의해 제조할 수 있다.

반응식 A



반응식 A와 관련하여, 1 단계로, 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 하이드라진 또는 치환된 하이드라진과 축합하여 화학식 V의 하이드라지드를 수득한다. 상기 축합은 펩타이드 커플링 반응의 공지된 조건하에서 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드의 존재하에 상기 커플링에 대해 그 자체로 공지된 커플링 시약, 예를 들면, 1-하이드록시벤조트리아졸을 사용하여 수행된다.

이어서, 화학식 V의 하이드라지드를 화학식 VI의 클로라이드 또는 화학식 VII의 무수물과 반응시켜 화학식 VIII의 화

합물을 수득한다. 상기 반응은 공지된 방법으로, 예를 들면, 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매 중에서 및 약 0 ℃ 내지 대략 실온에서 유기 염기의 존재하에 수행한다. 적당한 용매는 할로겐화 탄화수소, 예를 들면, 디클로로메탄이다. 사용할 수 있는 유기 염기의 예는 트리(저급 알킬)아민, 예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등이다. 염기가 반응 조건하에서 액체인 경우, 염기는 과량으로 사용될 수 있으며, 이 경우 유일한 용매로서 작용할 수 있다.

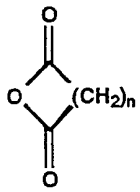
이어서, 다음 단계로, 화학식 VIII의 화합물을 트리플루오로아세트산(TFA)으로 탈보호시켜 화학식 IX의 카복실산을 수득한다. 상기 탈보호는 자체로 공지된 방법으로, 예를 들면, 대략 실온에서, 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소 중에서 수행한다.

마지막으로, 화학식 IX의 카복실산을 화학식 X의 O-보호된 하이드록실아민과의 축합에 의해 화학식 II의 출발 물질로 전환시킨다. 상기 축합은 펩타이드 커플링 반응에 대해 자체로 공지된 방법으로 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드의 존재하에 통상적인 커플링 시약, 예를 들면, 1-하이드록시벤조트리아졸을 사용하여 수행한다.

경우에 따라, 반응식 A에 의해 생성되거나 제조된 화합물은 상호전환되거나 치환될 수 있다.

따라서, R^3가 수소를 나타내는 화학식 V의 화합물은 그 자체로 공지된 방법에 따라 R^3가 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 사이클로알킬 또는 아릴-저급 알킬을 나타내는 화학식 V의 상응하는 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면, R^3가 수소를 나타내는 화학식 V의 화합물을 p-톨루엔설폰산 및 분자체의 존재하에 화학식 R^{30}-CHO(여기서, R^{30}은 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 사이클로알킬, 아릴-저급 알킬 또는 아릴을 의미한다)의 알데하이드와 축합시킬 수 있으며, 생성된 치환된 이민은 알칼리 금속 시아노보로하이드라이드, 특히 나트륨 시아노보로하이드라이드를 사용하여, 바람직하게는 동일반응계내에서 환원시킬 수 있다. 또는, R^3가 수소를 나타내는 화학식 V의 화합물은 승온에서, 적당하게는 반응 혼합물의 환류 온도에서, 편리하게는 유기 염기, 예를 들면, 트리에틸아민과 같은 트리(저급 알킬)아민의 존재하에 및 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 등과 같은 방향족 탄화수소 중에서 하기 화학식 XI(여기서, n은 앞에서 나타낸 의미를 갖는다)의 환형 무수물, 예를 들면, 글루타르산 무수물과 반응시킬 수 있다:

화학식 XI



이렇게 해서, R^2, R^3 및 이들이 부착되어 있는 원자들이 함께 상기의 화학식 (c)의 그룹을 의미하는 화학식 VIII의 화합물이 수득된다.

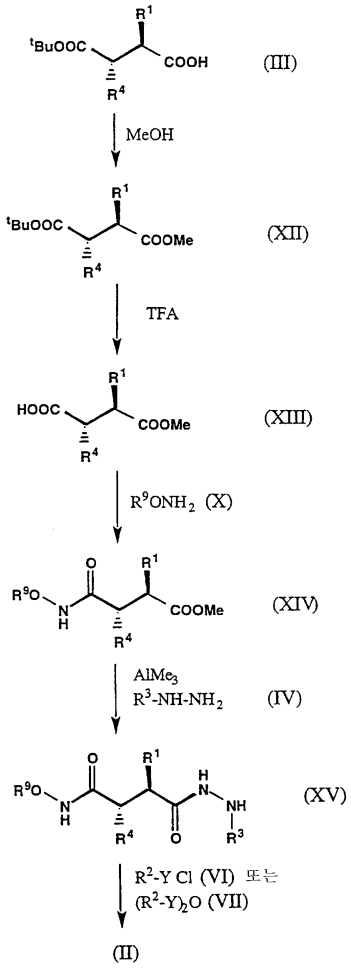
R^3가 수소를 나타내는 화학식 II의 화합물은, 편리하게는 염기, 예를 들면, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염의 존재하에서 및 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드 중에서 화학식 R^{30}-X(여기서, R^{30}은 앞에서 나타낸 의미를 가지며, X는 할로겐을 나타낸다)의 공지된 화합물과 반응시킴으로써 R^{30}이 앞에서 나타낸 의미를 갖는 화학식 II의 상응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

또한, R^4가 프탈이미도-저급 알킬을 나타내는 화학식 VIII의 화합물은, 편리하게는 대략 실온에서, 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면, 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급 알칸올 중에서 하이드라진 하이드레이트로 처리할 수 있으며, 생성된 생성물, 즉, R^4가 아미노-저급 알킬을 나타내는 화학식 VIII의 상응하는 화합물은, 목적하는 그룹 R^4를 도입하기 위한 염기의 존재하에서 커플링 시약의 존재하에 적절한 (이종)방향족 카복실산 또는 설폰산 할라이드, (이종)방향족 이소시아네이트 또는 (이종)방향족 카복실산과 반응시킬 수 있다.

반응식 A에서 화학식 IX의 카복실산은 신규하며 본 발명의 또 다른 목적이 된다.

반응식 A에 사용되는 화학식 III의 화합물은, 이들이 공지된 화합물 또는 공지된 화합물의 유사체가 아닌 한, 하기 실시예에 기술된 바와 같이 또는 그에 유사하게 제조할 수 있다. 게다가, 반응식 A에서 또한 사용된 화학식 IV, VI, VII 및 X의 화합물 뿐 아니라 일반식 R^{30}-CHO의 알데하이드 및 화학식 XI의 환형 무수물은 공지된 화합물 또는 공지된 화합물의 유사체이다.

반응식 B



반응식 B와 관련하여, 1 단계는 화학식 III의 카복실산을 화학식 XII의 상응하는 메틸 에스테르로 전환시킴을 포함한다. 상기 공정은 공지된 방법으로, 예를 들면, 4-디메틸아미노피리딘과 같은 3급 유기 염기 및 축합제, 예를 들면, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드와 같은 디이미드의 존재하에서 메탄올과 반응시킴으로써 수행된다.

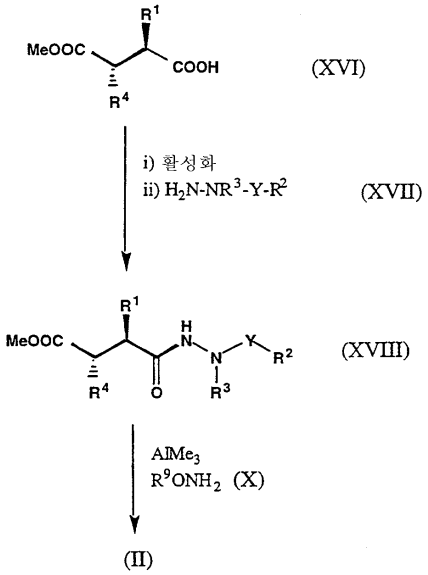
이어서, 화학식 XII의 메틸 에스테르는 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 3급-부톡시카보닐 그룹에서 탈보호된다. 상기 탈보호는 자체로 공지된 방법으로, 예를 들면, 대략 실온에서, 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소 중에서 수행한다.

생성된 화학식 XIII의 화합물은 연속하여 화학식 X의 O-보호된 하이드록실아민과 축합하여 화학식 XIV의 화합물을 수득한다. 상기 축합은 펩타이드 커플링 반응에 대해 자체로 공지된 방법으로 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드의 존재하에 통상적인 커플링 시약, 예를 들면, 1-하이드록시벤조트리아졸을 사용하여 수행한다.

다음 단계로, 화학식 XIV의 화합물을 트리메틸알루미늄 및 화학식 IV의 하이드라진 또는 치환된 하이드라진과 반응시켜 화학식 XV의 화합물을 수득한다. 상기 반응은 편리하게 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소 중에서 및 실온 내지 60 ℃의 대략적인 범위의 온도에서 수행한다.

마지막으로, 화학식 XV의 화합물을 화학식 VI의 클로라이드 또는 화학식 VII의 무수물과 반응시켜 목적하는 화학식 II의 출발 물질을 수득한다. 상기 반응은 공지된 방법으로, 예를 들면, 약 0 ℃ 내지 대략 실온에서 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매 중에서 및 유기 염기의 존재하에 수행한다. 적당한 용매는 할로겐화 탄화수소, 예를 들면 디클로로메탄이다. 사용될 수 있는 유기 염기의 예는 트리(저급 알킬)아민, 예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 등이다. 염기가 반응 조건하에서 액체인 경우, 염기는 과량으로 사용될 수 있으며, 이 경우 동시에 용매로서 작용할 수 있다.

반응식 C



반응식 C의 1 단계로, 화학식 XVI의 카복실산을, 예를 들면, 옥살릴 클로라이드로 처리하여 활성화시킨 다음, 화학식 XVII의 치환된 하이드라진과 반응시켜 화학식 XVIII의 화합물을 수득한다. 상기 반응은 편리하게 약 0 ℃에서, 염기, 특히 트리에틸아민과 같은 3급 유기 아민의 존재하에서 및 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소 중에서 수행한다.

이어서, 화학식 XVIII의 화합물을 트리메틸알루미늄 및 화학식 X의 O-보호된 하이드록실아민과 반응시켜 목적하는 화학식 II의 출발 물질로 전환시킨다. 상기 반응은 편리하게 반응 조건하에서 불활성인 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소 중에서, 및 대략 실온 내지 약 60 ℃의 온도에서 수행한다.

반응식 C에 사용된 화학식 XVI의 카복실산 및 화학식 XVII의 치환된 하이드라진은 공지된 화합물이거나 공지된 화합물과 유사한 방식으로 제조될 수 있는 공지된 화합물의 유사체이다.

앞에서 언급했듯이, 본 발명에 의해 제공되는 하이드라진 유도체는 TNF 및 TGF-α의 방출 뿐 아니라 케라티노사이트의 증식을 억제한다. 상기 활성들은 하기에 기술된 시험관내 시험을 이용하여 입증될 수 있다.

시험 A:TNF-α 방출의 억제TNF-α 방출의 억제

항생물질 및 10% 태아 송아지 혈청을 보충한 RPMI 1640 배지에서 THP1 세포를 배양하고, 원심분리에 의해 수거한 다음 20 mM HEPES 완충액으로 보충된 상기 배지 중에 5 x 10^5세포/㎖로 희석하였다. 세포 현탁액 분취량(200 ㎕)을 96 웰 배양판에 도말하고 시험 화합물을 첨가하기 전에 37 ℃에서 0.5 시간동안 배양하였다. 시험 화합물은 포스페이트 완충된 식염수/10% DMSO 용액으로 희석된 1.2 mM의 저장 농도로 디메틸 설폭사이드(DMSO)에 용해시켜 10^{-9} 내지 10^{-5} M의 최종 농도로 시험 화합물을 제공하였는데, 각각의 농도는 이중으로 시험하였다. 세포를 37 ℃에서 0.5 시간동안 시험 화합물과 함께 배양한 후, LPS(박테리아의 리포폴리사카라이드)를 2 ㎎/㎖의 농도로 가하고 5% CO_2를 함유하는 대기 중에서 및 95% 상대 습도에서 37 ℃에서 3 시간동안 배양을 계속하였다. 260 g에서 10 분간 원심분리한 후, 각 상등액의 한 분취량을 취하고 TNF-α의 양을 ELISA(영국 어빙돈 소재의 알 앤 디 시스템즈 유럽 리미티드(R & D Systems Europe Ltd.))로 평가하였다. LPS-유도된 TNF-α 방출의 약 50% 억제를 가져온 시험 화합물의 농도(IC_{50})를 용량-반응 곡선으로부터 계산하였다.

시험 B:TGF-α 방출의 억제TGF-α 방출의 억제

본 시험은 문헌 [R.J. Coffrey, R. Derynk, J.N. Wilcox, T.S. Bringman, A.S. Goustin, H.L. Moses and M.R. Pittelkow, Nature, 328, 816-820(1987)]에 기술된 방법의 변형이다. 표준 인간 표피 케라티노사이트(NHEK)(신생아 및 성인)를 미국 캘리포니아 샌디에고 소재의 클로네틱스 코포레이션(Clonetics Corporation)에서 공급받아서, 세 번째 추이에서, 96 웰 배양판 상에 2 x 10^3내지 10^4세포/웰로 도말하고, 혈청-비함유 케라토사이트 성장 배지(KGM; 클로네틱스 코포레이션) 중에서 37 ℃에서 5% CO_2 대기를 갖는 가습된 배양기에서 5 일간 성장시켰다. 시험 화합물을 DMSO에 용해시킨 후, 케라티노사이트 기본 배지(KBM; 클로네틱스 코포레이션) 중에 10배로 희석하였다. KBM 중의 10% DMSO 중에서 시험 화합물의 순차적 희석액을 제조하여 최종 분석 농도보다 12배 더 높은 농도를 제공하였다. 시험 화합물 희석액을(또는 대조군으로서 비히클 만을) 세포에 가한 후, 37 ℃에서 0.5 시간동안 배양을 수행하였다. 이어서, 10 ng/㎖의 TPA(포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트)를 가하여 TGF-α의 방출을 자극하였다. 37 ℃에서 24 시간동안 더 배양한 후, 배양 배지의 TGF-α 함량을, TGF-α ELISA(미국 뉴욕 유니온데일 소재의 온코진 사이언스 인코포레이티드(Oncogene Science Inc.))에 의해 또는 항-인간 TGF-α(알 앤 디 시스템즈 유럽 리미티드)로 포맷된 전기화학발광성을 기본으로 하는 검출 시스템(미국 메릴랜드 게이터스버그 소재의 아이젠 인코포레이티드(Igen Inc.))에 의해 측정하였다. 이어서, 대조군에 비해 TGF-α의 방출을 50% 만큼 억제한 시험 화합물의 농도(IC_{50}, n몰)를 계산하였다.

시험 C:케라티노사이트 증식의 억제케라티노사이트 증식의 억제

본 시험은 문헌 [T. Karashima, H. Hachisuka and Y. Sasai, J. Dermatol. Sci., 12, 246-254(1996); and A. Olaniran, B.S. Baker, J.J. Garioch, A.V. Powles and L. Fry, Arch. Dermatol. Res., 287, 231-236(1995)]에 기술된 방법의 변형이다. 표준 인간 표피 케라티노사이트(NHEK)(신생아 및 성인)를 96 웰 배양판 상에 2 x 10^3세포/웰로 도말하였다. 혈청-비함유 KGM(상기 참조) 중에서 37 ℃에서 5% CO_2 대기를 갖는 가습된 배양기에서 24 시간동안 배양시켜 세포를 배양판에 부착한 후, 세포의 성장을 저지하기 위해 배지를 KBM(상기 참조)으로 4 일간 대체시켰다. 시험 화합물을 DMSO에 용해시킨 후, KBM 중에 10배로 희석하였다. KBM 중의 10% DMSO 중에서 시험 화합물의 순차적 희석액을 제조하여 최종 분석 농도보다 11배 더 높은 농도를 제공하였다. 이어서, 세포를 KGM으로 복귀시키고, 시험 화합물 희석액을(또는 대조군으로서 비히클 만을) 즉시 가하였다. 3 일간 배양한 후, 마지막 16 시간동안, 고유 활성도 5 Ci/밀리몰의 ^3H-티미딘 1 ㎕Ci/웰(영국, 버킹검셔, 리틀 샬폰트 소재의 아머샴 인터내셔날 퍼블릭 리미티드 캄파니(Amersham International plc))로 펄스를 주었다. 그런 다음, 세포를 트립신-EDTA를 사용하여 분리하고 수거하였다. 증식의 척도로서 ^3H-티미딘 혼입을 섬광계수 기법으로 측정하였다. 대조군에 비해 ^3H-티미딘 혼입을 50% 만큼 억제한 시험 화합물의 농도(IC_{50}, n몰)를 계산하였다.

화학식 I의 대표적인 화합물을 가지고 행한 상기 시험들에서 수득된 결과를 하기 표에 집계하였다.

[표 1]

화합물	시험 A의 IC_{50} (nM)	시험 B의 IC_{50} (nM)	시험 C의 IC_{50} (nM)
A	437	210	1300
B	515	255	1100
C	365	N/T	N/T
D	408	N/T	N/T
E	531	N/T	N/T
F	1516	N/T	N/T
G	428	N/T	N/T
H	381	N/T	N/T
I	881	N/T	N/T
J	933	N/T	N/T
N/T는 시험되지 않음을 의미한다.			

상기 표에서,

A는 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드이고,

B는 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시페닐)-4-메틸발레로하이드라지드이고,

C는 (E)-2'-벤질-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드이며,

D는 (E)-2'-(사이클로헥실메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드이고,

E는 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드이고,

F는 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드이며,

G는 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2(S)-메틸부틸]발레로하이드라지드이고,

H는 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸알릴)발레로하이드라지드이고,

I는 메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트이며,

J는 (E)-2(R)-[(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드이다.

본 발명에 의해 제공되는 하이드라진 유도체는, 예를 들면, 약학 제제의 형태로 약제로서 사용될 수 있다. 약학 제제는, 예를 들면, 정제, 코팅 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구적으로 투여될 수 있다. 그러나, 이들은 또한, 예를 들면, 좌약의 형태로 직장으로 투여되거나, 주사액의 형태로 비경구적으로 투여될 수 있다.

약학 제제의 제조에 있어, 하이드라진 유도체는 치료적으로 불활성인, 무기 또는 유기 담체와 함께 제형화될 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염을, 예를 들면, 정제, 코팅 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 상기 담체로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는, 예를 들면, 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 성분의 성질에 따라서, 일반적으로 연질 젤라틴 캡슐의 경우에는 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는, 예를 들면, 물, 폴리올, 사카라이드, 전화당, 글루코즈 등이다. 주사액의 제조에 적합한 담체는, 예를 들면, 물, 알콜, 폴리올, 글리세린, 식물성 오일 등이다. 천연 및 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 폴리올 등은 좌약의 제조에 적합한 담체이다.

약학 제제는 또한 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향료, 삼투압을 조절하기 위한 염, 완충액, 코팅제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다.

전술한 하이드라진 유도체 및 치료적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제 뿐 아니라 상기 약제의 제조 방법도 또한 본 발명의 목적이다. 상기 방법은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료적으로 불활성인 담체 물질 및, 경우에 따라 하나 이상의 추가의 치료 활성 물질과 함께 생약 투여 형태로 제조함을 포함한다.

본 발명의 또 다른 목적은 질병의 치료, 특히 염증, 발열, 출혈, 패혈증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증 및 건선의 치료에 본 발명에 의해 제공되는 하이드라진 유도체를 사용함을 포함한다. 투여량은 광범위한 한계 내에서 변화할 수 있으며, 각각의 특별한 경우에 개인적인 필요조건에 맞게 조정될 것임은 물론이다. 일반적으로, 성인에게 투여되는 경우, 약 5 내지 약 30 ㎎, 바람직하게는 약 10 내지 약 15 ㎎의 일일 투여량이 적절하지만, 유리한 것으로 밝혀지면 상한가는 초과될 수도 있다. 일일 투여량은 단일 투여량으로 또는 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 생성물 및 중요 중간체의 구조는 NMR 분광학에 의해 확인하였다.

실시예

실시예 1

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

4 ㎖의 무수 디메틸포름아미드 중의 2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.165 g의 용액을 질소하에 교반하면서 0 ℃로 냉각하고, 0.09 g의 1-하이드록시벤조트리아졸 및 0.09 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드를 연속하여 가하였다. 0 ℃에서 40분간 교반한 후, 용액을 0.18 g의 O-(3급-부틸디메틸실릴)하이드록실아민으로 처리하고, 혼합물을 실온으로 가온시킨 후 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 탄산수소나트륨 수용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 2M 황산, 물 및 염수로 연속하여 세척한 후 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 연분홍색 고무를 수득하고, 이것을 에테르로부터 결정화시켜 0.05 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 476$(M+H)^{+}$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.73(1H, s); 10.30(1H, br s); 8.46(1H, br s); 7.50-7.44(2H, m); 7.42-7.34(2H, m); 7.30-7.21(3H, m); 7.18-7.06(3H, m); 3.17(3H, s); 2.64-2.54 (1H, m); 2.50-2.30(2H, m); 2.25-2.11(1H, m); 1.59-1.23(6H, m); 1.10-1.02(1H, m); 0.84(1H, d, J = 6.5 Hz); 0.76(1H, d, J = 7Hz).

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 5 분에서 15 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 16.77 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 5 ㎖ 디메틸포름아미드 중의, 실시예 2, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조된, 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐부틸]-4-메틸발레르산 0.35 g의 용액을 0 ℃로 냉각하고, 0.1 ㎖의 N-메틸모르폴린, 0.16 g의 1-하이드록시벤조트리아졸, 0.16 g의 페닐하이드라진 및 0.27 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 연속하여 처리하였다. 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 탄산수소나트륨 수용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 5% 시트르산 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 용출에 헥산/에틸 아세테이트(6:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 0.41 g의 황색 오일을 수득하고, 이것을 헥산/에테르로부터 결정화시킨 후 0.255 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 439$(M+H)^+$.

(ii) 3 ㎖의 피리딘 중의 파트 (i)의 생성물 0.19 g의 용액을 0 ℃로 냉각하고, 0.15 g의 메탄설포닐 클로라이드를 가하였다. 용액을 실온에서 방치하고 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 2M 황산에 분배시키고, 에틸 아세테이트 층을 2M 황산, 물, 5% 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척하였다. 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 용출에 헥산/에틸 아세테이트(6:1)를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 0.19 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 517$(M+H)^+$.

(iii) 파트 (ii)의 생성물 0.19 g의 용액을 디클로로메탄 8 ㎖ 및 트리플루오로아세트산 4 ㎖의 혼합물에 용해시키고, 실온에서 5 시간동안 방치하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 톨루엔으로부터 재-증발시켰다. 상기 절차를 2회 더 반복하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 에테르로 연화시키고, 고체를 여과하였다. 0.165 g의 2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 461$(M+H)^+$.

실시예 2

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

메탄올 10 ㎖ 및 디클로로메탄 5 ㎖의 혼합물 중의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바

모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸- 2'-페닐발레로하이드라지드 0.095 g의 용액을 0.043 ㎎의 4-톨루엔설폰산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 후, 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 에테르로 연화시켜 0.051 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 474(M+H)$^{+}$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.80(1H, s); 10.30(1H, br s); 8.48(1H, br s); 7.51-7.45(2H, m); 7.42-7.34(2H, m); 7.32-7.23(5H, m); 7.21-7.14(1H, m); 6.22(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.08-5.96(1H, m); 3.20(3H, s); 2.70-2.60(1H, m); 2.42-2.12(3H, m); 1.58-1.48(1H, m); 1.46-1.35(2H, m); 1.14-1.05(1H, m); 0.85(3H, d, J = 6.5 Hz); 0.76(3H, d, J = 7.5 Hz).

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 5 분에서 15 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 16.76 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 50 ㎖ 무수 테트라하이드로푸란 중의, 4-3급-부틸 수소 2(R)-이소부틸-숙시네이트 5.19 g의 용액을 질소하에 교반하면서 -78 ℃로 냉각하였다. 테트라하이드로푸란 중의 리튬 디이소프로필아미드의 2M 용액 25 ㎖를 적가하고, 혼합물을 -78 ℃에서 15 분간 교반하였다. 이어서, 25 ㎖ 무수 테트라하이드로푸란 중의 신나밀 브로마이드 5.55 g의 용액을 적가하고 혼합물을 실온으로 서서히 가온시켰다. 밤새 교반한 후에, 테트라하이드로푸란을 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산 용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 추가의 2개 분량의 5% 시트르산 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 이것을 헥산 100 ㎖에 용해시키고, 여기에 2.35 g의 사이클로헥실아민을 가하였다. 혼합물을 2 시간동안 방치하고 생성된 고체를 여과에 의해 수거하였다. 고체를 에틸 아세테이트에 현탁시키고 2개 분량의 2M 황산과 함께 진탕시켜 맑은 용액을 얻었다. 에틸 아세테이트 용액을 물로 2회 세척한 후 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 연속하여 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 6.41 g의 (E)-2(R)-[1(R)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산을 연한 크림색의 고체 형태로 수득하였다.

(ii) 파트 (i)에서 수득한 생성물을 50 ㎖ 무수 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 교반하면서 -78 ℃로 냉각하고, 테트라하이드로푸란 중의 리튬 디이소프로필아미드의 2M 용액 20.5 ㎖를 적가하였다. -78 ℃에서 1.75 시간동안 교반한 후, 8 ㎖의 메탄올을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시킨 후 밤새 교반하였다. 테트라하이드로푸란을 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산 용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 추가의 2개 분량의 시트르산 용액, 2개 분량의 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 증발 후에, E-2-[1-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐-4-메틸발레르산의 1(S),2(R) 및 1(R),2(R) 이성체의 혼합물을 함유한 오렌지색 오일을 수득하였다. 상기 에피머화(epimerization) 절차를 3회 반복하여 실질적으로 1(S),2(R) 이성체가 많은 혼합물을 수득하였다. 조 생성물을 헥산 100 ㎖에 용해시키고, 용액을 1.9 g의 사이클로헥실아민으로 처리하였다. 3 시간동안 방치한 후, 침전된 염을 여과시키고 건조하였다. 5.53 g의 연한 크림색 고체를 수득하고, 이것을 (i)에 기술된 것과 유사한 절차에 의해 유리 산으로 전환시켰다. 4.36 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산을 황색 고체의 형태로 수득하였다.

(iii) 실시예 1, 파트 (i)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 본 실시예의 파트 (ii)에서 제조한 카복실산 0.7 g으로 출발하여 0.466 g의 (E)-2(R)-1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 437(M+H)$^+$.

(iv) 실시예 1, 파트 (ii) 및 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.15 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여 0.14 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

(v) 앞 단락에서 제조한 카복실산을 3 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 0.064 g의 O-(테트라하이드로-2H-피란-2(RS)-일)하이드록실아민 및 0.061 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 연속하여 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 5% 시트르산 용액 및 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 후, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 생성된 백색 고체를 에테르로 연화시키고, 여과하여 0.095 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카보닐]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 분말의 형태로 수득하였다.

MS: 558(M+H)$^+$.

실시예 3

벤질 3-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐부틸]-4-메틸발레릴]-2-페닐카바제이트

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.05 g의 벤질 3-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐부틸]-4-메틸발레릴]-2-페닐카바제이트로 출발하여, 0.032 g의 벤질 3-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐부틸]-4-메틸발레릴]-2-페닐카바제이트를 연한 크림색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 532(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.83(1H, s); 10.47(1H, br s); 8.62(1H, br s); 7.64(2H, m); 7.54(7H, m); 7.41(3H, m); 7.33(1H, m); 7.24(2H, m); 5.40(2H, s); 2.76-2.30(4H, m); 1.75-1.45(6H, m); 1.22(1H, m); 0.97(3H, d, J = 7 Hz); 0.90(3H, d, J = 6.5 Hz).

HPLC: 10 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 10 분에서 20 분까지 80% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 19.71 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 벤질 3-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐부틸]-4-메틸발레릴]-2-페닐카바제이트는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 실시예 1, 파트 (i)에 기술된 바와 같이 제조된, 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.5 g을 10 ㎖의 디에틸 에테르에 용해시키고, 10 ㎖의 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 1.0 ㎖의 벤질 클로로포르메이트와 함께 교반하였다. 24 시간 후에, 에테르 층을 분리하고, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔사를 용출에 헥산/에틸 아세테이트(9:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 0.767 g의 벤질 3-[2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)

-4-페닐부틸]-4-메틸발레릴]-2-페닐카바제이트를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 573(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 앞의 단락에서 제조한 페닐카바제이트 0.115 g으로 출발하여, 0.115 g의 벤질 3-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)]-4-페닐부틸]-4-메틸발레릴]-2-페닐카바제이트를 무색 고무의 형태로 수득하였다.

MS: 616(M+H)$^+$.

실시예 4

2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.09 g의 2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.062 g의 2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 440(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 25% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용한 후 5 분에서 20 분까지 60% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 14.97 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 디클로로메탄 2 ㎖ 중의, 실시예 1, 파트 (i)에 기술된 바와 같이 제조된, 2(R)-[1(S)-(3급-부틸카보닐)-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.2 g, 0.3 ㎖의 아세트산 무수물 및 0.35 ㎖의 N-메틸모르폴린의 혼합물을 실온에서 3일간 방치하였다. 디클로로메탄을 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트와 5% 탄산수소나트륨 용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 용액을 5% 탄산수소나트륨 용액, 물, 5% 시트르산 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 용출에 헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 0.21 g의 2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 481(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 앞의 단락에서 제조한 하이드라지드 0.21 g으로 출발하여 0.09 g의 2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)]카바모일]-4-페닐부틸]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 524(M+H)$^+$.

실시예 5

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.11 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드로 출발하여, 생성물의 에틸 아세테이트 용액을 2% 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하여 유리 염기를 수득한 후, 0.052 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 475(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.86(1H, s); 10.27(1H, br s); 8.45(1H, br s); 8.35(1H, m); 7.30(1H, m); 7.34-7.12(7H, m); 6.32(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.13-6.04(1H, m); 3.51(3H, s); 2.79-2.69(1H, m); 2.50-2.30(3H, m); 1.53-1.50(2H, m); 1.19-1.10(1H, m); 0.91(3H, d, J = 7.0 Hz); 0.83(3H, d, J = 6.5 Hz).

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 5 분에서 20 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 16.20 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 2-하이드라지노피리딘으로 출발하여 (E)-2(R)-[1(S)-(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 559(M+H)$^+$.

실시예 6

(E)-2'-(2-벤조티아졸릴)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.086 g의 (E)-2'-(2-벤조티아졸릴)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 생성물의 에틸 아세테이트 용액을 2% 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 후, 0.045 g의 (E)-2'-(2-벤조티아졸릴)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 531(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 5% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 5 분에서 20 분까지 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 18.16 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(2-벤조티아졸릴)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 2-하이드라지노벤조티아졸로부터 출발하여, (E)-2'-(2-벤조티아졸릴)-2(R)-[1(S)-(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

실시예 7

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-퀴놀릴)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.05 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-퀴놀릴)발레로하이드라지드로 출발하여, 생성물의 에틸 아세테이트 용액을 2% 탄산수소나트륨 수용액으로 세척한 후, 0.026 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-퀴놀릴)발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 524(M+H)$^{+}$.

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 5 분에서 20 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 17.90 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-퀴놀릴)발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 2-하이드라지노퀴놀린으로 출발하여 (E)-2(R)-[1(S)-(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-퀴놀릴)발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

실시예 8

1(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시페닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.338 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시페닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.195 g의 1(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시페닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 크림색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 504(M+H)$^{+}$.

HPLC: 5 분동안 5% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 5 분에서 20 분까지 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 16.53 분. 용매 A: H_2O/0.01% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시페닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 4-메톡시페닐하이드라지드로 출발하여, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시페닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

실시예 9

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.37 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드로 출발하여, 0.192 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드를 크림색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 488(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.37 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 실시예 1, 파트 (i)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.7 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 o-톨릴하이드라진으로 출발하여, 0.5 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드를 크림색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 451(M+H)$^{+}$.

(ii) 5 ㎖ 디클로로메탄 중의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드 0.15 g의 용액을 0.09 g의 피리딘 및 0.1 g의 메탄설폰산 무수물로 처리하였다. 1.5 시간동안 교반한 후, 0.05 g의 피리딘 및 0.06 g의 메탄설폰산 무수물을 더 가하고 혼합물을 2 시간동안 더 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산 용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 용액을 물, 5% 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 후 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 용출에 헥산/에틸 아세테이트(6:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 0.16 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드를 황색 고무 형태로 수득하였다.

(iii) 앞 단락에서 제조한 하이드라지드를 실시예 1, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 처리한 후 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로 처리하여 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸페닐)발레로하이드라지드를 크림색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 572(M+H)$^{+}$.

실시예 10

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(1-나프틸)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.09 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(1-나프틸)발레로하이드라지드로 출발하여, 0.053 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(1-나프틸)발레로하이드라지드를 크림색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 524(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A로부터 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.83 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(1-나프틸)발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 9, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 1-나프틸하이드라진으로 출발하여 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(1-나프틸)발레로하이드라지드를 크림색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 608(M+H)$^+$.

실시예 11

(E)-2'-(3-하이드록시벤질)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.375 g의 (E)-2'-(3-하이드록시벤질)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카보닐]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.29 g의 (E)-2'-(3-하이드록시벤질)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 503(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.23(1H, br s); 10.09(1H, s); 8.98(1H, s); 8.41(1H, br s); 7.30(4H, m); 7.18(1H, m); 7.09(1H, m); 6.83-6.73(2H, m); 6.67(1H, m); 6.24(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.05-5.94(1H, m); 4.56-4.48(2H, m); 3.14(3H, s); 2.55-2.45(1H, m); 2.33-2.18(2H, m); 2.16-2.02(1H, m); 1.50-1.40(1H, m); 1.38-1.21(1H, m); 1.05-0.95(1H, m); 0.75(3H, d, J = 7 Hz); 0.71(3H, d, J = 7 Hz).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.95 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(3-하이드록시벤질)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카보닐]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 9, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 3-하이드록시벤질하이드라진으로 출발하여 (E)-2'-(3-하이드록시벤질)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 588(M+H)$^+$.

실시예 12

(E)-2'-(2,4-디플루오로페닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.13 g의 (E)-2'-(2,4-디플루오로페닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.083 g의 (E)-2'-(2,4-디플루오로페닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 510(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.37 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(2,4-디플루오로페닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 2,4-디플루오로페닐하이드라진으로 출발하여 (E)-2'-(2,4-디플루오로페닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

실시예 13

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로페닐)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.1 g의 (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로페닐)발레로하이드라지드로 출발하여, 0.06 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로페닐)발레로하이드라지드를 황색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 519(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.54 분. 용매 A: H_2O; 용매 B: CH_3CN. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로페닐)발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 4-니트로페닐하이드라진으로 출발하여 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로페닐)발레로하이드라지드를 황색 고체 형태로 수득하였다.

실시예 14

(E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.1 g의 (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드로 출발하여, 생성물의 에틸 아세테이트 용액을 2% 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하여 유리 염기를 수득한 후, 0.035 g의 (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드를 크림색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 439(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 5% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 5 분에서 20 분까지 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 15.67 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 4, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드로부터 출발하여 (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-(2-피리딜)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

실시예 15

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',4-디메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.122 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2-(메탄설포닐)-2',4-디메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.033 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',4-디메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 412(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO): 10.56(1H, s); 10.46(1H, s); 8.75(1H, s); 7.35-7.25(4H, m); 7.23-7.15(1H, m); 6.31(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.10-6.00(1H, m); 3.06(3H, s); 3.04(3H, s); 2.55-2.45(1H, m); 2.37(3H, m); 1.54-1.36(2H, m); 1.02-0.93(1H, m); 0.84(3H, d, J = 7 Hz); 0.81(3H, d, J = 7.5 Hz).

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 5 분에서 20 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 14.72 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2-(메탄설포닐)-2',4-디메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 50 ㎖ 헥산 중의, 펜타플루오로페놀 11 g 및 1,3-디사이클로헥실카보디이미드 4.12 g의 혼합물을 실온에서 5 분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과시키고, 헥산으로 세척하고, 건조한 후, 50 ㎖ 디메톡시에탄 중의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 5.0 g의 용액에 가하였다. 혼합물을 4 ℃에서 밤새 방치한 후, 여과시켜 디사이클로헥실우레아를 제거하였다. 여액을 증발시키고, 잔사를 50 ㎖의 디클로로메탄에 용해시

키고, 3 ㎖의 하이드라진 하이드레이트를 수득된 용액에 가하였다. 혼합물을 6 시간동안 교반한 후, 5% 시트르산 용액, 포화 탄산수소나트륨 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하고 증발시켰다. 잔사를 헥산/에틸 아세테이트(4:1)로 연화시키고, 생성된 고체를 여과시켰다. 4.68 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 361(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 9, 파트 (ii) 및 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 8.96 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 2.83 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)]카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 482(M+H)$^+$.

(iii) 7 ㎖ 디메틸포름아미드 중의, 파트 (ii)에서 제조한 하이드라지드 0.34 g의 용액을 0.126 g의 메틸 요오다이드 및 0.293 g의 무수 탄산칼륨으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반시키고, 휘발물을 증발에 의해 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산 용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 상을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 후 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 증발시킨 후, 용출에 헥산/에틸 아세테이트(4:1) 및 이어서 헥산/에틸 아세테이트(2:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.122 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',4-디메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

실시예 16

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.151 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.06 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 398(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO): 10.55(1H, s); 10.34(1H, s); 9.52(1H, s); 8.85(1H, s); 7.36-7.25(4H, m); 7.23-7.16(1H, m); 6.30(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.08-5.98(1H, m); 2.96(3H, s); 2.56-2.46(1H, m); 2.39-2.13(3H, m); 1.53-1.33(2H, m); 1.01-0.93(1H, m); 0.83(3H, d, J = 6.5 Hz); 0.80(3H, d, J = 7 Hz).

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하여 5 분에서 20 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 14.13 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 17

(E)-2'-벤질-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.183 g의 (E)-2'-벤질-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]- 2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.142 g의 (E)-2'-벤질-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 488(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.22(1H, br s); 10.1(1H, s); 8.40(1H, br s); 7.40-7.24(9H, m); 7.22-7.15(1H, m); 6.23(1H, d, J = 15 Hz); 6.05-5.94(1H, m); 4.63(2H, m); 3.15(3H, s); 2.54-2.44(1H, m); 2.31-2.17(2H, m); 2.14-2.01(1H, m); 1.51-1.49(1H, m); 1.34-1.18(1H, m); 1.04-0.95(1H, m); 0.74(3H, d, J = 6.5 Hz); 0.70(3H, d, J = 7.0 Hz).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.18 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-벤질-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 벤질 브로마이드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 18

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시벤질)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.105 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시벤질)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.061 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시벤질)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 518(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 35% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 5 분에서 20 분까지 85% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 7.20 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(4-메톡시벤질)-4-메틸발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메틸설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 4-메톡시벤질 브로마이드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 19

(E)-2'-알릴-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.168 g의 (E)-2'-알릴-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]- 2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.013 g의 (E)-2'-알릴-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 438(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.26(1H, br s); 10.08(1H, s); 8.44(1H, br s); 7.35-7.25(4H, m); 7.22-7.15(1H, m); 6.33(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.13-6.03(1H, m); 5.90-5.78(1H, m); 5.28(1H, m); 5.18(1H, m); 4.05(1H, m); 3.06(3H, s); 2.63-2.53(1H, m); 2.44-2.25(3H, m); 1.59-1.45(2H, m); 1.14-1.03(1H, m); 0.85(3H, d, J = 7 Hz); 0.82(3H, d, J = 6.5 Hz).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.36 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-알릴-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 알릴 브로마이드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 20

(E)-2'-(4-브로모벤질)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.215 g의 (E)-2'-(4-브로모벤질)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.147 g의 (E)-2'-(4-브로모벤질)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 566/568(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.90 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(4-브로모벤질)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카보닐]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 4-브로모벤질 브로마이드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 21

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로벤질)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.159 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로벤질)발레로하이드라지드로 출발하여, 0.085 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로벤질)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 533(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.14 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-니트로벤질)발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 4-니트로벤질 브로마이드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 22

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-프로파길발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.13 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-프로파길발레로하이드라지드로 출발하여, 0.04 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-프로파길발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 436$(M+H)^+$.

nmr(d_6DMSO): 10.57(1H, s); 10.54(1H, s); 8.84(1H, br s); 7.35-7.25(4H, m); 7.22-7.16(1H, m); 6.30(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.09-5.99(1H, m); 4.32-4.17(2H, m); 3.44(1H, s); 3.11(3H, s); 2.63-2.54(1H, m); 2.41-2.17(3H, m); 1.56-1.41(2H, m); 1.03-1.93(1H, m); 0.85(3H, d, J = 7.0 Hz); 0.81(3H, d, J = 6.5 Hz).

HPLC: 15 분에 걸쳐 40% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 60% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.04 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-프로파길발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 프로파길 브로마이드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 23

(E)-2'-(시아노메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.18 g의 (E)-2'-(시아노메틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.124 g의 (E)-2'-(시아노메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 437$(M+H)^+$.

nmr(d_6DMSO): 10.94(1H, s); 10.56(1H, s); 8.56(1H, br s); 7.37-7.25(4H, m); 7.23-7.15(1H, m); 6.33(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.10-5.99(1H, m); 4.65(2H, m); 3.17(3H, s); 2.61-2.52(1H, m); 2.40-2.19(3H, m); 1.55-1.41(2H, m); 1.06-0.95(1H, m); 0.85(3H, d, J = 7 Hz); 0.82(3H, d, J = 6.5 Hz).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.90 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(시아노메틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 브로모아세토니트릴과의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 24

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-페닐에틸)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.158 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-페닐에틸)발레로하이드라지드로 출발하여, 0.093 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-페닐에틸)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $502(M+H)^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.90 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-페닐에틸)발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 2-브로모에틸-벤젠과의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 25

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(프탈이미도메틸)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.187 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(프탈이미도메틸)발레로하이드라지드로 출발하여, 0.127 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(프탈이미도메틸)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $557(M+H)^+$.

nmr(d_6DMSO, 353K): 10.18(1H, br s); 10.13(1H, s); 8.40(1H, br s); 7.92-7.82(4H, m); 7.32-7.25(4H, m); 7.22-7.15(1H, m); 6.30(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.06-5.96(1H, m); 5.30(2H, s); 3.16(3H, s); 2.56-2.43(1H, m); 2.40-2.21(3H, m); 1.60-1.40(2H, m); 1.10-0.99(1H, m); 0.80(3H, d, J = 6.5 Hz); 0.77(3H, d, J = 7.0 Hz).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.03 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(프탈이미도메틸)발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 N-브로모메틸프탈이미드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 26

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-프탈이미도에틸)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.134 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(프탈이미도에틸)발레로하이드라지드로 출발하여, 0.108 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(프탈이미도에틸)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 571(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.56 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(프탈이미도에틸)발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 2-브로모에틸프탈이미드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 27

(E)-3-사이클로부틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.159 g의 (E)-3-사이클로부틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드로 출발하여, 0.103 g의 (E)-3-사이클로부틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 486(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.12 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-3-사이클로부틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (i) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 2(R)-(사이클로부틸메틸)숙시네이트로부터 출발하여 (E)-3-사이클로부틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 570(M+H)$^{+}$.

실시예 28

(E)-3-사이클로펜틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.2 g의 (E)-3-사이클로펜틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드로 출발하여, 0.132 g의 (E)-3 -사이클로펜틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 500(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.39 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-3-사이클로펜틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (i) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 2(R)-(사이클로펜틸메틸)숙시네이트로부터 출발하여 (E)-3-사이클로펜틸-2(R)- [1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐프로피오노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 584(M+H)$^+$.

실시예 29

(E)-2'-(4-브로모페닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.35 g의 (E)-2'-(4-브로모페닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.272 g의 (E)-2'-(4-브로모페닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 552(M+H)$^+$.

nmr(d_6DMSO): 10.85(1H, s); 10.31(1H, br s); 8.48(1H, br s); 7.58(2H, m); 7.32(2H, m); 7.29(4H, m); 7.23-7.16(1H, m); 6.23(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.07-5.97(1H, m); 3.23(3H, s); 2.60-2.50(1H, m); 2.41-2.12(3H, m); 1.57-1.48(1H, m); 1.47-1.35(1H, m); 1.16-1.06(1H, m); 0.85(3H, d, J = 6.5 Hz); 0.78(3H, d, J = 7.0 Hz).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.41 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(4-브로모페닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 4-브로모페닐하이드라진으로 출발하여 (E)-2'-(4-브로모페닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 636/638(M+H)$^+$.

실시예 30

(E)-2'-(3급-부틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.35 g의 (E)-2'-(3급-부틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.272 g의 (E)-2'-(3급-부틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 454(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하여 5 분에서 20 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 16.56 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(3급-부틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 3급-부틸하이드라진으로 출발하여 (E)-2'-(3급-부틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 537(M+H)$^+$.

실시예 31

(E)-2'-(사이클로헥실메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.149 g의 (E)-2'-(사이클로헥실메틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.116 g의 (E)-2'-(사이클로헥실메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 494(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분동안 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.67 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(사이클로헥실메틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 사이클로헥실메틸 브로마이드와의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 32

2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-프탈이미도에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.14 g의 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-프탈이미도에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.092 g의 2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-프탈이미도에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 517(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 10% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 5 분에서 20 분까지 90% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 15.52 분. 용매 A: H_2O; 용매 B: CH_3CN. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-프탈이미도에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[1(R)-(3급-부톡시카보닐)-2-프탈이미도에틸]-4-메틸발레르산 및 페닐하이드라진으로 출발하여 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-프탈이미도에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 601(M+H)$^+$.

실시예 33

2(R)-[2-벤즈아미도-1(R)-(하이드록시카바모일)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.084 g의 2(R)-[2-벤즈아미도-1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.055 g의 2(R)-[2-벤즈아미도-1(R)-(하이드록시카바모일)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 491(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 5% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 5 분에서 20 분까지 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 15.54 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[2-벤즈아미도-1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 15 ㎖ 메탄올 중의 2(R)-[1(R)-(3급-부톡시카보닐)-2-프탈이미도에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.705 g의 용액을 0.51 ㎖의 하이드라진 하이드레이트로 처리하였다. 혼합물을 질소하에서 밤새 교반한 후 증발시켰다. 잔사를 25 ㎖의 디클로로메탄/메탄올/아세트산/물(120:15:3:2)과 함께 교반하였다. 2 시간 후, 침전된 고체를 여과에 의해 제거하고, 여액을 증발시켰다. 용출에 디클로로메탄/메탄올/아세트산/물(240:24:3:2)을 사용하여 키셀겔(Kieselgel) 60 상에서 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 아민 생성물을 함유하는 분획을 합하고 증발시킨 다음, 잔사를 30 ㎖의 디클로로메탄에 용해시키고 3개 분량의 10 ㎖의 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하였다. 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용액을 증발시켜 0.42 g의 2(R)-[2-아미노-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 연황색 포움의 형태로 수득하였다.

MS: 428(M+H)$^+$.

(ii) 7 ㎖ 디메틸포름아미드 중의, 파트 (i)에서 제조한 아민 0.42 g 및 벤조산 0.138 g의 혼합물을 교반하면서 0 ℃로 냉각하고, 0.335 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드를 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 포화 탄산수소나트륨 용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 포화 탄산수소나트륨 용액, 5% 시트르산 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 에틸 아세테이트를 증발시키고, 잔사를 에테르 및 헥산의 혼합물로 연화시켜 0.331 g의 2(R)-[2-벤즈아미도-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 532(M+H)$^{+}$.

(iii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[2-벤즈아미도-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 2(R)-[2-벤즈아미도-1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 575(M+H)$^{+}$.

실시예 34

2(R)-[2-[(5-브로모-2-푸릴)카복스아미도]-1(R)-(하이드록시카바모일)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.195 g의 2(R)-[2-[(5-브로모-2-푸릴)카복스아미도]-1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.127 g의 2(R)-[2-[(5-브로모-2-푸릴)카복스아미도]-1(R)-(하이드록시카바모일)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 크림색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 560(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.69 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[2-[(5-브로모-2-푸릴)카복스아미도]-1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 33, 파트 (ii) 및 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[2-아미노-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 및 5-브로모-2-푸로산으로 출발하여, 2(R)-[2-[(5-브로모-2-푸릴)카복스아미도]-1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 644(M+H)$^{+}$.

실시예 35

2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-[(2-티아졸릴)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.1 g의 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티아졸릴)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.041 g의 2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-[(2-티아졸릴)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 498(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.14 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티아졸릴)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 33, 파트 (ii) 및 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[2-아미노-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 및 2-티아졸카복실산으로 출발하여, 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티아졸릴)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 582(M+H)$^{+}$.

실시예 36

2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-[(2-티에닐)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.2 g의 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티에닐)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.115 g의 2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-[(2-티에닐)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 497(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.39 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티에닐)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 33, 파트 (ii) 및 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[2-아미노-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 및 티오펜-2-카복실산으로 출발하여, 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티에닐)카복스아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 581(M+H)$^{+}$.

실시예 37

2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-(3-페닐우레이도)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.157 g의 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-(3-페닐우레이도)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.072 g의 2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-(3-페닐우레이도)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 507(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.91 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-(3-페닐우레이도)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 10 ㎖ 디메틸포름아미드 중의, 실시예 33, 파트 (i)에 기술된 바와 같이 제조한 2(R)-[2-아미노-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.8 g, N,N-디이소프로필에틸아민 0.325 ㎖ 및 페닐 이소시아네이트 0.21 ㎖의 혼합물을 질소하에 2.5 시간동안 60 ℃에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 1M 염산에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 용액을 분리하고 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 후 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.705 g의 2(R)-[1(R)-(3급-부톡시카보닐)-2-(3-페닐우레이도)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 547(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 앞 단락에서 제조한 하이드라지드로부터 출발하여, 2(R)-[1(R)-(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-(3-페닐우레이도)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 590(M+H)$^+$.

실시예 38

2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-[(2-티에닐)설폰아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.28 g의 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티에닐)설폰아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.066 g의 2(R)-[1(R)-(하이드록시카바모일)-2-[(2-티에닐)설폰아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 533(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.65 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티에닐)설폰아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 20 ㎖ 디클로로메탄 중의, 2(R)-[2-아미노-1(R)-(3급-부톡시카보닐)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.504 g의 용액을 교반하면서 0 ℃로 냉각하고, 0.242 g의 2-티오펜설포닐 클로라이드를 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산 수용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 후 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 에테르로 연화시켜 0.487 g의 2(R)-[1(R)-(3급-부톡시카보닐)-2-[(2-티에닐)설폰아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 574(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 앞 단락에서 제조한 하이드라지드로부터 출발하여, 2(R)-[1(R)-(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-[(2-티에닐)설폰아미도]에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 581(M+H)$^+$.

실시예 39

(E)-2'-(벤질설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.1 g의 (E)-2'-(벤질설포닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.051 g의 (E)-2'-(벤질설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 550(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.62 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(벤질설포닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 실시예 1, 파트 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.3 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐-4-메틸-2'-페닐하이드라지드 및 0.543 g의 벤질설포닐 클로라이드로부터 출발하여, 0.316 g의 (E)-2'-(벤질설포닐)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 591(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 1, 파트 (iii) 및 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 앞 단락에서 제조한 하이드라지드로부터 (E)-2-(벤질설포닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카보닐]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 634(M+H)$^+$.

실시예 40

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-3-메틸-2'-페닐부틸하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.098 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-3-메틸-2'-페닐부틸하이드라지드로 출발하여, 0.054 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-3-메틸-2'-페닐부틸하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 460(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.72 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-3-메틸-2'-페닐부틸하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 2, 파트 (i) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 2(R)-이소프로필숙시네이트로부터 출발하여, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-3-메틸-2'-페닐부틸하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 544(M+H)$^{+}$.

실시예 41

(E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.23 g의 (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.09 g의 (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 438(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.29 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는, 실시예 4, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 실시예 2, 파트 (i)에 기술된 바와 같이 제조된 (E)-2(R)-[1(R)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산으로부터 출발하여 제조하였다.

실시예 42

(E)-2'-(에틸카바모일)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

디클로로메탄 2 ㎖ 및 메탄올 0.5 ㎖의 혼합물 중의 (E)-2'-(에틸카바모일)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.190 g의 용액을 9 ㎖의 메탄설폰산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하고 용매를 증발시켰다. 잔사를 5% 탄산수소나트륨

용액으로 연화시키고 디에틸 에테르에 용해시켰다. 용액을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 고무를 얻었다. 용출에 디클로로메탄/메탄올(19:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 0.02 g의 (E)-2'-(에틸카바모일)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체로서 수득하였다.

MS: 467(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 40% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 60% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.80 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(에틸카바모일)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 8 ㎖의 무수 디클로로메탄 중의, 실시예 2, 파트 (iii)에 기술된 바와 같이 제조된, (E)-2(R)-[1(S)-3급-부톡시카보닐-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.8 g을 질소하에 0 ℃에서 0.88 ㎖의 에틸 이소시아네이트와 함께 가열하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 증발시켜 고무를 얻었다. 용출에 헥산/에틸 아세테이트(2:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 0.65 g의 (E)-2'-(에틸카바모일)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 포움으로 수득하였다.

(ii) 파트 (i)에 따라 제조된 3급-부틸 에스테르 0.64 g을 실온에서 디클로로메탄 중의 50% 트리플루오로아세트산의 용액으로 3 시간동안 처리하고 증발시켰다. 톨루엔을 2회 가하고 매회 증발시켰다. 용출에 디클로로메탄/메탄올(19:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 잔사를 정제하여 0.36 g의 (E)-2'-(에틸카바모일)-2(R)-[1(S)-카복시-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 유리질로서 수득하였다.

(iii) 파트 (ii)에 따라 제조된 카복실산 0.35 g을 3 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 0 ℃로 냉각하고, 0.26 g의 O-(테트라하이드로-2H-피란-2(RS)-일)하이드록실아민 및 0.215 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 물에 부었다. 여과에 의해 고체를 제거하고 2M 염산 용액, 물, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 물로 차례로 세척한 다음 진공하에 건조시켰다. 용출에 헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 0.2 g의 (E)-2'-(에틸카바모일)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)-카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 포움으로 수득하였다.

MS: 551(M+H)$^{+}$.

실시예 43

(E)-2'-(벤질카바모일)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

0.17 g의 (E)-2'-(벤질카바모일)-2(R)-[1(S)-{(O-3급-부틸디메틸실릴)하이드록시카바모일}-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 실온에서 5 ㎖의 아세트산/물/테트라하이드로푸란(3:1:1) 중에서 1.5 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.03 g의 (E)-2'-(벤질카바모일)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체로서 수득하였다.

TLC: 디클로로메탄/메탄올(3:1) Rf = 0.43.

MS: 529(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.14 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-(벤질카바모일)-2(R)-[1(S)-{(O-3급-부틸디메틸실릴)하이드록시카바모일}-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 42, (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2'-(벤질카바모일)-2(R)-[1(S)-카복시-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 제조하였다.

앞 단락에서 제조한 카복실산 0.72 g을 0 ℃로 냉각시킨 디메틸포름아미드 2 ㎖에 용해시키고, 1.0 g의 O-(3급-부틸디메틸실릴)하이드록실아민, 0.2 ㎖의 N-에틸모르폴린 및 0.3 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고, 5% 탄산수소나트륨 용액, 물, 2M 염산, 물, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 차례로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조한 다음, 증발시켜 갈색 반-고체 덩어리를 수득하였다. 용출에 디클로로메탄/메탄올(33:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후, 에틸/헥산으로 연화시켜 0.19 g의 (E)-2'-(벤질카바모일)-2(R)-[1(S)-{(O-3급-부틸디메틸실릴)하이드록시카바모일}-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 고체로서 수득하였다.

TLC: 디클로로메탄/메탄올(9:10): Rf = 0.65.

실시예 44

(E)-2'-사이클로헥실-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

0.09 g의 (E)-2'-사이클로헥실-2(R)-[1(S)-({O-4-메톡시벤질}하이드록시카바모일}-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 0 ℃에서 디클로로메탄 2.5 ㎖, 트리플루오로아세트산 0.35 ㎖ 및 아니솔 0.1 ㎖의 혼합물에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 6 시간동안 교반하고, 4 ℃에서 밤새 유지시킨 후, 증발시켰다. 10 ㎖의 톨루엔을 2회 가하고, 혼합물을 매회 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.06 g의 (E)-2'-사이클로헥실-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체로서 수득하였다.

MS: 480(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.39 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2'-사이클로헥실-2(R)-[1(S)-{{O-4-메톡시벤질}하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 100 ㎖ 디클로로메탄 중의 (E)-2(R)-[(1S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 10 g의 용액을 0 ℃에서 0.61 g의 4-디메틸아미노피리딘, 6.1 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 및 2.4 ㎖의 메탄올로 처리하였다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간동안 교반하고, 실온으로 가온시킨 후, 3 시간동안 더 교반하고 증발시켰다. 디에틸 에테르 중의 잔사를 2M 염산, 물 및 5% 탄산수소나트륨 용액으로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조한 다음, 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 용출에 헥산/디에틸 에테르(9:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후, 증발시켜 6.9 g의 디에스테르를 수득하였다. 이것을 디클로로메탄 45 ㎖ 및 트리플루오로아세트산 45 ㎖의 혼합물에 용해시키고, 용액을 2 시간동안 교반한 후 증발시켰다. 톨루엔(2 x 30 ㎖)을 가하고 증발시켜 미량의 트리플루오로아세트산을 제거하고, 생성물을 진공하에 건조시켜 숙시네이트 모노메틸 에스테르를 연한 황갈색 고체로서 수득하였다.

(ii) 2.0 g의 전술한 숙시네이트 모노메틸 에스테르를 20 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 용액을 0 ℃로 냉각하였다. 1.06 g의 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 1.5 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드, 1.7 ㎖의 N-에틸모르폴린 및 1.5 g의 O-(4-메톡시벤질)하이드록실아민을 가하였다. 혼합물을 5 ℃에서 0.5 시간동안 및 실온에서 2.5 시간동안 교반한 후 고진공하에 증발시켰다. 에틸 아세테이트 중의 잔사를 5% 탄산수소나트륨 용액, 2M 염산, 물, 5% 탄산수소나트륨 및 포화 염화나트륨 용액으로 차례로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후 증발시켜 고체를 수득하였다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(1:4)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 1.83 g의 메틸 (E)-2(R)-[(1S-({O-(4-메톡시벤질}하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발리레이트를 오일로서 수득하고, 이것을 방치하면 고형화되어 백색 고체가 수득되었다.

MS: 440(M+H)$^{+}$.

(iii) 트리메틸알루미늄의 용액(헥산 중의 2M) 3.45 ㎖를 질소하에서 5 ㎖ 디클로로메탄 중의 사이클로헥실하이드라진 1.03 g의 현탁액에 적가하였다. 기체의 활발한 방출이 관찰되었으며, 고체는 1 시간에 걸쳐 서서히 용해되어 용액 A가 생성되었다.

(iv) (ii)에 따라 제조된 메틸 에스테르 0.44 g을 4 ㎖의 디클로로메탄에 용해시키고, 용액 A를 가하고, 혼합물을 수조에서 6 시간동안 가온시켰다(욕조 온도 45 ℃). 용액을 냉각시키고, 과량의 2M 염산으로 매우 조심스럽게 처리한(활발한 기체 증발) 다음, 매회 20 ㎖의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 상을 5% 탄산수소나트륨 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 차례로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조한 후, 증발시켜 황색 고무를 수득하였다. 용출에 디클로로메탄/메탄올(24:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 0.19 g의 하이드라지드를 수득하였다.

MS: 522(M+H)$^{+}$.

(v) (iv)에 따라 제조한 하이드라지드 0.11 g을 질소하에서 5 ㎖ 디클로로메탄 및 0.026 ㎖ 피리딘의 혼합물에 현탁시켰다. 0.046 g의 메탄설폰산 무수물을 가하고, 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 후, 15 ㎖의 디클로로메탄으로 희석하였다. 용액을 2M 염산, 물 및 5% 탄산수소나트륨 용액으로 차례로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조한 다음, 증발시켜 백색 포움을 수득하였다. 디에틸 에테르로 연화시켜 0.095 g의 (E)-2'-사이클로헥실-2(R)-[1(S)-({O-4-메톡시벤질}하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체로서 수득하였다.

MS: 600(M+H)$^{+}$.

실시예 45

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

메탄올 10 ㎖ 및 디클로로메탄 2 ㎖의 혼합물 중의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 0.246 g의 용액을 0.006 ㎖의 메탄설폰산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 다음 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 헥산으로 연화시켜 0.119 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 454(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.17 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 10 ㎖의 디클로로메탄 중의, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 0.60 g, 이소부티르알데하이드 0.166 ㎖ 및 4-톨루엔설폰산의 결정의 용액을 4 Å 분자체 상에서 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시키고 10 ㎖의 메탄올로 대체하였다. 브로모크레솔 그린의 결정 약간을 가하여 황색 용액을 수득하였다. 여기에, 0.116 g의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 소 배치로 가하였다. 용액의 황색은 디옥산 중의 염화수소의 4M 용액의 주기적 첨가에 의해 유지되었다. 메탄올을 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄 및 5% 탄산수소나트륨 수용액에 분배시켰다. 수성 층을 디클로로메탄으로 2회 세척한 후, 유기 층을 합하여 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 2회 세척하였다. 디클로로메탄 층을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 용출에 헥산/에틸 아세테이트(7:3)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.312 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 417(M+H)$^{+}$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.435 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.249 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 538(M+H)$^{+}$.

실시예 46

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소프로필-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르알데하이드 대신에 아세톤을 사용하는 것을 제외하고 실시예 45에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소프로필-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 440(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.16 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 47

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-사이클로펜틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르알데하이드 대신에 사이클로펜타논을 사용하는 것을 제외하고 실시예 45에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-사이클로펜틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 466(M+H)$^{+}$.

HPLC: 2 분동안 20% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용한 후 18 분에 걸쳐 80% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 17.57 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 48

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-테트라하이드로피라닐)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르알데하이드 대신에 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 사용하는 것을 제외하고 실시예 45에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-테트라하이드로피라닐)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 482(M+H)$^{+}$.

HPLC: 2 분동안 20% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용한 후 18 분에 걸쳐 80% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.72 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 49

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-테트라하이드로티오피라닐)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르알데하이드 대신에 테트라하이드로티오피란-4-온을 사용하는 것을 제외하고 실시예 45에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-테트라하이드로티오피라닐)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 498(M+H)$^{+}$.

HPLC: 2 분동안 20% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용한 다음 18 분에 걸쳐 80% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 17.35 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 50

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-피페리디닐)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르알데하이드 대신에 1-3급-부톡시카보닐-4-피페리디논을 사용하는 것을 제외하고 실시예 45에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-피페리디닐)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $481(M+H)^+$.

HPLC: 2 분동안 20% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용한 다음 18 분에 걸쳐 80% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.39 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 51

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.097 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.047 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $460(M+H)^+$, $482(M+Na)^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.79 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 6 ㎖ 디클로로메탄 중의, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드 0.25 g, 피리딘 0.061 ㎖ 및 4-디메틸아미노피리딘의 결정의 용액을 질소 대기하에서 0 ℃로 냉각하였다. 0.091 ㎖의 이소펜타노일 클로라이드를 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 2 시간동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 2M 수성 염산 및 이어서 염수로 세척하였다. 디클로로메탄 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후 용매를 증발시켰다. 이어서, 잔사를 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산의 20% 용액 10 ㎖에 용해시키고 2 시간동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 용출에 디클로로메탄 중의 1% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.16 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 포움 형태로 수득하였다.

MS: $445(M+H)^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.16 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.097 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(이소펜타노일)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 544(M+H)$^{+}$.

실시예 52

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(사이클로헥산카보닐)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소펜타노일 클로라이드 대신에 사이클로헥산카보닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 51에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(이소부틸)-2'-(사이클로헥산카보닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 486(M+H)$^{+}$.

HPLC: 5 분동안 35% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 15 분에 걸쳐 70% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 15.44 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 53

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.095 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드로 출발하여, 0.027 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 416(M+H)$^{+}$.

HPLC: 5 분동안 20% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 15 분에 걸쳐 70% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.79 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 30 ㎖ 무수 톨루엔 중의, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 1.0 g, 글루타르산 무수물 0.35 g 및 트리에틸아민 0.85 ㎖의 용액을 질소 대기하에서 7 시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 2M 수성 염산, 5% 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.623 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 457(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.62 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드로부터 출발하여, 0.095 g의 (E)-2(R)-[1(S)-테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2,6-디옥소피페리디노)발레르아미드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 500(M+H)$^+$.

실시예 54

(E)-N-(테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.048 g의 (E)-N-(테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드로 출발하여, 0.01 g의 (E)-N-(테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 438(M+H)$^+$.

출발 물질로 사용된 (E)-N-(테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 40 ㎖의 디클로로메탄 중의, 류크산의 3급-부틸 에스테르 5.64 g 및 피리딘 3.6 ㎖의 용액을 질소 대기하에 0 ℃에서 디클로로메탄 60 ㎖ 중의 트리플루오로메탄설폰산 무수물 6.0 ㎖의 용액에 적가하였다. 10 분 후에 혼합물을 물로 2회 세척한 다음 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 혼합물을 원래 부피의 대략 1/3로 농축시킨 다음, 디메틸포름아미드 50 ㎖ 중의 3급-부틸메틸 말로네이트 5.22 g을 질소 대기하에서 2 시간동안 광유 중의 수화나트륨의 60% 현탁액 1.32 g으로 처리하여 제조된 음이온의 냉각시킨(0 ℃) 용액에 적가하였다. 혼합물을 밤새 실온으로 가온시킨 다음 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 용액을 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 10.0 g의 1,2-3급-부틸-1,4-디메틸-1,1,2(R)-펜탄-트리카복실레이트를 적색 오일 형태로 수득하였다.

(ii) 광유 중의 수화나트륨의 60% 현탁액 1.53 g을 질소 대기하에서 디메틸포름아미드 120 ㎖ 중의 1,2-3급-부틸-1,4-디메틸-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 12.55 g의 교반된 용액에 가하였다. 혼합물을 기체 방출이 정지될 때까지(약 1 시간) 교반하고, 디메틸포름아미드 70 ㎖ 중의 신나밀 브로마이드 7.54 g의 용액을 적가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 물로 2회 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 용출에 헥산/에틸 아세테이트(9:1)를 사용하여 실리카겔상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 15.06 g의 (E)-1,2-3급-부틸-1,4-디메틸-1-(3-페닐-프로프-2-엔-1-일)-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트를 연황색 오일의 형태로 수득하였다.

(iii) 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산의 20% 용액 30 ㎖ 중의 (E)-1,2-3급-부틸-1,4-디메틸-1-(3-페닐프로프-2-엔-1-일)-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 2.7g의 용액을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 20 ㎖의 톨루엔에 용해시켰다. 1.6 ㎖의 트리에틸아민을 가한 다음 혼합물을 환류 온도에서 2 시간동안 교반하였다. 냉각시킨 후 혼합물을 2M 수성 염산 및 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서

건조시키고 증발시켜 연황색 오일을 수득하였다. 오일을 10 ㎖의 헥산에 용해시키고 0.6 g의 사이클로헥실아민을 가하였다. 생성된 염을 여과에 의해 수거한 후 20 ㎖의 에테르에 현탁시키고 1M 황산으로 세척하였다. 에테르 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 1.5 g의 (E)-2(R)-이소부틸-4-메틸-3-[(RS)-3-페닐프로프-2-엔-1-일)-숙시네이트를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

(iv) 디에틸 에테르 400 ㎖ 중의 4-클로로-1-부탄설포닐 클로라이드 40 g의 용액을 실온에서 디에틸 에테르 400 ㎖ 중의 3급-부틸 카바제이트 30.4 g 및 피리딘 17 ㎖의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 72 시간동안 교반한 후 물로 세척하였다. 유기 상을 분리하여 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 증발시킨 후 수득된 오일성 잔사를 용출에 헥산/에틸 아세테이트(8:2, 6:4로 증가시킴)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 10.25 g의 3급-부틸 2-[(4-클로로부틸)설포닐]카바제이트를 백색 고체 형태로 수득하였다.

(v) 광유 중의 수화나트륨의 60% 현탁액 1.7 g을 실온에서 질소 대기하에 무수 테트라하이드로푸란 300 ㎖ 중의 3급-부틸-2-[(4-클로로부틸)설포닐]카바제이트 10.25 g의 용액에 가하였다. 실온에서 48 시간동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 1.86 g의 3급-부틸 (테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)카바메이트 S,S-디옥사이드를 연황색 고체의 형태로 수득하였다.

(vi) 에틸 아세테이트 중의 4M 염화 수소 20 ㎖ 중의 3급-부틸 (테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)카바메이트 S,S-디옥사이드 1.86 g의 용액을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 에테르 중에서 5 분간 교반한 후 여과시켜 1.24 g의 테트라하이드로-1,2-티아진-2-아민 S,S-디옥사이드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

(vii) 디클로로메탄 15 ㎖ 중의 (E)-2(R)-이소부틸-4-메틸-3[(RS)-3-페닐프로프-2-엔-1-일)]-숙시네이트 1.39 g의 용액을 질소 대기하에서 -10 ℃로 냉각하였다. 4 방울의 디메틸포름아미드 및 0.418 ㎖의 옥살릴 클로라이드를 가하고 혼합물을 1 시간에 걸쳐 0 ℃로 가온시켰다. 용매를 증발시키고, 2 ㎖의 디클로로메탄으로 대체하였다. 이어서, 생성된 용액을 0 ℃에서 질소 대기하에 디클로로메탄 20 ㎖ 중의 테트라하이드로-1,2-티아진-2-아민 S,S-디옥사이드 1.24 g 및 트리에틸아민 1.4 ㎖의 용액에 적가하였다. 혼합물을 밤새 0 ℃에서 유지시킨 후 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(2:8, 10:0으로 증가시킴)을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.44 g의 (E)-N-(테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)-2(R)-[1(S)-(메톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

(viii) 톨루엔 중의 트리메틸알루미늄의 2M 용액 0.573 ㎖를 0 ℃에서 질소 대기하에 5 ㎖ 무수 톨루엔 중의 O-(테트라하이드로-2H-피란-2(RS)-일)하이드록실아민 0.134 g의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반한 후 , 0.10 g의 (E)-N-(테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)-2(R)-[1(S)-(메톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르아미드를 한 분량으로 가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 3 시간동안 가열한 후 밤새 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 2M 수성 염산 및 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 연속하여 세척한 후 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.048 g의 (E)-N-(테트라하이드로-1,2-티아진-2-일)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 522$(M+H)^{+}$.

실시예 55

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐헥사노하이드라지드

실시예 1의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.37 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐헥사노하이드라지드로 출발하여, 0.10 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐헥사노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 474(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.97 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-(카복시-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐헥사노하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 벤질 2-하이드록시-헥사노에이트 및 벤질 3급-부틸-말로네이트를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 54, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-1,2-디벤질-1-3급-부틸-1-(3-페닐프로프-2-엔-1-일)-1,1,2(R)-헥산트리카복실레이트를 황색 오일의 형태로 수득하였다.

(ii) 20 ㎖ 물 중의 수산화나트륨 2.27 g의 용액을 40 ㎖ 에탄올 중의 (E)-1,2-디벤질-1-3급-부틸-1-(3-페닐프로프-2-엔-1-일)-1,1,2(R)-헥산트리카복실레이트 6.47 g의 용액에 가하였다. 혼합물을 밤새 가열 환류시킨 후 냉각시키고 증발시켰다. 잔사를 물로 희석하고 농 염산으로 pH 1로 산성화시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 세척한 후 유기 상을 합하여 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 50 ㎖의 톨루엔에 용해시켰다. 1.53 ㎖의 트리에틸아민을 혼합물에 가한 후 3.5 시간동안 가열 환류시키고 밤새 냉각시켰다. 혼합물을 2M 수성 염산으로 세척한 후 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 수득된 황색 오일을 헥산에 용해시키고 1.09 g의 사이클로헥실아민으로 처리하여 염을 생성시키고, 이것을 여과에 의해 수거하였다. 이어서 염을 에틸 아세테이트 및 1N 황산에 분배시키고, 유기 상을 연속하여 물로 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 1.3 g의 (E)-2(R)-부틸-4-3급-부틸-3-[(RS)-(3-페닐프로프-2-엔-1-일)]숙시네이트를 연황색 고체 형태로 수득하였다.

(iii) 실시예 1, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-부틸-4-3급-부틸-3-[(RS)-(3-페닐프로프-2-엔-1-일)]-숙시네이트로부터 출발하여, (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐헥사노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 459(M+H)$^{+}$.

실시예 56

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',3-디페닐프로피오노하이드라지드

실시예 44의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.162 g의 (E)-2(R)-[1(S)-({O-4-메톡시벤질}하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',3-디페닐프로피오노하이드라지드로 출발하여, 0.040 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',3-디페닐프로피오노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 508(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.25 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-({O-4-메톡시벤질}하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',3-디페닐프로피오노하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 벤질 a-하이드록시-벤젠프로파노에이트로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 55, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',3-디페닐프로피오노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

(ii) 5 ㎖ DMF 중의 (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',3-디페닐프로피오노하이드라지드 0.29 g의 용액을 질소 대기하에 0 ℃로 냉각시키고, 0.18 g의 (O-4-메톡시벤질)하이드록실아민 및 0.124 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드를 가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.17 g의 (E)-2(R)-[1(S)-({O-4-(메톡시벤질}하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2',3-디페닐프로피오노하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

실시예 57

(E)-2(RS)-[1(RS)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2,2'-디페닐아세토하이드라지드

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1.05 g의 (E)-2(RS)-[1(RS)-(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시}카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2,2'-디페닐아세토하이드라지드로 출발하여, 0.598 g의 (E)-2(RS)-[1(RS)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2,2'-디페닐아세토하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $494(M+H)^+$.

HPLC: 5 분동안 35% 용매 B를 함유하는 용매 A를 사용하고 15 분에 걸쳐 80% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 8.54 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(RS)-[1(RS)-(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2,2'-디페닐아세토하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 벤질 만델레이트로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 55, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(RS)-[1(RS)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2,2'-디페닐아세토하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $479(M+H)^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1.1 g의 (E)-2(RS)-[1(RS)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2,2'-디페닐아세토하이드라지드로부터 출발하여, 1.1 g의 (E)-2(RS)-[1(RS)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2,2'-디페닐아세토하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 578(M+H)$^+$.

실시예 58

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(2-티아졸릴)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.29 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(2-티아졸릴)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여, 0.17 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(2-티아졸릴)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 481(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.97 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(2-티아졸릴)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 200 ㎖ 디클로로메탄 중의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 4.0 g의 용액을 -78 ℃로 냉각시키고 용액이 청색으로 될 때까지 용액을 통해 오존을 버블링시켰다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 20 ㎖의 디메틸 설파이드를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반한 후 용매를 증발시켰다. 용출에 헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 1.8 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-프로판-3-알]-4-메틸발레르산을 연황색 고체 형태로 수득하였다.

(ii) 0.25 g의 칼륨 3급-부톡사이드를 10 ㎖ 무수 톨루엔 중의 트리페닐(2-티아졸릴메틸)포스포늄 클로라이드 0.79 g의 용액에 가하였다. 실온에서 3 시간동안 교반한 후, 5 ㎖ 톨루엔 중의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-프로판-3-알]-4-메틸발레르산 0.83 g의 용액을 가하고 혼합물을 실온에서 48 시간동안 더 교반하였다. 용매를 증발시키고, 용출에 디클로로메탄/메탄올(95:5)을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.43 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(2-티아졸릴)-3-부테닐]-메틸발레르산을 연황색 오일로서 수득하였다.

MS: 354(M+H)$^+$.

(iii) 실시예 1, 파트 (i) 내지 (iii), 및 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(2-티아졸릴)-3-부테닐]-메틸발레르산으로부터 출발하여, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(2-티아졸릴)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 565(M+H)$^+$.

실시예 59

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드

메탄올 10 ㎖ 중의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드 0.32 g의 용액을 0.03 g의 4-톨루엔설폰산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 유리질을 수득하였다. 상기 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.15 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 446(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 20% 용매 B를 함유하는 용매 A를 이용하고 5 분에서 20 분까지 65% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 17.48 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 8 ㎖ 디클로로메탄 중의, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드 0.70 g, 피리딘 0.38 ㎖ 및 4-디메틸아미노피리딘의 결정의 용액을 질소 대기하에 0 ℃로 냉각하였다. 0.67 ㎖의 이소부티르산 무수물을 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 16 시간동안 실온에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 2M 수성 염산 및 이어서 염수로 세척하였다. 디클로로메탄 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(1:5)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후 증발시켜 0.56 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 포움 형태로 수득하였다.

MS: 487(M+H)$^+$.

(ii) 0.56 g의 3급 부틸 에스테르를 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산의 50% 용액 20 ㎖에 용해시키고, 실온에서 1.5 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 톨루엔(2 x 10 ㎖)을 가하고 증발시켜 미량의 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 잔사를 디에틸 에테르/헥산(1:1)으로 연화시켜 0.39 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 431(M+H)$^+$.

(iii) 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.39 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.32 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부티릴-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 530(M+H)$^+$.

실시예 60

(E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르산 무수물 대신에 아세트산 무수물을 사용하는 것을 제외하고 실시예 59에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2'-아세틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 418(M+H)$^+$.

HPLC: 용매 A를 사용한 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 4.86 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 61

(E)-2'-벤조일-2'-이소부틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르산 무수물 대신에 벤조일 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 59에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2'-벤조일-2'-이소부틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 480(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분동안 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.37 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 62

메틸 (E)-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-이소부틸하이드라지노]글리옥실레이트

5 ㎖ 메탄올 중의 메틸 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-이소부틸하이드라지노]글리옥실레이트 0.34 g의 용액을 0.04 g의 4-톨루엔설폰산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2.5 시간동안 교반한 후, 용매를 증발시켜 백색의 반-고체 덩어리를 수득하였다. 에틸 아세테이트 중의 상기 잔사를 5% 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 고체를 수득하였다. 이것을 디에틸 에테르로 연화시켜 0.19 g의 메틸 (E)-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-이소부틸하이드라지노]글리옥실레이트를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 462(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.26 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-이소부틸하이드라지노]글리옥실레이트는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 10 ㎖ 디클로로메탄 중의 (E)-2(R)-[(1S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드 1.0 g, 피리딘 0.40 ㎖ 및 4-디메틸아미노피리딘의 결정의 용액을 질소 대기하에 0 ℃로 냉각시켰다. 0.27 ㎖의 메틸 옥살릴 클로라이드를 가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 16 시간동안 실온에서 교반한 후에, 반응 혼합물을 증발 건고시켰다. 에틸 아세테이트 중의 잔사를 2M 수성 염산, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 헥산으로 연화시켜 0.91 g의 메틸 (E)-[2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-이소부틸하이드라지노]글리옥실레이트를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 503(M+H)$^+$.

(ii) 단락 (i)에서 제조한 0.90 g의 3급 부틸 에스테르를 디클로로메탄 중의 트리플루오로아세트산의 50% 용액 20 ㎖에 용해시키고, 실온에서 3 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 톨루엔(2 x 20 ㎖)을 가하고 증발시켜 미량의 트리플루오로아세트산을 제거하였다. 잔사를 진공하에 건조시켜 0.95 g의 (E)-[2(R)-[1(S)-(카복시)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-이소부틸하이드라지노]글리옥실레이트를 고무 형태로 수득하였다.

MS: 446(M+H)$^+$.

(iii) 단락 (ii)에서 제조한 카복실산을 5 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 0 ℃로 냉각하고, 0.75 g의 O-(테트라하이드로-2H-피란-2(RS)-일)하이드록실아민 및 0.48 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 연속하여 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 2M 염산, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켜 포움을 수득하였다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(2:3)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후 증발시켜 0.350 g의 메틸 (E)-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-이소부틸하이드라지노]글리옥실레이트를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 546(M+H)$^+$.

실시예 63

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸-2'-(메틸글리옥실로일)발레로하이드라지드

실시예 62에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일}-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸-2'-(메틸글리옥실로일)발레로하이드라지드로부터 출발하여, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸-2'-(메틸글리옥실로일)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 462(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.19 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸-2'-(메틸글리옥실로일)발레로하이드라지드는, 메틸 옥살릴 클로라이드 대신에 피루보일 클로라이드를 사용하여 실시예 62 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: 530(M+H)$^+$.

실시예 64

(E)-2(R)-[1(RS)-(하이드록시카바모일)-4-(3-피리딜)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

메탄올 5 ㎖ 중의 (E)-2(R)-[1(RS)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(3-피리딜)-3-부테

닐] - 2' - (메탄설포닐) - 4 - 메틸 - 2' - 페닐발레로하이드라지드 0.21 g의 용액을 0.097 g의 4 - 톨루엔설폰산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2.5 시간동안 교반한 후, 물로 희석하였다. 고체를 여과시키고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 0.138 g의 (E) - 2(R) - [1(RS) - (하이드록시카바모일) - 4 - (3 - 피리딜) - 3 - 부테닐] - 2' - (메탄설포닐) - 4 - 메틸 - 2' - 페닐하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 475(M+H) $^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.53 및 9.92 분(부분입체이성체의 비(3:1)). 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E) - 2(R) - [1(RS) - [(테트라하이드로 - 2(RS) - 피라닐옥시)카바모일] - 4 - (3 - 피리딜) - 3 - 부테닐] - 2' - (메탄설포닐) - 4 - 메틸 - 2' - 페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 50 ㎖ 무수 테트라하이드로푸란 중의, 1,2 - 디벤질 1 - 3급 - 부틸 - 4 - 메틸 - 1(RS), 1,2(R) - 펜탄트리카복실레이트 6.81 g의 용액을 실온에서 질소하에 교반하였다. 0.66 g의 60% 수화나트륨을 가하고 혼합물을 10 분간 교반하였다. 40 ㎖ 무수 테트라하이드로푸란 중의 4 - (3 - 피리딜)알릴 아세테이트 2.66 g 및 테트라키스(트리페닐포스핀) - 팔라듐(O) 0.87 g의 용액을 가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란을 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄 및 포화 염화나트륨 용액에 분배시켰다. 유기 용액을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 증발시켜 담갈색 오일을 수득하였다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(2:3)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하고 용매를 증발시켜 7.50 g의 (E) - 1,2 - 디벤질 1 - 3급 - 부틸 - 4 - 메틸 - 1 - [3 - (3 - 피리딜) - 프로프 - 2 - 엔 - 1 - 일] - 1(RS),1,2(R) - 펜탄트리카복실레이트를 수득하였다.

MS: 572(M+H) $^{+}$.

(ii) 40 ㎖ 물 중의 수산화나트륨 2.80 g의 용액을 40 ㎖ 에탄올 중의 (E) - 1,2 - 디벤질 1 - 3급 - 부틸 - 4 - 메틸 - 1 - [3 - (3 - 피리딜) - 프로프 - 2 - 엔 - 1 - 일) - 1(RS),1,2(R) - 펜탄트리카복실레이트 4.00 g의 용액에 가하였다. 혼합물을 20 시간동안 가열 환류시킨 후 냉각시키고 증발시켰다. 잔사를 물로 희석하고 농 염산으로 pH 6.5로 산성화시켰다. 수성 상을 디에틸 에테르로 2회 추출한 후 유기 상을 합하여 50 ㎖의 0.25 M 수산화나트륨 용액으로 추출하였다. 용액을 농 염산으로 pH 6.5로 산성화시키고 디에틸 에테르(2 x 50 ㎖)로 재추출하였다. 유기 상을 합하여 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜 1.73 g의 (E) - 2(R) - 부틸 - 4 - 3급 - 부틸 - 3 - [(RS) - (3 - (3 - 피리딜)프로프 - 2 - 엔 - 1 - 일)]숙시네이트를 적색 고무 형태로 수득하였다.

MS: 348(M+H) $^{+}$.

(iii) 실시예 1, 파트 (i)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 본 실시예의 파트 (ii)에서 제조한 0.52 g의 카복실산으로부터 출발하여, 0.447 g의 (E) - 2(R) - [1(RS) - (3급 - 부톡시카보닐) - 4 - (3 - 피리딜) - 3 - 부테닐] - 4 - 메틸 - 2' - 페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 438(M+H) $^{+}$.

(iv) 실시예 1, 파트 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.44 g의 (E) - 2(R) - [1(RS) - (3급 - 부톡시카보닐) - 4 - (3 - 피리딜) - 3 - 부테닐] - 4 - 메틸 - 2' - 페닐발레로하이드라지드로 출발하여 0.51 g의 (E) - 2(R) - [1(RS) - (3급 - 부톡시카보닐) - 4 - (3 - 피리딜) - 3 - 부테닐] - 4 - 메틸 - 2' - (메탄설포닐) - 2' - 페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 516(M+H)$^+$.

(v) 실시예 1, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.50 g의 (E)-2(R)-[1(RS)-(3급-부톡시카보닐)-4-(3-피리딜)-3-부테닐]-4-메틸-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐발레로하이드라지드로 출발하여 0.36 g의 (E)-2(R)-[1(RS)-(카복시)-4-(3-피리딜)-3-부테닐]-4-메틸-2'-(메탄설포닐)-2'-페닐발레로하이드라지드를 수득하였다.

MS: 460(M+H)$^+$.

(iv) 단락 (iii)에서 제조한 카복실산을 2 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 0.27 g의 O-(테트라하이드로-2H-피란-2(RS)-일)하이드록실아민 및 0.16 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 연속하여 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물 및 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물 및 5% 탄산수소나트륨 용액으로 세척한 후, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 생성된 연황색 고무를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.22 g의 (E)-2(R)-[1(RS)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(3-피리딜)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 559(M+H)$^+$.

실시예 65

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

메탄올 10 ㎖ 중의 2(R)-[1(S)-[(벤질옥시)카바모일]-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 0.33 g의 용액을 80 ㎎의 탄소상 10% 팔라듐의 존재하에서 1.5 시간동안 수소화시켰다. 여과에 의해 촉매를 제거하고 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.26 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 457(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.59 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-[(벤질옥시)카바모일]-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 35 ㎖ 이소프로판올 중의, (E)-1,2-디벤질 1-3급-부틸-4-메틸-1-[3-(3-피리딜)-프로프-2-엔-1-일]-1(RS),1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 1.71 g의 용액을 400 ㎎의 탄소상 10% 팔라듐 상에서 5 시간동안 수소화시켰다. 여과에 의해 촉매를 제거하고 용매를 증발시켰다. 톨루엔(2 x 10 ㎖)을 가하고 증발시켜 최종 미량의 이소프로판올을 제거하였다. 잔사를 톨루엔 40 ㎖ 및 트리에틸아민 0.42 ㎖의 혼합물 중에서 2 시간동안 환류시키고, 증발에 의해 용매를 제거하여 적색 오일을 수득하였다. 10 ㎖ 디클로로메탄 중의 오일을 질소하에 교반하면서 0 ℃로 냉각시킨 후, 0.95 ㎖의 N-에틸모르폴린을 가한 다음 0.49 g의 1-하이드록시벤조트리아졸 및 0.72 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드를 가하였다. 0 ℃에서 15 분동안 교반한 후, 용액을 0.98 g의 이소

부틸하이드라진 토실레이트 염으로 처리하고 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 및 물에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 용출에 디클로로메탄/메탄올(19:1)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 0.63 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체로서 수득하였다.

MS: 420(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 1, 파트 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.62 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.68 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 고체 형태로 수득하였다.

MS: 498(M+H)$^+$.

(iii) 실시예 1, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.68 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여 0.55 g의 2(R)-[1(S)-(카복시)-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 수득하였다.

MS: 442(M+H)$^+$.

(iv) 단락 (iii)에서 제조한 카복실산을 3 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 0.45 g의 O-벤질-하이드록실아민 및 0.26 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 연속하여 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물 및 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물 및 5% 탄산수소나트륨 용액으로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 생성된 고무를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.34 g의 2(R)-[1(S)-[(벤질옥시)카바모일]-4-(3-피리딜)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 547(M+H)$^+$.

실시예 66

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(4-메톡시페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.079 g의 (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(4-메톡시페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.041 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(4-메톡시페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 504(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.22 분. 용매 A: H_2O; 용매 B: CH_3CN. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(4-메톡시페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는, 다음과 같이 제조하였다:

실시예 64, 파트 (i) 내지 (vi)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1,2-디벤질 1-3급-부틸-4-메틸-1(RS),1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 및 4-(4-메톡시페닐)-알릴 아세테이트로 출발하여, (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(4-메톡시페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 588(M+H)$^+$.

실시예 67

2(R)-[4-사이클로헥실-1(S)-(하이드록시카바모일)-부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.17 g의 2(R)-[4-사이클로헥실-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.11 g의 2(R)-[4-사이클로헥실-1(S)-(하이드록시카바모일)-부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 462(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.82분. 용매 A: H_2O; 용매 B: CH_3CN. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[4-사이클로헥실-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 30 ㎖ 아세트산 중의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-부틸]-4-메틸발레르산 1.0 g의 용액을 30 0 ㎎의 산화백금 상에서 1.5 시간동안 수소화시켰다. 여과에 의해 촉매를 제거하고 용매를 증발시켰다. 톨루엔(3 x 1 0 ㎖)을 가하고 증발시켜 최종 미량의 아세트산을 제거하였다. 용출에 디에틸 에테르/헥산(1:7)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 0.67 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-사이클로헥실-부틸]-4-메틸발레르산을 백색 고체로서 수득하였다.

TLC: 메탄올/디클로로메탄(1:19): Rf 0.51.

(ii) 실시예 1, 파트 (i)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.66 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-사이클로헥실-부틸]-4-메틸발레르산으로부터 출발하여, 0.27 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(4-사이클로헥실)부틸]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 (헥산으로부터) 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 425(M+H)$^+$.

(iii) 실시예 1, 파트 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.26 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(4-사이클로헥실)부틸]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여 0.31 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(4-사이클로헥실)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 수득하였다.

MS: 503(M+H)$^+$.

(iv) 실시예 1, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.30 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-(4-사이클로헥실)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.24 g의 2(R)-[1(S)-(카복시)-4-(4-사이클로헥실)부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 수득하였다.

MS: 447(M+H)$^+$.

(v) 단락 (iv)에서 제조한 카복실산을 3 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시키고, 0.19 g의 O-(테트라하이드로-2H-피란-2(RS)-일)하이드록실아민 및 0.113 g의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드로 연속하여 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 물 및 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 층을 물, 5% 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척한 후, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 생성된 고체를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.18 g의 2(R)-[4-사이클로헥실-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-부틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 546(M+H)$^+$.

실시예 68

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.110 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.059 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 532(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.09 분. 용매 A: H_2O; 용매 B: CH_3CN. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(4-(메톡시카보닐)페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는, 단계 (i)에서 신나밀 브로마이드를 4-메톡시카보닐-신나밀 브로마이드로 대체시킴을 제외하고 실시예 2 (i) 내지 (v)와 유사한 방법으로 백색 고체로서 제조하였다.

MS: 616(M+H)$^+$.

실시예 69

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(4-니트로페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

메탄올 3 ㎖ 및 디클로로메탄 1.5 ㎖의 혼합물 중의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(4-니트로페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.080 g의 용액을 0.020 g의 4-톨루엔설폰산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간동안 교반한 후, 용액을 증발시켰다. 생성된 고무를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.063 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(4-니트로페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 담갈색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 519(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.07 분. 용매 A: H_2O; 용매 B: CH_3CN. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(4-니트로페닐)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는, 단계 (i)에서 4-(3-피리딜)알릴 아세테이트 및 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(O)를 4-니트로-신나밀 브로마이드로 대체시킴을 제외하고 실시예 64 (i) 내지 (vi)와 유사한 방법으로 백색 고체로서 제조하였다.

MS: $603(M+H)^+$.

실시예 70

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(모르폴리노카보닐)메틸]발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.1 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(모르폴리노카보닐)메틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.08 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(모르폴리노카보닐)메틸]발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $525(M+H)^+$.

nmr(d_6DMSO): 10.52(1H, s); 10.47(1H, s); 8.82(1H, s); 7.35-7.25(4H, m); 7.23-7.17(1H, m); 6.28(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.09-5.98(1H, m); 4.40-4.26(2H, m); 3.64-3.30(8H, m); 3.15(3H, s); 2.63-2.54(1H, m); 2.37-2.08(3H, m); 1.50-1.28(2H, m); 0.98-0.89(1H, m); 0.78(6H, m).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.19 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 N-브로모아세틸모르폴린으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: $609(M+H)^+$.

실시예 71

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-모르폴리노에틸)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 유리 염기를 얻기 위해 생성물의 에틸 아세테이트 용액을 탄산수소나트륨 용액으로 세척한 후에, 0.13 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-모르폴리노에틸)발레로하이드라지드로부터 0.1 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-모르폴리노에틸)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $511(M+H)^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.71 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 4-(2-클로로에틸)모르폴린으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: $595(M+H)^+$.

실시예 72

메틸 (E)-2-[2-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-[(메탄설포닐)하이드라지노]아세테이트

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.12 g의 메틸 (E)-2-[2-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-(메탄설포닐)하이드라지노]아세테이트로부터 출발하여, 0.09 g의 메틸 (E)-2-[2-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-1-[(메탄설포닐)하이드라지노]아세테이트를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $470(M+H)^+$.

nmr(d_6DMSO): 10.77(1H, s); 10.53(1H, m); 8.83(1H, m); 7.35-7.25(4H, m); 7.22-7.16(1H, m); 6.27(1H, d, J = 15.5 Hz); 6.08-5.99(1H, m); 4.41-4.17(2H, m); 3.66(3H, s); 3.14(3H, s); 2.62-2.53(1H, m); 2.35-2.07(3H, m); 1.50-1.40(1H, m); 1.38-1.25(1H, m); 1.00-0.92(1H, m); 0.79(6H, m).

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.93 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 메틸브로모아세테이트로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: $554(M+H)^+$.

실시예 73

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-페닐프로필)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.166 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-페닐프로필)발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.091 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-페닐프로필)발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: $516(M+H)^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.01 및 13.19 분(이중 피크). 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일] -4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 1-브로모-3-페닐프로판으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: 600(M+H)$^{+}$.

실시예 74

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-나프틸)메틸]발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.156 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-나프틸)메틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.109 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-나프틸)메틸]발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 538(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.09 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일] -4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-나프틸)메틸]발레로하이드라지드 및 2-브로모메틸나프탈렌으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: 622(M+H)$^{+}$.

실시예 75

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(메톡시에틸)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.133 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메톡시에틸)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.073 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-2'-(2-메톡시에틸)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 456(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.67 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일] -4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2-브로모에틸 메틸 에테르로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: 540(M+H)$^{+}$.

실시예 76

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(2-하이드록시에틸)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.148 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(2-하이드록시에틸)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.041 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(2-하이드록시에틸)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 크림색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 442(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.16 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2-브로모에탄올로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: 526(M+H)$^+$.

실시예 77

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(4-피리딜)메틸]발레로하이드라지드 p-톨루엔설포네이트

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.097 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(4-피리딜)메틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.077 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(4-피리딜)메틸]발레로하이드라지드 p-톨루엔설포네이트를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 489(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.59 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 4-브로모메틸피리딘 하이드로브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

MS: 573(M+H)$^+$.

실시예 78

(E)-2'-(사이클로프로필메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.13 g의 (E)-2'-사이클로프로필메틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.092 g의 (E)-2'-(사이클로프로필메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 452(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.47 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 사이클로프로필메틸 브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 79

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2(S)-메틸부틸]발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.135 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2(S)-메틸부틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.101 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2(S)-메틸부틸]발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 468(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.70 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 (S)-(+)-1-브로모-2-메틸부탄으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 80

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-[3-하이드록시-2(R)-메틸프로필]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.13 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-[3-하이드록시-2(R)-메틸프로필]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.095 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-[3-하이드록시-2(R)-메틸프로필]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 470(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.20 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 (S)-(+)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 81

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-[3-하이드록시-2(S)-메틸프로필]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.13 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-[3-하이드록시-2(S)-메틸프로필]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.09 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-[3-하이드록시-2(S)-메틸프로필]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 470(M-H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.11 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 (R)-(-)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 82

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소펜틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.12 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소펜틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.08 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소펜틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 468(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.63 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 1-브로모-3-메틸부탄으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 83

(E)-2'-(사이클로부틸메틸)-2(R)-[(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.13 g의 (E)-2'-(사이클로부틸메틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.075 g의 (E)-2'-(사이클로부틸메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 466(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.34 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 사이클로부틸메틸 브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 84

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-메틸-2-부테닐)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.222 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-메틸-2-부테닐)발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.137 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-메틸-2-부테닐)발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 466(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.95 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 3,3-디메틸알릴 브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 85

(E)-2'-벤질-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.17 g의 (E)-2'-벤질-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.115 g의 (E)-2'-벤질-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 530(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.83 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 실시예 1, 파트 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.54 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 및 1-부탄설포닐 클로라이드로 출발하여, 0.425 g의 (E)-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 포움의 형태로 수득하였다.

MS: 481(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.416 g의 (E)-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 및 벤질 브로마이드로 출발하여, 0.463 g의 (E)-2'-벤질-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드를 연황색 고무의 형태로 수득하였다.

MS: 571(M+H)$^+$.

(iii) 실시예 1, 파트 (iii)에 이어서, 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.46 g의 (E)-2'-벤질-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.174 g의 (E)-2'-벤질-2'-(부탄설포닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시카보닐]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 614(M+H)$^{+}$.

실시예 86

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸알릴)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.14 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸알릴)발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.063 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸알릴)발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 452(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.75 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 메틸알릴 클로라이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 87

(E)-2'-(2-사이클로헥실에틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.183 g의 (E)-2'-(2-사이클로헥실에틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.12 g의 (E)-2'-(2-사이클로헥실에틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 508(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.93 및 14.02 분(이중 피크). 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2-사이클로헥실에틸 브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 88

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-[2-(3-인돌릴)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.128 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-[2-(3-인돌릴)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.063 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-[2-(3-인돌릴)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 연한 오렌지색 포움의 형태로 수득하였다.

MS: 541(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.52 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 3-(2-브로모에틸)인돌로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 89

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-페닐알릴)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.18 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-페닐알릴)발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.123 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(3-페닐알릴)발레로하이드라지드를 연황색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 514(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.69 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 신나밀 브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 90

(E)-2'-벤질-2'-(에탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.1 g의 (E)-2'-벤질-2'-(에탄설포닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.054 g의 (E)-2'-벤질-2'-(에탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 502(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.70 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 및 에탄설포닐 클로라이드로 출발하여, 실시예 85, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 91

(E)-2'-(2,2,2-트리플루오로에탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.125 g의 (E)-2'-(2,2,2-트리플루오로에탄설포닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.093 g의 (E)-2'-(2,2,2-트리플루오로에탄설포닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 542(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.42 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 및 2,2,2-트리플루오로에탄설포닐 클로라이드로 출발하여, 실시예 17, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 92

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(3-하이드록시프로필)- 2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.191 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(3-하이드록시프로필)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.119 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(3-하이드록시프로필)-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 456(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.61 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 3-브로모-1-프로판올로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 93

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.196 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.094 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(3,4,4-트리메틸-2,5-디옥소-1-이미다졸리디닐)에틸]발레로하이드라지드를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 566(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.37 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸하이드라지드 및 3-(2-브로모에틸)-1,5,5-트리메틸하이단토인으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 94

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-펜테닐)발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.168 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-펜테닐)발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.105 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(4-펜테닐)발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 466(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.31 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 5-브로모-1-펜텐으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 95

(E)-2'-(3-부테닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.137 g의 (E)-2'-(3-부테닐)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.081 g의 (E)-2'-(3-부테닐)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 452(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.80 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 4-브로모-1-부텐으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 96

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-프로필발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.211 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-프로필발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.129 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-프로필발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 440(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.77 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 1-브로모프로판으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 97

(E)-2'-부틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.181 g의 (E)-2'-부틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.129 g의 (E)-2'-부틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 454(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.12 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 1-브로모부탄으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 98

(E)-2'-(2-아미노에틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 p-톨루엔설포네이트

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.1 g의 (E)-2'-(2-아미노에틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.086 g의 (E)-2'-(2-아미노에틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 p-톨루엔설포네이트를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 441(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.58 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

10 ㎖ 메탄올 중의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-프탈이미도에틸)발레로하이드라지드 0.926 g의 현탁액을 0.25 ㎖의 하이드라진 하이드레이트로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁된 백색 고체를 여과시키고, 여액을 농축하고 잔사를 용출에 디클로로메탄 중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 에테르로 연화시킨 후 0.23 g의 (E)-2'-(2-아미노에틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 525(M+H)$^{+}$.

실시예 99

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(1-피롤릴)에틸]발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.163 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(1-피롤릴)에틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.041 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(1-피롤릴)에틸]발레로하이드라지드를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 491(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.05 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 1-(2-브로모메틸)-피롤로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 100

(E)-2'-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.145 g의 (E)-2'-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.067 g의 (E)-2'-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 연한 오렌지색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 498(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.63 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERSIL ODS.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥솔란으로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 101

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-메톡시벤젠설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.19 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-메톡시벤젠설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.115 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-메톡시벤젠설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 490(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.53 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 실시예 1, 파트 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.54 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 및 4-메톡시벤젠설포닐 클로라이드로 출발하여, 0.492 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-메톡시벤젠설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 531(M+H)$^{+}$.

(ii) 실시예 1, 파트 (iii)에 이어서, 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.482 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-메톡시벤젠설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.194 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(4-메톡시벤젠설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 574(M+H)$^{+}$.

실시예 102

(E,E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐-2'-[(2-페닐비닐)설포닐]발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.245 g의 (E,E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐-2'-[(2-페닐비닐)설포닐]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.086 g의 (E,E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐-2'-[(2-페닐비닐)설포닐]발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 562(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.94 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-2'-페닐하이드라지드 및 트랜스-베타-스티렌설포닐 클로라이드로부터 출발하여, 실시예 1, 파트 (ii) 및 (iii)에 이어서, 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 103

(E)-2'-푸르푸랄-2(R)-[1(S)-(하이드록시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.071 g의 (E)-2'-푸르푸랄-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.042 g의 (E)-2'-푸르푸랄-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 478(M+H)$^+$.

HPLC: 50% CH_3CN/물을 사용한 등량 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 3.82 분. 컬럼 유형: 워터스(Waters) 대칭 10 ㎝, C_{18}, 0.46 ㎝ 내경.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 및 2-푸르알데하이드로 출발하여, 실시예 45, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 104

(E)-2'-에틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.136 g의 (E)-2'-에틸-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.087 g의 (E)-2'-에틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 426(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 20% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 80% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 14.12 분. 용매 A: 100% 0.05 M 트리에틸암모늄 포스페이트 완충액, pH 2.5(TEAP); 용매 B: 80% CH_3CN/(TEAP). 컬럼 유형: 워터스 대칭 10 ㎝, 0.46 ㎝ 내경.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 에틸 요오다이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 105

(E)-2'-(2,6-디클로로벤질)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.09 g의 (E)-2'-(2,6-디클로로벤질)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.05 g의 (E)-2'-(2,6-디클로로벤질)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 556/558(M+H)$^+$.

HPLC: 7 분에 걸쳐 30% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 7.30 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.1% TFA. 컬럼 유형: HYPERSIL ODS.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2,6-디클로로벤질 브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 106

(E)-2'-(사이클로펜틸메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.04 g의 (E)-2'-(사이클로펜틸메틸)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.041 g의 (E)-2'-(사이클로펜틸메틸)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: $480(M+H)^+$.

HPLC: 60% CH_3CN/TEAP를 사용하는 등량 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 3.25 분. 컬럼 유형: 워터스 대칭 10 ㎝, C_{18}, 0.46 ㎝ 내경.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 사이클로펜틸메틸 메탄설포네이트로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 107

2(R)-[2-(2-벤조푸라닐)-1(S)-(하이드록시카바모일)에틸-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.066 g의 2(R)-[2-(2-벤조푸라닐)-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.015 g의 2(R)-[2-(2-벤조푸라닐)-1(S)-(하이드록시카바모일)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: $468(M+H)^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 98% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.34 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 1.14 g의 60% 수화나트륨을 질소 대기하에서 150 ㎖의 무수, 빙냉 디메틸포름아미드 중의 1,2-디벤질 1-3급-부틸-4-메틸-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 12.35 g의 교반된 용액에 가하였다. 혼합물을 빙결 온도에서 30 분간 교반하고 실온에서 1.5 시간동안 더 교반하였다. 혼합물을 다시 빙결 온도로 냉각한 후 5.78 g의 2-브로모메틸벤조푸란을 가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 복귀시키고 밤새 교반하였다. 이어서, 용액을 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 및 5% 시트르산 용액에 분배시켰다. 에틸 아세테이트 용액을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 용출에 헥산/에테르(9:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래

시 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 14.64 g의 1,2-디벤질 1-3급-부틸-1-(2-벤조푸라닐)메틸-4-메틸-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트를 무색 오일 형태로 수득하였다.

(ii) 14.64 g의 1,2-디벤질 1-3급-부틸-1-(2-벤조푸라닐)메틸-4-메틸-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트를 150 ㎖의 에탄올 중에서 증류시키고, 물 55 ㎖ 중의 수산화나트륨 9.8 g의 용액을 가하였다. 혼합물을 24 시간동안 가열 환류시킨 후 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 400 ㎖의 물에 용해시키고, 4 M 황산 용액을 가하여 pH를 3으로 조정하였다. 수용액을 400 ㎖의 에틸 아세테이트로 추출한 후 추출물을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척하고 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를 3.8 ㎖의 트리에틸아민을 함유하는 톨루엔 150 ㎖에 용해시켰다. 혼합물을 2 시간동안 가열 환류시키고, 냉각하고, 5% 시트르산 용액, 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척하였다. 무수 황산 마그네슘 상에서 건조한 후, 용매를 증발시키고, 잔사를 50 ㎖의 헥산에 용해시키고 2.43 g의 사이클로헥산으로 처리하였다. 혼합물을 냉장고에서 2 시간동안 유지시킨 후, 생성된 백색 고체를 여과시키고 헥산으로 세척하였다. 고체를 150 ㎖의 에틸 아세테이트에 현탁시키고 2개의 50 ㎖ 분량의 2M 황산과 함께 진탕시켰다. 에틸 아세테이트 용액을 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속하여 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 3.701 g의 4-3급-부틸 수소 3(S)-(2-벤조푸라닐)메틸-2(R)-이소부틸숙시네이트를 연황색 고무 형태로 수득하였다.

(iii) 4-3급-부틸 수소 3(S)-(2-벤조푸라닐)메틸-2(R)-이소부틸숙시네이트로부터 출발하고 파트 (iii)에서 1-브로모-2-메탄프로판을 사용하여, 실시예 15, 파트 (i) 내지 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[2-(2-벤조푸라닐)-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 552(M+H)$^{+}$.

실시예 108

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(3-피리딜)메틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트

p-톨루엔설폰산 대신에 메탄설폰산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.2 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(3-피리딜)메틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.177 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(3-피리딜)메틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트를 오렌지색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 489(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 8.05 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 3-브로모메틸피리딘 하이드로브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 109

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(2-피리딜)에틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트

p-톨루엔설폰산 대신에 메탄설폰산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.176 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-피리딜)에틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.13 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-피리딜)에틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트를 연한 오렌지색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 503(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.97 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(R)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2-(2-브로모에틸)피리딘 하이드로브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 110

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(4-피리딜)에틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트

p-톨루엔설폰산 대신에 메탄설폰산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.146 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(4-피리딜)에틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.104 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2-(4-피리딜)에틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트를 연한 오렌지색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 503(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.74 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 4-(2-브로모에틸)피리딘 하이드로브로마이드로 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 111

2(R)-[3-사이클로헥실리덴-1(S)-(하이드록시카바모일)-프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.085 g의 2(R)-[3-사이클로헥실리덴-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.042 g의 2(R)-[3-사이클로헥실리덴-1(S)-(하이드록시카바모일)프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 446(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.20 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 사이클로헥실아민 염의 결정화 대신에 생성물을 용출에 헥산/에테르(4:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하는 것을 제외하고, 실시예 107, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1,2-디벤질 1-3급-부틸 4-메틸-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 및 (2-브로모에틸리덴)사이클로헥산으로 출발하여, 4-3급-부틸 수소 3(S)-[(2-사이클로헥실리덴)에틸]-2(R)-이소부틸숙시네이트를 연황색 고무의 형태로 수득하였다.

MS: 339(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 3(S)-[(2-사이클로헥실리덴)에틸]-2(R)-이소부틸숙시네이트 및 이소부틸하이드라진으로부터 출발하고, 트리플루오로아세트산 대신에 1,4-디옥산 중의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트를 사용하여 3급 부틸 에스테르를 탈보호시켜, 2(R)-[3-사이클로헥실리덴-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 황색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 530(M+H)$^+$.

실시예 112

2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일리덴)-1(S)-(하이드록시카바모일)프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.09 g의 2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일리덴)-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.046 g의 2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일리덴)-1(S)-(하이드록시카바모일)프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 448(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.22 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 사이클로헥실아민 염의 결정화 대신에 생성물을 용출에 헥산/에테르(4:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하는 것을 제외하고, 실시예 107, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1,2-디벤질 1-3급-부틸 4-메틸-1,1,2-2(R)-펜탄트리카복실레이트 및 4-(2-브로모에틸리덴)테트라하이드로-2H-피란으로 출발하여, 4-3급-부틸 수소 3(S)-[(테트라하이드로-2H-피란-4-일리덴)에틸]-2(R)-이소부틸숙시네이트를 연황색 고무의 형태로 수득하였다.

MS: 341(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 3(S)-[(테트라하이드로-2H-피란-4-일리덴)에틸]-2(R)-이소부틸숙시네이트 및 이소부틸하이드라진으로부터 출발하고 트리플루오로아세트산 대신에 1,4-디옥산 중의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트를 사용하여 3급 부틸 에스테르를 탈보호시켜, 2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일리덴)-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 532(M+H)$^+$.

실시예 113

2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1(S)-(하이드록시카바모일)-프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.14 g의 2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.083 g의 2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1(S)-(하이드록시카바모일)프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 450(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.15 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 10 ㎖ 메탄올 중의 4-3급-부틸 수소 3(S)-[(테트라하이드로-2H-피란-4-일리덴)에틸]-2(R)-이소부틸숙시네이트 0.397 g의 용액을 수소 대기하에서 0.196 g의 목탄상 10% 팔라듐 촉매의 존재하에 수소의 흡수가 더 이상 관찰되지 않을 때까지 진탕시켰다. 촉매를 여과시키고, 여액을 증발시켰다. 0.331 g의 4-3급-부틸 수소 3(S)-[(테트라하이드로-2H-피란-4일)에틸]-2(R)-이소부틸숙시네이트를 무색 고무의 형태로 수득하였다.

MS: 343(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 3(R)-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸-2(R)-이소부틸숙시네이트 및 이소부틸하이드라진으로부터 출발하여, 2(R)-[3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 534(M+H)$^+$.

실시예 114

2(R)-[3-사이클로헥실-1(S)-(하이드록시카바모일)-프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.145 g의 2(R)-[3-사이클로헥실-1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.093 g의 2(R)-[3-사이클로헥실-1(S)-(하이드록시카바모일)프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 448(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.82 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, 실시예 113, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 3(S)-(2-사이클로헥실리덴)에틸-2(R)-이소부틸숙시네이트로부터 출발하여 제조하였다.

실시예 115

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부티닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.189 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부티닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.098 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부티닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 452(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.42 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 실시예 107, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1,2-디벤질 1-3급-부틸-4-메틸-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 및 1-브로모-3-페닐-2-프로핀으로 출발하여, 2(R)-[1(S)-3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부티닐]-4-메틸발레르산을 연황색 고체의 형태로 수득하였다.

(ii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부티닐)-4-메틸발레르산 및 이소부틸하이드라진으로 출발하여, 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부티닐]- 2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 536(M+H)$^{+}$.

실시예 116

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-3-페녹시프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.23 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-3-페녹시프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.143 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-3-페녹시프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 크림같은 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 458(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.89 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 사이클로헥실아민 염의 결정화 대신에 생성물을 용출에 헥산/에테르(4:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하는 것을 제외하고, 실시예 107, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1,2-디벤질 1-3급-부틸 4-메틸-1,1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 및 (2-요오도에톡시)벤젠으로 출발하여, 4-3급-부틸 수소 3(S)-(2-페녹시)에틸-2(R)-이소부틸숙시네이트를 연황색 오일 형태로 수득하였다.

MS: 351(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-3급-부틸 수소 3(S)-(2-페녹시)에틸-2(R)-이소부틸숙시네이트 및 이소부틸하이드라진으로부터 출발하여, 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-3-페녹시프로필]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 542(M+H)$^+$.

실시예 117

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(3-메틸-3-옥세타닐)메틸]발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.34 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(3-메틸-3-옥세타닐)메틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.22 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(3-메틸-3-옥세타닐)메틸]발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 482(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.76 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, 실시예 45, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 및 3-메틸-3-옥세탄카복스알데하이드로부터 출발하여 제조하였다.

실시예 118

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.58 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.41 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 398(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.97 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 1, 파트 (i) 및 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-3-부테닐-4-메틸발레르산으로부터 출발하여, 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 482(M+H)$^+$.

실시예 119

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드

실시예 65의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.50 g의 2(R)-[1(S)-[(벤질옥시)카바모일]부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.36 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 400(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.14 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-[(벤질옥시)카바모일]부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 30 ㎖ 에탄올 중의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-3-부테닐]-4-메틸발레르산 3.0 g의 용액을 0.3 g의 탄소상 5% 팔라듐의 존재하에 4 시간동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 30 ㎖의 톨루엔에 용해시키고, 용매를 다시 증발시켰다. 상기 절차를 반복하여 2.83 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)부틸]-4-메틸발레르산을 무색 오일로서 수득하였다.

(ii) 실시예 1, 파트 (i) 및 실시예 65, 파트 (ii) 내지 (iv)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)부틸]-4-메틸발레르산으로부터 출발하여, 2(R)-[1(S)-[(벤질옥시)카바모일]부틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 490(M+H)$^+$.

실시예 120

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-프탈이미도발레르아미드

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.126 g의 (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-프탈이미도발레르아미드로부터 출발하여, 0.034 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-프탈이미도발레르아미드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 450(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.00 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-프탈이미도발레르아미드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 50 ㎖ 톨루엔 중의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 1.0 g 및 프탈산 무수물 0.41 g의 용액을 2 시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 용매를 증발시키고 에틸 아세테이트로 대체하였다. 에틸 아세테이트 용액을 2M 수성 염산, 5% 수성 탄산수소나트륨 및 이어서 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켜 0.60 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-프탈이미도발레르아미드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 443(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.44 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-프탈이미도발레르아미드로부터 출발하여, 0.13 g의 (E)-2(R)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-프탈이미도발레르아미드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 534(M+H)$^+$.

실시예 121

메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.27 g의 메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트로부터 출발하여, 0.19 g의 메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 434(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.08 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 0.50 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드 및 0.12 ㎖의 피리딘을 10 ㎖ 디클로로메탄에 용해시키고, 질소하에 0 ℃로 냉각시켰다. 0.12 ㎖의 메틸 클로로포르메이트 및 4-디메틸아미노피리딘의 결정 약간을 연속하여 가하고, 혼합물을 실온으로 가온시킨 후 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석한 후, 5% 탄산수소나트륨 수용액, 물, 2M 수성 염산 및 물로 연속하여 세척한 다음 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 0.54 g의 메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트를 백색 포움의 형태로 수득하였다.

MS: 475(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.54 g의 (E)-3-[2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트로부터 출발하여, 0.27 g의 메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 518(M+H)$^+$.

실시예 122

(E)-2'-사이클로헵틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르알데하이드 대신에 사이클로헵타논을 사용하는 것을 제외하고 실시예 45에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2'-사이클로헵틸-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 494(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.99 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 123

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2-네오펜틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르알데하이드 대신에 피발알데하이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 45에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2-네오펜틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 468(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.79 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 124

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(트리플루오로아세틸)-4-메틸발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르산 무수물 대신에 트리플루오로아세트산 무수물을 사용하는 것을 제외하고 실시예 59에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(트리플루오로아세틸)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 472(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.36 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 125

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸-2'-(2-페닐아세틸)발레로하이드라지드

단계 (i)에서 이소부티르산 무수물 대신에 페닐아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 59에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸-2'-(2-페닐아세틸)발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 494(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.03 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 126

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-N-(2-이소티아졸리디닐)-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.12 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-N-(2-이소티아졸리디닐)-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드로부터 출발하여, 0.03 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-N-(2-이소티아졸리디닐)-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 424(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.90 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-N-(2-이소티아졸리디닐)-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 1.85 g의 3-클로로프로필설포닐 클로라이드 및 0.85 g의 피리딘을 40 ㎖ 디클로로메탄 중의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레로하이드라지드 3.0 g의 용액에 가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 잔사를 디에틸 에테르로 연화시켰다. 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켜 1.92 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(3-클로로프로필설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 연황색 오일 형태로 수득하였다.

MS: 445(M+H-^{t}Bu)$^{+}$.

(ii) 1.59 g의 탄산칼륨을 50 ㎖ 무수 디메틸포름아미드 중의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(3-클로로프로필설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 1.92 g의 용액에 가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 용매를 증발시키고 잔사를 디에틸 에테르에 용해시키고 물로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켰다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(1:2)을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.93 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-N-(2-이소티아졸리디닐)-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드를 연황색 오일 형태로 수득하였다.

MS: 409(M+H-^{t}Bu)$^{+}$.

(iii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.90 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-N-(2-이소티아졸리디닐)-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드로부터 출발하여, 0.12 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-N-(2-이소티아졸리디닐)-4-메틸발레르아미드 S,S-디옥사이드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 508(M+H)$^+$.

실시예 127

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2-옥소-3-옥사졸리디닐)발레르아미드

단계 (i)에서 3-클로로프로필설포닐 클로라이드 대신에 2-브로모에틸 클로로포르메이트를 사용하는 것을 제외하고 실시예 126에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸-N-(2-옥소-3-옥사졸리디닐)발레르아미드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 390(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.79 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 128

2(S)-[1(RS)-(하이드록시카바모일)(페닐티오)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2.98 g의 2(S)-[1(RS)-(페닐티오)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 1.92 g의 2(S)-[1(RS)-(하이드록시카바모일)(페닐티오)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 446(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.36 및 12.64 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(S)-[1(RS)-(페닐티오)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 131, 파트 (v), 실시예 1, 파트 (iii) 및 실시예 2, 파트 (iii) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3.45 g의 2(S)-이소부틸-3(RS)-페닐티오부탄-1,4-다이오산-4-3급-부틸 에스테르(WO 97/42168 호에 기술된 바와 같이 제조됨)로부터 출발하여, 2.98 g의 2(S)-[1(RS)-(페닐티오)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 530(M+H)$^+$.

실시예 129

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-메틸펜틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.77 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-메틸펜틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.48 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-메틸펜틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 408(M+H)$^+$.

HPLC: 5 분동안 40% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 10 분에 걸쳐 80% 용매 B로 증가시키는 가속화 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 5.61 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERSIL 120A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-메틸펜틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 50 ㎖ 메탄올 중의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 1.5 g의 용액을 0.15 g의 탄소상 10% 팔라듐의 존재하에 6 시간동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시켜 1.5 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸펜틸]-2'-이소부틸-2-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 무색 오일의 형태로 수득하였다.

MS: 449(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 1, 파트 (iii) 및 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1.5 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸펜틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.77 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-메틸펜틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 492(M+H)$^+$.

실시예 130

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.25 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.16 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 406(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.59 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 20 ㎖ 1,4-디옥산 중의, 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 1.5 g, 트리에틸아민 0.51 g 및 트리메틸실릴 트리플레이트 0.93 g의 용액을 질소 대기하에서 4 시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키

고, 2M 수성 염산, 물 및 염수로 세척하였다. 이어서, 에틸 아세테이트 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 1.31 g의 2(R)-[1(S)-(카복시)-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 황색 포움의 형태로 수득하였다.

MS: 391(M+H)$^{+}$.

(ii) 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1.31 g의 2(R)-[1(S)-(카복시)-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.25 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-메틸-3-펜테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 연황색 포움의 형태로 수득하였다.

MS: 490(M+H)$^{+}$.

실시예 131

2(R)-[(S)-(벤질옥시)-(하이드록시카바모일)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.12 g의 2(R)-[(S)-(벤질옥시)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.07 g의 2(R)-[(S)-(벤질옥시)-(하이드록시카바모일)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 444(M+H)$^{+}$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 98% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.86 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[(S)-(벤질옥시)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 4.48 g의 3(R)-카복시-2(S)-하이드록시-5-메틸헥사노산을 10 ㎖ 트리플루오로아세트산 무수물 중에서 질소하에 1.5 시간동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 20 ㎖의 무수 메탄올에 용해시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 5.3 g의 메틸 3(R)-카복시-2(S)-하이드록시-5-메틸헥사노에이트를 오렌지색 오일의 형태로 수득하였다.

(ii) 2.1 ㎖의 알릴 브로마이드를 30 ㎖ 디메틸포름아미드 중의 메틸 3(R)-카복시-2(S)-하이드록시-5-메틸헥사노에이트 4.52 g 및 탄산세슘 7.9 g의 용액에 가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 2M 수성 염산으로 세척하였다. 이어서, 디클로로메탄 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(1:9, 2:8로 증가됨)을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 2.88 g의 메틸 3(R)-(알릴옥시카보닐)-2(S)-하이드록시-5-메틸헥사노에이트를 연황색 오일 형태로 수득하였다.

(iii) 0.51 g의 산화은(I) 및 0.33 ㎖의 벤질 브로마이드를 5 ㎖ 디메틸포름아미드 중의 메틸 3(R)-(알릴옥시카보닐)-2(S)-하이드록시-5-메틸헥사노에이트 0.27 g의 용액에 가하였다. 혼합물을 24 시간동안 교반한 후, 0.36 g의 탄산세슘을 가하고 3 시간동안 교반을 지속하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고 여과시켰다. 이어서 여액을 5% 수성 시트르산, 물, 5% 수성 탄산수소나트륨, 물 및 염수로 연속하여 세척하였다. 디에틸 에테르 상을 무수 황산 마그

네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 용출에 에틸 아세테이트/헥산(1:19)을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.16 g의 메틸 3(R)-(알릴옥시카보닐)-2(S)-벤질옥시-5-메틸헥사노에이트를 투명한 오일의 형태로 수득하였다.

(iv) 0.39 ㎖의 모르폴린 및 0.05 g의 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(O)을 질소 대기하에서 5 ㎖ 테트라하이드로푸란 중의 메틸 3(R)-(알릴옥시카보닐)-2(S)-벤질옥시-5-메틸헥사노에이트 0.15 g의 교반된 용액에 가하였다. 혼합물을 0.5 시간동안 교반한 후 용매를 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 2M 수성 염산 및 물로 연속하여 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 디에틸 에테르에 용해시키고 여과하였다. 디에틸 에테르 용액을 증발시켜 0.16 g의 메틸-3(R)-카복시-2(S)-벤질옥시-5-메틸헥사노에이트를 황색 오일의 형태로 수득하였다.

(v) 페닐하이드라진 대신 이소부틸하이드라진을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1, 파트 (i), 및 파트 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.43 g의 메틸-3(R)-카복시-2(S)-벤질옥시-5-메틸헥사노에이트로 출발하여, 0.34 g의 2(R)-[(S)-(벤질옥시)-(메톡시카보닐)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 황색 오일의 형태로 수득하였다.

MS: 443$(M+H)^+$.

(vi) 톨루엔 중의 트리메틸알루미늄의 2M 용액 0.530 ㎖를 0 ℃에서 질소 대기하에 5 ㎖ 무수 톨루엔 중의 O-(테트라하이드로-2H-피란-2(RS)-일)하이드록실아민 0.124 g의 용액에 가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 0.5 시간동안 교반한 후 0.335 g의 2(R)-[(S)-(벤질옥시)-(메톡시카보닐)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 한 분량으로 가하였다. 이어서, 혼합물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 2M 수성 염산 및 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 연속하여 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔사를 헥산/디에틸 에테르(2:1)로 연화시켜 0.119 g의 2(R)-[(S)-(벤질옥시)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 528$(M+H)^+$.

실시예 132

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-2-페닐에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 65의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.063 g의 2(R)-[1(S)-(벤질옥시카바모일)-2-페닐에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.014 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-2-페닐에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 428$(M+H)^+$.

HPLC: 10 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 2 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 7.55 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: H_2O/90% CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: DYNAMAX 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-[(벤질옥시카바모일)-2-페닐에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 단계 (i)에서 신나밀 브로마이드 대신 벤질 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고 실시예 2, 파트 (i) 및 (ii)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-2-페닐에틸]-4-메틸발레르산을 투명한 오일의 형태로 수득하였다.

MS: 321(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 131, 파트 (v) 및 실시예 65 파트 (iii) 및 (iv)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1.49 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-2-페닐에틸]-4-메틸발레르산으로부터, 0.063 g의 2(R)-[1(S)-(벤질옥시-카바모일)-2-페닐에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 518(M+H)$^+$.

실시예 133

2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-2-(페닐티오)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.315 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-(페닐티오)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.116 g의 2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-2-(페닐티오)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 460(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.95 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-(페닐티오)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

(i) 7.8 ㎖의 피페리딘 및 20 ㎖의 40% 포름알데하이드 수용액을 80 ㎖ 이소프로필 알콜 중의 1-3급-부틸 이수소 4-메틸-1(RS),1,2(R)-펜탄트리카복실레이트 6.0 g의 용액에 가하고, 혼합물을 질소 대기하에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트 상을 1M 수성 염산, 따뜻한 물 및 염수로 연속하여 세척하고, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조하였다. 용매를 증발시켜 3.94 g의 2(R)-[1-(3급-부톡시카보닐)비닐]-4-메틸발레르산을 투명한 오일의 형태로 수득하였다.

(ii) 실시예 131, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3.4 g의 2(R)-[1-(3급-부톡시카보닐)비닐]-4-메틸발레르산으로 출발하여, 3.57 g의 2(R)-[1-(3급-부톡시카보닐)비닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 투명한 오일의 형태로 수득하였다.

(iii) 0.183 g의 티오페놀 및 0.356 ㎖의 트리에틸아민을 20 ㎖ 톨루엔 중의 2(R)-[1-(3급-부톡시카보닐)비닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 0.500 g의 용액에 가하고, 질소 대기하에서 48 시간동안 교반을 지속하였다. 0.183 ㎖의 티오페놀을 혼합물에 추가로 가하고 60 ℃에서 48 시간동안 교반을 계속하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 1M 수성 염산, 1M 수성 수산화 나트륨 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기 상을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 헥산으로 연화시켜 0.307 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-2-(페닐티오)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 501(M+H)$^+$.

(iv) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.307 g의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-2-(페닐티오)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로 출발하여, 0.315 g의 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-2-(페닐티오)에틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 544(M+H)$^+$.

실시예 134

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(1-나프틸)-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.240 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(1-나프틸)-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.155 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(1-나프틸)-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 504(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 13.19 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(1-나프틸)-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는 다음과 같이 제조하였다:

실시예 118에 기술된 바와 같이 제조한 2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드 0.500 g, 0.449 g의 1-브로모-나프탈렌, 0.219 g의 트리에틸아민, 0.012 g의 팔라듐(II) 아세테이트 및 0.033 g의 트리-o-톨릴포스핀을 5 ㎖의 디메틸포름아미드에 용해시키고 100 ℃에서 24 시간동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 및 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2 회 추출한 후 유기 상을 합하여 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 용출에 디클로로메탄/메탄올(9.5/0.5)을 사용하여 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 잔사를 정제하였다. 0.260 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-(1-나프틸)-3-부테닐)]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 504(M+H)$^+$.

실시예 135

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(5-피리미디닐)-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

1-브로모나프탈렌 대신 5-브로모피리미딘을 사용하는 것을 제외하고 실시예 134에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-(5-피리미디닐)-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 456(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.89 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

실시예 136

2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)(하이드록시카바모일)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)(하이드록시카바모일)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-3-펜테노하이드라지드

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-3-펜테노하이드라지드의 혼합물 0.357 g으로부터 출발하여, 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)(하이드록시카바모일)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드(화합물 A) 및 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)(하이드록시카바모일)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-3-펜테노하이드라지드(화합물 B)의 혼합물 0.219 g을 백색 고체의 형태로 수득하였다. 이어서, 하기에 나타낸 구배 용출 방법을 이용하여, 21.4 x 50 ㎜의 직경을 갖는 DYNAMAX 5 ㎛ C18 300A 컬럼 상에서 예비 고성능 액체 크로마토그래피로 화합물을 분리하였다:

화합물 A: MS: 405(M+H)$^+$. HPLC: 15 분동안 용매 B를 이용한 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 11.00 분.

화합물 B: MS: 403(M+H)$^+$. HPLC: 화합물 A에 대해 기술한 바와 같은 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 10.77 분.

출발 물질로 사용된 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-3-펜테노하이드라지드의 혼합물은 다음과 같이 제조하였다.

(i) 실시예 131, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1.1 g의 2(S)-사이클로펜틸-3(R)-(2-메틸알릴)숙신산 4-벤질 에스테르(WO 97/19503 호에 기술된 바와 같이 제조됨)로부터 출발하여, 1.14 g의 2(R)-[(S)-(벤질옥시카보닐)(사이클로펜틸)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-4-펜테노하이드라지드를 백색 포움의 형태로 수득하였으며, 상기 포움은 헥산으로부터 재결정화될 수 있다.

(ii) 10 ㎖ 에탄올 중의 2(R)-[(S)-(벤질옥시카보닐)(사이클로펜틸)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-4-펜테노하이드라지드 1.14 g의 용액을 0.05 g의 탄소상 10% 팔라듐의 존재하에 48 시간동안 수소화시켰다. 여과에 의해 촉매를 제거하고 용매를 증발시켜 2(R)-[(S)-(카복시)(사이클로펜틸)메틸]-2'-이소부 틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2(R)-[(S)-(카복시)(사이클로펜틸)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-3-펜테노하이드라지드의 혼합물 0.91 g을 백색 포움 형태로 수득하였다.

(iii) 실시예 2, 파트 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 2(R)-[(S)-(카복시)(사이클로펜틸)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2(R)-[(S) -(카복시)(사이클로펜틸)메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-3-펜테노하이드라지드의 혼합물 0.91 g으로부터 출발하여, 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

및 2(R)-[(S)-(사이클로펜틸)[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]메틸]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-3-펜테노하이드라지드의 혼합물 0.357 g을 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 512(M+Na)$^+$ 및 510(M+Na)$^+$.

실시예 137

실시예 45의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-[2-(1-이미다졸릴)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-[2-(1-이미다졸릴)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 메탄설폰산을 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 492(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.84 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질로 사용된 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-[2-(1-이미다졸릴)에틸]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드는, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 (E)-2(R)-[(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여 1-(2-브로모에틸)이미다졸과의 반응에 의해 제조하였다.

실시예 138

(Z)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드

실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.075 g의 (Z)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.047 g의 (Z)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 454(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.19 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

(i) 10 ㎖ 피리딘 중의 2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부티닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드 0.1 g의 용액을 수소 대기에서 황산바륨 상 5% 팔라듐 촉매의 존재하에 진탕시켰다. 45 분 후에, 촉매를 여과시키고 피리딘을 증발시켰다. 잔사를 톨루엔으로부터 3회 더 증발시켜 0.1 g의 (Z)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드를 밀짚 색의 고체 형태로 수득하였다.

MS: 417(M+H)$^+$.

(ii) 실시예 2, 파트 (iv) 및 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로, (Z)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-4-메틸발레로하이드라지드로부터, 0.075 g의 (Z)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드를 백색 고체의 형태로 수득하였다.

MS: 538(M+H)$^+$.

실시예 139

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-피리딜)메틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트

p-톨루엔설폰산 대신 메탄설폰산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.266 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-피리딜)메틸]발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.24 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[(2-피리딜)메틸]발레로하이드라지드 메탄설포네이트를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 489(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 9.95 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드 및 2-브로모메틸피리딘 하이드로브로마이드로부터 출발하여, 실시예 15, 파트 (iii)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 140

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2,6-디메틸-4-피리미디닐)발레로하이드라지드 메탄설포네이트

p-톨루엔설폰산 대신 메탄설폰산을 사용하는 것을 제외하고 실시예 2의 첫 번째 단락에 기술된 바와 유사한 방법으로, 0.049 g의 (E)-2(R)-[1(S)-[(테트라하이드로-2(RS)-피라닐옥시)카바모일]-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2,6-디메틸-4-피리미디닐)발레로하이드라지드로부터 출발하여, 0.039 g의 (E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2,6-디메틸-4-피리미디닐)발레로하이드라지드 메탄설포네이트를 회색 고체 형태로 수득하였다.

MS: 504(M+H)$^+$.

HPLC: 15 분에 걸쳐 5% 용매 B를 함유하는 용매 A에서 95% 용매 B로 증가시키는 구배 용출; 1 ㎖/분의 유량. 체류 시간: 12.00 분. 용매 A: H_2O/0.1% TFA; 용매 B: CH_3CN/0.085% TFA. 컬럼 유형: HYPERPEP 300A.

출발 물질은, (E)-2(R)-[1(S)-(3급-부톡시카보닐)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레르산 및 2,4-디메틸-6-하이드라지노피리미딘으로부터 출발하여, 실시예 2, 파트 (iii) 내지 (v)에 기술된 바와 유사한 방법으로 제조하였다.
하기 실시예는 본 발명에 의해 제공되는 하이드라진 유도체를 함유하는 전형적인 약학 제제를 예시한다.

실시예 A

하기 성분들을 함유하는 정제를 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

[표 2]

성분	정제당 양(㎎)
하이드라진 유도체	10.0
락토즈	125.0
옥수수 전분	75.0
활석	4.0
마그네슘 스테아레이트	1.0
총 중량	215.0

실시예 B

하기 성분들을 함유하는 캡슐을 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

[표 3]

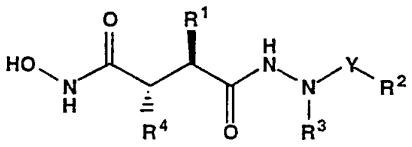
성분	캡슐당 양(㎎)
하이드라진 유도체	10.0
락토즈	165.0
옥수수 전분	20.0
활석	5.0
캡슐 충전 중량	200.0

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 그의 라세미체, 부분입체이성질체 혼합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

Y는 CO 또는 SO_2를 의미하고;

R^1은 (C_1-C_7) 알킬, (C_2-C_7) 알케닐, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬-(C_1-C_7) 알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_7) 알킬을 의미하고;

R^2는 Y가 SO_2를 의미하는 경우에는 (C_1-C_7) 알킬, 할로-(C_1-C_7) 알킬, 아릴-(C_1-C_7) 알킬, 아릴-(C_2-C_7) 알케닐 또는 아릴을 의미하고; Y가 CO를 의미하는 경우에는 (C_1-C_7) 알킬, 할로-(C_1-C_7) 알킬, (C_1-C_7) 알콕시, (C_1-C_7) 알콕시카보닐, 아실, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 아릴, 아릴-(C_1-C_7) 알킬, 아릴-(C_1-C_7) 알콕시 또는 N R^5 R^6를 의미하며,

R^3는 수소; 시아노, 아미노, 하이드록시, (C_1-C_7) 알콕시, (C_1-C_7) 알콕시카보닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴카보닐로 치환되거나 비치환된 (C_1-C_7) 알킬; (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬-(C_1-C_7) 알킬, 아릴-(C_1-C_7) 알킬, 아릴-(C_2-C_7) 알케닐, 아릴 또는 헤테로사이클릴이거나, 또는

R^2 및 R^3는 함께 5-, 6- 또는 7-원 환형 아미드, 환형 이미드, 환형 설폰아미드 또는 환형 우레탄 그룹의 잔기를 형성하고;

R^4는 (C_1-C_7) 알킬, (C_2-C_7) 알케닐, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬-(C_1-C_7) 알킬 또는 일반식 X-아릴, X-헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_{1-2}-CH=CR^7R^8$의 그룹을 의미하며;

X는 스페이서(spacer) 그룹을 의미하고;

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_7) 알킬 또는 아릴-(C_1-C_7) 알킬을 의미하고;

R^7 및 R^8는 함께 하나의 메틸렌 그룹이 이종 원자에 의해 치환되거나 비치환된 (C_2-C_7) 알킬렌 그룹을 나타낸다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

Y가 CO 또는 SO_2를 의미하고; R^1이 (C_1-C_7) 알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬-(C_1-C_7) 알킬, 아릴 또는 아릴-(C_1-C_7) 알킬을 의미하고; R^2가, Y가 SO_2를 의미하는 경우에는 (C_1-C_7) 알킬, 아릴-(C_1-C_7) 알킬 또는 아릴을 의미하고, Y가 CO를 의미하는 경우에는 (C_1-C_7) 알킬, (C_1-C_7) 알콕시, (C_3-C_7) 사이클로알킬, 아릴-(C_1-C_7) 알콕시 또는 NR^5R^6를 의미하며, R^3가 수소; 시아노, 아미노 또는 프탈이미도로 치환되거나 비치환된 (C_1-C_7) 알킬; (C_2-C_7) 알케닐, (C_2-C_7) 알키닐, (C_3-C_7) 사이클로알킬, (C_3-C_7) 사이클로알킬-(C_1-C_7) 알킬, 아릴-(C_1-C_7) 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 의미하거나, 또는 R^2 및 R^3가 함께 5-, 6- 또는 7-원 환형 아미드, 환형 이미드 또는 환형 설폰아미드 그룹의 잔기를 형성하고; R^4가 프탈이미도-(C_1-C_7) 알킬 또는 일반식 X-아릴 또는 X-헤테로아릴의 그룹을 의미하며; X가 스페이서 그룹을 의미하고; 헤테로아릴이 C-결합되며; R^5 및 R^6가 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_7) 알킬 또는 아릴-(C_1-C_7) 알킬을 의미하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

Y가 CO를 의미하고 R^2가 (C_1-C_7) 알콕시를 의미하거나, 또는 Y가 SO_2를 의미하고 R^2가 (C_1-C_7) 알킬을 의미하는 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

Y가 CO를 의미하고, R^2가 메톡시를 의미하는 화합물.

청구항 5.

제 3 항에 있어서,

Y가 SO_2를 의미하고, R^2가 메틸을 의미하는 화합물.

청구항 6.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 이 (C_1-C_7) 알킬을 의미하는 화합물.

청구항 7.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^1 이 이소부틸을 의미하는 화합물.

청구항 8.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^3 가 (C_1-C_7) 알킬, (C_2-C_7) 알케닐, 아릴-(C_1-C_7) 알킬 또는 아릴을 의미하는 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

R^3 가 이소부틸, 2-메틸부틸, 2-메틸알릴, 비치환된 벤질 또는 비치환된 페닐을 의미하는 화합물.

청구항 10.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

X가 일반식 $-(CH_2)_{1-5}-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2NHCO-$, $-(CH_2)_{1또는2}NHCONH-$, $-(CH_2)_{1-5}-S-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-(CH_2)_{1-5}-O-$, $-O-(CH_2)_{1-5}-$ 또는 $-S-$ 의 그룹인 화합물.

청구항 11.

제 10 항에 있어서,

X가 일반식 $-(CH_2)_{1-5}-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2NHCO-$, $-(CH_2)_{1또는2}NHCONH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2NHSO_2-$ 또는 $-CH_2NHCH_2-$ 의 그룹인 화합물.

청구항 12.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^4 가 일반식 X-아릴의 그룹을 의미하는 화합물.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

X가 일반식 $-CH_2-CH=CH-$ 의 그룹을 의미하고, 아릴이 비치환된 페닐을 의미하는 화합물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-이소부틸-2'-(메탄설포닐)-4-메틸발레로하이드라지드,

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-페닐발레로하이드라지드,

(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-[2(S)-메틸부틸]발레로하이드라지드,

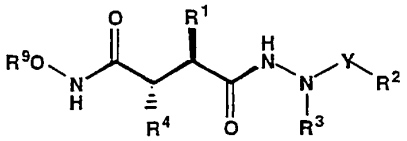
(E)-2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-2'-(메탄설포닐)-4-메틸-2'-(2-메틸알릴)발레로하이드라지드 및

메틸 (E)-3-[2(R)-[1(S)-(하이드록시카바모일)-4-페닐-3-부테닐]-4-메틸발레릴]-2-이소부틸카바제이트.

청구항 15.

하기 화학식 II의 화합물:

화학식 II



상기 식에서,

Y, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제 1 항에 나타낸 의미를 가지며,

R^9는 보호 그룹을 의미한다.

청구항 16.

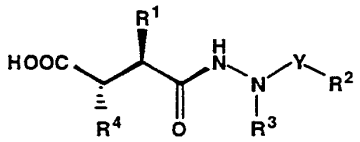
제 15 항에 있어서,

R^9가 테트라하이드로피라닐, 4-메톡시벤질, 벤질 또는 트리(C_1-C_7 알킬)실릴을 의미하는 화합물.

청구항 17.

하기 화학식 IX의 카복실산:

화학식 IX



상기 식에서,

Y, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제 1 항에 나타낸 의미를 갖는다.

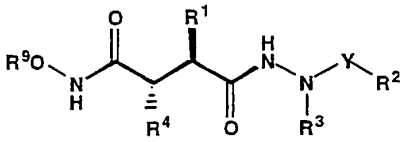
청구항 18.

삭제

청구항 19.

하기 화학식 II의 화합물을 탈보호시키고, 경우에 따라, 수득된 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시킴을 포함하는, 제 1 항 또는 제 2 항에 따르는 화합물을 제조하는 방법:

화학식 II



상기 식에서,

Y, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 제 1 항에 나타낸 의미를 가지며,

R^9는 보호 그룹을 의미한다.

청구항 20.

삭제

청구항 21.

제 1 항 또는 제 2 항에 따르는 화합물 및 치료적으로 불활성인 담체 물질을 함유하는, 염증, 발열, 출혈, 패혈증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증 또는 건선을 치료하기 위한 약제.

청구항 22.

제 1 항 또는 제 2 항에 따르는 화합물을 치료적으로 불활성인 담체 물질, 및 경우에 따라, 하나 이상의 추가의 치료 활성 물질과 함께 생약 투여형으로 제조함을 포함하는, 염증, 발열, 출혈, 패혈증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증 또는 건선을 치료하기 위한 약제의 제조 방법.

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제